

Procjena testikularne cirkulacije i imunološke senzibilizacije nakon hernioplastike s ugradnjom neresorptivne mrežice

Štula, Ivana

Doctoral thesis / Disertacija

2013

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:848064>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-24**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



dabar

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJ

Sveučilište u Splitu
Medicinski fakultet

Ivana Štula

**PROCJENA TESTIKULARNE CIRKULACIJE I IMUNOLOŠKE
SENZIBILIZACIJE NAKON HERNIOPLASTIKE S UGRADNJOM
NERESORPTIVNE MREŽICE**

Doktorska disertacija

Split, 2013.

Disertacija je izrađena u Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju,
Klinici za kirurgiju i Odjelu za medicinsko laboratorijsku dijagnostiku Medicinskog fakulteta
Sveučilišta u Splitu i KBC Split

Voditelj rada prof.dr.sc. Nikica Družijanić

Rad ima

stranica	93
slika	12
tablica	28
grafova	4
literaturnih navoda	138

ZAHVALA

Iskrenu zahvalnost dugujem prof.dr.sc. Nikici Družijaniću na uloženom vremenu i stručnim savjetima tijekom izrade ovog rada, posebno na velikom strpljenju i podršci bez kojih ovo istraživanje ne bi bilo uspješno dovršeno.

Zahvaljujem prof.dr.sc. Liani Cambj –Sapunar, prim.dr.sc. Jordanu Dimanovskom i doc.dr.sc. Marijanu Šitumu na pomoći i razumijevanju u svim fazama nastanka disertacije.

Posebnu zahvalnost dugujem dipl.ing. Vesni Čapkun na pomoći i podršci tijekom čitavog istraživanja posebno na uloženom trudu u planiranju istraživanja i obradi podataka.

Zahvalnost dugujem članovima Klinike za kirurgiju KBC Split koji su mi pomogli da uspješno završim ovaj rad. Posebnu zahvalnost na pomoći u izradi disertacije dugujem bacc. med. techn. Atiliji Davidenko, prim.dr. Damiru Kraljeviću, prof.dr.sc. Zdravku Perku i dr.sc. Zenonu Pogoreliću.

Bez pomoći članova Odjela za medicinsko laboratorijsku dijagnostiku KBC Split ne bi bilo moguće provesti ovo istraživanje stoga im se zahvaljujem. Posebnu zahvalnost dugujem mag.med.biochem. Nadi Bošnjak i mag.med.biochem., spec. Adi Sapunar na uloženom vremenu i trudu u laboratorijskoj obradi uzorka.

Zahvalnost dugujem i članovima Kliničkog zavoda za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju KBC Split koji su mi na bilo koji način pomogli da uspješno završim ovaj rad.

Na kraju, ali zato ne manje važno, zahvaljujem se svojoj obitelji na podršci i razumijevanju, posebno sestri Maji i suprugu Dinu koji su uvijek bili tu kada je trebalo.

KAZALO

1. UVOD.....	1
1.1. Preponska kila i operativne tehnike.....	1
1.2. Infertilitet nakon operacije preponske kile.....	4
1.3. Utjecaj operacije na testikularnu cirkulaciju.....	7
1.4. Antitijela na spermije.....	10
1.5. Utjecaj operacije na antitijela na spermije.....	12
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	14
3. HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA.....	15
4. METODE I MATERIJALI ISTRAŽIVANJA.....	16
4.1. Ustroj istraživanja.....	16
4.2. Metode istraživanja.....	17
<i>a) ispitanici.....</i>	<i>17</i>
<i>b) postupci.....</i>	<i>17</i>
<i>c) materijali.....</i>	<i>20</i>
<i>d) protokol.....</i>	<i>20</i>
<i>e) statistika.....</i>	<i>20</i>
5. REZULTATI.....	22
5.1. Razina antitijela na spermije prije i nakon operacije u svih bolesnika i u odnosu na operacijsku metodu.....	23
5.2. Parametri protoka prije operacije, u ranom i kasnom poslije operacijskom razdoblju u svih bolesnika.....	24
5.3. Parametri protoka prije operacije, u ranom i kasnom poslije operacijskom razdoblju za svaku operacijsku metodu.....	27
5.4. Razlike parametara protoka u prije operacijskom, ranom i kasnom poslije operacijskom razdoblju u odnosu na operacijsku metodu.....	32
5.5. Korelacije parametara protoka i razine antitijela na spermije.....	39

5.6. Korelacija antitijela i indeka otpora intratestikularnih arterija prije operacije s njihovim poslije operacijskim vrijednostima i utjecaj kile na bazalne vrijednosti.....	42
5.7. Povezanost nezavisnih varijabli sa smjerom promjene razine antitijela na spermije i indeksa otpora intratestikularnih arterija u ranom i kasnom poslije operacijskom razdoblju u odnosu na njihove prije operacijske vrijednosti.....	46
6. RASPRAVA.....	50
7. ZAKLJUČAK.....	76
8. SAŽETAK.....	77
9. ABSTRACT.....	78
10. LITERATURA.....	79
11. ŽIVOTOPIS.....	92

POPIS KRATICA

ASA	antitijela na spermije
At	antitijela
ELISA	enzimski imunotest
TAPP	transabdominalni preperitonealni postupak
TEP	totalni ekstraperitonealni postupak
RI	indeks otpora
PI	pulsatilni indeks
PSV	maksimalna sistolička brzina
EDV	brzina na kraju dijastole
U/ml	jedinica u mililitru
cm/s	centimetri u sekundi
MHz	megaherc
CO ₂	ugljični dioksid
mm	milimetar

1. UVOD

1.1. PREPONSKA KILA I OPERATIVNE TEHNIKE

Preponska kila se javlja u 5-10% populacije, a operacija preponske kile predstavlja jedan od najčešćih elektivnih zahvata u kirurgiji.¹

Etiologija kile može biti kongenitalna, tako su kile dječje dobi indirektne i rezultat su izostanka apoptoze processus vaginalis.² Izostanak apoptoze processus vaginalis također je faktor rizika za razvoj indirektnih kila u pacijenta odrasle dobi.³ Ipak, u pacijenata iznad 25. godine života kile prvenstveno nastaju zbog slabije kvalitete tkiva uslijed degeneracije kolagena aponeuroza i transverzalne fascije koje čine preponski kanal, što dovodi do slabosti kanala i dilatacije unutarnjega preponskog prstena.^{4,5}

Preponski kanal je mišićno-aponeurotski prostor smješten u donjem prednjem dijelu trbušne stijenke i kroz njega u muškaraca prolazi sjemenska vrpca. Preponski kanal je dug oko četiri do šest centimetara. Smjer mu je kos od odozgo, straga i lateralno prema dolje, naprijed i medijalno. Preponski kanal ima četiri stijenke i dva prstenasta otvora. Stijenke su prednja, stražnja, gornja i donja, a prstenasti otvori su duboki i površinski. Medijalni dio prednje stijenke tvori aponeuroza vanjskoga kosog trbušnog mišića, a lateralni dio oblikuju unutarnji kosi trbušni mišić i donja vlakna poprečnog mišića trbuha. Stražnju stijenkiju preponskog kanala tvori poprečna fascija. Ona je nepravilno građena, a debljina joj se postupno smanjuje od lateralno prema medijalno. Gornja stijenka preponskog kanala postoji samo u lateralnom preponskom dijelu gdje je oblikuju donji rubovi unutarnjeg kosog i poprečnog trbušnog mišića. Donju stijenkiju preponskog kanala tvori preponska sveza koja predstavlja slobodan donji rub aponeuroze kosog trbušnog mišića.^{6,7}

Iza unutarnje strane stražnje stijenke preponskog kanala nalazi se parijetalni peritoneum. Na njegovoj unutarnjoj strani nalazi se epigastrični nabor koji sadrži epigastrične krvne žile i koji dijeli preponsku udubinu na medijalnu i lateralnu. Lateralna preponska udubina sadrži duboki preponski prstenasti otvor i to je mjesto gdje nastaju indirektne kile. Medijalna preponska udubina sadrži preponski procijep koji je najslabije mjesto stražnje stijenke preponskog kanala jer ga čini samo transverzalna fascija. Kroz ovaj procijep nastaju

direktne preponske kile. Površinski preponski prstenasti otvor jest trokutast u aponeurozi vanjskoga kosog trbušnog mišića.^{6, 7}

U muškarca se u preponskom kanalu nalazi sjemenska vrpca (funiculus spermaticus) koja ima dva dijela koja odvaja processus vaginalis peritonei. U prednjem dijelu nalazi se a.testicularis, plexus pampiniformis anterior, simpatički plexus testicularis i limfne žile. U stražnjem dijelu nalazi se: ductus deferens, a.ductus deferentis, plexus pampiniformis posterior, a.cremasterica, živčani splet plexus deferentialis, r.genitalis, n.genitofemoralis i limfne žile. Ovojnice sjemenske vrpce nastavci su svih slojeva trbušne stjenke kroz koje prolazi testis tijekom svog spuštanja. Fascia spermatica interna nastavak je transverzalne fascije, m.cremaster nastavak je niti unutarnjeg kosog i poprečnog mišića trbuha, fascia spermatica externa nastavak je površne trbušne fascije. N. ilioinguinalis u kanal ulazi postranično kroz prednju stjenku kanala i leži ispred sjemenske vrpce.^{6, 8} Upravo zbog velikog broja anatomskih struktura koje prolaze kroz preponski kanal ovo područje je slab predio prednje trbušne stjenke. Ovo je naročito izraženo u muškarca kod kojih preponska kila nastaje sedam puta češće nego kod žena.⁹

Postoji više kliničkih klasifikacija preponske kile. Jedna od češće korištenih je Nyhus klasifikacija koja dijeli kile na četiri skupine. Tip I su indirektne kile uz očuvan duboki preponski prstenasti otvor. Ako je došlo do dilatacije dubokoga preponskog prstenastog otvora, radi se o indirektnoj kili Nyhus tip II. U Nyhus III kile spadaju direktne kile (Nyhus III a), indirektne tzv. klizajuće kile koje karakterizira slabost zida preponskog kanala (Nyhus III b) i femoralne kile (Nyhus III c). Posljednju, četvrtu skupinu Nyhus klasifikacije, čine recidivne kile.¹⁰

Dvije su osnovne operativne metode preponske kile: primarna korekcija preponskog kanala i operacija preponske kile uz uporabu mrežice. Primarne operacije preponske kile koriste postojeće aponeuroze i ligamente da bi rekonstruirale preponski kanal kao operacija po Bassiniju. Pokušaj da se defekt na stjenci abdomena popravi tako da se rubovi otvora približe šavovima koji su pod manjom ili većom napetošću loš je jer takvi šavovi teže da razdvoje mišićne niti koje su okomite na šavove. Zato su se razvile primarne operativne tehnike koje napetost šavova smanjuju šivanjem u više slojeva npr. operacija po Shouldice što je smanjilo stopu recidiva na 0,2-1,5%.¹¹

Druga mogućnost da se smanji napetost je postavljanje umjetnog materijala. Lichenstein prvi uvodi koncept «operacija kile bez napetosti» koristeći polipropilensku

mrežicu koju postavlja u preperitonealni prostor rekonstruirajući defekt stražnjeg zida i unutarnjeg prstena.¹² Na preko 6000 pacijenata operiranih ovom metodom imao je recidiv od 0,7% u periodu od 2 do 14 godina nakon operacije uz rjeđe komplikacije i brži povratak redovnim aktivnostima nego kod operacije preponske kile bez uporabe mrežice.¹³

U operacije preponske kile bez napetosti spadaju i endoskopske operacije koje postavljaju mrežicu u preperitonealni prostor prekrivajući otvor u transverzalnoj fasciji, odnosno sva mjesta postojećih i mogućih kilnih otvora stvarajući temelj za urastanje vezivnog tkiva. Pri tome se za fiksaciju koriste titanske kvačice. Danas se koriste dva načina endoskopskog pristupa u liječenju preponskih kila TAPP (transabdominalni preperitonealni postupak) gdje se instrumentima ulazi u trbušnu šupljinu i TEP (totalni ekstraperitonealni postupak) gdje se ne ulazi u trbušnu šupljinu, već u preperitonealni prostor koji se otvara uz pomoć balona ili tupe disekcije.

Prednosti endoskopskog postupka u odnosu na otvorenu metodu, su manja ozljeda tkiva uz manji broj lokalnih komplikacija i bolji estetski učinak, brži oporavak i manja učestalost preponske boli nakon operacije.^{14, 15, 16} Nedostatak su veći troškovi operacije, duže vrijeme edukacije i mogućost oštećenja crijeva i većih krvnih žila.¹⁷

Mrežice se prema vrsti materijala dijele na resorptivne i neresorptivne. Resorptivne mrežice nisu indicirane kada je potrebna produljena tenzijska čvrstoća kao pri operaciji preponske kile jer se kod resorptivne mrežice fibrozno urastanje događa tek nakon hidrolize mrežice. U neresorptivne mrežice spadaju poliesterska, teflonska i polipropilenska. Polipropilensku mrežicu uveo je Usher 1963.¹⁸ Mrežice mogu biti građene od vlakana s jednom ili više niti. Vlakna građena od više niti imaju pukotine u koje se mogu uvući bakterije, ali ne i makrofazi, stoga su osjetljivije na infekciju.^{19, 20} Monofilamentne mrežice su najčešće polipropilenske. Upalna reakcija i stvaranje ožiljka ovise o veličini pora i materijalu mrežice.^{21, 22}

Sintetska mrežica se koristi u kirurgiji od 1950. god., ali se od nje zaziralo zbog mogućnosti infekcije implantata kao i pojave reakcije na strano tijelo na mjestu implantacije mrežice koja dovodi do trajne kronične upalne reakcije. Histološke studije na različitim životinjskim modelima pokazale su stvaranje granuloma stranog tijela na mjestu implantacije mrežice.²³⁻²⁷ Granulomi sadrže različiti udio upalnih stanica kao što su polimorfni granulociti, makrofazi i divovske stanice stranog tijela koje su okružene vanjskim slojem fibroblasta i kolagenskih vlakana. Kolagenska vlakna tvore snopiće koji na životinjskim modelima

stvaraju adhezije prema okolnim strukturama zahvaćajući sjemensku vrpцу. Upalni odgovor tkiva na mrežicu ovisi o građi i materijalu mrežice, a stvaranje adhezija proporcionalno je intenzitetu upalne reakcije.^{24, 25} Udio akutnih upalnih stanica smanjuje se unutar 90 dana i u granulomu prevladavaju stanice stranog tijela i fibroblasti s kolagenskim vlaknima.²⁸

Histološke studije na ljudima su rijetke i najčešće su vezane za odbacivanje mrežice koje se javlja u 0,9 do 5,8% bolesnika, a nastaje zbog rane ili kasne infekcije.²⁹ Učestalost infekcije vezane za mrežicu pri operaciji kile iznosi 1-8%, a infekcija se može razviti i godinama nakon operacije.³⁰ Manja stopa infekcije javlja se kod endoskopskih metoda.³¹

Kod odbacivanja mrežice akutne upalne stanice i eritrociti zamjenjuju stanice kronične upalne reakcije uz resorbiranje kolagenskih vlakna. U bolesnika u kojih nije bilo odbacivanja vidi se sloj divovskih stanica stranog tijela oko vlakana mrežice s makrofazima kroničnog granuloma u srednjem sloju i fibroblastima u vanjskom sloju. Kolagenska vlakanca i snopići organiziraju se duž linija stresa.³²

1.2. INFERTILITET NAKON OPERACIJE PREPONSKE KILE

Postoji desetak studija na ljudima koje su sa različitih aspekta promatrale utjecaj operacije preponske kile uz upotrebu mrežice na testikularnu funkciju.³³⁻⁴⁷ Iako ne postoje jasni dokazi oštećenja funkcije testisa, danas je uvriježeno mišljenje da operacija preponske kile uz upotrebu mrežice povećava rizik od infertiliteta zbog čega abdominalni kirurzi izbjegavaju postavljanje mrežice osobama bez potomstva.⁴⁸

Operacija preponske kile zbog uskog kontakta kile sa sjemenskom vrpcom unutar preponskog kanala utječe na fertilitet. Yavetz i sur. na 7500 infertilnih muškaraca nalaze operaciju preponske kile kao mogući uzrok infertiliteta u 6,65%.⁴⁹ Ovako visok udio operacije preponske kile u etiologiji infertiliteta možda nije točan jer se radi o retrospektivnoj studiji bez jasnih podataka o fertilnom statusu prije operacije, što otvara mogućnost i drugog uzroka infertiliteta.

Prospektivna studija Hallena i sur. pokazala je da obostrana operacija preponske kile uz upotrebu mrežice ne uzrokuje infertilitet značajno veći nego u bolesnika operiranih bez mrežice.⁵⁰ Isti autori su radili i veliku retrospektivnu studiju na 34 267 ispitanika koja je pokazala da se nakon operacije preponske kile infertilitet javlja u 0,7% ispitanika. Iako je rizik infertiliteta nakon bilateralne operacije s mrežicom nešto veći nego kod operacije bez

mrežice ili nakon jednostrano postavljene mrežice, studija nije dokazala da upotreba mrežice značajno povećava rizik.⁵¹

Stav da mrežica povećava rizik od infertiliteta je potaknut brojnim istraživanjima na životinjama koja su najčešće pokazala poremećaj funkcije testisa uslijed upalne reakcije na strano tijelo.²³⁻²⁷ Maciel i sur. pokazali su na štakorima da reakcija na strano tijelo na mjestu implantacije mrežice dovodi do histoloških promjena sjemenovoda s funkcionalnom opstrukcijom i posljedičnom dilatacijom sjemenovoda.²⁶ Junge i sur. pokazali su na kunićima značajnu redukciju sjemenovoda na rubovima mrežice koja je ovisna o reakciji stranog tijela, odnosno o materijalu mrežice.²⁴ Bolji životinjski model za komparaciju s ljudima su psi. Goldenberg i sur. su našli značajno sužen lumen sjemenovoda psima na strani s polipropilenskom mrežicom zbog stvaranja adhezija s posljedičnom dilatacijom distalnih tubula.²³ Ispitivanja na svinjama pokazala su opstrukciju sjemenovoda nakon operacije s mrežicom koja ovisi o operativnoj tehnici i veličini pora mrežice.⁵²

Suprotno od njih na modelu kunića Peiper i sur. nisu našli opstrukciju sjemenovoda ni destrukciju njegovog zida. Mogući razlog je izostanak resekcije m. cremaster koji je imao ulogu izolacije između sjemenovoda i mrežice.²⁷ Studija Uzzo i sur. našla je suženje sjemenovoda nakon operacije preponske kile u odnosu na kontralateralnu neoperiranu stranu, ali nije našla značajnu razliku u suženju lumena sjemenovoda između pasa operiranih sa i bez uporabe mrežice.⁵³

Ozljeda sjemenovoda nakon operacije preponske kile procjenjuje se na 0,3% odraslih i u 2% u djece.^{54,55} Ozljeda sjemenovoda posljedica je ligacije, termalne ozljede, incizije ali i kasne kompresije. Pretpostavlja se da četvrtina ozljeda sjemenovoda nastaje tijekom operacije, dok su ostale rezultat kasne kompresije tijekom cijeljenja. Fibroza je izraženija u uporabi mrežice te je za očekivati veću učestalost ozljede sjemenovoda kasnom kompresijom u operacije s mrežicom. Nema dostupnih podataka o učestalosti ozljede sjemenovoda u operaciji preponske kile sa i bez uporabe mrežice.

Upalna reakcija na strano tijelo dovodi do kontrakcije rane što uzrokuje gužvanje mrežice sa smanjenjem površine mrežice uz mogućnost oštećenja sjemenovoda rubovima naborane mrežice.⁵⁶ Ipak spermatični granulomi i spermatocele koji su znak ozljede sjemenovoda nisu česta komplikacija operacije preponske kile s mrežicom.⁵⁷

Uzrok opstruktivne azospermije u 7,2% slučajeva je jatrogena ozljeda sjemenovoda, a najčešći uzrok je operacija preponske kile u dječjoj dobi.⁵⁸ Unilateralna opstrukcija

sjemenovoda uzrokovana operacijom preponske kile javlja se u 27,8% infertilnih bolesnika u studiji Matsude i sur.⁵⁹ Radi se o bolesnicima operiranim u dječjoj dobi što isključuje mrežicu kao uzrok opstrukcije. Najveći broj bolesnika s opstrukcijom sjemenovoda nakon operacije preponske kile uz uporabu mrežice opisao je Shin i sur. u svojoj studiji na 14 infertilnih muškaraca.⁶⁰ Vazogrami tijekom korektivne operacije pokazali su opstrukciju na razini preponskog kanala uzrokovanu čvrstom fibroznom reakcijom na mrežicu koja uklapa sjemenovod reducirajući ili zatvarajući lumen sjemenovoda.

Atrofija testisa koja je posljedica vaskularne ozljede javlja se u 0,5% bolesnika kod prve operacije preponske kile i u 5% bolesnika kod ponovne operacije.^{54, 61, 62} Postoji bogata kolateralna mreža između vezikalnih, prostatičnih i pudendalnih ogranaka s testikularnim krvnim žilama zbog čega ligacija testikularne arterije na dubokom preponskom prstenu ne mora dovesti do ishemije testisa. U ponovljenih operacija zbog ranijeg oštećenja kolateralnih žila veća je vjerojatnost ishemije testisa zbog ozljede testikularne arterije.

Studije testikularne cirkulacije na životinjama su rijetke i s različitim ishodima. Smanjenje arterijskog protoka tri mjeseca nakon otvorene operacije uz uporabu mrežice na kunićima, dokazano je metodom fluorescencije.²⁷ Kod kunića došlo je do pada temperature testisa koja je indirektni pokazatelj smanjenog protoka testisa. Suprotno njima Uzzo i sur. koristeći na psima vaskularni ultrazvuk nisu našli značajnu promjenu protoka testisa nakon otvorene operacije uz uporabu mrežice.⁵³ Junge i sur. su pokazali na svinjama značajni porast temperature testisa nakon operacije otvorenom i laparoskopskom metodom koji ukazuje na izraženiju perfuziju testisa.⁵² Nakon operacije s mrežicom na životinjama dokazana je izražena venska kongestija kao i veća učestalost venske tromboze.^{25, 27}

Većina studija utjecaja operacije preponske kile na spermatogenezu na životinjama su pokazale oštećenje spermatogeneze. Peiper i sur. su na kunićima dokazali histološke promjene seminifernih tubula nakon operacije preponske kile uz upotrebu mrežice s oštećenom spermatogenezom.²⁷ Iste rezultate dobili su Maciele i sur. na štakorima, Goldenberg i sur. na psima i Junge i sur. na svinjama.^{23, 26, 52} Za razliku od njih studija Uzzo i sur. na psima nije pokazala oštećenje spermatogeneze.⁵³

Postoje samo četiri studije na ljudima koje su ispitivale utjecaj operacije preponske kile s mrežicom na spermogram.^{33, 43, 45, 46} Tri studije nisu pokazale utjecaj operacije preponske kile na spermogram uz napomenu da je poslije operacijska kontrola rađena nakon

tri mjeseca ili manje, što je možda nedovoljno dugo razdoblje.^{33, 45, 46} Studija Peeters i sur. utvrdila je značajno smanjenu pokretljivost spermija nakon operacije preponske kile.⁴³

Pacijenti uključeni u ove studije operirani su otvorenim pristupom ili laparoskopskom TEP metodom. U svim studijama komparirali su utjecaj operacije preponske kile na protok i spermogram. Dvije studije nisu našle značajnu razliku protoka i spermograma nakon operacije.^{33, 45} Smanjenu pokretljivost spermija nakon operacije ali bez promjene testikularnog protoka, našli su Peeters i sur.⁴³ Za razliku od njih Scullu i sur. našli su značajan porast RI nakon operacije, ali bez promjene u spermogramu.⁴⁶ Rezultati ovih studija nisu u skladu s nalazima studija infertiliteta koji promjene testikularnog protoka povezuju s promjenama spermograma.^{63, 64, 65}

1.3. UTJECAJ OPERACIJE NA TESTIKULARNU CIRKULACIJU

Lijeva i desna testikularna arterija ogranci su abdominalne aorte koji polaze neposredno ispod izlazišta renalnih arterija u visini L2 ili L3 kralješka i predstavljaju osnovu cirkulacije testisa. Testikularna arterija čini dio sjemenske vrpce u koju ulazi u visini dubokog preponskoga prstenastog otvora, a izlazi probijajući tunicu albugineu račvujući se u najvećem broju slučajeva (80%) na manji gornji ogranak i veću donju granu poznatu kao kapsularna arterija koja prolazi kroz tunica vasculosa smještenu ispod tunica albuginea. Centripetalne grane polaze od kapsularne arterije i vode krv prema medijastinumu testisa gdje se granaju na rekuretne ogranke koji opskrbljuju parenhim testisa.⁶⁶

Arterija ductus deferentis koja je ogranak a. vesica superior i a.cremasterica koja je ogranak a.epigastrica inferior krvlju opskrbljuju epididimis, sjemenovod i peritestikularno tkivo. Broj i lokacija anastomoza između ogranaka testikularne arterije i ogranka a.ductus deferentis i a.cremastrica je varijabilan.⁶⁷ Potencijalni izvor kolaterala su i ogranci pudendalne arterije koji opskrbljuju zid skrotuma. Venska drenaža se odvija preko pampiniformog plexusa koji se formira u području gornjega pola epididimisa i varijabilnog je izgleda. Od pampiniformong plexusa polazi testikularna vena koja prolazi kroz duboki preponski prstenasti otvor i ulijeva se desno u donju šuplju venu, a lijevo u lijevu renalnu venu.⁶⁸

Testis zahtijeva stabilnu krvnu opskrbu za svoju funkciju i sazrijevanje. Tijekom puberteta dolazi do porasta volumena testisa sa značajnim padom indeksa otpora (RI) intratestikularnih arterija.⁶⁹ Eksperimentalna studija utjecaja arterijskog protoka na veličinu i histologiju testisa tijekom razvoja na životinjskom modelu je pokazala potpuno odsutnu spermatogenezu ili prisutnu u malom broju tubula uz znatno veću količinu intersticijskog tkiva kod restrikcije testikularnog protoka.⁷⁰

U infertilnih muškarca testikularne arterije imaju sužen lumen zbog uvećanih endotelnih stanica, zadebljanog subendotelijalnog sloja i adventicije.⁷¹ Više studija povezalo je porast indeksa otpora (RI) testikularne arterije s infertilitetom i poremećajem spermatogeneze. Pinggera i sur. našli su značajno povišen RI intratestikularnih arterija u muškaraca s oligoastenospermijom.⁶⁵ Pacijenti s varikokelom, koja se povezuje s poremećajem funkcije testisa i infertilitetom, također imaju povišene indekse otpora testikularnih arterija.⁷²

Protok predstavlja količinu krvi koja se dostavlja tkivu i ovisi o dva glavna čimbenika, tlaku i vaskularnom otporu. Vaskularnim ultrazvukom možemo mjeriti brzine protoka. Doplerski indeksi predstavljaju omjere brzina, stoga su neovisni o kutu između ultrazvučnog snopa i žile, osim toga najbolje koreliraju s protokom krvi. Najčešće korišteni indeksi su indeks otpora (RI) i indeks pulsabilnosti (PI). Indeks otpora (RI) je omjer između razlike maksimalne sistoličke brzine i brzine na kraju dijastole s maksimalnom sistoličkom brzinom [$RI = (PSV - EDV) / PSV$]. Indeks pulsabilnosti (PI) je omjer između razlike maksimalne sistoličke brzine i brzine na kraju dijastole s prosječnom brzinom tijekom ciklusa [$PI = (PSV - EDV) / \text{prosječna brzina}$].⁷³ Doplerski indeksi na razini intratestikularnih arterija najbolje pokazuju perfuziju samog parenhima testisa.⁶³ Normalni testikularni protok pokazuje karakteristike nisko rezistentnog spektra.⁷⁴ Vaskularni ultrazvuk može otkriti rane promjene u cirkulaciji testisa s točnošću otkrivanja ishemije testisa od 97%.^{75, 76} Za ishemiju je osim potpunog prekida cirkulacije karakterističan i znatan porast indeksa otpora zbog izrazito sniženog dijastoličkog protoka.^{77, 78}

Najveći broj studija utjecaj operacije preponske kile uz korištenje mrežice na ljudima temeljio se na mjerenju testikularnog protoka. Većina ovih studija nije kvantitativno mjerila protok na razini intratestikularnih arterija koje su najvažnije u procjeni testikularne funkcije.^{33, 38-47} Drugi problem većine studija je mjerenje testikularnog protoka samo u kasnom poslije operacijskom razdoblju zanemarujući postojanje akutne promjene.^{34, 41-47} Ispitivanja doplerske cirkulacije nakon operacije preponske kile pokazala su različite ishode. Prema

nekim studijama dolazi do povećanog testikularnog protoka dok kod drugih promjena nema ili dolazi do pada protoka u testisu nakon operativnog zahvata. Različiti rezultati studija mogu se objasniti ispitivanjem cirkulacije testisa na različitim razinama testikularne cirkulacije ispitivanjem samo akutnih ili samo kroničnih promjena cirkulacije i korištenjem različitih operacijskih metoda. Resekcije ovojnice sjemenske vrpce nema kod laparoskopske (TAPP) metode za razliku od laparoskopske (TEP) i otvorene metode što smanjuje mogućnost oštećenja cirkulacije testisa. Za razliku od laparoskopskih metoda kod otvorene metode resekcira se m.cremaster a time i a.crematerica koja anastomozira s testikularnom arterijom.

U većini studija korištena je linearna sonda frekvencije (7,5 MHz) koja ima slabiju rezoluciju što otežava analizu malih struktura i otvara pitanje preciznosti mjerenja na intratestikularnim arterijama.^{33-38, 40-43, 45-47}

Protok na razini intratestikularnih arterija mjereno je u četiri studije. Samo u studiji Celik i sur. protok je mjereno u ranom i kasnom poslije operacijskom razdoblju.³⁷ Oni su mjerili intratestikularni protok nakon operacije TEP metodom i nisu našli promjenu u ranom poslije operacijskom razdoblju dok je u kasnom poslije operacijskom razdoblju došlo do pada indeksa otpora.³⁷

Za razliku od njih Ersin i sur. našli su značajni pad indeksa otpora u ranom poslije operacijskom razdoblju kod bolesnika operiranih laparoskopskom TEP metodom na razini intratestikularnih arterija dok kod bolesnika operiranih otvorenom metodom nije bilo promjene protoka.³⁶

Beddy i sur. i El-Awady i sur. ispitivali su intratestikularnu cirkulaciju samo u kasnom poslije operacijskom razdoblju nakon operacije otvorenom i TEP metodom. Našli su prije operacije značajno viši indeks otpora (RI) intratestikularnih arterija na strani kile u komparaciji sa zdravom stranom uz pad RI nakon operacije.^{34, 39}

Jedina studija koja je našla porast RI nakon operacije preponske kile uz upotrebu mrežice u kasnom poslije operacijskom razdoblju je Sucullu i sur. na razini testikularne arterije nakon operacije otvorenom metodom.⁴⁶ Studija Aydede i sur. na bolesnicima operiranim otvorenom ili laparoskopskom TEP metodom pokazala je porast indeksa otpora na razini testikularne arterije u ranom poslije operacijskom razdoblju s vraćanjem na prije operacijske vrijednosti u kasnom poslije operacijskom razdoblju.³³

Zieren i sur. i Ramadan i sur. nisu našli razliku između protoka na strani kile u komparaciji sa zdravom stranom kao ni promjenu cirkulacije testisa nakon operacije kile otvorenim metodom.^{44, 47}

U literaturi smo pronašli samo jednu studiju protoka testisa i operacije preponske kile laparoskopskom TAPP metodom. Protok mjeren na razini kapsularne arterije 6 mjeseci nakon operacije nije pokazao značajnu razliku prema prije operacijskim vrijednostima.⁴¹

Zaključak je većine studija protoka testisa vaskularnim ultrazvukom da operacija preponske kile uz uporabu mrežice ne dovodi do trajne promjene protoka testisa.

1.4. ANTITIJELA NA SPERMIJE

Imunološki infertilitet uzrokovan antitijelima na spermije (ASA) javlja se u 9-36% infertilnih parova reproduktivne dobi.⁷⁹⁻⁸¹ Incidencija antitijela na spermije kreće se od 8% do 21% u infertilnih muškaraca.^{81, 82} Sva antitijela na spermije ne uzrokuju imunološki infertilitet jer se ASA javljaju kod 0,9% do 4% fertilnih muškaraca.^{83, 84} Imunološki infertilni parovi imaju dva puta manju stopu začeća u usporedbi sa drugim infertilnim parovima.⁸⁵ Pozitivna antitijela na spermije, osim što smanjuju stopu začeća, povezana su i s visokom stopom gubitka trudnoće.⁸⁶

Antitijela na spermije aktivacijom T stanica i komplementa smanjuju pokretljivosti i preživljavanje spermija, zbog toga koreliraju s patološkim spermogramom. U muškarca s pozitivnim ASA nalazimo smanjen broj spermija, slabiju pokretljivost i promijenjenu morfologiju.^{87, 88} Aglutinacija spermija smanjuje njihovu pokretljivost i penetraciju kroz cervikalnu sluz, stoga je abnormalni postkoitalni test indikacija za imunološko testiranje.^{87, 89, 90} Antitijela na spermije uzrokuju poremećaj mjesta vezanja gameta vežući se na antigene spermija koji se vežu na receptore zone pellucide.^{91, 92, 93} Antitijela na glavu spermija mogu poremetiti akrosomsku reakciju koja je potrebna za penetraciju kroz zonu pellucidu i time onemogućiti oplodnju.^{94, 95}

Studije na životinjama pokazale su povezanost povišenih antitijela na spermije i histoloških promjena testisa.^{96, 97, 98} Metodom histološke imunoflorescencije dokazana su antitijela na spermije u seminiferim tubulima testisa.^{96, 98} Kod povišenih antitijela na spermije nalazimo unutar seminiferim tubula disorganiziran zametni epitel reducirane visine.

Bazalna membrana je zadebljana uz degenerativne promjene Sertolijevih stanica, spermatogenija i spermija, a intersticij pokazuje porast kolagenskih niti i mononuklearnih stanica. Histološkom oštećenju testisa prethodi porast antitijela na spermije.⁹⁹

Tolerancija na vlastite antigene razvija se u ranoj u životnoj dobi zbog toga spermije, koji se razvijaju u pubertetu, imunološki sustav ne prepoznaje kao vlastite. Autoimunu reakciju na vlastite spermije u odrasloj dobi onemogućuje barijera krv-testis, koja je na razini seminiferne tubula anatomska, i čini je uska veza između Sertolijevih stanica koje izoliraju spermije unutar tubula. Na razini distalnih duktusa, epididimisa i sjemenovoda ne postoji čvrsta anatomska barijera koja bi spriječila kontakt spermija sa sistemskom cirkulacijom. Ovdje postoji funkcionalna krvno-testisna barijera koju čini prevaga imunosupresivskih stanica.¹⁰⁰

Do prekida krvno-testisne barijere može doći zbog ishemije, prekida i opstrukcije sjemenovoda ili zbog imunoloških promjena. Eksperimentalna unilateralna ishemija i vazektomija štakora dovodi do značajnog porasta antitijela na spermije.^{96, 98, 99} Opstrukcija sjemenovoda u ljudi povezana je s visokom učestalošću antitijela na spermije kao i imunodeficijencije i neki upalni procesi.¹⁰¹⁻¹⁰⁵

Vazektomija, operacija preponske kile, cistična fibroza, testikularna torzija, testikularni karcinom, kriptorhizam, nespecifični uretritis, akutni epididimitis, kronični prostatitis, varikokela, AIDS smatraju se faktorima rizika za razvoj antitijela na spermije.

Nakon vazektomije nalazimo pozitivna antitijela na spermije u 34-74% operiranih bolesnika.^{106, 107} Cistična fibroza opstrukcijom sjemenih kanalića dovodi do razvoja autoimunosti.¹⁰⁸ Testikularna torzija kod životinja uzrokuje ishemiju i prekid krvno-testikularne barijere uz porast razine antitijela na spermije.¹⁰⁹ Studija koja je mjerila antitijela na spermije nakon torzije u ljudi našla je porast razine ASA koji nije bio značajan.¹¹⁰ Incidenciju autoimunosti od 18-73% kod testikularnog karcinoma objašnjava se prekidom krvno-testisne barijere.¹¹¹ Kod kriptorhizma autoimunost se javlja čak u 66%, a dob u kojoj je izvršena orhidopeksija znatno utječe na autoimunost.¹¹² Utjecaj varikokele na razvoj antitijela na spermije je dvojben. Neke su studije pokazale značajnu autoimunost kod varikokele dok druge studije to negiraju.^{88, 113, 114}

Različite genitourinarne infekcije kao što su nespecifični ureteritis, infekcije sa klamidijom, mikoplazmom i gonorejom ili akutni epididimitisom vežu se za porast antitijela na spermije. Antitijela na spermije se nalaze u 25% do 56% muškaraca s kroničnim

prostatitisom.^{115, 116} Vjerojatno objašnjenje razvoja autoimune reakcije kod infekcije je unakrsna reakcija s patogenim antigenima ili pak dolazi do prekida lokalne dominacije imunosupresorskih stanica.¹¹⁷

Imunosupresija dovodi do porasta ASA prekidom funkcionalne krvno-testisne barijere koja se temelji na lokalnoj imunosupresiji. Zbog promjene udjela populacije B i T stanica dolazi do povišene funkcije B stanica i snižene funkcije imunosupresorskih T stanica. HIV pozitivne osobe su u 70% slučajeva i ASA pozitivne što je dijelom uzrokovano i češćim infekcijama u ovih bolesnika.¹⁰⁵

1.5. UTJECAJ OPERACIJE NA ANTITIJELA NA SPERMIJE

Prema dostupnoj literaturi objavljena je samo jedna studija koja je mjerila razinu antitijela na spermije prije i nakon operacije preponske kile.¹¹⁸ U ovoj studiji nije korištena mrežica kod operacije preponske kile, stoga ja naša studija prva koja je pratila utjecaj operacije preponske kile uz uporabu mrežice na razinu antitijela na spermije.¹¹⁹ Kaplar i sur. su na 104 muškarca operiranih otvorenim pristupom mjerili razinu antitijela na spermije prije i nakon operacije.¹¹⁸ Koristili su test imunoflorescencije i našli češću, ali ne i značajnu pojavu antitijela nakon operacije.

Osim studije Kaplara i sur., postoji još samo jedna studija koja je ispitivala razinu ASA nakon operacije preponske kile.¹²⁰ Gubina i sur. testirali su 97 muškarca na antitijela na spermije u sklopu obrade infertiliteta i našli su da, ranija operativna manipulacija sjemenskom vrpcom tijekom operacija u preponskom području što uključuje i operacije preponske kile ako pri tome nije došlo do komplikacija, nije povezana sa pojavom antitijela na spermije.¹²⁰

Povezanost ASA i operacije preponske kile spominje se u još samo četiri studije. To su studije na bolesnicima koji su imali komplikaciju operacije preponske kile u smislu opstrukcije sjemenovoda. U većine ovih bolesnika ASA su značajno povišena. Za napomenuti je da se radilo o operacijama preponske kile u djetinjstvu, stoga se može isključiti utjecaj mrežice.

Matsuda i sur. su kod svojih bolesnika našli učestalost pozitivnih ASA kao u bolesnika s vazektomijom.¹⁰¹ Kod 30 subfertilnih muškarca koji su imali obostranu i jednostranu opstrukciju sjemenovoda nakon operacije preponske kile u djetinjstvu Parkhouse

i sur. su našli znatno povišenu razinu ASA koja je bila značajno viša kod jednostrane opstrukcije iz čega zaključuju da imunološka komponenta igra značajnu ulogu u neplodnosti.¹⁰²

Od 10 infertilnih bolesnika koji su imali pozitivna antitijela na spermije i raniju operaciju preponske kile, pet bolesnika imalo je okluziju sjemenovoda, a još tri bolesnika imala su spermatokelu koja je indirektni znak ozljede sjemenovoda.¹⁰³ Pedersen i sur. su našli 100% podudarnost između ASA u serumu i opstrukcije sjemenovoda u poslije pubertetskom razdoblju u 31 dječaka koji su operirali preponsku kilu prije puberteta.¹⁰⁴ Mehanizam pojave ASA kod oštećenja u prije pubertetskom razdoblju su potvrdili na štakorima u dobi od 3-6 tjedana nakon vazektomije. Antitijela na spermije mogla su se naći u svim grupama u dobi štakora 18-20 tjedna s indirektnom imunoflorescentnom tehnikom, a razina antitijela nakon vazektomije bila je ista kao i kad se zahvat radio na odraslim štakorima.¹⁰⁴

Ove četiri studije pokazuju da je opstrukcija sjemenovoda povezana s porastom antitijela na spermije. Povezanost opstrukcije sjemenovoda i ASA dokazna je u studiji Lee i sur. koja je našla da bolesnici s opstruktivnom azospermijom imaju značajno viši nivo razine antitijela na spermije. ASA razreda IgG su pokazala najveću senzitivnost od 85% sa specifičnošću od 97%.¹²¹ Mjerenje razine antitijela na spermije moglo bi zamijeniti dijagnostičku biopsiju testisa kod sumnje na opstruktivnu azospermiju.

Sadašnje smjernice za operaciju preponske kile savjetuju izbjegavanje postavljanja mrežice osobama bez potomstva radi očuvanja fertiliteta, iako operacija bez upotrebe mrežice ima tri puta češći recidiv kile, a operacija recidivne kile ima deset puta veću mogućnost atrofije testisa.^{48, 54, 61}

Stabilna cirkulacija testisa bitna je za njegovu funkciju, stoga su studije testikularnog protoka vaskularnim ultrazvukom dobar način ispitivanja utjecaja operacije preponske kile na funkciju testisa.

Pregledom dostupne literature postoji samo jedna studija testikularnog protoka nakon operacije TAPP laproskopskim pristupom i to na razini kapsularne arterije.⁴¹ Do sada nije rađena komparativna studija testikularnog protoka nakon operacije otvorenom i laparoskopskom TAPP metodom.

Imunološka senzibilizacija na spermije važan je uzrok neplodnosti. Pregledom recentne literature nismo pronašli studiju utjecaja operacije preponske kile uz uporabu mrežice na razinu antitijela na spermije.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ispitati dosadašnje stajalište da operacija preponske kile uz uporabu neresorptivne mrežice bitno utječe na funkciju testisa te da je treba izbjegavati u osoba bez potomstva.

Glavni cilj istraživanja je:

- utvrditi uzrokuje li operacija preponske kile neresorptivnom mrežicom laparoskopskom TAPP i otvorenim metodom, akutnu ili kroničnu promjenu u arterijskoj cirkulaciji testisa,

- utvrditi uzrokuje li operacija preponske kile ovim metodama porast razine antitijela na spermije i je li imunološka senzibilizacija klinički značajna.

Sporedni cilj istraživanja je:

- utvrditi povezanost između promjene u arterijskoj cirkulaciji nakon operacije preponske kile uz uporabu mrežice s promjenom razine antitijela na spermije u serumu,

- usporediti promjene testikularnog protoka i razine antitijela na spermije u bolesnika operiranih laparoskopskom TAPP i otvorenom metodom.

3. HIPOTEZE

Operacija preponske kile s ugradnjom neresorptivne mrežice dovodi do prolazne akutne promjene arterijske cirkulacije testisa bez trajnih promjena arterijske cirkulacije testisa.

Operacija preponske kile uz uporabu neresorptivne mrežice dovodi do slabe imunološke senzibilizacije na spermije koja nije klinički značajna.

Prolazne promjene u protoku testisa i imunološka senzibilizacija biti će izraženiji kod otvorene operacije.

Promjena protoka dovest će do prekida barijere krv-testis samo ako je takvog intenziteta da uzrokuje oštećenje testisa.

4. METODE I MATERIJALI ISTRAŽIVANJA

4.1. USTROJ ISTRAŽIVANJA

Istraživanje je prema pristupu eksperimentalno a prema razini i namjeni primijenjeno. Istraživanje je intervencijsko jer uključuje operativni zahvat na bolesnicima, ali i opservacijsko jer uključuje praćenje operiranih bolesnika. Radi se o prospektivnom istraživanju koje prema specifičnom ustroju ima karakteristike kohortog i longitudinalnog istraživanja. U istraživanje su uključeni svi bolesnici s preponskom kilom primljeni na Odjel digestivne kirurgije KBC Split u razdoblju od veljače 2010 do prosinca 2011 koji su pristali na istraživanje i u kojih nisu postojali isključujući faktori, stoga je naše istraživanje nerandomizirani klinički pokus. Pacijente su operirala sva tri kirurga Odjela digestivne kirurgije KBC Split.

Glavni ishod istraživanja je promjena arterijskoga testikularnog protoka i imunološka senzibilizacija na spermije nakon operacije preponske kile neresorptivnom mrežicom. Procjenu protoka radili smo na temelju apsolutnih vrijednosti i promjene parametara arterijskoga testikularnog protoka dobivenih mjerenjima vaskularnim ultrazvukom. Mjerenja su rađena na tri razine testikularne cirkulacije: testikularna, kapsularna i intratestikularna arterija uz napomenu da je glavni parametar protoka indeks otpora intratestikularne arterije. Parametri protoka su brzine (cm/s) i indeksi otpora (omjeri brzina). Mjerenja vaskularnim ultrazvukom rađena su prije operacije, u ranom i kasnom poslije operacijskom razdoblju.

Procjena imunološke senzibilizacije na spermije utvrđena je na temelju razine antitijela na spermije u serumu (U/ml) prije operacije i njezine promjene u kasnom poslije operacijskom razdoblju. Dobivene vrijednosti usporedili smo sa referentnim vrijednostima kako bismo utvrdili kliničku značajnost nađenih promjena koncentracije antitijela na spermije u serumu.

Kako bismo utvrdili povezanost između arterijske cirkulacije i razine antitijela na spermije korelirali smo apsolutne vrijednosti i promjene parametra protoka i razine antitijela na spermije.

Kako bismo utvrdili utjecaj tipa operacije na ishod, prije operacijske vrijednosti parametara protoka i razine antitijela na spermije te vrijednosti nakon operacije usporedili smo između bolesnika operiranih otvorenom i laparoskopskom metodom.

4.2. METODE ISTRAŽIVANJA

a) **Ispitanici**

Svi bolesnici muškog spola primljeni na Odjel digestivne kirurgije KBC Split zbog operacije jednostrane ili obostrane reponabilne preponske kile koji su dali pisani pristanak za sudjelovanje u istraživanju.

U studiju nisu uključeni bolesnici koji su imali ne uključujuće čimbenike: recidiv kile, uklještenje kile, traumu, operaciju, upalu i tumor testisa, varikokelu, nespecifični uretritis, kronični prostatitis, autoimunu bolest, jetreno oštećenje, imunodeficijenciju i kortikosteroidnu terapiju. Bolesnici su sami sebi kontrola s obzirom da smo proveli ista mjerenja na istom bolesniku prije i poslije operacije.

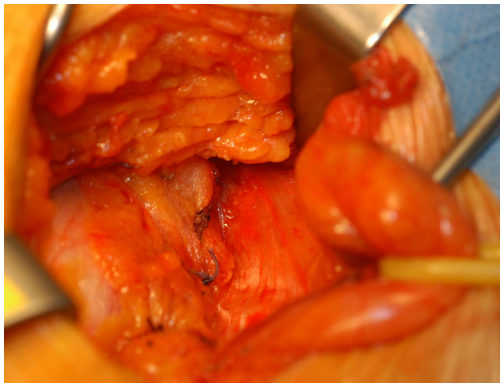
Bitno je napomenuti da su operacije radila trojica iskusnih kirurga koristeći isključivo navedenu operacijsku tehniku što homogenizira uzorak i smanjuje mogućnost pogrešnih zaključaka. Odabir bolesnika za pojedinu metodu bio je slučajan jer se temeljio većinom na željama bolesnika. Prije operacijska priprema i poslije operacijska skrb bila je ujednačena s obzirom da su bolesnici bili smješteni na jednom odjelu. U svih bolesnika primijenjena je opća anestezija. Sva mjerenja protoka radio je jedan radiolog s dugogodišnjim iskustvom u vaskularnom ultrazvuku, a mjerenja antitijela na spermije u serumu radila su dva iskusna ing. medicinske biokemije. Idenični uvjeti mjerenja i mali broj osoba uključen u mjerenja homogenizira uzorak.

b) **Postupci**

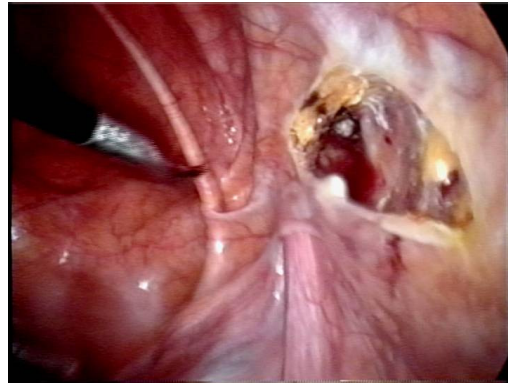
- **OPERACIJSKE TEHNIKE:**

OTVORENA METODA- koristi semihorizontalnu ingvinalnu inciziju kože i potkožja, kosu inciziju aponeuroze vanjskoga kosog trbušnog mišića, te izdvajanje funikulusa od ingvinalnog ligamenta uz ekciziju m.cremastera te prepariranje kose kile od elementa funikulusa s pozornošću na vaskularnu testikularnu peteljku. Kilna vreća se ligira visoko na

razini unutrašnjeg ingvinalnog otvora probodnim resorptivnim šavom. Potom se postavi polipropilenska mrežica koja se fiksira pojedinačnim šavovima «Vycrila» za tuberculum pubicum te ingvinalni ligament i aponeurozu unutrašnjeg kosog trbušnog mišića bez vlakna uz kreiranje otvora za elemente funikulusa. Potom se zatvori aponeuroza vanjskoga kosog mišića s rekonstrukcijom vanjskoga ingvinalnog otvora. Slijedi šivanje potkožja i kože (slika 1a).



Slika 1a. Otvorena operacija



Slika 1b. Laparoskopjska operacija

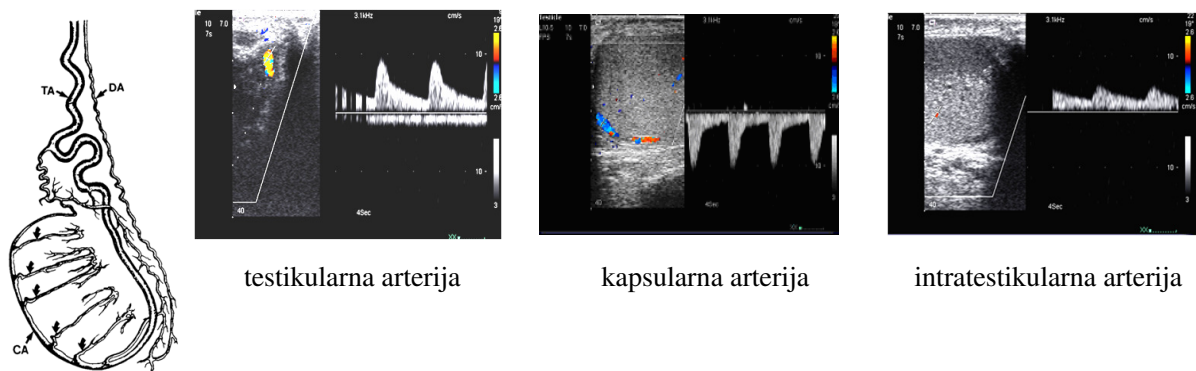
Slikovni materijal Odjela za digestivnu kirurgiju KBC Split

LAPAROSKOPSKA METODA- laparoskopjski TAPP pristup koristi uobičajenu tehniku izvođenja pneumoperitoneuma s insuflacijom CO₂ kroz uvedenu «Verres» iglu u periumbilikalnoj inciziji. Kroz istu inciziju uvede se 10 mm troakar za laparoskop, potom se vizualizira trbušna stijenka s abdominalne strane, a bolesnik se postavi u Trendelenburgov položaj i potom se postave 5 mm troakari koji služe kao radni kanali za Ultracision i hvataljke. Incidira se od lateralno prema medijalno peritoneum oko 2 cm iznad unutarnjeg ingvinalnog prstena i prikaže se tuberculum pubicum, Cooperov ligament te elementi sjemenske vrpce u preperitonealnom prostoru uz prepariranje kilne vreće. U novonastali preperitonealni prostor postavi se polipropilenska mrežica veličine 10x15 cm koja se fiksira za fasciju transversalis i tuberculum pubicum titanskim zavojnicama (slika 1b).

- **TEHNIKA MJERENJA ANTITIJELA NA SPERMIJE** - ELISA test za antitijela na spermije je test za kvantitativno utvrđivanje antitijela na spermije u humanom serumu. Koriste se mikro tanjurići prekriveni antigenima spermija na koje se stavljaju uzorci i standard. Tijekom inkubacije antitijela se vežu na spermatozoidne antigene te ostanu

imobilizirana na podlozi na koju se nakon ispiranja doda otopina antitijela na humane globuline vezanih s enzimom (peroksidazom). Nakon ispiranja nevezane mješavine antitijela i enzima dodaje se supstrat (TMB 3,3',5,'-tetrametilbenzidin), a zatim se obojena reakcija zaustavlja (sulfatnom kiselinom). Količina vezane boje mjeri se optičkim čitačem pri valnoj dužini od 450 nm. Izračuna se prosječna apsorpcijska vrijednost za svaki set standarda, kontrola i uzoraka bolesnika. Postoje četiri standarda koji sadrže antitijela na spermije u koncentracijama od 31, 62, 125, 250 U/ml i dilucijski reagens ili nulti standard 0 U/ml. Kalibracijska krivulja se dobije uz pomoć apsorpcijskih vrijednosti standarda poznatih koncentracija antitijela. Apsorpcijske vrijednosti preko ove krivulje koreliraju s određenom koncentracijom antitijela. Normalne vrijednosti u odraslih muškaraca kreću se od 0-60 U/ml. Limitacije testa su temperature iznad 30°C, stoga je za čuvanje uzoraka potreban hladnjak. Izraženo hemolitički i lipemički serumi, kod težih jetrenih oštećenja, autoimunih bolesti i imunodeficijencije mogu dovesti do pogrešnih rezultata.

- **TEHNIKA MJERENJA TESTIKULARNE CIRKULACIJE** - Bolesnik u ležećem položaju miruje 10 min, a zatim započinje mjerenje arterijskih protoka testisa vaskularnim ultrazvukom na tri razine: a.testicularis, a.capsularis i aa.intratesticularis (slika 2).



Slika 2. Razine mjerenja testikularnog protoka

Slikovni materijal Kliničkog zavoda za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju KBC Split

Mjerenja na razini intratestikularnih arterija rađena su na tri intratestikularne arterije. Koristili smo 10 MHz linearnu sondu koja nam omogućava vizualizaciju malih vaskularnih struktura. Mjerenje je rađeno u programu za testise koji je podešen za mjerenje sporih protoka uz korekciju kuta upada. Nakon završenog mjerenja iz dobivenih spektralnih krivulja

dobiju se maksimalna sistolička brzina, brzina na kraju dijastole, indeks otpora i pulsatilni indeks.

c) Materijali

- 1) ELISA-enzim imunoesej za utvrđivanja antitijela na spermije u serumu (DRG Diagnostics GmbH; Iason, Marburg, Njemačka),
- 2) automatski optički čitač- Iason Gladiator (Iason Company, Graz, Austrija),
- 3) polipropilenska mrežica- Prolene (Ethicon a Johnson & Johnson Company, New Jersey, SAD),
- 4) resorptivni šav- Vycrila (Johnson & Johnson Company, New Jersey, SAD),
- 5) vaskularni ultrazvuk Acuson X500 (Siemens, Erlangen, Njemačka).

d) Protokol

- 1) bazalni vaskularni ultrazvuk arterija testisa i vađenje krvi za analizu antitijela na spermije,
- 2) operacija preponske kile,
- 3) kontrolni vaskularni ultrazvuk arterija testisa unutar 24-48 sati od operacije,
- 4) kontrolni vaskularni ultrazvuk arterija testisa i vađenje krvi za analizu antitijela na spermije nakon više od 120 dana poslije operacije.

e) Statistika

DESKRIPTIVNE METODE:

Maksimalna sistolička brzina (PSV) cm/s, brzina na kraju dijastole (EDV) cm/s, indeks otpora ($RI=PSV-EDV/PSV$), pulsatilni indeks ($PI=PSV-EDV/srednja\ brzina\ protoka$), dob (godine) i trajanje simptoma (mjeseci) su kvantitativne varijable nesimetrične distribucije pa smo kao mjeru centralne tendencije u prikazu koristili medijan (minimum-maksimum).

Raspodjelu učestalosti kategorijskih i ordinarnih varijabli: tip operacije (laparoskopska, otvorena), operirana strana (lijevo, desno, obostrano), veličina kile (mala, srednja, velika), tip kile prema Nychus klasifikaciji (II, IIIa, IIIb) prikazali smo tablično.

METODE USPOREDBE METRIČKIH VARIJABLI

FRIEDMANOVA ANALIZA VARIJANCE- neparametrijski test za više zavisnih uzoraka koristili smo za utvrđivanje razlike u tri mjerenja (prije operacije, unutar 24-48 h poslije operacije i više od 120 dana poslije operacije).

WILCOXONOV TEST USKLAĐENIH PAROVA- koristili smo za utvrđivanje razlike dvaju mjerenja na istim ispitanicima. To je neparametrijska inačica t-testa za dva zavisna uzorka.

MANN WHITNEY- koristili smo za utvrđivanje razlike između grupa ispitanika. To je neparametrijska inačica t-testa za dva nezavisna uzorka.

METODE USPOREDBE KATEGORIJSKIH VARIJABLI

χ^2 test koristili smo za usporedbu dviju ili više različitih kategorijskih varijabli.

METODA KORELACIJE

SPEARMANOVA KORELACIJU RANGA- koristili smo za utvrđivanje povezanosti između ulaznih i izlaznih varijabli arterijske testikularne cirkulacije i antitijela na spermije u serumu.

5. REZULTATI

U studiju su uključena 82 bolesnika prosječne dobi od 61 godine u rasponu od 33-81 godine starosti. U 18 (22%) bolesnika su operirane bilateralne kile tako da ukupan broj operiranih kila iznosi 100. Prosječno trajanje simptoma je godinu dana sa širokim rasponom od 1 mjesec do 18 godina. Laparoskopskom metodom operirano je 29 bolesnika, a od toga 12 bilateralno. Otvorenom metodom operirana su 53 bolesnika od toga 6 bilateralno.

Tablica 1. Prikaz karakteristika bolesnika i kila kod ukupnoga broja bolesnika i s obzirom na operacijsku metodu

	Svi bolesnici	Laparoskopaska	Otvorena	p
Bolesnici (n)				
unilateralno	64 (78%)	17 (59%)	47 (89%)	0,002†
bilateralno	18 (22%)	12 (41%)	6 (11%)	
Dob (godine) medijan (min.-max)	61 (33-81)	58 (33-81)	61 (39-81)	0,179*
Strana kile (n, %)				
Desno	51 (51%)	21 (51%)	30 (51%)	0,971†
Lijevo	49 (49%)	20 (49%)	29 (49%)	
Nyhus tip kile (n, %)				
Nyhus tip II	17 (17%)	9 (22%)	8 (14%)	0,5†
Nyhus tip III a	20 (20%)	7 (17%)	13 (22%)	
Nyhus tip III b	63 (63%)	25 (61%)	38 (64%)	
Veličina kile (n,%)				
Mala (0-3cm)	27 (27%)	13 (32%)	14 (24%)	0,315†
Srednja (3-7cm)	60 (60%)	25 (61%)	35 (59%)	
Velika (>7cm)	13 (13%)	3 (7%)	10 (17%)	
Trajanje simptoma (mjeseci) medijan (min.-max.)	12 (1-216)	12 (2-180)	12 (1-216)	0,771*

† χ^2 test; *Mann Whitney test

Komplikacije operacije nastale su samo kod jednog bolesnika operiranog otvorenom metodom kod kojeg je došlo do ishemije testisa. Broj bilateralnih operacija značajno je veći u bolesnika operiranih laparoskopskom metodom ($p=0,002$). Nije bilo značajne razlike među bolesnicima operiranim otvorenom i laparoskopskom metodom s obzirom na dob bolesnika ($p=0,179$), trajanje simptoma ($p=0,771$), na stranu kile ($p=0,971$), njezinu veličinu ($p=0,315$) i tip prema Nyhus klasifikaciji ($p=0,5$) (tablica 1).

5.1. RAZINA ANTITIJELA NA SPERMIJE PRIJE I NAKON OPERACIJE U SVIH BOLESNIKA I U ODNOSU NA OPERACIJSKU METODU

Razina antitijela na spermije prije operacije izmjerena je u 67 bolesnika. Bazalna razina antitijela na spermije ne razlikuje se značajno između dvije operacijske grupe ($Z=0,59$, $p=0,559$). Nakon operacije antitijela na spermije su izmjerena u 66 bolesnika. Ukupno u 53 bolesnika izmjerena su antitijela na spermije prije i nakon operacije preponske kile.

Tablica 2. Prikaz razine antitijela na spermije prije i nakon operacije u svih bolesnika i posebno unutar skupina bolesnika prema operativnom zahvatu

Razina antitijela na spermije u serumu bolesnika (U/ml)									
	svi bolesnici			otvorena metoda			laparoskopiska metoda		
antitijela na spermije	medijan	(min.-max.)	p*	medijan	(min.-max.)	p*	medijan	(min.-max.)	p*
prije operacije	30,51	(4,52-58,8)		31,07	(4,52-56,8)		29,9	(5,32-58,8)	
nakon operacije	35,26	(1,72-67,9)	<0,001	35,26	(15,4-67,9)	<0,001	35,26	(1,72-59,6)	0,133

*Wilcoxon

Medijan razine antitijela na spermije u serumu u svih bolesnika zajedno porastao je za 4,75 U/ml u odnosu na prije operacijske vrijednosti ($Z=3,67$, $p<0,001$). Osim u slučaju bolesnika sa ishemijom testisa, razina antitijela ostaje unutar referentnih vrijednosti. U ovom bolesniku razina antitijela na spermije nakon operacije bila je iznad referentnih vrijednosti i

iznosila je 67,9 U/ml. Medijan razine antitijela na spermije u grupi operiranih otvorenom metodom raste za 13,5% ($Z=3,7$, $p<0,001$).

Nismo dokazali statistički značajnu razliku vrijednosti antitijela na spermije prije i nakon laparoskopskog zahvata. ($Z=1,5$, $p=0,133$) (tablica 2).

5.2. PARAMETRI PROTOKA PRIJE OPERACIJE, U RANOM I KASNOM POSLIJE OPERACIJSKOM RAZDOBLJU U SVIH BOLESNIKA

Mjerenja su rađena na 82 bolesnika. Protoci u ranom poslije operacijskom razdoblju izmjereni su kod 78 bolesnika dok su protoci u kasnom poslije operacijskom razdoblju izmjereni u 66 bolesnika. Sva tri mjerenja imala su 62 bolesnika.

Tablica 3. Prikaz indeksa otpora (RI) prema razini i vremenu mjerenja

razina mjerenja	vrijeme mjerenja	Indeks otpora (RI)		p*
		medijan	(min.-max.)	
intratestikularna arterija	prije operacije	0,64	(0,47 do 0,87)	<0,001
	24-48h nakon operacije	0,69	(0 do 0,85)	
	>4 mj nakon operacije	0,65	(0 do 0,83)	
kapsularna arterija	prije operacije	0,73	(0,5 do 0,92)	0,84
	24-48h nakon operacije	0,74	(0 do 0,91)	
	>4 mj nakon operacije	0,72	(0,51 do 0,89)	
testikularna arterija	prije operacije	0,81	(0,57 do 0,96)	0,624
	24-48h nakon operacije	0,82	(0 do 0,94)	
	>4 mj nakon operacije	0,82	(0,51 do 0,95)	

*Friedman

Indeks otpora (RI) statistički se značajno mijenjao na razini intratestikularnih arterija u odnosu na vrijeme mjerenja ($\chi^2=17,6$, $p<0,001$).

Razlika je nastala zbog porasta RI za 0,05 u ranom poslije operacijskom razdoblju u odnosu na vrijednost prije operacije ($Z=3,08$, $p=0,002$) i zbog pada RI u kasnom poslije operacijskom mjerenju za 0,04 u odnosu na vrijednost RI u ranom poslije operacijskom razdoblju ($Z=3,07$, $p=0,002$) (tablica 3).

Nismo dokazali statistički značajnu promjenu RI u odnosu na vrijeme mjerenja na razini kapsularne ($\chi^2=0,35$, $p=0,84$) i testikularne arterije ($\chi^2=0,94$, $p=0,63$).

Pulsatilni indeks (PI) statistički se značajno mijenjao na razini intratestikularnih arterija u odnosu na vrijeme mjerenja u svih operiranih bolesnika ($\chi^2=18,57$, $p < 0,001$).

Razlika je nastala zbog porasta PI na razini intratestikularnih arterija za 0,15 u ranom poslije operacijskom razdoblju, u odnosu na vrijednost prije operacije ($Z=3,35$, $p < 0,001$) i zbog pada PI na razini intratestikularnih arterija u kasnom poslije operacijskom mjerenju za 0,14, u odnosu na vrijednost PI u ranom poslije operacijskom razdoblju ($Z=3,77$, $p < 0,001$).

Statistički značajna promjena PI ne postoji na razini kapsularne ($\chi^2=3,66$, $p=0,161$) i testikularne arterije ($\chi^2=2,03$, $p=0,363$) (tablica 4).

Tablica 4. Prikaz pulsatilnog indeksa (PI) prema razini i vremenu mjerenja

razina mjerenja	vrijeme mjerenja	Pulsatilni indeks (PI)		p*
		Medijan	(min.-max.)	
intratestikularna arterija	prije operacije	1,16	(0,66 do 2,49)	<0,001
	24-48h nakon operacije	1,31	(0 do 2,34)	
	>4 mj nakon operacije	1,17	(0 do 2,04)	
kapsularna arterija	prije operacije	1,53	(0,7 do 3,08)	0,16
	24-48h nakon operacije	1,66	(0 do 3,16)	
	>4 mj nakon operacije	1,49	(0,61 do 2,4)	
testikularna arterija	prije operacije	2,14	(0,9 do 4,37)	0,363
	24-48h nakon operacije	2,27	(0 do 5,04)	
	>4 mj nakon operacije	2,26	(0,82 do 4)	

*Friedman

Maksimalna sistolička brzina (PSV) statistički se značajno mijenjala na razini intratestikularnih arterija ($\chi^2=26,99$, $p < 0,001$), na razini kapsularne arterije ($\chi^2=6,69$, $p=0,035$) i na razini testikularne arterije ($\chi^2=12,53$, $p=0,002$) (tablica 5).

Razlika na razini intratestikularnih arterija nastala je zbog porasta PSV za 0,72 cm/s u ranom poslije operacijskom razdoblju u odnosu na vrijednost prije operacije ($Z=4,78$, $p < 0,001$) i zbog pada PSV na razini intratestikularnih arterija u kasnom poslije operacijskom mjerenju za 0,67 cm/s, u odnosu na vrijednost PSV u ranom poslije operacijskom razdoblju ($Z= 5,07$, $p < 0,001$).

Statistički značajna promjena PSV na razini kapsularne arterije nastala je zbog porasta PSV za 0,49 cm/s u ranom poslije operacijskom razdoblju, u odnosu na vrijednost prije operacije ($Z=2,24$, $p=0,025$) i zbog pada PSV na razini kapsularne arterije u kasnom poslije

operacijskom mjerenju za 0,62 cm/s, u odnosu na vrijednost PSV u ranom poslije operacijskom razdoblju ($Z= 2,83$, $p=0,005$).

Istu dinamiku promjene PSV nalazimo i na razini testikularne arterije. PSV testikularne arterije raste u ranom poslije operacijskom razdoblju, u odnosu na bazalnu vrijednost za 0,69 cm/s ($Z=3,55$, $p <0,001$) da bi vrijednost PSV pala u kasnom poslije operacijskom mjerenju za 1,39 cm/s, u odnosu na vrijednost PSV u ranom poslije operacijskom razdoblju ($Z=3,74$, $p <0,001$).

Tablica 5. Prikaz maksimalne sistoličke brzine (PSV) prema razini i vremenu mjerenja

Maksimalna sistolička brzina (PSV) cm/s				
razina mjerenja	vrijeme mjerenja	medijan	(min.-max.)	p*
intratestikularna arterija	prije operacije	4,8	(2,5 do 10,4)	<0,001
	24-48h nakon operacije	5,52	(0 do 16,23)	
	>4 mj nakon operacije	4,85	(0 do 7,25)	
kapsularna arterija	prije operacije	6,75	(2,2 do 14)	0,035
	24-48h nakon operacije	7,24	(0 do 24,2)	
	>4 mj nakon operacije	6,63	(2,7 do 16,2)	
testikularna arterija	prije operacije	10	(4,67 do 25,5)	0,002
	24-48h nakon operacije	10,69	(0 do 31,4)	
	>4 mj nakon operacije	9,3	(3,7 do 16,2)	

*Friedman

Brzina na kraju dijastole (EDV) statistički se značajno mijenjala na razini testikularne arterije ($\chi^2=6,87$, $p=0,032$). Razlika na razini testikularne arterije nastala je zbog porasta EDV za 0,23 cm/s u ranom poslije operacijskom razdoblju u odnosu na vrijednost prije operacije ($Z=2$, $p=0,045$) i zbog pada EDV na razini testikularne arterije u kasnom poslije operacijskom mjerenju za 0,34 cm/s u odnosu na vrijednost EDV u ranom poslije operacijskom razdoblju ($Z= 3$, $p=0,003$).

Promjena EDV na razini intratestikularne arterije pokazuje statističku vjerojatnost promjene od 93% ($\chi^2=5,33$, $p=0,07$). Značajna promjena vrijednosti nastaje između ranog i kasnog poslije operacijskog mjerenja gdje EDV pada za 0,1 cm/s ($Z=2,57$, $p=0,01$). EDV na razini kapsularne arterije ne pokazuje značajnu promjenu ($\chi^2=2,53$, $p=0,283$) (tablica 6).

Tablica 6. Prikaz brzine na kraju dijastole (EDV) prema razini i vremenu mjerenja

Brzina na kraju dijastole (EDV) cm/s				
razina mjerenja	vrijeme mjerenja	medijan	(min.-max.)	p*
intratestikularna arterija	prije operacije	1,65	(0,6 do 3,37)	0,07
	24-48h nakon operacije	1,78	(0 do 3,7)	
	>4 mj nakon operacije	1,68	(0 do 2,95)	
kapsularna arterija	prije operacije	1,73	(0,7 do 4,1)	0,28
	24-48h nakon operacije	1,81	(0 do 6,3)	
	>4 mj nakon operacije	1,8	(0,7 do 3,6)	
testikularna arterija	prije operacije	1,71	(0,3 do 4,3)	0,032
	24-48h nakon operacije	1,94	(0 do 7,9)	
	>4 mj nakon operacije	1,6	(0,25 do 4,47)	

*Friedman

5.3. PARAMETRI PROTOKA PRIJE OPERACIJE, U RANOM I KASNOM POSLIJE OPERACIJSKOM RAZDOBLJU ZA SVAKU OPERACIJSKU METODU

Indeks otpora (RI) statistički se značajno mijenjao na razini intratestikularnih arterija u odnosu na vrijeme mjerenja u bolesnika operiranih laparoskopskim putem ($\chi^2=17,26$, $p<0,001$).

Razlika u bolesnika operiranih laparoskopskim pristupom nastala je zbog porasta RI na razini intratestikularnih arterija za 0,05 u ranom poslije operacijskom razdoblju u odnosu na vrijednost prije operacije ($Z=3,31$, $p<0,001$) i zbog pada RI na razini intratestikularnih arterija u kasnom poslije operacijskom mjerenju za 0,05 u odnosu na vrijednost RI u ranom poslije operacijskom razdoblju ($Z= 2,78$, $p<0,001$) (tablica7).

Statistički značajna promjena RI postoji na razini kapsularne arterije samo u grupi bolesnika operiranih laparskopskom metodom ($\chi^2=7,79$, $p=0,02$). Značajna promjena RI na razini kapsularne arterije nastala je zbog pada RI od 0,03 u kasnom poslije operacijskom razdoblju u odnosu na vrijednost PI izmjerenu 24-48 sati nakon operacije ($Z=2,07$, $p=0,039$).

U grupi bolesnika operiranih laparoskopskom metodom na razini testikularne arterije ne postoji značajna promjena RI ($\chi^2=1,27$, $p=0,53$). U bolesnika operiranih otvorenom metodom nema značajne promjene RI na razini testikularne ($\chi^2=0,23$, $p=0,89$), kapsularne ($\chi^2=2,59$, $p=0,274$) i intratestikularne arterije ($\chi^2=4,51$, $p=0,105$).

Tablica 7. Prikaz medijana (min.-max.) indeksa otpora (RI) prema razini i vremenu mjerenja u odnosu na operacijsku metodu.

razina mjerenja	vrijeme mjerenja	RI		RI	
		otvorena operacija	p*	laparoscopska operacija	p*
intratestikularna arterija	prije operacije	0,66 (0,47 do 0,87)	0,105	0,64 (0,49 do 0,78)	<0,001
	24-48h nakon operacije	0,68 (0 do 0,85)		0,69 (0,40 do 0,81)	
	>4 mj nakon operacije	0,66 (0 do 0,83)		0,64 (0,45 do 0,81)	
kapsularna arterija	prije operacije	0,75 (0,5 do 0,92)	0,27	0,71 (0,55 do 0,82)	0,02
	24-48h nakon operacije	0,74 (0,0 do 0,9)		0,74 (0,37 do 0,91)	
	>4 mj nakon operacije	0,74 (0,51 do 0,89)		0,71 (0,54 do 0,88)	
testikularna arterija	prije operacije	0,83 (0,57 do 0,96)	0,89	0,79 (0,63 do 0,9)	0,53
	24-48h nakon operacije	0,83 (0,0 do 1)		0,81 (0,44 do 0,9)	
	>4 mj nakon operacije	0,82 (0,51 do 0,95)		0,84 (0,54 do 0,89)	

*Friedman

Pulsatilni indeks (PI) se statistički značajno mijenjao na razini intratestikularnih arterija u odnosu na vrijeme mjerenja u bolesnika operiranih laparoscopskom metodom ($\chi^2=20,1$, $p<0,001$).

Razlika u bolesnika operiranih laparoscopskom metodom nastala je zbog porasta PI na razini intratestikularnih arterija za 0,17 u ranom poslije operacijskom razdoblju u odnosu na vrijednost prije operacije ($Z=3,29$, $p<0,001$) i zbog pada PI na razini intratestikularnih arterija u kasnom poslije operacijskom mjerenju za 0,12 u odnosu na vrijednost PI u ranom poslije operacijskom razdoblju ($Z=3,58$, $p<0,001$).

Statistički značajna promjena PI postoji na razini kapsularne arterije u grupi bolesnika operiranih laparoscopskom metodom ($\chi^2=12,07$, $p<0,001$). Dolazi do porasta PI na razini kapsularne arterije u ranom poslije operacijskom razdoblju za 0,18 u odnosu na bazalne vrijednosti PI ($Z=2,03$, $p=0,042$). Vrijednost PI u kasnom poslije operacijskom razdoblju pada za 0,24 u odnosu na vrijednost izmjerenu 24-48 sati nakon operacije ($Z=2,5$, $p=0,013$) (tablica 8).

U grupi bolesnika operiranih laparoscopskom metodom na razini testikularne arterije nema značajne promjene PI ($\chi^2=4,47$, $p=0,107$). Kod bolesnika operiranih otvorenom metodom nema značajne promjene pulsatilnog indeksa na razini testikularne ($\chi^2=0,58$, $p=0,749$), kapsularne ($\chi^2=0,19$, $p=0,91$) i intratestikularne arterije ($\chi^2=4,49$, $p=0,106$).

Tablica 8. Prikaz medijana (min-max.) pulsativnog indeksa (PI) prema razini i vremenu mjerenja u odnosu na operacijsku metodu.

razina mjerenja	vrijeme mjerenja	PI		PI	
		otvorena operacija	p*	laparaskopska operacija	p*
intratestikularna arterija	prije operacije	1,24 (0,66 do 2,22)	0,152	1,14 (0,7 do 2,49)	<0,001
	24-48h nakon operacije	1,31 (0,0 do 2,34)		1,31 (0,53 do 2,01)	
	>4 mj nakon operacije	1,17 (0,0 do 2,04)		1,18 (0,6 do 1,66)	
kapsularna arterija	prije operacije	1,69 (0,7 do 3,08)	0,910	1,45 (0,89 do 2,23)	0,002
	24-48h nakon operacije	1,69 (0,0 do 3,16)		1,63 (0,47 do 3,09)	
	>4 mj nakon operacije	1,59 (0,61 do 2,74)		1,39 (0,76 do 2,53)	
testikularna arterija	prije operacije	2,3 (0,9 do 4,37)	0,749	2,04 (1,13 do 3,41)	0,107
	24-48h nakon operacije	2,31 (0,0 do 4,94)		2,21 (0,64 do 5,04)	
	>4 mj nakon operacije	2,2 (1,04 do 4,0)		2,33 (0,82 do 3,01)	

*Friedman

Maksimalna sistolička brzina (PSV) statistički se značajno mijenjala na razini intratestikularnih arterija u odnosu na vrijeme mjerenja u bolesnika operiranih laparaskopskom metodom ($\chi^2=9,78$, $p<0,001$) i u bolesnika operiranih otvorenom metodom ($\chi^2=17,23$, $p <0,001$).

Razlika u bolesnika operiranih laparaskopskom metodom nastala je zbog porasta PSV na razini intratestikularnih arterija za 0,95 cm/s u ranom poslije operacijskom razdoblju u odnosu na vrijednost prije operacije ($Z=3,81$, $p<0,001$) i zbog pada PSV na razini intratestikularnih arterija u kasnom poslije operacijskom mjerenju za 0,76 cm/s u odnosu na vrijednost PSV u ranom poslije operacijskom razdoblju ($Z=2,87$, $p<0,001$).

Istu dinamiku promjene PSV nalazimo na razini intratestikularne arterije i u bolesnika operiranih otvorenom metodom. PSV intratestikularne arterije raste u ranom poslije operacijskom razdoblju u odnosu na bazalnu vrijednost za 0,59 cm/s ($Z=3,2$, $p <0,001$) da bi vrijednost PSV pala u kasnom poslije operacijskom mjerenju za 0,6 cm/s u odnosu na vrijednost PSV u ranom poslije operacijskom razdoblju ($Z=4,27$, $p<0,001$).

Statistički značajna promjena PSV postoji na razini kapsularne arterije u grupi bolesnika operiranih laparskopskom metodom ($\chi^2=8,39$, $p=0,015$). Značajna promjena PSV na razini kapsularne arterije nastala je zbog rasta PSV kapsularne arterije u ranom poslije

operacijskom razdoblju u odnosu na bazalnu vrijednost za 0,67 cm/s ($Z=2,38$, $p=0,018$) da bi vrijednost PSV pala u kasnom poslije operacijskom mjerenju za 0,31 cm/s u odnosu na vrijednost PSV u ranom poslije operacijskom razdoblju ($Z=2,19$, $p=0,029$).

U bolesnika operiranih otvorenom metodom ne postoji značajna razlika u PSV na razini kapsularne arterije ($\chi^2=1,84$, $p=0,4$).

Tablica 9. Prikaz medijana (min-maks) maksimalne sistoličke brzine (PSV) prema razini i vremenu mjerenja u odnosu na operacijsku metodu.

razina mjerenja	vrijeme mjerenja	PSV		PSV	
		otvorena operacija	p*	laparoskopjska operacija	p*
intratestikularna arterija	prije operacije	4,79 (2,53 do 8,16)	<0,001	4,84 (2,65 do 10,4)	0,008
	24-48h nakon operacije	5,38 (0 do 9,25)		5,79 (2,07 do 16,23)	
	>4 mj nakon operacije	4,78 (0 do 7,15)		5,03 (2,7 do 7,25)	
kapsularna arterija	prije operacije	6,67 (3,1 do 14)	0,4	6,83 (2,2 do 13,3)	0,015
	24-48h nakon operacije	7,01 (0,0 do 18,63)		7,5 (2,9 do 0,91)	
	>4 mj nakon operacije	6,5 (2,7 do 10,7)		7,19 (4,3 do 16,2)	
testikularna arterija	prije operacije	10,2 (4,67 do 25,5)	<0,001	9,43 (5,33 do 16,3)	0,618
	24-48h nakon operacije	11,55 (0,0 do 31,4)		10,25 (5,4 do 25,37)	
	>4 mj nakon operacije	9,15 (3,7 do 16,2)		9,88 (4,83 do 15,6)	

*Friedman

Na razini testikularne arterije statistički značajna promjena PSV postoji kod bolesnika operiranih otvorenom metodom ($\chi^2=17,84$, $p<0,001$). Razlika u bolesnika operiranih otvorenom metodom nastala je zbog porasta PSV na razini testikularne arterije za 1,35 cm/s u ranom poslije operacijskom razdoblju u odnosu na vrijednost prije operacije ($Z=3,99$, $p<0,001$) i zbog pada PSV na razini testikularne arterije u kasnom poslije operacijskom mjerenju za 2,4 cm/s u odnosu na vrijednost PSV u ranom poslije operacijskom razdoblju ($Z=4,02$, $p<0,001$). U grupi bolesnika operiranih laparskopskom metodom ne postoji značajna promjena PSV na razini testikularne arterije ($\chi^2=0,96$, $p=0,618$) (tablica 9).

Brzina na kraju dijastole (EDV) statistički se značajno mijenjala na razini testikularne arterije u bolesnika operiranih otvorenom metodom ($\chi^2=6,86$, $p=0,032$).

Razlika u bolesnika operiranih otvorenom metodom nastala je zbog porasta EDV na razini testikularne arterije za 0,38 cm/s u ranom poslije operacijskom razdoblju u odnosu na vrijednost prije operacije ($Z=2,25$, $p=0,012$) i zbog pada EDV na razini testikularne arterije u kasnom poslije operacijskom mjerenju za 0,38 cm/s u odnosu na vrijednost EDV u ranom poslije operacijskom razdoblju ($Z= 3,03$, $p=0,002$).

Tablica 10. Prikaz medijana (min-maks) brzine na kraju dijastole (EDV) prema razini i vremenu mjerenja u odnosu na operacijsku metodu

razina mjerenja	vrijeme mjerenja	EDV		EDV	
		otvorena operacija	p*	laparoscopska operacija	p*
intratestikularna arterija	prije operacije	1,58 (0,7 do 2,75)	0,068	1,78 (0,6 do 3,37)	0,62
	24-48h nakon operacije	1,75 (0 do 3,63)		1,84 (0,76 do 3,7)	
	>4 mj nakon operacije	1,58 (0 do 2,3)		1,89 (0,5 do 2,95)	
kapsularna arterija	prije operacije	1,58 (0,7 do 4,1)	0,57	1,84 (0,7 do 3,8)	0,31
	24-48h nakon operacije	1,79 (0 do 4,7)		1,97 (0,7 do 6,3)	
	>4 mj nakon operacije	1,7 (0,7 do 2,8)		2,1 (0,7 do 3,6)	
testikularna arterija	prije operacije	1,6 (0,3 do 3,45)	0,032	2 (0,6 do 4,3)	0,42
	24-48h nakon operacije	1,98 (0 do 7,9)		1,93 (0,75 do 5,57)	
	>4 mj nakon operacije	1,6 (0,25 do 4)		1,61 (0,9 do 4,47)	

*Friedman

Istu dinamiku promjene EDV nalazimo na razini intratestikularne arterije u bolesnika operiranih otvorenom metodom s vjerojatnošću od 93% ($\chi^2=5,39$, $p=0,068$). EDV intratestikularne arterije značajno raste u ranom poslije operacijskom razdoblju u odnosu na bazalnu vrijednost za 0,17 cm/s ($Z=2,38$, $p=0,017$) da bi se vrijednost EDV u kasnom poslije operacijskom mjerenju vratila na bazalne vrijednosti ($Z=2,58$, $p=0,01$).

Statistički značajna promjena EDV ne postoji na razini kapsularne arterije u bolesnika operiranih otvorenom metodom ($\chi^2=1,13$, $p=0,569$). U grupi bolesnika operiranih laparoscopskom metodom ne postoji značajna promjena na razini testikularne ($\chi^2=1,74$, $p=0,419$), kapsularne ($\chi^2=2,32$, $p=0,314$) i intratestikularne arterije ($\chi^2=0,96$, $p=0,618$) (tablica 10).

5.4. RAZLIKE PARAMETRA PROTOKA U PRIJE OPERACIJSKOM, RANOM I KASNOM POSLIJE OPERACIJSKOM RAZDOBLJU U ODNOSU NA OPERACIJSKU METODU

Medijan razlike RI između ranog poslije operacijskog i bazalnog mjerenja na razini intratestikularne arterije je četiri puta veći u laparoskopskoj skupini u odnosu na bolesnike operirane otvorenom metodom ($Z=2,21$, $p=0,027$).

Medijan razlike RI između ranog poslije operacijskog i bazalnog mjerenja na razini kapsularne arterije je negativan u bolesnika operiranih otvorenom metodom dok u onih operiranih laparoskopskom metodom imamo pozitivan medijan razlike RI ($Z=-2,12$, $p=0,034$).

Između kasnog i ranog poslije operacijskog mjerenja na razini kapsularne arterije imamo negativan medijan razlike RI kod laparoskopske operacije dok kod otvorene operacije imamo pozitivan medijan razlike RI ($Z=2,33$, $p=0,02$).

Tablica 11. Prikaz medijana (min.-max.) razlika indeksa otpora između ranog i kasnog poslije operacijskog mjerenja i prije operacijskog mjerenja prema razini testikularnog protoka u odnosu na operacijsku metodu

razina mjerenja	između ⁺ mjerenja	Razlika indeksa otpora (RI)				p*
		otvorena operacija		laparoskopska operacija		
		medijan	(min.-max.)	medijan	(min.-max.)	
intratestikularna arterija	1-0	0,01	(-0,653 do 0,15)	0,042	(-0,275 do 0,197)	0,027
	2-1	-0,01	(-0,12 do 0,335)	-0,043	(-0,178 do 0,145)	0,199
	2-0	0,004	(-0,653 do 0,247)	0,005	(-0,13 do 0,15)	0,756
kapsularna arterija	1-0	-0,02	(-0,695 do 0,27)	0,021	(-0,38 do 0,153)	0,034
	2-1	0,01	(-0,185 do 0,53)	-0,048	(-0,133 do 0,25)	0,019
	2-0	-0,007	(-0,195 do 0,16)	-0,003	(-0,137 do 0,105)	0,57
testikularna arterija	1-0	0,014	(-0,873 do 0,255)	0,013	(-0,3 do 0,18)	0,47
	2-1	0,002	(-0,166 do 0,708)	-0,016	(-0,165 do 0,25)	0,791
	2-0	-0,01	(-0,223 do 0,255)	0,008	(-0,09 do 0,17)	0,317

*Mann Whitney

⁺ razlika između ranog poslije operacijskog i bazalnog mjerenja (1-0), razlika između kasnog i ranog poslije operacijskog mjerenja (2-1), razlika između kasnog poslije operacijskog i bazalnog mjerenja (2-0)

Nismo dokazali statistički značajnu razliku u razlici indeksa otpora između kasnog poslije operacijskog i bazalnog mjerenja na razini intratestikularne arterije ($Z=0,31$, $p=0,76$), na razini kapsularne arterije ($Z=0,57$, $p=0,57$) i na razini testikularne arterije ($Z=1,01$, $p=0,317$) između bolesnika operiranih otvorenom i laparoskopskom metodom (tablica 11).

Nismo dokazali značajnu razliku promjene indeksa otpora između kasnog i ranog poslije operacijskog mjerenja na razini testikularne arterije ($Z=0,27$, $p=0,786$) i na razini intratestikularne arterije ($Z=1,29$, $p=0,2$) između dvije operacijske grupe.

Na razini testikularne arterije nismo dokazali značajnu razliku promjene indeksa otpora između ranih poslije operacijskih i bazalnih vrijednosti među operacijskim grupama ($Z=0,73$, $p=0,466$).

Kod varijanti kod kojih smo dobili statistički značajne razlike između dvije operacijske grupe podijelili smo metričke varijable u skupine s obzirom na to je li smjer promjene varijable negativan ili pozitivan.

U skupini bolesnika s negativnom promjenom RI između ranog poslije operacijskog i bazalnog mjerenja na razini intratestikularne arterije 1,5 puta je više bolesnika operiranih otvorenom metodom. Dva puta je više bolesnika operiranih laparoskopskom metodom u skupini bolesnika s pozitivnom razlikom RI između ranog poslije operacijskog i bazalnog mjerenja na razini intratestikularne arterije ($\chi^2=5,79$, $p=0,016$).

Tablica 12. Prikaz smjera promjene razlike indeksa otpora (RI) između ranog i kasnog poslije operacijskog i bazalnog mjerenja prema razini testikularnog protoka u odnosu na operativnu metodu

razina mjerenja	vrsta operacije	razlika ⁺ mjerenja	negativana razlika RI		pozitivna razlika RI		p*
intratestikularna arterija	otvorena laparoskopiska	1-0	24	(75%)	31	(49%)	0,016
			8	(25%)	32	(51%)	
kapsularna arterija	otvorena laparoskopiska	1-0	36	(73%)	19	(42%)	0,002
			13	(27%)	26	(58%)	
kapsularna arterija	otvorena laparoskopiska	2-1	19	(46%)	25	(78%)	0,006
			22	(54%)	7	(22%)	

* χ^2 test

⁺ razlika između ranog poslije operacijskog i bazalnog mjerenja (1-0), razlika između kasnog i ranog poslije operacijskog mjerenja (2-1)

U bolesnika s padom RI između ranog poslije operacijskog i bazalnog mjerenja na razini kapsularne arterije 1,7 puta je više operiranih otvorenom metodom. U grupi bolesnika sa rastom RI između ranog poslije operacijskog i bazalnog mjerenja na razini kapsularne arterije dva puta je više operiranih laparoskopskim putem ($\chi^2=9,43$, $p=0,002$).

U grupi bolesnika s porastom RI između kasnog i ranog poslije operacijskog mjerenja na razini kapsularne arterije 1,7 puta je više bolesnika operiranih otvorenom metodom. U bolesnika s padom RI između kasnog i ranog poslije operacijskog mjerenja na razini kapsularne arterije 2,4 puta je više bolesnika operiranih laparoskopskim putem ($\chi^2 =7,58$, $p=0,006$).

U bolesnika operiranih otvorenom metodom imamo negativni medijan razlike pulsatilnog indeksa, a u operiranih laparoskopskom metodom pozitivni medijan na razini kapsularne arterije između ranog poslije operacijskog i bazalnog mjerenja ($Z=1,97$, $p=0,048$). Razlika između dvije operacijske grupe na granici je statističke značajnosti između kasnog i ranog poslije operacijskog mjerenja na razini kapsularne arterije ($Z=1,93$, $p=0,053$).

Tablica 13. Prikaz medijana (min.-max.) razlike pulsatilnog indeksa (PI) između ranog i kasnog poslije operacijskog i bazalnog mjerenja prema razini testikularnog protoka u odnosu na operacijsku metodu.

		Razlika pulsatilnog indeksa (PI)				
		otvorena operacija		laparoskopjska operacija		
razina mjerenja	između ⁺ mjerenja	medijan	(min.-max.)	medijan	(min.-max.)	p*
intratestikularna arterija	1-0	0,067	(-1,103 do 0,93)	0,178	(-0,802 do 0,77)	0,098
	2-1	-0,085	(-0,885 do 1,215)	-0,156	(-0,692 do 0,365)	0,492
	2-0	-0,024	(0,007 do -1,103)	0,017	(-0,43 do 0,575)	0,490
kapsularna arterija	1-0	-0,04	(-0,04 do -1,403)	0,09	(-1,27 do 1,28)	0,048
	2-1	0,015	(-1,553 do 1,735)	-0,231	(-1,153 do 0,85)	0,053
	2-0	-0,1	(-1,521 do 1,31)	-0,003	(-0,82 do 0,53)	0,875
testikularna arterija	1-0	0,145	(-2,99 do 2,11)	0,086	(-2,32 do 3,46)	0,842
	2-1	0,243	(-2,57 do 1,73)	-0,102	(-3,35 do 1,468)	0,565
	2-0	-0,06	(-1,465 do 1,55)5	0,11	(-0,76 do 1,443)	0,266

* Mann Whitney

⁺ razlika između ranog poslije operacijskog i bazalnog mjerenja (1-0), razlika između kasnog i ranog poslije operacijskog mjerenja (2-1), razlika između kasnog poslije operacijskog i bazalnog mjerenja (2-0)

Nismo našli statistički značajnu razliku promjena PI na razini intratestikularne arterije između ranog poslije operacijskog i bazalnog mjerenja ($Z=1,65$, $p=0,098$), kasnog poslije operacijskog i bazalnog mjerenja ($Z=0,89$, $p=0,377$) i kasnog i ranog poslije operacijskog mjerenja ($Z=0,696$, $p=0,492$) u bolesnika operiranih otvorenom i laparoskopskom metodom.

Na razini kapsularne arterije između kasnog poslije operacijskog i bazalnog mjerenja razlika pulsatilnog indeksa ne pokazuje statistički značajnu razliku između dvije operacijske skupine ($Z= 0,16$, $p=0,88$).

Nismo našli statistički značajnu razliku PI na razini testikularne arterije između ranog poslije operacijskog i bazalnog mjerenja ($Z=0,2$, $p=0,84$), kasnog poslije operacijskog i bazalnog mjerenja ($Z=1,12$, $p=0,266$) i kasnog i ranog poslije operacijskog mjerenja ($Z=0,584$, $p=0,565$) između bolesnika operiranih otvorenom i laparoskopskom metodom (tablica 13).

Varijante sa značajnim razlikama medijana promjene između operiranih grupa podijelili smo u skupine s pozitivnim i negativnim smjerom promjene da bismo utvrdili postoji li razlika u smjeru promjene između operiranih grupa.

Tablica 14. Prikaz smjera promjene razlike pulsatilnog indeksa (PI) između ranog i kasnog poslije operacijskog i bazalnog mjerenja na razini kapsularne arterije u odnosu na operacijsku metodu

Razina Mjerenja	vrsta operacije	razlika mjerenja	negativana razlika PI	pozitivna razlika PI	p*
kapsularna arterija	otvorena laparoskopska	1-0	29 (73%)	26 (48%)	0,018
			11 (28%)	28 (52%)	
kapsularna arterija	otvorena laparoskopska	2-1	21 (48%)	23 (79%)	0,007
			23 (53%)	6 (21%)	

* χ^2 test*

+ razlika između ranog poslije operacijskog i bazalnog mjerenja (1-0), razlika između kasnog i ranog poslije operacijskog mjerenja (2-1)

U skupini bolesnika s padom PI na razini kapsularne arterije između ranog poslije operacijskog i bazalnog mjerenja je 1,5 puta više bolesnika operiranih otvorenom metodom dok je kod porasta PI na razini kapsularne arterije između ranog poslije operacijskog i bazalnog mjerenja 1,9 puta više bolesnika operiranih laparoskopskim putem ($\chi^2=5,6$, $p=0,018$).

U skupini bolesnika s porastom PI na razini kapsularne arterije između kasnog i ranog poslije operacijskog mjerenja je 1,6 puta više bolesnika operiranih otvorenom metodom dok u bolesnika s padom PI na razini kapsularne arterije između kasnog i ranog poslije operacijskog mjerenja je 2,5 puta više bolesnika operiranih laparoskopskim putem ($\chi^2=7,28$, $p=0,007$) (tablica 14).

Između ranog poslije operacijskog i bazalnog mjerenja u bolesnika operiranih otvorenim pristupom imamo pozitivan medijan razlike maksimalne sistoličke brzine dok u bolesnika operiranih laparoskopskim pristupom imamo negativan medijan razlike PSV na razini testikularne arterije ($Z=2,88$, $p=0,004$).

Na razini testikularne arterije nema statistički značajne razlike između dvije operacijske metode u razlici PSV između kasnog poslije operacijskog i bazalnog mjerenja ($Z=0,21$, $p=0,83$) i između ranog i kasnog poslije operacijskog mjerenja ($Z=1,29$, $p=0,2$).

Tablica 15. Prikaz medijan (min.-max.) razlike maksimalne sistoličke brzine PSV između ranog i kasnog poslije operacijskog i bazalnog mjerenja prema razini testikularnog protoka u odnosu na operacijsku metodu

Razlika maksimalne sistoličke brzine (PSV) cm/s						
razina mjerenja	između ⁺ mjerenja	otvorena operacija		laparoskopska operacija		p*
		medijan	(min.-max.)	medijan	(min.-max.)	
intratestikularna arterija	1-0	0,6	(-2,9 do 5,05)	1,09	(-1,33 do 5,83)	0,689
	2-1	-0,785	(-5,67 do 2,03)	-0,97	(-10,61 do 2,62)	0,79
	2-0	-0,13	(-2,9 do 2,83)	-0,15	(-4,78 do 2,7)	0,688
kapsularna arterija	1-0	-0,05	(-4,8 do 10,13)	0,78	(-3,82 do 10,9)	0,31
	2-1	-0,49	(-6,7 do 3,7)	-1,21	(-14,75 do 4,5)	0,514
	2-0	-0,205	(-6,21 do 6,75)	-0,03	(-4,17 do 8,5)	0,478
testikularna arterija	1-0	2,75	(-12,4 do 17,65)	-0,065	(-4,5 do 14,87)	0,004
	2-1	-2,615	(-22,0 do 4,1)	-1,55	(-14,62 do 10,12)	0,2
	2-0	-0,975	(-11,5 do 7,37)	-0,485	(-5,9 do 7,55)	0,834

* Mann Whitney

⁺ razlika između ranog poslije operacijskog i bazalnog mjerenja (1-0), razlika između kasnog i ranog poslije operacijskog mjerenja (2-1), razlika između kasnog poslije operacijskog i bazalnog mjerenja (2-0)

Nismo našli statistički značajnu razliku promjene PSV na razini intratestikularne arterije između ranog poslije operacijskog i bazalnog mjerenja ($Z=0,41$, $p=0,685$), između kasnog poslije operacijskog i bazalnog mjerenja ($Z=0,41$, $p=0,688$) i između kasnog i ranog poslije operacijskog mjerenja ($Z=0,27$, $p=0,79$) u odnosu na operacijsku metodu (tablica 15).

Na razini kapsularne arterije nema značajne razlike u promjeni maksimalne sistoličke brzine između ranog poslije operacijskog i bazalnog mjerenja ($Z= 1,02$, $p=0,31$), između kasnog poslije operacijskog i bazalnog mjerenja ($Z=0,71$, $p=0,475$) i između ranog i kasnog poslije operacijskog mjerenja ($Z=0,657$, $p=0,51$) između bolesnika operiranih laparoskopskom i otvorenom metodom.

Medijan promjene na razini testikularne arterije između ranog poslije operacijskog i bazalnog mjerenja se značajno razlikuje između dvije operacijske skupine, između ranog poslije operacijskog i bazalnog mjerenja stoga smo ovu varijablu podijelili u skupinu s negativnim i pozitivnim smjerom promjene.

Tablica 16. Prikaz razlike između dvije operacijske metode u smjeru promjene maksimalne sistoličke brzine (PSV) između ranog poslije operacijskog i bazalnog mjerenja na razini testikularne arterije

razina	vrsta operacije	između ⁺ mjerenja	negativna razlika PSV	pozitivna razlika PSV	p*
testikularna arterija	klasična	1-0	14 (44%)	41 (69%)	0,016
	laparoskopiska		18 (56%)	18 (31%)	

* χ^2 test

⁺ razlika između ranog poslije operacijskog i bazalnog mjerenja (1-0)

U grupi bolesnika s porastom PSV na razini testikularne arterije između ranog poslije operacijskog i bazalnog mjerenja 1,6 puta su češći bolesnici operirani otvorenom metodom dok u ispitanika s padom PSV na razini testikularne arterije između ranog poslije operacijskog i bazalnog mjerenja 1,8 puta je više bolesnika operiranih laparoskopskom metodom ($\chi^2=5,75$, $p=0,016$) (tablica 16).

Ne postoji statistički značajna razlika u promjeni EDV na razini intratestikularne arterije između ranog poslije operacijskog i bazalnog mjerenja ($Z=1,39$, $p=0,167$), između kasnog poslije operacijskog i bazalnog mjerenja ($Z=0,39$, $p=0,71$) i između ranog i kasnog poslije operacijskog mjerenja ($Z=0,71$, $p=0,48$) u odnosu na operacijsku metodu.

Na razini kapsularne arterije između dvije operacijske grupe ne postoji statistički značajna razlika promjene EDV između ranog poslije operacijskog i bazalnog mjerenja ($Z=0,48$, $p=0,63$), između kasnog poslije operacijskog i bazalnog mjerenja ($Z=1,55$, $p=0,122$) i između ranog i kasnog poslije operacijskog mjerenja ($Z=0,66$, $p=0,51$) u odnosu na operacijsku metodu.

Nismo našli statistički značajnu razlika promjene EDV na razini testikularne arterije između ranog poslije operacijskog i bazalnog mjerenja ($Z=1,76$, $p=0,079$), između kasnog poslije operacijskog i bazalnog mjerenja ($Z=0,75$, $p=0,458$) i između ranog i kasnog poslije operacijskog mjerenja ($Z=1,2$, $p=0,23$) između bolesnika operiranih laproskopskom i otvorenom metodom (tablica 17).

Tablica 17. Prikaz medijan (min.-max.) razlike brzine na kraju dijastole (EDV) između ranog i kasnog poslije operacijskog i bazalnog mjerenja prema razini testikularnog protoka u odnosu na operacijsku metodu.

Razlika brzine na kraju dijastole (EDV) cm/s						
razina mjerenja	između ⁺ mjerenja	otvorena operacija		laparoscopska operacija		p*
		medijan	(min.-max.)	medijan	(min.-max.)	
intratestikularna arterija	1-0	0,13	(-1,2 do 2,13)	-0,03	(-1,58 do 1,22)	0,167
	2-1	-0,1	(-2,55 do 0,7)	-0,07	(-1,92 do 0,87)	0,485
	2-0	-0,04	(-1,2 do 0,92)	-0,09	(-1,57 do 0,75)	0,712
kapsularna arterija	1-0	0,05	(-2,15 do 3,9)	0,07	(-1,93 do 2,5)	0,632
	2-1	-0,1	(-2,6 do 1,7)	-0,08	(-4,5 do 2,6)	0,513
	2-0	-0,035	(-2,22 do 1,3)	0,17	(-2,02 do 1,77)	0,122
testikularna arterija	1-0	0,375	(-1,8 do 5,17)	-0,12	(-2,17 do 4,27)	0,079
	2-1	-0,48	(-5,5 do 1,15)	-0,28	(-4,07 do 1,92)	0,229
	2-0	-0,02	(-1,5 do 2,4)	-0,095	(-1,65 do 1,04)	0,458

* Mann Whitney

⁺ razlika između ranog poslije operacijskog i bazalnog mjerenja (1-0), razlika između kasnog i ranog poslije operacijskog mjerenja (2-1), razlika između kasnog poslije operacijskog i bazalnog mjerenja (2-0)

5.5. KORELACIJE PARAMETRA PROTOKA I RAZINE ANTITIJELA NA SPERMIJE

Postoji samo slaba negativna korelacija s maksimalnom sistoličkom brzinom na razini kapsularne arterije. Ostali bazalni parametri protoka ne pokazuju statistički značajnu korelaciju s razinom bazalnih antitijela na spermije. Između parametara protoka mjenjenih u kasnom poslije operacijskom periodu i razine antitijela na spermije mjerene u istom periodu ne zapažaju se značajne korelacije (tablica 18).

Tablica 18. Prikaz koeficijenta korelacije razine antitijela na spermije (ASA) i parametara testikularnog protoka [indeksa otpora (RI), pulsatilnog indeksa (PI), maksimalne sistoličke brzine (PSV) i brzine na kraju diastole (EDV)] prema razini testikularnog protoka prije i poslije operacije preponske kile.

		Spearmanov koeficijent korelacije	
		ASA i parametri protoka prije operacije	ASA i parametri protoka nakon operacije
razina protoka	parametri protoka		
Intratestikularna Arterija	RI	-0,111	-0,002
	PI	-0,056	-0,003
	PSV	-0,054	-0,076
	EDV	0,062	-0,193
kapsularna arterija	RI	-0,194	-0,110
	PI	-0,197	-0,069
	PSV	-0,291*	0,003
	EDV	-0,081	0,092
testikularna arterija	RI	-0,024	-0,165
	PI	-0,056	-0,146
	PSV	0,095	-0,022
	EDV	-0,003	-0,062

*p<0,05

Nema korelacije između vrijednosti bazalnih parametara protoka i razine antitijela na spermije kao ni korelacije vrijednosti poslije operacijskih parametara protoka i razine poslije operacijskih antitijela na spermije u bolesnika operiranih otvorenom ili laparoskopskom metodom (tablica 19).

Tablica 19. Prikaz koeficijenta korelacije razine bazalnih i poslije operacijskih antitijela na spermije (ASA) i parametara bazalnih i poslije operacijskih parametara testikularnog protoka [indeksa otpora (RI), pulsatilnog indeksa (PI), maksimalne sistoličke brzine (PSV) i brzine na kraju dijastole (EDV)] prema razini testikularnog protoka na spermije s obzirom na operacijske grupe.

Protok bazalno		Spearmanov koeficijent korelacije			
		otvoreni pristup		laparoskopski pristup	
razina protoka	parametri protoka	protoci i ASA prije operacije	protoci i ASA nakon operacije	protoci i ASA prije operacije	protoci i ASA nakon operacije
intratestikularna arterija	RI	-0,204	-0,128	0,009	0,1
	PI	-0,276	-0,095	-0,046	0,048
	PSV	-0,186	-0,076	0,221	0,069
	EDV	-0,004	-0,005	0,192	-0,014
kapsularna arterija	RI	-0,234	-0,181	-0,179	0,159
	PI	-0,269	-0,13	-0,084	0,174
	PSV	-0,295	-0,011	-0,305	0,265
	EDV	-0,021	0,12	-0,195	0,128
testikularna arterija	RI	-0,055	-0,02	0,045	-0,159
	PI	-0,122	-0,006	-0,007	0,019
	PSV	0,046	-0,064	0,165	0,088
	EDV	0,042	-0,071	-0,02	-0,055

*p<0,05

Tablica 20. Koeficijent korelacije razlike parametara protoka [indeksa otpora (RI), pulsatilnog indeksa (PI), maksimalne sistoličke brzine (PSV) i brzine na kraju dijastole (EDV)] i promjene razine antitijela na spermije (ASA) nakon operacije prema razinama testikularnog protoka i vrste operativnog zahvata.

Razlika protoka		Spearmanov koeficijent korelacije		
		razlike ASA i razlike parametara protoka		
razina protoka	parametri protoka	svi operirani	otvorena operacija	laparoskopska operacija
intratestikularna arterija	RI	-0,287*	-0,198	-0,422
	PI	-0,218	-0,175	-0,353
	PSV	0,153	0,042	0,338
	EDV	0,258	0,053	0,554*
kapsularna arterija	RI	-0,241	-0,508*	0,174
	PI	-0,232	-0,416*	0,029
	PSV	-0,096	-0,033	-0,088
	EDV	0,149	0,269	0,209
testikularna arterija	RI	-0,182	-0,362*	0,221
	PI	-0,219	-0,325	0,093
	PSV	-0,064	-0,149	0,135
	EDV	0,045	-0,044	0,191

* $p < 0,05$

Razlika indeksa otpora na razini intratestikularne arterije slabo negativno korelira s razlikom razine antitijela na spermije u serumu ($p < 0,05$) (tablica 20).

U bolesnika operiranih otvorenim putem razlika indeksa otpora na razini testikularne arterije slabo negativno korelira s razlikom razine antitijela na spermije u serumu ($p < 0,05$). Razlika indeksa otpora i razlika pulsatilnog indeksa negativno korelira s razlikom razine antitijela na spermije u serumu ($p < 0,05$) na razini kapsularne arterije u bolesnika operiranih otvorenim putem (tablica 20).

U bolesnika operiranih laparoskopskom metodom postoji pozitivna korelacija razlike razine antitijela na spermije s razlikom brzine na kraju dijastole na razini intratestikularnih arterija ($p < 0,05$) (tablica 20).

5.6. KORELACIJA ANTITIJELA NA SPERMIJE I INDEKSA OTPORA INTRATESTIKULARNIH ARTERIJA PRIJE OPERACIJE S NJIHOVIM POSLIJE OPERACIJSKIM VRIJEDNOSTIMA I UTJECAJ KILE NA BAZALNE VRIJEDNOSTI

Bazalna vrijednosti antitijela na spermije nije povezana sa stranom kile ($\chi^2=0,79$, $p=0,37$), s njezinom veličinom ($\chi^2=0,16$, $p=0,92$) i tipom kile po Nyhus klasifikaciji ($\chi^2=1,17$, $p=0,56$).

Bazalna vrijednost indeksa otpora nije povezana sa stranom kile ($\chi^2=0,81$, $p=0,37$), sa njezinom veličinom ($\chi^2=2,94$, $p=0,23$) ili tipom kile po Nyhus klasifikaciji ($\chi^2=3,05$, $p=0,22$) (tablica 21).

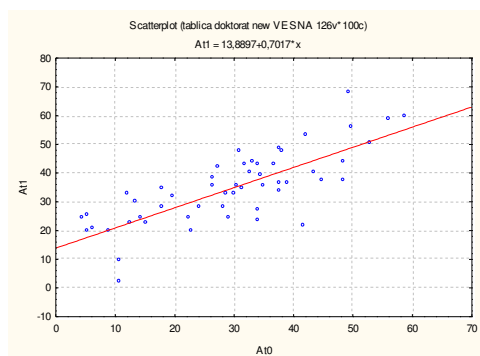
Tablica 21. Odnos razine antitijela i indeksa otpora intratestikularnih arterija s obzirom stranu, veličinu i tip kile

	bazalna ASA \leq 30 U/ml	bazalna ASA $>$ 30 U/ml	p*	bazalni RI \leq 0,64	bazalna RI $>$ 0,64	p*
strana kile						
Desno	21(64%)	18(53%)	0,37	21(66%)	29(55%)	0,37
Lijevo	12(36%)	16(47%)		25(54%)	24(45%)	
veličina kile						
Mala	8(24%)	9(26%)	0,92	10(22%)	17(32%)	0,23
Srednja	19(58%)	20(59%)		28(61%)	32(60%)	
Velika	6(18%)	5(15%)		8(17%)	4(8%)	
Nyhus tip kile						
II	4(12%)	6(18%)	0,56	6(13%)	11(21%)	0,22
IIIa	8(24%)	5(15%)		7(15%)	13(25%)	
IIIb	21(64%)	6(18%)		33(72%)	29(54%)	

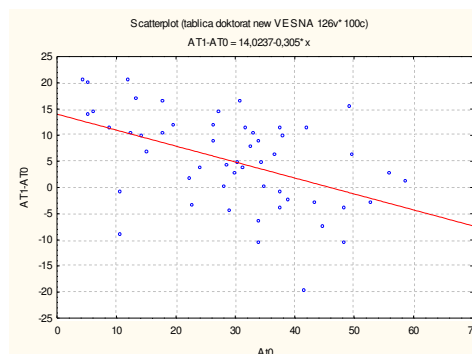
* χ^2 test

Medijan bazalne vrijednosti antitijela na spermije u bolesnika operiranih otvorenom metodom iznosi 31,07 U/ml (min.4,52-max.56,8 U/ml). U bolesnika operiranih laparoskopskom metodom medijan bazalne vrijednosti antitijela na spermije iznosi 29,9 U/ml (min.5,3-max.58,8 U/ml). Bazalne vrijednosti antitijela na spermije ne razlikuju se značajno između dvije operacijske skupine ($Z=0,59$, $p=0,55$). Bazalna vrijednost antitijela na spermije pokazuje značajnu pozitivnu korelaciju s razinom ASA nakon operacije ($R=0,76$) (graf 1). Promjena razine antitijela na spermije između poslije i prije operacijskog mjerenja pokazuje značajnu, ali slabu negativnu korelaciju sa bazalnom vrijednošću ASA ($R=-0,48$) (graf 2).

Srednja vrijednost razine bazalnih antitijela iznosi 29,9 U/ml \pm 14, a medijan 30,5 U/ml (min.4,5-max.58,8 U/ml). Prosječna vrijednost razine bazalnih antitijela viša je u grupi onih čija vrijednost pada poslije operacije. Srednja vrijednost razine bazalnih antitijela čija vrijednost pada poslije operacije iznosi 35,7 U/ml \pm 12,7, a medijan 37,86 U/ml (10,7-53,1 U/ml) dok srednja vrijednost razine bazalnih antitijela čija vrijednost raste poslije operacije iznosi 27,1 U/ml \pm 13,9, a medijan 28,5 U/ml (4,5-58,8 U/ml).



Graf 1. Prikaz korelacije bazalne i poslije operacijske razine ASA



Graf 2. Prikaz korelacije bazalne vrijednosti ASA i promjene ASA nakon operacije

Bazalna antitijela rangirali smo u dvije skupine, u jednu smo uvrstili bolesnike s bazalnom razinom antitijela \leq medijana, a u drugu one s bazalnom razinom antitijela iznad medijana da bismo ispitali odnos bazalne vrijednosti antitijela prema smjeru promjene antitijela.

Tablica 22. Smjer promjene razine antitijela s obzirom na bazalne vrijednosti antitijela rangirane u dvije skupine prema medijanu bazalnih antitijela

	pad antitijela	porast antitijela	p*
ASA \leq 30 U/ml	4 (27%)	21(55%)	0,06
ASA > 30 U/ml	11 (73%)	17 (45%)	

* χ^2 test

Kod bolesnika s porastom antitijela nakon operacije, bilo je dva puta više bolesnika s bazalnom vrijednošću antitijela na spermije \leq od medijana bazalnih antitijela ($\chi^2=3,5$, p=0,06) (tablica 22).

Nismo našli statistički značajnu razliku u razini bazalnih antitijela (Z=0,887, p=0,375), u razini ASA nakon operacije (Z=0,92, p=0,36) i u razlici razine antitijela nakon i prije

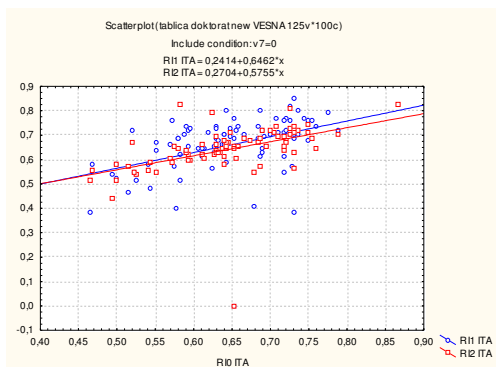
operacije ($Z=0,39$, $p=0,7$) između bolesnika koji su operirali unilateralnu i onih koji su operirali obostranu preponsku kilu (tablica 23).

Tablica 23. Prikaz razine antitijela na spermije (ASA) i njihove promjene u odnosu na unilateralne i bilateralne kile

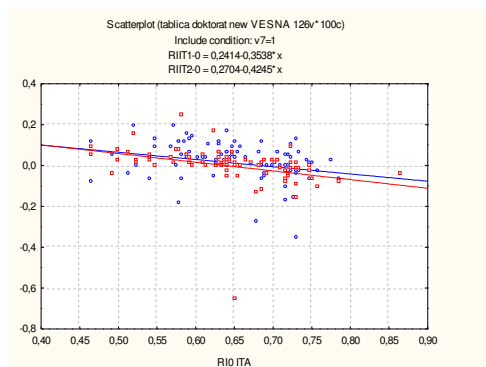
ASA U/ml	unilateralne kile		bilateralne kile		p*
	mean \pm SD	medijan (min.-max.)	mean \pm SD	medijan (min.-max.)	
bazalna ASA	30,7 \pm 14,5	31,7 (4,5 do 58,8)	26,9 \pm 13	26,6 (6,4 do 48,3)	0,375
ASA nakon operacije	35,4 \pm 12,5	35,3(1,7 do 67,9)	31 \pm 12,3	34 (5,3 do 48,8)	0,36
razlika ASA	5,4 \pm 9,4	6,7 (-19,7 do 20,6)	4 \pm 7,4	4 (-7,7 do 14,3)	0,626

*Mann Whitney

Bazalni indeks otpora intratestikularnih arterija u bolesnika operiranih otvorenom metodom je 0,657 (min.0,465-max.0,867). U bolesnika operiranih laparoskopskom metodom bazalni indeks otpora intratestikularnih arterija iznosi 0,638 (min.0,493-max.0,775). Bazalni indeks otpora intratestikularnih arterija ne razlikuje se značajno između dvije operacijske grupe ($Z=1,47$, $p=0,14$).



Graf.3 Korelacija bazalnoga indeksa otpora i indeksa otpora u ranom i kasnom poslije operacijskom mjerenju



Graf.4 Korelacija bazalnoga indeksa otpora i promjene RI između ranog i kasnog poslije operacijskog i prije operacijskog mjerenja

Bazalna vrijednost indeksa otpora intratestikularnih arterija pokazuje značajnu pozitivnu korelaciju sa RI u ranom poslije operacijskom razdoblju ($R=0,52$) i kasnom poslije

operacijskom razdoblju ($R=0,64$) (graf 3). Bazalna vrijednost indeksa otpora intratestikularnih arterija pokazuje značajnu ali slabu negativnu korelaciju sa promjenom indeksa otpora između ranog poslije operacijskog i prije operacijskog mjerenja ($R=-0,32$) i značajnu negativnu korelaciju s promjenom RI između kasnog poslije operacijskog i prije operacijskog mjerenja ($R=-0,61$) (graf 4).

Da bismo pokazali utjecaj bazalnoga indeksa otpora na smjer promjene RI između ranog i kasnog poslije operacijskog mjerenja i prije operacijskih vrijednosti, bolesnike smo rangirali u dvije grupe prema medijanu bazalnih indeksa otpora; na one čiji je bazalni indeks otpora \leq medijanu i one sa RI iznad bazalnog medijana.

Tablica 24. Smjer promjene indeksa otpora (RI) između kasnog i ranog poslije operacijskog mjerenja i prije operacijskih vrijednosti u odnosu na bazalnu vrijednosti RI

smjer promjene RI	bazalni RI \leq 0,64	bazalni RI $>$ 0,64	p*
negativna promjena između ranog poslije operacijskog i bazalnog RI	9 (20%)	23 (47%)	0,005*
pozitivna promjena između ranog poslije operacijskog i bazalnog RI	37 (80%)	26 (53%)	
negativna promjena između kasnog poslije operacijskog i bazalnog RI	9 (24%)	26 (63%)	<0,001*
pozitivna promjena između kasnog poslije operacijskog i bazalnog RI	28 (76%)	15 (37%)	

* χ^2 test

Smjer promjene indeks otpora između poslije operacijskih i prije operacijskih mjerenja ovisi o bazalnoj vrijednosti indeksa otpora. Veća bazalna vrijednost RI znači veću vjerojatnost pada RI u ranom poslije operacijskom periodu ($\chi^2=7,96$, $p=0,005$) i kasnom poslije operacijskom periodu ($\chi^2=12$, $p<0,001$). Ako je vrijednost bazalnog RI iznad medijana prije operacijskih indeksa otpora, 2,6 puta je češća negativna promjena indeksa otpora između kasnog poslije operacijskog i prije operacijskog mjerenja. Pad indeksa otpora između ranog poslije operacijskog i prije operacijskog mjerenja je 2 puta češći ako je bazalni RI iznad medijana prije operacijskog indeksa otpora (tablica 24).

5.7. POVEZANOST NEZAVISNIH VARIJABLI SA SMJEROM PROMJENE RAZINE ANTITIJELA NA SPERMIJE I INDEKSA OTPORA INTRATESTIKULARNIH ARTERIJA U RANOM I KASNOM POSLIJE OPERACIJSKOM RAZDOBLJU U ODNOSU NA NJIHOVE PRIJE OPERACIJSKE VRIJEDNOSTI

Tablica 25. Povezanost nezavisnih varijabli i smjera promjene razine antitijela na spermije (ASA) nakon operacije u odnosu na bazalne vrijednosti

	pad razine ASA†	porast razine ASA	p*	omjer izgleda (95% CI)	p**
dob pacijenta					
≤ 61 god.	6 (37,5%)	20 (55,6%)	0,367	2,1 (0,63-6,9)	0,233
> 61 god.†	10 (62,5%)	16 (44,4%)			
strana kile					
desno	8 (47,1%)	21 (58,3%)	0,635	1,6 (0,49-5)	0,443
lijevo	9 (52,9%)	15 (41,7%)			
strana kile					
unilateralna	12 (75%)	29 (80,6%)	0,932	1,4 (0,34-5,6)	0,652
bilateralna†	4 (25%)	7 (19,4%)			
trajanje simptoma					
≤ 12 mj.†	10 (58,8%)	18 (50%)	0,760	1,4 (0,44-4,6)	0,549
> 12 mj.	7 (41,2%)	16 (50%)			
veličina kile					
0-3cm	5 (29,4%)	9 (25%)	0,871	1,3 (0,5-3,2)	0,618
3-7cm	10 (58,8%)	21 (58,3%)			
> 7cm	2 (11,8%)	6 (16,7%)			
Nyhus tip kile					
tip II†	5 (29,4%)	3 (8,3%)	0,093	8,3 (1-67)	0,046
tip IIIa	2 (11,8%)	10 (27,8%)			
tip IIIb	10 (58,8%)	23 (63,9%)			
tip operacije					
otvorena	10 (58,8%)	25 (69,4%)	0,652	1,6 (0,5-5,3)	0,448
laparoscopska	7 (41,2%)	11 (30,6%)			

* χ^2 test

** logistička regresija

† referentna skupina

Nema statistički značajne povezanosti smjera promjene vrijednosti antitijela na spermije sa dobi pacijenta ($\chi^2=0,813$, $p=0,367$), trajanjem simptoma ($\chi^2=0,094$, $p=0,760$) i tipom operacije ($\chi^2=0,24$, $p=0,652$).

Smjer promjene razine antitijela na spermije nije povezan sa stranom kile ($\chi^2=0,225$, $p=0,635$), ne razlikuje se između unilateralnih i bilateralnih operacija ($\chi^2=0,007$, $p=0,932$) i ne ovisi o veličini kile ($\chi^2=0,269$, $p=0,871$) (tablica 25).

Iako tip kile po Nyhus klasifikaciji ($\chi^2=4,75$, $p=0,093$) ne pokazuje statistički značajnu povezanost sa padom ili porastom razine antitijela nakon operacije za primijetiti je 3,5 puta češći pad od porasta kod Nyhus tip II kile i 2,3 puta češći porast kod Nyhus III a kile na razini značajnosti od 91%. Logistička regresija ukazuje na povezanost Nyhus tip III a kile u odnosu prema Nyhus tip II kile ($p=0,046$) sa smjerom promjene ASA uz napomenu da veličina uzorka ograničava ovaj zaključak.

Nema statistički značajne povezanosti pada ili porasta indeksa otpora intratestikularnih arterija u ranom poslije operacijskom razdoblju u odnosu na bazalne vrijednosti s dobi pacijenta ($\chi^2=1,13$, $p=0,287$), trajanjem simptoma ($\chi^2=0$, $p=1$), sa stranom kile ($\chi^2=0,84$, $p=0,772$), tipom kile po Nyhus klasifikaciji ($\chi^2=2,4$, $p=0,298$) i unilateralnom ili bilateralnom operacijom ($\chi^2=0,001$, $p=0,980$).

Veličina kile ($\chi^2=6,58$, $p=0,037$) i vrsta operacije ($\chi^2=4,8$, $p=0,029$) je statistički značajno povezana sa smjerom promjene indeksa otpora intratestikularnih arterija u ranom poslije operacijskom razdoblju (tablica 27).

Tablica 26. Multivarijanta regresija u koju smo uključili varijable koje su pokazale statistički značajnu povezanost sa smjerom promjene indeksa otpora intratestikularnih arterija u ranom poslije operacijskom periodu

	omjer izgleda (95% CI)	p*
VELIČINA KILE	2,3 (1,0-5,2)	0,040
TIP OPERACIJE	2,8 (1,1-7,5)	0,032

Padom veličine kile omjer izgleda pozitivne promjene indeksa otpora u odnosu na pad indeksa otpora intratestikularnih arterija u ranom poslije operacijskom razdoblju raste za 2,3 puta. Omjer izgleda za razvoj pozitivne promjene indeksa otpora u odnosu na negativnu promjenu indeksa otpora intratestikularnih arterija u ranom poslije operacijskom razdoblju 2,8 puta je veći kod laparoskopske operacije u odnosu na otvorenu metodu.

Tablica 27. Povezanost nezavisnih varijabli i smjera promjene indeksa otpora intratestikularnih arterija između ranog poslije operacijskog razdoblja i bazalnih vrijednosti

	pad RI 1-0 ⁺ intratestikularnih arterija [†]	porast RI 1-0 ⁺ intratestikularnih arterija	p*	omjer izgleda (95% CI)	p**
dob pacijenta					
≤ 61 god.	12 (42,9%)	28 (58,3%)	0,287	1,9 (0,73-4,8)	0,195
> 61 god. [†]	16 (57,1%)	20 (41,7%)			
strana kile					
desno	15 (46,9%)	33 (52,4%)	0,772	0,8 (0,34-1,9)	0,612
lijevo	17 (53,1%)	30 (47,6%)			
strana kile					
unilateralna	22 (78,6%)	37 (75,5%)	0,980	1,19 (0,39-3,6)	0,760
bilateralna [†]	6 (21,4%)	12 (24,5%)			
trajanje simptoma					
≤ 12 mj. [†]	20 (62,5%)	40 (63,5%)	1	0,958 (0,397-2,3)	0,925
> 12 mj.	12 (37,5%)	23 (36,5%)			
veličina kile					
0-3cm	3 (9,4%)	21 (33,3%)	0,037	2,5 (1,13-5,5)	0,023
3-7cm	24 (75,0%)	36 (57,2%)			
> 7cm	6 (15,6%)	6 (9,5%)			
Nyhus tip kile					
tip II [†]	3 (9,4%)	14 (22,2%)	0,298	0,393 (0,08-1,94)	0,32
tip IIIa	6 (18,7%)	11 (17,5%)			
tip IIIb	23 (71,9%)	38 (60,3%)			
tip operacije					
otvorena	24 (75%)	31 (49,2%)	0,029	3,1 (1,2-7,9)	0,018
laparoscopska	8 (25%)	32 (50,8%)			

* χ^2 test

** logistička regresija

[†] referentna skupina

⁺ razlika indeksa otpora između ranog poslije operacijskog i bazalnog mjerenja (1-0)

Nema statistički značajne povezanosti pada ili porasta indeksa otpora intratestikularnih arterija u kasnom poslije operacijskom razdoblju u odnosu na bazalne vrijednosti s dobi pacijenta ($\chi^2=0,048$, $p=0,826$), trajanjem simptoma ($\chi^2=1,26$, $p=0,262$), sa stranom kile ($\chi^2=0,748$, $p=0,387$), veličinom kile ($\chi^2=0,912$, $p=0,634$), tipom kile po Nyhus

klasifikaciji ($\chi^2=0,663$, $p=0,718$), unilateralnom ili bilateralnom operacijom ($\chi^2=0$, $p=1$) i tipom operacije ($\chi^2=0$, $p=0,986$).

Tablica 28. Povezanost nezavisnih varijabli i smjera promjene indeksa otpora intratestikularnih arterija između kasnog poslije operacijskog razdoblja i bazalnih vrijednosti

	pad RI 2-0 ⁺ intratestikularnih arterija [†]	porast RI 2-0 ⁺ intratestikularnih arterija	p*	omjer izgleda (95% CI)	p**
dob pacijenta					
≤ 61 god.	15 (50%)	19 (55,9%)	0,826	1,27 (0,47-3,4)	0,638
> 61 god. [†]	15 (50%)	15 (44,1%)			
strana kile					
desno	19 (54,3%)	18 (41,9%)	0,387	1,6 (0,67-4)	0,276
lijevo	16 (45,7%)	25 (58,1%)			
strana kile					
unilateralna	23 (76,7%)	27 (79,4%)	1	1,17 (0,36-3,8)	0,791
bilateralna [†]	7 (23,3%)	7 (20,6%)			
trajanje simptoma					
≤ 12 mj. [†]	24 (68,6%)	23 (53,5%)	0,262	1,9 (0,7-4,8)	0,178
> 12 mj.	11 (31,4%)	20 (46,5%)			
veličina kile					
0-3cm	8 (22,9%)	14 (32,6%)	0,634	1,4 (0,7-2,8)	0,385
3-7cm	22 (52,9%)	24 (55,8%)			
> 7cm	5 (14,3%)	5 (11,6%)			
Nyhus tip kile					
tip II [†]	5 (14,3%)	9 (20,9%)	0,718	0,556 (0,128-2,4)	0,433
tip IIIa	8 (22,9%)	8 (18,6%)			
tip IIIb	22 (62,9%)	26 (60,5%)			
tip operacije					
otvorena	21 (60%)	27 (62,8%)	0,986	1,12 (0,45-2,8)	0,801
laparoscopska	14 (40%)	16 (37,2%)			

* χ^2 test

** logistička regresija

[†] referentna skupina

⁺ razlika indeksa otpora između ranog poslije operacijskog i bazalnog mjerenja

6. RASPRAVA

Naša studija na 82 bolesnika kod kojih je rađena operacija preponske kile uz uporabu neresorptivne mrežice otvorenom ili laparoskopskom TAPP metodom pokazala je da nema trajne promjene testikularnog protoka kao ni klinički značajne senzibilizacije na vlastite spermije.

Iako postoji desetak studija na ljudima koje su sa različitih aspekta promatrale utjecaj operacije preponske kile uz uporabu mrežice na funkciju testisa, pregledom recentne literature nismo našli studiju imunološke senzibilizacije na spermije i operacije preponske kile uz upotrebu mrežice. Također nismo pronašli studiju protoka na razini intratestikularnih arterija nakon laparoskopске TAPP operacije kao ni studiju komparacije utjecaja otvorene i laparoskopске TAPP metode na testikularni protok.

Ova studija predstavlja novi aspekt utjecaja operacije preponske kile neresorptivnom mrežicom na funkciju testisa i nadamo se da će utjecati na kirurški stav prema uporabi mrežice u operaciji preponske kile.

Jedan od glavnih ciljeva našeg istraživanja bio je utvrditi **uzrokuje li operacija preponske kile s ugradnjom neresorptivne mrežice akutnu ili kroničnu promjenu u arterijskoj cirkulaciji testisa.**

Većina studija utjecaja operacije preponske kile uz uporabu mrežice na ljudima temeljila se na procjeni testikularnog protoka kao indirektnog parametara funkcije testisa jer je stabilna arterijska cirkulacija testisa temelj za uredno sazrijevanje testisa i njegovu funkciju.^{63, 65, 69} Glavna krvna opskrba testisa ide preko testikularne arterije koja prolazi kroz ingvinalni kanal i u bliskom je kontaktu s mrežicom. Moguće je očekivati promjenu protoka zbog direktne kompresije mrežice na arteriju ili indirektno kompresije upalnom reakcijom na strano tijelo.

Većina studija na životinjama pokazala je izraženu upalnu reakciju na mrežicu sa stvaranjem adhezija koje uklapaju vaskularne strukture.²³⁻²⁷ Izražene adhezije u ljudi rijetko su opisane. Najveća studija je Shin i sur. koji su na 14 pacijenta s opstrukcijom sjemenovoda nakon operacije preponske kile s mrežicom opisali izražene adhezije.⁶⁰ Moguće je da se u ovih pacijenta radi o prekomjernoj fibroznoj reakciji na mrežicu slično stvaranju keloida u

nekim pacijenta nakon operacije. Histološka studija na ljudima nakon operacije preponske kile uz uporabu mrežice ne spominje adhezije prema sjemenskoj vrpci, ali studija ima dva ograničenja: veličinu biopsije koja ne zahvaća strukture sjemenske vrpce u pacijenata bez odbacivanja mrežice, dok je u pacijenta s odbacivanjem mrežice već došlo do razgradnje kolagenskih vlakana.³² Većina studija testikularnog protoka vaskularnim ultrazvukom ne pokazuje bitnu promjenu testikularnog protoka nakon operacije preponske kile uz uporabu mrežice, što upućuje na nepostojanje značajne kompresije vaskularnih struktura mrežicom ili reaktivnim adhezijama.

Protok smo mjerili na sve tri razine testikularne cirkulacije: testikularnoj, kapsularnoj i intratestikularnoj arteriji. Perfuziju parenhima testisa najbolje pokazuju vaskularni indeksi intratestikularnih arterija. Indeks otpora (RI) statistički se značajno mijenjao na razini intratestikularnih arterija u odnosu na vrijeme mjerenja ($p < 0,001$). Medijan indeks otpora na razini intratestikularnih arterija iznosio je 0,64 sa značajnim porastom u ranom poslije operacijskom razdoblju ($p = 0,002$), što znači da u ranom poslije operacijskom razdoblju dolazi do smanjenja testikularnog protoka (tablica 3).



Slika 3. Porast doplerskih indeksa na razini intratestikularne arterije u ranom poslije operacijskom razdoblju sa vraćanjem na bazalne vrijednosti u kasnom poslije operacijskom razdoblju

Slikovni materijal Kliničkog zavoda za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju KBC Split

Između ranog i kasnog poslije operacijskog mjerenja dolazi do značajnog pada RI ($p = 0,002$), odnosno dolazi do poboljšanja testikularnog protoka. Vrijednosti RI intratestikularnih arterija u kasnom poslije operacijskom razdoblju vraća se na razinu prije operacije što znači da operacija preponske kile, uz uporabu mrežice, ne dovodi do trajne promjene protoka testisa (slika 3).

Promjena indeksa otpora ovisi o bazalnoj vrijednosti indeksa otpora i operacijskoj metodi. Do pada indeksa otpora češće dolazi u pacijenata sa većim prije operacijskim vrijednostima indeksa otpora. Moguće je da izraženija bazalna vazokonstrikcija u ovih pacijenata omogućava izdašniju vazodilataciju u sklopu odgovora organizma na operativnu traumu. Pad indeksa otpora je češći kod otvorene operacije i velikih kila što se može objasniti većim tkivnim oštećenje a time i izraženijom vazodilatacijom u sklopu upalne reakcije.

Protok na razini intratestikularnih arterija mjereno je u četiri studije. Samo u jednoj od tih studija protok je mjereno u ranom i kasnom poslije operacijskom razdoblju.

Celik i sur. ispitivali su intratestikularni protok u 40 bolesnika 5 dana i 6 mjeseci nakon operacije dvjema modifikacijama TEP metode.³⁷ U ranom poslije operacijskom razdoblju nije bilo razlike RI u odnosu na prije operacijske vrijednosti. U kasnom poslije operacijskom periodu našli su značajan pad RI. Razlika između naših studija prvenstveno je rezultat različitih operacijskih metoda.³⁷

Ersin i sur. ispitivali su intratestikularni protok samo u ranom poslije operacijskom razdoblju 24 h i 7 dana nakon operacije otvorenim pristupom i nakon laparoskopske TEP metode.³⁶ Našli su značajan pad RI u bolesnika operiranih TEP metodom nakon 24 sata dok u skupini bolesnika operiranih otvorenim metodom nije bilo značajne promjene. Mi nemamo bolesnike operirane TEP metodom za usporedbu. Ako usporedimo samo bolesnike operirane otvorenim metodom vidimo da ni mi u ovih bolesnika nismo našli značajnu promjenu RI u ranom poslije operacijskom razdoblju. Ersin i sur. nisu imali kasnu poslije operacijsku kontrolu, već su drugo mjerenje radili sedam dana nakon operacije kada nisu našli značajne razlike RI s prije operacijskim mjerenjima ni u jednoj grupi.³⁶

Preostale dvije studije na razini intratestikularnih arterija mjerile su protok samo u kasnom poslije operacijskom razdoblju. Beddy i sur. također su našli pad RI 6 mjeseci nakon operacije 37 bolesnika otvorenim ili TEP metodom.³⁴ El-Awady i sur. su nakon operacije 40 pacijenata otvorenim metodom našli značajne povišene vrijednosti RI na strani kile koje su se normalizirale 3 i 9 mjeseci nakon operacije.³⁹ Razlika između njihovih i naših rezultata dijelom je uvjetovana razlikom u operacijskoj metodi.

Ovi autori objašnjavaju pad indeksa otpora kompresijom kile na vaskularne strukture prvenstveno vene i limfu s poboljšanjem protoka nakon operacije. Podaci o brzinama koji bi pokazali što je razlog porasta indeksa otpora, dostupni su samo kod El Awady i sur. koji su imali povišenu brzinu na kraju dijastole, što se ne uklapa u teoriju kompresije vaskularnih

struktura. Drugi autori nisu našli razliku u testikularnim protocima na strani kile i kontralateralnoj strani, ali su mjerenja rađena samo na razini testikularne arterije.^{42-44, 47}

Ako je pritisak kile na vaskularne strukture značajan, za očekivati je povezanost bazalnog indeksa otpora s veličinom kile. Podatak o povezanosti veličine kile i indeksa otpora nije dostupan u gore navedenim studijama. U našoj studiji bazalni indeks otpora ne pokazuje povezanost s veličinom i tipom kile uz napomenu da u studiju nisu uključene velike skrotalne kile (tablica 21). Veličina kile utječe na smjer promjene indeksa otpora u naših bolesnika. Vjerojatnost pada RI na razini intratestikularnih arterija je veća ako se radi o velikim kilmama. Moguće objašnjenje je veća trauma tkiva kod operacije velikih kila sa posljedično izraženijom reakcijom organizma u koju spada i vazodilatacija.

Na razini kapsularne ($p=0,84$) i testikularne arterije ($p=0,63$) nemamo statistički značajnu promjenu indeksa otpora tijekom mjerenja, odnosno ne dolazi do značajne promjene protoka (tablica 3). Da smo mjerenja RI radili samo na razini testikularne ili kapsularne arterije, zaključili bismo da ne dolazi do promjene.

Problem većine studija na ljudima jeste, što protok nisu mjerili na razini intratestikularnih arterija.^{33, 38-47} To je neprecizan način mjerenja jer autoregulacija unutar istoga vaskularnog stabla može dovesti do urednog protoka na razini testikularne arterije uz izmijenjen protok unutar testisa kao što vidimo u naših bolesnika.

Najveći broj studija mjerio je protok samo na razini testikularne arterije i to samo u kasnom poslije operacijskom razdoblju u rasponu od 1-12 mjeseci, najčešće oko 6 mjeseci nakon operacije. Značajne promjene indeksa otpora na razini testikularne arterije u kasnom poslije operacijskom razdoblju nisu nađene u većini studija testikularnog protoka nakon operacije otvorenom ili laparoskopskom TEP metodom, što odgovara našim podacima.^{38, 42-45,}

47

Jedina studija koja je mjerila testikularni protok nakon laproskopske operacije TAPP metodom je studija Leibl i sur. koji su na 40 bolesnika mjerili indeks otpora kapsularne arterije 6 mjeseci nakon operacije laparoskopskom TAPP metodom i nisu našli značajne promjene indeksa otpora što je u skladu s rezultatima naše studije.⁴¹

Suprotno većini studija pokazali su Sucullu i sur. koji su našli porast indeksa otpora 3 mjeseca nakon operacije otvorenom metodom na razini testikularne arterije koji tumače

ishemijom.⁴⁶ Podaci o sniženim dijastoličkim brzinama, koji bi to potvrdili nisu navedeni u studiji.

Postoje samo tri studije koje su mjerile indeks otpora na razini testikularne arterije u ranom poslije operacijskom razdoblju. Ersin i sur. i Koksali i sur. nisu našli značajne promjene indeksa otpora na razini testikularne arterije u bolesnika operiranih otvorenom ili TEP metodom što je u skladu s našim nalazima.^{36, 40} Aydede i sur. su našli značajni porast indeksa otpora, između prije operacijskih i ranih poslije operacijskih mjerenja u bolesnika operiranih otvorenom ili TEP metodom u smislu smanjenog protoka koji autori prvenstveno objašnjavaju edemom u ranoj fazi.³³

Pulsatilni indeks, ili indeks impendacije (PI), visoko korelira s indeksom otpora, ali su moguće i razlike jer pulsatilni indeks uzima u obzir prosječnu srednju brzinu. Rjeđe se koristi u kliničkoj praksi jer zahtijeva kompjutorsko određivanje srednje brzine protoka što može biti izvor pogreške. U našoj studiji smo ručno ocrtavali krivulju protoka kako bismo dobili što točniju procjenu srednje brzine protoka. Našli smo potpuno istu dinamiku pulsatilnog indeksa i indeks otpora na razini intratestikularnih arterija sa značajnim porastom PI u ranom poslije operacijskom razdoblju i vraćanjem na prije operacijske vrijednosti u kasnom poslije operacijskom razdoblju ($p < 0,001$) (tablica 4).

Na razini kapsularne ($p = 0,161$) i testikularne arterije ($p = 0,363$) ne postoji značajna promjena pulsatilnog indeksa između mjerenja (tablica 4). Samo nekoliko studija je mjerilo pulsatilni indeks i osim kod Aydede i sur. rezultati se nisu razlikovali od rezultata indeks otpora što je očekivano s obzirom na visoku korelaciju ovih indeksa.^{33, 36, 42, 44}

Doplerski indeksi, koji su omjeri izmjerenih brzina, najbolji su pokazatelji protoka te su u većini studija samo oni i prikazani. Mi smo odlučili pratiti i promjene brzina da bismo shvatili način utjecaja operacije na protok i kako ne bismo propustili promjenu jer se sistolička i dijastolička brzina ponekad može mijenjati, a da indeks otpora ostane nepromijenjen. Prikaz promjene sistoličke i dijastoličke brzine važan je za razumijevanje uzroka promjene testikularnog protoka. U slučaju testikularne ishemije osim potpunog gubitka protoka karakterističan je i pad brzina protoka naročito dijastoličke brzine s porastom indeksa otpora.⁷⁵⁻⁷⁸ Kod upalnih promjena imamo porast sistoličke i dijastoličke brzine uz pad indeksa otpora.^{122, 123}

U našoj studiji maksimalna sistolička brzina (PSV) mijenja se značajno tijekom mjerenja na razini intratestikularnih arterija ($p < 0,001$), na razini kapsularne arterije ($p = 0,035$)

i na razini testikularne arterije (0,002) (tablica 5). Dinamika promjene je ista na sve tri razine sa porastom brzine u ranom poslije operacijskom razdoblju i vraćanjem na vrijednosti prije operacije u kasnom poslije operacijskom razdoblju.

Više je mogućih objašnjenja porasta maksimalne sistoličke brzine. Sistolička brzina može rasti kompenzatorno zbog porasta perifernog vaskularnog otpora ili zbog upalnih promjena. Porast maksimalne sistoličke brzine intratestikularnih arterija za više od 1,9 u komparaciji sa zdravim testisom karakterističan je za upalu.¹²³ Stenoza uslijed kompresija arterije može uzrokovati porast sistoličke brzine. Porast PSV imamo na mjestu stenozе i neposredno iza nje, dok u daljnjem tijeku arterije dolazi do pada brzina protoka. S obzirom da je mjesto mjerenja protoka na razini testikularne arterije udaljeno od mrežice u slučaju stenozе testikularne arterije došlo bi do pada PSV, a mi to nemamo u mjerenjima u naših pacijenta.

U našoj studiji imamo porast EDV između ranog poslije operacijskog i prije operacijskog razdoblja što ukazuje na smanjenje perifernog vaskularnog otpora. Brzina na kraju dijastole u kasnom poslije operacijskom razdoblju vraća se na vrijednosti prije operacije. Iako ovu dinamiku nalazimo na sve tri razine testikularnog protoka, statistički značajna promjena brzine na kraju dijastole tijekom mjerenja postoji na razini testikularne arterije ($p=0,032$) uz napomenu da ova promjena EDV na razini intratestikularnih arterija ima razinu značajnosti od 93% (tablica 6).

Vaskularni otpor utječe na smjer i brzinu protoka u dijastoli. Porast EDV u naših bolesnika prvenstveno ukazuje na smanjenje perifernoga vaskularnog otpora, što bi moglo biti uzrokovano tranzitornom vazodilatacijom u sklopu upalne reakcije na operativno oštećenje tkiva.¹²⁴ U većine naših bolesnika indeks otpora ne pada već raste na razini intratestikularnih arterija na račun izraženijeg porasta sistoličke brzine u odnosu na dijastoličku. Ovo ukazuje da osim upalne reakcije na tkivno oštećenje istovremeno postoji i kompresija koja dovodi do porasta perifernog otpora. Kompresija je najvjerojatnije uzrokovana poslije operacijskim edemom, a ne samom mrežicom jer bi se promjene brzina zadržale i u kasnom poslije operacijskom razdoblju.

Podaci u sistoličkim i dijastoličkim brzinama dostupni su u samo u nekoliko studija utjecaja operacije preponske kile s mrežicom na testikularni protok. Ersin i sur. na razini testikularne arterije našli su značajni pad EDV uz značajan porast PSV u bolesnika operiranih TEP metodom, što bi ukazivalo na porast vaskularnog otpora.³⁶ S obzirom da se promjena

gubi nakon sedam dana, porast vaskularnog otpora najvjerojatnije je posljedica poslije operacijskog edema tkiva. U bolesnika operiranih otvorenom metodom našli su značajan porast EDV što odgovara rezultatima naše studije.³⁶

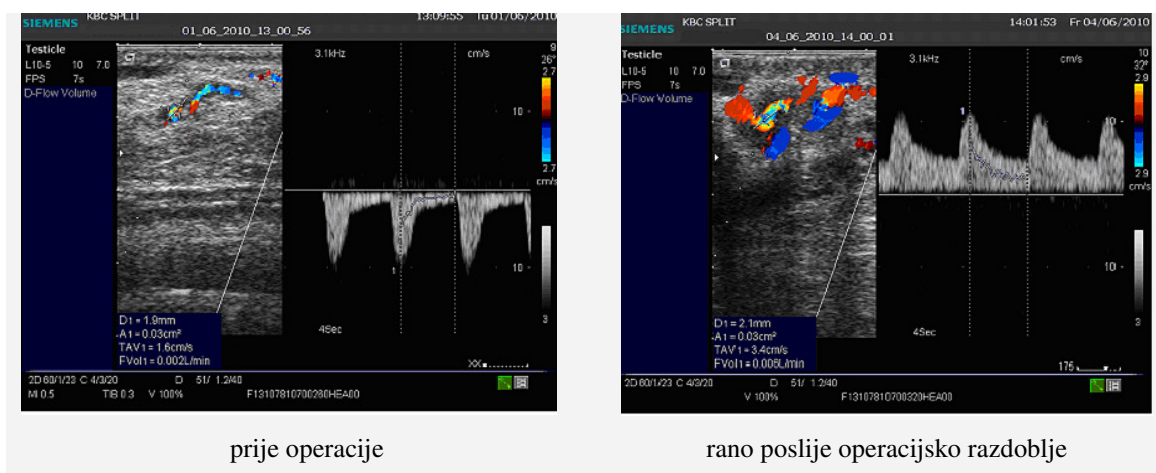
Dilek i sur. nisu našli značajnu promjenu PSV i EDV u 25 bolesnika operiranih otvorenom ili TEP metodom na razini testikularne arterije nakon tri mjeseca.³⁸ Skawran i sur. mjerili su PSV testikularne arterije također 3 mjeseca nakon operacije TEP metodom s lakim i teškim mrežicama i nisu našli značajnu razliku u sistoličkoj brzini testikularne arterije.⁴⁵ Isti rezultat imali su Zieren i sur. nakon operacije otvorenom metodom na razini testikularne arterije u kasnom poslije operacijskom razdoblju.⁴⁷ Ovo je sukladno našim mjerenjima koja nisu pokazala značajnu razliku između prije operacijskih brzina i brzina u kasnom poslije operacijskom razdoblju.

Aydede i sur. ispitivali su PSV i EDV u ranom i kasnom poslije operacijskom razdoblju u bolesnika operiranih otvorenom ili TEP metodom.³³ Kod laparoskopske metode PSV i EDV pada što upućuje na kompresiju žilnih struktura s porastom RI, odnosno smanjenjem testikularnog protoka u ranom poslije operacijskom razdoblju. Kod otvorene metode PSV raste, ali se EDV ne mijenja s posljedičnim porastom indeksa otpora u ranom poslije operacijskom razdoblju za razliku od naše studije gdje imamo porast PSV i EDV bez promjene indeksa otpora. Razlika u promjeni EDV između naših studija prvenstveno upućuje na veći utjecaj kompresije na krvne žile u njihovih bolesnika. Oni također nisu našli značajne razlike između prije operacijskih i kasnih poslije operacijskih mjerenja.³³

Kompresija na vaskularne strukture trebala bi biti izraženija na venama nego na arterijama zbog slabije venske stijenke. Značajna kompresija na venu dovela bi do venske kongestije i porasta venskog tlaka koji se prenosi natrag na kapilare povećavajući njihov hidrostatski tlak.¹²⁵ Da bi se održao hidrostatski tlak u kapilarama dolazi do vazokonstrukcije na razini prekapilarnih arteriola odnosno do porasta perifernog otpora.

Promjenu u venskoj cirkulaciji nije moguće objektivno prikazati. U dijelu dostupnom pregledu može se utvrditi tromboza vene, ali ne i objektivno procijeniti promjena protoka. Gubitak fazičnosti venskog protoka indirektno ukazuje na pritisak ili trombozu u proksimalnom dijelu vene. Samo su dvije studije ispitivale venski protok nakon operacije preponske kile na razini testikularne vene. Ramadan i sur. nisu našli trombozu ni smetnje venske drenaže uz napomenu da je procjena samo kvalitativna.⁴⁴ Brisinda i sur. mjerili su promjere testikularne vene i nisu našli značajne razlike prije i nakon operacije preponske kile s mrežicom. Nejasno je iz studije jesu li autori isključili utjecaj respiracije na veličinu vene.³⁴

U našoj studiji u području testisa i većeg dijela pampiniformnog pleksusa nismo zapazili venske tromboze. Venski zastoj ili tromboza povećavaju periferni vaskularni otpor koji dovodi do pada brzine na kraju dijastole kao što je pokazano na primjerima torzije i tromboze testikularnih vena.^{77, 78, 126, 127} Nismo primijetili pad dijastoličke brzine u našoj studiji što indirektno ukazuje na očuvan venski protok. Pampiniformni pleksus je izraženiji u ranom poslije operacijskom razdoblju (slika 4). Uzrok je prvenstveno pojačan testikularni protok ali se ne može isključiti ni kompresija na vene. Promjena je prolazna i ne zapaža se u kasnom poslije operacijskom razdoblju.



Slika 4. U ranom poslije operacijskom razdoblju vidi se voluminozniji pampiniformni plexus uz povećan protok u testikularnoj arteriji

Slikovni materijal Kliničkog zavoda za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju KBC Split

Jedna od najtežih komplikacija operacije preponske kile je testikularna atrofija koja nastaje zbog ishemije, a javlja se u 1,8% operiranih pri čemu se taj postotak kreće od 0,5% kod primarne operacije na čak 5% kod recidivne operacije.^{54, 61, 62}

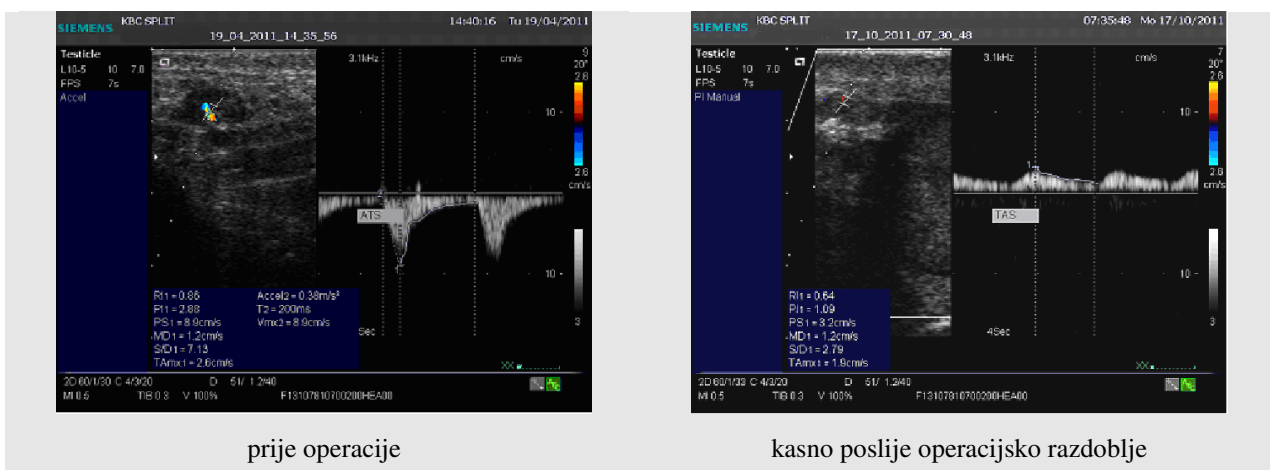
U našoj studiji u jednog bolesnika došlo je do ishemije testisa nakon operacije otvorenim pristupom srednje velike indirektno kile. Tijek operacije bio je uredan i nije zamijećena komplikacija tijekom operacije. Bolesnik je u ranom poslije operacijskom razdoblju imao bolove u ipsilateralnom testisu bez mjerljivih protoka ni na jednoj razini testikularne cirkulacije što je upućivalo na prekid protoka u testikularnoj arteriji (slika 5).

U kasnom poslije operacijskom razdoblju nije bilo moguće izmjeriti protoke na razini intratestikularnih arterija, dok su protoci u testikularnoj i kapsularnoj arteriji bili sniženih brzina i indeksa otpora. Brzine i izgled spektralne krivulje upućuju na spor protok preko kolateralala (slika 6).

Kolateralne testikularne arterije osim preko a. ductus deferentis i a. cremasterica mogu ići preko ogranaka arterija mokraćnog mjehura i prostate te nakon izlaska iz vanjskog preponskog prstena preko pudendalne arterije. Zbog mogućnosti razvoja kolaterala rijetko dolazi do nekroze testisa. Wantz i sur. smatraju da je uzrok ishemijskog orhitisa najčešće tromboza vena pampiniformnog plexusa.⁶¹ U našeg bolesnika nije bilo otekline i crvenila koji bi upućivali na trombozu, niti su se u dostupnom dijelu uočile trombozirane vene. Protok u kasnom poslije operacijskom razdoblju u našeg bolesnika je nisko rezistentni protok kakav ne bi očekivali kod smetnji odvoda krvi iz testisa.



Slika 5. Protok na razini intratestikularnih arterija u bolesnika s poslije operacijskom ishemijom testisa
Slikovni materijal Kliničkog zavoda za dijagnostičku i intervencijsku radiologija KBC Split



Slika 6. Protok na razini testikularne arterije bazalno i u kasnom poslije operacijskom razdoblju u bolesnika s poslije operacijskom ishemijom testisa

Slikovni materijal Kliničkog zavoda za dijagnostičku i intervencijsku radiologija KBC Split

Komparacija rezultata studija testikularnog protoka nakon operacije preponske kile bitno je ograničena u razlici operativnih tehnika, razini mjerenja testikularnog protoka i vremenu mjerenja nakon operacije.

Kao laparoscopska metoda korištena je TEP tehnika u svim studijama osim u studiji Leibl i sur. Sličnost sa TAPP metodom je bliži kontakt mrežice sa strukturama sjemenske vrpce od otvorenog pristupa, ali uz znatno veće oštećenje tkiva tijekom operacije od TAPP metode. Kod TEP metode a. epigastica inferior se mora ligirati u 3% slučajeva, a čak u 2,75% dolazi do krvarenja iz epigastričnih ogranaka ili testikularne arterije.¹²⁸

Komparacija sa studijama koje su koristile otvorenu metodu također je otežana različitim modifikacijama otvorene operacije. I kad se koristi potpuno ista metoda traumatiziranje okolnoga tkiva ovisi o pažljivosti pri radu kirurga i može se znatno razlikovati. Zato je bitno da se u studiju uključi što manji broj operatera kako bi sama tehnika rada bila što više ujednačena. U našoj studiji operacije su radila samo tri iskusna abdominalna kirurga koristeći istu tehniku rada.

Vrijeme mjerenja također može dovesti do nepreciznih i različitih rezultata. Važnost mjerenja u ranom poslije operacijskom razdoblju vidimo u našoj studiji gdje bismo propustili akutnu promjenu protoka na razini intratestikularnih arterija da smo mjerenja vršili samo u kasnom poslije operacijskom razdoblju, kao što je rađeno u većini studija.

U našoj studiji značajnu promjenu vaskularnih indeksa imali smo samo na razini intratestikularnih arterija, što znači da mjerenja ne možemo raditi samo na testikularnoj ili kapsularnoj arteriji kako ne bismo propustili promjenu, a upravo to je rađeno u većine studija.

Nažalost u većini studija nisu prikazane brzine, a one su bitne za komparaciju rezultata studija kako bismo shvatili mehanizam utjecaja na protok, ali i da ne propustimo neke promjene protoka. Ovo je vidljivo iz naše studije gdje imamo promjene brzina na razini testikularne i kapsularne arterije bez značajnih promjena samih vaskularnih indeksa.

Ograničenje velikog broja studija mali je broj bolesnika, tako da često imamo manje od 20 bolesnika po operacijskoj metodi zbog čega je upitna vjerodostojnost ovih rezultata. Osim Ramadan i sur. i El-Awady i sur. ostale studije su koristile sonde frekvencije 7 i 7,5 MHz koje imaju slabiju rezoluciju od naše sonde od 10MHz i loši prikaz manjih struktura kao što su intratestikularne krvne žile. U našoj studiji mjerenja na razini testisa rađena su na tri intratestikularne arterije. Mjerenje na više mjesta bitno je i kako ne bi propustili parcijalne ishemijske promjene koje se mogu javiti kao posljedica operacije.¹²⁹

U naših bolesnika našli smo značajnu promjenu vaskularnih indeksa na razini intratestikularnih arterija sa smanjenjem protoka u ranom poslije operacijskom razdoblju i vraćanjem na prije operacijske vrijednosti u kasnom poslije operacijskom razdoblju. Maksimalna sistolička brzina značajno je rasla u ranom poslije operacijskom razdoblju na svim razinama s vraćanjem na prije operacijske vrijednosti u kasnom poslije operacijskom razdoblju. Istu dinamiku pokazala je i brzina na kraju diastole s tim da je ta promjena značajna samo na razini testikularne arterije.

Promjenu testikularnoga protoka možemo objasniti tranzitornom promjenom lokalne cirkulacije u sklopu odgovora organizma na kiruršku traumu koja uključuje vazodilataciju, ali i kompresiju zbog edema tkiva. Ni jedan parametar protoka ni na jednoj razini protoka ne pokazuje značajnu razliku između kasnog poslije operacijskog i prije operacijskoga mjerenja što pokazuje da operacija ne dovodi do trajne promjene testikularnog protoka. Promjene protoka u ranom poslije operacijskom razdoblju uzrokovane kompresijom na vaskularne strukture posljedica su edema nakon operacije, a ne kompresije mrežicom jer bi se u tom slučaju promjena zadržala trajno. Zaključno možemo reći da operacija preponske kile s ugradnjom neresorptivne mrežice dovodi samo do prolazne promjene testikularnog protoka bez dugotrajnog učinka na testikularnu cirkulaciju.

Drugi cilj našeg istraživanja bio je utvrditi **uzrokuje li operacija preponske kile s ugradnjom neresorptivne mrežice porast antitijela na spermije i je li imunološka senzibilizacija klinički značajna.**

Ispitivanje imunološke senzibilizacija na vlastite spermije nakon operacije preponske kile uz uporabu mrežice značajno je jer su imunološki poremećaji razlog infertiliteta u oko 20% slučajeva.¹³⁰ Nerazmjer učestalosti infertiliteta i komplikacija nakon operacije preponske kile koje dovode do infertiliteta možda je posljedica razvoja imunološkog infertiliteta kao posljedice operacije.⁴⁹ Pokretljivost spermija je parametar spermograma koji najbolje korelira s razinom ASA.⁸⁷ Smanjena pokretljivosti spermija nakon operacije preponske kile uz upotrebu mrežice u studiji Peeters i sur. upućuje na mogućnost imunološke senzibilizacije na vlastite spermije.⁴³

Dosada nije rađena studija utjecaja operacije preponske kile uz uporabu mrežice na razinu ASA. U studiju nismo uključili bolesnike koji su imali neki od čimbenika rizika za razvoj antitijela na spermije kao što su: vazektomija, operacija preponske kile, cistična fibroza, testikularna torzija, testikularni karcinom, kriptorhizam, uretritis, akutni epididimitis, kronični prostatitis, varikokela i AIDS. Zbog utjecaja na rezultate testa koji smo koristili, iz studije smo isključili i osobe s jetrenim oštećenjem.

Ne postoji specifični antigen za neplodnost kao ni idealni test za mjerenja antitijela. Postoji mnogo komercijalno dostupnih testova za antitijela na spermije koji direktno ili indirektno mjere ASA u serumu i drugim tekućinama.

Najveći broj dostupnih testova je kvalitativan npr. aglutinacijski test, miješana aglutinacijska reakcija, «Immunobead test», test imunoflorescencije i komplementom posredovana imobilizacija ili citotoksičnost spermija. Nedostatak ovih testova, osim što daju samo kvalitativnu procjenu, je potreba za korištenjem živih spermija.¹³¹ Mi smo se odlučili za ELISA test jer je specifičan i kvantitativan, a naš bolnički laboratorij ima veliko iskustvo s ovom tehnikom.^{132, 133}

Nedostatak ovog testa je što ne može odrediti mjesto vezanja ASA, odnosno vrstu antigena, a poznato je da su neki antigeni značajnije vezani za fertilitet npr. antigen koji je odgovoran za akrosomsku reakciju. ELISA test koristi fiksirane antigene spermije što, zbog mogućeg izlaganja unutarnjih antigena, može dovesti do lažno pozitivnih rezultata.¹³⁴

Alexander i Bearwood našli su značajnu pozitivnu korelaciju ELISA testa s imobilizirajućim i aglutinirajućim testom uz prediktivnu vrijednost testa od 96%. ELISA je specifičan test za procjenu ASA čija je prednost objektivna kvantitativna interpretacija bez potrebe za upotrebom svježe sperme.¹³³

Vrijeme određivanja ASA temeljili smo na vremenu potrebnom da se završi cijeljenje nakon operacije kako bi veličina fibroze i deformacija mrežice dostigli svoj maksimum i mogućnost štetnog djelovanja na vaskularne strukture i sjemenovod.

Računajući to kao zadnji trenutak očekivane ozljede i kompresije uzeli smo u obzir vrijeme pojave antitijela na spermije prema životinjskim modelima. To vrijeme varira od studije do studije. Najranije opisana pojava ASA na štakorima je 7 dana nakon ishemijske ozljede dok se kod vazektomije povišena razina ASA javlja u periodu između 15-og i 30-og poslije operacijskog dana.^{96, 99} Koliko dugo se zadržava povišena razina ASA na životinjskim modelima teško je reći jer su te studije kratkotrajne.

Podaci o vremenu kada počinje stvaranje ASA u ljudi također su nedovoljni, naime studije u kojima je mjerena razina ASA rađene su uglavnom sa dužim vremenskim razmakom od vazektomije ili opstrukcije sjemenovoda. Najraniju pojavu ASA nakon vazektomije dali su Shahani i sur. koji opisuju pojavu ASA već četiri dana nakon vazektomije u nekim slučajevima dok kod većine do značajnog porasta dolazi nakon šest tjedana.¹³⁵ Jedina studija koja je ispitala utjecaj operacije preponske kile bez uporabe mrežice na razinu ASA našla je porast ASA već tri mjeseca nakon operacije.¹¹⁸

S obzirom da normalno cijeljenje rane završava nakon 90 dana, a da je javljanje ASA na životinjskom modelu najkasnije u 4. tjednu, zaključili smo da mjerenje ASA može najranije biti 4 mjeseca nakon operacije. S obzirom na nepotpune podatke na ljudima ovo vrijeme smo dodatno prolongirali. Medijan kontrolnog pregleda bilo je 163 dana u rasponu od 127 do 190 dana. U 4/5 bolesnika kasno poslije operacijsko mjerenje rađeno je u rasponu od 150-170 dana.

Kod javljanja imunološke reakcije najprije se razvijaju IgM imunoglobulini, a zatim ih zamjenjuju imunoglobulini IgG klase što je poznato iz životinjskog modela. Kod štakora IgM ASA dominantni su unutar prvih 8 tjedana, a zatim prevagu preuzimaju IgG.¹³⁶ ELISA test, koji smo mi koristili, ne razlikuje klasu imunoglobulina. Obzirom da dinamika i vrijeme razvoja antitijela nakon prekida krv-testis barijere u ljudi nije dovoljno istražena, nespecifičnost testa za klasu imunoglobulina predstavlja dobru stranu testa jer ćemo izbjeći lažno negativan rezultat. Patološka razina ASA kod korištenog testa je razina iznad 60 U/ml. Određena količina ASA je normalna to su tzv. prirodna ASA koja pokazuju unakrsnu reakciju s vanjskim antigenima.¹³⁷

U naših bolesnika prosječne bazalne vrijednosti kretale su se unutar referentnog raspona i iznosile su prosječno za sve bolesnike 30,51 U/ml (4,52-58,8 U/ml). Bazalne vrijednosti bolesnika operiranih otvorenom metodom su 31,07 U/ml (4,52-56,8 U/ml), a u bolesnika operiranih laparoskopskom metodom 29,9 U/ml (5,32-58,8 U/ml) (tablica 2). Bazalne vrijednosti ASA nisu se značajno razlikovale između dvije operirane grupe ($Z=0,59$, $p=0,559$).

Medijan antitijela na spermije u svih operiranih u poslije operacijskom mjerenju iznosio je 35,26 U/ml (1,72-67,9 U/ml). U bolesnika operiranih otvorenom metodom iznosio je 35,26 U/ml (15,4-67,9 U/ml), a u bolesnika operiranih laparoskopskom metodom 35,26 U/ml (1,72-59,6 U/ml) (tablica 2).

Razina prije i poslije operacijskih antitijela na spermije gledajući ukupno sve operirane bolesnike značajno se razlikuje ($p < 0,001$). Medijan razine antitijela na spermije u serumu svih bolesnika porastao je za 15,6 % u odnosu na prije operacijske vrijednosti.

Postoji samo jedna studija koja je ispitala ASA prije i nakon operacije preponske kile.¹¹⁸ Kaplar i sur. su nakon operacije preponske kile otvorenim pristupom bez uporabe mrežice našli pozitivna ASA testom imunoflorescencije čak u 20% bolesnika. Ova promjena ASA u njihovih bolesnika nije bila značajna u komparaciji s kontrolnom skupinom.¹¹⁸ Iako je usporedba naše dvije studije ograničena korištenjem mrežice i time što je njihova metoda kvalitativna za razliku od naše koja je kvantitativna, zaključak obje studije je isti, a to je da operacije preponske kile ne dovode do značajne promjene ASA.

Kada usporedimo vrijednosti prije i poslije operacijskih ASA u našoj studiji, vidimo da razina ASA raste nakon operacije u obje operativne grupe ali unutar granica referentnih vrijednosti. U grupi bolesnika operiranih laparoskopskim pristupom nismo dokazali značajnu razliku vrijednosti antitijela na spermije prije i nakon operativnog zahvata ($p = 0,133$). U bolesnika operiranih otvorenim metodom ovaj porast razine ASA je statistički značajan ($p < 0,001$) pri čemu medijan razine ASA raste za 13,5%, ali razina ASA ostaje unutar referentnih vrijednosti (tablica 2).

Bazalna vrijednost ASA pokazuje značajno pozitivnu korelaciju s razinom ASA nakon operacije ($R = 0,76$). Između bazalnih vrijednosti ASA i njihove promjene postoji slaba negativna korelacija ($R = -0,48$), što znači da je promjena razine ASA veća što je bazalna vrijednost antitijela manja (graf 2). Bazalne vrijednosti ASA utječu sa 94% vjerojatnošću na smjer promjene razina ASA ($p = 0,06$) (tablica 22). Bazalna vrijednost ASA ne razlikuje se bitno između grupa, stoga ova korelacija između bazalne vrijednosti i promjena razine ASA ne može objasniti razliku u promjeni ASA između dvije operativne metode.

Nije nam poznato kako bazalna vrijednost ASA utječe na veličinu i smjer promjene ASA. Za napomenuti je da se u našoj studiji radi o promjeni unutar referentnih vrijednosti ASA i da povezanost veće bazalne vrijednosti ASA s manjom promjenom razine ASA i češćim padom razine ASA ne mora vrijediti u patološkim rasponima ASA.

Testisi su imunološki privilegirano tkivo zbog prevage supresorskih T limfocita koji preveniraju autoimunu reakciju u dijelu gdje je fizička krvno-testisna barijera najslabija. Sami spermiji inhibiraju upalni odgovor inducirajući protuupalne citokine koji aktivacijom

supresorskih T-limfocita inhibiraju autoimunu reakciju.¹³⁸ Moguće je da jača ranija senzibilizacija na antigen spermija na neki način olakšava ovaj put supresije proizvodnje antitijela na spermije.

U 15% naših bolesnika došlo je do pada razine ASA nakon operacije bez značajne razlike između operacijskih grupa. Ovaj pad se može objasniti razlikom u bazalnim vrijednostima ASA. Prosječna vrijednost razine bazalnih antitijela je viša u grupi onih čija vrijednost pada poslije operacije. Tako medijan bazalnih ASA iznosi 37,86 U/ml u grupi onih gdje razina ASA pada, dok medijan bazalnih ASA u grupi onih čija vrijednost raste nakon operacije iznosi 28,5 U/ml. U grupi bolesnika s razinom bazalnih ASA ispod medijana bazalnih ASA svih bolesnika pet puta je više onih s porastom ASA nakon operacije. Što je razina bazalnih ASA manja, veća je vjerojatnost rasta ASA nakon operacije i veća je razlika između bazalnih i poslije operacijskih vrijednosti. Kaplar i sur. također su našali pad ASA u 1/5 pacijenata bez jasnog objašnjenja.¹¹⁸

Operacija preponske kile je u većine naših bolesnika dovela do porasta razine ASA, ali je razina ASA nakon operacije ostala unutar referentnih vrijednosti, osim u jednog bolesnika koji je imao komplikaciju operacije. Bolesnik s indirektnom ljevostranom kilom operiran je otvorenom metodom uz razvoj poslije operacijske ishemije testisa i izmjerenom razinom ASA od 67,9 U/ml nakon operacije, što je iznad normalnih vrijednosti ASA.

Nalaz povišenih ASA nakon jednostrane testikularne ishemije dokazan je na životinjskim modelima gdje dolazi do oštećenja i kontralateralnog testisa vezanjem ASA za strukturu seminifernih tubula.^{96, 97, 98} Nalaz pozitivnih ASA u serumu našeg bolesnika s ishemijom testisa potvrđuju ishemiju kao uzrok prekida krvno-testisne barijere i porasta ASA.

Drugi mehanizam prekida krvno-testisne barijere je ozljeda ili dilatacija sjemenovoda. U naših bolesnika nismo primijetili ozljedu tijekom operacije ili dilataciju sjemenovoda koja bi upućivala na opstrukciju sjemenovoda zbog stvaranja ožiljka na mjestu implantacije kile. Nalaz ASA povišene razine ASA samo u bolesnika sa ishemijom testisa također upućuje da kod naših bolesnika nije došlo do opstrukcije sjemenovoda jer je poznato da opstrukcijska i razina ASA visoko koreliraju.¹²¹

Četiri studije pokazale su značajnu učestalost pozitivnih ASA u infertilnih bolesnika s opstrukciju sjemenovoda nakon operacije preponske kile.¹⁰¹⁻¹⁰⁴ U ovim studijama može se isključiti utjecaj mrežice na opstrukciji sjemenovoda i porast ASA, obzirom da se radilo o

operacijama preponske kile u djetinjstvu. Ograničenja ovih studija su mali broj uključenih bolesnika te dug period između operacije i mjerenja antitijela na spermije, što ostavlja mogućost drugog uzroka porasta ASA.

Za razliku od ovih studija Gubin i sur. radili su mjerenja slučajnim odabirom ispitanika i nisu našli značajan porast ASA nakon operacije preponske kile.¹²⁰ Stoga sama operacija preponske kile bez komplikacija najvjerojatnije ne uzrokuje povišenje ASA.

Mogući mehanizam prekida krvno-testisne barijere je lokalni porast stanica akutne upale koja može poremetiti funkcionalnu krvno-testisnu barijeru.¹⁰⁰ Makrofazi i CD4+ T limfociti koji se nalaze u granulomu stranog tijela mogli bi savladati funkcionalnu krvno-testisnu barijeru koju čini dominacija CD8+ supresorskih T limfocita. Strah da bi kronična upalna reakcija stranog tijela na mrežicu mogla poremetiti funkcionalnu krvno-testisnu barijeru opovrgavaju nedavno objavljene epidemiološke studije koje pokazuju da operacija preponske kile uz upotrebu mrežice nema značajan utjecaj na pojavu infertiliteta.^{50, 51} U našoj studiji nema bitne razlike u promjeni ASA između obostranog i jednostranog postavljanja mrežice, što indirektno upućuje da upalna reakcija na mrežicu nije bitan razlog porasta razine ASA (tablica 23). Ipak, ovaj zaključak je ograničen zbog malog broja bilateralnih zahvata.

U naših bolesnika nije došlo do infekcije rane koja zbog moguće unakrsne reakcije mikroorganizama s antigenima spermija također može dovesti do razvoja autoimunosti na spermije.^{115, 117}

Dosada je samo studija Kaplara i sur. mjerila antitijela na spermije prije i nakon operacije preponske kile otvorenom metodom bez uporabe mrežice.¹¹⁸ Studiju utjecaja operacije preponske kile uz uporabu mrežice na razinu ASA nismo našli pregledom dostupne literature, stoga je ovo prva studija koja je to istraživala. Ovo je ujedno i prva studija koja uspoređuje utjecaj dvije različite operativne metode na razinu ASA čime se može indirektno ukazati na utjecaj same mrežice na razinu ASA.

U našoj studiji porast razine antitijela na spermije ostaje unutar referentnih vrijednosti u svih bolesnika, osim u slučaju komplikacije operacije. Operacija preponske kile s ugradnjom neresorptivne mrežice bez komplikacija ne dovodi do klinički značajne autoimune reakcije odnosno imunološkog infertiliteta.

Sporedni cilj istraživanja bio je **utvrditi povezanost između promjene u arterijskoj cirkulaciji nakon operacije preponske kile uz uporabu neresorptivne mrežice s promjenom razine antitijela na spermije u serumu.**

Nije poznato mogu li osim ishemije i manji poremećaji testikularnog protoka uzrokovati imunološku senzibilizaciju. Zbog toga je jedan od ciljeva ispitivanja bio utvrditi povezanost protoka i razine antitijela na spermije da bismo utvrdili uzrokuju li manje promjene u testikularnoj cirkulaciji poremećaj krvno-testisne barijere.

Kada smo usporedili bazalne protoke s bazalnom razinom ASA nismo našli značajne korelacije, osim za PSV na razini kapsularne arterije. Radi se o slaboj negativnoj korelaciji ($R = -0,291$) koja je tako slaba da je možemo zanemariti (tablica 18). Kada smo korelirali protoke i razinu antitijela nakon operacije nismo našli značajne korelacije. Također kada smo korelirali protoke i razinu antitijela bazalno i nakon operacije s obzirom na operativnu metodu nismo utvrdili značajnu korelaciju (tablica 19). Naša studija nije pokazala, osim u slučaju ishemije testisa, bitnu povezanost između protoka i razine antitijela na spermije.

Usporedba promjene indeksa otpora na razini intratestikularne arterije i razine ASA pokazala je slabu negativnu korelaciju (tablica 20). U bolesnika operiranih otvorenom metodom usporedba promjene protoka i razine ASA pokazala je negativnu korelaciju pulsativnog indeksa i indeksa otpora na razini kapsularne arterije i negativnu korelaciju indeksa otpora na razini testikularne arterije. U bolesnika operiranih laparoskopskom metodom postoji slaba pozitivna korelacija između promjena brzine na kraju diastole između kasnog poslije operacijskog mjerenja i bazalnog mjerenja (tablica 20).

Kako promjenu razine ASA ne možemo objasniti promjenom protoka, odnosno minimalna korelacija koju nalazimo između promjene protoka i promjene razine ASA ne dopušta povezivanje ovih dviju promjena, otvara se mogućost drugog razloga rasta razine ASA nakon operacije, a to je upalna etiologija. Pad vaskularnih indeksa odnosno porast EDV koje nalazimo u slučajevima blagih korelacija protoka i ASA mogu biti pokazatelj upale.¹²² Značajan porast ASA u operiranih otvorenom metodom možda se može objasniti većim oštećenjem tkiva kod otvorene operacije koje dovodi do izraženije upalne reakcije. U prilog pretpostavci upalne etiologije porasta ASA ne govori nepostojanje razlike u promjeni ASA nakon bilateralne i unilateralne operacije. Mogući razlog je mali broj bilateralnih zahvata koji

su najčešće bili laparoskopski. Odgovor na ove pretpostavke zahtjeva daljnje istraživanje koja će prati i upalne parametre.

Nepostojanje razlike u stvaranju ASA nakon bilateralne i unilateralne operacije indirektno ukazuje da sama mrežica nema bitnu ulogu u imunološkoj senzibilizaciji iako mali broj bilateralnih zahvata ograničava ovaj zaključak.

Jedan od naših ciljeva bio je **utvrditi postoji li razlika u promjeni testikularnog protoka u bolesnika operiranih otvorenom metodom i laparoskopskom TAPP metodom.**

Bolesnici operirani laparoskopskom metodom pokazuju značajnu promjenu indeksa otpora na razini intratestikularne arterije tijekom mjerenja s porastom RI za 0,05 između ranog poslije i prije operacijskog mjerenja i vraćanje na prije operacijske vrijednosti u kasnom poslije operacijskom mjerenju ($p < 0,001$). Porast indeksa otpora znači smanjen protok u testisu u ranom poslije operacijskom razdoblju. U pacijenata operiranih otvorenom metodom, iako medijan indeksa otpora pokazuje istu dinamiku, nema statistički značajne promjene indeksa otpora tijekom vremena ($p = 0,105$) (tablica 7, slika 7 i 8). Razlika u smjeru promjene indeksa otpora između operacijskih grupa je značajna ($p = 0,016$) (tablica 11).

Pulsatilni indeks pokazuje istu dinamiku promjene i iste razlike među grupama kao i indeks otpora, što je očekivano s obzirom da dva indeksa visoko koreliraju. Značajna promjena PI na razini intratestikularne arterije vidi se samo u pacijenta operiranih laparoskopskom metodom ($p < 0,001$) sa značajnim porastom između prije operacijskih i ranih poslije operacijskih vrijednosti, s povratom na prije operacijske vrijednosti u kasnom poslije operacijskom razdoblju (tablica 8, slika 7 i 8).

Značajni porast doplerskih indeksa kod laparoskopske metode ukazuje na porast perifernog otpora zbog značajnog utjecaja kompresije kod ove metode. Kompresija se zapaža samo u ranom poslije operacijskom razdoblju, što znači da mrežica nije uzrok jer bi u tom slučaju promjena bila trajna i još izraženija u kasnom poslije operacijskom razdoblju zbog formiranja ožiljka oko mrežice. Ova promjena u ranom poslije operacijskom razdoblju uvjetovana je prvenstveno edemom. Kako je mrežica u uskom kontaktu s vaskularnim

strukturama kod laparoscopske metode, edem dovodi do kompresije vaskularnih struktura uz mrežicu.



Slika 7. Doplerski indeksi na razini intratestikularne arterije ne mijenjaju se nakon operacije u bolesnika operiranog otvorenom metodom

Slikovni materijal Kliničkog zavoda za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju KBC Split



Slika 8. Doplerski indeksi na razini intratestikularne arterije u bolesnika operiranog laparoscopskom metodom rastu u ranom poslije operacijskom razdoblju s vraćanjem na bazalne vrijednosti u kasnom poslije operacijskom razdoblju

Slikovni materijal Kliničkog zavoda za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju KBC Split

Maksimalna sistolička brzina na razini intratestikularnih arterija mijenja se značajno tijekom mjerenja u obje operacijske metode s istom dinamikom promjene između mjerenja. U obje operacijske skupine dolazi do značajnog porasta PSV u ranom poslije operacijskom razdoblju ($<0,001$) sa padom i vraćanjem na prije operacijske vrijednosti u kasnom poslije operacijskom razdoblju ($p < 0,001$) (tablica 9). Porast PSV može se objasniti reakcijom organizma na operativnu traumu koji uključuje upalni odgovor i edem tkiva.

Brzine na kraju dijastole mijenjale se na razini intratestikularnih arterija u pacijenata operiranih otvorenom metodom s vjerojatnošću od 93%. Brzina na kraju dijastole značajno raste u ranom poslije operacijskom razdoblju na razini intratestikularnih arterija u skupini pacijenata operiranih otvorenom metodom ($p=0,017$), uz vraćanje na prije operacijske vrijednosti u kasnom poslije operacijskom razdoblju ($p=0,01$) Značajna promjena brzine na kraju dijastole između mjerenja ne zapaža se u pacijenta operiranih laparoskopskom metodom (tablica 10). Ni u jednoj skupini nemamo pad EDV što isključuje značajne smetnje venske drenaže i ishemiju testisa.^{77, 78, 126, 127} Značajan je porast EDV u ranom poslije operacijskom razdoblju samo u grupi operiranih otvorenom metodom može se objasniti izraženijom upalnom reakcijom zbog većeg oštećenja tkiva i manjim utjecajem edema kod ove metode s obzirom na veći prostor između mrežice i vaskularnih struktura.

Samo dvije studije uspoređivale su protok na razini intratestikularnih arterija u bolesnika operiranih s dvije različite operacijske metode.^{34, 36} Jedna studija je mjerenja radila samo u ranom poslije operacijskom razdoblju, a druga samo u kasnom poslije operacijskom razdoblju.

Studija Ersin i sur. je ispitala intratestikularni protok u 29 bolesnika operiranih otvorenom metodom i 15 pacijenta operiranih laparoskopskom TEP metodom. Mjerenja su rađena samo u ranom poslije operacijskom razdoblju prvi dan i sedmi dan nakon operacije. Nakon operacije TEP metodom dolazi do pada RI prvi dan nakon operacije da bi se vratio na prije operacijske vrijednosti sedam dana nakon operacije. U pacijenta operiranih otvorenom metodom nisu imali značajnu promjenu indeksa otpora što odgovara našim rezultatima. Različiti utjecaj operativnih metoda na RI autori su objasnili kompresijom mrežicom koja je u bližem kontaktu s vaskularnim strukturama kod TEP u odnosu na otvorenu metodu. Promjenu RI ne nalaze 7 dana nakon operacije, stoga smatramo da sama mrežica nije uzrok promjene protoka.

Drugačija promjena indeksa otpora u našim studijama u ispitanika operiranih laparoskopskom metodom može se objasniti intenzivnijom disekcijom struktura ingvinalne regije i češćim ozljedama vaskularnih struktura kod laparoskopске TEP metode u komparaciji s TAPP metodom. Nedostatak ove studije je korištenje sonde niže rezolucije, ne postojanje mjerenja u kasnom poslije operacijskom razdoblju te prerano vrijeme rane poslije operacijske kontrole.³⁶

Beddy i sur. našli su pad RI na razini intratestikularnih arterije tri mjeseca nakon operacije otvorenom ili TEP metodom bez značajne razlike između dvije operacijske metode. Oni smatraju da kila vrši kompresiju na vaskularne strukture smanjujući protok testisa koji se operacijom normalizira.³⁴ Mali broj ispitanika, korištenje sonde niže rezolucije i nepostojanje rane poslije operacijske kontrole treba uzeti kao ograničenje studije.

Značajna promjena indeksa otpora tijekom mjerenja postoji na razini kapsularne arterije samo u grupi bolesnika operiranih laparoskopiskim pristupom ($p=0,02$), gdje dolazi do značajnog porasta u ranom poslije operacijskom razdoblju s vraćanjem na prije operacijske vrijednosti u kasnom poslije operacijskom razdoblju ($p=0,02$) (tablica 7, slika 9). Smjer promjene indeksa otpora ovisi o operacijskoj metodi tako u bolesnika s rastom RI imamo dva puta više operiranih laparoskopiskim putem u odnosu na prednji otvoreni pristup ($p=0,002$) (tablica 12). Između kasnog i ranog poslije operacijskog mjerenja na razini kapsularne arterije dolazi do obrnute promjene što znači da se indeksi otpora u kasnom poslije operacijskom razdoblju vraćaju na bazalne vrijednosti.



Slika 9. Porast doplerskih indeksa na razini kapsularne arterije u bolesnika operiranog laparoskopiskom metodom u ranom poslije operacijskom razdoblju s vraćanjem na bazalne vrijednosti u kasnom poslije operacijskom razdoblju

Slikovni materijal Kliničkog zavoda za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju KBC Split

Pulsatilni indeks na razini kapsularne arterije također se značajno mijenjao samo u grupi pacijenta operiranih laparoskopiskom metodom uz identičnu dinamiku promjene kao kod indeksa otpora ($p<0,001$) (tablica 8). Značajni porast doplerskih indeksa u ranom poslije operacijskom razdoblju, s vraćanjem na prije operacijske vrijednosti u kasnom poslije operacijskom razdoblju, kod laparoskopске metode pokazuje kod nje prolazni utjecaj kompresije. U bolesnika operiranih otvorenom metodom u 70 % slučajeva dolazi do pada

doplerskih indeksa na razini kapsularne arterije u ranom poslije operacijskom razdoblju sa vraćanjem na bazalne vrijednosti u kasnom poslije operacijskom razdoblju (slika 10).



Slika 10. Pad doplerskih indeksa na razini kapsularne arterije u bolesnika operiranog otvorenom metodom u ranom poslije operacijskom razdoblju s vraćanjem na bazalne vrijednosti u kasnom poslije operacijskom razdoblju

Slikovni materijal Kliničkog zavoda za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju KBC Split

Statistički značajna promjena maksimalne sistoličke brzine na razini kapsularne arterije tijekom vremena postoji samo u grupi bolesnika operiranih laparoskopskom metodom ($p=0,015$) (tablica 9). Dolazi do značajnog porasta PSV u ranom poslije operacijskom razdoblju ($p= 0,018$) sa značajnim padom u kasnom poslije operacijskom razdoblju ($p=0,029$) tako da se vrijednosti u kasnom poslije operacijskom razdoblju, i one prije operacije, ne razlikuju značajno ($p=0,96$).

Razlika u smjeru i veličini promjene PSV ne razlikuje se značajno među operacijskim grupama što nije bilo za očekivati s obzirom da kod otvorene metode dolazi do resekcije a.cremastericae. Postoje dva moguća objašnjenja: a) anastomoze koje daje a.cremasterica nisu funkcionalne kada je održan protok u testikularnoj arteriji, b) smanjen protok kroz drugu kolateralnu arteriju a.ductus deferentis koja je većim dijelom prekrivena mrežicom kod TAPP metode. Ovdje treba naglasiti da su sve promjene reverzibilne stoga, ako postoji kompresija na a.ductus deferentis, ona je uvjetovana edemom koji stisne arteriju uz mrežicu, a ne kompresijom samom mrežicom.

Iako medijani brzine na kraju dijastole rastu u obje operativne grupe, taj porast nije statistički značajan ni kod jedne operacijske metode (tablica 10). Ne postoji značajna razlika u promjeni brzine na kraju dijastole između kasnog i prije operacijskog mjerenja.

Operacija preponske kile uz upotrebu mrežice, neovisno o operacijskoj metodi ne dovodi do trajnih promjena protoka na razini kapsularne arterije jer se protok bez obzira na veličinu i smjer promjene protoka u ranom poslije operacijskom razdoblju vraća na bazalne vrijednosti u kasnom poslije operacijskom razdoblju.

Protok na razini kapsularne arterije kod dvije operacijske metode mjereno je u jednoj studiji.³⁶ Ersin i sur. našli su značajan porast PSV i EDV kapsularne arterije kod operacije laparoskopskom TEP metodom s padom indeksa otpora za razliku od naše studije gdje u većine bolesnika imamo porast indeksa otpora zbog većeg porasta PSV u odnosu na EDV. Mogući uzrok ove razlike je izraženija upalna reakcija kod operacije TEP metodom zbog opsežnije disekcije. U bolesnika operiranih otvorenom metodom nema značajne promjene PSV, EDV i indeksa otpora na razini kapsularne arterije kao i u našoj studiji.

U grupi bolesnika operiranih laparskopskom metodom na razini testikularne arterije ne postoji značajna promjena RI tijekom vremena ($p=0,53$) kao ni u grupi bolesnika operiranih otvorenom metodom ($p=0,89$) (tablica 7). Isto je i kod pulsatilnog indeksa koji se ne mijenja značajno tijekom mjerenja u bolesnika operiranih laparoskopskom metodom ($p=0,107$), kao ni u pacijenta operiranih otvorenim pristupom ($p=0,749$) (tablica 8). Također ne postoji razlika između dvije operacijske metode u promjeni indeksa otpora i pulsatilnog indeksa između tri mjerenja.

Maksimalna sistolička brzina se značajno mijenja samo u pacijenata operiranih otvorenom metodom ($p<0,001$). Dolazi do značajnog porasta PSV u ranom poslije operacijskom razdoblju ($<0,001$) da bi došlo do pada u kasnom poslije operacijskom razdoblju ($p<0,001$) bez značajne razlike PSV između kasnog poslije operacijskog i prije operacijskog mjerenja ($p=0,31$) (tablica 9). Smjer promjene PSV na razini testikularne arterije značajno se razlikuje između dvije grupe (tablica 15, slika 11 i 12) Porast PSV testikularne arterije u operiranih otvorenom metodom osim upalnom reakcijom moguće je uvjetovan kompenzatornim povećanjem protoka zbog resekcije a.cremastericae (slika 11 i 12).

Brzina na kraju dijastole (EDV) značajno se mijenja tijekom mjerenja na razini testikularne arterije u bolesnika operiranih otvorenom metodom ($p=0,032$) dok u bolesnika operiranih laparoskopskom metodom nema značajne promjene ($p=0,569$) (tablica 10). U bolesnika operiranih otvorenom metodom u ranom poslije operacijskom razdoblju dolazi do

značajnog porasta EDV ($p=0,012$) s vraćanjem na prije operacijske vrijednosti u kasnom poslije operacijskom razdoblju ($p=0,002$). Ova razlika u promjeni dijastoličke brzine prvenstveno se može objasniti izraženijom upalnom reakcijom zbog većeg oštećenja tkiva kod operacije otvorenom metodom (slika 11 i 12).



Slika 11. Porast brzina protoka razini testikularne arterije u bolesnika operiranog otvorenom metodom u ranom poslije operacijskom razdoblju s vraćanjem na bazalne vrijednosti u kasnom poslije operacijskom razdoblju

Slikovni materijal Kliničkog zavoda za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju KBC Split

Nepostojanje promjene brzina testikularne arterije u bolesnika operiranih laparoskopskom metodom ukazuje da je intenzitet promjena protoka testisa takav da se zadržava na ograncima testikularne arterije. Zbog istog smjera i veličine promjene sistoličke i dijastoličke brzine u bolesnika operiranih otvorenom metodom nema promjene doplerskih indeksa pa tako samo njihovim mjerenjem ne bismo uočili razliku među grupama.

Komparacija protoka laparoskopске i otvorene operativne metode na razini testikularne arterije rađena je u pet studija. Koliko nam je poznato dosada nije objavljena studija komparacije TAPP i otvorene metode.

Aydede i sur. ispitivali su PSV, EDV i RI nakon tri dana i nakon 6 mjeseci od operacije otvorenom ili TEP metodom.³³ Značajno su porasli indeksi otpora, između prije operacijskih i ranih poslije operacijskih mjerenja u smislu smanjenog protoka koji autori prvenstveno objašnjavaju edemom u ranoj fazi. Kod laparoskopске metode RI raste uz pad brzina u ranom poslije operacijskom razdoblju što govori za kompresiju krvnih struktura. Kod otvorene metode PSV raste kao u naših bolesnika, ali se EDV ne mijenja sa posljedičnim porastom indeksa otpora za razliku od naše studije gdje imamo porast EDV bez promjene indeksa otpora. Ovo prvenstveno upućuje na manje izraženu upalnu reakciju u njihovih

bolesnika. Nisu našli razliku između dvije operacijske skupine, što se može objasniti manjom razlikom između ove dvije metode u odnosu na otvorenu i TAPP metodu.

Kao i u našoj studiji nema značajne razlike između prije operacijskih i kasnih poslije operacijskih mjerenja.³³



Slika 12. Pad brzina protoka razini testikularne arterije u bolesnika operiranog laparoskopskom metodom u ranom poslije operacijskom razdoblju s vraćanjem na bazalne vrijednosti u kasnom poslije operacijskom razdoblju

Slikovni materijal Kliničkog zavoda za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju KBC Split

Ersin i sur. na razini testikularne arterije našli su značajni pad EDV uz značajan porast PSV u pacijenata operiranih TEP metodom što bi ukazivalo na kompresiju krvnih žila.³⁶

U grupi operiranih otvorenom metodom nema značajne promjene EDV za razliku od naše studije gdje imamo značajan porast EDV.³⁶

Koksal i sur. mjerili su indeks otpora testikularne arterije tri dana i šest mjeseci nakon operacije otvorenom i TEP metodom i nisu našli značajne promjene protoka testikularne arterije kao ni značajne razlike između ove dvije metode.⁴⁰ Dilek i sur. nisu našli značajnu promjenu indeksa otpora testikularne arterije između prije operacijskih i kasnih poslije operacijskih mjerenja, kao ni između bolesnika operiranih otvorenom i TEP metodom.³⁸ Ovo odgovara našim rezultatima uz napomenu da prateći samo indeks otpora ne bismo uočili razliku na razini testikularne arterije između naše dvije operacijske skupine.

Suprotno očekivanjima naša studija pokazala je da laparoskopija ima lošiji utjecaj na testikularni protok. U bolesnika operiranih laparoskopskom metodom dolazi do značajno smanjenog protoka tkiva testisa u ranom poslije operacijskom razdoblju koji ne nalazimo u bolesnika operiranih otvorenom metodom. Promjena protoka kod laparoskopije

operacije nije trajna jer se vrijednosti u kasnom poslije operacijskom razdoblju vraćaju na one prije operacijske.

Značajna razlika između ove dvije operacijske metode može se djelomično objasniti izraženijom upalnom reakcijom u bolesnika operiranih otvorenom metodom zbog veće kirurške traume tkiva. Edem koji se javlja lokalno nakon operacije imat će veći kompresivni učinak kod laparoskopske operacije zbog bližeg kontakta između mrežice i sjemenske vrpce za razliku od otvorene metode, gdje postoji veći razmak između sjemenske vrpce i mrežice.

Važno je da nijedan parametar protoka kod obje operacijske metode ni na jednoj razini protoka ne pokazuje značajnu razliku između kasnog poslije operacijskog i prije operacijskog mjerenja. Gledajući trajan učinak na testikularnu cirkulaciju ne postoji značajna razlika između ove dvije operacijske metode.

7. ZAKLJUČAK

Operacija preponske kile s ugradnjom neresorptivne mrežice uzrokuje prolaznu promjenu protoka testisa u ranom poslije operacijskom razdoblju.

Promjena protoka u ranom poslije operacijskom razdoblju izraženija je u bolesnika operiranih laparoskopskom metodom.

Operacija preponske kile s ugradnjom neresorptivne mrežice otvorenom i TAPP metodom ne dovodi do trajne promjene u cirkulaciji testisa.

U bolesnika bez komplikacija nakon operacije preponske kile s ugradnjom neresorptivne mrežice većinom dolazi do porasta razine antitijela na spermije koja ostaju unutar referentnih vrijednosti.

Porast razine antitijela na spermije unutar referentnih vrijednosti statistički je značajan samo kod otvorene operacije što indirektno ukazuje da sama mrežica nema bitan učinak na imunološku reakciju.

Nema povezanosti između promjene testikularnog protoka i promjene razine antitijela na spermije osim u slučaju ishemije.

Operacija preponske kile uz uporabu neresorptivne mrežice bez komplikacija ne dovodi da imunološkog infertiliteta jer razina antitijela na spermije nakon operacije ostaje unutar normalnih vrijednosti.

8. SAŽETAK

PROCJENA TESTIKULARNE CIRKULACIJE I IMUNOLOŠKE SENZIBILIZACIJE NAKON HERNIOPLASTIKE S UGRADNJOM NERESORPTIVNE MREŽICE

Cilj: Ispitati dolazi li nakon operacija preponske kile s ugradnjom neresorptivne mrežice do promjene testikularne cirkulacije s konsekvativnom imunološkom reakcijom stvaranja antitijela na spermije.

Metode: U prospektivnu studiju uključena su 82 bolesnika koja su operirala preponsku kilu laparoskopskom ili otvorenom metodom. Testikularni protok mjereno je prije operacije, u ranom i kasnom poslije operacijskom razdoblju. Antitijela na spermije mjerena su prije operacije i u kasnom poslije operacijskom razdoblju.

Rezultati: Razina antitijela na spermije raste nakon operacije preponske kile s mrežicom. Porast je značajan samo nakon operacije otvorenom metodom. Razina antitijela ostaje unutar normalnih vrijednosti u svih bolesnika osim u slučaju jednog bolesnika s komplikacijom. Intratestikularni indeks otpora raste u ranom poslije operacijskom razdoblju da bi se, u kasnom poslije operacijskom razdoblju vratio na prije operacijske vrijednosti.

Zaključak: Operacija preponske kile uz uporabu mrežice nema dugotrajan učinak na testikularni protok. Samo u slučaju komplikacije, operacija preponske kile uz uporabu mrežice dovodi do imunološke senzibilizacije. Operacija preponske kile s ugradnjom neresorptivne mrežice ne dovodi do klinički bitne promjene testikularnog protoka i imunološke senzibilizacije.

9. ABSTRACT

INFLUENCE OF INGUINAL HERNIA MESH REPAIR ON TESTICULAR FLOW AND SPERM AUTOIMMUNITY

Purpose: The aim of this study was to detect the change in testicular circulation with consecutive sperm antibody immunological reaction after mesh repair.

Methods: A prospective study was made on 82 patients who underwent mesh inguinal hernia repair, both laparoscopic and anterior open free method. Arterial flow dynamics were measured before the operation, in the early and late postoperative period. The antisperm antibodies were analyzed before herniorrhaphy and in the late postoperative period.

Results: The antisperm antibodies value has increased after mesh herniorrhaphy. Only after anterior open free method this increase was significant, but in all cases the value was in normal range except in case of ischemia. The intratesticular vascular resistance increased early after operation and returned to basal level in the late postoperative period.

Conclusions: A mesh inguinal hernia repair does have not long adverse effect on testicular circulation. Inguinal hernia mesh repair can cause clinical significant immunological sensitiveness only in case of complication. We can conclude that inguinal hernia mesh repair hasn't significant influence on testicular flow and immunological response.

10.LITERATURA

1. Rutkow IM. Demographic and socioeconomic aspects of hernia repair in United States in 2003. *Surg Clin North Am* 2003;83:1045-51.
2. Brandt ML. Pediatric hernias. *Surg Clin North Am* 2008;88:27-43.
3. van Veen RN, van Wessem KJ, Halm JA, Simons MP, Plaisier PW, Jeekel J et al. Patent processus vaginalis in the adult as a risk factor for the occurrence of indirect inguinal hernia. *Surg Endosc* 2007;21:202-5.
4. Bendavid R. The unified theory of hernia formation. *Hernia* 2004;8:171-6.
5. Franz MG. The biology of hernia formation. *Surg Clin North Am* 2008;88:1-15.
6. Nikolić V, Keros P. Prednja i postrana trbušna stjenka U:Klinička anatomija abdomena. Zagreb: Naklada Ljevak; 2000, str.19-45.
7. Schumpelick V. *Hernien*. 4th ed. Stuttgart/ New York: Thieme; 2000, str.1-26.
8. Ferner H, Staubesand J. *Sobotta Atlas of human anatomy*. 10th ed. Munich/ Vienna/ Baltimore: Urban & Schwarzenberg; 1983, str.108-113, 190-200.
9. Ruhl CE, Everhart JE. Risk factors for inguinal hernia among adults in the US population. *Am J Epidemiol* 2007;165:1154-61.
10. Nyhus LM, Condon RE. *Hernia*. 2nd ed. Philadelphia: PA: JB Lippincott; 1978, str.212.
11. Shouldice EE. The treatment of hernia. *Ontario Med Rev* 1953; 20:670.
12. Lichtenstein IL, Shore JM Simplified repair of femoral and recurrent inguinal hernias by a "plug" technique. *Am J Surg* 1974;128:439-44.
13. Lichtenstein IL. Herniorrhaphy. A personal experience with 6,321 cases. *Am J Surg* 1987;153:553-9.

14. McCormack K, Scott NW, Go PM, Ross S, Grant AM; EU Hernia Trialists Collaboration. Laparoscopic techniques versus open techniques for inguinal hernia repair. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;1:CD001785.
15. Berndsen F, Arvidsson D, Enander LK, Leijonmarck CE, Wingren U, Rudberg C et al. Postoperative convalescence after inguinal hernia surgery: prospective randomized multicenter study of laparoscopic versus shouldice inguinal hernia repair in 1042 patients. *Hernia* 2002;6:56-61.
16. Stoker DL, Spiegelhalter DJ, Singh R, Wellwood JM. Laparoscopic versus open inguinal hernia repair: randomised prospective trial. *Lancet* 1994;343:1243-5.
17. McCormack K, Wake B, Perez J, Fraser C, Cook J, McIntosh E et al. Laparoscopic surgery for inguinal hernia repair: systematic review of effectiveness and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2005;9:1-203.
18. Usher FC. Hernia repair with knitted polypropylene mesh. *Surg Gynecol Obstet* 1963; 117:239.
19. Engelsman AF, van Dam GM, van der Mei HC, Busscher HJ, Ploeg RJ. In vivo evaluation of bacterial infection involving morphologically different surgical meshes. *Ann Surg* 2010;251:133-7.
20. Klinge U, Junge K, Spellerberg B, Piroth C, Klosterhalfen B, Schumpelick VJ. Do multifilament alloplastic meshes increase the infection rate? Analysis of the polymeric surface, the bacteria adherence, and the in vivo consequences in a rat model. *Biomed Mater Res* 2002;63:765-71.
21. Klinge U, Klosterhalfen B, Birkenhauer V, Junge K, Conze J, Schumpelick V. Impact of polymer pore size on the interface scar formation in a rat model. *J Surg Res* 2002;103:208-14.
22. Orenstein SB, Saberski ER, Kreutzer DL, Novitsky YW. Comparative analysis of histopathologic effects of synthetic meshes based on material, weight, and pore size in mice. *J Surg Res* 2012;176:423-9.

23. Goldenberg A, Paula JF. Effects of the polypropylene mesh implanted through inguinoscopy in the spermatic funiculus, epididymus and testis of dogs. *Acta Cir Bras* 2005;20:461-7.
24. Junge K, Binnebösel M, Rosch R, Ottinger A, Stumpf M, Mühlenthaler G et al. Influence of mesh materials on the integrity of the vas deferens following Lichtenstein hernioplasty: an experimental model. *Hernia* 2008;12:621-6.
25. LeBlanc KA, Booth WV, Whitaker JM, Baker D. In vivo study of meshes implanted over the inguinal ring and external iliac vessels in uncastrated pigs. *Surg Endosc* 1998;12:247-51.
26. Maciel LC, Glina S, Palma PC, Nascimento LF, Netto NR Jr. Histopathological alterations of the vas deferens in rats exposed to polypropylene mesh. *BJU Int* 2007;100:187-90.
27. Peiper C, Junge K, Klinge U, Strehlau E, Ottinger A, Schumpelick V. Is there a risk of infertility after inguinal mesh repair? Experimental studies in the pig and the rabbit. *Hernia* 2006;10:7-12.
28. Bellón JM, Bujan J, Contreras L, Hernando A, Jurado F. Macrophage response to experimental implantation of polypropylene prostheses. *Eur Surg Res* 1994;26:46-53.
29. Stoppa RE, Warlaumont CR, Verhaeghe PJ, Romero ER, M'Balla-N'Di CJ. Prosthetic repair in the treatment of groin hernias. *Int Surg* 1986;71:154-8.
30. Falagas ME, Kasiakou SK. Mesh-related infections after hernia repair surgery. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:3-8.
31. Schmedt CG, Sauerland S, Bittner R. Comparison of endoscopic procedures vs Lichtenstein and other open mesh techniques for inguinal hernia repair: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Surg Endosc* 2005;19:188-99.
32. Trabucchi EE, Corsi FR, Meinardi C, Cellerino P, Allevi R, Foschi DA. Tissue response to polyester mesh for hernia repair. An Ultramicroscopic Study In Man. *Hernia* 1998;2:107-12.

33. Aydede H, Erhan Y, Sakarya A, Kara E, Ilkgül O, Can M. Effect of mesh and its localisation on testicular flow and spermatogenesis in patients with groin hernia. *Acta Chir Belg* 2003;103:607-10.
34. Beddy P, Ridgway PF, Geoghegan T, Peirce C, Govender P, Keane FB et al. Inguinal hernia repair protects testicular function: a prospective study of open and laparoscopic herniorrhaphy. *J Am Coll Surg* 2006;203:17-23.
35. Brisinda G, Cina A, Nigro C, Cadeddu F, Brandara F, Marniga G et al. Duplex ultrasound evaluation of testicular perfusion after tension-free inguinal hernia repair: results of a prospective study. *Hepatogastroenterology* 2008;55:974-8.
36. Ersin S, Aydin U, Makay O, Icoz G, Tamsel S, Sozbilen M et al. Is testicular perfusion influenced during laparoscopic inguinal hernia surgery? *Surg Endosc* 2006;20: 685-9.
37. Celik AS, Memmi N, Celebi F, Guzey D, Celik A, Kaplan R et al. Impact of slit and nonslit mesh technique on testicular perfusion and volume in the early and late postoperative period of the totally extraperitoneal preperitoneal technique in patients with inguinal hernia. *Am J Surg* 2009;198:287-91.
38. Dilek ON, Yucel A, Akbulut G, Degirmenci B. Are there adverse effects of herniorrhaphy techniques on testicular perfusion? Evaluation by color Doppler ultrasonography. *B Urol Int* 2005;75:167-9.
39. El-Awady SE, Elkholy AA. Beneficial effect of inguinal hernioplasty on testicular perfusion and sexual function. *Hernia* 2009;13:251-8.
40. Koksall N, Altinli E, Sumer A, Celik A, Onur E, Demir K et al. Impact of herniorrhaphy technique on testicular perfusion: results of a prospective study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2010;20:186-9.
41. Leibl BJ, Kraft B, Redecke JD, Schmedt CG, Ulrich M, Kraft K et al. Are postoperative complaints and complications influenced by different techniques in fashioning and fixing the mesh in transperitoneal laparoscopic hernioplasty? Results of a prospective randomized trial. *World J Surg* 2002;26:1481-4.

42. Lima Neto EV, Goldenberg A, Jucá MJ. Prospective study on the effects of a polypropylene prosthesis on testicular volume and arterial flow in patients undergoing surgical correction for inguinal hernia. *Acta Cir Bras* 2007;22:266-71.
43. Peeters E, Spiessens C, Oyen R, De Wever L, Vanderschueren D, Penninckx F et al. Laparoscopic inguinal hernia repair in men with lightweight meshes may significantly impair sperm motility: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2010;252:240-6.
44. Ramadan SU, Gokhraman D, Tunebilek I, Ozer H, Kosar P, Kacar M et al. Does the presence of a mesh have effect on the testicular blood flow after surgical repair of indirect inguinal hernia? *Journal of clinical ultrasound* 2009;37:78-81.
45. Skawran S, Weyhe D, Schmitz B, Belyaev O, Bauer KH. Bilateral endoscopic total extraperitoneal (TEP) inguinal hernia repair does not induce obstructive azoospermia: data of a retrospective and prospective trial. *World J Surg* 2011;35:1643-8.
46. Sucullu I, Filiz AI, Sen B, Ozdemir Y, Yucel E, Sinan H et al. The effects of inguinal hernia repair on testicular function in young adults: a prospective randomized study. *Hernia* 2010;14:165-9.
47. Zieren J, Beversdorff D, Beier KM, Müller JM. Sexual function and testicular perfusion after inguinal hernia repair with mesh. *Am J Surg* 2001;181: 204-6.
48. Simons MP, Aufenacker T, Bay-Nielsen M, Bouillot JL, Campanelli G, Conze J et al. European Hernia Society guidelines on the treatment of inguinal hernia in adult patients. *Hernia* 2009;13:343-403.
49. Yavetz H, Harash B, Yogev L, Homonnai ZT, Paz G. Fertility of men following inguinal hernia repair. *Andrologia* 2009; 23: 443-6.
50. Hallen M, Sandblom G, Nordin P, Gunnarsson U, Kvist U, Westrdahl J. Male infertility after mesh hernia repair: A prospective study. *Surgery* 2011;149:179-84.
51. Hallén M, Westerdahl J, Nordin P, Gunnarsson U, Sandblom G. Mesh hernia repair and male infertility: a retrospective register study. *Surgery* 2012;151:94-8.

52. Junge K, Binnebösel M, Kauffmann C, Rosch R, Klink C, von Trotha K et al. Damage to the spermatic cord by the Lichtenstein and TAPP procedures in a pig model. *Surg Endosc* 2011;25:146-52.
53. Uzzo RG, Lemack GE, Morrissey KP, Goldstein M. The effects of mesh bioprosthesis on the spermatic cord structures: a preliminary report in a canine model. *J Urol* 1999;161: 1344-9.
54. Pollak R, Nyhus LM. Complication of groin hernia repair. *Surg Clin North Am* 1983;63:1363-71.
55. Ridgway PF, Shah J, Darzi AW. Male genital tract injuries after contemporary inguinal hernia repair. *BJU Int* 2002;90:272-6.
56. Jonas J. The problem of mesh shrinkage in laparoscopic incisional hernia repair. *Zentralbl Chir* 2009;134:209-13.
57. Silich RC, McSherry CK. Spermatic granuloma. An uncommon complication of the tension-free hernia repair. *Surg Endosc* 1996;10:537-9.
58. Sheynkin YR, Herdin BN, Schlegel PN. Microsurgical repair of iatrogenic injury to the vas deferens. *J Urol* 1998;159:139-41.
59. Matsuda T, Horii Y, Yoshida O. Unilateral obstruction of the vas deferens caused by childhood inguinal herniorrhaphy in male infertility patients. *Fertil Steril* 1992;58:609-13.
60. Shin D, Lipshultz LI, Goldstein M, Barmé GA, Fuchs EF, Nagler HM et al. Herniorrhaphy with polypropylene mesh causing inguinal vasal obstruction: a preventable cause of obstructive azoospermia. *Ann Surg* 2005;241:553-8.
61. Wantz GE. Complications of inguinal hernial repair. *Surg Clin North Am* 1984;64:287-98.
62. Wantz GE. Testicular atrophy as a risk inguinal hernioplasty. *Surg Gynecol Obstet* 1982;154:570-1.
63. Schurich M, Aigner F, Frauscher F, Pallwein L. The role of ultrasound in assessment of male fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;144:192-8.

64. Biagiotti G, Cavallini G, Modenini F, Vitali G, Gianaroli L. Spermatogenesis and spectral echo-colour Doppler traces from the main testicular artery. *BJU Int.* 2002;90:903-8.
65. Pinggera GM, Mitterberger M, Bartsch G, Strasser H, Gradl J, Aigner F et al. Assessment of the intratesticular resistive index by colour Doppler ultrasonography measurements as a predictor of spermatogenesis. *BJU Int* 2008;101:722-6.
66. Mostafa T, Labib I, El-Khayat Y, El-Rahman El-Shahat A, Gadallah A. Human testicular arterial supply: gross anatomy, corrosion cast, and radiologic study. *Fertil Steril* 2008;90:2226-30.
67. Harrison RG. The distribution of the vasal and cremasteric arteries to the testis and their functional importance. *J Anat* 1949;83:267-82.
68. Wishahi MM. Anatomy of the venous drainage of the human testis: testicular vein cast, microdissection and radiographic demonstration. A new anatomical concept. *Eur Urol* 1991;20:154-60.
69. Paltiel HJ, Rupich RC, Babcock DS. Maturation changes in arterial impedance of the normal testis in boys: Doppler sonographic study. *Am J Roentgenol* 1994;163:1189-93.
70. Kay GW, Grobbelaar JA, Hattingh J. Effect of surgical restriction of growth of the testicular artery on testis size and histology in bulls. *J Reprod Fertil* 1992;96:549-53.
71. Jezek D, Schulze W, Rogatsch H, Hittmair A. Structure of small blood vessels in the testes of infertile men. *Int J Androl* 1996;19:299-306.
72. Tarhan S, Gümüş B, Gündüz I, Ayyıldız V, Gökten C. Effect of varicocele on testicular artery blood flow in men-color Doppler investigation. *Scand J Urol Nephrol* 2003;37:38-42.
73. Wolf KJ, Fobbe F. Color duplex sonography: principles and clinical applications. New York: Thieme Medical Publishers Inc; 1995, str.25.
74. Middleton WD, Thorne DA, Melson GL. Color Doppler ultrasound of the normal testis. *Am J Roentgenol* 1989;152:293-7.

75. Süzer O, Özcan H, Küpeli S. Color Doppler imaging in the diagnosis of the acute scrotum. *Eur Urol* 1997;32:457-6.
76. Burks DD, Markey BJ, Burkhard TK, Balsara ZN, Haluszka MM, Canning DA. Suspected testicular torsion and ischemia: evaluation with color Doppler sonography. *Radiology* 1990;175:815-21.
77. Dogra VS, Sessions A, Mevorach A, Rubens DJ. Reversal of diastolic plateau in partial testicular torsion. *J Clin Ultrasound* 2001;29:105-8.
78. Sanelli PC, Burke BJ, Lee L. Color and spectral Doppler sonography of partial torsion of the spermatic cord. *Am J Roentgenol* 1999;72:49-51.
79. Menge AC, Medley NE, Mangione CM, Dietrich JW. The incidence and influence of antisperm antibodies in infertile human couples on sperm-cervical mucus interactions and subsequent fertility. *Fertil Steril* 1982;38:439-46.
80. Andolz P, Bielsa MA, Martínez P, García-Framis V, Benet-Rubinat JM, Egozcue J. Detection of anti-sperm antibodies in serum, seminal plasma and cervical mucus by the immunobead test. *Hum Reprod* 1990;5:685-9.
81. Collins JA, Burrows EA, Yeo J, Young Lai EV. Frequency and predictive value of antisperm antibodies among infertile couples. *Hum Reprod* 1993;8:592-8.
82. Bujas M, Berić B, Kapamadzija A. Incidence of infertility of immune origin in a group of marriages with unexplained infertility. *Hum Reprod* 1988;3:301-2.
83. Sinisi AA, Di Finizio B, Pasquali D, Scurini C, D'Apuzzo A, Bellastella A. Prevalence of antisperm antibodies by SpermMARtest in subjects undergoing a routine sperm analysis for infertility. *Int J Androl* 1993;16:311-4.
84. Mohan H, Yadav S, Singh U, Kadian A, Mohan P. Circulating iso and auto antibodies to human spermatozoa in infertility. *Indian J Pathol Microbiol* 1990;33:161-5.
85. Busacca M, Fusi F, Brigante C, Doldi N, Smid M, Viganò P. Evaluation of antisperm antibodies in infertile couples with immunobead test: prevalence and prognostic value. *Acta Eur Fertil* 1989;20:77-82.

86. Witkin SS, David SS. Effect of sperm antibodies on pregnancy outcome in a subfertile population. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:59-62.
87. Menge AC, Beitner O. Interrelationships among semen characteristics, antisperm antibodies, and cervical mucus penetration assays in infertile human couples. *Fertil Steril* 1989;51:486-92.
88. Gilbert BR, Witkin SS, Goldstein M. Correlation of sperm-bound immunoglobulins with impaired semen analysis in infertile men with varicoceles. *Fertil Steril* 1989;52:469-73.
89. Moulik S, Gopalkrishnan K, Hinduja I, Shahani SK. Presence of sperm antibodies and association with viscosity of semen. *Hum Reprod* 1989;4:290-1.
90. Clarke GN. Induction of the shaking phenomenon by IgA class antispermatozoal antibodies from serum. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1985;9:12-4.
91. Clarke GN, Hyne RV, du Plessis Y, Johnston WI. Sperm antibodies and human in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1988;49:1018-25.
92. Aitken RJ, Rudak EA, Richardson DW, Dor J, Djahanbakhch O, Templeton AA. The influence of anti-zona and anti-sperm antibodies on sperm-egg interactions. *J Reprod Fertil* 1981;62:597-606.
93. Mahony MC, Alexander NJ. Sites of antisperm antibody action. *Hum Reprod* 1991;6:1426-30.
94. Zouari R, De Almeida M, Feneux D. Effect of sperm-associated antibodies on the dynamics of sperm movement and on the acrosome reaction of human spermatozoa. *J Reprod Immunol* 1992;22:59-72.
95. Bando R, Yamano S, Kamada M, Daitoh T, Aono T. Effect of sperm-immobilizing antibodies on the acrosome reaction of human spermatozoa. *Fertil Steril* 1992;57:387-92.
96. Harrison RG, Lewis-Jones DI, Moreno de Marval MJ, Connolly RC. Mechanism of damage to the contralateral testis in rats with an ischaemic testis. *Lancet* 1981;2:723-5.

97. Kearney SE, Lewis-Jones DI. Effect of ACTH on contralateral testicular damage and cytotoxic antisperm antibodies after unilateral testicular ischaemia in the rat. *J Reprod Fertil* 1985;75:531-5.
98. Lewis-Jones DI, Moreno de Marval M, Harrison RG. Impairment of rat spermatogenesis following unilateral experimental ischemia. *Ferti Steril* 1982;38:482-90.
99. Chehval MJ, Doshi R, Kidd CF, Winkelmann T, Chehval V. Antisperm autoantibody response after unilateral vas deferens ligation in rats: When does it develop? *J Andrology* 2002;23:669-73.
100. Witkin SS, Jeremias J, Bongiovanni AM, Munoz MG. Immune regulation in the male genital tract. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1996;4:131-5.
101. Matsuda T, Muguruma K, Horii Y, Ogura K, Yoshida O. Serum antisperm antibodies in men with vas deferens obstruction caused by childhood inguinal herniorrhaphy. *Fertil Steril* 1993;59:1095-7.
102. Parkhouse H, Hendry WF. Vasal injuries during childhood and their effect on subsequent fertility. *Br J Urol* 1991;67:91-5.
103. Friberg J, Fritjofsson A. Inguinal herniorrhaphy and sperm-agglutinating antibodies in infertile men. *Arch Androl* 1979;2:317-22.
104. Pedersen J. Prefertile vas lesion as a cause of sperm antibody formation: an experimental and clinical study. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1987;106:1-38.
105. Naz RK, Ellaurie M, Phillips TM, Hall J. Antisperm antibodies in human immunodeficiency virus infection: effects on fertilization and embryonic development. *Biol Reprod* 1990;42:859-68.
106. Broderick GA, Tom R, McClure RD. Immunological status of patients before and after vasovasostomy as determined by the immunobead antisperm antibody test. *J Urol* 1989;142:752-5.
107. Sotolongo JR Jr. Immunological effects of vasectomy. *J Urol* 1982;127:1063-6.

108. Bronson RA, O'Connor WJ, Wilson TA, Bronson SK, Chasalow FI, Droesch K. Correlation between puberty and the development of autoimmunity to spermatozoa in men with cystic fibrosis. *Fertil Steril* 1992;58:1199-204.
109. Kurpisz M, Mazurkiewicz I, Fernandez N. Morphological and immunological observations in experimentally induced torsion of testis in rats. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1985;9:129-35.
110. Arap MA, Vicentini FC, Cocuzza M, Hallak J, Athayde K, Lucon AM et al. Late hormonal levels, semen parameters, and presence of antisperm antibodies in patients treated for testicular torsion. *J Androl* 2007;28:528-32.
111. Guazzieri S, Lembo A, Ferro G, Artibani W, Merlo F, Zanchetta R et al. Sperm antibodies and infertility in patients with testicular cancer. *Urology* 1985;26:139-42.
112. Urry RL, Carrell 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.
113. Knudson G, Ross L, Stuhldreher D, Houlihan D, Bruns E, Prins G. Prevalence of sperm bound antibodies in infertile men with varicocele: the effect of varicocele ligation on antibody levels and semen response. *J Urol* 1994;151:1260-2.
114. Oshinsky GS, Rodriguez MV, Mellinger BC. Varicocele-related infertility is not associated with increased sperm-bound antibody. *J Urol* 1993;150:871-3.
115. Jarow JP, Kirkland JA Jr, Assimios DG. Association of antisperm antibodies with chronic nonbacterial prostatitis. *Urology* 1990;36:154-6.
116. Witkin SS, Zelikovsky GJ. Immunosuppression and sperm antibody formation in men with prostatiti. *Clin Lab Immunol* 1986;21:7-10.
117. Shi J, Yang Z, Wang M, Cheng G, Li D, Wang Y et al. Screening of an antigen target for immunocontraceptives from cross-reactive antigens between human sperm and *Ureaplasma urealyticum*. *Infect Immun* 2007;75:2004-11.
118. Kapral W, Kollaritsch H, Stemberger H. Zur frage eines Zusammenhanges zwischen leistenbruch und agglutinierenden spermaantikorpem. *Zent bl Chir* 1990;115:369-77.

119. Stula I, Družijanić N, Sršen D, Capkun V, Perko Z, Sapunar A et al. Influence of inguinal hernia mesh repair on testicular flow and sperm autoimmunity. *Hernia* 2012;16:417-24.
120. Gubin DA, Dmochowski R, Kutteh WH. Multivariant analysis of men from infertile couples with and without antisperm antibodies. *Am J Reprod Immunol* 1998;39:157-60.
121. Lee R, Goldstein M, Ullery BW, Ehrlich J, Soares M, Razzano RA et al. Value of serum antisperm antibodies in diagnosing obstructive azoospermia. *J Urol* 2009;181:264-9.
122. Jee WH, Choe BY, Byun JY, Shinn KS, Hwang TK. Resistive index of the intrascrotal artery in scrotal inflammatory disease. *Acta Radiol* 1997;38:1026-30.
123. Brown JM, Hammers LW, Barton JW, Holland CK, Scoutt LM, Pellerito JS et al. Quantitative Doppler assessment of acute scrotal inflammation. *Radiology* 1995;197:427-31.
124. Gamulin S, Marušić M i sur. *Patofiziologija* 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 1998, str.398.
125. Berne RM, Levy MN. *Fiziologija*, 3. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 1996:439.
126. Sanders LM, Haber S, Dembner A, Aquino A. Significance of reversal of diastolic flow in the acute scrotum. *J Ultrasound Med* 1994;13:137-9.
127. Rattansingh A, Adamson B, Cosgrove D. Bidirectional flow within the intratesticular arteries caused by microvenous thrombosis secondary to testicular torsion. *J Ultrasound Med* 2009; 28:817-21.
128. Bittner R, Arregui ME, Bisgaard T, Dudai M, Ferzli GS, Fitzgibbons RJ et al. Guidelines for laparoscopic (TAPP) and endoscopic (TEP) treatment of inguinal hernia [International Endohernia Society (IEHS)]. *Surg Endosc* 2011;25:2773-843.
129. Calcagno C, Gastaldi F. Segmental testicular infarction following herniorrhaphy and varicocelectomy. *Urol Int* 2007;79:273-5.

130. The ESHRE Capri Workshop Group. Male infertility update. *Hum Reprod* 1998;13:2025-32.
131. Helmerhorst FM, Finken MJ, Erwich JJ. Antisperm antibodies: detection assays for antisperm antibodies: what do they test? *Hum Reprod* 1999;14:1669-71.
132. Cimino C, Barba G, Guastella G, Gullo D, Perino A, Cittadini E. An ELISA for antisperm antibody detection in serum: comparison with TAT and SIT in serum, with MAR-test, immunobead-test and TAT in semen and with micro-SIT in cervical mucus. *Acta Eur Fertil* 1987;18:11-9.
133. Alexander NJ, Bearwood D. An immunosorption assay for antibodies to spermatozoa: comparison with agglutination and immobilization tests. *Fertil Steril* 1984;41:270-6.
134. Saji F, Ohashi K, Kato M, Negoro T, Tanizawa O. Clinical evaluation of the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit for antisperm antibodies. *Fertil Steril* 1988;50:644-7.
135. Shahani SK, Hattikudur NS. Immunological consequences of vasectomy. *Arch Androl* 1981;7:193-9.
136. Flickinger CJ, Howards SS, Bush LA, Baker LA, Herr JC. Temporal recognition of sperm autoantigens by IgM and IgG autoantibodies after vasectomy and vasovasostomy. *J Reprod Immunol* 1994;27:135-50.
137. Tung KS, Cooke WD Jr, McCarty TA, Robitaille P. Human sperm antigens and antisperm antibodies. II. Age-related incidence of antisperm antibodies. *Clin Exp Immunol* 1976;25:73-9.
138. Witkin SS. Mechanisms of active suppression of the immune response to spermatozoa. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1988;17:61-4.

11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 23.11. 1967. u Trogiru. Osnovnu i srednju školu završila sam u Splitu. Diplomirala sam 31.05. 1995. na Medicinskom fakultetu u Splitu s prosječnom ocjenom 4,7.

Pripravnički staž obavila sam u Kliničkom bolničkom centru u Splitu. Poslije položenoga stručnog ispita radila sam u ambulanta Doma zdravlja u Splitu te kao znanstveni novak u Jedinici za znanstveni rad KBC Split. Poslijediplomski znanstveni doktorski studij Klinička medicina na Medicinskom fakultetu u Splitu završila sam 2002.

Od 2001 zaposlena sam u Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju KBC Split. Specijalistički ispit iz radiologije položila sam 31.05.2005.

Kao radiolog prvenstveno se bavim dijagnostičkim i intervencijskim metodama krvožilnog sustava među kojim važno mjesto ima i vaskularni ultrazvuk. Koautor sam četiri znanstvena članka, a sudjelovala sam i u više radioloških kongresa kao predavač. Istraživanje utjecaja operacije preponske kile uz upotrebu mrežice na protok testisa i imunološku senzibilizaciju prezentirala sam na dva kongresa (10. hrvatski kongres endoskopske kirurgije, Split i 4. kongres radiologa Bosne i Hercegovine) te objavila u časopisu Hernia.

OBJAVLJENI RADOVI

1. Stula I, Družijanić N, Sršen D, Capkun V, Perko Z, Sapunar A, Kraljević D, Bošnjak N, Pogorelić Z. Influence of inguinal hernia mesh repair on testicular flow and sperm autoimmunity. *Hernia* 2012;16:417-24.
2. Novak N, Novak Ribičić K, Perić I, Batinić T, Ribičić I, Štula I. Impact of late hospital admission on the prognosis of patients with acute myocardial infarction. *Coll Antropol* 2012;36:813-9.
3. Novak K, Aljinović J, Kostić S, Čapkun V, Novak Ribičić K, Batinić T, Štula I, Puljak L. Pain to hospital times after myocardial infarction in patients from dalmatian mainland and islands, southern Croatia. *Croat Med J* 2010;51:423–31.

4. Polić S, Perković D, Stula I, Punda A, Lukin A, Rumboldt Z. Early cardiac rupture following streptokinase in patients with acute myocardial infarction: retrospective cohort study. *Croat Med J* 2000;41:303-5.

AKTIVNI SUDIONIK KONGRESA

4th Congress of Radiology of Bosnia and Herzegovina with international participation, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina; 30.09.-02.10.2011. / oralna prezentacija

10th Croatian Congress of Endoscopic Surgery with international participation, Split, Croatia; 17.-20.11.2010. / oralna prezentacija

Hrvatski skup o kiruškom i intervencijsko-radiološkom liječenju vaskularnih bolesti, Supetar, Hrvatska; 29.-31.05.2008./ oralna prezentacija

4th Meeting of Croatian Society of Radiology with international participation, Zagreb, Croatia; 11.-14.10-2006. / oralna prezentacija

3rd Meeting of Croatian Society of Radiology with international participation, Split, Croatia; 05.-08.06.2002. / oralna prezentacija

7th Croatian-Slovenian-Hungarian Radiological Symposium, Maribor, Slovenia; 14.-16.10.2005. / oralna prezentacija

Annual Meeting and Postgraduate Course of the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE), Barcelona, Spain; 25.-29.09.2004. / poster

4th Meeting of Croatian Interventional Radiologist with international participants, Supetar; Croatia; 05.-07.07.2003. / oralna prezentacija

2nd Congress of Radiology of Bosnia and Herzegovina with international participation, Tuzla, Bosnia and Herzegovina; 25.-27.10.2002. / oralna prezentacija

3rd Croatian-Slovenian-Hungarian Radiological Symposium, Pech, Hungary; 13.-14.09.2001./ oralna prezentacija

3rd Meeting of Croatian Interventional Radiologist with international participants, Supetar; Croatia; 01.-02.-06.2001. / oralna prezentacija