

Σύγχρονη αντίληψη για το ρόλο της κιρσοκήλης στην ανδρική υπογονιμότητα

Περσεφόνη - Δημήτρα Κανταρτζή, Δημήτριος Γ. Γουλής, Ιωάννης Παπαδήμας

Μονάδα Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής, Α' Μαιευτική - Γυναικολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Αλληλογραφία: Δημήτριος Γ. Γουλής, Α' Μαιευτική - Γυναικολογική Κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ «Παπαγεωργίου», Περιφερειακή Οδός, Νέα Ευκαρπία, 56403 Θεσσαλονίκη
Τηλ.: 2310-991.520, Fax: 2310-991.510, e-mail: dimitrios.goulis@otenet.gr

Περίληψη

Η κιρσοκήλη αποτελεί συχνό αίτιο ανδρικής υπογονιμότητας και ένα από τα πλέον αμφιλεγόμενα θέματα στον τομέα της Ανδρολογίας. Σκοποί της παρούσας μελέτης ήταν η ανάλυση των επιδημιολογικών, κλινικών και ορμονικών ευρημάτων, καθώς και των παραμέτρων του σπερμοδιαγράμματος των ανδρών με κιρσοκήλη και η σύγκριση των παραμέτρων του σπερμοδιαγράμματος πριν και μετά τη διόρθωση της κιρσοκήλης. Υλικό της μελέτης αποτέλεσαν τα φύλλα του ιστορικού των ανδρών που εξετάστηκαν στο Ιατρείο Ανδρικής Υπογονιμότητας από το 1991 έως το 2005. Κριτήρια συμμετοχής στη μελέτη αποτέλεσαν η παρουσία κιρσοκήλης κατά την κλινική εξέταση του άνδρα ή η διόρθωση της κιρσοκήλης. Τα κριτήρια συμμετοχής στη μελέτη πληρούσαν 429 άνδρες. Στους 272 (64%) τέθηκε η κιρσοκήλη ως μοναδική διάγνωση, ενώ στους υπόλοιπους 157 (36%) βρέθηκε συνύπαρξη κιρσοκήλης με άλλα αίτια υπογονιμότητας. Οι άνδρες με μοναδική διάγνωση την κιρσοκήλη και οι άνδρες με διάγνωση INOA (Idiopathic Non-Obstructive Azoospermia) με συνυπάρχουσα κιρσοκήλη παρουσίαζαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές όσον αφορά στο μέγεθος των όρχεων, στις παραμέτρους του σπερμοδιαγράμματος και στα επίπεδα της FSH. Στην υποομάδα των ανδρών με μοναδική διάγνωση την κιρσοκήλη, η μόνη παράμετρος που παρουσίασε στατιστικώς σημαντική αύξηση μετά την επέμβαση ήταν το Ολικό Λειτουργικό Κλάσμα (ΟΛΚ). Συμπερασματικά, η αποκατάσταση της κιρσοκήλης πρέπει να εφαρμόζεται σε σχολαστικά επιλεγμένη υποομάδα υπογόνιμων ανδρών.

Λέξεις κλειδιά: κιρσοκήλη, ανδρική υπογονιμότητα, διόρθωση της κιρσοκήλης

Εισαγωγή

Η υπογονιμότητα αποτελεί ένα πρόβλημα με μεγάλες διαστάσεις στη σημερινή εποχή, αφού αφορά στο 15% περίπου των ζευγαριών αναπαραγωγικής ηλικίας. Στο 40% έως 50% των περιπτώσεων η υπογονιμότητα οφείλεται εν μέρει ή αποκλειστικά σε ανδρικό παράγοντα (Speroff et al., 1999). Η πιο συ-

χνή μορφή ανδρικής υπογονιμότητας είναι η ιδιοπαθής, δηλαδή η παρουσία μίας ή περισσότερων διαταραχών των παραμέτρων του σπερμοδιαγράμματος χωρίς να ανευρίσκεται το αίτιο που τις προκαλεί (Baker, 1994). Δεύτερο σε συχνότητα αίτιο αποτελεί η κιρσοκήλη: σε μια ευρωπαϊκή μελέτη 7802 υπογόνιμων ανδρών (Nieschlag, 1997), το πο-

Πίνακας 1. Αίτια ανδρικής υπογονιμότητας. Πηγή: (3).

Αίτιο	Ποσοστό (%)
Ιδιοπαθής	31.7
Κισσοκήλη	16.6
Λοιμώξεις των επικουρικών γεννητικών αδένων	9.0
Υπογοναδισμός	8.9
Κρυφορχία	8.5
Διαταραχές εναπόθεσης σπέρματος (υποσπαδίας, διαταραχές στύσης)	5.8
Συστηματικές νόσοι	5.0
Ανοσολογικός παράγοντας	4.2
Απόφραξη των εκφορητικών οδών του σπέρματος	1.5
Λοιπά αίτια	8.8
Σύνολο	100.0

σοστό της ανήλθε στο 16.6% (Πίνακας 1), ενώ σε αντίστοιχη μελέτη στον ελληνικό χώρο, η οποία πραγματοποιήθηκε στη Μονάδα Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής της Α' Μαιευτικής - Γυναικολογικής Κλινικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης (ΑΠΘ) το ποσοστό αυτό υπολογίστηκε στο 21% (Παπαδήμας και Μανταλενάκης, 1993).

Μετά τη δημοσίευση των θεαματικών αποτελεσμά-

των της πρώτης εφαρμογής της απολίνωσης της έσω σπερματικής φλέβας από τον Tulloch το 1952 (Tulloch, 1952), καθώς και των μελετών που ακολούθησαν, η επέμβαση διόρθωσης της κισσοκήλης διαδόθηκε σε τέτοιο βαθμό, ώστε σήμερα αποτελεί την πιο συχνή χειρουργική επέμβαση για την αντιμετώπιση της ανδρικής υπογονιμότητας. Παρά την επί μακρόν ενασχόληση διαφόρων ιατρικών ειδικοτήτων με το θέμα της κισσοκήλης η παθογένεια

Πίνακας 2. Επιδημιολογικά, κλινικά, ορμονικά ευρήματα και παράμετροι του σπερμοδιαγράμματος του συνόλου των ανδρών με κισσοκήλη.

Παράμετρος	Διάμεση τιμή	Εύρος τιμών	IQR
Ηλικία άνδρα (έτη)	33.0	39.0	7.0
Ηλικία γυναίκας (έτη)	33.0	29.0	8.0
Μέσο μέγεθος όρχεων (cm ³)	23.0	26.0	6.0
Όγκος σπέρματος (mL)	3.5	10.0	2.1
Σπερματοζώαρια			
Αριθμός (10 ⁶ /mL)	19.0	335.0	34.0
Κινητικότητα (%)	30.0	80.0	40.0
Μορφολογία (%)	25.0	80.0	28.0
FSH (mIU/mL)	6.8	80.3	6.6
LH (mIU/mL)	6.0	26.1	4.6
PRL (ng/mL)	6.6	37.0	5.7
Τεστοστερόνη (ng/dL)	506.0	1049.0	285.0

IQR (Inter-Quartile Range): ενδοτεταρτημοριακό διάστημα.

και η παθοφυσιολογία της παραμένουν σε μεγάλο βαθμό αδιευκρίνιστες. Ερωτήματα επίσης προκαλεί το γεγονός ότι η κίρσοκήλη ανευρίσκεται τόσο σε υπογόνιμους, όσο και σε γόνιμους άνδρες με φυσιολογικές παραμέτρους σπερμοδιαγράμματος. Στις παραπάνω παρατηρήσεις, αλλά και στα αντικρουόμενα αποτελέσματα των μελετών που αφορούν στην αποτελεσματικότητα της χειρουργικής αντιμετώπισης της κίρσοκήλης στηρίζεται η άποψη ότι η κίρσοκήλη αποτελεί ένα από τα πλέον αμφιλεγόμενα ζητήματα στον τομέα της ανδρικής υπογονιμότητας. Αν και οι επεμβατικές μέθοδοι διόρθωσης της κίρσοκήλης εφαρμόζονται ήδη πάνω από μισό αιώνα, τον αρχικό ενθουσιασμό έχει διαδεχθεί τα τελευταία χρόνια ο σκεπτικισμός κυρίως με την επικράτηση της ιατρικής της βασισμένης σε δεδομένα (Evidence-Based Medicine). Η αλματώδης επίσης ανάπτυξη των μεθόδων της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και κυρίως της ενδοκυτταρικής έγχυσης σπερματοζωαρίων (Intra-Cytoplasmic Sperm Injection - ICSI) έχει προκαλέσει αναθεώρηση και κριτική ανάλυση των μέχρι τώρα εφαρμοζόμενων θεραπευτικών πρακτικών στον τομέα της ανδρικής υπογονιμότητας (Van Steirteghem et al., 1993).

Σκοποί της παρούσας μελέτης ήταν η καταγραφή και ανάλυση των επιδημιολογικών, κλινικών και ορμονικών ευρημάτων, καθώς και των παραμέτρων του σπερμοδιαγράμματος των ανδρών με κίρσοκήλη και επιπρόσθετα η σύγκριση των παραμέτρων του σπερμοδιαγράμματος πριν και μετά την επέμβαση σε άνδρες οι οποίοι υποβλήθηκαν σε χειρουργική διόρθωση της κίρσοκήλης. Η μελέτη φιλοδοξεί να παράσχει μία συνολική εκτίμηση της εμπειρίας της Μονάδας Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής και να συμβάλει στην περισσότερη ορθολογική και αποτελεσματική αντιμετώπιση του προβλήματος υπογονιμότητας των ανδρών με κίρσοκήλη.

Ασθενείς και Μέθοδοι

Πρόκειται για αναδρομική μελέτη, υλικό της οποίας αποτέλεσαν τα φύλλα του ιστορικού των ανδρών που εξετάστηκαν στο Ιατρείο Ανδρικής Υπογονιμότητας της Α' Μαιευτικής - Γυναικολογικής Κλινικής του ΑΠΘ από το 1991 έως το 2005. Κριτήρια συμμετοχής στη μελέτη αποτέλεσαν η παρουσία κίρσοκήλης κατά την κλινική εξέταση του άνδρα ή / και η διενέργεια χειρουργικής επέμβασης διόρθωσης της κίρσοκήλης. Οι παράμετροι οι οποίες μελετήθηκαν περιελάμβαναν την ηλικία του άνδρα και της συντρόφου του, τον τύπο και τη διάρκεια της υπογονιμότητας, το μέγεθος των όρχεων, την εντόπιση και το βαθμό της κίρσοκήλης, την πλευρά διε-

νέργειας της επέμβασης και το χρονικό διάστημα που παρήλθε από αυτήν, τα επίπεδα των FSH (Follicle Stimulating Hormone - θυλακιοτρόπος ορμόνη), LH (Luteinizing Hormone - ωχρινότροπος ορμόνη), PRL (Prolactin - προλακτίνη) και τεστοστερόνης ορού, τις παραμέτρους του σπερμοδιαγράμματος και τις κυτταρολογικές εικόνες της βιοψίας διά λεπτής βελόνης (Fine Needle Aspiration - FNA) των όρχεων.

Μία μεταβλητή που επίσης υπολογίστηκε ήταν το Ολικό Λειτουργικό Κλάσμα (ΟΛΚ), το οποίο παρέχει μία συνοπτική εικόνα της ποιότητας του σπέρματος με μία τιμή. Το ΟΛΚ υπολογίστηκε με βάση τον τύπο: $ΟΛΚ = \text{όγκος σπέρματος (mL)} \times \text{αριθμός σπερματοζωαρίων (10^6/mL)} \times \% \text{ ποσοστό σπερματοζωαρίων με προωθητική κινητικότητα} \times \% \text{ ποσοστό σπερματοζωαρίων με φυσιολογική μορφολογία} / 104$ (Μπίλλα και συν., 2004). Σύμφωνα με τα κριτήρια της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (ΠΟΥ) για τις φυσιολογικές τιμές των παραμέτρων του σπερμοδιαγράμματος (WHO, 1999) η ελάχιστη φυσιολογική τιμή του ΟΛΚ είναι η τιμή 6.

Ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε στη συνύπαρξη με την κίρσοκήλη και άλλων πιθανών αιτιών υπογονιμότητας και κυρίως στη συνύπαρξη ιδιοπαθούς μη αποφρακτικής αζωοσπερμίας (Idiopathic Non-Obstructive Azoospermia - INOA). Η διάγνωση της INOA τέθηκε στις περιπτώσεις που συνυπήρχαν μικρό μέγεθος όρχεων (μικρότερο από 15 cm³), αζωοσπερμία ή βαρεία oligo-τερατο-ασθενοσπερμία (OTA) στο σπερμοδιάγραμμα, υψηλές τιμές FSH ορού (πάνω από το διπλάσιο του ανώτερου φυσιολογικού ορίου) και - σε όσες περιπτώσεις ήταν διαθέσιμη - βαρεία κυτταρολογική εικόνα των όρχεων, όπως η πλήρης απλασία του σπερματικού επιθηλίου (Sertoli Cell-Only Syndrome - SCOS). Στις περιπτώσεις αυτές η κίρσοκήλη απλά συνυπήρχε, χωρίς να αποτελεί το κύριο αίτιο της υπογονιμότητας.

Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν αρχικά μέθοδοι περιγραφικής στατιστικής. Οι ποσοτικές μεταβλητές περιγράφονται από τη μέση τιμή και την τυπική απόκλιση, εφόσον ακολουθούν την κανονική κατανομή και από τη διάμεση τιμή, το εύρος τιμών και το ενδοτεταρτημοριακό διάστημα (Interquartile Range - IQR) σε περίπτωση που δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή. Για τη σύγκριση μεταξύ δύο διαφορετικών ομάδων ατόμων χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Student και εναλλακτικά η μη παραμετρική Mann-Whitney σε περίπτωση μη κανονικής κατανομής. Η σύγκριση πριν και μετά την επέμβαση πραγματοποιήθηκε με τις δοκιμασίες paired t και Wilcoxon Signed Rank. Το επίπεδο $p < 0.05$ θεωρήθηκε ως στατιστικώς σημαντικό. Η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων

Πίνακας 3. Αιτιολογική κατάταξη των ανδρών με μοναδική διάγνωση την κίρσοκήλη ή με συνυπάρχον αίτιο υπογονιμότητας.

Διάγνωση	Αριθμός ανδρών (n)	Ποσοστό (%)
Κίρσοκήλη μόνη	272	64
Κίρσοκήλη με λοίμωξη	77	18
Κίρσοκήλη με INOA	40	9
Κίρσοκήλη με κρυπορχία	16	4
Κίρσοκήλη με απόφραξη	7	2
Κίρσοκήλη με λοιπά αίτια	17	3
Σύνολο	429	100

έγινε με το στατιστικό πακέτο SPSS (Statistical Package for the Social Science for Windows, έκδοση 12.0, Chicago, Ill).

Αποτελέσματα

Μελετήθηκαν συνολικά 925 φύλλα ιστορικού ανδρών που επισκέφθηκαν το ιατρείο ανδρικής υπογονιμότητας. Τα κριτήρια συμμετοχής στη μελέτη πληρούσαν 429 άνδρες, ποσοστό 46%. Από το σύνολο αυτών των ανδρών, 277 (65%) συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη επειδή βρέθηκε κατά την κλινική εξέταση ότι έχουν κίρσοκήλη, ενώ 152 (35%) επειδή υποβλήθηκαν σε χειρουργική διόρθωση της κίρσοκήλης.

Οι 277 άνδρες (65%) παρουσίαζαν πρωτοπαθή υπογονιμότητα, οι 104 (25%) δευτεροπαθή υπογο-

νιμότητα, ενώ οι 46 (10%) προσήλθαν για έλεγχο της μελλοντικής τους γονιμότητας. Η διάμεσος τιμή της διάρκειας της υπογονιμότητας από την έναρξη της προσπάθειας τεκνοποίησης του ζευγαριού μέχρι την επίσκεψη στο ιατρείο υπολογίστηκε σε 3.0 έτη (εύρος τιμών: 21.7, IQR: 3.5). Αναφορικά με τους άνδρες οι οποίοι υποβλήθηκαν σε χειρουργική διόρθωση της κίρσοκήλης, αμφοτερόπλευρη επέμβαση εφαρμόστηκε σε 65 άνδρες (43%), επέμβαση μόνο στην αριστερή πλευρά σε 84 (55%) και μόνο στη δεξιά πλευρά σε 3 (2%). Η διάμεσος τιμή του χρονικού διαστήματος που παρήλθε από τη χειρουργική διόρθωση της κίρσοκήλης υπολογίστηκε σε 2.0 έτη (εύρος τιμών: 24.0, IQR: 3.4). Κίρσοκήλη στην αριστερή πλευρά παρουσίαζαν 196 άνδρες (61%), στη δεξιά πλευρά 12 (4%) και αμφοτερόπλευρα 112 (35%). Από το σύνολο των ανδρών που

Πίνακας 4. Σύγκριση των κλινικών και ορμονικών ευρημάτων, καθώς και των παραμέτρων του σπερμοδιαγράμματος των ανδρών με μοναδική διάγνωση την κίρσοκήλη και των ανδρών με τη διάγνωση INOA με συνυπάρχουσα κίρσοκήλη.

Παράμετρος	Κίρσοκήλη μόνη	Κίρσοκήλη με INOA	τιμή p
Μέσο μέγεθος όρχεων (cm ³)	23.5 (5.0)	13,5 (8.0)	< 0.001
Όγκος σπέρματος (mL)	3.7 (2.0)	3.0 (1.5)	0.118
Σπερματοζωάρια			
Αριθμός (106/mL)	23.0 (30.5)	0.6 (1.6)	< 0.001
Κινητικότητα (%)	30.0 (39.0)	0.0 (5.0)	< 0.001
Μορφολογία (%)	25.0 (31.0)	0.0 (10.0)	< 0.001
ΟΛΚ	6.5 (28.0)	0.0 (0.0)	< 0.001
FSH (mIU/mL)	6.5 (5.5)	16.2 (19.0)	< 0.001
LH (mIU/mL)	5.6 (4.3)	8.1 (8.2)	0.001
PRL (ng/mL)	6.0 (5.2)	10.7 (11.2)	0.007
Τεστοστερόνη (ng/dL)	537.0 (250.0)	366.0 (353.0)	0.110

Οι παράμετροι εκφράζονται ως διάμεσος τιμή (IQR).

Πίνακας 5. Ποιοτική ταξινόμηση της εικόνας του σπερμοδιαγράμματος των ανδρών με μοναδική διάγνωση την κίρσοκήλη.

Εικόνα σπερμοδιαγράμματος	Αριθμός ανδρών (n)	Ποσοστό (%)
Φυσιολογικό σπερμοδιάγραμμα	65	28.5
Ελαφρά ΟΤΑ	41	18.0
Μέτρια ΟΤΑ	34	15.0
Βαρεία ΟΤΑ	26	11.5
Ασθenoσπερμία	26	11.5
Ασθeno-τερατοσπερμία	27	12.0
Τερατοσπερμία	6	2.2
Αζωοσπερμία	3	1.3
Σύνολο	228	100,0

παρουσίαζαν κίρσοκήλη στην αριστερή πλευρά 34 άνδρες (11%) είχαν πρώτου βαθμού κίρσοκήλη, 261 (85%) δευτέρου βαθμού και 12 (4%) τρίτου βαθμού. Από τους άνδρες στους οποίους βρέθηκε κίρσοκήλη στη δεξιά πλευρά 22 (18%) παρουσίαζαν πρώτου βαθμού και 103 (82%) δευτέρου βαθμού, ενώ δεν παρατηρήθηκε τρίτου βαθμού κίρσοκήλη. Τα επιδημιολογικά, κλινικά και ορμονικά ευρήματα καθώς και οι παράμετροι του σπερμοδιαγράμματος του συνόλου των ανδρών με κίρσοκήλη παρουσιάζονται συγκεντρωτικά στον Πίνακα 2.

Από τους 429 άνδρες, στους 272 (64%) τέθηκε η κίρσοκήλη ως μοναδική διάγνωση, ενώ στους υπόλοιπους 157 (36%) βρέθηκε συνύπαρξη κίρσοκήλης με άλλα αίτια υπογονιμότητας (Πίνακας 3). Καίριο σημείο στην αντιμετώπιση της κίρσοκήλης είναι ο διαχωρισμός των ανδρών με κίρσοκήλη ως μοναδικό αίτιο της υπογονιμότητας από τους άνδρες με συνύπαρξη κίρσοκήλης και πρωτοπαθούς ορικής βλάβης τύπου ΙΝΟΑ. Όπως φαίνεται στον Πίνακα 4, οι βασικές κλινικές και εργαστηριακές παράμετροι των δύο υποομάδων παρουσιάζουν σημαντικότερες διαφορές.

Στον Πίνακα 5 παρουσιάζεται η ποιοτική ταξινόμηση της εικόνας του σπερμοδιαγράμματος των ανδρών με μοναδική διάγνωση την κίρσοκήλη, ενώ

στον Πίνακα 6 παρουσιάζεται η ποιοτική ταξινόμηση της εικόνας του σπερμοδιαγράμματος των ανδρών με τη διάγνωση ΙΝΟΑ και συνυπάρχουσα κίρσοκήλη. Οι άνδρες με μοναδική διάγνωση την κίρσοκήλη εμφάνιζαν συχνότερα στο σπερμοδιάγραμμα φυσιολογικές παραμέτρους ή ελαφρά ΟΤΑ (Πίνακας 5), σε αντίθεση με τους άνδρες με ΙΝΟΑ και συνυπάρχουσα κίρσοκήλη, στους οποίους το μεγαλύτερο ποσοστό παρουσίαζε βαρεία ΟΤΑ και αζωοσπερμία (Πίνακας 6). Είναι χαρακτηριστικό ότι από τις 23 περιπτώσεις αζωοσπερμίας που καταγράφηκαν, μόνο οι 3 αφορούσαν άνδρες με μοναδική διάγνωση την κίρσοκήλη, ενώ επιπλέον τονίζεται ότι το ποσοστό των ανδρών με μοναδική διάγνωση την κίρσοκήλη που παρουσίαζε αζωοσπερμία ήταν μόλις 1.3%, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για τους άνδρες με ΙΝΟΑ και συνυπάρχουσα κίρσοκήλη ήταν 26%.

Στον Πίνακα 7 παρουσιάζονται τα κυτταρολογικά ευρήματα των ανδρών με μοναδική διάγνωση την κίρσοκήλη, ενώ στον Πίνακα 8 τα αντίστοιχα ευρήματα των ανδρών με τη διάγνωση ΙΝΟΑ και συνυπάρχουσα κίρσοκήλη. Η διαφορά στις εικόνες του σπερμοδιαγράμματος μεταξύ των δύο υποομάδων καταγράφηκε και στις κυτταρολογικές εικόνες της FNA των όρχεων, η οποία διενεργήθηκε σε 12 συ-

Πίνακας 6. Ποιοτική ταξινόμηση της εικόνας του σπερμοδιαγράμματος των ανδρών με τη διάγνωση ΙΝΟΑ και συνυπάρχουσα κίρσοκήλη.

Εικόνα σπερμοδιαγράμματος	Αριθμός ανδρών (n)	Ποσοστό (%)
Βαρεία ΟΤΑ	19	56.0
Αζωοσπερμία	9	26.0
Ηπια ΟΤΑ	3	9.0
Μέτρια ΟΤΑ	2	6.0
Φυσιολογικό σπερμοδιάγραμμα	1	3.0
Σύνολο	34	100.0

Πίνακας 7. Κυτταρολογικά ευρήματα των ανδρών με μοναδική διάγνωση την κίρσοκλήλη.

Κυτταρολογική εικόνα	Ποσοστό (%)
Ηπια υποσπερματογένεση	70.0
Φυσιολογική σπερματογένεση	20.0
Βαρεία υποσπερματογένεση	10.0
Σύνολο	100.0

νολικά άνδρες. Η πιο συχνή κυτταρολογική εικόνα στους άνδρες με μοναδική διάγνωση την κίρσοκλήλη ήταν αυτή της ήπιας υποσπερματογένεσης (70%) (Πίνακας 7), ενώ στους άνδρες με INOA και συνυπάρχουσα κίρσοκλήλη σε ποσοστό 60% βρέθηκε εικόνα πλήρους SCOS (Πίνακας 8).

Από το αρχείο των 925 ανδρών βρέθηκε ότι 152 υποβλήθηκαν σε χειρουργική διόρθωση της κίρσοκλήλης. Αυτοί ήταν άνδρες στους οποίους είτε μετά από πλήρη έλεγχο συστήθηκε διόρθωση της κίρσοκλήλης από το δικό μας ιατρείο, είτε προσήλθαν σε εμάς για πρώτη φορά μετά τη διόρθωση της κίρσοκλήλης, η οποία είχε συστηθεί στο παρελθόν από άλλο ιατρό. Από τους 152 άνδρες μόνο για τους 87 υπήρχαν καταγεγραμμένα σπερμοδιαγράμματα πριν και μετά την επέμβαση. Στον Πίνακα 9 παρουσιάζονται οι παράμετροι του σπερμοδιαγράμματος πριν και μετά τη διόρθωση της κίρσοκλήλης στο σύνολο των ανδρών. Από τις παραμέτρους του σπερμοδιαγράμματος η προωθητική κινητικότητα παρουσίασε στατιστικώς σημαντική αύξηση μετά την επέμβαση, χωρίς ωστόσο να ανέλθει σε φυσιολογικά επίπεδα. Στατιστικώς σημαντική αύξηση παρουσίασε και το OAK, παραμένοντας και αυτό κάτω από τα φυσιολογικά επίπεδα (Πίνακας 9).

Από τους 87 άνδρες οι οποίοι υποβλήθηκαν σε χειρουργική διόρθωση της κίρσοκλήλης, σε 58 (67%) τέθηκε μόνο η διάγνωση της κίρσοκλήλης και σε 12 (14%) η διάγνωση της INOA με συνυπάρχουσα κίρσοκλήλη. Στον Πίνακα 10 παρουσιάζονται οι παράμετροι του σπερμοδιαγράμματος πριν και μετά τη διόρθωση της κίρσοκλήλης για τους άνδρες με μοναδική διάγνωση την κίρσοκλήλη, ενώ στον Πίνακα 11 οι αντίστοιχες παράμετροι για τους άνδρες με INOA και συνυπάρχουσα κίρσοκλήλη. Στην πρώ-

τη υποομάδα (Πίνακας 10), η μόνη παράμετρος που παρουσίασε στατιστικώς σημαντική αύξηση μετά την επέμβαση ήταν το OAK. Αντίθετα, στη δεύτερη υποομάδα (Πίνακας 11) καμία παράμετρος δεν παρουσίασε σημαντική μεταβολή μετά την επέμβαση.

Συζήτηση

Η κίρσοκλήλη αποτελεί αναμφίβολα ένα από τα πιο ενδιαφέροντα και πολυσυζητημένα θέματα στον τομέα της ανδρικής υπογονιμότητας. Η παρούσα μελέτη στηρίζεται στο ιατρικό αρχείο ενός κέντρου αναφοράς για την ανδρική υπογονιμότητα στη Βόρεια Ελλάδα, περιλαμβάνει μεγάλο αριθμό ανδρών και καλύπτει μία περίοδο 15 ετών. Φιλοδοξεί παρά τους περιορισμούς που υπάρχουν να παράσχει μία συνολική εκτίμηση της εμπειρίας του ιατρείου Ανδρικής Υπογονιμότητας στο δυσεπίλυτο ζήτημα της κίρσοκλήλης.

Από το σύνολο των ανδρών με κίρσοκλήλη μόνο στο 64% η υπογονιμότητα μπορούσε πιθανώς να αποδοθεί αποκλειστικά σε αυτή, ενώ στο υπόλοιπο 36% συνυπήρχε κάποιο άλλο αίτιο υπογονιμότητας. Ιδιαίτερη σημασία έχει ο διαχωρισμός των ανδρών με κίρσοκλήλη ως μοναδικό αίτιο της υπογονιμότητας από τους άνδρες με συνύπαρξη κίρσοκλήλης και πρωτοπαθούς ορχικής βλάβης τύπου INOA. Είναι γενικώς αποδεκτό ότι η κίρσοκλήλη δεν επηρεάζει σημαντικά το μέγεθος των όρχεων και μπορεί να προκαλέσει μικρή μόνο μείωση του συστοίχου όρχεως. Πράγματι η παρατήρηση αυτή επιβεβαιώνεται στην παρούσα μελέτη, αφού από την ανάλυση των υποομάδων προέκυψε ότι στους άνδρες με μοναδική διάγνωση την κίρσοκλήλη αριστερά το μέγεθος του αριστερού όρχεως ήταν ελα-

Πίνακας 8. Κυτταρολογικά ευρήματα των ανδρών με τη διάγνωση INOA με συνυπάρχουσα κίρσοκλήλη.

Κυτταρολογική εικόνα	Ποσοστό (%)
Πλήρες SCOS	60.0
Ατελής διακοπή της ωρίμασης	25.0
Πλήρης διακοπή της ωρίμασης	7.5
Βαρεία υποσπερματογένεση	7.5
Σύνολο	100.0

Πίνακας 9. Σύγκριση των παραμέτρων του σπερμοδιαγράμματος πριν και μετά τη διόρθωση της κίρσοκίλης στο σύνολο των ανδρών.

Παράμετρος	Πριν	Μετά	Τιμή p
Όγκος σπέρματος	3.2 (2.3)	4.0 (2.2)	1.000
Αριθμός σπερματοζωαρίων	10.5 (25.1)	15.0 (32.5)	0.102
Κινητικότητα σπερματοζωαρίων	15.0 (25.0)	20.0 (30.0)	0.038
Μορφολογία σπερματοζωαρίων	16.0 (28.0)	24.0 (28.0)	0.181
ΟΛΚ	0.2 (2.8)	1.3 (13.5)	0.013

Οι παράμετροι εκφράζονται ως διάμεσος τιμή (IQR).

φρώς μικρότερο (23 cm³) από αυτό του δεξιού (24 cm³), εντός όμως των φυσιολογικών ορίων. Αντίθετα το μέγεθος των όρχεων των ανδρών με ΙΝΟΑ και συνυπάρχουσα κίρσοκίλη υπολογίσθηκε πολύ μικρότερο (13.5 cm³) και διέφερε στατιστικώς σημαντικά από αυτό των ανδρών με μοναδική διάγνωση την κίρσοκίλη (p < 0.001). Η κίρσοκίλη χαρακτηρίζεται επίσης από φυσιολογικά ή ελαφρώς αυξημένα επίπεδα FSH ορού (Papadimas and Mantalenakis, 1983; Pasqualotto et al., 2005). Όπως φαίνεται και σε αυτήν τη μελέτη, στους άνδρες με μοναδική διάγνωση την κίρσοκίλη, η FSH βρέθηκε εντός των φυσιολογικών ορίων, ενώ στους άνδρες με ΙΝΟΑ και συνυπάρχουσα κίρσοκίλη η FSH ξεπέρασε το ανώτερο φυσιολογικό όριο και διέφερε στατιστικώς σημαντικά από τους άνδρες με μοναδική διάγνωση την κίρσοκίλη (Πίνακας 4). Η επίδραση της κίρσοκίλης στις παραμέτρους του σπερμοδιαγράμματος αποτελεί ένα ζήτημα αμφιλεγόμενο. Πολλοί άνδρες με κίρσοκίλη - σχεδόν οι δύο στους τρεις - παραμένουν γόνιμοι και παρουσιάζουν φυσιολογικές παραμέτρους σπερμοδιαγράμματος (Redmon et al., 2002). Από την άλλη πλευρά παρατηρούνται συχνά διαταραχές της ποιότητας του σπέρματος, όπως ελαφρά έως μέτρια ασθενοσπερμία, τερατοσπερμία ή ασθενο-τερατοσπερμία. Ο αριθμός των σπερματοζωαρίων αρχικά δεν φαίνεται να επηρεάζεται σημαντικά. Σε μακροχρόνια

όμως παρουσία κίρσοκίλης είναι δυνατό να επέλθει βαθμιαία επιδείνωση και των τριών παραμέτρων του σπερμοδιαγράμματος, η οποία σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να φθάσει μέχρι και αζωοσπερμία (Papadimas and Mantalenakis, 1983). Στη δική μας μελέτη, παρόλο που αναφέρεται σε υπογόνιμα ζευγάρια και όχι στο γενικό πληθυσμό, σημαντικό ποσοστό των ανδρών με μοναδικό αίτιο υπογονιμότητας την κίρσοκίλη (28.5%) παρουσίαζε φυσιολογικές παραμέτρους σπερμοδιαγράμματος (Πίνακας 5), ενώ και η διάμεσος τιμή του ΟΛΚ ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων. Μάλιστα στις περιπτώσεις που η κίρσοκίλη αποτελούσε τη μοναδική διάγνωση, η συχνότερη εικόνα ήταν αυτή του φυσιολογικού σπερμοδιαγράμματος ακολουθούμενη από την ελαφρά ΟΤΑ και άλλες ελαφρές διαταραχές της κινητικότητας και της μορφολογίας (Πίνακας 5). Τελείως διαφορετική ήταν η εικόνα του σπερμοδιαγράμματος των ανδρών με ΙΝΟΑ και συνυπάρχουσα κίρσοκίλη αφού στη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων υπήρχε βαρεία ΟΤΑ και αζωοσπερμία (Πίνακας 6). Επομένως, σε άνδρες με μικρό μέγεθος όρχεων, υψηλές τιμές FSH και κακή ποιότητα σπέρματος, η κύρια βλαπτική επίδραση στη γονιμότητα προέρχεται από την πρωτοπαθή ορχική βλάβη και όχι από την κίρσοκίλη, η οποία απλώς συνυπάρχει.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η σχέση της

Πίνακας 10. Σύγκριση των παραμέτρων του σπερμοδιαγράμματος πριν και μετά τη διόρθωση της κίρσοκίλης για τους άνδρες με μοναδική διάγνωση την κίρσοκίλη.

Παράμετρος	Πριν	Μετά	Τιμή p
Όγκος σπέρματος	3.4 (2.6)	4.0 (2.0)	0.984
Αριθμός σπερματοζωαρίων	12.0 (22.3)	20.0 (31.0)	0.072
Κινητικότητα σπερματοζωαρίων	20.0 (20.0)	20.0 (37.0)	0.061
Μορφολογία σπερματοζωαρίων	18.0 (29.0)	24.5 (30.0)	0.326
ΟΛΚ	0.4 (5.1)	2.0 (29.5)	0.037

Οι παράμετροι εκφράζονται ως διάμεσος τιμή (IQR).

κισσοκήλης με την παρουσία αζωοσπερμίας, αφού πολλοί προβαίνουν σε χειρουργική διόρθωση της κισσοκήλης με σκοπό την επαγωγή της σπερματογένεσης και τη χρησιμοποίηση σπερματοζωαρίων που θα προέλθουν από εκσπερμάτιση για τη διενέργεια στη συνέχεια ICSI. Έχει αναφερθεί ότι η χρήση κινητών σπερματοζωαρίων που προέρχονται από εκσπερμάτιση υπερτερεί από τη λήψη σπερματοζωαρίων με TESE προκειμένου να χρησιμοποιηθούν για εξωσωματική γονιμοποίηση (In Vitro Fertilization - IVF) και ICSI (Loutradi et al., 2006). Είναι φανερό ότι η αποτελεσματικότητα μιας τέτοιας επέμβασης εξαρτάται από τη μικρή πιθανότητα η αζωοσπερμία να οφείλεται στην κισσοκήλη. Στο δικό μας υλικό καταγράφηκαν 23 περιπτώσεις αζωοσπερμίας στο σύνολο των ανδρών με κισσοκήλη, που αντιστοιχούν σε ποσοστό 6.5%. Από αυτές όμως τις 23 περιπτώσεις, μόνο οι 3 αφορούσαν άνδρες με μοναδική διάγνωση την κισσοκήλη. Οι υπόλοιπες αφορούσαν άνδρες με παράλληλη συνύπαρξη άλλων αιτιών υπογονιμότητας, όπως INOA, κρυψορχία, αποφρακτική αζωοσπερμία και χημειοθεραπεία. Εξάλλου, το ποσοστό των ανδρών με μοναδική διάγνωση την κισσοκήλη που παρουσίαζε αζωοσπερμία ήταν μόλις 1.3%, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για τους άνδρες με INOA και συνυπάρχουσα κισσοκήλη ήταν 26%. Πρόσφατη μελέτη χωρίς όμως ομάδα ελέγχου αναφέρει ότι η διόρθωση της κισσοκήλης σε άνδρες με αζωοσπερμία οδήγησε στην εμφάνιση σπερματοζωαρίων τουλάχιστον σε ένα σπερμοδιάγραμμα μετά την επέμβαση σε ποσοστό 33%. Σημειώνεται όμως ότι εντός ενός έτους από την επέμβαση, το 55% των ανδρών επανεμφάνισε αζωοσπερμία (Pasqualotto et al., 2006). Μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη έδειξε ότι ενώ ποσοστό 22% των ανδρών με κισσοκήλη και μη αποφρακτική αζωοσπερμία εμφάνισε κάποιο αριθμό σπερματοζωαρίων μετά τη μικροχειρουργική επέμβαση, μόλις το 9.6% είχε αρκετά κινητά σπερματοζωάρια τη χρονική στιγμή διενέργειας της

ICSI. Στην ίδια εργασία αναφέρεται ότι δεν αυξήθηκε το ποσοστό απομόνωσης σπερματοζωαρίων με TESE (Testicular Sperm Extraction) μετά την επέμβαση (Schlegel and Kaufmann, 2004). Τα χαμηλά αυτά ποσοστά μπορούν να αποδοθούν στο ότι η κισσοκήλη στις περιπτώσεις αυτές δεν αποτελεί το πρωταρχικό αίτιο που προκαλεί την αζωοσπερμία ή στο ότι η μακροχρόνια επίδρασή της είναι δυνατό να προκαλέσει μη αναστρέψιμες βλάβες στο σπερματικό επιθήλιο. Η επανεμφάνιση αζωοσπερμίας μετά από μία αρχική περίοδο βελτίωσης μετά την επέμβαση μπορεί να οφείλεται είτε σε προσωρινή επαγωγή της σπερματογένεσης, είτε πιθανότερα στην παρουσία κρυπτοζωοσπερμίας και πριν από την επέμβαση. Επομένως, άνδρες με κισσοκήλη και μη αποφρακτική αζωοσπερμία σπάνια αναμένεται να έχουν ικανοποιητική ποιότητα σπέρματος μετά τη διόρθωση της κισσοκήλης, ώστε να επιτευχθεί κύηση χωρίς να απαιτηθεί TESE και αυτό επιβάλλει πολύ προσεκτική επιλογή των ανδρών προκειμένου να αποφευχθεί μία άσκοπη επέμβαση.

Τα τελευταία χρόνια αναγνωρίζεται ολοένα και περισσότερο η συμβολή της FNA των όρχεων τόσο στη διάγνωση όσο και στη θεραπευτική αντιμετώπιση της ανδρικής υπογονιμότητας, αφού αποτελεί λιγότερο τραυματική μέθοδο σε σχέση με την ανοιχτή βιοψία και παρέχει μία ικανοποιητική εικόνα της κυτταρολογίας των όρχεων. Από τα δικά μας στοιχεία προέκυψε ότι μικρός αριθμός ανδρών από αυτούς που πληρούσαν τα κριτήρια συμμετοχής στη μελέτη υποβλήθηκε σε FNA και αυτό οφείλεται αφενός στο ότι η FNA των όρχεων άρχισε να εφαρμόζεται τα τελευταία χρόνια και αφετέρου στο ότι χρησιμοποιείται κυρίως για την εξαγωγή συμπερασμάτων σε περιπτώσεις αζωοσπερμίας και βαρείας ΟΤΑ, οι οποίες σπάνια παρατηρούνται στους άνδρες με μοναδική διάγνωση την κισσοκήλη. Παρά το μικρό αριθμό των παρατηρήσεων τα στοιχεία ήσαν συμβατά με ελαφρότερες βλάβες στις περιπτώσεις που η κισσοκήλη αποτελούσε τη

Πίνακας 11. Σύγκριση των παραμέτρων του σπερμοδιαγράμματος πριν και μετά τη διόρθωση της κισσοκήλης για τους άνδρες με INOA και συνυπάρχουσα κισσοκήλη.

Παράμετρος	Πριν	Μετά	Τιμή p
Όγκος σπέρματος	3.5 (3.2)	3.6 (3.9)	0.593
Αριθμός σπερματοζωαρίων	1.0 (8.5)	4.0 (12.1)	0.285
Κινητικότητα σπερματοζωαρίων	0.0 (5.0)	10.0 (18.0)	0.344
Μορφολογία σπερματοζωαρίων	0.0 (31.0)	5.0 (21.0)	0.279
ΟΛΚ	0.0 (0.0)	0.2 (0.5)	0.715

Οι παράμετροι εκφράζονται ως διάμεσος τιμή (IQR).

μοναδική διάγνωση. Έτσι στην υποομάδα των ανδρών με μοναδική διάγνωση την κίρσοκήλη οι συχνότερες εικόνες ήσαν αυτές της φυσιολογικής σπερματογένεσης και της ήπιας υποσπερματογένεσης (Πίνακας 7), ενώ στην υποομάδα των ανδρών με ΙΝΟΑ και συνυπάρχουσα κίρσοκήλη κυριάρχησαν οι εικόνες του πλήρους SCOS και της διακοπής της ωρίμανσης (Πίνακας 8). Επομένως, ένα σημαντικό σημείο που χρήζει ιδιαίτερου σχολιασμού είναι η σχέση της κίρσοκήλης με μία βαρεία κυτταρολογική εικόνα στους όρχεις. Η ανεύρεση ή η παράδειγμα πλήρους SCOS δεν σημαίνει απαραίτητα σχέση αιτίου - αιτιατού μεταξύ της κίρσοκήλης και της ορχικής βλάβης. Είναι πολύ πιθανή η συνύπαρξη κίρσοκήλης και πρωτοπαθούς ορχικής βλάβης τύπου ΙΝΟΑ. Ο μόνος τρόπος για να διερευνηθεί η σχέση αυτή θα ήταν η επανάληψη της βιοψίας των όρχεων μετά την εγχειρητική αποκατάσταση της κίρσοκήλης. Η συνέχιση της παρουσίας SCOS και μετά την επέμβαση θα συνηγορούσε υπέρ του ότι δεν υπήρχε καμία αιτιολογική σχέση μεταξύ κίρσοκήλης και ορχικής βλάβης. Αντίθετα, η βελτίωση της κυτταρολογικής εικόνας μετά την επέμβαση θα ήταν υπέρ της αιτιολογικής σχέσης ανάμεσα στις δύο οντότητες. Επομένως, στην απόφαση για εγχείρηση της κίρσοκήλης, ιδιαίτερα στους άνδρες με μη αποφορακτική αζωοσπερμία, επιβάλλεται η απάντηση στο ερώτημα: η κίρσοκήλη προκαλεί την ορχική βλάβη ή πρόκειται για απλή συνύπαρξη; Σε αυτήν τη λεπτή ειδιοποιό διαφορά θα μπορούσαν να αποδοθούν οι μεγάλες διαφορές ως προς τη βελτίωση του σπέρματος και τα ποσοστά κύησης στις περιπτώσεις των ανδρών στους οποίους διενεργείται επέμβαση κίρσοκήλης.

Ένα από τα κείρια ερωτήματα τόσο στη διεθνή βιβλιογραφία όσο και στη δική μας μελέτη ήταν εάν η διόρθωση της κίρσοκήλης επιτυγχάνει στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στη βελτίωση της ποιότητας του σπέρματος. Οι παλαιότερες μελέτες, στις οποίες καταγραφόταν βελτίωση των παραμέτρων του σπερμοδιαγράμματος μετά τη διόρθωση της κίρσοκήλης έως και 60% (Pryor and Howards, 1987; Schlesinger et al., 1994), εμφανίζουν σοβαρά μεθοδολογικά μειονεκτήματα, τα οποία πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων τους. Ένα από αυτά είναι ότι έχουν ως κύριο καταληκτικό σημείο τη βελτίωση των παραμέτρων του σπερμοδιαγράμματος, που παρέχει βέβαια ένα μέτρο της γονιμότητας, αλλά δεν αποτελεί το κατεξοχήν επιθυμητό αποτέλεσμα που είναι η επίτευξη κύησης. Το σημαντικότερο όμως μειονέκτημά τους είναι η έλλειψη ομάδας ελέγχου, η οποία είναι απαραίτητη ώστε να αποφευχθεί η επίδραση του φαινομένου της σύγκλισης προς το μέσο όρο ("regression towards the mean") των τιμών των παραμέτρων του σπερμοδιαγράμματος (Baker and

Kovacs, 1985). Σύμφωνα με το φαινόμενο αυτό, όταν οι ασθενείς υπόκεινται σε μια περίοδο παρακολούθησης που ακολουθείται από κάποια παρέμβαση και μετράται μία παράμετρος υψηλής μεταβλητότητας, τότε είναι δυνατό να παρατηρηθεί σημαντική βελτίωση ακόμη και αν η παρέμβαση είναι αναποτελεσματική. Ανεξάρτητα δηλαδή από τη θεραπευτική παρέμβαση, ένας αρχικά χαμηλός αριθμός σπερματοζωαρίων τείνει να αυξηθεί και αυτό χαρακτηρίζεται σύγκλιση προς το μέσο όρο. Επομένως, η αύξηση του αριθμού, της προωθητικής κινητικότητας και της φυσιολογικής μορφολογίας των σπερματοζωαρίων μετά την επέμβαση μπορεί να είναι αποτέλεσμα της σύγκλισης προς το μέσο όρο και να μην οφείλεται στην επίδραση της ίδιας της επέμβασης. Γι' αυτό και η ύπαρξη ομάδας ελέγχου θεωρείται απολύτως απαραίτητη για την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων.

Οι σχετικά πρόσφατες προοπτικές μελέτες με ομάδα ελέγχου και κύριο καταληκτικό σημείο την επίτευξη κύησης είναι λίγες στη διεθνή βιβλιογραφία (Nilson et al., 1979; Breznik et al., 1993; Madgar et al., 1995; Nieschlag et al., 1995; Yamamoto et al., 1996; Nieschlag et al., 1998; Grasso et al., 2000; Unal et al., 2001; Krause et al., 2002). Η μεγαλύτερη μονοκεντρική και πιο καλά σχεδιασμένη μελέτη, που περιελάμβανε μόνο άνδρες με κλινική κίρσοκήλη και παθολογικές παραμέτρους σπερμοδιαγράμματος, έδειξε ότι δεν υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά ως προς την επίτευξη κύησης μεταξύ των ανδρών που υποβλήθηκαν σε διόρθωση της κίρσοκήλης είτε με χειρουργική απολίνωση, είτε με αγγειογραφικό εμβολισμό και των ανδρών στους οποίους χρησιμοποιήθηκε συμβουλευτική παρακολούθηση τους 12 μήνες της μελέτης (Nieschlag et al., 1998). Ενδιαφέρον παρουσιάζει η παρατήρηση ότι στην εν λόγω μελέτη καταγράφηκε αύξηση του αριθμού των σπερματοζωαρίων και στις δύο ομάδες, η οποία όμως ήταν στατιστικώς σημαντική μόνο στην ομάδα της διόρθωσης της κίρσοκήλης. Ωστόσο, η αύξηση αυτή δεν συνοδεύθηκε από αντίστοιχη αύξηση του ποσοστού επίτευξης κύησης. Σχολαστική στατιστική ανάλυση όλων των κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων απέδειξε τελικά ότι η μόνη παράμετρος που μπορεί να προβλέψει επίτευξη κύησης είναι η ηλικία της συντρόφου.

Εξίσου αποκαλυπτικά είναι τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης που πραγματοποίησαν οι Evers και Collins (Evers and Collins, 2003), στην οποία συμμετείχαν όλες τις δημοσιευμένες, προοπτικές μελέτες με ομάδα ελέγχου με κύριο καταληκτικό σημείο την επίτευξη κύησης (Nilson et al., 1979; Breznik et al., 1993; Madgar et al., 1995; Nieschlag et al., 1995; Yamamoto et al., 1996; Nieschlag et al., 1998; Grasso et al., 2000; Unal et al., 2001; Krause

et al., 2002). Η μετα-ανάλυσή τους έδειξε ότι δεν υπήρχε όφελος από την αποκατάσταση της κίρσοκήλης σε υπογόνιμα ζευγάρια, στα οποία η κίρσοκήλη στον άνδρα αποτελούσε το μόνο παθολογικό εύρημα. Η μελέτη των Madgar et al. (1995), στην οποία εφαρμόστηκε υψηλή απολίνωση της αριστερής σπερματικής φλέβας, είναι η μόνη η οποία έδειξε αύξηση του ποσοστού κύησης έναντι της ομάδας ελέγχου, ενώ στις υπόλοιπες δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων. Όταν όμως τα αποτελέσματα της μελέτης των Madgar et al. (1995) συνδυάστηκαν με αυτά της μελέτης των Nieschlag et al. (1998), που αποτελούσαν τις δύο μελέτες στις οποίες συμμετείχαν μόνο άνδρες με κλινική κίρσοκήλη και παθολογικές παραμέτρους σπερμοδιαγράμματος, τότε φάνηκε ότι η διόρθωση της κίρσοκήλης δεν επέφερε στατιστικώς σημαντική αύξηση του ποσοστού κύησης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

Στη δική μας μελέτη βρέθηκε ότι οι άνδρες με μοναδική διάγνωση την κίρσοκήλη μετά την επέμβαση δεν εμφάνισαν σημαντική βελτίωση των παραμέτρων του σπερμοδιαγράμματος. Ωστόσο, το OAK παρουσίασε στατιστικώς σημαντική αύξηση, η οποία όμως δεν ήταν αρκετή ώστε να ανέλθει σε φυσιολογικά επίπεδα (Πίνακας 10). Στην υποομάδα των ανδρών με INOA και συνυπάρχουσα κίρσοκήλη καμία παράμετρος δεν παρουσίασε στατιστικώς σημαντική αύξηση μετά την επέμβαση (Πίνακας 11). Στους άνδρες αυτούς δεν αναμένεται αξιολογία μεταβολή των παραμέτρων του σπερμοδιαγράμματος μετά την επέμβαση, αφού η διαταραχή της σπερματογένεσης αποδίδεται σε πρωτοπαθή ορχική βλάβη και η κίρσοκήλη απλώς αποτελεί ένα επιπλέον εύρημα που ελάχιστα συμβάλλει στη βαριά εικόνα. Ωστόσο, φαίνεται ότι σε αρκετές περιπτώσεις κακώς θεωρείται αρκετή η ανεύρεση κίρσοκήλης κατά την κλινική εξέταση ή / και τον απεικονιστικό έλεγχο για να οδηγηθεί σε χειρουργική επέμβαση ένας άνδρας χωρίς να λαμβάνονται υπ' όψιν όλες οι αναγκαίες παράμετροι που πρέπει να συνεκτιμώνται.

Η παρούσα εργασία, αν και περιλαμβάνει μεγάλο αριθμό ανδρών, παρουσιάζει αρκετούς περιορισμούς και μεθοδολογικά προβλήματα. Τα περισσότερα προκύπτουν από τον αναδρομικό της χαρακτήρα. Το γεγονός ότι δεν σχεδιάστηκε προοπτικά είχε ως αποτέλεσμα σε αρκετές περιπτώσεις τα στοιχεία των συμμετεχόντων ανδρών να είναι ελλιπή. Πολλά από τα σπερμοδιαγράμματα εξετάστηκαν στο εργαστήριο της Μονάδας Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής, εντούτοις δεν ήταν λίγες οι περιπτώσεις που οι άνδρες προσκόμισαν ένα ή περισσότερα σπερμοδιαγράμματα από εξωτερικά εργαστήρια. Μάλιστα ειδικά για τους άνδρες που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση το πρόβλη-

μα ήταν μεγαλύτερο, αφού μπορεί το σπερμοδιάγραμμα πριν την επέμβαση να πραγματοποιήθηκε σε ένα εργαστήριο, ενώ μετά την επέμβαση σε άλλο. Επίσης, οι ορμονικοί προσδιορισμοί πραγματοποιήθηκαν σε αρκετά διαφορετικά εργαστήρια ανάλογα με τις επιθυμίες των ζευγαριών. Έτσι, υπήρχαν περιπτώσεις που οι ορμονικές τιμές ήταν εκφρασμένες σε διαφορετικές μονάδες μέτρησης και έπρεπε να γίνει μετατροπή αυτών με τη χρήση βέβαια των κατάλληλων αριθμητικών μοντέλων.

Η αποτελεσματικότητα της χειρουργικής διόρθωσης της κίρσοκήλης κρίνεται από την αποκατάσταση της γονιμότητας, καλύτερο μέτρο της οποίας αποτελεί η επίτευξη κύησης. Στη δική μας μελέτη δεν υπήρχαν καθόλου πληροφορίες ως προς αυτόν τον παράγοντα. Αξιοσημείωτο εξάλλου είναι το γεγονός ότι από τους 152 άνδρες οι οποίοι υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση μόνο για τους 87 υπήρχαν καταγεγραμμένα σπερμοδιαγράμματα πριν και μετά από αυτήν, που αντιστοιχεί σε ποσοστό μόλις 57%. Στο υπόλοιπο 43% υπήρχαν στοιχεία είτε μόνο πριν, είτε μόνο μετά την επέμβαση. Πρέπει να σημειωθεί ότι οι άνδρες που υποβλήθηκαν σε διόρθωση της κίρσοκήλης διακρίνονται σε δύο κατηγορίες: τη μία αποτελούν αυτοί που μετά από πλήρη έλεγχο από το ιατρείο ανδρικής υπογονιμότητας τους συστήθηκε η διενέργεια της επέμβασης και τη δεύτερη κατηγορία αποτελούν εκείνοι που προσήλθαν στο ιατρείο μετά την επέμβαση, η οποία συστήθηκε από άλλο ιατρό. Χρήζει ιδιαίτερου σχολιασμού το γεγονός ότι σε πολλές περιπτώσεις δεν είχαμε πληροφορίες μετά την επέμβαση λόγω της έλλειψης συμμόρφωσης των ζευγαριών. Μέχρι σήμερα λίγες είναι οι σωστά σχεδιασμένες μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί προκειμένου να διευκρινιστεί η επίδραση της διόρθωσης της κίρσοκήλης στην αποκατάσταση της γονιμότητας. Η πλειοψηφία αυτών των μελετών, καθώς και η μετα-ανάλυσή τους αμφισβητούν την αποτελεσματικότητα της επέμβασης (Nilson et al., 1979; Breznik et al., 1993; Madgar et al., 1995; Nieschlag et al., 1995; Yamamoto et al., 1996; Nieschlag et al., 1998; Grasso et al., 2000; Unal et al., 2001; Krause et al., 2002; Evers and Collins, 2003). Οπως προκύπτει και από τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, δεν αρκεί η ανεύρεση κίρσοκήλης κατά την κλινική εξέταση ή τον απεικονιστικό έλεγχο και η παρουσία παθολογικών παραμέτρων του σπερμοδιαγράμματος για να οδηγηθεί άκριτα ένας άνδρας σε επέμβαση διόρθωσης της κίρσοκήλης. Παρά το γεγονός ότι η επιλογή των υποψηφίων προς επέμβαση ανδρών δεν είναι πάντα εύκολη, εντούτοις σημαντικά κριτήρια που θα έπρεπε να λαμβάνονται υπ' όψιν είναι το μέγεθος των όρχεων, τα επίπεδα της FSH ορού, η κυτταρολογική ή ιστολογική εικόνα των όρχεων, η ύπαρξη δευτεροπαθούς υπογονι-

μότητας, η ηλικία του άνδρα και η μακροχρόνια παρουσία κίρσοκλήλης, η ηλικία της συζύγου καθώς και η παρουσία υψηλών επιπέδων FSH ορού ή μη αναστρέψιμων αιτίων υπογονιμότητας σε αυτήν (The Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association and The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2004). Καταληκτικά, διαπιστώνουμε ότι η κίρσοκλήλη εξακολουθεί να αποτελεί ένα από τα πλέον αμφιλεγόμενα και πολυσυζητημένα θέματα στον τομέα της ανδρικής υπογονιμότητας, κυρίως αναφορικά με το γιατί, το πότε και το σε ποιους άνδρες θα πρέπει να αποκαθίσταται χειρουργικά. Πολλοί ειδικοί υποστηρίζουν ότι η αποκατάσταση της κίρσοκλήλης πρέπει να εφαρμόζεται σε σχολαστικά επιλεγμένη υποομάδα υπογόνιμων ανδρών. Ωστόσο, δεν φαίνεται να υπάρχουν γενικά αποδεκτά κριτήρια για την επιλογή αυτών των ανδρών. Αλλωστε τα υπάρχοντα στοιχεία δείχνουν ότι η συζήτηση με το υπογόνιμο ζευγάρι με σκοπό την ενημέρωση και την ψυχολογική υποστήριξη του, καθώς και η βελτίωση της αναπαραγωγικής λειτουργίας της συζύγου μπορεί να έχουν εξίσου καλά αποτελέσματα με τη διόρθωση της κίρσοκλήλης (Nieschlag et al., 1998). Με δεδομένη εξάλλου τη μεγάλη ανάπτυξη της ICSI τα τελευταία χρόνια, οι σύγχρονες ερευνητικές προσπάθειες πρέπει να στραφούν στη σύγκριση της διόρθωσης της κίρσοκλήλης με τη διενέργεια ICSI, λαμβάνοντας υπ' όψιν την αποτελεσματικότητα των μεθόδων, τη σχέση κόστους - οφέλους, αλλά και τις επιθυμίες του ζευγαριού.

New aspects of the role of varicocele in male infertility

**Persephoni – Dimitra Kantartzi, Dimitrios G. Goulis
Ioannis Papadimas**

Unit of Reproductive Endocrinology, First Department of Obstetrics and Gynecology, Aristotle University of Thessaloniki

Correspondence: D. G. Goulis, 1st Dept of Obstetrics & Gynecology Clinic, «Papageorgiou Hospital», Aristotle University of Thessaloniki
Periferiaki Str., Nea Eukarpia,
56403 Thessaloniki
Tel.: +30 2310-991.520,
Fax: +30 2310-991.510,
E-mail: dimitrios.goulis@otenet.gr

Summary

Varicocele is a very common finding among infertile men and one of the most controversial issues in the field of Andrology. The aim of the present study was to analyze the epidemiological, clinical, hormonal findings and sperm parameters in men with varicocele and to evaluate the changes in sperm parameters after varicocelectomy. We accessed medical records of 925 men that were examined in the outpatient infertility clinic between 1991 - 2005; 429 of them having either a clinical varicocele or a surgically repaired varicocele were included in the study. In 64% of men varicocele was the only cause of infertility, whereas in 36% other additional causes were found. Statistically significant differences were found between men with varicocele only and those with INOA plus varicocele, regarding testicular volume, sperm parameters and FSH levels. In addition, subgroup analysis in men with varicocele only revealed that Sperm Index was the only parameter that showed statistically significant elevation after varicocelectomy. In conclusion, surgical repair does not seem to be generally effective, thus it should be applied only in a meticulously selected group of infertile men.

Key words: varicocele, male infertility, varicocelectomy, varicocele repair

Βιβλιογραφία

- Baker, H.W. and Kovacs, G.T. (1985) Spontaneous improvement in semen quality: regression towards the mean. *Int. J. Androl.* 8, 421-426.
- Baker, H.W. (1994) Male infertility. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 23, 783-793.
- Breznik, R., Vlausavlievic, V. and Borko, E. (1993) Treatment of varicocele and male fertility. *Arch. Androl.* 30, 157-160.
- Evers, J.L. and Collins, J.A. (2003) Assessment of efficacy of varicocele repair for male subfertility: a systematic review. *Lancet*, 361, 1849-1852.
- Grasso, M., Lania, C., Castelli, M. et al. (2000) Low grade left varicocele in patients over 30 years old: the effect of spermatic vein ligation. *B.J.U. Int.* 85, 305-307.
- Krause, W., Mueller, H.-H., Schaefer, H. and Weidner, W. (2002) Does treatment of varicocele improve male fertility? Results of the "Deutsche Varikozelenstudie", a multicentre study of 14 collaborating centres. *Andrologia*, 34, 164-171.
- Loutradi, K.E., Tarlatzis, B.C., Goulis, D.G. et al. (2006) The effects of sperm quality on embryo development after intracytoplasmic sperm injection. *J. Assist. Reprod. Genet.* 23, 69-74.
- Madgar, I., Weissenberg, R., Lunenfeld, B. et al. (1995) Controlled trial of high spermatic vein ligation for varicocele in infertile men. *Fertil. Steril.* 63, 120-124.

- Nieschlag, E. (1997) Classification of andrological disorders. In: Nieschlag, E. and Behre, H.M. (eds) *Andrology*. Spriger-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, pp. 79-83.
- Nieschlag, E., Hertle, L., Fishedick, A. and Behre, H.M. (1995) Treatment of varicocele: counselling as effective as occlusion of the vena spermatica. *Hum. Reprod.* 10, 347-353.
- Nieschlag, E., Hertle, L., Fishedick, A. et al. (1998) Update on treatment of varicocele: counselling as effective as occlusion of the vena spermatica. *Hum. Reprod.* 13, 2147-2150.
- Nilson, S., Edvinsson, A. and Nilson, B. (1979) Improvement of semen and pregnancy rate after ligation and division of the internal spermatic vein: fact or fiction? *Br. J. Urol.* 51, 591-596.
- Papadimas, J. and Mantalenakis, S. (1983) Hormonal profile in infertile men. *Arch. Androl.* 11, 73-80.
- Pasqualotto, F.F., Lucon, A.M., De Goes, P.M. et al. (2005) Semen profile, testicular volume and hormonal levels in infertile patients with varicoceles compared with fertile men with and without varicoceles. *Fertil. Steril.* 83, 74-77.
- Pasqualotto, F.F., Sobreiro, B.P., Hallak, J. et al. (2006) Induction of spermatogenesis in azoospermic men after varicocelectomy repair: an update. *Fertil. Steril.* 85, 635-639.
- Pryor, J. L. and Howards, S. S. (1987) Varicocele. *Urol. Clin. North Am.* 14, 499.
- Redmon, J.B., Carey, P. and Pryor, J.L. (2002) Varicocele- the most common cause of male factor infertility? *Hum. Reprod. Update*, 8, 53-58.
- Schlegel, P.N. and Kaufmann, J. (2004) Role of varicocelectomy in men with nonobstructive azoospermia. *Fertil. Steril.* 81, 1585- 1588.
- Schlesinger, M.H., Wilets, I.F. and Nagler, H.M. (1994) Treatment outcome after varicocelectomy. A critical analysis. *Urol. Clin. North Am.* 21, 517-529.
- Speroff, L., Glass, R.H. and Kase, N.G. (1999) Infertility. In: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility* (6th Ed). Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore USA, pp. 201-246.
- The Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association and The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2004). Report on varicocele and infertility. *Fertil. Steril.* 82 (suppl. 1), S142-145.
- Tulloch, W.S. (1952) A consideration of sterility factors in the light of subsequent pregnancies. *Edinburgh Med. J.* 59, 29-34.
- Unal, D., Yeni, E., Verit, A. and Karatas, O.F. (2001) Clomiphene citrate versus varicocelectomy in treatment of subclinical varicocele: a prospective randomized study. *Int. J. Urol.* 8, 227-230.
- Van Steirteghem, A.C., Nagy, Z., Joris, H. et al. (1993) High fertilization and implantation rates after intracytoplasmic sperm injection. *Hum. Reprod.* 8, 1061-1066.
- World Health Organization (1999). WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. Cambridge University Press, Cambridge.
- Yamamoto, M., Hibi, H., Hirata, Y. et al. (1996) Effect of varicocelectomy on sperm parameters and pregnancy rate in patients with subclinical varicocele: a randomized prospective controlled study. *J. Urol.* 155, 1636-1638.
- Μπύλλα, Ε., Παππά, Α., Νικοπούλου, Σ. και συν. (2004) Πρόγνωση στην ανταπόκριση της θεραπείας με κισσική ταμοξιφαίνη και ενδεκανοϊκή τεστοστερόνη με κριτήριο την ανασταλίνη-β ορού. *Ανήρ* 3, 148-149.
- Παπαδήμας, Ι. και Μανταλενάκης, Σ. (1993) *Ενδοκρινολογία Αναπαραγωγής στον άνδρα*. University Studio Press, Θεσσαλονίκη.