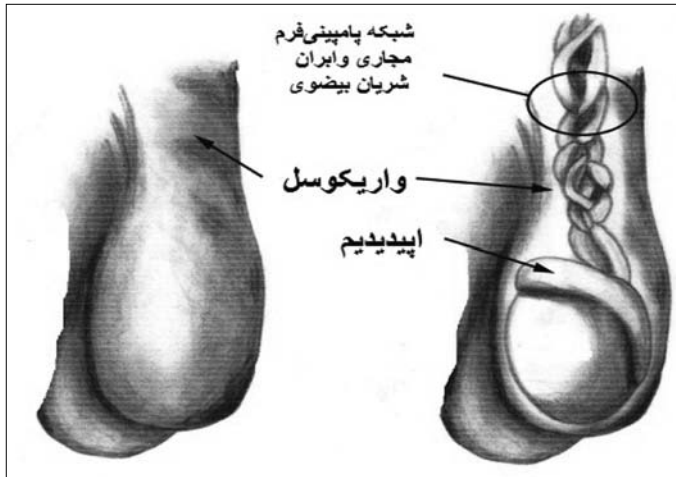


## جنبه های ایمونولوژیک واریکوسل



### تقسیم بندی بالینی واریکوسل:

هنوز بهترین راه تشخیص واریکوسل، یک معاینه بالینی منظم، سیستماتیک و مرحله به مرحله است. بیمار باید ابتدا در حالت ایستاده و سپس در وضعیت خوابیده به پشت تحت بررسی قرار گیرد.

### این بیماری از نظر شدت بالینی، به سه درجه تقسیم می شود:

چنانچه در وضعیت ایستاده و بدون لمس، وریدهای پر شده شبکه عروقی بیضه قابل رویت باشد، در آن صورت واریکوسل پیشرفته و یا درجه ۳ وجود دارد.

زمانی که وجود واریکوسل، فقط به وسیله لمس بیضه در حالت ایستاده در بیمار ثابت شود، واریکوسل متوسط و یا درجه ۲ نامیده می شود.

واریکوسل خفیف یا درجه ۱ زمانی مطرح می شود که اتساع وریدی تنها در نتیجه بالا رفتن ناگهانی فشار داخل شکم، مثلاً بعلت سرفه یا "مانور والساوا"<sup>۱</sup> و در اثر برگشت (حرکت رتر و گراد) خون به شبکه عروقی بیضه قابل لمس باشد. باید توجه داشت که در اکثر موارد این درجه واریکوسل صرفاً با سونوگرافی قابل تشخیص است.

واریکوسل باعث کاهش تعداد اسپرم می شود، اما مکانیسم دقیق اثر آن بر کاهش تعداد اسپرم و ایجاد ناباروری، ناشناخته است [۱۷]. این بیماری ممکن است، با افزایش دمای درونی بیضه، بازگشت متابولیت های کلیوی و فوق کلیوی از طریق وریدها، کاهش اکسیژن، کم خونی موضعی بیضه، اختلال هورمونی و مرگ برنامه ریزی شده (آپوپتوز)<sup>۲</sup> سلول های زایای جنسی، باعث ناباروری مرد شود [۱۳-۱۰]. واریکوسل در اکثر موارد بدون علامت است و تشخیص با معاینه

در سال های اخیر ناباروری، به عنوان یکی از مباحث مهم سلامت عمومی مطرح است، به طوری که ۱۵٪ از زوج ها در سن باروری، نابارور هستند. سهم مردان در ایجاد ناباروری حدود ۴۰٪ است. ناتوانی در ایجاد حاملگی به عنوان "ناباروری اولیه" تعریف شده، در حالیکه "ناباروری ثانویه" به عنوان توانایی بچه دار شدن در گذشته و عدم توانایی در زمان حال تعریف می شود. یکی از علل اصلی ناباروری مرد، "واریکوسل" است [۶-۱]. واریکوسل، اتساع غیر طبیعی وریدهای بیضه در شبکه عروقی بیضه هاست [۹-۵]. در واقع همان وضعیتی که در وریدهای پای افراد مبتلا به واریس مشاهده می شود، در شبکه عروقی بیضه نیز رخ می دهد.

اگرچه بروز واریکوسل در جمعیت عمومی مردان حدود ۱۵٪ است، اما این بیماری به عنوان عامل مسئول ناباروری در قریب ۳۰٪ از مردان نابارور شناخته می شود [۱۰]. با افزایش سن، بروز واریکوسل به ازاء هر دهه زندگی، در حدود ۱۰٪ افزایش می یابد، به نحوی که با رسیدن به دهه هشتم زندگی، میزان بروز این بیماری به حدود ۷۵٪ می رسد [۱۱].

شیوع این بیماری در جمعیت عمومی مردان تا حدود ۳۰٪، در مردان با ناباروری اولیه ۳۵٪ و در مردان با ناباروری ثانویه ۸۰٪ گزارش شده است [۱۵-۱۲، ۵].

فیزیکی (لمس بیضه) انجام می‌گیرد [۹].

علائم واریکوسل ممکن است با درد و تورم همراه باشد [۷]. در ۸۵٪ موارد، واریکوسل در سمت چپ و یک طرفه است، ۱۵٪ موارد دو طرفه بوده ولی در سمت راست نادر است [۱۸]. در توجیه این مطلب، شواهد آناتومیک چندی وجود دارد؛ اولاً طول ورید اسپرماتیک چپ که با زاویه قائمه به ورید کلیوی وارد می‌شود، حدود ۱۰ سانتی متر طولانی‌تر از سمت مقابل است و در مطالعات اتوپسی حدود ۴۰٪ موارد عدم تشکیل دریچه در این ورید ملاحظه شده است. ثانیاً، در اثر قرار گرفتن ورید کلیوی چپ (که خون ورید اسپرماتیک را نیز تخلیه می‌کند) مابین شریان آئورت از پشت و شریان مزانتریک فوقانی از جلو، فشار نسبتاً بالایی را تحمل می‌نماید.

اگرچه منشأ احتمالی واریکوسل به دلیل فقدان دریچه یا نقص وریدهای داخلی بیضه است، اما ممکن است به دلیل مکانیسم‌های متفاوتی رخ دهد، در نتیجه این بیماری چند عاملی در نظر گرفته می‌شود [۹].

در این نوشته قصد داریم، تحقیقات ایمونولوژیک انجام شده در خصوص ارتباط بین واریکوسل و خودایمنی، آنتی اسپرم آنتی بادی، لوکوسیت‌ها، واکنش گره‌های اکسیژنی، سایتوکاین‌ها و آپوپتوز را مرور کنیم.

#### واریکوسل و خودایمنی، آنتی اسپرم آنتی بادی (ASA)

سد خونی-بیضوی و پروتیین‌های تنظیم‌کننده ایمنی بر سطح سلول‌های سرتولی و شبکه بیضه و مجاری و ابران، مسوولیت حفاظت ایمونولوژیک آنتی ژن‌های اسپرم و جلوگیری از تکثیر لنفوسیت‌ها و لیز سلول توسط کمپلمان را بر عهده دارند. معمولاً شکسته شدن این سد خونی-بیضوی منجر به تولید آنتی بادی ضد اسپرم می‌شود. از جمله علت‌های این شکست و تولید آنتی اسپرم آنتی بادی، می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

انسداد مجاری، پیچ خوردگی بیضه، عفونت، بیماری پروستات، آسیب بیضوی و واریکوسل [۱۹].

پادتن‌های ASA در مردان بارور ۲/۵٪، در زنان بارور ۴٪ و در زوج‌های نابارور حدود ۹ تا ۱۳ درصد وجود دارند.

ایزوتیپ‌های مختلفی برای ASA مشخص شده است، مخصوصاً IgM, IgA, و IgG. البته در مورد اینکه آیا واریکوسل منجر به تولید ASA می‌شود یا این دو پدیده به طور همزمان رخ می‌دهند، هنوز تناقضاتی وجود دارد [۲۰].

اتوان آنتی بادی‌های ضد اسپرم تقریباً در ۱۰٪ مردان نابارور و ۲۵٪ تا ۳۰٪

در بیماران واریکوسلی وجود دارد. این آنتی بادی‌ها توانایی لقاح را با اثر منفی بر روی مولکول‌های سطح اسپرم یا بر روی تحرک اسپرم تحت تاثیر قرار می‌دهند و تنها زمانی عملکرد اسپرم را مختل می‌کند که میزان آنتی بادی‌های متصله خیلی بالا (بیشتر از ۵۰٪) باشد [۲۱].

محققان در یک مطالعه حیوانی گزارش کردند که مقدار ASA در حیوانات واریکوسلی به طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل بالاست.

Hooman Djaladat و همکاران در یک مطالعه آینده‌نگر با حجم نمونه ۸۱ بیمار واریکوسلی گزارش کردند که جراحی واریکوسل ممکن است سطح ASA را کاهش دهد که این کاهش، اثر خوبی بر کیفیت پارامتر مایع منی دارد. همچنین ممکن است سطح ASA پس از جراحی واریکوسل در برخی بیماران بالا رود که ظاهراً این تبدیل مثبت هیچ اثر منفی بر پارامترهای اسپرم ندارد [۲۲].

#### واریکوسل و گونه‌های واکنش‌گر

##### اکسیژن

در ۱۰ سال گذشته، لطمه اکسیژنی (Oxidative Stress) بیشترین موضوع بررسی بیماری‌زایی واریکوسل بوده است.

لطمه اکسیژنی یا استرس اکسیداتیو اصطلاحاً به صدمات ناشی از پیدایش بیش از حد رادیکال‌های آزاد اکسیژن اطلاق می‌شود و به عنوان عدم تعادل در سیستم پرواکسیدانت آنتی اکسیدانت تعریف می‌شود که این عدم

ندارد و همچنین با درجه واریکوسل و حجم بیضه بی ارتباط است [۲۴].

### واریکوسل و لکوسیت

عمده ترین گروه سلول های دفاعی بدن را لکوسیت ها تشکیل می دهند. به طور کلی لکوسیت ها گروه متنوع سلولی شامل؛ لنفوسیتها، مونوسیت ها و گرانولوسیت ها هستند.

شمارش لکوسیت ها در منی و گزارش آن جزئی از آزمایش استاندارد مایع منی بوده است، اما اهمیت واقعی آن هنوز ناشناخته است.

لکوسیتواسپرمی، طبق تعریف سازمان بهداشت جهانی (WHO)، به عنوان حضور بیش از ۱ میلیون لکوسیت در میلی لیتر تعریف شده است [۲۵].

لکوسیتواسپرمی به لحاظ منشاء چند عاملی است. علاوه بر عفونت های دستگاه تناسلی، علل دیگر مانند سیگار کشیدن، مصرف الکل، و ماری جوانا، باعث افزایش WBC در مایع منی می شوند.

در برخی مطالعات، اثرات مضر برای لکوسیتواسپرمی پیدا نکرده اند اما چند مطالعه، ارتباط لکوسیت منی با پارامترهای اسپرم به ویژه اختلال در مورفولوژی اسپرم و تحرک را نشان می دهد. حتی یک مطالعه در اوایل سال ۲۰۰۰ ابهام را بیشتر می کند زیرا نشان داده است که لکوسیت منی در غلظت های بین ۳-۱ میلیون در میلی لیتر برای عملکرد اسپرم سودمند هستند، که گمان می رود به دلیل اثر سایتوکاین ها و یا اثر پاکسازی



تعداد به سوی تولید مواد اکسیژنی است که منجر به آسیب می شوند. OS برای حفظ هوموستاز سلولی ضروری است، اما تولید بیش از اندازه آن موجب اختلال سلولی می شود. به دلیل چرخه سلولی بالای اسپرماتوژنز، گونه های واکنش گر اکسیژن (ROS) مانند سوپراکسید، هیدروکسیل، پروکسیل، هیدروپروکسیل و نیتریک اکسید که توسط پروکسیداسیون و اکسیداسیون بسیاری از لیپیدها، پروتئین ها، کربوهیدرات ها و نوکلئیک اسیدهای داخل سلولی تولید می شوند، به وجود می آیند. غشای پلاسمایی سلول های اسپرم غنی از اسیدهای چرب اشباع نشده است، از این رو اسپرم ها نسبت به گونه های اکسیژن آسیب پذیر هستند [۲۳]. در افراد سالم، بخش آبگون مایع منی (سمینال پلاسما) واجد رفته رفته های طبیعی و آنتی اکسیدانت ها جهت خنثی کردن اثرات بیش از حد ROS است، اما در بیماران مبتلا به واریکوسل، غلظت ROS در سرم، بیضه ها و نمونه های سیمن افزایش یافته و کاهش باروری را در این بیماران نشان می دهد. ROS ممکن است عامل نقص در عملکرد اسپرم، مورفولوژی، کاهش تحرک اسپرم و همچنین نقص در ادغام اووسیت-اسپرم شود [۱۹].

Agarwal و همکاران نشان دادند که ROS موجود در مایع سمینال بیماران مبتلا به واریکوسل با درجه واریکوسل مرتبط است، به ویژه بیماران با واریکوسل درجه ۲ و ۳ سطح بیشتری از ROS در سمینال پلاسما نسبت به بیماران با واریکوسل درجه ۱ نشان می دهند. در مطالعه ای دیگر توسط Sharma و همکاران مشخص شد که میزان ROS در بیماران واریکوسلی در مقایسه با گروه سالم بالاتر بوده و همچنین ظرفیت کلی آنتی اکسیدانت ها پایین تر است [۲۳].

از طرفی Cocuzza و همکاران گزارش کردند که میزان ROS در سیمن افراد بارور مبتلا به واریکوسل و افراد سالم تفاوت معنی داری

لکوسیت بر روی اسپرم معیوب باشد.

افزایش WBC در مایع منی در مردان با اسپرماتوزن غیر طبیعی می تواند به عنوان یک مکانیزم محافظ جهت حذف اسپرم معیوب از انزال قابل توجه باشد.

واریکوسل و وازوواکتومی (یا بازگرداندن وازکتومی به حالت اول)، می توانند منجر به افزایش تعداد لکوسیت ها در منی شوند [۲۶]. Tortolero و همکاران مشاهده کردند که لنفوسیت های سیمن در بیماران کم بارور و بیماران واریکوسلی نسبت به افراد سالم بیشتر است و افزایش لکوسیت های سیمن در این بیماران با زوال پارامترهای اسپرم مرتبط است [۲۷].

#### واریکوسل و سایتوکاین ها

سایتوکاین ها گروهی از واسطه های محلول تولید شده توسط سلول های لنفوسیتی و غیرلنفوسیتی (و حتی لکوسیتی و غیر لکوسیتی) هستند که نقش کلیدی در پاسخ های ایمنی هر دو سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی دارند [۲۸].

فرآیند تولید اسپرم، جهت فراهم کردن یکپارچگی و ارتباط با انواع سلول های مختلف در جریان تنظیم بلوغ سلول های زایا در بیضه به مولکول های پیام رسان بیشمار نیاز دارد. از جمله مولکول های شرکت کننده در این سیستم تنظیمی، سایتوکاین ها هستند [۲۹].

عفونت در مجراهای سمینال با مکانیسم های مختلف می تواند منجر به ناباروری شود. آسیب مستقیم ممکن است به دلیل میکروارگانیزم ها و یا ترشحات آنها باشد در حالی که التهاب ثانویه ممکن است به دنبال افزایش بیش از حد لکوسیت ها و ترشح سایتوکاین ها باشد.

چندین مطالعه وجود اینترلوکین ها و چندین سایتوکاین دیگر را در پلاسمای سمینال گزارش کرده اند [۳۰]. از جمله این سایتوکاین ها می توان به موارد زیر اشاره کرد:

$IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17, IL-18, TNF-\alpha, IFN\gamma$

در مایع سمینال بیماران مبتلا به واریکوسل، سایتوکاین های التهاب آور<sup>۳</sup> ( $IL-1, IL-6, TNF-\alpha$ ) بیشتر مورد توجه هستند.

$IL-6$  یک سایتوکاین التهاب آور و چند عملکردی است که در مایع منی توسط تعدادی از سلول های مختلف تولید می شود. محققانی گزارش کرده اند که در بیماران نابارور مبتلا به واریکوسل، سطوح بالای  $IL-6$  و ROS و کاهش سطح ظرفیت تام آنتی اکسیدانی بروز می کند. سایتوکاین التهاب آور  $IL-6$  و لطمه اکسیدانی Oxidative Stress ممکن است نقشی در پاتوفیزیولوژی ناباروری در این بیماران ایفا کنند

[۳۱].

$TNF-\alpha$ ، در میان سایتوکاین های دیگر، در حال حاضر به عنوان یک جزء طبیعی از پلاسمای سمینال، مورد توجه است. اهمیت فیزیولوژیکی آن در عملکرد اسپرم به طور کامل روشن نشده است. این سایتوکاین دارای طیف گسترده ای از اثرات من جمله ایجاد التهاب و تنظیم ایمنی، تحریک رشد و تمایز سلولی و بقاء و آپوپتوز سلول است [۳۲].

Papadimas و همکاران با بررسی  $TNF-\alpha$  و  $IL-1\beta$  در ۷۱ مرد بارور و نابارور (که ۲۲ نفر از آنان مبتلا به واریکوسل بودند) گزارش کردند که اگرچه غلظت بالای این سایتوکاین ها در مایع سمینال نسبت به گروه کنترل دیده می شود اما هیچ ارتباط معنی داری وجود ندارد [۳۳].

در مطالعه ای دیگر که توسط Eggert-Kruse و همکاران در آلمان بر روی ۱۴۸ مرد کم بارور (شامل ۲۰ نفر مبتلا به واریکوسل) انجام شد، مشاهده شد که غلظت  $TNF-\alpha$  در مایع سمینال مردان مبتلا به واریکوسل در مقایسه با دیگر بیماران پایین تر است [۳۴].

#### واریکوسل و آپوپتوز

مطالعات نشان می دهد که اختلال اسپرم زایی و تولید اسپرم در جریان واریکوسل، تا حدی مربوط به تنظیم غیر طبیعی پدیده آپوپتوز است [۳۵]. آپوپتوز یا مرگ برنامه ریزی شده سلول<sup>۴</sup>، یک مکانیسم طبیعی، حیاتی و مهم در حذف سلول های تغییر یافته یا بیش از حد جمعیت جهت حفظ

## پانوشته

1. Valsalva maneuver
2. Apoptosis
3. Proinflammatory
4. Programmed Cell Death
5. TNF- Receptor
6. TUNEL (Terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated deoxyUridine triphosphate Nick End-Labeling)

## منابع

- [1] Abdel-Meguid TA, Al-Sayyad A, Tayib A, Farsi HM. Does varicocele repair improve male infertility? An evidence-based perspective from a randomized, controlled trial. *European urology*. 2011;59(3):455-61.
- [2] Lee JD, Lee TH, Cheng WH, Jeng SY. Involved intrinsic apoptotic pathway of testicular tissues in varicocele-induced rats. *World journal of urology*. 2009;27(4):527-32.
- [3] Smith R, Kaune H, Parodi D, Madariaga M, Rios R, Morales I, et al. Increased sperm DNA damage in patients with varicocele: relationship with seminal oxidative stress. *Hum Reprod*. 2006;21(4):986-93.
- [4] Shiraishi K, Matsuyama H, Takihara H. Pathophysiology of varicocele in male infertility in the era of assisted reproductive technology. *International journal of urology*. 2012;19(6):538-50.
- [5] Baek M, Park SW, Moon KH, Chang YS, Jeong HJ, Lee SW, et al. Nationwide survey to evaluate the prevalence of varicoceles in South Korean middle school boys: a population based study. *International journal of urology*. 2011;18(1):55-60.
- [6] Mori MM, Bertolla RP, Fraietta R, Ortiz V, Cedenho AP. Does varicocele grade determine extent of alteration to spermatogenesis in adolescents? *Fertility and sterility*. 2008;90(5):1769-73.
- [7] Beddy P, Geoghegan T, Browne RF, Torreggiani WC. Testicular varicoceles. *Clinical radiology*. 2005;60(12):1248-55.
- [8] Kumanov P, Robeva RN, Tomova A. Adolescent varicocele: who is at risk? *Pediatrics*. 2008;121:e53-e57.
- [9] Del Giudice PT, Lima SB, Cenedeze MA, Pacheco-Silva A, Bertolla RP, Cedenho AP. Expression of the Fas-ligand gene in ejaculated sperm from adolescents with and without varicocele. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2010;27(2-3):103-9.

یکپارچگی، تمایز و ویژگی بافت ها است .

در ایمونولوژی دو مسیر عمده، که هر دو در یک برنامه مرگ مشترک خاتمه می یابند، منجر به آپوپتوز می شوند: مسیر داخلی یا میتوکندریایی و مسیر خارجی یا گیرنده های مرگ. نمونه شناخته شده این گیرنده ها، Fas و گیرنده  $TNF^{\alpha}$  است. پروتئین Fas(CD95, Apo-1) و لیگاند آن Fas-L از اعضای خانواده TNF هستند [9].

Fas در بسیاری از موارد، مسیر آغاز کننده آپوپتوز است [36]. در بیضه، پروتئین Fas بر روی سلول های زایا و Fas-L بر روی سلول های سرتولی مورد شناسایی قرار گرفته است [9، 10، 35]. به نظر می رسد سیستم Fas/Fas-L در اسپرم زایی طبیعی یک تنظیم کننده مهم باشد [37].

Giudice و همکاران در سال 2010 با استفاده از تکنیک کمی PCR همپایش (Real-Time PCR) نشان دادند که شکل گیری Fas-L در اسپرم مردان مبتلا به واریکوسل در مقایسه با مردان سالم بیشتر است و همچنین تعداد اسپرم در این گروه در مقایسه با مردان سالم پایین تر است. این کاهش تعداد اسپرم به افزایش بیان Fas-L منتسب شده است [9].

در مطالعه ای دیگر توسط CHEN و همکارانش در سال 2004، به کمک تکنیک فلو سیتومتری تونل TUNEL<sup>+</sup> مشخص شد که آپوپتوز در اسپرم مردان مبتلا به واریکوسل از مردان سالم بیشتر است [35]. از طرفی در سال 2004 در یک بررسی مروری معلوم شد که آپوپتوز، عامل بالقوه آسیب DNA اسپرم در مردان مبتلا به واریکوسل است و وقوع پدیده آپوپتوز در این گروه در مقایسه با گروه سالم بالاتر است [39]. همچنین Fujisawa و همکاران مشاهده کردند که تغییرات در غلظت پروتئین محلول Fas ممکن است یک عامل اصلی در کنترل آپوپتوز اسپرم با واسطه Fas در بیضه باشد و احتمالاً تغییر در غلظت و سطح بیان Fas/Fas-L می تواند در روند کاهش اسپرم متعاقب واریکوسل سهمیم باشد [40].

## ختم سخن

با توجه به مطالعات انجام شده در حوزه ارتباط بین آپوپتوز و واریکوسل و مشخص شدن اهمیت آپوپتوز در جریان واریکوسل، جای خالی بررسی همزمان عوامل اصلی و ایمونولوژیک آپوپتوز (TNF-a, TNF-R, Fas/Fas-L) در بین این مطالعات احساس می شود که مطالعه ای در این زمینه هم اکنون در گروه ایمونولوژی دانشگاه علوم پزشکی کرمان توسط محمد صادق رازقی و همکاران در حال اجرا است.

- [10] Zedan H, El-Mekhlafi AW, El-Noweih AM, Abd El-Azim NE, Mostafa T. Soluble Fas and gonadal hormones in infertile men with varicocele. *Fertility and sterility*. 2009;91(2):420-4.
- [11] Levinger U, Gornish M, Gat Y, Bachar GN. Is varicocele prevalence increasing with age? *Andrologia*. 2007;39(3):77-80.
- [12] Gokce A, Davarci M, Yalcinkaya FR, Guven EO, Kaya YS, Helvacı MR, et al. Hereditary behavior of varicocele. *Journal of andrology*. 2010;31(3):288-90.
- [13] Mokhtari G, Pourreza F, Falahatkar S, Kamran AN, Jamali M. Comparison of prevalence of varicocele in first-degree relatives of patients with varicocele and male kidney donors. *Urology*. 2008;71(4):666-8.
- [14] Spinelli C, Di Giacomo M, Lo Piccolo R, Martin A, Messineo A. The role of testicular volume in adolescents with varicocele: the better way and time of surgical treatment. *The Journal of urology*. 2010;184(4 Suppl):1722-6.
- [15] 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. *European urology*. 2011;60(4):796-808.
- [16] Simfroosh N, Nouralizadeh A. [General Urology]. 1st ed. 2011;462. [Text in Persian]
- [17] Cocuzza M, Athayde KS, Agarwal A, Pagani R, Sikka SC, Lucon AM, et al. Impact of clinical varicocele and testis size on seminal reactive oxygen species levels in a fertile population: a prospective controlled study. *Fertility and sterility*. 2008;90(4):1103-8.
- [18] Biyani CS, Cartledge J, Janetschek G. Varicocele. *Clinical evidence*. 2009;01:1806.
- [19] K. Noughton C, K. Nangia A, Agarwal A. Varicocele and male infertility: Part II Pathophysiology of varicoceles in male infertility. *Human Reproduction Update*. 2001;7(5):473-81.
- [20] Kendirci M, Hellstrom W. J. Antisperm Antibodies and varicocele. *Southern Medical Journal*. 2006;99(1):13-14.
- [21] Al-Daghistani HI, Hamad AW, Abdel-Dayem M, Al-Swaifi M, Abu Zaid M. Evaluation of Serum Testosterone, Progesterone, Seminal Antisperm Antibody and Fructose Levels among Jordanian Males with a History of Infertility. *Biochemistry Research International*. 2010;1-8.
- [22] Djaladat H, Mehrsai A, Rezazade M, Djaladat Y, Pourmand G. Varicocele and antisperm antibody: fact or fiction?. *Southern Medical Journal*. 2006;99(1):44-7.
- [23] Shiraishi K, Matsuyama H, Takihara H. Pathophysiology of varicocele in male infertility in the era of assisted reproductive technology. *International Journal of Urology*. 2012;19(6):538-50.
- [24] Cocuzza M, Athayde KS, Agarwal A, Pagani R, Sikka SC, Lucon AM, et al. Impact of clinical varicocele and testis size on seminal reactive oxygen species levels in a fertile population: a prospective controlled study. *Fertility and sterility*. 2008;90(4):1103-8.
- [25] World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. 5th ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2010.
- [26] Sabaneh E, Agarwal A, Sharma R, French D, Deepinder F, Hamada A. The Natural History of Seminal Leukocytes in Men Seeking Infertility Evaluation. *The Journal of Clinical Embryology*. 2011;14(2):25-9.
- [27] Tortolero I, D. Ojeda JM, P. Casamayor M, A. Gonzalez E, A. Bellabarba G, Regadera J, L. Galvis O. The effect of seminal leukocytes on semen quality in subfertile males with and without Varicocele. *Urology*. 2004;57(9):921-28.
- [28] Perdichizzi A, Nicoletti F, Vignera S, Barone N, D'agata R, Vicari E, Calogero AE. Effects of Tumour Necrosis Factor- $\alpha$  on Human Sperm Motility and Apoptosis. *Journal of Clinical Immunology*. 2007;27(2):152-62.
- [29] Tronchon V, Vialard F, El Sirkasi M, Dechard H, Rollet J, Albert M, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  -308 polymorphism in infertile men with altered sperm production or motility. *Hum Reprod*. 2008;23(12):2858-66.
- [30] Matalliotakis IM, Cakmak H, Fragouli Y, Kourtis A, Arici A, Huszar G. Increased IL-18 Levels in Seminal Plasma of Infertile Men with Genital Tract Infections. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2006;55:428-33.
- [31] Nallella KP, Allamaneni SR, Pasqualotto FF, Sharma RK, Thomas AJ, Agarwal A. Relationship of interleukin-6 with semen characteristics and oxidative stress in patients with varicocele. *Urology*. 2004;64(5):1010-13.
- [32] Carreira RP, Santana I, Pires MA, Strom Holst B, Rodriguez-Martinez H. Localization of Tumor necrosis factor in the canine testis, epididymis and spermatozoa. *Theriogenology*. 2012;77(8):1540-48.
- [33] Papadimas J, Goulis DG, Sotiriades A, Daniilidis M, Fleva A, Bontis JN, et al. Interleukin-1 beta and tumor necrosis factor- $\alpha$  in normal/infertile men. *Archives of andrology*. 2002;48(2):107-13.
- [34] Eggert-Kruse W, Kiefer I, Beck C, Demirakca T, Strowitzki T. Role for tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) and interleukin 1-beta (IL-1beta) determination in seminal plasma during infertility investigation. *Fertility and sterility*. 2007;87(4):810-23.
- [35] Zedan H, El-Mekhlafi AW, El-Noweih AM, Abd El-Azim NE, Mostafa T. Soluble Fas and gonadal hormones in infertile men with varicocele. *Fertility and sterility*. 2009;91(2):420-4.
- [36] Celik-Ozenci C, Sahin Z, Ustunel I, Akkoyunlu G, Erdogru T, Korgun ET, et al. The Fas system may have a role in male reproduction. *Fertility and sterility*. 2006;85(1):1168-78.
- [37] Marmar J, Benoff S. New scientific information related to varicoceles. *The Journal of urology*. 2003;170(6 Pt 1):2371-3.
- [38] Chen CH, Lee SS, Chen DC, Chien HH, Chen IC, Chu YN, et al. Apoptosis and kinematics of ejaculated spermatozoa in patients with varicocele. *Journal of andrology*. 2004;25(3):348-53.
- [39] Ku JH, Shim HB, Kim SW, Paick JS. The role of apoptosis in the pathogenesis of varicocele. *BJU international*. 2005;96(7):1092-6.
- [40] Fujisawa M, Ishikawa T. Soluble forms of Fas and Fas ligand concentrations in the seminal plasma of infertile men with varicocele. *The Journal of urology*. 2003;170(6 Pt 1):2363-5.

