



ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΕΠΠΕΔΩΝ ΤΗΣ ΙΝΧΙΜΠΙΝΗΣ Β ΣΤΟΝ ΟΡΟ ΕΦΗΒΩΝ
ΜΕ ΚΙΡΣΟΚΗΛΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΣΗΜΑΣΙΑΣ ΑΥΤΗΣ ΩΣ
ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ**

ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ Γ. ΜΠΛΕΥΡΑΚΗΣ

Χειρουργός Παιδων - Εντατικολόγος

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2015

Ημερομηνία έγκρισης διδακτορικής διατριβής: 29/06/2009

Τα μέλη της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Ε. Χρυσός, Αναπλ. Καθηγητής Γενικής Χειρουργικής Παν/μίου Κρήτης

Ο. Ζώρας, Καθηγητής Χειρουργικής Ογκολογίας Παν/μίου Κρήτης

Μ. Ραϊσάκη, Επικ. Καθηγήτρια Ακτινολογίας Παν/μίου Κρήτης

Τα μέλη της Επταμελούς Επιτροπής:

- i. Ε. Δημητρίου, Αναπλ. Καθηγήτρια Παιδιατρικής Αιματολογίας – Ογκολογίας
- ii. Ο. Ζώρας, Καθηγητής Χειρουργικής Ογκολογίας
- iii. Χ. Μαμουλάκης, Επικ. Καθηγητής Ουρολογίας
- iv. Γ. Μπριασούλης, Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας Παίδων
- v. Μ. Ραϊσάκη, Επικ. Καθηγήτρια Ακτινολογίας
- vi. Γ. Χαλκιαδάκης, Καθηγητής Γενικής Χειρουργικής
- vii. Ε. Χρυσός, Αναπλ. Καθηγητής Γενικής Χειρουργικής

στους γονείς μου, που μου έδωσαν τα εφόδια

στη γυναίκα μου, που με στήριξε

στους γιούς μου, Γιώργο και Μανόλη, που μου δίνουν
αισιοδοξία και χαρά

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

SUMMARY

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή.....	1
2. Εμβρυολογία του όρχεος και ανάπτυξη του φλεβικού δικτύου.....	3
3. Ανατομία του γεννητικού συστήματος.....	6
3.1. Ανατομία όρχεος.....	6
3.2. Ανατομία επιδιδυμίδας.....	8
3.3. Προσαρτήματα του ορχέος και της επιδιδυμίδας.....	9
3.4. Αιμάτωση του όρχεος.....	10
3.5. Φλεβική αποχέτευση του όρχεος.....	10
3.6. Λεμφαγγεία και νεύρωση του όρχεος.....	11
4. Φυσιολογία του αναπαραγωγικού συστήματος του αρρένου.....	12
4.1. Άξονας υποθάλαμος - υπόφυση – γónαδες.....	12
5. Σπερματογένεση.....	14
6. Ινχιμπίνη Β.....	16
7. Κύτταρα Sertoli.....	20
8. Κιρσοκήλη.....	22
8.1. Ιστορική Αναδρομή.....	22
8.2. Επιδημιολογία.....	24

8.3. Παθοφυσιολογία της κισσοκήλης.....	26
8.3.1. Θεωρίες.....	26
8.3.2. Κισσοκήλη και αιμάτωση του όρχεος.....	31
8.3.3. Χαρακτηριστικά του φλεβικού δικτύου του όρχεος και κισσοκήλη....	34
8.3.4. Αντισπερματικά αντισώματα και κισσοκήλη.....	36
8.3.5. Ιστολογικές μεταβολές.....	37
8.4. Ταξινόμηση και κλινική διάγνωση της κισσοκήλης.....	38
8.5. Ετερόπλευρη κισσοκήλη.....	40
8.6. Επίδραση της κισσοκήλης αμφοτερόπλευρα.....	41
8.7. Κισσοκήλη και όγκος του όρχεος.....	43
8.8. Κισσοκήλη και υπογονιμότητα.....	45
8.9. Κισσοκήλη και ενδοκρινολογία.....	48
8.10.Απεικονιστικές εξετάσεις στην διάγνωση της κισσοκήλης.....	50
8.10.1. Υπερηχογράφημα οσχέου.....	52
8.11.Ενδείξεις χειρουργικής αντιμετώπισης.....	58
8.12.Θεραπεία της κισσοκήλης.....	59
8.12.1. Χειρουργική Θεραπεία.....	61
8.12.2 Μη Χειρουργική Θεραπεία.....	63

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A. Υπάρχουσα Γνώση.....	65
A.1. Παθοφυσιολογία της κίρσοκής.....	65
A.2. Κίρσοκήλη στην εφηβική ηλικία.....	66
A.3. Ο ρόλος της ινχιμίνης Β στη σπερματογένεση.....	67
A.4. Η σημασία της ινχιμίνης Β στην κίρσοκήλη.....	68
B. Η Σπουδαιότητα της έρευνας.....	69
Γ. Σκοπός του Ερευνητικού Πρωτοκόλλου.....	69
Γ.1. Κύριος σκοπός.....	69
Γ.2. Συμπληρωματικοί σκοποί.....	70
Δ. Πειραματικός σχεδιασμός και μεθοδολογία.....	70
Δ.1. Συλλογή υλικού.....	70
Δ.2. Συμπληρωματική εκτέλεση GnRH test.....	71
Δ.3. Μέτρηση επιπέδων ινχιμίνης Β.....	71
Δ.4. Χειρουργική αποκατάσταση.....	71
Δ.5. Ανάλυση αποτελεσμάτων.....	71
Δ.6. Μέτρηση ορμονών.....	72
Δ.7. Μέτρηση του όγκου των όρχεων.....	72
E. Στατιστική ανάλυση.....	73
ΣΤ. Αποτελέσματα.....	73
H. Συζήτηση.....	94
Θ. Συμπεράσματα.....	100
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	102

SUMMARY

Purpose: Varicocele represents a frequent cause of male infertility. Early identification and treatment of varicocele during adolescence may reduce the risk of infertility. The relationship of varicocele and its effect on semen quality and healthy male reproduction has been investigated. However obtainment of semen samples in adolescents is a sensitive topic. Alternatively blood samples are easier to obtain compared to ejaculates. Therefore, serum biomarkers of spermatogenesis are of major interest for population studies. Inhibins are glycoproteins predominantly produced in the gonads. Inhibin B, composed of α and β subunits, is the physiologically relevant form on inhibin in males. Both subunits are produced by Sertoli cells, regulated by FSH and unidentified factors related to germ cells. The aim of this study was to evaluate hormonal parameters in a group of adolescents with varicocele in order to identify prognostic factors for testicular damage.

Patients and Methods: Twenty adolescents at Taner stage 4-5 with left varicocele were studied and compared with a control group of twenty healthy adolescents. All patients underwent ultrasonographic testicular volumetry as well as hormonal evaluation of inhibin B, testosterone, baseline and gonadotropin-releasing hormone, follicle-stimulating hormone as well as luteinizing hormone. Statistical analysis was performed using Mann - Whitney U test with p value $< 0,05$ taken as statistical significant. The same tests of endocrine function and testicular volume were repeated 6 months surgery following. Statistical analysis was performed using the Wilcoxon signed rank test with p value $< 0,05$ taken as statistical significant.

Results: Patients with varicocele showed reduced levels of inhibin B compared to controls and a significant reduction in the testicular volume on the affected side. The response of luteinizing hormone to gonadotropin-releasing hormone stimulation was significantly higher in the varicocele group compared to the control group. No statistically significant differences in basal FSH, LH, testosterone and the maximal response of FSH were identified between subjects with varicocele group and the control group. Furthermore a significant inverse relationship of inhibin B compared to follicle-stimulating hormone was noted.

Inhibin B levels were significantly higher following surgery in the same population. The left testis volume showed a significant increase 6 months postoperatively. Baseline FSH levels were significantly higher after surgery compared to preoperative levels. No statistically significant differences in basal LH, testosterone and the maximal response of LH were found between subjects with varicocele before and after surgery. A postoperative decrease of luteinizing hormone maximal serum levels following gonadotropin releasing hormone stimulation was noted but it was not statistically significant. Furthermore inhibin B levels in varicocele patients after surgery positively correlated with bilateral testicular volume and the correlation coefficient of inhibin B compared with baseline FSH was negative and statistical significant.

Conclusion: In the light of these findings inhibin B might be a useful diagnostic marker of testicular damage caused by varicocele in adolescents. Inhibin B values could assist in the selection of adolescents for surgical treatment in order to prevent future infertility problems in these subset of patients.

All of these observations suggest that the deterioration of the testicular function in adolescents with varicocele is a progressive phenomenon that requires extensive work up follow up to indentify early signs of testicular dysfunction. Early identification and treatment of varicocele during adolescence may prevent further testicular damage and reduce the risk of infertility.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Παρά το γεγονός ότι η κισσοκήλη ήταν γνωστή από τα ρωμαϊκά χρόνια ως "...φλέβες που έχουν διαταθεί και περιπλακεί γύρω από τον όρχι, ο οποίος και γίνεται μικρότερος από τον αντίστοιχό του...",¹ μόνο με την έλευση του 20^{ου} αιώνα και συγκεκριμένα το 1952 προτάθηκε ως πιθανή η σχέση της κισσοκήλης με διαταραχές στη γονιμότητα του άνδρα.²

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. 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. Παρολαυτά η κισσοκήλη είναι ο πιο συχνός παράγοντας ανδρικής υπογονιμότητας και η χειρουργική αποκατάστασή της η πιο συχνά πραγματοποιούμενη επέμβαση για ανδρική υπογονιμότητα. Μελέτες σε ανθρώπους και ζώα έχουν δείξει ότι προκαλεί μία προϊούσα έκπτωση στη λειτουργία των όρχεων, τόσο στην εξωκρινή (σπερματογένεση), όσο και στην ενδοκρινή (στεροειδογένεση). Η αποδεδειγμένη στο παρελθόν γονιμότητα του ασθενούς δεν προοιωνίζει οπωσδήποτε και αντοχή στη βλαπτική επίδραση της κισσοκήλης, αντιθέτως, εάν δεν αντιμετωπιστεί είναι πιθανή η προοδευτική πτώση στην ποιότητα του σπέρματος.³⁻⁵ Μεγάλες κισσοκήλες συνδυάζονται με μεγαλύτερη δυσλειτουργία στον όρχι και η

αντιμετώπισή τους επιφέρει μεγαλύτερη βελτίωση στις παραμέτρους του σπέρματος.⁶ Ωστόσο το ζητούμενο είναι η επίτευξη εγκυμοσύνης στο υπογόνιμο ζευγάρι, και όχι η μορφολογική και βιοχημική βελτίωση του σπέρματος, γεγονότα τα οποία παραμένουν ακόμη υπό έρευνα⁷.

Η κισσοκήλη αποτελεί σπάνια παθολογική οντότητα πριν την ηλικία των δέκα ετών. Η επίπτωσή της αυξάνει με την πρόοδο της εφηβείας, φτάνοντας το 15-20% στην ηλικία των 15 ετών.

Υπάρχουν ερευνητές που προτείνουν τη διόρθωση της κισσοκήλης στην εφηβική ηλικία, καθώς το 30% των ανδρών που αντιμετωπίζονται για υπογονιμότητα πάσχουν από κισσοκήλη. Παρόλα αυτά, μόνο το 15-20% των ανδρών με κισσοκήλη θα οδηγηθούν σε υπογονιμότητα, γεγονός που υποδηλώνει ότι η πλειοψηφία των παιδιών με κισσοκήλη δε θα αντιμετωπίσουν πρόβλημα υπογονιμότητας στο μέλλον⁸.

Οι σχετιζόμενες με την κισσοκήλη ιστοπαθολογικές βλάβες του όρχεος φαίνεται να ξεκινούν σε πρώιμο στάδιο της εφηβείας και εγκαθίστανται προοδευτικά με την ενηλικίωση του εφήβου. Παρατηρήθηκαν αλλαγές στο σωληναριακό επιθήλιο, διάμεσο ιστό και αιμοφόρα αγγεία σε βιοψίες όρχεων που ελήφθησαν από εφήβους με κισσοκήλη, καθώς και βλάβες των κυττάρων Leydig. Οι φλέβες αυτές είναι παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται και στον ενήλικα όρχι με κισσοκήλη, αλλά σε μικρότερο βαθμό και περιλαμβάνουν το σύστοιχο με τη βλάβη όρχι⁹. Η προοδευτική εξέλιξη της βλάβης που προκαλεί στον όρχι η κισσοκήλη οδήγησε ορισμένους ερευνητές να προτείνουν την πρώιμη διόρθωσή της στην παιδική-προεφηβική ηλικία, σκοπεύοντας στην πρόληψη της μελλοντικής σε σχέση με την κισσοκήλη υπογονιμότητας.

Η διερεύνηση της ανδρικής υπογονιμότητας αποτελεί ταχέως εξελισσόμενο πεδίο της ιατρικής έρευνας, ιδιαίτερα κατά την τελευταία πενταετία. Η ινχιμπίνη Β (inhibin B) συγκέντρωσε το ενδιαφέρον αρκετών ερευνητικών ομάδων. Πρόκειται για πρωτεϊνική ορμόνη η οποία παράγεται στον όρχι, σχεδόν αποκλειστά από τα κύτταρα Sertoli και θεωρείται σημαντικός δείκτης της λειτουργικότητάς τους. Ρυθμίζει την έκκριση της FSH μέσω ενός μηχανισμού αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης. Τα επίπεδα της στο πλάσμα είναι ευθέως ανάλογα του όγκου των όρχεων και του

αριθμού των σπερματοζωαρίων, ενώ θεωρείται ως ο καλύτερος προγνωστικός δείκτης της ανεύρεσης ή μη σπερματοζωαρίων κατά την βιοψία όρχεων.

Η αναγνώριση της ινχιμπίνης Β ως τον πιο ευαίσθητο ενδοκρινολογικό δείκτη της σπερματογένεσης και λειτουργίας των κυττάρων Sertoli και η αποκλειστική παραγωγή του από τον όρχι, ενθαρρύνουν τη χρήση της ινχιμπίνης Β στην αξιολόγηση της ορχικής βλάβης των εφήβων με κισσοκήλη και αφήνουν ελπιδοφόρα μηνύματα για τη σημασία της πρωτεΐνης αυτής ως δείκτη μελλοντικής υπογονιμότητας σε αυτήν την κατηγορία ασθενών.

2. ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΟΡΧΕΟΣ ΚΑΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΟΥ ΦΛΕΒΙΚΟΥ ΔΙΚΤΥΟΥ

Οι όρχεις μετά το σχηματισμό τους κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη, βρίσκονται στο οπίσθιο κοιλιακό τοίχωμα στο ύψος της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, εκατέρωθεν αυτής. Στη θέση αυτή παραμένουν έως το δεύτερο μήνα της διάπλασης, οπότε ξεκινάει η κάθοδος τους προς τη μείζονα πύελο, έως την έσω επιφάνεια του πρόσθιου κοιλιακού τοιχώματος. Κατά τον 6^ο-7^ο εμβρυϊκό μήνα, προωθώντας τις στιβάδες του πρόσθιου κοιλιακού τοιχώματος, εγκαθίστανται σε ένα θύλακο του δέρματος που ονομάζεται όσχεο.

Το χαρακτηριζόμενο από αμφοτερόπλευρη συμμετρία σύστημα των κυρίων φλεβών, που αναπτύσσεται την 3^η και την 4^η εβδομάδα για να αποχετεύει την κεφαλή, το λαιμό και το τοίχωμα του σώματος αρχικώς αποτελείται από τις διφυείς οπίσθιες (κάτω) και πρόσθιες (άνω) κύριες φλέβες οι οποίες συνενώνονται πλησίον της καρδιάς για να σχηματίσουν τις βραχείες κοινές κύριες φλέβες που εκβάλλουν στα κέρατα του φλεβώδους κόλπου. Οι οπίσθιες κύριες φλέβες συμπληρώνονται και αργότερα αντικαθίστανται κατά μεγάλο μέρος από επιπρόσθετα ζεύγη φλεβών:

α) τις υποκύριες φλέβες, οι οποίες απάγουν αίμα κυρίως από τους νεφρούς και τις γονάδες,

β) τις ιεροκύριες φλέβες, που απάγουν το αίμα των κάτω άκρων και

γ) τις υπερκύριες φλέβες που απάγουν αίμα από το σωματικό τοίχωμα διαμέσου των μεσοπλευρίων φλεβών, αναλαμβάνοντας έτσι αυτή τη λειτουργία από τις οπίσθιες κύριες φλέβες.¹⁰

Ο σχηματισμός του συστήματος των κοίλων φλεβών χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση αναστομώνσεων μεταξύ της (Αρ) και της (Δε) πλευράς με τρόπο ώστε το αίμα της (Αρ) πλευράς να διοχετεύεται στη (Δε) πλευρά. Η αναστόμωση μεταξύ των προσθίων κυρίων φλεβών εξελίσσεται στην (Αρ) βραχιονοκεφαλική φλέβα. Το μέγιστο μέρος του αίματος από την (Αρ) πλευρά της κεφαλής και το (Αρ) άνω άκρο διοχετεύεται τότε στη (Δε) πλευρά. Η άνω κοίλη φλέβα σχηματίζεται από τη (Δε) κοινή κύρια φλέβα και το εγγύς τμήμα της (Δε) πρόσθιας κύριας φλέβας.

Οι εμβρυολογικές διεργασίες που οδηγούν στο σχηματισμό της κάτω κοίλης φλέβας αφορούν τρία ζεύγη φλεβών: τις οπίσθιες κύριες, τις υποκύριες και τις υπερκύριες φλέβες.¹¹ Οι οπίσθιες κύριες φλέβες (από όπου σχηματίζονται οι λαγόνιες φλέβες), αποτελούν το αρχικό σύστημα διαμέσου του οποίου απάγεται το ουραίο μισό του σώματος. Αυτές πορεύονται εμπροσθεν των ουρητήρων. Λίγο αργότερα εμφανίζεται το ζεύγος των υποκυρίων φλεβών, σε τοπογραφική σχέση με το έσω χείλος του μεσόνεφρου, οι οποίες σχηματίζουν τον υποκύριο κόλπο, αφετηρία των σπερματικών και των νεφρικών φλεβών¹².

Ταυτόχρονα με την εκφύλιση των μεσόνεφρων, τα μέσα τμήματα των οπισθίων κυρίων φλεβών υποστρέφουν. Το τελευταίο ζεύγος κυρίων φλεβών που εμφανίζεται είναι οι υπερκύριες φλέβες (από όπου σχηματίζεται το αρχικό τμήμα της κάτω κοίλης φλέβας). Οι φλέβες αυτές βρίσκονται προσθιοπλάγια της αορτής και όπισθεν των ουρητήρων. Οι αναστομώσεις μεταξύ του υποκύριου κόλπου και των υπερκυρίων φλεβών, είναι σημαντικές για το σχηματισμό των σπερματικών φλεβών, των νεφρικών φλεβών και της κάτω κοίλης φλέβας.¹³

Οι σπερματικές φλέβες προέρχονται από τις υποκύριες φλέβες. Ο ανασχηματισμός του συστήματος των υπερκυρίων φλεβών αρχίζει με την εκφύλιση του κατώτερου τμήματος της (Αρ) υπερκύριας φλέβας. Το εναπομένον κοιλιακό τμήμα της (Δε) υπερκύριας φλέβας αναστομώνεται στη συνέχεια με τη (Δε) υποκύρια φλέβα για να σχηματίσει το τμήμα της Κ.Κ.Φ. που βρίσκεται αμέσως κάτω από τους νεφρούς. Την 7^η και 8^η εβδομάδα οι εν λόγω υποκύριες φλέβες συνδέονται μεταξύ τους με

πολυάριθμες αναστομώσεις κατά τη μέση γραμμή, ενώ αναπτύσσουν επίσης μερικές πλάγιες αναστομώσεις με τις οπίσθιες κύριες φλέβες. Εντούτοις, τα επιμήκη τμήματα της αριστεράς υποκύριας φλέβας σύντομα εκφυλίζονται, με αποτέλεσμα την 9^η εβδομάδα το αίμα που έρεε διαμέσου του συστήματος των υποκυρίων φλεβών να αποχετεύεται μόνο διαμέσου εγκαρσίων αναστομωτικών πόρων στη (Δε) υποκύρια φλέβα. Εν τω μεταξύ, η (Δε) υποκύρια φλέβα χάνει την αρχική σύνδεσή της με την οπίσθια κύρια φλέβα και αναπτύσσει μια νέα αναστόμωση με το τμήμα της (Δε) λεκιθικής φλέβας, αμέσως κάτω από την καρδιά, για να σχηματίσει το τμήμα της Κ.Κ.Φ. που βρίσκεται μεταξύ του ήπατος και των νεφρών. Το εναπομείναν κατώτερο τμήμα της (Αρ) υποκύριας φλέβας αποτελεί την (Αρ) σπερματική φλέβα η οποία εκβάλει στην (Αρ) νεφρική φλέβα. Η τελευταία σχηματίζεται κατά το τμήμα της από το νεφρό μέχρι την εκβολή της (Αρ) σπερματικής από αναστόμωση μεταξύ (Αρ) υποκύριας και (Αρ) υπερκύριας φλέβας, ενώ σε ό,τι αφορά το τμήμα της από την εκβολή της (Αρ) σπερματικής μέχρι την κάτω κοίλη, από αναστόμωση μεταξύ (Αρ) και (Δε) υποκύριας φλέβας. Όπως προαναφέρθηκε από τη (Δε) υπερκύρια φλέβα που αναστομώνεται με τη (Δε) υποκύρια φλέβα σχηματίζεται το τμήμα της Κ.Κ.Φ. που βρίσκεται αμέσως κάτω από τους νεφρούς. Στο τμήμα αυτό εκβάλει το ουραίο εναπομείναν τμήμα της (Δε) υποκύριας φλέβας που αποτελεί τη (Δε) σπερματική¹⁴.

Συνοψίζοντας, οι σπερματικές φλέβες προέρχονται από τις υποκύριες φλέβες, μέσα από πολύπλοκες εμβρυολογικές διεργασίες που έχουν σαν αποτέλεσμα η (Αρ) σπερματική να εκβάλει στην (Αρ) νεφρική φλέβα και η (Δε) απευθείας στη Κ.Κ.Φ.

3. ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Το γεννητικό σύστημα του άνδρα περιλαμβάνει:

α) τους δυο όρχεις, οι οποίοι είναι οι γεννητικοί αδένες, όπου παράγονται οι γεννητικές ορμόνες και σχηματίζονται τα σπερματοζωάρια

β) την εκφορητική ή αποχετευτική οδό των σπερματοζωαρίων, η οποία συνίσταται από την επιδιδυμίδα, τον σπερματικό πόρο, την σπερματοδόχο λήκυθο και τον εκσπερματιστικό πόρο,

γ) τους αδένες, οι εκκρίσεις των οποίων αποτελούν το υγρό στοιχείο του σπέρματος και οι οποίοι είναι οι σπερματοδόχες κύστεις, ο προστάτης και οι βολβουρηθραίοι (Cowper's) και

δ) το πέος, που αποτελεί την τελική εκφορητική οδό του σπέρματος.

3.1 ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΟΡΧΕΟΣ

Οι όρχεις βρίσκονται μέσα στο όσχεο, ένα εκκόλπωμα του δέρματος, στην πρόσθια μοίρα του περινέου. Ο όρχις είναι ο βασικός γεννητικός αδένας του άνδρα και ευθύνεται για την παραγωγή των σπερματοζωαρίων και των ανδρικών γεννητικών ορμονών.

Το σχήμα των όρχεων είναι ωοειδές και ελαφρώς αποπλατυσμένο στα πλάγια. Το μήκος τους σε ενήλικες υγιείς άνδρες είναι περίπου 4-5 cm, το πλάτος τους 2,5-3,5 cm, το βάρος τους 10-14 gr και ο όγκος τους 15-25ml. Σε κάθε όρχι διακρίνουμε δυο χείλη (πρόσθιο και οπίσθιο), δυο πόλους ή άκρα (άνω και κάτω) και δυο επιφάνειες (έσω και έξω). Το πρόσθιο χείλος είναι ελεύθερο, ενώ κατά μήκος του οπίσθιου κατέρχεται η επιδιδυμίδα και ανέρχεται ο σπερματικός πόρος και προς τα πάνω εισέρχονται και εξέρχονται τα αγγεία και τα νεύρα. Στον άνω πόλο βρίσκεται προσκολλημένη η κεφαλή της επιδιδυμίδος, η οποία και τον καλύπτει, ενώ ο κάτω πόλος συνάπτεται με τον πυθμένα του οσχέου δια του οσχεϊκού συνδέσμου ή οίακα του όρχεως. Ο κάθε όρχις μέσα στο όσχεο βρίσκεται με τον επιμήκη άξονά του να

φέρεται λοξά από τα άνω πρόσω και έξω, προς τα κάτω έσω και πίσω, ενώ το πρόσθιο χείλος στρέφεται προς τα πρόσω και έξω και το οπίσθιο προς τα πίσω και έσω.

Ο όρχις αποτελείται από τον ινώδη χιτώνα, τα σπερματικά σωληνάκια, τη διάμεση ουσία, τα αγγεία και τα νεύρα. Ο ινώδης χιτώνας αποτελείται από πυκνό συνδετικό ιστό, ο οποίος στο άνω τριτημόριο του οπισθίου χείλους παχύνεται σχηματίζοντας το μεσαύλιο ή σώμα του Higmore. Από το μεσαύλιο εκπορεύονται προς το εσωτερικό του όρχεως ινώδη διαφράγματα τα οποία χωρίζουν το ορχικό παρέγχυμα σε 250-300 ορχικά λόβια. Τα σπερματικά σωληνάκια αρχίζουν με τυφλό άκρο κάτω από τον ινώδη χιτώνα, ελίσσονται σπειροειδώς μέσα στο λόβιο (3-4 σε κάθε λόβιο), ενώ στο μεσαύλιο έχουν ευθεία πορεία και αναστομώνονται μεταξύ τους σχηματίζοντας ένα κοινό βραχύ σωληνάριο, το οποίο αναστομώνεται με άλλα παρόμοια για να σχηματίσουν το δίκτυο του όρχεως ή δίκτυο του Haller. Το εσπειραμένο τμήμα κάθε σπερματικού σωληναρίου αποτελεί την εξωκρινή μοίρα του, όπου παράγονται τα σπερματοζωάρια, ενώ το ευθύ αποτελεί την αρχή της αποχετευτικής οδού των σπερματοζωαρίων.

Το τοίχωμα των εσπειραμένων σπερματικών σωληναρίων αποτελείται από τη βασική μεμβράνη και από πολύστιβο επιθήλιο, το σπερματικό επιθήλιο. Το επιθήλιο αυτό κατά την σπερματογένεση στον ενήλικα, μεταβάλλεται διαρκώς. Το σπερματικό επιθήλιο αποτελείται από δυο είδη κυττάρων, τα στηρικτικά κύτταρα του Sertoli, τα οποία διατάσσονται κατά μήκος της βασικής μεμβράνης και τα σπερματογόνα κύτταρα, τα οποία συνεχώς πολλαπλασιαζόμενα και προωθούμενα προς την επιφάνεια του επιθηλίου, με διαδοχικές διαιρέσεις, μετατρέπονται σε σπερματοζωάρια. Όλα τα σπερματογόνα κύτταρα προέρχονται από μητρικά κύτταρα, που βρίσκονται στη βασική μεμβράνη και ονομάζονται σπερματογόνα. Το επιθήλιο της εσπειραμένης μοίρας των σπερματικών σωληναρίων, μέχρι την ήβη αποτελείται μόνο από σπερματογόνα και κύτταρα του Sertoli. Τα σπερματικά σωληνάκια αποτελούν το 85% του συνολικού όγκου των όρχεων. Στη έξω επιφάνεια των σωληναρίων βρίσκονται τα μυοειδή κύτταρα που έχουν την ικανότητα να συσπώνται και να συμβάλλουν στην προώθηση των ακίνητων σπερματοζωαρίων προς την επιδιδυμίδα.

Η διάμεση ουσία των ορχικών λόβιων συνιστάται από χαλαρό συνδετικό ιστό, ο οποίος αποτελεί συνέχεια του συνδετικού ιστού που διαμορφώνει τα διαφραγμάτια τα οποία προσεκβάλουν από τον ινώδη χιτώνα. Μέσα στη διάμεση ουσία αναπτύσσεται το δίκτυο των τριχοειδών αγγείων και νεύρων του ορχικού παρεγχύματος. Στη διάμεση ουσία εκτός από συνδετικά κύτταρα και μερικά λευκοκύτταρα εντοπίζονται και τα διάμεσα κύτταρα του όρχι ή κύτταρα του Leydig. Ο αριθμός των διάμεσων κυττάρων ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία. Είναι άφθονα κατά την πρώιμη φάση της ζωής, ως αποτέλεσμα της επίδρασης των ορμονών του πλακούντα, εμφανίζονται τάση ατροφίας μετά τη γέννηση, επανεμφανίζονται λίγο πριν την εφηβεία και αρχίζουν να ελαττώνονται μετά τη μέση ηλικία (55^ο έως 65^ο έτος της ηλικίας).

3.2 ANATOMIA EΠΙΔΙΔΥΜΙΔΑΣ

Η επιδιδυμίδα έχει σχήμα κόμματος και ανήκει στην εκφορητική οδό του σπέρματος. Το μήκος της είναι 5 εκατοστά και επικάθεται πάνω στον άνω πόλο του όρχεος. Διακρίνουμε την κεφαλή της επιδιδυμίδας, το σώμα και την ουρά. Η κεφαλή είναι το διογκωμένο και αποπλατυσμένο άνω άκρο της, το οποίο είναι συνδεδεμένο με τον όρχι με τα εκφορητικά σωληνάρια. Το κάτω άκρο, που είναι λεπτότερο λέγεται ουρά και εκτείνεται έως τον κάτω πόλο του όρχεος δίνοντας στη συνέχεια το σπερματικό πόρο. Μεταξύ κεφαλής και ουράς βρίσκεται το σώμα της επιδιδυμίδας. Κεφαλή και ουρά επιδιδυμίδας είναι ενωμένες με τον όρχι με την παρεμβολή συνδετικού ιστού, γεγονός που δεν συμβαίνει στο σώμα της. Αντιθέτως εκεί δημιουργείται ένας σχισμοειδής χώρος μέσα στον οποίο εισδύει μία πτυχή του ίδιου ελυτροειδή χιτώνα και ονομάζεται κόλπος της επιδιδυμίδας. Ο κόλπος της επιδιδυμίδας αφορίζεται από τον άνω και τον κάτω σύνδεσμο της επιδιδυμίδας σημεία στα οποία ανακάμπτει ο ινώδης χιτώνας της επιδιδυμίδας στον όρχι.

Η επιδιδυμίδα περιβάλλεται από τον ίδιο ελυτροειδή χιτώνα του όρχεος, αμέσως κάτω από τον οποίο βρίσκεται ο ινώδης χιτώνας της. Ο τελευταίος αποτελεί συνέχεια του αντίστοιχου χιτώνα του όρχεος. Εντός του ινώδους χιτώνα διακρίνουμε τα λόβια της επιδιδυμίδας, 10-20 κωνοειδείς σχηματισμούς με την κορυφή τους στραμμένη προς το μεσαύλιο του όρχεος. Κάθε λόβιο αποτελείται από ένα εκφορητικό σωληνάριο το οποίο εξέρχεται από το μεσαύλιο και με συνεχώς περισσότερο

σπειροειδή πορεία φτάνει στη βάση του λοβίου. Από εκεί ξεκινούν τα εκφορητικά σωληνάρια το οποία εκβάλλουν στο κεφαλικό άκρο του πόρου της επιδιδυμίδας. Ο πόρος είναι ένα σωληνάριο μήκους 5-6 μέτρων που με τις ελικώσεις του σχηματίζει το σώμα και την ουρά της επιδιδυμίδας. Στον κάτω πόλο του όρχεος διευρύνεται και μεταπίπτει στον σπερματικό πόρο, ο οποίος έχει παχύτερο τοίχωμα αποτελούμενο από πληθώρα μυικών ινών.

3.3 ΠΡΟΣΑΡΤΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΟΡΧΕΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΕΠΙΔΙΔΥΜΙΔΑΣ

- Η απόφυση του όρχεος (ορχική υδατίδα του Morgagni)

Πρόκειται για ένα έμμισχο σωματίο, μεγέθους μέχρι 2 χιλιοστά, το οποίο εκφύεται από τον άνω πόλο του όρχεος κοντά στο χείλος της κεφαλής της επιδιδυμίδας. Αποτελεί υπόλειμμα του άνω άκρου του πόρου του Müller και αντιστοιχεί στον κώδωνα των σαλπίνγων των γυναικών. Είναι δυνατόν να εξοιδηθεί και να συστραφεί.

- Η απόφυση της επιδιδυμίδας

Είναι ένα μικρό κυστίδιο που ανευρίσκεται στο 27% των ανδρών και συνδέεται με μίσχο με την κεφαλή της επιδιδυμίδας. Αποτελεί υπόλειμμα του άνω άκρου του πόρου του Wolff.

- Αποφύσεις του δικτύου του Haller

Πρόκειται για μικρά σωληνάρια που εκφύονται από το δίκτυο του Haller, απολήγουν σε τυφλό άκρο και αποτελούν υπολείμματα του πόρου του Wolff.

- Επικουρικά σωληνάρια της επιδιδυμίδας, παραδιδυμίδα

Είναι επικουρικά μορφώματα που συναντώνται πιο σπάνια και αποτελούν εμβρυικό υπόλειμμα του μεσονέφρου.

3.4 ΑΙΜΑΤΩΣΗ ΤΟΥ ΟΡΧΕΟΣ

Ο όρχις αιματώνεται κατά κύριο λόγο από την ορχική (ή έσω σπερματική) αρτηρία, που είναι κλάδος της αορτής και εκφύεται κάτω από τις νεφρικές αρτηρίες. Συνεισφέρουν επίσης στην αιμάτωσή του και κλάδοι από την εκφορητική και την έξω σπερματική (ή τονική) αρτηρία. Η εκφορητική είναι κλάδος της έσω λαγόνιας αρτηρίας ή σπανιότερα της άνω κυστικής, ενώ η έξω σπερματική (ή επίσης και κρεμαστήριος) εκφύεται από την κάτω επιγάστριο και διανέμεται κυρίως στα περιβλήματα του όρχεος¹⁵. Στο ύψος του όρχεος παρατηρείται εκτεταμένη αναστόμωση των αρτηριών μεταξύ τους, γεγονός που προφυλάσσει την αιμάτωση του όρχεος κατά την ακούσια απολίνωση της ορχικής αρτηρίας¹⁶⁻¹⁸. Σε μεγαλύτερο ύψος όμως βρέθηκε ότι το 56-69% των μελετηθέντων ασθενών έχει μονήρη ορχική αρτηρία και 3,6 λεμφικά αγγεία κατά μέσο όρο σε κάθε πλευρά.¹⁹

3.5 ΦΛΕΒΙΚΗ ΑΠΟΧΕΤΕΥΣΗ ΤΟΥ ΟΡΧΕΟΣ

Η φλεβική αποχέτευση γίνεται από το σπερματικό φλεβώδες πλέγμα, το οποίο σχηματίζεται μέσα στον σπερματικό τόνο. Διαμορφώνεται κυρίως από την αναστόμωση της έσω σπερματικής (ορχικής) φλέβας και της επιδιδυμικής ή επιχειλίας φλέβας της επιδιδυμίδας. Το σπερματικό φλεβώδες πλέγμα αποχετεύεται προς την κάτω κοίλη (δεξιά) ή τη νεφρική φλέβα (αριστερά) αλλά και εν μέρει προς την κάτω επιγάστρια φλέβα ή το προστατοκυστικό φλεβώδες πλέγμα.

Οι φλέβες ακολουθούν πορεία ανάστροφη με αυτή των αρτηριών και εκβάλουν στο σπερματικό φλεβώδες πλέγμα (pampiniform plexus) το οποίο σχηματίζεται εντός του σπερματικού τόνου από τη συνένωση της έσω σπερματικής φλέβας με την επιδιδυμική. Το φλεβώδες πλέγμα αποχετεύεται στην κάτω κοίλη 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 όρχεος στο όσχεο και της υψηλότερης κατάληξης της στην αριστερή νεφρική. Επίσης εισέρχεται κάθετα στην αριστερή νεφρική φλέβα,

ενώ η δεξιά έσω σπερματική εισέρχεται υπό οξεία γωνία στην κάτω κοίλη φλέβα. Πιστεύεται ότι η ροή της κάτω κοίλης επιτείνει την ροή εντός της δεξιάς σπερματικής μέσω του φαινομένου Ventouri.

Νεότερες μελέτες έχουν αποδείξει ότι δύο, εν μέρει ξεχωριστά, συστήματα αναστομούμενων φλεβών, το επιπολής και το εν τω βάθει, συντελούν στην αποχέτευση του αίματος από τον όρχι και παρουσιάζουν αρκετές παραλλαγές.

Το επιπολής σύστημα περιλαμβάνει αναστομώσεις με τις οσχεϊκές φλέβες, τις έσω και έξω σπερματικές, κρεμαστήριες, του οίακα, επιπολής επιγάστριες, επιπολής περισπώμενες λαγόνιες, σαφηνείς και μηριαίες. Διατεταμένες φλέβες του οίακα που αναστομώνονται με τις αντίθετές τους παρατηρούνται στο 48% των ανδρών, ενώ σε 74% διαπιστώνονται διατεταμένες έξω σπερματικές. Το εν τω βάθει σύστημα αναστομώνεται με τις φλέβες του πέους, τις μηριαίες, ουρητηρικές, θυροειδικές, κολικές και οσφυϊκές φλέβες. Κλινική σημασία έχουν επίσης 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 και του σπερματικού φλεβώδους πλέγματος.²⁰⁻²²

Επιπλέον μελέτες έχουν δείξει ότι οι σπερματικές φλέβες μπορεί να διχάζονται στο ύψος του O4 σε μέσο και πλάγιο κλάδο. Ο πλάγιος 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 και πιθανόν και με αντίστοιχα ουρητηρικά στελέχη. Όλες αυτές οι πολλαπλές αναστομώσεις πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψη κατά το σχεδιασμό μιας επέμβασης αποκατάστασης κισσοκήλης, διότι αυξάνουν την πιθανότητα υποτροπής, ιδίως σε περιπτώσεις απολίνωσης πάνω από το επίπεδο του O4.²³

Η δεξιά έσω σπερματική φλέβα είναι δυνατόν να παρουσιάζει και αυτή παραλλαγές στην πορεία της και στην εκβολή της με συνέπεια δυσκολία στην ροή του αίματος, στάση του αίματος και διάταση της 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%, στο 22,5% με δύο στελέχη στη δεξιά νεφρική και στην κάτω κοίλη, και στο 70% στην κάτω κοίλη παρουσιάζοντας διάταση και παλινδρόμηση αίματος.²⁴

3.7 ΛΕΜΦΑΓΓΕΙΑ ΚΑΙ ΝΕΥΡΩΣΗ ΤΟΥ ΟΡΧΕΟΣ

Τα λεμφαγγεία του όρχεος συμμετέχουν στο σχηματισμό του σπερματικού τόνου και εκβάλλουν στα παραορτικά και στα προορτικά λεμφογάγγλια. Τα λεμφαγγεία της επιδιδυμίδας εκβάλλουν στα έξω λαγόνια λεμφογάγγλια.

Οι όρχεις νευρώνονται από ίνες που ξεκινούν από το ορχικό πλέγμα, το οποίο σχηματίζεται από ίνες του αυτόνομου νευρικού συστήματος.²⁵⁻²⁹

4. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΑΡΡΕΝΟΣ

4.1 Άξονας υποθάλαμος-υπόφυση-γονάδες

Η αναπαραγωγική λειτουργία του άρρενος ρυθμίζεται από τον αναπαραγωγικό ορμονικό άξονα, ο οποίος κλιμακωτά περιλαμβάνει τον υποθάλαμο, την υπόφυση και τους όρχεις.

Ο υποθάλαμος αποτελεί το βασικό κέντρο του αναπαραγωγικού άξονα, το οποίο λαμβάνει μηνύματα τόσο από το κεντρικό νευρικό σύστημα, όσο και από τους όρχεις, για την παραγωγή του μονήρους δεκαπεπτιδίου της GnRH (Gonadotropin- Releasing Hormone). Πρόκειται για την ορμόνη η οποία προκαλεί την απελευθέρωση των γοναδοτροπινών, αφού μεταφερθεί στην υπόφυση με ένα βραχύ πυλαίο σύστημα που συνδέει τις δυο περιοχές. Η GnRH εκκρίνεται κατά ώσεις ποικίλλης έντασης και συχνότητας. Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι περίπου 2-5 λεπτά.

Η πρόσθια υπόφυση ή αδενούπόφυση, η οποία περιλαμβάνει γοναδοτρόπα κύτταρα απαντά στην GnRH με σφυγμική έκκριση των γοναδοτροπινών στη συστηματική κυκλοφορία. Οι δυο γοναδοτροπίνες ορμόνες είναι η ωχρινοποιητική LH (Leutinizing Hormone) και η θυλακιοτρόπος FSH (Follicle Stimulating Hormone). Μέσω της αιματικής κυκλοφορίας οι γλυκοπρωτεΐνες αυτές μεταφέρονται στους όρχεις. Η LH στη συνέχεια δεσμεύεται από τα κύτταρα Leydig με ειδικούς μεμβρανικούς υποδοχείς

και προάγει τη σύνθεση και την έκκριση της τεστοστερόνης, ενώ η FSH συνδέεται με τους ειδικούς υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης των κυττάρων Sertoli και διεγείρει την παραγωγή ουσιών, οι οποίες σε συνεργασία με την τεστοστερόνη προκαλούν και διατηρούν τη φυσιολογική σπερματογένεση στο σπερματικό επιθήλιο.

Η τεστοστερόνη και ο μεταβολίτης της, η οιστραδιόλη, αναστέλλουν την έκκριση της LH μέσω της αρνητικής αλληλοτροφοδότησης, δρώντας πρωταρχικά στον υποθάλαμο, αναστέλλοντας την έκκριση της GnRH, και λιγότερο στην πρόσθια υπόφυση. Τόσο η υπόφυση όσο και ο υποθάλαμος έχουν υποδοχείς ανδρογόνων και οστρογόνων. Τα αμιγή ανδρογόνα, όπως η διυδροτεστοστερόνη, ελαττώνουν τη συχνότητα έκκρισης της LH, ενώ η οιστραδιόλη ελαττώνει το εύρος της σφυγμικής έκκρισης της LH.

Η αναστολή της έκκρισης της FSH πραγματοποιείται ομοίως μέσω αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης, από μια γλυκοπρωτεϊνική ορμόνη μοριακού βάρους 32 –kD, η οποία καλείται ινχιμίνη και εκκρίνεται πρωταρχικά από τα κύτταρα Sertoli. Ο τύπος της ινχιμίνης ο οποίος εκκρίνεται από τα ανθρώπινα κύτταρα Sertoli, είναι η ινχιμίνη Β. Η ονομασία της προέρχεται από το γεγονός ότι είναι ετεροδιμερές που συντίθεται από δυο αλύσους την α και τη β και συγκεκριμένα από τη Β υπομονάδα της β αλύσου (αββ) ³⁰. Η ινχιμίνη Β δρα εκλεκτικά, μειώνοντας την έκκριση της FSH στα γοναδοτρόπα κύτταρα της υπόφυσης, μέσω αναστολής της μεταγραφής του γονιδίου το οποίο κωδικοποιεί την β υπομονάδα της FSH ³¹. Σε βαριές βλάβες του σπερματικού επιθηλίου η παραγωγή της ινχιμίνης β, από τα κύτταρα Sertoli, μειώνεται ή και αναστέλλεται με αποτέλεσμα η έκκριση της FSH να αυξάνεται σημαντικά. Τα αυξημένα επίπεδα της FSH αποτελούν ισχυρό δείκτη μη επανορθώσιμης βλάβης του σπερματικού επιθηλίου ²⁶.

5. ΣΠΕΡΜΑΤΟΓΕΝΕΣΗ

Στους όρχεις και συγκεκριμένα στα σπερματικά σωληνάκια λαμβάνει χώρα η διαδικασία της σπερματογένεσης, η οποία καθορίζεται από τη δράση της FSH και της τεστοστερόνης. Πρόκειται για μια σύνθετη διαδικασία κατά την οποία τα κύτταρα του γεννητικού επιθήλιου μέσω μιας σειράς διαδοχικών σταδίων εξέλιξης μετατρέπονται από πολυδύναμα σε πλήρως διαφοροποιημένα και ελεύθερα σπερματοζώαρια.

Η διαδικασία αυτή διαρκεί στους άνδρες 74 ημέρες και περιλαμβάνει τρεις φάσεις: τον σπερματογονιακό πολλαπλασιασμό, την μείωση και την σπερμιογένεση. Η διάταξη των διαφόρων τύπων γεννητικών κυττάρων στο επιθήλιο του σπερματικού σωληναρίου από τη βασική μεμβράνη προς τον αυλό του, είναι καθορισμένη ως εξής: σπερματογόνια, σπερματοκύτταρα, σπερματίδες. Συγκεκριμένα οι τύποι των γεννητικών κυττάρων οι οποίοι αναγνωρίζονται, με τη βοήθεια του κοινού μικροσκοπίου από την ιστολογική εξέταση του ανθρωπίνου όρχεως, ξεκινώντας από τα λιγότερο στα περισσότερο διαφοροποιημένα είναι:

- φαϊά τύπου A σπερματογόνια (Ad)
- ωχρά τύπου A σπερματογόνια (Ap)
- τύπου B σπερματογόνια (B)
- προλεπτοταινιακά (preleptotene) πρωτογενή σπερματοκύτταρα (R)
- λεπτοταινιακά (leptotene) πρωτογενή σπερματοκύτταρα (L)
- ζυγοταινιακά (zygotene) πρωτογενή σπερματοκύτταρα (Z)
- παχυταινιακά (pachytene) πρωτογενή σπερματοκύτταρα (P)
- δευτερογενή σπερματοκύτταρα (II) και
- σπερματίδες (Sa), (Sbi), (Sb2), (Sc), (Sd1), (Sd2).

Τα σπερματογόνια αποτελούν την πολυδύναμη μορφή των γεννητικών κυττάρων του άνδρα. Εντοπίζονται στο βασικό τμήμα του σπερματικού σωληναρίου και διακρίνονται σε τρεις τύπους που πιθανόν αποτελούν διαφορετικά στάδια εξέλιξης : α) στον φαϊό τύπο A (Ad), με χρωματίνη βαθιάς χροιάς, β) στον ωχροό τύπου A (Ap) με ελαφρά χρώση χρωματίνης και γ) στον τύπου B (B), με την παρουσία διαφόρων

σωματίων στον πυρήνα του (Cleremont, 1970). Τα σπερματογόνια πολλαπλασιάζονται με μιτωτική διαίρεση. Στους ανθρώπους το μητρικό φαιό σπερματογόνιο τύπου A, παράγει τον ίδιο τύπο αλλά και ωχρά σπερματογόνια τύπου A. Τα Ap σπερματογόνια διαιρούνται σε διάστημα 16 ημερών και σχηματίζουν τα τύπου B σπερματογόνια.

Τα τύπου B σπερματογόνια, με τη σειρά τους, διαιρούνται μιτωτικά για το σχηματισμό σπερματοκυττάρων, τα οποία διακρίνονται σε πρωτογενή μετά την πρώτη διαίρεση και δευτερογενή ακολούθως. Χαρακτηριστικό των πρωτογενών σπερματοζωαρίων είναι η μετεξέλιξή τους, κατά την πρόφαση, μέσω τεσσάρων σταδίων της προλεπτοταινίας, της λεπτοταινίας, της ζυγοταινίας και της παχυταινίας, ανάλογα με τη διάταξη των ταινιών της χρωματίνης. Μετά το στάδιο της παχυταινίας, ακολουθεί η πρώτη μειωτική διαίρεση και τα θυγατρικά κύτταρα που ακολουθούν, είναι τα δευτερογενή σπερματοκύτταρα. Η διάρκεια της ζωής τους είναι σχετικά μικρή, ενώ δεν διπλασιάζουν το DNA τους πριν τη δεύτερη μειωτική διαίρεση. Μετά την ολοκλήρωση της διαίρεσης των πρωτογενών σπερματοκυττάρων κάθε θυγατρικό κύτταρο περιέχει το μισό αριθμό χρωμοσωμάτων, αλλά καθώς καθένα αποτελείται από ένα ζεύγος χρωματίδων, το περιεχόμενο του σε DNA, είναι ίδιο με εκείνο ενός διπλοειδούς κυττάρου. Στην αμέσως επόμενη διαίρεση, οι χρωματίδες μοιράζονται εξίσου στις σπερματίδες (Sa), που είναι τα θυγατρικά κύτταρα, για να περιέχουν μισό αριθμό χρωμοσωμάτων και περιεχόμενο σε DNA. Έτσι από κάθε πρωτογενές σπερματοκύτταρο δημιουργούνται 4 σπερματίδες (Sa).

Μετά τη φάση της μείωσης, ακολουθεί εκείνη της σπερμιόγνεσης, κατά τη διάρκεια της οποίας οι στρογγυλές (Sa) σπερματίδες εξελίσσονται σε ώριμες σπερματίδες. Οι επιμέρους τύποι σπερματίδων (Sa, Sb, Sc, Sd) αποτελούν ενδιάμεσα στάδια εξέλιξης και αφορούν στον πυρήνα, στο σχήμα του κυττάρου και στη θέση του στο σπερματικό σωληνάριο. Η πιο εξελιγμένη μορφή (Sd) χαρακτηρίζεται από πολύ πυκνή χρωματίνη, αποπλατυσμένη κεφαλή και θέση κοντά στον αυλό του σωληναρίου. Τα ώριμα αυτά κύτταρα ονομάζονται σπερματοζωάρια μετά την απελευθέρωσή τους στον αυλό των σωληναρίων^{27,32,33}.

6. ΙΝΧΙΜΠΙΝΗ

Οι ινχιμπίνες ανήκουν στην κατηγορία των γλυκοπρωτεϊνών TGF-β (Transforming growth factor-β), με χαρακτηριστικό την ομολογία τους στη β-υπομονάδα της σύνθεσής τους.^{34,35} Παρά το γεγονός ότι αρκετές μοριακές μορφές ανευρίσκονται στην κυκλοφορία, βιολογικά ενεργές είναι μόνο οι διμερείς. Συγκεκριμένα υπάρχουν δυο ενεργείς μοριακές μορφές στην κυκλοφορία, η ινχιμπίνη Α (αβΑ) και η ινχιμπίνη Β(αβΒ), οι οποίες είναι ετεροδιμερείς αποτελούμενες από μια κοινή α-άλυσο ενωμένη με μια βΑ ή μια ββ άλυσο, αντίστοιχα³⁶. Ο συνδυασμός της β-άλυσου της οικογένειας των TGF-β είτε στη μορφή ομοδιμερούς βΑβΑ είτε ετεροδιμερούς βΑ ββ δημιουργεί επίσης μια νέα ομάδα γλυκοπρωτεϊνών, τις ακτιβίνες με δράση αντίθετη εκείνης των ινχιμπινών, δρώντας διεγερτικά στην έκκριση της FSH³⁷⁻⁴⁰

Αναφορικά στο μοριακό βάρος της ινχιμπίνης τα αποτελέσματα των μελετών έδειξαν ότι η βιολογικά ενεργή ινχιμπίνη έχει μοριακό βάρος 32-kD⁴¹⁻⁴². Η άρχική σύγχυση και ποικιλία των αποτελεσμάτων με αναφορές στα 55-kD, 60-kD, 65-kD και 100-kD,^{41, 43-44} ερμηνεύονται από τη διαφορετικότητα των πειραματικών βιοϋλικών που χρησιμοποιήθηκαν, των μεθόδων για την απομόνωση τους, αλλά και των διαφορετικών μορφών της ουσίας (ενεργών, ανενεργών). Εκτός από το μεγάλο μοριακό βάρος της ινχιμπίνης θα πρέπει κανείς να συνυπολογίσει ότι πρόκειται για ένα σχετικά υδρόφοβο μόριο⁴⁵. Από in vitro μελέτες αποδείχτηκε ότι η ινχιμπίνη παράγεται απ' τα κύτταρα Sertoli των όρχεων⁴⁶ και από τα κοκκώδη και τα κύτταρα της θήκης του ωοθυλακίου των ωοθηκών.⁴⁷

Η διαθέσιμη ειδική ανοσοενζυμική μέθοδος (ELISA), για τον προσδιορισμό των επιπέδων ορού ινχιμπίνης Β καθώς και η πιστοποίηση ότι η τελευταία αποτελεί την κυρίαρχη μορφή στους άρρενες, έδωσαν ώθηση στη μελέτη των αλλαγών των επιπέδων της ορμόνης σε διαφορές παθοφυσιολογικές καταστάσεις, όπως π.χ. στην υπογονιμότητα, στον υπογοναδισμό, στη γοναδοτοξικότητα από ακτινο- ή χημειοθεραπεία.

Η συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων ορού ινχιμπίνης Β και της σπερματογένεσης, αποτελεί αντικείμενο έρευνας προκειμένου να συσχετιστεί κλινικά με τη βαρύτητα βλάβης του σπερματικού επιθηλίου σε υπογόνιμους άνδρες.

Στις μελέτες των Illingworth και συν.⁴⁸ και Anawalt και συν.⁴⁹ παρατηρήθηκαν ελαττωμένα επίπεδα ινχιμπίνης Β σε μικρό αριθμό υπογόνιμων ασθενών με αζωοσπερμία ή διαταραχές των όρχεων, συγκριτικά με γόνιμους μάρτυρες. Σε δυο μεγαλύτερες μελέτες-πληθυσμού (study population),^{50,51} η ινχιμπίνη Β εμφάνισε, στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση με τη συγκέντρωση σπέρματος σε 349 φυσιολογικούς άρρενες και επιπλέον με τον όγκο των όρχεων σε 65 άρρενες τόσο με φυσιολογική όσο και με επηρεασμένη σπερματογένεση.

Στη μελέτη των Pierik και συν.⁵² επιβεβαιώθηκαν τα ευρήματα των προηγούμενων μελετών, αναφορικά στη συσχέτιση της ινχιμπίνης Β με τον αριθμό των σπερματοζωαρίων και τον όγκο των όρχεων. Ωστόσο νεότερα δεδομένα προστέθηκαν από ιστοπαθολογικά ευρήματα μετά από βιοψία όρχεων. Σε αντίστοιχες μελέτες συσχέτισης των επιπέδων της ινχιμπίνης Β με παθολογοανατομικά ευρήματα ορχικού ιστού διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα της ελαττώνονται σε ασθενείς με σημαντική βλάβη της σπερματογένεσης, όπως σε ασθενείς με απλασία των κυττάρων της σπερματογένεσης (Sertoli-cell-only-syndrome-SCOS) ή "αδράνεια" σπερματογένεσης (arrest) σε πρώιμο στάδιο π.χ. στο επίπεδο των σπερματογονίων,^{49,53,54} ενώ είναι φυσιολογικά σε αζωοσπερμικούς με "αδράνεια" σπερματογένεσης (arrest) σε μεταγενέστερο στάδιο (σπερματοκυττάρων ή σπερματίδων) ή σε άτομα με αποφρακτική αζωοσπερμία.^{54,55} Η ινχιμπίνη Β σχετίζεται γενικότερα με ατώτερα στάδια σπερματογένεσης^{55,56-58}. Στη μελέτη των Frydelund και συν.⁵⁷ τεκμηριώνεται το γεγονός ότι η λειτουργική αλληλεπίδραση των κυττάρων Sertoli με τα σπερματοκύτταρα ή τις σπερματίδες έχει άμεση συσχέτιση με τα επίπεδα της ινχιμπίνης β. Πρόκειται για μελέτη στην οποία συγκρίθηκαν τα επίπεδα της ινχιμπίνης Β σε υπογόνιμους ασθενείς στα πλαίσια μονήρους γενετικής ανωμαλίας, που αφορά στην παρουσία μικροδιαγραφών στο τμήμα AZFc του Υ χρωμοσώματος, με αντίστοιχη ομάδα υπογόνιμων ασθενών χωρίς γενετική διαταραχή καθώς και με ομάδα γόνιμων μαρτύρων. Οι ελλείψεις της περιοχής AZFc έχει επίδραση αμιγώς στα γονίδια που σχετίζονται με τα γεννητικά κύτταρα. Η ιστολογική εικόνα των όρχεων, ανάλογα με τη γονιδιακή βλάβη, αποκαλύπτει είτε αναστολή της ωρίμανσης είτε ολική απουσία γεννητικών κυττάρων στα σπερματικά σωληνάρια (SCOS).⁵⁹

Σε αυτή την επιλεγμένη ομάδα ασθενών, τα επίπεδα ορού ινχιμπίνης είναι απολύτως φυσιολογικά στα άτομα με αμφοτερόπλευρη διακοπή της σπερματογένεσης στο επίπεδο των σπερματοκυττάρων, αλλά μη ανιχνεύσιμη σε ασθενείς με κυρίαρχη την ιστολογική εικόνα της απλασίας των κυττάρων της σπερματογένεσης (SCOS). Στη μελέτη αυτή υπερτονίζεται η σπουδαιότητα της ύπαρξης σπερματοκυττάρων, καθώς τα φυσιολογικά επίπεδα ινχιμπίνης B σε δυο από τους ασθενείς με τη γενετική αυτή ανωμαλία, ερμηνεύονται με βάση την ιστολογική έκθεση του ορχικού παρασκευάσματος από την παρουσία αμφοτερόπλευρης ομοιογενούς σπερματογενετικής "αδράνειας" (arrest) στο επίπεδο των σπερματοκυττάρων και όχι σε εικόνα SCOS.

Η μελέτη αυτή έρχεται σε αντίθεση με εκείνη των Foresta και συν.⁶⁰ οι οποίοι διαπίστωσαν την ύπαρξη αυξημένης ινχιμπίνης B σε ασθενείς με έλλειψη της περιοχής AZFc, συμπεραίνοντας ότι η παραγωγή της ορμόνης προέρχεται μόνο από τα κύτταρα Sertoli, ανεξάρτητα από τα γειτονικά γεννητικά κύτταρα. Ωστόσο μειονέκτημα της μελέτης αποτελεί η χρήση της κυτταρολογικής εξέτασης με FNA αντί της βιοψίας των όρχεων. Η κυτταρολογική εξέταση με FNA δεν αποτελεί μέθοδο εκλογής για την ποσοτική ανάλυση της σπερματογένεσης, ενώ παράλληλα απαιτείται μεγάλος αριθμός αναρροφήσεων κυτταρολογικού υλικού, οδηγώντας έτσι τους ερευνητές σε ψευδή εκτίμηση των αποτελεσμάτων.⁶¹

Τα κύτταρα Sertoli απελευθερώνουν ινχιμπίνη B και από το κορυφαίο τμήμα τους στα σπερματικά σωληνάρια, συνεισφέροντας στα επίπεδα ινχιμπίνης B στο σπερματικό πλάσμα. Τα επίπεδα ινχιμπίνης B στο σπερματικό πλάσμα μειώνονται στους αζωοσπερμικούς άρρνες, ανεξαρτήτως αποφρακτικής ή μη αιτιολογίας^{56,62} και συσχετίζονται άμεσα με τον αριθμό των σπερματοζωαρίων.⁵⁶

Τα επίπεδα ορού ινχιμπίνης B θεωρούνται ως ο καλύτερος προγνωστικός δείκτης της ανεύρεσης ή μη σπερματοζωαρίων σε άρρνες με μη-αποφρακτικού τύπου αζωοσπερμία, οι οποίοι υποβάλλονται σε βιοψία όρχεων (testicular sperm extraction-TESE). Φαίνεται πως υπάρχει συσχέτιση μεταξύ χαμηλών επιπέδων ινχιμπίνης B και ανεπιτυχούς ανάκτησης σπέρματος με TESE.⁶³⁻⁶⁵ Το αποτέλεσμα αυτό δεν μπορεί να προβλεφθεί με την FSH, πιθανότατα γιατί ποικίλοι παράγοντες εκτός της σπερματογένεσης επηρεάζουν τη συγκέντρωσή της στο αίμα και η ινχιμπίνη B αντανakλάει με περισσότερη ακρίβεια την παραγωγή σπέρματος.^{63,65,66}

Μιά ακόμη μεγάλη μελέτη στην οποία εκτιμήθηκε η διαγνωστική επάρκεια της ινχιμπίνης Β ορρού ως δείκτη σπερματογένεσης σε ιδιοπαθείς στείρους άρρενες είναι εκείνη των Andersson και συν.⁶⁷ Ως ομάδα ελέγχου χρησιμοποιήθηκαν αποδεδειγμένα γόνιμα άτομα. Από τα δεδομένα προέκυψαν ότι τα επίπεδα ορού της ινχιμπίνης Β και της FSH συσχετίζονται με τη συγκέντρωση των σπερματοζωαρίων και υποστηρίζεται ο ρόλος τους ως δεικτών ορρού σπερματογένεσης.

Τις τρεις τελευταίες δεκαετίες υπήρξε πληθώρα μελετών αναφορικά στη σύνθεση και έκκριση της ινχιμπίνης τόσο σε *in vivo*, όσο και σε *in vitro* μοντέλα. Ωστόσο στις μελέτες αυτές δεν αποδείχτηκε μια ξεκάθαρη συστηματική συσχέτιση των επιπέδων της ινχιμπίνης και της σπερματογένεσης^{68,69}. Βασικός λόγος ήταν η έλλειψη ειδικών και ευαίσθητων μεθόδων προσδιορισμού των ποικίλου μεγέθους μορφών της ινχιμπίνης. Για παράδειγμα για τον προσδιορισμό των επιπέδων της ινχιμπίνης στο αίμα η χρήση ετερόλογων μεθόδων, όπως η Monash ραδιοανοσοεξέταση,⁶⁸ δεν μπορούσε να διακρίνει την βιοενεργή μορφή της διμερούς ινχιμπίνης (α-βΑ και α-βΒ), από τις ανενεργείς μορφές, όπως η ελεύθερη α- υπομονάδα (pro-αN-αC) ή τα πρόδρομα (pro-αC)- σχετιζόμενα πεπτίδια.^{48,70}

Ωστόσο, η παραγωγή αντισωμάτων υψηλής ειδικότητας και η εμφάνιση μιας νέας διπλής (sandwich) ανοσοενζυμικής μεθόδου (ELISA), για τον ειδικό προσδιορισμό των βιοενεργών ινχιμπινών Α και Β,⁷¹ βοήθησαν στον καθορισμό του βιολογικού ρόλου της ινχιμπίνης, αλλά και στο συμπέρασμα ότι η κύρια μορφή που παράγεται στο άρρεν έμβρυο και στον ενήλικα είναι η ινχιμπίνη Β, καθώς τα επίπεδα της ινχιμπίνης Α είναι μη ανιχνεύσιμα.^{48,49,72} Τα ευρήματα αυτά έρχονται σε συμφωνία με μελέτες σε πειραματόζωα^{73,74}

Η κυρίαρχη πηγή ινχιμπίνης Β στον άρρενα είναι τα κύτταρα Sertoli.^{75,76} Η αντίληψη αυτή αμφισβητείται μερικώς από ορισμένες μελέτες οι οποίες βασίζονται σε ανοσοεντόπιση των υπομονάδων της ινχιμπίνης Β σε περιπτώσεις *in vitro* ή *in vivo* παραγωγής της και στις οποίες υπάρχουν ενδείξεις ότι και τα γενητικά κύτταρα και πιθανόν ακόμη και τα κύτταρα Leydig θα μπορούσαν να παράγουν εξίσου ινχιμπίνη^{56,77}. Οι υπομονάδες της ινχιμπίνης Β στον άνθρωπο φαίνεται να διαφοροποιούνται όσον αφορά στην εντόπιση και στην έκκρισή τους, με βάση την ηλικία και τον τύπο του κυττάρου. Για παράδειγμα στον εμβρυικό όρχι οι α- και ββ υπομονάδες αλλά όχι οι βΑ εντοπίστηκαν ανοσολογικά στα κύτταρα Sertoli και Leydig.⁷⁸ Σε

κυτταροκαλλιέργειες από όρχεις αγοριών προ της εφηβείας τόσο ηκαθαυμένη LH όσο και η ανασυνδυασμένη FSH διέγειραν την έκκριση της ινχιμπίνης Β.⁷⁹ Σε όρχεις ενηλίκων οι υπομονάδες βΑ και ββ εντοπίστηκαν σε κύτταρα Sertoli και Leydig, αλλά όχι σε γενητικά κύτταρα⁸⁰. Σε μεταγενέστερη μελέτη⁵⁶ θετική χρώση για την υπομονάδα α- της ινχιμπίνης διαπιστώθηκε στα κύτταρα Sertoli, ενώ η ββ ήταν παρούσα στα γενητικά κύτταρα από τα παχυναιιακά σπερματοκύτταρα μέχρι τις σπερματίδες, αλλά όχι στα Sertoli, οδηγώντας στην υπόθεση ότι ο διμερισμός των υπομονάδων της ινχιμπίνης μπορεί να συμβαίνει στα σπερματοκύτταρα. Εξωκυττάριος διμερισμός μπορεί επίσης να λαμβάνει χώρα.⁸¹ Σε κάθε περίπτωση, θα πρέπει κανείς να συνυπολογίζει ότι τα διαφορετικά αντισώματα τα οποία χρησιμοποιούνται στις μελέτες αναγνωρίζουν διαφορετικούς επίτοπους οι οποίοι μπορεί να δεσμεύονται από ενδιάμεσα παράγωγα της οικογένειας των ινχιμπινών ή να αναγνωρίζουν τις β- υπομονάδες που προορίζονται να αποτελέσουν μέρος των ακτιβινών. Η ανάπτυξη μιας ανοσοεξέτασης για την ανίχνευση της ακτιβίνης Β, μη διαθέσιμη την παρούσα στιγμή, θα μπορούσε να δώσει απάντηση στο ερώτημα. Ωστόσο μέχρι να υπάρχει σαφής απόδειξη της σύζευξης και έκκρισης της ινχιμπίνης Β από άλλα κύτταρα τα κύτταρα Sertoli θα πρέπει να συνεχίζουν να θεωρούνται η κύρια πηγή ινχιμπίνης Β στον άρρενα.

Η κύρια λειτουργία της ινχιμπίνης Β είναι η αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση της έκκρισης της FSH από τα γοναδοτρόπα κύτταρα του αδένου της υπόφυσης. Στους επίμυες η ινχιμπίνη μπορεί να εμφανίζει ενδοορχική δράση π.χ. στον έλεγχο της νεοπλασματικής διαφοροποίησης των κυττάρων Sertoli και Leydig, αλλά μέχρι σήμερα δεν υπάρχει κλινική απόδειξη ενδοορχικής-παρακρινικής δραστηριότητας της ινχιμπίνης. Ο μηχανισμός με τον οποίο η ινχιμπίνη Β ασκεί τη βιολογική της δράση αποτελεί αντικείμενο εντατικής έρευνας. Η ινχιμπίνη φαίνεται να συνδέεται στον τύπο II του υποδοχέα της ακτιβίνης (ActRII), αναστέλλοντας τη δράση της ακτιβίνης. Ωστόσο δεν ανταγωνίζεται τη δράση της ακτιβίνης σε όλους τους ιστούς στους οποίους δρα η ορμόνη, γεγονός που οδηγεί στην υπόθεση της ύπαρξης ειδικού δεσμευτικού παράγοντα που απαιτείται για τη δράση της ινχιμπίνης. Επιπλέον έχει αποδειχθεί ότι η ινχιμπίνη εκτός από ανταγωνιστής της ακτιβίνης έχει ειδικές θέσεις δέσμευσης στους ιστούς στους οποίους δρα, όπως είναι η υπόφυση.⁸²

7. ΚΥΤΤΑΡΑ SERTOLI

Πρόκειται για ευμεγέθη, επιμήκη κύτταρα τα οποία διατάσσονται στη βασική μεμβράνη των σπερματικών σωληναρίων και εκτείνονται έως τον αυλό τους. Χαρακτηρίζονται από το ανώμαλο σχήμα του πυρήνα τους, τον χαμηλό μιτωτικό δείκτη και τις πολλές διακλαδιζόμενες κυταροπλασματικές προσεκβολές που εφάπτονται με αυτές των γειτονικών κυττάρων και εγκοιλώνουν τα εξελισσόμενα σπερματογόνια.

Τα αδιαφοροποίητα σπερματογόνια βρίσκονται κοντά στη βασική μεμβράνη των σπερματικών σωληναρίων, ενώ τα πιο διαφοροποιημένα και οι σπερματίδες βρίσκονται σε διαδοχικά στρώματα προς τον αυλό των σωληναρίων. Τα κύτταρα Sertoli διαδραματίζουν πρωτεύοντα ρόλο στη σπερματογένεση και στη διαφοροποίηση των σπερματικών κυττάρων δημιουργώντας ένα εξειδικευμένο μικροπεριβάλλον στο σπερματικό επιθήλιο και ασκώντας λειτουργίες όπως η εκκριτική και η φαγοκυττάρωση. Με την επίδραση της FSH, έχει βρεθεί πως παράγουν περισσότερες από 100 πρωτεΐνες, όπως την πρωτεΐνη που δεσμεύει τα ανδρογόνα (ABP- Androgen binding protein), την ινχιμπίνη β, την ακτιβίνη, την τρανσφερίνη, τη σεουλοπλασμίνη, τον ανασταλτικό παράγοντα των Μυλλερειών πόρων (MIF- Mullerian Inhibiting Factor), αυξητικούς παράγοντες όπως (TGFβ-3, IGF), καθώς και κυττοκίνες και μόρια προσκόλλησης (ιντεγκρίνες, καντχερίνες).

Επιπλέον, τα κύτταρα Sertoli, με τις ισχυρές διακυττάρειες συνδέσεις τους, συμμετέχουν στη δημιουργία του αιματοορχικού φραγμού. Ο φραγμός αυτός εμποδίζει την είσοδο των λεμφοκυττάρων και των αντισωμάτων στον αυλό των σπερματικών σωληναρίων, αλλά και την είσοδο των σπερματοζωαρίων στη λεμφική και συστηματική κυκλοφορία. Με αυτό τον τρόπο τα γεννητικά κύτταρα διατηρούνται σε μια ανοσολογικά πλεονεκτική θέση, απομονωμένα από το ανοσοποιητικό σύστημα και δεν κινδυνεύουν να εκτεθούν σε αυτοάνοση αντίδραση. Επίσης, εμποδίζει την ελεύθερη διακίνηση ουσιών από το αίμα στα σπερματικά σωληνάκια, δημιουργώντας ένα προστατευμένο περιβάλλον για τη σπερματογένεση.

Συνοπτικά οι σημαντικότερες λειτουργίες των στηρικτικών κυττάρων Sertolieίναι:

α) η δημιουργία ιδανικού μικροπεριβάλλοντος για τη θρέψη και εξέλιξη των κυττάρων του σπερματικού επιθηλίου,

β) η συμμετοχή στη δημιουργία του αιματοορχικού φραγμού,

γ) η παραγωγή της ABP πρωτεΐνης, για τη μεταφορά της τεστοστερόνης στα σπερματικά σωληνάρα,

δ) η παραγωγή της ινχιπίνης β, που αναστέλλει εκλεκτικά την έκκριση της FSH από την υπόφυση και

ε) η παραγωγή , κατά την εμβρυική ζωή, του ανασταλτικού παράγοντα των πόρων του Muller (MIF) ^{26,27}.

8. ΚΙΡΣΟΚΗΛΗ

8.1 ΙΣΤΟΡΙΚΉ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η κίρσοκήλη αποτελεί την παθολογική διάταση των φλεβών του σπερματικού πλέγματος. Η συσχέτιση της κίρσοκήλης με παθολογικά ευρήματα του σύστοιχου όρχι, χρονολογείται από την εποχή του Κέλσιου, ο οποίος στο De Medicina περιγράφει: «Οι φλέβες διατείνονται και συστρέφονται πάνω από τον όρχι, ο οποίος παρουσιάζεται μικρότερος από τον φυσιολογικό καθώς η θρέψη του καθίσταται ελαττωματική».¹

Ωστόσο δεν ήταν πριν τον 16ο αιώνα όταν η κίρσοκήλη και η σχέση της με την ανδρική υπογονιμότητα αποτέλεσαν αντικείμενο μελέτης. Ο διάσημος χειρουργός της Αναγέννησης Ambroose Paré περιέγραψε την κίρσοκήλη ως το αποτέλεσμα συγκέντρωσης «μελαγχολικού αίματος» στο όσχεο. Στα τέλη του 19ου αιώνα ανανεώθηκε το ενδιαφέρον για την κίρσοκήλη. Ο Βρετανός χειρουργός Barfield επισήμανε την συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας κίρσοκήλης 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 19ου αιώνα⁸³.

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 υπογονιμότητα⁸⁴. Το 1952, αναφέρεται σε μια δημοσίευση από τον Toulloch (χειρουργό από το Εδιμβούργο), η περίπτωση ενός ασθενούς με αμφοτερόπλευρη κισσοκήλη και αζωοσπερμία του οποίου ο αριθμός των σπερματοζωαρίων αυξήθηκε μετά την αποκατάσταση της κισσοκήλης σε 27x10⁶, με αποτέλεσμα την επίτευξη της τεκνοποίησης⁸⁵. Ένα χρόνο μετά το χειρουργείο η σύζυγος του ασθενούς κατάφερε να συλλάβει⁸⁵. 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 μορφολογία⁸⁶.

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 όρχι 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 τεχνική⁸⁷.

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 διευρύνει περαιτέρω τη συζήτηση σε ένα από τα πλέον αμφιλεγόμενα ζητήματα της σύγχρονης Ουρολογίας.

8.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η κισσοκήλη οριζόμενη ως κισσοειδής διάταξη των φλεβώδους πλέγματος (pampiniform 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 ⁸⁸⁻⁹⁴.

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) ⁹⁵⁻⁹⁷. Έτσι ερμηνεύεται το ότι η κισσοκήλη διαγιγνώσκεται με φυσική εξέταση στο 15-18% των υπογόνιμων ανδρών ⁹⁸ ενώ η συχνότητα της διάγνωσής της κυμαίνεται στο 18% και 35% μεταξύ ανδρών που παραπέμπονται για βασικό υπερηχογράφημα οσχέου και έγχρωμο Doppler ροής αντίστοιχα ⁹⁹.

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% ^{100,101} ενώ η επίπτωση της κισσοκήλης σε υπογόνιμα ζευγάρια ανέρχεται στο 40% των ανδρών με διαταραχές του σπερμοδιαγράμματος ¹⁰².

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 ⁹⁶.

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 υπογόνιμους άνδρες με κισσοκήλη, ο αριθμός των σπερματοζωαρίων των γόνιμων ανδρών με κισσοκήλη είναι χαμηλότερος σε σχέση με το γενικό πληθυσμό ¹⁰³.

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 ^{94,104}.

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 ^{105,106}.

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 ^{107,108}.

8.3 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΙΡΣΟΚΗΛΗΣ

8.3.1 ΘΕΩΡΙΕΣ

Η κύρια παθοφυσιολογική μεταβολή που παρατηρείται στην κίρσοκήλη είναι η διάταση της σπερματικής φλέβας. Ωστόσο ερωτηματικά παραμένουν για τον τρόπο με τον οποίο προκαλείται αυτή η διάταση και για το πώς αυτή επηρεάζει γενικά τη σπερματογένεση και τη λειτουργία του όρχεος. Πιστεύεται ότι ένας συνδυασμός παραγόντων επιδρά στη μείωση της λειτουργικότητας των όρχεων.

Η αιτιολογία της κίρσοκήλης είναι αμφιλεγόμενη, με τρεις πιθανές υποθέσεις να τυγχάνουν μεγαλύτερης αποδοχής.

- 1) Οι ανατομικές διαφορές μεταξύ (Αρ) και (Δε) σπερματικής φλέβας και συγκεκριμένα το γεγονός ότι η (Δε) σπερματική φλέβα εκβάλλει απευθείας στη κάτω κοίλη φλέβα, ενώ η (Αρ) εκβάλλει σε ορθή γωνία στην (Αρ) νεφρική φλέβα. Η διαφορά αυτή, πιστεύεται ότι έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της υδροστατικής πίεσης, η οποία μεταβιβάζεται εν συνεχεία στο σπερματικό πλέγμα, προκαλώντας τη διάταση και την ελικοειδή πορεία των φλεβών.
- 2) Η απουσία ή η ανεπάρκεια βαλβίδων στην (Αρ) σπερματική φλέβα που έχει σαν αποτέλεσμα την παλινδρόμηση του φλεβικού αίματος.
- 3) Η μερική απόφραξη της έσω σπερματικής, ως συνέπεια του εγκλωβισμού της ανάμεσα στην αορτή και την άνω μεσεντέριο αρτηρία (nutcracker effect).

Αναλητίκοτερα:

Η διαφορετική ανατομία της αριστερής και της δεξιάς πλευράς δικαιολογεί την αυξημένη επίπτωση της κίρσοκήλης αριστερά. Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, η αριστερή νεφρική υποδέχεται κάθετα την εκβολή της αριστερής σπερματικής φλέβας, ενώ η δεξιά σπερματική φλέβα εκβάλλει με οξεία γωνία στην κάτω κοίλη. Σε συνδυασμό με το μεγαλύτερο μήκος της αριστερής σπερματικής, οι διαφορές αυτές προκαλούν μεγαλύτερη υδροστατική πίεση στο φλεβώδες πλέγμα αριστερά και

προδιαθέτουν σε διάταση. Έχει βρεθεί ότι η πίεση εντός των σπερματικών φλεβών σε υπογόνιμους άνδρες χωρίς κίρσοκήλη είναι παραπλήσια στις δύο μεριές ¹⁰⁹. Αντιθέτως σε ασθενείς με κίρσοκήλη η διαφορά ανέρχεται σε 19 mm Hg σε σύγκριση με φυσιολογικά άτομα, διαφορά η οποία αυξάνεται στα 22 mm Hg κατά τη δοκιμασία Valsalva. Ταυτόχρονα, το μεγαλύτερο μήκος αριστερά σημαίνει και μεγαλύτερη αντίσταση στη ροή του αίματος με προφανή αποτελέσματα στην πίεση εντός των φλεβών και κατ' επέκταση στη διάταση τους ^{109,110}. Αμιγείς περιπτώσεις δεξιάς κίρσοκήλης περιγράφονται σε ασθενείς με αντιστροφή σπλάχνων, γεγονός που ενισχύει τη σημασία της τοπικής ανατομίας. ¹¹¹

Φυσιολογικά η έσω σπερματική μπορεί να εμφανίζει βαλβίδες, οι οποίες αναχαιτίζουν την παλινδρόμηση του αίματος. Η ύπαρξή τους όμως δεν είναι σταθερή και δεν σχετίζεται σε απόλυτο βαθμό με την εμφάνιση ή μη κίρσοκήλης. Έχει βρεθεί ότι επαρκείς βαλβίδες μπορεί να συνυπάρχουν με ομόπλευρη κίρσοκήλη σε ποσοστό που κυμαίνεται στο 26%, ¹¹² τη στιγμή που άλλοι υποστηρίζουν ότι ακόμη και σε πλήρη ανυπαρξία τους δεν είναι υποχρεωτική η εμφάνιση κίρσοκήλης. ^{22,23} Άλλοι μελετητές αμφισβητούν πλήρως την ύπαρξη των βαλβίδων και προτείνουν άλλους μηχανισμούς δημιουργίας της κίρσοκήλης. ²³

Η αριστερή νεφρική φλέβα βρίσκεται μεταξύ της αορτής και της άνω μεσεντερίου. Σύμφωνα με μία προταθείσα θεωρία η γωνία που σχηματίζεται μεταξύ των δύο αρτηριών πιθανόν πιέζει και εμποδίζει την αποχέτευση του αίματος στη νεφρική φλέβα και κατ' επέκταση και στην αριστερή έσω σπερματική. Αυτό το φαινόμενο ονομάζεται φαινόμενο του καρυοθραύστη (εγγύς τύπος), ενώ πίεση στην αριστερή κοινή λαγόνια φλέβα από την κοινή λαγόνια αρτηρία ονομάζεται φαινόμενο του καρυοθραύστη περιφερικού τύπου και πιθανόν να προκαλεί αύξηση της πίεσης και διάταση στις έξω σπερματικές και στις εκφορητικές φλέβες. ¹¹² Υπάρχουν όμως και μελέτες που περιορίζουν πολύ την ισχύ αυτού του μηχανισμού.

Παρατηρήσεις σε ζώα έχουν καταδείξει ότι φυσιολογικά η ροή του αίματος στα φλεβίδια που βρίσκονται επί του όρχεος εμφανίζει επαναλαμβανόμενες διακοπές. Οι διακοπές αυτές εξαφανίζονται κατά την αύξηση της θερμοκρασίας του όρχεος και επανεμφανίζονται κατά την ψύξη του. Σε περίπτωση κίρσοκήλης, ακόμη και σε χαμηλή θερμοκρασία οι περιοδικές αυτές μεταβολές στην ροή του αίματος δεν παρατηρούνται. Αυτή η απώλεια ρύθμισης της αιματικής ροής στον όρχι μπορεί να

οφείλεται σε βλάβη του τόνου των αρτηριδίων στον όρχι και μπορεί να είναι αιτία αυξημένης αιματικής ροής που παρατηρείται στην κισσοκήλη.¹¹³

Το άμεσο αποτέλεσμα της διάτασης των φλεβών είναι η στάση αίματος σε αυτές και η τοπική αύξηση της θερμοκρασίας. Οι όρχεις είναι, ως γνωστόν, όργανα ευαίσθητα στη θερμοκρασία και έτσι εξηγείται και οντογενετικά η τοποθέτησή τους στο όσχεο, έξω από τον κορμό, όπου και είναι εφικτή η διατήρησή τους σε θερμοκρασία χαμηλότερη κατά 4oC από την κεντρική θερμοκρασία.^{114,115} Η μείωση αυτή οφείλεται σε δύο κυρίως θερμορυθμιστικούς μηχανισμούς. Ο πρώτος έχει να κάνει με την ενεργητική σύσπαση και χάλαση των λείων μυικών ινών του δαρτού, οι οποίες έτσι επιδρούν στη συνολική εκτεθειμένη επιφάνεια του οσχέου και συντελούν στην κατακράτηση ή την απαγωγή θερμότητας. Ο δεύτερος μηχανισμός περιλαμβάνει το φλεβόδες πλέγμα και τις ορχικές αρτηρίες. Το αίμα που κυκλοφορεί στις φλέβες και έχει ήδη χαμηλή θερμοκρασία έρχεται σε στενή σχέση με το αίμα των αρτηριών εντός του σπερματικού πόρου, με αποτέλεσμα να δημιουργείται παθητική διάχυση θερμότητας από τις αρτηρίες προς τις φλέβες και συνεπώς η θερμοκρασία του αρτηριακού αίματος που αρδεύει τους όρχεις να πέφτει. Όμως η ύπαρξη κισσοκήλης αναιρεί αυτόν τον παθητικό μηχανισμό, με αποτέλεσμα αύξηση της θερμοκρασίας μέσα στις φλέβες και τις αρτηρίες και τελικά αύξηση στη θερμοκρασία των όρχεων και επηρεασμό της λειτουργίας τους. Η αύξηση αυτή της ορχικής θερμοκρασίας παρατηρείται αμφοτερόπλευρα, ασχέτως αν η κισσοκήλη είναι μόνο αριστερά και συνδυάζεται με έκπτωση των χαρακτηριστικών του σπερμοδιάγραμματος.¹¹⁶

Η θερμοκρασία στο όσχεο είναι χαμηλότερη, όταν οι άνδρες βρίσκονται σε όρθια θέση, ωστόσο η ίδια όρθια θέση επιτείνει και τη δημιουργία κισσοκηλών. Οι υπογόνιμοι άνδρες με κισσοκήλη εμφανίζουν μικρότερη μείωση στη θερμοκρασία του οσχέου, όταν στέκονται όρθιοι λόγω ακριβώς αυτής της επίτασης. Ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη χειρουργική αποκατάσταση οδηγεί σε μείωση της θερμοκρασίας σε αυτούς τους ασθενείς και βελτίωση των παραμέτρων του σπέρματος.^{114,116,117}

Η αυξημένη θερμοκρασία φαίνεται ότι επιδρά άμεσα στα γεννητικά κύτταρα, οδηγώντας σε διαταραγμένο μεταβολισμό, απόπτωση, αλλοιώσεις στη λειτουργία των κυττάρων Sertoli, αγγειακές διαταραχές με αυξημένες αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις, μειωμένη δραστηριότητα των ενζύμων που σχετίζονται με τη σύνθεση του DNA και ελάττωση της προσφοράς οξυγόνου και θρεπτικών στοιχείων στον

όρχι.¹¹⁸⁻¹²¹ Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η αυξημένη ορχική θερμοκρασία διεγείρει την απόπτωση, επηρεάζοντας με αυτόν τον τρόπο κυρίως τα σπερματοκύτταρα και τις σπερματίδες. Επιπλέον, η θερμότητα, μαζί με την καταστολή των ανδρογόνων δρουν συνεργικά προκαλώντας μείωση στον αριθμό των σπερματοζωαρίων,¹²² επιδρώντας κατά πάσα πιθανότητα σε διαφορετικό στάδιο της σπερματογένεσης.

Ένας άλλος μηχανισμός που έχει προταθεί ως αιτία βλαπτικής επίδρασης στην ορχική λειτουργία ασθενών με κισσοκήλη, είναι η παλινδρόμηση μεταβολιτών και ενεργών μορίων από το νεφρό και το επινεφρίδιο. Η επίδραση αυτή δεν έχει αποδειχθεί πλήρως, ωστόσο υπάρχουν ενδείξεις ότι οι αυξημένες τιμές νοραδρεναλίνης και προσταγλανδινών E και F που έχουν ανιχνευθεί στη σπερματική φλέβα οφείλονται σε παλινδρόμηση.^{123,124} Αντιθέτως δεν έχουν βρεθεί αυξημένες τιμές ρενίνης, δεϋδροεπιανδροστερόνης και κορτιζόλης στη σπερματική φλέβα ασθενών με κισσοκήλη.^{125,126} Επιπλέον, μελέτες σε πειραματόζωα με τη χρήση ραδιενεργά σημασμένων δεικτών δεν κατάφεραν να αποδείξουν παλινδρόμηση αίματος σε πειραματικά δημιουργηθείσα αριστερή κισσοκήλη.¹²⁷ Ωστόσο μία νεότερη εργασία προτείνει την αδρενομυελίνη, έναν αγγειοδιαστολέα, ως αιτία ορχικών βλαβών. Η αδρενομυελίνη δεν ανευρίσκεται φυσιολογικά στους όρχεις, ανιχνεύθηκε όμως στην έσω σπερματική φλέβα.¹²⁸

Αρχικά η υποξία δεν είχε εκληφθεί ως αιτιολογικός παράγοντας βλαβών στην κισσοκήλη, γιατί υπήρξαν μελέτες που έδειχναν ότι το αίμα στη διατεταμένη σπερματική φλέβα δεν είχε χαμηλό κορεσμό σε οξυγόνο.¹²⁹ Νεότερες μελέτες οδηγούνται στο αντίθετο συμπέρασμα είτε άμεσα, μετρώντας τον VEGF και την αγγειογένεση στον όρχι,¹³⁰ είτε έμμεσα, αποδεικνύοντας ότι υπάρχει ατροφία μυικών ινών στον κρεμαστήρα μυ ασθενών με μεγάλη κισσοκήλη, γεγονός που υπονοεί ότι η στάση του αίματος οδηγεί σε διακεκομμένη υποξία και βλάβες σε νευρικές και μυικές ίνες.¹³¹ Στο ίδιο συμπέρασμα καταλήγουμε και από την παρατήρηση ότι η έντονη φυσική δραστηριότητα, όπως αυτή των αθλητών, επιτείνει την βλαπτική επίδραση της κισσοκήλης στο σπέρμα.^{132,133} Πιθανόν η αυξημένη ροή αίματος να έχει αυτό το αποτέλεσμα, σε συνδυασμό με τη μείωση της μερικής πίεσης οξυγόνου και την αύξηση της φλεβικής πίεσης στην έσω σπερματική. Άλλωστε και η αύξηση της πίεσης από μόνη της έχει ενοχοποιηθεί για ορχικές βλάβες.¹⁰⁹ Η επιτυχία ή όχι της

χειρουργικής αντιμετώπισης της κισσοκήλης έχει συνδυαστεί με την πτώση της πίεσης εντός της έσω σπερματικής,¹³⁴ αν και οι ενδείξεις συνηγορούν στο ότι ο μηχανισμός με τον οποίο δρα η αυξημένη πίεση δεν είναι η πιθανή υποξία, αλλά η αυξημένη παθητική διάχυση βλαπτικών παραγόντων από τη σπερματική φλέβα στην αρτηρία.

Σε μικροσκοπικό επίπεδο ορχικός ιστός που ελήφθη για βιοψία από ενήλικες με κισσοκήλη εμφανίζει λιγότερη περισωληναριακή ίνωση και υαλοείδωση της βασικής μεμβράνης και των σωληναρίων δεξιά σε σχέση με τον αριστερό όρχι, γεγονός που μπορούμε να το συνδέσουμε με την ύπαρξη κισσοκήλης, κυρίως αριστερά. Αντίθετα, στους εφήβους με κισσοκήλη, δεν υπάρχουν ενδείξεις ίνωσης και αυτός πιθανόν να είναι και ο λόγος που η θεραπεία της κισσοκήλης στους εφήβους έχει πολύ καλύτερα αποτελέσματα. Οι έφηβοι που χειρουργούνται έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να ανακτήσουν το φυσιολογικό μέγεθος του πάσχοντα όρχεος, σε σύγκριση με τους ενήλικες.^{135,136}

Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου είναι ένα φυσιολογικό παράγωγο της κυτταρικής λειτουργίας και ειδικότερα χρησιμοποιούνται από τα λευκοκύτταρα ως αμυντικός μηχανισμός. Αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών έχει συσχετιστεί με διάφορες μορφές υπογονιμότητας και σε συνδυασμό με μείωση στην αντιοξειδωτική «άμυνα» τοπικά θεωρείται μία από τις αιτίες που προκαλούν ελάττωση της ποιότητας του σπέρματος στην κισσοκήλη. Η κυτταρική βλάβη προκαλείται με την οξείδωση των λιπών, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε μειωμένη κινητικότητα και βιωσιμότητα των σπερματοζωαρίων, αρνητική επίδραση στην ενεργοποίηση και στην αντίδραση ακροσίνης και μειωμένη δυνατότητα για ένωση με το ωοκύτταρο.^{120,137} Ελεύθερες ρίζες οξυγόνου ανευρίσκονται και τοπικά και συστηματικά σε ασθενείς με κισσοκήλη και επέμβαση σε αυτούς επιφέρει ελάττωση των ριζών στο σπερματικό πλάσμα και αύξηση των αντιοξειδωτικών παραγόντων.^{137,138} Παρόλα αυτά, η συσχέτιση της κισσοκήλης με τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και το οξειδωτικό στρες παραμένει ακόμα υπό έρευνα.

Μια άλλη κατηγορία ουσιών που φέρεται να έχουν βλαπτική επίδραση στο σπέρμα σε συνάρτηση με την κισσοκήλη είναι οι γοναδοτοξίνες. Σε αυτή την κατηγορία ανήκουν η κυκλοφωσφαμίδη και η νικοτίνη. Οι καπνιστές έχουν διπλάσια επίπτωση κισσοκήλης από τους μη καπνιστές και δέκα φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να

εμφανίσουν ολιγοσπερμία, αν πάσχουν από κίρσοκήλη σε σύγκριση με μη καπνιστές πάσχοντες από κίρσοκήλη.¹³⁹ Διάφορες θεωρίες έχουν προταθεί για την εξήγηση του φαινομένου, όπως απευθείας γοναδοτοξική δράση της νικοτίνης, αυξημένη έκκριση κατεχολαμινών από τα επινεφρίδια λόγω της επίδρασης της νικοτίνης, ύπαρξη καδμίου στον καπνό, επίδραση στην αντίδραση ακροσίνης ή απελευθέρωση οξειδωτικών ριζών στην κυκλοφορία κατά το κάπνισμα.^{140,141}

Η κίρσοκήλη συσχετίζεται με αυξημένη απόπτωση των γεννητικών κυττάρων. Σε ασθενείς με κίρσοκήλη το ποσοστό των κυττάρων που αποπίπτουν πλησιάζει το 10% τη στιγμή που το αντίστοιχο ποσοστό σε φυσιολογικούς άρρενες είναι 0,1%. Η επίδραση του καδμίου, η έλλειψη ανδρογόνων και το θερμικό στρες είναι γνωστές αιτίες που αυξάνουν την απόπτωση, ενώ άλλοι παράγοντες είναι η τεστοστερόνη, η ιντερλευκίνη 6 και το GnRH-like gonadal peptide.^{142,143} Οι αλλαγές που επέρχονται στην αιματική κυκλοφορία του όρχεος έχουν πιθανώς ως αποτέλεσμα και την αυξημένη προσφορά καδμίου στον ορχικό ιστό, λόγω αυξημένης υδροστατικής πίεσης ή βλάβης του ενδοθηλίου.¹⁴⁴ Αυτό οδηγεί σε μειωμένη σπερματογένεση, μια που έχει βρεθεί ότι ασθενείς με ελάττωση στη σπερματογένεση έχουν σημαντικά μεγαλύτερη συγκέντρωση καδμίου στο σπερματικό πλάσμα, σε σχέση με ασθενείς που πάσχουν από αποφρακτική αζωοσπερμία, ή ασθενείς με κίρσοκήλη, αλλά μη επηρεασμένο σπερμοδιάγραμμα. Είναι δυνατόν επίσης, στους πάσχοντες από κίρσοκήλη, να παρατηρηθούν μεταβολές στον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-όρχεις, με αποτέλεσμα μείωση στην παραγωγή ανδρογόνων και ευόδωση της απόπτωσης. Τέλος η αύξηση της θερμοκρασίας στους όρχεις και η εξωγενής χορήγηση τεστοστερόνης επιδρούν και αυτές καταστροφικά στη γονιμότητα μέσω της αύξησης της απόπτωσης.¹²²

8.3.2 ΚΙΡΣΟΚΗΛΗ ΚΑΙ ΑΙΜΑΤΩΣΗ ΤΟΥ ΟΡΧΕΟΣ

Στην πορεία της προς τον όρχι 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 βουβωνικό πόρο στο 31% με 88% των περιπτώσεων¹⁴⁵. Είναι κατά συνέπεια χρήσιμο να θυμάται κανείς κατά τη διάρκεια

βουβωνικής κίρσοκληεκτομής ότι στο ύψος του βουβωνικού πόρου ενδέχεται να συναντήσει δύο με τρεις κλάδους της ορχικής αρτηρίας ¹⁴⁶. 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 ¹⁴⁵.

Στο ύψος της κεφαλής της επιδιδυμίδας δημιουργείται ένα πλούσιο αναστομωτικό 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 κίρσοκλήλη ¹⁴⁷. Ανάλογο αρτηριακό αναστομωτικό 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 όρχι σε κλάδους που κατευθύνονται κυρίως προς τον κάτω πόλο του όρχι 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 ¹⁴⁸.

Οι φλέβες του όρχι δημιουργούν διάφορα αναστομωτικά κανάλια που περιβάλλουν την ορχική αρτηρία και αποτελούν το σπερματικό φλεβώδες πλέγμα (rampiniform 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 ¹⁴⁹.

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 όρχι. 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 ^{145,151,152}.

Επιπλέον μελέτες έχουν δείξει ότι οι σπερματικές φλέβες κατά την πορεία τους μπορεί να διχάζονται στο ύψος του O4 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 O4, καθώς αυξάνουν την πιθανότητα υποτροπής της κισσοκήλης ^{151,152}.

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 στην 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 ¹⁵³.

8.3.3 ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΦΛΕΒΙΚΟΥ ΔΙΚΤΥΟΥ ΤΟΥ ΟΡΧΕΟΣ ΚΑΙ ΚΙΡΣΟΚΗΛΗ

Η αγγειοαρχιτεκτονική του σπερματικού τόνου παρά την πληθώρα των ερευνών δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί. Υπάρχει μια στενή σχέση ανάμεσα στην ορχική αρτηρία και φλέβες του σπερματικού πλέγματος, στην οποία έχουν αποδοθεί διάφορες λειτουργίες, όπως ρύθμιση της θερμοκρασίας, της αιματικής ροής, μείωση της αρτηριακής ώσης¹⁵⁴ μεταφορά αερίων και ορμονών από το σπερματικό πλέγμα στην ορχική αρτηρία¹⁵⁵⁻¹⁵⁹.

Σε μια μελέτη των Ergun και συν¹⁸⁶, διαπιστώθηκε για πρώτη φορά ότι το σπερματικό πλέγμα αποτελείται από φλέβες που ομαδοποιούνται με βάση τη διάμετρο και τη δομή του τοιχώματος τους, αλλά και με την τοπογραφική σχέση τους με την ορχική αρτηρία¹⁶⁰.

Συγκεκριμένα, φλέβες μεγαλύτερης διαμέτρου με παράβλημα λείων μυϊκών ινών στην tunica adventitia κείνται περιφερικότερα της ορχικής αρτηρίας, ενώ άλλες μικρότερης διαμέτρου βρίσκονται σε στενή τοπογραφική σχέση με την ορχική αρτηρία. Οι μικρότερες φλέβες συνάπτουν αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις με την ορχική αρτηρία, ενώ ταυτόχρονα αναστομώνονται με τις μεγαλύτερες φλέβες, συνδέοντας με το τρόπο αυτό την ορχική αρτηρία με τις μεγαλύτερης διαμέτρου φλέβες που την περιβάλλουν. Σύμφωνα με τους συγγραφείς, η μεταφορά αερίων, ορμονών και άλλων ουσιών μεταξύ ορχικής αρτηρίας και σπερματικού πλέγματος, γίνεται μάλλον μέσω των αρτηριοφλεβικών αναστομώνσεων παρά δια της διαχύσεως των ουσιών αυτών όπως έχει υποτεθεί από άλλους ερευνητές¹⁶¹.

Σε ότι αφορά τα μακροσκοπικά και μικροσκοπικά χαρακτηριστικά του σπερματικού πλέγματος σε ασθενείς με κίρσοκήλη, στο 81% των περιπτώσεων παρατηρείται πάχυνση του τοιχώματος των αγγείων. Στο 65% των περιπτώσεων η πάχυνση αφορά το σύνολο των αγγείων του πλέγματος, ενώ στο 35% αφορά ένα ποσοστό που κυμαίνεται από το 10 έως το 70%. Σε ότι αφορά στη διάταση των αγγείων, στο 77% των περιπτώσεων ανευρίσκεται σε ποσοστό λιγότερο του 50% των φλεβών, ενώ στο υπόλοιπο 23% αφορά ένα ποσοστό άνω του 50% των αγγείων¹⁶². Στην ίδια μελέτη στην πλειοψηφία των αγγείων που εξετάστηκαν, διαπιστώθηκε η παρουσία

βαλβίδων, ενώ στο 12% των περιπτώσεων επισημαίνεται η παρουσία αποφρακτικών θρόμβων.

Σε ιστολογικό επίπεδο διαπιστώνεται υπερτροφία της μέσης στοιβάδας στο 100% των περιπτώσεων. Στο 74% η υπερτροφία ήταν εστιακή, ενώ στο υπόλοιπο 26% διάχυτη, καθώς αφορά όλη την περιφέρεια του αγγείου, το οποίο μερικώς αποφράσσεται.

Η μυϊκή στοιβάδα παρουσιάζει επίσης φαινόμενα υπερτροφίας που στο 59% των περιπτώσεων είναι διάχυτη ενώ στο 41% εστιακή.

Η υπερτροφία της μέσης στοιβάδας συνοδεύεται στο 85% των περιπτώσεων από κατακερματισμό της ελαστικής εσωτερικής στοιβάδας (*lamina elastica interna*), που εμφανίζεται τόσο περισσότερο εκτεταμένος όσο μεγαλύτερη είναι η έκταση της υπερτροφίας.

Χρησιμοποιώντας, ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης (Scanning electron microscopy – SEM), οι Τανji και συν¹⁶³, διαπίστωσαν ότι ενώ στις ακέραιες σπερματικές φλέβες οι μυϊκές ίνες έχουν κυρίως κυκλοτερή προσανατολισμού, σε περίπτωση κίρσοκίλης αναπτύσσονται, λείες μυϊκές ίνες με επιμήκη προσανατολισμό, επί τα εκτός των κυκλοτερών.

Το γεγονός ότι το νευρικό δίκτυο, το οποίο θα έπρεπε να βρίσκεται στην εξωτερική στοιβάδα, βρίσκεται μεταξύ της κυκλοτερούς και της επιμήκους μυϊκής στοιβάδας, υποστηρίζει τον επίκτητο χαρακτήρα της ανάπτυξης της τελευταίας.

Οι μεταβολές αυτές πιστεύεται ότι λαμβάνουν χώρα ως αντιρροπιστικός μηχανισμός στην αυξανόμενη ενδοαγγειακή πίεση. Ανάλογες μορφολογικές αλλοιώσεις συναντώνται σε αρτηρίες και στις πυλαίες φλέβες σε περίπτωση υπέρτασης¹⁶⁴. Έχει υποθεθεί ότι όταν το φλεβικό τοίχωμα διατείνεται από την παλίνδρομη αιματική ροή, ο μηχανικός ερεθισμός επάγει την ελευθέρωση ουσιών όπως ο P.D.G.F (Platelet – derived growth factor), που παράγονται από ενδοθηλιακά κύτταρα, ενεργοποιώντας τα μυϊκά κύτταρα και δρώντας επί της εξωκυττάριας ουσίας. Η πιθανότητα αυτή στηρίζεται από παρατηρήσεις σε πειραματικά μοντέλα κίρσοκίλης όπου διαπιστώνεται αύξηση των υποδοχέων του P.D.G.F.

Σε ότι τέλος αφορά την εξωκυττάρια ουσία, έχει διαπιστωθεί η εναπόθεση μεγάλης ποσότητας κολλαγόνου και διαφόρων πρωτεϊνών σε ασθενείς με μεγάλου βαθμού κίρσοκήλη χωρίς να αποσαφηνίζεται ο μηχανισμός.¹⁶⁵

Η παραπάνω παρατήρηση επιβεβαιώνεται από τους Iafrate M. και συν¹⁶⁶ οι οποίοι αναλύοντας τις σπερματικές φλέβες μήκους 2-3 εκ. σε 30 ασθενείς με (AP) κίρσοκήλη και σε 13 ασθενείς της ομάδας ελέγχου διαπίστωσαν σε φυσιολογικές σπερματικές φλέβες ότι οι λείες μυϊκές ίνες στην tunica media έχουν κυκλοτερή προσανατολισμό και στην tunica adventitia επιμήκη, ενώ οι λοξές μυϊκές ίνες συνδέουν τα δύο στρώματα.¹⁶⁶ Στην μελέτη αυτή διαπιστώθηκε προοδευτική αύξηση του συνδετικού ιστού ανάλογα με τον βαθμό της κίρσοκήλης τόσο στην tunica adventitia όσο και στην tunica media καθώς και προοδευτική εξάλειψη των μεταξύ τους λείων μυϊκών ινών. Η μελέτη αυτή επιβεβαιώνει τα αποτελέσματα αυτής των Tilki και συν, όπου οι συγγραφείς πιθανολογούν ότι η ιδιαίτερη αυτή δομή των μυϊκών στρωμάτων των σπερματικών φλεβών εξασφαλίζει την μεταφορά του φλεβικού αίματος μέσω περισταλτικών κυμάτων.¹⁶⁷

Η υπόθεση αυτή υποστηρίζεται από την σημαντική συγκέντρωση αγγείων (vasa vasorum) και νευρικών ινών στην εξωτερική μυϊκή στοιβάδα που πιθανόν να διευκολύνει την σύσπαση των λείων μυϊκών ινών.

Σύμφωνα με τους συγγραφείς αυτή η λειτουργία ενδεχομένως να διαταράσσεται από τις μορφολογικές αλλοιώσεις του φλεβικού τοιχώματος που απαντώνται στην κίρσοκήλη χωρίς να καθίσταται σαφές αν αυτό αποτελεί το αίτιο ή το αποτέλεσμα στον σχηματισμό της τελευταίας.

8.3.4 ΑΝΤΙΣΠΕΡΜΑΤΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΚΑΙ ΚΙΡΣΟΚΗΛΗ

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 όρχι, φλεγμονής και τραύματος¹⁶⁸.

Η επίπτωση των αντισπερματικών αντισωμάτων σε υγιείς ενήλικες άνδρες δεν υπερβαίνει το 2% ενώ σε υπογόνιμους άνδρες, συμπεριλαμβανομένων αυτών με κισσοκήλη, κυμαίνεται μεταξύ 3-12%^{169,170}.

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 αιματοορχικού φραγμού¹⁷¹.

8.3.5 ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ

Η κισσοκήλη δεν προκαλεί παθολογικές ιστολογικές μεταβολές στον όρχι. Παρατηρούνται μόνο μικρές αλλαγές παραπλήσιες με αυτές που παρατηρούνται σε ασθενείς με μειωμένη σπερματογένεση, οι οποίοι όμως δεν πάσχουν από κισσοκήλη, όπως υπερπλασία των κυττάρων του Leydig, μείωση του αριθμού των κυττάρων Sertoli κ.α.¹⁷² Άλλοι συγγραφείς, μετά από πειραματική πρόκληση κισσοκήλης σε αρουραίους, αναφέρουν μείωση της διαμέτρου των σπερματικών σωληναρίων, εκφυλισμό του σπερματικού επιθηλίου, σωληναριακή ατροφία και διάμεσο οίδημα.¹⁷³ Αντιθέτως, μεταβολές στον αριθμό των χρωμοσωμάτων, ή άλλες εμφανείς γενετικές ανωμαλίες δεν παρατηρούνται. Ωστόσο φαίνεται να επηρεάζεται και η επιδιδυμίδα, παρουσιάζοντας ελαττωμένη διάμετρο και αυξημένοδιάμεσο ιστό, μείωση των μικρολαχνών των επιθηλιακών κυττάρων της, αύξηση και μεγέθυνση των λυσοσωματίων και ύπαρξη μεγάλων κενотоπιών, εκφυλισμό γενικά των επιθηλιακών κυττάρων, υπολειπόμενα σωματίδια και παραμορφωμένα σπερματοζώαρια και μακροφάγα εντός του αυλού της επιδιδυμίδας.¹⁷⁴

Όσον αφορά τα διευρυμένα αγγεία, η κισσοκήλη προκαλεί αύξηση του κολλαγόνου και των λείων μυικών ινών στις φλέβες και τα τριχοειδή. Σε σύγκριση με την ετερόπλευρη, φυσιολογική πλευρά, οι φλέβες εμφανίζονται πιο διατεταμένες, ενώδεις

και με διαταραγμένες τις εμβιομηχανικές τους παραμέτρους.^{175,176} Ωστόσο ο αιματοορχικός φραγμός παραμένει άθικτος.

8.4 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΚΙΡΣΟΚΗΛΗΣ

Πρώτο στάδιο κάθε διαγνωστικής προσέγγισης είναι πάντα η φυσική εξέταση. Όμως στην περίπτωση της κίρσοκήλης ακόμα και έμπειροι κλινικοί γιατροί είναι δυνατόν να παραπλανηθούν στη διάγνωσή τους. Οι ασθενείς με κίρσοκήλη είναι συνήθως ασυμπτωματικοί και η κατάσταση συχνά διαγιγνώσκεται κατά την συνηθισμένη κλινική εξέταση στα πλαίσια διερεύνησης ενός υπογόνιμου ζεύγους. Σπανιότερα η κίρσοκήλη μπορεί να προκαλέσει πόνο ή αίσθημα βάρους στο όσχεο. Η ενδεδειγμένη κλινική εξέταση του οσχέου αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στη διάγνωση της κίρσοκήλης.

Ο ασθενής εξετάζεται σε όρθια και κεκλιμένη θέση αναζητώντας την χαρακτηριστική αίσθηση που δίνουν στην ψηλάφηση του αριστερού τόνου οι διατεταμένες φλέβες. 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 όρχι με αποτέλεσμα η κίρσοκήλη να καθίσταται ψηλαφητή. Γενικά θεωρείται ότι μια κίρσοκήλη είναι συνήθως ψηλαφητή όταν η διάμετρος των φλεβών υπερβαίνει τα 3-4 χιλιοστά¹⁷⁷.

Ομόπλευρη ατροφία του όρχεος μπορεί να συνυπάρχει και δεν είναι σπάνιο να υποψιάζεται ο εξετάζων και ύπαρξη κίρσοκήλης δεξιά, αν και μεγάλη μονόπλευρη δεξιά κίρσοκήλη υποκρύπτει συνήθως και άλλη παθολογία, όπως αντιστροφή σπλάχνων, μεγάλους νεφρικούς όγκους δεξιά, λεμφαδενοπάθεια δεξιά ή οπισθοπεριτοναϊκές μάζες.

Στην ταξινόμηση της κίρσοκήλης με μόνο κριτήριο τα ευρήματα από την κλινική εξέταση σύμφωνα με τα κριτήρια της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (ΠΟΥ) διακρίνονται 3 βαθμοί. Η κίρσοκήλη πρώτου βαθμού χαρακτηρίζεται από ψηλαφητή

ώση μόνο κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας Valsalva. Η κίρσοκήλη δεύτερου βαθμού χαρακτηρίζεται από ψηλαφητή κίρσοειδή διεύρυνση κατά την ανάπαυση με και χωρίς τη δοκιμασία Valsalva, ενώ η κίρσοκήλη τρίτου βαθμού είναι ψηλαφητή και χωρίς τη δοκιμασία Valsalva και ορατή μέσα από το δέρμα του οσχέου σαν «σάκος με σκουλήκια».¹⁷⁸

Στην καθημερινή κλινική πράξη συχνά χρησιμοποιείται η απλούστερη ταξινόμηση των Dubin και Amelar σύμφωνα με την οποία μπορούμε να διακρίνουμε τους εξής βαθμούς βαρύτητας:1

Κίρσοκήλη 1ου βαθμού: μικρή, ψηλαφητή μόνο κατά τη δοκιμασία Valsalva

Κίρσοκήλη 2ου βαθμού: μέσης βαρύτητας, μη ορατή, ψηλαφητή με τον ασθενή κατακεκλιμένο

Κίρσοκήλη 3ου βαθμού: μεγάλη, ορατή χωρίς ψηλάφηση, και χωρίς δοκιμασία Valsalva¹⁷⁹.

Αυτή η ταξινόμηση δεν είναι τελείως αντικειμενική, καθώς βασίζεται στην ψηλάφηση και ο κάθε εξεταστής μπορεί να ερμηνεύσει διαφορετικά αυτό που αισθάνεται^{180,181}. Μελέτες που συνέκριναν τη διάγνωση διαφορετικών, έμπειρων εξεταστών έχουν βρει αποκλίσεις στον βαθμό βαρύτητας της κίρσοκήλης μέχρι και στο 26% των ασθενών,¹⁸² ενώ άλλοι μελετητές βρήκαν ότι η φυσική εξέταση υστερεί και στην ανεύρεση των κίρσοκηλών, ιδίως δεξιά, όταν η διάγνωση συγκρίνεται με τη φλεβογραφία.¹⁸³

Μελέτες καταγράφουν την ευαισθησία της κλινικής εξέτασης στη διάγνωση της κίρσοκήλης να κυμαίνεται μεταξύ 50% και 70% σε σύγκριση με την φλεβογραφία που θεωρείται ως η εξέταση αναφοράς^{178,181}.

Στην κλασική ταξινόμηση της κίρσοκήλης ανάλογα με τον βαθμό διάτασης του φλεβικού δικτύου δεν περιλαμβάνεται ο ορισμός της υποκλινικής κίρσοκήλης. Υποκλινική: μη ψηλαφητή, αλλά αντιληπτή με ειδικές δοκιμασίες (πχ. Doppler κατά τη δοκιμασία Valsalva) θεωρείται ότι η υποκλινική κίρσοκήλη 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 ^{184,185}.

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 ¹⁸⁶.

8.5 ΕΤΕΡΟΠΛΕΥΡΗ ΚΙΡΣΟΚΗΛΗ

Η κλινικά ψηλαφητή ετερόπλευρη κισσοκήλη εντοπίζεται στην πλειονότητα των περιπτώσεων (85% με 90%) στον αριστερό όρχι ενώ ψηλαφητή δεξιά κισσοκήλη παρατηρείται συνήθως σε περιπτώσεις αμφοτερόπλευρης εντόπισης (10%) ενώ σπανίως αποτελεί μοναδικό εύρημα ^{187,188}. 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 ¹⁸⁹.

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 κισσοειδή διάταση του ορχικού φλεβικού πλέγματος.

Η ύπαρξη μόνο δεξιάς κισσοκήλης 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 σπλάγχων ή παρουσία οπισθοπεριτοναϊκού όγκου ¹⁹⁰. Επίσης η αιφνίδια εμφάνιση σε μεγαλύτερη ηλικία ψηλαφητής κισσοκήλης ή υποτροπής προϋπάρχουσας κισσοκήλης

αποτελεί λόγο για περαιτέρω διερεύνηση για τον αποκλεισμό της ύπαρξης καλοήθους ή κακοήθους οπισθοπεριτοναϊκού όγκου που προκαλεί πιεστικά φαινόμενα ¹⁹¹

8.6 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΚΙΡΣΟΚΗΛΗΣ ΑΜΦΟΤΕΡΟΠΛΕΥΡΑ

Τίθεται το ερώτημα γιατί μία συνήθως ετερόπλευρη πάθηση να επηρεάζει και την υγιή πλευρά, αφού και ένας μόνο όρχις είναι αρκετός για επαρκή σπερματογένεση και γονιμότητα; Μελέτες σε πτώματα έχουν αποδείξει αναστομώσεις μεταξύ της αριστερής και δεξιάς έσω σπερματικής σε ποσοστό μέχρι 55%.^{22,23} Σε ποσοστό 48% υπάρχουν αναστομώσεις φλεβών στον οίακα.¹⁹ Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι πειραματική, ετερόπλευρη κίρσοκήλη επηρεάζει την θερμοκρασία, τη συγκέντρωση τεστοστερόνης και την ανδρογόνο-δεσμευτική ικανότητα αμφοτερόπλευρα και σε τελική ανάλυση τη σπερματογένεση και τη γονιμότητα.¹⁹² Η ύπαρξη αριστερής κίρσοκήλης προκαλεί αμφοτερόπλευρη αύξηση της θερμοκρασίας, η οποία επανέρχεται σε φυσιολογικά επίπεδα και στις δύο μεριές μετά από επέμβαση αριστερά.¹¹⁶

Συμπερασματικά, η κίρσοκήλη είναι μία αμφοτερόπλευρη πάθηση που εκδηλώνεται αρχικά αριστερά, και μεταγενέστερα δεξιά και η μονόπλευρη διόρθωσή της ίσως δεν είναι πλήρως αποτελεσματική θεραπεία.¹⁹³

Εν μέρει το φαινόμενο μπορεί να εξηγηθεί από την ύπαρξη αγγειακών αναστομώσεων μεταξύ της αριστερής και της δεξιάς σπερματικής φλέβας όπως αυτές έχουν αναδειχθεί σε φλεβογραφικές μελέτες ¹⁹⁴. Η παρουσία των φλεβικών αυτών δικτύων ενδεχομένως αιτιολογεί την αμφοτερόπλευρη επίδραση μιας ετερόπλευρης κίρσοκήλης και εξηγεί το σχετικά υψηλό ποσοστό αμφοτερόπλευρης κίρσοκήλης και υποτροπιάζουσας/εμμένουσας κίρσοκήλης μετά από χειρουργική απολίνωση των φλεβών που καταγράφονται σε ορισμένες μελέτες ¹⁹⁵.

Η συχνότητα της ύπαρξης αμφοτερόπλευρης κίρσοκήλης σε άνδρες που προσέρχονται για τη διερεύνηση υπογονιμότητας κυμαίνεται με βάση τα αποτελέσματα σχετικών μελετών από 42% έως 81% ανάλογα με τον τρόπο διάγνωσης ¹⁹⁶⁻¹⁹⁹.

Η εισαγωγή στην διερεύνηση της ανδρικής υπογονιμότητας του υπερηχογραφήματος του οσχέου οδήγησε στη διάγνωση αμφοτερόπλευρων κισσοκήλων με ολοένα μεγαλύτερη συχνότητα. Τα ευρήματα μελετών με τη χρήση έγχρωμου Doppler για την υπερηχογραφική απεικόνιση της κισσοκήλης σε υπογόνιμους άνδρες με ετερόπλευρη ψηλαφητή κισσοκήλη ανέδειξαν την παρουσία αμφοτερόπλευρων κισσοκήλων στο 70% με 77,5% των εξεταζομένων η πλειονότητα των οποίων χαρακτηρίστηκαν ως υποκλινικές κισσοκήλες ^{195,200}.

Ο ρόλος της φλεβογραφίας στην ανάδειξη αμφοτερόπλευρων κισσοκήλων 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 ²⁰¹. 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 κισσοκήλης ^{201,202}. Σε πιο πρόσφατη μελέτη απεικόνισης της έσω σπερματικής φλέβας με φλεβογραφία οι Gat et al διαπίστωσαν την ύπαρξη αμφοτερόπλευρης κισσοκήλης στο 84% των εξετάσεων που αποδόθηκε στην ύπαρξη παράπλευρων φλεβικών δικτύων και οπισθοπεριτοναϊκών φλεβικών bypass στο 70-75% των ασθενών ¹⁹⁴.

Οι ερευνητές συμπεράναν 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 ¹⁹⁴.

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 ²⁰³. Τα

συμπεράσματα αυτά ενίσχυσαν την ανάγκη για την εισαγωγή της έννοιας της υποκλινικής κίρσοκίλης στην πράξη και αναθέρμαναν την συζήτηση σχετικά με την κλινική της σημασία και την αναγκαιότητα ή μη της διάγνωσης και της αντιμετώπισής της.

8.7 ΚΙΡΣΟΚΗΛΗ ΚΑΙ ΟΓΚΟΣ ΤΟΥ ΟΡΧΕΟΣ

Ένα άλλο επιχείρημα για το ότι η κίρσοκίλη επηρεάζει αρνητικά την γονιμότητα είναι η βλάβη που προξενεί στον σύστοιχο όρχι όπως εκφράζεται από την μείωση του όγκου του. Πολλές κλινικές μελέτες έχουν αντικειμενικά τεκμηριώσει την μείωση του όγκου του όρχεως επί της παρουσίας σύστοιχης κίρσοκίλης.²⁰⁴⁻²⁰⁶ Τα σπερματικά σωληνάρια, από όπου παράγονται τα σπερματοζωάρια αποτελούν το μεγαλύτερο μέρος του όγκου του όρχι. Συνεπώς μείωση του όγκου του όρχι αποτελεί συνήθως ένδειξη μειωμένης σπερματογένεσης. Επιπρόσθετα, διάφορες μελέτες έχουν διαπιστώσει εξασθένιση στις παραμέτρους του σπερμοδιαγράμματος σε άνδρες με κίρσοκίλη σε σχέση με τους ελέγχους, ανεξάρτητα από το επίπεδο γονιμότητας.²⁰⁷⁻²¹⁰

Υπάρχει, επομένως στη βιβλιογραφία, μια στενή σχέση μεταξύ κίρσοκίλης και βλάβης του όρχι όπως εκφράζεται από το μέγεθός του. Από τα τέλη της δεκαετίας του '70), δημιουργήθηκαν διάφορα πειραματικά μοντέλα κίρσοκίλης κυρίως δια της μερικής απολίνωσης της (Αρ) νεφρικής φλέβας.²¹¹ Χρησιμοποιώντας ένα τέτοιο μοντέλο, οι Turner και συν. διαπίστωσαν ότι η (Αρ) κίρσοκίλη έχει αμφοτερόπλευρη επίδραση στη θερμοκρασία, την αιματική ροή, και την ιστολογία του όρχι.²¹²⁻²¹⁴ Επιπρόσθετα, οι βλαπτικές αυτές συνέπειες αντιστρέφονται μετά την αποκατάσταση της κίρσοκίλης.^{215,216} Επομένως, σε πειραματικά μοντέλα, διαπιστώθηκε ότι η κίρσοκίλη έχει βλαπτική επίδραση στη λειτουργία του όρχι, η οποία ήταν αναστρέψιμη με τη χειρουργική αποκατάσταση του προβλήματος.

Από τη στιγμή που το 70-80% του όγκου του ορχικού παρεγχύματος αποτελείται από τα σπερματικά σωληνάρια θεωρείται ότι ο όγκος του όρχι αντανακλά το σπερματογενετικό του δυναμικό.²¹⁷⁻²¹⁹ Σε υπογόνιμους άνδρες βρέθηκε ευθεία συσχέτιση μεταξύ του όγκου των όρχεων και των παραμέτρων του σπέρματος,

επομένως η μέτρηση του όγκου του όρχι αποτελεί χρήσιμο δείκτη εκτίμησης της σπερματογένεσης^{217,218,220-222}.

Είναι γνωστό ότι η κισσοκήλη αναπτύσσεται ή και διαγνώσκεται ήδη από την εφηβεία ενώ ως αιτιολογικοί παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί η αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση αποτέλεσμα έντονης σωματικής δραστηριότητας κατά την παιδική και προεφηβική ηλικία²²³⁻²²⁵.

Η παρουσία κισσοκήλης 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^{96,222,226-229,230-234}.

Υπάρχουν μελέτες που συνδέουν ευθέως την ορχική ατροφία με τον βαθμό της κισσοκήλης. Οι Thomas και Elder αναφέρουν ατροφία μόνο σε συνδυασμό με κισσοκήλες II^{ου} και III^{ου} βαθμού ενώ οι Zini et al αναφέρουν μέση διαφορά όγκου όρχι 1,1 ml μεταξύ ασθενών με κισσοκήλη I^{ου} και II^{ου} βαθμού^{231,234}.

Η ευεργετική επίδραση της απολίνωσης των σπερματικών φλεβών στην αύξηση του όγκου του υποτροφικού ορχικού παρεγχύματος έχει επίσης επιβεβαιωθεί κλινικά σε πλήθος μελετών^{222,235-239}.

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 όρχι στην παρακολούθηση (follow up) υπογόνιμων ανδρών με διεγνωσμένη κισσοκήλη που δεν υποβλήθηκαν σε θεραπεία²⁴⁰. Αντίθετα οι Lund και Larsen δεν διαπίστωσαν καμία επιδείνωση στις ίδιες παραμέτρους του σπέρματος μεταξύ ανδρών με κισσοκήλη μετά από 8 χρόνια παρακολούθησης²⁴¹.

8.8 ΚΙΡΣΟΚΗΛΗ ΚΑΙ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Είναι γνωστή η επίδραση της κίρσοκίλης στο σπερμοδιάγραμμα, με μείωση του αριθμού των σπερματοζωαρίων, της κινητικότητάς τους, και αύξηση των ανώμαλων μορφών.²⁴² Από το 1955 είναι γνωστό ότι η θεραπεία της κίρσοκίλης επιφέρει επάνοδο της γονιμότητας, γεγονός που έδωσε ώθηση στην αντιμετώπιση της πάθησης.²⁴³ Η καταστροφική επίδραση της κίρσοκίλης στο σπέρμα έχει αποδειχθεί πέρα από κάθε αμφιβολία σε πειραματικά μοντέλα ετερόπλευρης κίρσοκίλης, όπου διαπιστώθηκε μείωση των παραμέτρων του σπέρματος καθώς και της γονιμοποιητικής ικανότητας των σπερματοζωαρίων^{244,245}. Οι αρνητικές επιδράσεις συνεχίζονται με μείωση της προωθητικής κινητικότητας, ελάττωση της αντίδρασης ακροσίνης και μεγαλύτερη ευαισθησία της κυτταρικής μεμβράνης στο οσμωτικό τεστ.²⁴⁶ Όλα αυτά συνηγορούν σε μεγαλύτερη ευαισθησία και μικρότερη διάρκεια επιβίωσης των σπερματοζωαρίων εντός του γυναικείου γεννητικού συστήματος.

Η ιστολογική εξέταση ορχικού παρεγχύματος σε υπογόνιμους άνδρες με κίρσοκίλη αποδεικνύει την βλαπτική επίδραση της κίρσοκίλης στη σπερματογένεση καθώς χαρακτηρίζεται από διακοπή της ωρίμανσης (maturation arrest) των σπερματοζωαρίων στο στάδιο της σπερματίδας²⁴⁷.

Ως γνωστόν τόσο οι ποσοτικές όσο και οι ποιοτικές παράμετροι του σπέρματος ανευρίσκονται επηρεασμένες στη μεγαλύτερη αναλογία των ανδρών με κίρσοκίλη. Η επίδραση της κίρσοκίλης 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 κίρσοκίλη εκδηλώνει διαφορετικής βαρύτητας ολιγοασθενοτεροζωοσπερμία²⁴⁸. Η ύπαρξη κίρσοκίλης δε συνεπάγεται και οπωσδήποτε χειροτέρευση των παραμέτρων του σπερμοδιαγράμματος, αφού σε ποσοστό 11,7% άνδρες με απόλυτα φυσιολογικό σπερμοδιάγραμμα είχαν κλινικά αποδεδειγμένη κίρσοκίλη.²⁴⁹ Απόρροια αυτού είναι το ότι η πιθανότητα να επιτευχθεί εγκυμοσύνη χωρίς ιατρική παρέμβαση δεν επηρεάζεται από το αν ο άνδρας πάσχει από κίρσοκίλη. Το γεγονός που έρχεται να περιπλέξει ακόμη

περισσότερο τα πράγματα είναι ότι οι μεταβολές που παρατηρούνται στο σπερμοδιάγραμμα ασθενών με κισσοκήλη δεν είναι παθολογικές για τη νόσο, αλλά εμφανίζονται και σε άλλους υπογόνιμους άνδρες χωρίς κισσοκήλη.²⁴⁹

Το σταθερότερο ωστόσο εύρημα στο σπερμοδιάγραμμα υπογόνιμων ανδρών με κισσοκήλη 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 κισσοκήλη κυμαινόταν από 18 έως 56 εκατομμύρια σπερματοζωαρίων ανά ml και από 21% έως 73% αντίστοιχα²⁵⁰. 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 1η ώρα το 50% των σπερματοζωαρίων εμφανίζουν ευθεία κίνηση. Παρακάτω περιγράφονται το εύρος των φυσιολογικών τιμών των βασικών παραμέτρων του σπέρματος σύμφωνα με τον ΠΟΥ²⁵¹.

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 σύνθηες εύρημα στην μορφολογία του σπέρματος σε περιπτώσεις κισσοκήλης έχει περιγραφεί από τον MacLeod ως το «stress μοτίβο» του σπέρματος και χαρακτηρίζεται από αυξημένη αναλογία επιμηκυσμένων σπερματοζωαρίων με κωνικές κεφαλές και παρουσία άμορφων σπερματοζωαρίων²⁵².

Ωστόσο το μοτίβο αυτό δεν είναι ειδικό για την κισσοκήλη και κατά συνέπεια η παρουσία του στο σπέρμα δεν θεωρείται διαγνωστικό κριτήριο κισσοκήλης²⁵³.

Η διάδοση των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής οδήγησε στην καθιέρωση πρόσθετων κριτηρίων για την μορφολογία του σπέρματος ως προγνωστικών παραγόντων γονιμοποίησης *in vitro*²⁵⁴.

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 μορφολογία²⁵⁵.

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 Kruger²⁵⁵. 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 κισσοκήλης²⁵⁶⁻²⁵⁸.

Η κισσοκήλη επιδρά και στην ενδοκρινική λειτουργία των όρχεων, επηρεάζοντας έτσι τη γονιμότητα. Η δράση της στη λειτουργία των κυττάρων του Leydig είναι ανασταλτική,²⁵⁹⁻²⁶¹ και αυτό τεκμαίρεται από τη συγκέντρωση της τεστοστερόνης και στο πλάσμα του αίματος και στο σπερματικό πλάσμα, η οποία εμφανίζεται μειωμένη στους ασθενείς με κισσοκήλη και επανέρχεται σε ανώτερα επίπεδα μετά την αποκατάστασή της.²⁶² Ταυτόχρονα έχει παρατηρηθεί και υπερπλασία των κυττάρων του Leydig με συνοδό ελάττωση της διαμέτρου των σπερματικών σωληναρίων,¹⁶⁷ γεγονότα που ερμηνεύονται ως ήπια ενδοκρινική δυσλειτουργία. Μαζί επηρεάζεται και η λειτουργία των κυττάρων Sertoli, με μειωμένη ανταπόκρισή τους στην FSH. Υπάρχουν μελέτες που αποδεικνύουν ότι η κισσοκήλη συνδέεται με αυξημένη FSH και μείωση της τεστοστερόνης, και ότι η θεραπευτική αντιμετώπιση της κισσοκήλης σε αυτούς τους ασθενείς επαναφέρει, σε ορισμένους αλλά όχι όλους, τις φυσιολογικές τιμές των ορμονών.^{260,262} Ταυτόχρονα επηρεάζεται και η ινχιμίνη Β, ένας ρυθμιστής της έκκρισης της FSH που παράγεται και αυτός από τα κύτταρα του Sertoli. Τα

επίπεδα της ινχιμπίνης Β αποτελούν δείκτη της λειτουργίας των κυττάρων του Sertoli και της σπερματογένεσης και η θεραπεία της κίρσοκλήλης προκαλεί αύξηση του επιπέδου της στο αίμα. Μάλιστα έχει βρεθεί ότι, εάν η συγκέντρωση της ινχιμπίνης στο πλάσμα προεγχειρητικά είναι υψηλή, τότε οι ασθενείς παρουσιάζουν μεγαλύτερη βελτίωση στο σπερμοδιάγραμμα από αυτούς με χαμηλή προεγχειρητική ινχιμπίνη.²⁶³ Τέλος η τρανσφερίνη και η πρωτεΐνη-υποδοχέας των ανδρογόνων έχει βρεθεί ότι μειώνονται στο πλάσμα σε ασθενείς με κίρσοκλήλη, γεγονός που προκαλεί μεταβολές στη σπερματογένεση, και οι οποίες αυξάνονται μαζί με την βελτίωση του σπερμοδιαγράμματος μετά τη χειρουργική θεραπεία.^{264,265} Υπάρχουν ωστόσο και μελέτες σε πειραματόζωα που δεν ανευρίσκουν σημαντικές μεταβολές στην πρωτεϊνική σύνθεση των κυττάρων Sertoli κατά τη διενέργεια πειραματικής κίρσοκλήλης,²⁶⁶ γεγονός που σημαίνει ότι ο γενικότερος μηχανισμός επίδρασης της κίρσοκλήλης στη γονιμότητα είναι ακόμη αδιευκρίνιστος.

8.9 ΚΙΡΣΟΚΗΛΗ ΚΑΙ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑ

Σύμφωνα με μελέτες η κίρσοκλήλη έχει συνδεθεί με μειωμένες τιμές ελεύθερης τεστοστερόνης ορού, αυξημένες τιμές οιστραδιόλης και διαταραχές στην έκκριση της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) ^{267,268}. Σε μια πολυκεντρική μελέτη του παγκοσμίου οργανισμού υγείας πάνω στην επίδραση της κίρσοκλήλης σε παραμέτρους γονιμότητας, διαπιστώθηκε ότι η μέση συγκέντρωση τεστοστερόνης σε ασθενείς άνω των 30 ετών με κίρσοκλήλη ήταν σημαντικά χαμηλότερη από ότι σε νεώτερους ασθενείς με κίρσοκλήλη, ενώ το εύρημα αυτό δεν παρατηρήθηκε σε ασθενείς χωρίς κίρσοκλήλη.²⁶⁸

Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν βλαπτική, προοδευτική με την πάροδο του χρόνου, επίδραση της κίρσοκλήλης στη λειτουργία των κυττάρων Leydig. Φυσιολογικά η συγκέντρωση της T στο περιφερικό αίμα έχει μια διφασική ανταπόκριση στη HCG, με μια αρχική αιχμή στις 1-4 ώρες, και μια δεύτερη στις 36-96 ώρες.

Σε μια μελέτη διαπιστώθηκε ότι η αρχική αιχμή της T αμβλύνεται σε ασθενείς με κίρσοκλήλη εξαιτίας μιας ενζυμικής δυσλειτουργίας στη βιοσύνθεση της T στο επίπεδο της 17,20 λυάσης.²⁷⁰ Το κατά πόσον η ενδοκρινολογία αυτή είναι το αίτιο ή

το αποτέλεσμα της μειωμένης σπερματογένεσης, δεν είναι σαφές. Παρά τη στατιστικά σημαντική μείωση της παραγωγής τεστοστερόνης σε ορισμένους ασθενείς με κισσοκήλη, οι απόλυτες τιμές είναι μέσα στα φυσιολογικά όρια.

Το γεγονός αυτό μπορεί να οφείλεται σε υπερπλασία των κυττάρων Leydig που αντιρροπεί την μείωση στην σύνθεση της Τ ανά κύτταρο Leydig.^{271,272} Άλλοι ερευνητές δεν διαπίστωσαν διαφορές σε ό,τι αφορά στα επίπεδα της FSH, LH, τεστοστερόνης και οιστραδιόλης τόσο στο περιφερικό όσο και στο φλεβικό αίμα του όρχι, σε ασθενείς με ή χωρίς κισσοκήλη.²⁷¹⁻²⁷⁶

Επιπρόσθετα, αναστροφή της ορμονικής δυσλειτουργίας με την αποκατάσταση της κισσοκήλης είναι αμφιλεγόμενη.

Ορισμένοι ερευνητές δεν διαπιστώνουν σημαντικές διαφορές στα επίπεδα της Τ προ και μετεγχειρητικά^{277,278} ενώ άλλοι αναφέρουν σημαντική μεταβολή των επιπέδων των Τ ειδικά στους ασθενείς με πολύ χαμηλές προεγχειρητικές τιμές.^{279,280}

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^{281,282}. 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 διαταραχές²⁸⁰.

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.

Σύμφωνα με άλλες μελέτες η ανταπόκριση των γοναδοτρόπων ορμονών, LH, και FSH, στον ερεθισμό με GnRH είναι ένας πιο ευαίσθητος δείκτης της λειτουργίας των κυττάρων Leydig. Σε ασθενείς με κισσοκήλη η 4ωρη έγχυση GnRH είχε σαν αποτέλεσμα την υπερβολική ανταπόκριση σε ότι αφορά την απελευθέρωση LH και FSH.²⁸³ Το μέγεθος της ανταπόκρισης ήταν σημαντικά μεγαλύτερο σε ασθενείς με βαριά ολιγοσπερμία από ότι σε αυτούς με αριθμό σπερματοζωαρίων μεταξύ 11 και $30 \times 10^6 / \text{ml}$.

Ιδιαίτερη σημασία έχει το γεγονός ότι ασθενείς που παρουσιάζουν μεγαλύτερη ανταπόκριση στον ερεθισμό με GnRH, σε ότι αφορά την ελευθέρωση FSH και LH, είχαν μεγαλύτερες πιθανότητες βελτίωσης του σπερμοδιαγράμματος μετά την αποκατάσταση της κισσοκήλης, ανεξάρτητα από τον προεγχειρητικό αριθμό των σπερματοζωαρίων.

Οι Fujisawa και συν.(1994),²⁸⁴ διαπίστωσαν ότι η ομαλοποίηση στην ανταπόκριση της LH στην GnRH μετά την αποκατάσταση της κισσοκήλης είχε προγνωστική σημασία σε ότι αφορά την βελτίωση της γονιμότητας μετεγχειρητικά.

Τα δεδομένα αυτά υποδηλώνουν ότι η κισσοκήλη προσβάλλει τον άξονα υποθάλαμος – υπόφυση – γονάδες και ότι ασθενής με κισσοκήλη που έχουν επηρεασμένη λειτουργία των κυττάρων Leydig, αποτελούν πιθανόν την υποομάδα ασθενών που είναι πιθανότερο να ωφεληθεί από την αποκατάσταση της κισσοκήλης.

8.10 ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΚΙΡΣΟΚΗΛΗΣ

Ο ρόλος των απεικονιστικών εξετάσεων στην διάγνωση της ανδρικής υπογονιμότητας γενικότερα, και της κισσοκήλης 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 κισσοκήλης. Η φλεβογραφία του οσχέου θεωρείται ως η πλέον αξιόπιστη εξέταση στη διάγνωση της παλινδρόμησης που συνοδεύει την

κλινικά σημαντική κίρσοκήλη. 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 κίρσοκήλης. Οι διάφορες εξετάσεις που κατά το παρελθόν είχαν χρησιμοποιηθεί στη διάγνωση της κίρσοκήλης, όπως το scanning με ραδιενεργά ισότοπα, η Doppler στηθοσκοπήση και η φλεβογραφία του οσχέου έχουν εν πολλοίς σήμερα αντικατασταθεί από το Doppler υπερηχογράφημα.

Το υπερηχογράφημα οσχέου σε συνδυασμό με το έγχρωμο Doppler αυξάνει πολύ τη διαγνωστική ικανότητα, και βοηθά στο να ανευρίσκονται μικρού μεγέθους κίρσοκήλες. Έχει μάλιστα τόσο μεγάλη διαφορά σε σύγκριση με τη φυσική εξέταση, που μια ολόκληρη κατηγορία μεγέθους κίρσοκηλών τοποθετείται διαγνωστικά στις υποκλινικές κίρσοκήλες. Ένα άλλο πλεονέκτημα του υπερηχογραφήματος είναι ότι ταυτόχρονα μπορεί να διαγνώσει και άλλες παθολογικές καταστάσεις των όρχεων, να μετρήσει πιο αξιόπιστα το μέγεθος των όρχεων, ενώ είναι μη επεμβατικό, ταχύ και εύχρηστο. Δεν είναι όμως χωρίς μειονεκτήματα, αφού παρουσιάζει και τα περισσότερα ψευδώς θετικά αποτελέσματα,²⁸⁵ παραμένει ωστόσο το κυριότερο εργαλείο διάγνωσης των υποκλινικών μορφών.

Η φλεβογραφία θεωρείται η εξέταση αναφοράς για τη διάγνωση της κίρσοκήλης. Κατ' αυτήν καθετηριάζεται η σπερματική φλέβα και εγχύεται σκιαστικό, του οποίου η πιθανή παλινδρόμηση αποτυπώνεται σε φιλμ. Ταυτόχρονα σκιαγραφούνται η ανατομία και οι διακλαδώσεις της σπερματικής φλέβας, οι πιθανές αναστομώσεις και βαλβίδες και άλλες παθολογικές καταστάσεις των αγγείων της πυέλου.²⁸⁶ Το γεγονός όμως ότι πρόκειται για μια επεμβατική τεχνική περιορίζει τη χρήση της. Συνήθως συνδυάζεται με σκληροθεραπεία ή εμβολισμό των διατεταμένων φλεβών, αμέσως μετά τη διαγνωστική παρέμβαση.

Το σπινθηρογράφημα σπερματικών φλεβών, η μαγνητική τομογραφία και αγγειογραφία και η θερμογραφία έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση της κίρσοκήλης. Η χρησιμότητά τους είναι σαφώς πιο περιορισμένη από τις άλλες απεικονιστικές τεχνικές είτε λόγω τεχνικών δυσκολιών, είτε λόγω κόστους, δυνατότητας να πραγματοποιηθούν και έλλειψης μακροχρόνιων συγκριτικών μελετών.

Το σπινθηρογράφημα οσχέου είναι μια μη επεμβατική τεχνική κατά την οποία χρησιμοποιείται συνήθως Τεχνητιο99m για τη διερεύνηση της παλινδρόμησης στις σπερματικές φλέβες. Τα αποτελέσματα χρησιμεύουν για τη διάγνωση, αλλά και για την πρόγνωση του μετεγχειρητικού αποτελέσματος,^{287,288} καθώς από την μελέτη των καμπυλών πρόσληψης του ραδιονουκλιδίου προκύπτουν διαφορετικά μοτίβα που θεωρείται ότι αντιστοιχούν σε διαφορετική αιμοδυναμική συμπεριφορά του φλεβικού πλέγματος της σπερματικής. Το όλο θέμα χρήζει περαιτέρω διερεύνησης, αν και το αυξημένο κόστος, η ελαφρώς υποκειμενική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων και η πιθανώς βλαπτική φύση της εξέτασης στον ορχικό ιστό περιορίζουν την ευρεία εφαρμογή της.

Από το 1970 έχει περιγραφεί η θερμογραφία ως μέθοδος διάγνωσης της κιρσοκήλης.^{289,290} Η μέθοδος χρησιμοποιεί αισθητήρες που έρχονται σε επαφή με το ημιόσχεο και αντιλαμβάνονται τη διαφορά θερμοκρασίας κατά την δοκιμασία Valsalva. Είναι ταχεία μέθοδος, εύκολη και χαμηλού κόστους, αλλά θεωρείται μικρής κλινικής σημασίας, γιατί παρουσιάζει μεγάλη ευαισθησία (97%), αλλά μικρή ειδικότητα (9%),²⁹¹ αν και άλλοι μελετητές εμφανίζουν πολύ καλύτερα αποτελέσματα στην ειδικότητα (66,6-91,6%).²⁸⁵ Ο συνδυασμός με το υπερηχογράφημα Doppler κρίνεται από πολλούς ως η καλύτερη μη επεμβατική διαγνωστική προσέγγιση.^{285,286,172,292}

Πολύ μικρή χρήση στη διάγνωση της κιρσοκήλης έχει και η μαγνητική φλεβογραφία με χρήση σκιαστικού με Γαδολίνιο.^{293,294} Η τεχνική απεικονίζει τα φλεβικά στελέχη σε ικανοποιητικό βαθμό, αλλά έχει και όλα τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της κλασσικής μαγνητικής τομογραφίας (απουσία ιονίζουσας ακτινοβολίας, κόστος, διάρκεια) και συνεπώς πολύ περιορισμένες ενδείξεις.

8.10.1 ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ ΤΟΥ ΟΣΧΕΟΥ

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 κίρσοκλής και της υποτροπιάζουσας ή εμμένουσας κίρσοκλής μετά από χειρουργική επέμβαση.

Ο όγκος των όρχεων θεωρείται ως έμμεσος δείκτης σπερματογένεσης και εκτίμησης της ορχικής λειτουργίας, λαμβάνοντας υπόψιν ότι τα σπερματικά σωληνάκια αποτελούν το 70 έως 80% της μάζας των όρχεων.²⁹⁵

Στη μελέτη των Cockett και συν.²⁹⁶ ο όγκος των όρχεων έχει συσχετιστεί με ποσοτικά και ποιοτικά χαρακτηριστικά του σπέρματος, αλλά και με τη μέτρηση ορμονών ενδεικτικών της ορχικής λειτουργίας. Ειδικότερα ο διάμεσος όγκος των όρχεων εμφάνισε ισχυρή θετική συσχέτιση με το συνολικό αριθμό και τη συγκέντρωση των σπερματοζωαρίων αλλά και με τα επίπεδα ορού της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH). Λιγότερο θετική συσχέτιση παρατηρήθηκε με την κινητικότητα και την μορφολογία (φυσιολογικές και ανώριμες μορφές) των σπερματοζωαρίων, όπως και με τα επίπεδα ορού της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) αλλά και της τεστοστερόνης (T). Τα ποσοτικά χαρακτηριστικά εμφάνιζαν ισχυρότερη συσχέτιση με τον όγκο των όρχεων σε σύγκριση με τα ποιοτικά, ενώ και τα δυο εμφανίζονταν επηρεασμένα σε όγκους μικρότερους από 14ml.

Στη μελέτη των Arai και συν.²⁹⁷ διαπιστώθηκε ότι σε υπογόνιμους άνδρες με πυκνότητα σπέρματος χαμηλότερη από τα φυσιολογικά όρια ο μέγιστος αμφοτερόπλευρος όγκος των όρχεων ήταν μικρότερος από 30cm³ με τη χρήση του ορχιόμετρου Prader. Στην ίδια μελέτη ασθενείς με όγκο μικρότερο από 20cm³ ή από 10 cm³, είχαν σημαντικό βαθμό ολιγοσπερμίας ή ήταν αζωοσπερμικοί αντίστοιχα.

Προσπάθειες για την ακριβέστερη μέτρηση του όγκου των όρχεων, οδήγησαν στη χρήση υπερήχων η οποία αποτελεί σήμερα την καθιερωμένη μέθοδο. Συγκρινόμενη με τον παραδοσιακό τρόπο μέτρησης, δηλαδή το ορχιόμετρο Prader, υπερέχει όπως προκύπτει από τη σύγκριση με τον πραγματικό όγκο εγχειρητικών παρασκευασμάτων όρχεων.²⁹⁸⁻³⁰² Με το ορχιόμετρο συχνά γίνεται υπερεκτίμηση του ορχικού όγκου, ιδιαίτερα σε μικρούς πραγματικά όγκους.^{301,303}

Στη μελέτη των Rivkees και συν.³⁰¹ σε πειραματόζωα φάνεται ότι σε όγκους 1-15 cm³ με τη χρήση του ορχιόμετρου η απόκλιση των τιμών προς τα άνω αγγίζει και το 30% του πραγματικού όγκου, ενώ ο υπέρηχος υπερέχει στην ακρίβεια. Το θεωρητικό

πλεονέκτημα της χρήσης των υπερήχων έναντι του ορχιόμετρου είναι το γεγονός ότι ο εξεταστής είναι σε θέση να διακρίνει τον όρχι από τα περιβάλλοντα μαλακά μόρια και την επιδιδυμίδα

Επιπλέον η υπερηχοτομογραφία του οσχέου και η Doppler- υπερηχοτομογραφία παρέχουν σημαντικές πληροφορίες για τη δομή των όρχεων και των επιδιδυμίδων, όπως την ύπαρξη φλεγμονής (επιδιδυμίτιδας, ορχίτιδας), σπερματοκήλης ή κύστης στην επιδιδυμίδα την παρουσία υδροκήλης, την ανάδειξη μικρών, υποκλινικών μορφών κισσοκήλης. Σε μελέτη συσχέτισης των υπερηχογραφικών ευρημάτων οσχέου σε υπογόνιμους άνδρες, φάνηκε ότι μόνο η ορχική ατροφία να αποτελεί σημαντικό και συχνό εύρημα σε αζωοσπερμικούς ασθενείς, καταδεικνύοντας το ρόλο του υπερηχογραφήματος οσχέου στη διερεύνηση της ανδρικής υπογονιμότητας.³⁰⁴

Δεν υπάρχει ακόμη ομοφωνία για την επικρατέστερη μαθηματική φόρμουλα η οποία πρέπει να χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό του όγκου των όρχεων, με τη χρήση των υπερήχων. Σε προηγούμενες μελέτες έχουν χρησιμοποιηθεί οι εξής τρεις:

α) ύψος (Y) X βάθος (B) X μήκος (M) X 0,52 για επίμηκες ελλειψοειδές σχήμα.²⁹⁸⁻³⁰⁰

β) ύψος (Y) X βάθος² (B²) X 0,52 για επίμηκες σφαιροειδές σχήμα³⁰⁰⁻³⁰² και

γ) ύψος (Y) X βάθος (B) X μήκος (M) X 0,71, η οποία αποτελεί την εμπειρική φόρμουλα του Lambert.^{300,305-308}

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^{181,291}

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 φλέβα³¹⁰⁻³¹².

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 1ου 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^{313,314}.

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 Valsalva³¹⁵.

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 κισσοκήλη 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 εξεταστή³¹⁶. Παρά το ότι

η ύπαρξη φλεβικής παλινδρόμησης θεωρείται σημαντική για την διάγνωση της κίρσοκλήλης, δεν έχουν τεθεί συγκεκριμένα υπερηχογραφικά κριτήρια για την διάγνωση της κλινικά σημαντικής παλινδρόμησης. Τα πλέον διαδεδομένα κριτήρια για τη διάγνωση της κίρσοκλήλης 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 ^{313-315,317-320}.

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 κίρσοκλήλη. Ασθενείς χωρίς παλινδρόμηση ή με παλινδρόμηση μόνο κατά την δοκιμασία Valsalva για λιγότερο από 1 δευτερόλεπτο θεωρούνται φυσιολογικοί, ενώ ασθενείς με παλινδρόμηση που διαρκεί περισσότερο από 1-2 δευτερόλεπτα και μη ψηλαφητές φλέβες θεωρούνται ότι έχουν υποκλινική κίρσοκλήλη ^{311,316}.

Μελέτες έχουν δείξει ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας παλινδρόμησης και του βαθμού της κίρσοκλήλης (Zumrutbas et al, 2008). Ακόμη παλινδρόμηση στο υπερηχογράφημα παρατηρείται σε σημαντικό ποσοστό γόνιμων ανδρών. Οι Meacham et al διαπίστωσαν ψηλαφητή κίρσοκλήλη 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 ^{321,322}. Ακόμη παλινδρόμηση έχει βρεθεί στο 64% των ανδρών που υποβλήθηκαν σε επέμβαση για κίρσοκλήλη χωρίς η παλινδρόμηση να συνοδεύεται από ψηλαφητές φλέβες ή επιδείνωση του σπερμοδιαγράμματος ³²³.

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

Ένα από τα προτεινόμενα συστήματα ταξινόμησης για την υπερηχογραφική διάγνωση της κίρσοκλήλης είναι εκείνο των Sarteschi et al που αναγνωρίζει 5 βαθμούς

κίρσοκήλης ανάλογα με τα χαρακτηριστικά της παλινδρόμησης. Σύμφωνα με την ταξινόμηση αυτή η 1ου βαθμού κίρσοκήλη 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 κίρσοκήλη 2ου βαθμού χαρακτηρίζεται από ανίχνευση παλινδρόμησης στην περιοχή πάνω από τον όρχη μόνο κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας Valsalva. Η 3ου βαθμού κίρσοκήλη 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 κίρσοκήλη 4ου 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 κίρσοκήλη 5ου βαθμού υπάρχει εμφανής φλεβική διάταση ενώ το Doppler υπερηχογράφημα ανιχνεύει την παρουσία σημαντικής παλινδρόμησης η οποία δεν μεταβάλλεται κατά την δοκιμασία Valsalva³²⁴.

Είναι προφανές πως η χρησιμοποίηση διαφόρων συστημάτων και κριτηρίων αναγνώρισης και μέτρησης της φλεβικής παλινδρόμησης είναι τεχνικά δυσχερές, υποκειμενική και προσθέτει περισσότερη ασάφεια στο ήδη θολό τοπίο της υπερηχογραφικής απεικόνισης και ταξινόμησης της κίρσοκήλης. 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.

Τόσο η κλινική όσο και η υπερηχογραφική εξέταση του οσχέου για τη διερεύνηση της ανδρικής υπογονιμότητας προϋποθέτουν εξέταση και των δύο ημιοσχέων. Σε περίπτωση που έχει διαγνωσθεί αριστερή κίρσοκήλη εξετάζεται ο δεξιός όρχης 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 κίρσοκήλης.

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 ³¹⁶.

8.11. 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 ³²⁵. 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 ³²⁵.

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 τεχνική³²⁶.

Το 2008 η Αμερικανική Εταιρεία Αναπαραγωγικής Ιατρικής (American Society for Reproductive Medicine -ASRM) έθεσε ενδείξεις για την χειρουργική αντιμετώπιση της κισσοκήλης όταν αυτή διαγιγνώσκεται στον άνδρα ενός τεκμηριωμένα υπογόνιμου ζεύγους που επιθυμεί την τεκνοποίηση. Οι ενδείξεις αυτές είναι: α) η κισσοκήλη να είναι ψηλαφητή στην κλινική 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 κισσοκήλη³²⁷.

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 όρχεων³²⁷.

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 όρχι σε εφήβους.'

8.12 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΚΙΡΣΟΚΗΛΗΣ

Πολλές διαφορετικές παρεμβάσεις έχουν προταθεί για τη θεραπεία της κισσοκήλης. Η ύπαρξη και μόνο τόσων διαφορετικών προσπελάσεων, τεχνικών και θεραπειών, οι οποίες παραμένουν σε χρήση σήμερα, αν μη τι άλλο, σημαίνουν ότι αφ' ενός δεν έχουμε πλήρως διευκρινίσει την παθοφυσιολογία της κισσοκήλης και αφ' ετέρου ότι

καμιά από τις διαφορετικές θεραπείες δεν υπερτερεί πλήρως των άλλων. Όλες ωστόσο έχουν στόχο τη διακοπή της παλίνδρομης ροής αίματος εντός των διατεταμένων φλεβών και τη μείωση της υδροστατικής πίεσης στα φλεβίδια του όρχεος με απώτερη συνέπεια τη βελτίωση του σπερμοδιαγράμματος και την επίτευξη εγκυμοσύνης.

Ένδειξη για θεραπευτική αντιμετώπισή της κισσοκήλης έχουν οι ασθενείς που έχουν διεγνωσμένη κισσοκήλη με κλινική εξέταση ή υπερηχογράφημα οσχέου και οι οποίοι παρουσιάζουν σοβαρές αποκλίσεις στις παραμέτρους του σπερμοδιαγράμματός τους. Δηλαδή, σπερματοζωάρια κάτω από 20 εκατ. ανά ml, ή κινητικότητα κάτω από 50%, ή λιγότερο από 14% φυσιολογική μορφολογία σπερματοζωαρίων (κατά Kruger), και αυτές οι διαταραχές να εμφανίζονται σε δύο διαφορετικά σπερμοδιαγράμματα με χρονική απόσταση ενός μήνα. Σε περίπτωση που οι τιμές είναι κοντά στις τιμές αναφοράς κατά Π.Ο.Υ. γίνεται επανεκτίμηση ύστερα από 3 μήνες ή συνεκτιμάται και πιθανόν παλαιότερο σπερμοδιάγραμμα και γίνεται εκτίμηση της όποιας έκπτωσης στις τιμές. Είναι δυνατόν επίσης να χειρουργηθεί ασθενής, ο οποίος δεν έχει επηρεασμένο σπερμοδιάγραμμα, αλλά αιτιάται συνεχιζόμενη ορχεοδυνία. Πρέπει στην προκειμένη περίπτωση να είναι πολύ προσεκτικός ο χειρουργός και να εξηγήσει στον ασθενή ότι υπάρχει η -μικρήπιθανότητα το σπερμοδιάγραμμα να χειροτερεύσει μετά τη διενέργεια της επέμβασης. Στους εφήβους δίνεται βαρύτητα στο μέγεθος των όρχεων, το οποίο αν παρουσιάζει διαφορά μεγαλύτερη του 20% τότε πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία. Αζωοσπερμικοί ασθενείς με μη αποφρακτικού τύπου πάθηση είναι επίσης υποψήφιοι για επέμβαση.

Ερωτηματικά υπάρχουν εάν θα πρέπει να χειρουργείται ο ασθενής μόνο από αριστερά, όπου είναι και οι συνηθέστερες και μεγαλύτερες κισσοκήλες, ή αμφοτερόπλευρα. Ορισμένοι υποστηρίζουν ότι η χειρουργική αντιμετώπιση μόνο από αριστερά είναι αρκετή στο να αναστρέψει την παθολογική κατάσταση και να επιφέρει βελτίωση στη λειτουργία των όρχεων.^{116,328} Άλλοι όμως διαπιστώνουν ότι σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη κισσοκήλη δικαιολογείται η αμφοτερόπλευρη χειρουργική διόρθωση.³²⁹ Λαμβάνοντας δε υπ' όψη ότι πολύ συχνά οι κισσοκήλες της δεξιάς πλευράς είναι συνήθως μικρότερες και συνεπώς δυσκολότερα αντιληπτές από της αριστεράς,¹⁶⁷ αρκετοί συνιστούν την αμφοτερόπλευρη διόρθωση σε όλες τις

περιπτώσεις, εκτός από εκείνες που είναι απολύτως βέβαιο ότι δεν υπάρχει ούτε υποκλινική κίρσοκήλη δεξιά.

8 .12.1 ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

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 ³³⁰.

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 όρχι 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 ³³¹.

Ο στόχος στην χειρουργική αντιμετώπιση της κίρσοκήλης είναι η πλήρης διακοπή της παλινδρομούσας φλεβικής αποχέτευσης του όρχι με διατήρηση της αρτηριακής παροχής του σπερματικού πόρου και διατήρηση των λεμφαγγείων ³³².

Διάφορες τεχνικές και προσπελάσεις έχουν κατά καιρούς χρησιμοποιηθεί για την επίτευξη αυτού του στόχου. Κάνοντας μία μικρή ιστορική αναδρομή θα δούμε ότι η οσχική 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.

Η πιο γνωστή και διαδεδομένη τεχνική για τη χειρουργική θεραπεία της κίρσοκήλης περιγράφηκε από τον Palomo το 1949. Σύμφωνα με αυτή, γίνεται υψηλή απολίνωση των αγγείων, τα οποία προσπελάσσονται οπισθοπεριτοναϊκά. Δεν γίνεται παρασκευή

της φλέβας από την αρτηρία και τα λεμφαγγεία, αλλά απολινώνονται όλα μαζί. Η απολίνωση των λεμφαγγείων έχει ως αποτέλεσμα αυξημένα ποσοστά υδροκηλών, και η απολίνωση της σπερματικής αρτηρίας μπορεί να οδηγήσει σε ορχική ατροφία, αν και συνήθως επαρκούν οι υπόλοιπες αρτηρίες που αρδεύουν τον όρχι (κυρίως η έξω σπερματική) και οι οποίες βρίσκονται χαμηλότερα από το ύψος της απολίνωσης. Επίσης η ύπαρξη αναστομών των σπερματικών φλεβών με την αντίθετη πλευρά ή με άλλα στελέχη χαμηλότερα της απολίνωσης οδηγεί σε αυξημένα ποσοστά υποτροπής. Η υψηλή οπισθοπεριτοναϊκή προσπέλαση επίσης έχει ως αποτέλεσμα μεγαλύτερο μετεγχειρητικό πόνο, γιατί διατέμνονται μυικές δεσμίδες. Αυτά τα μειονεκτήματα στάθηκαν η αιτία να περιγραφούν τροποποιημένες επεμβάσεις κατά Palomo, με χαμηλότερη προσπέλαση, πάντα όμως οπισθοπεριτοναϊκά, κατά τις οποίες παρασκευάζονται και απολινώνονται μόνο οι φλέβες, με διατήρηση των αρτηριών και όσο γίνεται των λεμφαγγείων. Ωστόσο η Palomo παραμένει από τις συνηθέστερα εφαρμοζόμενες τεχνικές, μια που είναι εύκολη τεχνικά, και προσφέρει καλά αποτελέσματα.

Χαμηλότερη προσπέλαση, με διατομή στο κανάλι του βουβωνικού πόρου περιέγραψε ο Ivanissevich το 1960.³³³ Η παρασκευή των στοιχείων του τόνου γίνεται με τη βοήθεια χειρουργικού μικροσκοπίου ή μεγεθυντικών προσοφθαλμίων, με αποτέλεσμα να έχουμε λιγότερες υποτροπές και ευκολότερη διατήρηση των αρτηριών και των λεμφαγγείων. Ωστόσο και εδώ έχουμε αυξημένο πόνο μετεγχειρητικά λόγω της διατομής της βουβωνικής περιτονίας.

Για να αποφύγουμε αυτό το μειονέκτημα προτάθηκε η υποβουβωνική προσπέλαση, κατά την οποία η τομή γίνεται χαμηλά, δίπλα στη ρίζα του πέους, σε σημείο που ο σπερματικός τόνος έχει εξέλθει του καναλιού του βουβωνικού πόρου. Σε αυτό το σημείο δεν ανοίγονται περιτονίες και μυικές δεσμίδες, με αποτέλεσμα η ανάρρωση να είναι ταχύτερη και ο μετεγχειρητικός πόνος ελάχιστος. Με τη χρήση μεγέθυνσης ανευρίσκονται και παρασκευάζονται η σπερματική αρτηρία, ο πόρος και τα λεμφαγγεία τα οποία διατηρούνται, ενώ απολινώνονται όλα τα φλεβικά στελέχη. Βέβαια η τεχνική απαιτεί χρήση ειδικών λεπτών εργαλείων και κάποια εξοικείωση στην παρασκευή και αναγνώριση των αρτηριών, όμως η δυνατότητα χρήσης παπαβερίνης διευκολύνει την όλη διαδικασία. Η παπαβερίνη είναι μία αγγειοδιασταλτική ουσία, η οποία δρά στις αρτηρίες και μας επιτρέπει να τις

διαχωρίσουμε από τις φλέβες. Η όλη διαδικασία μπορεί να γίνει και με τοπική αναισθησία μειώνοντας στο ελάχιστο την επιβάρυνση του ασθενούς και επιτρέποντας την διενέργεια της επέμβασης σε κλινικές μιας ημέρας νοσηλείας. Όσον αφορά τα αποτελέσματα, οι υδροκήλες και η υποτροπή με αυτήν την προσπέλαση είναι μόλις 2,1% και 0,6% αντίστοιχα, επειδή η παρασκευή είναι αρτιότερη και οι φλέβες απολινώνονται πριν δώσουν διακλαδώσεις.³³⁴

Η προσπέλαση διαμέσου του οσχέου είχε περιγραφεί εδώ και 100 περίπου χρόνια,³³⁵ όμως δεν έτυχε ιδιαίτερης αποδοχής λόγω των συμβαμάτων και μειονεκτημάτων της. Τα σπερματικά αγγεία πορεύονται δίπλα στον όρχι και πολύ συχνά εμφανιζόταν ορχική ατροφία λόγω καταστροφής των αρτηριών. Επίσης η υδροκήλη είναι πολύ συχνή μετεγχειρητική επιπλοκή. Νεότερη μελέτη περιγράφει την οσχεϊκή προσπέλαση για θεραπεία αμφοτερόπλευρης κισσοκήλης, με χρήση τοπικής αναισθησίας και μεγεθυντικών γυαλιών.³³⁶ Η μετεγχειρητική πορεία περιλάμβανε παροδική εμφάνιση υδροκηλών σε ποσοστό 40%, οι οποίες απορροφώνται σε μερικούς μήνες, αλλά τα υπόλοιπα αποτελέσματα ήταν καλά. Εξίσου καλά αποτελέσματα επιτυγχάνονται με τη λαπαροσκοπική επέμβαση, η οποία πρωτοπαρουσιάστηκε το 1991^{337,338} και κατά την οποία με τη βοήθεια της μεγαλύτερης μεγέθυνσης παρασκευάζονται αρτιότερα τα αγγεία της περιοχής. Με τη μετατροπή της σε εξωπεριτοναϊκή λύθηκαν οι αντιρρήσεις αρκετών χειρουργών, καθώς μειώθηκε η χειρουργική επιβάρυνση του ασθενούς. Παραμένει ωστόσο ο σκεπτικισμός λόγω του κόστους και του αυξημένου χειρουργικού χρόνου της επέμβασης.

8.12.2 ΜΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η αποκατάσταση της κισσοκήλης με ενδαγγειακή προσπέλαση έχει προταθεί ως μια άλλη εναλλακτική θεραπεία.^{339,340} Η τεχνική προϋποθέτει τη διενέργεια φλεβογραφίας διαμέσου της σφαγίτιδας, της βασιλικής ή, συνηθέστερα, της μηριαίας φλέβας κατά την οποία αναγνωρίζεται η έσω σπερματική και εμβολίζεται με σπείραμα. Η τεχνική εξαρτάται πολύ από τον ακτινολόγο που την ασκεί και χρειάζεται πλήρη γνώση της περίπλοκης ανατομικής της περιοχής και των παράπλευρων αγγείων, για να έχει καλά αποτελέσματα. Η αποθεραπεία είναι

γρηγορότερη και τα αποτελέσματα συγκρίσιμα με αυτά των χειρουργικών τεχνικών.^{341,342} Οι υποτροπές οφείλονται σε ανατομικές παραλλαγές. Οι επιπλοκές κυμαίνονται στο 6% και περιλαμβάνουν διάτρηση αγγείων, μετανάστευση του σπειράματος ή του μπαλονιού, θρόμβωση του σπερματικού πλέγματος ή της νεφρικής φλέβας και πιθανότητα αλλεργικής αντίδρασης στο χρησιμοποιούμενο σκιαστικό. Η δόση της ακτινοβολίας στην οποία εκτίθεται ο ασθενής παίζει επίσης έναν επιβαρυντικό ρόλο στην γονιμότητά του, αφού οι όρχεις είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι σε αυτήν. Μελέτες έχουν δείξει ότι με προσεκτικότερη τεχνική είναι δυνατόν να ελαττωθεί η ακτινοβολία των όρχεων κατά επτά φορές.³⁴³

Η σκληροθεραπεία είναι ως τεχνική παραπλήσια με τον εμβολισμό, αλλά πραγματοποιείται συνήθως με προσπέλαση ανάστροφη. Κατ' αυτήν σκληρυντική ουσία ενίεται στην έσω σπερματική, η οποία έχει ήδη καθετηριαστεί και σκιαγραφηθεί. Τα αποτελέσματα είναι παραπλήσια του εμβολισμού, ενώ οι επιπλοκές είναι ελαφρύτερες, αλλά η τεχνική δεν έχει πάρει έγκριση στις Η.Π.Α. και εκτελείται μόνο στην Ευρώπη

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A. ΥΠΑΡΧΟΥΣΑ ΓΝΩΣΗ

A.1 Παθοφυσιολογία κισσοκήλης

Κισσοκήλη είναι η παθολογική διάταση του ορχικού φλεβικού πλέγματος στο σπερματικό τόνο. Παρατηρείται στο 15% του ανδρικού πληθυσμού. Το 30% των ανδρών που ελέγχονται για υπογονιμότητα πάσχουν από κισσοκήλη, ενώ από το σύνολο των ανδρών που έχουν κισσοκήλη, μόνο το 15-20% θα γίνουν υπογόνιμοι ³⁴⁴. Εντοπίζεται συχνότερα στον αριστερό όρχι, ενώ στο 2% των περιπτώσεων κισσοκήλη παρατηρείται αμφοτερόπλευρα. Διαφορές στη φλεβική παροχή των ορχικών φλεβών πιθανώς να εξηγούν την αυξημένη επίπτωση της κισσοκήλης στον αριστερό όρχι. Η αριστερή ορχική φλέβα συνήθως παροχετεύει υπό οξεία γωνία στην αριστερή νεφρική φλέβα, ενώ η δεξιά ορχική φλέβα παροχετεύει απευθείας στην κάτω κοίλη φλέβα. Επιπροσθέτως, η απουσία βαλβίδων παρατηρείται συχνότερα στην αριστερή σπερματική φλέβα ³⁴⁵. Οι πιθανά αυξημένες πιέσεις που συχνά παρατηρούνται στο αριστερό ορχικό πλέγμα μπορεί να οφείλονται στο «φαινόμενο καρυοθραύστης», κατά το οποίο η αριστερή νεφρική φλέβα συμπιέζεται μεταξύ αορτής και άνω μεσεντερίου αρτηρίας ³⁴⁶.

Ο μηχανισμός με τον οποίο η κισσοκήλη επηρεάζει την ορχική λειτουργία δεν είναι απολύτως διευκρινισμένος. Η παρατήρηση ότι η ενδοορχική θερμοκρασία αυξάνεται κατά 0,78° C στους άνδρες με κισσοκήλη έχει προταθεί ως πιθανή αιτία ορχικής βλάβης ³⁴⁷. Η παλινδρόμηση επίσης νεφρικών και επινεφριδικών μεταβολιτών στο ορχικό φλεβικό πλέγμα ³⁴⁸, καθώς και η υποξία, αποτελούν παράγοντες που έχουν προταθεί ως πιθανές αιτίες ορχικής δυσλειτουργίας σε άνδρες με κισσοκήλη. Πρόσφατα το μονοξειδίο του αζώτου και η παραγωγή ελευθέρων ριζών O₂ έχουν ενοχοποιηθεί στην παθοφυσιολογία της κισσοκήλης. Διάφορες μελέτες επίσης προτείνουν ότι το κάπνισμα σε παρουσία κισσοκήλης έχει μεγαλύτερη επιβαρυντική επίδραση από κάθε άλλο παράγοντα χωριστά ³⁴⁹.

A.2 Κιρσοκήλη στην εφηβική ηλικία

Η κιρσοκήλη αποτελεί σπάνια παθολογική οντότητα πριν την ηλικία των δέκα ετών. Η επίπτωσή της αυξάνει με την πρόοδο της εφηβείας, φτάνοντας το 15-20% στην ηλικία των 15 ετών.

Υπάρχουν ερευνητές που προτείνουν τη διόρθωση της κιρσοκήλης στην εφηβική ηλικία, καθώς το 30% των ανδρών που αντιμετωπίζονται για υπογονιμότητα πάσχουν από κιρσοκήλη. Παρόλα αυτά, μόνο το 15-20% των ανδρών με κιρσοκήλη θα οδηγηθούν σε υπογονιμότητα, γεγονός που υποδηλώνει ότι η πλειοψηφία των παιδιών με κιρσοκήλη δε θα αντιμετωπίσουν πρόβλημα υπογονιμότητας στο μέλλον ³⁴⁴.

Οι σχετιζόμενες με την κιρσοκήλη ιστοπαθολογικές βλάβες του όρχεος φαίνεται να ξεκινούν σε πρώιμο στάδιο της εφηβείας και εγκαθίστανται προοδευτικά με την ενηλικίωση του εφήβου. Παρατηρήθηκαν αλλαγές στο σωληναριακό επιθήλιο, διάμεσο ιστό και αιμοφόρα αγγεία σε βιοψίες όρχεων που ελήφθησαν από εφήβους με κιρσοκήλη, καθώς και βλάβες των κυττάρων Leydig. Οι φλέβες αυτές είναι παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται και στον ενήλικα όρχι με κιρσοκήλη, αλλά σε μικρότερο βαθμό και περιλαμβάνουν το σύστοιχο με τη βλάβη όρχι ³⁵⁰. Η προοδευτική εξέλιξη της βλάβης που προκαλεί στον όρχι η κιρσοκήλη οδήγησε ορισμένους ερευνητές να προτείνουν την πρώιμη διόρθωσή της στην παιδική-προεφηβική ηλικία, σκοπεύοντας στην πρόληψη της μελλοντικής σε σχέση με την κιρσοκήλη υπογονιμότητας. Το γεγονός όμως ότι ένα μικρό ποσοστό των εφήβων με κιρσοκήλη θα είναι μελλοντικά υπογόνιμο, οδήγησε στην υιοθέτηση ορισμένων συστάσεων όσον αφορά την αντιμετώπιση της παθολογικής αυτής οντότητας ³⁵¹.

- Ελάττωση του όγκου του αριστερού όρχι > 2ml από τον δεξί.
- Ανταπόκριση των FSH και LH στο GnRH test. Η εκσεσημασμένη απάντηση εφήβων με κιρσοκήλη στο GnRH test αποκαλύπτει ομάδα ασθενών αυξημένου κινδύνου για μελλοντική υπογονιμότητα, που πιθανώς να επωφεληθεί από την πρώιμη θεραπεία της κιρσοκήλης, καθώς έχει παρατηρηθεί θετική συσχέτιση μεταξύ ορχικής βλάβης εξαιτίας κιρσοκήλης και αυξημένης ανταπόκρισης των γοναδοτροπινών στη χορήγηση GnRH ³⁵². Η εκσεσημασμένη απάντηση στο GnRH test αποτελεί σύμφωνα με ερευνητές έμμεση

απόδειξη ορχικής βλάβης, η οποία πιθανότατα να σχετίζεται άμεσα με την παρουσία της κισσοκήλης³⁵³.

- Αμφοτερόπλευρες ψηλαφητές κισσοκήλες.
- Μεγάλου βαθμού κισσοκήλη που προκαλεί συμπτωματολογία.

Οι έφηβοι με κισσοκήλη που δεν εκπληρούν αυτά τα κριτήρια συνιστάται να παρακολουθούνται μέχρι την ολοκλήρωση της οικογένειάς τους.

Η αντιμετώπιση της κισσοκήλης συνίσταται σε απολίνωση της έσω σπερματικής φλέβας, είτε με οπισθοπεριτοναϊκή προσπέλαση και απολίνωση ολόκληρου του αγγειακού μίσχου (τεχνική Palomo)³⁵⁴, είτε με διατήρηση της σπερματικής αρτηρίας. Δημοφιλής επίσης είναι η βουβωνική και υποβουβωνική μικροχειρουργική προσπέλαση, όπου με τη βοήθεια του μικροσκοπίου αναγνωρίζεται ευκολότερα η σπερματική αρτηρία, τα λεμφαγγεία και οι παράπλευροι κλάδοι από την έξω σπερματική φλέβα και τις φλέβες του οίακα, που ευθύνονται για τις περισσότερες από τις υποτροπές μετά από πλαστική κισσοκήλης. Η επιτυχής πλαστική της κισσοκήλης, και όχι η τεχνική η οποία εφαρμόζεται, οδηγεί σε αύξηση του όγκου του αριστερού όρχεος, «catch up growth» σε περισσότερους από το 80% των εφήβων μέσα στους 12 πρώτους μήνες από την επέμβαση³⁵⁵.

A.3 Ο ρόλος της Inhibin B στη σπερματογένεση

Η παρουσία ενός ορχικού, ενδοκρινικού, μη στεροειδικού παράγοντα, που ελέγχει την υποφυσιακή λειτουργία, προτάθηκε για πρώτη φορά το 1932, ταυτόχρονα με την ανακάλυψη και απομόνωση των γοναδοτροπινών. Δεκαετίες ερευνών οδήγησαν στην ανακάλυψη μιας μεγάλης οικογένειας πρωτεϊνών, της ινχιμπίνης, και στο μερικό καθορισμό της λειτουργίας των μελών της³⁵⁶.

Η ινχιμπίνη B (inhibin B) συγκέντρωσε το ενδιαφέρον αρκετών ερευνητικών ομάδων. Πρόκειται για πρωτεϊνική ορμόνη η οποία παράγεται στον όρχι, σχεδόν αποκλειστικά από τα κύτταρα Sertoli και θεωρείται σημαντικός δείκτης της λειτουργικότητάς τους. Ρυθμίζει την έκκριση της FSH μέσω ενός μηχανισμού αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης. Τα επίπεδα της στο πλάσμα είναι ευθέως ανάλογα του όγκου των όρχεων και του αριθμού των σπερματοζωαρίων και

αντιστρόφως ανάλογα με τα επίπεδα της FSH, ενώ θεωρείται ως ο καλύτερος προγνωστικός δείκτης της ανεύρεσης ή μη σπερματοζωαρίων κατά τη βιοψία όρχεων.³⁵⁷

A.4 Η σημασία της Ινχιμπίνης Β στην κισσοκήλη

Η κισσοκήλη αποτελεί έναν από τους συνηθέστερους παράγοντες ανδρικής υπογονιμότητας και διαταραχής της σπερματογένεσης. Μεταξύ των διαφόρων παραγόντων που έχουν ενοχοποιηθεί για την παθοφυσιολογία της κισσοκήλης, η μερική διαταραχή στον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-όρχεος, πιθανόν σε επίπεδο κυττάρου Leydig, φαίνεται να εμπλέκεται επίσης στον παθοφυσιολογικό μηχανισμό της κισσοκήλης. Η αναγνώριση της ινχιμπίνης Β ως τον ακριβέστερο και πιο ευαίσθητο δείκτη σπερματογένεσης επιτρέπει τη χρήση της πρωτεΐνης αυτής στην εκτίμηση της συμμετοχής των κυττάρων του Sertoli στην παθοφυσιολογία της κισσοκήλης, καθώς ακόμα δεν έχει αποσαφηνιστεί αν η κισσοκήλη επηρεάζει πρώτα το κύτταρο Sertoli ή τα γεννητικά κύτταρα³⁵⁸. Η παραγωγή της ινχιμπίνης Β φαίνεται να καθορίζεται από την αλληλεπίδραση μεταξύ των κυττάρων Sertoli και διαφόρων τύπων γεννητικών κυττάρων. Οι σπερματίδες φαίνεται κυρίως να επηρεάζουν την παραγωγή της ινχιμπίνης Β, γεγονός που είναι σημαντικό, καθώς η κισσοκήλη επιδρά κυρίως στα τελευταία στάδια της σπερματογένεσης³⁵⁹. Οι σπερματίδες επίσης αποτελούν τον τύπο των γεννητικών κυττάρων που είναι περισσότερο ευαίσθητος στην υπερθερμία, η οποία αποτελεί τον κυριότερο ενοχοποιητικό μηχανισμό διαταραχής της σπερματογένεσης σε ασθενείς με κισσοκήλη³⁶⁰.

Η μέτρηση λοιπόν της ινχιμπίνης Β μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως παράγοντας εκτίμησης της σπερματογένεσης σε ασθενείς με κισσοκήλη, καθώς η αύξηση των επιπέδων της ινχιμπίνης Β που έχει παρατηρηθεί μετά από αποκατάσταση της κισσοκήλης σε ενήλικους, πιθανώς να σημαίνει βελτίωση της ορχικής λειτουργίας. Παράλληλα, η χρήση της ινχιμπίνης Β μπορεί να βοηθήσει στην εκτίμηση της πιθανής συμμετοχής των κυττάρων Sertoli στην παθοφυσιολογία της κισσοκήλης³⁶⁰.

B. Η ΣΠΟΥΔΑΙΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Η αντιμετώπιση της κισσοκήλης της παιδικής και εφηβικής ηλικίας αποτελεί σπουδαίο κλινικό πρόβλημα, καθώς κανένας έφηβος με κισσοκήλη δεν προσέρχεται για εκτίμηση της πιθανής μελλοντικής υπογονιμότητας, αλλά ούτε και είναι αυτό εφικτό με τα παρόντα δεδομένα. Λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι μόνο το 15% των ενηλίκων με κισσοκήλη είναι υπογόνιμοι, η χειρουργική αποκατάσταση της βλάβης αυτής έχει αξία μόνο για τους εφήβους εκείνους που θεωρούνται υψηλού κινδύνου για μελλοντική υπογονιμότητα.

Η ελάττωση του όγκου του αριστερού όρχεος περισσότερο από 2ml θεωρείται ως δείκτης ορχικής βλάβης εξαιτίας της κισσοκήλης, αλλά δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως παράγοντας που μπορεί να διακρίνει ποια από τα αγόρια με κισσοκήλη έχουν αυξημένο κίνδυνο μελλοντικής υπογονιμότητας. Είναι λοιπόν προφανές ότι άλλοι παράγοντες πρέπει να χρησιμοποιηθούν για να καθορίσουν την από την κισσοκήλη προκαλούμενη ορχική βλάβη και την πιθανή μελλοντική υπογονιμότητα σε αυτήν την ευαίσθητη πληθυσμιακή ομάδα ασθενών^{362,363}.

Η αναγνώριση της ινχιμπίνης Β ως τον πιο ευαίσθητο ενδοκρινολογικό δείκτη της σπερματογένεσης και λειτουργίας των κυττάρων Sertoli, η αποκλειστική παραγωγή της από τον όρχι και η παραγωγή ειδικών ανοσοπροσδιοριστικών ουσιών τα τελευταία χρόνια που ανιχνεύουν τη βιολογικά δραστική μορφή της ινχιμπίνης Β στον ορό, ενθαρρύνουν τη χρήση της ινχιμπίνης Β στην αξιολόγηση της ορχικής βλάβης των εφήβων με κισσοκήλη και αφήνουν ελπιδοφόρα μηνύματα για τη σημασία της πρωτεΐνης αυτής ως δείκτη μελλοντικής υπογονιμότητας σε αυτήν την κατηγορία ασθενών.

Γ. ΣΚΟΠΟΣ ΤΟΥ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟΥ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ

Γ.1 Κύριος σκοπός

Σκοπός του παρόντος ερευνητικού πρωτοκόλλου ήταν η διερεύνηση του εάν και κατά πόσο η ινχιμπίνη Β μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτες ορχικής βλάβης σε παιδιά και εφήβους με κισσοκήλη.

Γ.2 Συμπληρωματικοί σκοποί

Διερεύνηση της πιθανής μεταβολής της απάντησης στο GnRH test ασθενών με κισσοκήλη πριν και μετά την αποκατάσταση της βλάβης και συσχέτιση αυτής με πιθανές μεταβολές των επιπέδων της ινχιμπίνης Β πριν και μετά την πλαστική της κισσοκήλης.

Δ. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟΣ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Δ.1 Συλλογή υλικού

Για την προτεινόμενη μελέτη εξετάστηκαν έφηβοι ηλικίας 12-17 με σκοπό την ανεύρεση 20 εφήβων με κισσοκήλη που αποτέλεσαν την ομάδα μελέτης. Την ομάδα ελέγχου αποτέλεσαν 20 έφηβοι χωρίς κισσοκήλη. Τα αγόρια εξετάστηκαν κλινικά σε όρθια θέση χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία Valsalva. Ο βαθμός της κισσοκήλης καθορίστηκε σύμφωνα με την κατάταξη των Dubin και Amelar ³⁶⁴, κατά την οποία ο βαθμός I αντιστοιχεί σε μικρές κισσοκήλες που αναγνωρίζονται μόνο με τη δοκιμασία Valsalva, ο βαθμός II αντιστοιχεί σε μετρίου βαθμού κισσοκήλες οι οποίες αναγνωρίζονται μόνο με την ψηλάφηση και ο βαθμός III αντιστοιχεί σε μεγάλες κισσοκήλες οι οποίες είναι ψηλαφητές και ορατές. Υποκλινική είναι η κισσοκήλη που αναγνωρίζεται μόνο υπερηχογραφικά. Στα αγόρια στα οποία ανακαλύφθηκε κλινικά 2^ο ή 3^ο βαθμού κισσοκήλη πραγματοποιήθηκε υπερηχογράφημα οσχέου για την εκτίμηση του όγκου του όρχεος και την απεικονιστική επιβεβαίωση της κισσοκήλης. Υπερηχογραφικά η κισσοκήλη ορίστηκε ως η αύξηση της διαμέτρου τουλάχιστον μίας φλέβας του ορχικού πλέγματος περισσότερο από 2mm ³⁶⁵. Οι γονείς όλων των παιδιών της ομάδας ελέγχου και της ομάδας μελέτης έδωσαν έγγραφη συγκατάθεση για την συμμετοχή των παιδιών τους στην έρευνα, ενώ η μελέτη εκρίθηκε από την Επιτροπή Βιοηθικής καθώς και από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου.

Δ.2 Συμπληρωματική εκτέλεση GnRH stimulation test

Συμπληρωματικά εκτελέστηκε GnRH stimulation test (100μg I.V. bolus) πριν την πλαστική της κισσοκήλης στην ομάδα μελέτης και στην ομάδα ελέγχου με μέτρηση βασικών τιμών της ωχρινοτρόπου (LH) και της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH). Αμφότερες οι γοναδοτροπίνες μετρήθηκαν σε 0, 30 και 60 λεπτά μετά τη χορήγηση της GnRH. Το GnRH stimulation test εκτελέστηκε με τον ίδιο τρόπο μετεγχειρητικά σε όλους τους ασθενείς της ομάδας μελέτης που υποβλήθηκαν σε αποκατάσταση της κισσοκήλης. Έγινε σύγκριση της απάντησης στο GnRH stimulation test μεταξύ της ομάδας μελέτης και της ομάδας ελέγχου προεγχειρητικά καθώς και μεταξύ των ατόμων της ομάδας μελέτης προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά.

Δ.3 Μέτρηση επιπέδων ινχιμίνης B.

Η μέτρηση και σύγκριση των επιπέδων της ινχιμίνης B έγινε στις ίδιες ομάδες ατόμων που έγινε και το GnRH stimulation test.

Δ.4 Χειρουργική αποκατάσταση κισσοκήλης.

Οι ενδείξεις για τη χειρουργική αποκατάσταση της κισσοκήλης περιλαμβάνουν τη διαφορά στον όγκο του φυσιολογικού από τον παθολογικό όρχι περισσότερο από 2ml και τη μεγάλου βαθμού κισσοκήλη που προκαλεί συμπτώματα. Για την αντιμετώπιση της κισσοκήλης χρησιμοποιήθηκε η πλαστική κατά Palomo με διατήρηση της έσω σπερματικής αρτηρίας (11).

Δ.5 Ανάλυση αποτελεσμάτων.

Η επεξεργασία των μετρηθέντων επιπέδων ορμονών πραγματοποιήθηκε με τη χρήση προγραμμάτων στατιστικής (SPSS).

Δ.6. Μετρηση ορμονων

Η λήψη των δειγμάτων αίματος πραγματοποιήθηκε πρωινή ώρα μεταξύ 7 – 9πμ. Τα δείγματα μετά τη δημιουργία πήγματος φυγοκεντρήθηκαν και εν συνεχεία ο ορός αποθηκεύτηκε στους -80°C μέχρι την ανάλυση τους. Η συγκέντρωση της ινχιμπίνης Β μετρήθηκε με τη χρήση μιας ειδικής ενζυμικά συνδεδεμένης και ανοσοπροσροφητικής εξέτασης (DSL-10-84100 Active Inhibin B Elisa) με εσωτερική και εξωτερική απόκλειση στην ανάλυση της τάξης του 4,1% και 6,4% αντίστοιχα. Τα αντισώματα αντίχενωσης και δέσμευσης, τα οποία χρησιμοποιήθηκαν στην μέθοδο (two-site “Sandwich” Elisa), έχουν υψηλή ειδικότητα για το διμερές της ινχιμπίνης Β, με αμεληταία διασταυρούμενη αντίδραση στις προ-άλφα υπομονάδες, την ινχιμπίνη Α ή τις ακτιβίνες. Για τη μέτρηση των επιπέδων ορού των γοναδοτροπινών χρησιμοποιήθηκαν ραδιοανοσολογικές εξετάσεις με εσωτερική και εξωτερική απόκλειση στην ανάλυση 5,3% και 7,1% για την FSH, ενώ για την LH ήταν 3,9% και 4,6% αντίστοιχα. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν μετά την ολοκλήρωση της συλλογής των δειγμάτων.

Δ.7 Μετρηση ογκου ορχεων

Οι διαστάσεις των όρχεων μετρήθηκαν με την χρήση της υπερηχοτομογραφίας με κεφαλή υπερήχων στα 7,5 MHz . Η μέθοδος είναι αντικειμενική, ακριβής και αναπαράξιμη. Η μέτρηση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση της μαθηματικής φόρμουλας: $V = (\pi/6) \times (\text{επιμήκης άξονας}) \times (\text{εγκάρσιος άξονας}) \times (\text{σε βάθος άξονας})$. Το V αναφέρεται στον όγκο του όρχεως, ενώ η σταθερά $\pi/6 = 0,52$, γενικά χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό του όγκου σχημάτων ελλειψοειδών, όπως θεωρούνται και οι όρχεις.

Η μέτρηση πραγματοποιήθηκε στην ομάδα μελέτης και στην ομάδα ελέγχου (προ και μετα χειρουργείου) από έμπειρο ακτινολόγο, ο οποίος δεν είχε γνώση των επιπέδων των ορμονών.

E. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Όλα τα δεδομένα εκφράστηκαν ως μέση τιμή \pm SD. Τα δεδομένα αναλύθηκαν με τη βοήθεια του στατιστικού πακέτου SPSS, έκδοση 20.0. Ειδικότερα, η στατιστική ανάλυση των τιμών της ομάδας μελέτης προ χειρουργείου και της ομάδας ελέγχου πραγματοποιήθηκε με τη χρήση της στατιστικής δοκιμασίας Mann – Whitney U test ενώ της ομάδας μελέτης προ και μετά χειρουργείου με την χρήση της στατιστικής δοκιμασίας Wilcoxon signed rank test με βάση την μη παραμετρική κατανομή των δεδομένων. Η συσχέτιση των μεταβλητών προσδιορίστηκε με τη στατιστική δοκιμασία Spearman correlation coefficient και εως μέτρο στατιστικής σημαντικότητας θεωρήθηκε τιμή $p < 0,05$

ΣΤ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Σε όλους τους ασθενείς με κισσοκήλη έπασχε ο αριστερός όρχις. Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών ήταν 13,8 και ο μέσος όρος ηλικίας της ομάδας ελέγχου ήταν 14,5. Οι βιοχημικοί δείκτες ορούς της ομάδας μελέτης και της ομάδας ελέγχου συνοψίζονται στον Πίνακα 1. Οι ασθενείς με κισσοκήλη έδειξαν στατιστικά σημαντική μείωση στον όγκο του αριστερού όρχεος συγκρινόμενο με τον όγκο του αριστερού όρχεος της ομάδας ελέγχου ($12,9 \pm 2,33\text{ml}$ ο όγκος του όρχεος της ομάδας μελέτης έναντι $17,1 \pm 2,36\text{ml}$ ο όγκος της ομάδας ελέγχου, $p=0,000$) (Σχήμα 1), ενώ δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στον όγκο του δεξιού όρχεος (Σχήμα 2). Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη βασική τιμή των ορμονών FSH (Σχήμα 3), LH (Σχήμα 4), τεστοστερόνη (Σχήμα 5) και στην μέγιστη τιμή ανταπόκρισης της FSH μετά την διέγερση με το GnRH test (Σχήμα 6) μεταξύ της ομάδας μελέτης και της ομάδα ελέγχου. Ενώ η μέγιστη ανταπόκριση της LH μετά από την διέγερση με GnRH ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς με κισσοκήλη σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες ($20,8 \pm 6,86\text{mIU/mL}$ έναντι $15,8 \pm 3,65\text{mIU/ml}$ αντίστοιχα, $p=0,007$) (Σχήμα 7). Τα επίπεδα της ινχιμπίνης B ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα στην ομάδα μελέτης συγκρινόμενα με τους υγιείς μάρτυρες ($337 \pm 33,6\text{pg/mL}$ έναντι $384 \pm 35\text{pg/mL}$ αντίστοιχα, $p=0,001$) (Σχήμα 8). Τα επίπεδα της Inhibin B στους ασθενείς με κισσοκήλη συσχετίζονται

θετικά με τον όγκο των όρχεων ($r=0,8646$; $p<0,001$). Καμία σημαντική συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε μεταξύ της ινχιμπίνης B και της τεστοστερόνης ή της LH (τόσο της βασικής τιμής όσο και μετά την διέγερσή της). Ωστόσο, ο συντελεστής συσχέτισης της ινχιμπίνης B σε σύγκριση με την FSH είναι αρνητικός και στατιστικά σημαντικός ($r=-0.826$; $p<0,0001$).

Όλοι οι ασθενείς με κισσοκήλη υποβλήθηκαν σε επιτυχή απολίνωση της έσω σπερματικής φλέβας, χωρίς υποτροπές. Οι βιοχημικοί δείκτες των ασθενών με κισσοκήλη, πρό και μετά την χειρουργική επέμβαση, συνοψίζονται στον πίνακα 2. Δεν υπήρξε καμία μεταβολή στο στάδιο Tanner σε όλους τους ασθενείς. Μετά τη χειρουργική επέμβαση, σε όλους τους ασθενείς, τόσο ο όγκος του αριστερού όσο και του δεξιού όρχεος αυξήθηκε σημαντικά σε σύγκριση με το αρχικό τους μέγεθος. Μετά τη χειρουργική αποκατάσταση της κισσοκήλης σημειώθηκε μια σημαντική αύξηση του όγκου του πάσχων όρχεως που σχεδόν πλησιάζει την ανάπτυξη του υγιούς όρχεος. Οι ασθενείς με κισσοκήλη, πριν και μετά την επέμβαση, παρουσίασαν στατιστικά σημαντική αύξηση του όγκου του πάσχων όρχεος ($12,9 \pm 2,33\text{mL}$ πριν το χειρουργείο έναντι $16,88 \pm 2,4\text{mL}$ μετά την επέμβαση, $p = 0.000$) (Σχήμα 8), όπως και του υγιούς (δηλαδή του δεξιού όρχεος) ($15,9 \pm 2,32\text{mL}$ πριν το χειρουργείο έναντι $17,16 \pm 2,19\text{mL}$ μετά από την χειρουργική επέμβαση, $p=0.000$) (Σχήμα 9).

Τα βασικά επίπεδα της FSH ($3,95 \pm 1,39\text{mIU/ml}$ προ χειρουργείο έναντι $4,12 \pm 1,4\text{mIU/mL}$ μετά από την χειρουργική επέμβαση, $p=0.000$) (Σχήμα 9) ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα μετεγχειρητικά από ότι προεγχειρητικά. Ωστόσο, η ανταπόκριση της FSH μετά την διέγερση GnRH ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη μετά από την χειρουργική επέμβαση σε σχέση με το προεγχειρητικό της επίπεδο ($7,73 \pm 3,14\text{mIU/mL}$ πριν την επέμβαση έναντι $5,64 \pm 1,87\text{mIU/ml}$ μετεγχειρητικά, $p=0.009$) (Σχήμα 10). Τα επίπεδα της Inhibin B ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα μετεγχειρητικά σε σύγκριση με τα επίπεδα της προεγχειρητικά ($378,39 \pm 33,75\text{pg/ml}$ έναντι $337 \pm 33,6\text{pg/m}$ αντίστοιχα, $p=0,000$) (Σχήμα 11). Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη βασική τιμή της LH (Σχήμα 12), τεστοστερόνης (Σχήμα 13) και της μέγιστη ανταπόκριση της LH (Σχήμα 14) μετά από το τεστ διέγερσης, πριν και μετά την επέμβαση. Μια μετεγχειρητική μείωση της ωχρινοτρόπου ορμόνης στην μέγιστη τιμή των επιπέδων της στον ορό, μετά το τεστ διέγερσης, σημειώθηκε αλλά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Μετά από την χειρουργική επέμβαση τα επίπεδα της Inhibin B ορού συσχετίζονται θετικά με

την αύξηση του όγκου των όρχεων ($r=0.597$, $p=0,005$).Επιπλέον, ο συντελεστής συσχέτισης ινχμπίνης Β σε σύγκριση με την βασική τιμή της FSH ήταν αρνητικός και στατιστικά σημαντικός ($r=-0.635$; $p=0,003$)

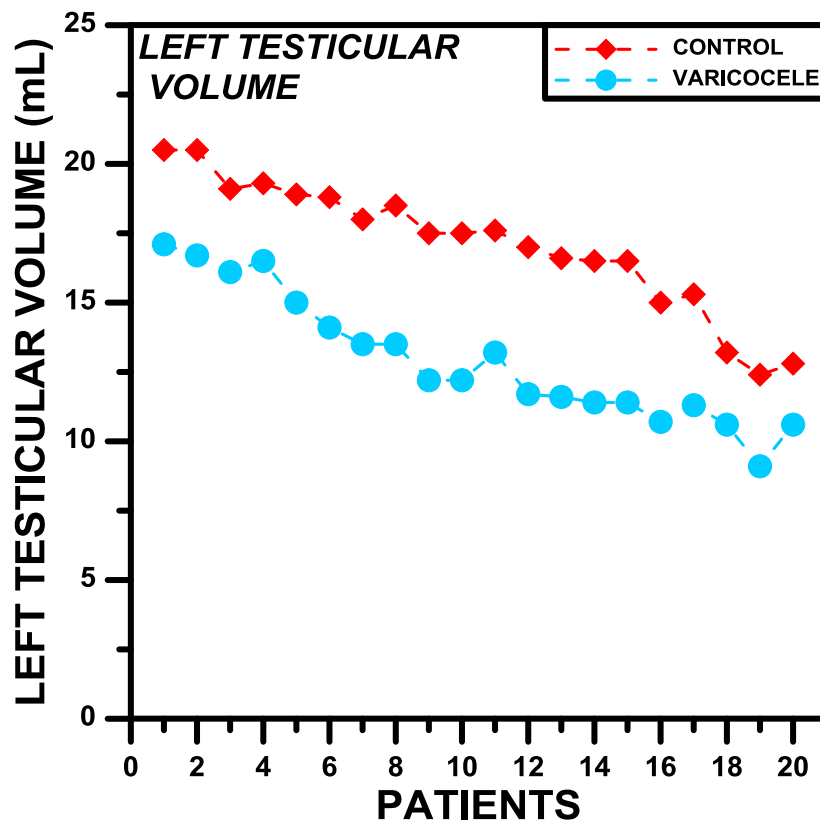
Πίνακας 1. Οι βιοχημικοί δείκτες ορού της ομάδας μελέτης και της ομάδας ελέγχου

Mann - Whitney U test

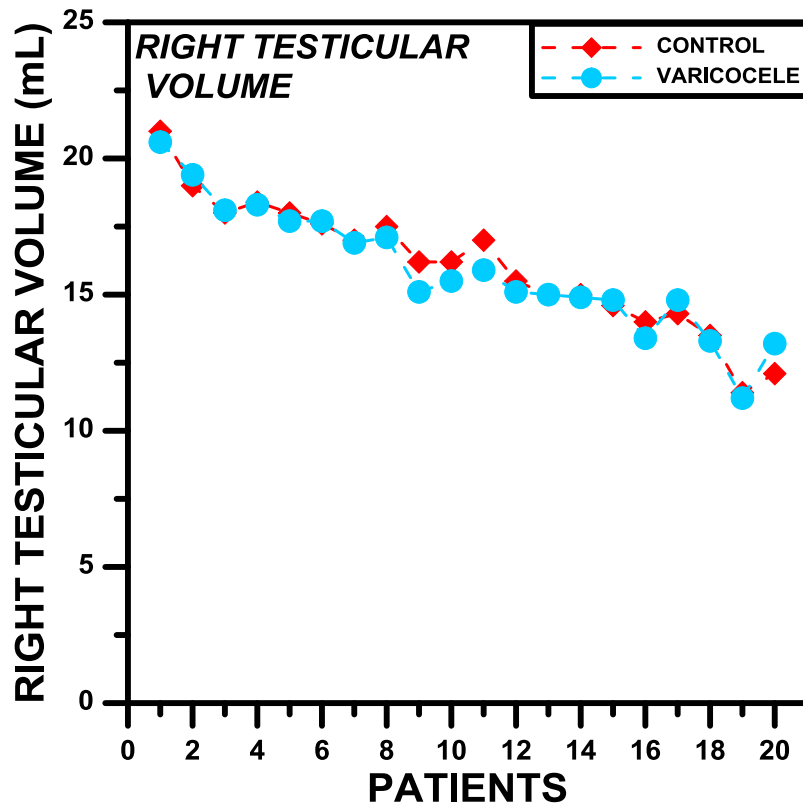
Variables	Varicocele	Control	p
FSH baseline (mIU/mL)	3,95 ± 1,39	3,1 ± 1,28	0,066
FSH peak (mIU/mL)	7,73 ± 3,14	6,25 ± 2,16	0,168
LH baseline (mIU/mL)	3,9 ± 1,65	3,47 ± 1,45	0,417
LH peak (mIU/mL)	20,8 ± 6,86	15,8 ± 3,65	0,007
Inhibin B (pg/mL)	337 ± 33,6	384 ± 35	0,001
Testosterone (ng/dL)	335 ± 24,4	340 ± 21,6	0,417
Testicular volume L (mL)	12,9 ± 2,33	17,1 ± 2,36	0,000
Testicular volume R (mL)	15,9 ± 2,32	16,1 ± 2,39	0,797

p < 0.05 was considered significant.

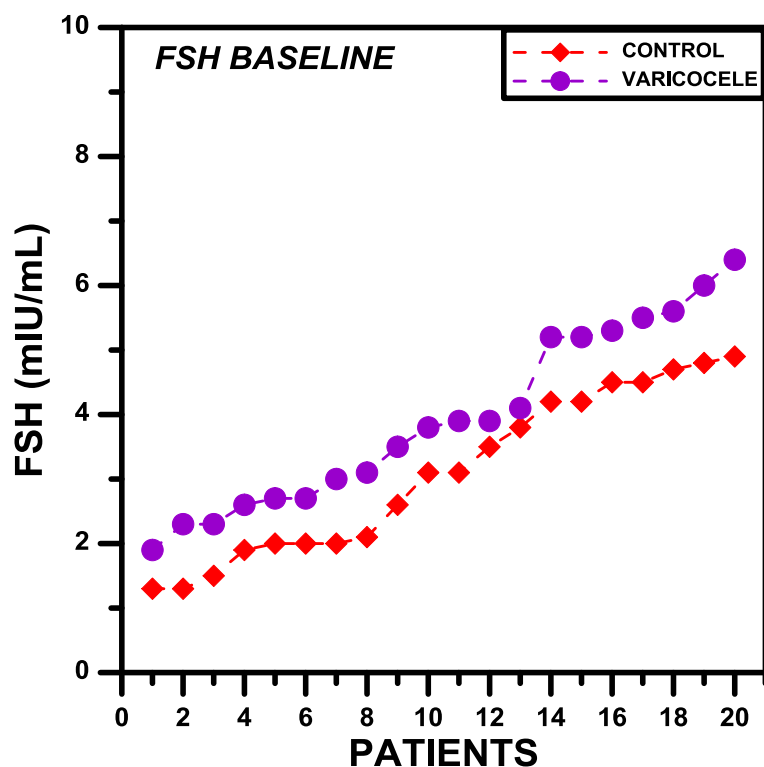
Σχήμα 1. Μέτρηση του όγκου του αριστερού όρχεος μεταξύ της ομάδας ελέγχου και της ομάδας μελέτης. Οι ασθενείς με κισσοκήλη έδειξαν στατιστικά σημαντική μείωση στον όγκο του αριστερού όρχεος συγκρινόμενο με τον όγκο του αριστερού όρχεος της ομάδας ελέγχου ($12,9 \pm 2,33\text{ml}$ ο όγκος του όρχεος της ομάδας μελέτης έναντι $17,1 \pm 2,36\text{ml}$ ο όγκος της ομάδας ελέγχου).



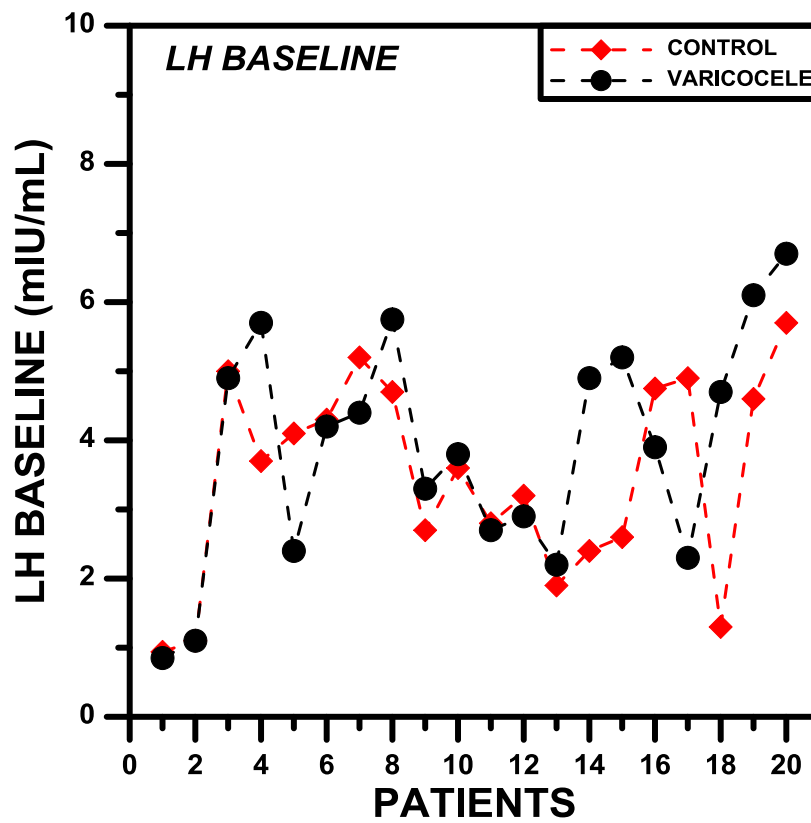
Σχήμα 2. Μέτρηση του όγκου του δεξιού όρχεος μεταξύ της ομάδας ελέγχου και της ομάδας μελέτης. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στον όγκο του δεξιού όρχεος ($15,9 \pm 2,32\text{ml}$ ο όγκος του όρχεος της ομάδας μελέτης έναντι $16,1 \pm 2,39\text{ml}$ ο όγκος του όρχεος της ομάδας ελέγχου).



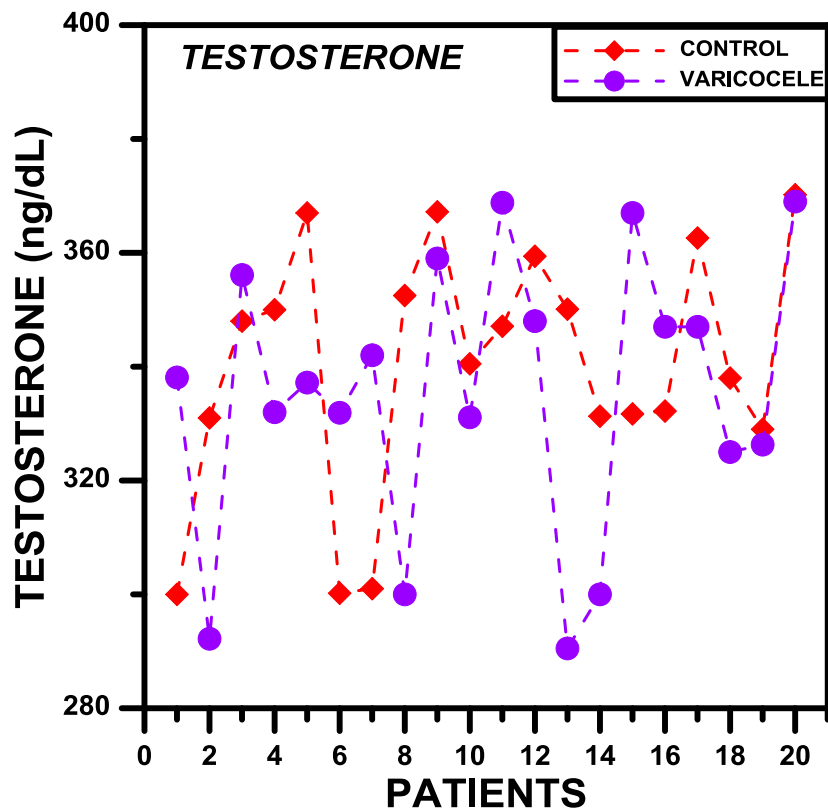
Σχήμα 3. Μέτρηση της βασικής τιμής της ορμόνης FSH μεταξύ της ομάδας ελέγχου και της ομάδα μελέτης. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά. ($3,95 \pm 1,39$ mIU/mL στην ομάδα μελέτης έναντι $3,1 \pm 1,28$ mIU/mL στην ομάδα ελέγχου).



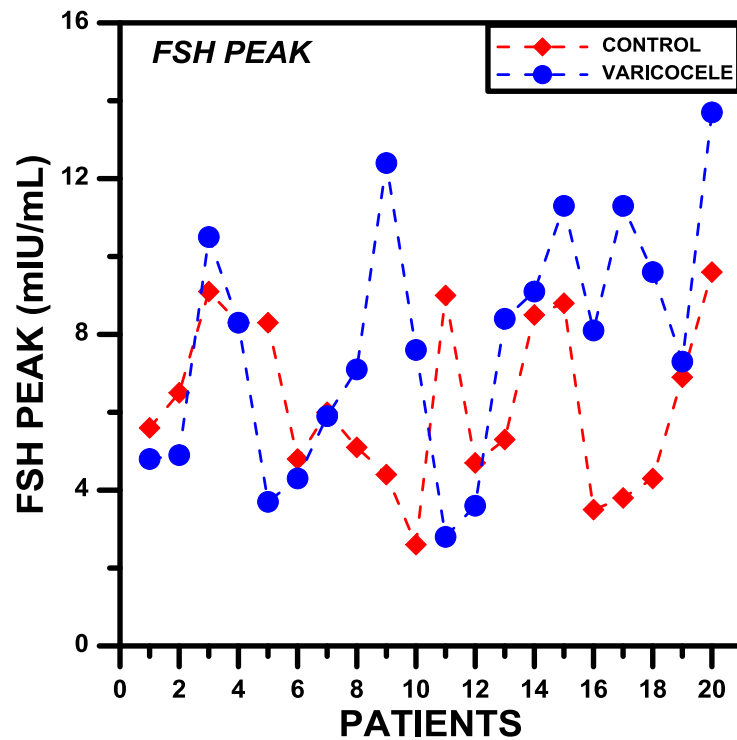
Σχήμα 4. Μέτρηση της βασικής τιμής της ορμόνης LH μεταξύ της ομάδας ελέγχου και της ομάδα μελέτης. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά. ($3,9 \pm 1,65$ mIU/mL στην ομάδα μελέτης έναντι $3,47 \pm 1,45$ mIU/mL στην ομάδα ελέγχου).



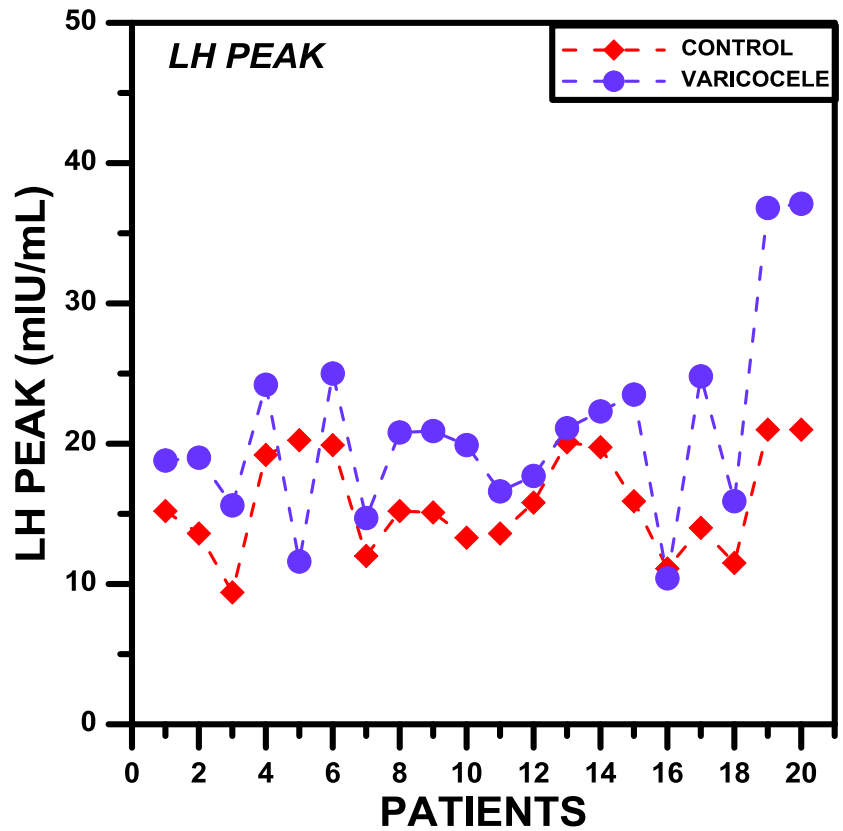
Σχήμα 5. Μέτρηση της βασικής τιμης της ορμόνης τεστοστερόνης μεταξύ της ομάδας ελέγχου και της ομάδα μελέτης. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ($335 \pm 24,4\text{ng/dL}$ στην ομάδα μελέτης έναντι $340 \pm 21,6\text{ng/dL}$)



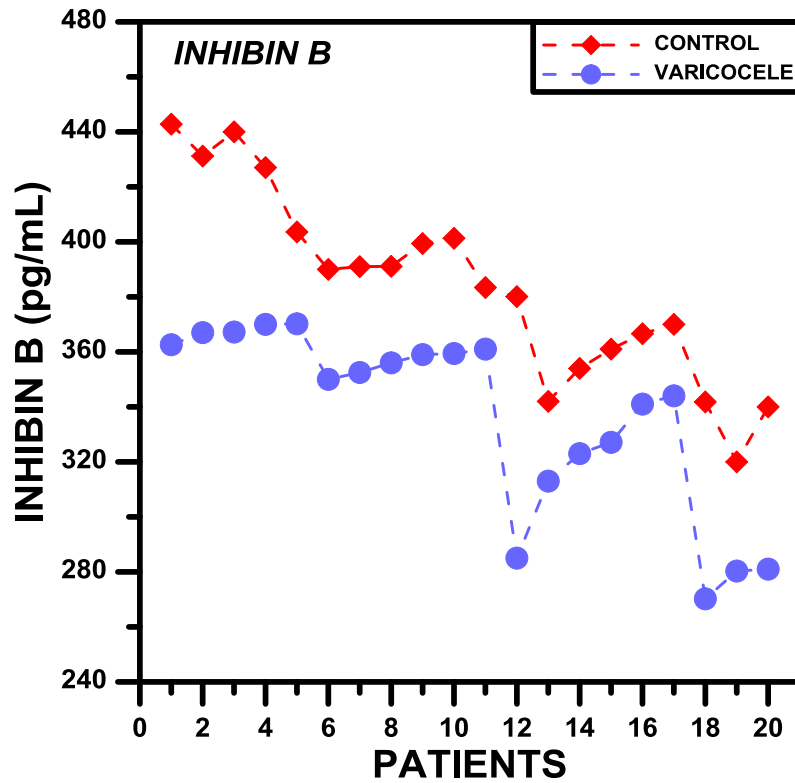
Σχήμα 6. Μέτρηση της μέγιστης τιμής της ορμόνης FSH μετά την διέγερση με το GnRH test μεταξύ της ομάδας μελέτης και της ομάδα ελέγχου. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ($7,73 \pm 3,14 \text{ mIU/mL}$ στην ομάδα μελέτης έναντι $6,25 \pm 2,16 \text{ mIU/mL}$ στην ομάδα ελέγχου).



Σχήμα 7. Μέτρηση της μέγιστης τιμής της ορμόνης LH μετά την διέγερση με το GnRH test μεταξύ της ομάδας μελέτης και της ομάδα ελέγχου. Η ανταπόκριση της LH στην GnRH διέγερση ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς με κισσοκήλη σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες ($20,8 \pm 6,86\text{mIU/mL}$ έναντι $15,8 \pm 3,65\text{mIU/ml}$, αντίστοιχα).



Σχήμα 8. Μέτρηση των επιπέδων της ινχιμίνης Β μεταξύ της ομάδας μελέτης και της ομάδα ελέγχου. Τα επίπεδα της ινχιμίνης Β ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα στην ομάδα μελέτης συγκρινόμενα με τους υγιείς μάρτυρες ($337 \pm 33,6\text{pg/mL}$ έναντι $384 \pm 35\text{pg/mL}$ αντίστοιχα).

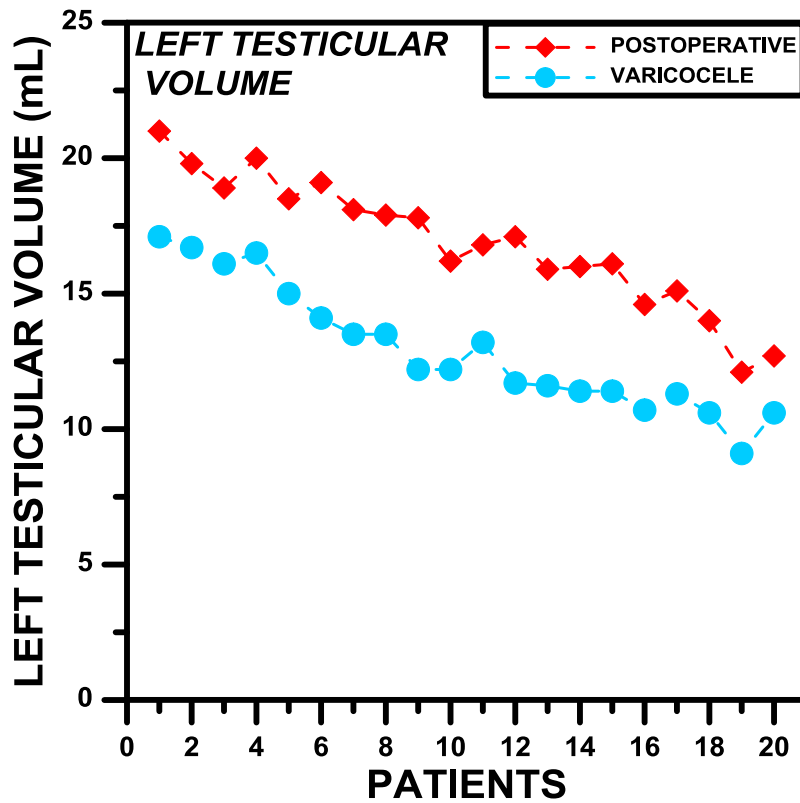


Πίνακας 2. Οι βιοχημικοί δείκτες ορού των ασθενών με κισσοκήλη, πρό και μετά την χειρουργική επέμβαση.

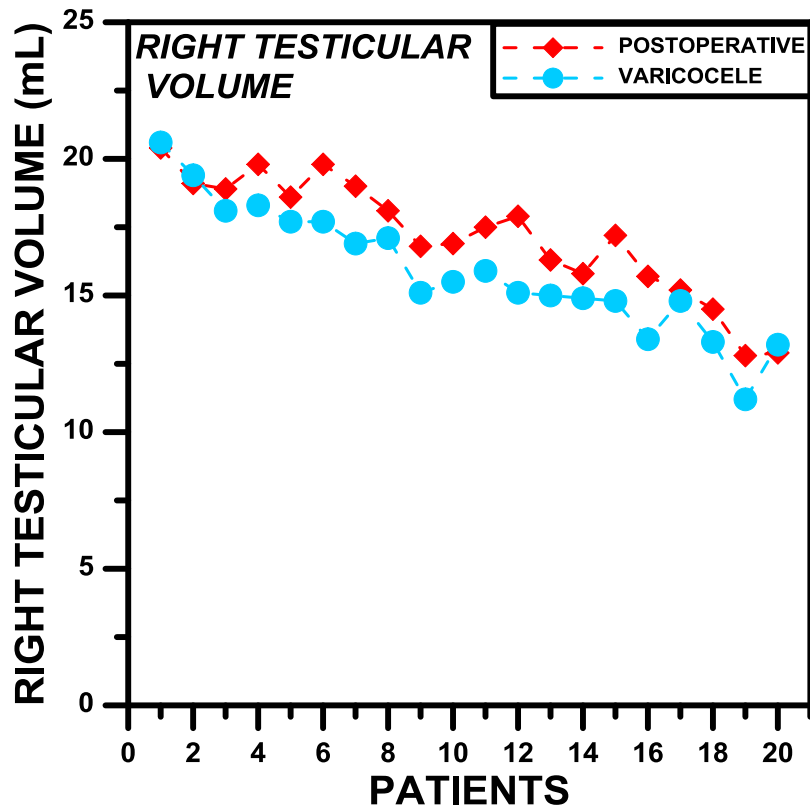
Variables	Before surgery	After surgery	P
FSH baseline (mIU/mL)	3,95 ± 1,39	4,12 ± 1,4	0,000
FSH peak (mIU/mL)	7,73 ± 3,14	5,64 ± 1,87	0,009
LH baseline (mIU/mL)	3,9 ± 1,65	3,56 ± 1,24	0,07
LH peak (mIU/mL)	20,8 ± 6,86	16,23 ± 3,76	0,073
Inhibin B (pg/mL)	337 ± 33,6	378,39±33,75	0,000
Testosterone (ng/dL)	335 ± 24,4	337,32±21,06	0,575
Testicular volume L (mL)	12,9 ± 2,33	16,88 ± 2,4	0,000
Testicular volume R (mL)	15,9 ± 2,32	17,16 ± 2,19	0,000

Wilcoxon signed rank tests

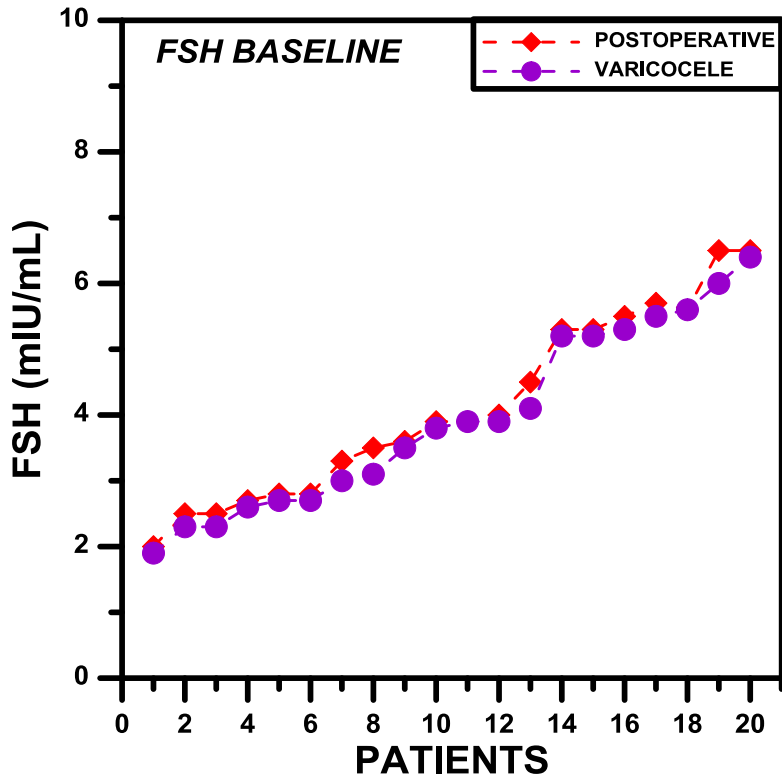
Σχήμα 9. Μέτρηση του όγκου του αριστερού όρχεος πριν και μετά την επέμβαση, στην ομάδα μελέτης. Οι ασθενείς πριν και μετά την επέμβαση, παρουσίασαν στατιστικά σημαντική αύξηση του όγκου του πάσχων όρχεος, δηλαδή του αριστερού. ($12,9 \pm 2,33$ πριν το χειρουργείο έναντι $16,88 \pm 2,4$ μετά την επέμβαση, $p = 0.000$).



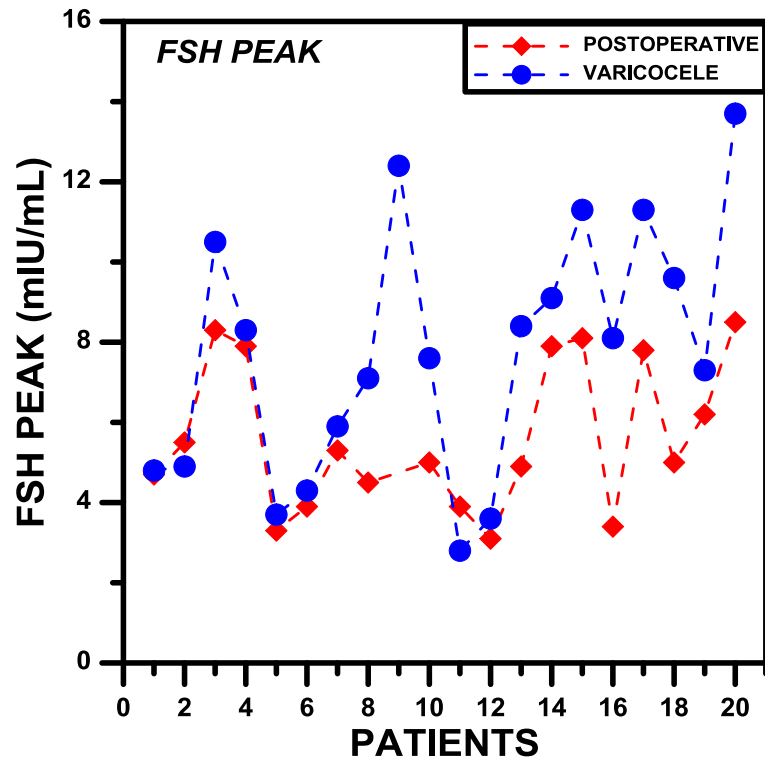
Σχήμα 10. Μέτρηση του όγκου του δεξιού όρχεος πριν και μετά την επέμβαση, στην ομάδα μελέτης. Οι ασθενείς πριν και μετά την επέμβαση, παρουσίασαν στατιστικά σημαντική αύξηση του όγκου του υγιούς όρχεος, δηλαδή του δεξιού ($15,9 \pm 2,32$ πριν το χειρουργείο έναντι $17,16 \pm 2,19$ μετά από την χειρουργική επέμβαση, $p=0.000$).



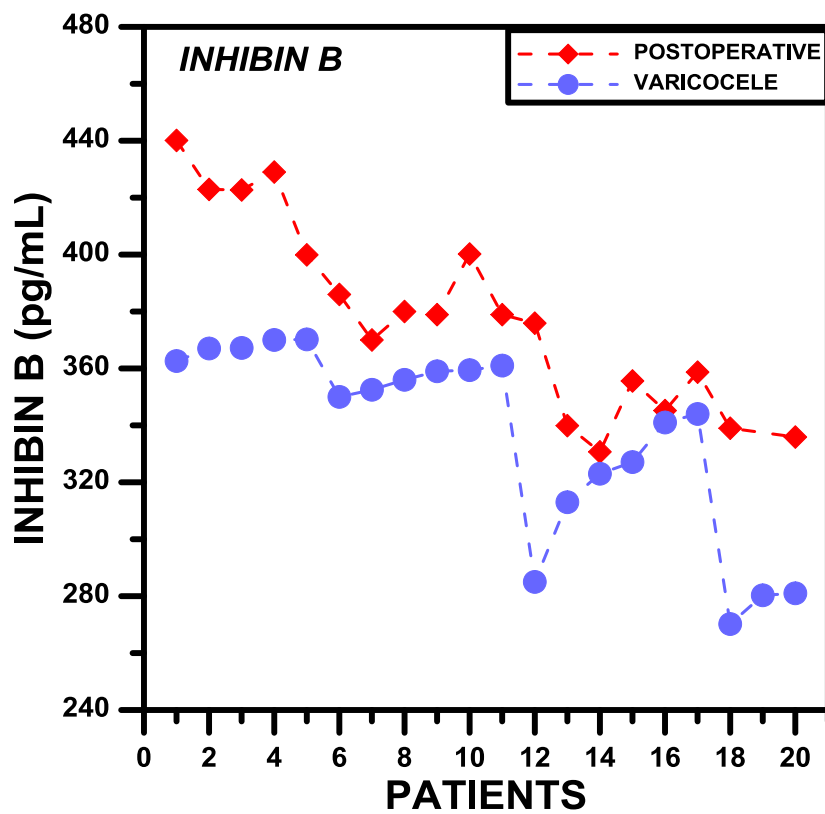
Σχήμα 11. Μέτρηση της βασικής τιμής της ορμόνης FSH στην ομάδα μελέτης, πρό και μετά την χειρουργική επέμβαση. Τα βασικά επίπεδα της ορμόνης FSH ($3,95 \pm 1,39\text{mIU} /\text{ml}$ προ χειρουργείο έναντι $4,12 \pm 1,4\text{mIU} /\text{mL}$ μετά από την χειρουργική επέμβαση) ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα προεγχειρητικά.



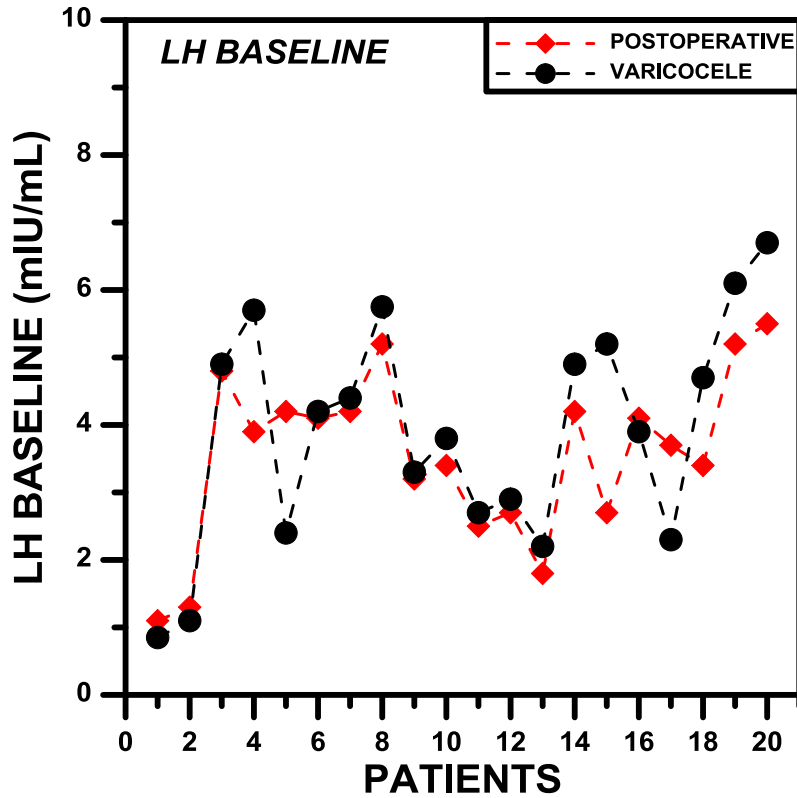
Σχήμα 12. Μέτρηση της μέγιστης τιμής της ορμόνης FSH μετά την διέγερση με το GnRH test στην ομάδα μελέτης, πρό και μετά την χειρουργική επέμβαση. Η ανταπόκριση της FSH, μετά την διέγερση με το GnRH τεστ, ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη μετεγχειρητικά ($5,64 \pm 1,87\text{mIU/mL}$ μετεγχειρητικά έναντι $7,73 \pm 3,14\text{mIU/ml}$ προεγχειρητικά, $p=0.009$)



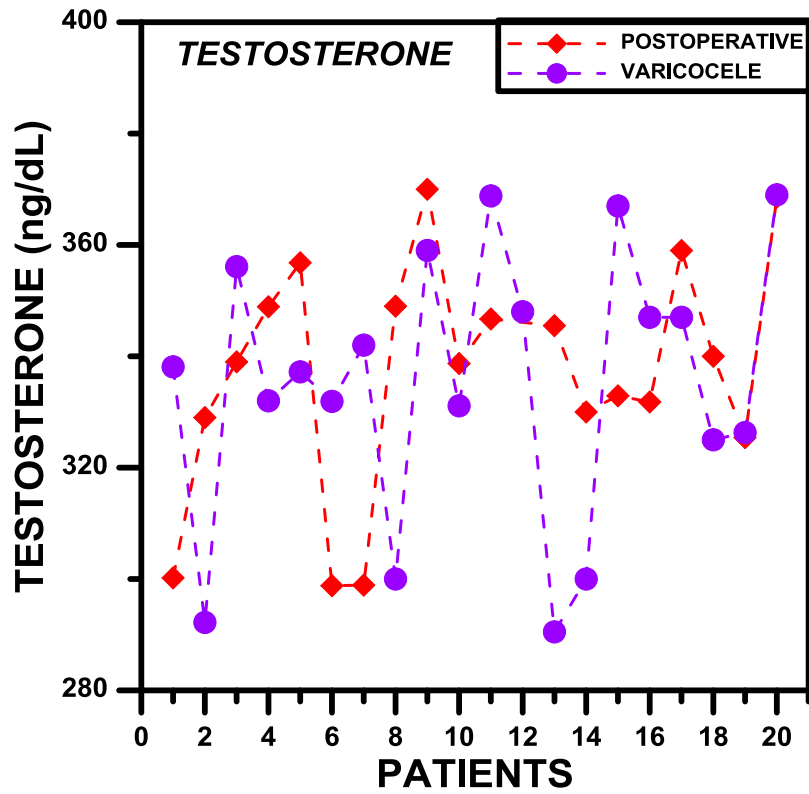
Σχήμα 13. Μέτρηση των επιπέδων της ινχμπίνης B στην ομάδα μελέτης, πρό και μετά την χειρουργική επέμβαση ($337 \pm 33,6\text{pg/ml}$ έναντι $378,39 \pm 33,75\text{pg/ml}$, αντίστοιχα). Τα επίπεδα της Inhibin B ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα μετεγχειρητικά.



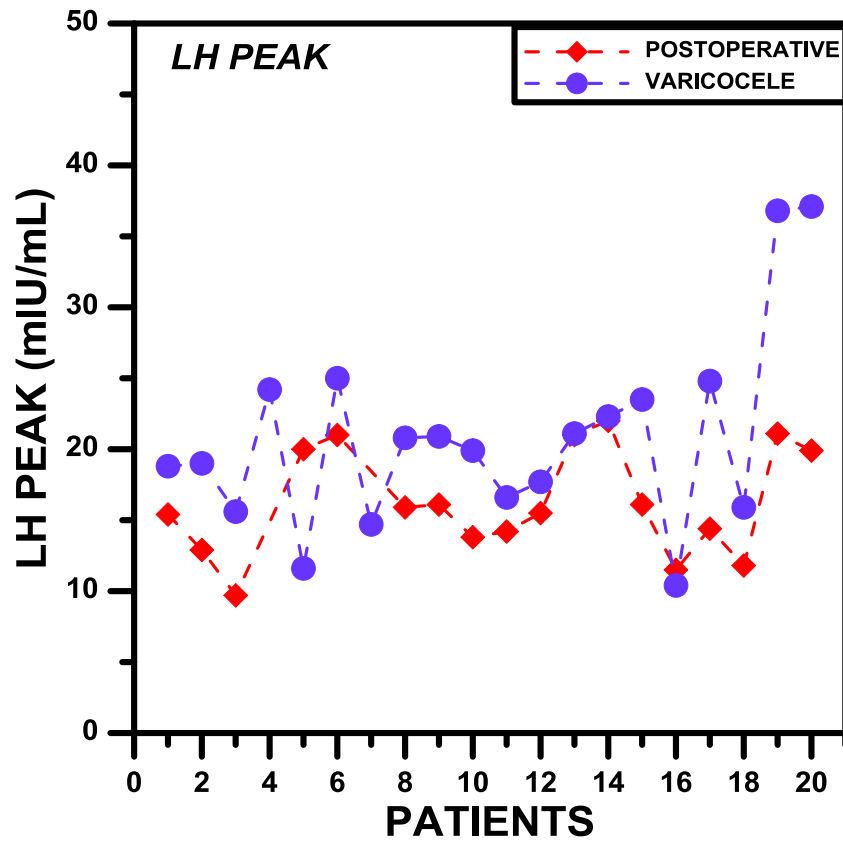
Σχήμα 14. Μέτρηση της βασικής τιμής της ορμόνης LH στην ομάδα μελέτης, πριν και μετά την χειρουργική επέμβαση ($3,9 \pm 1,65\text{mIU/mL}$ έναντι $3,56 \pm 1,24\text{mIU/mL}$ αντίστοιχα, $p=0,07$). Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη βασική τιμή της LH.



Σχήμα 15. Μέτρηση της ορμόνης τεστοστερόνης στην ομάδα μελέτης, πριν και μετά την χειρουργική επέμβαση ($335 \pm 24,4$ ng/dL έναντι $337,32 \pm 21,06$ ng/dL αντίστοιχα, $p=0,575$). Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά.



Σχήμα 16. Μέτρηση της μέγιστης ανταπόκρισης της ορμόνης LH μετά από το τεστ διέγερσης με GnRH, πριν και μετά την επέμβαση στην ομάδα μελέτης ($20,8 \pm 6,86\text{mIU/mL}$ έναντι $16,23 \pm 3,76\text{mIU/mL}$ αντίστοιχα, $p=0,073$). Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά.



Η. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ινχιμπίνη Β συγκέντρωσε το ενδιαφέρον αρκετών ερευνητικών ομάδων. Πρόκειται για πρωτεϊνική ορμόνη η οποία παράγεται στον όρχι, σχεδόν αποκλειστικά από τα κύτταρα Sertoli και θεωρείται σημαντικός δείκτης της λειτουργικότητάς τους. Η ινχιμπίνη Β ρυθμίζει την έκκριση της FSH μέσω ενός μηχανισμού αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης. Τα επίπεδα της στο πλάσμα είναι ευθέως ανάλογα του όγκου των όρχεων και του αριθμού των σπερματοζωαρίων και αντιστρόφως ανάλογα με τα επίπεδα της FSH, ενώ θεωρείται ως ο καλύτερος προγνωστικός δείκτης της ανεύρεσης ή μη σπερματοζωαρίων κατά τη βιοψία όρχεων³⁵⁷. Οι ινχιμπίνες ανήκουν στην κατηγορία των γλυκοπρωτεϊνών TGF-β με χαρακτηριστικό την ομολογία τους στη β-υπομονάδα της σύνθεσής τους^{366,367}. Παρά το γεγονός ότι αρκετές μοριακές μορφές ανευρίσκονται στην κυκλοφορία, βιολογικά ενεργές είναι μόνο οι διμερείς. Συγκεκριμένα υπάρχουν δυο ενεργείς μοριακές μορφές στην κυκλοφορία, η ινχιμπίνη Α (αβΑ) και η ινχιμπίνη Β(αβΒ), οι οποίες είναι ετεροδιμερείς αποτελούμενες από μια κοινή α-άλυσο ενωμένη με μια βΑ ή μια βΒ άλυσο, αντίστοιχα^{368,369}. Ο συνδυασμός της β-άλυσου της οικογένειας των TGF-β είτε στη μορφή ομοδιμερούς βΑβΑ είτε ετεροδιμερούς βΑβΒ δημιουργεί επίσης μια νέα ομάδα γλυκοπρωτεϊνών, τις ακτιβίνες με δράση αντίθετη εκείνης των ινχιμπινών, δρώντας διεγερτικά στην έκκριση της FSH³⁷⁰⁻³⁷³. Και οι δύο ενεργείς μοριακές μορφές της ινχιμπίνης παράγονται από τα κύτταρα του Sertoli, ρυθμίζονται από την FSH και από αδιευκρίνιστους παράγοντες που παράγονται από τα βλαστικά κύτταρα³⁷⁴. Παράγωγα των κυττάρων Leydig μπορούν επίσης να επηρεάσουν την σύνθεση της ινχιμπίνης στα κύτταρα Sertoli³⁷⁵. Το προφίλ των ινχιμπινών ορού έχει προσδιορισθεί σε φυσιολογικούς άρρενες από τη γέννηση μέχρι την εφηβεία. Μετά από τη βρεφική ηλικία, η συγκέντρωση της ινχιμπίνης στον ορό πέφτει στα χαμηλότερα των φυσιολογικών επιπέδων του ενήλικα. Στην ηλικία των 10 ετών η συγκέντρωση της ινχιμπίνης Β στον ορό αρχίζει να αυξάνεται, ταυτόχρονα με τον όγκο των όρχεων και της τεστοστερόνης ορού, φθάνοντας σε επίπεδα ενηλίκων στο στάδιο Tanner 2³⁷⁶. Πρόσφατες μελέτες έχουν επικεντρωθεί στην αναπαραγωγική υγεία των ανδρών στο γενικό πληθυσμό, μερικές από αυτούς έχουν επικεντρωθεί στην ποιότητα του σπέρματος³⁷⁷. Ωστόσο, η συλλογή δειγμάτων σπέρματος είναι δύσκολη στους έφηβους. Αντ'αυτού η συλλογή δειγμάτων αίματος είναι πιο εύκολη από ότι η συλλογή σπέρματος. Ως εκ τούτου, οι βιοδείκτες ορού της σπερματογένεσης είναι μείζονος ενδιαφέροντος για ερευνητικά

πρωτόκολλα. Μέχρι πρότινος η FSH έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως ως ένας δείκτης της σπερματογένεσης - έχει από καιρό θεωρηθεί ένας πολύτιμος δείκτης για τη λειτουργία των κυττάρων Sertoli, παρ' όλο αυτά η FSH επηρεάζεται και από τον υποθάλαμο εκτός από τους όρχεις και τις στεροειδικές ορμόνες. Πρόσφατα η ινχιμπίνη Β έχει προταθεί ως ένας πολλά υποσχόμενος και πιο άμεσος δείκτης λειτουργίας των κυττάρων Sertoli και της σπερματογένεσης σε σχέση με την FSH ³⁷⁸. Πρόωρη δυσλειτουργία γονάδων σε ασθενείς με κισσοκήλη έχει αποδοθεί κυρίως στο διάμεσο διαμέρισμα του όρχεως. Ο Ponchiatti και οι συνεργάτες του περιέγραψαν πολλές από τις δομικές μεταβολές στους όρχεις έφηβων με κισσοκήλη. Αυτές οι αλλαγές περιλαμβάνουν μειωμένο αριθμό και ατροφία των κυττάρων Sertoli, των γεννητικών κύτταρων και των κυττάρων Leydig. Ανέφεραν επίσης ινωτικές αλλαγές στο παρέγχυμα του όρχι, καθώς και σκλήρυνση των τριχοειδών εντός του όρχι ³⁷⁹. Επίσης τεκμηριώθηκε μια ταυτόχρονη βλάβη στην λειτουργία των σπερματικών σωληναρίων ³⁸⁰. Ωστόσο, λίγες πληροφορίες είναι διαθέσιμες για τον ρόλο των κυττάρων του Sertoli ως κύρια θέση της βλάβης σε αυτούς τους ασθενείς. Ο Hienz και οι συνεργάτες του αναφέρουν ότι οι ιστολογικές αλλοιώσεις των όρχεων, σε αυτούς τους ασθενείς, υπάρχουν ήδη από την ηλικία των 12 ετών και ότι οι αλλαγές αυτές συνήθως παρατηρούνται στους όρχεις άμφω ανεξάρτητα από τον όρχι που πάσχει από κισσοκήλη ³⁸¹. Η Κισσοκήλη είναι η πιο κοινή χειρουργικά αναστρέψιμη αιτία της ανδρικής υπογονιμότητας. Η παθολογική αυτή οντότητα επηρεάζει σταδιακά τους όρχεις, με αποτέλεσμα την ατροφία και τις ανωμαλίες του σπέρματος ³⁸². Επί του παρόντος, τα αγόρια και οι έφηβοι με κισσοκήλη υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση για την αποκατάσταση της έτσι ώστε να αποφευχθεί η υπογονιμότητα ³⁸³. Απόλυτη ενδείξεις για την απολίνωση έσω σπερματικής φλέβας στους έφηβους είναι η μείωση του όγκου των όρχεων (> 2 ml κατά την υπερηχογραφική εξέταση ή > 2 SD σε σύγκριση με τις συνήθεις καμπύλες ανάπτυξης) και τα συμπτώματα άλγους ή αίσθημα δυσφορίας ³⁸³. Η ορχική βλάβη στον όρχι που πάσχει από κισσοκήλη δεν είναι στατική αλλά προοδευτική. Αυτή η βλάβη οδηγεί όχι μόνο σε πρωτοπαθή αλλά και σε δευτεροπαθή στειρότητα λόγω της προοδευτικής βλάβης στην ηχοδομή των όρχεων ³⁸⁴. Έρευνες ανέδειξαν δυσλειτουργία των όρχεων με κισσοκήλη σε ανθρώπους και σε ζώα ³⁸⁵. Είναι γνωστή μια συσχέτιση μεταξύ κισσοκήλης και υπογονιμότητας σε περίπου 25% των υπογόνιμων ενηλίκων ανδρών ³⁸⁶. Κατά την διάρκεια της εφηβείας, μια κισσοκήλη πιστεύεται ότι επηρεάζει αρνητικά την φυσιολογική σπερματογένεση και συχνά

σχετίζεται με τη μείωση του μεγέθους του προσβεβλημένου όρχεως. Έχει προταθεί ότι η έγκαιρη χειρουργική θεραπεία της κισσοκήλης στην εφηβεία μπορεί να βελτιώσει σημαντικά την ποιότητα του σπέρματος και να αυξήσει των όγκο των όρχεων στην προσβεβλημένη πλευρά σε σύγκριση με την ομάδα στην οποία δεν έχει αποκατασταθεί η κισσοκήλη χειρουργικά ³⁸⁷⁻³⁸⁹. Η διάγνωση της κισσοκήλης είναι κλινική ³⁹⁰. Ωστόσο το υπερηχογράφημα είναι χρήσιμο ³⁹¹ για την επιβεβαίωση των κλινικών δεδομένων και ιδιαίτερα χρήσιμο για την ακριβή μέτρηση της του μέγεθος των όρχεων. Σε έρευνα του Kacimi είχε γίνει συστηματική χρήση του υπερηχογραφήματος στους ασθενείς του ³⁹² σε αντίθεση με τον Wong που δεν χρησιμοποίησε καμία απεικόνιση για την μέτρηση του όρχι ³⁹³. Στην παρούσα μελέτη, όλες οι περιπτώσεις επιβεβαιώθηκαν με την χρήση υπερήχων. Η μέτρηση του όγκου των όρχεων έχει καταστεί μια εξέταση εξαιρετικά σημαντική για την αξιολόγηση του εφήβου με κισσοκήλη. Μια σημαντική διαφορά μεγέθους μεταξύ των όρχεων έχει γίνει η κύρια ένδειξη για την χειρουργική αποκατάσταση. Ο Steeno και οι συνεργάτες του ³⁹⁴ παρατήρησαν για πρώτη φορά μια απώλεια του όγκου των όρχεων και / ή αλλαγές στο παρέγχυμα του σύστοιχου όρχι με την κισσοκήλη σε περίπου στο ένα τρίτο των παιδιών με 2ου βαθμού κισσοκήλη και σε 80% των αγοριών με τρίτου βαθμού κισσοκήλη. Ο Lyon και οι συνεργάτες του ³⁹⁵ ανέφεραν απώλεια όγκου του αριστερού όρχεως σε περίπου 77% των εφήβων με σαφώς ψηλαφητή αριστερή κισσοκήλη. Στην δική μας μελέτη έχουμε αναφέρει σημαντική μείωση του όγκου του προσβεβλημένου όρχι στην ομάδα μελέτης σε σύγκριση τόσο με τον ετερόπλευρο όρχι της ίδιας ομάδας όσο και με το μέγεθος των όρχεων στην ομάδα ελέγχου. Τα ευρήματά μας είναι σύμφωνα με εκείνα που έχουν δημοσιευτεί από τους παραπάνω ερευνητές σχετικά με την προεγχειρητική μέτρηση του όγκου των όρχεων, σε αυτούς τους ασθενείς και την ογκομετρική ασυμμετρία που είναι ικανή να υποστηρίξει την άποψη ότι μια ευμεγέθους κισσοκήλη σε έναν έφηβο μπορεί να είναι υπεύθυνη για την καθυστερημένη ανάπτυξη των όρχεων. Ο Trigo και οι συνεργάτες του ³⁹⁶, διαπίστωσαν από την μελέτη τους έναν σημαντικά μικρότερο όγκο στον προσβεβλημένο όρχι σε ασθενείς με κισσοκήλη στο στάδιο Tanner 3 έως 4, αλλά όχι κατά τη διάρκεια του πρώτου και το δεύτερο σταδίου της εφηβείας. Αυτό θα μπορούσε να εξηγηθεί ως προοδευτική βλάβη που προκαλείται από την κισσοκήλη στην λειτουργία των σπερματικών σωληναρίων κατά τη διάρκεια των τελευταίων σταδίων της εφηβείας. Ορισμένες μελέτες έχουν επίσης αναφερθεί ότι το φαινόμενο της καθυστερημένης ανάπτυξης των όρχεων έχει αντιστραφεί μετά την απολίνωση

της έσω σπερματικής φλέβας^{397,398}. Ο Lund και οι συνεργάτες του³⁹⁷ διενέργησαν 27 λαπαροσκοπικές απολινώσεις σε ασθενείς με κισσοκήλη. Πριν από την επέμβαση ο προσβεβλημένος όρχις ήταν μικρότερος από το ετερόπλευρο όρχι, αλλά στη συνέχεια οι όγκοι του σύστοιχου με την βλάβη όρχι και του ετερόπλευρο σχεδόν εξισωθήκαν. Τα αποτελέσματα μας δείχνουν όχι μόνο αντισταθμιστική ανάπτυξη του σύστοιχου όρχι με την βλάβη αλλά και του ετερόπλευρου όρχι, με σημαντική αύξηση τόσο των όγκων ομόπλευρα της βλάβης όσο και ετερόπλευρα. Αυτό συνέβη μέσα σε περίπου 6 μήνες από την χειρουργική αποκατάσταση της βλάβης και χωρίς καμία αλλαγή στο στάδιο Tanner των εφήβων. Η αμφοτερόπλευρη βελτίωση του όγκου των όρχεων μετά από την χειρουργική αποκατάσταση της κισσοκήλης υποστηρίζεται και σε έρευνα με πειραματικά χειρουργεία σε ζώα από τον ερευνητή Sayrol και τους συνεργάτες του³⁹⁹. Στην συγκεκριμένη έρευνα αναφέρθηκαν αυξημένες θερμοκρασίες στους όρχεις αρουραίων και σκύλων μετά την τεχνητή δημιουργία αριστερής κισσοκήλης. Η διόρθωση αυτής της υπερθερμίας με την απολίνωση της σπερματικής φλέβας δημιούργησαν ένα ιδανικότερο περιβάλλον στο όσχεο στο οποίο ευνοήθηκε η ανάπτυξη και των δύο όρχεων. Μια άλλη μελέτη διαπίστωσε ότι η εκτίμηση του όγκου των όρχεων δεν είναι προγνωστική για την δυσλειτουργία των όρχεων κατά την εφηβεία. Επιπλέον, οι συγγραφείς αυτής της μελέτης, δεν μπόρεσαν να βρουν καμία σημαντική στατιστική διαφορά στα επίπεδα ορού της τεστοστερόνης μεταξύ ασθενών με κισσοκήλη χωρίς ανωμαλίες σπέρματος. Αντίθετα τεκμηρίωσαν σημαντική αύξηση στη βασική τιμή ορού των LH, FSH και FSH μετά από GnRH διέγερση σε ασθενείς με κισσοκήλη που παρουσίασαν ανωμαλίες στο σπέρμα τους. Σύμφωνα λοιπόν με τους συγγραφείς, μόνο οι τιμές των FSH και LH θα μπορούσαν να βοηθήσουν στον εντοπισμό αυτών των ασθενών που βρίσκονται σε κίνδυνο για την αντιμετώπιση μελλοντικών προβλημάτων γονιμότητας⁴⁰⁰. Η ινχιμίνη Β, όπως αναφέρθηκε, είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται από κύτταρα Sertoli και ρυθμίζεται από την FSH και άλλους παράγοντες από τα γενετικά κύτταρα⁴⁰¹. Η έκκριση ινχιμίνης Β εξαρτάται από την αλληλεπίδραση μεταξύ των κυττάρων Sertoli και των γεννητικών κυττάρων. Πιο συγκεκριμένα, είναι γνωστό ότι οι σπερματίδες παράγουν ινχιμίνη και ότι αυτά τα κύτταρα επηρεάζονται και είναι ευαίσθητα στην υπερθερμία⁴⁰². Είναι πιθανό ότι η αυξημένη θερμοκρασία του οσχέου, που σχετίζεται με την κισσοκήλη, να επηρεάζει αρνητικά την λειτουργία των σπερματίδων, μειώνοντας έτσι την παραγωγή ινχιμίνης Β⁴⁰³. Εναλλακτικά μειωμένα επίπεδα ινχιμίνης Β σε αγόρια με κισσοκήλη θα μπορούσαν να προκύψουν

από την πρόωμη διακοπή της σπερματογένεσης ή από εξάντληση των γεννητικών κυττάρων. Αυτό θα μπορούσε να αναμένεται ότι συνδέεται με τον μειωμένο όγκο των όρχεων, τον οποίο έχουμε παρατηρήσει ότι σχετίζεται με την μείωση την ινχιμπίνης Β στους ασθενείς με κίρσοκήλη. Σε συμφωνία με τα ευρήματά μας βρίσκεται μια μελέτη μεταξύ 95 υπογόνιμων ασθενών με κίρσοκήλη στους οποίους βρέθηκαν χαμηλά επίπεδα συγκέντρωσης της ινχιμπίνης Β στο περιφερικό αίμα και στο σπερματικό πλάσμα σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου γόνιμων ανδρών ⁴⁰⁴. Άλλες μελέτες διαπίστωσαν ότι κατά την διάρκεια της εφηβείας (στάδια 4 και 5), η ινχιμπίνη είναι χαμηλότερη στην ομάδα ασθενών με κίρσοκήλη σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου ^{398,405}. Επίσης και στην δική μας έρευνα έχουν βρεθεί μειωμένα επίπεδα ινχιμπίνης Β στους ασθενείς με κίρσοκήλη σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Σε αυτούς τους ασθενείς, παρατηρήθηκε μια σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ της ινχιμπίνης Β και του όγκου των όρχεων. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση (θετική ή αρνητική) μεταξύ Ινχιμπίνης Β, LH και τεστοστερόνης. Ωστόσο, στον συντελεστή συσχέτισης ινχιμπίνης Β σε σύγκριση με την FSH παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντική διαφορά. Επίσης βρήκαμε μειωμένα επίπεδα ινχιμπίνης Β ορού στους εφήβους προεγχειρητικά σε σύγκριση με τα αυξημένα επίπεδα μετεγχειρητικά. Όλοι οι ασθενείς με κίρσοκήλη βρισκόταν στα στάδια Tanner 4 και 5. Σε αυτούς τους ασθενείς, παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ της ινχιμπίνης Β και του όγκου των όρχεων. Επιπλέον, ο συντελεστής συσχέτισης της ινχιμπίνης Β σε σύγκριση με την αρχική τιμή FSH ήταν αρνητικός και στατιστικά σημαντικός. Στη μελέτη μας, τα βασικά επίπεδα της FSH στον ορό ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα έξι μήνες μετά από την χειρουργική αποκατάσταση της κίρσοκήλης. Αυτό υποστηρίζει την αύξηση της ενδοκρινής λειτουργίας των όρχεων άμφω ή οποία είναι μια αλλαγή που είναι αναμενόμενη στα πλαίσια της φυσιολογικής ανάπτυξης του εφήβου. Αυτά τα αυξημένα βασικά επίπεδα της FSH στους εφήβους 6 μήνες μετά την απολίνωση της έσω σπερματικής φλέβας, χωρίς αλλαγές στο στάδιο Tanner ή στα επίπεδα τεστοστερόνης, είναι η απόδειξη για την εξομάλυνση και την φυσιολογική ενδοκρινή λειτουργία των αναπτυσσόμενων όρχεων. Μια αύξηση στα επίπεδα ορού της FSH, που συνοδεύεται αργότερα από μία αύξηση των επιπέδων ορού της τεστοστερόνης παρατηρείται πάντα κατά τη διαδικασία της φυσιολογικής ανάπτυξης των όρχεων κατά την εφηβεία. Επιπλέον, τα ευρήματά μας δείχνουν μια στατιστικά σημαντική αύξηση της FSH μετά από την GnRH διέγερση στην ομάδα των εφήβων μετεγχειρητικά. Αυτή η ενισχυμένη απάντηση των όρχεων στην

προκλητή διέγερση μετά από GnRH τεστ υποστηρίζει την αύξηση της ενδοκρινής λειτουργία των όρχεων στους εφήβους χωρίς να υποστούν αλλαγές στα στάδια Tanner κατά τους 6 μήνες της παρακολούθησής τους. Σε αγόρια με κισσοκήλη έχουν βρεθεί φυσιολογικές τιμές στις βασικές γοναδοτροπίνες ορού αλλά με αυξημένη ανταπόκριση μετά την χορήγηση GnRH. Αυτή η αυξημένη ανταπόκριση στην GnRH μειώθηκε μετά την χειρουργική αποκατάσταση της κισσοκήλης και επίσης τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με τα δικά μας ευρήματα ⁴⁰⁵. Ωστόσο σε μια άλλη μελέτη εφήβων, ενώ οι βασικές τιμές των γοναδοτροπινών ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων, δεν υπήρξε υπερβολικά αυξημένη ανταπόκριση μετά την χορήγηση GnRH στην ομάδα των εφήβων με κισσοκήλη. Αυτό σημαίνει ότι αν και ο όγκος των όρχεων επηρεάστηκε από την κισσοκήλη, ήταν μάλλον ανεπαρκής για να επηρεάσει την φυσιολογική παραγωγή των γοναδοτροπινών ⁴⁰⁶. Όσον αφορά τη δοκιμασία διέγερσης GnRH, έχει αναφερθεί στο παρελθόν ότι η υπερβολική αύξηση των γοναδοτροπινών (LH και FSH) μετά την απάντηση στο τεστ μπορεί να ομαλοποιηθεί μετά από χειρουργική διόρθωση της κισσοκήλης, υποστηρίζοντας την άποψη ότι η κισσοκήλη μπορεί να προκαλέσει μια αναστρέψιμη ορμονική δυσλειτουργία των όρχεων ⁴⁰⁷. Μείωση της μέγιστης τιμής LH, μετά από την χειρουργική επέμβαση, σχετίζεται με την βελτίωση της λειτουργίας των όρχεων και της γονιμότητας. Στη μελέτη μας μια μετεγχειρητική μείωση της μέγιστης τιμής της ωχρινότροπου ορμόνης, μετά από την διενέργεια του τεστ, σημειώθηκε αλλά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Έχει αποδειχθεί ότι υπάρχει μια αυξημένη συγκέντρωση νιτροτυροσίνη εντός της σπερματικής φλέβας στην προσβεβλημένη πλευρά στους ασθενείς με κισσοκήλη ⁴⁰⁸. Πιστεύουμε ότι αυτό θα ήταν σύμφωνο με τα ευρήματά μας. Περαιτέρω μελέτες είναι αναγκαίες για να υποστηρίξουν αυτήν την υπόθεση. Νωρίς κατά την διάρκεια της εφηβείας, όταν παρατηρείται η αύξηση της συγκέντρωσης της ινχιμπίνης Β, μια θετική συσχέτιση μπορεί να δει κανείς μεταξύ της ινχιμπίνης Β και της LH ή τεστοστερόνης ^{409,410}. Αυτές οι παρατηρήσεις υποδεικνύουν ότι οι παράγοντες των κυττάρων Leydig θα μπορούσε να είναι σημαντικοί στην ωρίμανση και την διέγερση των κυττάρων του Sertoli κατά την πρώιμη εφηβική ανάπτυξη.

Θ. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η αντιμετώπιση της κισσοκήλης σε εφήβους είναι ακόμα αμφιλεγόμενη. Ένα από τα φλέγων ζητήματα είναι η ύπαρξη προγνωστικών δεικτών που θα επιτρέπουν και θα συμβάλουν στην απόφαση για την εκτέλεση χειρουργικής επέμβασης και στο να καθορίσουν, όταν χρειαστεί, την κατάλληλη στιγμή για την διενέργεια της. Κατά τη γνώμη μας, η καλύτερη γνώση της φυσικής ιστορίας της νόσου μπορεί να βοηθήσει στην επίλυση αυτού του διλήμματος. Για το λόγο αυτό, στη μελέτη μας, έχουμε αξιολογήσει διάφορους βιοχημικούς παραμέτρους στους έφηβους με κισσοκήλη και συσχετίζοντας τους έχουμε κάνει μια προσπάθεια για την ανάλυση και την πιθανή χρησιμότητα τους. Αξίζει να σημειωθεί ότι εάν οι ασθενείς μας παρακολουθηθούν έως την ενηλικίωση τους θα μπορούσε κάποιος να τεκμηριώσει καλύτερα σαφείς προγνωστικούς δείκτες της ορχικής βλάβης. Σύμφωνα με τα στοιχεία της βιβλιογραφίας και τα ευρημάτων μας, η ινχιμπίνη Β μπορεί να είναι χρήσιμος διαγνωστικός δείκτης ορχικής βλάβης που προκαλείται από την κισσοκήλη, ο οποίος θα βοηθήσει στην επιλογή των ασθενών για χειρουργική θεραπεία προκειμένου να αποφευχθούν τα προβλήματα υπογονιμότητας σε αυτό το σύνολο των ασθενών. Τα ευρήματα της μελέτης μας δείχνουν ότι η επιδείνωση της λειτουργίας των όρχεων, στους εφήβους με κισσοκήλη, είναι ένα προοδευτικό φαινόμενο που απαιτεί εντατική παρακολούθηση για τον εντοπισμό πρώιμων σημείων της δυσλειτουργίας των όρχεων και να αποτραπεί η περαιτέρω βλάβη των όρχεων. Η αύξηση της συγκέντρωσης της Inhibin B θα μπορούσε να υποδηλώνει μία βελτίωση στην λειτουργία των όρχεων. Ως εκ τούτου, η παρούσα μελέτη επιβεβαιώνει την ιδέα ότι η χειρουργική διόρθωση της κισσοκήλης η οποία προκαλεί αλλαγές στον όγκο των όρχεων και των ορμονικών παραμέτρων είναι σκόπιμη και αναγκαία για να αποφεύγονται τα προβλήματα υπογονιμότητας σε αυτούς τους ασθενείς. Η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία της κισσοκήλης, κατά τη διάρκεια της εφηβείας, μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο υπογονιμότητας.

Η αναγνώριση της ινχιμπίνης Β ως τον πιο ευαίσθητο ενδοκρινολογικό δείκτη της σπερματογένεσης και λειτουργίας των κυττάρων Sertoli, η αποκλειστική παραγωγή της από τον όρχι και η παραγωγή ειδικών ανοσοπροσδιοριστικών ουσιών τα τελευταία χρόνια που ανιχνεύουν τη βιολογικά δραστική μορφή της ινχιμπίνης Β στον ορό, ενθαρρύνουν τη χρήση της ινχιμπίνης Β στην αξιολόγηση της ορχικής βλάβης των εφήβων με κισσοκήλη και αφήνουν ελπιδοφόρα μηνύματα για τη σημασία της πρωτεΐνης αυτής ως δείκτη μελλοντικής υπογονιμότητας σε αυτήν την κατηγορία ασθενών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Celsus AC, Scheller E and Frieboes W: Aulus Cornelius Celsus euber die arzneiwissenschaft in acht beuchern. Braunschweig,, F. Vieweg und sohn, 1906, pp xlii, 862 p., 861 l.
2. Tulloch WS: Varicocele in subfertility; results of treatment. Br Med J 1955; 2: 356-358.
3. Gorelick JI and Goldstein M: Loss of fertility in men with varicocele. Fertil Steril 1993; 59: 613-616.
4. Witt MA and Lipshultz LI: Varicocele: a progressive or static lesion? Urology 1993; 42: 541-543.
5. Chehval MJ and Purcell MH: Deterioration of semen parameters over time in men with untreated varicocele: evidence of progressive testicular damage. Fertil Steril 1992; 57: 174-177.
6. Steckel J, Dicker AP and Goldstein M: Relationship between varicocele size and response to varicocelectomy. J Urol 1993; 149: 769-771.
7. Madgar I, Weissenberg R, Lunenfeld B, Karasik A and Goldwasser B: Controlled trial of high spermatic vein ligation for varicocele in infertile men. Fertil Steril 1995; 63: 120-124.
8. Fideleff LH, Boquete HR, Suarez MG: Controversies in the evolution of pediatric-adolescent varicocele:clinical, biochemical and histological studies. Eur. J. Endocr. 2000; 143:775-781.
9. Hienz HA, Voggenthaler J, Weissbach L: Histological findings in testes with varicocele during childhood and therapeutic consequences. Eur. J. Pediatr.1980; 133-139.
10. William J. Larsen, Lawrence S. Sherman Human Embryology Elsevier Health Sciences 2001
11. Hamilton ,Boyd,and Mossman's human embryology.prenatal development of form and function.W.Helter and sons Ltd. Cambridge, Hamilton ,WI. Mossman HW 1972.
12. Jordan HE, Kindred JE. A text book of embryology. Apppleton and Co: New York; 1932.

13. Pansky B Review of Medical Embryology, Macmillan publishing, New York 1982
14. Langman's Medical Embryology, Williams & Wilkins, 4th edition 1981
15. Άγιος Α: Περιγραφική και εφαρμοσμένη ανατομική Β.Τα σπλάχνα. Θεσσαλονίκη, University Studio Press, 1996.
16. Mellinger BC: Varicocele. Tech Urol 1995; 1: 188-196.
17. Parrott TS and Hewatt L: Ligation of the testicular artery and vein in adolescent varicocele. J Urol 1994; 152: 791-793; discussion 793.
18. Yamamoto M, Tsuji Y, Ohmura M, Hibi H and Miyake K: Comparison of artery-ligating and artery-preserving varicolectomy: effect on post-operative spermatogenesis. Andrologia 1995; 27: 37-40.
19. Beck EM, Schlegel PN and Goldstein M: Intraoperative varicocele anatomy: a macroscopic and microscopic study. J Urol 1992; 148: 1190-1194.
20. Chehval MJ and Purcell MH: Deterioration of semen parameters over time in men with untreated varicocele: evidence of progressive testicular damage. Fertil Steril 1992; 57: 174-177.
21. Coolsaet BL: The varicocele syndrome: venography determining the optimal level for surgical management. J Urol 1980; 124: 833-839.
22. 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: 154-160.
23. 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: 780-784.
24. Pieri S, Agresti P, Fiocca G and Regine G: Phlebographic classification of anatomic variants in the right internal spermatic vein confluence. Radiol Med (Torino) 2006; 111: 551-561.
25. Άγιος Ε.Α.Περιγραφική και Εφαρμοσμένη Ανατομική Β. Τα σπλάχνα, University Studio Press, Θεσσαλονίκη 1997.
26. Μελέκος Δ.Μ. Σύγχρονη Ουρολογία, Ιατρικές Εκδόσεις Π.Πασχαλίδης 2006.
27. Κωστακόπουλος Ν.Α. Ουρολογία, Τόμος Ι Ιατρικές Εκδόσεις Π.Πασχαλίδης 2003
28. Δημόπουλος Α.Κ. Ουρολογία, Ιατρικές Εκδόσεις Π.Πασχαλίδης 1998.

29. Φόρογλου Χ. Ιστολογία Εμβρυολογία του Ανθρώπου, Τόμος ΙΙ, Θεσσαλονίκη 1987
30. De Kretser DM, Robertson DM. The isolation and physiology of inhibin and related proteins. *Biol Reprod* 1989, 40: 33-47.
31. Clarke IJ, Rao A, Fallest PC, Shupnik MA. Transcription rate of the follicle stimulating hormone (FSH) beta subunit gene is reduced by inhibin in sheep but this does not fully explain the decrease in mRNA. *Mol Cell Endocrinol* 1993, 91: 211-216.
32. Schlegel N.P, Hardy M : Male reproductive physiology In: Walsh. P, Retik. A, Vaughan. E, Wein. A (eds) *Cambell's Urology* 8th ed. W.B Saunders, Philadelphia 2002 pp 1437-1474.
33. Turek P : Male Infertility In: Tanagho E, McAnich J (eds) *Smith's General*
34. Mason AJ, Hayflick JS, Ling N, Esch F, Ueno N, Ying SY, Guillemin R, Niall H, Seeburg PH. Complementary DNA sequences of ovarian follicular fluid inhibin show precursor structure and homology with transforming growth factor- β . *Nature Lond* 1985, 318: 659-663.
35. Cheifetz S, Weatherbee JA, Tsang ML-S, Anderson JK, Mole JE, Lucas R, Massague J. The transforming growth factor- β system, a complex pattern of cross-reactive ligands and receptors. *Cell* 1987, 48: 409-415.
36. Burger HG. Clinical review 46: Clinical utility of inhibin measurements. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1993, 76: 1391-1396.
37. Ling N, Ying SY, Ueno N, Shimasaki S, Esch F, Hotta M, Guillemin R. Pituitary FSH is released by a heterodimer of the β -subunits from the two forms of inhibin. *Nature Lond* 1986, 321: 779-782.
38. Ling N, Ying SY, Ueno N, Shimasaki S, Esch F, Hotta M, Guillemin R. A homodimer of the β -subunits of inhibin A stimulates the secretion of pituitary follicle stimulating hormone. *Biochem Biophys Res Commun* 1986, 138: 1129-1137.
39. Vale W, Rivier J, Vaughan J, McClintock R, Corrigan A, Woo W, Karr D, Spiess J. Purification and characterization of an FSH releasing protein from porcine ovarian follicular fluid. *Nature Lond* 1986, 321: 776-779.
40. Dizerega GS. FRP is follicle regulatory protein. *Nature Lond* 1986, 323: 300.

41. McLachlan RI, Robertson DM, Burger HG, De Kretser DM. The radioimmunoassay of bovine and human follicular fluid and serum inhibin. *Mol Cell Endocr* 1986, 46: 175-185.
42. Van Dijk S. Inhibin Purification and Characterization (PhD thesis). Rotterdam, The Netherlands: Erasmus Univ., 1986.
43. Miyamoto K, Hasegawa Y, Fukuda M, Igarashi M. Demonstration of high molecular weight forms of inhibin in bovine follicular fluid (bFF) by using monoclonal antibodies to bFF 32K inhibin. *Biochem Biophys Res Commun* 1986, 136: 1103- 1109.
44. Miyamoto K, Hasegawa Y, Fukuda M, Nomura M, Igarashi M, Kangawa K, Matsuo H. Isolation of porcine follicular fluid inhibin of 32K daltons. *Biochem Biophys Res Commun* 1985, 129: 396-403
45. Jansen EM, Steenbergen J, De Jong FH, Van der Molen HJ. The use of affinity matrices in the purification of inhibin from bovine follicular fluid. *Mol Cell Endocr* 1981, 21: 109-117.
46. Steinberg A, Steinberg E. Secretion of an FSH-inhibiting factor by cultured Sertoli cells. *Endocrinology* 1976, 99: 918-921.
47. Erickson GF, Hsueh AJ. Secretion of “inhibin” by rat granulosa cells in vitro. *Endocrinology* 1978, 103: 1960-1963.
48. Illingworth PJ, Groome NP, Byrd W, Rainey WE, McNeilly AS, Mather JP. Inhibin-B: a likely candidate for the physiologically important form of inhibin in men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996, 81: 1321-1325.
49. Anawalt BD, Bebb RA, Matsumoto AM, Groome NP, Illingworth PJ, McNeilly AS. Serum inhibin B levels reflect Sertoli cell function in normal men and men with testicular dysfunction. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996, 81: 3341-3345.
50. Klingmüller D, Haidl G. Inhibin B in men with normal and disturbed spermatogenesis. *Hum Repr* 1997, 12: 2376-2378.
51. Jensen TK, Andersson AM, Hjollund NH, Scheike T, Kolstad H, Giwercman A, Henriksen TB, Ernst E, Bonde JP, Olsen J, McNeilly A, Groome NP, Skakkebaek NE. Inhibin B as a serum marker of spermatogenesis: correlation to differences in sperm concentration and follicle-stimulating hormone levels. A study of 349 Danish men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, 82: 4059–4063

52. Pierik F, Vreeburg J, Stijnen T, De Jong F, Weber R. Serum inhibin B as a marker of spermatogenesis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998, 83: 3110-3114.
53. Petersen PM, Andersson A-M, Rørth M, Daugaard G, Skakkebaek NE. Undetectable inhibin B serum levels in men after testicular irradiation. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84: 213–215.
54. Andersson AM Inhibin B in the assessment of seminiferous tubular function. *Balliere Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2000, 14: 389–397.
55. Von Eckardstein S, Simoni M, Bergmann M, Weinbauer GF, Gassner P, Schepers AG, Nieschlag E. Serum inhibin B in combination with serum follicle-stimulating hormone (FSH) is a more sensitive marker than serum FSH alone for impaired spermatogenesis in men, but cannot predict the presence of sperm in testicular tissue samples. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84: 2496–2501.
56. Pineau C, Sharpe RM, Saunders PT, Gérard N, Jégou B. Regulation of Sertoli cell inhibin production and of inhibin -subunit mRNA levels by specific germ cell types. *Mol Cell Endocrinol* 1990, 72: 13–22.
57. Frydelund-Larsen L, Krausz C, Leffers H, Andersson AM, Carlsen E, Bangsboell S, McElreavey K, Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E. Inhibin B: a marker for the functional state of the seminiferous epithelium in patients with azoospermia factor C microdeletions. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87: 5618-5624.
58. Foresta C, Bettella A, Petraglia F, Pistorello M, Luisi S, Rossato M. Inhibin B levels in azoospermic subjects with cytologically characterized testicular pathology. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999, 50: 695–701.
59. Vogt PH, Edelmann A, Kirsch S. Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. *Hum Mol Genet* 1996, 5: 933-943.
60. De Kretser DM, McLachlan RI, Robertson DM, Burger HG. Serum inhibin levels in normal men and men with testicular disorders. *Journal of Endocrinology* 1989, 120: 517-523.
61. Gottschalk-Sabag S, Weiss DB, Folb-Zacharow N, Zukerman Z. Is one testicular specimen sufficient for quantitative evaluation of spermatogenesis? *Fert Steril* 1995; 64:399-402.

62. Gareem YF, Arini AF, Beheiry AH, Zeid SA, Comhaire FH. Possible relationship between seminal plasma inhibin B and spermatogenesis in patients with azoospermia. *J Androl* 2002, 23: 825–829.
63. Balleca JL, Balasch J, Calafell JM, Alvarez R, Fabregues F, Martinez de Osaba MJ, Ascaso C, Vanrell JA. Serum inhibin B determination is predictive of successful testicular sperm extraction in men with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 2000, 15: 1734–1738.
64. Brugo-Olmedo S, De Vincentiis S, Calamera JC, Urrutia F, Nodar F, Acosta AA. Serum inhibin B may be a reliable marker of the presence of testicular spermatozoa in patients with nonobstructive azoospermia. *Fertil Steril* 2001, 76:1124-1129.
65. Bailly M, Guthauser B, Bergere M, Wainer R, Lombroso R, Ville Y, Selva J. Effects of low concentrations of inhibin B on the outcomes of testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2003, 79: 905– 908.
66. Luisi S, Florio P, Reis FM, Petraglia F. Inhibins in female and male reproductive physiology:role in gametogenesis,conception, implantation and early pregnancy. *Hum Reprod Update* 2005, 11: 123-135.
67. Andersson AM, Peterson J, Jorgensen N, Jensen T, Skakkebaek N. Serum Inhibin B and Follicle-Stimulating Hormone levels as tools in the evaluation of infertile men: Significance of adequate reference values from proven fertile men. *J Clin Endocrinol Metabol* 2004, 89: 2873-2879.
68. De Kretser DM, Meinhardt A, Meehan T, Phillips DJ, O'Bryan MK, Loveland KA. The roles of inhibin and related peptides in gonadal function. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2000, 161: 43-46.
69. De Kretser DM, McFarlane JR. Inhibin in the male. *Journal of Andrology* 1996, 17: 179-182.
70. Bhasin S & de Kretser DM. Measurement of circulating inhibin levels: revisiting the inhibin hypothesis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996, 81: 1318-1320.
71. Burger HG, Robertson DM. Editorial: inhibin in the male progress at last. *Endocrinology* 1997, 138: 1361-1362.

72. Anderson RA, Irvine DS, Balfour C, Groome NP & Riley SC. Inhibin B in seminal plasma: testicular origin and relationship to spermatogenesis. *Human Reproduction* 1998, 13: 920-926.
73. Plant TM, Padmanabhan V, Ramaswamy S, McConnell DS, Winters SJ, Groome N. Circulating concentrations of dimeric inhibin A and B in the male rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997, 82: 2617-2621.
74. Woodruff TK, Besecke LM, Groome N, Draper LB, Schwartz NB, Weiss J. Inhibin A and inhibin B are inversely correlated to follicle-stimulating hormone, yet are discordant during the follicular phase of the rat estrous cycle, and inhibin A is expressed in a sexually dimorphic manner. *Endocrinology* 1996, 137: 5463-5467.
75. Grootenhuys AJ, Timmerman MA, Hordijk PL, de Jong FH. Inhibin in immature rat Sertoli cell conditioned medium: a 32 kDa alpha beta-B dimer. *Molecular and Cellular Endocrinology* 1990, 70: 109-116.
76. Handelsman DJ, Spaliviero JA & Phippard AF. Highly vectorial secretion of inhibin by primate Sertoli cells in vitro. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1990, 71: 1235-1238.
77. Risbridger GP, Clements J, Robertson DM, Drummond AE, Muir J, Burger HG. Immuno- and bioactive inhibin and inhibin alpha-subunit expression in rat Leydig cell cultures. *Molecular and Cellular Endocrinology* 1989, 66: 119-122.
78. Majdic G, McNeilly AS, Sharpe RM, Evans LR, Groome NP, Saunders PT. Testicular expression of inhibin and activin subunits and follistatin in the rat and human fetus and neonate and during postnatal development in the rat. *Endocrinology* 1997, 138: 2136-2147.
79. Berensztein E, Saraco N, Belgorosky A, Rivarola MA. Secretion of inhibin B by human prepubertal testicular cells in culture. *European Journal of Endocrinology* 2000, 142: 481-485.
80. Vliegen MK, Schlatt S, Weinbauer GF, Bergmann M, Groome NP, Nieschlag E. Localization of inhibin/activin subunits in the testis of adult nonhuman primates and men. *Cell and Tissue Research* 1993, 273: 261-268.

81. Mason AJ, Farnworth PG, Sullivan J. Characterization and determination of the biological activities of noncleavable high molecular weight forms of inhibin A and activin A. *Molecular Endocrinology* 1996, 10: 1055-1065.
82. De Kretser DM, Meinhardt A, Meehan T, Phillips DJ, O'Bryan MK, Loveland KA. The roles of inhibin and related peptides in gonadal function. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2000, 161: 43-46.
83. Barwell R. One hundred cases of varicocele treated by the subcutaneous wire loop. *Lancet* 1885; i: 978-80
84. Macomber D, Saunders MB. The spermatozoa count. *N Engl J Med* 1929; 200:981-4
85. 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
86. MacLeod J. Seminal cytology in the presence of varicocele. *Fertil. Steril* 1965; 16(6): 735-57
87. Templeton A. Varicocele and infertility. *Lancet*. 2003 May 31;361(9372):1838-9
88. Clarke BG. Incidence of varicocele in normal men and among men of different ages. *JAMA* 1966;198:1121-22
89. Greenberg SH, Lipshultz LI, Wein AJ. Experience with 425 subfertile male patients. *J Urol* 1978; 119(4):507-10.
90. Gorelick JI, Goldstein M. Loss of fertility in men with varicocele. *Fertil Steril* 1993; 59(3): 613-6.
91. Witt MA, Lipshultz LI. Varicocele: a progressive or static lesion? *Urology* 1993; 42(5): 541-3
92. Jarow JP, Ogle SR, Eskew LA. Seminal improvement following repair of ultrasound detected subclinical varicoceles. *J Urol* 1996 Apr;155(4):1287-90
93. 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
94. Handel LN, Shetty R, Sigman M. The relationship between varicoceles and obesity. *J Urol* 2006 Nov;176(5):2138-40
95. Hargreave TB, Liakatas J. Physical examination for varicocele. *Br J Urol* 1991; 67(3):328

96. 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
97. 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.
98. Jarow JP, Coburn M and Sigman M. Incidence of varicoceles in men with primary and secondary infertility. *Urology* 1996 Jan; 47(1): 73-6
99. 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
100. Uehling DT. Fertility in men with varicocele. *Int J Fert* 1968; 13:58-60
101. 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
102. Schoor RA, Elhanbly SM, Niederberger C. The pathophysiology of varicocele-associated male infertility. *Current Urology Reports* 2001; 2: 432-36
103. 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.
104. 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.
105. Gat Y, Bachar GN, Zukerman Z, et al. Varicocele: a bilateral disease. *Fertil Steril* 2004 Feb; 81(2): 424-29
106. Tanrikut C, Goldstein M. Varicocele: size does matter. *J Urol* 2006 Nov; 176(5):1912-3.
107. Delaney DP, Carr MC, Kolon TF, et al. The physical characteristics of young males with varicocele. *BJU Int* 2004; 94: 624-6
108. 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.
109. Shafik A and Bedeir GA: Venous tension patterns in cord veins. I. In normal and varicocele individuals. *J Urol* 1980; 123: 383-385.
110. Turner TT: Varicocele: still an enigma. *J Urol* 1983; 129: 695-699.

111. Grillo-Lopez AJ: Primary right varicocele. *J Urol* 1971; 105: 540-541.
112. Braedel HU, Steffens J, Ziegler M, Polsky MS and Platt ML: A possible ontogenic etiology for idiopathic left varicocele. *J Urol* 1994; 151: 62-66.
113. Nagler HM, Lizza EF, House SD, Tomashefsky P and Lipowsky HH: Testicular hemodynamic changes after the surgical creation of a varicocele in the rat. Intravital microscopic observations. *J Androl* 1987; 8: 292-298.
114. Lund L and Nielsen KT: Varicocele testis and testicular temperature. *Br J Urol* 1996; 78: 113-115.
115. Kurz KR and Goldstein M: Scrotal temperature reflects intratesticular temperature and is lowered by shaving. *J Urol* 1986; 135: 290-292.
116. Wright EJ, Young GP and Goldstein M: Reduction in testicular temperature after varicocelectomy in infertile men. *Urology* 1997; 50: 257-259.
117. Agger P: Scrotal and testicular temperature: its relation to sperm count before and after operation for varicocele. *Fertil Steril* 1971; 22: 286-297.
118. Mieusset R and Bujan L: Testicular heating and its possible contributions to male infertility: a review. *Int J Androl* 1995; 18: 169-184.
119. Fujisawa M, Yoshida S, Matsumoto O, Kojima K and Kamidono S: Deoxyribonucleic acid polymerase activity in the testes of infertile men with varicocele. *Fertil Steril* 1988; 50: 795-800.
120. Cam K, Simsek F, Yuksel M, Turkeri L, Haklar G, Yalcin S and Akdas A: The role of reactive oxygen species and apoptosis in the pathogenesis of varicocele in a rat model and efficiency of vitamin E treatment. *Int J Androl* 2004; 27: 228-233.
121. Simsek F, Turkeri L, Cevik I, Bircan K and Akdas A: Role of apoptosis in testicular tissue damage caused by varicocele. *Arch Esp Urol* 1998; 51: 947-950.
122. Lue Y, Hikim AP, Wang C, Im M, Leung A and Swerdloff RS: Testicular heat exposure enhances the suppression of spermatogenesis by testosterone in rats: the "two-hit" approach to male contraceptive development. *Endocrinology* 2000; 141: 1414-1424.
123. Cohen MS, Plaine L and Brown JS: The role of internal spermatic vein plasma catecholamine determinations in subfertile men with varicoceles. *Fertil Steril* 1975; 26: 1243-1249.

124. Ito H, Fuse H, Minagawa H, Kawamura K, Murakami M and Shimazaki J: In-ternal spermatic vein prostaglandins in varicocele patients. *Fertil Steril* 1982; 37: 218-222.
125. Lindholmer C, Thulin L and Eliasson R: Concentrations of cortisol and renin in the internal spermatic vein of men with varicocele. *Andrologie* 1973; 5: 21-22.
126. Steeno O, Koumans J and De Moor P: Adrenal cortical hormones in the sper-matic vein of 95 patients with left varicocele. *Andrologia* 1976; 8: 101-104.
127. Turner TT and Lopez TJ: Effects of experimental varicocele require neither adrenal contribution nor venous reflux. *J Urol* 1989; 142: 1372-1375.
128. Ozbek E, Yurekli M, Soylu A, Davarci M and Balbay MD: The role of adrenomedullin in varicocele and impotence. *BJU Int* 2000; 86: 694-698.
129. Donohue RE and Brown JS: Blood gases and pH determinations in the internal spermatic veins of subfertile men with varicocele. *Fertil Steril* 1969; 20: 365-369.
130. Kilinc F, Kayaselcuk F, Aygun C, Guvel S, Egilmez T and Ozkardes H: Ex-perimental varicocele induces hypoxia inducible factor-1alpha, vascular endo-thelial growth factor expression and angiogenesis in the rat testis. *J Urol* 2004; 172: 1188-1191.
131. Tanji N, Tanji K, Hiruma S, Hashimoto S and Yokoyama M: Histochemical study of human cremaster in varicocele patients. *Arch Androl* 2000; 45: 197-202.
132. Rigano E, Santoro G, Impellizzeri P, Antonuccio P, Fugazzotto D, Bitto L and Romeo C: Varicocele and sport in the adolescent age. Preliminary report on the effects of physical training. *J Endocrinol Invest* 2004; 27: 130-132.
133. Di Luigi L, Gentile V, Pigozzi F, Parisi A, Giannetti D and Romanelli F: Physi-cal activity as a possible aggravating factor for athletes with varicocele: impact on the semen profile. *Hum Reprod* 2001; 16: 1180-1184.
134. Shafik A: Venous tension patterns in cord veins. II. After varicocele correction. *J Urol* 1983; 129: 749-751.
135. Romeo C, Santoro G, Impellizzeri P, Turiaco N, Rizzo G, Puzzolo D and Gen-tile C: Myofibroblasts in adolescent varicocele: an ultrastructural and immuno-histochemical study. *Urol Res* 2000; 28: 24-28.

136. Paduch DA and Skoog SJ: Diagnosis, evaluation and treatment of adolescent varicocele. *ScientificWorldJournal* 2004; 4 Suppl 1: 263-278.
137. Sharma RK and Agarwal A: Role of reactive oxygen species in male infertility. *Urology* 1996; 48: 835-850.
138. Hendin BN, Kolettis PN, Sharma RK, Thomas AJ, Jr. and Agarwal A: Varicocele is associated with elevated spermatozoal reactive oxygen species production and diminished seminal plasma antioxidant capacity. *J Urol* 1999; 161: 1831-1834.
139. Klaiber EL, Broverman DM, Pokoly TB, Albert AJ, Howard PJ, Jr. and Sherer JF, Jr.: Interrelationships of cigarette smoking, testicular varicoceles, and seminal fluid indexes. *Fertil Steril* 1987; 47: 481-486.
140. Chia SE, Xu B, Ong CN, Tsakok FM and Lee ST: Effect of cigarette smoking on human semen quality. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1994; 39: 292-298.
141. El Mulla KF, Kohn FM, El Beheiry AH and Schill WB: The effect of smoking and varicocele on human sperm acrosin activity and acrosome reaction. *Hum Reprod* 1995; 10: 3190-3194.
142. Baccetti B, Collodel G and Piomboni P: Apoptosis in human ejaculated sperm cells (notulae seminologicae 9). *J Submicrosc Cytol Pathol* 1996; 28: 587-596.
143. Lue YH, Hikim AP, Swerdloff RS, Im P, Taing KS, Bui T, Leung A and Wang C: Single exposure to heat induces stage-specific germ cell apoptosis in rats: role of intratesticular testosterone on stage specificity. *Endocrinology* 1999; 140: 1709-1717
144. Benoff S and Gilbert BR: Varicocele and male infertility: part I. Preface. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 47-54.
145. Beck EM, Schlegel PN, Goldstein M. Intraoperative varicocele anatomy: a macroscopic and microscopic study. *J Urol* 1992;148(4):1190-4
146. 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
147. Parrott TS and Hewatt L. Ligation of the testicular artery and vein in adolescent varicocele. *J Urol* 1994; 152: 791-3
148. Jarow JP. Clinical significance of intratesticular arterial anatomy. *J Urol* 1991; 145(4): 777-9

149. Shafik A, Moftah A, Olfat S, et al. Testicular veins: anatomy and role in varicoceles and other pathologic conditions. *Urology* 1990; 35: 175-82.
150. Coolsaet BL. The varicocele syndrome: venography determining the optimal level for surgical management, *J Urol* 1980; 124(6): 833-9
151. 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.
152. 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.
153. Pieri S, Agresti P, Fiocca G, et al. Phlebographic classification of anatomic variants in the right internal spermatic vein confluence. *Radiol Med* 2006; 111: 551-61.
154. WAITES GM, MOULE GR. Relation of vascular heat exchange to temperature regulation in the testis of the ram. *J Reprod Fertil* 1961; 2: 213-24.
155. Free MJ, Kien ND. Venous arterial interactions involving serotonin in the pampiniform plexus of the rat. *Proc Soc Exp Biol Med* 1973; 143(1): 284-8.
156. Free MJ, Jaffe RA, Jain SK, Gomes WR. Testosterone concentrating mechanism in the reproductive organs of the male rat. *Nat New Biol* 1973; 244(131): 24-6.
157. Jacks F, Setchell BP. A technique for studying the transfer of substances from venous to arterial blood in the spermatic cord of wallabies and rams. *J Physiol* 1973; 233(1): 17P-18P.
158. Amann RP, Ganjam VK. Steroid production by the bovine testis and steroid transfer across the pampiniform plexus. *Biol Reprod* 1976; 15(5): 695-703.
159. Hess RA. Effects of environmental toxicants on the efferent ducts, epididymis and fertility. *J Reprod Fertil Suppl* 1998;53:247- 59.
160. Ergün S, Bruns T, Soyka A, Tauber R. Angioarchitecture of the human spermatic cord. *Cell Tissue Res.* May 1997; 288(2):391- 398.
161. Free MJ, Tillson SA. Local increase in concentration of steroids by venous-arterial transfer in the pampiniform plexus. *Curr Top Mol Endocrinol* 1975; 2: 181-94.
162. Giofrè L. G Structure of the venous wall of the pampiniform plexus in idiopathic varicocele *Chir* 2001; 22(6-7): 213-6.

163. Tanji N, Fujiwara T, Kaji H, Nishio S, Yokoyama M. Histologic evaluation of spermatic veins in patients with varicocele. *Int J Urol* 1999; 6(7): 355-60.
164. Todd ME. Changes in size and shape of smooth muscle cells from the portal vein of spontaneously hypertensive rats: an ultrastructural analysis. *Arch Histol Cytol* 1992; 55 Suppl: 95-104.
165. Nakada T, Sasagawa I, Kubota Y, Suzuki H, Kakizaki H, Adachi Y. High level of noncollagenous protein of spermatic vein in patients with varicocele. *J Urol*. Jun 1994; 151(6): 1539-420.
166. Iafrate M, Galfano A, Macchi V, Ejituru E, Sarasin G, Porzionato A, Novara G, De Caro R, Artibani W, Ficarra V. Varicocele is associated with an increase of connective tissue of the pampiniform plexus vein wall. *World J Urol* 2009;27(3): 363-9.
167. Derya Tilki, Ergin Kilic, Robert Tauber, Dietrich Pfeiffer, Christian G. Stief, Roland Tauber and Süleyman Ergün. The complex structure of the smooth muscle layer of spermatic veins and its potential role in the development of varicocele testis. *Eur Urol* 2007; 51: 1402-10.
168. Jarow JP, Sanzone JJ. Risk factors for male partner antisperm antibodies. *J Urol* 1992; 148: 1805-07.
169. Moghissi KS, Thomas AJ. Male infertility. *ACOG Tech Bulletin* 1990; 142:1.
170. 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.
171. 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.
172. Wang YX, Lei C, Dong SG, Chandley AC, MacIntyre M and Hargreave TB: Study of bilateral histology and meiotic analysis in men undergoing varicocele ligation. *Fertil Steril* 1991; 55: 152-155.
173. Choi H, Kim KS and Kim KM: The effect of experimental varicocele on the testis of adolescent rats. *J Urol* 1990; 144: 499-501; discussion 512-493.
174. Zhang QY, Qiu SD, Ma XN, Yu HM and Wu YW: Effect of experimental varicocele on structure and function of epididymis in adolescent rats. *Asian J Androl* 2003; 5: 108-112.

175. Agarwal S: Vascular morphology in testes of infertile males with varicocele. *Indian J Med Res* 1991; 94: 228-231.
176. Lund L, Ernst E, Sorensen HT and Oxlund H: Biomechanical properties of the internal spermatic vein in the normal population and patients with left-sided varicocele testis. *Eur Urol* 1998; 33: 233-237.
177. Demas BE, Hricak H, McClure RD. Varicoceles. Radiologic diagnosis and treatment. *Radiol Clin North Am.* 1991; 29(3):619-27.
178. Comparison among different methods for the diagnosis of varicocele. *World Health Organization. Fertil Steril* 1985 Apr;43 (4):575-82.
179. Dubin L, Amelar RD. Varicocele size and results of varicocelectomy in selected subfertile men with varicocele. *Fertil Steril* 1970; 21:606-9.
180. Orda R, Sayfan J, Manor H, et al. Diagnosis of varicocele and postoperative evaluation using inguinal ultrasonography. *Ann Surg* 1987; 206:99- 101.
181. 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.
182. Hargreave TB and Liakatas J: Physical examination for varicocele. *Br J Urol* 1991; 67: 328.
183. Gat Y, Zukerman Z, Chakraborty J and Gornish M: Varicocele, hypoxia and male infertility. Fluid Mechanics analysis of the impaired testicular venous drainage system. *Hum Reprod* 2005.
184. Dhabuwala CB, Hamid S, Moghissi KS. Clinical versus subclinical varicocele: improvement in fertility after varicocelectomy. *Fertil Steril* 1992 Apr; 57(4):854-7.
185. Marsman JW, Schats R. The subclinical varicocele debate. *Hum Reprod.* 1994 Jan;9(1):1-8.
186. Practice Committee of the ASRM. Report on varicocele and infertility. *Fertil Steril* 2006;86 (Suppl 5):S93-5.
187. Dubin I and Amelar RD. Etiologic factors in 1294 consecutive cases of male infertility. *Fertil Steril* 1971; 22: 469-74.
188. Kursh ED. What is the incidence of varicocele in a fertile population? *Fertil Steril* 1987; 48(3): 510-11

189. 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.
190. 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.
191. 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.
192. Sofikitis N and Miyagawa I: Effects of surgical repair of experimental left varicocele on testicular temperature, spermatogenesis, sperm maturation, endo- crine function, and fertility in rabbits. *Arch Androl* 1992; 29: 163-175.
193. 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.
194. 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
195. Trussell JC, Haas GP, Wojtowycz A, et al. High prevalence of bilateral varicoceles confirmed with ultrasonography. *Int Urol Nephrol* 2003; 35(1):115-18
196. 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
197. 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.
198. Gat Y, Bachar GN, Zukerman Z, et al. Varicocele: a bilateral disease. *Fertil Steril* 2004 Feb; 81(2): 424-29
199. 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
200. 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

201. Nadel SN, Hutchins GM, Albertsen PC. Valves of the internal spermatic vein: potential for misdiagnosis of varicocele by venography. *Fertil Steril.* 1984; 41(3):479-481.
202. Bigot JM, Chatel A. The value of retrograde spermatic phlebography in varicocele. *Eur Urol.* 1980;6(5):301-6.
203. Gat Y, Bachar GN, Zukerman Z, Belenky A and Gorenish M: Physical examination may miss the diagnosis of bilateral varicocele: a comparative study of 4 diagnostic modalities. *J Urol* 2004; 172: 1414-1417.
204. Pinto KJ, Kroovand RL, Jarow JP. Varicocele related testicular atrophy and its predictive effect upon fertility *J Urol.* Aug;152(2 Pt 2):788-90. 1994
205. Lipschultz LI, Corriere JN Jr. Progressive testicular atrophy in the varicocele patient. *J Urol.*;117 :175 –176 1977
206. Yamamoto M, Hibi H, Katsuno S, Miyake K. Nagoya Effects of varicocelectomy on testis volume and semen parameters in adolescents: a randomized prospective study. *J Med Sci.* Dec;58(3-4):127-32. 1995
207. Kass EJ, Belman AB. Reversal of testicular growth failure by varicocele ligation *J Urol.* Mar;137(3):475-6. 1987
208. Haans LC, Laven JS, Mali WP, te Velde ER, Wensing CJ. Testis volumes, semen quality, and hormonal patterns in adolescents with and without a varicocele. *Fertil Steril.* Oct;56(4):731-6. 1991
209. Costabile RA, Skoog S, Radowich M. Testicular volume assessment in the adolescent with a varicocele. *J Urol* May;147(5):1348-50. 1992
210. Paduch DA, Niedzielski J Repair versus observation in adolescent varicocele: a prospective study. *J Urol.* Sep;158(3 Pt 2):1128-32. 1997
211. Al-Juburi A, Pranikoff K, Dougherty KA, Urry RL, Cockett AT. Alteration of semen quality in dogs after creation of varicocele. *Urology.* May;13(5):535-9. 1979
212. 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.* Oct;144(4):1018-21 1990
213. TT, Jones CE, Roddy MS. Experimental varicocele does not affect the blood-testis barrier, epididymal electrolyte concentrations, or testicular blood gas concentrations. *Turner Biol Reprod.* May;36(4):926-32. 1987

214. Turner TT, Caplis LA, Rhoades CP. Testicular vascular permeability: effects of experimental lesions associated with impaired testis function. *J Urol*. Mar;155(3):1078-82. 1996
215. Green KF, Turner TT, Howards SS. Varicocele: reversal of the testicular blood flow and temperature effects by varicocele repair *J Urol*. Jun;131(6):1208-11. 1984
216. Hurt GS, Howards SS, Turner TT. Repair of experimental varicoceles in the rat. Long-term effects on testicular blood flow and temperature and cauda epididymidal sperm concentration and motility *J Androl* Sep-Oct;7(5):271-6. 1986
217. Bujan L, Mieusset 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.
218. Lenz S, Thomsen JK, Giwercman A, et al. Ultrasonic texture and volume of testicles in infertile men. *Hum Reprod* 1994; 9:878–81.
219. Lesnik G, Nickl S, Kuschnig P, et al. Sonography of the scrotum. *Rofo* 2006 Feb; 178(2):165-79.
220. Takihara 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.
221. 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
222. Sakamoto H, Ogawa Y, Yoshida H. Relationship between testicular volume and varicocele in patients with infertility. *Urology* 2008; 71:104-9.
223. Oster J. Varicocele in children and adolescents. An investigation of the incidence among Danish school children. *Scand J Urol Nephrol* 1971;5:27-32
224. Scaramuzza A, Tavana R, Marchi A. Varicoceles in young soccer players.
225. 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
226. Lipshultz LI, Corriere JN. Progressive testicular atrophy in the varicocele patient. *J Urol* 1977 Feb; 117(2): 175-6

227. 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.
228. 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
229. Sigman M, Jarow JP. Ipsilateral testicular hypotrophy is associated with decreased sperm counts in infertile men with varicoceles. *J Urol* 1997; 158:605-7.
230. Zini A, Buckspan M, Berardinucci D, et al. The influence of clinical and subclinical varicocele on testicular volume. *Fertil Steril.* 1997; 68(4):671-674
231. 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
232. Cozzolino DJ, Lipshultz LI. Varicocele as a progressive lesion: positive effect of varicocele repair. *Hum Reprod Update* 2001; 7(1): 55-59
233. Kass EJ, Stork BR, Steinert BW. Varicocele in adolescence induces left and right testicular volume loss. *BJU Int* 2001 Apr, 87(6): 499-501
234. 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
235. Sayfan J, Siplovich L, Koltun L, et al. Varicocele treatment in pubertal boys prevents testicular growth arrest. *J Urol* 1997; 157: 1456-7.
236. Sayfan J, Soffer Y, Manor H, et al. Varicocele in youth: a therapeutic dilemma. *Ann Surg* 1988; 207: 223-7
237. Gentile DP, Cockett ATK. The effect of varicocelectomy on testicular volume in 89 fertile adult males with varicoceles. *Fertil Steril* 1992; 58:756-62.
238. 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.
239. 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
240. 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

241. 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
242. Parikh FR, Kamat SA, Kodwaney GG and Balaiah D: Computer-assisted semen analysis parameters in men with varicocele: is surgery helpful? *Fertil Steril* 1996; 66: 440-445.
243. Tulloch WS: Varicocele in subfertility; results of treatment. *Br Med J* 1955; 2: 356-358
244. 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
245. 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
246. Villanueva-Diaz CA, Vega-Hernandez EA, Diaz-Perez MA, Echavarría-Sánchez M and Karchmer-Krivitsky S: Sperm dysfunction in subfertile patients with varicocele and marginal semen analysis. *Andrologia* 1999; 31: 263-267.
247. 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
248. 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
249. The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. World Health Organization. *Fertil Steril* 1992; 57: 1289-1293.
250. Schlesinger MH, Wilets IF, Nagler HM. Treatment outcome after varicocelectomy. *Urol Clin North Am* 1994 Aug; 21(3):517-29
251. 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
252. MacLeod J. Seminal cytology in the presence of varicocele. *Fertil. Steril* 1965; 16(6): 735-57

253. Ayodeji O, Baker HW. Is there a specific abnormality of sperm morphology in men with varicoceles? *Fertil Steril* 1986; 45:839-42
254. 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
255. 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
256. 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
257. 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
258. Franken, DR, Barendsen R, Kruger TF. A continuous quality control program for strict sperm morphology. *Fertil Steril* 2000 Oct; 74(4): 721-4
259. 163. Ishikawa T and Fujisawa M: Varicocele ligation on free testosterone levels in infertile men with varicocele. *Arch Androl* 2004; 50: 443-448.
260. Cayan S, Kadioglu A, Orhan I, Kandirali E, Tefekli A and Tellaloglu S: The effect of microsurgical varicocelectomy on serum follicle stimulating hormone, testosterone and free testosterone levels in infertile men with varicocele. *BJU Int* 1999; 84: 1046-1049.
261. Gat Y, Gornish M, Belenky A and Bachar GN: Elevation of serum testosterone and free testosterone after embolization of the internal spermatic vein for the treatment of varicocele in infertile men. *Hum Reprod* 2004; 19: 2303-2306.
262. Hudson RW, Hayes KA, Crawford VA and McKay DE: Seminal plasma testosterone and dihydrotestosterone levels in men with varicoceles. *Int J Androl* 1983; 6: 135-142.
263. Fujisawa M, Dobashi M, Yamasaki T, Kanzaki M, Okada H, Arakawa S and Kamidono S: Significance of serum inhibin B concentration for evaluating improvement in spermatogenesis after varicocelectomy. *Hum Reprod* 2001; 16: 1945-1949.

264. Sofikitis N and Miyagawa I: Effects of surgical repair of experimental left varicocele on testicular temperature, spermatogenesis, sperm maturation, endocrine function, and fertility in rabbits. *Arch Androl* 1992; 29: 163-175.
265. Li H, Dubocq F, Jiang Y, Tiguert R, Gheiler EL and Dhabuwala CB: Effect of surgically induced varicocele on testicular blood flow and Sertoli cell function. *Urology* 1999; 53: 1258-1262.
266. Turner TT and Miller DW: Protein synthesis and secretion by the rat seminiferous tubule in vivo not affected by experimental varicocele. *J Urol* 1996; 156: 1881-1887.
267. Hudson RW. Free sex steroid and sex hormone-binding globulin levels in oligospermic men with varicoceles. *Fertil Steril* 1996; 66:299-304
268. Cayan S, Kadioglu A, Orhan I, et al. The effect of microsurgical varicolectomy on serum follicle stimulating hormone, testosterone and free testosterone levels in infertile men with varicocele. *BJU International* 1999 Dec; 84(9):1046-9
269. World Health Organization The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. *Fertil Steril*. Jun;57(6):1289-93,1992
270. Scholler R, Nahoul K, Castanier M, Rotman J, Salat-Baroux J. Testicular secretion of conjugated and unconjugated steroids in normal adults and in patients with varicocele. Baseline levels and time-course response to hCG administration. *J Steroid Biochem*. Jan;20(1):203-15. 1984
271. Sirvent JJ, Bernat R, Navarro MA, Rodriguez Tolra J, Guspi R, Bosch R. Leydig cell in idiopathic varicocele. *Eur Urol*.;17(3):257-61. 1990
272. Su LM, Goldstein M, Schlegel PN. The effect of varicolectomy on serum testosterone levels in infertile men with varicoceles. *J Urol*. Nov;154(5):1752-5,1995
273. Swerdloff RS, Walsh PC. Pituitary and gonadal hormones in patients with varicocele. *Fertil Steril*. Oct;26(10):1006-12. 1975
274. Schiff I, Wilson E, Newton R, Shane J, Kates R, Ryan KJ, Naftolin F. Serum luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and testosterone responses

- to gonadotropin- releasing factor in males with varicoceles *Fertil Steril*. Sep;27(9):1059-61. 1976
275. Hudson RW, McKay DE. The gonadotropin response of men with varicoceles to gonadotropin-releasing hormone. *Fertil Steril*. Apr;33(4):427-32. 1980
276. Hudson RW, Perez-Marrero RA, Crawford VA, McKay DE. Hormonal parameters of men with varicoceles before and after varicocelectomy. *Fertil Steril* Jun;43(6):905-10 . 1985
277. Hudson RW, Crawford VA, McKay DE. The gonadotropin response of men with varicoceles to a four-hour infusion of gonadotropin-releasing hormone. *Fertil Steril*. Nov;36(5):633- 7. 1981
278. Segenreich E, Shmueli H, Singer R, Servadio C. Andrological parameters in patients with varicocele and fertility disorders treated by high ligation of the left spermatic vein. *Int J Fertil*. Jul-Aug;31(3):200-3,1986
279. Comhaire F, Vermeulen A. Plasma testosterone in patients with varicocele and sexual inadequacy. *J Clin Endocrinol Metab*. May;40(5):824-9,1975
280. Su LM, Goldstein M, Schlegel PN. The effect of varicocelectomy on serum testosterone levels in infertile men with varicoceles. *J Urol*. Nov;154(5):1752-5. 1995
281. Hudson RW, McKay DE. The gonadotropin release of men with varicoceles to gonadotropin-releasing hormone. *Fertil Steril* 1980; 33: 427-32
282. 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
283. Hudson RW, McKay DE. The gonadotropin response of men with varicoceles to gonadotropin-releasing hormone. *Fertil Steril*. Apr;33(4):427-32. 1980
284. Fujisawa M, Hayashi A, Imanishi O, Tanaka H, Okada H, Matsumoto O, Kamidono The significance of gonadotropin- releasing hormone test for predicting fertility after varicocelectomy S. *Fertil Steril*. Apr;61(4):779-82,1994
285. Gat Y, Bachar GN, Zukerman Z, Belenky A and Gorenish M: Physical examination may miss the diagnosis of bilateral varicocele: a comparative study of 4 diagnostic modalities. *J Urol* 2004; 172: 1414-1417.

286. Gat Y, Zukerman Z, Chakraborty J and Gornish M: Varicocele, hypoxia and male infertility. Fluid Mechanics analysis of the impaired testicular venous drainage system. *Hum Reprod* 2005.
287. Fuse H, Nozaki T, Ohta S and Seto H: Sequential scrotal scintigraphy for the study of varicocele. *Int Urol Nephrol* 1999; 31: 511-517.
288. Minayoshi K, Okada H, Fujisawa M, Yamasaki K and Kamidono S: Hemodynamic evaluation of left testicular varicocele by scrotal scintigraphy. *Eur Urol* 2001; 39: 30-35.
289. Kormano M, Kahanpaa K, Svinhufvud U and Tahti E: Thermography of varicocele. *Fertil Steril* 1970; 21: 558-564.
290. Comhaire F, Monteyne R and Kunnen M: The value of scrotal thermography as compared with selective retrograde venography of the internal spermatic vein for the diagnosis of "subclinical" varicocele. *Fertil Steril* 1976; 27: 694-698.
291. Trum JW, Gubler FM, Laan R and van der Veen F: The value of palpation, varicoscreen contact thermography and colour Doppler ultrasound in the diagnosis of varicocele. *Hum Reprod* 1996; 11: 1232-1235.
292. Comparison among different methods for the diagnosis of varicocele. World Health Organization. *Fertil Steril* 1985; 43: 575-582.
293. Von Heijne A: Recurrent varicocele. Demonstration by 3D phase-contrast MR angiography. *Acta Radiol* 1997; 38: 1020-1022.
294. Varma MK, Ho VB, Haggerty M, Bates DG and Moore DC: MR venography as a diagnostic tool in the assessment of recurrent varicocele in an adolescent. *Pediatr Radiol* 1998; 28: 636-637.
295. Setchell BP, Brooks DE. Anatomy, vasculature, innervation and fluids of the male reproductive tract. Knobil E and Neill JD (Eds): *The physiology of reproduction*. New York, Raven Press, 1988, pp: 753-836.
296. Takihara H, Cosentino MJ, Sakatoku J, Cockett AT. Significance of testicular size measurement in andrology: II. Correlation of testicular size with testicular function *J Urol* 1987, 137: 416-9
297. Arai T, Kitahara S, Horiuchi S. Relationship of testicular volume to semen profiles and serum hormone concentrations in infertile Japanese males. *Int J Fertil* 1998, 43: 40-47.

298. Lenz S, Giwercman A, Elsborg A. Ultrasonic testicular texture and size in 444 men from the general population: correlation to semen quality. *Eur Urol* 1993, 24:231-238.
299. Diamond DA, Paltiel HJ, DiCanjio J. Comparative assessment of pediatric testicular volume: orchidometer versus ultrasound. *J Urol* 2000, 164: 1111-1114.
300. Paltiel H, Diamond D, Di Canzio J. Testicular volume: comparison of orchidometer and US measurements in dogs. *Radiology* 2002, 222: 114-119.
301. Rivkees SA, Hall DA, Boepple PA. Accuracy and reproducibility of clinical measures of testicular volume. *J Pediatr* 1987, 110: 914-917.
302. Behre HM, Nashan D, Nieschlag E. Objective measurement of testicular volume by ultrasonography: evaluation of the technique and comparison with orchidometer estimates. *Int J Androl* 1989, 12: 395-403.
303. Shiraishi K, Takihara H, Kamiryo Y. Usefulness and limitation of punched-out orchidometer in testicular volume measurement. *Asian J Androl* 2005, 7: 77-80.
304. Patel PJ, Pareek SS. Scrotal ultrasound in male infertility. *Eur Urol* 1989, 16: 423-425.
305. Taskinen S, Taavitsainen M, Wikstrom S. Measurement of testicular volume: comparison of 3 different methods. *J Urol* 1996, 155: 930-933.
306. Lambert B. The frequency of mumps and of mumps orchitis and the consequences of sexuality and fertility. *Acta Genet Stat Med* 1951, 2 (suppl 1): 1-166.
307. Al Salim A, Murchison PJT, Rana A. Evaluation of testicular volume by three orchidometers compared with ultrasonographic measurements. *Br J Urol* 1995, 76:632-635.
308. Schiff JD, Li PS, Goldstein M. Correlation of ultrasonographic and orchidometer measurements of testis volume in adults. *BJU Int* 2004, 93: 1015-1017.
309. Trum JW, Gubler FM, Laan R, et al. The value of palpation, varicoscopic contact thermography and colour Doppler ultrasound in the diagnosis of varicocele. *Hum Reprod* 1996;11:1232-5.

310. 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
311. Beddy P, Geoghegan T, Browne RF, et al. Testicular varicoceles. *Clin Radiol*. 2005 Dec;60(12):1248-55.
312. 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
313. Wolverson M, Houttuin E, Heiberg E, et al. High-resolution real-time sonography of scrotal varicocele. *AJR Am J Roentgenol* 1983; 141:775- 9.
314. Rifkin MD, Foy PM, Kurtz AB, et al. The role of diagnostic ultrasonography in varicocele evaluation. *J Ultrasound Med* 1983; 2:271-5.
315. 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
316. Liguori G, Trombetta C, Garaffa G, et al. Color Doppler ultrasound investigation of varicocele. *World J Urol*. 2004 Nov;22(5):378-81
317. 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.
318. 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
319. Benoff S, Gilbert BR. Varicocele and male infertility: part I Preface. *Hum Reprod Update* 2001; 7(1): 47-54
320. Schiff J, Kelly C, Goldstein M, et al. Managing varicoceles in children: results with microsurgical varicocelectomy. *BJU Int* 2005; 95: 399-402
321. 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
322. 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.

323. 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
324. Sarteschi LM, Paoli R, Bianchini M, et al. Lo studio del varicocele con ecocolor Doppler. *G Ital Ultrasonol* 1993; 4: 43
325. 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
326. Jarow JP, Sharlip ID, Belker AM, et al. Best practice policies for male infertility. *J Urol* 2002 May; 167(5): 2138-44
327. Practice Committee of the ASRM. Report on varicocele and infertility. *Fertil Steril* 2006;86 (Suppl 5):S93-5.
328. Grasso M, Lania C, Castelli M, Galli L and Rigatti P: Bilateral varicocele: impact of right spermatic vein ligation on fertility. *J Urol* 1995; 153: 1847-1848.
329. Fujisawa M, Ishikawa T and Takenaka A: The efficacy of bilateral varicocelectomy in patients with palpable bilateral varicoceles: comparative study with unilateral varicocele. *Urol Res* 2003; 31: 407-409.
330. Schlesinger MH, Wilets IF, Nagler HM. Treatment outcome after varicocelectomy. *Urol Clin North Am* 1994 Aug; 21(3):517-29
331. Sayfan J, Adam YG, Soffer Y. A new entity in varicocele subfertility: the "cremasteric reflux." *Ferti Steril* 1980; 33:88=90
332. Schlegel PN, Goldstein M. Anatomical approach to varicocelectomy. *Semin Urol* 1992; 10: 242-7
333. Ivanissevich O: Left varicocele due to reflux; experience with 4,470 operative cases in forty-two years. *J Int Coll Surg* 1960; 34: 742-755.
334. Cayan S, Kadioglu TC, Tefekli A, Kadioglu A and Tellaloglu S: Comparison of results and complications of high ligation surgery and microsurgical high inguinal varicocelectomy in the treatment of varicocele. *Urology* 2000; 55: 750-754.
335. Goldstein M: *Surgery of male infertility*. Philadelphia, W.B. Saunders, 1995, pp xix, 328 p.
336. Iacono F, Capparelli G and Darmiento M: Bilateral varicocele repair by transcrotal extratunica vaginalis procedure in outpatients: a novel technique. *Tech Urol* 2000; 6: 196-200.

337. Black J, Beck RO, Hickey NC and Windsor CW: Laparoscopic surgery in the treatment of varicocele. *Lancet* 1991; 338: 383.
338. Aaberg RA, Vancaillie TG and Schuessler WW: Laparoscopic varicocele ligation: a new technique. *Fertil Steril* 1991; 56: 776-777.
339. Lima SS, Castro MP and Costa OF: A new method for the treatment of varicocele. *Andrologia* 1978; 10: 103-106.
340. Iaccarino V: A nonsurgical treatment of varicocele: trans-catheter sclerotherapy of gonadal veins. *Ann Radiol (Paris)* 1980; 23: 369-370.
341. Ornud F, Belin X, Amar E, Delafontaine D, Helenon O and Moreau JF: Varicocele: strategies in diagnosis and treatment. *Eur Radiol* 1999; 9: 536-545.
342. Ferguson JM, Gillespie IN, Chalmers N, Elton RA and Hargreave TB: Percutaneous varicocele embolization in the treatment of infertility. *Br J Radiol* 1995; 68: 700-703.
343. Chalmers N, Hufton AP, Jackson RW and Conway B: Radiation risk estimation in varicocele embolization. *Br J Radiol* 2000; 73: 293-297.
344. Fideleff LH, Boquete HR, Suarez MG, et al: Controversies in the evolution of pediatric-adolescent varicocele: clinical, biochemical and histological studies. *Eur. J. Endocr.* 2000, 143:775-781.
345. Ahlberg NE, Bartley O, Chidekel N: Right and left gonadal veins: An anatomical and statistical study. *Acta Radiol. [Diagn.] (Stockh)* 1966, 4:593-601.
346. Coolsaet BL: The varicocele syndrome: Venography determining the optimal level of surgical management. *J. Urol.* 1980, 124: 833-839.
347. Yamaguchi M, Sakatoku J, Takihara H: The application of intrascrotal deep body temperature measurement for the non invasive diagnosis of varicoceles. *Fertil. Steril.* 1992, 57: 1289-1293.
348. Comhaire F, Vermeulen A: Varicocele sterility: Cortisol and catecholamines. *Fertil. Steril.* 1974, 25: 88-95.
349. Peng BC, Tomeshefsky P, Nagler HM: The cofactor effect. Varicocele and infertility. *Fertil. Steril.* 1990; 54:143-148.
350. Hienz HA, Voggenthaler J, Weissbach L: Histological findings in testes with varicocele during childhood and therapeutic consequences. *Eur. J. Pediatr.* 1980; 133:139.

351. Kass EJ, Reitelman C: Adolescent varicocele. *Urol. Clin. North Am.* 1995; 22:151-159.
352. Aragona F, Ragazzi R, Pozzan GB, De Caro R, Munari P, Milani C, Glazel GP: Correlation of testicular volume, histology and GnRH test in adolescents with idiopathic varicocele: *Eur. Urol.* 1994; 26:61-66.
353. Kass EJ, Freitas JE, Salisz JA, et al: Pituitary gonadal dysfunction in adolescents with varicocele. *Urology.* 1993; 42:179.
354. Palomo A: Radical cure of varicocele by a new technique. Preliminary report. *J. Urol.* 1949; 61:604-607.
355. Paduch DA, Niedzielsky J: Repair versus observation in adolescent varicocele. A prospective study. *J. Urol.* 1997; 158: 1128-1132.
356. Meachem SL, Nieschlag E, Simoni M: Inhibin B in male reproduction: pathophysiology and clinical relevance. *Eur. J. Endocr.* 2001; 145: 561-571.
357. Papadimas J, Goulis D.G. An update in diagnostic approach of male infertility. *Iatriki* 2004, 86:320-325.
358. Von Escardstein S, Simoni M, Bergmann M, Weinbauer GF, Gassner P, Schepers AG, Nieschlag E: Serum inhibin B in combination with serum follicle stimulation hormone (FSH) is a more sensitive marker than serum FSH alone for impaired spermatogenesis in men, but cannot predict the presence of sperm in testicular tissue samples. *J Clin Endocr Metab.* 1999;84:2496-2501.
359. Rodriguez-Rigau LJ, Weiss DB, Zukerman Z, Grotjan HE, Smith KD, Steinberg E: A possible mechanism for the detrimental effect of varicocele on testicular function in men. *Fertil. Steril.* 1978;30:577-580.
360. Jegou B, Laws AO, de Kretser DM. Changes in testicular function induced by short term exposure of the rat testis to heat: further evidence of interaction of germ-cells, Sertoli cells and Leydig cells. *Int. J. Androl.* 1984;7:244-257.
361. Fujisawal M, Dobashi M, Yamasaki T, Kanzaki M, Okada H, Arakawa S, Kamidono S. Significance of serum inhibin B concentration for evaluating improvement in spermatogenesis after varicocelectomy. *Hum. Reprod.* 2001;16:1945-1949.
362. .Stavropoulos NE, Michailidis I, Hastazeris K, Moisisidou R, Louka G, Filiadis I, Zouma E, Danella M, Kalomiris P. Varicocele in schoolboys. *Arch. Androl.* 2002;187-192.

363. Pierik FH, Abdesselam SA, Vreeburg J, Dohle G, de Jong F, Weber F. Increased serum inhibin B levels after varicocele treatment. *Clin. Endocr.* 2001;54:775-780.
364. Dubin L, Amelar RD. Varicocele size and results of varicocelectomy in selected subfertile men with a varicocele. *Fertil. Steril.* 1970;21:606-609.
365. Jarrow JP, Ogle SR, Eskew LA. Seminal improvement following repair of ultrasound detected subclinical varicoceles. *J. Urol.* 1996;7:240-243.
366. Mason AJ, Hayflick JS, Ling N, Esch F, Ueno N, Ying SY, Guillemin R, Niall H, Seeburg PH. Complementary DNA sequences of ovarian follicular fluid inhibin show precursor structure and homology with transforming growth factor- β . *Nature Lond* 1985, 318: 659-663.
367. Cheifetz S, Weatherbee JA, Tsang ML-S, Anderson JK, Mole JE, Lucas R, Massague J. The transformin growth factor- β system, a complex pattern of cross-reactive ligands and receptors. *Cell* 1987, 48: 409-415.
368. De Kretser DM, Robertson DM. The isolation and physiology of inhibin and related proteins. *Biol Reprod* 1989, 40: 33-47.
369. Burger HG. Clinical review 46: Clinical utility of inhibin measurements. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1993, 76: 1391-1396.
370. Ling N, Ying SY, Ueno N, Shimasaki S, Esch F, Hotta M, Guillemin R. Pituitary FSH is released by a heterodimer of the β -subunits from the two forms of inhibin. *Nature Lond* 1986, 321: 779-782.
371. Ling N, Ying SY, Ueno N, Shimasaki, Esch F, Hotta M, Guillemin R. A homodimer of the β -subunits of inhibin A stimulates the secretion of pituitary follicle stimulation hormone. *Biochem Biophys Res Commun* 1986, 138: 1129-1137.
372. Vale W, Rivier J, Vaughan J, McClintock R, Corrigan A, Woo W, Karr D, Spiess J. Purification and characterization of an FSH releasing protein from porcine ovarian follicular fluid. *Nature Lond* 1986, 321: 776-779.
373. Dizerega GS. FRP is follicle regulatory protein. *Nature Lond* 1986, 323: 300.
374. McLachan RI, Matsumoto AM, Burger HG, De Kretser DM, Bremner WJ (1988). Relative roles of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in the control of inhibin secretion in normal men. *Journal of Clinical Investigation* 82:880-884.

375. Sharpe RM, Kerr JB, Maddocks S (1988) Evidence for a role of the Leydig cells in control of the intratesticular secretion of inhibin. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2-3: 243-247.
376. Andersson AM, Juul A, Petersen JH, Muller J, Groome NP, Skakkebaek NE (1997) Serum inhibin B in healthy pubertal and adolescent boys: relation to age, stage of puberty, and folliclestimulating hormone, luteinizing hormone, testosterone, and estradiol levels. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82:3976-3981
377. Calsen E, Giwercman A, Skakkabaek NE, Keiding N (1992) Decreasing quality of semen. *BMJ* 305(6854): 609–613.
378. Illingworth PJ, Groome NP, Bryd W, Rainey WE, McNeilly AS, Mather JP, Bremner WJ (1996) Inhibin B: a likely candidate for the physiologically important form of inhibin in man. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 1321-1325.
379. Ponchietti R, Raugai A, Grachi G (1987) Ultrastructural changes of Leydig cells in prepubertal varicocele. *Acta Eur Fertil* 18: 347-348.
380. Haans LC, Laven JS, Mali WP, Te Velde ER, Wensing CJ (1991) Testis volumes, semen quality, and hormonal patterns in adolescents with and without a varicocele. *Fertility and Sterility* 56:731-736.
381. Hienz TK, Voggenthaler J, Weissbach L: Histological findings in testes with varicocele during childhood and their therapeutic consequences. *Europ J Ped* 1980, 133:139-146.
382. Diamond DA, Zurakowski D, Atala A, Bauser SB, Borer JG, Cilento BG Jr, Paltiel H, Peters CA, Retic AB: Is adolescent varicocele a progressive disease process? *J Urol* 2004, 172:1746-1748.
383. Schiff J, Kelly C, Goldstein M, Schlegel P, Poppas D. Managing varicoceles in children: results with microsurgical varicocelectomy. *BJU Int* 2005, 95:399-402.
384. Gorelick JJ, Goldstein M: Loss of fertility in men with varicocele. *Fertil Steril* 1993, 59:613-616.
385. Chehval MJ, Purcell MH: Deterioration of semen parameters over time in men with untreated varicocele: evidence of progressive testicular damage. *Fertil Steril* 1992, 57:174-177.

386. World Health Organization: The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. *Fertil Steril* 1992, 57:1289-1293.
387. Skoog SJ, Roberts KP, Goldstein M, Pryor JL: The adolescent varicocele: what's new with an old problem in young patients? *Pediatr* 1997, 100:112-121.
388. Laven JS, Haans LC, Mali WP, te Velde ER, Wensing CJ, Eimers JM: Effects of varicocele treatment in adolescents: a randomized study. *Fertil Steril* 1992, 58:756-762.
389. Tulloch WS: Varicocele in subfertility: results of treatment. *J Urol* 2002, 67:1184-1185.
390. Fontaine E, Benoit G, Jardin A, Beurton D. La varicocele de l'adolescent. *Prog Urol* 2000, 10:1099-1107.
391. Fiogbe M, Alao M, Biaou O, Gbenou SR, Yekpe P, Sossou R, Merchihoungbe SC: Ultrasound diagnosis of varicocele in the adolescent: Our experience from Benin. *Afric J Ped Surg* 2013, 10:295-298.
392. Kacimi O, Ben Salah J, Bahir L, Chikhaoui N: Apport de l'écho-Doppler dans les varicoceles. *J Maroc Urol* 2007, 8:18-21.
393. Ng WT, Wong MK, Book KS, Yeung HC, Liu K, Lau HW: Laparoscopic varicocelectomy in pediatric patients. *Urol* 1995, 46:121-123.
394. Steeno O, Knops J, Declerck L, Adimoelja A, Van de Voorde H (1976) Prevention of fertility disorders by detection and treatment of varicocele at school and college age. *Andrologia* 8: 47-53.
395. Lyon RP, Marshall S, Scott MP (1982) Varicocele in childhood and adolescence: implication in adult fertility. *Urology* 19: 641-644.
396. Trigo RV, Bergada I, Rey R, Ballerini MG, Bedecarras P, Bergada C, Gottlieb S, Campo S (2004) Altered serum profile of inhibin B, pro-alphaC and anti-mullerian hormone in prepubertal and pubertal boys with varicocele. *Clin Endocrinol* 60: 758-764.
397. Lund L, Tang YC, Roebuck D: Testicular catch-up growth after varicocele correction in adolescents. *Pediatr Surg Int* 1999, 15:234-237.
398. Paduch DA, Niedzielski J: Repair versus observation in adolescent varicocele: a prospective study. *J Urol* 1997, 158:1128-1132.

399. Saypol DC, Howards SS, Turner TT, Miller ED Jr: Influence of surgically induced varicocele on testicular blood flow, temperature, and histology in adults rats and dogs. *J Clin Invest* 1981, 68:39-45.
400. Guarino N, Tadini B, Bianchi M (2003) The adolescent varicocele: the crucial role of hormonal tests in selecting patients with testicular dysfunction. *J Pediatr Surg* 38: 120-123.
401. Hayes FJ, Hall JE, Boepple PA, Crowley WF (1998) Clinical review 96: differential control of gonadotropin secretion in the human: endocrine role of inhibin. *J Clin Endocrinol Metab.* 83: 1835-1841.
402. Foresta C, Bettella A, Rossato M, La Scala G, De Paoli M, Plebani M (1999) Inhibin B plasma concentration in oligozoospermic subjects before and after therapy with follicle stimulating hormone. *Hum Reprod* 14: 906-912.
403. Castro-Magana M, Angulo M, Canas A, Uy J (1990) Leydig cell function in adodescent boys with varicoceles. *Arch Androl.* 24: 73-79.
404. Liu MJ, Wang EH (2014) Impact of varicocele on semen quality and inhibin B concentration in serum and seminal plasma. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 20:44-47.
405. Romeo C, Arrigo T, Impellizzeri P, Manganaro A, Antonuccio P, Di Pasquale G, Messina MF, Marseglia L, Formica I, Zuccarello B (2007) Altered serum inhibin b levels in adolescents with varicocele. *J of Ped Surg.* 42:390-394.
406. Aragona F, Ragazzi R, Pozzan GB, De Caro R, Munari PF, Milani C, Glazel GP: Correlation of testicular volume, histology and LHRH test in adolescent with idiopathic varicocele. *Europ Urol* 1994, 26:61-66.
407. Romeo C, Arrigo T, Impellizzeri P Manganaro A, Antonuccio P, Di Pasquale G, Messina MF, Marseglia L, Formica I, Zuccarello B: Altered serum inhibin B levels in adolescents with varicocele. *J Ped Surg* 2007, 42:390-394.
408. Fujisawa M, Hayashi A, Imanishi O, Tanaka H, Okada H, Matsumoto O, Kamidono S: The significance of gonadotropin releasing hormone test for predicting fertility after varicocelectomy. *Fertil Steril* 1994, 61:779-782.
409. Romeo C, Ientile R, Impellizzeri, Turiaco N, Teletta M, Antonuccio P, Basile M, Gentile C: Preliminary report on nitric oxide-mediated oxidative damage in adolescent varicocele. *Hum Reprod* 2003, 18:26-29.
410. Andersson AM, Juul A, Petersen JH, Muller J, Groome NP, Skakkebaek NE: Serum Inhibin B in healthy pubertal and adolescent boys: relation to age, stage of puberty, and follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone,

testosterone, and estradiol levels. J Clin Endocrinol Metab 1997, 82:3976-3982.