

Review Article

Prevalence, etiology, testicular function and clinic outcome before and after varicocele: A systematic review

Maryam Mirchenari (M.Sc), M.Sc in Physiology, Department of Reproductive Biotechnology, Reproductive Biomedicine Research Center, Royan Institute for Biotechnology, ACECR, Isfahan, Iran. ORCID ID: 0000-0001-6349-4683

Behzad Abbasi (M.D Student), Medicine Faculty, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran. ORCID ID: 0000-0002-7175-9984

***Marziyeh Tavalae (Ph.D)**, **Corresponding Author**, Assistant Professor, Department of Reproductive Biotechnology, Reproductive Biomedicine Research Center, Royan Institute for Biotechnology, ACECR, Isfahan, Iran. E-mail: tavalae.m@royaninstitute.org ORCID ID: 0000-0001-9954-964X

Leila Azadi (M.Sc), M.Sc in Physiology, Department of Reproductive Biotechnology, Reproductive Biomedicine Research Center, Royan Institute for Biotechnology, ACECR, Isfahan, Iran. ORCID ID: 0000-0001-8502-6362

Mohammad-Hossein Nasr- Esfahani (Ph.D), Professor, Department of Reproductive Biotechnology, Reproductive Biomedicine Research Center, Royan Institute for Biotechnology, ACECR, Isfahan, Iran. Isfahan Fertility and Infertility Center, Isfahan, Iran. ORCID ID: 0000-0003-1983-3435

Abstract

Varicocele is a deficiency of the testicular veins which is recognized by elongation and tortuosity of the pampiniform or cremasteric venous plexus and can lead to impaired spermatogenesis. Varicocele intensity is associated with the reduction of male fertility potential. This review article discusses the effects of varicocele on spermatogenesis process and fertility potential, etiology of varicocele, therapeutic approaches, and the result of treatment. All the published papers from 1975 to 2018 from databases bank such as Science Direct, Google Scholar, Scopus, and PubMed with keywords; infertility, varicocele, varicolectomy, spermatogenesis, clinical outcome were collected and within these papers, only 74 papers were included for this study. Increased of testicular temperature, backflow of toxic metabolites from the kidney or adrenal glands, hypoxia, hormonal disturbances and oxidative stress are the most prevalent pathogenic cause of varicocele that they can alter testis and sperm functions. Several studies show that varicolectomy can improve sperm parameters, chromatin statue and fertility potential in infertile men with varicocele. Possibly, treatment of varicocele before assisted reproduction technologies could increase the chance of spontaneous pregnancy in these infertile men.

Keywords: Testis, Infertility, Varicocele, Varicolectomy, Spermatogenesis

Received 19 Aug 2018

Revised 8 Jan 2019

Accepted 9 Jan 2019

Cite this article as: Maryam Mirchenari, Behzad Abbasi, Marziyeh Tavalae, Leila Azadi, Mohammad-Hossein Nasr- Esfahani. [Prevalence, etiology, testicular function and clinic outcome before and after varicolectomy: A systematic review]. J Gorgan Univ Med Sci. 2019 Autumn; 21(3): 1-12. [Article in Persian]

شیوع، علل، درمان و عملکرد بیضه قبل و بعد از درمان واریکوسل: مطالعه مروری نظام‌مند

مریم میرچناری، کارشناس ارشد فیزیولوژی، پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست فناوری جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات پزشکی تولید مثل، گروه زیست فناوری تولید مثل، اصفهان، ایران.

ORCID ID: 0000-0001-6349-4683

ORCID ID: 0000-0002-7175-9984

بهزاد عباسی، دانشجوی رشته پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

* دکتر مرصیه تولائی، استادیار، پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست فناوری جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات پزشکی تولید مثل، گروه زیست فناوری تولید مثل، اصفهان، ایران.

ORCID ID: 0000-0001-9954-964X

ORCID ID: 0000-0001-8502-6362

لیلا آزادی، کارشناس ارشد فیزیولوژی، پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست فناوری جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات پزشکی تولید مثل، گروه زیست فناوری تولید مثل، اصفهان، ایران.

ORCID ID: 0000-0003-1983-3435

دکتر محمد حسین نصر اصفهانی، استاد، پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست فناوری جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات پزشکی تولید مثل، گروه زیست فناوری تولید مثل، اصفهان، ایران.

ORCID ID: 0000-0003-1983-3435

مرکز باروری و ناباروری اصفهان، اصفهان، ایران.

چکیده

واریکوسل، اختلال در وریدهای بیضه است که با اتساع و پیچش عروق شبکه پامپینی فرم یا شبکه وریدی کرماتریک شناخته می‌شود و می‌تواند موجب اختلال در اسپرماتوژنز گردد. شدت واریکوسل با کاهش پتانسیل باروری مردان مرتبط است. این مقاله مروری مکانیسم‌های اثر واریکوسل بر فرآیند اسپرماتوژنز و پتانسیل باروری، اتیولوژی واریکوسل، رویکردهای درمانی و نتایج آنها را مورد بحث قرار می‌دهد. کلیه مطالعات چاپ شده از سال ۱۹۷۹ تا ۲۰۱۸ از بانک‌های اطلاعاتی *Scopus*، *Google Scholar*، *Science Direct* و *Pubmed* بر اساس کلیدواژه‌های ناباروری، واریکوسل، واریکوسلکتومی، اسپرماتوژنز، و نتایج کلینیکی استخراج شد و از این مقاله‌ها، در مجموع ۷۴ مقاله وارد مطالعه گردید. افزایش دمای بیضه، بازگشت متابولیت‌های سمی از کلیه یا غدد فوق کلیه (آدرنال)، هیپوکسی، اختلال هورمونی و تنش اکسایشی (*Oxidative stress*) از شایع‌ترین علل پاتوژنز واریکوسل است که می‌تواند باعث تغییر عملکرد طبیعی بیضه و اسپرم شود. چندین مطالعه نشان داده‌اند که انجام واریکوسلکتومی می‌تواند باعث بهبود پارامترهای اسپرم، وضعیت کروماتین، و توانایی باروری در افراد نابارور مبتلا به واریکوسل شود. احتمالاً درمان واریکوسل قبل از استفاده از روش‌های کمک باروری، می‌تواند باعث افزایش شانس حاملگی طبیعی در این افراد نابارور گردد.

کلید واژه‌ها: بیضه، ناباروری، واریکوسل، واریکوسلکتومی، اسپرماتوژنز

* نویسنده مسؤل: دکتر مرصیه تولائی، پست الکترونیکی tavalaee.m@royaninstitute.org

نشانی: اصفهان، پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست فناوری جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات پزشکی تولید مثل، گروه زیست فناوری تولید مثل، تلفن: ۰۲۱-۹۵۰۱۵۶۸۲

وصول مقاله: ۱۳۹۷/۰۵/۲۸، اصلاح نهایی: ۱۳۹۷/۱۰/۱۸، پذیرش مقاله: ۱۳۹۷/۱۰/۱۹

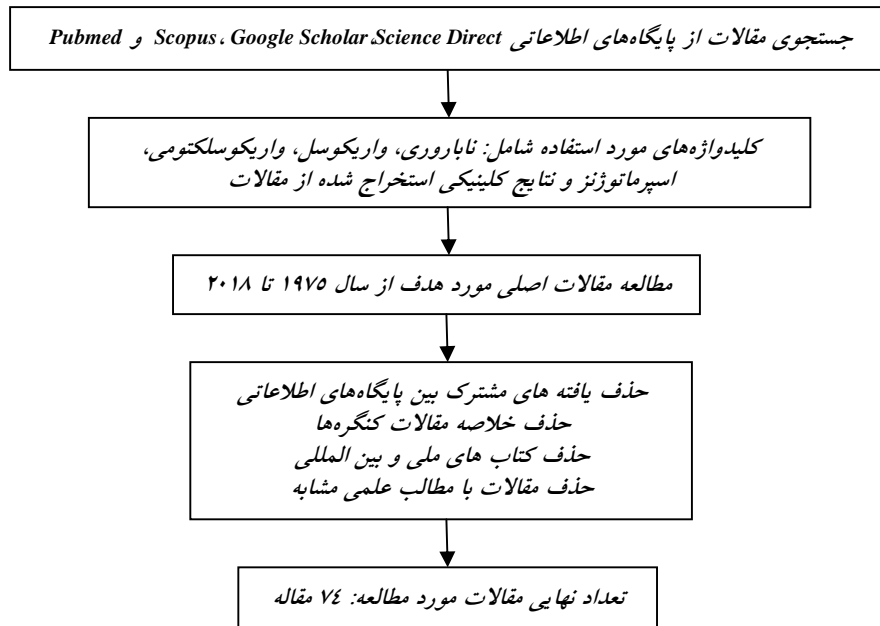
مقدمه

با ناباروری اولیه و در حدود ۸۱-۶۹ درصد از مردان با ناباروری ثانویه، مبتلا به واریکوسل هستند. در بین مردان مبتلا به واریکوسل، ۱۱/۷ درصد از پارامترهای اسپرم طبیعی برخوردار بوده و ۲۵/۴ درصد، دارای پارامترهای اسپرم غیرطبیعی هستند (۴). تاکنون بررسی‌های بسیاری در زمینه علل ایجاد واریکوسل و اثرات آن بر توانایی باروری صورت گرفته است. مقاله حاضر به بررسی مکانیسم‌ها و عوامل پاتولوژیک درگیر در ایجاد این بیماری و روش‌های درمانی آن می‌پردازد.

روش بررسی

مطالعه حاضر یک مطالعه مروری نظام مند است که تمام مراحل تحقیق اعم از جستجو، انتخاب مطالعات و ارزیابی کیفی در مورد آن صورت گرفته است. جمع‌آوری مقالات از بانک‌های اطلاعاتی *Scopus*، *Google Scholar*، *Science Direct* و *PubMed* بر اساس کلیدواژه‌های ناباروری، واریکوسل، واریکوسلکتومی، اسپرماتوژنز

واریکوسل (*Varicocele*) با اتساع و پیچش غیرطبیعی وریدهای شبکه پامپینی فرم (*Pampiniform*) درون کیسه بیضه (اسکروتوم)، عمدتاً با افزایش دمای بیضه همراه است و به عنوان یکی از عوامل اصلی ناباروری در مردان شناخته می‌شود. شیوع آن حدود ۱۵ درصد در کل جمعیت مردان و حدود ۴۰ درصد در بین مردان نابارور گزارش شده است. همچنین شیوع واریکوسل در نوجوانان، حدود ۱۵ تا ۱۶ درصد تخمین زده شده است (۱). مطالعات مختلف بیان کرده‌اند که با افزایش سن، احتمال ایجاد واریکوسل افزایش می‌یابد. به طوری که به ازای هر ده سال از حیات فرد، ۱۰ درصد بر این احتمال افزوده خواهد شد و علت آن تغییرات هورمونی و اختلال در عملکرد صحیح درجه‌های وریدی بیضه دانسته شده است (۲ و ۳). بر اساس گزارشات، ۵ تا ۱۰ درصد مردان مبتلا به واریکوسل دچار آزواسپرمی هستند. در حدود ۴۰-۳۵ درصد مردان



شکل ۱: نحوه انتخاب مقالات

یکی از عوامل مهم دخیل در ایجاد واریکوسل باشد. در صورت وجود نقص در دریچه‌های وریدی، وضعیت ایستاده مردان ممکن است؛ باعث افزایش فشار در LTV و در نتیجه اتساع وریدی شود. به طوری که فقدان دریچه‌های ورید بیضه‌ای چپ در سطح لگنی و کمبری به ترتیب در ۳۳ درصد و ۳۷ درصد از بیماران گزارش شده است. دلیل سوم: انقباضات عروقی ایجاد شده در LTV به واسطه ترشح کاتکول آمین‌ها از غده آدرنال چپ و انتقال آن از طریق ورید آدرنال چپ به ورید کلیوی و سپس به LTV را می‌توان به عنوان عاملی دیگر در ایجاد واریکوسل سمت چپ معرفی کرد (۶). انقباضات LTV ممکن است فشار LTV را افزایش داده و باعث پیدایش جریان خون بازگشتی در LTV شود؛ ولی از آنجا که انقباضات LTV در ونوگرافی نشان داده نشده است؛ لذا این مسأله به عنوان یک فرضیه باقی می‌ماند. در موارد معدودی، فشرده شدن ورید کلیوی چپ بین شریان مزاتریک قدامی و آئورت شکمی (پدیده فندق شکن Nutcracker phenomenon) فشار داخل وریدی را در این ورید و LTV افزایش داده و منجر به اتساع LTV و ایجاد واریکوسل می‌شود. نهایتاً در موارد نادر، تومورهای کلیوی و خلف صفاقی یا رتروپریتونال (Retroperitoneal)، با اعمال فشار بر LTV و یا ورید کلیوی، منجر به پیشرفت واریکوسل می‌شوند. نتیجه گیری کلی آن است که اگرچه عدم حضور و یا نقص در دریچه‌های ورید اسپرماتیک از علل اصلی ایجاد واریکوسل است؛ اما جریان برگشتی از ورید کلیوی چپ به سمت ورید اسپرماتیک ناشی از پدیده فندق شکن نیز می‌تواند در پیشرفت پاتولوژی واریکوسل موثر باشد (۵).

و نتایج کلینیکی صورت گرفت. علت استفاده این کلید واژه‌ها براساس اهداف مقاله مروری حاضر بود که ناباروران از نوع «واریکوسل» هستند. با توجه به این که اثر اصلی این نوع ناباروری، بر روند اسپرماتوژنز است؛ لذا از کلید واژه‌های فوق استفاده شد. به علاوه جراحی واریکوسلکتومی که از مهم‌ترین راهکارهای درمانی برای مردان نابارور با واریکوسل محسوب می‌شود نیز به هدف ارایه «نتایج کلینیکی» استفاده گردید. یافته‌های مشترک بین پایگاه‌های اطلاعاتی، یافته‌های غیر از مقاله (کنفرانس، نظر سنجی و فصول کتاب)، همچنین یافته‌های غیر زبان انگلیسی و موارد غیر مرتبط با موضوع، در مطالعه وارد نشدند. در مرحله ارزیابی کیفی نیز برخی مقالات مروری تکراری و یا با کیفیت نامناسب در مطالعه وارد نشدند. در نهایت ۷۴ مقاله مرتبط در فاصله سال‌های ۱۹۷۵ تا ۲۰۱۸ انتخاب و وارد مطالعه شدند (شکل یک).

اینولوژی واریکوسل

شیوع واریکوسل در بیضه سمت چپ ۹۳-۷۸ درصد و در بیضه سمت راست حدود ۱۵ درصد است. برای توجیه علت افزایش بروز بالای واریکوسل یک طرفه در سمت چپ سه دلیل پیشنهاد شده است. دلیل اول: در حالت ایستاده، ورید بیضه‌ای چپ (left testicular vein: LTV) به صورت عمودی (با زاویه قائمه) به ورید کلیوی چپ وارد می‌شود و در مقابل، ورید بیضه‌ای راست به شکل مماس به بزرگ سیاهرگ زیرین می‌ریزد. این مسأله موجب آشفته‌گی کمتر جریان و فشار برگشتی کمتر در ورید بیضه‌ای راست و در نتیجه منجر به کاهش اتساع وریدی در طناب اسپرماتیک راست می‌شود (۵). دلیل دوم: فقدان یا نقص دریچه‌های وریدی (لانه کبوتری) مناسب در وریدهای اسپرماتیک داخلی ممکن است

(Adrenalectomy) چپ در موش صحرایی که تحت القای واریکوسل قرار گرفته بود؛ قادر به مهار تغییرات فیزیولوژیک مرتبط با پیشرفت واریکوسل در بیضه نیست و اثری بر افزایش درجه حرارت بیضه، کاهش باروری، کاهش تحرک اسپرم اپیدیدیمی و کاهش وزن بیضه ندارد (۱۷).

تنوری کاهش اکسیژن بیضه و هیپوکسی (Hypoxia): هیپوکسی شرایطی است که در آن کل بدن یا بخشی از آن با کمبود اکسیژن کافی مواجه می‌شود. از آنجا که واریکوسل عارضه‌ای عروقی است؛ افزایش فشار هیدرواستاتیک وریدی باعث ایجاد اختلال در جریان خون شریانی و در نهایت منجر به هیپوکسی می‌گردد. هیپوکسی بیضه با کاهش پارامترهای اسپرم و سطح تستوسترون پلازما، بر عملکرد تولیدمثل اثر می‌گذارد. اتساع عروق خونی که به دنبال هیپوکسی ایجاد می‌شود؛ با شروع تکثیر سلول‌های عروقی همراه است (۱۸). مطالعات انجام شده در مدل آزمایشی موش صحرایی نشان می‌دهد که بیان فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (Vascular endothelial growth factor: VEGF) با شکل‌گیری عروق خونی در بیضه‌های با واریکوسل القایی مرتبط است (۱۹). نتایج مطالعات نشان داده‌اند که کاهش جریان خون شریان و اختلال در متابولیسم انرژی در بیضه‌های با واریکوسل القاء شده، عوامل مهمی در پاتوفیزیولوژی واریکوسل بوده و واریکوسل القایی سمت چپ می‌تواند منجر به هیپوکسی بیضه‌ای دو طرفه و افزایش مرگ سلول‌های زایا شود (۲۰ و ۲۱).

تنوری نارسایی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد: از مهم‌ترین هورمون‌های تنظیم‌کننده تولیدمثل در انسان گنادوتروپین‌ها، شامل هورمون لوتئینی‌کننده (LH: Luteinizing hormone) و هورمون تحریک‌کننده فولیکول (FSH: Follicle stimulating hormone) هستند. این هورمون‌ها توسط سلول‌های گنادوتروپ در هیپوفیز پیشین تولید و از طریق جریان خون به گنادها می‌رسند. این هورمون‌ها با کنترل تولید هورمون‌های استروئیدی مانند هورمون تستوسترون، باعث تنظیم روند اسپرماتوژنز در بیضه‌ها می‌شوند. ترشح هورمون‌های گنادوتروپین، توسط هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GnRH: Gonadotropin releasing hormone) مترشح از هیپوتالاموس تنظیم می‌گردند (۲۲). شواهد حاکی از آن است که بخشی از پاتوفیزیولوژی واریکوسل به علت اختلال در عملکرد محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد است که در سطح سلول‌های لایدیگ رخ می‌دهد و می‌تواند منجر به ایجاد اختلال هورمونی شود. بیوپسی بیضه در بیماران مبتلا به واریکوسل نشان‌دهنده کاهش در قطر لوله‌های منی‌ساز و تعداد سلول‌های لایدیگ است. عملکرد اصلی سلول‌های لایدیگ، ترشح تستوسترون است و سطح آن به تعداد و عملکرد این سلول‌ها بستگی

پاتوفیزیولوژی واریکوسل

تاکنون چندین تئوری برای شناخت مکانیسم‌های دخیل در پاتوفیزیولوژی واریکوسل پیشنهاد شده است که در زیر شرح داده شده است.

تئوری افزایش دمای بیضه: به‌طور کلی، سلول‌هایی با فعالیت میتوزی بالا مانند سلول‌های سرطانی و سلول‌های جنسی، نسبت به سلول‌های سوماتیک به تغییرات دمایی حساس‌ترند. احتمالاً واریکوسل به‌علت بازگشت خون در اثر نقص در دریچه‌های وریدهای اسپرماتیک می‌تواند باعث افزایشی در حدود ۲/۶ درجه سانتی‌گراد در دمای اسکروتوم و در نتیجه تغییر در کارایی سیستم تبادل دما در بیضه شود (۷). به دنبال افزایش دمای بیضه، روند تولید و تمایز اسپرم در بیضه دچار نقص می‌گردد و منجر به کاهش کیفیت پارامترهای اسپرم می‌شود. به علاوه در سطح مولکولی، افزایش دمای بیضه منجر به تغییر بیان تنظیم‌کننده‌های سیکل سلولی، بیان ژن‌های آپوپتوز مانند P53، پروتئین‌های شوک حرارتی، بیان ژن‌های اسپرماتوژنز مرتبط با دما و تغییر فعالیت برخی آنزیم‌های عملکردی در اسپرم، از جمله آنزیم آکروزین می‌شود. همچنین افزایش دمای داخلی اسکروتوم موجب کاهش سنتز تستوسترون توسط سلول‌های لایدیگ و کاهش عملکرد ترشحی سلول‌های سرتولی می‌شود (۸-۱۱). Rajfer و همکاران نشان دادند کاهش مقادیر درون بیضه‌ای تستوسترون به دنبال القای واریکوسل در موش صحرایی، منجر به اختلال در عملکرد آنزیم ۱۷، ۲۰-دسمولاز بیضه‌ای (آنزیم شرکت‌کننده در سنتز تستوسترون) می‌شود (۱۲). به‌طور مشابه القای واریکوسل چپ در موش صحرایی و خرگوش موجب افزایشی مشخص در دمای بیضه و عمل جراحی واریکوسلکتومی موجب کاهش آن می‌شود. همچنین در مان واریکوسل مردان نابارور با کاهش دمای اسکروتال همراه است (۱۳ و ۱۴).

تئوری جریان برگشت‌پذیر متابولیت‌های کلیه یا فوق کلیه (آدرنال) به ورید اسپرماتیک چپ: با توجه به این که خون ورید بیضه‌ای و فوق کلیه چپ به ورید کلیوی چپ تخلیه می‌شود؛ احتمال برگشت مواد متابولیک از کلیه و یا غدد فوق کلیه به ورید بیضه‌ای در مردان مبتلا به واریکوسل بیشتر است. گزارشات حاکی از آن است که افزایش جریان کاتکول آمین‌های غده آدرنال به سمت بیضه از طریق وریدهای بیضه‌ای، می‌تواند باعث ایجاد اختلال در فرآیند اسپرماتوژنز شود (۱۵). همچنین جریان بازگشتی خون ورید کلیوی به ورید اسپرماتیک منجر به افزایش غلظت پروستاگلاندین E و F در خون ورید اسپرماتیک این افراد شود که ممکن است با مکانیسم‌های مختلف منجر به آسیب به اسپرماتوژنز شود (۱۶). نتیجه یک مطالعه متناقض نشان داد که آدرنالکتومی

دارد. با افزایش دمای اسکروتال در افراد مبتلا به واریکوسل، فعالیت آنزیم هایی مانند ۱۷-هیدروکسیلاز که در سنتز تستوسترون شرکت می کنند؛ کاهش یافته و همچنین با افزایش تنش اکسایشی (Oxidative stress) و اثر بر میتو کندری سلول های لایدیگ، بیان و عملکرد پروتئین StAR (Steroidogenic acute regulatory) به عنوان پروتئین سنتز کننده در فرآیند استروئیدوژنز، کاهش یافته و تولید تستوسترون توسط سلول های لایدیگ کم شده (۲۳ و ۲۴) و این کاهش سبب تغییر در میزان تولید GnRH می شود (۲۵). عمل واریکوسلکتومی می تواند منجر به بازگشت و افزایش سطح تستوسترون به میزان اولیه شود (۲۴ و ۲۶).

تئوری تجمع کادمیوم: کادمیوم یک فلزی سمی و القاء کننده آپوپتوز است که در ناباروری نقش دارد. سطح کادمیوم در دیواره وریدهای اسپرماتیک، نمونه های بیوپسی بافت بیضه و مایع منی مردان نابارور مبتلا به واریکوسل در مقایسه با افراد بارور سالم افزایش یافته و احتمالاً می تواند با افزایش فشار هیدرواستاتیک و ایجاد هیپوکسی منجر به افزایش نفوذپذیری سد خونی بیضه ای و عبور از آن شود. از آنجا که کادمیوم یکی از سموم اصلی موجود در سیگار است؛ افزایش آن در مردان مبتلا به واریکوسل، با وضعیت سیگار کشیدن ارتباط دارد. کادمیوم باعث افزایش غیرمستقیم تولید رادیکال هیدروکسیل (OH)، آنیون سوپراکسید (-O₂)، پراکسید هیدروژن (H₂O₂) و اکسید نیتریک (NO) شده و غلظت عنصر روی را کاهش می دهد (۲۹-۲۷). همچنین اثر مستقیم آن افزایش سطح پراکسیداسیون لیپید است که احتمالاً از طریق کاهش سطح گلوکوتایون رخ می دهد. نتایج نشان می دهد که کادمیوم اضافی موجود در نمونه مایع منی افراد مبتلا به واریکوسل با ایجاد یک الگوی استرسی باعث تخلیه ذخایر اکتین از سیتواسکلت اسپرم و ایجاد ناهنجاری های مورفولوژیک در سر اسپرم می شود (۳۰). همچنین در بیوپسی بیضه افراد مبتلا به واریکوسل یک ارتباط مثبت بین غلظت کادمیوم و سلول های آپوپتوتیک در لوله های منی ساز نشان داده شده است (۲۸). به طور کلی کادمیوم به عنوان عاملی در ایجاد الیگوزواسپرمی، تولید اسپرم های دارای نقص های مورفولوژیک و اختلال در توانایی انجام واکنش آکروزومی شناخته می شود.

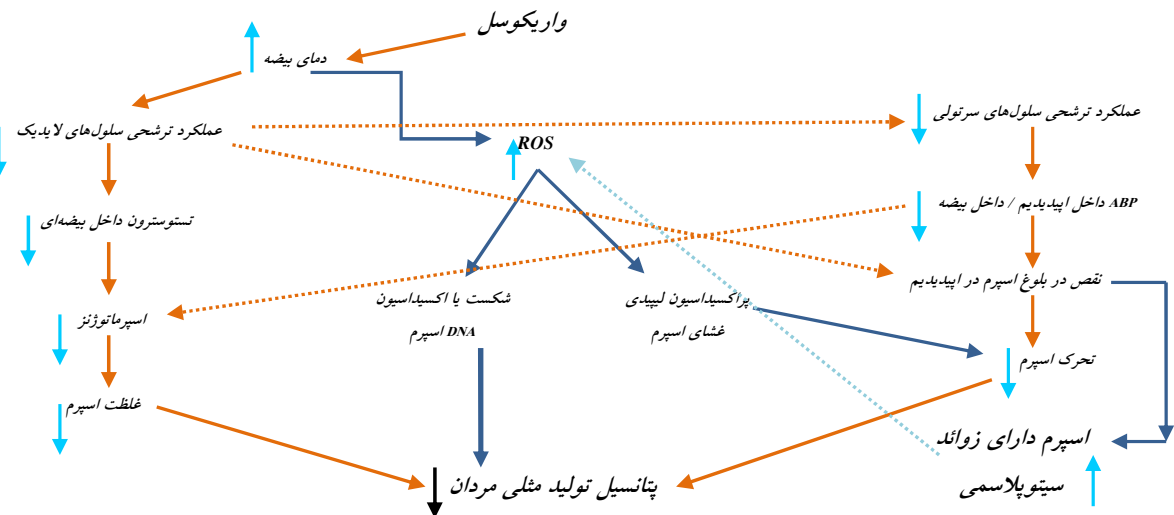
اثر واریکوسل چپ بر بیضه مقابل

با استفاده از مدل های حیوانی نشان داده شده است که واریکوسل یک طرفه دارای آثاری مخرب بر جریان خون، دما، و هیستولوژی هر دو بیضه است (۳۱ و ۳۲). برای توضیح اثر مخرب واریکوسل چپ بر بیضه طرف مقابل، نظریه های مختلفی وجود دارد. یکی از آنها نظریه رد شده ای است که مربوط به وجود آناستوموز مابین سیستم وریدی بیضه راست و چپ و اجازه انتقال

مواد مضر به بیضه راست است. دو تئوری رایج دیگر هم وجود دارد که شامل اتساع وریدهای بیضه راست بعد از القای واریکوسل چپ و دیگری نقش سیستم عصبی سمپاتیک است (۳۴-۳۲). القای واریکوسل چپ در موش صحرایی، منجر به ایجاد واریکوسل ثانویه سمت راست در ۶۰ درصد این حیوانات می شود (۳۳). همچنین القای واریکوسل یک طرفه موجب افزایش معنی داری در شاخص های بیوشیمیایی هیپوکسی در هر دو بیضه می شود و سیستم عصبی سمپاتیک به عنوان مکانیسم کنترلی در بیضه تحت استرس فعال می شود. سمپاتکتومی شیمیایی، برای مثال درمان با OH-۶ دوپامین و هیدروپوراماید، از آسیب بیضه جلوگیری می کند و در پی آن سطح شاخص های بیوشیمیایی، مشابه با موش های گروه کنترل می شود (۳۴).

اثر واریکوسل بر عملکرد اسپرم

به نظر می رسد آسیب های ناشی از تنش اکسایشی یکی از مکانیسم های اصلی ایجاد کننده اثرات مخرب واریکوسل بر اسپرم است که با عملکرد غیرطبیعی اسپرم و ناباروری که اغلب در این بیماران دیده می شود؛ مرتبط است (۳۵). بر این اساس، نتیجه یک مطالعه نشان می دهد که بیماران نابارور مبتلا به واریکوسل، دارای سطح بالایی از اینترلوکین ۶ و گونه های فعال اکسیژن و نیز کاهش سطح کلی ظرفیت آنتی اکسیدانی هستند که نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی ناباروری این افراد دارد. همچنین، سطح مالون دی آلدئید اسپرم به عنوان یک شاخص تنش اکسایشی در مردان نابارور مبتلا به واریکوسل به طور معنی داری در مقایسه با مردان بارور سالم بالاتر است (۳۶). همچنین براساس نتایج مطالعات، اسپرم مردان نابارور مبتلا به واریکوسل دارای سطح بالایی از آسیب DNA است (۴۰-۳۷). احتمالاً واریکوسل از طریق افزایش تنش اکسایشی باعث ایجاد آسیب در DNA اسپرم می شود (۳۵). به علاوه، واریکوسل می تواند با اثر بر روند اسپرماتوژنز، باعث کاهش کیفیت پارامترهای اسپرم به ویژه تعداد، تحرک، و مورفولوژی شود که می تواند ناباروری را در پی داشته باشد (شکل ۲) (۴۴-۴۱). از سویی دیگر، واریکوسل می تواند با اثر گذاری بر سلول های سرتولی باعث واکنش شدن و آزاد شدن اسپرم ها پیش از بلوغ کامل شود که منجر به افزایش اسپرم های نابالغ در مایع انزالی شده و باعث کاهش کیفیت نمونه مایع منی فرد مبتلا به واریکوسل می گردد. از دلایل اصلی کاهش تحرک اسپرم در افراد نابارور مبتلا به واریکوسل، می توان به وجود آنتی بادی ضد اسپرم بر روی اسپرم و در پلاسمای مایع منی، افزایش گونه های فعال اکسیژن (ROS) در بیضه و مایع منی و عملکرد ضعیف میتوکندری اسپرم اشاره نمود (۴۵). هنوز چگونگی افزایش رهایش رادیکال های آزاد و القای تنش اکسایشی به دنبال ایجاد واریکوسل مورد سوال است. فرض بر این است که



شکل ۲: آیشار وقایع بیوشیمیایی و سلولی مسئول اعمال مخرب واریکوسل بر پتانسیل تولیدمثلی مردان واریکوسل با اثر بر روی عملکرد ترشحي سلول‌های لایدیگ، موجب کاهش چشمگیر میزان تستوسترون درون بیضه‌ای و اثر بر عملکرد ترشحي سلول‌های سرتولی می‌شود. کاهش تستوسترون و کاهش فعالیت پروتئین‌های متصل به آندروژن، اختلال در روند اسپرماتوزن را به همراه دارد. همچنین افزایش دما با تولید ROS منجر به افزایش پراکسیداسیون لیپیدی و آسیب DNA اسپرم شده و پارامترهای اسپرم را کاهش می‌دهد که نتیجه نهایی آن کاهش پتانسیل تولیدمثلی در افراد مبتلا به واریکوسل است (۱۳).
 ABP: پروتئین‌های متصل به آندروژن؛ ROS: گونه‌های فعال اکسیژن

عوامل ذکر شده، مانند کاهش محتوای آکروزین (ضروری برای نفوذ اسپرم به داخل تخمک)، تنش اکسایشی یا آسیب DNA اسپرم، نشان‌دهنده ارتباط میان فنوتیپ واریکوسل و کاهش قدرت باروری در مردان است (۱۳ و ۴۶).

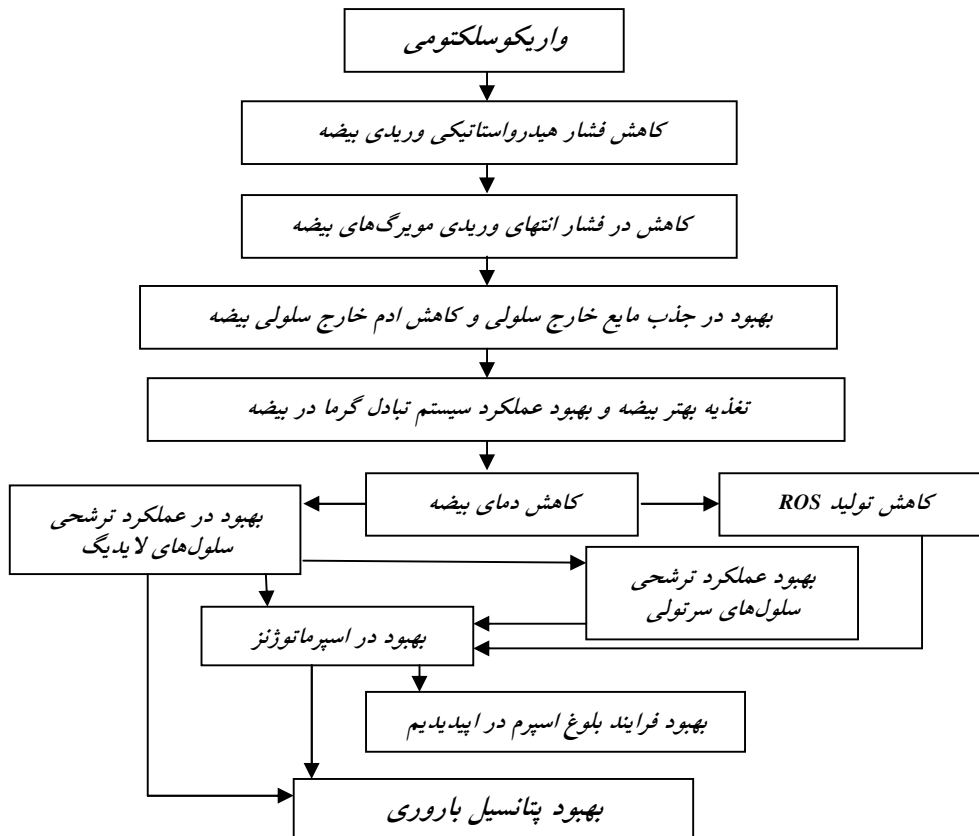
اسرار واریکوسل

برخی از مشاهدات در مورد واریکوسل، هنوز به طور کامل توضیح داده نشده‌اند. برای مثال، اثرات واریکوسل چپ بر بیضه هر دو طرف (اثرات دو طرفه ایجاد واریکوسل در بیضه چپ) به طور گسترده مورد بحث قرار گرفته است. با این حال احتمال وجود مکانیسم‌های بیشتری مطرح است. به علاوه، برخی از بیماران مبتلا به واریکوسل دارای یک، دو، و یا سه پارامتر غیرطبیعی در آنالیز اسپرم بوده و نابارورند. در حالی که تعداد زیادی از مردان مبتلا به واریکوسل، دارای پارامترهای اسپرم طبیعی هستند و باروری طبیعی دارند (۱۳). برای توضیح این مفهوم مبهم، Harrison و همکاران پیشنهاد دادند عوارض بیضه‌ای ایجاد شده توسط واریکوسل سمت چپ می‌تواند در اثر افزایش مایع خارج سلولی بیضه‌ای (ادم خارج سلولی بیضه) رخ دهد. بنابراین، در صورت وجود سیستم تخلیه لنفاوی بیضه‌ای کارآمد در مردان مبتلا به واریکوسل چپ، احتمالاً ادم خارج سلولی بیضه توسعه نیافته و در عملکرد بیضه اختلالی ایجاد نمی‌شود (۴۷). از سویی دیگر، می‌توان فرض کرد که ممکن است پتانسیل باروری بعضی از مردان مبتلا به واریکوسل که بچه دار شده‌اند؛ موقتی بوده و ممکن است در سنین بالاتر نابارور شده و از این موضوع نیز آگاه نباشند. همچنین ممکن است در بعضی از

قرار گرفتن در معرض حرارت، هیپوکسی، و بازگشت متابولیت‌های سمی کلیوی و غده فوق کلیه، باعث تولید ROS می‌شوند. تنش حرارتی منجر به افزایش تولید ROS در میتوکندری، غشای پلاسمایی، سیتوپلاسم، و پراکسی زوم اسپرم می‌شود؛ به خصوص که اسپرماتوگونی نوع B، اسپرماتوسیت پآکی تن (Pachyten) و اسپرماتوسیت اولیه، در مقابل تنش حرارتی بسیار آسیب پذیر هستند (۳۵ و ۳۶).

اثر واریکوسل بر قدرت باروری

واریکوسل یک طرفه بر عملکرد ترشحي سلول‌های لایدیگ هر دو بیضه اثر گذاشته و موجب کاهش چشمگیر میزان تستوسترون درون بیضه‌ای و در نهایت تغییر در عملکرد ترشحي سلول‌های سرتولی می‌شود. کاهش محتوای تستوسترون درون بیضه‌ای و فعالیت پروتئین‌های متصل به آندروژن (Androgen-binding Protein) (نشانگر عملکرد ترشحي سلول‌های سرتولی)، علاوه بر ایجاد اختلال در اسپرماتوزن، منجر به نقص‌های دیگری می‌شود. برای مثال، فرآیند بلوغ اسپرم نیز در اپیدیدیم تحت تاثیر قرار می‌گیرد. چرا که منبع اصلی تستوسترون درون اپیدیدیم، تستوسترون بیضه است که مستقیماً از بیضه همان سمت تولید شده و در لومن اپیدیدیم، به پروتئین متصل به آندروژن مترشحه از سلول‌های سرتولی (و نه به گلوبولین‌های متصل به هورمون‌های جنسی تولید شده در کبد) متصل می‌گردد. بنابراین ایجاد واریکوسل چپ، منجر به اختلالات دوطرفه در فعالیت اسپرماتوزن بیضه و فرآیند بلوغ اسپرم در اپیدیدیم می‌شود (شکل ۳). این اختلالات، همراه با سایر



شکل ۳: مکانیسم پاسخ برای بهبود پتانسیل باروری مردان بعد از واریکوسلکتومی. عمل واریکوسلکتومی باعث کاهش فشار هیدرواستاتیکی وریدهای بیضه، بهبود جذب مایع خارج سلولی و کاهش ادم شده که این وقایع به بهبود سیستم تبادل گرما در بیضه کمک می‌کند و اثرات آن کاهش تولید ROS و بهبود عملکرد ترشحات سلول‌های لایدیگ و سرتولی است. در نهایت اسپرماتوژنز و بلوغ اسپرم در اپیدیدیم بهبود یافته که نتیجه آن، افزایش پتانسیل باروری در مردان است (۱۳).

ریزجراحی (Microsurgical)، شامل اینگوینال و ساب اینگوینال صورت می‌گیرد. در بین فنون درمان واریکوسل، عمل اسکروتال به دلیل خطر بالای آسیب به شریان اسپرماتیک داخلی، ممنوع شده است (۵۱ و ۵۲).

بر اساس یک متاآنالیز، به طور کلی میزان بارداری طبیعی بعد از جراحی واریکوسلکتومی خلف صفاقی ۳۷/۷ درصد گزارش شده است (۵۳). مزیت اصلی این روش آن است که تنها شمار معدودی از وریدها بسته می‌شوند. البته این امر موجب افزایش احتمال عود واریکوسل به میزان ۱۵ درصد می‌گردد که ممکن است به علت حفظ شبکه‌های وریدی محیطی احاطه کننده شریانی باشد (۵۳ و ۵۴). علت دیگر عود بعد از جراحی واریکوسلکتومی خلف صفاقی این است که در برخی موارد، واریکوسل چپ سیستم تخلیه وریدهای اسپرماتیک بیضه‌ای خارجی - کرماستریک را به جای سیستم تخلیه وریدهای اسپرماتیک بیضه‌ای داخلی - پامپینی فرم درگیر می‌کند. سیستم وریدی دوم، توسط روش خلف صفاقی قابل شناسایی نیست. بعد از انسداد شریان اسپرماتیک داخلی، پیشرفت ایسکمی بیضه بسته به قطر شریان‌های کرماستریک و دفران است. اگر این شریان‌ها کارآمد باشند؛ هیچ آسیبی به بیضه‌های دو طرف

مردان مبتلا به واریکوسل با پارامترهای کمی و کیفی اسپرم پایین، بعد از درمان واریکوسل یک، دو، و یا سه مورد از پارامترهای اسپرم بهبود یافته و یا این که هیچ تغییری در آنها مشاهده نشود (۴۸). براساس نتایج مطالعات، واریکوسل با اختلال فراساختاری و عملکرد ترشحاتی در سلول‌های سرتولی همراه است. لذا اگر پیشرفت و مدت زمان ابتلا به واریکوسل چپ، منجر به ایجاد آسیب غیرقابل بازگشت در عملکرد ترشحاتی سلول سرتولی شود؛ پیش بینی می‌شود که غلظت اسپرم بعد از درمان واریکوسل بهبود نخواهد یافت (۱۷). با توجه به دستورالعمل انجمن اورولوژی اروپا (EAU) در سال ۲۰۱۴، بهتر است که درمان در موارد واریکوسل بالینی، الیگوزواسپرمی، ناباروری بیش از دو سال و ناباروری با دلایل ناشناخته صورت پذیرد که در ادامه به شرح آن پرداخته شده است (۴۹ و ۵۰).

درمان واریکوسل

عمل جراحی برای درمان واریکوسل به شیوه‌های مختلف شامل: (۱) روش جراحی اسکروتال؛ (۲) جراحی باز (Open Surgical)، مانند روش جراحی خلف صفاقی؛ (۳) روش‌های لاپاراسکوپیک، شامل اینگوینال و ساب اینگوینال؛ (۴) روش جراحی میکروسکوپیک

گسترده مورد استفاده قرار گرفته و مطالعات متاآنالیز نشان داده که به طور کلی میزان بارداری طبیعی بعد از آمبولیزاسیون ۳۲/۲ درصد و میزان عود ۱۲/۷ درصد است. دلیل اصلی عود واریکوسل بعد از انسداد به شیوه رادیوگرافی، ناتوانی در تخلیه لوله‌های کنار هم و شریان‌های اسپرماتیک خارجی است (۵۳). در روش انسداد وریدهای اسپرماتیک داخلی با استفاده از بالون یا فنر، میزان موفقیت ۹۰-۷۵ درصد گزارش شده است. به همین دلیل تعدادی از بیماران تحت رادیوگرافی به یک روش جراحی اضافی نیاز دارند. عوارض این روش شامل جابه جایی فنر، آمبولی ریوی، سوراخ شدن ورید و واکنش‌های آلرژیک است که گاهی می‌تواند جدی باشد (۵۸).

واریکوسلکتومی در مردان آزواسپرم و افراد نوجوان

مطالعات نشان داده در مردان مبتلا به واریکوسل با آزواسپرم غیرانسدادی هم‌زمان، احتمال بازیافت دوباره اسپرم در مایع منی بعد از درمان واریکوسل وجود دارد (۵۹ و ۶۰). مطالعه دیگری نشان داده که در مایع انزال ۲۱ درصد مردان آزواسپرم، بعد از درمان واریکوسل به شیوه ریزجراحی، اسپرم متحرک مشاهده شده است (۶۱). همچنین درمان واریکوسل می‌تواند منجر به بازیافت اسپرم در مایع انزالی مردان آزواسپرم با کاهش شدید اسپرماتوژنز یا توقف بلوغ در مرحله اسپرماتید در بیوپسی بیضه شود. بایستی تاکید کرد که بازیافت اسپرم در مایع منی مردان آزواسپرم مبتلا به واریکوسل بعد از واریکوسلکتومی موقتی بوده و لذا در صورت نیاز، توصیه می‌شود تا اسپرم آنها برای درمان فریز شود (۶۲).

پیشنهاد شده است که واریکوسلکتومی در دوران نوجوانی می‌تواند موجب بهبود پیشرونده رشد بیضه‌های افراد مبتلا شود و افزایش حجم بیضه بعد از درمان واریکوسل در نوجوانان گزارش شده است. با انجام واریکوسلکتومی در نوجوانان دارای هیپوتروفی بیضه چپ قبل از عمل، رشد ۶۹ درصد طی ۲۸ ماه مشاهده شده است (۶۳ و ۶۴).

در راستای پاسخ به پرسش بهبود کیفیت مایع منی یا پتانسیل باروری مردان با درمان واریکوسل؛ نتایج مطالعات مختلف بسیار متفاوت است. برای مثال نتایج یک مطالعه هیچ پیشرفت معنی‌داری در پارامترهای اسپرم شامل مورفولوژی و حرکت پیشرونده‌ی اسپرم در مردان جراحی شده را نسبت به گروه شاهد درمان نشده در طول یک دوره ۵۳ ماهه نشان نداد (۶۵). در مقابل، نتایج مطالعات دیگری نشان داده که درمان واریکوسل در جمعیت مردان نابارور مبتلا به واریکوسل، پارامترهای اسپرم و میزان باروری را بهبود بخشیده است (۴۴-۴۰). در یک متاآنالیز پیشنهاد شده است که درمان واریکوسل در مردان مبتلا به واریکوسل بالینی می‌تواند نقش مهمی در بهبود پارامترهای غیرطبیعی و درصد حاملگی داشته باشد. لذا خطرات ناشی از درمان واریکوسل نسبت به فواید آن کمتر است (۶۶ و ۶۷).

وارد نمی‌شود. هرچند انسداد شریان اسپرماتیک داخلی، ممکن است منجر به اختلال در بیضه همان سمت در بیماران مبتلا به واریکوسل با وریدهای کرماتریک کوچک یا بدون آنها و یا بدون شریان‌های دفران شود (۵۱).

استفاده از جراحی واریکوسلکتومی لاپاراسکوپی برای بستن ورید اسپرماتیک داخلی، مرسوم نیست. زیرا بایستی دقت شود که تمام شاخه‌های ورید برای جلوگیری از عود و یا تداوم واریکوسل بسته شود. بعد از انسداد ورید، لایه‌های شکم یا کیسه بیضه بخیه می‌شوند. میزان باروری بعد از عمل با این روش، ۳۰ درصد گزارش شده است. احتمال ابتلا به هیدروسل، در حدود ۷ درصد و میزان عود ۴/۳ درصد است. استفاده از این تکنیک، می‌تواند عوارض کمتری را از جمله تشکیل هیدروسل در نوجوانان به همراه داشته باشد. علت ایجاد هیدروسل، بسته شدن عروق لنفاوی در حین عمل واریکوسلکتومی است. عوارض جانبی تکنیک لاپاراسکوپی شامل خونریزی، آمبولی، و احتمال آسیب به روده و سایر احشاء است (۵۵).

درمان جراحی اینگوئینال و ساب اینگوئینال با استفاده از یک لوپ یا میکروسکوپ جراحی با بزرگ‌نمایی بالا توسط اورولوژیست مجرب انجام می‌شود. از مزایای این روش، بزرگ‌نمایی بالاتر نسبت به سایر روش‌های باز غیر ریزجراحی است. اما همچنان در این روش تشخیص ورید اسپرماتیک از شریان بحث برانگیز است. نتایج متاآنالیزی نشان داده است که به‌طور کلی میزان موفقیت در کسب بارداری طبیعی بعد از واریکوسلکتومی ریزجراحی ۴۲ درصد، میزان کلی عود ۱/۰۵ درصد و احتمال تشکیل هیدروسل ۰/۴۴ درصد است (۵۶). از آنجایی که تخریب لنفاتیک‌ها ممکن است منجر به اختلال در عملکرد بیضه شود؛ مزیت اصلی روش‌های اینگوئینال و ساب اینگوئینال ریزجراحی، امکان حفظ شریان اسپرماتیک داخلی و لنفاتیک‌ها است (۵۴).

تکنیک آمبولیزاسیون واریکوسل و اسکلوترایی جزء روش‌های جدید درمان واریکوسل بدون جراحی است که به‌وسیله کاتتر و با استفاده از آرام‌بخش و بی‌حسی موضعی توسط رادیولوژیست انجام شده و دارای مزایای زیادی نسبت به عمل جراحی باز است. این روش به‌عنوان یک گزینه سرپایی با حداقل عوارض شناخته می‌شود و میزان موفقیت آن به مهارت رادیولوژیست بستگی دارد. یک کاتتر کوچک آنژیوگرافی از طریق ورید فمورال سمت راست به سیستم وریدی وارد می‌شود. کاتتر با کمک فلوروسکوپی به داخل ورید کلیوی چپ وارد شده و همزمان ونوگرام کنتراست تزریق می‌شود. در این روش، هدف آمبولیزاسیون ورید اسپرماتیک داخلی است (۵۷ و ۵۲).

فنون انسداد رادیوگرافیکی وریدهای بیضه‌ای چپ به‌طور

یکی دیگر از راهکارهای درمانی برای افراد مبتلا به واریکوسل، استفاده از فنون کمک‌باروری مانند (In vitro fertilization: IVF)، (Intrauterine Insemination: IUI) و (Intracytoplasmic sperm injection: ICSI) است. مقایسه آنالیز نتایج (ART) (Assisted reproductive technology) و واریکوسلکتومی پیشنهاد می‌کند که در مردان دارای پارامترهای غیرطبیعی اسپرم، درمان واریکوسل نسبت به روش‌های کمک‌باروری، مقرون به صرفه‌تر است. از این رو ممکن است که در شرایطی خاص، درمان واریکوسل قبل از روش‌های درمانی ICSI یا IVF مورد نیاز باشد. در نهایت واریکوسلکتومی، گاهی لزوم استفاده از روش‌های کمک‌باروری را کاهش می‌دهد؛ اما ممکن است که برای حل مشکل ناباروری با علت مردانه، بعد از عمل جراحی، همچنان نیاز به استفاده از روش‌های کمک‌باروری وجود داشته باشد (۶۸). بنابراین انتخاب جراحی واریکوسلکتومی و یا ART بسته به شدت واریکوسل و شرایط فرد نابارور دارد. در افراد الیگوزواسپرم مبتلا به واریکوسل بالینی، در صورت انجام عمل جراحی واریکوسلکتومی پیش از استفاده از روش‌های کمک‌باروری، میزان حاملگی پس از IUI، از ۷/۷ تا ۵۰ درصد و میزان حاملگی در IVF/ICSI، از ۳۰/۹ تا ۶۲/۵ درصد گزارش شده است؛ اما در صورت عدم درمان واریکوسل پیش از به‌کارگیری روش‌های کمک‌باروری، میزان حاملگی در IUI ۱۶/۷-۱۰ درصد و در سیکل IVF/ICSI ۴۷/۱-۳۱/۱ درصد است. در افراد آزواسپرم مبتلا به واریکوسل، در صورت انجام عمل جراحی ترمیم واریکوسل قبل از استفاده از روش‌های کمک‌باروری، میزان حاملگی در ICSI ۷۴/۲-۳۱/۴ درصد و در صورت عدم ترمیم واریکوسل پیش از به‌کارگیری این روش‌ها، میزان حاملگی سیکل ICSI ۵۲/۳-۲۲/۲ درصد تعیین شده است (۶۹).

در حال حاضر درمان قطعی واریکوسل، واریکوسلکتومی است؛ اما به دلیل عوارض ناخواسته مانند احتمال آتروفی بیضه یا عدم موفقیت در عمل (۶۷ و ۶۶)، تلاش برای یافتن درمان‌های غیرتهاجمی همچنان ادامه دارد (۷۰). از آنجا که درمان دارویی با آنتی‌اکسیدان‌ها می‌تواند آثار ایجاد شده به واسطه واریکوسل از جمله تنش اکسایشی را از بین ببرد (۷۰ و ۴۲)؛ لذا اخیراً استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها مورد توجه قرار گرفته است. در مرور مقالات سه راهکار طبی برای درمان واریکوسل پیشنهاد شده است که شامل درمان با آنتی‌اکسیدان به تنهایی؛ عمل جراحی و درمان با عمل جراحی و استفاده داروی همزمان است. در مقایسه عمل جراحی و دارودرمانی به تنهایی، عمل جراحی، بهتر از دارودرمانی تنها شناخته می‌شود و همچنین در مطالعات ارزیابی‌کننده میزان باروری، نتایج حاصل از جراحی بهتر بوده است. در مقایسه درمان‌های

ترکیبی و دارودرمانی تنها، درمان ترکیبی (دارو و جراحی) نتایج امیدوارکننده‌تر و مزایای بیشتری داشته است (۷۰). تاکنون تعداد زیادی از داروها و آنتی‌اکسیدان‌ها در درمان افراد نابارور مبتلا به واریکوسل مورد استفاده قرار گرفته است. برای مثال کوآنزیم Q10، آنتی‌اکسیدانی است که نقشی اساسی در بهبود ناباروری دارد. افزایش تنش اکسایشی و کاهش سطوح کوآنزیم Q10 در مبتلایان به واریکوسل، منطق استفاده از این آنتی‌اکسیدان در درمان این وضعیت است. درمان با کوآنزیم Q10 بهبود کیفیت مایع منی و پارامترهای اسپرم را به همراه داشته است (۷۱). N-استیل سیستین، آنتی‌اکسیدانی است که به آسانی از غشای سلول عبور کرده و قادر به جارو کردن رادیکال‌های آزاد است. این آنتی‌اکسیدان پیش‌برنده سنتز گلوکوتایون داخل سلولی بوده و استفاده از آن به عنوان درمانی تکمیلی بعد از عمل واریکوسلکتومی، منجر به بهبود پارامترهای اسپرم و سلامت کروماتین در افراد مبتلا به واریکوسل شده است (۴۲). کالیکرئین باعث افزایش تستوسترون داخل بیضه، بهبود بلوغ اسپرم و بهبود پارامترهای اسپرم در افراد نابارور مبتلا به واریکوسل می‌شود (۷۲). سینوکسیکام (Cinnocixam) یک داروی ضدالتهاب است که از سنتز پروستاگلاندین‌ها و تولید ROS که اغلب در افراد مبتلا به واریکوسل افزایش می‌یابد؛ جلوگیری می‌کند. این دارو منجر به بهبودی معنی‌دار در پارامترهای اسپرم افراد مبتلا به واریکوسل درجه ۳ شده است (۷۳). داروی زادیتس به عنوان یک بازدارنده ماست سل در افراد مبتلا به واریکوسل مورد استفاده قرار گرفته و نشان داده شده که باعث بهبود پارامترهای اسپرم و کمبود پروتامین اسپرم نسبت به گروه کنترل شده و دستیابی به حاملگی را افزایش داده است (۴۱). به دلیل افزایش تعداد ماست سل‌ها در بیضه مردان نابارور مبتلا به واریکوسل و فیروز اطراف لوله‌های منی ساز که اختلالات اسپرماتوژنز را به همراه دارد؛ استفاده از این داروها پیشنهاد می‌شود (۷۴). از داروهای دیگر استفاده شده می‌توان به پنتوکسی‌فیلین (Pentoxifylline)، زینک، اسید فولیک، و انواع ویتامین‌ها اشاره نمود (۷۰). توجه به این نکته حائز اهمیت است که با وجود این که کاهش ظرفیت کل آنتی‌اکسیدان و افزایش تنش اکسایشی یکی از علل مهم پیدایش ناباروری در مردان مبتلا به واریکوسل است؛ اما در مصرف آنتی‌اکسیدان‌ها باید جوانب احتیاط در نظر گرفته شود. زیرا سطح مناسبی از ROS به عنوان پیش‌نیاز برای فرآیند ظرفیت‌یابی و واکنش آکروزومی اسپرم، مورد نیاز است (۷۰).

نتیجه‌گیری

واریکوسل یک نوع اختلال عروقی در بیضه با شیوع بالا در مردان است. افزایش دمای بیضه در این افراد مبتلا به این بیماری می‌تواند منجر به افزایش سطح تنش‌هایی از جمله تنش اکسایشی

اسپرماتوژنز بکاهد و پتانسیل باروری را در این افراد افزایش دهد که کاملاً مرتبط با شدت بیماری است.

شود و روند طبیعی اسپرماتوژنز را از دیدگاه سلولی، مولکولی و ترشح غدد درون ریز مختل نماید. راهکارهای درمانی جراحی و دارودرمانی می‌تواند تا حدودی از آسیب‌های واریکوسل بر

References

- Lundy SD, Sabanegh ES Jr. Varicocele management for infertility and pain: A systematic review. *Arab J Urol*. 2017 Dec; 16(1): 157-70. doi: 10.1016/j.aju.2017.11.003
- Levinger U, Gornish M, Gat Y, Bachar GN. Is varicocele prevalence increasing with age? *Andrologia*. 2007 Jun; 39(3):77-80. doi: 10.1111/j.1439-0272.2007.00766.x
- Serefoğlu EC, Saitz TR, La Nasa JA Jr, Hellstrom WJ. Adolescent varicocele management controversies. *Andrology*. 2013 Jan; 1(1): 109-15. doi: 10.1111/j.2047-2927.2012.00004.x
- World Health Organization. The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. *Fertil Steril*. 1992 Jun; 57(6): 1289-93.
- Turner TT. The study of varicocele through the use of animal models. *Hum Reprod Update*. 2001 Jan-Feb; (1): 78-84. doi: 10.1093/humupd/7.1.78
- Sofikitis N, Dritsas K, Miyagawa I, Koutselinis A. Anatomical characteristics of the left testicular venous system in man. *Arch Androl*. 1993 Mar-Apr; 30(2): 79-85.
- Hsiung R, Nieva H, Clavert A. Scrotal hyperthermia and varicocele. *Adv Exp Med Biol*. 1991; 286: 241-44. doi: 10.1007/978-1-4684-5913-5_27
- Afiyani AA, Deemeh MR, Tavalae M, Razi M, Bahadorani M, Shokrollahi B, et al. Evaluation of heat-shock protein A2 (HSPA2) in male rats before and after varicocele induction. *Mol Reprod Dev*. 2014 Aug; 81(8): 766-76. doi: 10.1002/mrd.22345
- Navaeian-Kalat E, Tavalae M, Azadi L, Abbasi H, Deemeh MR, Arbabian M, et al. [Known pathophysiological mechanisms in the incidence of varicoceles]. *J Shahrekord Univ Med Sci*. 2016; 18(1): 122-40. [Article in Persian]
- Nasr Esfahani MH, Abbasi H, Mirhosseini Z, Ghasemi N, Razavi Sh, Tavalae M, et al. Can altered expression of HSPA2 in varicocele patients lead to abnormal spermatogenesis? *International Journal of Fertility and Sterility*. 2010; 4(3): 104-13.
- Afshar K, Domes T. Varicocele. *Can Urol Assoc J*. 2018 Apr; 12 (4 Suppl 1): S34-S36. doi: 10.5489/auaj.5231
- Rajfer J, Turner TT, Rivera F, Howards SS, Sikka SC. Inhibition of testicular testosterone biosynthesis following experimental varicocele in rats. *Biol Reprod*. 1987 May; 36(4): 933-37. doi: 10.1095/biolreprod36.4.933
- Sofikitis N, Stavrou S, Skouros S, Dimitriadis F, Tsounapi P, Takenaka A. Mysteries, Facts, and Fiction in Varicocele Pathophysiology and Treatment. *European Association of Urology*. 2014 Nov; 13(4): 89-99. <https://doi.org/10.1016/j.eursup.2014.07.002>
- Wright EJ, Young GP, Goldstein M. Reduction in testicular temperature after varicocelectomy in infertile men. *Urology*. 1997 Aug; 50: 257-9.
- Gat Y, Zukerman Z, Chakraborty J, Gornish M. Varicocele, hypoxia and male infertility. Fluid Mechanics analysis of the impaired testicular venous drainage system. *Hum Reprod*. 2005 Sep; 20(9): 2614-19. doi: 10.1093/humrep/dei089
- Ito H, Fuse H, Minagawa H, Kawamura K, Murakami M, Shimazaki J. Internal spermatic vein prostaglandins in varicocele patients. *Fertil Steril*. 1982 Feb; 37(2): 218-22.
- Sofikitis N, Miyagawa I. Left adrenalectomy in varicocele-related rats does not inhibit the development of varicocele-related physiologic alterations. *Int J Fertil Menopausal Stud*. 1993 Jul-Aug; 38(4): 250-55.
- Reyes JG, Farias JG, Henríquez-Olavarrieta S, Madrid E, Parraga M, Zepeda AB, et al. The hypoxic testicle: physiology and pathophysiology. *Oxid Med Cell Longev*. 2012; 2012: 929285. doi: 10.1155/2012/929285
- Kilinc F, Kayaselcuk F, Aygun C, Guvel S, Egilmez T, Ozkardes H. Experimental varicocele induces hypoxia inducible factor-1alpha, vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis in the rat testis. *J Urol*. 2004 Sep; 172(3): 1188-91. doi: 10.1097/01.ju.0000135455.97627.15
- Hsu HS, Chang LS, Chen MT, Wei YH. Decreased blood flow and defective energy metabolism in the varicocele-bearing testicles of rats. *Eur Urol*. 1994; 25(1): 71-75.
- Wang H, Sun Y, Wang L, Xu C, Yang Q, Liu B, et al. Hypoxia-induced apoptosis in the bilateral testes of rats with left-sided varicocele: a new way to think about the varicocele. *J Androl*. 2010 May-Jun; 31(3): 299-305. doi: 10.2164/jandrol.108.007153
- Hayden RP, Tanrikut C. Testosterone and Varicocele. *Urol Clin North Am*. 2016 May; 43(2): 223-32. doi: 10.1016/j.ucl.2016.01.009
- Li F, Yue H, Yamaguchi K, Okada K, Matsushita K, Ando M, et al. Effect of surgical repair on testosterone production in infertile men with varicocele: a meta-analysis. *Int J Urol*. 2012 Feb; 19(2): 149-54. doi: 10.1111/j.1442-2042.2011.02890.x
- Fisch H, Hyun G. Varicocele repair for low testosterone. *Curr Opin Urol*. 2012 Nov; 22(6): 495-98. doi: 10.1097/MOU.0b013e328358e0fb
- Sathya Srin V, Belur Veerachari S. Does varicocelectomy improve gonadal function in men with hypogonadism and infertility? Analysis of a prospective study. *Int J Endocrinol*. 2011; 2011: 916380. <http://dx.doi.org/10.1155/2011/916380>
- Su LM, Goldstein M, Schlegel PN. The effect of varicocelectomy on serum testosterone levels in infertile men with varicoceles. *J Urol*. 1995 Nov; 154(5): 1752-55.
- Jeng SY, Wu SM, Lee JD. Cadmium accumulation and metallothionein overexpression in internal spermatic vein of patients with varicocele. *Urology*. 2009 Nov; 73(6): 1231-35. doi: 10.1016/j.urology.2009.01.008
- Benoff SH, Millan C, Hurley IR, Napolitano B, Marmar JL. Bilateral increased apoptosis and bilateral accumulation of cadmium in infertile men with left varicocele. *Hum Reprod*. 2004 Mar; 19(3): 616-27. doi: 10.1093/humrep/deh139
- Benoff S, Hurley IR, Barcia M, Mandel FS, Cooper GW, Hershlag A. A potential role for cadmium in the etiology of varicocele-associated infertility. *Fertil Steril*. 1997 Feb; 67(2): 336-47. doi: 10.1016/S0015-0282(97)81921-8
- Marmar JL. The pathophysiology of varicoceles in the light of current molecular and genetic information. *Hum Reprod Update*. 2001 Sep-Oct; 7(5): 461-72. doi: 10.1093/humupd/7.5.461
- Naughton CK, Nangia AK, Agarwal A. Pathophysiology of varicoceles in male infertility. *Hum Reprod Update*. 2001 Sep-Oct; 7(5): 473-81. doi: 10.1093/humupd/7.5.473
- Hurt GS, Howards SS, Turner TT. The effects of unilateral, experimental varicocele are not mediated through the ipsilateral testis. *J Androl*. 1987 Nov-Dec; 8(6): 403-408.
- Sofikitis N, Takahashi C, Nakamura I, Hirakawa S, Miyagawa I. Surgical repair of secondary right varicocele in rats with primary

- left varicocele: effects on fertility, testicular temperature, spermatogenesis, and sperm maturation. *Arch Androl.* 1992 Jan-Feb; 28: 43-52.
34. Oztürk H, Tander B, Aydin A, Okumus Z, Cetinkursun S. The effects of chemical sympathectomy on testicular injury in varicocele. *BJU Int.* 2001 Feb; 87(3): 232-34.
35. Agarwal A, Sharma RK, Desai NR, Prabakaran S, Tavares A, Sabanegh E. Role of oxidative stress in pathogenesis of varicocele and infertility. *Urology.* 2009 Mar; 73(3): 461-69. doi: 10.1016/j.urology.2008.07.053
36. Aitken RJ, Baker MA. Causes and consequences of apoptosis in spermatozoa; contributions to infertility and impacts on development. *Int J Dev Biol.* 2013; 57(2-4): 265-72. doi: 10.1387/ijdb.130146ja
37. Bahreinian M, Tavalae M, Abbasi H, Kiani-Esfahani A, Shiravi AH, Nasr-Esfahani MH. DNA hypomethylation predisposes sperm to DNA damage in individuals with varicocele. *Syst Biol Reprod Med.* 2015; 61(4): 179-86. doi: 10.3109/19396368.2015.1020116
38. Nasr-Esfahani MH, Abasi H, Razavi S, Ashrafi S, Tavalae M. Varicolectomy: semen parameters and protamine deficiency. *Int J Androl.* 2009 Apr; 32(2): 115-22. doi: 10.1111/j.1365-2605.2007.00822.x
39. Nasr Esfahani MH, Tavalae M. Origin and role of DNA damage in varicocele. *Int J Fertil Steril.* 2012 Oct; 6(3): 141-46.
40. Mohammadi P, Hassani-Bafrani H, Tavalae M, Dattilo M, Nasr-Esfahani MH. One-carbon cycle support rescues sperm damage in experimentally induced varicocele in rats. *BJU Int.* 2018 Sep; 122(3): 480-89. doi: 10.1111/bju.14385
41. Azadi L, Abbasi H, Deemeh MR, Tavalae M, Arbabian M, Pilevarian AA, et al. Zaditen (Ketotifen), as mast cell blocker, improves sperm quality, chromatin integrity and pregnancy rate after varicolectomy. *Int J Androl.* 2011 Oct; 34(5 Pt 1): 446-52. doi: 10.1111/j.1365-2605.2010.01112.x
42. Barekat F, Tavalae M, Deemeh MR, Bahreinian M, Azadi L, Abbasi H, et al. A Preliminary Study: N-acetyl-L-cysteine Improves Semen Quality following Varicolectomy. *Int J Fertil Steril.* 2016 Apr-Jun; 10(1): 120-26. doi: 10.22074/ijfs.2016.4777
43. Tavalae M, Abbasi H, Deemeh MR, Fotuhi F, Sadoughi Gilani MA, Nasr Esfahani MH. Semen parameters and chromatin packaging in microsurgical varicolectomy patients. *Int J Fertil Steril.* 2012 Oct-Dec; 6(3): 165-74.
44. Tavalae M, Bahreinian M, Barekat F, Abbasi H, Nasr-Esfahani MH. Effect of varicolectomy on sperm functional characteristics and DNA methylation. *Andrologia.* 2015 Oct; 47(8): 904-909. doi: 10.1111/and.12345
45. Bonyadi MR, Madaen SK, Saghafi M. Effects of Varicolectomy on Anti-sperm Antibody in Patients with Varicocele. *J Reprod Infertil.* 2013 Apr; 14(2): 73-78.
46. Sofikitis N, 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 Sep-Oct; 29(2): 163-75.
47. Harrison RM, Smith SD, Roberts JA. Testicular temperatures measured by thermistor probe and contact thermography. *Fertil Steril.* 1990 Jul; 54: 173-74.
48. Breznik R, Vlasisavljevi V, Borko E. Treatment of varicocele and male fertility. *Arch Androl.* 1993 May-Jun; 30(3): 157-60.
49. Giagulli VA, Carbone MD. Varicocele correction for infertility: which patients to treat? *Int J Androl.* 2011 Jun; 34(3): 236-41. doi: 10.1111/j.1365-2605.2010.01081.x
50. Baazeem A, Belzile E, Ciampi A, Dohle G, Jarvi K, Salonia A, et al. Varicocele and male factor infertility treatment: a new meta-analysis and review of the role of varicocele repair. *Eur Urol.* 2011 Oct; 60(4): 796-808. doi: 10.1016/j.eururo.2011.06.018
51. Choi WS, Kim SW. Current issues in varicocele management: a review. *World J Mens Health.* 2013 Apr; 31(1): 12-20. doi: 10.5534/wjmh.2013.31.1.12
52. Nasr Esfahani MH, Tavalae M. [Varicocele and infertility from cellular and molecular aspect]. Tehran: Royan Institute. 2017. [Persian]
53. Cayan S, Shavakhabov S, Kadio lu A. Treatment of palpable varicocele in infertile men: a meta-analysis to define the best technique. *J Androl.* 2009 Jan-Feb; 30(1): 33-40. doi: 10.2164/jandrol.108.005967
54. Zhang H, Li H, Hou Y, Jin J, Gu X, Zhang M, et al. Microscopic retroperitoneal varicolectomy with artery and lymphatic sparing: An alternative treatment for varicocele in infertile men. *Urology.* 2015 Sep; 86(3): 511-15. doi: 10.1016/j.urology.2015.06.033
55. Glassberg KI, Poon SA, Gjertson CK, DeCastro GJ, Misseri R. Laparoscopic lymphatic sparing varicolectomy in adolescents. *J Urol.* 2008 Jul; 180(1): 326-30. doi: 10.1016/j.juro.2008.03.064
56. Johnson D, Sandlow J. Treatment of varicoceles: techniques and outcomes. *Fertil Steril.* 2017 Sep; 108(3): 378-84. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.07.020
57. Smith SJ, Sewall LE. Treating varicoceles with embolization. *Endovascular Today.* 2009 Apr; pp: 57-60.
58. Sivanathan C, Abernethy LJ. Retrograde embolisation of varicocele in the paediatric age group: a review of 10 years' practice. *Ann R Coll Surg Engl.* 2003 Jan; 85(1): 50-51.
59. Gat Y, Bachar GN, Everaert K, Levinger U, Gornish M. Induction of spermatogenesis in azoospermic men after internal spermatic vein embolization for the treatment of varicocele. *Hum Reprod.* 2005 Apr; 20(4): 1013-17. doi: 10.1093/humrep/deh706
60. Matthews GJ, Matthews ED, Goldstein M. Induction of spermatogenesis and achievement of pregnancy after microsurgical varicolectomy in men with azoospermia and severe oligoasthenospermia. *Fertil Steril.* 1998 Jul; 70(1): 71-75.
61. Kadioglu A, Tefekli A, Cayan S, Kandirali E, Erdemir F, Tellaloglu S. Microsurgical inguinal varicocele repair in azoospermic men. *Urology.* 2001 Feb; 57(2): 328-33.
62. Giannakis D, Baltogiannis D, Tsoukanelis K, Loutradis D, Miyagawa I, Makrydimas G, et al. Role of testicular tissue telomerase assay for the prediction of the presence of testicular spermatozoa in azoospermic men with varicoceles, pre- and post-varicolectomy. *Andrologia.* 2004 Jun; 36(3): 111-22. doi: 10.1111/j.1439-0272.2004.00615.x
63. Okuyama A, Fujisue H, Matsui T, Doi Y, Koh E, Kondoh N, et al. Preoperative parameters related to the improvement of semen characteristics after surgical repair of varicocele in subfertile men. *Eur Urol.* 1988; 14(6): 442-46.
64. Decastro GJ, Shabsigh A, Poon SA, Laor L, Glassberg KI. Adolescent varicolectomy--is the potential for catch-up growth related to age and/or Tanner stage? *J Urol.* 2009 Jan; 181(1): 322-27. doi: 10.1016/j.juro.2008.09.037
65. Nilsson S, Edvinsson A, Nilsson B. Improvement of semen and pregnancy rate after ligation and division of the internal spermatic vein: fact or fiction? *Br J Urol.* 1979 Dec; 51(6): 591-96.
66. Gazzera C, Rampado O, Savio L, Di Bisceglie C, Manieri C, Gandini G. Radiological treatment of male varicocele: technical, clinical, seminal and dosimetric aspects. *Radiol Med.* 2006 Apr; 111(3): 449-58. doi: 10.1007/s11547-006-0041-4 [Article in English, Italian]
67. Kim KH, Lee JY, Kang DH, Lee H, Seo JT, Cho KS. Impact of

surgical varicocele repair on pregnancy rate in subfertile men with clinical varicocele and impaired semen quality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Korean J Urol*. 2013 Oct; 54(10): 703-709. doi: 10.4111/kju.2013.54.10.703

68. Shiraishi K, Matsuyama H, Takihara H. Pathophysiology of varicocele in male infertility in the era of assisted reproductive technology. *Int J Urol*. 2012 Jun; 19(6): 538-50. doi: 10.1111/j.1442-2042.2012.02982.x

69. Kohn TP, Kohn JR, Pastuszak AW. Varicolectomy before assisted reproductive technology: are outcomes improved? *Fertil Steril*. 2017 Sep; 108(3): 385-91. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.06.033

70. Garg H, Kumar R. An update on the role of medical treatment including antioxidant therapy in varicocele. *Asian J Androl*. 2016 Mar-Apr; 18(2): 222-28. doi: 10.4103/1008-682X.171657

71. Festa R, Giacchi E, Raimondo S, Tiano L, Zuccarelli P, Silvestrini A, et al. Coenzyme Q10 supplementation in infertile men with low-grade varicocele: an open, uncontrolled pilot study. *Andrologia*. 2014 Sep; 46(7): 805-807. doi: 10.1111/and.12152

72. Mi i S, Tuli C, Dotli R. Kallikrein therapy of infertile men with varicocele and impaired sperm motility. *Andrologia*. 1990 Mar-Apr; 22(2): 179-83.

73. Cavallini G, Biagiotti G, Ferraretti AP, Gianaroli L, Vitali G. Medical therapy of oligoasthenospermia associated with left varicocele. *BJU Int*. 2003 Apr; 91(6): 513-18.

74. Mostafa RM, Abol-Magd R, Younis SE, Dessouki OF, Azab M, Mostafa T. Assessment of seminal mast cells in infertile men with varicocele after surgical repair. *Andrologia*. 2017 Apr; 49(3): e12625. doi: 10.1111/and.12625