



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

ΠΑΝΕΠ.ΕΤΟΣ 2009-10

**Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΠΟΛΙΝΩΣΗΣ
ΤΗΣ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΕΣΩ ΣΠΕΡΜΑΤΙΚΗΣ ΦΛΕΒΑΣ
ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ
ΥΠΟΓΟΝΙΜΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΗ
ΑΡΙΣΤΕΡΗ ΚΙΡΣΟΚΗΛΗ**

ΠΕΤΡΟΣ Γ.ΣΟΥΝΤΟΥΛΙΔΗΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2010

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)»

Ημερομηνία αίτησης του κ. Σουντουλίδη Πέτρου: 8-3-2002

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 481^α/25-6-2002

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Σοφικίτης Νικόλαος Καθηγητής Ουρολογίας

Μέλη

Εφραιμίδης Σταύρος Καθηγητής Ακτινολογίας

Παρασκευαΐδης Ευάγγελος Αναπληρωτής Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 18-6-2003

«Ο ρόλος της απολίνωσης της αριστερής έσω σπερματικής φλέβας στη θεραπευτική αντιμετώπιση υπογόνιμων ασθενών με υποκλινική αριστερή κισσοκήλη»

ΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ : 680^α/2-3-2010

1. Γεωργίου Ιωάννης Καθηγητής Ιατρικής Γενετικής και Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής της Μαιευτικής-Γυναικολογίας
2. Εφραιμίδης Σταύρος Ομότιμος Καθηγητής Παν/μίου Ιωαννίνων
3. Μαυρίδης Ανέστης Καθηγητής Μικροβιολογίας Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων
4. Παρασκευαΐδης Ευάγγελος Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων
5. Σοφικίτης Νικόλαος Καθηγητής Ουρολογίας Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων
6. Ζηκόπουλος Κωνσταντίνος Αναπληρωτής Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων
7. Δαλκαλίτσης Νικόλαος Αναπληρωτής Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 18-3-2010

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

Γουδέβενος Ιωάννης

Καθηγητής Παθολογίας-Καρδιολογίας

Η Γραμματέας της Σχολής

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΣΒΕΝΤΖΟΥΡΗ-ΖΩΗ



στους γονείς μου,

στην Ειρήνη,

στην Πολίνα

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η γονιμότητα αποτελεί απαραίτητη και αναγκαία συνθήκη για τη διαίωνιση του ανθρώπινου είδους. Η μεγάλη σημασία της γονιμότητας, δηλαδή της ικανότητας προς γονιμοποίηση, αποδεικνύεται από το γεγονός ότι σε πολλές από τις θρησκείες των αρχαίων πολιτισμών η γονιμότητα είχε περίοπτη θέση στην λατρευτική πυραμίδα με τη μορφή συνήθως θεάς της γονιμότητας.

Η γονιμότητα στη σύγχρονη εποχή αποκτά ακόμη μεγαλύτερη αξία αν αναλογιστεί κανείς ότι η συνεχιζόμενη επίδραση των περιβαλλοντικών συνθηκών που εμείς δημιουργήσαμε στο ίδιο το γενετικό μας υλικό απειλεί άμεσα πλέον την γονιμοποιητική μας ικανότητα. Δεν αποτελεί υπερβολή να ισχυριστεί κανείς ότι συντελείται μια προϊούσα γονιδιακή μετάλλαξη στο ανθρώπινο γενετικό δυναμικό η οποία και έχει οδηγήσει στην μείωση της γονιμοποιητικής ικανότητας ιδιαίτερα του ανδρικού γενετικού υλικού, δηλαδή του σπέρματος. Το ανθρώπινο σπέρμα σταδιακά φθίνει τόσο σε ποσότητα όσο και σε ποιότητα όπως ξεκάθαρα φαίνεται εάν κανείς συγκρίνει τα αποτελέσματα αναλύσεων σπέρματος μέχρι και μερικές δεκαετίες πριν.

Η αναζήτηση, κατά συνέπεια, των αιτιών που θα εξηγούσαν γιατί ένα μεγάλο ποσοστό των ζευγαριών παραμένουν χωρίς παιδιά έχει στραφεί τις τελευταίες δεκαετίες προς παράγοντες που επηρεάζουν την ανδρική συνιστώσα της γονιμότητας, δηλαδή το σπέρμα. Στα πλαίσια της αναζήτησης αυτής εντάσσεται η μεγάλη, και εν πολλοίς συνεχιζόμενη συζήτηση, σχετικά με τον ρόλο της κίρσοκίλης στην παθοφυσιολογία της ανδρικής υπογονιμότητας. Παρά τη σχετική ασάφεια που ακόμη υπάρχει σχετικά με τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που συνδέουν την παρουσία της κίρσοκίλης με την εμφάνιση υπογονιμότητας, η πλειονότητα των ερευνητών έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι η κίρσοκίλη έχει προϊούσα βλαπτική επίδραση στο σπέρμα και ότι η χειρουργική της θεραπεία μπορεί να παρέμβει στην διόρθωση της ανδρικής υπογονιμότητας.

Η υπόθεση που μας οδήγησε στην μελέτη που έχετε στα χέρια σας ήταν να διερευνήσουμε εάν η αρνητική επίδραση της κίρσοκίλης στη γονιμοποιητική ικανότητα του άνδρα σχετίζεται με το μέγεθός της. Με άλλα

λόγια εάν οι μικρές, μη ψηλαφητές, υποκλινικές κισσοκήλες που διαγνώσκονται με τη βοήθεια του υπερήχου έχουν αρνητική επίδραση στην ποιότητα του σπέρματος. Ο μόνος τρόπος για να διερευνηθεί αυτή η υπόθεση με δεδομένη την έλλειψη δεικτών που θα μπορούσαν να μας υποδείξουν ποιές κισσοκήλες είναι κλινικά σημαντικές, δεν είναι άλλος από την χειρουργική διόρθωση των υποκλινικών αυτών κισσοκηλών. Η διεθνής βιβλιογραφία δεν είναι ξεκάθαρη σχετικά με την ένδειξη και την αποτελεσματικότητα της χειρουργικής αντιμετώπισης των υποκλινικών κισσοκηλών, η υποκλινική κισσοκήλη αποτελεί για πολλούς λόγους ένα διαγνωστικό και θεραπευτικό δίλημμα. Ευελπιστούμε ότι η παρούσα μελέτη θα δώσει περισσότερες απαντήσεις από τα ερωτηματικά που θα δημιουργήσει.

Σε αυτό το σημείο θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους όσους βοήθησαν με οποιοδήποτε τρόπο στη διάρκεια της πολυετούς αυτής προσπάθειας. Ευχαριστώ θερμά τον καθηγητή Ουρολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Νικόλαο Σοφικίτη, επιβλέποντα της διατριβής, για την ανάθεση αυτού του ιδιαίτερα ενδιαφέροντος θέματος, την καίρια καθοδήγησή του, τις πολύτιμες συμβουλές του και την υπομονή του σε όλη τη διάρκεια εκπόνησης της διατριβής. Ευχαριστώ θερμά τα υπόλοιπα δύο μέλη της τριμελούς επιτροπής της διατριβής, τους καθηγητές κ.κ Εφραιμίδη και Παρασκευαΐδη για την υποστήριξη που μου παρείχαν.

Ιδιαίτερα ευχαριστώ τον Διευθυντή της Ουρολογικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Βέροιας κ.Κωνσταντίνο Πασχαλίδη για την αμέριστη ηθική υποστήριξή του, την συναδελφικότητα και το ειλικρινές του ενδιαφέρον. Ευχαριστώ επίσης όλους τους συναδέλφους μου στη διάρκεια των ετών που βοήθησαν με οποιονδήποτε τρόπο στην ολοκλήρωση της διατριβής. Τέλος ευχαριστώ τους ίδιους τους ασθενείς που δέχτηκαν να πάρουν μέρος στη μελέτη και με τίμησαν με την εμπιστοσύνη τους σε ένα τόσο προσωπικό και ιδιαίτερο ζήτημα όπως η αντιμετώπιση της υπογονιμότητας.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	
1.1 Γεγονότα, υποθέσεις και ερωτήματα σχετικά με την κίρσοκήλη..	3
1.2 Ιστορική αναδρομή.....	4
1.3 Η αιμάτωση του όρχη σε σχέση με την κίρσοκήλη.....	5
1.4 Κλινική διάγνωση και ταξινόμηση της κίρσοκήλης.....	8
1.5 Επιδημιολογικά δεδομένα.....	9
1.6 Είναι η κίρσοκήλη μια ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη πάθηση;.....	12
2. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΙΡΣΟΚΗΛΗΣ.....	15
2.1 Κίρσοκήλη και όγκος του ορχικού παρεγχύματος.....	15
2.2 Κίρσοκήλη και διαταραχές της ενδοκρινούς λειτουργίας των όρχεων.....	16
2.3 Θεωρίες για την παθοφυσιολογία της κίρσοκήλης.....	17
2.4 Κίρσοκήλη και αντισπερματικά αντισώματα.....	20
2.5 Απόπτωση, σπερματογένεση και κίρσοκήλη.....	21
2.6 Οξειδωτικό stress, κίρσοκήλη και υπογονιμότητα.....	22
3. Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΚΙΡΣΟΚΗΛΗΣ ΣΤΗΝ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΣΠΕΡΜΑΤΟΣ.....	24
4. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΗΣ ΚΙΡΣΟΚΗΛΗΣ.....	27
4.1 Ποιά πρέπει να είναι η χειρουργική αντιμετώπιση σε αμφοτερόπλευρη κίρσοκήλη;	28
5. Η ΘΕΣΗ ΤΩΝ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΚΙΡΣΟΚΗΛΗΣ.....	31
5.1 Φλεβογραφία.....	31
5.2 Υπερηχογράφημα του οσχέου	33
5.2.1 Υπερηχογραφική διάγνωση αμφοτερόπλευρης κίρσοκήλης...	37
5.3 Θερμογραφία του οσχέου.....	37
5.4 Άλλες απεικονιστικές μέθοδοι.....	39

6. ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΚΙΡΣΟΚΗΛΗΣ.....	40
6.1 Χειρουργικές τεχνικές.....	40
6.2 Διαδερμικές τεχνικές επεμβατικής ακτινολογίας.....	47
6.3 Σύγκριση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των χειρουργικών τεχνικών.....	49
6.4 Μετεγχειρητική παρακολούθηση.....	52
7. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΗΣ ΚΙΡΣΟΚΗΛΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΔΡΙΚΗ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ.....	53
7.1 Επίδραση στα ποσοστά κύησης.....	53
7.2 Επίδραση στις παραμέτρους του σπέρματος.....	56
7.3 Προγνωστικές παράμετροι αποτελεσματικότητας της χειρουργικής επέμβασης για κίρσοκήλη.....	57
7.4 Σύγχρονα διλήμματα στη χειρουργική θεραπεία της κίρσοκήλης.....	61
7.5 Η θέση της χειρουργικής θεραπείας της κίρσοκήλης στην εποχή των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.....	65
8. ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΗ ΚΙΡΣΟΚΗΛΗ.....	68
8.1 Ορισμός της υποκλινικής κίρσοκήλης.....	68
8.2 Παθοφυσιολογία της υποκλινικής κίρσοκήλης σε σχέση με την ανδρική υπογονιμότητα.....	68
8.3 Επιδημιολογία της υποκλινικής κίρσοκήλης.....	70
8.4 Διάγνωση της υποκλινικής κίρσοκήλης.....	71
8.4.1 Υπερηχογραφικά κριτήρια για τη διάγνωση της υποκλινικής κίρσοκήλης.....	72
8.5 Ποιά θα πρέπει να είναι η αντιμετώπιση της υποκλινικής κίρσοκήλης;.....	78
8.5.1 Η υποκλινική κίρσοκήλη επηρεάζει τη γονιμότητα και η χειρουργική της αντιμετώπιση βελτιώνει τις πιθανότητες κύησης.....	81
8.5.2 Η υποκλινική κίρσοκήλη δεν είναι σημαντική για τη γονιμότητα και δεν πρέπει να αντιμετωπίζεται χειρουργικά.....	84
8.5.3 Η θέση της χειρουργικής θεραπείας σε ασθενείς με υποκλινική δεξιά κίρσοκήλη και ψηλαφητή αριστερή κίρσοκήλη...	90
9. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	91

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ	95
ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	96
- Περιγραφή της χειρουργικής επέμβασης.....	100
- Μετεγχειρητική παρακολούθηση	101
- Στατιστική επεξεργασία	101
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	102
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	109
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	115
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	117
SUMMARY	119
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	121

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Γεγονότα, υποθέσεις και ερωτήματα σχετικά με την κισσοκήλη

Είναι γεγονός ότι η κισσοκήλη, όπως ορίζεται η διάταση του φλεβικού δικτύου των έσω σπερματικών φλεβών στο όσχεο, αποτελεί το συχνότερο κλινικό εύρημα κατά την διερεύνηση της ανδρικής υπογονιμότητας. Υπάρχει αποδεδειγμένη συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας κλινικής-ψηλαφητής κισσοκήλης και της ανεύρεσης διαταραχών στις παραμέτρους του σπέρματος στην πλειονότητα των ανδρών με κισσοκήλη. Ακόμη η χειρουργική αποκατάσταση της κισσοκήλης έχει αποδειχθεί ότι αποκαθιστά σε κάποιο βαθμό την γονιμοποιητική ικανότητα του σπέρματος και αυξάνει τις πιθανότητες για αυτόματη σύλληψη σε ένα ποσοστό υπογόνιμων ζευγαριών όπου ο άνδρας έχει ψηλαφητή κισσοκήλη.

Διάφορες υποθέσεις έχουν προταθεί σχετικά με τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς μέσα από τους οποίους η κισσοκήλη επηρεάζει τα χαρακτηριστικά του σπέρματος με δεδομένο ότι ένα ποσοστό ανδρών με κισσοκήλη έχει φυσιολογικές εξετάσεις σπέρματος και παραμένει γόνιμο, ενώ σε άλλους άνδρες η χειρουργική αποκατάσταση της κισσοκήλης δεν συνοδεύεται από βελτίωση των παραμέτρων του σπέρματος. Ενδεχομένως η παρουσία της κισσοκήλης να αποτελεί έναν πρόσθετο άλλα όχι τον μοναδικά υπεύθυνο παράγοντα που οδηγεί στην ανδρική υπογονιμότητα.

Η συσχέτιση του μεγέθους της κισσοκήλης με τον βαθμό στον οποίο επηρεάζει την ποιότητα του σπέρματος αποτελεί ένα από τα ερωτηματικά που χρήζουν απάντησης. Στα πλαίσια αυτά έχει αναπτυχθεί φιλολογία σχετικά με το εάν η μη ψηλαφητή-υποκλινική κισσοκήλη αποτελεί αίτιο ανδρικής υπογονιμότητας και επομένως αν θα πρέπει να επιδιώκεται η απεικονιστική της διάγνωση καθώς και ποιές είναι οι ενδείξεις χειρουργικής αντιμετώπισης των υποκλινικών αυτών κισσοκηλών. Η παρούσα κλινική μελέτη φιλοδοξεί να ρίξει φως στο αντικείμενο της υποκλινικής κισσοκήλης και συγκεκριμένα στην αποτελεσματικότητα της χειρουργικής της θεραπείας.

1.2 Ιστορική αναδρομή

Η συσχέτιση της κισσοκήλης με την υπογονιμότητα έγινε από τον Κέλσιο ο οποίος παρατήρησε την συσχέτιση των διατεταμένων φλεβών του οσχέου με την παρουσία ατροφικών όρχεων (Kaufman and Nagler, 1986). Ωστόσο δεν ήταν πριν τον 16^ο αιώνα όταν η κισσοκήλη και η σχέση της με την ανδρική υπογονιμότητα αποτέλεσαν αντικείμενο μελέτης. Ο διάσημος χειρουργός της Αναγέννησης Ambroose Paré περιέγραψε την κισσοκήλη ως το αποτέλεσμα συγκέντρωσης «μελαγχολικού αίματος» στο όσχεο. Στα τέλη του 19^{ου} αιώνα ανανεώθηκε το ενδιαφέρον για την κισσοκήλη. Ο Βρετανός χειρουργός Barfield επισήμανε την συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας κισσοκήλης και των διαταραχών στην σπερματογένεση, ενώ οι πρώτες αναφορές σχετικά με βελτίωση των παραμέτρων του σπέρματος μετά την χειρουργική αποκατάσταση της κισσοκήλης ήρθαν από τους Barwell και Bennet στα τέλη του 19^{ου} αιώνα (Barwell, 1885).

Έκτοτε, σποραδικές αναφορές όπως αυτή των Macomber και Saunders το 1929 ενίσχυαν την θεωρία ότι η χειρουργική αποκατάσταση της κισσοκήλης μπορεί να αναστρέψει την ανδρική υπογονιμότητα (Macomber and Saunders 1929). Ωστόσο ήταν η αναφορά περιστατικού από τον χειρουργό από το Εδιμβούργο ονόματι Tulloch το 1952 που ανανέωσε το ενδιαφέρον στην μελέτη της κισσοκήλης. Ο Tulloch ανέφερε αποκατάσταση της σπερματογένεσης μετά από χειρουργική απολίνωση των σπερματικών φλεβών σε άνδρα με αμφοτερόπλευρη κισσοκήλη, αζωοσπερμία και αναστολή της σπερματογένεσης σε ορχική βιοψία. Ένα χρόνο μετά το χειρουργείο η σύζυγος του ασθενούς κατάφερε να συλλάβει (Tulloch, 1952). Η αναφορά αυτή του Tulloch ενίσχυσε την αντίληψη ότι η απολίνωση της έσω σπερματικής φλέβας αποτελεί την θεραπεία εκλογής για την αποκατάσταση της υπογονιμότητας που συνδέεται με τη παρουσία ψηλαφητής κισσοκήλης ενώ ταυτόχρονα αποτέλεσε το έναυσμα για περαιτέρω έρευνα πάνω στον ρόλο της κισσοκήλης στην ανδρική υπογονιμότητα.

Στη δεκαετία του '60 τεκμηριώθηκε η συσχέτιση της κισσοκήλης με συγκεκριμένες διαταραχές των παραμέτρων του σπέρματος. Ο MacLeod περιέγραψε τον, χαρακτηριστικό για την κισσοκήλη, συνδυασμό χαμηλού αριθμού και μειωμένης κινητικότητας των σπερματοζωαρίων σε συνδυασμό

με την ανεύρεση μεγάλου ποσοστού ανώμαλων μορφών ως «στρές μοτίβο» του σπέρματος. Καθιερώθηκε έτσι η μελέτη του σπέρματος σε ασθενείς με κλινική κισσοκήλη με έμφαση στον αριθμό, το ποσοστό κινητών σπερματοζωαρίων και την μορφολογία (MacLeod, 1965).

Την ίδια εποχή και σε ότι αφορά την παθοφυσιολογία της κισσοκήλης ενισχύθηκε η πίστη σε θεωρίες που ενοχοποιούσαν είτε την αύξηση της θερμοκρασίας του οσχέου (Βρετανική σχολή) είτε την τοξική επίδραση στον όρχη στεροειδών που παλινδρομούν από τη νεφρική φλέβα (Αμερικανική σχολή) στην αιτιολογία της σχετιζόμενης με την κισσοκήλη υπογονιμότητας. Η συζήτηση είχε επικεντρωθεί όχι τόσο στην αποτελεσματικότητα της χειρουργικής αποκατάστασης της κισσοκήλης όσο στην καταλληλότερη χειρουργική τεχνική (Templeton, 2003).

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες με την ανάδειξη της αποτελεσματικότητας των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής ο ρόλος και η χρησιμότητα της χειρουργικής αποκατάστασης της κισσοκήλης έχει τεθεί εκ νέου προς συζήτηση. Ταυτόχρονα η εισαγωγή στην θεραπευτική φαρέτρα νέων, περισσότερο αποτελεσματικών χειρουργικών τεχνικών όπως η μικροχειρουργική απολίνωση των σπερματικών φλεβών διέυρνε περαιτέρω τη συζήτηση σε ένα από τα πλέον αμφιλεγόμενα ζητήματα της σύγχρονης Ουρολογίας.

1.3 Η αιμάτωση του όρχη σε σχέση με την κισσοκήλη

Ο όρχης αιματώνεται κατά κύριο λόγο από την ορχική (ή έσω σπερματική) αρτηρία, η οποία εκφύεται από την αορτή κάτω από την έκφυση των νεφρικών αρτηριών. Στην αιμάτωση του όρχη επικουρούν κλάδοι από την εκφορητική και την έξω σπερματική αρτηρία ή αρτηρία του τόνου. Η εκφορητική αρτηρία αποτελεί κλάδο της έσω λαγόνιας αρτηρίας ή σπανιότερα της άνω κυστικής, ενώ η έξω σπερματική εκφύεται από την κάτω επιγάστριο και διανέμεται κυρίως στα περιβλήματα του όρχεως.

Στην πορεία της προς τον όρχη η ορχική αρτηρία διακλαδίζεται στην έσω ορχική αρτηρία, την κάτω ορχική αρτηρία καθώς και σε κλάδο προς την κεφαλή της επιδιδυμίδας. Το επίπεδο στο οποίο η ορχική αρτηρία δίνει αυτούς τους κλάδους διαφέρει, η διακλάδωση συμβαίνει μέσα στο βουβω-

νικό πόρο στο 31% με 88% των περιπτώσεων (Beck et al, 1992). Είναι κατά συνέπεια χρήσιμο να θυμάται κανείς κατά τη διάρκεια βουβωνικής κηροκηλεκτομής ότι στο ύψος του βουβωνικού πόρου ενδέχεται να συναντήσει δύο με τρεις κλάδους της ορχικής αρτηρίας (Hopps et al, 2003). Σε επίπεδο υψηλότερο του βουβωνικού πόρου έχει βρεθεί ωστόσο ότι στο 56-69% των περιπτώσεων απαντάται μονήρης ορχική αρτηρία και επίσης 3.6 λεμφικά αγγεία κατά μέσο όρο σε κάθε πλευρά (Beck et al, 1992).

Στο ύψος της κεφαλής της επιδιδυμίδας δημιουργείται ένα πλούσιο αναστοματικό δίκτυο της ορχικής αρτηρίας και των κλάδων της, γεγονός που αποτρέπει την διαταραχή στην αιμάτωση του όρχεως σε περιπτώσεις ακούσιας απολίνωσης της ορχικής αρτηρίας στη διάρκεια επέμβασης για κηροκλήλη (Parrott and Hewatt, 1995). Ανάλογο αρτηριακό αναστοματικό δίκτυο παρατηρείται στην ουρά της επιδιδυμίδας μεταξύ της ορχικής, κρεμαστηριακής, και της αρτηρίας του πόρου.

Οι κλάδοι της ορχικής αρτηρίας εισέρχονται στο μεσόρχιο και διακλαδίζονται περαιτέρω στον αγγειώδη χιτώνα του όρχη σε κλάδους που κατευθύνονται κυρίως προς τον κάτω πόλο του όρχη και το κατά δεύτερο λόγο για το πρόσθιο τμήμα του άνω πόλου. Για το λόγο αυτό και συνιστάται η λήψη ορχικής βιοψίας να γίνεται από την μέση ή πλάγια επιφάνεια του άνω πόλου όπου ο κίνδυνος αγγειακής κάκωσης είναι μικρότερος (Jarow, 1991).

Οι φλέβες του όρχη δημιουργούν διάφορα αναστοματικά κανάλια που περιβάλλουν την ορχική αρτηρία και αποτελούν το σπερματικό φλεβώδες πλέγμα (pampiniform plexus) το οποίο σχηματίζεται εντός του σπερματικού τόνου. Η διάταξη αυτή των φλεβών σε συνάφεια με την ορχική αρτηρία φυσιολογικά εξυπηρετεί την ανταλλαγή θερμότητας με αποτέλεσμα την μείωση της θερμοκρασίας του αίματος στην ορχική αρτηρία. Οι φλέβες του φλεβώδους πλέγματος συνενώνονται στο επίπεδο του βουβωνικού πόρου σε δύο ή τρία στελέχη και στη συνέχεια σε μονήρη έσω σπερματική φλέβα η οποία αποχετεύεται στην κάτω κοίλη φλέβα δεξιά και στη νεφρική φλέβα αριστερά.

Περιγράφεται επίσης και η φλέβα του σπερματικού πόρου (εκφορητική), η οποία καταλήγει και αυτή στο φλεβώδες πλέγμα. Η αριστερή έσω σπερματική είναι 8-10 εκ. μακρύτερη από τη δεξιά λόγω της χαμηλότερης

θέσης του αριστερού όρχεως στο όσχεο και της υψηλότερης κατάληξης της στην αριστερή νεφρική φλέβα. Επίσης η αριστερή έσω σπερματική φλέβα εισέρχεται κάθετα στην σύστοιχη νεφρική φλέβα, ενώ η δεξιά έσω σπερματική εκβάλλει υπό οξεία γωνία στην κάτω κοίλη φλέβα (Shafik et al, 1990).

Μελέτες έχουν αποδείξει την ύπαρξη δύο συστημάτων αναστομούμενων φλεβών, το επιπολής και το εν τω βάθει, τα οποία συντελούν στην αποχέτευση του αίματος από τον όρχη. Το επιπολής σύστημα περιλαμβάνει αναστομώσεις με τις οσχεϊκές φλέβες, τις έσω και έξω σπερματικές, τις κρεμαστήριες, τις φλέβες του οίακα, τις επιπολής επιγαστρίες, τις επιπολής περισπώμενες λαγόνιες, τις σαφηνείς και τις μηριαίες φλέβες. Διατεταμένες φλέβες του οίακα που αναστομώνονται με τις αντίθετές τους παρατηρούνται στο 48% των ανδρών, ενώ στο 74% διαπιστώνονται διατεταμένες έξω σπερματικές φλέβες. Στο εν τω βάθει σύστημα αναστομώνονται οι φλέβες του πέους, οι μηριαίες, ουρητηρικές, θυροειδικές, κολικές και οσφυϊκές φλέβες. Κλινική σημασία σε περιπτώσεις υποτροπής της κισσοκήλης μετά από χειρουργική θεραπεία έχουν επίσης οι αναστομώσεις μεταξύ της αριστερής και δεξιάς πλευράς, που παρατηρούνται μεταξύ των ουρητηρικών φλεβών, των σπερματικών, των οσχεϊκών, και των ιερών φλεβών, καθώς και αναστομώσεις μεταξύ της σαφηνούς φλέβας και του σπερματικού φλεβώδους πλέγματος (Coolsaet et al, 1980; Wishahi et al 1991; Beck et al, 1992).

Επιπλέον μελέτες έχουν δείξει ότι οι σπερματικές φλέβες κατά την πορεία τους μπορεί να διχάζονται στο ύψος του Ο4 σε μέσο και πλάγιο κλάδο. Ο πλάγιος κλάδος που ανευρίσκεται σε όλους τους άνδρες καταλήγει στην κάτω κοίλη ή στην νεφρική φλέβα και αναστομώνεται και με φλέβες της νεφρικής κάψας, ενώ ο μέσος αναστομώνεται με σύστοιχα ουρητηρικά στελέχη. Όλες αυτές οι πολλαπλές αναστομώσεις πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά το σχεδιασμό της επέμβασης αποκατάστασης κισσοκήλης, ιδίως σε περιπτώσεις υψηλής απολίνωσης πάνω από το επίπεδο του Ο4, καθώς αυξάνουν την πιθανότητα υποτροπής της κισσοκήλης (Wishahi, 1991).

Η ύπαρξη μόνο δεξιάς κισσοκήλης, παρότι σπάνια, εξηγείται από παραλλαγές στην ανατομική πορεία της σύστοιχης σπερματικής φλέβας. Έτσι, σε περιπτώσεις με αμιγή δεξιά κισσοκήλη που ερευνήθηκαν με ακτινοσκοπικές μεθόδους βρέθηκε ότι η δεξιά σπερματική εκβάλλει κατευθείαν στη

νεφρική φλέβα στο 7,5% των περιπτώσεων, στο 22,5% εκβάλλει με δύο στελέχη στη δεξιά νεφρική και στην κάτω κοίλη, και στο 70% εκβάλλει στην κάτω κοίλη παρουσιάζοντας διάταση και παλινδρόμηση αίματος (Pieri et al, 2006).

1.4 Κλινική διάγνωση και ταξινόμηση της κισσοκήλης

Οι ασθενείς με κισσοκήλη είναι συνήθως ασυμπτωματικοί και η κατάσταση συχνά διαγιγνώσκεται κατά την συνηθισμένη κλινική εξέταση στα πλαίσια διερεύνησης ενός υπογόνιμου ζεύγους. Σπανιότερα η κισσοκήλη μπορεί να προκαλέσει πόνο ή αίσθημα βάρους στο όσχεο. Η ενδεδειγμένη κλινική εξέταση του οσχέου αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στη διάγνωση της κισσοκήλης. Η εξέταση του οσχέου θα πρέπει να γίνεται μετά από στάση του εξεταζομένου σε όρθια θέση επί 5 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Η εξέταση του οσχέου κατά τη διάρκεια της δοκιμασία εκπνοής με κλειστή γλωττίδα (δοκιμασία Valsalva) ενισχύει την διαγνωστική ικανότητα της κλινικής εξέτασης καθώς προκαλεί αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης και διάταση του φλεβικού πλέγματος του όρχη με αποτέλεσμα η κισσοκήλη να καθίσταται ψηλαφητή. Γενικά θεωρείται ότι μια κισσοκήλη είναι συνήθως ψηλαφητή όταν η διάμετρος των φλεβών υπερβαίνει τα 3-4 χιλιοστά (Demas et al, 1991).

Στην ταξινόμηση της κισσοκήλης με μόνο κριτήριο τα ευρήματα από την κλινική εξέταση σύμφωνα με τα κριτήρια της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (ΠΟΥ) διακρίνονται 3 βαθμοί. Η κισσοκήλη πρώτου βαθμού χαρακτηρίζεται από ψηλαφητή όση μόνο κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας Valsalva. Η κισσοκήλη δεύτερου βαθμού χαρακτηρίζεται από ψηλαφητή κισσοειδή διεύρυνση κατά την ανάπαυση με και χωρίς τη δοκιμασία Valsalva, ενώ η κισσοκήλη τρίτου βαθμού είναι ψηλαφητή και χωρίς τη δοκιμασία Valsalva και ορατή μέσα από το δέρμα του οσχέου σαν «σάκος με σκουλήκια» (World Health Organization, 1985).

Στην καθημερινή κλινική πράξη συχνά χρησιμοποιείται η απλούστερη ταξινόμηση των Dubin και Amelar σύμφωνα με την οποία η βαθμού I κισσοκήλη είναι ψηλαφητή μόνο κατά τη δοκιμασία Valsalva, η βαθμού II είναι ψηλαφητή στην ανάπαυση χωρίς Valsalva αλλά όχι ορατή, και η βαθ-

μού III είναι και ορατή και ψηλαφητή στην ανάπαυση (Dubin and Amelar, 1970).

Στην κλασική ταξινόμηση της κισσοκήλης ανάλογα με τον βαθμό διάτασης του φλεβικού δικτύου δεν περιλαμβάνεται ο ορισμός της υποκλινικής κισσοκήλης. Το θέμα θα αναλυθεί διεξοδικά στη συνέχεια, ωστόσο θεωρείται ότι η υποκλινική κισσοκήλη συνιστά ακτινολογική διάγνωση και τεκμηριώνεται με την υπερηχογραφική απεικόνιση παλίνδρομης ροής αίματος στο δίκτυο της έσω σπερματικής φλέβας και την απουσία ευρημάτων στην ψηλάφηση του οσχέου κατά τη δοκιμασία Valsalva (Dhabuwala et al, 1992; Marsman and Schats, 1994).

Η αξιοπιστία ωστόσο της κλινικής εξέτασης στη διάγνωση της κισσοκήλης είναι περιορισμένη καθώς πρόκειται για μια πολύ υποκειμενική εξέταση τα ευρήματα της οποίας εξαρτώνται από την εμπειρία του εξεταστή και μπορεί να διαφέρουν σημαντικά μεταξύ εξεταστών (Orda et al, 1987; Petros et al, 1991). Μελέτες καταγράφουν την ευαισθησία της κλινικής εξέτασης στη διάγνωση της κισσοκήλης να κυμαίνεται μεταξύ 50% και 70% σε σύγκριση με την φλεβογραφία που θεωρείται ως η εξέταση αναφοράς (World Health Organization, 1985; Petros et al, 1991).

Η κλινική εξέταση, πέρα από το ότι έχει περιορισμένη ευαισθησία στη διάγνωση της κισσοκήλης, συχνά δεν είναι αξιόπιστη λόγω άλλων καταστάσεων όπως η παρουσία υδροκήλης, το ιστορικό επεμβάσεων στο όσχεο και η παχυσαρκία. Οι παραπάνω λόγοι καθιστούν απαραίτητη την υπερηχογραφική εξέταση του οσχέου στα πλαίσια της διερεύνησης της ανδρικής υπογονιμότητας (Practice Committee of the ASRM. Report on varicocele and infertility, 2006).

1.5 Επιδημιολογικά δεδομένα

Η κισσοκήλη οριζόμενη ως κισσοειδής διάταση των φλεβώδους πλέγματος (rampiniform plexus) των σπερματικών φλεβών στο όσχεο παρατηρείται στο 15% περίπου του υγιούς ενήλικου ανδρικού πληθυσμού. Η συχνότητά της κυμαίνεται μεταξύ 19% και 34% σε άνδρες με πρωτοπαθή υπογονιμότητα και αγγίζει το 70-80% σε άνδρες με δευτεροπαθή υπογονιμότητα (Clarke, 1966; Greenberg et al, 1978; Gorelick and Goldstein, 1993; Witt

and Lipshultz, 1993; Jarow et al, 1996a; Akbay et al, 2000; Handel et al, 2006).

Η σημαντική αυτή διαφορά στην επίπτωση της κισσοκήλης μεταξύ πληθυσμών ανδρών με πρωτοπαθή και δευτεροπαθή υπογονιμότητα πιθανώς υποδηλώνει ότι η κισσοκήλη συνιστά μία προοδευτικά επιδεινούμενη απειλή στην ανδρική γονιμότητα.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η παρατηρούμενη σημαντική διακύμανση της αναφερόμενης συχνότητας της κισσοκήλης τόσο στον γενικό πληθυσμό όσο και στον υπογόνιμο ανδρικό πληθυσμό επηρεάζεται σημαντικά από την μέθοδο διάγνωσης της κισσοκήλης (φυσική εξέταση, απεικονιστικές εξετάσεις) καθώς και από την δεδομένη σημαντική διαφορά στην διαγνωστική ικανότητα μεταξύ διαφόρων εξεταστών (interobserver variability) (Hargreave and Liakatas, 1991; World Health Organization, 1992; Trum et al, 1996). Έτσι ερμηνεύεται το ότι η κισσοκήλη διαγιγνώσκεται με φυσική εξέταση στο 15-18% των υπογόνιμων ανδρών (Jarow et al., 1996a) ενώ η συχνότητα της διάγνωσης της κυμαίνεται στο 18% και 35% μεταξύ ανδρών που παραπέμπονται για βασικό υπερηχογράφημα οσχέου και έγχρωμο Doppler ροής αντίστοιχα (Meacham et al, 1994).

Είναι γνωστό ότι κισσοκήλη παρατηρείται και σε υγιείς γόνιμους άνδρες. Σύμφωνα με μελέτες, η επίπτωση της κισσοκήλης σε πληθυσμό ανδρών με φυσιολογικές παραμέτρους σπέρματος που έχουν παιδιά ανέρχεται στο 25-29% (Uehling, 1968; Farris et al, 1981) ενώ η επίπτωση της κισσοκήλης σε υπογόνιμα ζευγάρια ανέρχεται στο 40% των ανδρών με διαταραχές του σπερμοδιαγράμματος (Schoor, 2001).

Μελέτη της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας προσδιορίζει ως διπλάσια την επίπτωση της κισσοκήλης σε υπογόνιμους έναντι γόνιμων ανδρών καθώς απαντάται στο 25% των ανδρών με διαταραχές του σπέρματος έναντι 12% των ανδρών με φυσιολογικό σπερμοδιάγραμμα (World Health Organization, 1992).

Ωστόσο η παρουσία της κισσοκήλης σε γόνιμους άνδρες δεν αναιρεί την ύπαρξη αιτιολογικής συσχέτισης μεταξύ κισσοκήλης και υπογονιμότητας. Σύμφωνα με τους Nagao et al παρά το γεγονός ότι οι γόνιμοι άνδρες με κισσοκήλη έχουν μεγαλύτερο αριθμό σπερματοζωαρίων από τους υπογόνι-

μους άνδρες με κισσοκήλη, ο αριθμός των σπερματοζωαρίων των γόνιμων ανδρών με κισσοκήλη είναι χαμηλότερος σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (Nagao et al, 1986).

Σε ότι αφορά τα σωματομετρικά επιδημιολογικά στοιχεία, η διαδεδομένη κλινική αντίληψη σύμφωνα με την οποία η κισσοκήλη απαντάται συχνότερα σε λεπτούς και ψηλούς άνδρες έχει πρόσφατα επιβεβαιωθεί από κλινικές μελέτες που έδειξαν αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της επίπτωσης της κισσοκήλης και του δείκτη βάρους σώματος (Body Mass Index-BMI) σε ενήλικους άνδρες. Η εξήγηση που προτάθηκε από τους ερευνητές ήταν η ελαττωμένη συμπίεση της αριστερής νεφρικής φλέβας σε υπέρβαρους άνδρες λόγω της τοπικής εναπόθεσης λίπους καθώς και η δυσκολία στην κλινική διάγνωση της κισσοκήλης λόγω και πάλι της εναπόθεσης λίπους στον σπερματικό τόνο σε αυτή την ομάδα ασθενών (Handel et al, 2006; Nielsen et al, 2006).

Η αυξημένη συχνότητα της κισσοκήλης σε ψηλούς άνδρες, οι οποίοι συνήθως έχουν και μικρότερο BMI, από άλλους ερευνητές αποδόθηκε στο μεγαλύτερο μήκος της έσω σπερματικής φλέβας με αποτέλεσμα την υψηλότερη υδροστατική πίεση σύμφωνα με τον νόμο του Pascal (Gat Y et al, 2004; Tanrikut and Goldstein, 2006).

Διαφορετικά είναι ωστόσο τα δεδομένα σε ότι αφορά την επιδημιολογία της εφηβικής κισσοκήλης. Έτσι λοιπόν αν στους υπέρβαρους ενήλικες η κισσοκήλη απαντάται σπανιότερα σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, οι έφηβοι με κισσοκήλη είναι συνήθως σημαντικά ψηλότεροι και βαρύτεροι από τον αντίστοιχο για την ηλικία τους πληθυσμό, ενώ ο δείκτης βάρους σώματος δεν βρέθηκε να παίζει κάποιον ιδιαίτερο ρόλο (Delaney et al, 2004; May et al, 2006a).

1.6 Είναι η κισσοκήλη μια ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη πάθηση;

Η κλινικά ψηλαφητή ετερόπλευρη κισσοκήλη εντοπίζεται στην πλειονότητα των περιπτώσεων (85% με 90%) στον αριστερό όρχη ενώ ψηλαφητή δεξιά κισσοκήλη παρατηρείται συνήθως σε περιπτώσεις αμφοτερόπλευρης εντόπισης (10%) ενώ σπανίως αποτελεί μοναδικό εύρημα (Dubin and Ame-

lar, 1971; Kursh, 1987; Skoog et al, 1997). Οι αιτιολογικοί παράγοντες που έχουν προταθεί για να εξηγήσουν την ανατομική αυτή ιδιαιτερότητα είναι: α) η κάθετη εκβολή της αριστερής σπερματικής φλέβας στην σύστοιχη νεφρική φλέβα ενώ η δεξιά σπερματική φλέβα εκβάλλει πλαγίως στην κάτω κοίλη φλέβα, β) η απουσία ή ανεπάρκεια των φλεβικών βαλβίδων της αριστερής σπερματικής φλέβας στη συνένωσή της με την αριστερή νεφρική φλέβα και γ) η συμπίεση της αριστερής νεφρικής φλέβας μεταξύ της άνω μεσεντερίου και της αορτής (φαινόμενο καρυοθραύστη) με αποτέλεσμα την αυξημένη πίεση στην νεφρική φλέβα (Stassen et al, 1989; Nagler and Zippe, 1991).

Σε μικρότερο ή μεγαλύτερο βαθμό κάποιες ή όλες από τις παραμέτρους αυτές θεωρείται πως συμβάλλουν στην αύξηση της υδροστατικής πίεσης και στην επακόλουθη παλινδρόμηση φλεβικού αίματος στο δίκτυο της έσω σπερματικής φλέβας με αποτέλεσμα την κίρσοειδή διάταση του ορχικού φλεβικού πλέγματος.

Η ύπαρξη μόνο δεξιάς κίρσοκλήλης είναι εξαιρετικά σπάνια και μπορεί να υποδηλώνει την ύπαρξη ανατομικής ανωμαλίας με εκβολή της δεξιάς έσω σπερματικής φλέβας στην σύστοιχη νεφρική φλέβα αντί της αορτής, εύρημα που σχετίζεται με αναστροφή σπλάχνων ή παρουσία οπισθοπεριτοναϊκού όγκου (Comhaire et al, 1981). Επίσης η αιφνίδια εμφάνιση σε μεγαλύτερη ηλικία ψηλαφητής κίρσοκλήλης ή υποτροπής προϋπάρχουσας κίρσοκλήλης αποτελεί λόγο για περαιτέρω διερεύνηση για τον αποκλεισμό της ύπαρξης καλοήθους ή κακοήθους οπισθοπεριτοναϊκού όγκου που προκαλεί πιεστικά φαινόμενα (Roy et al, 1989; Berntsen et al, 2009).

Η συνήθως ετερόπλευρη εντόπιση της κίρσοκλήλης ωστόσο έχει κατά καιρούς εγείρει ερωτήματα σχετικά με το πως μία φαινομενικά ετερόπλευρη βλάβη ασκεί αμφοτερόπλευρη αρνητική επίδραση στην σπερματογενετική ικανότητα των όρχεων με δεδομένο ότι οι άνδρες με έναν μόνο όρχη είναι συνήθως γόνιμοι (Gat et al, 2004a).

Εν μέρει το φαινόμενο μπορεί να εξηγηθεί από την ύπαρξη αγγειακών αναστομών μεταξύ της αριστερής και της δεξιάς σπερματικής φλέβας όπως αυτές έχουν αναδειχθεί σε φλεβογραφικές μελέτες (Gat et al, 2005). Η παρουσία των φλεβικών αυτών δικτύων ενδεχομένως αιτιολογεί την αμφο-

τερόπλευρη επίδραση μιας ετερόπλευρης κίρσοκλήλης και εξηγεί το σχετικά υψηλό ποσοστό αμφοτερόπλευρης κίρσοκλήλης και υποτροπιάζουσας/εμμένουσας κίρσοκλήλης μετά από χειρουργική απολίνωση των φλεβών που καταγράφονται σε ορισμένες μελέτες (Trussell et al, 2003).

Η συχνότητα της ύπαρξης αμφοτερόπλευρης κίρσοκλήλης σε άνδρες που προσέρχονται για τη διερεύνηση υπογονιμότητας κυμαίνεται με βάση τα αποτελέσματα σχετικών μελετών από 42% έως 81% ανάλογα με τον τρόπο διάγνωσης (McClure and Hricak, 1986; Abdulmaaboud et al, 1998; Scherr and Goldstein, 1999; Gat et al, 2004b).

Η εισαγωγή στην διερεύνηση της ανδρικής υπογονιμότητας του υπερηχογραφήματος του οσχέου οδήγησε στη διάγνωση αμφοτερόπλευρων κίρσοκλήλων με ολοένα μεγαλύτερη συχνότητα. Τα ευρήματα μελετών με τη χρήση έγχρωμου Doppler για την υπερηχογραφική απεικόνιση της κίρσοκλήλης σε υπογόνιμους άνδρες με ετερόπλευρη ψηλαφητή κίρσοκλήλη ανέδειξαν την παρουσία αμφοτερόπλευρων κίρσοκλήλων στο 70% με 77,5% των εξεταζομένων η πλειονότητα των οποίων χαρακτηρίστηκαν ως υποκλινικές κίρσοκλήλες (Curtis et al, 1995; Trussell et al, 2003).

Ο ρόλος της φλεβογραφίας στην ανάδειξη αμφοτερόπλευρων κίρσοκλήλων είναι περιορισμένος λόγω της επεμβατικότητας και της τεχνικής της δυσκολίας με αποτέλεσμα την ύπαρξη πολλών ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων. Η φλεβογραφία έχει εν πολλοίς αντικατασταθεί από την μη επεμβατική υπερηχογραφική εξέταση η οποία αποδίδει μια περισσότερο ρεαλιστική απεικόνιση της φλεβικής παλινδρόμησης (Nadel et al, 1984). Παλαιότερες μελέτες με τη χρήση φλεβογραφίας του οσχέου είχαν αναδείξει αμφοτερόπλευρη βαλβιδική ανεπάρκεια των σπερματικών φλεβών με παραπλήσια συχνότητα καθώς και μεγαλύτερη συχνότητα υποκλινικής δεξιάς κίρσοκλήλης (Bigot and Chatel, 1980; Nadel et al., 1984). Σε πιο πρόσφατη μελέτη απεικόνισης της έσω σπερματικής φλέβας με φλεβογραφία οι Gat et al διαπίστωσαν την ύπαρξη αμφοτερόπλευρης κίρσοκλήλης στο 84% των εξετάσεων που αποδόθηκε στην ύπαρξη παράπλευρων φλεβικών δικτύων και οπισθοπεριτοναϊκών φλεβικών bypass στο 70-75% των ασθενών (Gat et al, 2005).

Οι ερευνητές συμπέραναν από τα παραπάνω ευρήματα ότι η κισσοκήλη είναι μια κατάσταση που αφορά και τις δύο πλευρές και θέτει σε κίνδυνο την σπερματογένεση. Σύμφωνα με την θεωρία αυτή η κισσοκήλη εκδηλώνεται νωρίτερα αριστερά λόγω του μεγαλύτερου ύψους της στήλης αίματος στην αριστερή έσω σπερματική φλέβα. Το γεγονός αυτό οδηγεί σε επακόλουθη αύξηση της υδροστατικής πίεσης σε επίπεδα υψηλότερα από την ορχική μικροκυκλοφορία με αποτέλεσμα την παλινδρόμηση αίματος και την ιστική υποξία με επακόλουθες ισχαιμικές βλάβες στο ορχικό παρέγχυμα και διαταραχές της σπερματογένεσης (Gat et al, 2005).

Από τα παραπάνω καθίσταται προφανές γιατί η ετερόπλευρη χειρουργική απολίνωση των φλεβών σε υπογόνιμους άνδρες με κλινική κισσοκήλη δεν οδηγεί σε αρκετές περιπτώσεις σε βελτίωση των παραμέτρων του σπέρματος και της γονιμοποιητικής ικανότητας. Ο σημαντικότερος ίσως λόγος είναι ότι σε πολλές περιπτώσεις η παρουσία ετερόπλευρης, υποκλινικής συνήθως, κισσοκήλης μένει αδιάγνωστη (Gat et al, 2004b). Τα συμπεράσματα αυτά ενίσχυσαν την ανάγκη για την εισαγωγή της έννοιας της υποκλινικής κισσοκήλης στην πράξη και αναθέρμαναν την συζήτηση σχετικά με την κλινική της σημασία και την αναγκαιότητα ή μη της διάγνωσης και της αντιμετώπισής της.

2. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΙΡΣΟΚΗΛΗΣ

Παρά το γεγονός ότι η παθοφυσιολογία της κίρσοκήλης σε σχέση με την ανδρική υπογονιμότητα έχει μελετηθεί εκτενώς και για αρκετές δεκαετίες, εξακολουθεί και σήμερα να παραμένει ένα σχετικά νεφελώδες αντικείμενο. Η αλήθεια είναι ότι παρά το γεγονός ότι η ακριβής συσχέτιση μεταξύ κίρσοκήλης και ανδρικής υπογονιμότητας είναι άγνωστη, τα αποτελέσματα των μελετών της ΠΟΥ υποδεικνύουν ότι η κίρσοκήλη σχετίζεται με μειωμένο όγκο ορχικού παρεγχύματος, διαταραχές του σπέρματος και επηρεασμένη λειτουργικότητα των κυττάρων Leydig του όρχη (Dohle et al, 2005). Ας δούμε όμως τα πράγματα πιο αναλυτικά.

2.1 Κίρσοκήλη και όγκος του ορχικού παρεγχύματος

Από τη στιγμή που το 70-80% του όγκου του ορχικού παρεγχύματος αποτελείται από τα σπερματικά σωληνάκια θεωρείται ότι ο όγκος του όρχη αντανakλά το σπερματογενετικό του δυναμικό (Bujan et al, 1989; Lenz et al, 1994; Lesnik et al, 2006). Σε υπογόνιμους άνδρες βρέθηκε ευθεία συσχέτιση μεταξύ του όγκου των όρχεων και των παραμέτρων του σπέρματος, επομένως η μέτρηση του όγκου του όρχη αποτελεί χρήσιμο δείκτη εκτίμησης της σπερματογένεσης (Takahara et al, 1987; Bujan et al, 1989; Lenz et al, 1994; Sakamoto et al, 2008a).

Είναι γνωστό ότι η κίρσοκήλη αναπτύσσεται ή και διαγιγνώσκεται ήδη από την εφηβεία ενώ ως αιτιολογικοί παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί η αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση αποτέλεσμα έντονης σωματικής δραστηριότητας κατά την παιδική και προεφηβική ηλικία (Oster, 1971; Scaramuzza et al, 1996; Akbay et al, 2000).

Η παρουσία κίρσοκήλης ακόμη και σε συνδυασμό με φυσιολογική εξέταση σπέρματος έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο για μειωμένη ανάπτυξη ή και ατροφία του σύστοιχου ορχικού παρεγχύματος τόσο σε εφήβους όσο και σε ενήλικες. (Lipshultz and Corriere, 1977; Greenberg et al, 1978; World Health Organization, 1992; Pinto et al, 1994; Sigman and

Jarow, 1997; Zini et al, 1997; Zini et al, 1998; Cozzolino et al, 2001; Kass et al, 2001; Thomas and Elder, 2002; Sakamoto et al, 2008b).

Υπάρχουν μελέτες που συνδέουν ευθέως την ορχική ατροφία με τον βαθμό της κισσοκήλης. Οι Thomas και Elder αναφέρουν ατροφία μόνο σε συνδυασμό με κισσοκήλες ΙΙου και ΙΙΙου βαθμού ενώ οι Zini et al αναφέρουν μέση διαφορά όγκου όρχη 1,1 ml μεταξύ ασθενών με κισσοκήλη Ιου και ΙΙου βαθμού (Zini et al, 1998; Thomas and Elder, 2002).

Η ευεργετική επίδραση της απολίνωσης των σπερματικών φλεβών στην αύξηση του όγκου του υποτροφικού ορχικού παρεγχύματος έχει επίσης επιβεβαιωθεί κλινικά σε πλήθος μελετών (Sayfan et al, 1988; Gentile and Cockett, 1992; Sayfan et al, 1997; Pasqualotto et al, 2005; Zucchi et al, 2006; Sakamoto et al, 2008c).

Η υπόθεση ωστόσο ότι η κισσοκήλη προκαλεί προοδευτικά επιδεινούμενη, με την πάροδο του χρόνου, βλάβη στην σπερματογένεση δεν έχει ομόφωνα επιβεβαιωθεί σε κλινικές μελέτες. Οι Chehval και Purcell σε μια προοπτική μελέτη παρατήρησαν σημαντική επιδείνωση στην πυκνότητα και την κινητικότητα του σπέρματος καθώς και στο μέγεθος του όρχη στην παρακολούθηση (follow up) υπογόνιμων ανδρών με διεγνωσμένη κισσοκήλη που δεν υποβλήθηκαν σε θεραπεία (Chehval and Purcell, 1992). Αντίθετα οι Lund και Larsen δεν διαπίστωσαν καμία επιδείνωση στις ίδιες παραμέτρους του σπέρματος μεταξύ ανδρών με κισσοκήλη μετά από 8 χρόνια παρακολούθησης (Lund and Larsen, 1998).

2.2 Κισσοκήλη και διαταραχές της ενδοκρινούς λειτουργίας των όρχεων

Σύμφωνα με μελέτες η κισσοκήλη έχει συνδεθεί με μειωμένες τιμές ελεύθερης τεστοστερόνης ορού, αυξημένες τιμές οιστραδιόλης και διαταραχές στην έκκριση της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) (Cayan et al, 1999; Hudson 1996). Μια μελέτη του ΠΟΥ έδειξε χαμηλότερα επίπεδα τεστοστερόνης σε ενήλικες άνω των 30 ετών με κλινική κισσοκήλη σε σύγκριση με νεότερους άνδρες με κισσοκήλη (World Health Organization, 1992). Τα ευρήματα αυτά οδήγησαν στην υπόθεση ότι η κισσοκήλη προκαλεί μια

προοδευτική δυσλειτουργία των κυττάρων Leydig και επακόλουθη μειωμένη σύνθεση τεστοστερόνης.

Ωστόσο και παρά την στατιστικά σημαντική μείωση των τιμών της τεστοστερόνης σε σχέση με το γενικό πληθυσμό που δείχνουν ορισμένες μελέτες, οι πραγματικές τιμές της τεστοστερόνης σε άνδρες με κισσοκήλη παραμένουν μέσα στα φυσιολογικά επίπεδα. Επιπρόσθετα έχει παρατηρηθεί ότι ορισμένοι υπογόνιμοι άνδρες με κισσοκήλη απαντούν στην χορήγηση GnRH με αυξημένη απελευθέρωση LH και FSH σε σύγκριση με υγιείς ενήλικες. Οι άνδρες αυτοί και ανεξάρτητα από το βαθμό διαταραχής του σπέρματος προεγχειρητικά, έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να παρουσιάσουν σημαντική βελτίωση στις παραμέτρους του σπέρματος μετά από επέμβαση κισσοκήλης (Hudson and McKay, 1980; Fujisawa et al, 1994). Μελέτες έχουν δείξει τον ευεργετικό ρόλο της χειρουργικής επέμβασης στην αποκατάσταση φυσιολογικών τιμών τεστοστερόνης και ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) σε υπογόνιμους άνδρες με κισσοκήλη και αντίστοιχες ορμονικές διαταραχές (Su et al, 1995; Cayan et al, 1999).

Υπάρχουν λοιπόν ενδείξεις ότι η κισσοκήλη συνδέεται με κάποιου βαθμού δυσλειτουργία του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-γονάδες χωρίς να είναι δυνατόν να διευκρινιστεί ωστόσο εάν η δυσλειτουργία αυτή αποτελεί την αιτία ή το αποτέλεσμα της μειωμένης γονιμοποιητικής ικανότητας των ανδρών με κισσοκήλη.

2.3 Θεωρίες για την παθοφυσιολογία της κισσοκήλης

Αρκετές θεωρίες έχουν κατά καιρούς προταθεί για να εξηγήσουν την αρνητική επίδραση της κισσοκήλης στην ποιότητα του σπέρματος και την ορχική λειτουργία. Ανάμεσα στις θεωρίες που θα παρατεθούν στη συνέχεια **η θεωρία της αυξημένης ενδοορχικής θερμοκρασίας** εξηγεί την επίδραση της κισσοκήλης στην ποιότητα του σπέρματος με τρόπο που έχει αποδειχθεί τόσο σε πειραματικό και όσο και σε κλινικό επίπεδο (Zorgniotti and MacLeod, 1973; Goldstein and Eid, 1989).

Οι Sofikitis et al έχουν αποδείξει ότι η απολίνωση των σπερματικών φλεβών αποκαθιστά την σπερματογένεση και ελαττώνει την ενδοορχική θερμοκρασία σε φυσιολογικά επίπεδα σε πειραματικά μοντέλα κισσοκήλης,

ενισχύοντας τον αιτιολογικό ρόλο της αυξημένης ενδοορχικής θερμοκρασίας στην διαταραχή της σπερματογένεσης που προκαλείται από την κισσοκήλη (Sofikitis and Miyagawa, 1992). Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και σε κλινικές μελέτες όπου οι αμφοτερόπλευρα αυξημένες ενδοορχικές θερμοκρασίες υποχώρησαν σε φυσιολογικά επίπεδα μετά από επέμβαση κισσοκήλης (Wright et al, 1997).

Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή, η αύξηση της ενδοορχικής θερμοκρασίας οδηγεί σε σταδιακή βλάβη των γεννητικών κυττάρων με συνέπεια την προοδευτική ελάττωση της σπερματογένεσης, την μείωση της κινητικότητας των σπερματοζωαρίων και την εμφάνιση περισσότερων ανώμαλων μορφών. Η αυξημένη ενδοορχική θερμοκρασία έχει σαν αποτέλεσμα την μειωμένη σύνθεση τεστοστερόνης ενώ έχει συνδεθεί και με διαταραχές στην μορφολογία και τη λειτουργικότητα των κυττάρων Sertoli, αν και σε άλλες μελέτες δεν έχει διαπιστωθεί αρνητική επίδραση της θερμοκρασίας στη λειτουργικότητα των κυττάρων Sertoli και Leydig (Namiki et al 1987; Fujisawa et al, 1989; Gorelick and Goldstein, 1993; Miesusset and Bujan 1995).

Ωστόσο ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η αυξημένη ενδοορχική θερμοκρασία επηρεάζει αρνητικά τη σπερματογένεση δεν έχει εξακριβωθεί. Η θερμική βλάβη στις πρωτεΐνες δέσμωσης του RNA στον πυρήνα καθώς και στο DNA στο επίπεδο των σπερματικών σωληναρίων είναι μηχανισμοί που έχουν προταθεί (Nakamura et al, 1987; Nishiyama et al, 1998; Lue et al, 2002).

Η υπερθερμία μπορεί να έχει αρνητική επίδραση και στη λειτουργία της επιδιδυμίδας. Σε πειραματική μελέτη έχει αποδειχθεί ότι οι αυξημένες θερμοκρασίες στην επιδιδυμίδα μειώνουν την αποθηκευτική της ικανότητα με αποτέλεσμα την ελαττωμένη ποιότητα του σπέρματος (Bedford and Yanagimachi, 1991).

Την αιτία της αυξημένης ενδοορχικής θερμοκρασίας σε άνδρες με κισσοκήλη έρχεται να εξηγήσει η **θεωρία της βαλβιδικής ανεπάρκειας** στην έσω σπερματική φλέβα. Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή η κισσοκήλη οφείλεται στην πλήρη απουσία ή την ανεπάρκεια των «φλεβικών βαλβίδων» στην συμβολή μεταξύ της αριστερής έσω σπερματικής φλέβας και της σύστοιχης νεφρικής φλέβας (Ahlberg et al, 1966; Comhaire et al, 1981). Η απουσία ή

ανεπάρκεια του φλεβικού βαλβιδικού μηχανισμού των σπερματικών φλεβών οδηγεί σε ελλειμματική φλεβική αποχέτευση του όρχη, παλινδρόμηση φλεβικού αίματος, φλεβική στάση και κατά συνέπεια αύξηση της θερμοκρασίας του οσχέου και του όρχη (Goldstein et al, 1989; Wishahi 1991b; Sofikitis et al, 1993).

Είναι ωστόσο οι φλεβικές βαλβίδες ένας πραγματικός ανατομικός σχηματισμός; Σε μία πρόσφατη ανατομική μελέτη των σπερματικών φλεβών σε άνδρες με κισσοκήλη διαπιστώθηκε μια προοδευτική εκφύλιση του έξω και έσω λείου μυϊκού χιτώνα στις κισσοειδώς διατεταμένες φλέβες του ορχικού πλέγματος καθώς και του νευρικού τους δικτύου. Οι διαταραχές αυτές θεωρήθηκε ότι παρεμβαίνουν αρνητικά στην ικανότητα των σπερματικών φλεβών να συσπώνται με αποτέλεσμα την ελλειμματική φλεβική επαναφορά, την διάταση των φλεβών και την παλινδρόμηση αίματος. Αντίθετα σε άνδρες χωρίς κισσοκήλη η ανατομική δομή των σπερματικών φλεβών αποτελείται από διαπλεκόμενα στρώματα έξω επιμήκων και έσω κυκλοτερών λείων μυϊκών ινών που διαμορφώνουν κατά τόπους λειτουργικά «φλεβικά στενώματα» τα οποία δρουν ως βαλβιδικοί μηχανισμοί (Tilki et al, 2007).

Σύμφωνα με μια άλλη θεωρία η παλινδρόμηση αίματος επιδρά καταστροφικά στο σπέρμα όχι μέσω της αυξημένης θερμοκρασίας αλλά μέσω της **παλινδρόμησης νεφρικών και επινεφριδικών μεταβολιτών** (κατεχολαμίνες) στο φλεβικό δίκτυο των σπερματικών φλεβών (MacLeod, 1965).

Η παλινδρόμηση φλεβικού αίματος, με υψηλές συγκεντρώσεις σε κατεχολαμίνες, από τις σπερματικές φλέβες μέσω του ορχικού φλεβικού πλέγματος στην ορχική αρτηρία οδηγεί σύμφωνα με τη θεωρία αυτή σε υψηλές συγκεντρώσεις νοραδρεναλίνης στην ορχική αρτηρία με επακόλουθη αγγειοσύσπαση των ενδοορχικών αρτηριδίων και ορχική υποξία. Αν και η θεωρία αυτή δεν επαληθεύθηκε σε πειραματικά μοντέλα κισσοκήλης, η κλινική έρευνα έδειξε πράγματι την παρουσία κατεχολαμινών σε σχετικά αυξημένες συγκεντρώσεις στην έσω σπερματική φλέβα σε άνδρες με κισσοκήλη. Ωστόσο ελάχιστες από τις ουσίες αυτές βρέθηκαν να είναι σημαντικά τοξικές για την σπερματογένεση (Comhaire and Vermeulen, 1974; Abbatiello et al, 1975; Cohen et al, 1975; Ito et al, 1982).

Μία θεωρία αποδίδει την αρνητική επίδραση της κισσοκήλης στην σπερματογένεση σε **μεταβολές της ροής του αίματος** στον όρχη. Ωστόσο ερευνητικά δεδομένα σε πειραματόζωα έδειξαν αντικρουόμενα αποτελέσματα τόσο αύξησης όσο και ελάττωσης της ορχικής ροής αίματος σε συνδυασμό με κισσοκήλη (Li et al, 1999; Turner and Lopez, 1990). Αντίστοιχες μελέτες σε άνδρες με και χωρίς κισσοκήλη δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές στην ορχική ροή αίματος (Ross et al, 1994).

Σε μια πρόσφατη μελέτη οι Tarhan et al χρησιμοποίησαν υπερηχογράφο με Doppler ροής για να αναλύσουν τις παραμέτρους της ορχικής ροής αίματος σε υπογόνιμους άνδρες με κλινική κισσοκήλη. Η μέση ταχύτητα ροής στην ορχική αρτηρία βρέθηκε σημαντικά μειωμένη στην ομάδα ανδρών με κισσοκήλη σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, εύρημα που δεν είναι ιδιαίτερα συμβατό με την διαδεδομένη θεωρία της αυξημένης ενδοορχικής θερμοκρασίας. Οι ερευνητές ερμήνευσαν την μειωμένη αιματική ροή στον όρχη ως αποτέλεσμα μίας διαταραχής της μικροκυκλοφορίας που σχετίζεται με την κισσοκήλη (Tarhan et al, 2003).

Η μειωμένη αιματική ροή στον όρχη έχει αποδοθεί στην αυξημένη πίεση στο δίκτυο των περιορχικών φλεβών που αποτελεί ένα σταθερό εύρημα σε ασθενείς με κισσοκήλη. Η φλεβική υπέρταση έχει ενοχοποιηθεί για την μειωμένη αιματική ροή στον όρχη που υπό προϋποθέσεις μπορεί να οδηγήσει σε ιστική υποξία και ορχική ατροφία (Demas et al, 1991; Hadziselimovic et al, 1986; Lee et al, 2006).

2.4 Κισσοκήλη και αντισπερματικά αντισώματα

Ο αιματο-ορχικός φραγμός στο επίπεδο των κυττάρων του Sertoli προσφέρει επαρκή προστασία από τα αντιγόνα του σπέρματος. Αντισώματα εναντίον συστατικών του σπέρματος, αντισπερματικά δηλαδή αντισώματα, δημιουργούνται όταν για κάποιο λόγο ο φραγμός αυτός διασπασθεί, όπως συμβαίνει σε περιπτώσεις συστροφής του όρχη, φλεγμονής και τραύματος (Jarow and Sanzone, 1992).

Η επίπτωση των αντισπερματικών αντισωμάτων σε υγιείς ενήλικες άνδρες δεν υπερβαίνει το 2% ενώ σε υπογόνιμους άνδρες, συμπεριλαμβανο-

μένων αυτών με κισσοκήλη, κυμαίνεται μεταξύ 3-12% (Moghissi and Thomas, 1990; Knudson et al, 1994).

Γεγονός είναι η συχνότητα αντισπερματικών αντισωμάτων σε άνδρες με κισσοκήλη είναι μεγαλύτερη από ότι στον γενικό πληθυσμό αλλά παραπλήσια με τη συχνότητα αντισπερματικών αντισωμάτων σε υπογόνιμους άνδρες χωρίς κισσοκήλη. Η συσχέτιση μεταξύ κισσοκήλης και αντισπερματικών αντισωμάτων είναι σχετικά αμφιλεγόμενη όπως και ο μηχανισμός με τον οποίο η κισσοκήλη ενεργοποιεί την σύνθεση αντισπερματικών αντισωμάτων χωρίς εμφανή καταστροφή του αιματο-ορχικού φραγμού (Golomb et al, 1986).

2.5 Απόπτωση, σπερματογένεση και κισσοκήλη

Τα επίπεδα της απόπτωσης, δηλαδή του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου, έχει βρεθεί ότι είναι αυξημένα στα σπερματοζωάρια υπογόνιμων ασθενών με κισσοκήλη (Simsek et al, 1998; Agarwal and Said, 2005). Η κισσοκήλη σύμφωνα με αποτελέσματα κλινικών και ερευνητικών μελετών ενισχύει την διαδικασία της απόπτωσης μέσω του θερμικού stress και της συγκέντρωσης τοξικών μεταβολιτών (Sinha-Hikim and Swerdloff, 1993; Benoff et al, 1997; Lue et al, 1999).

Έχει βρεθεί ότι ένα από τα συστήματα ρύθμισης της απόπτωσης και της σπερματογένεσης στον όρχη είναι το σύστημα Fas, η ενεργοποίηση του οποίου οδηγεί σε επιβράδυνση της αποπτωτικής διαδικασίας. Τα επίπεδα διαλυτού Fas (soluble Fas-sFas) στο σπερματικό πλάσμα βρέθηκαν χαμηλότερα μεταξύ υπογόνιμων ανδρών με κισσοκήλη σε σχέση με υπογόνιμους ασθενείς χωρίς κισσοκήλη και υγιείς ενήλικες. Οι ερευνητές ανέφεραν ότι τα επίπεδα sFas στο σπέρμα αυξήθηκαν στο 67% των υπογόνιμων ανδρών μετά από την αποκατάσταση της κισσοκήλης χωρίς ωστόσο να συνδέουν την αύξηση αυτή με την μείωση της απόπτωσης (Fujisawa et al, 2003). Επίσης τόσο στο σπέρμα όσο και στον ορχικό ιστό υπογόνιμων ανδρών με κισσοκήλη έχουν ανευρεθεί υψηλά επίπεδα καδμίου, ενός μετάλλου που αποτελεί έναν από τους παράγοντες ενεργοποίησης του συστήματος Fas (Benoff et al, 1997; Benoff et al, 2004). Περαιτέρω έρευνα είναι απαραίτητη για να διερευνηθούν οι μηχανισμοί που ρυθμίζουν την απόπτωση σε συνδυασμό με την κισσοκήλη.

2.6 Οξειδωτικό stress, κισσοκήλη και υπογονιμότητα

Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η κισσοκήλη επηρεάζει αρνητικά την σπερματογένεση παραμένει σχετικά δυσεξήγητος. Μελέτες των τελευταίων ετών έχουν επικεντρωθεί στην διερεύνηση του πιθανού ρόλου των ενεργών ριζών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species-ROS) στην παθοφυσιολογία της σπερματογενετικής βλάβης που συνοδεύει την κισσοκήλη. Οι ενεργές ρίζες οξυγόνου είναι μη ειδικές για την κισσοκήλη ισχυρές οξειδωτικές ουσίες, προϊόντα αερόβιου μεταβολισμού. Τα ROS επιδρούν στη λειτουργικότητα της μεμβράνης των σπερματοζωαρίων και μπορούν να καταστρέψουν το γενετικό τους υλικό (Aitken, 1999). Υπό φυσιολογικές συνθήκες το σπέρμα διαθέτει φυσικούς μηχανισμούς για την αποτροπή της βλαπτικής επίδρασης των ROS στα σπερματοζωάρια.

Αυξημένα επίπεδα ROS έχουν παρατηρηθεί σε υπογόνιμους ασθενείς με κισσοκήλη σε σύγκριση με γόνιμους άνδρες με κισσοκήλη, υπογόνιμους άνδρες χωρίς κισσοκήλη και υγιείς ενήλικες (Cocuzza et al, 2008; Shiraishi et al, 2009). Επίσης σε υπογόνιμους άνδρες με κισσοκήλη ανευρέθησαν μειωμένα επίπεδα Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας (Total Antioxidant Capacity) τόσο στον ορό όσο και στο σπέρμα (Agarwal et al, 2006). Τα δεδομένα αυτά υποδηλώνουν ότι οι γόνιμοι άνδρες με κισσοκήλη ενδεχομένως έχουν περισσότερο αποτελεσματικούς αμυντικούς μηχανισμούς απέναντι στις επιδράσεις της κισσοκήλης, και αυξημένη αντιοξειδωτική ικανότητα. Με άλλα λόγια, ενδεχομένως η κισσοκήλη απαιτεί ορισμένες προϋποθέσεις για την εκδήλωση των βλαπτικών παρενεργειών της στο σπέρμα.

Τα αυξημένα επίπεδα ROS σε συνδυασμό με την ελάττωση των επιπέδων ουσιών που δρουν ως αντιοξειδωτικά, οδηγούν σε μια κατάσταση που καλείται οξειδωτικό stress με επακόλουθες διαταραχές στην σπερματογένεση και στο DNA των σπερματοζωαρίων (de Lamirande et al, 1995; Padron et al, 1997; Saleh et al, 2003; Smith et al, 2006).

Έχει διαπιστωθεί ότι υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων ROS στο σπέρμα και του βαθμού της κισσοκήλης καθώς και αντίστοιχη μείωση των επιπέδων ROS μετά από επέμβαση για κισσοκήλη (Barbieri et al, 1999). Ωστόσο η κλινική χρησιμότητα των ROS ως διαγνωστικών δεικτών κλινικά σημαντικής κισσοκήλης δεν έχει ακόμη αποσαφηνιστεί. Μελλοντικές μελέτες μένει να εντοπίσουν την συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων ROS, του βαθμού της κισσοκήλης και του αναπαραγωγικού δυναμικού κα-

θώς και της χρησιμότητας τους ως προγνωστικών παραγόντων για την αποτελεσματικότητα της χειρουργικής επέμβασης της κισσοκήλης.

Η θετική επίδραση της χειρουργικής αποκατάστασης της κισσοκήλης στο οξειδωτικό stress καταδείχθηκε με σαφήνεια στη μελέτη των Chen et al. Στη μελέτη αυτή η χειρουργική επέμβαση για κισσοκήλη συνοδεύτηκε από βελτίωση των παραμέτρων του σπέρματος (πυκνότητα, κινητικότητα, μορφολογία) στο 73% των υπογόνιμων ανδρών. Ωστόσο η θετική επίδραση της χειρουργικής αποκατάστασης της κισσοκήλης στον περιορισμό της οξειδωτικής βλάβης του DNA των σπερματοζωαρίων και στην αυξημένη αντιοξειδωτική ικανότητα του σπερματικού υγρού παρατηρήθηκε ακόμη και στους άνδρες εκείνους των οποίων το σπέρμα δεν βελτιώθηκε μετά την επέμβαση (Chen et al, 2008)

Τα συμπεράσματα που με ασφάλεια προκύπτει αναφορικά με την συσχέτιση μεταξύ κισσοκήλης και οξειδωτικού stress είναι ότι η κισσοκήλη σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα ROS τα οποία με τη σειρά τους προκαλούν οξειδωτικό stress και βλάβη στο γενετικό υλικό των σπερματοζωαρίων. Η βλάβη του DNA μπορεί ενδεχομένως να σχετίζεται με την εμφάνιση υπογονιμότητας ενώ η χειρουργική επέμβαση για κισσοκήλη φαίνεται ότι μπορεί να αναστρέψει αυτή τη σειρά γεγονότων (Kim and Goldstein, 2008).

Γεγονός παραμένει ότι καμία από τις θεωρίες που αναπτύχθηκαν παραπάνω δεν έχουν αδιαμφισβήτητα αποδειχθεί στην πράξη παρά το ότι κατά καιρούς αποτέλεσαν αντικείμενα εκτεταμένης έρευνας. Η θεωρία ότι η διαταραχή της σπερματογένεσης παρουσία κισσοκήλης αποδίδεται στην τοπικά αυξημένη θερμοκρασία ως αποτέλεσμα διαταραχών στην μικροκυκλοφορία φαίνεται ότι είναι η περισσότερη τεκμηριωμένη.

Ανεξάρτητα από τον μηχανισμό δράσης της, η κισσοκήλη αποτελεί αδιαμφισβήτητο παράγοντα που υπονομεύει την λειτουργικότητα των όρχεων και ελαττώνει την ποιότητα του σπέρματος σε μεγάλο ποσοστό ασθενών που προσέρχονται για διερεύνηση υπογονιμότητας. Χωρίς αμφιβολία υπάρχουν ακόμη αναπάντητα ερωτήματα σχετιζόμενα με την παθοφυσιολογία της κισσοκήλης. Το γενικότερο «τοπίο» ωστόσο μας κατευθύνει προς την εξήγηση ότι η κισσοκήλη δεν αποτελεί παρά έναν συν-παράγοντα ο οποίος σε συνδυασμό με άλλες μοριακές ή γενετικές διαταραχές και μέσα από αντίστοιχους μηχανισμούς τελικά θα καθορίσουν το βαθμό της υπογονιμότητας.

3. Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΚΙΡΣΟΚΗΛΗΣ ΣΤΗΝ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΣΠΕΡΜΑΤΟΣ

Η καταστροφική επίδραση της κίρσοκήλης στο σπέρμα έχει αποδειχθεί πέρα από κάθε αμφιβολία σε πειραματικά μοντέλα ετερόπλευρης κίρσοκήλης, όπου διαπιστώθηκε μείωση των παραμέτρων του σπέρματος καθώς και της γονιμοποιητικής ικανότητας των σπερματοζωαρίων (Sofikitis and Miyagawa, 1994; Sofikitis et al, 1996).

Η ιστολογική εξέταση ορχικού παρεγχύματος σε υπογόνιμους άνδρες με κίρσοκήλη αποδεικνύει την βλαπτική επίδραση της κίρσοκήλης στη σπερματογένεση καθώς χαρακτηρίζεται από διακοπή της ωρίμανσης (maturation arrest) των σπερματοζωαρίων στο στάδιο της σπερματίδας (Abdelrahim et al, 1993).

Ως γνωστόν τόσο οι ποσοτικές όσο και οι ποιοτικές παράμετροι του σπέρματος ανευρίσκονται επηρεασμένες στη μεγαλύτερη αναλογία των ανδρών με κίρσοκήλη. Η επίδραση της κίρσοκήλης στην σπερματογένεση εκδηλώνεται με μια πλειάδα διαταραχών στην ποιότητα του σπέρματος που περιλαμβάνουν χαμηλό αριθμό και κινητικότητα των σπερματοζωαρίων, καθώς και αυξημένα ποσοστά ανώμαλων μορφών. Παρά το ότι οι κλασικές παράμετροι της ποιότητας του σπέρματος (αριθμός, κινητικότητα και μορφολογία) εμφανίζουν σημαντικές διακυμάνσεις και έχουν περιορισμένη αξία ως προγνωστικοί δείκτες της ανδρικής υπογονιμότητας γεγονός παραμένει ότι η πλειονότητα των ανδρών με κίρσοκήλη εκδηλώνει διαφορετικής βαρύτητας ολιγοασθενοτερατοζωοσπερμία (Guzick et al, 2001).

Το σταθερότερο ωστόσο εύρημα στο σπερμοδιάγραμμα υπογόνιμων ανδρών με κίρσοκήλη είναι η χαμηλή κινητικότητα των σπερματοζωαρίων είτε ως μόνο εύρημα είτε σε συνδυασμό με άλλες διαταραχές. Σε μια ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας οι Schlesinger et al αναφέρουν ότι η μέση πυκνότητα και η μέση κινητικότητα του σπέρματος σε υπογόνιμους άνδρες με κίρσοκήλη κυμαινόταν από 18 έως 56 εκατομμύρια σπερματοζωαρίων ανά ml και από 21% έως 73% αντίστοιχα (Schlesinger et al, 1994). Σύμφωνα με τον ΠΟΥ η πυκνότητα του σπέρματος (αριθμός σπερματοζωαρίων ανά ml) θεωρείται φυσιολογική εάν υπερβαίνει τα 20 εκατομμυρίων

ανά ml ενώ η κινητικότητα θεωρείται φυσιολογική όταν την 1^η ώρα το 50% των σπερματοζωαρίων εμφανίζουν ευθεία κίνηση. Ο Πίνακας 1 περιγράφει το εύρος των φυσιολογικών τιμών των βασικών παραμέτρων του σπέρματος σύμφωνα με τον ΠΟΥ (World Health Organization, 2001).

Πίνακας 1. Κριτήρια φυσιολογικού σπέρματος σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ)

Όγκος	2,0 – 5,0 ml
pH	7,2 - 8,0
Συγκέντρωση	> 20 εκατομμύρια /ml
Συνολικός αριθμός	> 40 εκατομμύρια /εκσπερμάτιση
Κινητικότητα την 1η ώρα	> 50 % ευθέως κινούμενα σπερματοζωάρια
Ζωτικότητα	> 50 %
Μορφολογία	> 30 % φυσιολογικά σπερματοζωάρια

Η μορφολογία των σπερματοζωαρίων από πολλούς θεωρείται ως η σημαντικότερη παράμετρος του σπέρματος στον προσδιορισμό της γονιμοποιητικής ικανότητας. Σύμφωνα με τα κριτήρια που έχουν υιοθετηθεί από τον ΠΟΥ το δείγμα θεωρείται φυσιολογικό εάν περισσότερα από το 30% των σπερματοζωαρίων εμφανίζουν φυσιολογική μορφολογία. Το σύνηθες εύρημα στην μορφολογία του σπέρματος σε περιπτώσεις κίρσοκίλης έχει περιγραφεί από τον MacLeod ως το «stress μοτίβο» του σπέρματος και χαρακτηρίζεται από αυξημένη αναλογία επιμηκυσμένων σπερματοζωαρίων με κωνικές κεφαλές και παρουσία άμορφων σπερματοζωαρίων (MacLeod, 1965). Ωστόσο το μοτίβο αυτό δεν είναι ειδικό για την κίρσοκίλη και κατά συνέπεια η παρουσία του στο σπέρμα δεν θεωρείται διαγνωστικό κριτήριο κίρσοκίλης (Ayodeji and Baker, 1986).

Η διάδοση των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής οδήγησε στην καθιέρωση πρόσθετων κριτηρίων για την μορφολογία του σπέρματος ως προγνωστικών παραγόντων γονιμοποίησης *in vitro* (Van Waart et al, 2001).

Οι Kruger et al πρότειναν ένα διαφορετικό σύστημα κριτηρίων σε σχέση με τα κριτήρια του ΠΟΥ για να χαρακτηρίσουν την μορφολογία του σπέρματος. Σύμφωνα με τα λεγόμενα κριτήρια κατά Kruger, ένα δείγμα σπέρματος θεωρείται φυσιολογικό όταν περισσότερο από το 14% των σπερματοζωαρίων έχουν φυσιολογική μορφολογία (Kruger et al, 1988).

Τα κατά Kruger κριτήρια βασίστηκαν σε αποτελέσματα μελετών *in vitro* γονιμοποίησης και διαφέρουν από τα κριτήρια του ΠΟΥ στο ότι οι οριακά παθολογικές μορφές κατά ΠΟΥ θεωρούνται φυσιολογικές κατά Kruger (Kruger et al, 1988). Η ταξινόμηση της μορφολογίας του σπέρματος με βάση τα κριτήρια κατά Kruger έχει υιοθετηθεί από πολλά ανδρολογικά εργαστήρια και έχει βρεθεί ότι τα κριτήρια αυτά αποτελούν αξιόπιστο δείκτη πρόγνωσης της γονιμότητας σε υπογόνιμους άνδρες μετά από χειρουργική επέμβαση κρυσκοκήλης (Seftel et al, 1997; Barroso et al, 1999; Franken et al, 2000).

4. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΗΣ ΚΙΡΣΟΚΗΛΗΣ

Η συνύπαρξη ψηλαφητής κισσοκήλης και ανωμαλιών στο σπερμοδιάγραμμα θεωρείται ικανοποιητική απόδειξη ότι η κισσοκήλη είναι παθοφυσιολογικά υπεύθυνη για την υπογονιμότητα και χρήζει αντιμετώπισης. Σύμφωνα με την διακήρυξη του ΠΟΥ, η κισσοκήλη σχετίζεται με την ανδρική υπογονιμότητα, χωρίς ωστόσο η χειρουργική επέμβαση για κισσοκήλη να οδηγεί πάντοτε σε βελτίωση των παραμέτρων του σπέρματος (World Health Organization, 1992). Η τελευταία παρατήρηση έχει οδηγήσει πολλούς ερευνητές να αμφισβητήσουν την ύπαρξη κλινικά σημαντικής συσχέτισης μεταξύ κισσοκήλης και υπογονιμότητας.

Σύμφωνα με την ίδια διακήρυξη του ΠΟΥ το 1992, η χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να αποτελεί επιλογή για όλους τους ασθενείς με κισσοκήλη από τη στιγμή που δεν υπάρχει τρόπος να διαπιστωθεί ποιά κισσοκήλη θα προκαλέσει υπογονιμότητα και ποιά όχι. Φυσικά η εφαρμογή του μέτρου αυτού στην πράξη ήταν ανέφικτη δεδομένου ότι το 15% περίπου των ανδρών έχει κισσοκήλη (World Health Organization, 1992).

Η Αμερικανική Ουρολογική Εταιρεία και η Αμερικανική Εταιρεία Αναπαραγωγικής Ιατρικής το 2002 κατέληξαν στην κοινή διαπίστωση ότι «η χειρουργική αποκατάσταση της κισσοκήλης θα πρέπει να θεωρείται η θεραπεία εκλογής σε περιπτώσεις που ο άνδρας έχει ψηλαφητή κισσοκήλη, μία τουλάχιστον παράμετρο του σπέρματος επηρεασμένη και γόνιμη σύντροφο». Η μικροχειρουργική βουβωνική ή υποβουβωνική προσπέλαση θεωρήθηκε η πλέον ενδεδειγμένη και αποτελεσματική χειρουργική τεχνική (Jarow et al, 2002).

Το 2008 η Αμερικανική Εταιρεία Αναπαραγωγικής Ιατρικής (American Society for Reproductive Medicine -ASRM) έθεσε ενδείξεις για την χειρουργική αντιμετώπιση της κισσοκήλης όταν αυτή διαγνώσκεται στον άνδρα ενός τεκμηριωμένα υπογόνιμου ζεύγους που επιθυμεί την τεκνοποίηση. Οι ενδείξεις αυτές είναι: α) η κισσοκήλη να είναι ψηλαφητή στην κλινι-

κή εξέταση, β) η γυναίκα σύντροφος του ζεύγους να είναι γόνιμη ή να έχει κάποιο αναστρέψιμο αίτιο υπογονιμότητας και γ) ο άνδρας σύντροφος του ζεύγους να έχει τουλάχιστον μία παράμετρο του σπέρματος επηρεασμένη ή ανωμαλίες στις δοκιμασίες λειτουργικότητας του σπέρματος. Η χειρουργική θεραπεία δεν ενδείκνυται σε άνδρες με κισσοκήλη και φυσιολογικό σπερμοδιάγραμμα καθώς και σε υποκλινική μη ψηλαφητή κισσοκήλη (Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine Report on varicocele and infertility, 2008).

Σε ότι αφορά την κισσοκήλη σε εφήβους και νέους άνδρες με φυσιολογικό σπερμοδιάγραμμα η σύσταση της ASRM είναι παρακολούθηση με εξέταση σπέρματος κάθε 1 ή 2 χρόνια για την έγκαιρη ανίχνευση σημείων σπερματογενετικής δυσλειτουργίας δεδομένου του αυξημένου κινδύνου για προοδευτική δυσλειτουργία των όρχεων (Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine Report on varicocele and infertility, 2008).

Ακόμη η χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να προτείνεται σε άνδρες με κισσοκήλη και επηρεασμένο σπέρμα που εκφράζουν την επιθυμία να δημιουργήσουν οικογένεια στο μέλλον. Άλλες ενδείξεις χειρουργικής επέμβασης σε περιπτώσεις κλινικής κισσοκήλης αποτελούν ο χρόνιος έντονος πόνος ή ενόχληση στο σύστοιχο ημιόσχεο, καθώς και η ελάττωση του όγκου του σύστοιχου όρχη σε εφήβους.

4.1 Ποιά πρέπει να είναι η χειρουργική αντιμετώπιση σε αμφοτερόπλευρη κισσοκήλη;

Όπως έχει αναφερθεί παραπάνω η συχνότητα διάγνωσης αμφοτερόπλευρης κισσοκήλης έχει αυξηθεί ως αποτέλεσμα της βελτίωσης της διακριτικής ικανότητας του υπερηχογράφου και της αυξημένης κλινικής υποψίας για την αμφοτερόπλευρη φύση της πάθησης. Ωστόσο δεν παρατηρείται ομοφωνία στο θέμα της χειρουργικής αντιμετώπισης υπογόνιμων ανδρών με αμφοτερόπλευρη κισσοκήλη ιδιαίτερα όταν η αριστερή κισσοκήλη είναι ψηλαφητή και η δεξιά κισσοκήλη είναι βαθμού I ή υποκλινική.

Πειράματα σε αρουραίους έδειξαν ότι η δευτεροπαθής δεξιά κισσοκήλη αποτελεί συνέπεια της αριστερής κισσοκήλης μέσω ενεργοποίησης υποδοχέων πίεσης στο τοίχωμα της αριστερής σπερματικής φλέβας. Η χειρουργική αποκατάσταση της δεξιάς κισσοκήλης οδήγησε σε βελτίωση όλων των παραμέτρων του σπέρματος (Sofikitis et al, 1992).

Σε κλινικές μελέτες, την άποψη υπέρ της αμφοτερόπλευρης χειρουργικής επέμβασης σε 1^{ου} και 2^{ου} βαθμού αριστερή κισσοκήλη σε συνδυασμό με 1^{ου} βαθμού δεξιά κισσοκήλη υποστηρίζουν τα αποτελέσματα της μελέτης των Scherr και Goldstein. Οι μετεγχειρητικές τιμές των παραμέτρων του σπέρματος έδειξαν μεγαλύτερη βελτίωση μετά από αμφοτερόπλευρη προσπέλαση (Scherr and Goldstein, 1999).

Η αντίθετη άποψη υπέρ της ετερόπλευρης (αριστερά) μόνο επέμβασης υποστηρίζεται από τον Grasso et al στην μελέτη των οποίων δεν διαπιστώθηκε ουσιαστική βελτίωση των παραμέτρων του σπέρματος μεταξύ ασθενών που υποβλήθηκαν σε ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη επέμβαση απολίνωσης των σπερματικών φλεβών κατά Palomo. Οι ερευνητές πρότειναν την ετερόπλευρη μόνο προσπέλαση σε περιπτώσεις συνύπαρξης αριστερής κισσοκήλης βαθμού II και III και δεξιάς κισσοκήλης βαθμού I, προτάσσοντας το ελάχιστο όφελος στο σπερμοδιάγραμμα και τον διπλάσιο χειρουργικό χρόνο που απαιτείται σε περιπτώσεις αμφοτερόπλευρης προσπέλασης (Grasso et al, 1995).

Παρομοίως σε μια πρόσφατη μελέτη ανδρών που υποβλήθηκαν σε ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη επέμβαση μικροχειρουργικής απολίνωσης των σπερματικών φλεβών δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην βελτίωση της πυκνότητας του σπέρματος μεταξύ των δύο ομάδων (Kondo et al, 2009).

Περισσότερο ξεκάθαρο είναι το τοπίο στις περιπτώσεις αμφοτερόπλευρης ψηλαφητής κισσοκήλης όπως φάνηκε τόσο σε παλαιότερες δημοσιεύσεις όσο και σε πρόσφατες μελέτες (Amelar and Dubin, 1987). Οι Gat et al συνέστησαν την αμφοτερόπλευρη απολίνωση των έσω σπερματικών φλεβών ως επέμβαση ρουτίνας για την αποφυγή υποτροπιάζουσας κισσο-

κήλης λόγω της παρουσίας παράπλευρων αναστομούμενων φλεβικών δικτύων μεταξύ αριστερού και δεξιού όρχη (Gat et al, 2005).

Οι Libman et al αναδρομικά μελέτησαν δύο ομάδες υπογόνιμων ανδρών με αμφοτερόπλευρη ψηλαφητή κισσοκήλη που υποβλήθηκαν σε μικροχειρουργική απολίνωση των σπερματικών φλεβών. Βελτίωση στις παραμέτρους του σπέρματος παρατηρήθηκε και στις δύο ομάδες με σημαντικότερη ωστόσο βελτίωση στην κινητικότητα του σπέρματος να παρατηρείται στην ομάδα με αμφοτερόπλευρη επέμβαση ($p < 0,01$). Ακόμη η ομάδα ανδρών με αμφοτερόπλευρη επέμβαση παρουσίασε μεγαλύτερο ποσοστό αυτόματων κυήσεων ($p < 0,05$) (Libman et al, 2006).

Τα παραπάνω αποτελέσματα οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η ψηλαφητή δεξιά κισσοκήλη θα πρέπει να διορθώνεται ταυτόχρονα με την αριστερή για την επίτευξη του μέγιστου θεραπευτικού αποτελέσματος. Ακόμα δίνουν τροφή στην υπόθεση ότι ακόμη και οι μη-ψηλαφητές (υποκλινικές) κισσοκήλες μπορεί να επιφέρουν σημαντική αρνητική επίδραση στη σπερματογένεση (Gat et al, 2004).

5. Η ΘΕΣΗ ΤΩΝ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΚΙΡΣΟΚΗΛΗΣ

Ο ρόλος των απεικονιστικών εξετάσεων στην διάγνωση της ανδρικής υπογονιμότητας γενικότερα, και της κιρσοκήλης ειδικότερα, έχει σημαντικά αναβαθμιστεί τα τελευταία χρόνια. Ένας από τους λόγους είναι η διακριτική ευχέρεια των απεικονιστικών εξετάσεων να απεικονίζουν την εμφάνιση παλινδρομής ροής του αίματος (reflux) στο δίκτυο της έσω σπερματικής φλέβας, εύρημα που από πολλούς θεωρείται διαγνωστικό της κιρσοκήλης. Η φλεβογραφία του οσχέου θεωρείται ως η πλέον αξιόπιστη εξέταση στη διάγνωση της παλινδρόμησης που συνοδεύει την κλινικά σημαντική κιρσοκήλη. Παράλληλα η εξέλιξη της τεχνολογίας των υπερήχων έχει σαν αποτέλεσμα την βελτίωση της απεικονιστικής ευκρίνειας με επακόλουθο την διάγνωση της παλινδρόμησης σε μη-ψηλαφητές και υποκλινικές μορφές κιρσοκήλης. Οι διάφορες εξετάσεις που κατά το παρελθόν είχαν χρησιμοποιηθεί στη διάγνωση της κιρσοκήλης, όπως το scanning με ραδιενεργά ισότοπα, η Doppler στηθοσκοπήση και η φλεβογραφία του οσχέου έχουν εν πολλοίς σήμερα αντικατασταθεί από το Doppler υπερηχογράφημα. Στη συνέχεια θα συζητηθούν διεξοδικότερα η φλεβογραφία της έσω σπερματικής και το υπερηχογράφημα του οσχέου.

5.1 Φλεβογραφία

Η εξέταση γίνεται υπό τοπική αναισθησία με την τεχνική κατά Seldinger. Η δεξιά κοινή μηριαία φλέβα ή η σφαγίτιδα φλέβα καθετηριάζονται και ο καθετήρας με το οδηγό σύρμα προωθείται μέσω της κοινής μηριαίας φλέβας και της κάτω κοίλης φλέβας στην αριστερή νεφρική φλέβα. Ο καθετήρας στη συνέχεια προωθείται πάνω από το οδηγό σύρμα στην έσω σπερματική φλέβα και το σκιαστικό μέσο εγχύεται ενώ λαμβάνονται εικόνες (Beddy et al, 2005).

Στη φυσιολογική φλεβογραφία απεικονίζεται η μονήρης σπερματική φλέβα στο ύψος του βουβωνικού συνδέσμου να πορεύεται μέσα στον σπερματικό τόνο με λίγες διακλαδώσεις. Σε περίπτωση κιρσοκήλης η έσω σπερ-

ματική φλέβα απεικονίζεται διογκωμένη και παρατηρείται παλινδρόμηση σκιαστικού σε διάφορους κλάδους της σπερματικής φλέβας. Επίσης απεικονίζονται φλεβικά παράπλευρα δίκτυα και αναστομωτικά κανάλια.

Διαγνωστικά κριτήρια κίρσοκίλης στη φλεβογραφία είναι η απεικόνιση της διατεταμένης έσω σπερματικής φλέβας σε συνδυασμό με την παλινδρόμηση σκιαστικού συνήθως στο επίπεδο της φλέβας κάτωθεν του βουβωνικού πόρου. Η παλινδρόμηση στη φλεβογραφία έχει από διάφορους ερευνητές ταξινομηθεί ανάλογα με τον τύπο και τη διάρκειά της. Ο Sigmund σε μελέτη 44 ασθενών διέκρινε δύο τύπους παλινδρόμησης, την σύντομη παλινδρόμηση (stop type) που αντιστοιχεί σε αμφίβολη ή 1^{ου} βαθμού κίρσοκίλη, και την παρατεταμένη παλινδρόμηση (shunt type) που αντιστοιχεί σε κίρσοκίλη 2^{ου} και 3^{ου} βαθμού (Sigmund et al, 1987).

Σε άλλη μελέτη η παλινδρόμηση στη φλεβογραφία ταξινομήθηκε με κριτήριο τη διάρκειά της σε σχέση με τη δοκιμασία Valsalva. Η 1^{ου} βαθμού παλινδρόμηση σταματά πριν το τέλος της δοκιμασίας, ενώ η παλινδρόμηση 2^{ου} και 3^{ου} βαθμού διαρκούν όσο και η δοκιμασία Valsalva με τη διαφορά ότι στην 3^{ου} βαθμού κίρσοκίλη η παλινδρόμηση αυξάνει κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας (Battino and Battino, 1989).

Ο Marsman ταξινόμησε το βαθμό της παλινδρόμησης στη φλεβογραφία από το 0 έως το 5, όπου το 0 αντιστοιχεί σε απουσία παλινδρόμησης, ενώ οι βαθμοί 1 έως 5 αντιστοιχούν σε παλινδρόμηση στις άνω οσφυϊκές, κάτω οσφυϊκές, άνω πυελικές και βουβωνικές φλεβικές διακλαδώσεις της σπερματικής φλέβας (Marsman, 1985).

Η ανιούσα φλεβογραφία της έσω σπερματικής φλέβας θεωρείται από πολλούς ως η εξέταση αναφοράς στην διάγνωση της κίρσοκίλης με αξιοπιστία μεγαλύτερη της φυσικής εξέτασης και του υπερηχογραφήματος. Η εκλεκτική φλεβογραφία της έσω σπερματικής φλέβας συνοδεύεται από υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα (92% και 100% αντίστοιχα) στην διάγνωση της κίρσοκίλης (Hamm et al, 1986).

Ωστόσο η φλεβογραφία σαν εξέταση είναι επεμβατική, τεχνικά απαιτητική και χρονοβόρα ενώ εμφανίζει σημαντικές διαφοροποιήσεις από εξεταστή σε εξεταστή. Επίσης μπορεί να δώσει ψευδώς θετικά και αρνητικά αποτελέσματα σε περιπτώσεις όπου για παράδειγμα δεν τοποθετηθεί στη

σωστή θέση ο καθετήρας ή η έγχυση του σκιαστικού γίνει υπό υψηλή πίεση (Nadel et al, 1984; Pryor and Howards, 1987; Wishahi 1991a; Chiou et al, 1997; Cornud et al, 1999).

Η επεμβατικότητα και τεχνική πολυπλοκότητα της εξέτασης καθιστούν την φλεβογραφία δύσκολα πραγματοποιήσιμη στην καθημερινή κλινική πράξη με αποτέλεσμα η χρήση της να έχει περιοριστεί σε περιπτώσεις υποτροπιάζουσας ή εμμένουσας κισσοκήλης όπου απαιτείται η ακριβής γνώση της πορείας των φλεβών που παλινδρομούν, καθώς κατά τη διάρκεια διαδερμικού εμβολισμού ή σκληροθεραπείας για την αντιμετώπιση της κισσοκήλης (Nagler, 2004; The Male Infertility Best Practice policy Committee of the American Urological Association and The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2004).

Σε ότι αφορά τέλος την εκτίμηση του βαθμού της παλινδρόμησης η έγχρωμη Doppler υπερηχογραφία έχει αποδειχθεί περισσότερο αντικειμενική της φλεβογραφίας λόγω της έλλειψης επεμβατικότητας και της απουσίας φαινομένων artifact (Cornud et al, 1999).

5.2 Υπερηχογράφημα του οσχέου

Το υπερηχογράφημα του οσχέου αποτελεί για πολλούς απαραίτητο συμπλήρωμα της κλινικής εξέτασης σε άνδρες που προσέρχονται για διερεύνηση υπογονιμότητας. Το υπερηχογράφημα είναι ιδιαίτερα χρήσιμο στην επιβεβαίωση των ευρημάτων της κλινικής εξέτασης, στην διάγνωση της υποκλινικής κισσοκήλης και της υποτροπιάζουσας ή εμμένουσας κισσοκήλης μετά από χειρουργική επέμβαση.

Η αξιοπιστία του υπερηχογραφήματος έναντι της φυσικής εξέτασης έχει αναδειχθεί σε πολλές μελέτες, ενώ η υπερηχογραφική εξέταση του οσχέου με έγχρωμο Doppler χωρίς να είναι επεμβατική έχει πάνω από 90% αξιοπιστία στη διάγνωση της κισσοκήλης με αποτέλεσμα να προτιμάται έναντι της φλεβογραφίας στην καθημερινή κλινική πράξη (Trum et al, 1996; Petros et al, 1991).

Η υπερηχογραφική εξέταση του οσχέου γίνεται αρχικά με τον εξεταζόμενο σε ύπτια και στη συνέχεια σε όρθια θέση τόσο πριν και κατά τη

διάρκεια της δοκιμασίας Valsalva. Η δοκιμασία Valsalva πρέπει να γίνεται ως ρουτίνα μια και αυξάνει τις διαστάσεις των φλεβών και διευκολύνει την ανίχνευση τους στο υπερηχογράφημα. Η εξέταση σε όρθια θέση είναι προτιμότερο να γίνεται με τον ασθενή όρθιο επί μερικά λεπτά έτσι ώστε να πληρωθούν οι φλέβες του οσχέου.

Το υπερηχογραφικό μηχάνημα θα πρέπει να διαθέτει υψηλής ευκρίνειας απεικόνιση πραγματικού χρόνου (real-time) και έγχρωμο Doppler καθώς και κεφαλή 7,5 MHz ώστε να μπορούν να ελεγχθούν τόσο οι ανατομικές όσο και οι λειτουργικές παράμετροι της κισσοκήλης. Να διακρίνεται δηλαδή με σαφήνεια τόσο το μέγεθος των φλεβών του ορχικού πλέγματος όσο και οι παράμετροι της ροής του αίματος (ταχύτητα, διάρκεια της παλινδρόμησης) στην σπερματική φλέβα (Chiou et al, 1997; Tasci et al, 2001; Beddy et al, 2005).

Η εξέταση αρχίζει με τη διενέργεια υπερηχογραφήματος στη ζώνη του γκρίζου (gray-scale ultrasound scanning). Η κλινικά ψηλαφητή κισσοκήλη απεικονίζεται με τη μορφή διατεταμένων αγγειακών σχηματισμών που αυξάνουν σε μέγεθος κατά τη δοκιμασία Valsalva. Σε ότι αφορά όμως τις κισσοκήλες 1^{ου} βαθμού που δύσκολα ψηλαφώνται δεν υπάρχει ομοφωνία στα κριτήρια για τη διάγνωσή τους με βάση τη διάμετρο των φλεβών στο gray scale υπερηχογράφημα. Κάποιοι συγγραφείς θεωρούν ως κισσοκήλη την παρουσία τουλάχιστον 2-3 φλεβών του ορχικού δικτύου από τις οποίες μία θα πρέπει να έχει διάμετρο μεγαλύτερη των 2-3 χιλιοστών με τον ασθενή σε ύπτια θέση (Rifkin et al, 1983; Wolverson et al, 1983).

Σύμφωνα με άλλους ερευνητές η κισσοκήλη ορίζεται υπερηχογραφικά από την απεικόνιση περισσότερων των 3 φλεβών από τις οποίες η μία έχει διάμετρο τουλάχιστο 3 χιλιοστών σε ηρεμία ή η διάμετρος της αυξάνεται κατά τη δοκιμασία Valsalva (McClure and Hricak, 1986).

Η εξέταση συνεχίζεται με τη χρήση του έγχρωμου Doppler υπερήχου (Color Doppler Ultrasound-CDUS) με σκοπό την ανίχνευση της παλινδρόμησης φλεβικού αίματος στο δίκτυο της έσω σπερματικής φλέβας. Το χρώμα στα αγγεία δείχνει την κατεύθυνση της ροής του αίματος στα αγγεία της κισσοκήλης (κόκκινο για ροή με κατεύθυνση προς την ηχοβόλο κεφαλή και μπλε για ροή με αντίθετη κατεύθυνση από την κεφαλή). Η χαρακτηριστική

για κίρσοκήλη παλινδρόμηση επιβεβαιώνεται από την παρατεταμένη αύξηση της ροής μέσα στο αγγείο και την αλλαγή χρώματος (αναστροφή) σε real time απεικόνιση. Βασικό μειονέκτημα του υπερηχογραφήματος του οσχέου, όπως άλλωστε και των περισσότερων υπερηχογραφικών μελετών, είναι ότι η εξέταση είναι υποκειμενική καθώς εξαρτάται από τον εξεταστή (Liguori et al, 2004). Παρά το ότι η ύπαρξη φλεβικής παλινδρόμησης θεωρείται σημαντική για την διάγνωση της κίρσοκήλης, δεν έχουν τεθεί συγκεκριμένα υπερηχογραφικά κριτήρια για την διάγνωση της κλινικά σημαντικής παλινδρόμησης. Τα πλέον διαδεδομένα κριτήρια για τη διάγνωση της κίρσοκήλης σε CDUS αποτελούν η ανίχνευση φλέβας ή συμπλέγματος φλεβών με διάμετρο μεγαλύτερη των 3 χιλιοστών, κατά άλλους 3,7 χιλιοστά, και η ταυτόχρονη ανάδειξη παλινδρόμησης κατά τη δοκιμασία Valsalva (Rifkin et al, 1983; Wolverson et al, 1983; McClure et al, 1986; Hoekstra and Witt 1995; Cina et al, 2006; Schiff et al, 2006; Benoff and Gilbert, 2001).

Η παλινδρόμηση διακρίνεται σε βραχεία που θεωρείται φυσιολογική, σε διαλείπουσα και σε μόνιμη. Η ανίχνευση διαλείπουσας παλινδρόμησης από πολλούς θεωρείται ότι αξιολογείται μόνο σε συνδυασμό με ψηλαφητή κίρσοκήλη. Άνδρες χωρίς παλινδρόμηση ή με παλινδρόμηση μόνο κατά την δοκιμασία Valsalva για λιγότερο από 1 δευτερόλεπτο θεωρούνται φυσιολογικοί, ενώ άνδρες με παλινδρόμηση που διαρκεί περισσότερο από 1-2 δευτερόλεπτα και μη ψηλαφητές φλέβες θεωρούνται ότι έχουν υποκλινική κίρσοκήλη (Liguori et al, 2004; Beddy et al, 2005).

Μελέτες έχουν δείξει ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας παλινδρόμησης και του βαθμού της κίρσοκήλης (Zumrutbas et al, 2008). Ακόμη παλινδρόμηση στο υπερηχογράφημα παρατηρείται σε σημαντικό ποσοστό γόνιμων ανδρών. Οι Meacham et al διαπίστωσαν ψηλαφητή κίρσοκήλη στο 15% υγιών νέων ανδρών με το 35% αυτών να εμφανίζουν παλινδρόμηση σε CDU, ενώ σύμφωνα με άλλη μελέτη το 62% των γόνιμων εξεταζομένων με διάμετρο φλεβών μικρότερη των 3 χιλιοστών εμφάνισαν παλινδρόμηση στη δοκιμασία Valsalva (Meacham et al, 1994; Kocakoc et al, 2002). Ακόμη παλινδρόμηση έχει βρεθεί στο 64% των ανδρών που υποβλήθηκαν σε επέμβαση για κίρσοκήλη χωρίς η παλινδρόμηση να συνοδεύεται από ψηλαφητές φλέβες ή επιδείνωση του σπερμοδιαγράμματος (Cvitanic et al, 1993).

Γίνεται λοιπόν κατανοητό ότι η απλή ανίχνευση παλινδρόμησης από μόνη της δεν επιβεβαιώνει την ύπαρξη κλινικά σημαντικής κίρσοκλής καθώς υπάρχουν στοιχεία για την σημαντική επίπτωσή της και σε υγιείς γόνιμους ενήλικες. Είναι λοιπόν απαραίτητη η ταξινόμηση της κίρσοκλής με βάση τα χαρακτηριστικά της παλινδρόμησης στο υπερηχογράφημα.

Ένα από τα προτεινόμενα συστήματα ταξινόμησης για την υπερηχογραφική διάγνωση της κίρσοκλής είναι εκείνο των Sarteschi et al που αναγνωρίζει 5 βαθμούς κίρσοκλής ανάλογα με τα χαρακτηριστικά της παλινδρόμησης. Σύμφωνα με την ταξινόμηση αυτή η 1^ο βαθμού κίρσοκλή χαρακτηρίζεται από την ανίχνευση παρατεταμένης φλεβικής παλινδρόμησης στην περιοχή του βουβωνικού δακτυλίου μόνο κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας Valsalva, χωρίς να αναδεικνύονται διατεταμένες φλέβες στο όσχεο στο gray scale υπερηχογράφημα. Η κίρσοκλή 2^ο βαθμού χαρακτηρίζεται από ανίχνευση παλινδρόμησης στην περιοχή πάνω από τον όρχη μόνο κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας Valsalva. Η 3^ο βαθμού κίρσοκλή χαρακτηρίζεται από ανεύρεση διατεταμένων φλεβών στον άνω πόλο του όρχη με τον ασθενή σε όρθια θέση αλλά όχι και σε ύπτια, ενώ παλινδρόμηση παρατηρείται μόνο κατά τη δοκιμασία Valsalva. Η κίρσοκλή 4^ο βαθμού χαρακτηρίζεται από φλεβική διάταση ακόμη και με τον ασθενή σε ύπτια θέση η οποία αυξάνεται με τον ασθενή σε όρθια θέση ή κατά τη δοκιμασία Valsalva. Η αύξηση του μεγέθους της φλεβικής διάτασης κατά τη δοκιμασία Valsalva είναι το στοιχείο που διακρίνει τον βαθμό αυτό από τον προηγούμενο και τον επόμενο. Τέλος σε κίρσοκλή 5^ο βαθμού υπάρχει εμφανής φλεβική διάταση ενώ το Doppler υπερηχογράφημα ανιχνεύει την παρουσία σημαντικής παλινδρόμησης η οποία δεν μεταβάλλεται κατά την δοκιμασία Valsalva (Sarteschi et al, 1993).

Είναι προφανές πως η χρησιμοποίηση διαφόρων συστημάτων και κριτηρίων αναγνώρισης και μέτρησης της φλεβικής παλινδρόμησης είναι τεχνικά δυσχερής, υποκειμενική και προσθέτει περισσότερη ασάφεια στο ήδη θολό τοπίο της υπερηχογραφικής απεικόνισης και ταξινόμησης της κίρσοκλής. Είναι επίσης προφανές πως προκειμένου να διαπιστωθεί η κλινική σημασία του φαινομένου της φλεβικής παλινδρόμησης και να οριοθετηθούν σαφή κριτήρια για την ποσοτική και ποιοτική της ταξινόμηση είναι απαραίτητη η συμβολή περισσότερων μελετών πάνω στο θέμα.

5.2.1 Υπερηχογραφική διάγνωση αμφοτερόπλευρης κισσοκήλης

Τόσο η κλινική όσο και η υπερηχογραφική εξέταση του οσχέου για τη διερεύνηση της ανδρικής υπογονιμότητας προϋποθέτουν εξέταση και των δύο ημισχέων. Σε περίπτωση που έχει διαγνωσθεί αριστερή κισσοκήλη εξετάζεται ο δεξιός όρχις για την ανεύρεση φλεβικής διάτασης και παλινδρόμησης. Στην περίπτωση κατά την οποία ψηλαφάται αμφοτερόπλευρη φλεβική διάταση θα πρέπει κανείς να διακρίνει με τη βοήθεια του CDUS μεταξύ πραγματικής και ψευδούς αμφοτερόπλευρης κισσοκήλης.

Στην περίπτωση ψευδούς, δεξιάς συνήθως, κισσοκήλης δεν παρατηρείται σύστοιχη φλεβική παλινδρόμηση και η διάταση των φλεβών αποδίδεται στην μετάδοση της αυξημένης υδροστατικής πίεσης της αριστερής κισσοκήλης μέσα από τις επικοινωνούσες φλέβες του ορχικού πλέγματος. Σε τέτοιες περιπτώσεις δεν απαιτείται αμφοτερόπλευρη διόρθωση της κισσοκήλης καθώς η χειρουργική απολίνωση των έσω σπερματικών φλεβών αριστερά θα οδηγήσει στην υποστροφή της φλεβικής διάτασης και στην αντίθετη πλευρά.

Αντίθετα σε αληθινή αμφοτερόπλευρη κισσοκήλη η φλεβική διάταση συνοδεύεται από αμφοτερόπλευρη παλινδρόμηση στις σπερματικές φλέβες σε CDUS επομένως στις περιπτώσεις αυτές απαιτείται αμφοτερόπλευρη χειρουργική προσπέλαση (Liguori et al, 2004).

5.3 Θερμογραφία του οσχέου

Η διάγνωση της κισσοκήλης με την μέθοδο της θερμογραφίας του οσχέου στηρίζεται στην ανίχνευση της διαφοράς θερμοκρασίας μεταξύ των δύο ημισχέων. Η θερμογραφία του οσχέου είναι μια απλή μη επεμβατική εξέταση που μπορεί να ενισχύσει την διακριτική ικανότητα του Doppler υπερηχογραφήματος στη διάγνωση της κισσοκήλης (World Health Organization, 1985; Hamm et al, 1986; Gat et al, 2004).

Η εξέταση γίνεται αφού ο ασθενής έχει παραμείνει σε όρθια θέση επί 5 τουλάχιστον λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Το πέος συγκρατείται με ταινία στο κοιλιακό τοίχωμα και στο όσχεο εφαρμόζεται το ειδικό φιλμ που περιέχει θερμοευαίσθητους υγρούς κρυστάλλους. Το εύρος θερμοκρα-

σίας που ανιχνεύεται είναι από 31,3°C έως 35,3°C ενώ το φιλμ αλλάζει χρώμα όταν η θερμοκρασία μεταβληθεί κατά 0,8 °C. Σε υγιείς άνδρες η θερμοκρασία του οσχέου διαχέεται συμμετρικά στο όσχεο και δεν υπερβαίνει τους 32,5°C, που αντιστοιχεί σε καφετί ή κοκκινωπό χρώμα. Σε άνδρες με κίρσοκήλη και παλινδρόμηση η θερμοκρασία είναι υψηλότερη και το χρώμα αλλάζει σε σκούρο πράσινο, βιολετί ή μπλε με τα δύο τελευταία να είναι διαγνωστικά.

Η θερμοκρασία μεταξύ των δύο ημισχέων καταγράφεται και συγκρίνεται τόσο σε όρθια θέση όσο και κατά τη δοκιμασία Valsalva. Διαφορά θερμοκρασίας μεγαλύτερη των 0,8 °C σε έκταση πάνω από το 25% του ημισχέου θεωρείται ενδεικτική για κίρσοκήλη ενώ διαφορά θερμοκρασίας μεγαλύτερη των 0,3 °C θεωρείται ενδεικτική για την παρουσία υποκλινικής κίρσοκήλης (Gat et al, 2004; Yamamoto et al, 1996).

Σε παλαιότερη μελέτη είχε διαπιστωθεί ότι η ενδοορχική θερμοκρασία μεταβάλλεται με την αλλαγή της θέσης σε άνδρες με κίρσοκήλη γεγονός που θεωρήθηκε ότι αντανάκλα την αναστροφή της ροής του αίματος στην έσω σπερματική φλέβα με αποτέλεσμα την παλινδρόμηση του θερμότερου λόγω στάσης φλεβικού αίματος στο όσχεο (Zorgniotti and MacLeod, 1973; Mieusset and Bujan, 1995). Η θεωρία αυτή, αν και λογική, δεν επιβεβαιώθηκε από μελέτες σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε επέμβαση κίρσοκήλης και στους οποίους η αλλαγή της στάσης δεν συνοδεύτηκε από αντίστοιχη μεταβολή της θερμοκρασίας του οσχέου (Belker, 1996; Takada et al, 1996).

Η θερμογραφία του οσχέου είχε στο παρελθόν δεχθεί κριτική σχετικά με την μειωμένη ειδικότητά της και τα αυξημένα ποσοστά ψευδώς θετικών ευρημάτων στη διάγνωση της μη ψηλαφητής κίρσοκήλης και είχε θεωρηθεί αξιόπιστη μόνο για την επιβεβαίωση γνωστής κίρσοκήλης (Gold et al, 1977; Hamm et al, 1986; Takada et al, 1996).

Σύμφωνα με άλλες μελέτες ωστόσο η θερμογραφία έχει μεγαλύτερη αξιοπιστία και ευαισθησία στη διάγνωση της κίρσοκήλης τόσο από την φυσική εξέταση όσο και από το υπερηχογράφημα του οσχέου με την φλεβογραφία ως εξέταση αναφοράς (Geatti et al, 1991; Gat et al, 2004).

Συμπερασματικά η χρήση της θερμογραφίας δεν αποτελεί ρουτίνα στην καθημερινή κλινική πράξη για τη διερεύνηση της κίρσοκίλης αλλά ενδεχομένως είναι χρήσιμη ως εξέταση συμπληρωματική του υπερηχογραφήματος του οσχέου.

5.4 Άλλες απεικονιστικές μέθοδοι

Στη διερεύνηση της κίρσοκίλης η συμβολή πρόσθετων απεικονιστικών μεθόδων, όπως η αξονική ή η μαγνητική τομογραφία είναι απαραίτητη σε λίγες μόνο περιπτώσεις, όπως για παράδειγμα για την διερεύνηση της ύπαρξης ενδοκοιλιακής μάζας σε περιπτώσεις δεξιάς μόνο κίρσοκίλης ή αιφνίδιας εμφάνισης αριστερής κίρσοκίλης σε ασθενείς μεγάλης ηλικίας. Η μαγνητική αγγειογραφία ενδεχομένως αποτελεί εναλλακτική λύση σε περιπτώσεις όπου υπάρχει αντένδειξη για διενέργεια κλασικής φλεβογραφίας (π.χ ασθενείς με αλλεργία στα σκιαγραφικά) ενώ η χρήση της έχει περιγραφεί στην διερεύνηση υποτροπιάζουσας κίρσοκίλης (von Heijne, 1997; Varma et al, 1998).

6. ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΚΙΡΣΟΚΗΛΗΣ

Η χειρουργική επέμβαση αποτελεί την θεραπεία εκλογής για την διόρθωση της κίρσοκήλης. Η χειρουργική αποκατάσταση της κίρσοκήλης αποτελεί την συχνότερη επέμβαση για την αντιμετώπιση της ανδρικής υπογονιμότητας (Schlesinger et al, 1994).

Υπό φυσιολογικές συνθήκες η αγγείωση του όρχεως παρέχεται από τρεις διαφορετικές αρτηριακές παροχές, την σπερματική (ορχική) αρτηρία, την αρτηρία του κρεμαστήρα και την εκφορητική αρτηρία. Η φλεβική παροχέτευση παρέχεται βασικά από το φλεβικό πλέγμα του όρχη μέσω της έσω σπερματικής φλέβας, ωστόσο έχει διαπιστωθεί η ύπαρξη πολλών παράπλευρων φλεβικών δικτύων όπως της έξω σπερματικής, της εκφορητικής, της κρεμαστηριακής φλέβας και των φλεβών του οίακα. Η ύπαρξη των φλεβικών αυτών παραπλεύρων ενδεχομένως εξηγεί την υποτροπή της κίρσοκήλης παρά την χειρουργική απολίνωση της έσω σπερματικής φλέβας (Sayfan et al, 1980).

Ο στόχος στην χειρουργική αντιμετώπιση της κίρσοκήλης είναι η πλήρης διακοπή της παλινδρομούσας φλεβικής αποχέτευσης του όρχη με διατήρηση της αρτηριακής παροχής του σπερματικού πόρου και διατήρηση των λεμφαγγείων (Schlegel et al, 1992).

6.1 Χειρουργικές τεχνικές

Διάφορες τεχνικές και προσπελάσεις έχουν κατά καιρούς χρησιμοποιηθεί για την επίτευξη αυτού του στόχου. Κάνοντας μία μικρή ιστορική αναδρομή θα δούμε ότι η *οσχεική προσπέλαση* ήταν η πρώτη που περιγράφηκε για την αντιμετώπιση της κίρσοκήλης όταν το 1904 ο Hartman περιέγραψε εκτομή του οσχέου με εξωτερική απολίνωση των κίρσοειδών φλεβών. Η προσπέλαση αυτή γρήγορα εγκαταλείφθηκε λόγω του αυξημένου κινδύνου τρώσης της ορχικής αρτηρίας και του υψηλού ποσοστού υποτροπών.

Οι ανοικτές χειρουργικές τεχνικές που χρησιμοποιούνται σήμερα περιλαμβάνουν την οπισθοπεριτοναϊκή προσπέλαση (επέμβαση κατά Palomo), καθώς και την υποβουβωνική και βουβωνική προσπέλαση. Η λαπαροσκοπική μέθοδος αποτελεί μια ενδεχομένως λιγότερο επεμβατική επιλογή για την αντιμετώπιση της κισσοκήλης καθώς επίσης και οι ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές της διαδερμικής σκληροθεραπείας και του εμβολισμού.

Η οπισθοπεριτοναϊκή προσπέλαση περιγράφηκε το 1948 από τον Palomo με σκοπό την ανακούφιση από τον πόνο και το βάρος της κισσοκήλης και στη συνέχεια εφαρμόστηκε από τον Tulloch στην αντιμετώπιση της σχετιζόμενης με την κισσοκήλη υπογονιμότητας. Η κατά Palomo επέμβαση συνίσταται σε οπισθοπεριτοναϊκή προσπέλαση και υψηλή απολίνωση, ύπερθεν του έσω βουβωνικού δακτυλίου, των έσω σπερματικών φλεβών και της σπερματικής αρτηρίας. Την φλεβική επαναφορά του όρχη μετά την επέμβαση αναλαμβάνει το δίκτυο της έξω σπερματικής φλέβας, της εκφορητικής και κρεμαστηριακής φλέβας καθώς και των φλεβών του οίακα (Palomo, 1948; Tulloch, 1955).

Η σύγχρονη εκδοχή της επέμβασης κατά Palomo γίνεται με τομή μήκους 3 εκατοστών περίπου, 1 εκατοστό κεντρικά και 1 εκατοστό κάτωθεν της πρόσθιας άνω λαγόνιας άκανθας. Μετά από τη διατομή των μυών το περιτόναιο απωθείται προς τη μέση γραμμή και με τον τρόπο αυτό οι έσω σπερματικές φλέβες αναγνωρίζονται στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο παράλληλα με τον ουρητήρα. Η ορχική αρτηρία αναγνωρίζεται επίσης και διατηρείται. Οι φλέβες παρασκευάζονται, απολινώνονται με ράμματα μετάξης 3-0 και διατέμνονται. Η προσπέλαση αυτή συνοδεύεται από σημαντική συχνότητα μετεγχειρητικής υδροκήλης λόγω της en block απολίνωσης των λεμφαγγείων και υποτροπής της κισσοκήλης ενώ ο κίνδυνος ορχικής ατροφίας είναι μικρός λόγω της ύπαρξης παράπλευρης ορχικής αιμάτωσης από την εκφορητική αρτηρία και την αρτηρία του κρεμαστήρα (Sun et al, 2001).

Η βουβωνική προσπέλαση ή *τεχνική Ivanissevich* η οποία επίσης κατά την εισαγωγή της είχε σαν ένδειξη την αντιμετώπιση του πόνου από την παρουσία κισσοκήλης στη συνέχεια κατέστη δημοφιλής από τους Dubin και Amelar στην θεραπεία της σχετιζόμενης με την κισσοκήλη υπογονιμότητας (Ivanissevich and Gregorini, 1978; Dubin and Amelar, 1977).

Στην κατά Ivanissevich προσπέλαση γίνεται τομή 3-4 εκατοστών άνωθεν του έξω στομίου του βουβωνικού πόρου, διατέμνεται η περιτονία του έξω λοξού και παρασκευάζεται ο σπερματικός τόνος. Η σπερματική (ορχική) αρτηρία σχεδόν πάντοτε βρίσκεται μεταξύ φλεβικών στελεχών ενώ στο 50% των περιπτώσεων ανευρίσκεται σε επαφή και κάτω από μία μεγάλη φλέβα (Beck et al, 1992).

Αφού εντοπιστεί η ορχική αρτηρία παρασκευάζεται και διατηρείται, ενώ στη συνέχεια απολινώνονται οι έσω σπερματικές φλέβες, ενώ διατηρούνται τα λεμφαγγεία. Ο σπερματικός τόνος έρχεται στην επιφάνεια της τομής και οι έξω σπερματικές φλέβες που πορεύονται παράλληλα με τόνο ή διαπερνούν το έδαφος του πόρου ανευρίσκονται και απολινώνονται.

Η βουβωνική καθώς και η υποβουβωνική προσπέλαση έχουν το πλεονέκτημα ότι επιτρέπουν την πρόσβαση στις έξω σπερματικές φλέβες και στις φλέβες του πόρου σε επίπεδο στο οποίο δεν είναι προσπελάσιμες με την τεχνική Palomo και την λαπαροσκόπηση (Hopps et al, 2003).

Η τεχνική Ivanissevich συνοδεύεται από παραπλήσια με την Palomo ποσοστά υδροκήλης ενώ ενέχει τον κίνδυνο διαταραχής της αιμάτωσης του όρχη και ορχικής ατροφίας δεδομένου ότι στο επίπεδο του βουβωνικού πόρου στο 67% των περιπτώσεων ανευρίσκεται μόνο μία αρτηρία η οποία και πρέπει να παρασκευασθεί με προσοχή για την αποφυγή κάκωσής της (Silber, 1979; Szabo and Kessler 1984; Hopps et al, 2003).

Μια πρόσφατη καινοτομία είναι η χρήση οπτικής μεγέθυνσης είτε με loupes είτε με τη βοήθεια χειρουργικού μικροσκοπίου στην βουβωνική και υποβουβωνική προσπέλαση για την χειρουργική αντιμετώπιση της κισσοκήλης. Η οπτική μεγέθυνση που επιτυγχάνεται με τον τρόπο αυτό ενισχύει τη διακριτική ικανότητα του χειρουργού και βοηθάει σημαντικά στην αναγνώριση ανατομικών δομών από τις οποίες άλλες θα διατηρηθούν (αρτηρίες) και άλλες θα απολινωθούν (φλεβικά στελέχη, λεμφαγγεία). Με τον τρόπο αυτό έχει σημειωθεί σημαντική μείωση των ποσοστών μετεγχειρητικής υδροκήλης και υποτροπιάζουσας-εμμένουσας κισσοκήλης συγκριτικά με τις άλλες τεχνικές. Η μικροχειρουργική υποβουβωνική τεχνική θεωρείται σήμερα ως πρώτη επιλογή στη χειρουργική θεραπεία της κισσοκήλης και για το λόγο αυτό θα συζητηθεί εκτενέστερα στη συνέχεια.

Οι Marmar et al περιέγραψαν πρώτοι την *μικροχειρουργική υποβουβωνική επέμβαση* για κισσοκήλη με τη βοήθεια οπτικής μεγέθυνσης (Marmar et al, 1985). Στην προσπέλαση αυτή ο αντικειμενικός στόχος είναι η απολί-
νωση όλων των φλεβικών στελεχών που αποχετεύουν τον όρχη με εξαίρεση την εκφορητική φλέβα και η διατήρηση της ορχικής, εκφορητικής και κρε-
μαστηριακής φλέβας καθώς και των λεμφαγγείων (Goldstein et al, 1992).

Η υποβουβωνική προσπέλαση δεν περιλαμβάνει διατομή μυϊκών περι-
τονιών με όφελος ως προς τον μετεγχειρητικό πόνο και τον χρόνο ανάρρω-
σης. Από την άλλη η προσπέλαση αυτή είναι τεχνικά δυσκολότερη, καθώς
απαιτεί ικανότητες και εξοικείωση με την μικροχειρουργική, συγκεκριμένο
τεχνολογικό εξοπλισμό ενώ παρά τις τεχνικές τροποποιήσεις συνοδεύεται
από αυξημένο χειρουργικό χρόνο, τουλάχιστο στο αρχικό στάδιο εκμάθη-
σης (Zini et al, 2006).

Περιγραφή της επέμβασης

Η μικροχειρουργική υποβουβωνική προσπέλαση αρχίζει με πλάγια το-
μή 2-3 cm κάτω από το έξω στόμιο του βουβωνικού πόρου. Η τομή επε-
κτείνεται στις περιτονίες των Scarpa και Camper και ο σπερματικός τόνος
ανευρίσκεται και φέρεται προς την τομή με μια λαβίδα Babcock. Ο σπερμα-
τικός τόνος περιβάλλεται από ένα Penrose, το χειρουργικό μικροσκόπιο ει-
σάγεται στο χειρουργικό πεδίο και τα στοιχεία του τόνου εξετάζονται υπό
μεγέθυνση x8-x15. Η έσω σπερματική αρτηρία αναγνωρίζεται καθώς σφύ-
ζει ελαφρά και στη συνέχεια παρασκευάζεται από τους γύρω ιστούς και πε-
ριβρογχίζεται με ράμμα μετάξης 2-0. Ο σπερματικός πόρος και τα συνοδά
του φλεβικά στελέχη αναγνωρίζονται και διατηρούνται όπως επίσης και η
αρτηρία του κρεμαστήρα αν ανευρεθεί. Τα λεμφαγγεία (συνήθως 2-5) επί-
σης αναγνωρίζονται υπό το μικροσκόπιο και απολινώνονται με ράμματα 4-
0. Οι έσω σπερματικές φλέβες και οι φλέβες του κρεμαστήρα απολινώνον-
ται με ράμμα 4-0 και διατέμνονται. Στο τέλος της επέμβασης παραμένει
μέσα στον τόνο μόνο η ορχική αρτηρία, η αρτηρία του κρεμαστήρα, ο κρε-
μαστήρας μυς, τα λεμφαγγεία και ο πόρος με τα αγγεία του. Οι περιτονίες
των Scarpa και Camper αποκαθίστανται και η χειρουργική τομή κλείνεται
με 4-0 Vicryl ράμμα για το υποδόριο και steri-strips για το δέρμα.

Στο υποβουβωνικό επίπεδο συναντά κανείς μεγαλύτερο αριθμό φλεβικών κλάδων που πρέπει να απολινωθούν ενώ οι έσω σπερματικές αρτηρίες στο επίπεδο αυτό είναι συνήθως τελικές αρτηρίες και συχνά συνοδεύονται από ένα πυκνό δίκτυο φλεβών. Έτσι λοιπόν υπάρχει ένας, υπαρκτός μεν αλλά μικρός (<1%), κίνδυνος κάκωσης ή τρώσης της αρτηρίας και διαταραχής της αιμάτωσης του όρχη (Chan, 2001; Horpps et al, 2003; Kumar et al, 2003a).

Η τεχνική της μικροχειρουργικής υποβουβωνικής επέμβασης τροποποιήθηκε από τον Goldstein το 1992 σε μια προσπάθεια περαιτέρω μείωσης της συχνότητας της εμμένουσας-υποτροπιάζουσας κισσοκλήλης. Ο Goldstein θεώρησε ότι η παρασκευή και η έξοδος του όρχη στο χειρουργικό πεδίο για την αναζήτηση παράπλευρων φλεβικών δικτύων και η ανεύρεση και απολίνωση των φλεβών του οίακα θα συνέβαλλε στην μείωση των υποτροπών (Goldstein et al, 1992).

Γεγονός είναι ότι η έξοδος του όρχη από το όσχεο στο χειρουργικό πεδίο πέραν του ότι επιτρέπει την πρόσβαση στις φλέβες του οίακα, διευκολύνει την αναγνώριση των έξω σπερματικών φλεβών καθώς αυτές διαπερνούν το έδαφος του βουβωνικού πόρου (Beck et al, 1992).

Κατά την τεχνική του Goldstein ο όρχις και τα περιβλήματα του παρασκευάζονται και ο όρχις εξέρχεται στο χειρουργικό πεδίο πριν την εισαγωγή του χειρουργικού μικροσκοπίου. Η περιοχή του οίακα επισκοπείται για διατεταμένες φλέβες που εξέρχονται από τους χιτώνες του όρχη. Οι φλέβες αυτές καυτηριάζονται ή απολινώνονται και ο όρχις επανατοποθετείται στο όσχεο.

Ωστόσο η συμβολή του παράπλευρου δικτύου των φλεβών του οίακα στη συχνότητα μετεγχειρητικής υποτροπής και στη βελτίωση των παραμέτρων του σπέρματος δεν έχει σαφώς τεκμηριωθεί. Παρά το γεγονός ότι ο Goldstein et al αναφέρουν σημαντική ελάττωση της συχνότητας μετεγχειρητικής υδροκλήλης και υποτροπής της κισσοκλήλης με την τεχνική αυτή, δεν υπήρχαν μελέτες που να συγκρίνουν ευθέως την υποβουβωνική κισσοκληκτομή με και χωρίς παρασκευή του όρχη (Goldstein et al, 1992). Οι φλέβες αυτές που ανευρίσκονται στο 7% περίπου των περιπτώσεων, συνήθως απολινώνονται προφυλακτικά χωρίς να έχει αποδειχθεί υπερηχογραφικά ότι ευθύνονται για τις περιπτώσεις μετεγχειρητικής υποτροπής της κισσοκλήλης (Murray et al, 1986).

Η πρώτη μελέτη που συνέκρινε την συμβολή της παραμέτρου αυτής στην ποιότητα του σπέρματος και στα ποσοστά κύησης μετά από μικροχειρουργική υποβουβωνική κίρσοκληεκτομή ήρθε από τους Ramasamy και Schlegel το 2006. Οι ερευνητές δεν διαπίστωσαν σημαντική μεταβολή στις παραμέτρους που προαναφέρθηκαν και καμία περίπτωση υποτροπής της κίρσοκλήλης μεταξύ ασθενών που χειρουργήθηκαν με και χωρίς παρασκευή του όρχη. Η μόνη σημαντική διαφορά που παρατηρήθηκε αφορούσε στην μεγαλύτερη βελτίωση της κινητικότητας του σπέρματος σε ασθενείς με 3^{ου} βαθμού κίρσοκλήλη στους οποίους παρασκευάστηκε ο όρχις. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η παρασκευή του όρχη δεν υπερτερεί της κλασικής τεχνικής σε ό,τι αφορά τα ποσοστά υποτροπής της κίρσοκλήλης (Ramasamy and Schlegel, 2006).

Η αναγκαιότητα απολίνωσης της εκφορητικής φλέβας αποτελεί ένα άλλο αντικείμενο συζήτησης. Η απολίνωση της εκφορητικής φλέβας όταν η διάμετρος της υπερβαίνει τα 2 χιλιοστά έχει προταθεί από ορισμένους ωστόσο οι περισσότεροι συγγραφείς αποφεύγουν την απολίνωση της εκφορητικής φλέβας κατά την βουβωνική και υποβουβωνική προσπέλαση για συγκεκριμένους λόγους (Hopps et al, 2003). Ο σημαντικότερος λόγος είναι ότι η εκφορητική φλέβα καταλήγει στο φλεβικό δίκτυο της έσω λαγονίου φλέβας στο οποίο κατά κανόνα δεν απεικονίζεται φλεβική παλινδρόμηση αίματος στη φλεβογραφία. Ακόμη, η εκφορητική φλέβα αποτελεί σημαντική αποχετευτική οδό από τον όρχη μετά από υποβουβωνική και βουβωνική επέμβαση κίρσοκλήλης. Τέλος η απολίνωση της εκφορητικής φλέβας μπορεί να αποβεί καταστροφική δεδομένου ότι η φλέβα αυτή βρίσκεται συνήθως σε στενή επαφή με την εκφορητική αρτηρία η οποία αποτελεί ενδεχομένως την μοναδική αρτηριακή παροχή του όρχη μετά από επέμβαση κίρσοκλήλης.

Αυτός είναι και ο λόγος για τον οποίο δεν συνιστάται η εκτομή του πόρου ως μέθοδος αντισύλληψης σε άνδρες οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε επέμβαση κίρσοκλήλης μια και η εκτομή του πόρου συνοδεύεται από απολίνωση της εκφορητικής αρτηρίας και με πιθανό επακόλουθο την ορχική ατροφία (Amelar, 2003).

Σε ό,τι αφορά την σπερματική αρτηρία συνήθης πρακτική είναι η διατήρηση της ιδιαίτερα σε περιπτώσεις επέμβασης σε μονήρη όρχη, παιδιά και εφήβους αν και μία μελέτη δεν έχει δείξει καμία επίδραση στην αιμάτωση του όρχη μετά από απολίνωση της σπερματικής αρτηρίας όταν οι αρ-

τηρία του πόρου και η εκφορητική αρτηρία παραμείνουν ανέπαφες (Lynch et al, 1993).

Η υποβουβωνική μικροχειρουργική τεχνική συνοδεύεται από σχεδόν μηδενικά ποσοστά μετεγχειρητικής υδροκήλης και τα χαμηλότερα συγκριτικά με τις άλλες τεχνικές ποσοστά ψηλαφητών υποτροπών (<1%) (Marmar and Kim, 1994; Hopps et al, 2003).

Δύο πρόσφατες εξελίξεις στην μικροχειρουργική αντιμετώπιση της κισσοκήλης είναι η διεγχειρητική χρήση του micro-Doppler με σκοπό την διευκόλυνση της ανεύρεσης της ορχικής αρτηρίας και η διεγχειρητική χορήγηση μπλε χρωστικής για την ανίχνευση των λεμφαγγείων με σκοπό την μείωση της συχνότητας της μετεγχειρητικής υδροκήλης και της εμμένουσας κισσοκήλης. Αν και δεν υπάρχουν μελέτες που να αποδεικνύουν τη χρήση του Doppler επωφελή στην περαιτέρω βελτίωση της ποιότητας του σπέρματος, υπάρχει μελέτη που αναδεικνύει την ύπαρξη θετικής συσχέτισης μεταξύ του αριθμού των φλεβών που απολινώνονται και της αύξησης της κινητικότητας του σπέρματος (Shindel et al, 2007). Με άλλα λόγια κάθε μέθοδος που θα διευκολύνει την ανίχνευση και απολίνωση περισσότερων φλεβικών στελεχών θεωρητικά αυξάνει την πιθανότητα για μετεγχειρητική βελτίωση του σπέρματος.

Η χρήση της μπλε χρωστικής μελετήθηκε από τον Schwentner et al σε 50 άνδρες από τους οποίους οι μισοί υπεβλήθησαν σε μικροχειρουργική υποβουβωνική επέμβαση κισσοκήλης με χορήγηση μπλε χρωστικής. Το ποσοστό υποτροπής ήταν 4% για το σύνολο των ασθενών ενώ ένα χρόνο μετεγχειρητικά δεν παρατηρήθηκε κανένα περιστατικό υδροκήλης στην ομάδα των ανδρών που χορηγήθηκε η μπλε χρωστική έναντι 4 περιστατικών (16%) υδροκήλης στην ομάδα ελέγχου (Schwentner et al, 2006). Ωστόσο και οι τέσσερις περιπτώσεις υδροκήλης ήταν μη ψηλαφητές, η διάγνωσή τους είχε γίνει με υπερηχογράφημα και είχαν αντιμετωπιστεί με παρακέντηση, γεγονός που υποδηλώνουν ότι δεν ήταν κλινικά σημαντικές. Εξάλλου η πολύ μικρή συχνότητα υποτροπών και κλινικά σημαντικών υδροκηλών σε μεγάλες σειρές κισσοκήλης καθιστά την διεγχειρητική χορήγηση χρωστικής μη απαραίτητη (Marmar and Benoff, 2006).

Η λαπαροσκόπηση έχει θέση στην σύγχρονη αντιμετώπιση της κισσοκήλης. Πλεονεκτήματα της λαπαροσκοπικής επέμβασης είναι η οπτική μέγεθυση του χειρουργικού πεδίου που διευκολύνει την αναγνώριση των α-

νατομικών δομών, καθώς και η μικρότερη διάρκεια νοσηλείας και μετεγχειρητικού πόνου σε σχέση με την ανοικτή επέμβαση Palomo (Ulker et al, 1997; Podkamenev et al, 2002).

Η λαπαροσκοπική επέμβαση για κισσοκήλη γίνεται με τον ασθενή υπό γενική νάρκωση και με διαπεριτοναϊκή προσπέλαση. Τα σπερματικά αγγεία αναγνωρίζονται και οι μεν φλέβες απολινώνονται και διατέμνονται ενώ η αρτηρία διατηρείται. Ποσοστά επιτυχίας από 89% ως 100% έχουν αναφερθεί στην βιβλιογραφία με τη λαπαροσκοπική μέθοδο (Iselin et al, 1997; Ulker et al, 1997; Diamond et al, 2009).

Σε μια μελέτη σύγκρισης της λαπαροσκόπησης με την σκληροθεραπεία οι δύο μέθοδοι βρέθηκαν εξίσου αποτελεσματικές, με την λαπαροσκόπηση να συνοδεύεται από μεγαλύτερα ποσοστά επιπλοκών (Sautter et al, 2002).

Πράγματι τα ποσοστά μετεγχειρητικής υδροκήλης που αναφέρονται μετά από λαπαροσκόπηση κυμαίνονται μεταξύ 3% και 18% σε μεγάλες σειρές και δεν διαφέρουν σημαντικά από τα αντίστοιχα ποσοστά της επέμβασης κατά Palomo. Επίσης τα ποσοστά αυτά είναι σημαντικά υψηλότερα σε σχέση με την μικροχειρουργική υποβουβωνική προσπέλαση, παρά το ότι η λαπαροσκόπηση προσφέρει το θεωρητικό πλεονέκτημα της καλύτερης ορατότητας για την αναγνώριση των λεμφαγγείων (Iselin et al, 1997; Itoh et al, 2003; Riccabona et al, 2003; Beutner et al, 2007; Cayan et al, 2009).

Με σκοπό την μείωση της μετεγχειρητικής υδροκήλης έχουν προταθεί τεχνικές τροποποιήσεις της λαπαροσκοπικής μεθόδου καθώς επίσης και έγχυση μπλε χρωστικής για την αποφυγή απολίνωσης των λεμφαγγείων, οι οποίες συνοδεύτηκαν από ενθαρρυντικά αποτελέσματα (Kocvara et al, 2005; Barot et al, 2004; Tan et al, 2004; Podkamenev et al, 2002).

6.2 Διαδερμικές τεχνικές επεμβατικής ακτινολογίας

Από την πρώτη αναφορά διαδερμικού εμβολισμού κισσοκήλης το 1978 οι διαδερμικές ακτινολογικές τεχνικές (εμβολισμός, σκληροθεραπεία) έχουν εξελιχθεί και κατέχουν σήμερα σημαντική θέση στην αντιμετώπιση της κισσοκήλης (Lima et al, 1978).

Διαδερμικός εμβολισμός

Ο διαδερμικός εμβολισμός έχει συνήθως ένδειξη σε περιπτώσεις υποτροπιάζουσας ή εμμένουσας κίρσοκής ή σε περιπτώσεις κίρσοκής όπου απαιτείται η ιδιαίτερη διερεύνηση της ανατομίας του φλεβικού δικτύου. Η διαδικασία γίνεται με τον ασθενή υπό τοπική αναισθησία από προσωπικό εξειδικευμένο στην επεμβατική ακτινολογία. Τόσο στον εμβολισμό όσο και στην σκληροθεραπεία προηγείται πάντοτε η διενέργεια φλεβογραφίας με σκοπό την εκτίμηση του εύρους και της κατανομής της κίρσοκής και την επιβεβαίωση της σωστής τοποθέτησης του καθετήρα πριν από τον εμβολισμό. Η φλεβογραφία πραγματοποιείται με την τεχνική που έχει περιγραφεί και στη συνέχεια αφού τοποθετηθεί ο καθετήρας στην έσω σπερματική φλέβα γίνεται υπό ακτινοσκοπικό έλεγχο παλίνδρομη έγχυση σκληρυντικών παραγόντων ή ειδικών coils εμβολισμού (Feneley et al, 1997).

Η αποτελεσματικότητα του διαδερμικού εμβολισμού στη θεραπεία της κίρσοκής εξαρτάται κατά πολύ από την εμπειρία και τις ικανότητες του επεμβατικού ακτινολόγου. Σε μεγάλη τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη στη Γερμανία αναφέρεται αύξηση των αυτόματων συλλήψεων κατά 14% στην ομάδα ανδρών που υποβλήθηκαν σε εμβολισμό σε σύγκριση με τους άνδρες της ομάδας ελέγχου, ποσοστό που θεωρείται οριακά κλινικά σημαντικό. Η μεγαλύτερη ωστόσο επιτυχία του εμβολισμού στη μελέτη αυτή ήταν στην σημαντική αύξηση του όγκου του όρχη μόνο στην ομάδα των ανδρών που εμβολίστηκαν (Krause et al, 2002).

Σκληροθεραπεία

Η ανιούσα σκληροθεραπεία μπορεί να γίνει από τον ουρολόγο με τον ασθενή υπό τοπική αναισθησία και σύμφωνα με την τεχνική που έχει περιγραφεί από τον Tauber. Αφού καθετηριαστεί μία από τις διατεταμένες φλέβες του ορχικού πλέγματος γίνεται έγχυση σκιαγραφικού (ανιούσα φλεβογραφία) για να σκιαγραφηθεί η έσω σπερματική φλέβα και η εκβολή της στην νεφρική φλέβα. Στη συνέχεια ζητείται από τους ασθενείς να κάνουν την δοκιμασία Valsalva ενώ εγχύονται 3-4 ml σκληρυντικής ουσίας στην έσω σπερματική φλέβα (Tauber and Johnsen, 1994).

Οι διαδερμικές τεχνικές εμβολισμού και σκληροθεραπείας συνοδεύονται από άμεση τεχνική επιτυχία με τεκμηριωμένη απόφραξη της φλέβας σε περισσότερες από το 80% των περιπτώσεων και από βελτίωση των παραμέτρων του σπέρματος παραπλήσια με αυτή των ανοικτών χειρουργικών τεχνικών (Vermeulen et al, 1986; Parsch et al, 1990; Kuroiwa et al, 1991; Ficarra et al, 2002; Trombetta et al, 2003; Nabi et al, 2004).

Υποτροπή της κισσοκήλης ή αποτυχία του εμβολισμού ή της σκληροθεραπείας παρατηρείται στο 5% με 15% των περιπτώσεων ενώ το ποσοστό των επιπλοκών κυμαίνεται μεταξύ 3% και 9% σύμφωνα με σχετικές μελέτες (Tauber and Johnsen, 1994; Kuenkel and Korth, 1995; Ficarra et al, 2002; May et al, 2006 b; Beutner et al, 2007).

Πλεονεκτήματα της σκληροθεραπείας και του εμβολισμού είναι ότι πρόκειται για ασφαλείς τεχνικές που συνοδεύονται από ταχύτερη ανάρρωση και λιγότερες επιπλοκές σε σχέση με τις ανοικτές χειρουργικές μεθόδους. Μειονεκτήματα των τεχνικών αυτών είναι ότι απαιτούν εμπειρία στην επεμβατική ακτινολογία και ότι συχνά συνοδεύονται από τεχνικές δυσκολίες (Beutner et al, 2007).

6.3 Σύγκριση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των χειρουργικών τεχνικών

Οι χειρουργικές τεχνικές που έχουν περιγραφεί για την αντιμετώπιση της κισσοκήλης γενικά συνοδεύονται από ελάχιστες επιπλοκές οι περισσότερες από τις οποίες είναι ήπιες. Πιθανές τέτοιες επιπλοκές είναι το αιμάτωμα του οσχέου, η επιμόλυνση της τομής, ο πόνος και σπανίως η ορχική ατροφία.

Οι δύο καταστάσεις που απαντώνται με αυξημένη συχνότητα μετά από επέμβαση κισσοκήλης είναι η εμφάνιση μετεγχειρητικής υδροκήλης και υποτροπής της κισσοκήλης. Πέρα ωστόσο από τις δύο αυτές επιπλοκές, κάθε χειρουργική τεχνική συνοδεύεται από εν δυνάμει κινδύνους που οφείλονται στη φύση της κάθε επέμβασης. Για παράδειγμα η λαπαροσκοπική απολίνωση των σπερματικών φλεβών συνοδεύεται από τον μικρό αλλά υπαρκτό κίνδυνο της κάκωσης ενδοκοιλιακών οργάνων ή αγγείων και την είσοδο των trocars καθώς επίσης και από τον κίνδυνο εμβολισμού από CO₂. Το

είδος της αναισθησίας αποτελεί επίσης μια σημαντική παράμετρο καθώς για παράδειγμα η λαπαροσκοπική επέμβαση γίνεται υποχρεωτικά υπό γενική νάρκωση ενώ οι διαδερμικές τεχνικές μπορούν να πραγματοποιηθούν και υπό τοπική νάρκωση.

Η οπισθοπεριτοναϊκή προσπέλαση κατά Palomo χαρακτηρίζεται από αυξημένη συχνότητα εμμένουσας-υποτροπιάζουσας κισσοκήλης μέσω των παράπλευρων φλεβικών δικτύων πέραν της έσω σπερματικής που όπως προαναφέρθηκε παραμένουν ανέπαφα. Τα ποσοστά υποτροπής κυμαίνονται από 4-15% σε σύγχρονες σειρές ενώ επίσης η κατά Palomo επέμβαση συνοδεύεται και από υψηλά ποσοστά εμφάνισης μετεγχειρητικής υδροκήλης (8-29%) λόγω της en block απολίνωσης των λεμφαγγείων χωρίς ωστόσο πολλές από τις υδροκήλες αυτές να είναι κλινικά σημαντικές ώστε να χρειάζονται χειρουργική επέμβαση (Sayfan and Adam, 1978; Cayan et al, 2000; Feber and Kass, 2008; Cayan et al, 2009; Diamond et al, 2009)

Η τεχνική Ivanissevich συνοδεύεται επίσης από σημαντικά ποσοστά μετεγχειρητικής υδροκήλης που κυμαίνονται από 7% έως 39% καθώς και από μικρό κίνδυνο ορχικής ατροφίας (Szabo and Kessler, 1984; Cayan et al, 2009).

Η βουβωνική Ivanissevich τεχνική συνοδεύεται από ποσοστά επιτυχίας που κυμαίνονται από 2,6% έως 31% ενώ αντίθετα η λαπαροσκοπική μέθοδος εμφανίζει ποσοστά επιτυχίας που αγγίζουν το 100% σε σύγχρονες σειρές με σημαντική ωστόσο συχνότητα μετεγχειρητικής υδροκήλης (32%) (Beutner et al, 2007; Cayan et al, 2009; Diamond et al, 2009).

Η μικροχειρουργική τεχνική συνοδεύεται από τα μικρότερα ποσοστά υποτροπής και μετεγχειρητικής υδροκήλης συγκρινόμενη με τις άλλες ανοικτές μεθόδους. Η συχνότητα υποτροπής της κισσοκήλης μετά από μικροχειρουργική απολίνωση των σπερματικών φλεβών κυμαίνεται από 1% έως 2,6% σε ενήλικες ασθενείς και έως 8% σε παιδιά και εφήβους (Cayan et al, 2000; Cayan et al, 2005; Schiff et al, 2005; Al-Said et al, 2008; Cayan et al, 2009).

Η συχνότητα μετεγχειρητικής υδροκήλης με την μικροχειρουργική τεχνική κυμαίνεται από 0% έως 1,6% σε σειρές ενηλίκων ασθενών και από

0% έως 1% σε εφήβους και παιδιά (Cayan et al, 2000; Ghanem et al, 2004; Cayan et al, 2005; Schiff et al, 2005; Al-Said et al, 2008).

Η πρώτη προοπτική μελέτη που συνέκρινε τις τρεις περισσότερο δημοφιλείς τεχνικές για τη χειρουργική αντιμετώπιση της κισσοκήλης περιελάμβανε 120 ασθενείς οι οποίοι μετά από τυχαιοποίηση υποβλήθηκαν σε ανοικτή βουβωνική, λαπαροσκοπική ή υποβουβωνική μικροχειρουργική τεχνική. Σε ότι αφορά την συχνότητα μετεγχειρητικής υδροκήλης 7 ασθενείς (13%) που υποβλήθηκαν σε ανοικτή βουβωνική και 10 ασθενείς (20%) που υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική απολίνωση παρουσίασαν υδροκήλη ενώ αντίθετα δεν παρατηρήθηκε κανένα περιστατικό υδροκήλης στην ομάδα που υποβλήθηκε σε μικροχειρουργική υποβουβωνική τεχνική. Αναφορικά με τη συχνότητα υποτροπής της κισσοκήλης μόνο ένα περιστατικό παρατηρήθηκε στην ομάδα ασθενών που υποβλήθηκαν σε μικροχειρουργική υποβουβωνική τεχνική σε μέσο διάστημα παρακολούθησης 18 μηνών. Αντίθετα υποτροπή παρατηρήθηκε σε 7 και 9 ασθενείς στην ομάδα ανοικτής βουβωνικής και λαπαροσκοπικής επέμβασης αντίστοιχα (Al-Kandari et al, 2007).

Συγκριτική μελέτη μεταξύ ανοικτής, λαπαροσκοπικής και μικροχειρουργικής τεχνικής έδειξε συχνότητα μετεγχειρητικών επιπλοκών στο 9% και 10% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική και ανοικτή επέμβαση για κισσοκήλη αντίστοιχα, ενώ καμία επιπλοκή δεν αναφέρθηκε στην ομάδα ασθενών που υποβλήθηκαν σε μικροχειρουργική απολίνωση των σπερματικών φλεβών (Watanabe et al, 2005).

Σε άλλη συγκριτική μελέτη η μικροχειρουργική τεχνική φάνηκε να υπερτερεί σημαντικά της λαπαροσκοπικής τόσο σε ότι αφορά τη συχνότητα μετεγχειρητικής υδροκήλης (0% έναντι 5,4%) όσο και σε ότι αφορά την συχνότητα υποτροπής της κισσοκήλης (2,6% έναντι 17%) (Al-Said et al, 2008). Η μελέτη έδειξε ότι η μικροχειρουργική τεχνική υστερεί έναντι των άλλων δύο τεχνικών μόνο στον αυξημένο χειρουργικό χρόνο.

Η πρόσφατη μέτα-ανάλυση 36 μελετών που δημοσιεύθηκαν μεταξύ 1980 και 2008 έδειξε ότι η μικροχειρουργική τεχνική πλεονεκτεί έναντι της λαπαροσκοπικής και της επέμβασης κατά Palomo σε ότι αφορά την συχνότητα μετεγχειρητικής υδροκήλης (0,44% έναντι 2,84% και 8,24% αντίστοι-

χα). Τα μεγαλύτερα ποσοστά υποτροπής της κισσοκήλης παρουσίαζε ο εμβολισμός (12,7%) ενώ σημαντικά χαμηλότερα ήταν τα ποσοστά για την λαπαροσκόπηση και την μικροχειρουργική τεχνική (4,3% και 1,05% αντίστοιχα) (Cayan et al, 2009).

Τα αποτελέσματα των παραπάνω μελετών οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η μικροχειρουργική υποβουβωνική τεχνική παρά το είναι πιο χρονοβόρα και απαιτεί εκπαίδευση σε μικροχειρουργικές τεχνικές αποτελεί την καλύτερη επιλογή για την χειρουργική αντιμετώπιση της κισσοκήλης έχοντας τη μέγιστη αποτελεσματικότητα και τα χαμηλότερα ποσοστά αποτυχίας και επιπλοκών.

6.4 Μετεγχειρητική παρακολούθηση

Η παρακολούθηση μετά από επέμβαση για κισσοκήλη συνίσταται σε έλεγχο για την εμφάνιση υποτροπιάζουσας ή εμμένουσας κισσοκήλης. Σε αυτό το ενδεχόμενο συνιστάται η διενέργεια φλεβογραφίας της έσω σπερματικής φλέβας για τον εντοπισμό του σημείου της παλινδρόμησης και ενδεχομένως εμβολισμός της παλινδρομούσας φλέβας στην ίδια συνεδρία. Η μετεγχειρητική παρακολούθηση σε ότι αφορά την ποιότητα του σπέρματος γίνεται με σπερμοδιάγραμμα σε διάστημα όχι μικρότερο των 3 μηνών από την επέμβαση δεδομένου ότι η σπερματογένεση διαρκεί 72 ημέρες κατά προσέγγιση. Η ανάλυση του σπέρματος συνιστάται να επαναλαμβάνεται ανά χρόνο ή μέχρι την επίτευξη εγκυμοσύνης.

7. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΗΣ ΚΙΡΣΟΚΗΛΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΔΡΙΚΗ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Είναι γεγονός ότι ο μηχανισμός με τον οποίο η παρουσία της κισσοκήλης επιδρά στην γονιμότητα καθώς και το εύρος της επίδρασης αυτής δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί. Ωστόσο η θετική επίδραση της χειρουργικής επέμβασης για κισσοκήλη στην ανδρική υπογονιμότητα είναι γενικότερα αποδεκτή (Dubin et al, 1988; Madgar et al, 1995).

7.1 Επίδραση στα ποσοστά κύησης

Η αναφορά του Tulloch το 1955 ήταν η πρώτη στην οποία η χειρουργική διόρθωση της κισσοκήλης οδήγησε σε επιτυχημένη κύηση (Tulloch, 1955). Η αναφορά αυτή πυροδότησε το ενδιαφέρον στην μελέτη της επίδρασης της χειρουργικής επέμβασης της κισσοκήλης στην ανδρική υπογονιμότητα σε μεγαλύτερες σειρές ασθενών (Charny, 1962).

Οι πρώτες αναφορές εστίαζαν περισσότερο στη βελτίωση της ποιότητας του σπέρματος, μιας παραμέτρου που αποτελεί μόνο έμμεση ένδειξη γονιμότητας, και λιγότερο στο ποσοστό επίτευξης επιτυχημένων κύσεων που αποτελεί αμεσότερο δείκτη βελτίωσης της γονιμοποιητικής ικανότητας. Επίσης ένα δεύτερο μειονέκτημα στις αρχικές εκείνες σειρές ήταν ότι δεν περιελάμβαναν ομάδες ελέγχου.

Η πλειονότητα των μελετών που δημοσιεύθηκαν τις δεκαετίες του '70 και '80 διαπίστωσαν θετική επίδραση της χειρουργικής θεραπείας της κισσοκήλης στην γονιμότητα, τόσο αναφορικά με την βελτίωση των παραμέτρων του σπέρματος όσο και με τα ποσοστά κύσεων, με κάποιες από αυτές να περιλαμβάνουν και ομάδα ελέγχου (Newton et al, 1980; Okuyama et al, 1988; Bsath and Masabni, 1988).

Από την άλλη πλευρά υπήρχαν και μελέτες που συμπέραναν ότι η χειρουργική θεραπεία της κισσοκήλης έχει μικρή ή και καμία επίδραση στην υπογονιμότητα (Rodriguez-Rigau et al, 1978; Nilsson et al, 1979; Baker et al, 1985; Vermeulen et al, 1986; Breznik et al, 1993). Κάποιες από τις μελέ-

τες αυτές ωστόσο δέχτηκαν κριτική για την μεθοδολογία τους (έλλειψη τυχαιοποίησης και ομάδων ελέγχου, ανεπαρκής αριθμός ασθενών, διαφορετικές χειρουργικές τεχνικές) (Cozzolino and Lipshultz, 2001).

Οι Pryor και Howards το 1987 σε μια ανασκόπηση της υπάρχουσας έως τότε βιβλιογραφίας, κατέγραψαν βελτίωση του σπερμοδιαγράμματος στο 66% και ποσοστά εγκυμοσύνης 43% επί συνόλου 2466 υπογόνιμων ανδρών με κισσοκήλη που υποβλήθηκαν σε επέμβαση. Ωστόσο οι περισσότερες από τις μελέτες που περιλήφθηκαν στην ανασκόπηση δεν περιελάμβαναν ομάδα ελέγχου (Pryor and Howards, 1987).

Σε μεταγενέστερη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας το 1994 ο Schlesinger δεν κατάφερε να καταλήξει σε συμπέρασμα για το αν η χειρουργική θεραπεία της κισσοκήλης είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της ανδρικής υπογονιμότητας. Ο λόγος ήταν η σημαντική απόκλιση στα αποτελέσματα μεταξύ των δημοσιεύσεων που περιλήφθηκαν στην ανασκόπηση. Οι συγγραφείς απέδωσαν την απόκλιση αυτή σε διαφορές μεταξύ των μελετών στον τρόπο διάγνωσης και το μέγεθος της κισσοκήλης, τις προεγχειρητικές παραμέτρους του σπέρματος και τη διάρκεια της υπογονιμότητας (Schlesinger et al, 1994).

Η ανασκόπηση αυτή ωστόσο ανέδειξε για άλλη μια φορά το πρόβλημα της ετερογένειας μεταξύ των υφιστάμενων κλινικών μελετών σχετικά με την αποτελεσματικότητα της χειρουργικής αντιμετώπισης της κισσοκήλης. Πράγματι από μια πλειάδα μελετών πάνω στην κισσοκήλη υπάρχουν ελάχιστες καλά σχεδιασμένες προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες υπογόνιμων ανδρών με ψηλαφητές κισσοκήλες, γόνιμες συντρόφους και την επιτυχημένη σύλληψη ως παράμετρο της μελέτης.

Από τις μελέτες που συγκέντρωναν τέτοια χαρακτηριστικά οι συχνότερα αναφερόμενες είναι αυτές των Nieschlag et al και Madgar et al. Οι Nieschlag et al σε σύνολο 125 υπογόνιμων ζευγαριών δεν διαπίστωσαν στατιστικά σημαντική διαφορά στις κήσεις στην ομάδα των ανδρών που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση ή αγγειογραφικό εμβολισμό της κισσοκήλης έναντι της ομάδας ελέγχου (29% έναντι 25,4% αντίστοιχα) μετά από 1 χρόνο παρακολούθησης. Ωστόσο παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση

στην ποιότητα του σπέρματος και στον όγκο του όρχη στην ομάδα ανδρών που υποβλήθηκαν σε κάποιας μορφής επέμβαση (Nieschlag et al, 1998).

Αντίθετα στη μελέτη των Madgar et al τα ποσοστά επιτυχημένων κήσεων σε 1 χρόνο παρακολούθησης ήταν 10% για την ομάδα ελέγχου έναντι του εντυπωσιακού 60% για την ομάδα των ανδρών που υποβλήθηκαν σε επέμβαση κατά Palomo. Ακόμη στους άνδρες της ομάδας αυτής παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στις παραμέτρους του σπέρματος, ενώ καμία βελτίωση δεν φάνηκε στους άνδρες της ομάδας ελέγχου μετά από 1 χρόνο παρακολούθησης (Madgar et al, 1995).

Παρά το γεγονός ότι η μελέτη αυτή δέχτηκε κριτική λόγω του ασυνήθιστα υψηλού ποσοστού κήσεων, αποτέλεσε σημείο αναφοράς για τους υπερασπιστές της χειρουργικής θεραπείας της κισσοκήλης στην αντιμετώπιση της ανδρικής υπογονιμότητας (Krause et al, 2002).

Λιγότερο θεαματικά, αν και σχεδόν διπλάσια ποσοστά κύησης (33% έναντι 16%) σε υπογόνιμα ζευγάρια μετά από επέμβαση για κισσοκήλη και μετά από παρακολούθηση αντίστοιχα αναφέρει η ανασκόπηση του Schlegel (Schlegel, 1997).

Μία τυχαιοποιημένη προοπτική μελέτη από την Ολλανδία ήρθε να προσθέσει επιχειρήματα υπέρ της ευεργετικής επίδρασης της χειρουργικής επέμβασης της κισσοκήλης στην πιθανότητα αυτόματης κύησης. Η μελέτη περιέλαβε 31 υπογόνιμους άνδρες με ψηλαφητή κισσοκήλη που υποβλήθηκαν σε χειρουργική απολίνωση των σπερματικών φλεβών και 30 υπογόνιμους άνδρες με κισσοκήλη ως ομάδα ελέγχου. Μέσα σε χρονικό διάστημα ενός έτους, κύηση επιτεύχθηκε στο 36% των ασθενών που χειρουργήθηκαν έναντι μόλις 9% των ανδρών της ομάδας ελέγχου (Dohle et al, 2003).

Παραπλήσια ποσοστά αυτόματης κύησης της τάξης του 38% αναφέρονται στην αναδρομική μελέτη των Zini et al για την ομάδα ανδρών που υποβλήθηκαν σε μικροχειρουργική επέμβαση κισσοκήλης έναντι 30% στην ομάδα παρακολούθησης (Baazeem et al, 2009).

Ακόμη υψηλότερα ποσοστά αυτόματης (μη υποβοηθούμενης) κύησης της τάξης του 48% αναφέρονται σε μελέτη 159 ανδρών υπογόνιμων ζευγαριών οι οποίοι υποβλήθηκαν σε μικροχειρουργική υποβουβωνική επέμβαση για κισσοκήλη. Οι ερευνητές εντόπισαν συσχέτιση μεταξύ του προεγχειρη-

τικού αριθμού των σπερματοζωαρίων με τα ποσοστά αυτόματης κύησης θέτοντας ως προγνωστικό όριο για επιτυχημένη κύηση την συγκέντρωση περισσότερων από 5 εκατομμύρια σπερματοζωάρια ανά ml στο προεγχειρητικό σπερμοδιάγραμμα (Kamal et al, 2001).

Σε ότι αφορά τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας των χειρουργικών τεχνικών η μέτα-ανάλυση 36 μελετών που δημοσιεύθηκαν μεταξύ 1980 και 2008 έδειξε σημαντικές διαφορές στα ποσοστά αυτόματης κύησης μεταξύ των διαφόρων χειρουργικών τεχνικών στην αντιμετώπιση της ψηλαφητής κισσοκήλης σε συνδυασμό με υπογονιμότητα. Η μικροχειρουργική τεχνική εμφανίζει τα υψηλότερα ποσοστά αυτόματης κύησης με 42%, ακολουθεί η προσπέλαση κατά Palomo με ποσοστά κύησης 37%, η μακροσκοπική βουβωνική τεχνική (Ivanissevich) με 36% και έπονται ο εμβολισμός με 33,2% και η λαπαροσκόπηση με 30% (Cayan et al, 2009).

7.2 Επίδραση στις παραμέτρους του σπέρματος

Οι διαταραχές της ποιότητας και της ποσότητας του σπέρματος συνοδεύουν τις περιπτώσεις ανδρικής υπογονιμότητας που σχετίζονται με την παρουσία κισσοκήλης. Οι παράμετροι του σπέρματος αποτελούν κατά συνέπεια και έναν μετρήσιμο δείκτη βελτίωσης της γονιμότητας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε επέμβαση για κισσοκήλη. Η απολίνωση των σπερματικών φλεβών συνοδεύεται από στατιστικά σημαντική βελτίωση όλων ή των περισσότερων από τις παραμέτρους του σπέρματος σε περισσότερα από τα 2/3 των ασθενών (Schlesinger et al, 1994; Su et al, 1995; Nagler et al, 1997; Kamal et al, 2001; Matkov et al, 2001).

Σε πρόσφατες μελέτες μετά από μικροχειρουργική απολίνωση των σπερματικών φλεβών διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική μετεγχειρητική αύξηση της πυκνότητας και της κινητικότητας του σπέρματος, βελτιωμένης μέχρι και κατά 120% των προεγχειρητικών τιμών σε ορισμένες μελέτες (Cayan et al, 1999; Kumar and Gupta, 2003; Kamal et al, 2001; Baazeem et al, 2009; Kondo et al, 2009; Hussein, 2006).

Όπως έχει αναφερθεί η μειωμένη κινητικότητα αποτελεί την συχνότερα απαντούμενη διαταραχή του σπέρματος σε άνδρες με κισσοκήλη. Η πλειονότητα των μελετών, με ελάχιστες εξαιρέσεις, αναφέρουν στατιστικά

σημαντική βελτίωση της κινητικότητας μετά την χειρουργική διόρθωση της κισσοκήλης (Schlesinger et al, 1994; Seftel et al, 1997; Pierik et al, 1998).

Θα περίμενε κανείς ότι η χειρουργική διόρθωση της κισσοκήλης πέρα από τον αριθμό και την κινητικότητα βελτιώνει και την μορφολογία των σπερματοζωαρίων όπως αυτή καθορίζεται τόσο με τα κριτήρια του ΠΟΥ όσο και με τα κριτήρια του Kruger (Franken et al, 2000; Van Waart et al, 2001). Ωστόσο παρά το γεγονός ότι τα κριτήρια που εισήγαγε ο Kruger είναι χρήσιμα στην ποιοτική εκτίμηση του σπέρματος και της πιθανότητας κύησης μετά από IVF, δεν διαπιστώθηκε ομοιόμορφα σταθερή βελτίωση της κατά Kruger μορφολογίας του σπέρματος στις μελέτες ανδρών με κισσοκήλη μετά από χειρουργική επέμβαση (Kruger et al, 1988; Seftel et al, 1997; Vazquez-Levin et al, 1997; Schatte et al, 1998; Kibar et al, 2002). Επιπρόσθετα ενώ η βελτίωση της κινητικότητας έχει βρεθεί ότι αποτελεί προγνωστική παράμετρο επιτυχημένης κύησης, η μορφολογία των σπερματοζωαρίων κατά Kruger δεν φαίνεται να σχετίζεται με την πιθανότητα αυτόματης κύησης (Check et al, 1992).

7.3 Προγνωστικές παράμετροι αποτελεσματικότητας της χειρουργικής επέμβασης για κισσοκήλη

Η διαφορετική αποτελεσματικότητα της χειρουργικής αντιμετώπισης της κισσοκήλης οδήγησε στη σκέψη να αναζητηθούν παράμετροι οι οποίες θα μπορούσαν με σχετική ασφάλεια να προγνώσουν ποιόι από τους ασθενείς με κισσοκήλη θα ωφεληθούν περισσότερο από την χειρουργική επέμβαση αναφορικά με τις παραμέτρους του σπέρματος και τα ποσοστά κύησης. Παρά το ότι έχουν προταθεί κατά καιρούς τέτοιες παράμετροι η τεκμηρίωσή τους παραμένει δύσκολη λόγω της απουσίας αντικειμενικών κριτηρίων τόσο διάγνωσης-ταξινόμησης της κισσοκήλης όσο και εκτίμησης της βελτίωσης της γονιμότητας μετεγχειρητικά.

Τέτοιες προγνωστικές παράμετροι περιλαμβάνουν το είδος της χειρουργικής επέμβασης, την ηλικία, το μέγεθος της κισσοκήλης, το βαθμό της παλινδρόμησης και το μέγεθος των όρχεων (Ishikawa and Fujisawa, 2005; Ishikawa et al, 2009).

Η χειρουργική τεχνική αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα που επηρεάζει την επιτυχία της επέμβασης όπως έχει αποδειχθεί σε πρόσφατες συγκριτικές μελέτες. Οι Cayan et al το 2000 σε μια προοπτική μελέτη συνέκριναν την υψηλή απολίνωση των σπερματικών φλεβών με την μικροχειρουργική βουβωνική προσπέλαση σε ότι αφορά μεταξύ άλλων την μεταβολή στις παραμέτρους του σπέρματος και τα ποσοστά κύησης. Η μικροχειρουργική τεχνική φάνηκε να υπερτερεί σημαντικά στην βελτίωση στην κινητικότητα του σπέρματος, ενώ στις άλλες παραμέτρους δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά (Cayan et al, 2000).

Δύο άλλες συγκριτικές μελέτες αναφορικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά διαφορετικών χειρουργικών τεχνικών της κισσοκήλης είδαν πρόσφατα το φως της δημοσιότητας. Η μελέτη των Al-Kandari et al συνέκρινε την ανοικτή, λαπαροσκοπική και μικροχειρουργική τεχνική και διαπίστωσε παρόμοια (μη στατιστικά σημαντική) βελτίωση στις παραμέτρους του σπέρματος (αριθμός/κινητικότητα) και τα αντίστοιχα ποσοστά κυήσεων σε 1 χρόνο μεταξύ των τριών τεχνικών (Al-Kandari et al, 2007). Στη δεύτερη συγκριτική μελέτη των ίδιων τεχνικών διαπιστώθηκε σημαντική μετεγχειρητική βελτίωση στις παραμέτρους του σπέρματος και στις 3 ομάδες (στο 61% των ανδρών συνολικά) ενώ το συνολικό ποσοστό των κυήσεων ήταν 34% σε 1 χρόνο. Οι άνδρες που υποβλήθηκαν σε μικροχειρουργική επέμβαση παρουσίασαν τα μεγαλύτερα ποσοστά βελτίωσης του σπερμοδιαγράμματος χωρίς ωστόσο η διαφορά αυτή να μεταφραστεί και σε υψηλότερα ποσοστά αυτόματων κυήσεων στην ομάδα αυτή (Al-Said et al, 2008).

Από τις παραπάνω μελέτες είναι ξεκάθαρο ότι το είδος της χειρουργικής επέμβασης σαφώς και αποτελεί παράγοντα που προσδιορίζει το εύρος της αποτελεσματικότητας της χειρουργικής διόρθωσης της κισσοκήλης, με την μικροχειρουργική τεχνική να αποτελεί την μέθοδο εκλογής δεδομένου ότι σχετίζεται με τις λιγότερες επιπλοκές και παρουσιάζει τα καλύτερα αποτελέσματα.

Η παράμετρος ηλικία δεν φάνηκε να αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα στην αποτελεσματικότητα της χειρουργικής επέμβασης για κισσοκήλη όπως έδειξαν συγκριτικές μελέτες σε υπογόνιμους άνδρες με κισσοκήλη ηλικίας μεγαλύτερης των 40 ετών έναντι νεότερων. Στις μελέτες

αυτές δεν αναδείχθηκε διαφορά στις παραμέτρους του σπέρματος μεταξύ των δύο ομάδων τόσο προεγχειρητικά όσο και μετεγχειρητικά και υποστηρίχθηκε η χρησιμότητα της χειρουργική επέμβασης σε υπογόνιμους άνδρες με κισσοκήλη ανεξαρτήτου ηλικίας (Ishikawa and Fujisawa, 2005; Zini et al, 2008; Ishikawa et al, 2009).

Υπάρχουν οι υποστηρικτές της άποψης ότι η ανταπόκριση στη χειρουργική θεραπεία της κισσοκήλης σχετίζεται με το βαθμό της κισσοκήλης, με την έννοια ότι υπογόνιμοι άνδρες με μεγάλου βαθμού κισσοκήλης και ποιοτικά επηρεασμένο σπέρμα φαίνεται να εμφανίζουν μεγαλύτερη μετεγχειρητική βελτίωση στον αριθμό και την κινητικότητα του σπέρματος έναντι υπογόνιμων ανδρών με μέτρια και μικρή κισσοκήλη (Steckel et al, 1993; Jarow et al, 1996 b). Εξαίρεση αποτελούν οι μεγάλες κισσοκήλες οι οποίες έχουν ήδη οδηγήσει σε ορχική ατροφία με μείωση του μεγέθους του όρχη και σε μη αναστρέψιμη βλάβη της σπερματογένεσης (Uygun et al, 1999; Marks et al, 1986).

Η αντίθετη άποψη, ότι η αποτελεσματικότητα της χειρουργικής επέμβασης δεν σχετίζεται με το μέγεθος της κισσοκήλης, έχει αφετηρία την μελέτη-σταθμό των Dubin και Amelar το 1970 σύμφωνα με την οποία οι μικρές κισσοκήλες μπορούν να έχουν εξίσου βλαπτική επίδραση στη σπερματογένεση όπως και οι κισσοκήλες μεγάλου βαθμού (Dubin and Amelar, 1970). Η άποψη αυτή βρήκε αρκετούς εκφραστές οι οποίοι υποστήριξαν ότι το μέγεθος της κισσοκήλης δεν έχει καμία επίδραση στα ποσοστά κύησης μετά από χειρουργική επέμβαση για κισσοκήλη με αποτέλεσμα να ανοίξει η συζήτηση για την χρησιμότητα της διόρθωσης, και κατ'επέκταση της διάγνωσης, των υποκλινικών κισσοκηλών (McClure and Hricak, 1986; Dhabuwala et al, 1992). Είναι προφανές ότι απάντηση στο ερώτημα αυτό δεν έχει δοθεί ακόμη με πειστικότητα.

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η προεγχειρητική συγκέντρωση των σπερματοζωαρίων συνιστά σημαντικό προγνωστικό παράγοντα της επιτυχούς έκβασης της χειρουργικής θεραπείας της κισσοκήλης. Η προεγχειρητική συγκέντρωση των σπερματοζωαρίων ως προγνωστικού παράγοντα επιτυχίας της επέμβασης για κισσοκήλη μελετήθηκε για πρώτη φορά πριν 20 και πλέον χρόνια. Οι ερευνητές διαπίστωσαν σημαντική διαφορά στη μετεγχειρητική συγκέντρωση των σπερματοζωαρίων σε άνδρες με προεγχειρητική συ-

γκέντρωση μεγαλύτερη από 10 εκατομμύρια/ml έναντι εκείνων με λιγότερα από 10 εκατομμύρια/ml (Dubin and Amelar, 1977; Rodriguez-Rigau et al, 1978).

Πρόσφατες μελέτες από τους Kamal et al έδειξαν ότι άνδρες με πυκνότητα σπερματοζωαρίων πάνω από 5 εκατομμύρια ανά ml είχαν ποσοστά αυτόματης κύησης 61% έναντι μόνο 8%-10% για άνδρες με πυκνότητα μικρότερη από την τιμή αυτή (Kamal et al, 2001). Οι ερευνητές λόγω της πολύ χαμηλής πιθανότητας κύησης συνέστησαν στους άνδρες της κατηγορίας αυτής την υποβοηθούμενη αναπαραγωγή ως καταλληλότερη της χειρουργικής επέμβασης θεραπευτική επιλογή. Η σύσταση για υπογόνιμα ζευγάρια όπου ο άνδρας έχει μέτρια προς ικανοποιητική πυκνότητα σπέρματος (>5 εκατομμύρια/ml) είναι η χειρουργική διόρθωση της κισσοκήλης (Schlegel, 1997; Kamal et al, 2001).

Αντίθετα, σε πρόσφατη μελέτη 97 υπογόνιμων ανδρών που υποβλήθηκαν σε μικροχειρουργική βουβονική επέμβαση για κισσοκήλη, ο βαθμός της κισσοκήλης, το μέγεθος των όρχεων και η προεγχειρητική πυκνότητα του σπέρματος δεν αποδείχθηκαν σημαντικές προγνωστικές παράμετροι. Η ανάλυση των παραμέτρων ανέδειξε ως προγνωστικούς παράγοντες μετεγχειρητικής βελτίωσης του σπέρματος μόνο την παρουσία χαμηλής FSH και υψηλής τεστοστερόνης προεγχειρητικά (Kondo et al, 2009).

Υπερηχογραφικά ευρήματα όπως η μέγιστη διάμετρος των φλεβών καθώς και η παρουσία και ο βαθμός της φλεβικής παλινδρόμησης έχουν επίσης αποτελέσει αντικείμενα μελέτης ως προγνωστικοί παράγοντες επιτυχίας μετά από επέμβαση για κισσοκήλη. Η παρουσία παλινδρόμησης καθώς και ο βαθμός αυτής αναγνωρίζονται ως προγνωστικοί παράγοντες σε όλες τις μελέτες και συνδέονται με, ανάλογη με το βαθμό της παλινδρόμησης, βελτίωση της πυκνότητας και της κινητικότητας του σπέρματος μετεγχειρητικά (Hussein, 2006; Schiff et al, 2006). Η διάμετρος των φλεβών αντίθετα δεν συνιστά προγνωστικό δείκτη σε όλες τις μελέτες. Οι Hussein et al θέτοντας ως όριο τα 2,5 mm φλεβικής διαμέτρου διαπίστωσαν μια οριακά στατιστικά σημαντική συσχέτιση με μεγαλύτερη βελτίωση στην μετεγχειρητική ποιότητα του σπέρματος, ενώ αντίθετα οι Schiff et al χρησιμοποιώντας σαν όριο τα 3 mm φλεβικής διαμέτρου δεν κατόρθωσαν να αποδείξουν τη ύπαρ-

ξη στατιστικά σημαντικής συσχέτισης με την μετεγχειρητική βελτίωση των παραμέτρων του σπέρματος (Hussein, 2006; Schiff et al, 2006).

Τέλος σε σχετική μελέτη από την Αίγυπτο, ως προγνωστικοί παράγοντες επιτυχημένης επέμβασης για κισσοκήλη αναγνωρίστηκαν η παρουσία φυσιολογικού όγκου όρχεων (>15 ml), η παρουσία ψηλαφητής κισσοκήλης, και ο βαθμός της φλεβικής παλινδρόμησης ενώ η διάμετρος των φλεβών δεν θεωρήθηκε σημαντικός παράγοντας (Donkol and Salem, 2007).

7.4 Σύγχρονα διλήμματα στη χειρουργική θεραπεία της κισσοκήλης

Η ποικιλομορφία στα αποτελέσματα της χειρουργικής αντιμετώπισης των υπογόνιμων ανδρών με κισσοκήλη και η έλλειψη κατευθυντήριων γραμμών για την επιλογή των κατάλληλων ασθενών που θα ωφεληθούν τα μέγιστα από την χειρουργική επέμβαση έχει οδηγήσει πολλούς στο να αμφισβητήσουν το κατά πόσον η χειρουργική θεραπεία μιας διαγνωσμένης κισσοκήλης έχει ένδειξη στην βελτίωση της γονιμότητας ενός ζεύγους. Στη συνέχεια θα αναφερθούν και θα σχολιαστούν πρόσφατες ανασκοπήσεις και αναλύσεις υπέρ και κατά της χειρουργικής διόρθωσης της κισσοκήλης.

Η Αμερικανική Ουρολογική Εταιρεία στις κατευθυντήριες γραμμές για την ανδρική υπογονιμότητα που εξεδόθησαν το 2002, αναγνωρίζει ότι δεν υπάρχουν μελέτες που να καταδεικνύουν με σαφή τρόπο και πέρα από κάθε αμφιβολία ότι η χειρουργική επέμβαση για κισσοκήλη βελτιώνει την ανδρική υπογονιμότητα. Ταυτόχρονα, τόσο η Αμερικανική Ουρολογική Εταιρεία (AUA) όσο και η Αμερικανική Κοινότητα Αναπαραγωγικής Ιατρικής (ASRM) συνιστούν την χειρουργική επέμβαση ως επιλογή σε άνδρες υπογόνιμων ζευγαριών με ψηλαφητή κισσοκήλη και τουλάχιστον μία παράμετρο του σπέρματος επηρεασμένη, δεδομένου ότι η διόρθωση της κισσοκήλης βελτιώνει τις παραμέτρους του σπέρματος στους περισσότερους ασθενείς και ότι οι κίνδυνοι από τη χειρουργική επέμβαση είναι ελάχιστοι (Jarow et al, 2002; Sharlip et al, 2002).

Έναν χρόνο αργότερα μέσω μιας ανασκόπησης στο περιοδικό Lancet και μίας μέτα ανάλυσης στο Cochrane Library οι Evers και Collins εξέφρασαν μια εκ διαμέτρου διαφορετική προσέγγιση στην χειρουργική θεραπεία

της κισσοκήλης (Evers and Collins, 2003; Evers and Collins, 2004). Οι συγγραφείς ανασκόπησαν τη βιβλιογραφία αναζητώντας προοπτικές τυχαioποιημένες μελέτες με αντικείμενο την επίδραση της χειρουργικής θεραπείας στα ποσοστά κύησης υπογόνιμων ζευγαριών. Μόλις οκτώ από τις δημοσιευμένες μελέτες περιλάμβαναν αποτελέσματα και για την ομάδα ελέγχου και είχαν ως τελική παράμετρο τα ποσοστά κύησης έτσι ώστε να πληρούν τα κριτήρια εισαγωγής στην ανασκόπηση (Nilsson et al, 1979; Breznik et al, 1993; Madgar et al, 1995; Yamamoto et al, 1996; Nieschlag et al, 1998; Grasso et al, 2000; Unal et al, 2001; Krause et al, 2002).

Η στατιστική ανάλυση των οκτώ αυτών μελετών ανέδειξε ότι η χειρουργική επέμβαση σε σύγκριση με την παρακολούθηση δεν προσφέρει κανένα όφελος αναφορικά με την πιθανότητα κύησης σε υπογόνιμα ζευγάρια όπου η κισσοκήλη είναι το μόνο κλινικό εύρημα (Evers and Collins, 2003).

Στο ίδιο τεύχος του περιοδικού Lancet ο Templeton συμφωνεί με τους συγγραφείς θεωρώντας ότι η επέμβαση για κισσοκήλη είναι απλά οριακά αποτελεσματική σε ενδεδειγμένους ασθενείς με ολιγοζωοσπερμία και ότι η χειρουργική επέμβαση δεν θα πρέπει να προσφέρεται ως επιλογή σε άνδρες υπογόνιμων ζευγαριών παρά μόνο στα πλαίσια μελετών (Templeton, 2003).

Τα συμπεράσματα της παραπάνω ανάλυσης είχαν επίδραση τόσο στις κατευθυντήριες γραμμές της Ευρωπαϊκής Ουρολογικής Εταιρείας όσο και σε εκείνες του Βασιλικού Κολεγίου Μαιευτήρων και Γυναικολόγων για την ανδρική υπογονιμότητα (National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, 2004; Dohle et al, 2005).

Αντίθετα οι αναθεωρημένες συστάσεις των AUA και ASRM το 2004 δεν έλαβαν υπόψη τα συμπεράσματα των Evers και Collins, θεωρώντας ότι οι άνδρες με ψηλαφητή κισσοκήλη και ανωμαλίες στο σπερμοδιάγραμμα αποτελούν κατάλληλους υποψήφιους για χειρουργική διόρθωση της κισσοκήλης (The Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association and The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2004).

Η ανάλυση των Evers και Collins συγκέντρωσε ωστόσο κριτική σχετικά με τη μεθοδολογία και τα κριτήρια που ακολουθήθηκαν από τους συγ-

γραφείς στη επιλογή των μελετών προς αξιολόγηση. Ένα από τα αδύνατα σημεία της ανασκόπησης θεωρήθηκε το ότι στις περισσότερες μελέτες που αναλύθηκαν οι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε επέμβαση κατά Palomo για τη χειρουργική διόρθωση της κισσοκήλης. Δεδομένου ότι η μικροχειρουργική βουβωνική ή υποβουβωνική τεχνική αποδεδειγμένα συνοδεύεται από μεγαλύτερη μετεγχειρητική βελτίωση στις παραμέτρους του σπέρματος σε σύγκριση με την υψηλή απολίνωση, γίνεται εύκολα αντιληπτό ότι η ανάλυση «μεροληπτεί» εις βάρος της χειρουργικής θεραπείας (Cayan et al, 2000; Barbalias et al, 1998). Επιπρόσθετα οι συγγραφείς περιέλαβαν στο σύνολο των οκτώ άρθρων προς αξιολόγηση μελέτες που αφορούσαν άνδρες με υποκλινική κισσοκήλη, καθώς και άνδρες με φυσιολογικές παραμέτρους σπέρματος σε αντίθεση με τα κατευθύνσεις της AUA. Σύμφωνα με την κριτική η εισαγωγή αυτών των μελετών στην ανάλυση αλλοίωσε τα χαρακτηριστικά του δείγματος και αύξησε σημαντικά την ετερογένεια των προς εξέταση δεδομένων (Ficarra et al, 2006). Οι Ficarra et al εξείρεσαν από την δική τους ανασκόπηση τις μελέτες των Nilsson, Breznik, Yamamoto, Grasso και Unal που περιελάμβαναν άνδρες με υποκλινική κισσοκήλη ή/και φυσιολογικό σπερμοδιάγραμμα περιορίζοντας έτσι το εύρος της ανάλυσης σε τρεις από τις αρχικές οκτώ μελέτες της ανασκόπησης των Evers και Collins (Madgar et al, 1995; Nieschlag et al, 1998; Krause et al, 2002).

Η ανασκόπηση των Evers και Collins επί συνόλου οκτώ μελετών ανέδειξε αναλογία πιθανοτήτων (odds ratio-OR) υπέρ της χειρουργικής θεραπείας της κισσοκήλης έναντι της μη-θεραπείας μόλις 1,10. Αντίθετα η ανάλυση των Ficarra et al σε σύνολο τριών μελετών με αποκλειστικά κριτήρια εισαγωγής την παρουσία κλινικής κισσοκήλης και διαταραχών της σπερματογένεσης ανέδειξε αναλογία πιθανοτήτων 1,75 υπέρ της χειρουργικής θεραπείας έναντι της παρακολούθησης χωρίς ωστόσο η διαφορά να καταστεί στατιστικά σημαντική ($p=0.06$) (Ficarra et al, 2006). Οι Ficarra et al κατέληξαν ότι η ανάλυση των δεδομένων από τις τρεις μελέτες δεν επαρκεί για να στηρίξει θέση υπέρ ή κατά της χειρουργικής θεραπείας της κισσοκήλης σε υπογόνιμα ζευγάρια και διαφώνησαν με την υιοθέτηση της άποψης των Evers και Collins κατά της χειρουργικής θεραπείας της κισσοκήλης. Οι συγγραφείς σε συμφωνία με τις συστάσεις της AUA θεωρούν ότι η χειρουργική θεραπεία της κισσοκήλης θα πρέπει να προτείνεται σε άνδρες με

κλινική κισσοκήλη, επηρεασμένο σπέρμα και συντρόφους χωρίς εμφανείς γυναικολογικές αιτίες υπογονιμότητας (Ficarra et al, 2006).

Με την άποψη αυτή έρχεται να συμφωνήσει ο Heaton προσθέτοντας ότι η χειρουργική αντιμετώπιση της κισσοκήλης θα πρέπει να εξακολουθήσει να αποτελεί την προτεινόμενη θεραπευτική επιλογή σε υπογόνιμους άνδρες με κισσοκήλη λόγω της έλλειψης σοβαρών αποδείξεων για το αντίθετο. Ο Heaton δίνοντας μία άλλη, περισσότερο επαγγελματική, διάσταση στην αντιπαράθεση τονίζει το γεγονός ότι οι περί του αντιθέτου απόψεις όπως αυτές των Evers και Collins εκφράζονται αποκλειστικά από γυναικολόγους και μαιευτήρες, ενώ η χειρουργική θεραπεία της κισσοκήλης αποτελεί προνομιακό πεδίο των ουρολόγων και ανδρολόγων (Heaton, 2006).

Στη συζήτηση γύρω από την αποτελεσματικότητα της χειρουργικής επέμβασης ήρθαν να προστεθούν τα δεδομένα από δύο πρόσφατες μετα-αναλύσεις από τους Agarwal και Marmar. Οι Agarwal et al αμφισβήτησαν την εγκυρότητα της ανασκόπησης των Evers και Collins λόγω του μικρού αριθμού ασθενών που παρακολούθηθηκαν και της ετερογένειας των δεδομένων. Στην δική τους ανάλυση περιέλαβαν συνολικά 17 μελέτες από τις οποίες αρκετές ήταν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες σε υπογόνιμους άνδρες με κλινική κισσοκήλη και τουλάχιστον μία παράμετρο του σπέρματος επηρεασμένη. Οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε υψηλή απολίνωση των σπερματικών φλεβών ή βουβωνική μικροχειρουργική απολίνωση. Οι συγγραφείς διαπίστωσαν στατιστικά σημαντική μετεγχειρητική βελτίωση τόσο στη συγκέντρωση όσο και στην κινητικότητα των σπερματοζωαρίων ανεξάρτητα από την χειρουργική τεχνική (Agarwal et al, 2007).

Με δεδομένο ότι από πολλές κλινικές μελέτες προκύπτει αναλογική συσχέτιση μεταξύ των παραμέτρων του σπέρματος και της πιθανότητας κύησης, η χειρουργική επέμβαση για κισσοκήλη προκρίνεται από τους συγγραφείς ως θεραπεία εκλογής για την πλειονότητα των ζευγαριών όπου ο άνδρας έχει κλινική κισσοκήλη και επηρεασμένη ποιότητα σπέρματος (Ombelet et al, 1997; Bonde et al, 1998; Guzick et al, 2001; Nallella et al, 2006).

Η δεύτερη μετα-ανάλυση από τον Marmar et al εισήγαγε αυστηρότερα μεθοδολογικά κριτήρια με αποτέλεσμα από το σύνολο των 101 μελετών να περιληφθούν στην ανάλυση μόνο πέντε μελέτες οι οποίες και ανέφεραν πο-

σοστά αυτόματης κύησης. Στις μελέτες αυτές είχαν περιληφθεί μόνον άνδρες με ψηλαφητή κισσοκήλη και ανωμαλίες του σπερμοδιαγράμματος οι οποίοι και υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση. Η στατιστική ανάλυση του δείγματος έδειξε αναλογία πιθανοτήτων 2.87 για επίτευξη αυτόματης κύησης μετά από χειρουργική επέμβαση σε σύγκριση με την παρακολούθηση ή την φαρμακευτική θεραπεία. Σε σύνολο 396 ανδρών που αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά, το 33% πέτυχαν μετεγχειρητική κύηση έναντι 15% στην ομάδα ελέγχου (Margar et al, 2007).

Παρά την δεδομένη ένδεια καλά σχεδιασμένων προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών πάνω στον ρόλο της χειρουργικής αντιμετώπισης της κισσοκήλης στην ανδρική υπογονιμότητα, είναι εξαιρετικά αμφίβολη η διενέργεια νέων μελετών πάνω στο αντικείμενο σε μια εποχή όπου οι τεχνολογίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής προβάλλουν ως αξιόπιστη εναλλακτική λύση στο πρόβλημα της υπογεννητικότητας (Zini and Boman, 2009)

7.5 Η θέση της χειρουργικής θεραπείας της κισσοκήλης στην εποχή των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής

Η χειρουργική επέμβαση για την αποκατάσταση μιας διαγνωσμένης κισσοκήλης συνήθως δεν ενδείκνυται ως θεραπεία πρώτης επιλογής σε άνδρες υπογόνιμων ζευγαριών όταν συνυπάρχει γυναικολογικός παράγοντας που συμβάλλει στην υπογονιμότητα καθώς και σε περιπτώσεις μη αποφρακτικής αζωοσπερμίας. Στις περιπτώσεις αυτές η συνήθης πρακτική είναι να καταφεύγει κανείς σε λύσεις υποβοηθούμενης αναπαραγωγής όπως η εξωσωματική γονιμοποίηση (in vitro fertilization-IVF) και η ενδοκυτταροπλασμική έγχυση σπέρματος ή μικρογονιμοποίηση ωαρίων (Intra Cytoplasmic Sperm Injection-ICSI). Παρόλα αυτά η χειρουργική θεραπεία της κισσοκήλης ενδεχομένως έχει ένδειξη σε ορισμένες περιπτώσεις πριν από την έναρξη του κύκλου της εξωσωματικής γονιμοποίησης.

Οι ενδείξεις για τη χειρουργική θεραπεία της κισσοκήλης σε άνδρες με μη αποφρακτική αζωοσπερμία παραμένουν αμφιλεγόμενες. Μελέτες έχουν δείξει ότι η χειρουργική θεραπεία της κισσοκήλης μπορεί να αποκαταστήσει τουλάχιστον έναν μικρό αριθμό κινητών σπερματοζωαρίων στο σπέρμα στην πλειονότητα των ανδρών με μη αποφρακτική αζωοσπερμία που οφεί-

λεται σε υποσπερματογένεση ή καθυστέρηση της ωρίμανσης (Matthews et al, 1998; Kim et al, 1999; Kadioglu et al, 2001; Lee et al, 2007). Στις περιπτώσεις αυτές η αποκατάσταση σπερματοζωαρίων στο σπέρμα μετεγχειρητικά ενδεχομένως να αρκεί για την επίτευξη επιτυχημένης εξωσωματικής γονιμοποίησης χωρίς την πρόσθετη επιβάρυνση με ορχικές βιοψίες για την λήψη σπερματικών σωληναρίων (The Male Infertility Best Practice policy Committee of the American Urological Association and The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Report on varicocele and infertility, 2004).

Αντίθετα, η μελέτη των Schlegel et al περιέγραψε μειωμένα οφέλη από την χειρουργική αντιμετώπιση της κισσοκήλης, με μόλις 9,6% των ανδρών να εμφανίζουν αρκετά σπερματοζωάρια στο σπέρμα μετεγχειρητικά ώστε να αποφύγουν την ενδοαριακή έκχυση σπερματοζωαρίων μετά από βιοψία του όρχη (Testicular Sperm Extraction-TESE) (Schlegel and Kaufmann, 2004).

Τα αποθαρρυντικά αυτά αποτελέσματα οδήγησαν τους συγγραφείς στο συμπέρασμα ότι η χειρουργική θεραπεία της κισσοκήλης πριν την TESE είναι ανώφελη και θα πρέπει να αποτελεί επιλογή μόνο σε νεαρότερους άνδρες με μη αποφρακτική αζωοσπερμία και ψηλαφητή κισσοκήλη (Schlegel and Kaufmann, 2004). Ελαφρώς καλύτερα ήταν τα αποτελέσματα της μελέτης των Matthews et al σε άνδρες με σοβαρή ολιγοασθενοσπερμία και αζωοσπερμία, με αναφερόμενα ποσοστά αυτόματης κύησης της τάξης του 19% (Matthews et al, 1998).

Σε άλλη μελέτη σε σύνολο 27 αζωοσπερμικών ασθενών με ψηλαφητές κισσοκήλες οι οποίοι υποβλήθηκαν σε μικροχειρουργική απολίνωση των σπερματικών φλεβών, στο ένα τρίτο των ασθενών διαπιστώθηκε παρουσία σπερματοζωαρίων με σημαντική βελτίωση της κινητικότητάς τους. Ωστόσο πέντε από τους εννέα αυτούς ασθενείς μετέπεσαν ξανά σε αζωοσπερμία σε διάστημα 6 μηνών από την επέμβαση (Pasqualotto et al, 2006).

Η επιλογή της χειρουργικής θεραπείας στην αντιμετώπιση υπογόνιμων ζευγαριών όπου οι άνδρες εμφανίζουν μη αποφρακτική αζωοσπερμία θα πρέπει να αποφασίζεται μετά από την συνεκτίμηση πολλών παραγόντων.

Συμπεράσματα

Η κισσοκήλη αποτελεί την πιο συχνά απαντούμενη κατάσταση στη διαγνωστική προσέγγιση του υπογόνιμου άνδρα. Η ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ κισσοκήλης και ανδρικής υπογονιμότητας έχει αποδειχθεί σε πλήθος μελετών. Επί δεκαετίες η έρευνα έχει επικεντρωθεί στη διερεύνηση της συσχέτισης αιτίου και αιτιατού μεταξύ της κισσοκήλης και της ανδρικής υπογονιμότητας χωρίς ωστόσο να καταλήξει σε αδιαμφισβήτητα συμπεράσματα κυρίως λόγω της έντονης επίδρασης αδιευκρίνιστων παραγόντων. Το συμπέρασμα που προκύπτει μέσα από πλήθος σχετικών μελετών είναι η θετική επίδραση της χειρουργικής θεραπείας της κισσοκήλης στην ποιότητα του σπέρματος.

8. ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΗ ΚΙΡΣΟΚΗΛΗ

8.1 Ορισμός της υποκλινικής κίρσοκήλης

Ο όρος υποκλινική κίρσοκήλη αναφέρεται στην παρουσία παλίνδρομης ροής του αίματος στο δίκτυο της έσω σπερματικής φλέβας η οποία δεν συνοδεύεται από ψηλαφητή φλεβική διάταση κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας Valsalva και καταγράφεται μόνο με απεικονιστικές μεθόδους όπως το υπερηχογράφημα οσχέου και η φλεβογραφία (Dhabuwala et al, 1992; Marsman and Schats, 1994; Pierik et al, 1998; Kibar et al, 2002).

Εξ ορισμού λοιπόν η υποκλινική κίρσοκήλη δεν μπορεί να διαγνωστεί μέσω της φυσικής εξέτασης. Παρά την υποκειμενικότητα της φυσικής εξέτασης και την ύπαρξη σημαντικής διαφοροποίησης στα ευρήματα της ψηλάφησης του οσχέου μεταξύ εξεταστών, γενικά θεωρείται ότι μια κίρσοκήλη είναι συνήθως ψηλαφητή όταν η διάμετρος των φλεβών υπερβαίνει τα 3-4 χιλιοστά (Demas et al, 1991).

Η διάγνωση επομένως της υποκλινικής κίρσοκήλης προϋποθέτει την αναγνώριση παλινδρόμησης του αίματος στο δίκτυο της έσω σπερματικής φλέβας με τη βοήθεια του έγχρωμου Doppler σε συνδυασμό με απεικόνιση φλεβικών στελεχών στο σπερματικό τόνο η διάμετρος των οποίων δεν υπερβαίνει τα 3-4 χιλιοστά. Στη συνέχεια θα αναλυθεί περαιτέρω το ζήτημα των κριτηρίων για την υπερηχογραφική διάγνωση της υποκλινικής κίρσοκήλης.

8.2 Παθοφυσιολογία της υποκλινικής κίρσοκήλης σε σχέση με την ανδρική υπογονιμότητα

Η αναγνώριση της ύπαρξης υποκλινικής μορφής της κίρσοκήλης έχει σαν αφετηρία την μελέτη των Dubin και Amelar στην οποία διαπιστώθηκε ότι οι μικρού βαθμού κίρσοκήλες ενδεχομένως να αποτελούν εξίσου σημαντικούς παράγοντες επηρεασμού της ποιότητας του σπέρματος με τις μεγάλου βαθμού κίρσοκήλες (Dubin and Amelar, 1970). Το συμπέρασμα αυτό προέκυψε από την διαπίστωση ότι η αποτελεσματικότητα της χειρουργ-

γικής θεραπείας δεν σχετίζεται με τον βαθμό της κισσοκήλης. Κατά συνέπεια τόσο οι μικρού βαθμού κισσοκήλες όσο και οι υποκλινικές κισσοκήλες που διαγιγνώσκονται μόνο με το υπερηχογράφημα μπορεί να έχουν βλαπτική επίδραση στο σπέρμα και πρέπει να αναζητούνται και να αντιμετωπίζονται (McClure and Hricak, 1986; Dhabuwala et al, 1992).

Επιχειρήματα υπέρ της επίδρασης της υποκλινικής κισσοκήλης στο σπερματογενετικό δυναμικό έρχονται από μελέτες σε εφήβους όπου οι μικρές και υποκλινικές κισσοκήλες έχει βρεθεί ότι μπορούν να προκαλέσουν σημαντικές παθοφυσιολογικές μεταβολές στο ορχικό παρέγχυμα (Paduch and Niedzielski, 1997). Την ίδια χρονιά οι Zini et al μελέτησαν την επίδραση της υποκλινικής κισσοκήλης στην ανάπτυξη του όρχη και την πιθανότητα υπό-ατροφίας του ορχικού παρεγχύματος σε υπογόνιμους άνδρες μέσα από την υπερηχογραφική μέτρηση του όγκου του όρχη. Η μελέτη ανέδειξε την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ της παρουσίας υποκλινικής κισσοκήλης και της ατροφίας του σύστοιχου ορχικού παρεγχύματος αναδεικνύοντας την υποκλινική κισσοκήλη ως παθολογική οντότητα (Zini et al, 1997).

Η θεωρία περί υδροστατικής πίεσης που ανέπτυξε ο Gat για την παθοφυσιολογία της κισσοκήλης εξηγεί εν μέρει τον μηχανισμό με τον οποίο ακόμη και οι υποκλινικές κισσοκήλες μπορεί να ασκούν βλαπτική επίδραση στη σπερματογένεση. Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή, η αυξημένη υδροστατική πίεση στο δίκτυο της έσω σπερματικής φλέβας μπορεί να μεταδοθεί ακόμη και μέσω των μικρών μη ψηλαφητών φλεβών στο φλεβώδες πλέγμα του όρχη. Η αυξημένη πίεση στο δίκτυο της έσω σπερματικής φλέβας μεταδίδεται μέσω των φλεβικών αναστομώνσεων, λόγω της ανεπάρκειας των βαλβιδικών μηχανισμών, αρχικά αριστερά και στη συνέχεια και στις δύο πλευρές με αποτέλεσμα την ιστική υποξία και την επιδείνωση της σπερματογενετικής λειτουργίας του όρχη (Gat et al, 2004; Gat et al, 2005).

8.3 Επιδημιολογία της υποκλινικής κισσοκήλης

Η έλλειψη επιδημιολογικών δεδομένων σχετικά με την συχνότητα της υποκλινικής κισσοκήλης εξηγείται εύκολα από το γεγονός ότι η οντότητα αυτή δεν έχει γίνει καθολικά αποδεκτή ως παράμετρος υπογονιμότητας,

καθώς και από το γεγονός πως, όπως θα συζητηθεί παρακάτω, δεν έχουν καθιερωθεί κοινά κριτήρια διάγνωσης της.

Ελάχιστα είναι τα δεδομένα σχετικά με την συχνότητα της υποκλινικής κίρσοκίλης στο γενικό πληθυσμό. Μια μελέτη σε αγόρια προεφηβικής ηλικίας ανέδειξε την παρουσία υποκλινικής κίρσοκίλης στο 16.8% του συνόλου των εξεταζομένων. Οι συγγραφείς έθεσαν ως διαγνωστικά κριτήρια την παρουσία φλεβικής παλινδρόμησης κατά τη δοκιμασία Valsalva, την απουσία ψηλαφητής κίρσοκίλης και τις φυσιολογικές διαστάσεις των όρχεων (Cervellione et al, 2008).

Η αναφερόμενη συχνότητα της υποκλινικής κίρσοκίλης ποικίλει ανάλογα με την μέθοδο διάγνωσης που έχει επιλεγεί, π.χ φλεβογραφία, θερμογραφία του οσχέου, έγχρωμο Doppler υπερηχογράφημα καθώς και ανάλογα με τα διαγνωστικά κριτήρια που έχουν τεθεί (Marsman and Schats, 1994). Σε κάποιες παλαιότερες μελέτες οι υποκλινικές κίρσοκίλες έχει αναφερθεί ότι παρατηρούνται στο 44% των γόνιμων ανδρών και σχεδόν στο 60% των ανδρών που εξετάζονται στα πλαίσια διερεύνησης της υπογονιμότητας (Kursh, 1987; Meacham et al, 1994). Ωστόσο στην πλειονότητά τους πρόκειται για υποκλινικές δεξιές κίρσοκίλες που συναντώνται σε ασθενείς με ψηλαφητή αριστερή κίρσοκίλη.

Σε μια άλλη μελέτη, υποκλινικές κίρσοκίλες διαγνωσμένες με θερμογραφία του οσχέου, φλεβογραφία ή υπερηχογράφημα ανευρέθησαν στο 90% των περιπτώσεων δεξιά και στο 9% των περιπτώσεων αριστερά, ενώ οι McClure και Hricak αναφέρουν υποκλινικές αριστερές κίρσοκίλες στο 24% των ανδρών υπό διερεύνηση για υπογονιμότητα (McClure and Hricak, 1986; Gat et al, 2004).

Γεγονός είναι ότι η πλειονότητα των περιπτώσεων υποκλινικής κίρσοκίλης διαγιγνώσκονται στη δεξιά πλευρά ως αμφοτερόπλευρες κίρσοκίλες σε ασθενείς με ήδη διεγνωσμένη ψηλαφητή αριστερή κίρσοκίλη. Είναι πολύ σπανιότερη η ανεύρεση υποκλινικής αριστερής κίρσοκίλης ως μοναδικό εύρημα κατά τη διαγνωστική διερεύνηση ανδρών με υπογονιμότητα (Seftel et al, 1997; Gat et al, 2004). Ωστόσο επισημαίνεται και πάλι ότι τα δεδομένα θα πρέπει να ερμηνευθούν με προσοχή δεδομένης της έλλειψης ομοφω-

νίας σχετικά με τα κριτήρια διάγνωσης της κισσοκήλης στις διαφορετικές απεικονιστικές εξετάσεις.

8.4 Διάγνωση της υποκλινικής κισσοκήλης

Σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικανικής Ουρολογικής Εταιρείας του 2004, μόνο οι ψηλαφητές κισσοκήλες έχουν αποδεδειγμένη συσχέτιση με την υπογονιμότητα. Για το λόγο αυτό δεν συνιστάται η χρήση απεικονιστικών εξετάσεων όπως η θερμογραφία του οσχέου, το ραδιοισοτοπικό scanning, και το Doppler υπερηχογράφημα του οσχέου για τη διάγνωση της υποκλινικής κισσοκήλης σε ασθενείς με φυσιολογικά ευρήματα από την εξέταση του οσχέου.

Η υπερηχογραφική εξέταση του οσχέου ωστόσο έχει ένδειξη σε περιπτώσεις όπου τα αποτελέσματα της φυσικής εξέτασης είναι αμφιλεγόμενα, κάτι που μπορεί να θεωρηθεί ότι ισχύει στις περιπτώσεις υποκλινικής κισσοκήλης όπου τα ευρήματα από τη φυσική εξέταση μπορεί να διαφέρουν μεταξύ δύο εξεταστών (The Male Infertility Best Practice policy Committee of the American Urological Association and The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Report on varicocele and infertility, 2004).

Η γενική παραδοχή είναι ότι δεν υπάρχει απεικονιστική εξέταση που να συνδυάζει αυξημένη ευαισθησία και ειδικότητα για τη διάγνωση της υποκλινικής κισσοκήλης. Ένας σημαντικός λόγος είναι ότι δεν έχουν τεθεί διεθνή αντικειμενικά κριτήρια για την ερμηνεία των ευρημάτων των απεικονιστικών εξετάσεων όπως το υπερηχογράφημα του οσχέου. Ακόμη δεν έχουν καθοριστεί με βεβαιότητα παράμετροι όπως, σε ποιά διάμετρο οι σπερματικές φλέβες στο όσχεο καθίστανται ψηλαφητές καθώς επίσης ποιά είναι η συσχέτιση αυτής της διαμέτρου με την παρουσία φλεβικής παλινδρόμησης, που θεωρείται ο μηχανισμός μέσω του οποίου μία κισσοκήλη είναι κλινικά σημαντική.

Η φλεβογραφία αν και θεωρήθηκε ως η εξέταση αναφοράς στη διάγνωση της κισσοκήλης, έχει υψηλό κόστος, είναι επεμβατική και για τους λόγους αυτούς δεν θεωρείται κατάλληλη για τη διερεύνηση της υποκλινικής κισσοκήλης.

Μια τεχνική που είχε κατά το παρελθόν χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση της υποκλινικής κίρσοκλήλης είναι η ραδιοϊσοτοπική εξέταση του οσχέου. Οι τεχνική αυτή συνάντησε ενθουσιώδη υποδοχή κατά την εισαγωγή της στη δεκαετία του '80 ωστόσο γρήγορα διαπιστώθηκε ότι είναι χρονοβόρα και έχει χαμηλότερη ευαισθησία από τη φλεβογραφία (Freund et al, 1980; Wheatley et al, 1982; Marmar et al, 1985). Οι ραδιοϊσοτοπικές τεχνικές με τη χρήση ερυθρών αιμοσφαιρίων σεσημασμένων με τεχνητό ^{99m} για scanning του οσχέου επανήλθαν αργότερα στο προσκήνιο με ενθαρρυντικά αποτελέσματα ιδιαίτερα στην διάγνωση και την ταξινόμηση της υποκλινικής κίρσοκλήλης. Ωστόσο το σπινθηρογράφημα του οσχέου δεν κατέστη εξέταση ρουτίνας λόγω του υψηλού κόστους και της χαμηλότερης ευαισθησίας τους σε σύγκριση με το υπερηχογράφημα του οσχέου (Prenen et al, 1996; Paz and Melloul, 1998; Gonda et al, 1987).

Από τις μη επεμβατικές απεικονιστικές εξετάσεις το υπερηχογράφημα του οσχέου και ιδιαίτερα το έγχρωμο Doppler υπερηχογράφημα (Color Doppler Ultrasound-CDUS) καθώς και, σε μικρότερο βαθμό, η θερμογραφία του οσχέου έχουν βρει εφαρμογή στην διάγνωση της υποκλινικής κίρσοκλήλης αν και έχει αποδειχθεί ότι συνδέονται με ψευδώς θετικά ευρήματα (Gonda et al, 1987; Aydos et al, 1993; Gerscovich, 1993; Yamamoto et al, 1996; Pasqualotto et al, 2005).

Το έγχρωμο Doppler υπερηχογράφημα (Color Doppler Ultrasound-CDUS) αποτελεί σήμερα την εξέταση εκλογής για την ανίχνευση της υποκλινικής κίρσοκλήλης με αναφερόμενη ευαισθησία 83-95% στη διάγνωση της (Petros et al, 1991; Hoekstra and Witt, 1995).

8.4.1 Υπερηχογραφικά κριτήρια για τη διάγνωση της υποκλινικής κίρσοκλήλης

Όπως έχει προαναφερθεί τα υπερηχογραφικά κριτήρια για την διάγνωση της υποκλινικής κίρσοκλήλης δεν έχουν διευκρινιστεί με σαφήνεια. Οι βασικές δύο παράμετροι ωστόσο της υπερηχογραφικής εξέτασης που αποτελούν διαγνωστικά κριτήρια υποκλινικής κίρσοκλήλης είναι η μέγιστη διάμετρος των φλεβών και η ανάδειξη διαφόρου βαθμού παλινδρόμησης (Demas et al, 1991; Petros et al, 1991; Eskew et al, 1993; Tasci et al, 2001 Σε

παλαιότερες υπερηχογραφικές μελέτες είχε βρεθεί ότι οι έσω σπερματικές φλέβες απεικονίζονται όταν η διάμετρος τους αγγίζει τα 2 mm ενώ σπερματικές φλέβες διαμέτρου 2.7 έως 3 mm είχε θεωρηθεί ότι εμφανίζουν παλινδρόμηση. (Rifkin et; Wolverson et al, 1983; McClure and Hricak, 1986). Σε πρόσφατη μελέτη με έγχρωμο Doppler υπερηχογράφημα βρέθηκε ότι η μέση μέγιστη φλεβική διάμετρος σε άνδρες με υποκλινική κισσοκήλη ήταν 2.17 +/- 0.34 mm, με σημαντική επικάλυψη των τιμών αυτών με τις αντίστοιχες ανδρών χωρίς υποκλινική κισσοκήλη (Caskurlu et al, 2003).

Σε αντίστοιχη μελέτη με τη χρήση του έγχρωμου Doppler με απεικόνιση ροής (color Doppler flow imaging-CDFI) η διάμετρος των φλεβών στο ορχικό πλέγμα βρέθηκε ότι ήταν 2.67 +/- 0.26 mm κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας Valsalva ενώ η ευαισθησία της μεθόδου στη διάγνωση της υποκλινικής κισσοκήλης υπολογίστηκε σε 92.8% (Xu et al, 2005).

Σαν γενικός κανόνας θεωρείται ότι η διάγνωση της μη ψηλαφητής υποκλινικής κισσοκήλης βασίζεται στην ανεύρεση διατεταμένων φλεβών διαμέτρου περίπου 2-3 χιλιοστών σε συνδυασμό με την ανάδειξη φλεβικής παλινδρόμησης στη δοκιμασία Valsalva (Gonda et al, 1987; Aydos et al, 1993; Gerscovich 1993; Chiou et al, 1997).

Ωστόσο όπως θα δούμε στη συνέχεια τόσο σχετικά με την διάμετρο των φλεβών όσο και σχετικά με την βαθμό και την ταξινόμηση της παλινδρόμησης έχουν προταθεί διαφορετικά όρια και κριτήρια (Rifkin et al, 1983; Cvitanic et al, 1993; Chiou et al, 1997; Mihmanli et al, 2000; Kocakoc et al, 2002; Caskurlu et al, 2003).

Τα κριτήρια που τέθηκαν από τους McClure και Hricak, και υιοθετήθηκαν σε πολλές μελέτες, για την υπερηχογραφική διάγνωση της υποκλινικής κισσοκήλης ήταν η παρουσία φλεβών διαμέτρου τουλάχιστον 3 mm με αύξηση της διαμέτρου κατά τη δοκιμασία Valsalva ή κατά την έγερση από την ύπτια στην όρθια θέση (McClure and Hricak, 1986; Petros et al, 1991; Pierik et al, 1999).

Σε άλλη μελέτη οι Eskew et al χρησιμοποίησαν τη φλεβογραφία ως εξέταση αναφοράς για να θέσουν το όριο της φλεβικής διαμέτρου με τη μέγιστη δυνατή ευαισθησία και ειδικότητα για την υπερηχογραφική διάγνωση της υποκλινικής κισσοκήλης. Τα όρια που προτάθηκαν σε ότι αφορά την

κλινική κίρσοκήλη ήταν τα 3.6 mm ενώ για την υποκλινική κίρσοκήλη το αντίστοιχο ελάχιστο όριο ήταν τα 2.7 mm. Τα κριτήρια αυτά υιοθετήθηκαν στη συνέχεια από διάφορους ερευνητές στη διάγνωση της υποκλινικής κίρσοκήλης (Eskew et al, 1993; Jarow et al, 1996; Akcar et al, 2004).

Σε μια παραλλαγή των κριτηρίων αυτών οι Akcar et al υιοθέτησαν ως υπερηχογραφικά κριτήρια υποκλινικής κίρσοκήλης την παρουσία τουλάχιστον δύο φλεβών με ελάχιστη διάμετρο 2 mm ταυτόχρονα με την ανάδειξη παλινδρομής ροής ή μεταβολής στη διάμετρο των φλεβών κατά τη δοκιμασία Valsalva. Οι ερευνητές υιοθετώντας τα κριτήρια των Eskew et al για μέγιστο όριο φλεβικής διαμέτρου τα 3.6 mm ανέφεραν ότι με βάση τα κριτήρια αυτά στο 96% των υπογόνιμων ανδρών της μελέτης διαγνώστηκε υποκλινική κίρσοκήλη (Akcar et al, 2004).

Αναφέρθηκε στο κείμενο ότι δεν υπάρχει τεκμηριωμένη απάντηση στο ερώτημα σε ποιά διάμετρο της η έσω σπερματική φλέβα καθίσταται ψηλαφητή στην κλινική εξέταση. Η μελέτη από τον Hoekstra et al επιχείρησε να απαντήσει σ' αυτό το ερώτημα ερευνώντας τη συσχέτιση μεταξύ των ευρημάτων της κλινικής εξέτασης και των μετρήσεων του CDUS καθώς και να διαπιστώσει αν στη διάμετρο αυτή ανιχνεύεται η παρουσία φλεβικής παλινδρόμησης (Hoekstra et al, 1995).

Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι οι φλέβες του οσχέου αρχίζουν να γίνονται ψηλαφητές σε διάμετρο μεγαλύτερη των 2.6 mm. Θέτοντας σαν όριο φλεβικής διαμέτρου τα 3 mm, το 75% των έσω σπερματικών φλεβών ήταν ψηλαφητές ενώ στο 94% αυτών ανιχνεύθηκε παλινδρόμηση χωρίς ωστόσο να βαθμολογηθεί. Όλες οι φλέβες μεγαλύτερες από 3.5 mm στο υπερηχογράφημα ήταν ψηλαφητές και σε όλες ανιχνεύθηκε παλινδρόμηση αίματος. Στις φλέβες με διάμετρο 2.5 με 3.5 mm παλινδρόμηση παρατηρήθηκε στο 65% των περιπτώσεων. Από τις έσω σπερματικές φλέβες με διάμετρο μικρότερη των 3 mm μόνο στο 7% ανιχνεύθηκε παλινδρόμηση, ενώ καμία σπερματική φλέβα με διάμετρο μικρότερη των 2.5 mm δεν εμφάνισε παλινδρόμηση. Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι η έσω σπερματική φλέβα καθίσταται ψηλαφητή στην κλινική εξέταση όταν η διάμετρός της υπερβεί τα 3 mm ενώ μόνο το 4% των μη ψηλαφητών έσω σπερματικών φλεβών συνιστούν πραγματικές υποκλινικές κίρσοκήλες (Hoekstra et al, 1995).

Οι συγγραφείς ερμηνεύοντας τα παραπάνω ευρήματα συνέστησαν την αποφυγή περαιτέρω διαγνωστικής διερεύνησης στις περιπτώσεις που οι έσω σπερματικές φλέβες δεν είναι ψηλαφητές στην κλινική εξέταση αναγνωρίζοντας ότι ένα ποσοστό έως 5% αυτών εμφανίζουν παλινδρόμηση και συνιστούν υποκλινικές κίρσοκήλες. Ωστόσο το χαμηλό αυτό ποσοστό υποκλινικών κίρσοκηλών δεν δικαιολογεί σύμφωνα πάντα με τους ερευνητές την περαιτέρω διαγνωστική διερεύνηση τους σε όλους τους ασθενείς με υπογονιμότητα και μη ψηλαφητές σπερματικές φλέβες. Όπως φάνηκε από τα αποτελέσματα της μελέτης υπάρχει μια «γκρίζα ζώνη» στις φλεβικές διαμέτρους από 2.5 mm έως 3.5 mm, όπου δεν παρατηρείται ικανοποιητική συσχέτιση μεταξύ της διαμέτρου των φλεβών, του ποσοστού αυτών που είναι ψηλαφητές, και της παρουσίας παλινδρόμησης. Ένα μειονέκτημα της μελέτης ήταν ότι οι ερευνητές δεν ανέφεραν στοιχεία για τον βαθμό της παλινδρόμησης. Σύμφωνα με τους ερευνητές στις περιπτώσεις με φλεβικές διαμέτρους αυτού του εύρους είναι χρήσιμη η διερεύνηση με CDUS ή φλεβογραφία (Hoekstra et al, 1995).

Σχετικά παραπλήσια ήταν τα αποτελέσματα της μελέτης των Metin et al στην οποία επίσης διαπιστώθηκε ότι σε φλεβικές διαμέτρους 2.5 με 3 χιλιοστά δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας παλινδρόμησης και της ψηλαφητότητας των φλεβών στην κλινική εξέταση. Στο εύρος αυτό το 65% των φλεβών εμφάνιζαν παλινδρόμηση ενώ σχεδόν μία στις δύο (54%) από τις φλέβες που παλινδρομούσαν ήταν ψηλαφητή. Ακόμη διαπιστώθηκε ότι το 36% των φλεβών διαμέτρου 3 έως 4 χιλιοστών δεν παρουσίαζαν παλινδρόμηση (Metin et al, 1991).

Εν ολίγοις το συμπέρασμα που προκύπτει είναι ότι στη «γκρίζα ζώνη» φλεβικής διαμέτρου 2.5 έως 3.5 χιλιοστών δεν μπορεί να προγνωσθεί με ασφάλεια η παρουσία παλινδρόμησης, με κριτήρια τη διάμετρο των φλεβών και το κατά πόσο είναι ψηλαφητές. Επίσης προκύπτουν ερωτήματα σχετικά με το πόσο αναγκαία είναι η απολίνωση όλων των ψηλαφητών έσω σπερματικών φλεβών δεδομένου ότι ένα σημαντικό ποσοστό από αυτές δεν εμφανίζουν παλινδρόμηση, συνθήκη απαραίτητη για την διάγνωση μιας κλινικά σημαντικής κίρσοκήλης. Μελέτες στις οποίες η απολίνωση μη παλινδρομώντων ψηλαφητών έσω σπερματικών φλεβών σε υπογόνιμους άνδρες

θα συσχετίζεται με την επίτευξη κήσης ενδεχομένως να δώσουν απάντηση στο παραπάνω ερώτημα (Hoekstra et al, 1995).

Μια δεύτερη παράμετρος στη διάγνωση της υποκλινικής κισσοκήλης είναι η παρουσία και ο βαθμός της φλεβικής παλινδρόμησης όπως απεικονίζεται στο έγχρωμο Doppler υπερηχογράφημα του οσχέου, αν και η κλινική σημασία της ανίχνευσης παλινδρόμησης σε συνδυασμό με μη ψηλαφητές φλέβες είναι αμφιλεγόμενη (Meacham et al, 1994; Cvitanic et al, 1993). Πράγματι μια πρόσφατη μελέτη σε υγιείς γόνιμους άνδρες αποκάλυψε ότι φλεβική παλινδρόμηση στο υπερηχογράφημα παρατηρήθηκε σε περισσότερους από τους μισούς άνδρες της μελέτης (Cina et al, 2006).

Περιορισμένη επίσης είναι και η ικανότητα του έγχρωμου Doppler στην ταξινόμηση της φλεβικής παλινδρόμησης καθώς υπάρχουν δυσκολίες στον υπολογισμό της διάρκειας της παλινδρόμησης και της έντασής της κατά τη δοκιμασία Valsalva. Η χρήση παλμικού ή TM colour mode Doppler είναι προτιμότερη για την μέτρηση της διάρκειας της παλινδρόμησης (Cornud et al, 1999).

Αρκετές μελέτες έχουν προτείνει διαφορετικούς τρόπους ταξινόμησης της παλινδρόμησης στο Doppler υπερηχογράφημα. Οι Cornud et al διέκριναν τρεις τύπους παλινδρόμησης στο υπερηχογράφημα ανάλογα με τη χρονική του διάρκεια και τη συσχέτιση με τη δοκιμασία Valsalva: α) την βραχείας διάρκειας παλινδρόμηση (reflux) η οποία διαρκεί λιγότερο από 1 δευτερόλεπτο και θεωρείται φυσιολογικό εύρημα (βαθμού 1 παλινδρόμηση), β) την ενδιάμεσης διάρκειας παλινδρόμηση η οποία διαρκεί λιγότερο από 2 δευτερόλεπτα, ελαττώνεται σε ένταση κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας Valsalva και σταματάει πριν το τέλος της δοκιμασίας (βαθμού 2 παλινδρόμηση) και γ) την μόνιμη (βαθμού 3) παλινδρόμηση η οποία υπερβαίνει τα 2 δευτερόλεπτα σε διάρκεια και έχει την ίδια σταθερή ένταση καθόλη τη διάρκεια της δοκιμασίας Valsalva.

Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι σε περιπτώσεις με ενδιάμεσου βαθμού παλινδρόμηση η φλεβογραφία δεν επιβεβαίωσε πάντοτε τα ευρήματα του υπερήχου μία και στο 20% των περιπτώσεων αυτών δεν αναδείχθηκε παλινδρόμηση. Επίσης σε καμία περίπτωση με 1^{ου} και 2^{ου} βαθμού παλινδρόμηση δεν διαπιστώθηκε ψηλαφητή κισσοκήλη.

Αντίθετα σε όλες τις περιπτώσεις μόνιμης (3^ο βαθμού) παλινδρόμησης η φλεβογραφία επιβεβαίωσε τα ευρήματα του υπερήχου. Παρόλα αυτά στο 40% των περιπτώσεων με μόνιμη παλινδρόμηση δεν ανευρέθηκε ψηλαφητή διάταση των σπερματικών φλεβών. Οι συγγραφείς βασιζόμενοι στα παραπάνω ευρήματα θεώρησαν ότι η απουσία ψηλαφητής φλεβικής διάτασης σε συνδυασμό με την ανάδειξη μόνιμης παλινδρόμησης 3^ο βαθμού στο Doppler υπερηχογράφημα συνιστούν υποκλινικές κίρσοκήλες οι οποίες και χρήζουν χειρουργικής επέμβασης (Cornud et al, 1999).

Πρόσφατη μελέτη σε υγιείς γόνιμους άνδρες επιβεβαίωσε ότι η παλινδρόμηση διάρκειας περίπου ενός δευτερολέπτου κατά τη δοκιμασία Valsalva συνιστά φυσιολογικό εύρημα και απαντάται σε σημαντικό ποσοστό των υγιών ανδρών. Κατά συνέπεια και σύμφωνα με τα ευρήματα αυτά, στη διάγνωση της υποκλινικής κίρσοκήλης θα πρέπει να αξιολογείται μόνο η παλινδρόμηση που διαρκεί περισσότερο από 1 δευτερόλεπτο ιδιαίτερα όταν συνοδεύεται από ταχύτητα ροής μεγαλύτερης των 5 cm/sec (Kocakoc et al, 2002). Πρόσθετα κριτήρια όπως το άθροισμα των διαμέτρων των φλεβών, η αύξηση της διαμέτρου της έσω σπερματικής φλέβας κατά 1 mm, καθώς και η ταχύτητα και η χρονική διάρκεια της παλινδρόμησης ροής αίματος πριν και κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας Valsalva έχουν προταθεί από ορισμένους ερευνητές με σκοπό την διάκριση μεταξύ κλινικά σημαντικών μη ψηλαφητών κίρσοκηλών (Kondoh et al, 1993; Chiou et al, 1997; Resim et al, 1999; Kocakoc et al, 2002).

Οι προτάσεις για την εισαγωγή πρόσθετων, περισσότερο αυστηρών κριτηρίων στην υπερηχογραφική διάγνωση της υποκλινικής κίρσοκήλης προέκυψαν από την ανάγκη να ελαχιστοποιηθεί η παράμετρος της υποκειμενικότητας μεταξύ των εξεταστών έτσι ώστε να καταστούν συγκρίσιμα τα αποτελέσματα διαφορετικών μελετών και να διευκρινιστεί ποιοί από τους ασθενείς με υποκλινική κίρσοκήλη ενδεχομένως θα ωφεληθούν από τη χειρουργική αντιμετώπιση.

Οι Chiou et al πρότειναν ένα σύστημα βαθμολόγησης των διαφόρων παραμέτρων του έγχρωμου Doppler υπερηχογραφήματος με στόχο τη διάγνωση της κίρσοκήλης με κατά το δυνατόν αντικειμενικότερα κριτήρια. Στο σύστημα αυτό οι συγγραφείς περιέλαβαν τις μετρήσεις της μέγιστης φλεβικής διαμέτρου (βαθμολογία 0 έως 3), την παρουσία φλεβικού πλέγματος, το

άθροισμα των διαμέτρων μέχρι και έξι από τις φλέβες του πλέγματος (βαθμολογία 0 έως 3) και τέλος την παλινδρομηση της ροής κατά τη δοκιμασία Valsalva (βαθμολογία 0 έως 3). Ένα συνολικό άθροισμα μεγαλύτερο του 4 θεωρήθηκε ενδεικτικό της παρουσίας υποκλινικής κίρσοκλήλης (Chiou et al, 1997). Στο ίδιο μήκος κύματος κινήθηκαν και οι προτάσεις των Mihmanli et al οι οποίοι πρότειναν συγκεκριμένα όρια στις μετρήσεις των παραμέτρων που μελέτησαν οι Chiou et al. Τα όρια που προτάθηκαν ήταν φλεβική διάμετρος μεγαλύτερη των 2.5 mm, άθροισμα διαμέτρων έξι φλεβών του φλεβικού πλέγματος μεγαλύτερο από 3 mm και ανάδειξη παλινδρομης ροής με ταχύτητα τουλάχιστον 2cm/sec κατά τη δοκιμασία Valsalva. Οι συγγραφείς θεώρησαν ότι η παρουσία τουλάχιστον δύο εκ των τριών παραπάνω κριτηρίων καθόριζε την παρουσία υποκλινικής κίρσοκλήλης (Mihmanli et al, 2000).

Ωστόσο τα αποτελέσματα των παραπάνω μελετών δεν δικαιολόγησαν την ανάγκη για εισαγωγή πρόσθετων υπερηχογραφικών κριτηρίων στη διάγνωση της υποκλινικής κίρσοκλήλης, πέρα από την μέγιστη φλεβική διάμετρο και την ανάδειξη παλινδρομης ροής αίματος στην έσω σπερματική φλέβα.

8.5 Ποιά θα πρέπει να είναι η αντιμετώπιση της υποκλινικής κίρσοκλήλης;

Η κλινική σπουδαιότητα και κατ' επέκταση η ανάγκη για την αναγνώριση, την διάγνωση και την αντιμετώπιση της υποκλινικής κίρσοκλήλης εξακολουθούν να αποτελούν αντικείμενα διχογνωμίας. Για να αποφανθεί βεβαίως κανείς ότι η υποκλινική κίρσοκλήλη έχει κλινική σπουδαιότητα θα πρέπει να αποδειχθεί ότι αποτελεί παράγοντα επηρεασμού των παραμέτρων του σπέρματος και κατά συνέπεια ανδρικής υπογονιμότητας. Έχει ωστόσο αποδειχθεί κάτι τέτοιο;

Το θέμα με την υποκλινική κίρσοκλήλη έχει την αφετηρία του όπως έχει αναφερθεί στη δεκαετία του '70 όπου αμφισβητήθηκε η ευθεία συσχέτιση μεταξύ του βαθμού της κίρσοκλήλης και της βελτίωσης των παραμέτρων του σπέρματος και της πιθανότητας κύησης σε υπογόνιμους άνδρες που

υποβλήθηκαν σε χειρουργική απολίνωση των σπερματικών φλεβών (Dubin and Amelar, 1970).

Η λογική προέκταση της παραπάνω διαπίστωσης ήταν ότι οι μικρού βαθμού, ακόμη και μη ψηλαφητές, κισσοκήλες ενδεχομένως έχουν εξίσου βλαπτική επίδραση στο σπέρμα εξίσου όπως και οι ψηλαφητές κισσοκήλες και συνεπώς έχει νόημα η αναγνώριση και η χειρουργική τους αντιμετώπιση.

Οι υποστηρικτές αυτής της άποψης θεωρούσαν σπουδαιότερο κριτήριο για την διάγνωση της κισσοκήλης την παρουσία παλινδρόμησης στο υπερηχογράφημα παρά το μέγεθος της διαμέτρου και κατ'επέκταση την ψηλαφητότητα των φλεβών. Σύμφωνα με τη άποψη αυτή η παλινδρόμηση είναι ο μηχανισμός μέσα από τον οποίο η κισσοκήλη ασκεί την βλαπτική της επίδραση στη σπερματογένεση και κατά συνέπεια η διαπίστωση παλινδρόμησης αποτελεί αρκετό λόγο για την χειρουργική απολίνωση ακόμη και των φλεβών εκείνων που δεν είναι ψηλαφητές (McClure and Hricak, 1986; Dhabuwala et al, 1992). Στον αντίποδα ένας σημαντικός αριθμός μελετών υποστηρίζει ότι η αποτελεσματικότητα της χειρουργικής επέμβασης εξαρτάται από το μέγεθος της κισσοκήλης (Steckel et al, 1993; Jarow et al, 1996b).

Στις σχετικές με το αντικείμενο μελέτες που ακολούθησαν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές στα αποτελέσματα της χειρουργικής θεραπείας της υποκλινικής κισσοκήλης στην γονιμοποιητική ικανότητα ανδρών με απουσία άλλων ευρημάτων δηλωτικών υπογονιμότητας. Εκ προοιμίου θα πρέπει να τονιστεί ότι οι διάφορες κλινικές μελέτες που αφορούν στην υποκλινική κισσοκήλη θα πρέπει να αξιολογούνται μέσα από το πρίσμα της απουσίας ενός κοινού πλαισίου κριτηρίων για τη διάγνωση και την ταξινόμηση της. Με άλλα λόγια η σημαντική ετερογένεια που αφορά τόσο στον ορισμό της υποκλινικής κισσοκήλης όσο και στα κριτήρια εισαγωγής μεταξυ των μελετών καθιστά δύσκολη την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

Τα αίτια της αμφιλεγόμενης συσχέτισης μεταξύ της υποκλινικής κισσοκήλης και της ανδρικής υπογονιμότητας θα πρέπει να αναζητηθούν, μεταξύ άλλων, στις διαφορετικές μεθόδους διάγνωσης και ταξινόμησης της υποκλινικής κισσοκήλης, καθώς και στα κριτήρια επιλογής των ασθενών

και στη μεθοδολογία των μελετών γενικότερα. Στις διάφορες μελέτες που θα παρατεθούν στη συνέχεια η διάγνωση της υποκλινικής κίρσοκλήλης έχει τεθεί με μεθόδους όπως απλό B-mode υπερηχογράφημα του οσχέου, CDUS, φλεβογραφία, ακόμη και με θερμογραφία του οσχέου.

Επίσης η επιλογή των ασθενών που θα υποβληθούν σε χειρουργική απολίνωση των σπερματικών φλεβών στις διάφορες μελέτες δεν έχει γίνει με κριτήριο το βαθμό της παλινδρόμησης με εξαίρεση τη μελέτη των Dhabuwala et al (Dhabuwala et al, 1992). Σε ότι αφορά τη μεθοδολογία των μελετών ένας σημαντικός παράγοντας ετερογένειας των αποτελεσμάτων είναι, όπως και στις μελέτες της κλινικής κίρσοκλήλης, το είδος της χειρουργικής επέμβασης ή της διαδερμικής τεχνικής που έχει επιλεγεί για την αντιμετώπιση της υποκλινικής κίρσοκλήλης. Σε παλαιότερες μελέτες οι ασθενείς υποβάλλονταν σε επέμβαση κατά Palomo, σε πιο πρόσφατες μελέτες σε μικροχειρουργική προσπέλαση, ενώ ένας αριθμός ασθενών είχε υποβληθεί σε διαδερμικές τεχνικές εμβολισμού ή σκληροθεραπείας.

Ένα άλλο σημαντικό μειονέκτημα σε κάποιες από τις μελέτες είναι ότι τα αποτελέσματα της χειρουργικής απολίνωσης των σπερματικών φλεβών σε ασθενείς με υποκλινική κίρσοκλήλη συγκρίνονται με τα αντίστοιχα αποτελέσματα ασθενών με ψηλαφητή κίρσοκλήλη και όχι με τα αποτελέσματα ομάδας ελέγχου ανδρών με υποκλινική κίρσοκλήλη που δεν υποβλήθηκαν σε επέμβαση. Τέλος ελάχιστες μελέτες είναι τυχαιοποιημένες ενώ καμία δεν περιλαμβάνει συγκριτικά δεδομένα για την μεταβολή της παλινδρόμησης πριν και μετά την χειρουργική επέμβαση.

As δούμε ωστόσο περισσότερο αναλυτικά τις μελέτες που υποστηρίζουν θέσεις τόσο υπέρ όσο και κατά της διάγνωσης και της κλινικής σημασίας της υποκλινικής κίρσοκλήλης.

8.5.1 Η υποκλινική κίρσοκλήλη επηρεάζει τη γονιμότητα και η χειρουργική της αντιμετώπιση βελτιώνει τις πιθανότητες κύησης

Οι πρώτες σχετικές κλινικές μελέτες εμπειρικής απολίνωσης των έσω σπερματικών φλεβών σε ασθενείς με «μη ψηλαφητές» κίρσοκλήλες και διαταραχές στο σπερμοδιάγραμμα είχαν σχετικά ασαφή κριτήρια εισαγωγής ενώ σε κάποιες από αυτές δεν υπήρχε ομάδα ελέγχου. Οι μελέτες αυτές ω-

στόσο συνοδεύονταν από βελτίωση τόσο του σπέρματος όσο και της πιθανότητας κύησης σε μεγάλο ποσοστό των περιπτώσεων (Fogh-Andersen et al, 1975; Greenberg et al, 1979).

Το 1985 οι Marsman et al συνέκριναν την αποτελεσματικότητα του διαδερμικού εμβολισμού της έσω σπερματικής φλέβας σε άνδρες με κλινική-ψηλαφητή και υποκλινική κίρσοκήλη αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα έδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση στον αριθμό των σπερματοζωαρίων και στις δυο ομάδες, ωστόσο στατιστικά σημαντική βελτίωση στην μορφολογία και την κινητικότητα παρατηρήθηκε μόνο στην ομάδα των ανδρών με υποκλινική κίρσοκήλη (Marsman 1985).

Την ίδια χρονιά η αναδρομική μελέτη των Comhaire et al σε 100 ασθενείς με κλινικές και υποκλινικές κίρσοκήλες οι οποίοι υποβλήθηκαν σε διαδερμικό εμβολισμό της σπερματικής φλέβας με Bucrylate έδειξε την ίδια πιθανότητα επιτυχίας στις δύο ομάδες ασθενών (Comhaire et al, 1985).

Σε συμφωνία με τα αποτελέσματα των Marsman et al ήταν και τα αποτελέσματα της μελέτης χειρουργικής απολίνωσης των σπερματικών φλεβών σε 20 υπογόνιμους άνδρες με υποκλινική κίρσοκήλη διαγνωσμένη με υπερηχογράφημα. Παρά το μικρό δείγμα της μελέτης και την απουσία ομάδας ελέγχου, διαπιστώθηκε σε όλους τους ασθενείς μετεγχειρητική βελτίωση του σπέρματος με επιτυχή σύλληψη στο 40% αυτών (Gonda et al, 1987).

Λιγότερο ενθαρρυντικά ήταν τα αποτελέσματα μελέτης σε 22 άνδρες με υποκλινική κίρσοκήλη διεγνωσμένη με φλεβογραφία οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ακτινολογικό αποκλεισμό της κίρσοκήλης. Αν και ποσοστά κύησης δεν αναφέρθηκαν στη μελέτη, στους 13 ασθενείς που παρακολούθηθηκαν για περισσότερο από 6 μήνες διαπιστώθηκε σημαντική αλλά μικρή αύξηση μόνο στον αριθμό των σπερματοζωαρίων, ενώ η κινητικότητα και η μορφολογία τους παρέμειναν ανεπηρέαστες (Yarborough et al, 1989).

Σε μια αναδρομική μελέτη σε 38 άνδρες με κλινική και 16 άνδρες με υποκλινική κίρσοκήλη διεγνωσμένη με CDUS, συγκρίθηκε η επίδραση της χειρουργικής απολίνωσης των σπερματικών φλεβών στις παραμέτρους του σπέρματος και στα ποσοστά κύησης μεταξύ των δύο ομάδων. Στη μελέτη αυτή όλοι οι άνδρες με υποκλινική κίρσοκήλη που υποβλήθηκαν σε χει-

ρουργική επέμβαση είχαν παλινδρόμηση διάρκειας μεγαλύτερης από 2 δευτερόλεπτα.

Διαπιστώθηκε παραπλήσια θετική επίδραση του χειρουργείου, τόσο σε ότι αφορά τη βελτίωση του σπέρματος (στο 76% των ανδρών με κλινική και 81% των ανδρών με υποκλινική κισσοκήλη) όσο και στα ποσοστά κύησης σε διάστημα 2 ετών (47% για κλινική κισσοκήλη έναντι 50% για υποκλινική κισσοκήλη), μεταξύ των δύο ομάδων (Dhabuwala et al, 1992).

Οι Marsman et al επανήλθαν το 1995 με νεότερα αποτελέσματα σχετικά με την επίδραση του διαδερμικού εμβολισμού στα ποσοστά κύησης και στις παραμέτρους του σπέρματος υπογόνιμων ανδρών με κλινικές και υποκλινικές κισσοκήλες. Η μελέτη περιέλαβε 40 άνδρες με κλινική και 46 άνδρες με υποκλινική κισσοκήλη διαγνωσμένους με φλεβογραφία της σπερματικής φλέβας. Η ανάλυση των μετεγχειρητικών τιμών έδειξε σημαντική αύξηση στην πυκνότητα, την κινητικότητα και τη μορφολογία του σπέρματος και στις δύο ομάδες ανδρών. Τα ποσοστά κύησης ήταν παραπλήσια, 42.5% για τις κλινικές κισσοκήλες και 39.1% για τις υποκλινικές κισσοκήλες. Οι συγγραφείς εξέφρασαν επιφυλάξεις σχετικά με το κατά πόσο τα υψηλά αυτά ποσοστά μπορούν να αποδοθούν αποκλειστικά στην διαδερμική απολίπωση των φλεβών με δεδομένο ότι η μελέτη δεν ήταν τυχαίοποιημένη και δεν περιλήφθηκε ομάδα ελέγχου ανδρών με υποκλινική κισσοκήλη που δεν υποβλήθηκαν σε θεραπεία (Marsman et al, 1995). Σε παρόμοια αποτελέσματα κατέληξε η μελέτη των Pierik et al με τη μόνη διαφορά ότι για τη χειρουργική θεραπεία επιλέχθηκε η επέμβαση κατά Palomo αντί του διαδερμικού εμβολισμού. Και σε αυτή τη μελέτη συγκρίθηκαν τα ποσοστά βελτίωσης των παραμέτρων του σπέρματος μεταξύ ανδρών με κλινική και υποκλινική κισσοκήλη χωρίς να περιλαμβάνεται ομάδα ελέγχου και χωρίς να προσδιορίζονται ποσοστά κύησης. Σε 73 υπογόνιμους άνδρες με υποκλινική κισσοκήλη διεγνωσμένη με CDUS, μετεγχειρητικά η βελτίωση της κινητικότητας των σπερματοζωαρίων ήταν ελαφρώς μεγαλύτερη από εκείνη των υπογόνιμων ανδρών με ψηλαφητή κισσοκήλη (Pierik et al, 1998).

Σε πρόσφατη μελέτη 14 ανδρών με υποκλινική κισσοκήλη διεγνωσμένη με υπερηχογράφημα οσχέου που υποβλήθηκαν σε μικροχειρουργική κισσοκηλεκτομή εκτιμήθηκε η μεταβολή στις παραμέτρους του σπέρματος πριν και μετά την χειρουργική επέμβαση καθώς και τα ποσοστά κύησης.

Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στον μέσο αριθμό των σπερματοζωαρίων ($p < 0,05$) αλλά όχι σημαντική διαφορά στην κινητικότητα και στα ποσοστά μορφολογικά φυσιολογικών σπερματοζωαρίων. Σε ότι αφορά τα ποσοστά κύησης 4 από τους 14 ασθενείς (28%) επέτυχαν κύηση σε 7 με 10 μήνες μετεγχειρητικά ενώ ένα άλλο 28% είχε κύηση μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση. Με βάση τα παραπάνω δεδομένα οι συγγραφείς πρότειναν την χειρουργική αντιμετώπιση σε περιπτώσεις υπογόνιμων ζευγαριών χωρίς άλλες αιτίες υπογονιμότητας πέρα από την παρουσία υποκλινικής κισσοκήλης. Ωστόσο η αξιοπιστία της μελέτης ελέγχεται από το μικρό αριθμό ασθενών και την έλλειψη ομάδας ελέγχου ασθενών που δεν υποβλήθηκαν σε χειρουργική θεραπεία (Park et al, 2005).

Η πλέον πρόσφατη μελέτη σχετικά με τον ρόλο της χειρουργικής αντιμετώπισης της υποκλινικής κισσοκήλης έρχεται και πάλι από την Κορέα όπου σε 143 υπογόνιμους άνδρες με αριστερή υποκλινική κισσοκήλη διεγνωσμένη με Color Doppler υπερηχογράφημα δόθηκαν οι επιλογές της χειρουργικής αντιμετώπισης, της φαρμακευτικής θεραπείας και της παρακολούθησης. 25 ασθενείς υποβλήθηκαν σε βουβωνική μικροχειρουργική απολίνωση των σπερματικών φλεβών, άλλοι 25 αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου (παρακολούθηση) ενώ 93 επέλεξαν την φαρμακευτική θεραπεία με L-carnitine για 3 μήνες. Οι τρεις αυτές ομάδες ασθενών συγκρίθηκαν μεταξύ τους τόσο σχετικά με τις παραμέτρους του σπερμοδιαγράμματος όσο και αναφορικά με τα ποσοστά αυτόματης κύησης σε 6 μήνες και 1 χρόνο αντίστοιχα.

Τα αποτελέσματα έδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση μόνο σε ότι αφορά στον αριθμό των σπερματοζωαρίων στην ομάδα των ανδρών που υποβλήθηκαν σε χειρουργική απολίνωση των σπερματικών φλεβών. Οι υπόλοιπες παράμετροι του σπέρματος (όγκος, μορφολογία, κινητικότητα, ζωτικότητα) δεν εμφάνισαν διαφορά μετά την χειρουργική επέμβαση. Στην ομάδα των ανδρών υπό φαρμακευτική αγωγή δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά σε καμία από τις παραμέτρους του σπέρματος μετά το τέλος της αγωγής.

Αναφορικά με τα ποσοστά κύησης, αυτά υπολογίστηκαν σε 60% για τους άνδρες που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση, 34.5% για την ομάδα των ανδρών υπό L-carnitine, και μόλις 18.7% για τους άνδρες που

δεν επέλεξαν καμία από τις παραπάνω θεραπευτικές επιλογές. Τα σημαντικά αυξημένα ποσοστά κύησης της χειρουργημένης ομάδας σε σχέση με τις άλλες δύο ομάδες οδήγησαν τους συγγραφείς στην υποστήριξη της άποψης ότι η χειρουργική απολίνωση των σπερματικών φλεβών αποτελεί την ενδεδειγμένη επιλογή στην αντιμετώπιση της υποκλινικής κισσοκήλης που σχετίζεται με την ανδρική υπογονιμότητα (Seo et al, 2009).

Τα αποτελέσματα αυτά είναι ενδεικτικά ότι η υποκλινική μη ψηλαφητή κισσοκήλη ενδεχομένως θα πρέπει να διαγνώσκεται και να αντιμετωπίζεται χειρουργικά σε υπογόνιμους άνδρες χωρίς άλλες αιτίες σπερματογενετικής δυσλειτουργίας.

8.5.2 Η υποκλινική κισσοκήλη δεν είναι σημαντική για τη γονιμότητα και δεν πρέπει να αντιμετωπίζεται χειρουργικά

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, η άποψη ότι το μέγεθος της κισσοκήλης δεν προδικάζει τον βαθμό της επίδρασής της στο σπέρμα και την ανταπόκριση στη χειρουργική επέμβαση δεν έχει βρει την ίδια απήχηση σε όλους τους ερευνητές. Η ευθεία σύνδεση του βαθμού της κισσοκήλης με την πιθανότητα μετεγχειρητικής βελτίωσης της γονιμοποιητικής ικανότητας του άνδρα, καθώς και η ετερογένεια στα κριτήρια απεικονιστικής διάγνωσης της «υποκλινικής» κισσοκήλης αποτελούν, σύμφωνα με την άποψη αυτή, λόγους για να μην κρίνεται σκόπιμη η διάγνωση και η αντιμετώπιση των μη ψηλαφητών κισσοκηλών (Jarow 2001; Eskew et al, 1993).

Η αποτελεσματικότητα της χειρουργικής επέμβασης σε άνδρες με υποκλινική κισσοκήλη είχε τεθεί εν αμφιβόλω ήδη από το 1988 όταν στη μελέτη των Bsai και Masabni συγκρίθηκε το ποσοστό βελτίωσης του σπερμοδιαγράμματος σε άνδρες με ψηλαφητή κισσοκήλη και σε άνδρες με υποκλινική κισσοκήλη διεγνωσμένη με υπερηχογράφημα. Παρά τον αναμενόμενο μικρό αριθμό των ανδρών με υποκλινική κισσοκήλη και την απουσία ποσοστών κύησης, διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά στα ποσοστά των ανδρών που εμφάνισαν μετεγχειρητική βελτίωση στις παραμέτρους του σπέρματος (85% για ψηλαφητή κισσοκήλη έναντι 27% για υποκλινική κισσοκήλη) (Bsai and Masabni 1988).

Παρόμοια αποτελέσματα διαπιστώθηκαν σε μελέτη υπογόνιμων ανδρών με υποκλινικές κισσοκήλες διαγνωσμένες με Doppler υπερηχογράφημα. Οι άνδρες αυτοί υποβλήθηκαν σε υποβουβωνική απολίνωση των σπερματικών φλεβών η οποία δεν επέφερε στατιστικά σημαντική βελτίωση σε καμία από τις παραμέτρους του σπέρματος. Οι ερευνητές αμφέβαλλαν για τη χρησιμότητα της χειρουργικής θεραπείας σε ασθενείς με υποκλινική κισσοκήλη αν και η αξιοπιστία της μελέτης υποβαθμίζεται από την απουσία ομάδας ελέγχου (Seftel et al, 1997)

Σε δύο ξεχωριστές μελέτες οι Steckel και Jarow διαπίστωσαν σε άνδρες που υποβλήθηκαν σε απολίνωση των σπερματικών φλεβών, ότι στους υπογόνιμους άνδρες με ψηλαφητές κισσοκήλες και χειρότερες παραμέτρους σπέρματος προεγχειρητικά παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μετεγχειρητική βελτίωση συγκριτικά με υπογόνιμους άνδρες με μικρού βαθμού-υποκλινικές κισσοκήλες (Steckel et al, 1993; Jarow et al, 1996b).

Η πρώτη προσπάθεια για ανασκόπηση της έως τότε υπάρχουσας βιβλιογραφίας σχετικά με το θέμα της επίδρασης της υποκλινικής κισσοκήλης στην γονιμότητα ήταν από τους Marsman και Schats το 1994. Η ανασκόπηση αυτή ανέδειξε περισσότερο την διχογνωμία και την ετερογένεια των αποτελεσμάτων από τις ως τότε μελέτες και συντήρησε το αντικείμενο της υποκλινικής κισσοκήλης στην επικαιρότητα της έρευνας για την ανδρική υπογονιμότητα καθώς υπογράμμισε την έλλειψη συναίνεσης μεταξύ των ερευνητών τόσο αναφορικά με την ανάγκη διάγνωσης της υποκλινικής κισσοκήλης όσο και με τις ενδείξεις χειρουργικής αντιμετώπισής της. (Marsman and Schats, 1994)

Η σημαντικότερη προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη με μεγάλο αριθμό ασθενών στην οποία συγκρίθηκαν ποσοστά γονιμότητας μεταξύ ανδρών με υποκλινική κισσοκήλη που υποβλήθηκαν σε χειρουργική απολίνωση των σπερματικών φλεβών έναντι εκείνων που απλά παρακολούθηθηκαν δημοσιεύθηκε το 1996. Οι μελετητές διέγνωσαν υποκλινική κισσοκήλη μέσω της θερμογραφίας του οσχέου σε 85 υπογόνιμους άνδρες οι οποίοι και τυχαιοποιήθηκαν σε υψηλή απολίνωση των σπερματικών φλεβών ή παρακολούθηση. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική βελτίωση στην πυκνότητα και την κινητικότητα του σπέρματος μετά από 1 χρόνο στην ομάδα των ανδρών που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση έναντι όσων δεν έλαβαν θερα-

πεία. Ωστόσο παρά τη βελτίωση στο σπέρμα, τα ποσοστά κύησης στις δύο ομάδες μετά από 2 χρόνια παρακολούθησης ήταν χαμηλά και παραδόξως ελαφρώς καλύτερα για τη ομάδα των ανδρών που δεν έλαβαν θεραπεία χωρίς ωστόσο η διαφορά να είναι στατιστικά σημαντική (Yamamoto et al, 1996).

Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής μπορεί να διαβαστούν με δύο τρόπους. Αποδεικνύεται ότι η χειρουργική θεραπεία της υποκλινικής κισσοκήλης βελτιώνει σημαντικά την πυκνότητα και την κινητικότητα του σπέρματος και ενδεχομένως έχει θετική επίδραση στη γονιμοποιητική ικανότητα του άνδρα. Σε μια δεύτερη ανάγνωση διαπιστώνει κανείς ωστόσο ότι ο τελικός σκοπός που δεν είναι άλλος από την τεκνοποίηση δεν επιτυγχάνεται μέσα από τη χειρουργική αποκατάσταση των υποκλινικών κισσοκήλων. Βεβαίως σε ότι αφορά τα ποσοστά κύησης θα πρέπει κανείς να συνυπολογίσει την επίδραση του αστάθμητου παράγοντα της γυναικείας υπογονιμότητας. Η άποψη των ερευνητών παρόλα αυτά ήταν ότι η χειρουργική αποκατάσταση της κισσοκήλης δεν δικαιολογείται σε υπογόνιμους άνδρες με υποκλινική κισσοκήλη διεγνωσμένη με θερμογραφία του οσχέου (Yamamoto et al, 1996).

Η μελέτη των Yamamoto et al αποτέλεσε μία καλά σχεδιασμένη προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη, με ικανό χρόνο παρακολούθησης, ικανοποιητικό αριθμό ασθενών και παρουσία ομάδας ελέγχου. Στη μελέτη αυτή συγκρίθηκε ευθέως η αποτελεσματικότητα της χειρουργικής θεραπείας έναντι της απλής παρακολούθησης στην γονιμοποιητική ικανότητα ανδρών με υποκλινική κισσοκήλη. Στα αμφιλεγόμενα σημεία της μελέτης ωστόσο περιλαμβάνονται τόσο η επιλογή της θερμογραφίας του οσχέου ως διαγνωστικού μέσου, όσο και τα κριτήρια που τέθηκαν για τη διάγνωση της υποκλινικής κισσοκήλης μέσω της θερμογραφίας, καθώς είναι γνωστό ότι η θερμογραφία του οσχέου συνοδεύεται από ψευδώς θετικά ευρήματα στο 16-20% των περιπτώσεων (Gold et al, 1977; Hamm et al, 1986; Turek 1996). Τέλος η επιλογή της υψηλής απολίνωσης χωρίς οπτική μεγέθυνση ως χειρουργικής μεθόδου αποτελεί επίσης αδύνατο σημείο της μελέτης.

Τον επόμενο χρόνο οι Jarow et al δημοσίευσαν μελέτη που συνέκρινε την επίδραση της κισσοκηλεκτομής στο σπέρμα 39 υπογόνιμων ανδρών με ψηλαφητή κισσοκήλη και 37 ανδρών με υποκλινική κισσοκήλη. Η διάγνων-

ση της υποκλινικής κίρσοκλήλης έγινε με υπερηχογράφημα οσχέου όπου ως όριο τέθηκε η μέγιστη φλεβική διάμετρος των 2.7 χιλιοστών. Η μελέτη δεν περιελάμβανε ποσοστά κύησης, λόγω του μικρού χρόνου παρακολούθησης (follow up), ενώ όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε αποκατάσταση της κίρσοκλήλης είτε με ακτινολογικό εμβολισμό είτε με χειρουργική επέμβαση.

Στο 41% των ανδρών με υποκλινική κίρσοκλήλη διαπιστώθηκε σημαντική βελτίωση στον συνολικό αριθμό των κινητών σπερματοζωαρίων, ποσοστό σημαντικά υψηλότερο από το περίπου 20% που παρατηρείται λόγω του φαινομένου placebo στην πλειοψηφία των μελετών όπου υπάρχει ομάδα ελέγχου. Το ποσοστό αυτό φτάνει και στο 50% αν το όριο της υποκλινικής κίρσοκλήλης αυξηθεί από 2,7 σε 3 χιλιοστά φλεβικής διαμέτρου. Ενδιαφέρον έχει επίσης η διαπίστωση ότι όλοι οι άνδρες με υποκλινική κίρσοκλήλη που εμφάνισαν σημαντική μετεγχειρητική βελτίωση στο σπερμοδιάγραμμα είχαν μέγιστη φλεβική διάμετρο μεγαλύτερη από 3 χιλιοστά.

Από την άλλη ο μέσος αριθμός των κινητών σπερματοζωαρίων των ανδρών της ομάδας δεν άλλαξε σημαντικά, ενώ σε ένα ποσοστό 16% διαπιστώθηκε μείωση του αριθμού των σπερματοζωαρίων. Στην αντίστοιχη ομάδα ανδρών με ψηλαφητή κίρσοκλήλη σε μόλις 2% αυτών διαπιστώθηκε μείωση του αριθμού των σπερματοζωαρίων, μια διαφορά στατιστικά σημαντική.

Στη σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων διαπιστώθηκε ότι οι άνδρες με ψηλαφητή κίρσοκλήλη είχαν μεγαλύτερη μετεγχειρητική πιθανότητα βελτίωσης στον αριθμό των σπερματοζωαρίων σε σχέση με τους άνδρες με υποκλινική κίρσοκλήλη ($p < 0.05$) (Jarow et al, 1996b).

Οι ερευνητές προσπάθησαν να ερμηνεύσουν την μειωμένη ανταπόκριση της υποκλινικής κίρσοκλήλης στη χειρουργική αντιμετώπιση προτάσσοντας σαν αίτιο την χειρουργική μέθοδο που επιλέχθηκε. Πράγματι στη μελέτη αυτή η πλειοψηφία των ανδρών με υποκλινική κίρσοκλήλη υποβλήθηκε σε φλεβογραφία και διαδερμικό εμβολισμό της έσω σπερματικής φλέβας, ενώ το ένα τρίτο υποβλήθηκε σε χειρουργική επέμβαση. Ωστόσο το επιχείρημα αυτό δεν φάνηκε πιθανό δεδομένου ότι σε επανέλεγχο με έγχρωμο Doppler υπερηχογράφημα μετά τον εμβολισμό δεν διαπιστώθηκε η παρου-

σία υποτροπιάζουσας κισσοκήλης στην ομάδα των ανδρών με υποκλινικές κισσοκήλες.

Τα δεδομένα της μελέτης αυτής δεν επιτρέπουν της ασφαλή εξαγωγή συμπερασμάτων για το άνωφelo ή μη της χειρουργικής αντιμετώπισης της υποκλινικής κισσοκήλης. Το σημαντικότερο ενδεχομένως συμπέρασμα που με σχετική ασφάλεια βγαίνει από την μελέτη αυτή είναι ότι το όριο φλεβικής διαμέτρου για τον ορισμό της υποκλινικής κισσοκήλης θα πρέπει να τίθεται στα 3 χιλιοστά όπως υποστηρίχθηκε εξ αρχής από τους McClure και Hricak.

Οι Grasso et al επιχείρησαν να διερευνήσουν την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ της ηλικίας και της επίδρασης της επέμβασης για κισσοκήλη στη γονιμότητα ανδρών με μικρή (1^{ου} βαθμού) κισσοκήλη (Grasso et al, 2000). Στη μελέτη περιλήφθησαν υπογόνιμοι άνδρες άνω των 30 ετών με 1^{ου} βαθμού αριστερές κισσοκήλες διαγνωσμένες με Doppler υπερηχογράφημα οι οποίοι υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση για κισσοκήλη ή παρακολούθηση. Οι συγγραφείς δεν αναφέρουν εάν οι κισσοκήλες αυτές ήταν ψηλαφητές με αποτέλεσμα η μελέτη αυτή να έχει θεωρηθεί σε μέτα-αναλύσεις ως μελέτη υποκλινικής κισσοκήλης (Ficarra et al, 2006).

Οι συγγραφείς διαπίστωσαν μια σημαντική βελτίωση στον αριθμό των σπερματοζωαρίων στην ομάδα των ανδρών που υποβλήθηκαν σε επέμβαση τους πρώτους 6 μήνες. Η βελτίωση αυτή ωστόσο δεν διατηρήθηκε μετά από 1 χρόνο μετεγχειρητικής παρακολούθησης. Οι συγγραφείς κατέληξαν ότι η χειρουργική απολίνωση των σπερματικών φλεβών δεν έχει καμία επίδραση στη βελτίωση της γονιμότητας σε άνδρες άνω των 30 ετών με 1^{ου} βαθμού κισσοκήλη και επομένως δεν συνιστά θεραπευτική επιλογή, επιβεβαιώνοντας τα αποτελέσματα παλιότερης μελέτης των Tinga et al (Tinga et al, 1984). Μία ενδεχομένως σημαντική αδυναμία της μελέτης είναι ότι οι άνδρες της μελέτης υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση κατά Palomo και όχι σε μικροχειρουργική απολίνωση των φλεβών η οποία αποδεδειγμένα πλεονεκτεί σε ότι αφορά την αποτελεσματικότητά της.

Η μοναδική μελέτη που αφορά στην υποκλινική κισσοκήλη και πραγματεύεται την σύγκριση μεταξύ χειρουργικής και φαρμακευτικής θεραπείας στην αντιμετώπιση της υποκλινικής κισσοκήλης δημοσιεύθηκε το 2001. Στη

μελέτη αυτή οι άνδρες με υποκλινική κίρσοκήλη διεγνωσμένη με έγχρωμο Doppler υπερηχογράφημα τυχαιοποιήθηκαν είτε σε χειρουργική θεραπεία με υψηλή απολίνωση της έσω σπερματικής φλέβας είτε σε φαρμακευτική αγωγή με κιτρική κλομιφένη για 6 μήνες.

Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι τόσο η κλομιφένη όσο και η χειρουργική απολίνωση των φλεβών επέφεραν μια αύξηση στην μορφολογία και τον αριθμό των σπερματοζωαρίων σε σχέση με τις προεγχειρητικές τιμές, ωστόσο μόνο στην ομάδα των ανδρών που υποβλήθηκαν σε χειρουργική θεραπεία διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση σε σχέση με τις προεγχειρητικές τιμές 6 μήνες μετά την επέμβαση. Σε ότι αφορά τα ποσοστά κύησης, ούτε εκεί διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες (Unal et al, 2001).

Σε πρόσφατες συγκριτικές μελέτες μεταξύ υπογόνιμων ανδρών με κλινικές και υποκλινικές κίρσοκήλες διαπιστώθηκε ότι η χειρουργική θεραπεία δεν οδήγησε σε σημαντική βελτίωση των παραμέτρων του σπέρματος και της επίτευξης πατρότητας στις ομάδες των ανδρών με υποκλινική κίρσοκήλη (Ketabchi et al, 2005; Donkol and Salem, 2007).

Πρόσθετα επιχειρήματα που αμφισβητούν τη χρησιμότητα της χειρουργικής αντιμετώπισης υπογόνιμων ανδρών με μη ψηλαφητές κίρσοκήλες διαγνωσμένες με CDUS έρχονται από δύο πρόσφατες μελέτες όπου μάλιστα η αποκατάσταση της κίρσοκήλης έγινε με την μικροχειρουργική τεχνική. Στις μελέτες αυτές εξετάστηκε η παράμετρος της φλεβικής διαμέτρου ως προγνωστικού παράγοντα αποτελεσματικότητας της χειρουργικής επέμβασης. Διαπιστώθηκε ότι η χειρουργική θεραπεία δεν επέφερε καμία βελτίωση στις παραμέτρους του σπέρματος σε άνδρες με διάμετρο φλεβών μικρότερη των 2,5 χιλιοστών και 3 χιλιοστών αντίστοιχα και απουσία παλινδρόμησης σε CDUS (Hussein 2006; Schiff et al, 2006).

8.5.3 Η θέση της χειρουργικής θεραπείας σε ασθενείς με υποκλινική δεξιά κίρσοκήλη και ψηλαφητή αριστερή κίρσοκήλη

Το θέμα της συνύπαρξης ψηλαφητής αριστερής κίρσοκήλης σε συνδυασμό με μικρού βαθμού δεξιά κίρσοκήλη έχει ήδη συζητηθεί παραπάνω. Στη σχετική βιβλιογραφία λίγες είναι ωστόσο οι αναφορές στην αποτελε-

σματικότητα της ετερόπλευρης ή αμφοτερόπλευρης χειρουργικής επέμβασης σε περιπτώσεις όπου συνυπάρχει ψηλαφητή αριστερή κισσοκήλη και υποκλινική δεξιά κισσοκήλη.

Στην πλειοψηφία τους οι μελέτες αυτές δείχνουν μία τάση για σημαντικότερη βελτίωση στις παραμέτρους του σπέρματος καθώς και στα ποσοστά κύησης μετά από αμφοτερόπλευρη χειρουργική απολίνωση των σπερματικών φλεβών (Dhabuwala et al, 1992; Amelar and Dubin, 1987; Pasqualotto et al, 2005; Elbendari and Elbadry, 2009).

Σε μία ωστόσο μελέτη δεν διαπιστώθηκε καμία διαφορά στις μετεγχειρητικές τιμές του σπερμοδιαγράμματος σε άνδρες που υποβλήθηκαν σε ετερόπλευρη έναντι αμφοτερόπλευρης απολίνωσης των σπερματικών φλεβών. Στην ίδια μελέτη δεν επιβεβαιώθηκε το εύρημα των Pasqualotto et al ότι η χειρουργική επέμβαση οδηγεί σε αναπλήρωση του μειωμένου όγκου του δεξιού όρχη που προκαλείται από την παρουσία υποκλινικής δεξιάς κισσοκήλης (Pasqualotto et al, 2005; Zheng et al, 2009).

9. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Είναι γεγονός ότι παρά τις μελέτες δεκαετιών δεν έχει επιτευχθεί συμφωνία σχετικά τόσο με την διάγνωσή της όσο και αναφορικά με την σημαντικότητά της υποκλινικής κισσοκήλης στην παθογένεια της ανδρικής υπογονιμότητας. Η ετερογένεια στα αποτελέσματα των ως τώρα μελετών μπορεί να αποδοθεί σε διάφορους παράγοντες όπως η χρήση διαφορετικών διαγνωστικών και θεραπευτικών μεθόδων καθώς και η απουσία συναίνεσης σχετικά με τα διαγνωστικά κριτήρια της υποκλινικής κισσοκήλης. Για να δοθούν τεκμηριωμένες απαντήσεις στα παραπάνω ερωτήματα είναι απαραίτητη η οργάνωση προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών με μεγάλες σειρές ασθενών και παρουσία ομάδων ελέγχου.

Ωστόσο η αίσθηση που αποκομίζει κανείς από την αναδίφηση στις σχετικές μελέτες είναι ότι το μέγεθος της κισσοκήλης ενδεχομένως δεν είναι ο αποφασιστικός παράγοντας που θα καθορίσει εάν η κισσοκήλη είναι κλινικά σημαντική και εάν αποτελεί απειλή για την σπερματογένεση. Τα δεδομένα δείχνουν προς την κατεύθυνση ότι η υπογονιμότητα ορισμένων ανδρών με κισσοκήλη οφείλεται στην ύπαρξη αυξημένης προδιάθεσης στη βλαπτική επίδραση της κισσοκήλης ενδεχομένως και σε συνδυασμό με άλλους δυσδιάκριτους παράγοντες που επηρεάζουν τη σπερματογένεση. Η ερμηνεία αυτή εξηγεί την απουσία ομοιόμορφης ανταπόκρισης στη χειρουργική θεραπεία της κλινικής και της υποκλινικής κισσοκήλης και οδηγεί την έρευνα προς την διερεύνηση δεικτών που θα μπορούσαν ενδεχομένως να προγνώσουν με σχετική ασφάλεια ποιοί από τους άνδρες με κισσοκήλη θα ωφεληθούν από την χειρουργική αντιμετώπιση της κισσοκήλης ως προς την βελτίωση της σπερματογενετικής τους λειτουργίας. Το ερώτημα που προκύπτει είναι τι κάνουμε έως τότε. Θα πρέπει στους υπογόνιμους άνδρες με μόνο εύρημα την υποκλινική κισσοκήλη να προσφέρεται η επιλογή της χειρουργικής θεραπείας;

Όσοι απαντούν καταφατικά λαμβάνουν υπόψη την πιθανότητα βελτίωσης των παραμέτρων του σπέρματος που έχει παρατηρηθεί σε αρκετές από τις μελέτες που παρατέθηκαν παραπάνω σε συνδυασμό με το γεγονός

ότι η χειρουργική επέμβαση για κισσοκήλη είναι ελάχιστα επεμβατική και συνοδεύεται από αμελητέα νοσηρότητα.

Όσοι απαντούν αρνητικά εστιάζουν στο γεγονός ότι σε πολλές μελέτες δεν διαπιστώθηκε σημαντική βελτίωση της ποιότητας του σπέρματος ενώ σε πολλές από τις μελέτες που έδειξαν βελτίωση, αυτή δεν συνοδεύτηκε από αντίστοιχη αύξηση στα ποσοστά των κνήσεων που αποτελούν και τον σημαντικότερο δείκτη βελτίωσης της γονιμότητας.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χειρουργική θεραπεία της κισσοκήλης αποτελεί τη συχνότερη επέμβαση για την αντιμετώπιση της ανδρικής υπογονιμότητας. Η απολίνωση της έσω σπερματικής φλέβας σε υπογόνιμους ασθενείς με ψηλαφητή αριστερή κισσοκήλη συνοδεύεται συνήθως από βελτίωση των παραμέτρων του σπερμοδιαγράμματος. Σε ότι αφορά την μη-ψηλαφητή κισσοκήλη η διάγνωση της οποίας γίνεται με υπερηχογράφημα οσχέου, δεν έχει επιτευχθεί ομοφωνία σχετικά με την αναγκαιότητα της χειρουργικής απολίνωσης της αριστερής έσω σπερματικής φλέβας σε υπογόνιμους άνδρες χωρίς άλλες γενετικές ή επίκτητες αιτίες σπερματογενετικής δυσλειτουργίας.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να ερευνηθεί ο ρόλος και η αποτελεσματικότητα της χειρουργικής θεραπείας στην αντιμετώπιση υπογόνιμων ανδρών με αριστερή υποκλινική κισσοκήλη. Κριτήρια για την αποτελεσματικότητα της χειρουργικής θεραπείας στην παρούσα μελέτη θεωρήθηκαν η βελτίωση των ποσοτικών (αριθμός σπερματοζωαρίων) και ποιοτικών (μορφολογία και κινητικότητα των σπερματοζωαρίων) παραμέτρων του σπερμοδιαγράμματος. Συγκεκριμένα στην παρούσα μελέτη θα ερευνηθεί η όποια μεταβολή στις ποσοτικές και ποιοτικές παραμέτρους των σπερματοζωαρίων σε υπογόνιμους άνδρες με υποκλινική κισσοκήλη πριν και μετά την απολίνωση της αριστερής έσω σπερματικής φλέβας. Οι μεταβολές αυτές θα συγκριθούν με τις αντίστοιχες τιμές υπογόνιμων ασθενών με υποκλινική κισσοκήλη οι οποίοι δεν θα υποβληθούν σε επέμβαση και θα αποτελέσουν την ομάδα ελέγχου.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Στην κλινική αυτή μελέτη εντάχθηκαν 34 ενήλικες άνδρες αναπαραγωγικής ηλικίας από αντίστοιχα υπογόνιμα ζευγάρια μετά από 1 και πλέον χρόνο ανεπιτυχών προσπαθειών προς τεκνοποίηση. Από όλα τα ζευγάρια λήφθηκε ένα σύντομο σεξουαλικό ιστορικό, απαντήθηκαν ερωτήσεις για τη γονιμότητα της συζύγου και ελέγχθηκε το ιστορικό προηγούμενων επιτυχημένων ή όχι κυήσεων. Η συχνότητα και η χρονική συγκυρία των σεξουαλικών επαφών σε σχέση με τον έμμηνο κύκλο των γυναικών των ζευγαριών ήταν μέσα στα φυσιολογικά πλαίσια.

Η συμμετοχή των γυναικών συντρόφων των ασθενών στην υπογονιμότητα του ζεύγους αποκλείστηκε σε όλες τις περιπτώσεις μετά από λεπτομερή λήψη ιστορικού και ενδεδειγμένη γυναικολογικό κλινικοεργαστηριακό και απεικονιστικό έλεγχο.

Στους άνδρες ασθενείς έγινε λεπτομερής λήψη του ιστορικού, με έμφαση στους παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν τη σπερματογένεση, όπως κάπνισμα, λήψη φαρμάκων, ορμονών, εξαρτησιογόνες ουσίες, περιβαλλοντικές επιδράσεις, χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής (διατροφή κτλ).

Κατά τη διάρκεια της διερεύνησης των ανδρών των υπογόνιμων ζευγαριών διαπιστώθηκε σε όλους η ύπαρξη διαταραχών σε μία ή και περισσότερες από τις βασικές παραμέτρους του σπερμοδιαγράμματος (αριθμός, συγκέντρωση και κινητικότητα σπερματοζωαρίων και ποσοστό μορφολογικά φυσιολογικών σπερματοζωαρίων) σε τουλάχιστον 2 μετρήσεις σύμφωνα με τα κριτήρια που έχουν τεθεί από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ) για την διάγνωση της ανδρικής υπογονιμότητας. Όλοι οι άνδρες ασθενείς υποβλήθηκαν σε λεπτομερή λήψη ιατρικού και αναπαραγωγικού ιστορικού και σε εκτενή κλινικοεργαστηριακό έλεγχο με σκοπό την ανίχνευση της ύπαρξης συγγενών ή επίκτητων αιτιών σπερματογενετικής δυσλειτουργίας. Με βάση το ιστορικό η υπογονιμότητα θεωρήθηκε πρωτοπαθής σε όλες τις περιπτώσεις.

Η κλινική εξέταση περιελάμβανε, την μέτρηση του ύψους, του βάρους σώματος και του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΑ), με ιδιαίτερη έμφαση στην εξέταση των έξω γεννητικών οργάνων. Ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε στην κλι-

νική εξέταση του οσχέου για την πιθανή ανεύρεση κλινικής κισσοκήλης ως πιθανού αιτίου της υπογονιμότητας καθώς και για την εκτίμηση του μεγέθους και της θέσης των όρχεων ώστε να εντοπιστούν περιπτώσεις κρυψορχίας, έκτοπου όρχη ή ορχικής ατροφίας. Η εξέταση του οσχέου περιελάμβανε την εξέταση του αριστερού και δεξιού ημιοσχέου μετά από στάση του εξεταζομένου σε όρθια θέση επί 5 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου πριν και κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας Valsalva. Η κλινική εξέταση του οσχέου σε όλους τους ασθενείς δεν απέδωσε παθολογικά ευρήματα καθώς δεν διαπιστώθηκε η παρουσία ψηλαφητής διάτασης των φλεβών του οσχέου, κλινικής δηλαδή κισσοκήλης, σύμφωνα με τα διεθνώς αποδεκτά κριτήρια. Επίσης αποκλείστηκε η παρουσία ατροφικών όρχεων ή άλλης ανωμαλίας στην θέση ή την σύσταση των όρχεων.

Όλοι οι άνδρες ασθενείς υποβλήθηκαν σε ορμονολογικό έλεγχο. Ο εργαστηριακός έλεγχος περιελάμβανε την μέτρηση περιφερικών τιμών αίματος τεστοστερόνης, προλακτίνης, οιστραδιόλης, ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) και ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH). Λόγω της ημερήσιας διακύμανσης στην τιμή (κυρίως της τεστοστερόνης) όλες οι αιμοληψίες πραγματοποιήθηκαν τις πρωινές ώρες. Σε όλους τους εξεταζομένους οι τιμές των ορμονών βρίσκονταν μέσα στα φυσιολογικά όρια και αποκλείστηκε η ύπαρξη μεταβολικών-ενδοκρινικών διαταραχών ως αιτίων της υπογονιμότητας.

Ο απεικονιστικός έλεγχος όλων των ασθενών περιελάμβανε την διενέργεια υπερηχογραφήματος του οσχέου με την χρήση υπερηχογραφικού μηχανήματος υψηλής ευκρίνειας (high resolution ultrasound) και χρήση κεφαλής (probe) με συχνότητες των 5 και 7,5 MHz και την ταυτόχρονη χρήση έγχρωμου Doppler σαρωτή για την απεικόνιση της ροής του αίματος στο φλεβικό δίκτυο του όρχη (Color Doppler Ultrasound). Η εξέταση περιελάμβανε σάρωση (scanning) του φλεβικού δικτύου αμφοτέρων των όρχεων με τον εξεταζόμενο σε καθιστή και σε όρθια θέση πριν και κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας Valsalva. Η διάμετρος της μεγαλύτερης απεικονιζόμενης φλέβας κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας Valsalva μετρήθηκε σε στατικές λήψεις και καταγράφηκε. Στη συνέχεια ακολουθούσε μελέτη της αιματικής ροής εντός των διατεταμένων φλεβών όπου και πάλι ζητούνταν από τον ασθενή να εκτελέσει το χειρισμό Valsalva ώστε να αναδειχθεί η ύπαρξη

παλινδρόμησης και να εκτιμηθεί το μέγεθος της παλινδρόμησης του αίματος εντός των σπερματικών φλεβών.

Ο υπερηχογραφικός έλεγχος ανέδειξε την παρουσία σε όλους τους ασθενείς υποκλινικής αριστερής κίρσοκλήλης όπως αυτή τεκμηριώθηκε από την απεικόνιση ενός ή περισσότερων φλεβικών στελεχών διαμέτρου 2.5-3.5 mm με την ταυτόχρονη ανάδειξη παλινδρόμησης αίματος (reflux) κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας Valsalva διάρκειας άνω του ενός δευτερολέπτου σύμφωνα με τα διεθνή κριτήρια (Hoekstra et al, 1995; Jarow et al 1996).

Στον Πίνακα 1 περιγράφονται τα κριτήρια εισόδου και τα κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη.

Πίνακας 1. Κριτήρια εισόδου και κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη

Κριτήρια εισόδου στην μελέτη	Κριτήρια αποκλεισμού από την μελέτη
Άνδρες ηλικίας άνω των 18 ετών	Συγγενείς ανωμαλίες ή σύνδρομα που προκαλούν υπογονιμότητα όπως π.χ. Κρυψορχία
Αποτυχία εγκυμοσύνης μετά από προσπάθεια τουλάχιστον 1 έτους	Ιστορικό χρόνιων παθήσεων που επηρεάζουν τη γονιμότητα, όπως σακχαρώδης διαβήτης, νεφρική ανεπάρκεια, ενδοκρινοπάθειες
Επηρεασμένες παράμετροι του σπερμοδιαγράμματος σύμφωνα με τα κριτήρια του ΠΟΥ	Ιστορικό παθήσεων με επίπτωση στη γονιμότητα, όπως μεταπαρωτιδική ορχίτιδα, ορχεκτομή, συστροφή του όρχη, σεξουαλική δυσλειτουργία
Φυσιολογικό ορμονικό προφίλ (LH, FSH, τεστοστερόνη, προλακτίνη, οιστραδιόλη)	Ιστορικό χρήσης κατά τους έξι τελευταίους μήνες φαρμάκων με επίπτωση στη γονιμότητα
Διάγνωση υποκλινικής κίρσοκλήλης σε έγχρωμο Doppler υπερηχογράφημα οσχέου σύμφωνα με τα κριτήρια που έχουν τεθεί	Ιστορικό ψυχιατρικής νόσου

Στη συνέχεια οι 34 άνδρες ασθενείς με υποκλινική κίρσοκλήλη που πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής δέχθηκαν να περιληφθούν στη μελέτη και λήφθηκε ενυπόγραφη συγκατάθεση. Σε όλους τους ασθενείς είχε εξηγηθεί η έννοια της υποκλινικής κίρσοκλήλης καθώς επίσης παρουσιάστηκαν και τα ευρήματα από τη διεθνή βιβλιογραφία σχετικά με την κλινική της

σημασία και τις ενδείξεις χειρουργικής αντιμετώπισης της. Παρουσιάστηκαν μελέτες σε ασθενείς με υποκλινική κισσοκήλη που υποβλήθηκαν σε απολίνωση των έσω σπερματικών φλεβών σχετικά με την αποτελεσματικότητα της επέμβασης στην βελτίωση των παραμέτρων του σπερμοδιαγράμματος και την πιθανότητα σύλληψης. Στους ασθενείς εξηγήθηκε ότι η αντιμετώπιση της υποκλινικής κισσοκήλης συνεχίζει να αποτελεί αντικείμενο έρευνας καθώς δεν έχουν τεθεί με σαφήνεια κατευθυντήριες γραμμές (guidelines) σχετικά με τις ενδείξεις χειρουργικής αντιμετώπισης της με σκοπό την βελτίωση των παραμέτρων του σπερμοδιαγράμματος και της πιθανότητας σύλληψης μετεγχειρητικά. Ακόμη εξηγήθηκαν οι συχνότερες άμεσες και απώτερες επιπλοκές από το χειρουργείο καθώς και η πιθανότητα υποτροπής της κισσοκήλης μετά την επέμβαση.

Στο σύνολο των 34 υπογόνιμων ανδρών με υποκλινική κισσοκήλη της μελέτης μας, δόθηκε η επιλογή είτε της χειρουργικής αντιμετώπισης της υποκλινικής κισσοκήλης είτε της παρακολούθησης. 18 ασθενείς επέλεξαν την χειρουργική αντιμετώπιση της υποκλινικής κισσοκήλης και αποτέλεσαν την ομάδα Α (n=18) ενώ 16 ασθενείς επέλεξαν την παρακολούθηση χωρίς καμία περαιτέρω χειρουργική ή φαρμακευτική αγωγή και αποτέλεσαν την ομάδα Β (n=16) ή ομάδα παρακολούθησης (control group). Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών των δύο ομάδων παρατίθενται στον Πίνακα 2.

Οι ασθενείς των δύο ομάδων υποβλήθηκαν σε εξετάσεις σπέρματος (προεγχειρητικά για την ομάδα Α) στην έναρξη της μελέτης. Τα δείγματα σπέρματος ελήφθησαν με αυνανισμό μετά από σεξουαλική αποχή 2-3 ημερών και δόθηκαν στο εργαστήριο μέσα σε 1 ώρα από την λήψη. Οι παράμετροι του σπερμοδιαγράμματος που μελετήθηκαν ήταν η πυκνότητα των σπερματοζωαρίων (αριθμός σπερματοζωαρίων ανά ml), το ποσοστό των κινητών σπερματοζωαρίων την 1^η ώρα, καθώς και το ποσοστό των μορφολογικά φυσιολογικών σπερματοζωαρίων. Στον Πίνακα 3 απεικονίζονται οι αρχικές (προεγχειρητικές για την ομάδα Α) παράμετροι του σπερμοδιαγράμματος για τις δύο ομάδες ασθενών. Οι ασθενείς και των δύο ομάδων υποβλήθηκαν σε εξέταση σπέρματος 6-9 μήνες μετά την επέμβαση (για την ομάδα Α) ή τη λήξη της περιόδου παρακολούθησης (για την ομάδα Β).

Περιγραφή της χειρουργικής επέμβασης

Η χειρουργική τεχνική που έχουμε υιοθετήσει και θεωρείται διεθνώς ως η πλέον αποδεκτή μέθοδος για την αντιμετώπιση της κισσοκήλης είναι η μικροχειρουργική υποβουβωνική απολίνωση των σπερματικών φλεβών.

Υπό γενική αναισθησία γίνεται τομή περίπου 3 εκατοστών παράλληλη προς τις πτυχώσεις του δέρματος στο ύψος του έξω βουβωνικού στομίου. Στη συνέχεια και αφού διαταθούν οι περιτονίες του Scarpa και του Camper, αναγνωρίζεται και παρασκευάζεται ο σπερματικός τόνος κάτωθεν του έξω βουβωνικού στομίου.

Αφού παρασκευαστεί ο σπερματικός τόνος εξέρχεται από την τομή στο χειρουργικό πεδίο και συγκρατείται στο επίπεδο του δέρματος με τη βοήθεια μιας ελαστικής παροχέτευσης τύπου Penrose. Ο τόνος κινητοποιείται με σκοπό τον εντοπισμό των έξω σπερματικών φλεβών που δεν συνοδεύουν τα αγγεία του τόνου αλλά διαπερνούν το έδαφος του βουβωνικού πόρου. Στις περιπτώσεις που ανευρίσκονται τέτοιες φλέβες απολινώνονται με ράμματα μετάξης 4-0 και διατέμνονται.

Στη συνέχεια ο όρχις παρασκευάζεται και εξέρχεται του οσχέου μέσα από την υποβουβωνική τομή. Η εξωτερική επιφάνεια του ελυτροειδούς χιτώνα του όρχη εξετάζεται μακροσκοπικά για την παρουσία φλεβικών στελεχών περίξ του οίακα, κλάδων της έξω σπερματικής φλέβας. Τα μικρότερα φλεβικά στελέχη ηλεκτροκαυτηριάζονται με την διπολική διαθερμία ενώ τα μεγαλύτερα απολινώνονται με 4-0 ράμματα μετάξης και διατέμνονται. Ακολούθως ο όρχις επανατοποθετείται στο σύστοιχο ημιόσχεο

Στη συνέχεια το χειρουργικό μικροσκόπιο εισάγεται στο χειρουργικό πεδίο και τοποθετείται πάνω από τον σπερματικό τόνο. Μετά από την διάνοιξη της έξω και της έσω σπερματικής περιτονίας, τα περιεχόμενα του τόνου εξετάζονται υπό μεγέθυνση x8 έως x15 φορές. Η ορχική αρτηρία ή αρτηρίες εντοπίζονται ως αγγείο/α τα οποία σφύζουν ελαφρώς μετά από προσεκτική παρακολούθηση υπό το μικροσκόπιο. Σε αμφίβολες περιπτώσεις η στάγδην έγχυση διαλύματος 1% παπαβερίνης και 0,5% λιδοκαΐνης στον σπερματικό τόνο βοήθησε στην αναγνώριση της ορχικής αρτηρίας. Η ορχική αρτηρία παρασκευάζεται προσεκτικά από τις γειτονικές φλέβες, και ανέλκεται με τη βοήθεια ράμματος 4-0 μετάξης με σκοπό να διατηρηθεί. Ο σπερματικός πόρος με τα συνοδά του φλεβικά στελέχη αναγνωρίζονται και διατηρούνται ενώ διατηρείται επίσης και η αρτηρία του κρεμαστήρα μυός αν αναγνωρισθεί. Στη συνέχεια γίνεται προσπάθεια να αναγνωριστούν τα λεμφαγγειακά στελέχη (συνήθως 2-5 κλάδοι) οι οποίοι επίσης περιβροχίζονται με ράμματα μετάξης 4-0 και διατηρούνται. Ακολούθως οι φλέβες διαμέτρου μικρότερης των 0,5 χιλιοστών ηλεκτροκαυτηριάζονται με διπολική διαθερμία ενώ τα μεγαλύτερα φλεβικά στελέχη απολινώνονται με τη βοήθεια δύο ραμμάτων μετάξης 4-0 και διατέμνονται. Στο τέλος της επέμβασης

μέσα στον σπερματικό τόνο παραμένουν ανέπαφες η ορχική αρτηρία ή αρτηρίες, ο σπερματικός πόρος με τα φλεβικά του στελέχη και τα λεμφαγγεία.

Ο σπερματικός τόνος επανατοποθετείται στην υποβουβωνική του θέση και ακολουθεί η αποκατάσταση των περιτονιών με διακεκομμένη ραφή με απορροφήσιμο ράμμα Vicryl 4-0. Η χειρουργική τομή αποκαθίσταται με συνεχόμενη ραφή με ράμμα Vicryl 4-0 για τον υποδόριο ιστό και steri-strips για το δέρμα. Για την αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου η χειρουργική τομή διηθείται με διάλυμα 0,5% βουπιβακαΐνης με επινεφρίνη.

Μετεγχειρητική παρακολούθηση

Σε κανένα ασθενή δεν εμφανίστηκε κάποια περιεγχειρητική ή άμεση μετεγχειρητική επιπλοκή και όλοι οι ασθενείς πήραν εξιτήριο την επόμενη της επέμβασης. Όλοι οι ασθενείς εξετάστηκαν μία εβδομάδα μετά το χειρουργείο καθώς και 6 με 9 μήνες μετεγχειρητικά με φυσική εξέταση, υπερηχογραφικό έλεγχο και σπερμοδιάγραμμα. Ο μετεγχειρητικός υπερηχογραφικός έλεγχος απέκλεισε την ύπαρξη υποτροπιάζουσας-εμμένουσας κισσοκήλης καθώς σε κανένα ασθενή δεν αναδείχθηκε η ύπαρξη παλινδρόμησης στη δοκιμασία Valsalva.

Στατιστική επεξεργασία

Η στατιστική ανάλυση των δημογραφικών στοιχείων και του ελέγχου των αποτελεσμάτων μεταξύ των δύο ομάδων έγινε με τη δοκιμασία student t test για ζευγαρωτές παρατηρήσεις (paired t test).

Για τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων στους ασθενείς της ίδιας ομάδας χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Wilcoxon Matched Pairs Signed Rank Test. Στατιστικά σημαντική διαφορά θεωρήθηκε όταν το $p < 0.05$.

Η επεξεργασία και στατιστική ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με τη βοήθεια του στατιστικού πακέτου για τις κοινωνικές επιστήμες (Statistical Package for Social Sciences-SPSS, Chicago, IL) έκδοση 14.0 για το λειτουργικό σύστημα Windows της Microsoft®.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Κριτήριο για την αποτελεσματικότητα ή όχι της χειρουργικής αντιμετώπισης της υποκλινικής κισσοκήλης αποτέλεσε στη μελέτη αυτή η μεταβολή των ποσοτικών και ποιοτικών παραμέτρων του σπερμοδιαγράμματος από την έναρξη της μελέτης έως 6 με 9 μήνες μετεγχειρητικά (για την ομάδα Α) ή μετά από 6 με 9 μήνες παρακολούθησης (για την ομάδα Β).

Οι δύο ομάδες δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ τους ως προς την ηλικία, το βάρος και το δείκτη μάζας σώματος (BMI) των ασθενών της κάθε ομάδας. (Πίνακας 2)

Πίνακας 2. Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών των δύο ομάδων (ομάδα ελέγχου και ομάδα χειρουργημένων ασθενών).

	Ομάδα ελέγχου (ομάδα Β)	Χειρουργημένοι ασθενείς (ομάδα Α)	p
Αριθμός ασθενών	16	18	
Ηλικία	33.53±4.68	31.05±5.34	>0.05
Βάρος	78.56±12.34	82.41±76	>0.05
BMI	24.54±0.61	25.73±0.23	>0.05

Στην ομάδα ελέγχου (ομάδα Β) ο αριθμός των σπερματοζωαρίων κατά την έναρξη της μελέτης ήταν $12.250 \times 10^6 \pm 9.029$ (mean \pm SD) ενώ 6-9 μήνες μετά παρέμεινε σχετικά αμετάβλητος ($12.815 \times 10^6 \pm 10.709$, $p=0.583$). Στην ίδια ομάδα η κινητικότητα των σπερματοζωαρίων 6-9 μήνες μετά την έναρξη της μελέτης παρουσίασε μείωση ($19.125 \pm 21.966\%$ πριν έναντι $15.875 \pm 17.85\%$ μετά, $p=0.1514$) η οποία ωστόσο δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Αντίθετα το ποσοστό των φυσιολογικών μορφών των σπερματοζωαρίων ($22 \pm 16.34\%$ πριν και $18.065 \pm 16.39\%$ μετά, $p=0.034$) εμφάνισε στατιστικά σημαντική μείωση σε σχέση με τις αντίστοιχες τιμές στην έναρξη της περιόδου παρακολούθησης (Πίνακας 4). Οι μεταβολές αυτές απεικονίζονται στα Γραφήματα 1, 3 και 5.

Πίνακας 3. Ο αριθμός, η κινητικότητα και το ποσοστό των φυσιολογικών μορφών των σπερματοζωαρίων στην ομάδα ελέγχου (ΟΕ) και στη χειρουργημένη ομάδα (ΧΟ).

n	Αριθμός (10⁶/ml) ΟΕ	ΧΟ	Κινητικότητα (%) ΟΕ	ΧΟ	Ποσοστό Φυσιολογικών ΟΕ	Μορφών (%) ΧΟ
1	7	17	12	42	22	39
2	0	9	0	32	0	24
3	18	11	61	36	34	22
4	2	16	0	18	3	19
5	6	4	0	0	0	13
6	27	6	69	6	43	36
7	11	11	15	27	22	29
8	3	13	0	40	10	37
9	18	32	22	8	28	22
10	0	17	0	9	0	26
11	19	18	47	42	38	37
12	7	3	22	12	28	21
13	26	0	3	0	18	0
14	13	18	22	25	18	80
15	17	12.5	13	7	17	15
16	22	80	20	30	60	51
17		38		37		27
18		4.5		15		80

Πίνακας 4. Ο αριθμός, η κινητικότητα και το ποσοστό των φυσιολογικών μορφών των σπερματοζωαρίων στην ομάδα ελέγχου.

n	Αριθμός (10 ⁶ /ml) πριν	μετά	Κινητικότητα (%) πριν	μετά	Ποσοστό φυσιολογικών πριν	(%) μορφών μετά
1	7	11	12	8	22	22
2	0	0	0	0	0	0
3	18	27	61	40	34	39
4	2	0	0	0	3	0
5	6	0	0	0	0	0
6	27	37	69	48	43	26
7	11	18	15	40	22	27
8	3	9	0	2	10	15
9	18	14	22	15	28	21
10	0	0	0	0	0	0
11	19	26	47	41	38	30
12	7	13	22	13	28	18
13	26	19	3	0	18	11
14	13	17	22	29	18	14
15	17	11	13	0	17	6
16	22	10	20	18	60	60

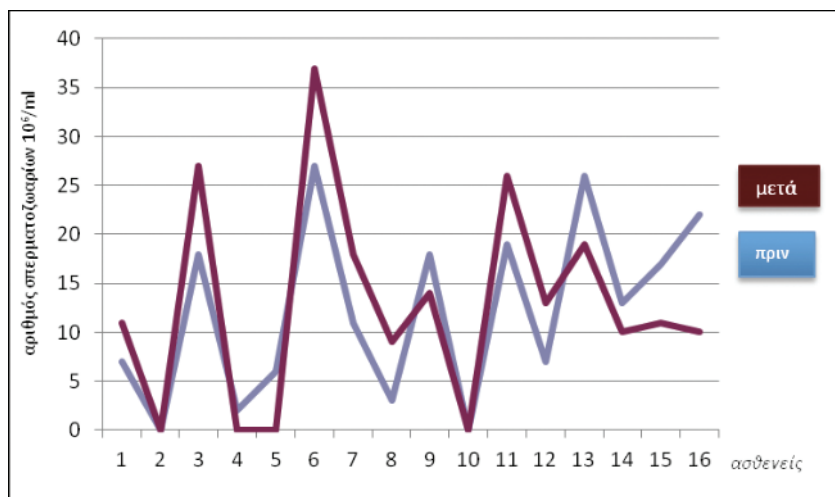
Σχετικά τώρα με την ομάδα των χειρουργημένων ασθενών (ομάδα Α) διαπιστώθηκε ότι παρουσίασαν μικρή αύξηση στον αριθμό των σπερματοζωαρίων μετά την χειρουργική επέμβαση, ($17.220 \times 10^6 \pm 18.376 \times 10^6$ πριν έναντι $18.78 \times 10^6 \pm 17.318 \times 10^6$ μετά), χωρίς ωστόσο η διαφορά αυτή να καταστεί στατιστικά σημαντική ($p=0.306$) (Πίνακας 5). Τα γραφήματα των μεταβολών του αριθμού των σπερματοζωαρίων καταδεικνύουν μια μικρή αύξηση του αριθμού των σπερματοζωαρίων στους χειρουργημένους ασθενείς σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (Γραφήματα 1 και 4).

Στην ομάδα των χειρουργημένων ασθενών (ομάδα Α) τόσο η κινητικότητα όσο και το ποσοστό των φυσιολογικών μορφολογικά σπερματοζωαρίων παρουσίασαν επίσης μικρή αύξηση ($21.44 \pm 14.78\%$ πριν και $24.66 \pm 18.146\%$ μετά και $32.11 \pm 20.83\%$ πριν και $33.11 \pm 19.759\%$ μετά) χωρίς όμως και πάλι η αύξηση να είναι στατιστικά σημαντική ($p=0.4637$ και $p=0.5416$ αντίστοιχα).

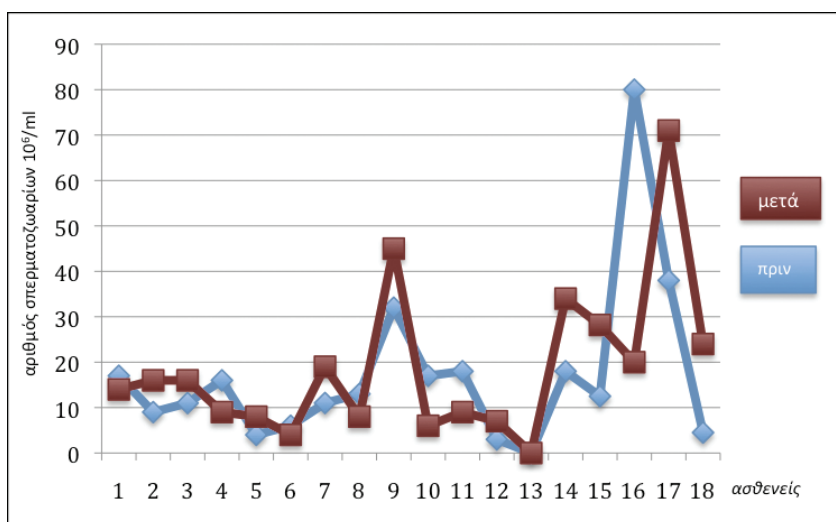
Πίνακας 5. Ο αριθμός, η κινητικότητα και το ποσοστό των φυσιολογικών μορφών των σπερματοζωαρίων στη χειρουργημένη ομάδα.

n	Αριθμός ($10^6/ml$) πριν	Μετά	Κινητικότητα (%) πριν	Μετά	Ποσοστό Φυσιολο- γικών πριν	Μορφών (%) Μετά
1	17	14	42	52	39	47
2	9	16	32	21	24	29
3	11	16	36	28	22	28
4	16	9	18	26	19	26
5	4	8	0	0	13	18
6	6	4	6	0	36	26
7	11	19	27	36	29	39
8	13	8	40	29	37	24
9	32	45	8	19	22	33
10	17	6	9	2	26	17
11	18	9	42	26	37	29
12	3	7	12	24	21	14
13	0	0	0	0	0	0
14	18	34	25	29	80	75
15	12.5	28.2	7	23	15	17
16	80	20	30	15	51	60
17	38	71	37	64	27	44
18	4.5	24	15	50	80	70

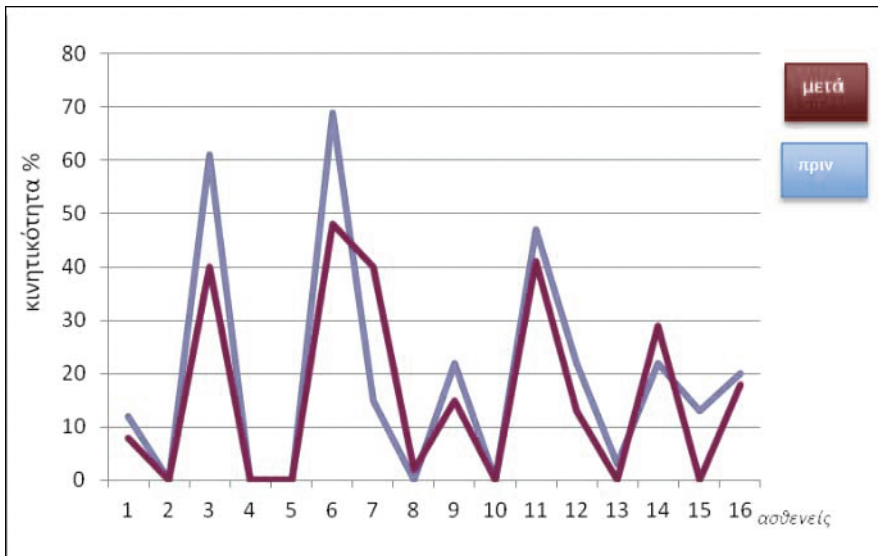
Γράφημα 1. Γραφική απεικόνιση των μεταβολών του αριθμού των σπερματοζωαρίων στην ομάδα ελέγχου (ομάδα Β).



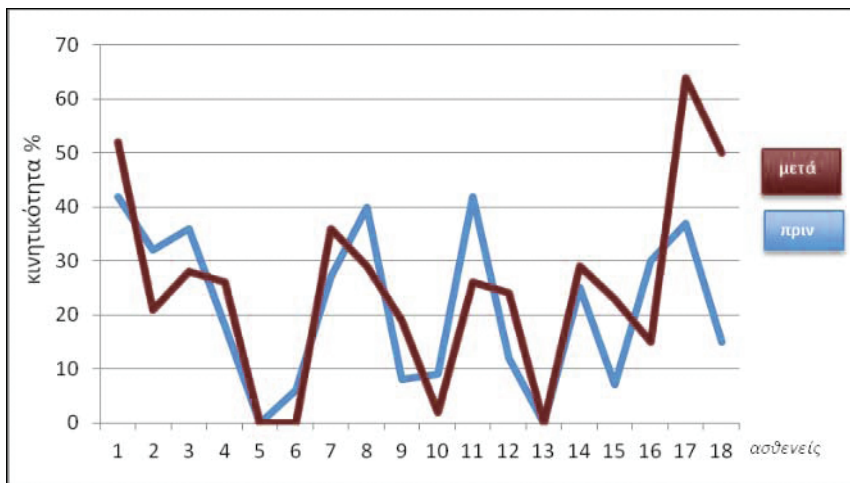
Γράφημα 2. Γραφική απεικόνιση των μεταβολών του αριθμού των σπερματοζωαρίων στην ομάδα των ασθενών που υποβλήθηκαν σε επέμβαση (ομάδα Α).



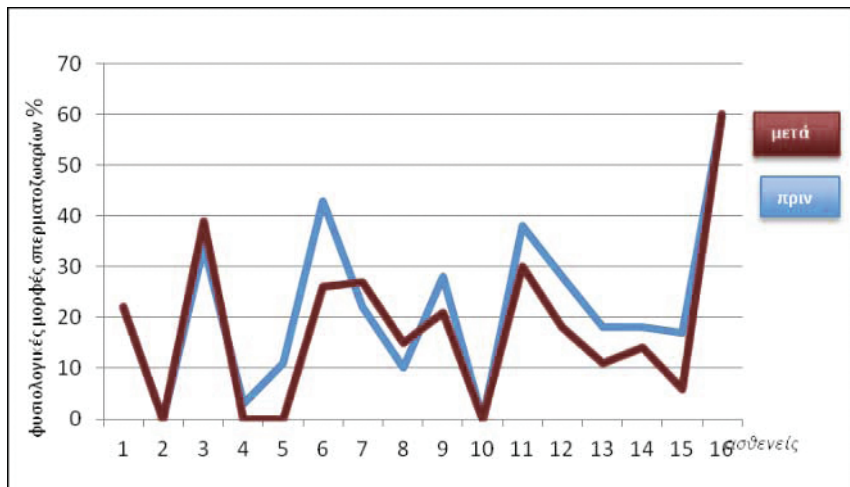
Γράφημα 3. Γραφική απεικόνιση των μεταβολών της κινητικότητας των σπερματοζωαρίων στην ομάδα ελέγχου (ομάδα Β).



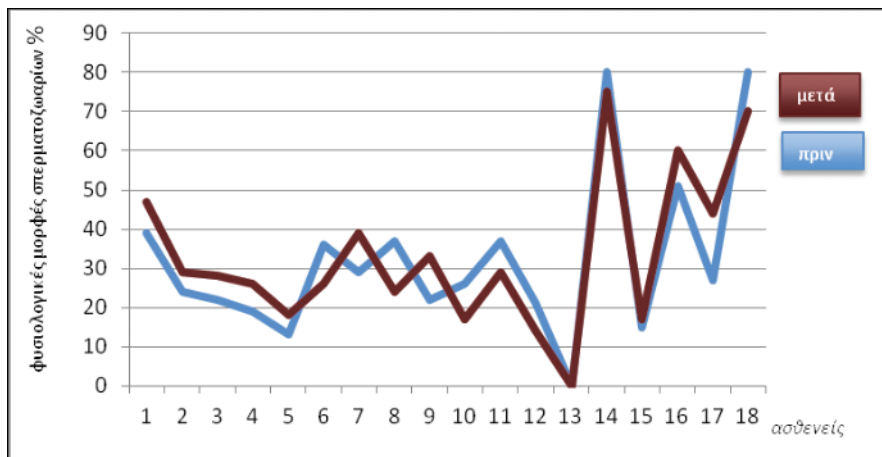
Γράφημα 4. Γραφική απεικόνιση των μεταβολών της κινητικότητας των σπερματοζωαρίων στη χειρουργημένη ομάδα (ομάδα Α).



Γράφημα 5. Γραφική απεικόνιση των μεταβολών του ποσοστού των φυσιολογικών μορφών των σπερματοζωαρίων της ομάδας ελέγχου.



Γράφημα 6. Γραφική απεικόνιση των μεταβολών του ποσοστού των φυσιολογικών μορφών των σπερματοζωαρίων στη χειρουργημένη ομάδα.



ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα προοπτική μη-τυχαιοποιημένη μελέτη έχει σαν σκοπό να διερευνήσει την θέση και τη χρησιμότητα της χειρουργικής επέμβασης στην αντιμετώπιση της μη ψηλαφητής, υποκλινικής κίρσοκλήλης. Όπως αναλύθηκε εκτενέστερα στο γενικό μέρος της μελέτης, η συσχέτιση της κίρσοκλήλης με την ανδρική υπογονιμότητα εξακολουθεί σε ορισμένο βαθμό να αποτελεί αντικείμενο αντιπαραθέσεων με ζητούμενο την επίδραση της χειρουργικής της θεραπείας στην βελτίωση της γονιμότητας. Και εάν για την κλινική ψηλαφητή κίρσοκλήλη μπορεί να ισχυριστεί κανείς ότι έχει επιτευχθεί μια σχετική συναίνεση αναφορικά με τη θέση και τις ενδείξεις της χειρουργικής της αντιμετώπισης, τα πράγματα δεν είναι τόσο ξεκάθαρα σε ότι αφορά την υποκλινική κίρσοκλήλη.

Η υποκλινική κίρσοκλήλη αποτελεί μια κλινική οντότητα με σχετικά αδιευκρίνιστες ακόμη κλινικές προεκτάσεις. Τα ερωτήματα που απασχολούν την ιατρική κοινότητα σχετικά με την υποκλινική κίρσοκλήλη είναι ενδεχομένως περισσότερα από τις απαντήσεις που η έρευνα στο αντικείμενο αυτό έχει ως τώρα αποδώσει. Πολλά από τα ερωτήματα αυτά μας απασχόλησαν σοβαρά στον σχεδιασμό της παρούσας μελέτης. Ξεκινώντας από τον ίδιο τον ορισμό της υποκλινικής κίρσοκλήλης όπου δεν έχει επιτευχθεί συμφωνία σχετικά με τις παραμέτρους εκείνες με βάση τις οποίες μια κίρσοκλήλη χαρακτηρίζεται ως υποκλινική. Σύμφωνα με τον γενικό ορισμό η υποκλινική κίρσοκλήλη χαρακτηρίζεται από την υπερηχογραφική απεικόνιση αυξημένης διαμέτρου των σπερματικών φλεβών σε συνδυασμό με την αντίχρευση φλεβικής παλινδρόμησης και την απουσία ψηλαφητών φλεβών στη δοκιμασία Valsalva. Οι ποσοτικές και ποιοτικές παράμετροι των παραπάνω κριτηρίων δεν έχουν επικυρωθεί με ομοφωνία με αποτέλεσμα σε διάφορες μελέτες να τίθενται διαφορετικά κριτήρια για τον ορισμό μιας κίρσοκλήλης ως υποκλινικής.

Σε ότι αφορά το κατά πόσο είναι ψηλαφητή η όχι μια κίρσοκλήλη η υποκειμενική φύση της κλινικής εξέτασης καθιστά εκ προοιμίου προκατειλημμένη κάθε απόπειρα να δοθεί αντικειμενική διάσταση στον ορισμό της υποκλινικής κίρσοκλήλης. Μια αψηλάφητη για τον εξεταστή Α κίρσοκλήλη

ενδεχομένως να θεωρείται ψηλαφητή για τον περισσότερο έμπειρο εξεταστή Β ή αντίστροφα. Η σχετική βιβλιογραφία αναφορικά με τα όρια πάνω από τα οποία η διάταση των σπερματικών φλεβών καθίσταται ψηλαφητή εμφανίζει σημαντικές αποκλίσεις. Η εκτίμηση ότι η έσω σπερματική φλέβα είναι ψηλαφητή όταν η διάμετρός της ξεπερνά τα 3-4 χιλιοστά (Demas et al, 1991) επιβεβαιώθηκε από μελέτες όπου όλες οι φλέβες διαμέτρου μεγαλύτερης των 3,5 χιλιοστών ήταν ψηλαφητές (Hoekstra and Witt, 1995; Metin et al, 1991).

Παρά την έλλειψη ικανοποιητικής συσχέτισης μεταξύ της διαμέτρου των φλεβών, της ψηλαφητότητας τους και της παρουσίας παλινδρόμησης, διαφάνηκε από τα αποτελέσματα των σχετικών μελετών ότι η υποκλινική κίρσοκήλη συνήθως αντιστοιχεί σε φλεβικές διαμέτρους από 2,5 έως 3,5 χιλιοστά χωρίς να αποκλείονται τιμές έξω από αυτό το εύρος. Για τους λόγους αυτούς υιοθετήσαμε ως κριτήριο διάγνωσης της υποκλινικής κίρσοκήλης την παρουσία φλεβών μέγιστης διαμέτρου 2,5 με 3,5 χιλιοστά κατά τη δοκιμασία Valsalva σε συνδυασμό πάντοτε με την ανίχνευση φλεβικής παλινδρόμησης.

Σε ότι αφορά την παρουσία φλεβικής παλινδρόμησης, υπάρχει επίσης διαφοροποίηση ανάμεσα στις μελέτες σχετικά με τα ποσοτικά κριτήρια της παλινδρόμησης για τη διάγνωση μιας κίρσοκήλης ως υποκλινικής (Cornud et al, 1999). Είναι ωστόσο γενικά αποδεκτό ότι η παλινδρόμηση διάρκειας μικρότερης του ενός δευτερολέπτου μπορεί είναι φυσιολογική και για το λόγο αυτό αξιολογήσαμε στα κριτήρια διάγνωσης της υποκλινικής κίρσοκήλης μόνο την ανίχνευση στο έγχρωμο Doppler υπερηχογράφημα φλεβικής παλινδρόμησης κατά τη δοκιμασία Valsalva που διαρκεί περισσότερο από ένα δευτερόλεπτο (Kocakoc et al, 2002).

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία η συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων υποκλινικής κίρσοκήλης διαγιγνώσκονται στη δεξιά πλευρά ως αμφοτερόπλευρες κίρσοκήλες σε ασθενείς με ήδη διεγνωσμένη ψηλαφητή αριστερή κίρσοκήλη. Είναι κατά πολύ σπανιότερη η ανεύρεση μόνο αριστερής υποκλινικής κίρσοκήλης ως μοναδικό εύρημα κατά τη διαγνωστική διερεύνηση ανδρών με υπογονιμότητα (Seftel et al, 1997; Gat et al, 2004). Επομένως για την εισαγωγή στη μελέτη ανδρών με μόνο αριστερή υποκλινική κίρσοκήλη τα κριτήρια που έπρεπε να πληρωθούν ήταν η παρουσία στο έγ-

χρωμο Doppler υπερηχογράφημα φλεβών μέγιστης διαμέτρου 2,5 με 3,5 χιλιοστών σε συνδυασμό με την παρουσία φλεβικής παλινδρόμησης διάρκειας όχι μικρότερης του ενός δευτερολέπτου κατά τη δοκιμασία Valsalva. Δεν επιλέξαμε να θέσουμε πρόσθετα κριτήρια όπως έχουν προταθεί από διάφορους ερευνητές, π.χ ταχύτητα παλινδρόμησης και αριθμό διατεταμένων φλεβών, καθώς δεν έχει αποδειχθεί ότι τα κριτήρια αυτά ενισχύουν τη διακριτική ικανότητα του υπερηχογραφήματος στη διάγνωση της υποκλινικής κίρσοκλής ενώ παράλληλα θα δυσχέραιναν αναίτια τον ήδη προβληματικό ρυθμό εισαγωγής ασθενών στη μελέτη.

Ένα από τα βασικότερα σημεία της μελέτης μας ήταν η επηρεασμένη σπερματογενετική λειτουργία των ασθενών όπως αυτή αντικατοπτρίζεται στο σπερμοδιαγράμμα και η επίδραση της χειρουργικής επέμβασης στην ποιότητα του σπέρματος. Οι παράμετροι του σπερμοδιαγράμματος στους οποίους επικεντρώθηκε η ανάλυση ήταν η πυκνότητα του σπέρματος (ο αριθμός σπερματοζωαρίων ανά ml σπερματικού υγρού), η κινητικότητα των σπερματοζωαρίων και η μορφολογία των σπερματοζωαρίων. Εδώ πρέπει να σημειωθεί ότι στην μορφολογία δεν ακολουθήθηκαν τα αυστηρά κριτήρια κατά Kruger.

Όλοι οι άνδρες ασθενείς που περιλήφθησαν στη μελέτη είχαν κάποιου βαθμού διαταραχή στις παραμέτρους του σπερμοδιαγράμματος, όπως μειωμένο αριθμό, επηρεασμένη κινητικότητα ή/και αυξημένο ποσοστό ανώμαλων μορφών σπερματοζωαρίων σε σύγκριση με τα κριτήρια φυσιολογικού σπέρματος όπως αυτά έχουν τεθεί από τον ΠΟΥ. (Πίνακας 6)

Σε ότι αφορά τη μεθοδολογία που ακολουθήσαμε, οι ασθενείς με υποκλινική κίρσοκλή που πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής και δέχτηκαν να περιληφθούν στη μελέτη, δεν τυχαιοποιήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση ή παρακολούθηση. Αντίθετα, τους δόθηκε η επιλογή της χειρουργικής επέμβασης (ομάδα Α) ή εναλλακτικά της παρακολούθησης (ομάδα Β) και επέλεξαν αυτόβουλα, γεγονός που μπορεί να εισήγαγε στη μελέτη κάποιου βαθμού προκατάληψη. Οι δύο ομάδες που δημιουργήθηκαν ωστόσο ήταν συγκρίσιμες μεταξύ τους τόσο αναφορικά με τον αριθμό των ασθενών (18 έναντι 16 ασθενείς στις ομάδες Α και Β) όσο και αναφορικά με άλλες παραμέτρους όπως ηλικία, διάρκεια της υπογονιμότητας, βάρος σώματος και δείκτης σωματικού βάρους. Το είδος της χειρουργικής επέμβασης που προ-

σφέρθηκε στους ασθενείς της ομάδας A, η μικροχειρουργική δηλαδή απολίνωση των σπερματικών φλεβών αποτελεί την πλέον αποτελεσματική επέμβαση για την αντιμετώπιση της κισσοκήλης με βάση δεδομένα από πλειάδα σχετικών μελετών που έχουν παρατεθεί. Η ύπαρξη στη μελέτη μας ομάδας ελέγχου, των ασθενών δηλαδή που επέλεξαν την παρακολούθηση, δεν αποτελούσε σταθερή παράμετρο σε αρκετές από τις προηγούμενες μελέτες σχετικά με τη χειρουργική αντιμετώπιση της υποκλινικής κισσοκήλης και ασφαλώς συμβάλλει στην ασφαλέστερη εξαγωγή συμπερασμάτων.

Ένα ενδεχομένως αδύνατο σημείο της παρούσας μελέτης είναι η έλλειψη δεδομένων σχετικά με τα ποσοστά κύησης που επιτεύχθηκαν στους ασθενείς των δύο ομάδων. Οι λόγοι που δεν έγινε αυτό ήταν αρκετοί. Η επίτευξη κύησης αν και αποτελεί τον τελικό στόχο όλων των μορφών θεραπείας της υπογονιμότητας είναι μια παράμετρος που επηρεάζεται από πλειάδα συνιστωσών και όχι αποκλειστικά από την ποιότητα του σπέρματος. Ένας δεύτερος λόγος ήταν ότι το σχετικά μικρό δείγμα της μελέτης δεν θα επέτρεπε την εξαγωγή στατιστικά χρήσιμων συμπερασμάτων σχετικά με τα ποσοστά κύησης. Ακόμη, το σύντομο follow up των ασθενών (6-9 μήνες) καθώς και το γεγονός ότι κάποιοι από τους ασθενείς επέλεξαν να καταφύγουν άμεσα σε τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής μείωσαν περαιτέρω το στατιστικό δείγμα.

Η πλειονότητα των ασθενών των δύο ομάδων εμφάνισαν διάφορου βαθμού ολιγοασθενοτερατοζωοσπερμία στην εξέταση του σπέρματος. Τρεις από τους ασθενείς που περιλήφθησαν στη μελέτη ήταν αζωοσπερμικοί, ένας από τους οποίους επέλεξε να υποβληθεί σε μικροχειρουργική υποβουβωνική απολίνωση των σπερματικών φλεβών ενώ δύο επέλεξαν την παρακολούθηση. Η εισαγωγή αζωοσπερμικών ασθενών με υποκλινική κισσοκήλη στη μελέτη βασίστηκε στα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών όπου είχε διαπιστωθεί ότι η χειρουργική θεραπεία της κισσοκήλης μπορεί να αποκαταστήσει έναν έστω μικρό αριθμό κινητών σπερματοζωαρίων στο σπέρμα στην πλειονότητα των ανδρών με μη αποφρακτική αζωοσπερμία που οφείλεται σε υποσπερματογένεση ή καθυστέρηση της ωρίμανσης. (Matthews et al, 1998; Kim et al, 1999; Lee et al, 2007). Στις περιπτώσεις αυτές και εφόσον αποκαθίσταται η παρουσία σπερματοζωαρίων στο σπέρμα μετά από επέμβαση κισσοκήλης διευκολύνεται η επίτευξη επιτυχημένης εξωσωματι-

κής γονιμοποίησης χωρίς την ανάγκη καταφυγής σε βιοψία του όρχη για την λήψη σπερματικών σωληναρίων.

Ωστόσο στον αζωοσπερμικό ασθενή της μελέτης μας που υποβλήθηκε σε χειρουργική επέμβαση δεν διαπιστώθηκε παρουσία σπερματοζωαρίων στο σπέρμα μετεγχειρητικά. Και οι τρεις ασθενείς με αζωοσπερμία κατευθύνθηκαν προς τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής για την επίτευξη πατρότητας.

Σε ότι αφορά την επίδραση της χειρουργικής επέμβασης, σε σύγκριση με την παρακολούθηση, στις παραμέτρους του σπέρματος των υπογόνιμων ασθενών με υποκλινική αριστερή κισσοκήλη η μελέτη μας δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ χειρουργικής επέμβασης και παρακολούθησης για την συγκεκριμένη αυτή κατηγορία ασθενών.

Στην ομάδα των ασθενών που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση οι μετεγχειρητικές τιμές του σπερμοδιαγράμματος έδειξαν μια μικρή, αλλά μη στατιστικά σημαντική, αύξηση τόσο στον αριθμό και στην κινητικότητα όσο και στο ποσοστό των μορφολογικά φυσιολογικών σπερματοζωαρίων σε σχέση με τις προεγχειρητικές τιμές. Η αύξηση αυτή, ιδιαίτερα στον αριθμό των σπερματοζωαρίων, αποτελεί εύρημα που έχει παρατηρηθεί και σε πρόσφατες μελέτες με παρόμοιες παραμέτρους (διάγνωση της υποκλινικής κισσοκήλης με CDUS, μικροχειρουργική απολίνωση των φλεβών) (Seo et al, 2009; Park et al, 2005). Ωστόσο στη μελέτη των Park et al δεν υπήρχε ομάδα ελέγχου με ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε θεραπεία, ενώ η μελέτη των Seo et al ανέφερε εξαιρετικά υψηλά ποσοστά κύησης (60% στη χειρουργημένη ομάδα έναντι 18% της ομάδας ελέγχου) σε συνδυασμό με μια σχετικά μικρή αύξηση μόνο στον αριθμό των σπερματοζωαρίων. Ενδεχομένως εάν στην παρούσα μελέτη το μέγεθος του δείγματος ήταν μεγαλύτερο η αύξηση αυτή ιδιαίτερα στον αριθμό των σπερματοζωαρίων να είχε καταστεί στατιστικά σημαντική.

Στην ομάδα των ασθενών με υποκλινική αριστερή κισσοκήλη που επέλεξαν την παρακολούθηση, τα αποτελέσματα των εξετάσεων σπέρματος μετά το πέρας της περιόδου παρακολούθησης έδειξαν ότι μόνο ο αριθμός των σπερματοζωαρίων παρέμεινε αμετάβλητος. Αντίθετα διαπιστώθηκε μια στατιστικά σημαντική μείωση στο ποσοστό των μορφολογικά φυσιολογι-

κών σπερματοζωαρίων καθώς και μη στατιστικά σημαντική μείωση στην κινητικότητα των σπερματοζωαρίων μετά τη χρονική περίοδο των 6-9 μηνών της περιόδου παρακολούθησης. Το εύρημα αυτό είναι ενδιαφέρον διότι δεν έχει παρατηρηθεί σε καμία από τις λίγες μελέτες της υποκλινικής κισσοκήλης στις οποίες υπήρξε ομάδα ελέγχου. Ιδιαίτερα ενδιαφέρον είναι το εύρημα αυτό αν αναλογιστεί κανείς ότι το χρονικό διάστημα της περιόδου παρακολούθησης ήταν μικρό και υποθέσει ότι με ενδεχομένως μεγαλύτερη περίοδο παρακολούθησης η μείωση να ήταν στατιστικά σημαντική τόσο στον αριθμό όσο και στην κινητικότητα των σπερματοζωαρίων.

Θεωρητικά το εύρημα αυτό μπορεί να αποδοθεί στην προοδευτικά αρνητική επίδραση της κισσοκήλης στην σπερματογένεση και επιβεβαιώνει την υπόθεση ότι ακόμη και οι υποκλινικές κισσοκήλες μπορούν να επιφέρουν σημαντική και δυσανάλογη με το μέγεθός τους διαταραχή στην παραγωγή του σπέρματος. (McClure and Hricak, 1986; Dhabuwala et al, 1992) Μια δεύτερη ανάγνωση του ευρήματος αυτού σε συνδυασμό με τη μικρή αν και όχι στατιστικά σημαντική αύξηση των παραμέτρων του σπέρματος μετά από χειρουργική επέμβαση είναι ότι ενδεχομένως σε κάποιους ασθενείς με υποκλινική αριστερή κισσοκήλη και επηρεασμένο σπερμοδιάγραμμα η χειρουργική επέμβαση να μην αποτελεί αντένδειξη.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Η υποκλινική αριστερή κίρσοκήλη ενδεχομένως αποτελεί παράγοντα υπογονιμότητας στους άνδρες ζευγαριών που προσέρχονται για την διερεύνηση της υπογονιμότητας και στα οποία δεν διαπιστώνεται η ύπαρξη άλλων αιτίων διαταραχής της γονιμότητας
2. Η μικροχειρουργική απολίνωση των σπερματικών φλεβών σε υπογόνιμους άνδρες με υποκλινική αριστερή κίρσοκήλη οι οποίοι επιθυμούν την τεκνοποίηση συνοδεύεται από μικρή αλλά μη στατιστικά σημαντική βελτίωση στις παραμέτρους του σπερμοδιαγράμματος. Τα ευρήματα της μελέτης μας δεν δικαιολογούν την επιλογή της χειρουργικής επέμβασης ως θεραπείας εκλογής για την αντιμετώπιση της υπογονιμότητας που σχετίζεται με την παρουσία υποκλινικής κίρσοκήλης
3. Η επιλογή της παρακολούθησης για υπογόνιμους ασθενείς με υποκλινική αριστερή κίρσοκήλη οι οποίοι επιθυμούν την τεκνοποίηση συνοδεύεται από ένα σχετικό κίνδυνο επιδείνωσης της σπερματογενετικής δυσλειτουργίας, όπως υποδηλώνει το γεγονός της σημαντικής μείωσης του ποσοστού των μορφολογικά φυσιολογικών σπερματοζωαρίων που διαπιστώθηκε στην ομάδα ελέγχου της παρούσας μελέτης.
4. Η απάντηση στα ερωτήματα σχετικά με τον ρόλο της χειρουργικής θεραπείας στην αντιμετώπιση υπογόνιμων ασθενών με υποκλινική αριστερή κίρσοκήλη θα δοθεί μέσα από προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες με μεγάλο αριθμό κατάλληλα επιλεγμένων ασθενών, ύπαρξη ομάδας ελέγχου και καταγραφή ποσοστών αυτόματων κήσεων.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός. Η χειρουργική απολίνωση της έσω σπερματικής φλέβας σε υπογόνιμους ασθενείς με ψηλαφητή αριστερή κισσοκήλη συνήθως συνοδεύεται από προοδευτική βελτίωση των παραμέτρων του σπέρματος. Αντίθετα η αναγκαιότητα απολίνωσης της αριστερής έσω σπερματικής φλέβας σε υπογόνιμους ασθενείς με αριστερή υποκλινική κισσοκήλη δεν έχει τεκμηριωθεί. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να διερευνηθεί η επίδραση της χειρουργικής απολίνωσης των έσω σπερματικών φλεβών στην γονιμοποιητική ικανότητα υπογόνιμων ανδρών με αριστερή υποκλινική κισσοκήλη, διεγνωσμένη με υπερηχογράφημα οσχέου, και καμία άλλη αιτία σπερματογενετικής δυσλειτουργίας.

Υλικό και μέθοδος. Στην παρούσα μελέτη θα μελετηθούν οι ποσοτικές και ποιοτικές παράμετροι των σπερματοζωαρίων σε ασθενείς με αριστερή υποκλινική κισσοκήλη μετά την απολίνωση της αριστερής έσω σπερματικής φλέβας και θα συγκριθούν με τις αντίστοιχες προεγχειρητικές τιμές. Για το σκοπό αυτό 18 υπογόνιμοι ασθενείς (ομάδα Α) με αριστερή υποκλινική κισσοκήλη, διεγνωσμένη με υψηλής ευκρίνειας υπερηχογραφική εξέταση, χωρίς άλλη γεννητική ή επίκτητη αιτία σπερματογενετικής δυσλειτουργίας επέλεξαν να υποβληθούν σε χειρουργική απολίνωση της αριστερής έσω σπερματικής φλέβας με την υποβουβωνική μικροχειρουργική τεχνική. Μια δεύτερη ομάδα 16 υπογόνιμων ασθενών (ομάδα Β) με αριστερή υποκλινική κισσοκήλη χωρίς άλλη γεννητική ή επίκτητη αιτία σπερματογενετικής δυσλειτουργίας επέλεξε να μην λάβει χειρουργική ή φαρμακευτική θεραπεία και αποτέλεσε την ομάδα ελέγχου. Μέσα σε κάθε ομάδα ασθενών οι αρχικές τιμές αριθμού σπερματοζωαρίων, ποσοστών κινητών σπερματοζωαρίων, και ποσοστών μορφολογικά φυσιολογικών σπερματοζωαρίων συγκρίθηκαν με τις αντίστοιχες τιμές (μετεγχειρητικές για την ομάδα Α) στο τέλος της περιόδου παρατήρησης (6-9 μήνες).

Αποτελέσματα. Στην ομάδα των ασθενών που υποβλήθηκαν σε μικροχειρουργική απολίνωση των έσω σπερματικών φλεβών διαπιστώθηκε μικρή βελτίωση μετεγχειρητικά σε όλες τις παραμέτρους του σπερμοδιαγράμματος η οποία ωστόσο δεν κατέστη στατιστικά σημαντική. Στην ομάδα ελέγχου αντίθετα διαπιστώθηκε μια στατιστικά σημαντική μείωση στο ποσοστό των μορφολογικά φυσιολογικών σπερματοζωαρίων μεταξύ των αρχικών μετρήσεων και των μετρήσεων στο τέλος της περιόδου παρατήρησης. Ο αριθμός και η κινητικότητα των σπερματοζωαρίων στην ομάδα ελέγχου δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική μείωση.

Συμπεράσματα. Η μικροχειρουργική απολίνωση των έσω σπερματικών φλεβών δεν έχει σημαντική επίδραση στη βελτίωση των παραμέτρων του σπέρματος και κατ'επέκταση στη βελτίωση της γονιμοποιητικής ικανότητας υπογόνιμων ανδρών με υποκλινική αριστερή κισσοκήλη. Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης δεν μπορεί να υποστηριχθεί η θέση ότι οι υπογόνιμοι άνδρες με υποκλινική αριστερή κισσοκήλη θα ωφεληθούν από την χειρουργική απολίνωση των έσω σπερματικών φλεβών.

SUMMARY

Aim. Surgical ligation of the internal spermatic veins in infertile men with palpable varicoceles has been proved to result in a significant improvement in sperm parameters. On the contrary there is no consensus on the role of varicocelectomy for the treatment of infertile men with non palpable, subclinical, varicoceles. The aim of this study is to evaluate the effect of the surgical ligation of the internal spermatic veins for the treatment of infertile men with subclinical varicoceles diagnosed by ultrasonography and no other causes of spermatogenetic impairment.

Materials and methods. A total of 34 infertile men with subclinical varicoceles diagnosed with high resolution Color Doppler ultrasonography and no other causes of infertility were enrolled in the study. The patients were allowed to choose between surgical ligation of the internal spermatic veins and observation. 18 men agreed to undergo microsurgical subinguinal ligation of the spermatic veins (group A) while 16 men opted for observation and constituted the control group (group B). Baseline sperm parameters (sperm count, motility and morphology) were compared to values obtained after a period of 6-9 months for the patients in both groups (postoperative for group A).

Results. In the group of patients that underwent surgical ligation of the internal spermatic veins there were no statistically significant differences between preoperative and postoperative values for all sperm parameters, although postoperatively there was a small increase in all sperm parameters. On the contrary, for the patients in the control group there was a statistically significant decrease in the percentage of morphologically normal spermatozoa. There was a non-statistically significant decrease in the sperm count and motility in the control group.

Conclusions. There is no evidence from the present study suggesting that infertile men with subclinical varicoceles and other causes of infertility would benefit from surgical ligation of the internal spermatic veins.

BIBΛIOΓPAΦIA

- Abbatiello ER, Kaminsky M, Weisbroth S. The effect of prostaglandins and prostaglandin inhibitors on spermatogenesis. *Int J Fertil* 1975;20:177-82
- Abdelrahim F, Mostafa A, Hamdy A, et al. Testicular morphology and function in varicocele patients: preoperative and postoperative histopathology. *Br J Urol* 1993; 72:643-7
- Abdulmaaboud MR, Shokeir AA, Farage Y, et al. Treatment of varicocele: a comparative study of conventional open surgery, percutaneous retrograde sclerotherapy, and laparoscopy. *Urology*. 1998 Aug;52(2):294-300.
- Akbay E, Cayan S, Doruk E, et al. The prevalence of varicocele and varicocele-related testicular atrophy in Turkish children and adolescents. *BJU Int* 2000; 86:490-3
- Akcar N, Turgut M, Adapinar B, et al. Intratesticular arterial resistance and testicular volume in infertile men with subclinical varicocele. *J Clin Ultrasound*. 2004 Oct;32(8):389-93.
- Agarwal A and Said TM. Oxidative stress, DNA damage and apoptosis in male infertility: a clinical approach. *BJU Int* 2005; 95(4): 503-7
- Agarwal A, Prabakaran S, Allamaneni SS. Relationship between oxidative stress, varicocele and infertility: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2006 May;12(5):630-3
- Agarwal A, Deepinder F, Cocuzza M, et al. Efficacy of varicoelectomy in improving semen parameters: new meta-analytical approach. *Urology* 2007 Sep;70(3):532-8.
- Ahlberg NE, Bartley O, Chidekel N. Right and left gonadal veins. An anatomical and statistical study. *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 1966 Nov;4(6):593-601
- Aitken RJ. The Amoroso Lecture. The human spermatozoon-a cell in crisis? *J Reprod Fertil* 1999 Jan;115(1):1-7
- Amelar RD. Early and late complications of inguinal varicoelectomy. *J Urol* 2003 Aug; 170 (2 pt 1): 366-9
- Amelar RD, Dubin L. Therapeutic implications of left, right, and bilateral varicoelectomy. *Urology* 1987;30(1):53-9.
- Al-Kandari AM, Shabaan H, Ibrahim HM, et al. Comparison of outcomes of different varicoelectomy techniques: open inguinal, laparoscopic,

- and subinguinal microscopic varicocelectomy: a randomized clinical trial. *Urology* 2007 Mar;69(3):417-20.
- Al-Said S, Al-Naimi A, Al-Ansari A, et al. Varicocelectomy for male infertility: a comparative study of open, laparoscopic and microsurgical approaches. *J Urol* 2008 Jul;180(1):266-70
- Aydos K, Baltaci S, Salih M, et al. Use of color Doppler sonography in the evaluation of varicoceles. *Eur Urol*. 1993; 24(2):221-5.
- Ayodeji O, Baker HW. Is there a specific abnormality of sperm morphology in men with varicoceles? *Fertil Steril* 1986; 45:839-42
- Baazeem A, Boman JM, Libman J, et al. Microsurgical varicocelectomy for infertile men with oligospermia: differential effect of bilateral and unilateral varicocele on pregnancy outcomes. *BJU Int* 2009 Aug;104(4):524-8
- Baker HW, Burger HG, de Kretser DM, et al. Testicular vein ligation and fertility in men with varicoceles. *Br Med J Clin Res* 1985; 291:1678-80
- Barbalias G, Liatsikos EN, Nikiforidis G, et al. Treatment of varicocele for male infertility: a comparative study evaluating currently used approaches, *Eur Urol* 1998; 34 (5): 393-98
- Barbieri ER, Hidalgo ME, Venegas A, et al. Varicocele-associated decrease in antioxidant defenses. *J Androl* 1999; 20(6): 713-17
- Barroso G, Mercan R, Ozgur K, et al. Intra- and inter-laboratory variability in the assessment of sperm morphology by strict criteria: impact of semen preparation, staining techniques and manual versus computerized analysis. *Hum Reprod* 1999; 14(8): 2036-40
- Barot P, Neff M, Cantor B, et al. Laparoscopic varicocelectomy with lymphatic preservation using methylene blue dye. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 2004; A 14: 183-5
- Barwell R. One hundred cases of varicocele treated by the subcutaneous wire loop. *Lancet* 1885; i: 978-80
- Battino J, Battino A. Diagnosis of varicocele by Doppler effect. *J Mal Vasc*. 1989;14(4):339-42.
- Beck EM, Schlegel PN, Goldstein M. Intraoperative varicocele anatomy: a macroscopic and microscopic study. *J Urol* 1992;148(4):1190-4
- Beddy P, Geoghegan T, Browne RF, et al. Testicular varicoceles. *Clin Radiol*. 2005 Dec;60(12):1248-55.

- Bedford JM, Yanagimachi R. Epididymal storage at abdominal temperature reduces the time required for capacitation of hamster spermatozoa. *J Reprod Fertil* 1991; 91:403-10
- Belker AM. Clinical studies of male infertility. *J Urol* 1996 Nov; 156(5): 1655
- Benoff S, Gilbert BR. Varicocele and male infertility: part I Preface. *Hum Reprod Update* 2001; 7(1): 47-54
- Benoff S, Hurley IR, Barcia M, et al. A potential role for cadmium in the etiology of varicocele-associated infertility. *Fertil Steril* 1997 Feb; 67(2): 336-47
- Benoff SH, Millan C, Hurley IR, et al. Bilateral increased apoptosis and bilateral accumulation of cadmium in infertile men with left varicocele. *Human Reproduction* 2004 Mar; 19(3):616-27
- Berntsen M, Fode M, Mikines KJ, et al. Recurrence of varicocele caused by renal tumour. *Ugeskr Laeger*. 2009 Nov 16;171(47):3429-30
- Beutner S, May M, Hoschke B, et al. Treatment of varicocele with reference to age: a retrospective comparison of three minimally invasive procedures. *Surg Endosc* 2007 Jan;21(1):61-5.
- Bigot JM, Chatel A. The value of retrograde spermatic phlebography in varicocele. *Eur Urol*. 1980;6(5):301-6.
- Breznik R, Vlasisavljevic V, Borko E. Treatment of varicocele and male infertility. *Arch Androl* 1993; 30(3): 157-160
- Bonde JP, Ernst E, Jensen TK, et al. Relation between semen quality and fertility: a population-based study of 430 first-pregnancy planners. *Lancet* 1998; 352: 1172-77
- Bsat FA, Masabni R. Effectiveness of varicocelectomy in varicoceles diagnosed by physical examination versus Doppler studies. *Fertil Steril*. 1988 Aug;50(2):321-3.
- Bujan L, Mieuisset R, Mansat A, et al. Testicular size in infertile men: relationship to semen characteristics and hormonal blood levels. *Br J Urol* 1989; 64:632-7.
- Caşkurlu T, Taşçi AI, Resim S, et al. Reliability of venous diameter in the diagnosis of subclinical varicocele. *Urol Int*. 2003;71(1):83-6.
- Cayan S, Kadioglu A, Orhan I, et al. The effect of microsurgical varicocelectomy on serum follicle stimulating hormone, testosterone and free

- testosterone levels in infertile men with varicocele. *BJU International* 1999 Dec; 84(9):1046-9
- Cayan S, Kadioglu TC, Tefekli A, et al. Comparison of results and complications of high ligation surgery and microsurgical high inguinal varicoectomy in the treatment of varicocele. *Urology* 2000 May; 55 (5): 750-54
- Cayan S, Acar D, Ulger S, et al. Adolescent varicocele repair: long-term results and comparison of surgical techniques according to optical magnification use in 100 cases at a single university hospital. *J Urol* 2005; 174: 2003-6
- Cayan S, Shavakhobov S, Kadioğlu A. Treatment of palpable varicocele in infertile men: a meta-analysis to define the best technique. *J Androl* 2009 Jan-Feb;30(1):33-40.
- Cervellione RM, Corroppolo M, Bianchi A. Subclinical varicocele in the pediatric age group. *J Urol.* 2008 Feb;179(2):717-9
- Chan PT. Incidence and post-operative outcomes of accidental ligation of the testicular artery during microsurgical varicoectomy. *Fertil Steril* 2001; suppl 73: S49
- Charny CW. Effect of varicocele on fertility. Results of varicoectomy. *Fertil Steril* 1962;13:47-56
- Check JH, Adelson HG, Schubert BR, et al. Evaluation of sperm morphology using Kruger's strict criteria. *Arch Androl* 1992; 28(1):15-17
- Chehval MJ, Purcell MH. Deterioration of semen parameters over time in men with untreated varicocele: evidence of progressive testicular damage. *Fertil Steril.* 1992 Jan;57(1):174-7
- Chen SS, Huang WJ, Chang LS, et al. Attenuation of oxidative stress after varicoectomy in subfertile patients with varicocele. *J Urol* 2008; 179:639-42
- Chiou RK, Anderson JC, Wobig RK, et al. Color Doppler ultrasound criteria to diagnose varicoceles: correlation of a new scoring system with physical examination. *Urology* 1997; 50: 953-6
- Cina A, Minnetti M, Pirroni T, et al. Sonographic quantitative evaluation of scrotal veins in healthy subjects: normative values and implications for the diagnosis of varicocele. *Eur Urol* 2006; 50: 345-50
- Clarke BG. Incidence of varicocele in normal men and among men of different ages. *JAMA* 1966;198:1121-22

- Cocuzza M, Athayde KS, Agarwal A, et al. Impact of clinical varicocele and testis size on seminal reactive oxygen species levels in a fertile population: a prospective controlled study. *Fertil Steril* 2008 Oct;90(4):1103-8.
- Cohen MS, Plaine L, Brown JS. The role of internal spermatic vein plasma catecholamine determinations in subfertile men with varicoceles. *Fertil Steril* 1975;26:1243-9
- Comhaire F, Vermeulen A. Varicocele sterility: cortisol and catecholamines. *Fertil Steril* 1974; 25:88-95.
- Comhaire F, Kunnen M, Nahoum C. Radiological anatomy of the internal spermatic vein(s) in 200 retrograde venograms. *Int J Androl.* 1981 Jun;4(3):379-87.
- Comhaire FH, Kunnen M. Factors affecting the probability of conception after treatment of subfertile men with varicocele by transcatheter embolization with Bucrylate. *Fertil Steril* 1985 May;43(5):781-6.
- Coolsaet BL. The varicocele syndrome: venography determining the optimal level for surgical management, *J Urol* 1980; 124(6): 833-9
- Cornud F, Belin X, Amar E, et al. Varicocele: strategies in diagnosis and treatment. *Eur Radiol.* 1999;9(3):536-45.
- Cozzolino DJ, Lipshultz LI. Varicocele as a progressive lesion: positive effect of varicocele repair. *Hum Reprod Update* 2001; 7(1): 55-59
- Curtis P, Nicholas OA, Berger L, et al. The ultrasound diagnosis and clinical significance of varicocele. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995 Sep; 6(3): 186-90
- Cvitanic OA, Cronan JJ, Sigman M, et al. Varicoceles: postoperative prevalence - a prospective study with color Doppler US. *Radiology* 1993 Jun; 187(3): 711-4
- Delaney DP, Carr MC, Kolon TF, et al. The physical characteristics of young males with varicocele. *BJU Int* 2004; 94: 624-6
- Demas BE, Hricak H, McClure RD. Varicoceles. Radiologic diagnosis and treatment. *Radiol Clin North Am.* 1991; 29(3):619-27
- Dhabuwala CB, Hamid S, Moghissi KS. Clinical versus subclinical varicocele: improvement in fertility after varicocelectomy. *Fertil Steril* 1992 Apr; 57(4):854-7.
- Diamond DA, Xuewu J, Cilento BG Jr, et al. Varicocele surgery: a decade's experience at a children's hospital. *BJU Int* 2009 Jul; 104(2):246-9.

- Donkol RH, Salem T. Paternity after varicocelectomy: preoperative sonographic parameters of success. *J Ultrasound Med* 2007 May; 26(5):593-9.
- Dohle GR, Colpi GM, Hargreave TB, et al. E.A.U guidelines on male infertility. *Eur Urol* 2005 Nov; 48(5): 703-11
- Dohle GR, Pierik F, Weber RF. Does varicocele repair result in more spontaneous pregnancies? A randomised prospective trial. *J Urol* 2003;169(suppl):408–409 [abstract 1525].
- Dubin I and Amelar RD. Etiologic factors in 1294 consecutive cases of male infertility. *Fertil Steril* 1971; 22: 469-74
- Dubin L, Amelar R. Varicocelectomy: 986 cases in a 12 year study. *Urology* 1977;10:446-9
- Dubin L, Amelar RD. Varicocele size and results of varicocelectomy in selected subfertile men with varicocele. *Fertil Steril* 1970; 21:606-9.
- Dubin L, Amelar RD. Varicocelectomy: twenty-five years of experience. *Int J Fertil.* 1988 Jul-Aug; 33(4):226-8.
- Elbendari MA, Elbadry AM. Right subclinical varicocele: how to manage in infertile patients with clinical left varicocele? *Fertil Steril* 2009; 92:2050-3
- Eskew LA, Watson NE, Wolfman N, et al. Ultrasonographic diagnosis of varicoceles. *Fertil Steril.* 1993 Oct;60(4):693-7
- Evers JL, Collins JA. Assessment of efficacy of varicocele repair for male subfertility: a systematic review. *Lancet* 2003; 361:1849-52
- Evers JL, Collins JA. Surgery or embolisation for varicocele in subfertile men. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (3):CD000479
- Farris BL, Fenner DK, Plymate SR et al. Seminal characteristics in the presence of a varicocele as compared with those of expectant fathers and prevasectomy men. *Fertil Steril* 1981; 35: 325-27
- Feber KM, Kass EJ. Varicocelectomy in adolescent boys: long-term experience with the Palomo procedure. *J Urol* 2008 Oct;180(4 Suppl):1657-9
- Feneley MR, Pal MK, Nockler IB, et al. Retrograde embolization and causes of failure in the primary treatment of varicocele. *Br J Urol* 1997; 80: 642-6

- Ficarra V, Cerruto MA, Liguori G, et al. Treatment of Varicocele in Subfertile Men: The Cochrane Review – A Contrary Opinion. *Eur Urol* 2006 Feb; 49 (2): 258-63
- Ficarra V, Porcaro AB, Righetti R, et al. Antegrade scrotal sclerotherapy in the treatment of varicocele: a prospective study. *BJU Int* 2002; 89: 264-8
- Fogh-Andersen P, Nielsen NC, Rebbe H, et al. The effect on fertility of ligation of the left spermatic vein in men without clinical signs of varicocele. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1975; 54(1):29-32.
- Franken, DR, Barendsen R, Kruger TF. A continuous quality control program for strict sperm morphology. *Fertil Steril* 2000 Oct; 74(4): 721-4
- Freund J, Handelsman DJ, Bautovich GJ, et al. Detection of varicocele by radionuclide blood-pool scanning. *Radiology.* 1980 Oct; 137(1 Pt 1):227-30.
- Fujisawa M and Ishikawa T. Soluble Forms of Fas and Fas Ligand Concentrations in the Seminal Plasma of Infertile Men With Varicocele. *J Urol* 2003; 170(6 Pt 1):2363-5
- Fujisawa M, Hayashi A, Imanishi O et al. The significance of gonadotropin-releasing hormone test for predicting fertility after varicocelectomy. *Fertil Steril* 1994; 61: 779-82
- Gat Y, Bachar GN, Zukerman Z, et al. Varicocele: a bilateral disease. *Fertil Steril* 2004 Feb; 81(2): 424-29
- Gat Y, Zukerman Z, Chakraborty J, et al. Varicocele, hypoxia and male infertility. Fluid Mechanics analysis of the impaired testicular venous drainage system. *Human Reproduction* 2005 Sep; 20(9):2614-19
- Gat Y, Bachar GN, Zukerman Z, et al. Physical examination may miss the diagnosis of bilateral varicocele: a comparative study of 4 diagnostic modalities. *J Urol* 2004; 172(4 Pt 1):1414-17
- Geatti O, Gasparini D, Shapiro B. A comparison of scintigraphy, thermography, ultrasound and phlebography in grading of clinical varicocele. *J Nucl Med* 1991; 32(11):2092-7
- Gentile DP, Cockett ATK. The effect of varicocelectomy on testicular volume in 89 fertile adult males with varicoceles. *Fertil Steril* 1992; 58:756-62.

- Gerscovich EO. High-resolution ultrasonography in the diagnosis of scrotal pathology: I. Normal scrotum and benign disease. *J Clin Ultrasound*. 1993 Jul-Aug;21(6):355-73
- Ghanem H, Anis T, El-Nashar A, et al. Subinguinal microvaricocelectomy versus retroperitoneal varicocelectomy: comparative study of complications and surgical outcome. *Urology* 2004; 64: 1005-9.
- Gold RH, Ehrlich RM, Samuels B, et al. Scrotal thermography. *Radiology* 1977 Jan; 122(1): 129-32
- Goldstein M, Eid JF. Elevation of intratesticular and scrotal skin surface temperature in men with varicocele. *J Urol* 1989; 142(3):743-5
- Goldstein M, Gilbert BR, Dicker AP, et al. Microsurgical inguinal varicocelectomy with delivery of the testis; an artery and lymphatic sparing technique. *J Urol* 1992 Dec; 148(6): 1808-11
- Golomb J, Vardinon N, Homonnai ZT et al. Demonstration of antisperm antibodies in varicocele related infertility with enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). *Fertil Steril* 1986; 45: 397-402
- Gonda RL Jr, Karo JJ, Forte RA, et al. Diagnosis of subclinical varicocele in infertility. *AJR Am J Roentgenol*. 1987 Jan; 148(1):71-5.
- Gorelick JJ, Goldstein M. Loss of fertility in men with varicocele. *Fertil Steril* 1993; 59(3): 613-6.
- Grasso M, Lania C, Castelli M, et al. Bilateral varicocele: Impact of right spermatic vein ligation on fertility. *J Urol* 1995 Jun; 153(6): 1847-8
- Grasso M, Lania C, Castelli M, et al. Low-grade left varicocele in patients over 30 years old: the effect of spermatic vein ligation on fertility. *BJU Int*. 2000 Feb;85(3):305-7
- Greenberg SH, Lipshultz LI, Wein AJ. Experience with 425 subfertile male patients. *J Urol* 1978; 119(4):507-10.
- Greenberg SH, Lipshultz LI, Wein AJ. A preliminary report of "subclinical varicocele": diagnosis by Doppler ultrasonic stethoscope. Examination and initial results of surgical therapy. *J Reprod Med*. 1979 Feb; 22(2):77-81.
- Guzick DS, Overstreet JW, Factor-Litvak P, et al. Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. *N Engl J Med* 2001; 345: 1388-93
- Hadziselimovic F, Leibundgut B, Da Rugna D, et al. The value of testicular biopsy in patients with varicocele. *J Urol* 1986 Apr;135(4):707-10

- Hamm B, Fobbe F, Sorensen R, et al. Varicoceles: Combined sonography and thermography in diagnosis and post therapeutic evaluation. *Radiology* 1986;160:419-24
- Handel LN, Shetty R, Sigman M. The relationship between varicoceles and obesity. *J Urol* 2006 Nov;176(5):2138-40
- Hargreave TB, Liakatas J. Physical examination for varicocele. *Br J Urol* 1991; 67(3):328
- Heaton JP. Varicocelectomy, evidence-based medicine and fallibility. *Eur Urol* 2006; 49 (2): 217-19
- Hoekstra T, Witt MA. The correlation of internal spermatic vein palpability with ultrasonographic diameter and reversal of venous flow. *J Urol.* 1995 Jan; 153(1):82-4.
- Hopps CV, Lemer ML, Schlegel PN, et al. Intraoperative varicocele anatomy: a microscopic study of the inguinal versus subinguinal approach. *J Urol.* 2003 Dec;170(6 Pt 1):2366-70
- Hudson RW. Free sex steroid and sex hormone-binding globulin levels in oligospermic men with varicoceles. *Fertil Steril* 1996; 66:299-304
- Hudson RW, McKay DE. The gonadotropin release of men with varicoceles to gonadotropin-releasing hormone. *Fertil Steril* 1980; 33: 427-32
- Hussein AF. The role of color Doppler ultrasound in prediction of the outcome of microsurgical subinguinal varicocelectomy. *J Urol.* 2006 Nov; 176(5):2141-5.
- Iselin CE, Almagbaly U, Borst F, et al. Safety and efficiency of laparoscopic varicocelectomy in one hundred consecutive cases. *Urol Int* 1997; 58: 213-7
- Ishikawa T, Yamaguchi K, Fujisawa M. Predictors of improved seminal characteristics by varicocele repair. *Andrologia* 2009 Feb; 41(1):20-3.
- Ishikawa T, Fujisawa M. Effect of age and grade on surgery for patients with varicocele. *Urology* 2005; 65:768-72
- Ito H, Fuse H, Minagawa H, et al. Internal spermatic vein prostaglandins in varicocele patients. *Fertil Steril* 1982;37:218-22
- Itoh K, Suzuki Y, Yazawa H, et al. Results and complications of laparoscopic Palomo varicocelectomy. *Arch Androl* 2003; 49: 107-10

- Ivanishevich O and Gregorini H. A new operation for the care of varicocele. *Semana Medica* 1978; 25: 575
- Jarow JP. Clinical significance of intratesticular arterial anatomy. *J Urol* 1991; 145(4): 777-9
- Jarow JP, Ogle SR, Eskew LA. Seminal improvement following repair of ultrasound detected subclinical varicoceles. *J Urol* 1996 Apr; 155(4):1287-90
- Jarow JP, Coburn M and Sigman M. Incidence of varicoceles in men with primary and secondary infertility. *Urology* 1996 Jan; 47(1): 73-6
- Jarow JP, Sharlip ID, Belker AM, et al. Best practice policies for male infertility. *J Urol* 2002 May; 167(5): 2138-44
- Jarow JP, Sanzone JJ. Risk factors for male partner antisperm antibodies. *J Urol* 1992; 148:1805-07
- Jarow JP. Effects of varicocele on male fertility. *Hum Reprod Update* 2001 Jan-Feb; 7(1): 59-64
- Kadioglu A, Tefekli A, Cayan S, et al. Microsurgical inguinal varicocele repair in azoospermic men. *Urology* 2001; 57(2):328-33
- Kamal KM, Jarvi K, Zini A. Microsurgical varicocelectomy in the era of assisted reproductive technology: influence of initial semen quality on pregnancy rates. *Fertil Steril* 2001; 75(5):1013-16
- Kass EJ, Stork BR, Steinert BW. Varicocele in adolescence induces left and right testicular volume loss. *BJU Int* 2001 Apr, 87(6): 499-501
- Kaufman SL, Nagler HM. The varicocele: Concepts of pathophysiology-present and future. *World J Urol* 1986; 4:88-97
- Ketabchi AA, Ahmadinejad M, Ehsan M. Comparison of the effects of varicocelectomy on the spermogram of patients with subclinical versus clinical varicocele. *Acta Med Iran* 2005; 43(4): 249-52
- Kibar Y, Seckin B, Erduran D. The Effects of Subinguinal Varicocelectomy on Kruger Morphology and Semen Parameters. *J Urol* 2002; 168(3): 1071-74
- Kim ED, Leibman BB, Grinblat DM. Varicocele repair improves semen parameters in azoospermic men with spermatogenic failure. *J Urol* 1999; 162: 737-40

- Kim HH, Goldstein M. Adult varicocele. *Curr Opin Urol* 2008 Nov; 18(6):608-12.
- Knudson G, Ross L, Stuhldreher D et al. Prevalence of sperm bound antibodies in infertile men with varicocele: the effect of varicocele ligation on antibody levels and semen response. *J Urol* 1994; 151:1260-2
- Kocakoc E, Kiris A, Orhan I, et al. Incidence and importance of reflux in testicular veins of healthy men evaluated with color duplex sonography. *J Clin Ultrasound*. 2002;30(5):282-7.
- Kocvara R, Dvoracek J, Sedlacek J, et al. Lymphatic-sparing laparoscopic varicocelectomy: a microsurgical repair. *J Urol* 2005; 173: 1751-4
- Kondo Y, Ishikawa T, Yamaguchi K, et al. Predictors of improved seminal characteristics by varicocele repair. *Andrologia* 2009 Feb;41(1):20-3.
- Kondoh N, Meguro N, Matsumiya K, et al. Significance of subclinical varicocele detected by scrotal sonography in male infertility: a preliminary report. *J Urol*. 1993 Oct;150(4):1158-60.
- Krause W, Müller HH, Schäfer H, et al. Does treatment of varicocele improve male fertility? results of the 'Deutsche Varikozelenstudie', a multicentre study of 14 collaborating centres. *Andrologia* 2002 Jun; 34(3):164-71
- Kruger TF, Acosta AA, Simmons KF, et al. Predictive value of abnormal sperm morphology in in vitro fertilization. *Fertil. Steril* 1988; 49(1): 112-7
- Kuenkel MR, Korth K. Rationale for antegrade sclerotherapy in varicoceles. *Eur Urol* 1995; 27: 13–17
- Kumar R, Dash SC, Thulkar S, et al. Repair of testicular artery injury during microsurgical varicocelectomy. *J Urol* 2003 Feb; 169(2): 615-6 (a)
- Kumar R and Gupta NP. Subinguinal microsurgical varicocelectomy: evaluation of the results. *Urol Int* 2003; 71: 368-72 (b)
- Kuroiwa T, Hasuo K, Yasumori K, et al. Transcatheter embolization of testicular vein for varicocele testis. *Acta Radiol*. 1991 Jul; 32(4):311-4.
- Kursh ED. What is the incidence of varicocele in a fertile population? *Fertil Steril* 1987;48(3):510-11

- Lamirande de E, Gagnon C. Impact of reactive oxygen species on spermatozoa: a balancing act between beneficial and detrimental effects. *Hum Reprod* 1995;10 Suppl 1: 15-21
- Lee JD, Jeng SY, Lee TH. Increased expression of hypoxia-inducible factor-1alpha in the internal spermatic vein of patients with varicocele. *J Urol* 2006 Mar; 175(3 Pt 1):1045-8
- Lee JS, Park HJ, Seo JT. What is the indication of varicocelectomy in men with nonobstructive azoospermia? *Urology* 2007 Feb; 69(2):352-5.
- Lenz S, Thomsen JK, Giwercman A, et al. Ultrasonic texture and volume of testicles in infertile men. *Hum Reprod* 1994; 9:878-81.
- Lesnik G, Nickl S, Kuschnig P, et al. Sonography of the scrotum. *Rofo* 2006 Feb; 178(2):165-79.
- Li H, Dubocq F, Jiang Y, et al. Effect of surgically induced varicocele on testicular blood flow and Sertoli cell function. *Urology* 1999 Jun; 53(6):1258-62.
- Libman J, Jarvi K, Lo K, et al. Beneficial effect of microsurgical varicocelectomy is superior for men with bilateral versus unilateral repair. *J Urol* 2006 Dec; 176(6 Pt 1):2602-5
- Liguori G, Trombetta C, Garaffa G, et al. Color Doppler ultrasound investigation of varicocele. *World J Urol.* 2004 Nov;22(5):378-81
- Lima SS, Castro MP, Costa OF. A new method for the treatment of varicocele. *Andrologia* 1978; 10(2): 103-6.
- Lipshultz LI, Corriere JN. Progressive testicular atrophy in the varicocele patient. *J Urol* 1977 Feb; 117(2): 175-6
- Lue YH, Hikim AP, Swerdloff RS, et al. Single exposure to heat induces stage-specific germ cell apoptosis in rats: role of intratesticular testosterone on stage specificity. *Endocrinology* 1999 Apr; 140(4): 1709-17
- Lue YH, Lasley BL, Laughlin LS, et al. Mild testicular hyperthermia induces profound transitional spermatogenic suppression through increased germ cell apoptosis in adult cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *J Androl* 2002; 23:799-805
- Lund L, Larsen SB. A follow-up study of semen quality and fertility in men with varicocele testis and in control subjects. *Br J Urol* 1998;82:682-6

- Lynch WJ, Badenoch DF and McAnena OJ. Comparison of laparoscopic and open ligation of the testicular vein. *Br J Urol* 1993; 72: 796-8
- MacLeod J. Seminal cytology in the presence of varicocele. *Fertil. Steril* 1965; 16(6): 735-57
- Macomber D, Saunders MB. The spermatozoa count. *N Engl J Med* 1929; 200:981-4
- Madgar I, Weissenberg R, Lunenfeld B, et al. Controlled trial of high spermatic vein ligation for varicocele in infertile men. *Fertil Steril* 1995 Jan; 63(1): 120-4
- Marks JL, McMahon R and Lipschultz LI. Predictive parameters of successful varicocele repair. *J Urol* 1986 Sep; 136(3): 609-12
- Marmar JL, DeBenedictis TJ, Prais D. The management of varicoceles by micro-dissection of the spermatic cord at the external inguinal ring. *Fertil Steril* 1985 Apr; 43(4): 583-8
- Marmar JL, Kim Y. Subinguinal microsurgical varicocelectomy: a technical critique and statistical analysis of semen and pregnancy data. *J Urol* 1994 Oct; 152(4): 1127-32
- Marmar JL, Agarwal A, Prabakaran S, et al. Reassessing the value of varicocelectomy as a treatment for male subfertility with a new meta-analysis. *Fertil Steril* 2007; 88:639-48
- Marmar JL, Benoff S. Varicoceles. *J Urol* 2006 Mar; 175(3 Pt 1):818-9.
- Marsman JW, Schats R. The subclinical varicocele debate. *Hum Reprod.* 1994 Jan; 9(1):1-8
- Marsman JW. Clinical versus subclinical varicocele: venographic findings and improvement of fertility after embolization. *Radiology.* 1985 Jun; 155(3):635-8.
- Marsman JW, Brand R, Schats R, et al. Clinical and subclinical varicocele: a useful distinction? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1995 Jun; 60(2):165-9.
- Matthews GJ, Matthews ED, Goldstein M. Induction of spermatogenesis and achievement of pregnancy after microsurgical varicocelectomy in men with azoospermia and severe oligoasthenospermia. *Fertil Steril* 1998 Jul; 70(1):71-5
- Matkov TG, Zenni M, Sandlow J, et al. Preoperative semen analysis as a predictor of seminal improvement following varicocelectomy. *Fertil Steril* 2001 Jan; 75(1):63-8

- May M, Taymoorian K, Beutner S, et al. Body size and weight as predisposing factors in varicocele. *Scand J Urol Nephrol* 2006; 40(1):45-8. (a)
- May M, Johannsen M, Beutner S, et al. Laparoscopic surgery versus ante-grade scrotal sclerotherapy: Retrospective comparison of two different approaches for varicocele treatment. *Eur Urol* 2006 Feb; 49(2):384-7. (b)
- McClure RD, Hricak H. Scrotal ultrasound in the infertile man: detection of subclinical unilateral and bilateral varicoceles. *J Urol* 1986 Apr;135(4):711-5
- Meacham RB, Townsend RR, Rademacher E, et al. The incidence of varicoceles in the general population when evaluated by physical exam, Gray scale sonography and color Doppler sonography. *J. Urol* 1994 Jun; 151(6): 1535-8
- Metin A, Bulut O, Temizkan M. Relationship between the left spermatic vein diameter measured by ultrasound and palpated varicocele and Doppler ultrasound findings. *Int Urol Nephrol* 1991; 23(1):65-8.
- Mieusset R and Bujan L. Testicular heating and its possible contributions to male infertility: a review. *Int J Androl* 1995 Aug; 18(4): 169-84
- Mihmanli I, Kurugoglu S, Cantasdemir M, et al. Color Doppler ultrasound in subclinical varicocele: an attempt to determine new criteria. *Eur J Ultrasound*. 2000 Sep; 12(1):43-8.
- Moghissi KS, Thomas AJ. Male infertility. *ACOG Tech Bulletin* 1990; 142:1
- Murray RR Jr, Mitchell SE, Kadir S, et al. Comparison of recurrent varicocele anatomy following surgery and percutaneous balloon occlusion. *J Urol* 1986; 135: 286-9.
- Nabi G, Asterlings S, Greene DR, et al. Percutaneous embolization of varicoceles: Outcomes and correlation of semen improvement with pregnancy. *Urology* 2004; 63: 359-63.
- Nadel SN, Hutchins GM, Albertsen PC, et al. Valves of the internal spermatic vein: potential for misdiagnosis of varicocele by venography. *Fertil Steril*. 1984; 41(3):479-81.
- Nagao RR, Plymate SR, Berger RE, et al. Comparison of gonadal function between fertile and infertile men with varicoceles. *Fertil Steril* 1986; 46:930-3.

- Nagler HM, and Zippe CD. Varicocele: current concepts and treatment, in Lipshultz LI, and Howards SS (Eds): *Infertility in the Male*, 2nd ed. St. Louis, Mosby, 1991, pp 313–336
- Nagler HM, Luntz RK, Martinis FG. Varicocele. In: *Infertility In The Male*. Edited by Lipshultz LI and Howards SS, St. Louis: Mosby Year Book, 1997, p. 336-359
- Nagler HM. Varicocele, where, why and, if so, how? *J Urol* 2004 Oct; 172(4): 1239-40
- Namiki H, Nakamura M, Okuyama A et al. Influence of temperature on the function of Sertolli and Leydig cells of human testes. *Fertil Steril* 1987; 47: 475-80
- Nallella KP, Sharma RK, Aziz N, et al. Significance of sperm characteristics in the evaluation of male infertility. *Fertil Steril* 2006; 85: 629-34
- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. *Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems*. London: RCOG Press; 2004 Feb. 216 p.
- Newton R, Schinfeld JS, Schiff I. The effect of varicocelectomy on sperm count, motility, and conception rate. *Fertil Steril*. 1980 Sep; 34(3):250-4.
- Nielsen ME, Zderic S, Freedland SJ, et al. Insight on pathogenesis of varicoceles: relationship of varicocele and body mass index. *Urology* 2006 Aug; 68(2):392-6.
- Nieschlag E, Hertle L, Fishedick A, et al. Update on treatment of varicocele: counselling as effective as occlusion of the vena spermatica. *Hum Repr* 1998 Aug; 13 (8): 2147-50
- Nilsson S, Edvinsson A, Nilsson B. Improvement of semen and pregnancy rate after ligation and division of the internal spermatic vein: fact or fiction? *Br J Urol* 1979 Dec; 51(6):591-6.
- Nishiyama H, Danno S, Kaneko Y et al. Decreased expression of cold-induced RNA-binding proteins (CIRP) in male germ cells at elevated temperature. *Am J Path* 1998; 152: 289-96
- Okuyama A, Fujisue H, Matsui T, et al. Surgical repair of varicocele: effective treatment for subfertile men in a controlled study. *Eur Urol* 1988; 14(4):298-300

- Ombelet W, Bosmans E, Janssen M, et al. Semen parameters in a fertile versus subfertile population: a need for change in the interpretation of semen testing. *Hum Reprod* 1997; 12: 987-93
- Orda R, Sayfan J, Manor H, et al. Diagnosis of varicocele and postoperative evaluation using inguinal ultrasonography. *Ann Surg* 1987; 206:99-101
- Oster J. Varicocele in children and adolescents. An investigation of the incidence among Danish school children. *Scand J Urol Nephrol* 1971;5:27-32
- Padron OF, Brackett NL, Sharma RK, et al. Seminal reactive oxygen species and sperm motility and morphology in men with spinal cord injury. *Fertil Steril* 1997;67(6):1115-20
- Paduch DA, Niedzielski J. Repair versus observation in adolescent varicocele: a prospective study. *J Urol*.1997 Sep; 158(3 Pt 2):1128-32.
- Palomo A. Radical cure of varicocele by a new technique: preliminary report. *J Urol* 1948; 61: 604
- Park JS, Seo JT. Effect of microsurgical varicocelectomy on oligospermic or asthenospermic patients with subclinical varicocele. *Korean J Urol* 2005 Aug; 46(8): 815-18
- Parrott TS and Hewatt L. Ligation of the testicular artery and vein in adolescent varicocele. *J Urol* 1994; 152: 791-3
- Parsch EM, Schill WB, Erlinger C, et al. Semen parameters and conception rates after surgical treatment and sclerotherapy of varicocele. *Andrologia* 1990; 22(3):275-8
- Pasqualotto FF, Sobreiro BP, Hallak J, et al. Induction of spermatogenesis in azoospermic men after varicocelectomy repair: an update. *Fertil Steril* 2006 Mar; 85(3):635-9.
- Pasqualotto FF, Lucon AM, de Goes PM, et al. Testicular growth, sperm concentration, percent motility, and pregnancy outcome after varicocelectomy based on testicular histology. *Fertil Steril* 2005; 83:362-6.
- Paz A, Melloul M. Comparison of radionuclide scrotal blood-pool index versus gonadal venography in the diagnosis of varicocele. *J Nucl Med*. 1998 Jun; 39(6):1069-74.
- Petros JA, Andriole GL, Middleton WD, et al. Correlation of testicular color Doppler ultrasonography, physical examination and venography in

- the detection of left varicoceles in men with infertility. *J Urol*. 1991;145(4):785-8.
- Pieri S, Agresti P, Fiocca G, et al. Phlebographic classification of anatomic variants in the right internal spermatic vein confluence. *Radiol Med (Torino)* 2006; 111: 551-61.
- Pierik FH, Dohle GR, van Muiswinkel JM, et al. Is routine scrotal ultrasound advantageous in infertile men? *J Urol*. 1999 Nov; 162(5):1618-20.
- Pierik FH, Vreeburg JT, Stijnen T, et al. Improvement of sperm count and motility after ligation of varicoceles detected with colour Doppler ultrasonography. *Int J Androl* 1998; 21(5): 256-60
- Pinto KJ, Kroovand RL, Jarow JP. Varicocele related testicular atrophy and its predictive effect upon fertility. *J Urol* 1994 Aug; 152(2 Pt 2):788-90
- Podkamenev VV, Stalmakhovich VN, Urkov PS, et al. Laparoscopic surgery for pediatric varicoceles: randomized controlled trial. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 727-9
- Practice Committee of the ASRM. Report on varicocele and infertility. *Fertil Steril* 2006;86 (Suppl 5):S93-5.
- Pryor JL and Howards SS. Varicocele. *Urol Clin North Am* 1987 Aug; 14(3): 499-513
- Ramasamy R, Schlegel PN. Microsurgical inguinal varicocelectomy with and without testicular delivery. *Urology* 2006; 68:1323-6
- Resim S, Cek M, Fazlioğlu A, et al. Echo-colour doppler ultrasonography in the diagnosis of varicocele. *Int Urol Nephrol*. 1999; 31(3):371-82.
- Riccabona M, Oswald J, Koen M, et al. Optimizing the operative treatment of boys with varicocele: sequential comparison of 4 techniques. *J Urol* 2003; 169: 666-8
- Rifkin MD, Foy PM, Kurtz AB, et al. The role of diagnostic ultrasonography in varicocele evaluation. *J Ultrasound Med* 1983; 2:271-5.
- Rodriguez-Rigau LJ, Smith KD, Steinberger E. Relationship of varicocele to sperm output and fertility of male partners in infertile couples. *J Urol* 1978 Dec; 120(6):691-4
- Roy CR 2nd, Wilson T, Raife M, et al. Varicocele as the presenting sign of an abdominal mass. *J Urol*. 1989 Mar; 141(3):597-9.

- Ross JA, Watson NE Jr, Jarow JP. The effect of varicoceles on testicular blood flow in man. *Urology* 1994; 44:535-9
- Sakamoto H, Ogawa Y, Yoshida H. Relationship between testicular volume and testicular function: comparison of the Prader orchidometric and ultrasonographic measurements in patients with infertility. *Asian J Androl* 2008;10:319-24
- Sakamoto H, Ogawa Y, Yoshida H. Relationship between testicular volume and varicocele in patients with infertility. *Urology* 2008; 71:104-9.
- Sakamoto H, Katsuyuki S, Ogawa Y, et al. Effects of varicocele repair in adults on ultrasonographically determined testicular volume and on semen profile. *Urology* 2008; 71:485-9.
- Saleh R, Agarwal A, Sharma RK, et al. Evaluation of nuclear DNA damage in spermatozoa from infertile men with varicocele. *Fertil Steril* 2003 Dec; 80(6): 1431-6
- Sarteschi LM, Paoli R, Bianchini M, et al. Lo studio del varicocele con ecocolor Doppler. *G Ital Ultrasonol* 1993; 4: 43
- Sautter T, Sulser T, Suter S, et al. Treatment of varicocele: a prospective randomized comparison of laparoscopy versus antegrade sclerotherapy. *Eur Urol* 2002; 41: 398-400
- Sayfan J, Adam YG, Soffer Y. A new entity in varicocele subfertility: the "cremasteric reflux." *Ferti Steril* 1980; 33:88=90
- Sayfan J, Adam YG. Varicocele subfertility and venous pressure in the left internal spermatic vein. *Fertil Steril* 1978 Mar; 29(3): 366-7
- Sayfan J, Siplovich L, Koltun L, et al. Varicocele treatment in pubertal boys prevents testicular growth arrest. *J Urol* 1997; 157: 1456-7.
- Sayfan J, Soffer Y, Manor H, et al. Varicocele in youth: a therapeutic dilemma. *Ann Surg* 1988; 207: 223-7
- Scaramuzza A, Tavana R, Marchi A. Varicoceles in young soccer players. *Lancet* 1996;348:1180-1
- Schatte EC, Hirshberg SJ, Fallick ML, et al. Varicocelectomy improves sperm strict morphology and motility. *J Urol* 1998; 160(4):1338-40
- Scherr D, Goldstein M. Comparison of bilateral versus unilateral varicocelectomy in men with palpable bilateral varicoceles. *J Urol* 1999 Jul; 162(1): 85-88

- Schiff J, Kelly C, Goldstein M, et al. Managing varicoceles in children: results with microsurgical varicocelectomy. *BJU Int* 2005; 95: 399-402
- Schiff JD, Li PS, Goldstein M. Correlation of ultrasound-measured venous size and reversal of flow with Valsalva with improvement in semen-analysis parameters after varicocelectomy *Fertil Steril* 2006; 86:250-2.
- Schlegel PN, Goldstein M. Anatomical approach to varicocelectomy. *Semin Urol* 1992; 10: 242-7
- Schlegel PN. Is assisted reproduction the optimal treatment for varicocele-associated infertility? a cost-effectiveness analysis. *Urology* 1997 Jan; 49(1): 83-90
- Schlegel PN, Kaufmann J. Role of varicocelectomy in men with nonobstructive azoospermia. *Fertil Steril* 2004 Jun; 81(6): 1585-8
- Schlesinger MH, Willets IF, Nagler HM. Treatment outcome after varicocelectomy. *Urol Clin North Am* 1994 Aug; 21(3):517-29
- Schoor RA, Elhanbly SM, Niederberger C. The pathophysiology of varicocele-associated male infertility. *Current Urology Reports* 2001; 2: 432-36
- Schwentner C, Oswald J, Lunacek A, et al. Optimizing the outcome of microsurgical subinguinal varicocelectomy using isosulfan blue: a prospective randomized trial. *J Urol* 2006 Mar;175(3 Pt 1):1049-52
- Seftel AD, Rutchik SD, Chen H, et al. Effects of subinguinal varicocele ligation on sperm concentration, motility and Kruger morphology. *J Urol* 1997 Nov; 158(5): 1800-03
- Seo JT, Kim KT, Moon MH, et al. The significance of microsurgical varicocelectomy in the treatment of subclinical varicocele. *Fertil Steril*. 2009 Feb 25. [Epub ahead of print]
- Shafik A, Moftah A, Olfat S, et al. Testicular veins: anatomy and role in varicoceles and other pathologic conditions. *Urology* 1990; 35: 175-82.
- Sharlip ID, Jarow JP, Belker AM, et al. Best practice policies for male infertility. *Fertil Steril* 2002; 77:873.
- Shindel AW, Yan Y, Naughton CK. Does the number and size of veins ligated at left-sided microsurgical subinguinal varicocelectomy affect semen analysis outcomes? *Urology* 2007;69(6):1176-80

- Shiraishi K, Takihara H, Naito K. Testicular volume, scrotal temperature, and oxidative stress in fertile men with left varicocele. *Fertil Steril* 2009 Apr;91(4 Suppl):1388-91.
- Sigman M, Jarow JP. Ipsilateral testicular hypotrophy is associated with decreased sperm counts in infertile men with varicoceles. *J Urol* 1997; 158:605-7.
- Sigmund G, Gall H, Bahren W. Stop-type and shunt-type varicoceles: venographic findings. *Radiology* 1987;163(1):105-10
- Silber SJ. Microsurgical aspects of varicocele. *Fertil Steril* 1979 Feb; 31(2): 230-2
- Simsek F, Törkeri L, Cevik I, et al. Role of apoptosis in testicular damage caused by varicocele. *Arch Esp Urol* 1998; 51(9): 947-50
- Sinha-Hikim AP and Swerdloff RS. Temporal and stage-specific changes in spermatogenesis of rat after gonadotropin deprivation by a potent gonadotropin-releasing hormone antagonist treatment. *Endocrinology* 1993 Nov;133(5):2161-70
- Skoog SJ, Roberts KP, Goldstein M, et al. The adolescent varicocele: what's new with an old problem in young patients? *Pediatrics* 1997 Jul; 100(1): 112-21
- Smith R, Kaune H, Parodi D, et al. Increased sperm DNA damage in patients with varicocele: relationship with seminal oxidative stress. *Hum Reprod.* 2006 Apr; 21(4):986-93.
- Sofikitis N, Miyagawa I. Bilateral effect of unilateral varicocele on testicular metabolism in the rabbit. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1994 Jul-Aug; 39(4):239-47
- Sofikitis NV, Miyagawa I, Incze P, et al. Detrimental effect of left varicocele on the reproductive capacity of the early haploid male gamete. *J Urol* 1996 Jul;156(1):267-70
- Sofikitis N, Miyagawa I. Effects of surgical repair of experimental left varicocele on testicular temperature, spermatogenesis, endocrine function, and fertility in rabbits. *Arch Androl* 29:163-75
- Sofikitis N, Dritsas K, Miyagawa I, et al. Anatomical characteristics of the left testicular venous system in man. *Arch Androl* 1993; 30:79-85.
- Stassen CM, Weil EH, Janevski BK. Left renal vein compression syndrome ("nutcracker phenomenon"). *Rofu* 1989 Jun; 150(6):708-10.

- Steckel J, Dicker AP, Goldstein M. Relationship between varicocele size and response to varicocelectomy. *J Urol* 1993 Apr; 149(4):769-71
- Su LM, Goldstein M, Schlegel PN. The effect of varicocelectomy on serum testosterone levels in infertile men with varicocele. *J Urol* 1995 Nov;154(5):1752-5
- Sun N, Cheung TT, Khong PL, et al. Varicocele: laparoscopic clipping and color Doppler follow-up. *J Pediatr Surg* 2001 Nov; 36(11): 1704-7
- Szabo R and Kessler R. Hydrocele following internal spermatic vein ligation: a retrospective study and review of the literature. *J Urol* 1984 Nov; 132(5): 924-5
- Takada T, Kitamura M, Matsumiya K, et al. Infrared thermometry for rapid, noninvasive detection of reflux of spermatic vein in varicocele. *J Urol* 1996 Nov; 156(5): 1652-4
- Takahara H, Cosentino MJ, Sakatoku J, et al. Significance of testicular size measurement in andrology. II. Correlation of testicular size with testicular function. *J Urol* 1987; 137:416-9.
- Tan HL, Tecson B, Ee MZ, et al. Lymphatic sparing, laparoscopic varicocelectomy: a new surgical technique. *Pediatr Surg Int* 2004; 20: 797-8
- Tanrikut C, Goldstein M. Varicocele: size does matter. *J Urol* 2006 Nov; 176(5):1912-3.
- Tarhan S, Gümüş B, Gündüz I, et al. Effect of varicocele on testicular artery blood flow in men-color Doppler investigation. *Scand J Urol Nephrol* 2003; 37(1): 38-42
- Tasci AI, Resim S, Caskurlu T, et al. Color Doppler ultrasonography and spectral analysis of venous flow in diagnosis of varicocele. *Eur Urol* 2001; 39: 316-21
- Tauber R, Johnsen N. Antegrade scrotal sclerotherapy for the treatment of varicocele: technique and late results. *J Urol* 1994; 151: 386-90
- Templeton A. Varicocele and infertility. *Lancet*. 2003 May 31;361(9372):1838-9
- Thomas JC, Elder JS. Testicular growth arrest and adolescent varicocele: does varicocele size make a difference. *J Urol* 2002 Oct;168(4 Pt 2):1689-91

- Tilki D, Kilic E, Tauber R, et al. The complex structure of the smooth muscle layer of spermatic veins and its potential role in the development of varicocele testis. *Eur Urol*. 2007 May; 51(5):1402-9
- Tinga DJ, Jager S, Bruijnen CL, et al. Factors related to semen improvement and fertility after varicocele operation. *Fertil Steril* 1984 Mar; 41(3): 404-10
- Trombetta C, Liguori G, Bucci S, et al. Percutaneous treatment of varicocele. *Urol Int* 2003;70:113-8
- Trum JW, Gubler FM, Laan R, et al. The value of palpation, varicoscreen contact thermography and colour Doppler ultrasound in the diagnosis of varicocele. *Hum Reprod* 1996;11:1232-5.
- Trussell JC, Haas GP, Wojtowycz A, et al. High prevalence of bilateral varicoceles confirmed with ultrasonography. *Int Urol Nephrol* 2003; 35(1):115-18
- Tulloch WS. A consideration of sterility factors in the light of subsequent pregnancies: subfertility in the male. *Trans Edinburgh Obstet Soc* 1952; 59: 29-30
- Tulloch WS. Varicocele in subfertility: results of treatment. *Br Med J* 1955 Aug 6;2(4935): 356-8
- Turek PJ. Male infertility redefined-back to the basics. *J Urol* 1996 May;155(5):1643
- Turner TT, Lopez TJ. Testicular blood flow in peripubertal and older rats with unilateral experimental varicocele and investigation into the mechanism of the bilateral response to the unilateral lesion. *J Urol*. 1990 Oct; 144(4):1018-21.
- Uygur MC, Arik AI, Erol D, et al. Quantitative evaluation of biopsy gun testis needle biopsy. Correlation between biopsy score of varicocele-bearing testis and sperm count. *J Reprod Med* 1999; 44:445-9
- Uehling DT. Fertility in men with varicocele. *Int J Fert* 1968; 13:58-60
- Unal D, Yeni E, Verit A, et al. Clomiphene citrate versus varicocelectomy in treatment of subclinical varicocele: a prospective randomized study. *Int J Urol*. 2001 May;8(5):227-30
- Ulker V, Garibyan H, and Kurth KH. Comparison of inguinal and laparoscopic approaches in the treatment of varicocele. *Int Urol Nephrol* 1997; 29: 71-7

- Van Waart J, Kruger TF, Lombard CJ, et al. Predictive value of normal sperm morphology in intrauterine insemination (IUI): a structured literature review. *Hum Reprod Update* 2001; 7(5): 495-500
- Varma MK, Ho VB, Haggerty M, et al. MR venography as a diagnostic tool in the assessment of recurrent varicocele in an adolescent. *Pediatr Radiol* 1998; 28:636-7.
- Vazquez-Levin MH, Friedmann P, Goldberg SI, et al. Response of routine semen analysis and critical assessment of sperm morphology by Kruger classification to therapeutic varicocelectomy. *J Urol* 1997 Nov; 158(5): 1804-7
- Vermeulen A, Vandeweghe M, Deslypere JP. Prognosis of subfertility in men with corrected or uncorrected varicocele. *J Androl* 1986; 7(3):147-55
- von Heijne A. Recurrent varicocele. Demonstration by 3D phase-contrast MR angiography. *Acta Radiol.* 1997 Nov; 38(6):1020-2.
- Watanabe M, Nagai A, Kusumi N, et al. Minimal invasiveness and effectiveness of subinguinal microscopic varicocelectomy: a comparative study with retroperitoneal high and laparoscopic approaches. *Int J Urol* 2005; 12: 892-8
- Wheatley JK, Fajman WA, Witten FR. Clinical experience with the radioisotope varicocele scan as a screening method for the detection of subclinical varicoceles. *J Urol* 1982 Jul; 128(1):57-9.
- Wishahi MM. Detailed anatomy of the internal spermatic vein and the ovarian vein. Human cadaver study and operative spermatic venography: clinical aspects. *J Urol* 1991; 145:780-4.
- Wishahi MM. Anatomy of the venous drainage of the human testis: testicular vein cast, microdissection and radiographic demonstration. A new anatomical concept. *Eur Urol* 1991; 20:154-60.
- Witt MA, Lipshultz LI. Varicocele: a progressive or static lesion? *Urology* 1993; 42(5): 541-3
- Wolverson M, Houttuin E, Heiberg E, et al. High-resolution real-time sonography of scrotal varicocele. *AJR Am J Roentgenol* 1983; 141:775-9.
- World Health Organization. Laboratory manual for the examination of human semen and semen-cervical mucus interaction. *Ann Ist Super Sanita* 2001; 37(1):I-XII, 1-123

- World Health Organization. The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. *Fertil Steril* 1992; 57:1289-3
- Wright EJ, Young GR, Goldstein M. Reduction in testicular temperature after varicocelectomy in infertile men. *Urology* 1997; 50:257-9
- Xu WD, Liu M, Luan ZY, et al. Value of color Doppler flow imaging in the diagnosis of subclinical varicocele. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2005 Nov;11(11):815-7
- Yamamoto M, Hibi H, Hirata Y, et al. Effect of varicocelectomy on sperm parameters and pregnancy rate in patients with subclinical varicocele: a randomized prospective controlled study. *J Urol* 1996 May; 155(5): 1636-8
- Yarborough MA, Burns JR, Keller FS. Incidence and clinical significance of subclinical scrotal varicoceles. *J Urol.* 1989 Jun; 141(6):1372-4.
- Zheng YQ, Gao X, Li ZJ, Yu YL, Zhang ZG, Li W. Efficacy of bilateral and left varicocelectomy in infertile men with left clinical and right subclinical varicoceles: a comparative study. *Urology* 2009 Jun;73(6):1236-40
- Zini A, Buckspan M, Berardinucci D, et al. The influence of clinical and subclinical varicocele on testicular volume. *Fertil Steril.* 1997; 68(4):671-4
- Zini A, Buckspan M, Berardinucci D, et al. Loss of left testicular volume in men with clinical left varicocele: correlation with grade of varicocele. *Arch Androl* 1998; 41(1):37-41
- Zini A, Boman J, Jarvi K, et al. Varicocelectomy for infertile couples with advanced paternal age. *Urology* 2008; 72:109-13
- Zini A, Fischer A, Bellack D, et al. Technical modification of microsurgical varicocelectomy can reduce operating time. *Urology* 2006 Apr;67(4):803-6
- Zini A, Boman JM. Varicocele: red flag or red herring? *Semin Reprod Med.* 2009 Mar; 27(2):171-8.
- Zorgniotti AW and MacLeod J. Studies in temperature, human semen quality, and varicocele. *Fertil Steril* 1973 Nov; 24(11): 854-63
- Zucchi A, Mearini L, Mearini E, et al. Varicocele and fertility: relationship between testicular volume and seminal parameters before and after treatment. *J Androl* 2006 Jul-Aug;27(4):548-51

Zumrutbas AE, Resorlu B, Yesil M, et al. Is the presence of venous reflux really significant in the diagnosis of varicocele? *Int Urol Nephrol* 2008; 40(4):983-7.

No authors listed. Comparison among different methods for the diagnosis of varicocele. World Health Organization. *Fertil Steril* 1985 Apr;43(4):575-82

The Male Infertility Best Practice policy Committee of the American Urological Association and The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Report on varicocele and infertility. *Fertil Steril* 2004; Vol 82 (Suppl 1): 142-5