

PREVENCIJA NEPLODNOSTI U DJEČAKA S VARIKOCELOM I NESPUŠTENIM TESTISIMA

DAVOR TODORIĆ, JAKOV MEŠTROVIĆ, IVO JURIĆ, ZENON POGORELIĆ, KLAUDIO PJEŠ MILUNOVIĆ, TOMISLAV ŠUŠNJAR, JAKOV TODORIĆ, DUBRAVKO FURLAN, DRAŽEN BUDIMIR, MIRO JUKIĆ, TOMISLAV BARIĆ*

U skladu sa stavovima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) neplodnost predstavlja jedan od vodećih zdravstvenih problema današnjice s medicinskim, psihološkim i ekonomskim posljedicama. Ne postoje globalni pokazatelji o učestalosti neplodnosti, ali se u skladu s podacima WHO procjenjuje se da 60-80 miliona parova na svijetu pati zbog neplodnosti. Procjenjuje se da je muški faktor odgovoran za neplodnost u 25-50%. Muška neplodnost je rastući problem u razvijenim zemljama u čitavom svijetu. Najčešći uzrok muške neplodnosti je varikocela. Javlja se u 15% normalne muške populacije i u 40% neplodnih muškaraca. Drugi česti uzrok muške neplodnosti je kriptorhizam, što potvrđuju podatci da oko 10% neplodnih muškaraca ima anamnezu nespuštenih testisa i orhidopeksije. Kako se s oba problema susrećemo pedijatrijskoj skupini pacijenata svrha ovoga rada je rasvijetliti neke aspekte ovih poremećaja i dati odgovore kako ih u skladu s današnjim spoznajama pravilno liječiti kako bi se prevenirala neplodnost u kasnijoj životnoj dobi.

Deskriptori: VARIKOCELA, NESPUŠTENI TESTIS, NEPLODNOST, HIPOGONADIZAM, KARCINOM TESTISA, LIJEČENJE

Skraćenice:

WHO - Svjetska zdravstvena organizacija; ROS - reaktivne oksidativnih tvari; DNA - deoksiribonukleinska kiselina; FSH - folikulo potičući hormon; LH - luteotropni hormon; hCG - humani korionski gonadotropin; GnRH - gonadotropni otpuštajući hormon

UVOD

Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) definira neplodnost kao nemogućnost postignuća trudnoće, muškarca i žene koji to žele unutar 12 mjeseci uz redovne seksualne odnose bez zaštite (1). S obzirom da se s problemom neplodnosti suočava oko 15% parova reproduktivne dobi neplodnost se danas smatra jednim od glavnih zdravstvenih problema (2). Za neplodnost može biti odgovoran neplodan muškarac, žena ili oboje, a ovim je pregledom cilj ukazati na neke od glavnih uzroka neplodnosti u muš-

karca. Pojam "muška neplodnost" znači nemogućnost muškarca da začne dijete s plodnom ženom. Unatoč takvoj definiciji muške neplodnosti u praksi se često kao surogat za procjenu muške plodnosti/neplodnosti upotrebljava procjena vrijednosti spermograma (3). Po tim se mjerilima "muški čimbenik" neplodnosti ogleda u smanjenju broja spermija i/ili njihove pokretnosti i/ili njihove građe i to u barem jednom od dva uzastopna spermograma uzeta u razmaku od 1 i 4 tjedna, a kao referentne vrijednosti spermograma uzimaju se one navedene u tablici WHO, s tim da se muškarci s nižim vrijednostima spermograma smatraju onima koji imaju "muški čimbenik neplodnosti" (Tablica 1) (4, 5). Najznačajniji poremećaji spermograma bitni za određivanje neplodnosti smatraju se mali broj ili odsustvo spermija (oligospermija, azospermija), njihova niska pokretljivost (asthenospermija) i poremećaj njihove građe (teratospermija). Drugi manje bitni čimbenici udruženi s neplodnošću su volumen sperme i drugi markeri seminalne, epididimalne, prostatične i vezikalne funkcije (6).

Unatoč svojim nedostatcima analiza vrijednosti spermograma ostaje korisna i osnovna pretraga sa osjetljivosti od 89,6%, što znači da je sposobna odrediti 9 od 10 muškaraca s problemom muške neplodnosti (7).

Muška neplodnost je rastući problem u razvijenim zemljama čitavog svijeta. Procjenjuje se da je muški čimbenik odgovoran za neplodnost u 40-50% slučajeva, a pogađa približno 7% muške populacije (8, 9).

Najčešći tip muške neplodnosti je idiopatska neplodnost koju karakterizira prisustvo poremećaja jednog ili više parametara spermograma bez poznatog uzroka, dok je najčešći uzrok muške neplodnosti varikocela (10). Kirurški lječiv ili u najmanju ruku popravljivi tip neplodnosti, koji po europskom istraživanju zahvaća 16,6% od 7802 muškaraca liječenih zbog neplodnosti (11).

Drugi česti uzrok muške neplodnosti je kriptorhizam, a rizik neplodnosti u odrasloj dobi je veći u muškaraca s obostrano nespuštenim testisima (12). Današnje spoznaje potvrđuju da oko 10%

*Zavod za dječju kirurgiju, KBC Split

Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Davor Todorić, dr. med.
Zavod za dječju kirurgiju, KBC Split
21000 Split, Spinčićeva 1
E-mail: davor.todoric@gmail.com

Tablica 1.
Vrijednosti spermatograma

Volumen	>1,5 mL
Broj spermija	>15×10 ⁶ /mL
Ukupni broj spermija u ejakulatu	39×10 ⁶
Usmjereno pokretni spermiji	>32%
Ukupno pokretni spermiji	>40%
Vitalni spermiji	>58% živih
Spermiji normalne građe	>3%
Leukociti	<1×10 ⁶ /mL

neplodnih muškaraca ima anamnezu nespuštenih testisa i orhidopeksije (13). Azoospermija je prisutna u 13% muškaraca s jednostrano nespuštenim testisima dok u neliječenih muškaraca s obostrano nespuštenim testisima doseže do 89% (14).

Uz brojne druge uzroke muške neplodnosti lako je uočiti da su kriptorhizam, poremećaj s kojim se susrećemo u najranijoj dobi dječaka i varikocela koja se javlja u pubertetu, odgovorni za više od 50% slučajeva muške neplodnosti (Tablica 2). U skladu s navedenim činjenicama cilj ovog rada je izložiti trenutne spoznaje o ova dva česta uzroka muške neplodnosti i u skladu s tim moguće smjernice postupanja i liječenja kako bi se spriječile njihove neželjene posljedice: muška neplodnost, hipogonadizam i karcinom testisa.

Tablica 2.
Uzroci muške neplodnosti

Pretestikularni	
Bolesti hipotalamusa - Kallmannov sindrom	
Bolesti hipofize - tumori, zračenje, operacije, hiperprolaktinemija, anabolički steroidi, hiper/hipotiroidizam	
Testikularni	
Urođeni - Klinefelterov sindrom, Noonanov sindrom, kriptorhizam	
Stečeni - ozljede, operacije, varikocela, sistemske bolesti (bubrežna insuficijencija) kemoterapija, tumori testisa	
Post-testikularni	
Urođeni - Cistična fibroza	
Stečeni - vazektomija, infekcije (Klamidija)	
Imunološki	
Seksualna disfunkcija - erektilna, ejakulatorni poremećaj, diabetes, multipla skleroza	

ima kompetentne zaliske spermatične vene ovaj mehanizam možemo isključiti kao zajednički uzrok svim varikocelama (19). Kao drugi mehanizam nastanka varikocela navodi se činjenica da se desna spermatična vena ulijeva neposredno u donju šuplju venu dok se lijeva spermatična vena ulijeva u lijevu bubrežnu venu u kojoj je, s obzirom na manji promjer, protok krvi sporiji. I na kraju kao treći mehanizam nastanka varikocela se navodi da lijevostrana spermatična vena ima veću mogućnost da bude uklještena između gornje mezenterične arterije i aorte (20). Ovaj tip poremećaja je prisutan samo u 0,5-0,7% slučajeva isključujući ga kao bitan mehanizam nastanka poremećaja (21). Zanimljivo je spomenuti da predispozicija za varikocelu ima i genetsku komponentu. Tako istraživanje Ramana navodi da 56,6% potomaka bolesnika s varikocelom ima varikocelu, dok u kontrolnoj skupini ima samo 6,8% muškaraca, premda odgovorni geni nisu utvrđeni (22).

Prevladavajuća teorija koja objašnjava oštećenje testisa varikocelom polazi od toga da slaba venska drenaža povećava temperaturu testisa koja ima negativan utjecaj na spermatogenezu i funkciju Leydigovih stanica. Normalna skrotalna temperatura je 1-2 °C niža od tjelesne temperature i održava se zbog tanke kože skrotuma bez subkutane masti i protustrujne izmjene topline koja omogućuje arterijskoj krvi pampiniformnog pleksusa da se ohladi prije nego li dođe u testis (23). Više intratestikularne temperature su izmjerene u muškaraca s varikocelom i problemima plodnosti (24).

VARIKOCELA

Varikocela testisa je proširenje vena pampiniformnog pleksusa koje odvođe krv iz testisa. Učestalija je s lijeve strane, a desnostrana varikocela je prisutna u 30-80% bolesnika koji imaju klinički izraženu varikocelu s lijeve strane (15). U suprotnosti s tim izolirana desnostrana varikocela je prisutna manje od 5% slučajeva i u tim slučajevima treba pobuditi sumnju na retroperitonealne tvorbe (16). Uzroci varikocela su različiti, ali svi uzrokuju patološko proširenje testikularnih vena (17).

Jedna teorija objašnjava visoki postotak učestalosti varikocela u ljudi kao posljedicu uspravnog držanja što uzrokuje vensku kongestiju (18). Osim ovoga postoje i druga, anatomska objašnjenja koja na svoj način nastoje objasniti veću učestalost varikocela s lijeve strane. Prvo, koje kaže da su venski zalisci češće odsutni u lijevoj testikularnoj veni, ali kako 26% bolesnika s varikocelom

Druge teorije objašnjavaju oštećenje testisa varikocelom kao posljedicu: 1. nedovoljne drenaže testiskularnih gonadotropina; 2. refluksa renalnih i adrenalnih metabolita; 3. hipoksije testisa; 4. visoke razina oksidanata (ROS) u spermiji; 5. antispermijskih protutijela (24).

Kad se promatra na molekularnoj razini, muškarci s varikocelom imaju više razine ROS što je povezano s višom stopom fragmentacije deoksiribonukleinske kiseline (DNA) što uzrokuje nakupljanje kromatina i povećanje patoloških oblika spermija, a sve za posljedicu ima slabu kvalitetu sperme (24). Operacija varikocele dovodi do smanjenja ROS-a, povećanja razine antioksidansa, smanjenja oštećenja DNA i smanjenja patoloških oblika spermija u spermogramu (24). Funkcionalno spermiji muškaraca s varikocelom su manje sposobni povezati se s ženskim zametnim stanicama i slabije prodiru u hrčkove oocite od spermija zdravih muškaraca (24). Potvrda ovog mehanizma leži i u činjenici da su dijelne mjere s antioksidantima dovele do poboljšanja vrijednosti spermograma, uključujući broj i pokretnost spermija čak i kod muškaraca s varikocelom koji nisu bili podvrgnuti operaciji varikocele (24). U dosada objavljenim istraživanjima nakon operacije varikocele nije uvijek došlo do poboljšanja parametara spermograma, u nekim je istraživanjima se navodi da je došlo do poboljšanja svih parametara, u drugim se spominje poboljšanje samo nekih parametara, a u nekim nije uopće došlo do promjene spermograma u odnosu na one od prije operacije (24).

Premda se u nekim slučajevima vrijednosti spermograma nisu razlikovale prije i poslije operacije važno je reći da operacija varikocele dovodi do poboljšanja ultrastrukture spermija, uglavnom spermijskih organela u glavi spermija u skladu s podacima nedavne metaanalize Baazeema i suradnika (25).

Osim negativnog utjecaja na spermocite varikocela ima i štetan utjecaj i na građu i funkciju Sertolijevih i Leydigovih stanica testisa. Klinički se poremećaj funkcije Sertolijevih stanica može uočiti kroz slabiji odgovor na folikulo stimulirajući hormon (FSH) i snižene

vrijednosti inhibina B, zbog čega neki muškarci s varikocelom imaju povišene vrijednosti FSH i snižene vrijednosti inhibina B. Poremećaj funkcije Leydigovih stanica može kod ovih muškaraca dovesti do sniženja serumskih vrijednosti testosterona, posebno u muškaraca s varikocelom starijih od 30 godina, te u konačnici uzrokovati hipogonadizam (24, 26). Nakon operacije varikocele normaliziraju se serumske vrijednosti inhibina B i testosterona što sugerira oporavak funkcije Sertolijevih i Leydigovih stanica i upućuje da se radi o reverzibilnom procesu (24).

Kao posljedica hipogonadizma mogu se razviti hipogonadalni simptomi, prvenstveno erektilna disfunkcija, ali se primijetilo da nakon liječenja varikocele dolazi do porasta serumskih vrijednosti testosterona od kojih veliki dio postaje eugonadalan sa smanjenjem erektilne disfunkcije (24). Ne postoje velike prospektivne studije koje bi povezivale varikocelu i hipogonadizam, ali je sve više činjenica koje potvrđuju povezanost varikocele i endokrine funkcije testisa što svakako treba uzeti u razmatranje pri procjeni odluke o potrebi operacije mladih muškaraca s varikocelom.

LJEČENJE VARIKOCELE I PREVENCIJA NEPLODNOSTI

Varikocela je jedan od najčešćih uzroka muške neplodnosti, premda je samo 15% muškaraca s varikocelom neplodno. Upravo je stoga pitanje liječenja varikocele jedno od najkontroverznijih pitanja u području andrologije posebno po pitanju zašto i kome operacija varikocele treba biti napravljena. Mnogi eksperti vjeruju da kirurška korekcija varikocele treba biti napravljena samo u pomno odabranoj skupini neplodnih muškaraca s izraženom varikocelom i poremećenim spermogramom premda ne postoje opće prihvaćeni stavovi, posebno u kontekstu novijih spoznaja o ultrastrukturnim promjenama spermija i stanica testisa uzrokovanih varikocelom i njihovih poboljšanja nakon operacije mogu opravdati liječenje varikocele u većine muškaraca (27).

LJEČENJE ODRASLIH MUŠKARACA S VARIKOCELOM

Brojna istraživanja uključujući i nekoliko randomiziranih kontroliranih pokusa, pojedinačna istraživanja kao i prospektivne i retrospektivne metaanalize potvrđuju poboljšanja parametara spermograma ukazuju na povoljan efekt operacije varikocele na parametre spermograma i podupiru stajalište o korisnosti ovakvog načina liječenja varikocele (24). Stupanj varikocele također utiče na parametre spermograma s tim da viši stupanj varikocele ima jači utjecaj na spermogram. U skladu s tim veći je oporavak spermograma primijećen kod muškaraca s višim stupnjem varikocele (II i III) (28). Poboljšanja parametara spermograma su značajna unutar prva 3 mjeseca nakon varikocelektomije s minimalnim poboljšanjima nakon toga (29). Iako je većina istraživanja uspoređivala parametre spermograma prije i nakon varikocelektomije, postoje i ona koja su ispitivala i dokazala kliničko poboljšanje postotka začeća nakon varikocelektomije, premda je broj takvih istraživanja manji (30).

Zanimljivo je spomenuti i rezultate kliničkog istraživanja iz 2012. koje je pratilo muškarce s varikocelom čije su partnerice imale ponavljane gubitke trudnoće u prvom trimestru. U tih je muškaraca nakon operacije varikocele dokazano značajno poboljšanje u kvaliteti sperme, veći stupanj spontanog začeća (44% prema 19%) i manji broj pobačaja (19% prema 69%) (24). Premda autori nisu procjenjivali cjelovitost kromatina u njihovoj skupini, ovi rezultati govore da operacija varikocele doprinosi smanjenju rizika prenošenja genetskih poremećaja koji mogu nastati kao posljedica oštećenja DNA varikocelom.

Na osnovu svega ovog možemo reći da operacija varikocele u većine muškaraca s kliničkom varikocelom i poremećenim vrijednostima spermograma ima pozitivan učinak na postotak spontanog začeća i trudnoća potvrđujući se kao važan cilj u liječenju muške neplodnosti.

ADOLESCENTI S VARIKOCELOM I NJIHOVO LIJEČENJE

Nasuprot brojnih radova o učestalosti varikokele i njezinim posljedicama na fertilitet odraslih muškaraca, postoji malo podataka o učincima varikokele u adolescenata. S obzirom na posljednja istraživanja koja povezuju varikocelu s androgenom insuficijencijom i hipogonadizmom kao i jasnu povezanost između varikokele i muške neplodnosti, postoji opravdana potreba za diskusijom o posljedicama neliječene varikokele i mogućnostima njihovog liječenja.

Varikocela se pojavljuje u <1% dječaka prije puberteta, ali je prisutna u 15-20% dječaka starosti od 12-18 godina, a od tog broja njih oko 20% će se suočiti s problemom neplodnosti (24). Odluka o potrebi liječenja dječaka i adolescenata s varikocelom je još uvijek diskutabilna, a za to postoje važni razlozi. Veliki dio takvih dječaka je bez popratnih bolova, osjećaja težine ili nelagode u testisu (31).

U dječaka i adolescenata s varikocelom se najčešće ne može uzeti spermogram ili se u njega pouzdati, a uz to postoje i etički razlozi protiv njegovog uzimanja i oni najčešće ne dolaze zbog procjene plodnosti. Zbog ovih je razloga u ovoj dobnoj skupini čest alternativni pristup procjeni funkcije testisa mjerenjem serumskih vrijednosti gonadotropina i mjerenjem volumena testisa.

Premda u adolescenata s povišenim serumskim vrijednostima gonadotropina i poremećenim vrijednostima spermograma nije bilo korelacije s volumenom testisa mnogi ipak vjeruju da asimetrija testisa može predstavljati nagovještaj poremećaja funkcije testisa (24).

Prilikom upotrebe razlike u volumenu testisa kao mogućoj indikaciji za liječenje varikokele, treba biti oprezan jer je rast između lijevog i desnog testisa varijabilan, a uzročna veza između asimetrije testisa i varikokele se ne može sa sigurnošću utvrditi (24). Premda postoje i istraživanja koja kažu da operacija varikokele u adolescenata dovodi do povećanja atrofičnog testisa paralelno s povećanim serumskim razinama testosterona potvrđujući povezanost između ubrzanog rasta testisa i serumskog te-

stosterona (24). Kod upotrebe serumskih vrijednosti gonadotropina FSH i luteotropnog hormona (LH) kao pokazatelj funkcije testisa također treba biti oprezan jer postoje istraživanja koja govore u prilog sniženih vrijednosti gonadotropnih hormona uz prisutnost varikokele, tako postoje i ona koja to ne navode, premda je potvrđeno da povišena razina FSH nakon operacije upućuje na lošu funkciju testisa i ne korelira s veličinom testisa (32).

Za razliku od serumskih razina gonadotropina u adolescenata s varikocelom su primijećene niske serumske razine inhibina B u odnosu na kontrolne skupine muškaraca (33).

Zbog svega prije navedenog stavovi o potrebi liječenja varikokele u adolescenata nisu ujednačeni, a trenutni stav Američkog društva za reproduktivnu medicinu o liječenju varikokele i neplodnosti upućuje da bi trebalo liječiti samo one adolescente s varikocelom koji imaju dokazano smanjenje volumena istostranih testisa (34). Uz ove stavove navode se i druge indikacije, a uključuju bol u testisu i abnormalnosti spermograma, premda se s ovim indikacijama svi ne slažu.

U nešto starijih muškaraca, a smatra se da su to adolescenti oko 2-3 godine nakon zamaha rasta možemo se pouzdati u spermogram u kojem varikocela kao i kod odraslih muškaraca uzrokuje progresivno smanjenje pokretljivosti i vitalnosti spermija (35).

U skladu s prethodnim trenutni stavovi o liječenju ove skupine muškaraca su takvi da se većina njih samo prati, a indikacija za operaciju postavlja u skladu s prethodno navedenim stavovima kod odraslih muškaraca, s tim da se nedostatak androgena danas još uvijek ne smatra indikacijom za operaciju varikokele u adolescentnoj dobi zbog malog broja istraživanja o povezanosti ova dva fenomena i njihovih učinaka kod mladih muškaraca (32).

NESPUŠTENI TESTISI I NEPLODNOST

UVOD

Nespušteni testisi predstavljaju najčešću genitalnu anomaliju i najčešću endokrinu bolest u dječaka. Učestalost kriptorhizma u donešenih dječaka se kreće od 1-3%, dok taj postotak kod nedonoščadi doseže i do 30% (36-39).

Poremećaj je obostran u oko 20% slučajeva. Oko 80% nespuštenih testisa su palpabilni, a oko 20% nepalpabilni (40). Palpabilni nespušteni testisi su smješteni u ingvinalnom području, dok se nepalpabilni nalaze intraabdominalno ili ingvinalno, ali se u tom slučaju radi o atrofiji ili displaziji testisa.

Svakako je važno razlikovati prave nespuštene testise od mobilnih testisa koji ne zahtijevaju liječenje. Stečeni nespušteni testisi su oni testisi koji su se u jednom razdoblju nalazili u skrotumu, ali su naknadno povučeni ingvinalno. Stečeni kriptorhizam je kada retraktilni testis zaostane u ingvinalnom kanalu nakon što je neko vrijeme bio u skrotumu. Glavni rizici nespuštenih testisa su pojava neplodnosti i karcinoma testisa.

Oko 10% neplodnih muškaraca imaju anamnezu nespuštenih testisa i orhidopeksije (41). Azoospermija je prisutna u 13% muškaraca s jednostrano nespuštenim testisima i doseže 89% kod obostrano nespuštenih testisa koji nisu liječeni iz čega se vidi da je rizik od neplodnosti u odrasloj dobi muškaraca značajniji kod bolesnika s obostrano nespuštenim testisima (42).

U nekim istraživanjima bolesnici s jednostrano nespuštenim testisima imaju normalnu spermatogenezu sugerirajući da neki drugi štetni čimbenici mogu utjecati na plodnost. Proučavani mehanizmi mogućeg uzroka neplodnosti u muškaraca s nespuštenim testisima su brojni (41). Hipertermija od 35-37 °C uzrokovana ingvinalnom ili abdominalnom pozicijom testisa može utjecati na spermatogenezu. Uz to anatomske anomalije udružene s nespuštenim testisima kao i poremećaji u povezivanju testisa i epididimisa ili jatrogene lezije duktusa deferensa ili testisa za vrijeme orhidopeksije također mogu

doprinijeti neplodnosti. Retrospektivna ispitivanja neplodnih muškaraca s anamnezom nespuštenih testisa ukazuju i na povećanu učestalost anti-spermijskih protutijela koja su prisutnija u pubertalnoj dobi (43). Tako je dokazano da se kod muškaraca s kriptorhizmom mogu razviti autoimuni odgovor na spermijske antigene neovisno o orhidopeksiji ili lokaciji testisa (44).

Poznato je i da muškarci s neliječnim nespuštenim testisima imaju veći rizik od pojave karcinoma testisa, obično seminoma, koji potiču iz mutiranih zametnih stanica (45). Karcinom testisa je solidna neoplazma koja ima učestalost od 1% svih karcinoma u muškaraca i najčešće se javlja u dobi između 20-30 g. (46). Dječaci s nespuštenim testisima imaju 20 puta veći rizik za razvoj karcinoma testisa i oko 10% slučajeva karcinoma testisa se razvija u muškaraca s anamnezom nespuštenih testisa (47).

Za sprečavanje ovih neželjenih posljedica nespuštenih testisa potrebno je pravovremeno i odgovarajuće liječenje, a kao osnovu svega važno je razumjeti normalni razvoj i pretvorbu zametnih stanica te poremećaj tog razvoja u nespuštenim testisima, jer upravo taj poremećeni razvoj uzrokuje poremećaj u spermatogenezi i razvoj karcinoma testisa u kasnijoj životnoj dobi muškarca.

LJEČENJE

Liječenje nespuštenih testisa može biti hormonsko, kirurško ili kombinacija oba ova postupka, a uspjeh liječenja uvelike ovisi o smještaju testisa u vrijeme postavljanja dijagnoze i dobi bolesnika u kojoj je liječenje započeto.

Nove spoznaje govore da dječake s nespuštenim testisima ne treba liječiti u prvih šest mjeseci života već ih treba nadzirati i sačekati spontano spuštanje testisa u skrotum što se očekivano dogodi u 2/3 slučajeva. To potvrđuju i epidemiološki podatci koji kažu da je učestalost nespuštenih testisa u novorođenčadi oko 3%, a kod dječaka u dobi od 6 mjeseci oko 1% i takva ostaje do kraja prve godine života. Ukoliko ne dođe do spontanog spuštanja testisa treba se razmotriti mogućnost hormonskog liječenja. Hormon-

sko liječenje temelji se na upotrebi dva hormona i to hCG i gonadotropnog releasing hormona (GnRH), samostalno ili u kombinaciji. Oni svojim djelovanjem potiču Leydigove stanice na lučenje testosterona i na taj način, oponašajući fiziološki mehanizam u mini pubertetu, uzrokuju spuštanje testisa u skrotum i pretvorbu gonocita u spermatogonije što bi trebalo poboljšati buduću plodnost. Još uvijek postoje suprotna mišljenja oko upotrebe hormona u liječenju nespuštenih testisa, a pristaše ovog oblika liječenja primjenjuju ga kao metodu prvog izbora (36, 48).

Uspješnost spuštanja testisa u skrotum s GnRH također značajno varira u kontroliranim studijama (od 0 do 78%). U usporednim randomiziranim dvostruko slijepim studijama klinički uspjeh je primijećen u 6% dječaka liječenih s hCG i u 19% dječaka liječenih s GnRH. U meta analizi 33 randomizirane studije sa 3282 dječaka s 4524 nespuštena testisa stopa uspješnosti je bila 19% kod liječenih s hCG i 21% kod dječaka liječenih s GnRH, dok je placebo imao uspješnost u 4% slučajeva (36, 48).

Istraživanja zdravih štakora i onih s nespuštenim testisima jasno govore da liječenje s hCG ima negativan učinak na zametne stanice, a sličan učinak je zamijećen i kod liječenih dječaka, a hoće li ovo liječenje potaknuti sazrijevanje zametnih stanica i dovesti do boljeg fertiliteta u odrasloj dobi ostaje nejasno (36, 48).

S obzirom na epidemiološke podatke o aspermiji kod muškaraca s nespuštenim testisima, malom postotku uspješnosti hormonskog liječenja u spuštanju testisa u skrotum, i njegovu potencijalnu štetnost na zametne stanice testisa ostaje upitno da li koristiti hormonsko liječenje kao metodu prvog izbora kod svakog nespuštenog testisa ili samo kod obostranih visoko retiniranih testisa kod kojih je stupanj poremećenosti spermatogeneze veći (36, 48).

Ako se hormonskim liječenjem testis ne uspije spustiti u skrotum indicirana je kirurška terapija orhidopeksijom. Kirurško liječenje temelji se na orhidopeksiji koja predstavlja standardni

zahvat za liječenje nespuštenih testisa. Ona bi se trebala izvoditi kao dopuna hormonskom liječenju u slučaju njezinog neuspjeha ili kao prva metoda u slučaju da se prethodno nismo odlučili za hormonsko liječenje. Kirurško liječenje, za razliku od hormonskog liječenja, ne potiče pretvorbu gonocita u spermatogonije, već spuštanjem testisa u skrotum sprečava nepovoljan utjecaj povišene tjelesne temperature na zametne stanice nespuštenog testisa koje zbog toga nakon šestog mjeseca života podliježu pojačanoj apoptozi te se do kraja prve godine njihov broj smanjuje do razina koje u odrasloj dobi mogu biti uzrokom neplodnosti. Zbog toga se danas prihvaćaju stavovi koji predlažu provođenje kirurškog liječenja nespuštenih testisa do kraja prve godine djetetovog života. Brojna istraživanja upućuju da orhidopeksija, ako se izvede u relativno ranijoj dobi može očuvati spermatogenezu i plodnost u štakora s eksperimentalno izazvanim kriptorhizmom. S druge pak strane nije zamijećen oporavak plodnosti ako je orhidopeksija napravljena u odrasloj dobi štakora sa spontanom ili eksperimentalno izazvanim kriptorhizmom (36, 48).

Kod nespuštenih testisa koji su dijagnosticirani nakon prve godine prvi izbor liječenja je kirurški kao i u slučajevima ektopije testisa, istovremeno prisutne preponske kile, nakon prethodne operacije u preponskoj regiji, i nakon recidiva nespuštenih testisa (36).

Preporuke za liječenje postpubertalnih muškaraca s dijagnozom nespuštenih testisa temelje se na rizicima pojave maligne bolesti testisa kao i na rizicima vezanim uz upotrebu anestezije.

Važno je napomenuti da se hormonskim i/ili operacijskim načinom liječenja samo donekle može očuvati ili poboljšati plodnost muškaraca s problemom nespuštenih testisa dok drugi aspekt poremećaja nespuštenih testisa, a to je rizik pojave maligne bolesti testisa u tih muškaraca ostaje nepromijenjen tijekom čitavog života. On je u odnosu na zdravu populaciju povećan i u dječaka koji su operirani prije 12. godine iznosi 2%, a u dječaka operiranih nakon 12. godine iznosi 2% (36, 48).

Ovo je svakako važan podatak koji nam govori o potrebi stalnog praćenja i važnosti samopregleda muškaraca koji su operirani zbog nespuštenih testisa.

ZAKLJUČAK

Spoznaja o načinu na koji varikocele utiče na plodnost muškarca raste sa svakim novim istraživanjem, posebno s obzirom na spoznaje o utjecaju njezinog operacijskog liječenja na vrijednosti spermatograma, postotka začeća i spoznaje o povoljnom utjecaju na subcelularne promjene u spermijima i mikrokolini testisa. Novije spoznaje o odnosu varikocele i hipogonadizma kao i spoznaje o patofiziološkim promjenama koje se zbog varikocele zbivaju na molekularnoj razini vjerojatno će doprinijeti odgovoru o smjernicama liječenja varikocele kako u odraslih muškaraca tako i u dječaka i adolescenata.

Uz varikocelu, kao drugi česti poremećaj u dječjoj dobi koji uzrokuje mušku neplodnost je kriptorhizam. Iako još uvijek poremećaj bez jasno poznatog uzroka, češće uzrokuje neplodnost u muškaraca s obostranim poremećajem i povećava rizik od razvoja karcinoma testisa. Brojni pristupi liječenju, iako još uvijek različiti usmjereni su na očuvanje plodnosti i postizanje očinstva.

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./ *All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

LITERATURA

1. Walczak-Jedrzejowska R, Wolski JK, Slowikowska-Hilczler J. The role of oxidative stress and antioxidants in male fertility. *Cent European J Urol.* 2013; 66: 60-7.
2. World Health Organization. Laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. 4th Ed. New York USA: Cambridge University Press; 1999.
3. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, Auger J, Baker HW, Behre HM et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update.* 2010; 16: 231-45.
4. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 1999. World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Semen-Cervical Mucus Interaction; 1-86.
5. Plachot M, Belaisch-Allart J, Mayenga JM, Chouraqui A, Tesquier L, Serkine AM. Outcome of conventional IVF and ICSI on sibling oocytes in mild male factor infertility. *Hum Reprod.* 2002; 17: 362-9.
6. Harris ID, Fronczak C, Roth L, Meacham RB. Fertility and the aging male. *Rev Urol.* 2011; 13: 184-90.
7. Butt F, Akram N. Semen analysis parameters: Experiences and insight into male infertility at a tertiary care hospital in Punjab. *J Pak Med Assoc.* 2013; 63: 558-62.
8. Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.* 6th Ed. Baltimore USA: Lippincott Williams & Wilkins; Infertility, 1999; 201-46.
9. Lotti F, Maggi M. Ultrasound of the male genital tract in relation to male reproductive health. *Hum Reprod Update.* 2015; 21: 56-83.
10. Baker HW. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1994; 23 (4): 783-93.
11. Nieschlag E. Classification of andrological disorders. In: Nieschlag E, Behre HM, editors. *Andrology.* Berlin, Heidelberg, New York: Spriger-Verlag; 1997; 79-83.
12. Chung E, Brock GB. Cryptorchidism and its impact on male fertility: a state of art review of current literature. *Can Urol Assoc J* (2011) 5(3):2010-410.5489/cuaj.1010.
13. Robin G, Boitrelle F, Marcelli F, Colin P, Leroy-Martin B, Mitchell V et al. Cryptorchidism: from physiopathology to infertility. *Gynecol Obstet Fertil* (2010) 38(10):588 9910.1016/j.gyobfe.2010.08.015.
14. Urry RL, Carrel DT, Starr NT, Snow BW, Middleton RG. The incidence of antisperm antibodies in infertility patients with a history of cryptorchidism. *J Urol.* 1994; 151: 381-3.
15. Gat Y, Bachar GN, Zukerman Z, Belenky A, Gornish M. Varicocele: A bilateral disease. *Fertil Steril.* 2004; 81: 424-9.
16. Masson P, Brannigan RE. The varicocele. *Urol Clin North Am.* 2014; 41: 129-44.
17. Diegidio P, Jhaveri JK, Ghannam S, Pinkhasov R, Shabsigh R, Fishc H. Review of current varicocele techniques and their outcomes. *BJU Int.* 2011; 108: 1157-72.
18. Turner TT. Varicocele: still an enigma. *J Urol.* 1983; 129: 695-9.
19. Braedel HU, Steffens J, Ziegler M, Polsky MS, Platt ML. A possible ontogenic etiology for idiopathic left varicocele. *J Urol.* 1994; 151: 62-6.
20. Coolsaet BL. The varicocele syndrome: venography determining the optimal level for surgical management. *J Urol.* 1980; 124: 833-9.
21. Braedel HU, Steffens J, Ziegler M, Polsky MS, Platt ML. A possible ontogenic etiology for idiopathic left varicocele. *J Urol.* 1994; 151: 62-6.
22. Raman JD, Walmsley K, Goldstein M. Inheritance of varicoceles. *Urology.* 2005; 65: 1186-9.
23. Dahl EV, Herrick JF. A vascular mechanism for maintaining testicular temperature by counter-current exchange. *Surg Gynecol Obstet.* 1959; 108: 697-705.
24. Pastuszak AW, Wang R. Varicocele and testicular function. *Asian Journal of Andrology.* 2015; 17 (4): 659-67.
25. Baazeem A, Belzile E, Ciampi A, Dohle G, Jarvi K et al. Varicocele and male factor infertility treatment: a new meta-analysis and review of the role of varicocele repair. *Eur Urol.* 2011; 60: 796-808.
26. The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. World Health Organization. *Fertil Steril.* 1992; 57: 1289-93.
27. Ficarra V, Cerruto MA, Liguori G et al. Treatment of varicocele in subfertile men: The Cochrane Review-a contrary opinion. *Eur Urol.* 2006; 49: 258-63.
28. Relationship between varicocele size and response to varicocele repair. *Steckel J, Dicker AP, Goldstein MJ Urol.* 1993; 149 (4): 769-71.
29. Time for improvement in semen parameters after varicocele repair. *Al Bakri A, Lo K, Grober E, Cassidy D, Cardoso JP, Jarvi KJ Urol.* 2012; 187 (1): 227-31.
30. Reassessing the value of varicocele repair as a treatment for male subfertility with a new meta-analysis. *Marmar JL, Agarwal A, Prabakaran S, Agarwal R, Short RA, Benoff S, Thomas AJ Jr, Fertil Steril.* 2007; 88 (3): 639-48.
31. Varicocele: standard and alternative indications for repair. *Fine RG, Poppas DPCurr Opin Urol.* 2012; 22 (6): 513-6.

32. Guarino N, Tadini B, Bianchi M. The adolescent varicocele: the crucial role of hormonal tests in selecting patients with testicular dysfunction. *J Pediatr Surg.* 2003; 38: 120-3.
33. Romeo C, Arrigo T, Impellizzeri P, Manganaro A, Antonuccio P et al. Altered serum inhibin b levels in adolescents with varicocele. *J Pediatr Surg.* 2007; 42: 390-4.
34. Report on varicocele and infertility. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine *Fertil Steril.* 2008; 90 (5): 247-9.
35. Semen analysis in young men with varicocele: preliminary study. Paduch DA, Niedzielski JJ *Urol.* 1996; 156 (2 Pt 2): 788-90.
36. Todoric D, Durdov MG, Tandara M, Capkun V, Juric I, Biocic M et al. Influence of open testicular biopsy in prepubertal rats on rats' adulthood fertility with correlation to serum levels of inhibin B and follicle stimulating hormone. *J Pediatr Urol.* 2014; 2 (14): 129-6.
37. Meštrović J, Drmić-Hofman I, Pogorelić Z, Vilović K, Šupe-Domić D, Šešelja-Perišin A, Capkun V. Beneficial effect of nifedipine on testicular torsion-detorsion injury in rats. *Urology.* 2014; 84 (5): 1194-8.
38. Pogorelić Z, Mrklić I, Jurić I. Do not forget to include testicular torsion in differential diagnosis of lower acute abdominal pain in young males. *J Pediatr Urol.* 2013; 9 (6): 1161-5.
39. Pogorelić Z, Mrklić I, Jurić I, Biočić M, Furlan D. Testicular torsion in the inguinal canal in children. *J Pediatr Urol.* 2013; 9 (6): 793-7.
40. Papparella A, Zamparelli M, Cobellis G, Amici G, Saggiomo G, Parmeggiani P et al. Laparoscopy for nonpalpable testis: is inguinal exploration always necessary when the cord structures enter the inguinal ring. *Pediatr Endosurg Innov Tech* (1999) 3: 29-33.10.1089/pei.1999.3.29.
41. Robin G, Boitrelle F, Marcelli F, Colin P, Leroy-Martin B, Mitchell V et al. Cryptorchidism: from physiopathology to infertility. *Gynecol Obstet Fertil* (2010) 38(10):588-99.10.1016/j.gyobfe.2010.08.015.
42. Chung E, Brock GB. Cryptorchidism and its impact on male fertility: a state of art review of current literature. *Can Urol Assoc J* (2011) 5(3):2010-410.5489/cuaj.1010.
43. Urry RL, Carrel DT, Starr NT, Snow BW, Middleton RG. The incidence of antisperm antibodies in infertility patients with a history of cryptorchidism. *J Urol.* 1994; 151: 381-3.
44. Sinisi A, Pasquali D, Papparella A, Valente A, Orio F, Esposito D et al. Antisperm antibodies in cryptorchidism before and after surgery. *J Urol* (1998) 160:1834-710.1016/S0022-5347(01)62428-5.
45. Ferguson L, Agoulnik AI. Testicular cancer and cryptorchidism. *Front Endocrinol (Lausanne)* (2013) 4:32.10.3389/fendo.2013.00032.
46. Vega A, Baptissart M, Caira F, Brugnion F, Lobaccaro JMA, Volle DH. Epigenetic: a molecular link between testicular cancer and environmental exposures. *Front Endocrinol (Lausanne)* (2012) 3:150.10.3389/fendo.2012.00150.
47. Manuel HD, Mitikiri N, Khan M, Hussain A. Testicular germ cell tumors: biology and clinical update. *Curr Opin Oncol* (2012) 24:266-7110.1097/CCO.0b013e32835167fc.
48. Todorić D, Stanišić L, Meštrović J, Jurić I, Pogorelić Z, Milunović KP et al. Novosti u liječenju nespuštenih testisa, *Pediatr Croat.* 2015; 59 (1): 109-15.

Summary

INFERTILITY PREVENTION IN BOYS WITH VARICOCELE AND CRYPTORCHIDISM

D. Todorić, J. Meštrović, I. Jurić, Z. Pogorelić, K. Pjer Milunović, T. Šušnjar, J. Todorić, D. Furlan, D. Budimir, M. Jukić, T. Barić

In accordance with the World Health Organization (WHO), infertility is one of today's leading health problems and has medical, psychological, and economic consequences. Although there are no global infertility prevalence indicators, according to WHO, it is estimated that 60-80 million couples worldwide currently suffer from infertility. Male contributing factors are estimated to be responsible for 25-50% of infertility cases, with male infertility becoming a growing problem especially in developed countries. Varicocele is the most common cause of male infertility. It occurs in 15% of the male population and in 40% of infertile men. Another common cause of male infertility is cryptorchidism, which is confirmed by data showing that around 10% of infertile men have a history of undescended testes and orchidopexy. As both problems are encountered in the paediatric patient group, the purpose of this article is to highlight some aspects of these disorders and to suggest how to treat and monitor them properly in accordance with current knowledge, all with the aim to prevent infertility later in life.

Descriptors: VARICOCELE, CRYPTORCHIDISM, INFERTILITY, HYPOGONADISM, TESTICULAR CANCER, TREATMENT

Primljeno/Received: 19. 2. 2016.

Prihvaćeno/Accepted: 24. 3. 2016.