

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Α΄ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ & ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
Γ.Ν.Α. «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ»

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Α.ΡΟΔΟΛΑΚΗΣ
ΜΟΝΑΔΑ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗ-ΑΝΑΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Διπλωματική εργασία

<<Ο ανδρικός παράγοντας στην υπογονιμότητα>>

ΣΤΑΜΑΤΟΠΟΥΛΟΣ Ν. ΓΕΩΡΓΙΟΣ, ΜΑΙΕΥΤΗΡΑΣ-ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΟΣ
Α.Μ:20190498

ΑΘΗΝΑ, ΙΟΥΛΙΟΣ 2021

Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών «Αναπαραγωγική – Αναγεννητική Ιατρική»

Διπλωματική εργασία

<<Ο ανδρικός παράγοντας στην υπογονιμότητα>>

ΣΤΑΜΑΤΟΠΟΥΛΟΣ Ν. ΓΕΩΡΓΙΟΣ, ΜΑΙΕΥΤΗΡΑΣ-ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΟΣ

A.M:20190498

Επιβλέπων Καθηγητής

- Δρακάκης Πέτρος, Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

- Δρακάκης Πέτρος, Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α
- Μαυρογιάννη Δέσποινα, Δρ. Μοριακής Βιολογίας, Ε.ΔΙ.Π Ιατρικής Σχολής, Ε.Κ.Π.Α
- Σταύρος Σοφοκλής, Ακαδημαϊκός Υπότροφος, Ιατρική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α

ΑΘΗΝΑ, ΙΟΥΛΙΟΣ 2021

ΣΤΗΝ ΣΥΖΥΓΟ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΜΟΥ

ΟΥΡΑΝΙΑ,ΝΙΚΟΛΑΟ,ΙΩΑΝΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	6
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	8
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	16
ABSTRACT	18
Εισαγωγή	20
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	22
Ιστορική Αναδρομή	22
Γεννητικό Σύστημα Άρρενος	23
Εμβρυολογία	26
Ο κύκλος της ζωής	29
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	36
Γονιμοποίηση	36
Στύση	39
Εκσπερμάτωση	41
Τεστοστερόνη	42
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3	46
Έλεγχος του σπέρματος	46
Σπερμοδιάγραμμα	47
Λοιπές εργαστηριακές εξετάσεις	51
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4	57
Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή	57
Οι μέθοδοι της ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής	58
Τεχνητή σπερματέγχυση (artificial insemination)	58
Εξωσωματική γονιμοποίηση (In Vitro Fertilization)	59
Έκπλυση (Lavage)	62
Μικρογονιμοποίηση ICSI	63
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5	67
Ανδρική υπογονιμότητα	67
Κατηγορίες Ανδρικής Υπογονιμότητας	69
Ιδιοπαθής υπογονιμότητα	74
Ηλικία ως παράγοντας υπογονιμότητας	74
Αξιολόγηση – Διερεύνηση	76
Κατευθυντήριες οδηγίες για την αντρική υπογονιμότητα	97
Θεραπεία	103
Χειρουργική αντιμετώπιση	104

Κρυοσυντήρηση σπέρματος	106
Ορμονική θεραπεία στην ανδρική υπογονιμότητα.....	107
Η εξωσωματική γονιμοποίηση στην ανδρική υπογονιμότητα.....	115
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	119
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	122

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ θερμά την τριμελή επιτροπή, τον καθηγητή ΕΚΠΑ κο Πέτρο Δρακάκη ο οποίος είναι και ο επιβλέπων της παρούσας εργασίας, την κα Μαυρογιάννη Δέσποινα, Βιολόγο, καθώς και τον κο Σταύρο Σοφοκλή, Πανεπιστημιακό Υπότροφο ΕΚΠΑ. για την ευκαιρία που μου έδωσαν να παρακολουθήσω το Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα και να εκπονήσω αυτή την ενδιαφέρουσα διπλωματική εργασία.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαιτέρως τον υπεύθύνό μου Καθηγητή Δρακάκη Πέτρο για την εμπιστοσύνη του, την καθοδήγησή του και την αμέριστη βοήθειά του στη συγγραφή και διόρθωση της παρούσας πτυχιακής εργασίας.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΠΩΝΥΜΟ: ΣΤΑΜΑΤΟΠΟΥΛΟΣ

ΟΝΟΜΑ: ΓΕΩΡΓΙΟΣ

ΤΟΠΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ: ΑΘΗΝΑ

ΟΙΚΟΓ.ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ: ΕΓΓΑΜΟΣ

ΕΘΝΙΚΟΤΗΤΑ: ΕΛΛΗΝΙΚΗ

ΑΘΗΝΑ,104 43

E-mail: g.stamatop@yahoo.gr

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ/ΣΠΟΥΔΕΣ/ΠΡΟΣΟΝΤΑ

1988 52ο ΛΥΚΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ ~ ΒΑΘΜΟΣ ΑΠΟΛΥΤΗΡΙΟΥ 19.3

1989-1995 ΠΤΥΧΙΟΥΧΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ «ΕΘΝΙΚΟΥ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ»;

2008 ΑΠΟΝΟΜΗ ΤΙΤΛΟΥ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ-ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ

19/12/2004 ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΤΙΚΟ A.L.S.O.(Advanced Life Support in Obstetrics) ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΠΙΤΥΧΕΙΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΥΠΟ ΤΗΝ ΑΙΓΙΔΑ ΤΗΣ ΑΜΕΡΙΚΑΝΙΚΗΣ ΑΚΑΔΗΜΙΑΣ ΓΕΝΙΚΩΝ ΙΑΤΡΩΝ.

5-7/11/2009 ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗ ΣΤΗΝ ΚΟΛΠΟΣΚΟΠΗΣΗ. ΜΕΛΟΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΙΑΣ ΜΑΙΕΥΤΗΡΩΝ-ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΩΝ ΚΑΙ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΙΑΣ ΚΟΛΠΟΣΚΟΠΗΣΗΣ ΚΑΙ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΤΡΑΧΗΛΟΥ

9-12-2011: ΑΔΕΙΑ ΕΚΤΕΛΕΣΗΣ ΥΠΕΡΗΧΩΝ ΑΠΟ ΤΟ ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ (ΑΡ.ΠΡΩΤ. Υ7α/Γ.Π. 114197)

ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2014:ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ ΣΤΗΝ ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΑΙ ΟΥΡΟΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ (20/11/2013-13/04/2014).

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ/ΠΡΟΥΠΗΡΕΣΙΑ

Σεπτέμβριος 1995- Οκτώβριος 1996: Αγροτικός Ιατρός-ΠΙ Δάρα Κέντρο Υγείας Δημητσάνας Ν.Αρκαδίας-Παναρκαδικό Γ.Ν.

Νοέμβριος 1996-Μάρτιος 1997: Ειδικευόμενος Χειρουργός, στο Τμήμα Γενικής Χειρουργικής, της Β΄Χειρουργικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Αρεταίειον Νοσοκομείο.

Μάρτιος 1997-Φεβρουάριος 1998: Γενικός Ιατρός,στο 79 Ο Κέντρο Υγιεινομικού Σ.Τ.Ε.Π,Σάμος. (Στρατιωτική Υπηρεσία)

Φεβρουάριος 1998-Σεπτέμβριος 1998: Ειδικευόμενος Χειρουργός, στο Τμήμα Γενικής Χειρουργικής, της Α΄ Χειρουργικής Κλινικής του «401» Γενικού Στρατιωτικού Νοσοκομείου Αθηνών.

Σεπτέμβριος 1998-Ιούλιος 1999: Ειδικευόμενος Χειρουργός, στο Τμήμα Γενικής Χειρουργικής, της Α΄ Χειρουργικής Κλινικής, του Π.Γ.Ν. Πατησίων, Αθήνα.

Σεπτέμβριος 1999-Δεκέμβριος 2003: Παρατηρητής-Βοηθός γυναικολογικών και χειρουργικών επεμβάσεων. Ιδιωτική Γενική, Μαιευτική-Γυναικολογική-Χειρουργική και Παιδιατρική Κλινική ΜΗΤΕΡΑ

Ιούνιος 2001-Ιούλιος 2003: Επιστημονικός υπεύθυνος ιατρός στα Κέντρα Αδυνατίσματος Beauty and Diet

Ιανουάριος 2004-Ιανουάριος 2008: Ειδικευόμενος Ιατρός, στο Τμήμα Μαιευτικής και Γυναικολογίας, της Α΄ Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ

ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2009 : ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗ ΚΟΛΠΟΣΚΟΠΗΣΗΣ ΑΠΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ ΚΑΙ EUROPEAN FEDERATION FOR COLPOSCOPY AND PATHOLOGY OF LOWER GENITAL TRACT.

ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2011: 18/04/2011-17/10/2011: ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ-ΔΙΑΓΝΩΣΗ - ΕΚΤΕΛΕΣΗ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΩΝ-ΜΑΙΕΥΤΙΚΩΝ ΥΠΕΡΗΧΩΝ ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ ΕΜΒΡΥΟΜΗΤΡΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΤΗΣ Γ΄ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΑΤΤΙΚΩΝ

ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2011: ΑΔΕΙΑ ΕΚΤΕΛΕΣΗΣ ΥΠΕΡΗΧΩΝ ΤΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ ΤΗΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ ΑΠΟ ΤΟ ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ.

ΜΑΙΟΣ 2008-ΣΗΜΕΡΑ: ΙΔΙΩΤΙΚΟ ΙΑΤΡΕΙΟ ΚΑΙ ΕΜΜΙΣΘΟΣ ΒΟΗΘΟΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΩΝ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΗΤΕΡΑ.

ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ 2009-2011: ΘΕΡΑΠΕΥΤΗΣ ΙΑΤΡΟΣ ΤΩΝ ΑΣΦΑΛΙΣΜΕΝΩΝ ΤΟΥ Ο.Α.Ε.Ε. –ΟΠΑΔ ΚΑΙ ΤΩΝ ΑΣΦΑΛΙΣΜΕΝΩΝ ΤΟΥ ΙΚΑ.

ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ 2012-ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2019: ΣΥΜΒΕΒΛΗΜΕΝΟΣ ΙΑΤΡΟΣ ΕΟΠΥΥ.

ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2019-ΣΗΜΕΡΑ: ΕΠΙΜΕΛΗΤΗΣ Β Γ.Ν. ΣΥΡΟΥ.

ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΤΜΗΜΑΤΩΝ-ΕΞΩΤΕΡΙΚΩΝ ΙΑΤΡΕΙΩΝ

Μάρτιος 2004-Μάιος 2004: Καθημερινή παρακολούθηση εγκυμοσύνης και κλινική εξέταση, διάγνωση και θεραπεία ασθενών των τακτικών και επειγόντων περιστατικών των Εξωτερικών Μαιευτικών Ιατρείων του Ν.ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ

Σεπτέμβριος 2005-Νοέμβριος 2006: Εβδομαδιαία διεκπαιρέωση περιστατικών, Λήψη test-ρρ, γυναικολογική εξέταση, διάγνωση και θεραπεία ασθενών των τακτικών και επειγόντων περιστατικών των Εξωτερικών Γυναικολογικών Ιατρείων του Ν.ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ

Σεπτέμβριος 2007-Ιανουάριος 2008: Καθημερινή παρακολούθηση και διεκπαιρέωση Περιστατικών του Τμήματος Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής του Ν.ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ

Νοέμβριος 2007: Παρακολούθηση, κλινική εξέταση, διάγνωση και θεραπεία ασθενών του Τμήματος Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας του Ν.ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ

Απρίλιος 2007: Παρακολούθηση, κλινική εξέταση, διάγνωση και θεραπεία ασθενών του Τμήματος Κλιμακτηρίου-Εμμηνόπαυσης του Ν.ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ

Μάιος 2007: Παρακολούθηση, κλινική εξέταση, διάγνωση και θεραπεία ασθενών του Τμήματος Παιδική-Εφηβική Γυναικολογία του Ν.ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ

Σεπτέμβριος 2005-Δεκέμβριος 2005: Παρακολούθηση, εξέταση και θεραπεία ασθενών στα Τακτικά Εξωτερικά Ιατρεία Μαστού

Μάιος 2008-Σήμερα: Παρακολούθηση, εξέταση και θεραπεία ασθενών στα εξωτερικά Ιατρεία του Μαιευτηρίου Μητέρα.

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ

ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2007 (Σε εξέλιξη): Συλλογή αρχέγονων πολυδύναμων κυττάρων από τον ομφάλιο λώρο νεογνών (stem cells), υπό την επίβλεψη του Λέκτορα του Πανεπιστημίου Αθηνών Κ.Στεφανίδη. Σκοπός της έρευνας αποτελεί η δυνατότητα δημιουργίας ιστών και οργάνων του ανθρωπίνου σώματος μετά από καλλιέργεια και επεξεργασία των stem cells. Μελλοντικό θέμα για Διδακτορική Διατριβή.

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΞΕΝΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

Management of pregnancy in adolescence complicated by acute lymphoblastic Leukaemia. N. Papantoniou, I. Katsoulis, G. Stamatopoulos, C. Matsouka, I. Papageorgiou, S. Mesogitis and A. Antsaklis Fetal Diagnostic Therapy (Accepted 2006)

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

Maternal serum activin a as a biological marker of second trimester preeclampsia. I. Katsoulis, I. Papageorgiou, N. Papantoniou, G. Stamatopoulos, K. Kalmantis, A. Antsaklis. (2005)

2nd Congress of the Mediterranean Association for Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. Rhodes Island-Greece, June 16-18, 2005. Final Program & Book Of Abstracts (Poster Abstracts), p.30

Common Acute Lymphoblastic Leukaemia complicating pregnancy. Clinical Course, Management and Prognosis for the Mother and the fetus Case report. N. Papantoniou, I. Katsoulis, G. Stamatopoulos, C. Matsouka, I. Papageorgiou, S. Mesogitis and A. Antsaklis Announced as a poster at the XIX European Congress of Perinatal Medicine, 14-16 October, 2004, Athens, Greece

Advantages of Harmonic Scalpel (Ultracision) in Laparoscopic Surgery G.Stamatopoulos et al.
Announced as a poster at the International at Hepatopancreatobiliary
Assosiation(IHPBA),24-27 May 1999 Budapest,Hungary.

Re-operation in abdominal wall with pre-existing Marlex mesh. G.Stamatopoulos et al.
Announced as a poster at a Hernia of Abdominal wall, 19th June 1999,Athens.

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

Γ. Σταματόπουλος, Σ. Αθανασίου, Ν. Γεωργούλιας, Ν. Κυρίτσης, Σ.Ταραντούδα , Κ.Σίσκος, Ι. Παπαγεωργίου, Α.Αντσακλής. Διακολπική χρήση πλέγματος διά του θυροειδούς τρήματος και δια του ισχιοιερού συνδέσμου για την αποκατάσταση της κυστεοορθοκήλης και δουλγασσειοκήλης (PROLIFT) 10ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιευτικής & Γυναικολογίας Πάτρα, 25-28 Μαΐου 2006.

Γ. Σταματόπουλος, Σ. Αθανασίου, Κ. Στεφανίδης, Δ. Λουτράδης, Π. Μπερέτσος, Σ. Κουσαλάκος, Σ. Μεσογίτης , Α. Αντσακλής. Ανίχνευση του υποδοχέα της ωκυτοκίνης και του TRA-1-81 σε κύτταρα που προέρχονται από καλλιέργεια κυττάρων του αμνιακού υγρού. 10ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιευτικής & Γυναικολογίας Πάτρα, 25-28 Μαΐου 2006.

ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΔΙΔΑΣΚΛΙΑΣ

Δεκέμβριος 2004: Διάλεξη στο Αμφιθέατρο του Ν.ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ με θέμα: Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία και εγκυμοσύνη

Φεβρουάριος 2005: Διάλεξη στο Αμφιθέατρο του Ν.ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ με θέμα: Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών

Μάιος 2006: Διαλέξεις στο 10^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιευτικής & Γυναικολογίας στην Πάτρα με θέματα: Διακολπική χρήση πλέγματος PROLIFT δια του θυροειδούς τρήματος και του ισχιοιερού συνδέσμου για την αποκατάσταση κυστεοορθοκήλης και δουλγασσειοκήλης. Ανίχνευση του υποδοχέα της ωκυτοκίνης και του TRA-1-81 σε κύτταρα που προέρχονται από καλλιέργεια κυττάρων του Α.Υ.

Δεκέμβριος 2006: Διάλεξη στο Αμφιθέατρο του Ν.ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ με θέμα: Διάσπαση χειρουργικού τραύματος και εκσπλάγχνωση

Ιανουάριος 2007: Διάλεξη στο Αμφιθέατρο του Ν.ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ με θέμα: Ογκοι ωοθηκών οριακής κακοήθειας (Borderline)

Φεβρουάριος 2007: Παρουσίαση στο Αμφιθέατρο του Ν.ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ με θέμα: Επιπλοκές χειρουργικών επεμβάσεων έτους 2006

Ιανουάριος 2008: Διάλεξη στο Αμφιθέατρο του Ν.ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ με θέμα: Ενδομητρίωση: Διάγνωση και θεραπεία

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΕΙΣ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ-ΣΕΜΙΝΑΡΙΩΝ - ΗΜΕΡΙΔΩΝ

3/2/1996: 1^ο Ετήσιο Σεμινάριο Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης ΝΟΣ.ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ

24-27/5/1999: International Hepato-Pancreato-Biliary Assosiation(I.H.P.B.A),Budapest.

19/6/1999: Hernia of abdominal wall,Athens.

5-6/11/1999: Collegioun Internationale Chirurgiae Digestivae,Athens.

13-17/11/1998: XXI Πανελλήνιο Χειρουργικό Συνέδριο Αθήνα.

18-21/11/1998: 4TH International Congress 'The young woman at the Rise of the 21 ST Century:Gynecological Reproductive Issues in Health and Disease,Athens.

3/4/5/1999: ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΣΤΟΝ ΧΩΡΟ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ.

29-30/1/2000: 10ο Πανελλήνιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας, Αθήνα.

26-29/9/2002: 5 TH Athens Congress on Woman Health and Disease-Gynecologic and Reproductive Issues,Athens.

2-3/2/2002: 12^ο Πανελλήνιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας, Αθήνα.

22-23/9/2000: 2ο ΠανελλήνιοΜετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Γυναικολογικής Ενδοσκόπησης, Νοσοκ.ΜΗΤΕΡΑ.(Πρακτικό Σεμινάριο-Εξάσκηση)

27-28/1/2004: 1ο Σεμινάριο Ουρογυναικολογίας-Ακράτεια ούρων-Χαλάρωση πυελικού εδέφους,Νοσοκ.ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ.

29/3/2014: ΟΛΙΚΗ ΠΡΟΠΤΩΣΗ ΜΗΤΡΑΣ .ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΚΡΑΤΕΙΑΣ ΟΥΡΩΝ.

14-16/10/2004: XIX European Congress of Perinatal Medicine,Athens.

22/10/2005: 8Η Ετήσια Ημερίδα, Μετεκπαιδευτικό Μάθημα Καρκίνος του Μαστού

3-4-/12/2005: 2 ND Advanced Course of Ultrasound in Obstretrics and Gynecology Ian Donald,Kifisia,Athens.

25-28/5/2006: 10 Ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιευτικής και Γυναικολογίας,Πάτρα.

6-9/9/2006: 31 ST Annual Meeting of the Intrnational Urogynecological Assosiation,Athens.

2/12/2006: 8 Ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο, Καρκίνος Τραχήλου Μήτρας, Αθήνα.

9-10/02/2007:4ο ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΙΑΣΩ.

2-4/3/2007: 14^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής,Αθήνα.

9-10/03/2007:ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΟΥΡΟΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ ΙΑΣΩ.

08-09/06/2007:5ο ΕΥΡΩΠΑΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΚΟΛΠΟΣΚΟΠΗΣΗΣ ΚΑΙ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΤΡΑΧΗΛΟΥ.

14-16/6/2007: 3 ο Θεωρητικό και Πρακτικό Σεμινάριο Λαπαροσκόπησης στην Γυναικολογία, Πρακτική εξάσκηση σε χοίρους στο εργαστήριο της ELPEN.

8-9/12/2007: 3RD Advanced Course of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Ian Donald School, Athens.

14-15/12/2007: Πρακτικό-HANDS ON-και θεωρητικό σεμινάριο με θέμα: ΠΥΕΛΙΚΟ ΕΔΑΦΟΣ, ΠΕΡΙΝΕΟ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΛΟΧΕΙΑ

18-19/4/2008: 4ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης, Αθήνα

28-31/5/2009: 11ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιευτικής Γυναικολογίας, Αθήνα

5-7/11/2009: ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο Κολποσκόπησης με πρακτική άσκηση, Ιωάννινα

26-28/6/2010: 4ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο Κολποσκόπησης με πρακτική Άσκηση, Ιασώ, Αθήνα

15-16/06/2012: 10ο ΕΥΡΩΠΑΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΚΟΛΠΟΣΚΟΠΗΣΗΣ ΚΑΙ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΤΡΑΧΗΛΟΥ.

06-08/12/2013: 6ο ADVANCED COURSE OF U/S IN OBSTETRICWS AND GYNECOLOGY, IAN DONALD.

12-13/04/2014: ΠΡΑΚΤΙΚΗ ΑΣΚΗΣΗ ΣΤΟ ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΑΙ ΟΥΡΟΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ.

14/04/2014: ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΩΝ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ ΣΤΗΝ ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΑΙ ΟΥΡΟΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ ΑΠΟ 20/11/2013 ΕΩΣ 13/04/2014.

28-31/05/2015: 13ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ .

18-20/06/2015: 13ο ΕΥΡΩΠΑΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΚΟΛΠΟΣΚΟΠΗΣΗΣ ΚΑΙ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΤΡΑΧΗΛΟΥ.

16-18/06/2016 ΚΑΙ 2017: 14 ο ΚΑΙ 15 ο ΕΥΡΩΠΑΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΚΟΛΠΟΣΚΟΠΗΣΗΣ ΚΑΙ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ(ΙΑΣΩ) ΚΑΙ ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ(HILTON)

21-1/2004-20-01/2008: Δις εβδομαδιαίως ανελλιπής παρακολούθηση σεμιναρίων και Βιβλιογραφικής ενημέρωσης στα πλαίσια συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης στην Μαιευτική-Γυναικολογία του Ν.ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ.

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ

ΣΠΟΡ:(ποδόσφαιρο,basket,κολύμπι),μουσική.

ΓΛΩΣΣΕΣ-Η.Υ.

ΕΛΛΗΝΙΚΑ:(Μητρική)

ΑΓΓΛΙΚΑ:Αριστα(Δίπλωμα Lower)

ΓΕΡΜΑΝΙΚΑ-ΓΑΛΛΙΚΑ:Μέτρια

Η.Υ:Καλή γνώση χειρισμού και χρήσης βασικών προγραμμάτων.

ΠΡΟΣΘΕΤΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

19-12-2004: Πιστοποιητικό ALSO(Advanced Life Support in Obstetrics) μετά από επιτυχείς εξετάσεις υπό την αιγίδα της Αμερικάνικης Ακαδημίας Γενικών Ιατρών. Βαθμολογία 85%.

Αναλυτικότερα, ο αριθμός Καισαρικών Τομών,φυσιολογικών τοκετών, Χειρουργικών επεμβάσεων και όλων γενικότερα των δραστηριοτήτων μου σαν ειδικευόμενος στην Α΄ Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών, του Ν. ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ , περιγράφονται στο Βιβλίο παρακολούθησης Κλινικής; θεωρητικής Εκπαίδευσης ειδικευόμενων Ιατρών(Log Book), που υπογράφεται από τους υπεύθυνους Επιμελητές,Αν.Διευθυντές,Λέκτορες, Επ.Καθηγητές,Αν.Καθηγητές ,υπό την επίβλεψη και έγκριση του Διευθυντή της Κλινικής Καθηγητή Α.Αντσακλή.

Ως ιδιώτης ιατρός έχω εξετάσει δεκάδες ασθενείς,έχω εκτελέσει δεκάδες Υπερηχογραφήματα,κολποσκοπήσεις,μικροεπεμβάσεις,τοκετούς φυσιολογικούς Και Καισαρικές τομές,λαπαροσκοπήσεις,υστεροσκοπήσεις,γυναικολογικά χειρουργεία. Ενώ σαν βοηθός χειρουργείων του ΜΗΤΕΡΑ έχω επίσης βοηθήσει σε δεκάδες Παρόμοια χειρουργεία και επεμβάσεις.

Ως ιδιωτης ιατρός έχω πραγματοποιήσει 550 ιατρικές πράξεις

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή – Σκοπός: Περίπου το 15% των ζευγαριών δεν είναι σε θέση να συλλάβουν μετά από ένα χρόνο ελεύθερων σεξουαλικών επαφών. Ο ανδρικός παράγοντας είναι αποκλειστικά υπεύθυνος για το 20% των υπογόνιμων ζευγαριών και συνεισφέρει επίσης ένα ποσοστό 30-40% στις περιπτώσεις που συμμετέχει και ο γυναικείος παράγοντας. Μια κατάλληλη αξιολόγηση της ανδρικής υπογονιμότητας μπορεί να επιτρέψει στο ζευγάρι να κατανοήσει καλύτερα τη βάση της υπογονιμότητάς τους και να τους βοηθήσει να αναζητήσουν τη σωστή γενετική καθοδήγηση.

Υλικό – Μέθοδος: Το υλικό της εργασίας εκμαιεύτηκε από τη Διεθνή, την Ελληνική βιβλιογραφία και αρθρογραφία αλλά και από το Διαδίκτυο κάνοντας χρήση επίσημα αναγνωρισμένων πηγών.

Συμπεράσματα: Δεδομένου ότι κατά τη διάρκεια γονιμοποίησης ο αρσενικός γαμέτης συνεισφέρει το 50% του γενετικού υλικού, γίνεται κατανοητό ότι ο ανδρικός παράγων είναι σημαντικός τόσο στη φυσική και όσο και στην υποβοηθούμενη γονιμοποίηση. Η επίτευξη της εγκυμοσύνης με την χρήση των μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ποιότητα του σπέρματος. Έχουν αναπτυχθεί πολλές εργαστηριακές δοκιμές για την εξέταση των χαρακτηριστικών του σπέρματος σε μια προσπάθεια να εκτιμηθεί και ενδεχομένως να προβλεφθεί η γονιμότητα. Η συγκέντρωση, η κινητικότητα και η μορφολογία του σπέρματος αποτελούν τις κύριες παραμέτρους αξιολόγησης της ποιότητας του σπέρματος και το βασικό κριτήριο για την επιλογή της κατάλληλης μεθόδου υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Ο συνδυασμός της ραγδαίας ανάπτυξης των μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής αλλά και της κατανόησης των παραγόντων που επιδρούν στην γονιμότητα του αρσενικού γαμέτη, επέτρεψε στους υπογόνιμους άνδρες να αποκτήσουν βιολογικούς απογόνους.

Λέξεις - κλειδιά: Σπέρμα, υπογονιμότητα, υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, σύλληψη κ.ά.

ABSTRACT

Introduction - Purpose: About 15% of couples are not able to conceive after a year of free sex. The male factor is solely responsible for 20% of infertile couples and also contributes a percentage of 30-40% in cases where the female factor is involved. A proper assessment of male infertility can allow the couple to better understand the basis of their infertility and help them seek the right genetic guidance.

Material - Method: The material of the work was extracted from the International, Greek bibliography and articles as well as from the Internet using officially recognized sources.

Conclusions: Given that during fertilization the male gamete contributes 50% of the genetic material, it is understood that the male factor is important in both natural and assisted fertilization. Achieving pregnancy using assisted reproduction methods depends to a large extent on the quality of the sperm. Numerous laboratory tests have been developed to examine sperm characteristics in an attempt to assess and possibly predict fertility. Sperm concentration, motility and morphology are the main parameters for assessing sperm quality and the main criterion for selecting the appropriate method of assisted reproduction. The combination of rapid development of assisted reproduction methods and understanding of the factors in male gamete fertility, allowed infertile males to have biological offspring.

Keywords: Sperm, infertility, assisted reproduction, conception, etc.

Εισαγωγή

Περίπου το 15% των ζευγαριών δεν είναι σε θέση να συλλάβουν μετά από ένα χρόνο ελεύθερων σεξουαλικών επαφών. Ο ανδρικός παράγοντας είναι αποκλειστικά υπεύθυνος για το 20% των υπογόνιμων ζευγαριών και συνεισφέρει επίσης ένα ποσοστό 30-40% στις περιπτώσεις που συμμετέχει και ο γυναικείος παράγοντας. Εάν υπάρχει ανδρικός παράγοντας υπογονιμότητας, σχεδόν πάντα διαπιστώνεται παθολογική ανάλυση σπέρματος, παρόλο που και άλλοι λόγοι μπορούν να παίζουν ρόλο στην υπογονιμότητα ακόμη και όταν η ανάλυση του σπέρματος είναι φυσιολογική.

Η ανδρική στειρότητα μπορεί να οφείλεται σε διάφορες καταστάσεις. Μερικές από αυτές τις καταστάσεις είναι αναγνωρίσιμες και αναστρέψιμες, όπως η απόφραξη του σπερματικού πόρου και ο υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός. Άλλες καταστάσεις είναι αναγνωρίσιμες αλλά μη αναστρέψιμες, όπως είναι η αμφίπλευρη ατροφία των όρχεων μετά από ιογενή ορχίτιδα. Όταν η ταυτοποίηση της αιτιολογίας ενός παθολογικού σπερμοδιαγράμματος δεν είναι δυνατή, όπως συμβαίνει σε πολλούς ασθενείς, η κατάσταση ονομάζεται ιδιοπαθής.

Όταν ο λόγος της υπογονιμότητας δεν είναι σαφής, με φυσιολογικό σπερμοδιάγραμμα και με φυσιολογική επίσης τη γονιμότητα της συντρόφου, η υπογονιμότητα ορίζεται ως ανεξήγητη. Η αναγνώριση και θεραπεία των αναστρέψιμων καταστάσεων μπορεί να βελτιώσει τη γονιμότητα του άνδρα και να επιτρέψει την σύλληψη με φυσιολογικό τρόπο. Ακόμη και αζωοσπερμικοί ασθενείς μπορεί να έχουν ενεργό παραγωγή σπέρματος ή παραγωγή σπέρματος με πρόκληση μετά από θεραπεία. Ακόμη, η αναγνώριση των καταστάσεων για τις οποίες δεν υπάρχει καμία θεραπεία, μπορεί να γλυτώσει το ζευγάρι από την αγωνία της προσπάθειας αναποτελεσματικών θεραπειών.

Η ανίχνευση ορισμένων γενετικών αιτιών ανδρικής υπογονιμότητας, επιτρέπει στα ζευγάρια να ενημερώνονται για τις πιθανότητες μεταβίβασης γενετικών ανωμαλιών που μπορεί να επηρεάσουν την υγεία των απογόνων τους. Έτσι, μια κατάλληλη αξιολόγηση της ανδρικής υπογονιμότητας μπορεί να επιτρέψει στο ζευγάρι να κατανοήσει καλύτερα τη βάση της υπογονιμότητας τους και να τους βοηθήσει να αναζητήσουν τη σωστή γενετική καθοδήγηση.

Εάν δεν είναι διαθέσιμες συγκεκριμένες διορθωτικές θεραπείες, μπορεί να είναι δυνατή η χρησιμοποίηση τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, όπως η ανάκτηση

σπερματοζωαρίων από τους όρχεις ή την επιδιδυμίδα και η ενδοωαριακή έγχυση του σπερματοζωαρίου (ICSI).

Τέλος, η ανδρική υπογονιμότητα μπορεί περιστασιακά να είναι εκδήλωση της παρουσίας μιας κατάστασης απειλητική για τη ζωή όπως ο καρκίνος των όρχεων ή οι όγκοι της υπόφυσης.

Η παρούσα μεταπτυχιακή εργασία προσπαθεί να συνοψίσει ολόκληρο το φάσμα της συμμετοχής του αντρικού παράγοντα στην υπογονιμότητα. Το πρώτο κεφάλαιο αναφέρεται σε μία σύντομη ιστορική αναδρομή του ανδρικού ρόλου στα υπογόνιμα ζευγάρια και παρουσιάζει βασικά στοιχεία ανατομίας, εμβρυολογίας και φυσιολογίας του ανδρικού γεννητικού συστήματος. Στο δεύτερο κεφάλαιο περιγράφεται η διαδικασία της γονιμοποίησης από την στιγμή της σεξουαλικής επαφής του ζευγαριού μέχρι τη δημιουργία του ζυγωτού, τονίζοντας τη θέση του άνδρα στη διαδικασία.

Στο τρίτο κεφάλαιο περιγράφεται λεπτομερώς η εργαστηριακή διερεύνηση του σπέρματος, η συλλογή και επεξεργασία του για το σπερμοδιάγραμμα καθώς και όλες οι λοιπές εργαστηριακές και απεικονιστικές εξετάσεις που χρησιμοποιούνται στην καθημερινή πρακτική στον έλεγχο του υπογόνιμου άνδρα.

Στο τέτατο κεφάλαιο γίνεται αναφορά στις μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής από την πιο απλή σπερματέγχυση μέχρι και τις τελευταίες τεχνολογίας τεχνικές που σκοπό έχουν την επίτευξη εγκυμοσύνης όταν το σπέρμα αδυνατεί να συνδράμει λειτουργικά.

Τέλος, το πέμπτο και τελευταίο κεφάλαιο, αλλά καθόλα σημαντικό, αναφέρεται λεπτομερώς στα αίτια της ανδρικής υπογονιμότητας, στην κλινική προσέγγιση του υπογόνιμου άνδρα, στις πιο πρόσφατες (2016) κατευθυντήριες οδηγίες καθώς και στις πιθανές θεραπευτικές προσεγγίσεις.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Ιστορική Αναδρομή

Ο Αριστοτέλης έγραψε τα πρώτα συγγράμματα στην εμβρυολογία. Θεμελίωσε τη θεωρία του προσχηματισμένου ενώ θεωρούσε ότι το έμβρυο προέρχεται από το αίμα της εμμήνου ρύσεως της μητέρας του [1]. Οι θεωρίες του Αριστοτέλη επικρατούσαν μέχρι και το Μεσαίωνα. Ο Redi το 1668 ανέτρεψε αυτή την αντίληψη, ενώ ο De Graaf το 1672, πρώτος περιέγραψε το ωοθυλάκιο. Οι Haam και Leewenhook, το 1677, παρατήρησαν ανθρώπινα σπερματοζωάρια με τη βοήθεια μικροσκοπίου.

Μετά έναν αιώνα περίπου, ο Wolf παρατήρησε έμβρυα κότας όπως σχηματίζονται και ανέτρεψε οριστικά τη θεωρία του προσχηματισμένου εμβρύου. Πρότεινε τη θεωρία της επιγένεσης, δηλαδή ότι η ανάπτυξη του εμβρύου πραγματοποιείται με προοδευτική αύξηση και διαφοροποίηση. Ο Pasteur το 1864 απέδειξε ότι ακόμη και οι μικρότεροι οργανισμοί όπως τα βακτήρια αναπαράγονται μόνα τους με κυτταρική διαίρεση και ανέτρεψε οριστικά την θεωρία της αυτόματης γένεσης.

Μετά από λίγα χρόνια, ο Dreish, το 1900 απέδειξε ότι η ζωή προέρχεται από απλά κύτταρα που είναι θυγατρικά γονιμοποιημένων ωαρίων.

Από τις αρχές του αιώνα μας, η εξέλιξη των επιστημών που σχετίζονται με την αναπαραγωγή ήταν ραγδαία. Ωστόσο, η περισσότερη γνώση έχει συσσωρευτεί τα τελευταία 30 χρόνια [2]. Ειδικά τα τελευταία 20 χρόνια έχουν πραγματοποιηθεί σημαντικές αλλαγές στη βασική θεώρηση που έχουμε για την φυσιολογία αναπαραγωγή. Στο γεγονός αυτό έχουν συμβάλει νέες τεχνικές και νέος ερευνητικός εξοπλισμός όπως η χρήση των βιοχημικών και ραδιοανοσολογικών μεθόδων (RIA) της κρυοβιολογίας, των κυτταροκαλλιιεργειών, της ανοσολογίας και του ηλεκτρονικού μικροσκοπίου σάρωσης.

βρίσκονται οι εκφορητικοί πόροι που συνδέουν τον όρχι με την επιδιδυμίδα. Λεπτά διαφράγματα συνδετικού ιστού χωρίζουν τον όρχι σε 250 λόβια. Κάθε λόβιο περιέχει 1 - 3 σπερματικά σωληνάρια που ενώνονται μεταξύ τους και σχηματίζουν ένα ευθύ σωληνάριο. Όλα τα ευθέα σωληνάρια ενώνονται σε ένα κέντρο και από εκεί συνδέονται με την επιδιδυμίδα. Η έκκριση των όρχεων είναι το σπέρμα.

Τα κύτταρα Leydig του όρχεως ή διάμεσα κύτταρα αυξάνονται πολύ σε αριθμό κατά την εφηβεία και παράγουν ανδρογόνα (τεστοστερόνη) η οποία είναι υπεύθυνη για τα δευτερογενή χαρακτηριστικά του φύλου. Είναι υπεύθυνα για τα φαινόμενα ήβης στα άρρενα άτομα. Εκτός από τους ορμονικούς μια σειρά από άλλους παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν τη λειτουργία των όρχεων π. χ. η κακή διατροφή, ο αλκοολισμός, η επίδραση ορισμένων φαρμάκων κ.ά

2. Επιδιδυμίδα

Περιβάλλει το μισό του όρχι και παρουσιάζει την κεφαλή προς τα πάνω και την ουρά προς τα κάτω [4]. Στην επιδιδυμίδα τα σωληνάρια του όρχι ενώνονται σε ένα ενιαίο σωλήνα ο οποίος ονομάζεται πόρος της επιδιδυμίδας και εισέρχεται στον βουβωνικό σωλήνα. Στην πύελο συνεχίζει πίσω από την ουροδόχο κύστη και καταλήγει στην προστατική μοίρα της ουρήθρας ως εκσπερματιστικός πόρος.

3. Σπερματικά Σωληνάρια

Κάθε όρχις αποτελείται από πολυάριθμα σπερματικά σωληνάρια που παράγουν τα σπερματοζωάρια. Διαμέσου των σωληναρίων τα σπερματοζωάρια πηγαίνουν στην επιδιδυμίδα και από εκεί στον σπερματοδόχο πόρο.

4. Σπερματοδόχος Πόρος-Σπερματοδόχοι Κύστεις

Αθροίζουν το σπέρμα και με τους εκσπερματικούς πόρους φέρνουν το σπέρμα στην ουρήθρα. Βρίσκονται έξω από το σπερματικό πόρο πάνω από τον προστάτη. Έχουν σχήμα αχλαδιού με μήκος 4-5 cm και πλάτος 1,5-2 cm. Παράγουν ένα αλκαλικό κολλώδες υγρό που μαζί με το προστατικό έκκριμα αποτελούν το υγρό στοιχείο του σπέρματος και παρέχει στα σπερματοζωάρια κατάλληλο μεταβολικό υπόστρωμα. Είναι πλούσιο σε φρουκτόζη από την οποία τα σπερματοζωάρια αποκτούν ενέργεια.

5. Προστάτης

Είναι όργανο μόνο για τον άνδρα, έχει το μέγεθος ενός κάστανου και βρίσκεται κάτω από την ουροδόχο κύστη και γύρω από την ουρήθρα. Τον προστάτη τον διαπερνάει η ουρήθρα. Περικλείει τους εκσπερματικούς πόρους. Έχει πολλούς αδένες που εκκρίνουν την σπερμίνη για να διεγείρει την κίνηση των σπερματοζωαρίων.

6. Κωπήρειοι Αδένες

Είναι δύο μικροί αδένες σε σχήμα μπιζελιού και βρίσκονται κάτω από τον προστάτη, και πάνω από τον βολβό του πέους. Εκβάλλουν στην σθηραγγώδη μοίρα της ουρήθρας. Το έκκριμά τους χύνεται προ της εκσπερμάτισης στην ουρήθρα για να μεταβάλλει το περιβάλλον της ουρήθρας από όξινο σε αλκαλικό, και για την ολισθηρότητα των σπερματοζωαρίων.

7. Οι ουρηθραίοι αδένες (αδένες του Littre)

Βρίσκονται κατά μήκος της ουρήθρας κάτω από το επιθήλιο. Διακρίνονται σε ενδοεπιθηλιακούς και κυψελοειδείς και εκβάλλουν στον πυθμένα των ουρηθραίων κόλπων. Παράγουν ένα υγρό πλούσιο σε βλεννοπρωτεΐνες που λιπαίνει τη βάλανο, αφού εκχυθεί στην ουρήθρα λίγο πριν από την εκσπερμάτιση.

8. Πέος

Το πέος είναι ένα αγγειοβριθές όργανο μήκους 10-15 εκ. Αποτελείται από τρία μέρη

- Βάλανο, στην κορυφή της εκβάλλει η ουρήθρα
- Σώμα, αποτελείται από τρία κυλινδρικά μορφώματα στυτικού ιστού, που συνδέονται χαλαρά μεταξύ τους και καλύπτονται από λεπτό δέρμα και λέγονται σθηραγγώδη σώματα του πέους. Τα δύο στην επάνω επιφάνεια του οργάνου και το τρίτο περιβάλλει την ουρήθρα
- Ρίζα, συνδέεται με το ηβικό οστόν με την βοήθεια δύο συνδέσμων.

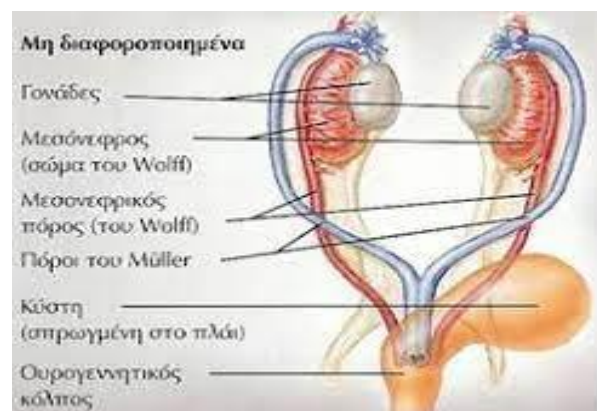
Το δέρμα που καλύπτει το πέος ονομάζεται πόσθη, και το τμήμα που καλύπτει την βάλανο λέγεται ακροπόσθια.

Το πέος εξυπηρετεί τη λειτουργία της συνουσίας που περιλαμβάνει τη στύση την είσοδο του πέους στον κόλπο και την εκσπερμάτωση που ακολουθεί [5]. Η διέγερση των υποδοχέων επαφής, που βρίσκονται στο πέος μεταφέρεται σε παρασυμπαθητικά

κέντρα του νωτιαίου μυελού που προκαλούν την διαστολή των αιμοφόρων αγγείων συστέλλονται φλέβες, διαστέλλονται αρτηρίες ώστε να συγκεντρώνεται μεγάλη ποσότητα αίματος στα σηραγγώδη σώματα του πέους, με αποτέλεσμα να γίνεται μεγαλύτερο (διόγκωση του πέους) θερμότερο, σκληρό και άκαμπτο άρα κατάλληλο για τη συνουσία. Η στύση μπορεί να προκληθεί και με άλλου τύπου ερεθίσματα, π. χ. οπτικά, γιατί τα νωτιαία κέντρα επηρεάζονται από ανώτερα κέντρα του φλοιού του εγκεφάλου. Η εκσπερμάτωση γίνεται αντανακλαστικά μέσω του συμπαθητικού συστήματος όπου συστέλλονται οι λείες μυϊκές ίνες που περιβάλλουν την εκφορητική οδό του σπέρματος, σπρώχνοντας έτσι το σπέρμα προς τα έξω.

Εμβρυολογία

Οι καταβολές του εμβρύου εμφανίζουν αρχικά αδιαφοροποίητη μορφή, κοινή για τα δύο φύλα [6]. Το σύστημα αυτό αποτελείται από (εικόνα 2):



Εικόνα 2: Οι εμβρυϊκές καταβολές [6].

- ✓ Τις σεξουαλικά αδιαφοροποίητες γονάδες
- ✓ Δύο ζεύγη γεννητικών πόρων (πόροι του Wolff και πόροι του Muller)
- ✓ Τον ουρογεννητικό κόλπο
- ✓ Το γεννητικό θύμα
- ✓ Τις πρόδρομες πτυχές

Το σύστημα αυτό δημιουργείται αρχικά από δύο βλαστικά επάρματα (ογκίδια) στη νωτιαία πλευρά της κοιλιακής κοιλότητας και μπορεί να διαφοροποιηθεί σε αναπαραγωγικό σύστημα του θηλυκού ή του αρσενικού. Η διαφοροποίηση αυτή καθορίζεται κατά τη στιγμή της γονιμοποίησης από την χρωμοσωμική σύσταση των γαμετών.

Ο συνδυασμός XX ή XY καλείται γενετικό ή χρωμοσωμικό φύλο. Η έκφραση του γενετικού φύλου είναι μία διαδικασία ανάπτυξης που εξαρτάται από τη λειτουργικότητα των γονάδων του εμβρύου και περιστασιακά από τη λειτουργικότητα του φλοιού των επινεφριδίων. Είναι χαρακτηριστικό ότι τα οιστρογόνα ή τα ανδρογόνα μπορούν να προκαλέσουν αντιστροφή του (γοναδικού) φύλου στα αρσενικά ή θηλυκά έμβρυα αντίστοιχα, εάν χορηγηθούν μόνο σε μία περίοδο κατά τα πρώιμα στάδια της σεξουαλικής διαφοροποίησης. Αντίθετα, τα υπόλοιπα αναπαραγωγικά όργανα παραμένουν σεξουαλικά ασταθή για πολύ μεγαλύτερο χρόνο και η χορήγηση ορμονών, στα τελευταία στάδια της διαφοροποίησης μπορεί να προκαλέσει σημαντική αντιστροφή.

Για την τελική εμφάνιση του κανονικού φύλου έχουμε τις εξής φάσεις [7]:

- Φάση διαφοροποίησης των εμβρυϊκών μονάδων
- Φάση ανάπτυξης ή υποστροφής των γεννητικών πόρων
- Φάση διαφοροποίησης του ουρογεννητικού κόλπου
- Φάση διαφοροποίησης των κέντρων του εγκεφάλου
- Φάση ανάπτυξης των δευτερευόντων χαρακτηριστικών του φύλου.

Οι γαμέτες εξελίσσονται από τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα. Τα κύτταρα αυτά έχουν σχετικά μεγάλο μέγεθος, μεγάλο στρογγυλό πυρήνα και δύο έως τρεις ευδιάκριτους πυρηνίσκους. Είναι πλούσια σε γλυκογόνο, αλκαλική φωσφατάση και εστεράσες. Τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα είναι εξωγοναδικής προέλευσης. Μετακινούνται όμως και εγκαθίστανται κατά τα πρώτα στάδια της εμβρυϊκής ζωής στις καταβολές των γονάδων. Αρχικά, ανιχνεύονται στο ενδοδερμα του λεκιθικού ασκού, κοντά στον αλλαντοειδή υμένα. Από εκεί μεταναστεύουν στο συνδετικό ιστό του τελικού εντέρου απ' όπου διαμέσου του μεσεντερίου φθάνουν στην περιοχή των καταβολών των νεφρών και τελικά στις καταβολές των γονάδων. Τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα

διαθέτουν ψευδοπόδια και κινούνται αμοιβαδοειδώς. Η μετακίνησή τους υποβοηθείται προφανώς και από την δράση λυτικών ενζύμων. Επίσης, πιθανόν να έλκονται από κάποιες ουσίες που παράγουν οι γονάδες.

Η πρώτη καταβολή των γεννητικών αδένων εμφανίζεται κατά μήκος του μεσόνεφρου και μεταξύ αυτού και της ρίζας του μεσεντερίου [8]. Ο σχηματισμός αυτός καλείται γεννητική ταινία και προέρχεται από πολλαπλασιασμό του επιθηλίου του σπλαχνικού κοιλώματος. Όταν τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα φτάνουν στον προορισμό τους, η αδιαφοροποίητη γονάδα αποτελείται εξωτερικά από το γεννητικό ή βλαστικό επιθήλιο και εξωτερικά από το μεσεγγυματικό πυρήνα. Στο στάδιο αυτό της εξέλιξης, οι «θηλυκές» και οι «αρσενικές» γονάδες είναι ακόμα μορφολογικά όμοιες.

Η διαφοροποίηση των γονάδων σε ωθήκες αρχίζει αρκετές ημέρες αργότερα. Η κατεύθυνση της εξέλιξης καθορίζεται από το γενετικό φύλο και μάλιστα από την παρουσία του Υχρωμοσώματος η οποία συνεπάγεται εξέλιξη σε όρχεις. Μεγάλη σημασία του οργανωτού των όρχεων αποδίδεται τελευταία στο αντίγονο H-Y, μία αντιγονική ουσία που βρίσκεται στις μεμβράνες των σωματικών κυττάρων του αρσενικού και ανήκει στον κύριο σύστημα ιστοσυμβατότητας, ενώ ελέγχεται από το Υ χρωμόσωμα. Η διαφοροποίηση των γονάδων σε όρχεις ή ωθήκες καλείται γοναδικό φύλο. Οι υπόλοιπες φάσεις, δηλαδή η μετέπειτα πορεία της φυλετικής διαφοροποίησης (σωματικό φύλο) εξαρτάται από την φύση των γονάδων.

Σε περίπτωση (β φάση) αρσενικού γοναδικού φύλου έχουμε εξέλιξη του πόρου του Wolf ή του πόρου μεσόνεφρου και σχηματισμός των παραγώγων αυτού αλλά υποστροφή του πόρου του Muller. Η εξέλιξη των πόρων του Muller ρυθμίζεται από τα ανδρογόνα των εμβρυϊκών όρχεων, η δε υποστροφή αυτών από την αντιμυλλέριο ορμόνη που παράγεται στα κύτταρα sertoli των εμβρυϊκών όρχεων. Στο θηλυκό εξελίσσονται οι πόροι του Muller χωρίς καμία ειδική επίδραση.

Η γ φάση, δηλαδή η διαφοροποίηση του ουρογεννητικού κόλπου στο αρσενικό εξαρτάται από την παρουσία ανδρογόνων. Η έλλειψη αυτών συνεπάγεται διαφοροποίηση όπως το θηλυκό.

Στη δ φάση οι διαφορές μεταξύ θηλυκών και αρσενικών μετά την ήβη υπάρχουν επίσης στον τρόπο εκκρίσεως των υποφυσιακών γοναδοτροπινών. Τα αρσενικά εμφανίζουν βασική ή τονική έκκριση των γοναδοτροπινών χωρίς μεγάλες μεταβολές ενώ τα θηλυκά κυκλική έκκριση.

Από το 1936 είναι γνωστό ότι ανεξάρτητα από το γενετικό φύλο, η παρουσία ανδρογόνων σε μια κρίσιμη περίοδο της ανάπτυξης έχει ως αποτέλεσμα τονική έκκριση των γοναδοτροπινών, ενώ η απουσία αυτών, τη χαρακτηριστική κυκλική έκκριση του ώριμου θηλυκού. Η τονική και η κυκλική έκκριση των γοναδοτροπινών ελέγχονται από δύο διαφορετικά κέντρα του υποθαλάμου το τονικό και το κυκλικό. Η ανάπτυξη των κέντρων αυτών γίνεται σε ορισμένη περίοδο κατά την εμβρυϊκή ή μεταγεννητική ανάπτυξη [9].

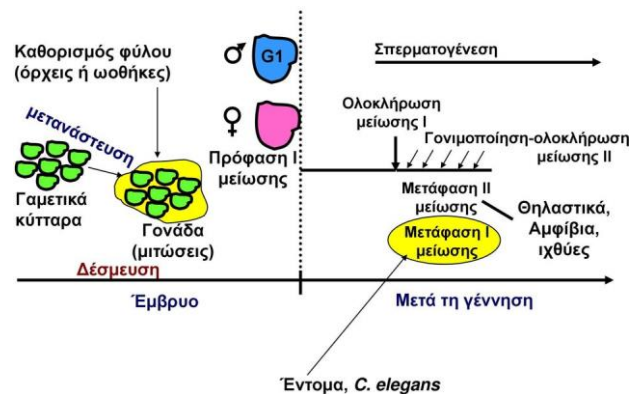
Η παρουσία όρχεων και συνεπώς τεστοστερόνης, κατά την περίοδο αυτή εμποδίζει την ανάπτυξη του κυκλικού κέντρου, με αποτέλεσμα ο υποθαλαμικός έλεγχος της εκκρίσεως των γοναδοτροπινών να είναι τονικού τύπου.

Τέλος από την παρουσία ή έλλειψη ανδρογόνων κατά την εμβρυϊκή ζωή θα εξαρτηθεί επίσης η μορφή της σεξουαλικής συμπεριφοράς του ώριμου ατόμου, που συνιστά το φύλο συμπεριφοράς.

Ο κύκλος της ζωής

Ο σχηματισμός των γαμετών (γαμετογένεση) δηλαδή η σπερματογένεση για τα αρσενικά και η ωογένεση για τα θηλυκά, πραγματοποιείται σε εξειδικευμένα όργανα, τους γενετικούς αδένες ή γονάδες, δηλαδή τους όρχεις στα αρσενικά και τις ωοθήκες στα θηλυκά (εικόνα 3). Το κάθε είδος έχει ορισμένο και σταθερό αριθμό χρωμοσωμάτων που για να μη διπλασιάζεται από γενιά σε γενιά μειώνεται στο ήμισυ κατά την γαμετογένεση με μειωτικές διαιρέσεις [10]. Οι γαμέτες είναι συνεπώς απλοειδή κύτταρα, δηλαδή ούτε το σπερματοζώαριο ούτε το ωάριο μπορούν να εξελιχθούν σε πλήρη άτομα.

Γαμετογένεση



Εικόνα 3: Η διαδικασία της γαμετογένεσης [10].

Η εξέλιξη των γεννητικών κυττάρων αρχίζει με τη διείσδυση του σπερματοζωαρίου στο ωοκύτταρο και τη συνένωση των πυρήνων των δύο γαμετών σε ένα. Η διεργασία αυτή συνιστά το φαινόμενο της γονιμοποίησης, προϊόν της οποίας είναι το ζυγωτό, η πρώτη καταβολή του εμβρύου. Το ζυγωτό αμέσως μετά το σχηματισμό του αρχίζει να διαιρείται, ενώ ταυτόχρονα κατέρχεται στη μήτρα όπου εγκαθίσταται και εξελίσσεται σε έμβρυο. Το έμβρυο αφού αποκτήσει την αναγκαία ωριμότητα, εξέρχεται από το μητρικό οργανισμό και διέρχεται σε μία νέα φάση της ζωής του. Υπό κατάλληλες συνθήκες του περιβάλλοντος αναπτύσσεται σε ώριμο, ενήλικο άτομο αποκτώντας και το ίδιο την ικανότητα να παράγει γεννητικά κύτταρα και να αναπαράγεται.

Γαμετογένεση

Ο σχηματισμός και η ωρίμανση των γαμετών, τόσο στο αρσενικό όσο και στο θηλυκό πρέπει να συμπληρωθεί πριν αρχίσει η αναπαραγωγική διαδικασία [11]. Ο σχηματισμός και η ωρίμανση των γαμετών καλείται ωογένεση ενώ των αρσενικών γαμετών σπερματογένεση.

1. Ωογένεση

Η ωογένεση αρχίζει κατά την εμβρυϊκή περίοδο. Ο εν δυνάμει γαμετης, που συνδέεται με το πρωτογενές ωοθυλάκιο, όταν σχηματίζεται για πρώτη φορά είναι το ωογόνιο. Τα ωογόνια κατάγονται από μία επέκταση του λεκιθικού σάκου που σχηματίζεται από το

τελικό έντερο του εμβρύου. Μετά τον αρχικό σχηματισμό του, πραγματοποιείται ο πολλαπλασιασμός των ωογονιών μέσα στο παρέγχυμα της ωοθήκης με μιτωτικές διαιρέσεις.

Ο πολλαπλασιασμός διακόπτεται πριν τη γέννηση έτσι ώστε οι ωοθήκες του εμβρύου κατά τη γέννηση περιέχουν ένα σταθερό αριθμό εν δυνάμει ωαρίων ή ωοκυττάρων. Τα ωοκύτταρα εισέρχονται στην πρόφαση της πρώτης μειωτικής διαίρεσης κατά την εμβρυϊκή ζωή αλλά η μείωση I σταματά στο τέλος της πρόφασης αμέσως μετά τη γέννηση. Έως ότου το θηλυκό μπει στην ήβη κανένα ωοκύτταρο δεν φτάνει στην πλήρη ωρίμανση. Τα ωοκύτταρα που αρχίζουν την ανάπτυξη πριν την ήβη και τα περισσότερα που αναπτύσσονται μετά την ήβη γίνονται ατρητικά και χάνονται ως εν δυνάμει ωάρια. Υπολογίζεται κατ' εκτίμηση ότι λιγότερα από 1% όλων των κυττάρων φτάνουν στην ωριμότητα και απελευθερώνονται κατά την ωοθυλακιορρηξία.

Η ανάπτυξη και η ωρίμανση των ωοκυττάρων συνεχίζεται με κυκλικό τρόπο μετά την ήβη [12]. Κατά τη διάρκεια των ωοθηκικών κυμάτων ανάπτυξης που συμβαίνουν στο κάθε εμμηνορρυσιακό κύκλο, ομάδες ωοκυττάρων που συνδέονται με αυτά τα ωοθυλάκια αρχίζουν να αναπτύσσονται και να ωριμάζουν ενώ τα υπόλοιπα παραμένουν σε αδράνεια. Όμως, κατά το χρόνο της αναστροφής του ωχρού σωματίου, το ωοκύτταρο ή τα ωοκύτταρα που συνδέονται με το κυρίαρχο ωοθυλάκιο φτάνει στην ωριμότητα και δια της ωοθυλακιορρηξίας ελευθερώνεται στη σάλπιγγα για πιθανή γονιμοποίηση. Μετά τη διακοπή της ανάπτυξης κατά την πρώτη μειωτική διαίρεση, η ωρίμανση επαναρχίζει με την αύξηση του ωοκυττάρου και το σχηματισμό της διαφανούς ζώνης, μιας εξωτερικής μεμβράνης γύρω από το ωοκύτταρο. Ταυτόχρονα με την αύξηση του ωοκυττάρου αναπτύσσεται και το συνδεδεμένο ωοθυλάκιο. Η FSH διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των κοκκιωδών κυττάρων που περιβάλλουν το ωοκύτταρο, ενώ το ωοθυλάκιο εξελίσσεται από πρωτογενές σε δευτερογενές.

Με τη συνεχή έκκριση της FSH διεγείρεται συνεχώς ο πολλαπλασιασμός των κοκκιωδών κυττάρων και σχηματίζεται το τριτογενές ωοθυλάκιο. Επίσης, παρατηρείται σε μικρότερο βαθμό πολλαπλασιασμός των κυττάρων της θήκης, εξωτερικά της βασικής μεμβράνης υπό την επίδραση της LH. Κατά τη διάρκεια αυτής της ανάπτυξης του ωοθυλάκιο που προορίζεται να υποστεί ρήξη γίνεται το κυρίαρχο ωοθυλάκιο. Όταν το κυρίαρχο ωοθυλάκιο και άλλα τριτογενή ωοθυλάκια εκκρίνουν αρκετή ποσότητα οιστρογόνων, πυροδοτείται το προωοθυλακιορρηκτικό κύμα της LH.

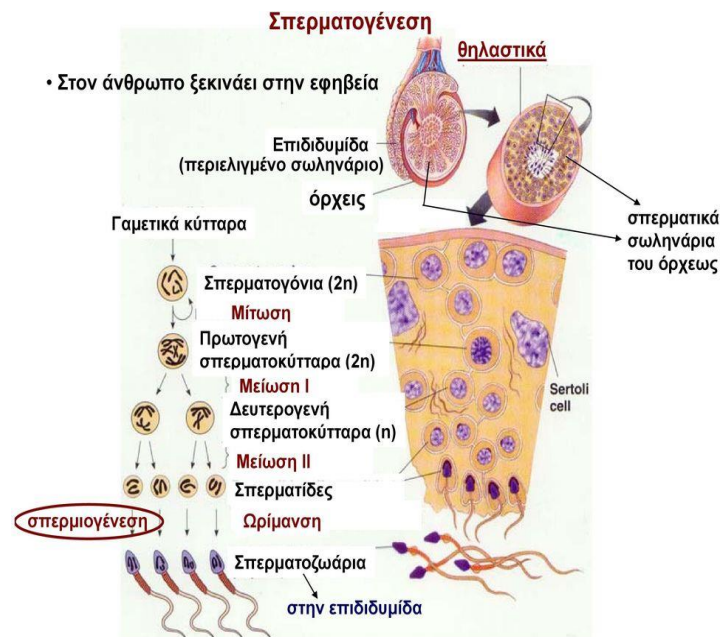
Υψηλά επίπεδα LH ελευθερώνουν το συνδεδεμένο ωοκύτταρο μέσα στο ωοθυλακικό υγρό και διακόπτουν την περίοδο αδράνειας στην οποία βρίσκεται. Η πρώτη μειωτική διαίρεση ολοκληρώνεται και παράγεται το πρώτο πολικό σωματίο που παγιδεύεται στον περιλεκιθικό χώρο ανάμεσα στη λεκιθική μεμβράνη και στη διαφανή ζώνη. Με αυτή τη διαίρεση το ωοκύτταρο μετατρέπεται από διπλοειδές σε απλοειδές κυτταρο. Το δευτερογενές ωοκύτταρο διατηρεί όλο το κυτόπλασμα και το μισό πυρηνικό υλικό του πρωτογενούς ωοκυττάρου. Το άλλο μισό του υλικό του πυρήνα εξωθείται σαν πρώτο πολικό σωματίο.

Η δεύτερη μειωτική διαίρεση (μείωση II) αρχίζει αμέσως μετά τη συμπλήρωση της πρώτης διαίρεσης, αλλά διακόπτεται στη μετάφραση II. Η μείωση II συνεχίζεται πάλι με τη διαδικασία της γονιμοποίησης. Δεν συμπληρώνεται χωρίς την αλληλεπίδραση του ωοκυττάρου με το σπέρμα. Μετά τη γονιμοποίηση, από τη δεύτερη μειωτική διαίρεση παράγεται το ζυγωτό δηλαδή το γονιμοποιημένο ωάριο και το δεύτερο πολικό σωματίο.

2. Σπερματογένεση

Η σπερματογένεση μπορεί να χωριστεί σε δύο διακριτές φάσεις (εικόνα 4) [13]:

- Στη σπερματοκυτογένεση που αφορά μία σειρά διαιρέσεων με τις οποίες τα σπερματοκτόνα (κύτταρα) σχηματίζουν τις σπερματιδες.
- Στη σπερμιογένεση όπου οι σπερματιδες μετασχηματίζονται σε σπερματοζωάρια.



Εικόνα 4: Η διαδικασία της σπερματογένεσης [13].

Σπερματοκυτογένεση

Όπως είναι γνωστό στο εσωτερικό των σπερματικών σωληναρίων, κατά μήκος της βασικής μεμβράνης, βρίσκονται τα κύτταρα sertoli και τα σπερματογόνια. Τα κύτταρα sertoli, τα οποία είναι μεγαλύτερα σε μέγεθος αλλά λιγότερα σε αριθμό είναι σωματικά κύτταρα, που έχουν ρόλο υποστήριξης τόσο της σπερματοκυτογένεσης όσο και της σπερμιογένεσης [14]. Τα σπερματογόνια, που είναι πολυάριθμα, μικρά, στρογγυλά κύτταρα είναι οι εν δυνάμει γαμέτες.

Τα αρχέγονα, γεννητικά κύτταρα μετά τη μετανάστευσή τους στους όρχεις του εμβρύου υφίστανται έναν αριθμό μιτωτικών διαιρέσεων, πριν σχηματίσουν τα γεννητικά κύτταρα. Πριν την ήβη τα γεννητικά κύτταρα διαφοροποιούνται στα A0 σπερματογόνια, τα στελεχικά δηλαδή κύτταρα από τα οποία προέρχονται όλα τα άλλα σπερματογόνια. Το A0, A1, A2 σπερματογόνια βρίσκονται κατά μήκος της βασικής μεμβράνης των σπερματικών σωληναρίων. Το κάθε A2 σπερματογόνιο διαιρείται και σχηματίζει ένα αδρανές (A1) και ένα ενεργό (A3) σπερματογόνιο.

Το ενεργό σπερματογόνιο υφίσταται τέσσερις μιτωτικές διαιρέσεις, σχηματίζοντας τελικά 16 πρωτογενή σπερματοκύτταρα. Στο επόμενο στάδιο κάθε πρωτογενές σπερματοκύτταρο υφίσταται μειωτική διαίρεση και σχηματίζει δύο δευτερογενή

σπερματοκύτταρα των οποίων ο πυρήνας περιέχει το μισό αριθμό χρωμοσωμάτων (απλοειδη κύτταρα).

Μετά από λίγες ώρες τα δευτερογενή σπερματοκύτταρα διαιρούνται πάλι σχηματίζοντας δύο σπερματίδες. Ωστόσο η απόδοση αυτή σε σπερματίδες είναι θεωρητική αφού κατά τη διάρκεια των μιτωτικών διαιρέσεων ένα ποσοστό σπερματογονίων εκφυλίζεται.

Τα σπερματογόνια (A1) που βρίσκονται σε αδράνεια, μετά από μία περίοδο ανάπαυσης αρκετών εβδομάδων, διαιρούνται και σχηματίζουν A2 σπερματογόνια τα οποία πάλι θα διαιρεθούν και θα σχηματίσουν νέα, ενεργά A3 και νέα, αδρανή A1 σπερματογόνια.

Ακόμα και αν τα A0 σπερματογόνια (εφεδρικά, στελεχικά κύτταρα) διαιρούνται περιστασιακά, σχηματίζοντας νέα A0 και A1 σπερματογόνια, ο σχηματισμός των αδρανών A1 από τα A2 εξασφαλίζει τη συνέχεια της σπερματογένεσης και την προμήθεια γαμετών μέσα στους όρχεις.

Σπερμιογένεση

Κατά τη διάρκεια της σπερμιογένεσης οι σπερματίδες συνδέονται με τα κύτταρα sertoli. Κάθε σπερματίδα υφίσταται μεταμόρφωση, αλλαγή δηλαδή της μορφολογίας τους, σχηματίζοντας ένα σπερματοζωάριο [15]. Κατά την μεταμόρφωση το υλικό του πυρήνα συμπυκνώνεται στο ένα τμήμα του κυττάρου και σχηματίζει το κεφάλι του σπερματοζωαρίου ενώ το υπόλοιπο του κυττάρου επιμηκύνεται και σχηματίζει την ουρά.

Από τη συσκευή Golgi σχηματίζεται το ακρόσωμα ένα κάλυμμα γύρω από την κεφαλή του σπερματοζωαρίου. Καθώς το κυτταροπλάσμα αποβάλλεται από τη σπερματίδα κατά το σχηματισμό της ουράς, σχηματίζεται η κυτταροπλασματική σταγόνα στο λαιμό του σπερματοζωαρίου. Τα μιτοχόνδρια της σπερματίδας σχηματίζουν σπείρα γύρω από το ανώτερο τμήμα της ουράς μήκος $1/6$ περίπου του συνολικού μήκους της ουράς, η οποία ονομάζεται μιτοχονδριακή θήκη.

Συνεχώς νεοσχηματιζόμενα σπερματοζωάρια απελευθερώνονται από τα κύτταρα sertoli και εξωθούνται δια μέσου του αυλού των σπερματικών σωληναρίων στο ορχικό

δίκτυο. Τα σπερματοζώαρια είναι μοναδικά κύτταρα, επειδή δεν έχουν κυτταρόπλασμα και μετά την ωρίμανση τους αποκτούν προοδευτικά την ικανότητα να κινούνται.

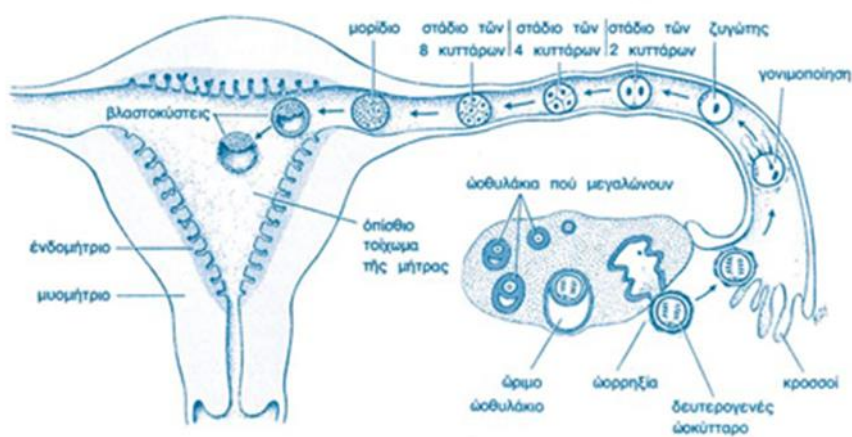
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Γονιμοποίηση

Γονιμοποίηση είναι η ένωση ενός ωρίμου κυττάρου με ένα σπερματοζώαριο, η οποία καταλήγει στο σχηματισμό ενός ενιαίου κυττάρου του ζυγωτου, δηλαδή ενός διπλοειδούς κυττάρου από το οποίο θα προκύψει ο νέος οργανισμός [16].

Όσο πλησιάζει ο χρόνος της ωοθυλακιορρηξίας και υπό την επίδραση των ωοθηκικών στεροειδών παρατηρείται έντονη αύξηση του τόνου, του οιδήματος και της

κινητικότητας των κρουσών του κώδωνα. Οι κροσσοί περιβάλλουν την ωθήκη έτσι ώστε να εξασφαλίζεται η υποδοχή του ωοκυττάρου, το δε ωάριο συμπαρασύρεται από το υγρό του διαρρηγμένου ωοθυλακίου, πέφτει μέσα στον κώδωνα και προχωρεί κατά μήκος του ωοθηκικού κροσσού προς το κοιλιακό στόμιο του ωαγωγού (εικόνα 5).



Εικόνα 5: Γονιμοποίηση [16].

Μεγάλη σημασία στο μηχανισμό εισόδου του ωοκυττάρου στη σάλπιγγα έχει η φυσική αλληλεπίδραση του ωοκυττάρου (μαζί με τα κύτταρα του ωοφόρου δίσκου που το

περιβάλλουν) και των κροσσών του επιθηλίου που βρίσκονται στην επιφάνεια του κώδωνα. Η κινητικότητα αυτών των κροσσών ελέγχεται από τα ωοθηκικά στεροειδή, ενώ κατά την ωοθυλακιορρηξία παρατηρείται αυστηρός συγχρονισμός των κινήσεών τους. Παράλληλα γίνονται συγχρονισμένες κινήσεις των κροσσών του επιθηλίου του κώδωνα αμέσως μετά την ωοθυλακιορρηξία, προς την κατεύθυνση του σημείου σύνδεσης ληκύθου – ισθμού, όπου πραγματοποιείται συνήθως η γονιμοποίηση.

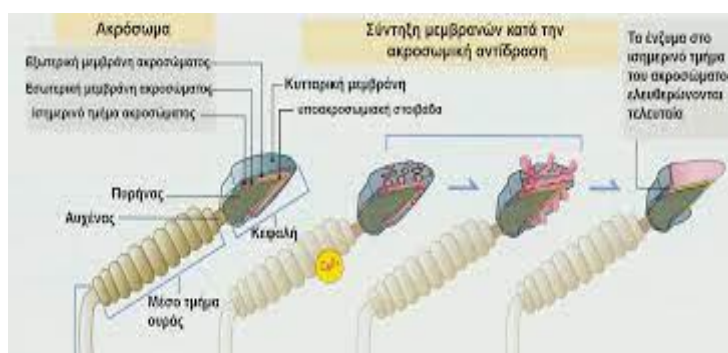
Όμως αυτός ο μηχανισμός δεν επαρκεί για την προώθηση του ωοκυττάρου μέχρι του σημείου της γονιμοποίησης. Για τη μετακίνηση του ωοκυττάρου από το κοιλιακό στόμιο της σάλπιγγας μέχρι του σημείου σύνδεσης ληκύθου - ισθμού ουσιαστικό ρόλο παίζουν επίσης και οι συσπάσεις των λείων μυϊκών ινών της ενδιάμεσης στιβάδας των τοιχωμάτων της σάλπιγγας οι οποίες ρυθμίζονται από την αναλογία οιστρογόνων – προγεστερόνης. Οι παραπάνω σχηματισμοί εξασφαλίζουν την πολύ γρήγορη σχετικά μετακίνηση του ωοκυττάρου μέχρι του σημείου της γονιμοποίησης πριν αρχίσει η διαδικασία γηράνσεώς του.

Τα σπερματοζωάρια φτάνουν στο σημείο συναντήσεώς τους με το ωοκύτταρο αφού διανύσουν την απόσταση από τον τόπο εναπόθεσής τους μέχρι του κατώτερου τμήματος της ληκύθου και της σάλπιγγας [17]. Η μετακίνηση των σπερματοζωαρίων από τον τόπο εναπόθεσης του σπέρματος μέχρι του σημείου της γονιμοποίησης επιτυγχάνεται μέσω της δράσης αυτόνομων νευρικών επιδράσεων και ενδοκρινικών παραγόντων. Η κινητικότητα των σπερματοζωαρίων οφείλεται κατά μεγάλο μέρος στην ιδιαίτερη μορφολογία τους. Τα πλήρως σχηματισμένα σπερματοζωάρια είναι επιμήκη κύτταρα αποτελούμενα από μία επίπεδη κεφαλή, η οποία περιέχει τον πυρήνα και την ουρά, η οποία είναι απαραίτητη για την κίνηση του σπερματοζωαρίου.

Σημαντικό ρόλο στη μετακίνηση των σπερματοζωαρίων παίζουν επίσης οι συσπάσεις της μήτρας, οι οποίες κατά τη συνουσία γίνονται ακόμα εντονότερες, προφανώς λόγω αντανakλαστικής διέγερσης του οπισθίου λοβού της υπόφυσης (έκκριση ωκυτοκίνης). Κατά τη μετακίνηση των σπερματοζωαρίων διαμέσου του γεννητικού σωλήνα αυτή καθεαυτή η κινητικότητα έχει προφανώς σημασία μόνο σε ορισμένα σημεία του γεννητικού σωλήνα, όπως στη μήτρα, στη μήτρασαλπιγγική σύνδεση και κατά την είσοδο στο ωοκύτταρο. Σημειώνεται ότι από τις εκατοντάδες ή χιλιάδες εκατομμυρίων σπερματοζωαρίων που ελευθερώνονται σε μία εκσπερμάτωση λίγα μόνο φτάνω στη λήκυθο.

Τα σπερματοζωάρια αμέσως μετά την εκσπερμάτωση δεν έχουν ακόμη την ικανότητα να εισχωρήσουν στο ωοκύτταρο. Η ικανότητα αυτή αποκτάται κατά τη διαδρομή τους από τον τόπο εναπόθεσης μέχρι το σημείο της γονιμοποίησης, εντός του γεννητικού σωλήνα (εικόνα 6). Οι βιολογικές μεταβολές που υφίσταται τα σπερματοζωάρια κατά τη διαδρομή τους αυτή και με τις οποίες αποκτούν πλήρη γονιμοποιητική ικανότητα, συνιστούν το φαινόμενο της «δραστηριοποίησης των σπερματοζωαρίων» κατά το οποίο παρατηρείται [18]:

- ✓ Απομάκρυνση ή αδρανοποίηση του αντιγονιμοποιητικού παράγοντα του σπερματικού υγρού που βρίσκεται προσκολλημένος στην κεφαλή του σπερματοζωαρίου.
- ✓ Αντίδραση του ακροσώματος κατά την οποία απελευθερώνονται τα ένζυμα της ακροσωματικής καλύπτρας που είναι αναγκαία για την γονιμοποίηση.



Εικόνα 6: Ακροσωματική αντίδραση [18].

Προκειμένου το σπερματοζωάριο να εισέλθει στο ωοκύτταρο πρέπει προηγουμένως να περάσει διαμέσου του ωοφόρου δίσκου, του ακτινωτού στεφάνου, της διαφανούς ζώνης και της κυτταρικής μεμβράνης. Η είσοδος του σπερματοζωαρίου στον ωοφόρο δίσκο επιτυγχάνεται χάρη στην κινητικότητα του και στη δράση των ειδικών λυτικών ενζύμων του σώματος όπως η υαλουρονιδάση, τα οποία διασπούν και διαλύουν τη θεμέλια ουσία του ωοφόρου δίσκου που αποτελείται από υαλουρονικό οξύ και πρωτεΐνες. Περαιτέρω, η είσοδος του σπερματοζωαρίου στο ακτινωτό στέφανο επιτυγχάνεται εξαιτίας της δράσης ενός δεύτερου λυτικού ενζύμου το οποίο διασπά τη θεμέλια ουσία που συγκρατεί τα κύτταρα του ακτινωτού στεφάνου.

Η διάτρηση της διαφανούς ζώνης που αποτελείται από βλεννοπρωτεΐνες γίνεται με την επίδραση του ενζύμου ακροσίνη που βρίσκεται στην εσωτερική μεμβράνη του ακροσώματος, η οποία έχει εν τω μεταξύ αποκαλυφθεί. Επιτυγχάνεται διάνοιξη μικροσκοπικής σήραγγας διαμέσου της διαφανούς ζώνης και η είσοδος του σπερματοζωαρίου στον περιλεκιθικό χώρο ο οποίος παρεμβάλλεται μεταξύ της κυτταρικής μεμβράνης του ωοκυττάρου και της διαφανούς ζώνης. Με την αντίδραση της διαφανούς ζώνης αποφεύγεται οι πολυσπερμία (δημιουργία τριπλοειδών ατόμων).

Το τελευταίο εμπόδιο για την είσοδο του σπερματοζωαρίου εντός του ωαρίου είναι η κυτταρική μεμβράνη. Στο σημείο επαφής μεταξύ της κυτταρικής μεμβράνης του σπερματοζωαρίου και της κυτταρικής μεμβράνης του ωοκυττάρου παρουσιάζεται ρήξη και στη συνέχεια οι δύο μεμβράνη συγχωνεύονται σχηματίζοντας μία συνεχή μεμβράνη.

Η είσοδος νέου σπερματοζωαρίου στο ωοκύτταρο παρεμποδίζεται χάρις σε ειδικές αντιδράσεις της διαφανούς ζώνης και της κυτταρικής μεμβράνης που χαρακτηρίζονται ως «αντίδραση της ζώνης» και «λεκιθικός αποκλεισμός». Μετά την είσοδο του σπερματοζωαρίου στο ωοκύτταρο ακολουθεί ο σχηματισμός του προπυρήνα.

Ο πυρήνας του σπερματοζωαρίου εξοιδαίνεται και χάνει το χαρακτηριστικό σχήμα του. Στην πυρηνική ουσία του σπερματοζωαρίου εμφανίζεται αριθμός πυρηνίσκων που κατόπιν συγχωνεύονται και περιβάλλονται από μία πυρηνική μεμβράνη. Ο σχηματισμός αυτός που διαμορφώνεται μοιάζει με τον πυρήνα ενός σωματικού κυττάρου και λέγεται αρσενικό προπυρήνας. Οι δύο προπυρήνες σχηματίζονται ταυτόχρονα και αρχίζουν να αυξάνουν σε όγκο.

Σε μία ορισμένη φάση της ανάπτυξής τους ο αρσενικός και ο θηλυκός προπυρήνας έρχονται σε επαφή και συγχωνεύονται ενώ οι πυρηνίσκοι και οι πυρηνικές μεμβράνες εξαφανίζονται. Στη συνέχεια εμφανίζονται η πατρική και μητρική ομάδα χρωμοσωμάτων τα οποία τελικά ενώνονται για να σχηματίζουν μία ενιαία ομάδα και έτσι ολοκληρώνεται η διαδικασία της γονιμοποίησης.

Στύση

Η ανόρθωση και η δημιουργία ακαμψίας του πέους, δηλαδή η στύση, είναι ένα αγγειακό φαινόμενο [19]. Το πέος αποτελείται σχεδόν αποκλειστικά από τρία κυλινδρικά αγγειακά διαμερίσματα τα οποία επεκτείνονται σε ολόκληρο το μήκος του. Κανονικά οι μικρές αρτηρίες οι οποίες τροφοδοτούν τα αγγειακά διαμερίσματα βρίσκονται σε συστολή και έτσι το αίμα που περιέχουν είναι λίγο και το πέος χαλαρό. Κατά τη διάρκεια όμως ερωτικής διέγερσης οι μικρές αρτηρίες διαστέλλονται, τα τρία διαμερίσματα διογκώνονται καταβροχθίζοντας αίμα και το πέος καθίσταται άκαμπτο. Η αγγειακή διαστολή άρχεται από νευρικά σήματα στις μικρές αρτηρίες του πέους. Ακόμα, καθώς τα αγγειακά διαμερίσματα διογκώνονται, οι φλέβες οι οποίες τα αδειάζουν από το αίμα συμπιέζονται παθητικά, συμβάλλοντας έτσι στην αιματική συμφόρηση του πέους. Ολόκληρη η διαδικασία επέρχεται τάχιστα και έτσι η πλήρης στύση λαμβάνει χώρα, μερικές φορές, εντός 5 έως 10 δευτερολέπτων.

Κατά την ηρεμία, το επικυρίαρχο σήμα είναι συμπαθητικής υφής, αφού τα αντίστοιχα νεύρα εκείνη εκκρίνουν νορεπινεφρίνη η οποία επιφέρει συστολή του αρτηριακού λείου μυός. Κατά τη διάρκεια της στύσης αυτό το συμπαθητικό σήμα αναστέλλεται, αλλά πολύ πιο σημαντική λειτουργικά είναι η ενεργοποίηση των μη αδρενεργικών και μη χολινεργικών αυτόνομων νεύρων των αρτηριών [20]. Τα νεύρα αυτά απελευθερώνουν μονοξείδιο του αζώτου, το οποίο χαλαρώνει τον αρτηριακό λείο μυ.

Το κύριο ερέθισμα προέρχεται από υπερευαίσθητους μηχανοαισθητήρες της περιοχής των γεννητικών οργάνων και ιδιαίτερα της κεφαλής του πέους. Οι προσαγωγές ίνες που μεταφέρουν τη νευρική ώση συνάπτονται στο κάτω τμήμα του νωτιαίου μυελού πάνω σε διάμεσους νευρώνες που ελέγχουν την απαγωγή ροή πληροφοριών.

Πρέπει να τονιστεί, πάντως, ότι τα ανώτερα εγκεφαλικά κέντρα μπορούν επίσης να εξασκήσουν εξέχουσα διεγερτική ή ανασταλτική επίδραση, μέσω κατιουσών οδών, πάνω στα αυτόνομα νεύρα των μικρών αρτηριών του πέους. Έτσι, μηχανικό ερέθισμα από άλλες περιοχές, εκτός του πέους, περιοχές όπως σκέψεις, συναισθήματα, ενόραση, οσμές μπορούν να επιφέρουν στύση παρά την παντελή απουσία ερεθισμού του πέους.

Η σεξουαλική ανικανότητα, δηλαδή η έμμονη έλλειψη στύσης ικανοποιητικής σκληρότητας για ερωτική συνουσία, είναι μία συνηθισμένη διαταραχή, η οποία ταλανίζει ένα αξιοσημείωτο αριθμό ανδρών. Εξαρτάται από την ηλικία, αυξάνοντας το ποσοστό εμφάνισης της από 37% στην ηλικία των 40 στο 67% στην ηλικία των 70. Οι οργανικές αιτίες μπορεί να είναι πολλαπλές και να περιλαμβάνουν βλάβη των

απαγωγών νεύρων ή των κατιουσών οδών, ενδοκρινείς διαταραχές, χρήση διαφόρων θεραπευτικών και άλλων φαρμάκων «αναψυχής», παραδείγματος χάρη αλκοόλ και κάποιες συγκεκριμένες ασθένειες, ειδικά ο διαβήτης. Η σεξουαλική ανικανότητα μπορεί επίσης να οφείλεται σε ψυχολογικούς παράγοντες οι οποίες εκδηλώνονται από τον εγκέφαλο και τις κατιούσες οδούς.

Ένα φάρμακο που παρασκευάστηκε τα τελευταία χρόνια, η ονομαζόμενη σιλδεναφίλη βελτιώνει σημαντικά την ικανότητα της πλειονότητας των ανδρών με στυτική δυσλειτουργία, να επιδεικνύουν στύση συγκρίσιμη με αυτή των φυσιολογικών ανδρών της ίδιας ηλικίας. Το συγκεκριμένο φάρμακο επιδρά με τέτοιο τρόπο έτσι ώστε να εμποδίζεται η δράση ενός ενζύμου που επιφέρει τη χάλαση του λείου αρτηριακού μυός με αποτέλεσμα να παραμένει το πέος άκαμπτο κατά τη διάρκεια της ερωτικής διέγερσης.

Εκσπερμάτωση

Η εκφόρτωση του σπέρματος από το πέος, δηλαδή η εκσπερμάτωση, είναι βασικά νωτιαίο αντανακλαστικό, με τους μηχανοαισθητήρες του πέους και τις αντίστοιχες προσαγωγές οδούς για τη στύση να παίζουν επίσης βασικό ρόλο και σε αυτό το φαινόμενο [21]. Όταν το επίπεδο διέγερσης είναι αρκετά υψηλό, παρατηρείται μία σχεδιασμένη αλληλουχία ώσεων στα φυγόκεντρα νεύρα, η οποία διαιρείται σε δύο φάσεις:

1. Οι λείοι μύες της επιδιδυμίδας, του σπερματικού πόρου, των σπερματικών αγωγών, του προστάτη και των σπερματικών κύστεων συστέλλονται, ως το αποτέλεσμα συμπαθητικής διέγερσης, αδειάζοντας το σπέρμα και τις αδενικές εκκρίσεις εντός της ουρήθρας (ρεύση), και
2. Το σπέρμα ακολούθως προωθείται από την ουρήθρα με σειριακές γρήγορες συστολές των λείων μυών της ουρήθρας αλλά επίσης και των σκελετικών μυών της βάσης του πέους. Κατά τη διάρκεια της εκσπερμάτωσης, ο σφιγκτήρας στη βάση της ουροδόχου κύστης είναι κλειστός έτσι ώστε ούτε το σπέρμα να μπορεί να εισέλθει στην κύστη ούτε ουρά να αποβληθούν από αυτήν. Είναι αξιοσημείωτο ότι ενώ η στύση περιλαμβάνει αναστολή των συμπαθητικών νεύρων των μικρών

αρτηριών του πέους η εκσπερμάτωση περιλαμβάνει διέγερση των συμπαθητικών νεύρων των λείων μυών του συστήματος σπερματογωγής.

Οι ρυθμικές μυϊκές συστολές οι οποίες επιτελούνται κατά τη διάρκεια της εκσπερμάτωσης προκαλούν ηδονή και αρκετές άλλες μεταβολές στα διάφορα φυσιολογικά συστήματα ορίζοντας το φαινόμενο του οργασμού. Παρατηρούνται έντονες μυοσκελετικές συστολές σε ολόκληρο το σώμα και αύξηση της καρδιακής συχνότητας και της αρτηριακής πίεσης. Το αυτό ακολουθείται τάχιστα από μυϊκή και ψυχολογική χαλάρωση.

Αμέσως μετά την εκσπερμάτωση παρατηρείται επίσης μία λανθάνουσα περίοδος κατά την οποία είναι αδύνατη μία δεύτερη στύση [22]. Η λανθάνουσα περίοδος που μπορεί να διαρκέσει από κάποια λεπτά μέχρι κάποιες ώρες.

Όπως συμβαίνει και στη σεξουαλική ανικανότητα, η πρόωγη εκσπερμάτωση, η ανικανότητα εκσπερμάτωσης και ο ανεκδήλωτος οργασμός κατά τη διάρκεια της εκσπερμάτωσης μπορούν να προκαλούνται από επιδράσεις των ανώτερων εγκεφαλικών κέντρων.

Τεστοστερόνη

Η τεστοστερόνη πέρα από τις σημαντικές της παρακρινείς επιδράσεις στη σπερματογένεση εντός των όρχεων και με την αρνητικοτροφοδοτική της δράση επάνω στον υποθάλαμο και την υπόφυση, ασκεί ένα σωρό άλλες φυσιολογικές επιδράσεις (εικόνα 7) [23].

- Δίνει το έναυσμα και συντηρεί τη σπερματογένεση
- Μειώνει την έκκριση της GnRH επιδρώντας στον υποθάλαμο
- Αναστέλλει την έκκριση της LH επιδρώντας στην πρόσθια υπόφυση
- Επιφέρει διαφοροποίηση των επικουρικών αναπαραγωγικών οργάνων του άρρενος και συντηρεί τη λειτουργία τους.
- Επιφέρει τα δευτερογενή χαρακτηριστικά του άρρενος φίλου και αντιπαλεύει τη δράση των οιστρογόνων στην αύξηση των μαστών.

- Διεγείρει τον αναβολισμό των πρωτεϊνών, την αύξηση των οστών και την περάτωση της οστικής ανάπτυξης.
- Συμμετέχει στην εκδήλωση της ερωτικής ορμής και πιθανόν εντείνει την επιθετική συμπεριφορά. Τέλος,
- Διεγείρει την έκκριση του ερυθροποιητίνης από τους νεφρούς.



Εικόνα 7: Δράσεις της τεστοστερόνης [23].

Οι ορμόνες μερικές φορές πρέπει να μετασχηματιστούν μέσα στα στοχοθετημένα κύτταρα για να καταστούν αποτελεσματικές και τούτο ισχύει επίσης για την τεστοστερόνη σε κάποια από τα στοιχειοθετημένα κύτταρά της αλλά όχι σε όλα. Για παράδειγμα στον αδένα του προστάτη η τεστοστερόνη αφού εισέλθει στο στοχοθετημένο κυτταρόπλασμα υπόκειται μία ενζυμομεσολαβούμενη μετατροπή σε ένα άλλο στεροειδές, τη δεϋδροτεστοστερόνη, η οποία αυτή βασικά επιφέρει επιδράσεις. Σε άλλα όμως στοχοθετημένα κύτταρα, συμπεριλαμβανομένου και εκείνων

του εγκεφάλου, η τεστοστερόνη δεν μετατρέπεται σε δεϋδροτεστοστερόνη αλλά σε οιστραδιόλη, η οποία είναι η ενεργός ορμόνη σε αυτά τα κύτταρα.

Σημειώνεται ότι σε τούτη την περίπτωση η αρσενική γενετική ορμόνη πρέπει να μετατραπεί σε θηλυκή γενετική ορμόνη για να είναι ενεργός στους άντρες. Το γεγονός ότι η τεστοστερόνη δρα ανάλογα με το στοχοθετημένο ιστό ως καθαυτή τεστοστερόνη, ως διϋδροτεστοστερόνη ή οιστραδιόλη έχει παθοφυσιολογική σημασία, αφού κάποιои άντρες έχουν έλλειψη κάποιων από τα μετατρεπικά ένζυμα της τεστοστερόνης. Για αυτό εκδηλώνουν κάποια σημάδια ανεπάρκειας τεστοστερόνης, αλλά όχι όλα [24]. Για παράδειγμα, ένας άντρας με έλλειψη του κατάλληλου ενζύμου για το σχηματισμό της δεϋδροτεστοστερόνης θα έχει φυσιολογική διαφοροποίηση των δομών του αναπαραγωγικού του συστήματος αλλά θα φέρει υπανάπτυκτα εξωτερικά γεννητικά όργανα το οποίο είναι μία επίδραση της δεϋδροτεστοστερόνης.

Επίσης όλα τα δευτερογενή χαρακτηριστικά του αρσενικού φύλου εξαρτώνται από την τεστοστερόνη. Τα κυριότερα δευτερογενή χαρακτηριστικά είναι τα κάτωθι:

- Ανάπτυξη της τριχοφυΐας στο πρόσωπο, στην υπομασχαλιαία και την ηβική χώρα κατά την εφηβική ηλικία
- Η αύξηση του λάρυγγα με την επερχόμενη πάχυνση της φωνής
- Οι παχιές λιπαρές εκκρίσεις των αδένων της επιδερμίδας οι οποίες είναι παράγοντες προδιάθεσης για ακμή
- Το αρσενικό πρότυπο κατανομής του σωματικού λίπους
- Η τεστοστερόνη διεγείρει την έκκριση της ερυθροποιητίνης από τους νεφρούς και αυτός είναι ο λόγος γιατί οι άντρες έχουν υψηλότερο με αιματοκρίτη από τις γυναίκες.

Η τεστοστερόνη είναι ουσιαστικός παράγοντας για την ανάπτυξη της ερωτικής ορμής κατά την εφηβεία. Παίζει επίσης σπουδαίο ρόλο στη διατήρηση της ερωτικής ορμής στα χρόνια της ενηλικίωσης, αν και οι ευνούχοι συνεχίζουν να είναι ερωτικά ενεργοί, αν και σε μειωμένο επίπεδο, για αρκετά έτη έπειτα από τον ευνουχισμό. Πολύ βασικό ερώτημα της επιστήμης αλλά και ολόκληρης της κοινωνίας είναι εάν και άλλες συμπεριφορές επηρεάζονται από την τεστοστερόνη. Το ερώτημα αυτό είναι αδύνατο να απαντηθεί όσον αφορά το ανθρώπινο είδος αλλά ταυτόχρονα σε άλλα θηλαστικά

είναι ευρέως αποδεκτό ότι οι συμπεριφορές εξαρτώνται από το φύλο. Για παράδειγμα, η επιθετικότητα είναι ξεκάθαρα εντονότερη στα αρσενικά είδη και τεστοστερόνη-εξαρτώμενη.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Έλεγχος του σπέρματος

Ο εργαστηριακός έλεγχος του σπέρματος περιλαμβάνει πολλές εργαστηριακές εξετάσεις, η κάθε μία από τις οποίες καλείται να απαντήσει σε μία συγκεκριμένη ερώτηση. Κατά συνέπεια, τα αποτελέσματα του ανδρολογικού εργαστηρίου θα επηρεάσουν σε μεγάλο βαθμό τις αποφάσεις του θεράποντος ιατρού.

Η βασική, βέβαια, εργαστηριακή εξέταση είναι το σπερμοδιάγραμμα στο οποίο, όμως είναι απαραίτητο να προστεθούν και άλλες εξετάσεις όπως [25]:

- μικροβιολογικές: για τον έλεγχο της παρουσίας και του τύπου των μικροοργανισμών.
- βιοχημικές: για τον έλεγχο της λειτουργίας των επικουρικών γεννητικών αδένων.
- ανοσολογικές: για τον έλεγχο των αντισπερματικών αντισωμάτων στο σπέρμα.
- λειτουργικές δοκιμασίες: για τον έλεγχο των μηχανισμών που είναι απαραίτητοι για την γονιμοποίηση του ωαρίου.
- μοριακής βιολογίας: για τον έλεγχο της ποιότητας του DNA στον πυρήνα του σπερματοζωαρίου.

Η WHO έχει ταξινομήσει τις εργαστηριακές εξετάσεις του σπέρματος σε τρεις κατηγορίες [26]:

1) **Εξετάσεις ρουτίνας:** Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται τα σπερμοδιάγραμμα και τα αντισπερματικά αντισώματα.

2) **Προαιρετικές εξετάσεις:** Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται εξετάσεις που δεν θεωρούνται απαραίτητες αλλά μπορεί να έχουν κλινική σημασία, όπως η δοκιμασία ζωτικότητας των σπερματοζωαρίων με υποοσμωτική διόγκωση της μεμβράνης τους, η καλλιέργεια του σπέρματος και ο βιοχημικός έλεγχος του σπερματικού υγρού.

3) **Ερευνητικές εξετάσεις:** Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται οι εξετάσεις σπέρματος που προς το παρόν χρησιμοποιούνται για ερευνητικούς σκοπούς, αλλά θα

μπορούσαν στο μέλλον να χρησιμοποιηθούν για την εκτίμηση της γονιμοποιητικής ικανότητας του σπέρματος, συμπληρώνοντας ή αντικαθιστώντας τις εξετάσεις ρουτίνας. Τέτοιες εξετάσεις είναι ο προσδιορισμός των ελεύθερων ριζών στο σπερματικό υγρό, ο έλεγχος της δυνατότητας σύνδεσης των σπερματοζωαρίων με τη διαφανή ζώνη του ωαρίου και η ακροσωμιακή αντίδραση.

Σπερμοδιάγραμμα

Η αρχική και ίσως η πιο βασική εξέταση του σπέρματος είναι το σπερμοδιάγραμμα. Πριν όμως μελετηθεί ένα δείγμα σπέρματος υπάρχουν ερωτήματα σχετικά με την εκσπερμάτιση [27].

Το σπερμοδιάγραμμα περιλαμβάνει την μακροσκοπική και την μικροσκοπική εξέταση:

α) Μακροσκοπική Εξέταση: Ρευστοποίηση, γλοιότητα, όγκος, pH, παρουσία συγκολλήσεων-συσσωρεύσεων.

β) Μικροσκοπική Εξέταση: Αριθμός σπερματοζωαρίων, αριθμός και αναγνώριση των μορφών, των στρογγυλών κυττάρων, κινητικότητα σπερματοζωαρίων, μορφολογία σπερματοζωαρίων, βιωσιμότητα σπερματοζωαρίων.

Ένα φυσιολογικό δείγμα σπέρματος, με βάση τα μέχρι σήμερα δεδομένα της WHO, πρέπει να έχει >20 εκατομμύρια/ml, ζωννή προωθητική κινητικότητα >25% και φυσιολογικές μορφές σπερματοζωαρίων >15% [28]. Σε πολλές περιπτώσεις όμως ο άνδρας μπορεί να επιτύχει σύλληψη, ακόμη και εάν έχει λιγότερο από 20 εκατομμύρια/ml ή λιγότερο από 25% καλώς κινούμενων σπερματοζωαρίων.

Μέτρηση του αριθμού των σπερματοζωαρίων

Για τη μέτρηση του αριθμού των σπερματοζωαρίων πρώτα αραιώνεται το δείγμα του σπέρματος με ειδικό υλικό και κατόπιν γίνεται η μέτρηση του αριθμού με τη χρήση του κυτταρόμετρου Neubauer [29]. Το κυτταρόμετρο Makler είναι εύκολο και γρήγορο στη χρήση του και η μέτρηση γίνεται χωρίς αραιώση του σπέρματος. Οι μετρήσεις παρουσιάζουν μη αποδεκτή ακρίβεια και επαναληψιμότητα, με συνέπεια να μη συνιστάται η χρήση του κυτταρόμετρου αυτού.

Μέτρηση και αναγνώριση των μορφών των στρογγυλών κυττάρων

Στο κυτταρόμετρο Neubauer εκτός από τον αριθμό των σπερματοζωαρίων προσδιορίζεται και ο αριθμός των στρογγυλών κυττάρων του δείγματος. Τα κύτταρα αυτά μπορεί να είναι είτε κύτταρα της λευκής σειράς ή κύτταρα της σπερματικής σειράς. Το αποτέλεσμα πρέπει να δίνεται σε εκατομμύρια / ml και όχι «κατά οπτικό πεδίο» [30]. Η αναφορά « κατά οπτικό πεδίο» περιγράφει μια υποκειμενική εκτίμηση που εξαρτάται από τον όγκο της σταγόνας που ελέγχεται , το μέγεθος της καλυπτρίδας, το αριθμητικό άνοιγμα του μικροσκοπίου και του προσοφθάλμιου φακού και ως εκ τούτου δεν μπορεί να αξιολογηθεί.

Η τιμή αναφοράς για τα κύτταρα της λευκής σειράς είναι λιγότερα από ένα εκατομμύριο /ml, ενώ δεν υφίσταται τιμή αναφοράς για τα κύτταρα της σπερματικής σειράς. Στη νωπή σταγόνα του δείγματος που παρατηρούμε στο μικροσκόπιο δεν μπορεί να γίνει ο διαχωρισμός των στρογγυλών κυττάρων σε κύτταρα της λευκής ή της σπερματικής σειράς. Η διαφοροποίηση αυτών των κυττάρων πρέπει να γίνεται με τη μέθοδο της υπεροξειδάσης ή με τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων.

Αντίθετα, η μέθοδος της υπεροξειδάσης αν και δεν μπορεί να καθορίσει τον τύπο του κυττάρου της σπερματικής σειράς, μπορεί να διαχωρίσει τα κοκκώδη από τα μη κοκκώδη κύτταρα.

Μέτρηση της κινητικότητας των σπερματοζωαρίων

Παρατηρούνται τέσσερις τύποι κίνησης των σπερματοζωαρίων: η ζωνρή προωθητική, η νωθρή προωθητική, η επιτόπια κίνηση και τα ακίνητα σπερματοζωάρια [31]. Η κινητικότητα επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες όπως: η θερμοκρασία του δωματίου, η καλή ανάδευση του δείγματος, η ομοιόμορφη κατανομή στο μικροσκόπιο και το βάθος του οπτικού πεδίου. Η μέτρηση της κινητικότητας εξαρτάται ακόμη και από εξωγενείς παράγοντες όπως ακόμη και ο τρόπος μέτρησης του όγκου.

Η μέτρηση της κινητικότητας μπορεί επίσης να γίνει με τη χρήση αυτόματων αναλυτών. Η κινητικότητα με την χρήση του αναλυτή μπορεί να μετρηθεί με μεγάλη επαναληψιμότητα και μπορούν επίσης να μετρηθούν παράμετροι της κινητικότητας που δεν μετριοούνται με το γυμνό μάτι, όπως η μέση ταχύτητα της ελικοειδούς πορείας

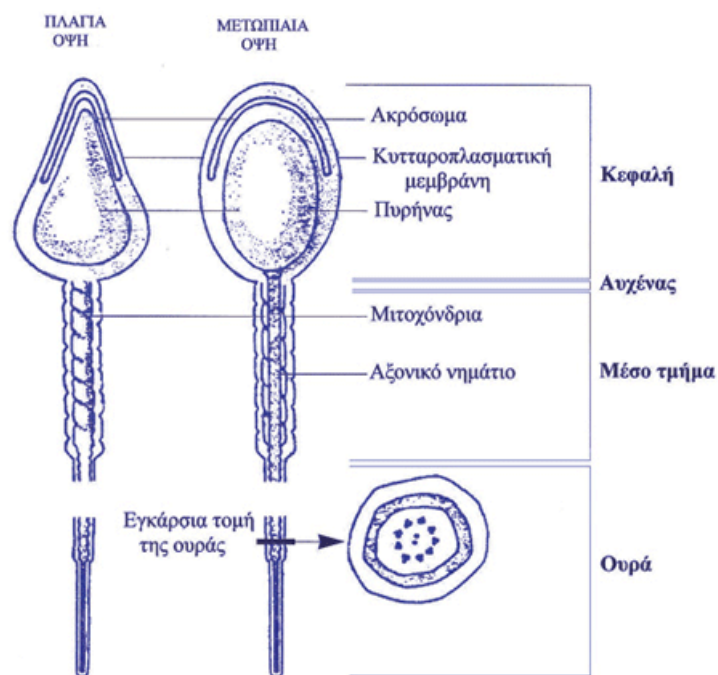
η μέση ταχύτητα της ευθύγραμμης κίνησης, η μέση προωθητική ταχύτητα και το εύρος της προς τα πλάγια κίνησης των κεφαλών.

Επίσης μπορούν ακόμη να μετρήσουμε τον αριθμό των σπερματοζωαρίων. Η μέτρηση της ζωτικότητας των σπερματοζωαρίων μπορεί να γίνει επίσης και με τη δοκιμασία της υποοσμωτικής διόγκωσης που αναπτύχθηκε το 1984 από τον Jeyendran [32]. Η μέτρηση αυτή προσδιορίζει και πάλι το ποσοστό των ζωντανών σπερματοζωαρίων με βάση την ακεραιότητα της μεμβράνης στην ουρά του σπερματοζωαρίου. Τα σπερματοζωάρια σε αυτή την περίπτωση τοποθετούνται μέσα στον υποοσμωτικό διάλυμα για μισή ώρα και ως αποτέλεσμα το νερό περνάει μέσα από την μεμβράνη και δημιουργεί διόγκωση στην περιοχή της ουράς. Τα σπερματοζωάρια που παρουσιάζουν αυτή τη διόγκωση θεωρούνται ζωντανά, ενώ εάν δεν υπάρχει αλλοίωση στην ουρά το σπερματοζωάριο θεωρείται νεκρό.

Μέτρηση της μορφολογίας των σπερματοζωαρίων

Η WHO συστήνει την χρήση της μεθόδου κατά Παπανικολάου ή την χρώση Shorr, με τις οποίες μπορεί να εκτιμηθεί το μέγεθος και το σχήμα της κεφαλής, του αυχένα και της ουράς του σπερματοζωαρίου (εικόνα 8) [33]. Η μορφολογία είναι η πιο απαιτητική από τις μετρήσεις του σπερμοδιαγράμματος λόγω του χρόνου που απαιτείται για να γίνει η χρώση του επιχρίσματος των σπερματοζωαρίων. Η εκτίμηση της μορφολογίας των σπερματοζωαρίων προϋποθέτει μακροχρόνια εκπαίδευση και εμπειρία. Είναι γεγονός ότι υπάρχουν πάρα πολλές μορφολογικές ανωμαλίες στο σπερματοζωάριο που δεν αναφέρονται χωριστά.

Θεωρείται ότι ένα σπερματοζωάριο έχει φυσιολογική μορφολογία όταν η κεφαλή, ο αυχένας και η ουρά πληρούν τα κριτήρια της φυσιολογικότητας.



Εικόνα 8: Μορφολογία σπερματοζωαρίου [33].

Ελεγχος των αντισπερματικών αντισωμάτων στο σπέρμα

Στις εξετάσεις ρουτίνας της WHO συμπεριλαμβάνεται και η μέτρηση των αντισπερματικών αντισωμάτων στο σπέρμα, που μπορεί να ανήκουν στην κατηγορία IgG ή IgA [34]. Οι τρόποι για τη μέτρηση των αντισπερματικών αντισωμάτων, που προτείνονται από την WHO είναι η δοκιμασία IBT και η δοκιμασία MAR. Και στις δύο μεθόδους ελέγχονται καλώς κινούμενα σπερματοζωάρια και το αποτέλεσμα της δοκιμασίας θεωρείται θετικό όταν >50% των κινούμενων σπερματοζωαρίων έχουν προσκολλημένα σφαιρίδια επάνω τους.

Η παρουσία αντισπερματικών αντισωμάτων στο σπέρμα έχει συσχετισθεί με την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων, ενώ δεν έχει αποδειχθεί ανάλογη συσχέτιση με το αποτέλεσμα της IVF.

Μικροβιολογικές και βιοχημικές εξετάσεις σπέρματος

Εκτός από το σπερμοδιάγραμμα υπάρχουν πολλές ακόμη εργαστηριακές εξετάσεις του σπέρματος, όπως η καλλιέργεια του σπέρματος και ο βιοχημικός έλεγχος του σπερματικού υγρού, οι οποίες είναι προαιρετικές και επιλέγονται εξατομικευμένα [35].

Καλλιέργεια του σπέρματος

Η καλλιέργεια του σπέρματος γίνεται για τον έλεγχο ύπαρξης μικροοργανισμών στο ανδρικό γεννητικό σύστημα, δεδομένου ότι είναι δυνατόν να αναπτυχθούν παθογόνα μικρόβια και να επηρεάσουν τη γονιμοποιητική ικανότητα του δείγματος. Συνήθως, ελέγχεται η παρουσία αερόβιων και αναερόβιων μικροοργανισμών καθώς και η παρουσία μυκοπλάσματος, ουρεοπλάσματος και χλαμυδίων.

Η αερόβια καλλιέργεια στρώνεται σε τρυβλία με άγαρ στο οποίο αναπτύσσονται αποικίες μικροοργανισμών. Ανάλογα γίνεται και η αναερόβια καλλιέργεια κάτω από αναερόβιες συνθήκες [36]. Οι καλλιέργειες μπορεί να γίνουν πιο ευαίσθητες εάν αρχικά γίνει φυγοκέντρηση του δείγματος και κατόπιν χρησιμοποιηθεί το ίζημα για την καλλιέργεια.

Βιοχημικός έλεγχος του σπέρματος

Οι βιοχημικές εξετάσεις του σπέρματος δίνουν πληροφορίες για τη λειτουργία των επικουρικών γεννητικών αδένων. Πιο συγκεκριμένα μπορούν να μετρηθούν [37]:

- Για τη λειτουργία του προστάτη: η όξινη φωσφατάση, το κιτρικό όξύ, ο ψευδάργυρος και το μαγνήσιο. Η μέθοδος επιλογής είναι συνήθως η μέτρηση της όξινης φωσφοτάσης.
- Για τη λειτουργία των σπερματικών κύστεων: η φρουκτόζη και οι προσταλανδίνες. Η μέθοδος προσδιορισμού είναι η φωτομετρική και γίνεται σε σπερματικό πλάσμα χωρίς κύτταρα και πρωτεΐνες μετά από αραιώση.
- Για τη λειτουργία των επιδιδυμίδων: η ουδέτερη α-γλυκοσιδάση, η καρνιτίνη και η γλυκερυλ-φωσφορυλ-χολίνη. Η μέθοδος επιλογής είναι η μέτρηση της ουδέτερης α-γλυκοσιδάσης, δεδομένου ότι η ουδέτερη μορφή παράγεται αποκλειστικά από τις επιδιδυμίδες.

Λοιπές εργαστηριακές εξετάσεις

Οι λοιπές εργαστηριακές εξετάσεις είναι: η ακροσωμιακή αντίδραση, η δοκιμασία της διείσδυσης του σπερματοζωαρίου σε ετερόλογο ωάριο, τον προσδιορισμό των

ελεύθερων ριζών στο σπερματικό υγρό, την ικανότητα του σπερματοζωαρίου να συνδεθεί με την διαφανή ζώνη του ωαρίου, την αποσυμπύκνωση της χρωματίνης και της μικροελλείψεις στο Υ χρωμόσωμα [38].

Ακροσωμιακή αντίδραση

Η ακροσωμιακή αντίδραση γίνεται αμέσως μετά την σύνδεση της κεφαλής του σπερματοζωαρίου με την επιφάνεια της διαφανούς ζώνης και οδηγεί στην εξωκύττωση ενζύμων. Τα ένζυμα αυτά δημιουργούν μία δίοδο έτσι ώστε το σπερματοζωάριο να διαπεράσει την διαφανή ζώνη και να εισχωρήσει στο ωάριο [39]. Τα σπερματοζωάρια που έχουν ολοκληρώσει την ακροσωμιακή αντίδραση διαφέρουν από τα ακέραια σπερματοζωάρια.

Ο διαχωρισμός γίνεται με βάση τη διαφορετική εικόνα που παρουσιάζουν στο μικροσκόπιο μετά από χρώση με συνδυασμό τριών χρωμάτων, μία μέθοδο που ανέπτυξαν ο Taibot και ο Chacon. Τα σπερματοζωάρια που έχουν ολοκληρώσει την ακροσωμιακή αντίδραση μπορούν ακόμη να αναγνωρισθούν και με τη χρήση λεκτινών ή αντισωμάτων επισημασμένων με ανοσοφθορισμό.

Δοκιμασία της διείσδυσης του σπερματοζωαρίου σε ετερόλογο ωάριο

Η δοκιμασία αυτή διερευνά τη δυνατότητα του σπερματοζωαρίου να διαπεράσει την κυτταρική μεμβράνη του ωαρίου και αφού εισέλθει στο εσωτερικό του ωαρίου να σχηματίσει τον άρρενα προπυρήνα [40]. Στη δοκιμασία αυτή το δείγμα των σπερματοζωαρίων επωάζεται με ωάρια από ινδικά χοιρίδια ύστερα από την απομάκρυνση της διαφανούς ζώνης και εκτιμάται το ποσοστό των σπερματοζωαρίων που μπορούν να διεισδύσουν μέσα στο ωάριο του ινδικού χοιριδίου και να το γονιμοποιήσουν.

Ο αριθμός αυτός των σπερματοζωαρίων ενώ εξαρτάται από τον αριθμό τους στο δείγμα, δεν σχετίζεται με τη μορφολογία τους. Ο μηχανισμός εισόδου από την κυτταρική μεμβράνη στο ωάριο του ινδικού χοιριδίου είναι ο ίδιος με του ανθρώπου με τη διαφορά ότι δεν περιβάλλεται από τη διαφανή ζώνη. Η έλλειψη, λοιπόν, απόλυτη συσχέτισης της διείσδυσης του σπερματοζωαρίου στο ωάριο του ινδικού χοιριδίου με τη σύλληψη μπορεί πιθανά να εξηγηθεί από την απουσία της διαφανούς ζώνης.

Προσδιορισμός των ελεύθερων ριζών στο σπερματικό υγρό

Οι ελεύθερες ρίζες συμπεριλαμβάνουν μεταβολίτες του οξυγόνου και όταν βρίσκονται σε υψηλές συγκεντρώσεις προκαλούν βλάβη στα λιπίδια της μεμβράνης, στις πρωτεΐνες και στο DNA [41]. Τα περισσότερα κύτταρα είναι εφοδιασμένα με ενζυματικούς ή αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς, που παρέχουν προστασία στα κύτταρα από την παρουσία των ελεύθερων ριζών.

Σε περιπτώσεις που οι μηχανισμοί προστασίας δεν αρκούν ή είναι ελλιπείς οι ελεύθερες ρίζες που υπάρχουν στο δείγμα του σπέρματος θα επηρεάσουν την γονιμοποιητική ικανότητα των σπερματοζωαρίων. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις των ελεύθερων ριζών έχουν επίσης συσχετισθεί με πρωτεΐνες που εμπλέκονται στον μηχανισμό του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου.

Ο μηχανισμός αυτός της απόπτωσης μπορεί να εξηγήσει τις ελαττωμένες παραμέτρους του σπερμοδιαγράμματος σε υπογόνιμους άνδρες με αυξημένα επίπεδα ελεύθερων ριζών.

Ικανότητα του σπερματοζωαρίου να συνδεθεί με τη διαφανή ζώνη του ωαρίου

Για να διαπιστωθεί εάν το σπερματοζωάριο έχει αυτή την ικανότητα, χρησιμοποιούνται ωάρια που δεν γονιμοποιήθηκαν στο IVF, που διατηρούνται σε διαλύματα με υψηλή συγκέντρωση ρυθμιστικών αλάτων για μήνες [42]. Τα ωάρια αυτά μπορούν να χρησιμοποιηθούν με δύο τρόπους:

α)στη μέτρηση ημιζώνης, το ωάριο διαιρείται στη μέση μηχανικά ή με τη χρήση ειδικών οργάνων laser και το ένα ήμισυ επωάζεται με τα σπερματοζωάρια από το προς εξέταση δείγμα ενώ το άλλο ήμισυ επωάζεται με σπερματοζωάρια που έχουν αποδείξει τη γονιμοποιητική τους ικανότητα. Κατόπιν υπολογίζεται ο αριθμός των σπερματοζωαρίων του δείγματος που συνδέθηκαν με το ένα ήμισυ και συγκρίνεται με τον πληθυσμό των σπερματοζωαρίων-μαρτύρων.

β) στην ανταγωνιστική δέσμευση ζώνης, το ωάριο επωάζεται ολόκληρο με δύο πληθυσμούς σπερματοζωαρίων, ο ένας αποτελείται από τα σπερματοζωάρια του δείγματος και ο άλλος από σπερματοζωάρια του μάρτυρα [43]. Οι δύο αυτοί πληθυσμοί

έχουν επισημανθεί με διαφορετικές φθορίζουσες χρωστικές και το αποτέλεσμα δίνεται ως αναλογία των συνδεδεμένων σπερματοζωαρίων του δείγματος προς το μάρτυρα.

Αποσυμπύκνωση της χρωματίνης και ωριμότητα του πυρήνα

Όπως είναι γνωστό το DNA που βρίσκεται στον πυρήνα των κυττάρων είναι ενωμένο με ιστόνες, βασικές πρωτεΐνες πλούσιες στο αμινοξύ λυσίνη. Το DNA στον πυρήνα του σπερματοζωαρίου παρουσιάζει μια ιδιομορφία: οι ιστόνες έχουν αντικατασταθεί από μια άλλη κατηγορία πρωτεϊνών, τις πρωταμίνες, που είναι επίσης βασικές πρωτεΐνες, πλούσιες όμως στα αμινοξέα αργινίνη και κυστεΐνη [44]. Οι αλλαγές αυτές επιτελούνται καθώς το σπερματοζωάριο διέρχεται κατά μήκος του αυλού της επιιδυμίδας.

Στη διαδρομή αυτή, οι πρωταμίνες οξειδώνονται και δημιουργούνται δισουφλιδικοί δεσμοί με αποτέλεσμα τη συμπύκνωση της χρωματίνης του πυρήνα. Ως αποτέλεσμα ο όγκος του πυρήνα του σπερματοζωαρίου γίνεται πολύ μικρότερος από τους πυρήνες των υπόλοιπων κυττάρων και αποκτά ανθεκτικότητα σε χημικούς παράγοντες. Αφού το σπερματοζωάριο εισχωρήσει στο ωάριο για να γίνει η γονιμοποίησή του, πρέπει το γενετικό υλικό του σπερματοζωαρίου να υποστεί αποσυμπύκνωση ώστε να ενωθεί με το γενετικό υλικό του ωαρίου.

Υπάρχουν πολλές δοκιμασίες με τις οποίες μπορεί να ελεγχθεί η συμπύκνωση της χρωματίνης του πυρήνα. Μία απλή δοκιμασία, είναι η δοκιμασία ανιλίνης. Η ανιλίνη αντιδρά με τη λυσίνη και έτσι οι ανώριμοι πυρήνες που, ενώ δεν πρέπει, περιέχουν λυσίνη βάφονται κυανοί ενώ οι ώριμοι μένουν άχρωμοι.

Η ωριμότητα του πυρήνα μπορεί επίσης να επηρεάσει τη γονιμοποιητική ικανότητα ενός δείγματος. Το φυσιολογικό DNA είναι, ως γνωστόν, δίκλωνο, εάν όμως υποστεί μετουσίωση γίνεται μονόκλωνο. Ο έλεγχος που θα καθορίσει εάν το DNA είναι μονόκλωνο ή δίκλωνο γίνεται με τη χρήση της φθορίζουσας χρωστικής της ακριδίνης. Όταν το DNA του πυρήνα του σπερματοζωαρίου είναι δίκλωνο τότε η ακριδίνη φθορίζει σε πράσινο χρώμα ενώ όταν το DNA είναι μονόκλωνο ο πυρήνας φθορίζει σε κόκκινο χρώμα.

Έχει αποδειχθεί ότι οι γόνιμοι άνδρες διαφέρουν από τους υπογόνιμους όσον αφορά την ωριμότητα του πυρήνα των σπερματοζωαρίων η οποία έχει συνδεθεί επίσης με το αποτέλεσμα της IVF.

Μικροελλείψεις στο χρωμόσωμα Y

Το 1976 ο Tiepolo και ο Zuffardi για πρώτη φορά ανακοίνωσαν ελλείψεις στο χρωμόσωμα Y, που προκαλούσαν υπογονιμότητα. Δεδομένου ότι ο φαινότυπος στην πλεινότητα των περιπτώσεων είναι αυτός της αζωοσπερμίας, η περιοχή ονομάστηκε AZF [45]. Στη χαρτογράφηση του YpII αναγνωρίστηκαν τρεις περιοχές με ελλείψεις που ονομάζονται αντίστοιχα AZfa, AZFd και AZFc.

Ανάμεσα στα γονίδια που βρίσκονται σε αυτές τις περιοχές του Y και επηρεάζουν τη σπερματογένεση είναι τα DBY, USP9Y, RBM και DAZ. Η σχετικά σπάνια έλλειψη της περιοχής AZFa ή AZFd εκδηλώνεται με εικόνα απλασίας του σπερματικού επιθηλίου ή με εικόνα διακοπής της σπερματογένεσης. Σε αυτούς τους ασθενείς συνήθως δεν βρίσκονται σπερματοζωάρια μετά από προσπάθεια λήψης από τους όρχεις. Αντίθετα, στην αρκετά συχνότερη έλλειψη της περιοχής AZFc, ο φαινότυπος ποικίλει από αζωοσπερμία μέχρι ολιγοτετατο-ασθενοσπερμία. Φαίνεται δηλαδή ότι τα γονίδια της περιοχής AZFc είναι υπεύθυνα για τη σπερματογένεση.

Η ποικιλία των φαινοτύπων θα μπορούσε να εξηγηθεί από την ύπαρξη περιπτώσεων με μωσαϊσμό [46]. Η διερεύνηση των μικροελλείψεων στο χρωμόσωμα Y θεωρείται χρήσιμη, ιδιαίτερα στους άνδρες που παρουσιάζουν αζωοσπερμία ή βαρειάς μορφής ολγοτετατοσπερμία.

Οι περισσότερες από τις Yp μικροελλείψεις είναι de novo, εμφανίστηκαν, δηλαδή, ως μετάλλαξη στο συγκεκριμένο άνδρα, χωρίς να προϋπάρχουν στον πατέρα του. Εφόσον ο άνδρας αυτός επιλέξει να κάνει παιδιά με τη μέθοδο ICSI τα αγόρια πιθανόν θα κληρονομήσουν τις Yp μικροελλείψεις και θα παρουσιάσουν τα ίδια προβλήματα γονιμότητας κατά την ενήλικη ζωή τους. Είναι λοιπόν ιδιαίτερα σημαντικό το ζευγάρι να ενημερωθεί σωστά και έγκαιρα για τη σημασία των Yp μικροελλείψεων.

Ποιοτικός έλεγχος του ανδρολογικού εργαστηρίου

Ο σκοπός του ποιοτικού ελέγχου είναι να ανιχνεύσει και να διορθώσει τα λάθη που παρουσιάζονται τυχαία ή συστηματικά. Ως παράδειγμα αξίζει να αναφέρουμε την εμπειρία του Knuth, ο οποίος παρατήρησε απότομη πτώση στις τιμές της κινητικότητας όλων των δειγμάτων [47]. Ο λόγος αποδείχθηκε ύστερα από τον ποιοτικό έλεγχο ότι ήταν η πρακτική ενός εργαστηριακού να μετράει τον όγκο του δείγματος με σύριγγα τη βελόνα προσαρμοσμένη.

Τα τυχαία λάθη αυξάνουν τη διασπορά, επηρεάζουν την επαναληψιμότητα των μετρήσεων και ανιχνεύονται με πολλές επαναλαμβανόμενες μετρήσεις. Αντίθετα τα συστηματικά λάθη προκαλούν απόκλιση της τιμής προς μία συγκεκριμένη κατεύθυνση και δεν μπορούν να ανιχνευθούν με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις. Γενικά λάθη μπορεί να προκύψουν από κακή ανάμειξη σε δείγματα με αυξημένη γλοιότητα, από κακή πρακτική του εργαστηριακού. Το αποτέλεσμα είναι πολύ πιο αξιόπιστο όταν μετριοούνται μεγάλοι αριθμοί σπερματοζωαρίων. Στα πλαίσια του ποιοτικού ελέγχου γίνεται έλεγχος των μηχανημάτων, όπως οι πιπέτες, οι ζυγοί και οι κλίβανοι τόσο ως προς τη θερμοκρασία όσο και ως προς το μίγμα αερίων που χρησιμοποιείται.

Ο ποιοτικός έλεγχος των αποτελεσμάτων διακρίνεται σε εσωτερικό και εξωτερικό. Ο στόχος του εσωτερικού ποιοτικού ελέγχου είναι να ελέγξει ο κάθε εργαστηριακός τον εαυτό του. Κάθε επιστήμονας μετράει το ίδιο δείγμα πολλές φορές και καταγράφει την απόκλιση που παρουσιάζουν οι τιμές. Στον εξωτερικό ποιοτικό έλεγχο το ίδιο δείγμα μετريέται από εργαστηριακούς διαφορετικών εργαστηρίων [48]. Τέτοια συστήματα εξωτερικού ποιοτικού ελέγχου υπάρχουν ήδη σε αρκετά κράτη, όπως η Γαλλία και το Βέλγιο και γίνονται προσπάθειες να δημιουργηθούν και σε άλλα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή

Με τον όρο ‘υποβοηθούμενη αναπαραγωγή’ εννοούμε όλες τις μεθόδους με τις οποίες επιτυγχάνεται η σύλληψη και η κυοφορία του εμβρύου χωρίς σεξουαλική επαφή, με τη συνδρομή της ιατρικής επιστήμης. Στην καθομιλουμένη χρησιμοποιείται ο όρος ‘τεχνητή’ γονιμοποίηση, ο οποίος, όμως δεν εμφανίζει το καθοριστικό στοιχείο της ιατρικής επεμβάσεως [49]. Υπό τον όρο ‘γενετική τεχνολογία’ εννοούνται όλες οι μέθοδοι, με τις οποίες καθίσταται δυνατή η επέμβαση στη δομή των ευρισκόμενων στον πυρήνα του κυττάρου γονιδίων.

Το σύνολο των γενετικών πληροφοριών, οι οποίες είναι ‘αποθηκευμένες’ στον πυρήνα του κυττάρου αποτελούν το γονιδίωμα (ή γένωμα) κάθε ατόμου.

Ως έμβρυο χαρακτηρίζεται, στην ελληνική γλώσσα, το γονιμοποιημένο ωάριο από τη στιγμή της γονιμοποίησης μέχρι του τέλους της εγκυμοσύνης. Αντίθετα στα γαλλικά, αγγλικά και γερμανικά χρησιμοποιούνται δύο όροι, αναλόγως του σταδίου αναπτύξεως του εμβρύου: ο όρος ‘έμβρυο’ (embryo) αναφέρεται στην περίοδο από το χρονικό σημείο της γονιμοποίησης μέχρι του τέλους της όγδοης εβδομάδας κύησης (χρονικό σημείο ανάπτυξης των οργάνων), ο δε όρος (Foetus), ο οποίος ενίοτε μεταφράζεται και ως ‘όψιμο’ έμβρυο καλύπτει την περίοδο από την ανάπτυξη των οργάνων μέχρι πέρας της κύησης [50]. Στον αγγλοσαξονικό χώρο χρησιμοποιείται ευρέως και ο όρος pre – embryo (προέμβρυο), ο οποίος αναφέρεται στην περίοδο από τη στιγμή της γονιμοποίησης μέχρι της εμφυτεύσεως, που χρονικά αντιστοιχεί στην 14η ημέρα από της γονιμοποίησης.

Στην ηπειρωτική Ευρώπη, πάντως, ο όρος ‘προέμβρυο’ δεν είναι γενικά αποδεκτός, διότι θεωρεί ότι εκφράζει αξιολόγηση ως προς το χρονικό σημείο έναρξης της ζωής. Και στον αντίποδα βρίσκονται οι οπαδοί του ‘προεμβρύου’ με την πορεία τους να είναι ωφελιμιστική, τη στιγμή που αποβλέπει στην οικειοποίηση ενός νέου αντικειμένου της επιστήμης και της τεχνολογίας.

Οι μέθοδοι της ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής

Τεχνητή σπερματέγχυση (artificial insemination)

Η τεχνητή σπερματέγχυση αποτελεί την πρώτη μέθοδο με την οποία επιτεύχθηκε η αναπαραγωγή του ανθρώπου με τεχνητό τρόπο και ταυτόχρονα η λειτουργία αυτή αποσυνδέθηκε από τη σεξουαλική αναπαραγωγή [51]. Η πρώτη γνωστή περίπτωση σπερματέγχυσης στον άνθρωπο χρονολογείται από το 1970, όταν στο Λονδίνο ο Σκωτσέζος γιατρός John Hunter πραγματοποίησε σπερματέγχυση σε γυναίκα με το σπέρμα του συζύγου της, διότι αυτός ήταν ανίκανος για φυσιολογική συνουσία και το αποτέλεσμα ήταν επιτυχημένο.

Κατά τη διαδικασία αυτή το σπέρμα του συζύγου ή επιλεγμένου δότη τοποθετείται στον τράχηλο ή στη μήτρα της γυναίκας, με απλή ιατρική μέθοδο ακίνδυνη για τη γυναίκα, χωρίς να αλλοιώνεται η ποιότητα του σπέρματος και χωρίς επιπτώσεις στο παιδί που θα γεννηθεί.

Η πρώτη τεχνητή σπερματέγχυση με σπέρμα δότη έγινε στη Φιλαδέλφεια των Η. Π. Α. το 1884, ενώ από το 1960 και εξής παρατηρείται αύξηση στο ποσοστό των περιπτώσεων της τεχνητής σπερματέγχυσης με σπέρμα δότη, διότι αναπτύχθηκε αποτελεσματικά η πρακτική της κατάψυξης σπέρματος.

Σπερματέγχυση με το σπέρμα του συζύγου (ομόλογη γονιμοποίηση)

Η “ομόλογη σπερματέγχυση” εφαρμόζεται, όταν με τη φυσιολογική συνουσία είναι αδύνατη η σύλληψη, επομένως και η τεκνογονία [52]. Είναι η μέθοδος που πραγματοποιείται μετά από σαφείς ιατρικές ενδείξεις και με σπέρμα του συζύγου ή του συντρόφου, με αποτέλεσμα να δημιουργούνται τα λιγότερα νομικά, κοινωνικά και ηθικά προβλήματα. Η σπερματέγχυση γίνεται με τους δύο παρακάτω τρόπους:

α. Σπερματέγχυση μέσα στον τράχηλο. Πρόκειται για μέθοδο η οποία εφαρμόζεται συνήθως, όταν οι σύζυγοι έχουν πρόβλημα συνουσίας ή υπάρχει άλλο ανατομικό πρόβλημα στη μήτρα της συζύγου [53]. Το πλεονέκτημα της μεθόδου έγκειται στην ιατρική παρακολούθηση για τη σπερματέγχυση σε γόνιμη περίοδο της γυναίκας από τον ιατρό.

β. Σπερματέγχυση μέσα στη μήτρα. Η μέθοδος αυτή ενδείκνυται, όταν παρατηρείται περίπτωση ανδρικής υπογονιμότητας και ο αριθμός των σπερματοζωαρίων είναι μικρός.

Σπερματέγχυση με το σπέρμα δότη (ετερόλογη γονιμοποίηση)

Η “ετερόλογη σπερματέγχυση”, δηλαδή η σπερματέγχυση με σπέρμα δότη δεν διαφέρει στη διαδικασία από την προαναφερόμενη ομόλογη σπερματέγχυση, παρά μόνο ότι το σπέρμα που χρησιμοποιείται προέρχεται από δότη, από άνδρα έξω από τη σχέση του γάμου.

Η σπερματέγχυση στην Ελλάδα ξεκίνησε προ πενήντα περίπου ετών με νωπό σπέρμα και σήμερα αποτελεί τη μόνη μέθοδο πρόκλησης εγκυμοσύνης για ένα μεγάλο ποσοστό των ζευγαριών που αντιμετωπίζουν πρόβλημα στειρότητας αναγόμενο στον άνδρα.

Η πρώτη Τράπεζα κατεψυγμένου σπέρματος οργανώθηκε το 1975 στη Θεσσαλονίκη από ιδιώτη. Τα προβλήματα, όμως, που απορρέουν από την ετερόλογη σπερματέγχυση διακρίνονται για την μεγαλύτερη πολυπλοκότητα και έντασή τους σε σχέση με την ομόλογη γονιμοποίηση.

Εξωσωματική γονιμοποίηση (In Vitro Fertilization)

Η δυνατότητα για την εκτός του σώματος γονιμοποίηση αποτελεί σημαντική ιατρική ανακάλυψη και προσφέρει λύσεις στους συζύγους που αντιμετωπίζουν προβλήματα φυσιολογικής αναπαραγωγής [54]. Η πολύχρονη και επίμονη ερευνητική προσπάθεια των Robert Edwards και Patrick Steptoe αναμφίβολα υπήρξε καθοριστική για την καθιέρωση της μεθόδου της Εξωσωματικής Γονιμοποίησης.

Το 1978 οι προσπάθειες τους στέφθηκαν από μία καταπληκτική επιτυχία: τη γέννηση της Louise Brown, του πρώτου παιδιού στον κόσμο μετά από Εξωσωματική Γονιμοποίηση και εμβρυομεταφορά, του πρώτου ‘test – tube baby’, όπως έμεινε κοινά γνωστό.

Η ιδέα της κατάψυξης ανθρώπινων εμβρύων σε υγρό άζωτο και σε πολύ χαμηλές θερμοκρασίες (μέχρι -196C) που είχε συλληφθεί από τις αρχές της δεκαετίας του 1970

οδήγησε στην πρώτη κλινική κύηση το 1982 από την ομάδα του βιολόγου Alan Trounson στο Πανεπιστήμιο Monash της Μελβούρνης, που όμως κατάληξε σε αποβολή. Ο Zeilmark στην Ολλανδία θεωρείται ότι ήταν ο πρώτος που λίγους μήνες αργότερα πέτυχε τη γέννηση βιώσιμου παιδιού, ύστερα από βαθιά κατάψυξη και απόψυξη εμβρύου.

Η κατάψυξη των εμβρύων θεωρούνταν ως η μόνη δυνατότητα επαναλήψεως της προσπάθειας πρόκλησης της εγκυμοσύνης, δεδομένου ότι η κατάψυξη ωαρίων ήταν επικίνδυνη, λόγω της προκαλούμενης καταστροφής των μιτοχονδρίων τους. Στη μέθοδο αυτή χρησιμοποιείται το σπέρμα του συζύγου (στο ομόλογο σύστημα) ή επιλεγμένου δότη (στο ετερόλογο σύστημα) για να γονιμοποιήσει νωπά ή κατεψυγμένα ωάρια της συζύγου ή άλλης γυναίκας εκτός του μητρικού σώματος (in petri dish) [55]. Εν συνεχεία, μετά από περίπου 72 ώρες από την γονιμοποίηση, το γονιμοποιημένο ωάριο μεταφέρεται στη μήτρα της γυναίκας που θα το κυοφορήσει (Embryo transfer: ET).

Η διαδικασία αυτή βεβαίως είναι πολύ πιο πολύπλοκη από την σπερματέγχυση: Τα ωάρια λαμβάνονται μετά από ορμονολογική προετοιμασία της γυναίκας, χάρις στην οποία προκαλείται λόγω της υπερδιέγερσης των ωοθηκών, υπερωορηξία, ούτως ώστε να υπάρχει διαθέσιμος συγκριτικά μεγαλύτερος αριθμός ωαρίων από ό, τι συμβαίνει κατά τη φυσική διαδικασία. Τα στάδια⁴⁵ της εξωσωματικής γονιμοποίησης μπορούν να σημειωθούν συνοπτικά:

1. Εξετάσεις στη γυναίκα.
2. Θεραπεία με ορμόνες στη γυναίκα.
3. Προγραμματισμός και πρόβλεψη για την ωορρηξία.
4. Συλλογή ωαρίων από τη γυναίκα.
5. Συλλογή σπέρματος από τον άντρα.
6. Γονιμοποίηση ωαρίου και σπέρματος εργαστηριακά in – vitro.
7. Καλλιέργεια των γονιμοποιημένων ωαρίων (48 ώρες).
8. Μεταφορά εμβρύου – εμβρύων στη μήτρα (48 ώρες).

Ως λόγοι προσφυγής στη μέθοδο αναφέρονται οι ακόλουθες αιτίες στειρότητας:

α. πρόβλημα των σαλπίνγων της γυναίκας – συνηθέστερο είναι η απόφραξη των σαλπίνγων – με αποτέλεσμα την αδυναμία συλλήψεως.

β. άλλα γυναικολογικά προβλήματα, όπως ενδομητρίωση ή λοιμώξεις του τραχήλου της μήτρας και

γ. κακή ποιότητα του ανδρικού σπέρματος, δηλαδή ολιγοσπερμία, ασθενοσπερμία ή τερατοσπερμία.

Εξωσωματική γονιμοποίηση με δανεικό ή κατεψυγμένο ωάριο

Στην ετερόλογη τεχνητή σπερματέγχυση είναι δυνατή μόνο η χρήση σπέρματος από δότη άνδρα, ενώ στην ετερόλογη εξωσωματική γονιμοποίηση μπορεί να γονιμοποιηθεί το ωάριο από δότρια γυναίκα [56]. Η διαφορά στην περίπτωση αυτή είναι ότι το ωάριο πρέπει να γονιμοποιηθεί σε σύντομο χρονικό διάστημα, διότι δεν μπορεί να διατηρηθεί αγονιμοποίητο στην κατάψυξη, όπως γίνεται με το σπέρμα. Επιπλέον, προβλήματα αλλοίωσης του ωαρίου παρουσιάζονται στην τήξη και για το λόγο αυτό δεν εφαρμόζεται η κατάψυξη ωαρίων για μελλοντική γονιμοποίηση.

Αντίθετα, τα γονιμοποιημένα ωάρια – έμβρυα μπορούν να καταψυχθούν και να διατηρηθούν για περίπου 3 – 5 χρόνια προς μεταφορά - εμφύτευση στη μήτρα της γυναίκας. Εντούτοις, στις τελευταίες ανακαλύψεις που καταγράφονται ανήκει και η επίτευξη εγκυμοσύνης και κύησης από κατεψυγμένα ωάρια. Η σημαντική αυτή ανακάλυψη έρχεται να προστεθεί στις καθημερινές προσπάθειες που καταβάλλουν οι επιστήμονες για την αρτιότερη, σύμφωνα με την ιατρική δεοντολογία, εφαρμογή των μεθόδων εξωσωματικής γονιμοποίησης.

Κρυοσυντήρηση εμβρύων

Με την μέθοδο της κρυοσυντήρησης⁴⁹ διατηρούνται, για χρονικό διάστημα συνήθως 5 χρόνων, τα επί πλέον έμβρυα από αυτά που θα χρησιμοποιηθούν εμβρυομεταφορά. Με τον τρόπο αυτό, εάν αποτύχει η προσπάθεια εξωσωματικής που έγινε με τα φρέσκα έμβρυα, υπάρχει η δυνατότητα να χρησιμοποιηθούν τα κρυοσυντηρημένα, αφού πρώτα αποψυχθούν [57]. Στην περίπτωση που επιτευχθεί εγκυμοσύνη από την πρώτη φορά,

τα έμβρυα που καταψύχονται, φυλάσσονται έως ότου το ζευγάρι αποφασίσει να αποκτήσει περισσότερα παιδιά.

Τα ποσοστά επιτυχίας είναι περίπου ίδια με των περιπτώσεων που έχουν χρησιμοποιηθεί φρέσκα έμβρυα, ενώ έρευνες έχουν δείξει ότι η μέθοδος της κρυοσυντήρησης είναι ασφαλής και δεν επηρεάζει την ποιότητα των εμβρύων. Η προστασία επιτυγχάνεται με προσθήκη κρυοπροστατευτικών που εμποδίζουν την δημιουργία αλάτων και κρυστάλλων κατά τη διαδικασία της κατάψυξης, στοιχεία τα οποία θα ήταν δυνατόν να βλάψουν τα εμβρυϊκά κύτταρα. Τα έμβρυα που θα κρυοσυντηρηθούν αποθηκεύονται σε υγρό άζωτο.

Η διαδικασία της κατάψυξης των εμβρύων διαρκεί μερικές ώρες και ελέγχεται με ειδικό εξοπλισμό, ενώ η διαδικασία της απόψυξης διαρκεί 30 - 45 λεπτά. Έμβρυα που βρίσκονται στην κρυοσυντήρηση για 13 χρόνια έχουν αποψυχθεί με επιτυχία, ενώ έχουν επιτευχθεί κλινικές κυήσεις με κρυοσυντηρημένα για 9 χρόνια έμβρυα. Ο συνήθης χρόνος κρυοσυντήρησης με επιτυχή εγκυμοσύνη είναι τα 5 χρόνια. Έμβρυα που καταψύχονται στο στάδιο των προπυρήνων έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα επιβίωσης από τα έμβρυα με μεγαλύτερο αριθμό κυττάρων.

Τα ποσοστά εγκυμοσύνης επηρεάζονται γενικά από σύνθετους παράγοντες. Η ηλικία δεν φαίνεται να αποτελεί ανασταλτικό παράγοντα στα κατεψυγμένα έμβρυα, αλλά οι μεγαλύτερες γυναίκες που αποφασίζουν να κρυοσυντηρήσουν τα έμβρυά τους είναι μάλλον λίγες λόγω του μικρού αριθμού των ωαρίων που παράγουν.

Συμπερασματικά, η κρυοσυντήρηση εμβρύων προσθέτει μία σημαντική παράμετρο στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή διευρύνοντας την πιθανότητα εγκυμοσύνης, όταν αποτυγχάνουν οι κύκλοι με φρέσκα έμβρυα ή όταν τα ζευγάρια επιθυμούν κι άλλα παιδιά μετά από μία επιτυχημένη προσπάθεια.

Έκπλυση (Lavage)

Κατά την τεχνική αυτή το σπέρμα του συζύγου υπογόνιμου ζεύγους χρησιμοποιείται για να γονιμοποιήσει τρίτη γυναίκα, συνήθως με την τεχνική της σπερματέγχυσης [58]. Αφότου παρέλθουν πέντε ημέρες, χρόνος που απαιτείται για να κατέβει το

γονιμοποιημένο ωάριο από την σάλπιγγα στη μήτρα, χωρίς ακόμη να εμφυτευθεί, ‘ξεπλένεται’ με ειδική μέθοδο η μήτρα της γυναίκας, παραλαμβάνεται το έμβρυο και τοποθετείται στην προετοιμασμένη για τον σκοπό αυτό μήτρα της συζύγου, για περαιτέρω εμφύτευση και ανάπτυξη. Η μέθοδος αυτή δεν έχει διαδοθεί και τείνει να καταργηθεί.

Μεταφορά γαμετών στις σάλπιγγες (GIFT) ή μεταφορά ζυγωτού στις σάλπιγγες (ZIFT)

Σύμφωνα με τη μέθοδο αυτή, η οποία άρχισε να εφαρμόζεται από το 1985, οι δύο γαμέτες, σπερματοζώαρια και ωάρια, εισάγονται μέσα στις δύο σάλπιγγες, μέσω λαπαροσκοπήσεως. Η ιατρική παρέμβαση επιδιώκει την επιλογή των γαμετών πριν από την γονιμοποίηση και την τοποθέτησή τους μέσα στο φυσικό περιβάλλον που γίνεται η γονιμοποίηση, δηλαδή στις σάλπιγγες.

Η μέθοδος αυτή είναι πολύ σημαντική για τα άτομα, των οποίων οι θρησκευτικές πεποιθήσεις δεν επιτρέπουν προσφυγή στις άλλες ιατρικές τεχνικές. Παραλλαγή της μεθόδου αυτής είναι να γονιμοποιείται το ωάριο εξωσωματικά και ως ζυγωτής να τοποθετείται στη σάλπιγγα (ZIFT). Τα ποσοστά επιτυχίας αυτών των μεθόδων είναι υψηλότερα της συνήθους εξωσωματικής γονιμοποίησης.

Μικρογονιμοποίηση ICSI

Η μικρογονιμοποίηση ICSI ή ενδοκυτταροπλασμική έγχυση σπέρματος εφαρμόζεται με επιτυχία σε όλο τον κόσμο από τις αρχές του 1990 και αποτελεί μία πραγματικά αποτελεσματική θεραπεία επίτευξης εγκυμοσύνης η οποία δίνει τη δυνατότητα σε πολλά υπογόνιμα ζευγάρια να αποκτήσουν το δικό τους παιδί.

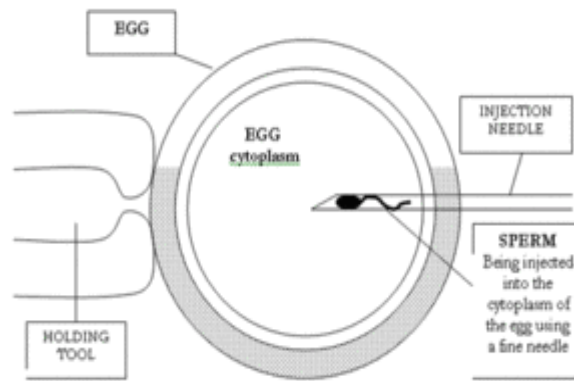
Η τεχνική της μικρογονιμοποίησης ICSI ενδείκνυται κυρίως σε περιπτώσεις σοβαρής ανδρικής υπογονιμότητας. Αυτό συμβαίνει όταν [59]:

- υπάρχει έντονη **ολιγοασθενοσπερμία** ή **ασθενοσπερμία**, με σπέρμα χαμηλής κινητικότητας και αντισπερμικά αντισώματα

- τα σπερματοζωάρια δεν έχουν ακρόσωμα (τμήμα του κεφαλιού) και κατά συνέπεια δεν έχουν τα κατάλληλα ένζυμα για να διεισδύσουν στο ωάριο και να επιτύχουν γονιμοποίηση
- τα σπερματοζωάρια εμφανίζουν εκτεταμένες συγκολλήσεις με συνέπεια καθώς είναι ενωμένα μεταξύ τους να μειώνεται σημαντικά η κινητικότητα τους.
- όταν ωάρια έχουν διαφανή ζώνη (περίβλημα) πιο παχιά και σκληρή από το φυσιολογικό, γεγονός που εμποδίζει τη διείσδυση των σπερματοζωαρίων
- έχουν προηγηθεί αποτυχημένες προσπάθειες με ανεξήγητα αίτια αδυναμίας γονιμοποίησης των ωαρίων με τη συμβατική μέθοδο εξωσωματικής γονιμοποίησης.

Σε περιπτώσεις αζωοσπερμίας, κάτι το οποίο μπορεί να οφείλεται είτε σε vasectomy, σε τραυματισμό του νωτιαίου μυελού, είτε σε άλλους λόγους το σπέρμα εξάγεται από τον ορχικό ιστό με τη βοήθεια του ουρολόγου, είτε μετά από αναρρόφηση με βελόνα (FNA) από τους όρχεις και την επιδιδυμίδα είτε με μικροχειρουργική βιοψία όρχεων (MESA, FNA, TESE), με τοπική αναλγησία και ελαφριά αναισθησία (εικόνα 9).

Μετά τη σπερμοληψία, ανάλογα με τον αριθμό και την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων, εφαρμόζεται η επεξεργασία για την ενεργοποίησή τους, με μικρές τροποποιήσεις. Εάν το σπέρμα περιέχει έστω και λίγες δεκάδες κινητών σπερματοζωαρίων, η μικρογονιμοποίηση είναι δυνατόν να εφαρμοσθεί κανονικά.



Εικόνα 9: Τεχνική υποβοηθούμενης αναπαραγωγής ICSI [59].

Παρόμοια με αυτή της συμβατικής εξωσωματικής γονιμοποίησης, η διαδικασία της μικρογονιμοποίησης ICSI προϋποθέτει να έχει προηγηθεί διέγερση ωοθηκών με φάρμακα γονιμότητας, έτσι ώστε να παραχθούν πολλά ώριμα ωάρια. Τα ωάρια αφού αναρροφηθούν στη συνέχεια υποβάλλονται σε μια ειδική «κατεργασία» με ένα ένζυμο (υαλουρονιδάση), ώστε να αφαιρεθούν τα κοκκιώδη κύτταρα που τα περιβάλλουν. Αυτό είναι απαραίτητο, διαφορετικά δεν θα μπορέσουν να εισχωρήσουν τα σπερματοζωάρια, καθώς στην ICSI τα σπερματοζωάρια εισάγονται με ένεση και όχι από μόνα τους όπως συμβαίνει στη συμβατική εξωσωματική γονιμοποίηση. Η «κατεργασία» αυτή διαρκεί 1-2 λεπτά και όταν πλέον τα ωάρια απαλλαχθούν από τα κοκκιώδη κύτταρα, είναι δυνατόν να εκτιμηθεί ποια είναι ώριμα και κατάλληλα για ICSI και ποια όχι.

Το τελικό βήμα της διαδικασίας ICSI είναι να ακινητοποιηθεί ένα-ένα ωάριο με τη βοήθεια μιας λεπτής γυάλινης πιπέτας και με μια λεπτή γυάλινη πιπέτα να απομονωθεί καθένα σπερματοζωάριο για να εισαχθεί στη συνέχεια στο κυτταρόπλασμα κάθε ωαρίου [60]. Η κάθε «εισαγωγή» διαρκεί λίγα δευτερόλεπτα, αλλά η όλη διαδικασία μπορεί να διαρκέσει πολλές ώρες, ειδικά εάν τα σπερματοζωάρια είναι ελάχιστα και η ανεύρεσή τους δυσχερής.

Αφού ολοκληρωθεί η διαδικασία της «εισαγωγής», τα ωάρια τοποθετούνται και πάλι σε ειδικά καλλιέργητικά υλικά μέχρι να ολοκληρωθεί η γονιμοποίησή τους και να παραχθούν έμβρυα.

Η μέθοδος ολοκληρώνεται, ακολουθώντας τη γνωστή διαδικασία της εξωσωματικής γονιμοποίησης: μετά τη δημιουργία βλαστοκύστεων, γίνεται η επιλογή των εμβρύων και τέλος η εμβρυομεταφορά.

Η επιτυχία της τεχνικής ICSI εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, όπως είναι:

- η βιωσιμότητα του σπερματοζωαρίου
- η ποιότητα των ωαρίων
- η αποτελεσματική ενεργοποίηση των ωαρίων
- η ικανότητα του ωαρίου να αντέξει την ενδοκυτταροπλασματική διαδικασία

Το ποσοστό επιτυχημένης εγκυμοσύνης ανά προσπάθεια με την τεχνική ICSI ανέρχεται στο 65-75%. Οι πιθανοί παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν τα ποσοστά επιτυχίας στην πορεία της εγκυμοσύνης και κατά συνέπεια ολοκλήρωσής της γέννησης με μικρογονιμοποίηση ICSI, είναι παρόμοια με αυτά της συμβατικής εξωσωματικής γονιμοποίησης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

Ανδρική υπογονιμότητα

Εισαγωγή

Η ανδρικής αιτιολογίας υπογονιμότητας στον άνδρα έχει αναδειχθεί στην επικαιρότητα μόλις τις τελευταίες δεκαετίες. Η καθυστέρηση αποδόθηκε σε διάφορες κοινωνικές, θρησκευτικές και πολιτικές συνθήκες που συντήρησαν ένα κλίμα σχετικής προστασίας του ανδρικού παράγοντα σαν αίτιο υπογονιμότητας του ζεύγους [61]. Η δραματική αλλαγή που παρουσιάστηκε στις συνθήκες αυτές, κυρίως στις χώρες με βιομηχανική ανάπτυξη σε συνδυασμό με την έκδηλη επιβάρυνση του ευρύτερου περιβάλλοντος ζωής (νερό, αέρας, διατροφή και κατοικία) αλλά και την ανάδειξη του ισχυρού φεμινιστικού κινήματος κατά την τελευταία τριακονταετία, οδήγησαν σε μία περισσότερο λεπτομερή και αντικειμενική εκτίμηση των αιτιών υπογονιμότητας του ζεύγους και έτσι φωτίστηκε η ισότιμη ευθύνη και συμμετοχή του ανδρικού παράγοντα που αρχικά παρέμενε υποβαθμισμένη.

Η πρώτη σοβαρή προειδοποίηση για επιβάρυνση της γονιμοποιητικής ικανότητας του άνδρα παρουσιάστηκε από μία μελέτη μετανάλυσης των αποτελεσμάτων μετρήσεων σπέρματος από τη δεκαετία του 1930 μέχρι την περίοδο του 1990. Στη δημοσίευση αυτή αναδεικνύεται μία έκδηλα καθοδική τάση στην εξέλιξη της συγκέντρωσης σπέρματος, που στο διάστημα διάρκειας των μελετών, περίπου υποδιπλασιάζεται.

Ακολουθεί καταιγισμός εκτιμήσεων σε επιμέρους πληθυσμούς διαφόρων γεωγραφικών χώρων (βοράς, νότος κτλ), ειδικές ομάδες (γόνιμοι άντρες, δότες σπέρματος, ασθενείς ιατρικών υπογονιμότητας) με ευρήματα που στην πλειοψηφία τους συμφωνούν με καθοδική πορεία του σπέρματος. Ασφαλώς υπάρχουν και εξαιρέσεις κυρίως σε πληθυσμούς βορείων χωρών, με ελάχιστη περιβαλλοντική επιβάρυνση και υψηλό επίπεδο ζωής (παραδείγματος χάρη Φιλανδοί). Στον ελληνικό χώρο παρατηρήσεις σε άντρες εξετασθέντες σε ιατρείο υπογονιμότητας έδειξαν σημαντική τάση ελάττωσης της συγκέντρωσης και του όγκου του σπέρματος σε πολυάριθμο υλικό ατόμων που ελέγχθηκε μεταξύ το 1973 και το 1994. Στην ίδια περίοδο καταγράφηκαν αυξητικές τάσεις σε σημαντικούς ρύπους του αέρα όπως το μονοξείδιο του άνθρακα κτλ.

Γίνεται λοιπόν εμφανές ότι τα προβλήματα του σύγχρονου άνδρα δεν σχετίζονται μόνο με την έκπτωση του σπέρματος ή την αύξηση των προβλημάτων στυτικής δυσλειτουργίας των ενηλίκων στις σύγχρονες κοινωνίες αλλά καλύπτουν όλες τις φάσεις της ηλικίας του.

Η διαδικασία της αναπαραγωγής είναι σύνθετη και διεξάγεται σε πολλαπλά επίπεδα του γεννητικού και ενδοκρινικού συστήματος και στα δύο φύλα [62]. Ως εκ τούτου είναι πιθανόν διάφοροι ενδογενείς ή εξωγενείς παράγοντες να προκαλέσουν διαταραχές, άλλοτε σε άλλο επίπεδο, με τελικό αποτέλεσμα την υπογονιμότητα.

Η διαταραχή της γονιμότητας είναι ένα καθημερινό πρόβλημα για το οποίο ένα σημαντικό ποσοστό ζευγαριών ζητά ιατρική βοήθεια. Είναι προφανές ότι σε πολλά ζευγάρια η αιτία που ευθύνεται για την υπογονιμότητα δεν αποκαλύπτεται πάντα παρά τον έλεγχο που έχει προηγηθεί. Η συχνότητα περιπτώσεων υπογονιμότητας, που δεν αποκαλύπτεται κάποια αιτία, διαφέρει σε διάφορες μελέτες και κυμαίνεται από 15 έως 30%. Ως ανεξήγητη υπογονιμότητα ορίζεται η κατάσταση κατά την οποία δεν είναι δυνατόν να αναγνωριστεί η αιτία παρά τη μεθοδική αναζήτησή της που ευθύνεται για μη επίτευξη κύησης μετά από 12 μήνες ελεύθερων σχέσεων στο ζευγάρι.

Η υπογονιμότητα αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα ιατρικά προβλήματα και στη χώρα μας υπολογίζεται ότι ποσοστό 10 με 15% των ζευγαριών που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία αντιμετωπίζουν πρόβλημα γονιμότητας.

Από παλιά υπήρχαν αρκετές γνώσεις σχετικά με τη γυναικεία υπογονιμότητα ενώ αντιθέτως ελάχιστα στοιχεία υπήρχαν μέχρι πριν λίγα χρόνια γιατί με τα αίτια και την αντιμετώπιση των διαταραχών της γονιμότητας του άντρα. Οι άντρες εξάλλου πολύ δύσκολα επισκέπτονται το γιατρό για τέτοια θέματα. Τα τελευταία χρόνια όμως με την εξέλιξη της τεχνολογίας υπάρχει αλματώδης αύξηση των γνώσεων σχετικά με τη βιολογία των ανθρωπίνων γεννητικών κυττάρων και την ιατρική της αναπαραγωγής. Πρέπει να γίνει σαφές ότι η εξέταση σπέρματος δεν είναι έλεγχος γονιμότητας. Η διαπίστωση της γονιμότητας απαιτεί εξ ορισμού την ύπαρξη κύησης και άρα είναι φαινόμενο που συνδέεται με το ζευγάρι.

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, η υπογονιμότητα διακρίνεται σε δύο κατηγορίες [63].

Ως **πρωτοπαθής** χαρακτηρίζεται η κατάσταση κατά την οποία δεν αναφέρεται ιστορικό σύλληψης παρά τις, χωρίς αντισύλληψη, συχνές σχέσεις του ζεύγους για διάστημα τουλάχιστον δύο ετών. Ενώ, ως δευτεροπαθής ορίζεται η υπογονιμότητα κατά την οποία προηγήθηκε σύλληψη στο παρελθόν, αλλά δεν προέκυψε νέα κύηση παρά την προσπάθεια του ζευγαριού.

Είναι εξαιρετικά ενδιαφέρουσα η παρατήρηση ότι η σύλληψη επιτυγχάνεται σε ποσοστό 25% κατά τον πρώτο μήνα της προσπάθειας, ακολούθως 60% στο πρώτο εξάμηνο, ενώ στον πρώτο χρόνο προσπαθειών αναφέρεται ποσοστό 80%. Από το υπόλοιπο 20% ένα ποσοστό 5 - 10% θα επιτύχει κύηση στο δεύτερο έτος και απομένει ένα ποσοστό 10 - 15% ζευγαριών με υπογονιμότητα τα οποία χρήζουν περαιτέρω διερεύνηση και θεραπεία. Ως εκ τούτου η διερεύνηση αφορά και στα δύο μέλη του υπογόνιμου ζευγαριού

Κατηγορίες Ανδρικής Υπογονιμότητας

Η ανδρική στειρότητα μπορεί να οφείλεται σε διάφορες καταστάσεις. Μερικές από αυτές τις καταστάσεις είναι αναγνωρίσιμες και αναστρέψιμες, όπως η απόφραξη του σπερματικού πόρου και ο υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός. Άλλες καταστάσεις είναι αναγνωρίσιμες αλλά μη αναστρέψιμες, όπως είναι η αμφίπλευρη ατροφία των όρχεων μετά από ιογενή ορχίτιδα [64]. Όταν η ταυτοποίηση της αιτιολογίας ενός παθολογικού σπερμοδιαγράμματος δεν είναι δυνατή, όπως συμβαίνει σε πολλούς ασθενείς, η κατάσταση ονομάζεται ιδιοπαθής.

Όταν ο λόγος της υπογονιμότητας δεν είναι σαφής, με φυσιολογικό σπερμοδιάγραμμα και με φυσιολογική επίσης τη γονιμότητα της συντρόφου, η υπογονιμότητα ορίζεται ως ανεξήγητη. Η αναγνώριση και θεραπεία των αναστρέψιμων καταστάσεων μπορεί να βελτιώσει τη γονιμότητα του άνδρα και να επιτρέψει την σύλληψη με φυσιολογικό τρόπο. Ακόμη και αζωοσπερμικοί ασθενείς μπορεί να έχουν ενεργό παραγωγή σπέρματος ή παραγωγή σπέρματος με πρόκληση μετά από θεραπεία. Ακόμη, η αναγνώριση των καταστάσεων για τις οποίες δεν υπάρχει καμία θεραπεία, μπορεί να γλυτώσει το ζευγάρι από την αγωνία της προσπάθειας αναποτελεσματικών θεραπειών.

Η ανίχνευση ορισμένων γενετικών αιτιών ανδρικής υπογονιμότητας, επιτρέπει στα ζευγάρια να ενημερώνονται για τις πιθανότητες μεταβίβασης γενετικών ανωμαλιών

που μπορεί να επηρεάσουν την υγεία των απογόνων τους. Έτσι, μια κατάλληλη αξιολόγηση της ανδρικής υπογονιμότητας μπορεί να επιτρέψει στο ζευγάρι να κατανοήσει καλύτερα τη βάση της υπογονιμότητας τους και να τους βοηθήσει να αναζητήσουν τη σωστή γενετική καθοδήγηση. Εάν δεν είναι διαθέσιμες συγκεκριμένες διορθωτικές θεραπείες, μπορεί να είναι δυνατή η χρησιμοποίηση τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, όπως η ανάκτηση σπερματοζωαρίων από τους όρχεις ή την επιδιδυμίδα και η ενδοωαριακή έγχυση του σπερματοζωαρίου (ICSI). Τέλος, η ανδρική υπογονιμότητα μπορεί περιστασιακά να είναι εκδήλωση της παρουσίας μιας κατάστασης απειλητική για τη ζωή όπως ο καρκίνος των όρχεων ή οι όγκοι της υπόφυσης.

Η ανδρική υπογονιμότητα οφείλεται σε ετερογενείς διαταραχές. Από το σύνολο των περιπτώσεων υπογονιμότητας, μόνο στο 30% μπορεί να βρεθεί η αιτιολογία, ενώ οι υπόλοιπες χαρακτηρίζονται ως ιδιοπαθείς. Οι κυριότερες αιτίες υπογονιμότητας του άρρενος μπορούν να διακριθούν σε μία από τις παρακάτω κατηγορίες: προορχικές, ορχικές και μεταορχικές, στις οποίες περιλαμβάνονται βιολογικοί, ορμονικοί και ανατομικοί παράγοντες.

Προ-ορχικά αίτια

Σε αυτές τις περιπτώσεις υπογονιμότητας παρατηρούνται ενδοκρινολογικές διαταραχές, είτε σε επίπεδο υποθαλάμου είτε σε επίπεδο υπόφυσης (παράγοντες FSH, LH), με άμεσο αποτέλεσμα την μη φυσιολογική παραγωγή των φυλετικών ορμονών οι οποίες συντελούν στην ωρίμανση του αναπαραγωγικού συστήματος και τελικά την εκδήλωση υπογοναδισμού.

Χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελούν το σύνδρομο Kallmann , το σύνδρομο του γόνιμου ευνούχου όσον αφορά διαταραχές σε επίπεδο υποθαλάμου και τα σύνδρομα Prader Willi και Bardet-Biedl τα οποία χαρακτηρίζονται από δευτεροπαθή υπογοναδοτρόφο υπογοναδισμό και αφορούν διαταραχές σε επίπεδο υπόφυσης [65].

Μετα-ορχικά αίτια

Αφορούν την εκφορητική συσκευή του όρχεως. Σε αυτή την κατηγορία συμπεριλαμβάνονται τρεις επιμέρους ομάδες αιτιών υπογονιμότητας:.

1) Απόφραξη γεννητικής οδού Η υπογονιμότητα αποφρακτικής αιτιολογίας, η οποία απαντάται σε ένα ποσοστό 7% των υπογόνιμων ανδρών, περιλαμβάνει μια ομάδα καταστάσεων, οι οποίες δεν επιδρούν στην παραγωγή των σπερματοζωαρίων στον όρχι, αλλά στο σχηματισμό του σπερματικού υγρού και στην προώθησή του κατά μήκος της έσω γεννητικής οδού. Η πλέον γνωστή περίπτωση είναι η κυστική ίνωση, η οποία προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο της μεμβρανικής πρωτεΐνης CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator). Σε ποσοστό >95% ασθενείς με κυστική ίνωση είναι στείροι, παρουσιάζουν αζωοσπερμία εκκριτικού τύπου και αμφοτερόπλευρη απουσία των σπερματικών πόρων.

2) Ανοσολογικές και φλεγμονώδεις διαταραχές Σε περιπτώσεις αζωοσπερμίας ανοσοσφαιρίνες (IGG, IGA) έχουν βρεθεί στο τοίχωμα του σπερματικού σωληναρίου και στα κύτταρα που αποβάλλονται στον αυλό του σωληναρίου. Τα αντισώματα αυτά προσκολλώνται στην κυτταρική μεμβράνη των σπερματοζωαρίων με αποτέλεσμα την παρεμπόδιση της διέλευσης αυτών κατά μήκος της έσω γεννητικής οδού ενώ παράλληλα δυσχαιραίνεται η σύντηξή τους με το ωοκύτταρο, επίσης, μειώνεται η πρόσθια κινητικότητα των σπερματοζωαρίων [66]. Προβλήματα συγκολλησεως απαντώνται στο 4% των περιπτώσεων.

3) Προβλήματα σχετιζόμενα με την συνουσία όπως η στυτική δυσλειτουργία και ο υποσπαδίας.

Ορχικά αίτια

Σε αυτή την κατηγορία συμπεριλαμβάνονται οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες καθώς και περιβαλλοντικοί παράμετροι.

A) Χρωμοσωμικές ανωμαλίες

Περίπου το 15% και 10% των υπογόνιμων ανδρών και γυναικών αντίστοιχα εμφανίζουν γενετικές ανωμαλίες όπως χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Η εμφάνιση

χρωμοσωμικών ανωμαλιών είναι συχνότερη στα αρσενικά άτομα εξαιτίας της παραγωγής μεγάλου αριθμού σπερματοζωαρίων. Τέτοιες περιπτώσεις είναι οι παρακάτω:

α) **Σύνδρομο Klinefelter (47,XXY)** Το σύνδρομο αυτό αποτελεί την πιο συχνή αριθμητική ανωμαλία των φυλετικών χρωμοσωμάτων σε άρρενες με μια συχνότητα η οποία κυμαίνεται από 0,1-0,2%. Τα άτομα αυτά παρουσιάζουν σοβαρή υπογονιμότητα η οποία οφείλεται σε ατροφία των όρχεων και αυξημένα επίπεδα γοναδοτροπινών στο πλάσμα (>5% παρουσιάζει σοβαρή олиγοσπερμία και >10% παρουσιάζει αζωοσπερμία).

β) **Ρομπερτιανές διαμεταθέσεις (Robertsonian translocations)** Οι ρομπερτιανές διαμεταθέσεις (συχνότητα ~1/1000 νεογέννητα) αποτελούν τις πιο συχνές δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες οι οποίες επηρεάζουν την γονιμότητα των ανδρών με ποικίλους τρόπους. Οι φορείς τέτοιων διαμεταθέσεων έχουν φυσιολογικό φαινότυπο, όμως η παρουσία διαμετάθεσης επηρεάζει την γονιμότητα εξαιτίας διατάραξης της σπερματογένεσης κατά το στάδιο των μειωτικών διαιρέσεων. Στον γενικό πληθυσμό περίπου 0,8% υπογόνιμων ανδρών είναι φορείς μιας ρομπερτιανής διαμεταθέσης.

γ) **Διαμεταθέσεις μεταξύ αυτοσωμικών και Y χρωμοσώματος** Η συχνότητα εμφάνισης τέτοιου είδους μετατοπίσεων υπολογίζεται ~1/2000. Σημεία θραύσης του Y χρωμοσώματος εντοπίζονται στον μεγάλο (q) βραγχίονα και 22 ιδιαίτερα στην q11 περιοχή. Σύμφωνα με μελέτη των Vogt et al.,(1995) σε γόνιμους άνδρες σημεία θραύσης στο Y χρωμόσωμα εντοπίζονται στην Yq12 περιοχή (ετεροχρωματινική περιοχή) σε αντίθεση με στείρους άνδρες στους οποίους σημεία θραύσης εντοπίζονται στην απομακρυσμένη Yq11 ευχρωματινική περιοχή των περιοχών AZF.

δ) **Μωσαϊκισμός 45,XO/46,XY ή δυσγενεσία των γονάδων** Ο φαινότυπος των ατόμων αυτών ποικίλει από άρρεν έως θήλυ. Εμφανίζουν υποπλασμένες γονάδες και υποτυπώδη φυλετικά όργανα. Τα περισσότερα άτομα είναι στείρα, και περίπου το 1/3 αυτών εμφανίζουν συμπτώματα όμοια με αυτά του συνδρόμου Turner.

ε) **Άνδρες με καρυότυπο 46,XX** Οι ασθενείς αυτοί μπορεί να χαρακτηριστούν ως παραλλαγές του συνδρόμου Klinefelter. Η συχνότητα εμφάνισης υπολογίζεται σε 1/25000 γεννήσεις αγοριών [67]. Η ανατομία των γεννητικών οργάνων είναι σαν του κανονικού άνδρα, αλλά οι όρχεις είναι μικρότεροι και παρουσιάζουν τις ίδιες

ιστολογικές ανωμαλίες με τα άτομα του συνδρόμου Klinefelter. Τα άτομα αυτά είναι στείρα.

B) Περιβαλλοντικές παράμετροι

Μια σειρά από περιβαλλοντικούς παράγοντες εμπλέκονται στην εμφάνιση της ανδρικής υπογονιμότητας, είτε με τη μορφή της πρωτοπαθούς βλάβης είτε με τη μορφή της επιδείνωσης μιας προϋπάρχουσας δυσλειτουργίας.

- **Θερμότητα.** Η θερμοκρασία μεταξύ 32,5-35°C είναι ιδανική για την ωρίμανση των σπερματοζωαρίων και την παραγωγή φυσιολογικού σπέρματος. Αντίθετα, η υπερβολική αύξηση της θερμοκρασίας οδηγεί σε αυξημένη απόπτωση των κυττάρων του Sertoli και των κυττάρων της γεννητικής σειράς, με αποτέλεσμα τον περιορισμό της γονιμότητας (η παρατεταμένη έκθεση σε υψηλές θερμοκρασίες μπορεί να λάβει και μόνιμο χαρακτήρα οδηγώντας σε στειρότητα).
- **Παρουσία ελεύθερων δραστικών ριζών οξυγόνου (ROS)** Τα υψηλά επίπεδα ROS που ανιχνεύονται στο σπέρμα των υπογόνιμων ανδρών συνδυάζονται με ανωμαλία του μέσου τμήματος της ουράς των σπερματοζωαρίων, ελαττωμένη κινητικότητα, απώλεια της ικανότητας εκτέλεσης της αντίδρασης του ακροσώματος, μειωμένη ικανότητα διείσδυσης του σπερματοζωαρίου στο ωοκύτταρο καθώς και μειωμένη γονιμότητα τόσο *in vivo* όσο και *in vitro*.
- **Καρκίνος.** Ο καρκίνος των όρχεων συνοδεύεται πολύ συχνά με αναστολή της σπερματογένεσης. Επίσης, στην περίπτωση του καρκίνου παρατηρείται και ποιοτική υποβάθμιση των σπερματοζωαρίων που τελικώς παράγονται.

Σε αυτό το σημείο πρέπει να αναφερθεί ότι η κισσοκήλη, η οποία αποτελεί το πιο συχνό αίτιο υπογονιμότητας, δεν υπάγεται στις παραπάνω κατηγορίες. Η κισσοκήλη είναι η διάταση (διόγκωση) των εσωτερικών σπερματικών φλεβών που αρδεύουν τους όρχεις. Είναι μια αρκετά συνηθισμένη κατάσταση καθώς εμφανίζεται στο 15%- 20% του συνολικού ανδρικού πληθυσμού και στο 40% - 45% των υπογόνιμων ανδρών. Η παρουσία κισσοκήλης συνοδεύεται από ελλειμματική σπερματογένεση και μικρό όγκο σπέρματος.

Τέλος, ορχικό αίτιο υπογονιμότητας είναι και η κρυπορχία δηλαδή η απουσία του όρχεος από το όσχεο και η ανεύρεσή του σε κάποια θέση κατά μήκος της

φυσιολογικής πορείας καθόδου του. Αποτελεί τη συχνότερη συγγενή ανωμαλία των έξω γεννητικών οργάνων του αρρενος με συχνότητα περίπου 1%.

Ιδιοπαθής υπογονιμότητα

Ιδιοπαθής υπογονιμότητα αναφέρεται σε εκείνες τις περιπτώσεις ανδρικής υπογονιμότητας στις οποίες το αίτιο δεν έχει διευκρινιστεί και αφορά το 15% των υπογόνιμων ανδρών. Τα άτομα αυτά, εμφανίζουν ποικίλλουσα εικόνα ως προς τις παραμέτρους του σπερμοδιαγράμματος, ενώ και ο γυναικείος παράγων (η σύντροφος) έχει ελεγχθεί και δεν ενοχοποιείται.

Η διερεύνηση του γενετικού υπόβαθρου υπογόνιμων ανδρών με ιδιοπαθή υπογονιμότητα έχει αποκτήσει κλινικό ενδιαφέρον από την στιγμή που η ταχεία ανάπτυξη των μεθοδολογιών της Τεχνητής Γονιμοποίησης και ειδικότερα της ενδοκυτταρικής σπερματέγχυσης (Intracytoplasmic Sperm Injection) δίνει τη δυνατότητα σε άνδρες με βεβαρημένο γενετικό υπόβαθρο (π.χ. ελλείμματα στις AZF περιοχές, αλλαγές μιας βάσης – SNPs-) να τεκνοποιήσουν, με αποτέλεσμα να αυξάνεται η πιθανότητα μεταβίβασης ανωμαλιών στους απογόνους τους.

Κατά συνέπεια, κρίνεται αναγκαία, η γνώση του γενετικού υπόβαθρου της ανδρικής υπογονιμότητας ώστε να δοθεί η κατάλληλη γενετική συμβουλή στα ζευγάρια αυτά, σχετικά με την διαχείριση της υπογονιμότητά τους.

Ηλικία ως παράγοντας υπογονιμότητας

Η ηλικία του άνδρα επιδρά στην πιθανότητα σύλληψης και έκβασης της εγκυμοσύνης και επηρεάζει όχι μόνο τα επίπεδα σεξουαλικής δραστηριότητας αλλά και τη βιολογική γήρανση. Η αύξηση της ηλικίας του άνδρα, μπορεί να μην επιδρά στην ικανότητά τους να παράγουν σπερματοζωάρια, ωστόσο, η ποιότητα των σπερματοζωαρίων αυτών μειώνεται. Έχει πλέον αποδειχθεί ότι η πιθανότητα σύλληψης μπορεί να επηρεαστεί από την ηλικία του ανδρικού συντρόφου, ιδιαίτερα από τη γενετική υγεία των σπερματοζωαρίων.

Οι ακριβείς μηχανισμοί στους οποίους οφείλεται η μείωση της αρσενικής γονιμότητας με την αύξηση της ηλικίας δεν έχουν προσδιοριστεί πλήρως[68]. Οι αλλαγές στην ποιότητα του σπέρματος θα μπορούσαν πιθανώς να αποδοθούν σε φυσιολογικές αλλαγές που συμβαίνουν με τη γήρανση στην αναπαραγωγική οδό, όπως είναι η μειωμένη ικανότητα για αποκατάσταση κυτταρικών και ιστικών βλαβών που προκαλούνται από την έκθεση σε τοξικές ουσίες, φάρμακα, λοιμώξεις κ.α.

Το γεγονός ότι τόσο οι φυσιολογικές διεργασίες όσο και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες θα μπορούσαν να θεωρηθούν υπεύθυνοι για τις επιπτώσεις της γήρανσης στο αρσενικό αναπαραγωγικό σύστημα αυξάνει στην πολυπλοκότητά του. Καθώς οι άνδρες μεγαλώνουν, η λειτουργία των όρχεων και του μεταβολισμού τους χειροτερεύει, καθώς ο όρχις υφίσταται μορφολογικές αλλαγές με την αύξηση της ηλικίας, όπως είναι η μείωση του αριθμού των κυττάρων Leydig και Sertoli και η στένωση των σπερματικών σωληναρίων.

Οι συγκεντρώσεις της ελεύθερης και ολικής τεστοστερόνης μειώνονται σταθερά με την αύξηση της ηλικίας του άνδρα, οδηγώντας σε πρωτογενή υπογοναδισμό. Η συσσώρευση ROS επίσης, που δημιουργείται με την πάροδο του χρόνου στα γεννητικά κύτταρα του άνδρα οδηγεί σε οξειδωτικό στρες και βλάβη στο DNA του σπέρματος. Αυτές όλες οι αλλαγές που σχετίζονται με την ηλικία οδηγούν αναπόφευκτα σε επιδείνωση της ποιότητας και της ποσότητας του σπέρματος.

Έχουν διεξαχθεί αρκετές μελέτες που έδειξαν ότι η ανδρική γήρανση προκαλεί γενετικές και επιγενετικές αλλαγές στα σπερματοζώαρια, τα οποία θα μπορούσαν να προκαλέσουν ποικίλες ασθένειες στους προκύπτοντες απογόνους. Η γενετική βλάβη στα σπερματοζώαρια των ηλικιωμένων ανδρών θεωρείται ότι συμβάλλει στην αιτιολογία πιο πολύπλοκων πολυγονιδιακών ασθενειών όπως ο αυτισμός, η σχιζοφρένεια και η επιληψία.

Επίσης, στο σύνδρομο Apert ή στην αχονδροπλασία φαίνεται ότι η πατρική ηλικία αναγνωρίζεται ως ο βασικός παράγοντας εμφάνισης τους. Γίνεται συνεπώς κατανοητό ότι η μεγάλη ηλικία του άνδρα (>35 ετών) μπορεί να αυξήσει τις πιθανότητες για κάποιο λάθος στον αριθμό, στη δομή των χρωμοσωμάτων ή την προσθήκη κάποιας λανθασμένης βάσης με αρνητικό επακόλουθο στα ποσοστά επιτυχίας των αποτελεσμάτων της ART, καθώς και την πρόωρη ανάπτυξη εμβρύου.

Ωστόσο, υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι η πατρική ηλικία δεν φαίνεται να επηρεάζει τα αποτελέσματα της ART όταν χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της ενδοκυτταροπλασματικής έγχυσης σπέρματος (ICSI) και ωοκύτταρα καλής ποιότητας. Η αύξηση της πατρικής ηλικίας επηρεάζει αρνητικά τον αριθμό των εμβρύων υψηλής ποιότητας, αλλά δεν επηρεάζει τα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης σε ζευγάρια που υποβλήθηκαν σε κύκλους εξωσωματικής με την μέθοδο της ICSI.

Αξιολόγηση – Διερεύνηση

Ένα ζευγάρι που προσπαθεί να τεκνοποιήσει θα πρέπει να έχει μια εκτίμηση για πιθανή υπογονιμότητα, εάν δεν πραγματοποιηθεί εγκυμοσύνη εντός ενός έτους έχοντας τακτικές σεξουαλικές επαφές χωρίς προφυλάξεις. Η αξιολόγηση πρέπει να γίνεται πριν από τη συμπλήρωση του ενός έτους στις περιπτώσεις που

- 1) υπάρχουν γνωστοί παράγοντες κινδύνου ανδρικής υπογονιμότητας, όπως ιστορικό αμφίπλευρης κρυπορχίας
- 2) υπάρχουν γυναικείοι παράγοντες κινδύνου υπογονιμότητας, συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας της συντρόφου (άνω των 35 ετών)
- 3) το ζευγάρι θέλει να μάθει το δυναμικό γονιμότητας του συντρόφου.

Η πλήρης αξιολόγηση για την ανδρική υπογονιμότητα πρέπει να περιλαμβάνει ένα πλήρες ιατρικό και αναπαραγωγικό ιστορικό, κλινική εξέταση από ειδικό Ουρολόγο ή άλλον ειδικό ιατρό στην ανδρική αναπαραγωγή και τουλάχιστον δύο αναλύσεις σπέρματος. Αν είναι δυνατό, οι δύο αναλύσεις σπέρματος θα πρέπει να απέχουν χρονικά μεταξύ τους τουλάχιστον ένα μήνα.

Με βάση τα αποτελέσματα της πλήρους αξιολόγησης, ο ιατρός μπορεί να συστήσει και άλλες εξετάσεις για τη διαλεύκανση της αιτιολογίας της στειρότητας του ασθενούς. Οι δοκιμασίες αυτές μπορεί να περιλαμβάνουν πρόσθετες εξειδικευμένες αναλύσεις σπέρματος, ενδοκρινολογική αξιολόγηση, ανάλυση ούρων μετά από εκσπερμάτιση, υπερηχογραφήματα και γενετικό έλεγχο.

Γενικά, οι εξειδικευμένες εργαστηριακές εξετάσεις θα πρέπει να γίνονται μόνο σε εκείνες τις περιπτώσεις στις οποίες η αναγνώριση της αιτίας της ανδρικής υπογονιμότητας μπορεί να κατευθύνει τη θεραπεία.

Ιατρικό ιστορικό

Το ιατρικό ιστορικό του ασθενούς χρησιμοποιείται για να προσδιορίσει τους παράγοντες κινδύνου που θα μπορούσαν να έχουν επίπτωση στην ανδρική υπογονιμότητα.

Η λήψη του ιστορικού αποτελεί την πρώτη επαφή με το ζευγάρι και σηματοδοτεί την έναρξη της συνεργασίας με τον ιατρό. Επομένως, πρόκειται για μία ιδιαίτερα σημαντική διαδικασία μέσω της οποίας οικοδομείται η σχέση ιατρού - ζευγαριού. Είναι πολύ σημαντικό η σχέση αυτή να στηρίζεται στην εμπιστοσύνη και την ειλικρίνεια, γι αυτό ο ιατρός πρέπει να κάνει το ζευγάρι να αισθάνεται άνετα, προκειμένου να του εμπιστευθεί πολύ προσωπικά και ευαίσθητα ζητήματα που αφορούν στη σχέση του ζευγαριού στην αναπαραγωγική του υγεία και στη σεξουαλική του λειτουργία.

Η διαδικασία αυτή απαιτεί από τον ιατρό να επιδεικνύει ευαισθησία, αλλά και μεγάλη προσοχή στα λεγόμενα του ζευγαριού, ενώ πολλές φορές καλείται να συλλαμβάνει ακόμη και κρυμμένα νοήματα πίσω από τις λέξεις και τις εκφράσεις του προσώπου. Ειδικά όσον αφορά στον άνδρα, συχνά, ακόμη και στις μέρες μας, είναι απαραίτητο να τονίζεται ότι η υπογονιμότητα δεν πρέπει να συγχέεται με τον «ανδρισμό» και ότι ο άνδρας που αντιμετωπίζει πρόβλημα υπογονιμότητας δεν σημαίνει ότι αντιμετωπίζει και πρόβλημα σεξουαλικής λειτουργίας. Η διαβεβαίωση αυτή έχει πολλές φορές θεαματική επίδραση στο να απελευθερώσει τον άνδρα από τις ενοχές του και να είναι ειλικρινής στη λήψη του ιστορικού.

Η λήψη του ιστορικού ξεκινά με τα στοιχεία της ταυτότητας του άνδρα, δηλαδή το ονοματεπώνυμο, την ηλικία, τον τόπο διαμονής, το επάγγελμα, τον ασφαλιστικό φορέα, ενώ ζητείται και κάποιο τηλέφωνο επικοινωνίας. Ακολουθεί το ατομικό αναμνηστικό του άνδρα. Η πρώτη ερώτηση αφορά το εάν η υπογονιμότητα είναι πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής, δηλαδή εάν ο άνδρας έχει δώσει σύλληψη στο παρελθόν με την ίδια ή άλλη σύντροφο. Εάν η υπογονιμότητα είναι δευτεροπαθής γίνεται

προσπάθεια να ανευρεθούν τυχόν παράγοντες που έχουν επιδράσει στο μεταξύ και που ενδεχομένως έχουν επιδράσει βλαπτικά στη γονιμότητα.

Ακολουθούν ερωτήσεις σχετικά με τη κάθοδο των όρχεων στο όσχεο, εάν αυτή είχε ολοκληρωθεί κατά τη γέννηση ή ολοκληρώθηκε αργότερα και σε ποια ηλικία ή εάν χρειάστηκε χειρουργική αποκατάσταση. Ο άνδρας ερωτάται για την ηλικία έναρξης και ολοκλήρωσης της ήβης, την εμφάνιση των δευτερογενών χαρακτήρων του φύλου, τυχόν σοβαρούς τραυματισμούς στο όσχεο που οδήγησαν σε νοσηλεία ή παθήσεις του γεννητικού συστήματος όπως μεταπαρωτιδική ορχίτιδα, λοιμώξεις (προστατίτιδα, επιδιδυμίτιδα, ουρηθρίτιδα, λοιμώξεις από χλαμύδια – μυκόπλασμα, σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα), επεισόδια ατελούς συστροφής των όρχεων ή / και πλήρης συστροφή και χειρουργική διόρθωση, τυχόν χειρουργικές επεμβάσεις για διόρθωση κισσοκήλης ή βουβωνοκήλης, ιστορικό χρόνιων νοσημάτων, όπως μεσογειακή αναιμία, κυστική ίνωση, νεοπλασίες – χημειοθεραπεία, ηπατική ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια, διάφορα σύνδρομα (σύνδρομο Klinefelter, σύνδρομο Kallman).

Ακολουθούν ερωτήσεις που αφορούν στην παρούσα κατάσταση και συγκεκριμένα εάν ο άνδρας έχει πρωινές στύσεις, εάν έχει σεξουαλική διάθεση, πόσο συχνά έρχεται σε σεξουαλική επαφή με τη σύντροφό του, εάν η στύση κατά την επαφή είναι επαρκής, εάν η επαφή ολοκληρώνεται και ικανοποιεί τον ίδιο και τη σύντροφό του. Επίσης, ερωτάται εάν έχει παρατηρήσει την ύπαρξη ανασπώμενων όρχεων.

Τον ιατρό ενδιαφέρουν τυχόν μεταβολές των παραπάνω στοιχείων, καθώς και μεταβολές των δευτερογενών χαρακτήρων του φύλου, όπως απώλεια δευτερογενούς τρίχωσης ή ελάττωση της συχνότητας ξυρίσματος του γενείου. Ο άνδρας ερωτάται επίσης για την ύπαρξη τυχόν παθήσεων, καθώς και για τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής.

Δεν είναι μόνο οι παθήσεις του γεννητικού συστήματος που ενδιαφέρουν, αλλά και άλλες συχνές παθήσεις, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και η αρτηριακή υπέρταση και γενικά παθήσεις που μπορούν να προκαλέσουν αγγειοπάθεια και νευροπάθεια και, ως εκ τούτου, να επηρεάσουν τη σεξουαλική δραστηριότητα [69]. Επίσης, ψυχολογικά προβλήματα και ψυχιατρικές παθήσεις, καθώς και η φαρμακευτική τους αγωγή είναι δυνατό να επιδράσουν αρνητικά στη σεξουαλική διάθεση.

Η παρουσία κάποιου νοσήματος των ενδοκρινών αδένων, όπως για παράδειγμα υπερθυρεοειδισμού ή υποθυρεοειδισμού πρέπει, επίσης να καταγράφεται. Το ιστορικό

ολοκληρώνεται με ερωτήσεις για τις συνήθειες και έξεις του άνδρα και κυρίως εάν καπνίζει και πόσο, εάν καταναλώνει αλκοόλ συχνά και σε μεγάλη ποσότητα, εάν κάνει χρήση εξαρτησιογόνων ουσιών, εάν εκτίθεται σε ακτινοβολία λόγω επαγγέλματος ή τύπου διαμονής, εάν εκτίθεται σε υψηλές θερμοκρασίες κυρίως στην περιοχή του οσχέου, εάν εκτίθεται σε βαρέα μέταλλα, συνθετικά οιστρογόνα, φυτοφάρμακα ή εντομοκτόνα. Τέλος, το ζευγάρι πρέπει να ερωτάται για το εάν γνωρίζει ποιες είναι οι πιο γόνιμες μέρες σύμφωνα με τον κύκλο της γυναίκας και εάν επιδιώκει να έρχεται σε σεξουαλική επαφή κατά τις ημέρες αυτές.

Συνοπτικά τα σημεία στα οποία πρέπει να επικεντρώνεται η λήψη του ιστορικού του υπογόνιμου άνδρα είναι τα εξής:

1. Χρονικό της σεξουαλικής ωρίμανσης του άνδρα
2. Ιστορικό γονιμότητας (πρωτοπαθής – δευτεροπαθής υπογονιμότητα)
3. Σεξουαλική δραστηριότητα του ζευγαριού
4. Παθήσεις, τραύματα ή επεμβάσεις στο γεννητικό σύστημα
5. Λοιμώξεις του ουροποιογεννητικού συστήματος, σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα και πρόσφατες εμπύρετες λοιμώξεις
6. Συστηματικές νόσοι
7. Λήψη φαρμάκων
8. Έκθεση σε βλαπτικούς παράγοντες
9. Συνήθειες και τρόπος ζωής

Κλινική εξέταση

Η κλινική εξέταση του άνδρα ακολουθεί τη λήψη του ιστορικού και απαιτεί τη συγκατάθεσή του. Εκτελείται με τον άνδρα σε όρθια θέση, σε χώρο με καλό φωτισμό, θερμοκρασία ευχάριστη για τον εξεταζόμενο και κυρίως με τρόπο διακριτικό που να σέβεται την προσωπικότητα του ατόμου που εξετάζεται. Εάν στο χώρο της εξέτασης βρίσκονται περισσότερα άτομα εκτός του θεράποντος ιατρού, τότε καλό είναι να χρησιμοποιείται παραβάν για να αισθάνεται ο εξεταζόμενος πιο άνετα.

Η κλινική εξέταση ξεκινά με την καταγραφή των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών του άνδρα, δηλαδή του ύψους και του βάρους του, ενώ μετράται και η αρτηριακή πίεση. Ακολουθεί η επισκόπηση του σώματος προκειμένου να ελεγχθούν οι δευτερογενείς χαρακτήρες του φύλου, η κατανομή της τρίχωσης, η κατανομή του λίπους, τυχόν ύπαρξη γυναικομαστίας, τυχόν παρουσία ευνουχοειδικών αναλογιών και τυχόν παρουσία ουλών από προηγούμενες επεμβάσεις.

Ήδη από τη λήψη του ιστορικού έχει ελεγχθεί ο τόνος της φωνής και τυχόν παρουσία βραχνότητας αυτής. Απώλεια ή ελάττωση της τριχοφυΐας του εφηβαίου, του προσώπου και της μασχάλης, μειωμένη λιπαρότητα της επιδερμίδας και μικρές ρυτίδες στο πρόσωπο, κυρίως γύρω από τα χείλη, υποδηλώνουν μακροχρόνια έλλειψη ανδρογόνων.

Στη συνέχεια, η κλινική εξέταση επικεντρώνεται στην περιοχή των γεννητικών οργάνων. Επισκοπείται η περιοχή για παρουσία ουλών ή ελκών. Ελέγχεται το πέος για παρουσία υποσπαδία ή επισπαδία, ενώ καταγράφεται τυχόν παρουσία μικροφαλίας. Ακολουθεί ψηλάφηση των όρχεων. Καταγράφεται η σκληρότητα ή μαλθακότητά τους, καθώς και τυχόν ευαισθησία στην ψηλάφηση. Η σύσταση των όρχεων παρέχει σημαντικές πληροφορίες, καθώς οι πολύ μαλακοί όρχεις είναι συνήθως παθολογικοί, ενώ ψηλαφώμενη σκληρία θέτει υπόνοια κακοήθειας. Καταγράφεται επίσης η παρουσία ανασπώμενων όρχεων με ιδιαίτερα ευαίσθητο κρεμαστήριο αντανakλαστικό [70]. Εφόσον οι όρχεις είναι ψηλαφητοί, μετράται το μέγεθος τους, δηλαδή ο όγκος τους σε ml. Η μέτρηση γίνεται με ειδικό όργανο, το ορχιδόμετρο του Prader.

Αυτό αποτελείται από σειρά ωοειδών ομοιωμάτων, ποικίλων μεγεθών, σαν κομπολόι. Το μέγεθος του κάθε όρχι υπολογίζεται με σύγκρισή του με το ωοειδές ομοίωμα του ορχιδόμετρου, αφού προηγουμένως, νοητά, αφαιρεθεί το πάχος των χιτώνων του. Στην περίπτωση που δεν ψηλαφώνται όρχεις στο όσχεο, εξετάζεται η πορεία της καθόδου τους και, κυρίως, το έξω στόμιο του βουβωνικού πόρου και ο ίδιος ο βουβωνικός πόρος για τυχόν παρουσία τους εκεί.

Μέγεθος όρχεων πάνω από 15 ml θεωρείται φυσιολογικό. Μικρό μέγεθος όρχεων συνηγορεί υπέρ πρωτοπαθούς ορχικής βλάβης από γενετικά ή επίκτητα αίτια, καθώς το μεγαλύτερο μέρος του μεγέθους των όρχεων διαμορφώνεται από το σπερματικό επιθήλιο. Όταν υπάρχει απόφραξη των εκφορητικών οδών του σπέρματος, το μέγεθος των όρχεων είναι φυσιολογικό. Ετερόπλευρη διόγκωση μπορεί να σημαίνει φλεγμονή,

υδροκήλη ή κακοήθεια. Μετά την ψηλάφηση των όρχεων, ψηλαφώνται οι επιδιδυμίδες για τυχόν κομβολογιοειδή εμφάνιση, που υποδηλώνει προηγηθείσα φλεγμονή και, ενδεχομένως, απόφραξη.

Η ύπαρξη κισσοκήλης ελέγχεται με την ψηλάφηση του σπερματικού τόνου και τη χαρακτηριστική αίσθηση που δίνουν οι διατεταμένες έσω σπερματικές φλέβες, η οποία περιγράφεται ως «σακούλα με σκουλήκια». Η εξέταση γίνεται με τον εξεταζόμενο σε ύπτια και σε όρθια θέση, καθώς επίσης και κατά τη διάρκεια δοκιμασίας Valsalva, η οποία συνίσταται σε αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης. Η κισσοκήλη εντοπίζεται, συνήθως, αριστερά, ενώ μπορεί να είναι και αμφοτερόπλευρη. Μονόπλευρη δεξιά κισσοκήλη είναι σπάνια και συνήθως υποκρύπτει άλλη παθολογική κατάσταση, όπως αναστροφή σπλάχνων, μεγάλους νεφρικούς όγκους δεξιά, λεμφαδενοπάθεια δεξιά ή οπισθοπεριτοναϊκές μάζες. Η κισσοκήλη μπορεί να κυμαίνεται από ορατή ως πολύ μικρή.

Στην κλινική πράξη διακρίνονται οι εξής βαθμοί βαρύτητας κισσοκήλης:

- Υποκλινική: μη ψηλαφητή, αλλά αντιληπτή με ειδικές δοκιμασίες, όπως Doppler υπερηχογράφημα κατά τη δοκιμασία Valsalva.
- Κισσοκήλη 1ου βαθμού: μικρή, μη ορατή, ψηλαφητή μόνο κατά τη δοκιμασία Valsalva
- Κισσοκήλη 2ου βαθμού: μέσης βαρύτητας, μη ορατή, ψηλαφητή με τον ασθενή κατακεκλιμένο
- Κισσοκήλη 3ου βαθμού: μεγάλη, ορατή χωρίς ψηλάφηση και, ασφαλώς, χωρίς δοκιμασία Valsalva.

Η διάγνωση της κισσοκήλης τίθεται κυρίως κλινικά και η εκτίμηση δεν είναι αντικειμενική, καθώς βασίζεται στην ψηλάφηση και στην υποκειμενική αίσθηση του εξεταστή. Τέλος, εφόσον υπάρχουν ενδείξεις φλεγμονής, γίνεται δακτυλική εξέταση του προστάτη.

Συνοπτικά, η κλινική εξέταση πρέπει να περιλαμβάνει:

1. Καταγραφή του ύψους και του βάρους του άνδρα
2. Έλεγχο των αναλογιών του σώματος, αναζήτηση τυχόν ευνουχοειδών αναλογιών

3. Κατανομή της τρίχωσης
4. Υφή του δέρματος
5. Έλεγχο των μαστών
6. Έλεγχο των έξω γεννητικών οργάνων (πέος, μέγεθος και σύσταση των όρχεων, επιδιδυμίδες, παρουσία ή όχι κισσοκήλης με δοκιμασία Valsava, επισκόπηση και ψηλάφηση των βουβωνικών περιοχών).

Εργαστηριακός έλεγχος

Ο εργαστηριακός έλεγχος απαρτίζεται από μία σειρά διαδοχικών εξετάσεων και είναι απαραίτητος για να συμπληρώσει, να ολοκληρώσει και να επιβεβαιώσει το ιστορικό και τα ευρήματα της κλινικής εξέτασης. Το σπερμοδιάγραμμα, εάν και αποτελεί τη βασικότερη ίσως εξέταση, δεν δίνει απαντήσεις σε όλα τα ερωτήματα. Αντίθετα απαιτείται σειρά εξετάσεων για τη διερεύνηση του αιτίου της υπογονιμότητας, ορισμένες από τις οποίες γίνονται σε όλους τους άνδρες, ενώ οι υπόλοιπες όταν υπάρχουν συγκεκριμένες ενδείξεις.

Ανάλυση Σπέρματος

Η ανάλυση του σπέρματος (σπερμοδιάγραμμα) είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της εργαστηριακής αξιολόγησης της ανδρικής υπογονιμότητας και βοηθάει να καθοριστεί η σοβαρότητα της κατάστασης. Για τις μεθόδους ανάλυσης σπέρματος έχουν δημοσιευθεί λεπτομερή εργαστηριακά πρωτόκολλα από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ). Η ανάλυση σπέρματος παρέχει πληροφορίες σχετικά με τον όγκο του σπέρματος καθώς και τη συγκέντρωση του, την κινητικότητα και τη μορφολογία.

Μολονότι οι μέθοδοι για τις μετρήσεις της συγκέντρωσης και της κινητικότητας των σπερματοζωαρίων έχουν αλλάξει ελάχιστα κατά τη διάρκεια των τελευταίων δύο δεκαετιών, η εκτίμηση της μορφολογίας των σπερματοζωαρίων έχει εξελιχθεί σημαντικά. Τα κριτήρια του ΠΟΥ για την εκτίμηση της μορφολογίας των σπερματοζωαρίων είναι παρόμοια με αυτά του Kruger (Tygerberg). Όταν αυτά τα κριτήρια εφαρμόζονται για την αξιολόγηση της μορφολογίας των σπερματοζωαρίων,

σχετικώς λίγα σπερματοζωάρια ταξινομούνται ως έχοντα κανονική μορφολογία, ακόμα και σε σπέρμα από γόνιμους άνδρες.

Η αξιολόγηση της μορφολογίας του σπέρματος με αυτά τα κριτήρια, έχει χρησιμοποιηθεί για την αναγνώριση ζευγαριών που έχουν λίγες πιθανότητες γονιμοποίησης με την τυπική εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF) ενώ έχουν περισσότερες πιθανότητες με την γονιμοποίηση με ICSI [71]. Πραγματικές τιμές αναφοράς δεν έχουν τεκμηριωθεί για τις διάφορες παραμέτρους του σπέρματος. Οι τιμές αναφοράς που χρησιμοποιούμε προέρχονται από την κλινική βιβλιογραφία.

Τα αποτελέσματα που βρίσκονται έξω από αυτές τις τιμές αναφοράς, πιθανολογούν την παρουσία ανδρικής υπογονιμότητας και υποδεικνύουν την ανάγκη για πρόσθετες κλινικές ή/και εργαστηριακές εξετάσεις (πίνακας 1). Θα πρέπει να τονιστεί ότι οι τιμές αναφοράς για τις διάφορες παραμέτρους του σπέρματος δεν είναι οι ίδιες με τις ελάχιστες τιμές που απαιτούνται για τη γονιμοποίηση, και ότι άνδρες με αποτελέσματα στο σπερμοδιάγραμμα έξω από τις τιμές αναφοράς μπορεί να είναι γόνιμοι. Αντίθετα, ασθενείς με αποτελέσματα εντός του εύρους των τιμών αναφοράς μπορεί να είναι υπογόνιμοι.

Αν το σπερμοδιάγραμμα εμφανίζει ανωμαλίες σε σύγκριση με τις τιμές αναφοράς ενδείκνυται πλήρης ανδρολογική εξέταση.

Πίνακας 1: Κατώτερες τιμές αναφοράς (5η εκατοστιαία θέση και 95% διάστημα εμπιστοσύνης) για τα χαρακτηριστικά του σπέρματος [71].

Παράμετρος	Κατώτερες τιμές αναφοράς (διακύμανση)
Όγκος σπέρματος (mL)	1.5 (1.4-1.7)
Ολικός αριθμός σπερματοζωαρίων(10^6 /εκσπερμάτιση)	39 (33-46)
Συγκέντρωση σπερματοζωαρίων (10^6 /mL)	15 (12-16)
Συνολική κινητικότητα (προοδευτική και μη-προοδευτική, %)	40 (38-42)
Προοδευτική κινητικότητα (%)	32 (31-34)

Ζωτικότητα (ζωντανά σπερματοζωάρια, %)	58 (55-63)
Μορφολογία σπερματοζωαρίων (φυσιολογικές μορφές, %)	4 (3.0-4.0)
Άλλες κατ' ομοφωνία κατώτερες τιμές	
pH	>7.2
Υπεροξειδάση-θετικά λευκοκύτταρα (10^6 /mL)	< 1.0
Παράμετρος	Κατώτερες τιμές αναφοράς (διακύμανση)
Προαιρετικές εξετάσεις	
Δοκιμασία MAR (κινητά σπερματοζωάρια με δεσμευμένα σωματίδια, %)	< 50
Immunobead test (κινητά σπερματοζωα με δεσμευμένα σφαιρίδια, %)	< 50
Ψευδάργυρος σπέρματος (μmol/εκσπερμάτιση)	> 2.4
Φρουκτόζη σπέρματος (μmol/εκσπερμάτιση)	> 13
Ουδέτερη γλυκοσιδάση σπέρματος (mU/εκσπερμάτιση)	< 20

MAR= μικτή αντίδραση ανοσοσφαιρίνης

Αξιολόγηση του ενδοκρινικού συστήματος

Οι ορμονικές ανωμαλίες του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-όρχεων είναι γνωστές, αν και δεν είναι συνηθισμένες αιτίες της ανδρικής υπογονιμότητας. Η αξιολόγηση του ενδοκρινικού συστήματος θα πρέπει να πραγματοποιείται εάν υπάρχει:

- 1) παθολογικό σπερμοδιάγραμμα, ειδικά αν η συγκέντρωση των σπερματοζωαρίων είναι μικρότερη από 10 εκατομμύρια/ml
- 2) μη φυσιολογική σεξουαλική λειτουργία ή

3) άλλα κλινικά ευρήματα που υποδηλώνουν συγκεκριμένη ενδοκρινοπάθεια.

Η ελάχιστη αρχική ορμονική αξιολόγηση θα πρέπει να περιλαμβάνει μετρήσεις της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) και της τεστοστερόνης (ολικής ή / και ελεύθερης) καθώς και τον προσδιορισμό της ωχρινोटρόπου ορμόνης (LH) και της προλακτίνης (PRL).

Παρά το γεγονός ότι τα επίπεδα των ορμονών αυτών είναι μεταβλητά διότι εκκρίνονται με ένα ιδιαίτερο τρόπο, μια μέτρηση είναι συνήθως αρκετή για να καθορίσει την κλινική ενδοκρινολογική κατάσταση του ασθενούς. Οι σχέσεις της τεστοστερόνης, της LH, της FSH και της προλακτίνης βοηθούν στο να προσδιοριστεί η κλινική κατάσταση.

Ένα φυσιολογικό επίπεδο FSH στον ορό δεν εγγυάται μια φυσιολογική σπερματογένεση, ωστόσο ένα αποτέλεσμα FSH ακόμη και στην ανώτερη περιοχή των φυσιολογικών τιμών αναφοράς μπορεί να είναι ενδεικτικό ανωμαλίας στην σπερματογένεση.

Η T είναι η κύρια ορμόνη του άρρενος και εκκρίνεται από τα κύτταρα Leydig των όρχεων μετά από επίδραση της LH. Η ημερήσια παραγωγή της είναι, περίπου, 7 mg. Η LH ρυθμίζει το καθοριστικό βήμα για την παραγωγή της T που είναι η μετατροπή της χοληστερόλης σε πρεγνενολόνη. Η T κυκλοφορεί στο αίμα κυρίως συνδεδεμένη με δύο πρωτεΐνες του πλάσματος, τη λευκωματίνη και τη συνδετική σφαιρίνη των γοναδικών ορμονών (Sex Hormone Binding Globulin - SHBG).

Σε νεαρούς ενήλικες, περίπου το 54% της T συνδέεται με λευκωματίνη, το 44% με την SHBG και το 2-3% κυκλοφορεί μη συνδεδεμένο (ελεύθερο). Το ελεύθερο κλάσμα είναι αυτό μέσω του οποίου εκδηλώνεται η δράση της ορμόνης. Η T αποτελεί την υπεύθυνη ορμόνη για την ανάπτυξη των πρωτογενών και δευτερογενών χαρακτήρων του ανδρικού φύλου και ασκεί τη δράση της στα διάφορα όργανα στόχους, είτε άμεσα είτε μετά από μετατροπή της σε κάποιον ενεργό μεταβολίτη. Συχνότερα, η T μετατρέπεται σε διϋδροτεστοστερόνη (DHT) με τη δράση του ενζύμου 5α-αναγωγάση. Η DHT επιτυγχάνει τη δράση της μέσω σύνδεσής της με τον ενδοκυττάριο υποδοχέα των ανδρογόνων. Η T μπορεί να χρησιμεύσει ως πρόδρομος ουσία της οιστραδιόλης (E2) σε ορισμένους ιστούς, η οποία συνδέεται με οιστρογονικούς υποδοχείς (α και β) και ασκεί οιστρογονική δράση. Επίσης, η T αναστέλλει, είτε άμεσα είτε μέσω των ενεργών μεταβολιτών της, όπως είναι η DHT και η E2, την έκκριση τόσο της GnRH στον

υποθάλαμο, όσο και των γοναδοτροπινών στην υπόφυση με μηχανισμό αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης.

Πρέπει να τονιστεί ότι η T παρουσιάζει ημερήσιο ρυθμό έκκρισης με τις υψηλότερες συγκεντρώσεις της να παρατηρούνται τις πρωινές ώρες, ενώ κατά τις απογευματινές και βραδινές ώρες σημειώνονται χαμηλότερες συγκεντρώσεις. Επομένως, ο προσδιορισμός της T πρέπει να γίνεται σε πρωινό δείγμα αίματος. Βέβαια η διαφορά μεταξύ πρωινών και απογευματινών μετρήσεων δεν ξεπερνά το 30%. Ο προσδιορισμός του ελεύθερου κλάσματος της ορμόνης, που αποτελεί και το κατεξοχήν δραστικό κλάσμα, δεν έχει καθιερωθεί, διότι παρουσιάζει μεγάλες διακυμάνσεις και δε θεωρείται ως εκ τούτου αξιόπιστος δείκτης. Οι συγκεντρώσεις της T παρουσιάζει φθίνουσα πορεία με την πάροδο της ηλικίας, καθώς και παρουσία χρόνιων νοσημάτων και έντονου stress.

Χαμηλές συγκεντρώσεις T χαρακτηρίζουν τον υπογοναδισμό, ο οποίος μπορεί να είναι πρωτοπαθής, εφόσον η βλάβη εντοπίζεται στο επίπεδο των όρχεων ή δευτεροπαθής, όταν η βλάβη εντοπίζεται στο επίπεδο του υποθαλάμου ή της υπόφυσης με αποτέλεσμα χαμηλές συγκεντρώσεις γοναδοτροπινών και κατά συνέπεια T. Καταστάσεις που μιμούνται ανεπάρκεια ανδρογόνων αποτελούν οι διαταραχές του υποδοχέα των ανδρογόνων (αντίσταση στα ανδρογόνα), διαταραχές στη μετάδοση του μηνύματος μετά τη σύνδεση με τον υποδοχέα και διαταραχές της 5α-αναγωγής.

Η PRL παράγεται και εκκρίνεται, κατά κύριο λόγο, από τα λακτοτρόπα κύτταρα του προσθίου λοβού της υπόφυσης. Επικουρικά, παράγεται και από έξω-υποφυσιακές δομές, όπως ο μαζικός αδένας, η μήτρα και ο πλακούντας στη γυναίκα, και τα Τλεμφοκύτταρα και στα δύο φύλα. Πρόκειται για πεπτιδική ορμόνη με ακολουθία αμινοξέων παρόμοια με αυτή της αυξητικής ορμόνης (GH).

Η προλακτίνη προσδένεται στον υποδοχέα της (PRL-R), ο οποίος βρίσκεται στην επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης και εκφράζει τη δράση της, που αφορά στον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των κυττάρων, σε διάφορους ιστούς. Η ρύθμιση της έκκρισης της PRL είναι κυρίως ανασταλτική και οφείλεται στην ντοπαμίνη, η οποία παράγεται στον υποθάλαμο και μεταφέρεται στην πρόσθια υπόφυση με τα πυλαία αγγεία. Η έκκριση της ορμόνης ρυθμίζεται και από άλλους παράγοντες, μεταξύ των οποίων η εκλυτική ορμόνη της TSH (TSHReleasing Hormone

– TRH), αλλά αυτό συμβαίνει φυσιολογικά μόνο στη γυναίκα κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας.

Στον άνδρα, υπάρχουν υποδοχείς PRL στα κύτταρα Leyding, στα σπερματοκύτταρα, στις σπερματίδες και στα επιθήλια των επιδιδυμίδων, των σπερματικών πόρων, των σπερματοδόχων κύστεων και του προστάτη. Η δράση της PRL αφορά στον πολλαπλασιασμό των παραπάνω κυττάρων, χωρίς μέχρι σήμερα να έχει εξακριβωθεί ο ακριβής της ρόλος.

Η παρουσία υψηλών συγκεντρώσεων PRL χαρακτηρίζεται ως υπερπρολακτιναιμία και μπορεί να οφείλεται στην παρουσία προλακτινώματος στην υπόφυση ή άλλου αδενώματος, στη λήψη φαρμάκων (π.χ. φαινοθειαζίδες, αλοπεριδόλη, βουτυροφαινόλες, μετοκλοπραμίδη, σουλπιρίδιο, δομπεριδόνη, ρισπεριδόνη), σε νεοπλάσματα ή διηθητικά νοσήματα του υποθαλάμου (π.χ. σαρκοείδωση), σε διατομή ή βλάβη του μίσχου της υπόφυσης (π.χ. μετά από τραυματισμό) ή μπορεί να είναι 36 ιδιοπαθής. Στους άνδρες, η συμπτωματολογία της υπερπρολακτιναιμίας παρουσιάζεται αργά στην πορεία της νόσου και συχνά οι πρώτες εκδηλώσεις σε παρουσία προλακτινώματος οφείλονται σε τοπικά πιεστικά φαινόμενα, όπως κεφαλαλγία, διαταραχή των οπτικών πεδίων και οφθαλμοπληγία.

Όταν η υπερπρολακτιναιμία είναι σοβαρή, παρατηρείται σεξουαλική δυσλειτουργία εξαιτίας υπογοναδοτροπικού υπογοναδισμού. Ο τελευταίος οφείλεται σε ατροφία των γοναδοτρόπων κυττάρων της υπόφυσης, εξαιτίας μηχανικής πίεσης από το μακροπρολακτίνωμα, που είναι και η συνήθης αιτία υπερπρολακτιναιμίας στον άνδρα. Η υπερπρολακτιναιμία εκδηλώνεται ως ελαττωμένη σεξουαλική διάθεση, στυτική δυσλειτουργία, υπογονιμότητα, γυναιομαστία και, σπάνια, γαλακτόρροια.

Ανάλυση ούρων μετά εκσπερμάτιση

Χαμηλός όγκος σπέρματος ή απουσία εκσπερμάτισης μπορεί να υποδηλώνει παλίνδρομη εκσπερμάτιση, έλλειψη διέγερσης, απόφραξη του σπερματικού πόρου, υπογοναδισμό ή διάφορες συγγενείς ανωμαλίες. Για τη διάγνωση πιθανής παλίνδρομης εκσπερμάτισης σε ασθενείς με όγκο σπέρματος μικρότερο από 1.0 ml, και στους οποίους δεν έχει διαγνωστεί υπογοναδισμός ή συγγενής έλλειψη σπερματικού πόρου, θα πρέπει να γίνεται ανάλυση ούρων μετά από εκσπερμάτιση. Βέβαια, είναι επίσης

σημαντικό να αποκλεισθεί ως αιτία του χαμηλού όγκου σπέρματος, η ατελής συλλογή και η πολύ μικρή περίοδος αποχής (λιγότερο από 1 ημέρα).

Μορφολογία σπερματοζωαρίων (αυστηρά κριτήρια Kruger)

Οι κλινικές επιπτώσεις των παθολογικών αποτελεσμάτων της μορφολογίας των σπερματοζωαρίων παραμένουν εξαιρετικά αμφιλεγόμενες. Εκτός από ορισμένες σπάνιες μορφολογικές ανωμαλίες, όπως σπερματοζώαρια χωρίς ακρόσωμα, που είναι άκρως προγνωστικές της αποτυχίας γονιμοποίησης των ωαρίων, στις περισσότερες περιπτώσεις, γονιμοποίηση και εγκυμοσύνη είναι δυνατόν να επιτευχθούν ακόμη και με πολύ χαμηλές βαθμολογίες μορφολογίας. Τα μέχρι τώρα στοιχεία δείχνουν ότι σε γενικές γραμμές, η μορφολογία των σπερματοζωαρίων από μόνη της, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη λήψη κρίσιμων αποφάσεων πρόγνωσης ή/και θεραπείας των ασθενών.

Στη 5η αναθεωρημένη έκδοση του εργαστηριακού εγχειριδίου: «Εργαστηριακό Εγχειρίδιο για την εξέταση και επεξεργασία του ανθρώπινου σπέρματος», του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO, 2010), οι τιμές αναφοράς για όλες τις παραμέτρους ενός βασικού σπερμοδιαγράμματος προσαρμόστηκαν και βασίστηκαν πάνω σε μελέτες με τεκμηριωμένη πρακτική, χρησιμοποιώντας στοιχεία από προοπτικές μελέτες παγκοσμίως.

Τα ευρήματα των βασικών παραμέτρων του σπερμοδιαγράμματος έχουν χαρακτηρισμούς όπως: **νορμοζωοσπερμία** (φυσιολογικό σπέρμα), **ολιγοζωοσπερμία** (συνολικός αριθμός ή συγκέντρωση σπερματοζωαρίων κάτω από το κατώτερο φυσιολογικό όριο), **ασθενοζωοσπερμία** (ποσοστό προωθητικής κινητικότητας σπερματοζωαρίων κάτω από το κατώτερο φυσιολογικό όριο), **ασθενότερατοζωοσπερμία** (ποσοστό προωθητικής κινητικότητας και φυσιολογικών μορφών σπερματοζωαρίων κάτω από το κατώτερο φυσιολογικό όριο), **τερατοζωοσπερμία** (ποσοστό φυσιολογικών μορφών σπερματοζωαρίων κάτω από το κατώτερο φυσιολογικό όριο), **ολιγοτερατοζωοσπερμία** (συνολικός αριθμός ή συγκέντρωση σπερματοζωαρίων και ποσοστό φυσιολογικών μορφών σπερματοζωαρίων κάτω από το κατώτερο φυσιολογικό όριο), **ολιγοασθενοζωοσπερμία** (συνολικός αριθμός ή συγκέντρωση σπερματοζωαρίων και ποσοστό προωθητικής κινητικότητας σπερματοζωαρίων κάτω από το κατώτερο

φυσιολογικό όριο), **ολιγοασθενοτερατοζωοσπερμία** (συνολικός αριθμός ή συγκέντρωση σπερματοζωαρίων και ποσοστό προωθητικής κινητικότητας και φυσιολογικών μορφών σπερματοζωαρίων κάτω από το κατώτερο φυσιολογικό όριο), (αποφρακτική ή μη αποφρακτική) **αζωοσπερμία** (απουσία σπερματοζωαρίων στο δείγμα), **ασπερμία** (απουσία σπέρματος/εκσπερμάτωσης), **κρυπτοζωοσπερμία** (απουσία σπερματοζωαρίων σε φρέσκο παρασκεύασμα, αλλά παρατήρησή τους έπειτα από φυγοκέντρωση), **αιμοσπερμία** (παρουσία ερυθροκυττάρων στο αίμα), λευκοσπερμία (παρουσία λευκοκυττάρων στο αίμα πάνω από το φυσιολογικό όριο) και **νεκροζωοσπερμία** (χαμηλό ποσοστό ζωντανών σπερματοζωαρίων και υψηλό ποσοστό ακίνητων σπερματοζωαρίων στο δείγμα) [72].

Κατακερματισμός του DNA

Η εξέταση της ακεραιότητας του DNA αναφέρεται σε διάφορες εξετάσεις που χρησιμοποιούνται για να αξιολογηθεί ο βαθμός του κατακερματισμού του DNA του σπέρματος. Διάφορες μελέτες δείχνουν είναι στατιστικά σημαντικό χαμηλότερο το ποσοστό επίτευξης εγκυμοσύνης σε ασθενείς με μειωμένη ακεραιότητα του DNA του σπέρματος, παρόλο που αρκετά ζευγάρια με μειωμένη ακεραιότητα του DNA των σπερματοζωαρίων μπορούν να τεκνοποιήσουν φυσιολογικά.

Σε άλλες μελέτες προτείνεται να εξετάζεται η ακεραιότητα του DNA σαν προγνωστικός παράγοντας στα δείγματα του σπέρματος που χρησιμοποιούνται για σπερματέγχυση, για IVF και για ICSI. Άλλα δεδομένα προτείνουν την εξέταση του κατακερματισμού του DNA στον εντοπισμό ασθενών με κίνδυνο για επαναλαμβανόμενες (καθ'έξιν) αποβολές.

Ο **κατακερματισμός του DNA των σπερματοζωαρίων** αποτελεί μια νέα εξέταση για την εκτίμηση της αντρικής υπογονιμότητας. Η μέτρηση του κατακερματισμού του DNA των σπερματοζωαρίων (DFI, *DNA Fragmentation Index*) χρησιμοποιείται στη διερεύνηση της ανδρικής γονιμότητας, καθώς και για τον έλεγχο επαναλαμβανόμενων αποτυχημένων προσπαθειών εξωσωματικής γονιμοποίησης, πρόωρων τοκετών και αποβολών.

Ο κατακερματισμός του DNA του σπέρματος είναι μια βλάβη που συμβαίνει στο γενετικό υλικό του σπέρματος. Αυτή η βλάβη είναι συνήθως μία μεταβολή ή μία

διατομή σε ένα από τα δύο σκέλη της διπλής έλικας του DNA. Το DNA έχει τη μορφή περιελιγμένης διπλής έλικας, που σταθεροποιείται δομικά από πλευρικούς δεσμούς. Αν οι δεσμοί αυτοί σπάσουν, τότε η έλικα γίνεται ασταθής και το σπέρμα ενδέχεται να γίνει πιο ευαίσθητο στην επίδραση βλαπτικών παραγόντων.

Αποτελέσματα επιστημονικών μελετών δείχνουν ότι, ανεξάρτητα από τη χρησιμοποιούμενη τεχνολογία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, το υψηλό επίπεδο κατάτμησης του σπερματικού DNA μειώνει σημαντικά την πιθανότητα μιας επιτυχούς εγκυμοσύνης.

- Ο κατακερματισμός του DNA είναι σημαντικά υψηλότερος σε υπογόνιμους άνδρες
- Υψηλός βαθμός κατακερματισμού του σπερματικού DNA, μπορεί να βρίσκεται επίσης και σε άνδρες με φυσιολογικές παραμέτρους του σπέρματος.

Τα αποτελέσματα του κατακερματισμού του σπερματικού DNA αναφέρονται σε 3 κατηγορίες δυνητικής γονιμότητας:

- DFI < 15%: άριστο δυναμικό γονιμότητας
- DFI 15 – 30%: καλό δυναμικό γονιμότητας
- DFI > 30%: χαμηλό ως μέτριο δυναμικό γονιμότητας

(DFI: DNA Fragmentation Index, % σπερματοζωαρίων που περιέχουν κατεστραμμένο DNA)

Ως στατιστικά σημαντικό όριο DFI για την υπογονιμότητα έχει καθιερωθεί το > 30%. Φυσιολογική εγκυμοσύνη με υψηλό DFI είναι δυνατή, αλλά όσο υψηλότερο είναι το επίπεδο του κατακερματισμού, τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα πρόωρου τοκετού και αποβολής.

Ο κατακερματισμός του DNA στο σπέρμα συνήθως προκαλείται ενδογενώς από το οξειδωτικό στρες και τις ανωμαλίες που παρουσιάζονται στη διαδικασία της απόπτωσης στο σπέρμα. Η απόπτωση είναι μια φυσιολογική βιολογική διαδικασία για την απομάκρυνση των «γηρασμένων» σπερματοζωαρίων όλων των ανδρών.

Αυξημένος κατακερματισμός του DNA του σπέρματος μπορεί επίσης να σχετίζεται με:

- ✓ Λοιμώξεις
- ✓ Εμπύρετα νοσήματα

- ✓ Υψηλή θερμοκρασία όρχεων
- ✓ Διατροφή
- ✓ Χρήση ναρκωτικών ουσιών
- ✓ Κάπνισμα
- ✓ Έκθεση σε περιβαλλοντικούς και επαγγελματικούς ρύπους
- ✓ Μεγάλη ηλικία
- ✓ Κιρσοκήλη

Κάποιες από τις αιτίες της κατάτμησης του DNA μπορεί να αντιμετωπισθούν.

Αν η βλάβη προκαλείται από ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, τότε η αλλαγή του τρόπου ζωής και μια δίαιτα κατάλληλα σχεδιασμένη ώστε να προστατεύει έναντι του οξειδωτικού στρες, μπορούν να βοηθήσουν στη μείωση των επιπέδων κατακερματισμού του DNA.

Τα αντιοξειδωτικά είναι ουσίες που δρουν προστατευτικά στον οργανισμό, μπλοκάροντας τις ελεύθερες ρίζες του οξυγόνου που παράγονται στον οργανισμό και εξουδετερώνοντάς τις δεν τις αφήνουν να δράσουν τοξικά. Ο οργανισμός έχει τη δυνατότητα να παράγει τα δικά του αντιοξειδωτικά, τα οποία όμως δεν είναι αρκετά για να ανταπεξέλθουν στην πληθώρα των ‘εχθρών’ του οργανισμού, όπως το κάπνισμα, το άγχος, η ατμοσφαιρική ρύπανση, η κακή διατροφή, η ηλιακή ακτινοβολία κ.ά. που αυξάνουν τη συγκέντρωση των ελεύθερων ριζών.

Βιταμίνη C, E και β-καροτένιο, σε ενδεδειγμένες δόσεις, καθώς και κάποια στοιχεία, όπως ο ψευδάργυρος και το σελήνιο, ασκούν αντιοξειδωτική δράση. Τροφές, με υψηλή περιεκτικότητα σε αντιοξειδωτικές ουσίες είναι τα εσπεριδοειδή, τα λαχανικά, το κόκκινο κρασί, το πράσινο τσάι, τα δαμάσκηνα, η τομάτα, το μπρόκολο, ελιές και το παρθένο ελαιόλαδο.

Η θεραπεία πιθανών λοιμώξεων με αντιβιοτικά θα μπορούσε επίσης να μειώσει την κατάντμηση του DNA. Υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν ότι η χειρουργική θεραπεία της κιρσοκήλης μπορεί να βελτιώσει την ακεραιότητα του DNA των σπερματοζωαρίων.

Ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (ROS)

Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου παράγονται τόσο από τα λευκοκύτταρα του σπέρματος όσο και τα ίδια τα σπερματοζωάρια. Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου έχουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της ωρίμανσης των σπερματοζωαρίων και την αντίδραση του ακροσωμίου. Ωστόσο, αυξημένα επίπεδα ριζών οξυγόνου μπορεί να επηρεάσουν τη λειτουργία του σπέρματος από την υπεροξειδωση των λιπιδίων των μεμβρανών των σπερματοζωαρίων. Αυξημένα επίπεδα ελεύθερων ριζών οξυγόνου έχουν ενοχοποιηθεί ως αίτιο της ανδρικής υπογονιμότητας.

Ποσοτικοποίηση των λευκοκυττάρων στο σπέρμα

Ο αυξημένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων στο σπέρμα έχει συσχετισθεί με προβλήματα στη λειτουργία και την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων. Στην οπτική μικροσκόπηση, τόσο τα λευκοκύτταρα όσο και τα ανώριμα σπερματικά κύτταρα εμφανίζονται ίδια και το σωστό είναι να ονομάζονται συνολικά «στρογγυλά κύτταρα».

Πολλά εργαστήρια αναφέρουν εσφαλμένα όλα τα στρογγυλά κύτταρα ως λευκοκύτταρα. Διάφορες εξετάσεις είναι διαθέσιμες για τη διαφοροποίηση των λευκοκυττάρων από τα άωρα σπερματικά κύτταρα. Οι ασθενείς με πραγματική πυοσπερμία ($>10^6$ /ml) θα πρέπει να διερευνούνται για λοίμωξη του ουροποιογεννητικού συστήματος.

Εξέταση για αντισπερμικά αντισώματα

Τα ποσοστά επίτευξης εγκυμοσύνης μπορεί να μειωθούν εξαιτίας της παρουσίας αντισπερμικών αντισωμάτων στο σπέρμα. Παράγοντες κινδύνου για τη δημιουργία αντισπερμικών αντισωμάτων περιλαμβάνουν την απόφραξη του σπερματικού πόρου, προηγούμενη λοίμωξη του γεννητικού συστήματος, τραυματισμός των όρχεων και προηγούμενες χειρουργικές επεμβάσεις στο γεννητικό σύστημα.

Η παρουσία αντισπερμικών αντισωμάτων θα πρέπει να διερευνάται όταν υπάρχει ασθενοσπερμία με φυσιολογική συγκέντρωση σπερματοζωαρίων ή συγκόλληση των σπερματοζωαρίων. Ορισμένοι συνιστούν τη συγκεκριμένη εξέταση σε ζευγάρια με ανεξήγητη στειρότητα.

Τα αντισπερμικά αντισώματα που βρίσκονται στην επιφάνεια των σπερματοζωαρίων (αναζήτηση με άμεση δοκιμή) είναι πιο σημαντικά από τα αντισπερμικά αντισώματα που βρίσκονται στο σπερματικό πλάσμα (έμμεση δοκιμή). Ο έλεγχος για αντισπερμικά αντισώματα δεν απαιτείται αν το σπέρμα χρησιμοποιηθεί για ICSI.

Γενετικός έλεγχος

Οι γενετικές ανωμαλίες μπορεί να προκαλέσουν στειρότητα επηρεάζοντας την παραγωγή ή τη μεταφορά του σπέρματος. Οι τρεις πιο κοινές γενετικές ανωμαλίες που σχετίζονται με την ανδρική υπογονιμότητα είναι: 1) μεταλλάξεις του γονιδίου της κυστικής ίνωσης που σχετίζεται με τη συγγενή έλλειψη των σπερματικών πόρων 2) χρωμοσωμικές ανωμαλίες που σχετίζονται με παθολογική λειτουργία των όρχεων και 3) μικροελλείψεις στο χρωμόσωμα Y που σχετίζονται με διαταραχές της σπερματογένεσης.

Η αζωοσπερμία και η σοβαρή олиγοσπερμία μπορεί να σχετίζονται με γενετικές ανωμαλίες. Ένας άνδρας ο οποίος εμφανίζει υπογονιμότητα είναι πιθανότερο να έχει μια γονιδιακή μετάλλαξη ή κάποια χρωμοσωμική ανωμαλία, σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.

Γονιδιακές μεταλλάξεις του γονιδίου της κυστικής ίνωσης (CFTR)

Η πιο συχνή αιτία της συγγενούς έλλειψης του σπερματικού πόρου (CBAVD) είναι μια μετάλλαξη του γονιδίου CFTR. Σχεδόν όλα οι άνδρες με κλινική κυστική ίνωση έχουν CBAVD και περίπου το 70% των ανδρών με CBAVD και καμία κλινική απόδειξη κυστικής ίνωσης έχουν μια αναγνωρίσιμη μετάλλαξη του γονιδίου CFTR. Οι περισσότεροι ασθενείς με αγενεσία του σπερματικού πόρου έχουν επίσης υποπλασία ή αγενεσία των σπερματοδόχων κύστεων.

Καρυότυπος

Στον καρυότυπο αναλύονται όλα τα χρωμοσώματα για την προσθήκη ή την απώλεια ολόκληρων χρωμοσωμάτων, καθώς και για την παρουσία δομικών ανωμαλιών, όπως χρωμοσωμικές μεταθέσεις, διπλασιασμοί, ελλείψεις και αναστροφές. Οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες αντιπροσωπεύουν περίπου το 6% όλων των ανδρικών περιπτώσεων υπογονιμότητας. Η μεταβίβαση της χρωμοσωμικής ανωμαλίας από τον πατέρα στο έμβρυο, μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της εγκυμοσύνης, συγγενείς διαταραχές, ανδρική υπογονιμότητα και άλλες γενετικές ανωμαλίες.

Μικροελλείψεις χρωμοσώματος Y

Περίπου το 13% των ανδρών με μη αποφρακτική αζωοσπερμία ή σοβαρή ολιγοσπερμία έχουν μια υποκείμενη μικροέλλειψη στο χρωμόσωμα Y.

Έλεγχος με απεικονιστικές εξετάσεις

Ο απεικονιστικός έλεγχος του υπογόνιμου άνδρα περιλαμβάνει τον υπερηχογραφικό έλεγχο των γεννητικών οργάνων και τον έλεγχο με Doppler υπερηχογράφημα των σπερματικών αγγείων. Το υπερηχογράφημα είναι η πιο σημαντική από τις απεικονιστικές εξετάσεις. Ξεκινά με τον υπολογισμό του μεγέθους των όρχεων στις τρεις διαστάσεις. Σε περίπτωση που δεν ανευρίσκεται όρχις στο όσχεο, γίνεται προσπάθεια να βρεθεί εντός του βουβωνικού πόρου. Δεν αποκλείεται να είναι απαραίτητη η διενέργεια μαγνητικής τομογραφίας για τον εντοπισμό του έκτοπου όρχι.

Η μελέτη της υφής του αδένα μπορεί να αποκαλύψει ανομοιογένεια, που συνδέεται μερικές φορές με κακοήθεια. Με κακοήθεια, επίσης, συνδέεται η παρουσία μικρολιθίασης στους όρχεις, οπότε το υπερηχογράφημα βοηθά και στην εντόπιση ύποπτων περιοχών για τη διενέργεια βιοψίας. Η συχνότητα κακοήθειας των όρχεων στους υπογόνιμους άνδρες είναι μεγαλύτερη αυτής που παρατηρείται στο γενικό πληθυσμό. Επίσης, ο υπερηχογραφικός έλεγχος μπορεί να αναδείξει την παρουσία υδροκήλης, η οποία, παρά το αισθητικό ζήτημα που προκαλεί όταν είναι μεγάλου μεγέθους, συνήθως έχει μικρή κλινική σημασία.

Το Doppler υπερηχογράφημα έρχεται να συμπληρώσει τον απεικονιστικό έλεγχο. Έχει ιδιαίτερη αξία για την ανεύρεση και τη μελέτη της κιρσοκήλης. Πρέπει να διενεργείται σε ύπτια και όρθια θέση, καθώς και κατά τη διενέργεια δοκιμασίας Valsalva. Η Doppler υπερηχογραφία μας επιτρέπει, εκτός από τον εντοπισμό και την καταγραφή του μεγέθους των διατεταμένων σπερματικών φλεβών, να προσδιορίσουμε και το βαθμό της παλίνδρομης ροής του αίματος εντός αυτών.

Η διακριτική ικανότητά της είναι τόσο μεγάλη που επιτρέπει τον εντοπισμό ακόμη και πολύ μικρής κιρσοκήλης, που δεν είναι δυνατό να εντοπιστεί με την κλινική εξέταση και η οποία ονομάζεται υποκλινική κιρσοκήλη. Ιδιαίτερη σημασία έχει η καταγραφή της θέσης στην οποία εμφανίζεται η κιρσοκήλη. Εάν, για παράδειγμα, εντοπίζεται σε

ύπτια θέση, έχει μεγαλύτερη κλινική σημασία από το να εμφανίζεται μόνο σε όρθια θέση κατά το χειρισμό Valsalva.

Εκτός από τη χρησιμοποίησή της για διαγνωστικούς σκοπούς, η Doppler υπερηχογραφία είναι απαραίτητη σε περιπτώσεις διόρθωσης της κισσοκήλης για τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας της θεραπευτικής παρέμβασης. Επίσης, χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις στυτικής δυσλειτουργίας, προκειμένου να ελεγχθεί η ροή του αίματος εντός των σπυγγωδών σωμάτων. Σε ορισμένες περιπτώσεις, κρίνεται απαραίτητη η απεικόνιση των σπερματικών πόρων, των σπερματοδόχων κύστεων και του προστάτη, οπότε απαιτείται η διενέργεια διορθικού υπερηχογραφήματος, με το οποίο διερευνάται η παρουσία τυχόν κύστης, διάτασης ή επασβέστωσης. Μπορεί εξάλλου να διενεργηθεί και βιοψία, εφόσον κρίνεται απαραίτητο.

Η εξέλιξη της υπερηχογραφίας και οι δυνατότητες που αυτή προσφέρει στη διαγνωστική προσέγγιση του υπογόνιμου άνδρα κατέστησαν παρωχημένες παλαιότερες απεικονιστικές εξετάσεις, όπως η φλεβογραφία της σπερματικής φλέβας και η σπυγγογραφία, οι οποίες ήταν πιο δύσκολα ανεκτές από τους ασθενείς. Η φλεβογραφία μπορεί σήμερα να έχει θέση στα χέρια έμπειρου ακτινολόγου ως θεραπευτική μέθοδος για την αντιμετώπιση της κισσοκήλης.

Κατ' αυτήν, συνήθως με αντίρροπη τεχνική, καθετηριάζονται οι διατεταμένες σπερματικές φλέβες στο όσχεο και, μετά τη διαγνωστική έγχυση σκιαστικού, ακολουθεί η θεραπευτική έγχυση σκληρυντικής ουσίας. Άλλη εξέταση που χρησιμοποιείται σπάνια είναι η βαζογραφία. Με αυτήν ελέγχεται με σκιαγραφικό η βατότητα των σπερματικών πόρων και αναγνωρίζεται το ύψος μιας πιθανής απόφραξης. Ο ρόλος της είναι περιορισμένος, καθώς η χειρουργική αποκατάσταση της απόφραξης εφαρμόζεται όλο και σπανιότερα στις μέρες μας.

Βιοψία των όρχεων

Η βιοψία των όρχεων είναι σημαντική εξέταση και διενεργείται επί αρκετών ενδείξεων και όχι μόνο για τη διερεύνηση της πιθανότητας κακοήθειας. Μπορεί να διενεργηθεί ως ανοικτή βιοψία (Testicular Sperm Extraction - TESE), η οποία είναι μέθοδος ιδιαίτερα τραυματική και απαιτεί γενική αναισθησία ή ως αναρρόφηση υλικού δια λεπτής βελόνης (Fine Needle Aspiration - FNA).

Η εξέταση αυτή μπορεί να παρέχει σημαντικές πληροφορίες, προκειμένου να τεθεί η διάγνωση του αιτίου της υπογονιμότητας. Επιπλέον, μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στη θεραπευτική αντιμετώπιση, εφόσον μπορούν να απομονωθούν σπερματοζώαρια για να χρησιμοποιηθούν στη συνέχεια για ICSI ή να καταψυχθούν για μελλοντική χρήση. Η κυτταρολογική εικόνα που μπορεί να προκύψει από τη βιοψία, όταν αυτή γίνεται στα πλαίσια διερεύνησης της υπογονιμότητας, με σειρά αυξανόμενης βαρύτητας είναι:

1. Φυσιολογική σπερματογένεση: ανευρίσκονται κύτταρα από όλα τα στάδια της σπερματογένεσης.
2. Υποσπερματογένεση: αν και ανευρίσκονται κύτταρα από όλα τα στάδια της σπερματογένεσης, ο αριθμός τους είναι σημαντικά μειωμένος.
3. Διακοπή της σπερματογένεσης: παρατηρείται διακοπή της ωρίμανσης των σπερματοζωαρίων σε πρώιμο στάδιο. Στο ιστολογικό παρασκεύασμα δεν ανευρίσκονται ούτε σπερματοζώαρια, ούτε σπερματίδες. Η διακοπή εντοπίζεται συνήθως στο στάδιο των σπερματοκυττάρων πρώτης τάξης.
4. Σύνδρομο κυττάρων Sertoli μόνον (SCOS): ανευρίσκονται μόνον κύτταρα Sertoli και Leydig, ενώ τα κύτταρα της σπερματογένεσης απουσιάζουν παντελώς.

Η βιοψία των όρχεων δεν ενδείκνυται σε όλες τις περιπτώσεις, αλλά πρέπει να γίνεται κατόπιν συγκεκριμένων ενδείξεων:

1. Διαφορική διάγνωση αποφρακτικής και μη αποφρακτικής αζωοσπερμίας σε άνδρες με φυσιολογικό ή οριακό μέγεθος όρχεων, ψηλαφητούς σπερματικούς πόρους και φυσιολογικές συγκεντρώσεις FSH στον ορό. Η βιοψία των όρχεων εμπεδώνει ιστολογικά τη διάγνωση, εάν δηλαδή η αζωοσπερμία οφείλεται σε πρωτοπαθή ορχική βλάβη ή σε απόφραξη ή ακόμη και σε συνύπαρξη των δύο αυτών αιτίων και καθορίζει με ακρίβεια τη θεραπευτική αντιμετώπιση της αζωοσπερμίας.
2. Συνύπαρξη αποφρακτικής αζωοσπερμίας και κирσοκήλης. Στους άνδρες αυτούς η ανεύρεση φυσιολογικής σπερματογένεσης επιβεβαιώνει τη διάγνωση της αποφρακτικής αζωοσπερμίας, ενώ η ανεύρεση υποσπερματογένεσης ή και διακοπής της ωρίμανσης θα μπορούσε να είναι συμβατή με δυσμενή επίδραση της κίρσοκήλης και, επομένως, ένδειξη για διόρθωσή της.

3. Συνύπαρξη πρωτοπαθούς ορχικής βλάβης και κισσοκήλης. Στους άνδρες αυτούς η ανεύρεση συνδρόμου SCOS επιβεβαιώνει την πρωτοπαθή βλάβη των όρχεων, ενώ η ανεύρεση διακοπής της σπερματογένεσης υποδεικνύει επίδραση της κισσοκήλης στους όρχεις και αποτελεί ένδειξη για διόρθωσή της.

4. Ειδικότερες ενδείξεις της FNA είναι η ανεύρεση σπερματοζωαρίων σε αζωοσπερμικούς άνδρες πριν από τη διενέργεια υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Η ανεύρεση σπερματοζωαρίων στις περιπτώσεις αυτές είναι προγνωστική για την ανεύρεση σπερματοζωαρίων στη μετέπειτα ανοικτή βιοψία όρχεων που αποτελεί βασικό στάδιο στις τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (TESE – ICSI). Σε άνδρες όπου δεν ανευρίσκονται σπερματοζωάρια στην FNA γίνεται απόπειρα ανοικτής βιοψίας, όμως η συμβουλευτική στο ζευγάρι περιλαμβάνει και τη χρήση σπέρματος δότη. Τα συχνότερα αίτια που προκαλούν αζωοσπερμία είναι η συγγενής ιδιοπαθής μη αποφρακτική αζωοσπερμία (Idiopathic Non-Obstructive Azoospermia - INOA), η κρυπορχία, το σύνδρομο Klinefelter, η επίκτητη απόφραξη των εκφορητικών οδών και η συγγενής αγενεσία των εκφορητικών οδών του σπέρματος.

Κατευθυντήριες οδηγίες για την αντρική υπογονιμότητα

ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΣΠΕΡΜΑΤΟΓΕΝΕΤΙΚΗ ΒΛΑΒΗ

Διάγνωση

Οι εξετάσεις ρουτίνας περιλαμβάνουν σπερμοδιάγραμμα και ορμονικούς προσδιορισμούς. Είναι πιθανόν να χρειαστούν και άλλες εξετάσεις, αυτό όμως εξαρτάται από την κατάσταση του ασθενούς.

Σπερμοδιάγραμμα

Στη μη αποφρακτική αζωοσπερμία (non obstructive azoospermia, NOA), η ανάλυση σπέρματος παρουσιάζει φυσιολογικό όγκο εκσπερμάτισης και αζωοσπερμία μετά από φυγοκέντρηση. Η μέθοδος που συνιστάται είναι αρχικά η φυγοκέντρηση του σπέρματος στις 3000 στροφές για 15 λεπτά και μετά μια λεπτομερής μικροσκοπική εξέταση του ιζήματος με μικροσκόπιο αντίθετης φάσης σε μεγέθυνση $\times 200$. Όλα τα δείγματα μπορεί να βαφούν ξανά και να επανεξεταστούν μικροσκοπικά.

Ορμονικός έλεγχος

Σε άνδρες με ορχική ανεπάρκεια, συνήθως ανευρίσκεται υπεργοναδοτροπικός υπογοναδισμός, με υψηλά επίπεδα της θυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) και της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH), και σε μερικές περιπτώσεις με χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης. Γενικά, τα επίπεδα της FSH συσχετίζονται με τον αριθμό των σπερματογόνιων. Όταν τα σπερματογόνια απουσιάζουν ή είναι σημαντικά μειωμένα, οι τιμές της FSH είναι συνήθως αυξημένες. Η αναστολή της σπερματογένεσης σε επίπεδο σπερματοκυττάρου χαρακτηρίζεται συνήθως από φυσιολογικές τιμές της FSH.

Βιοψία όρχεων

Η βιοψία όρχεων και η λήψη σπερματοζωαρίων από τους όρχεις (TESE) μπορεί να αποτελέσουν μέρος της διαδικασίας της ενδοκυτταροπλασματικής σπερματικής έγχυσης (ICSI) σε ασθενείς με κλινικά στοιχεία NOA.

ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΗΝ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Στην κλινική πράξη εφαρμόζεται η διερεύνηση και ανίχνευση γενωμικού DNA από δείγματα περιφερικού αίματος, ωστόσο, η διερεύνηση και ανίχνευση των χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε σπερματοζωάρια είναι επίσης εφικτή και μπορεί να πραγματοποιηθεί σε επιλεγμένες περιπτώσεις.

Συστάσεις	GR
Εκτέλεση εξέτασης καρύουτου σε όλους τους άνδρες με σπερματογενετική βλάβη (σπερματοζωάρια <10 εκατομμύρια/ml) που καταφεύγουν σε εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF) λόγω της Υπογονιμότητας	B
Η γενετική συμβουλευτική είναι υποχρεωτική σε όλα τα ζευγάρια που βρέθηκαν με γενετική ανωμαλία σε κλινική ή γενετική διερεύνηση και σε ασθενείς που φέρουν μια (εν δυνάμει) κληρονομική νόσο.	A
Όλοι οι άνδρες με σύνδρομο Klinefelter χρειάζονται μακροχρόνια ορμονική παρακολούθηση και θεραπεία υποκατάστασης ανδρογόνων, όπου απαιτείται	A
Σε άνδρες με αποφρακτική αζωοσπερμία (OA) δε χρειάζεται να γίνει έλεγχος για μικροελλείψεις, όταν χρησιμοποιείται η ICSI, διότι η σπερματογένεση πρέπει να είναι φυσιολογική.	A
Ενημέρωση των ανδρών που φέρουν Yq μικροελλείψεις και των συντρόφων τους, που επιθυμούν να υποβληθούν σε ICSI, ότι οι μικροελλείψεις θα κληρονομηθούν από τους γιούς αλλά όχι από τις θυγατέρες.	A
Οι άνδρες που έχουν δομικές ανωμαλίες στο σπερματικό πόρο (μονόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη απουσία), θα πρέπει να ελέγχονται τόσο οι ίδιοι όσο και η σύντροφός τους για CFTR γονιδιακές μεταλλάξεις	A

ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΑΖΩΟΣΠΕΡΜΙΑ

Η αποφρακτική αζωοσπερμία (OA) είναι η απουσία σπερματοζωαρίων και σπερματογενετικών κυττάρων στο σπέρμα και στα ούρα μετά την εκσπερμάτιση και οφείλεται σε απόφραξη. Μερικές φορές, παρατηρείται απουσία του σπερματικού πόρου (CBAVD ή CUAVD). Η απόφραξη σε πρωτοπαθή υπογονιμότητα παρουσιάζεται συχνά στο επίπεδο της επιδιδυμίδας.

Διάγνωση

Η κλινική εξέταση θα πρέπει να ακολουθεί τις οδηγίες για τη διαγνωστική αξιολόγηση των υπογόνιμων ανδρών. Τα παρακάτω ευρήματα καταδεικνύουν ΟΑ:

- Τουλάχιστον ένας όρχις με όγκο >15 mL, αν και μπορεί σε μερικούς άνδρες με ΟΑ να βρεθεί όρχις με μικρότερο όγκο και επακόλουθη μερική ορχική ανεπάρκεια.
- Διογκωμένη και σκληρή επιδιδυμίδα.
- Όζοι στην επιδιδυμίδα ή στον σπερματικό πόρο.
- Έλλειψη ή μερική ατρησία του σπερματικού πόρου.

Ανάλυση Σπέρματος

Σύμφωνα με τον ΠΟΥ θα πρέπει να γίνονται τουλάχιστον δύο σπερμοδιαγράμματα σε διάστημα 1-2 μηνών. Όταν ο όγκος του σπέρματος είναι χαμηλός, πρέπει να γίνεται εξέταση για ανίχνευση σπερματοζωαρίων στα ούρα μετά την εκσπερμάτιση. Η απουσία σπερματοζωαρίων και ανώριμων γεννητικών κυττάρων σε επιχρίσματα σπέρματος, υποδηλώνουν πλήρη απόφραξη του σπερματικού πόρου.

Ορμονικά Επίπεδα

Τα επίπεδα FSH στον ορό μπορεί να είναι φυσιολογικά αλλά δεν αποκλείεται η αζωοσπερμία να οφείλεται σε κάποια ορχική αιτία.

Υπερηχογράφημα

Εκτός από τη φυσική εξέταση, το υπερηχογράφημα οσχέου μπορεί να βοηθήσει στην ανεύρεση σημείων απόφραξης (π.χ. διάταση του μεσαυλίου των όρχεων, διογκωμένη επιδιδυμίδα με κυστικές αλλοιώσεις ή έλλειψη του σπερματικού πόρου) και να αποκαλύψει σημάδια ορχικής δυσγενεσίας (π.χ. μη ομοιογενής ορχική αρχιτεκτονική και μικροεπασβεστώσεις) και ορχικούς όγκους.

Βιοψία όρχεων

Σε επιλεκτικές περιπτώσεις, η βιοψία των όρχεων ενδείκνυται ώστε να αποκλειστεί η σπερματογενετική βλάβη. Η βιοψία των όρχεων πρέπει να συνδυάζεται με λήψη σπερματοζωαρίων (πχ TESE) για κρυοσυντήρηση.

Συστάσεις	GR
Στην αζωοσπερμία που προκαλείται από απόφραξη του πόρου ή της επιδιδυμίδας, ενδείκνυται η μικροχειρουργική αναστόμωση του σπερματικού πόρου με άλλο τμήμα σπερματικού πόρου ή την επιδιδυμίδα.	B
Οι τεχνικές λήψης σπέρματος, όπως MESA, TESE, και PESA, μπορούν να χρησιμοποιηθούν μόνο όταν είναι εφικτή η κρυοσυντήρηση του υλικού που λαμβάνεται.	B

ΚΙΡΣΟΚΗΛΗ

Η κίρσοκήλη είναι μια κοινή ανωμαλία, η οποία μπορεί να σχετίζεται με τις ακόλουθες ανδρολογικές καταστάσεις:

- Αποτυχία της σύστοιχης ορχικής ανάπτυξης
- Συμπτώματα πόνου και δυσφορίας.
- Ανδρική υπογονιμότητα. • Υπογοναδισμός.

Διάγνωση

Η διάγνωση της κίρσοκήλης γίνεται με κλινική εξέταση και επιβεβαιώνεται με το έγχρωμο υπερηχογράφημα duplex. Σε κέντρα όπου εφαρμόζεται θεραπεία με ορθόδρομη ή παλίνδρομη σκληροθεραπεία ή εμβολισμό, η διάγνωση επιβεβαιώνεται με ακτίνες X.

Θεραπευτική αντιμετώπιση

Υπάρχουν αρκετές θεραπευτικές μέθοδοι για την αντιμετώπιση της κίρσοκήλης. Τα τρέχοντα στοιχεία δείχνουν ότι η μικροχειρουργική αντιμετώπιση της κίρσοκήλης είναι η πιο αποτελεσματική και με λιγότερες επιπλοκές μέθοδος, μεταξύ των τεχνικών.

Συστάσεις	GR
Η θεραπεία της κισσοκήλης συνιστάται σε εφήβους με προοδευτική βλάβη της ανάπτυξης των όρχεων, όπως τεκμηριώνεται από διαδοχικές κλινικές εξετάσεις.	B
Δεν συνίσταται θεραπεία της κισσοκήλης σε υπογόνιμους άνδρες που έχουν φυσιολογικό σπερμοδιάγραμμα ή σε άνδρες με υποκλινική κισσοκήλη.	A
Η θεραπεία της κισσοκήλης προτείνεται σε άνδρες με κλινική κισσοκήλη, ολιγοσπερμία και σε ζευγάρια με ανεξήγητη υπογονιμότητα	A

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΤΟΥΣ ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΟΥΣ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥΣ ΑΔΕΝΕΣ ΚΑΙ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Διάγνωση

Ανάλυση σπέρματος: Η ανάλυση της εκσπερμάτισης διευκρινίζει αν ο προστάτης συμμετέχει σε μια γενικευμένη λοίμωξη των επικουρικών αδένων και παρέχει πληροφορίες σχετικά με την ποιότητα του σπέρματος.

Μικροβιολογικά ευρήματα: Μετά τον αποκλεισμό ουρηθρίτιδας και κυστίτιδας, $>10^6$ υπεροξειδάση θετικά λευκά αιμοσφαίρια του αίματος ανά ml εκσπερμάτισης είναι ενδεικτικά φλεγμονής. Σε αυτήν την περίπτωση συνιστάται καλλιέργεια για κοινά παθογόνα της ουροφόρου οδού.

Επιδιδυμίτιδα

Η φλεγμονή της επιδιδυμίδας συνήθως παρουσιάζει οξεία έναρξη και προκαλεί πόνο και σύστοιχη διόγκωση.

Διάγνωση

Η ανάλυση του σπέρματος σύμφωνα με τα κριτήρια του ΠΟΥ, μπορεί να αποκαλύψει μία επίμονη φλεγμονή.

Θεραπευτική αντιμετώπιση

Η αντιβίωση ενδείκνυται πριν να είναι διαθέσιμα τα αποτελέσματα της καλλιέργειας.

Συστάσεις	GR
Οδηγίες σε ασθενείς με διαγνωσμένη ή ύποπτη επιδιδυμίτιδα από N. gonorrhoeae ή C. Trachomatis, να παραπέμπουν τους ερωτικούς συντρόφους τους για αξιολόγηση και θεραπεία.	B

Θεραπεία

Η θεραπευτική προσέγγιση της ανδρικής υπογονιμότητας ποικίλλει ανάλογα με την αιτία και μπορεί να είναι συντηρητική και χειρουργική [73]. Η συντηρητική διακρίνεται σε ειδική (προσδιορισμός χρόνου και συχνότητας συνουσίας, ορμονική θεραπεία π.χ. επί υπογοναδοτροπικού υπογοναδισμού, ίαση συνυπαρχουσών λοιμώξεων) και εμπειρική. Αυτή εφαρμόζεται κυρίως στην αντιμετώπιση της «ιδιοπαθούς» ανδρικής υπογονιμότητας. Περιλαμβάνει τη χορήγηση αντιοιστρογόνων, αναστολέων της αρωματάσης ή/και άλλων παραγόντων με μικρότερα βέβαια αποτελέσματα. Σε κάποιες περιπτώσεις μια χειρουργική επέμβαση μπορεί να αρκεί για ν' αναστρέψει την υπογονιμότητα.

Σε περιπτώσεις π.χ. βαριάς κισσοκήλης, το χειρουργείο αποκατάστασης της κισσοκήλης μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα του σπέρματος και να οδηγήσει σε σύλληψη εφόσον δε συνυπάρχουν άλλα προβλήματα υπογονιμότητας στη σύντροφο. Η χειρουργική θεραπεία συντελείται επί εδάφους κισσοκήλης, κρυπορχίας (σε

αποτυχία της συντηρητικής αγωγής) και απόφραξης της αποχετευτικής οδού του σπέρματος.

Βέβαια, η ραγδαία ανάπτυξη των μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής έχει ανατρέψει πλήρως την αντίληψη της επιστημονικής κοινότητας όσον αφορά στην αντιμετώπιση της υπογονιμότητας του ανδρικού παράγοντα.

Σε περιπτώσεις ανδρών που έχουν σχετικά χαμηλό αριθμό σπερματοζωαρίων ή σχετικά χαμηλή κινητικότητα, η πρώτη λύση που προτείνουμε είναι η ενδομήτρια σπερματέγχυση (IUI). Είναι μία θεραπεία υπογονιμότητας κατά την οποία το σπέρμα τοποθετείται απευθείας στην κοιλότητα της μήτρας της γυναίκας, κοντά στην ωορρηξία. Δεν εξασφαλίζει όμως πάντα την πολυπόθητη σύλληψη. Γι' αυτό συχνά χρειάζεται να προχωρήσουμε σε εξωσωματική γονιμοποίηση ή ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος (ICSI).

Χειρουργική αντιμετώπιση

Η σύγχρονη αναπαραγωγική τεχνολογία έχει εξελιχθεί για να βοηθήσει τους άνδρες που προηγουμένως θεωρούνταν ανίκανοι να αποκτήσουν παιδιά [74]. Οι διαδικασίες ανάκτησης σπέρματος είναι απαραίτητες σε περιπτώσεις όπου δεν υπάρχει σπέρμα στο εκσπερμάτημά του.

Η κατάσταση αυτή μπορεί να οφείλεται σε απόφραξη του συστήματος εκσπερμάτωσης (αποφρακτική αζωοσπερμία) ή σε αποτυχία παραγωγής σπέρματος στους όρχεις (μη αποφρακτική αζωοσπερμία). Στην αποφρακτική αζωοσπερμία, υπάρχει απόφραξη ως συνέπεια είτε ενός απόντος ή φραγμένου σπερματικού πόρου που συνδέει τον όρχι με το πέος (vas deferens), παραδείγματος χάρη στην περίπτωση ανδρών που είναι φορείς ενός γονιδίου που προκαλεί την κυστική ίνωση. Στην περίπτωση αυτών των αντρών υπάρχει μεγάλη πιθανότητα να βρεθούν σπερματοζωάρια χειρουργικά.

Στη μη αποφρακτική αζωοσπερμία, υπάρχει συνήθως πρόβλημα στην ίδια την παραγωγή σπέρματος, συχνά λόγω μιας γενετικής ανωμαλίας (όπως μία μικροέλλειψη στο χρωμόσωμα Υ που φέρουν οι άνδρες και είναι απαραίτητο για την παραγωγή σπέρματος). Σε αυτούς τους άντρες υπάρχει μικρότερη πιθανότητα να βρεθούν

σπερματοζωάρια χειρουργικά. Η επέμβαση γίνεται την ημέρα της ωοληψίας με ενδοφλέβια ή τοπική αναλγησία.

Μετά την απομόνωση κινητών σπερματοζωαρίων ακολουθεί γονιμοποίηση των ωαρίων με τη μέθοδο της μικρογονιμοποίησης-ICSI. Η περίσσεια των σπερματοζωαρίων είναι δυνατό να καταψυχθεί για μελλοντική χρήση.

Υπάρχουν διάφορες μέθοδοι χειρουργικής λήψης σπερματοζωαρίων, είτε από την επιδιδυμίδα είτε από τους όρχεις:

1. Από την επιδιδυμίδα

- ✓ PESA (Διαδερμική Συλλογή Σπέρματος). Η απλούστερη διαδικασία, που πραγματοποιείται υπό την επίδραση τοπικού αναισθητικού και το σπέρμα συλλέγεται με τη βοήθεια μιας λεπτής βελόνας και μιας σύριγγας.
- ✓ MESA (Μικροχειρουργική συλλογή σπέρματος από την επιδιδυμίδα). Αυτή η διαδικασία προϋποθέτει τη χρήση γενικού αναισθητικού για να επιτρέψει την άμεση οπτικοποίηση με μικροσκόπιο της επιδιδυμίδας για τη συλλογή του σπέρματος. Είναι απαραίτητη όταν η διαδερμική συλλογή σπέρματος δεν είναι δυνατή ή έχει αποτύχει και μπορεί επίσης να επιτρέψει τη χειρουργική διόρθωση οποιασδήποτε απόφραξης.

2. Από τον όρχι [75]:

- ✓ Micro-TESE (Εξαγωγή σπέρματος από τους όρχεις): Αυτή η περισσότερο επεμβατική μέθοδος είναι απαραίτητη σε περιπτώσεις όπου η ανάκτηση από την επιδιδυμίδα έχει αποτύχει ή όταν υπάρχει μη αποφρακτική αζωοσπερμία. Υπό γενική αναισθησία λαμβάνονται απευθείας με βιοψία μικρά τεμάχια ιστού από τον όρχι υπό μικροσκοπική παρατήρηση, τα οποία εξετάζονται στη συνέχεια ώστε να βρεθεί μικρή ποσότητα σπερματοζωαρίων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν.

Από μελέτες που έχουν διεξαχθεί φαίνεται ότι περιπτώσεις απόλυτης αποφρακτικής ή μη αποφρακτικής αζωοσπερμίας αντιμετωπίστηκαν με βιοψία σπερματοζωαρίων από ορχικό επιθήλιο (TESE) ή επιδιδυμίδα (MESA) με υψηλά ποσοστά κύησης. Στην αποφρακτική αζωοσπερμία (OA), την κρυπτοαποφρακτική αζωοσπερμία και την ανικανότητα εκσπερμάτισης, η ανάκτηση σπέρματος είχε ποσοστό επιτυχίας κοντά στο

100% για το ICSI. Στην μη αποφρακτική αζωοσπερμία (NOA) και κρυπτο-αζωοσπερμία η ανάκτηση σπέρματος ήταν επιτυχής σε ποσοστό 50%.

Κρυοσυντήρηση σπέρματος

Η κρυοσυντήρηση των ανθρώπινων σπερματοζωαρίων αποτελεί έναν εφαρμοσμένο τομέα της Κρυοβιολογίας, που αναγνωρίζεται, σήμερα, ως αναπόσπαστο τμήμα της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Η κρυοσυντήρηση, που εφαρμόστηκε για πρώτη φορά κατά τη δεκαετία του 1960, αποτελεί πλέον απαραίτητη διαδικασία στο χειρισμό της ανδρικής υπογονιμότητας. Η πιο σύγχρονη μέθοδος της κρυοσυντήρησης ορχικού ιστού μπορεί, επίσης, να οδηγήσει σε επίτευξη εγκυμοσύνης.

Το σπέρμα μπορεί να παραμείνει σε συνθήκες κρυοσυντήρησης θεωρητικά επ' αόριστον [76]. Στη βιβλιογραφία έχει αναφερθεί κύηση και γέννηση παιδιών με σπέρμα κατεψυγμένο προ 40ετίας. Το γεγονός αυτό πιστοποιεί παλαιότερες αναφορές σχετικά με την επιβίωση του σπέρματος για αρκετές δεκαετίες μέσα στο υγρό άζωτο και, επιπλέον, επιβεβαιώνει την υπόθεση πως τα κρυοσυντηρημένα κύτταρα υπόκεινται σε μηδαμινή ή ελάχιστη καταστροφή ύστερα από εκτεταμένη παραμονή στους -19°C.

Επιπρόσθετα, μελέτες έχουν δείξει πως τα ποσοστά γεννήσεων παιδιών με χρωμοσωμικές ή άλλες ανωμαλίες από κρυοσυντηρημένο σπέρμα δεν διαφέρουν από αυτά με φρέσκο σπέρμα. Η κατάψυξη του δείγματος πραγματοποιείται με τη χρήση κατάλληλων κρυοπροστατευτικών ουσιών που ως στόχο έχουν να προστατεύουν τα σπερματοζωάρια από την διαδικασία της κατάψυξης και συνιστάται στις εξής περιπτώσεις:

- Επικείμενη θεραπεία κατά του καρκίνου (χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία)
- Επικείμενη χειρουργική επέμβαση
- Σοβαρή ολιγοασθενοζωοσπερμία
- Απουσία του συζύγου την ημέρα της ωοληψίας ή της σπερματέγχυσης, για επαγγελματικούς λόγους (π.χ. ναυτικά ή στρατιωτικά επαγγέλματα).
- Προοδευτική πτώση των παραμέτρων του σπέρματος

- Δυσκολία σπερμοληψίας για ψυχολογικούς λόγους

Στις περιπτώσεις αζωοσπερμίας όπου η συλλογή σπέρματος γίνεται από την επιδιδυμίδα ή από τον όρχι, υπάρχει η δυνατότητα κατάψυξης σπέρματος ή ορχικού ιστού εφόσον ο αριθμός των σπερματοζωαρίων το επιτρέπει. Πριν τη διαδικασία της κατάψυξης σπέρματος ή ορχικού ιστού πρέπει να πραγματοποιείται ανοσολογικός έλεγχος για: HIV I & II, HBsAg, HCV και VDRL.

Ορμονική θεραπεία στην ανδρική υπογονιμότητα

Η σπερματογένεση ενεργοποιείται και ρυθμίζεται από τον άξονα υποθάλαμος - υπόφυση - όρχεις. Η GnRH εκκρίνεται από τον υποθάλαμο και δρα στην υπόφυση, όπου διεγείρει την έκκριση της LH και της FSH. Η FSH δρα στα κύτταρα Sertoli και η LH στα κύτταρα Leydig του όρχι [77]. Η αξία της FSH για τη σπερματογένεση είναι αμφιλεγόμενη αν και είναι απαραίτητη μαζί με την LH για την έναρξη της διαδικασίας.

Τα γεννητικά κύτταρα δεν έχουν ανδρογονικούς υποδοχείς και συνεπώς τα ανδρογόνα που εκκρίνονται από τα κύτταρα Leydig δρουν μέσω υποδοχέων στα κύτταρα Sertoli. Η τεστοστερόνη που εκκρίνεται από τα κύτταρα Leydig, η ινχιμίνη που εκκρίνεται από τα κύτταρα Sertoli, και η οιστραδιόλη που προκύπτει από το μεταβολισμό της τεστοστερόνης δρουν στον υποθάλαμο και την υπόφυση και ρυθμίζουν την έκκριση των γοναδοτροφινών με αρνητική ανατροφοδότηση. Συνεπώς οι GnRH, FSH, LH, τεστοστερόνη αλλά και τα οιστρογόνα λειτουργούν συνεργικά στη λειτουργία της σπερματογένεσης.

Ο πιο σύνθετος ρόλος είναι αυτός των γοναδοτροφινών που ρυθμίζονται σε πολλά επίπεδα. Οι διαταραχές στον άξονα υποθάλαμος - υπόφυση οφείλονται κυρίως στην έλλειψη γοναδοτροφινών. Πολλά πεπτίδια και κυτοκίνες που εκκρίνονται τοπικά (ακτιβίνη, ινχιμίνη, φολλιστατίνη, οιστρογόνα) με αυτοκρινή και παρακρινή δράση επηρεάζουν τη σπερματογένεση, όπως και άλλοι παράγοντες και ορμόνες όπως η αυξητική, η λεπτίνη, ο IGF-1 και οι θυρεοειδικές ορμόνες.

Σε αντίθεση με τις γυναίκες, όπου τα περισσότερα αίτια υπογονιμότητας σχετίζονται με τον άξονα υποθάλαμος - υπόφυση, η ανδρική υπογονιμότητα σχετίζεται κυρίως με

διαταραχές στο επίπεδο της σπερματογένεσης. Τα ιδανικά για τη σπερματογένεση επίπεδα ορμονών προκύπτουν από τη συνεργασία μεταξύ ΚΝΣ και όρχεων.

Κάθε ορμονική διαταραχή μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα την υπογονιμότητα. Συνεπώς, η ορμονική θεραπεία αποτελεί μια σημαντική θεραπευτική προοπτική, γι' αυτό και πολλές μελέτες έχουν εξετάσει τη θεραπεία της στο επίπεδο του υποθαλάμου, της υπόφυσης ή των όρχεων. Η ορμονική θεραπεία εφαρμόζεται επίσης στις *in vivo* ή *in vitro* τεχνικές γονιμοποίησης με χειρισμούς επί των σπερματοζωαρίων για τη βελτίωση της ζωτικότητάς τους.

Η καλύτερη επιλογή για τη θεραπεία του υπογόνιμου άνδρα θα ήταν η ενίσχυση της σπερματογένεσης προκειμένου να επιτευχθεί φυσιολογική εγκυμοσύνη. Μια και πολλές περιπτώσεις υπογονιμότητας είναι ιδιοπαθείς, διάφορες ορμόνες έχουν χρησιμοποιηθεί για να ενισχυθεί η σπερματογένεση.

Gonadotrophin releasing hormone (GnRH)

Η GnRH παράγεται από τα νευροεκκριτικά κύτταρα του υποθαλάμου και απελευθερώνεται στην κυκλοφορία προς την υπόφυση. Στη συνέχεια η υπόφυση παράγει τις LH και FSH, που ρυθμίζουν τη στεροειδογένεση και τη γαμετογένεση και στα δυο φύλα. Τα συνθετικά ανάλογα της GnRH έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία σε πολλές ορμονικές διαταραχές που οδηγούν σε προβλήματα αναπαραγωγής.

Η χορήγηση GnRH είναι αποτελεσματική σε έλλειψη γοναδοτροφινών λόγω βλάβης του υποθαλάμου ή της υπόφυσης, για ενίσχυση της αρρενοποίησης και της σπερματογένεσης, αλλά όχι σε άνδρες με πλήρη απώλεια της υποθαλαμικής λειτουργίας. Σε περιπτώσεις υπογοναδοτροφικού υπογοναδισμού, η ανταπόκριση είναι καλύτερη σε χορήγηση GnRH παρά σε απευθείας χορήγηση γοναδοτροφινών, μολονότι απαιτούνται αναλυτικότερες κλινικές μελέτες.

Η χορήγηση GnRH είναι πολύ αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της υπογονιμότητας μετά από θεραπεία για νεοπλάσματα των όρχεων μια και τόσο η χημειοθεραπεία με cisplatin όσο και η εξωτερική ακτινοβολία προκαλούν βλάβες στα γεννητικά κύτταρα. Επίσης, η θεραπεία με GnRH μπορεί να είναι αποτελεσματική σε ασθενείς με anti-GnRH αντισώματα.

Γοναδοτροφίνες

Πέρα από την FSH και την LH μια τρίτη γοναδοτροφίνη είναι η χοριακή (hCG), που εκκρίνεται από τον πλακούντα. Η υποφυσιακή ανεπάρκεια αντιμετωπίζεται με hCG, ανθρoπειο εμμηνοπαυσιακή γοναδοτροφίνη (hMG) ή FSH.

Θεραπεία με συνδυασμό γοναδοτροφινών

Η hCG δρα ώστε να διατηρείται η παραγωγή προγεστερόνης κατά την εγκυμοσύνη. Οι υπομονάδες της hCG και της LH έχουν δομικές ομοιότητες και συνδέονται με τον ίδιο υποδοχέα των κυττάρων Leydig [78]. Η hCG μπορεί να βοηθήσει στην υποκατάσταση της έλλειψης LH. Η hMG επίσης έχει δράση παρόμοια με τις LH και FSH και χορηγείται σε συνδυασμό με την hCG. Γενικά, ο συνδυασμός χορήγησης γοναδοτροφινών αποτελεί ελπιδοφόρα αντιμετώπιση του υπογοναδισμού.

Θεραπεία με FSH

Η FSH προκαλεί την παραγωγή της πρωτεΐνης που συνδέεται με τα ανδρογόνα [androgen-binding protein (ABP)] από τα κύτταρα Sertoli και είναι απαραίτητη για τη ρύθμιση και τη διατήρηση της σπερματογένεσης σε όλα τα θηλαστικά. Η ABP είναι απαραίτητη για τη διατήρηση υψηλής συγκέντρωσης ανδρογόνων στα σπερματικά σωληνάρια¹⁶. Έλλειψη της FSH καθώς και μεταλλάξεις του υποδοχέα ή της β-υποομάδας της, διαταράσσουν τη λειτουργία των όρχεων.

Η FSH επίσης αναστρέφει τις αποπτωτικές μεταβολές στη δομή των σπερματοζωαρίων που παρατηρούνται μετά από μικροβιακές λοιμώξεις. Παρά τη δεδομένη δράση της FSH στη σπερματογένεση, οι κλινικές δοκιμές είχαν αμφιλεγόμενα αποτελέσματα. Στις περισσότερες μελέτες που χορηγήθηκε FSH δεν παρατηρήθηκε βελτίωση της σπερματογένεσης σε όλες τις παραμέτρους του σπέρματος. Παρόλα αυτά, όταν χορηγήθηκε ανασυνδυασμένη μορφή (r-hFSH/FSH) υπήρξε βελτίωση σε όλες τις παραμέτρους του σπέρματος, χωρίς όμως να παρατίθενται στοιχεία για εγκυμοσύνες.

Συμπερασματικά μπορεί να υποστηριχθεί ότι η αμιγής χορήγηση FSH επηρεάζει πολύ λίγο την υπογονιμότητα. Θεραπεία με ανδρογόνα Η τεστοστερόνη καθώς και ο μεταβολίτης της, η διϋδροτεστοστερόνη, είναι οι κύριες ανδρικές ορμόνες. Η

τεστοστερόνη ρυθμίζει τη διαφοροποίηση του πόρου του Wolff κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής, την έκκριση της LH και τη σπερματογένεση.

Η διϋδροτεστοστερόνη προάγει την ανάπτυξη των έξω γεννητικών οργάνων και του προστάτη κατά την εμβρυογένεση και ευθύνεται και για τις μεταβολές που συμβαίνουν στην εφηβεία. Η θεραπεία υποκατάστασης είναι απαραίτητη για την αποκατάσταση των λειτουργιών σε υπογοναδικούς άνδρες.

Ο πρωταρχικός στόχος της θεραπείας περιλαμβάνει αποκατάσταση της φυσιολογικής σεξουαλικής λειτουργίας, πρόληψη της οστεοπόρωσης και διατήρηση της μυϊκής μάζας. Παρόλα αυτά, άνδρες σε μακροχρόνια θεραπεία υποκατάστασης, εμφάνισαν ελαττωμένο αριθμό σπερματοζωαρίων. Το γεγονός ερμηνεύεται από την αρνητική τροφοδότηση που ασκεί η τεστοστερόνη στον υποθάλαμο και την υπόφυση με συνέπεια την ελάττωση της παραγωγής της φυσικής τεστοστερόνης. Η τελευταία παρατήρηση έχει κατατάξει την τεστοστερόνη στους παράγοντες ανδρικής αντισύλληψης.

Παρά την αντισυλληπτική της δράση, η χορήγηση τεστοστερόνης σε υπογόνιμους άνδρες έχει δοκιμαστεί με μικρές δόσεις, προκειμένου να βελτιωθεί η ωρίμανση των σπερματοζωαρίων στις επιδιδυμίδες και με υψηλές, ώστε να κατασταλεί η σπερματογένεση και στη συνέχεια η αυξημένη έκκριση γοναδοτροφινών να οδηγήσει σε βελτίωση των νέων σειρών σπερματοζωαρίων. Όπως προκύπτει, η τεστοστερόνη από μόνη της δεν προσφέρει καμία ελπίδα για τη θεραπεία της ανδρικής υπογονιμότητας και εφιστάται η προσοχή, μια και αρκετοί άνδρες εμφανίζουν αζωοσπερμία στο τέλος της θεραπείας. Αυξητική ορμόνη (GH) Η αυξητική ορμόνη εκκρίνεται από την υπόφυση και είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη του οργανισμού, τη φυλετική διαφοροποίηση και την εφηβική ωρίμανση, μια και ρυθμίζει τη στεροειδογένεση των γονάδων και τη γαμετογένεση. Η ανεπάρκειά της έχει σχετισθεί με υψηλά ποσοστά αζωοσπερμίας και ολγοσπερμίας.

Η επικουρική χορήγηση GH ενισχύει τη σπερματογένεση σε ασθενείς με υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό που δεν ανταποκρίνεται σε γοναδοτροφίνες ή χορήγηση LH. Η χορήγηση GH αποκαθιστά την κινητικότητα και τη μορφολογία των σπερματοζωαρίων. Με βάση τα αποτελέσματα κλινικών μελετών η GH μπορεί να χορηγείται συμπληρωματικά μαζί με άλλες ορμόνες.

Αντιοιστρογόνα

Ο ρόλος των οιστρογόνων στη φυλετική ανάπτυξη γίνεται μέσω αρνητικής ρύθμισης της έκκρισης γοναδοτροφινών, και αρρενοποίησης του εγκεφάλου κατά την ανάπτυξη και διατήρησης της σεξουαλικής συμπεριφοράς σε ενήλικες άνδρες. Η οιστραδιόλη ενισχύει τη λειτουργία των σπερματοζωαρίων, ενώ υποδοχείς της βρίσκονται στα πυρήνια των κυττάρων Leydig και Sertoli, καθώς και στα σπερματοκύτταρα.

Τα οιστρογόνα συμβάλλουν και στη σωστή λειτουργία των επιδιδυμίδων. Από τη στιγμή που τα οιστρογόνα ασκούν αρνητική ανατροφοδότηση στην έκκριση των γοναδοτροφινών, πολλά αντιοιστρογόνα έχουν δοκιμασθεί για τη θεραπεία της υπογονιμότητας με το σκεπτικό ότι η απουσία της αναστολής της ανατροφοδότησης μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη έκκριση γοναδοτροφινών.

Ταμοξιφαίνη

Η ταμοξιφαίνη είναι ένας συνθετικός μη στεροειδής ανταγωνιστής που συνδέεται με τον υποδοχέα των οιστρογόνων στον υποθάλαμο και οδηγεί σε αυξημένη έκκριση GnRH. Χρησιμοποιείται ευρύτατα στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού, αλλά έχει χορηγηθεί και σε περιπτώσεις γυναικομαστίας και ολιγοσπερμίας.

Πολλές κλινικές μελέτες αναφέρουν ικανοποιητικά αποτελέσματα μετά από χορήγηση 10-20 mg ημερησίως για περίοδο από 1 - 6 μήνες. Παρόλα αυτά μεγάλες διακυμάνσεις παρατηρήθηκαν κατά την ανάλυση των επιμέρους παραμέτρων του σπέρματος (κινητικότητα και μορφολογία). Παράλληλα παρατηρήθηκε βελτίωση των επιπέδων τεστοστερόνης και FSH.

Συμπερασματικά, η χορήγηση ταμοξιφαίνης αποτελεί σημαντική θεραπεία στην αντιμετώπιση της ιδιοπαθούς ολιγοσπερμίας.

Ταμοξιφαίνη και καλλικρεΐνη

Συνδυασμένη θεραπεία με ταμοξιφαίνη και καλλικρεΐνη έχει χορηγηθεί σε ασθενείς με ολιγοασθενοσπερμία, χωρίς όμως σημαντικές, βελτιώσεις στις παραμέτρους του σπέρματος.

Ταμοξιφαίνη και τεστοστερόνη

Ο συνδυασμός ταμοξιφαίνης με τεστοστερόνη σε ασθενείς με ιδιοπαθή oligo-ασθενο-τερατο-σπερμία οδηγεί σε βελτίωση των παραμέτρων του σπέρματος σε 3 και 6 μήνες. Σημαντική ήταν και η αύξηση των ποσοστών εγκυμοσύνης μετά τη θεραπεία.

Κιτρική Κλομιφαίνη

Η κιτρική κλομιφαίνη είναι ένας μη στεροειδής παράγοντας, με χημική δομή παρόμοια με τη διαιθυλσιλβεστρόλη, που προκαλεί αύξηση των γοναδοτροφινών. Χορηγείται σε δόση 10-25 mg/kg για διάστημα από 10 μέρες μέχρι 9 μήνες με σημαντική βελτίωση όλων των παραμέτρων του σπέρματος και αύξηση των ποσοστών κυήσεων. Η κλομιφαίνη είναι ένας παράγοντας εξίσου χρήσιμος με την ταμοξιφαίνη, όταν η τελευταία χορηγείται με καλλικρεΐνη ή τεστοστερόνη.

Θυρεοειδικές ορμόνες

Η λειτουργία του θυρεοειδούς αδένος αξιολογείται κατά τη διερεύνηση της υπογονιμότητας. Σε ασθενείς με διαγνωσμένη δυσλειτουργία του θυρεοειδούς, η θεραπευτική αγωγή βελτιώνει όλες τις παραμέτρους του σπέρματος. Ο υποθυρεοειδισμός σχετίζεται με ελαττωμένη libido και στυτική δυσλειτουργία.

Ο θυρεοειδής αδένος παράγει θυροξίνη (T4) και τριϊωδοθυρονίνη (T3) που αυξάνουν το βασικό μεταβολικό ρυθμό, επηρεάζουν την πρωτεϊνοσύνθεση και αυξάνουν την ευαισθησία του σώματος στις κατεχολαμίνες. Οι θυρεοειδικές ορμόνες είναι σημαντικές για την ανάπτυξη και διαφοροποίηση κάθε οργάνου, αλλά ο ρόλος τους στη σπερματογένεση είναι αμφιλεγόμενος.

Ορμονικές θεραπείες που στοχεύουν στη βελτίωση των πιθανοτήτων ανεύρεσης σπέρματος για τεχνητές τεχνητής γονιμοποίησης

Η τεχνητή γονιμοποίηση αποτελεί αναγκαστική λύση όταν αδυνατεί να επιτευχθεί σύλληψη με φυσικά μέσα. Οι τεχνικές ICSI ή IVF έχουν προταθεί όταν μετά από θεραπεία 12 μηνών με γοναδοτροφίνες δεν επιτυγχάνεται εγκυμοσύνη και η

συγκέντρωση των σπερματοζωαρίων είναι $< 5 \times 10^6$ /ml. Για την IVF απαιτείται καλός αριθμός σπερματοζωαρίων με φυσιολογική κινητικότητα και μορφολογία μια και η γονιμοποίηση είναι φυσική.

Η ICSI επιστρατεύεται όταν υπάρχουν ανωμαλίες στον αριθμό, την ποιότητα ή τη λειτουργία του σπέρματος. Εάν το αίτιο είναι μεγάλη олиγοσπερμία ή αζωοσπερμία, η ανεύρεση ακόμα και λίγων σπερματοζωαρίων μπορεί να είναι εξαιρετικά δύσκολη. Σε αυτές τις περιπτώσεις οι ορμονικοί χειρισμοί έχουν στόχο τη βελτίωση των πιθανοτήτων για ανεύρεση σπέρματος για IVF και ICSI.

Σε ιδιοπαθή олиγοασθενοσπερμία έχει χορηγηθεί FSH, συνδυασμός hCG και FSH, και ανασυνδυασμένη FSH με καλά αποτελέσματα στα ποσοστά εγκυμοσύνης. Επιτυχείς εγκυμοσύνες με ICSI σε αζωοσπερμικούς άνδρες έχουν σχετισθεί και με επίπεδα FSH ≥ 20 IU/L. Επίσης, αγωγή με FSH σε περιπτώσεις олиγοασθενοσπερμίας οδήγησαν σε βελτίωση της εμφύτευσης των εμβρύων, και καλύτερα ποσοστά στην IVF.

Οι κλινικές μελέτες όπου η βελτίωση των παραμέτρων του σπέρματος είναι έστω και μικρή έχουν μεγάλη αξία, διότι αυτό μπορεί να οδηγήσει σε επιτυχία την τεχνητή γονιμοποίηση (IVF/ICSI).

In vitro ορμονική θεραπεία σπερματοζωαρίων προκειμένου να ενισχυθεί η γονιμοποιητική τους ισχύς

Ο αριθμός των ζευγαριών με πρόβλημα γονιμότητας που καταφεύγουν στην τεχνητή γονιμοποίηση είναι σημαντικός. Στις περιπτώσεις αυτές η επιτυχία βασίζεται στην ικανότητα του σπερματοζωαρίου να γονιμοποιήσει το ωάριο.

Μερικές φορές, μολονότι ο αριθμός των σπερματοζωαρίων είναι επαρκής, το αποτέλεσμα δεν είναι ικανοποιητικό. Γι' αυτό το λόγο, τα σπερματοζωάρια υποβάλλονται σε in vitro ορμονικούς χειρισμούς προκειμένου να επιτευχθούν υψηλότερα ποσοστά γονιμοποίησης με την IVF.

Ρελαξίνη

Η ρελαξίνη βελτιώνει την κινητικότητα των φυσιολογικών σπερματοζωαρίων. Παρόλα αυτά δεν υπάρχει επαρκής αριθμός κλινικών μελετών για να υποστηριχθεί η αξία της.

Αυξητική ορμόνη

Η ανασυνδυασμένη αυξητική ορμόνη (rbGH) και ο ανασυνδυασμένος ανθρώπιος insulin like growth factor-I (rhIGF-I) διατηρούν υψηλή κινητικότητα σε σπερματοζωάρια που διατηρούνται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος.

Müllerian inhibiting substance (MIS)

Η Müllerian inhibiting substance (MIS) είναι μια ορμόνη που αναστέλλει την ανάπτυξη του πόρου του Müller κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη. Η ορμόνη είναι παρούσα και στο πλάσμα των ενηλίκων, όπου η δράση του είναι άγνωστη. Σε μια μελέτη βρέθηκε ότι βελτιώνει την επιβίωση και την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων.

Η καλύτερη παράμετρος για την αξιολόγηση μιας θεραπείας υπογονιμότητας είναι τα ποσοστά συλλήψεων. Δυστυχώς όμως το 30% των κλινικών μελετών δεν παραθέτουν τέτοια στοιχεία. Σημειώνεται δε, ότι ανάμεσα στους ασθενείς με ολιγοσπερμία, υπάρχει πάντα, έστω και μικρή, πιθανότητα φυσιολογικής εγκυμοσύνης. Επιπλέον, μόνο 23% των μελετών έχουν συμπεριλάβει ομάδα ελέγχου στη μεθοδολογία τους.

Συμπερασματικά, μπορεί να υποστηριχθεί ότι η χορήγηση ορμονών είναι μια σωστή θεραπεία μόνο στις περιπτώσεις όπου υπάρχει ορμονικό έλλειμμα. Από τη στιγμή που τα αίτια ποικίλλουν αρκετά στις περιπτώσεις υπογονιμότητας, είναι δύσκολο να υπολογιστεί το ποσοστό επιτυχίας των θεραπειών με ορμόνες. Είναι παράλογο να αναμένονται θετικά αποτελέσματα όταν μια ορμόνη είναι ήδη παρούσα σε φυσιολογικά επίπεδα στον ασθενή.

Επομένως, θέση έχουν μόνο οι θεραπείες που απευθύνονται σε συγκεκριμένους ασθενείς με αναγνωρισμένες ενδοκρινικές διαταραχές. Σε κάθε περίπτωση, η ανταπόκριση των ασθενών στη θεραπεία πρέπει να αποφασίζεται στην αρχή της θεραπείας, ώστε να προσαρμόζεται ανάλογα η αγωγή.

Οι διαιτητικές συνήθειες, ο τρόπος ζωής και η γενική κατάσταση πρέπει να ελέγχονται πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Η εξωσωματική γονιμοποίηση στην ανδρική υπογονιμότητα

Στα προγράμματα υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, η επιλογή της μεθόδου θεραπείας γίνεται έπειτα από εκτίμηση του ανδρικού παράγοντα υπογονιμότητας. Ο ανδρικός παράγων είναι ο πιο συνηθισμένος λόγος που κάνουν τα ζευγάρια εξωσωματική γονιμοποίηση, σύμφωνα με τα τελευταία στοιχεία που δημοσιεύθηκαν από την Εθνική Αρχή Ανθρώπινης Αναπαραγωγής και Εμβρυολογίας (HFEA) της Βρετανίας.

Οι πιο εξελιγμένες τεχνικές στην εξωσωματική γονιμοποίηση για την αντιμετώπιση της ανδρικής υπογονιμότητας που συμπληρώνουν την ICSI είναι οι IMSI & PICSI (Intracytoplasmic Morphologically Selected Sperm Injection & Preselective IntraCytoplasmic sperm Injection). Με τις τεχνικές αυτές πολλά ζευγάρια με πρόβλημα γονιμότητας λόγω ανδρικού παράγοντα, έχουν αποκτήσει δικά τους παιδιά.

Ενδοκυτταροπλασματική Έγχυση Σπέρματος (ICSI)

Η τεχνική ICSI αποτελεί την επόμενη γραμμή θεραπείας για ασθενείς που είχαν πλήρη αποτυχία γονιμοποίησης μετά από την εφαρμογή IVF ή άλλων τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, όπως ZD, PZD ή SUZI και αποτελεί επαναστατική θεραπεία για την υπογονιμότητα που οφείλεται σε ανδρικό παράγοντα.

Με τη μέθοδο αυτή ένα σπερματοζωάριο εγχύεται μέσα σε ένα ωάριο μετάφασης II με τη βοήθεια μικροπιπέττας. Σύμφωνα με την πρόσφατη μελέτη των John L. Yovich et al. (2018), η εφαρμογή της μεθόδου ICSI ελαχιστοποιεί την πλήρη αποτυχημένη γονιμοποίηση και παρέχει ικανοποιητικά ποσοστά εμφύτευσης.

Οι κύριες ενδείξεις της ICSI είναι:

- Σοβαρή τερατοζωοσπερμία
- Σοβαρή ασθενοζωοσπερμία
- Ανωμαλίες στην είσοδο των σπερματοζωαρίων μέσα στο ωάριο
- Αντισπερμικά αντισώματα όταν αυτά είναι το αίτιο της υπογονιμότητας
- Επανειλημμένες αποτυχίες της κλασικής εξωσωματικής (IVF)
- Κατεψυγμένο σπέρμα οριακό σε αριθμό και ποιότητα σπερματοζωαρίων

- Απόφραξη των απαγωγών οδών του σπέρματος που δεν επιδέχεται αποκατάσταση

Στην τεχνική ICSI, μετά την ωοληψία, τα ωάρια καθαρίζονται από τα κοκκώδη κύτταρα με τη βοήθεια του ενζύμου υαλουρονιδάση και μετά από δύο ώρες παραμονής τους στον κλίβανο γονιμοποιούνται μόνο ωάρια που βρίσκονται στο στάδιο μετάφασης II (MII). Με τη χρήση της πιπέττας holding συγκρατείται το ωάριο και με τη μικροπιπέτα ICSI, αφού ακινητοποιηθεί ένα σπερματοζωάριο, αναρροφάται και εγχύεται μέσα στο κυτταρόπλασμα του ωαρίου.

Η παρουσία δύο προπυρήνων και δύο πολικών σωματίων ελέγχεται 16-18 ώρες μετά τη γονιμοποίηση. Κατ' αυτόν τον τρόπο, η τεχνική της μικρογονιμοποίησης παρακάμπτει όλα τα στάδια της γονιμοποιητικής διαδικασίας, όπως για παράδειγμα την πρόσδεση του σπερματοζωαρίου στη διάφανη ζώνη και τη διείσδυσή του στο εσωτερικό του ωαρίου.

Η τεχνική ICSI εφαρμόζεται σε περιπτώσεις που $\geq 80\%$ των σπερματοζωαρίων φέρουν αντισπερμικά αντισώματα ή όταν απουσιάζει το ακρόσωμα. Επιπλέον, μπορεί να εφαρμοστεί σε μεγάλης ηλικίας γυναίκες με πτωχή ποιότητα ωαρίων, σε γυναίκες που πάσχουν από PCOS και σε αυτές που αποτελούν πτωχές απαντήτριες (≤ 3 ωάρια σε κάθε κύκλο ωοληψίας) και ταυτόχρονα συντρέχει ήπιος ανδρικός παράγοντας, προκειμένου να αποφευχθεί η αποτυχία γονιμοποίησης με IVF.

Η τεχνική της μικρογονιμοποίησης επίσης, εφαρμόζεται όταν υπάρχει προηγούμενη αποτυχία με την κλασική IVF.

Μικρογονιμοποίηση με μορφολογικά επιλεγμένα σπερματοζωάρια – Μέθοδος IMSI

Η μέθοδος IMSI είναι μια τροποποίηση της τεχνικής της μικρογονιμοποίησης (ICSI), κατά την οποία τα σπερματοζωάρια εξετάζονται κάτω από ένα μικροσκόπιο με μεγέθυνση έως 6000x, προκειμένου να αξιολογηθεί καλύτερα η μορφολογία τους. Σε τέτοια μεγέθυνση ο εμβρυολόγος μπορεί να εντοπίσει μικρά ελαττώματα στην κεφαλή του σπερματοζωαρίου τα οποία δε θα ήταν ορατά κατά τη συνήθη μικρογονιμοποίηση.

Μολονότι παραμένει αμφίβολο το αν μπορεί να αποβεί ωφέλιμη σε όλες τις περιπτώσεις όπου η μικρογονιμοποίηση είναι αναγκαία, η μέθοδος συνιστάται σε όσους έχουν ιστορικό διαδοχικών αποτυχημένων προσπαθειών μικρογονιμοποίησης ή σε όσους πάσχουν από βαριά τερατοσπερμία (δυσπλασία του σπέρματος).

Κατ' ουσία είναι ένα εργαλείο που διευκολύνει τους εμβρυολόγους να επιλέξουν το καλύτερο σπερματοζωάριο κατά τη μικρογονιμοποίηση. Εφόσον η ποσότητα ή κινητικότητα του σπέρματος είναι ήδη τόσο χαμηλή ώστε να περιορίζει τον αριθμό των σπερματοζωαρίων που είναι διαθέσιμα για τη μικρογονιμοποίηση, η μέθοδος IMSI ίσως να μην είναι η ενδεδειγμένη μέθοδος θεραπείας.

Ενδοκυτταροπλασματική Έγχυση Φυσιολογικών Σπερματοζωαρίων (PICSI)

Κατά τη διάρκεια του ICSI, τα σπερματοζωάρια επιλέγονται βάσει της μορφολογίας και της κινητικότητάς τους. Ωστόσο, πρόκειται για μια οπτική προσέγγιση και δεν αντανακλά σε απόλυτο βαθμό τη λειτουργία του σπέρματος και την ικανότητά του να γονιμοποιεί το ωάριο. Το PICSI μια παραλλαγή ICSI που παρέχει λειτουργικές δοκιμές για το σπέρμα προκειμένου να βοηθήσει τον εμβρυολόγο στην επιλογή του βέλτιστου σπερματοζωαρίου που θα χρησιμοποιήσει για την γονιμοποίηση των ωαρίων.

Η χρήση του PICSI βασίζεται στην ιδιότητα που έχουν μόνο τα ώριμα και χωρίς κατακερματισμό σπερματοζωάρια να προσκολλώνται σε μία πρωτεΐνη που ονομάζεται υαλουρονικό οξύ. Το ώριμο σπερματοζωάριο φέρει ειδικούς υποδοχείς για να προσκολλάται και να προκαλεί την λύση του υαλουρονικού, διαδικασία που επιτελείται φυσιολογικά κατά την γονιμοποίηση.

Το PICSI μπορεί να είναι ιδιαίτερα χρήσιμο για άνδρες με:

- χαμηλό δείκτη HBA
- Υψηλό δείκτη DFI
- προηγούμενες αποτυχημένες προσπάθειες εξωσωματικής γονιμοποίησης.
- αδυναμία ανάπτυξης του εμβρύου σε προηγούμενες προσπάθειες.

- κακή μορφολογία των σπερματοζωαρίων.
- μειωμένη κινητικότητα του σπέρματος.
- σπέρμα που έχει ληφθεί με τη μέθοδο TESA ή MESA.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ως υπογονιμότητα ορίζεται η αδυναμία σύλληψης μετά από 12 μήνες ελεύθερων επαφών. Το ποσοστό των ζευγαριών που αντιμετωπίζουν πρόβλημα είναι περίπου 15%: στα μισά από αυτά περίπου η δυσλειτουργία εντοπίζεται στην πλευρά του άνδρα. Οι διαταραχές του σπέρματος μπορεί να είναι χαμηλός αριθμός (ολιγοσπερμία), κακή κινητικότητα (ασθενοσπερμία) ή ανώμαλη μορφολογία (τερατοσπερμία) των σπερματοζωαρίων. Στις περισσότερες πάντως περιπτώσεις παρατηρείται συνδυασμός των παραπάνω διαταραχών. Άλλοι παράγοντες που ευθύνονται για την ανδρική υπογονιμότητα είναι η φυσική απόφραξη της εξόδου του σπέρματος, λοιμώξεις και ορμονικές δυσλειτουργίες.

Αίτια των παραπάνω διαταραχών είναι ανατομικές ανωμαλίες, ενδοκρινοπάθειες, ανοσολογικά προβλήματα, διαταραχές εκσπερμάτισης, καθώς και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Αρκετοί υποστηρίζουν ότι η ποιότητα του σπέρματος παγκοσμίως επιδεινώνεται, καθώς και ότι ο αριθμός των ζευγαριών που αντιμετωπίζουν προβλήματα γονιμότητας στις αναπτυγμένες χώρες αυξάνεται.

Η ανδρική υπογονιμότητα μπορεί να οφείλεται σε σπάνιες βλάβες της παραγωγής των γοναδοτροφινών και συνεπώς της σπερματογένεσης, γεγονός που αφήνει περιθώρια θεραπευτικών χειρισμών με ορμόνες. Τα εξωορχικά αίτια της ανδρικής υπογονιμότητας είναι σπάνια και αντιμετωπίζονται εύκολα.

Αντίθετα, η πρωτογενής βλάβη των κυττάρων Sertoli, Leydig ή των γεννητικών κυττάρων αποτελούν μια βασική αιτία υπογονιμότητας. Η ορχική βλάβη οδηγεί σε αντισταθμιστική αύξηση των γοναδοτροφινών που αντιρροπεί μικρές μόνο βλάβες της λειτουργίας των όρχεων: η μεγάλη αύξηση της τεστοστερόνης μπορεί να αναστείλει την επαναλειτουργία της σπερματογένεσης. Παρόλα αυτά, η αιτιολογία της ανδρικής υπογονιμότητας παραμένει αδιευκρίνιστη στο 50% των περιπτώσεων.

Λόγω της μεγάλης ποικιλίας των αιτιών, η θεραπεία της ανδρικής υπογονιμότητας είναι σύνθετη. Στο 30% των περιπτώσεων περίπου, το αίτιο είναι κάποια χρωμοσωμική ανωμαλία. Σε αυτές τις περιπτώσεις υπάρχει βέβαια ελπίδα τεκνοποίησης με εξωσωματική γονιμοποίηση, που δεν αποτελεί όμως θεραπεία για την ανδρική

υπογονιμότητα και εμπεριέχει πέρα από το υψηλό κόστος και συγκεκριμένους κινδύνους τόσο για τον άνδρα όσο και για τη γυναίκα.

Στις περισσότερες μελέτες στόχος της ορμονικής θεραπείας είναι η βελτίωση του σπέρματος, ώστε να καταστεί εφικτή η φυσιολογική γονιμοποίηση. Η σύγκριση των αποτελεσμάτων δίνει καλά αποτελέσματα της GnRH σε υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό, λόγω βλάβης στο επίπεδο του υποθαλάμου. Συνδυασμός γοναδοτροφινών μπορεί να δράσει σε περιπτώσεις όπου το αίτιο είναι είτε στον υποθάλαμο είτε στην υπόφυση.

Οι FSH, τεστοστερόνη, αυξητική ορμόνη και θυρεοειδικές ορμόνες φαίνεται ότι είναι αναποτελεσματικές στην ιδιοπαθή υπογονιμότητα, με εξαίρεση την αυξητική και τις θυρεοειδικές ορμόνες που μπορούν να χορηγούνται ως συμπλήρωμα σε ασθενείς με γνωστή έλλειψη GH και υποθυρεοειδισμό αντίστοιχα. Όσον αφορά στα αντι-οιστρογόνα, η ταμοξιφαίνη σε συνδυασμό με την καλλικρεΐνη ή/και την τεστοστερόνη, είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική στη βελτίωση του αριθμού και της κινητικότητας των σπερματοζωαρίων αλλά και στα ποσοστά των κυήσεων. Η κιτρική κλομιφαίνη είναι επίσης αποτελεσματική στη βελτίωση του αριθμού, της μορφολογίας και της κινητικότητας και οδηγεί σε αύξηση των ποσοστών εγκυμοσύνης.

Μια και τα φυσικά οιστρογόνα έχουν πολλά καλά αποτελέσματα, η χρήση αντι-οιστρογόνων δεν πρέπει να ενθαρρύνεται. Πάντως, η χορήγηση αντι-οιστρογόνων για την ενίσχυση της παραγωγής γοναδοτροφινών έχει καλύτερα αποτελέσματα από την εξωγενή χορήγηση γοναδοτροφινών. Με βάση τις παραπάνω παρατηρήσεις, η κινητοποίηση της *in vivo* παραγωγής με χορήγηση εξωγενών παραγόντων, έχει καλύτερα αποτελέσματα από την απευθείας χορήγηση των ορμονών στόχων. Έτσι, θεραπείες που ενισχύουν την *in vivo* παραγωγή τεστοστερόνης, μπορεί να είναι πιο αποτελεσματικές από την εξωγενή χορήγηση, που λειτουργεί ως αντισυλληπτικό.

Ο αριθμός των σπερματοζωαρίων που μπορεί να ληφθεί για την IVF μπορεί να αυξηθεί με τη χορήγηση γοναδοτροφινών, καθώς και η ζωή των αποθηκευμένων σπερματοζωαρίων μπορεί να παραταθεί με τη χρήση ορμονών *in vitro*, χωρίς σημαντική επίπτωση στην κινητικότητα. Όπως ισχύει για κάθε αγωγή, πρέπει να γίνεται παρακολούθηση για την εμφάνιση παρενεργειών όπως είναι η μη ανατάξιμη αζωοσπερμία ή βλάβη στο γεννητικό επιθήλιο, ιδιαίτερα σε όσους λαμβάνουν ταμοξιφαίνη ή τεστοστερόνη.

Οι τεχνικές μικροχειρισμού των γαμετών όπως το ICSI, IMSI και PICSΙ είναι τώρα θεραπείες επιλογής των περισσότερων μη θεραπεύσιμων αιτιών της ανδρικής υπογονιμότητας, συμπεριλαμβανομένης της ανοσολογικής αντίδρασης, της σοβαρής ολιγοζωοσπερμίας και της αζωοσπερμίας. Οι τεχνικές ανάκτησης σπέρματος επίσης έχουν βελτιστοποιηθεί και η μικροχειρουργική προσφέρει τη δυνατότητα συλλογής σπερματοζωαρίων ακόμη και στις πιο δύσκολες περιπτώσεις μη αποφρακτικής αζωοσπερμίας. Συνεπώς, το αναπαραγωγικό δυναμικό του σπέρματος από άντρες με ελαττωματική σπερματογένεση μπορεί να αντιμετωπιστεί εφαρμόζοντας τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Ελληνική Βιβλιογραφία

1. Βαρσαμίδης,Κ.(2001) «Φυσιολογία του ανθρώπου»:Κεφ.20 Αναπαραγωγικές λειτουργίες του άνδρα(σελ.145-146). Εκδοτικός οίκος UNIVERSITY STUDIO PRESS. Θεσσαλονίκη.
2. Τριανταφυλίδης Κ. και Κουβάτση Α., (2003), Γενετική Ανθρώπου, 3η Έκδοση, Εκδόσεις Αδελφών Κυριακίδη
3. Χατζημπούγιας, Δ. (2003) «Στοιχεία ανατομικής του ανθρώπου» :Κεφάλαιο 3 Το γεννητικό σύστημα του άρρενος (3.5.1) (σελ.169-176). Επιμέλεια 3ης έκδοσης .GM DESIGN. ΑΘΗΝΑ
4. Μπαρμπαλιάς Γ.Α., (2004), Ουρολογία, 2η Έκδοση, Εκδόσεις Tytorama
5. Πανίδης Δ, Παπαδήμας Ι, 2004 Ενδοκρινολογία Αναπαραγωγής στη γυναίκα και στον άνδρα., Θεσσαλονίκη.
6. Stephen McPhee Χαράλαμπος Μουτσόπουλος, Διαταραχές του Αναπαραγωγικού Συστήματος του Άρρενος, in ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ, MD Stephen J. McPhee, Editor 2009, ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΛΙΤΣΑΣ: ΑΘΗΝΑ

Διεθνής Βιβλιογραφία

7. Auger J, Kunstmann JM, Czyglik F, Jouannet P. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. N Engl J Med. 1995; 332(5):281-5.
8. World Health Organization, 1999 WHO Manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction, 4th Edition, Geneva.
9. Roy S, Banerjee A, Pandey HC, Singh G, Kumari GL, 2001 Application of seminal germ cell morphology and semen biochemistry in the diagnosis and management of azoospermic subjects. Asian J Androl 3:55-62. 35

10. McLachlan RI, Baker HW, Clarke GN, et al, 2003 Semen analysis:its plase in
modem reproductive medical practice. *Pathol* 35:25-33.
11. Rodin DM, Larone D, Goldstein M, 2003 Relationship between semen cultures,
leucospermia, and semen analysis in men undergoing fertility evaluation. *Fertil
Steril (Suppl 3)*:1555-1558.
12. Shibahara H, Shiraishi Y, Hirano Y, Suzuki T, Takamizawa S, Suzuki M, 2003
Diversity of the inhitory effects on fertilization by anti-sperm antibodies bound to
the surface of ejaculated human sperm. *Hum Reprod* 18:1469-1473.
13. Shibahara H, Hirano Y, Takamizawa S, Sato I, 2003 Effect of sperm-immoblizing
antibodies bound to the surface of ejaculated human spermatozoa on sperm motility
in immunologically intfertile men. *Fertil Steril* 79:641-642.
14. Zahalsky MP, Zoltan E, Medley N, Nagler HM, 2003 Morphology and the sperm
penetration assy. *Fertil Steril* 79:39-41.
15. Montoya JM, Bernal A, Borreco C, 2004 Diagnostics in assisted human
reproduction. *Reprod Biomed Online* 5:198-210.
16. Concentration in fertile and infertile men. *N Engl J Med.* 2004; 345:1388–93.
17. Shetty G, Wilson G, Huhtaniemi I, Shuttlesworth GA, Reissmann T, Meistrich ML.
Gonadotropinreleasing hormone analogs stimulate and testosterone inhibits the
recovery of spermatogenesis in irradiated rats. *Endocrinology.* 2004; 141:1735-
1745.
18. Vogt PH. Molecular genetics of human male infertility: from genes to new
therapeutic perspectives. *Curr Pharm Des.* 2004; 10(5):471-500.
19. Plant TM, Marshall GR. The functional significance of FSH in spermatogenesis and
the control of its secretion in male primates. *Endocr Rev.* 2004; 22:764-786.
20. Johnson MD, 2004 Genetic risks of intracytoplasmatic sperm iniecton in the
treatment of male infertility: recommedations for genetic counseling and screening.
Fertil Steril 70:397-341.

21. Clements S, Cooke ID, Barratt CLR, 2005 Implementing comprehensive quality control in the andrology laboratory. *Hum Reprod* 10:2096-2106.
22. Keel BA, 2005 Quality control, quality assurance, and proficiency testing in the andrology laboratory. *Arch Androl* 48:417-431.
23. Hall J., Fishel S., Green S., Fleming S., Hunter A., Stoddart N., Dowell K. & Thornton S. 2005. Intracytoplasmic sperm injection versus high insemination concentration in-vitro fertilization in cases of very severe teratozoospermia. *Human reproduction* 10: 493 – 496
24. Abdel-Meguid TA. Predictors of sperm recovery and azoospermia relapse in men with nonobstructive azoospermia after varicocele repair. *J Urol* 2012 187(1): p. 222-6
25. Grunewald S. and Paasch U. Basic diagnostics in andrology. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 2013. 11(9): p. 799-814; quiz 815
26. Harewood L, Fraser P. The impact of chromosomal rearrangements on regulation of gene expression. 2014 Sep 15;23(R1):R76-82
27. J Lansac and D Royere, Follow up studies of children born after sperm donation, *Human Reproduction, Update*, Vol.7, 2014, No. 1 pp. 33-37
28. Jarrow J.P., (2014), Effects of varicocele on male infertility, *Human Reproduction Update*, 7(1):59-64
29. Meeker JD, Godfrey-Bailey L, Hauser R. Relationships between serum hormone levels and semen quality among men from an infertility clinic. *J Androl*. 2014; 28:397-406.
30. Liu PY, Gebiski VJ, Turner L, Conway AJ, Wishart SM, Handelsman DJ. Predicting pregnancy and spermatogenesis by survival analysis during gonadotropin treatment of gonadotropin deficient infertile men. *Hum Reprod*. 2014; 17:625–633.
31. Bakircioglu ME, Erden HF, Ciray HN, Bayazit N, Bahçeci M. Gonadotrophin therapy in combination with ICSI in men with hypogonadotrophic hypogonadism. *Reprod Biomed Online*. 2007; 15:156-160.

32. Zitzmann M, Nordhoff V, von Schönfeld V, Nordsiek-Mengede A, Kliesch S, Schüring AN, Luetjens CM, Kamischke A, Cooper T, Simoni M, Nieschlag E. Elevated follicle-stimulating hormone levels and the chances for azoospermic men to become fathers after retrieval of elongated spermatids from cryopreserved testicular tissue. *Fertil Steril*. 2006; 86:339-347.
33. Ben-Rafael Z, Farhi J, Feldberg D, Bartoov B, Kovo M, Eltes F, Ashkenazi J. Follicle-stimulating hormone treatment for men with idiopathic oligoteratoasthenozoospermia before in vitro fertilization: the impact on sperm microstructure and fertilization potential. *Fertil Steril*. 2000; 73:24-30.
34. Han YJ, Miah AG, Yoshida M, Sasada H, Hamano K, Kohsaka T, Tsujii H. Effect of relaxin on in vitro fertilization of porcine oocytes. *J Reprod Dev*. 2006; 52:657-662.
35. Siow Y, Fallat ME, Amin FA, Belker AM. Müllerian inhibiting substance improves longevity of motility and viability of fresh and cryopreserved sperm. *J Androl*. 1998; 19:568-572.
36. 6. Dohle GR, Smit M, Weber RF. Androgens and male fertility. *World J Urol*. 2003; 21:341-345.
37. Philip M, Arbelle JE, Segev Y, Parvari R. Male hypogonadism due to a mutation in the gene for the betasubunit of follicle-stimulating hormone. *New Engl J Med*. 1998; 338:1729–1732.
38. Baccetti B, Strehler E, Capitani S, Collodel G, De Santo M, Moretti E, Piomboni P, Wiedeman R, Sterzik K. The effect of follicle stimulating hormone therapy on human sperm structure (*Notulae seminologicae* 11). *Hum Reprod*. 1997; 12:1955–1968.
39. Rajender S, Singh L, Thangaraj K. Phenotypic heterogeneity of mutations in androgen receptor gene. *Asian J Androl*. 2007; 9:147-179.
40. Anderson RA, Van Der Spuy ZM, Dada OA, Tregoning SK, Zinn PM, Adeniji OA, Fakoya TA, Smith KB, Baird DT. Investigation of hormonal male contraception in African men: suppression of spermatogenesis by oral desogestrel with depot testosterone. *Hum Reprod*. 2002; 17:2869-2877.

41. Shimonovitz S, Zacut D, Benchetrit A, Ron M. Growth hormone status in patients with maturation arrest of spermatogenesis Hum Reprod.1993; 8:919–921.
42. Shoham Z, Conway GS, Ostergaard H, Lahlou N, Bouchard P, Jacobs HS. Cotreatment with growth hormone for induction of spermatogenesis in patients with hypogonadotropic hypogonadism. Fertil Steril. 1992; 57:1044-1051.
43. Gravance CG, Breier BH, Vickers MH, Casey PJ. Impaired sperm characteristics in postpubertal growthhormone- deficient dwarf (dw/dw) rats. Anim Reprod Sci. 1997; 49:71–76
44. Lauber ME, Sarasin A, Lichtensteiger W. Sex differences and androgendependent regulation of aromatase (CYP19) mRNA expression in the developing and adult rat brain. J Steroid Biochem Mol Biol. 1997; 61:359–364.
45. Pelletier G, El-Alfy M. Immunocytochemical localization of estrogen receptors alpha and beta in the human reproductive organs. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85:4835–4840.
46. Kadioglu TC, Köksal IT, Tunç M, Nane I, Tellaloglu S. Treatment of idiopathic and postvaricocectomy oligozoospermia with oral tamoxifen citrate. BJU Int. 1999; 83:646-648
47. Marconi M, et al. Combined trifocal and microsurgical testicular sperm extraction is the best technique for testicular sperm retrieval in “low-chance” nonobstructive azoospermia. Eur Urol 2012 62(4): p. 713-9.
48. Matsuda T, Horii Y, Ogura K, Nonomura M, Okada K, Yoshida O, 1992 [Chromosomal survey of 1001 subfertile males: incidence and clinical features of males with chromosomal anomalies]. Hinyokika Kiyo 38: 803-9
49. M.Bungum, P.Humaidan, A.Axmon, M.Spano, L.Bungum, J.Erenpreiss, A.Giwerzman. Sperm DNA integrity assessment in prediction of assisted reproduction technology outcome. Human Reproduction Vol.22, No.1 pp. 174–179, 2007
50. McGraw-Hill ,TANAGHO. Smith’s General Urology. 17th Revised edition.; 2008.
51. Menkveld R. Clinical significance of the low normal sperm morphology value as proposed in the fifth edition of the WHO Laboratory Manual for the Examination

and Processing of Human Semen. *Asian Journal of Andrology*, 2010. 12(1): p. 47-58

52. Liu PY, Gebiski VJ, Turner L, Conway AJ, Wishart SM, Handelsman DJ. Predicting pregnancy and spermatogenesis by survival analysis during gonadotropin treatment of gonadotropin deficient infertile men. *Hum Reprod*. 2002; 17:625–633.
53. Bakircioglu ME, Erden HF, Ciray HN, Bayazit N, Bahçeci M. Gonadotrophin therapy in combination with ICSI in men with hypogonadotrophic hypogonadism. *Reprod Biomed Online*. 2007; 15:156-160.
54. Zitzmann M, Nordhoff V, von Schönfeld V, Nordsiek-Mengede A, Kliesch S, Schüring AN, Luetjens CM, Kamischke A, Cooper T, Simoni M, Nieschlag E. Elevated follicle-stimulating hormone levels and the chances for azoospermic men to become fathers after retrieval of elongated spermatids from cryopreserved testicular tissue. *Fertil Steril*. 2006; 86:339-347.
55. Ben-Rafael Z, Farhi J, Feldberg D, Bartoov B, Kovo M, Eltes F, Ashkenazi J. Follicle-stimulating hormone treatment for men with idiopathic oligoteratoasthenozoospermia before in vitro fertilization: the impact on sperm microstructure and fertilization potential. *Fertil Steril*. 2000; 73:24-30.
56. Han YJ, Miah AG, Yoshida M, Sasada H, Hamano K, Kohsaka T, Tsujii H. Effect of relaxin on in vitro fertilization of porcine oocytes. *J Reprod Dev*. 2006; 52:657-662.
57. Siow Y, Fallat ME, Amin FA, Belker AM. Müllerian inhibiting substance improves longevity of motility and viability of fresh and cryopreserved sperm. *J Androl*. 1998; 19:568-572
58. Rochebrochard de John L. Yovich, Jason L. Conceicao, Nicole Marjanovich, Yun Ye, Peter M. Hinchliffe, Satvinder S. Dhaliwal, Kevin N. Keane. An ICSI rate of 90% minimizes complete failed fertilization and provides satisfactory implantation rates without elevating fetal abnormalities. *Reproductive Biology*, Volume 18, Issue 3, September 2016, Pages 301-311

59. la, E., and Thonneau, P., Paternal age and maternal age are risk factors for miscarriage: results of a multicentre European study. *Human Reproduction*, 2016; 17(6):1649- 1656.
60. Rosa Maduro et al., (2016), Genes and male infertility: What can go wrong?, *Journal of Andrology*,24:485-493
61. Roseweir AK, Millar RP, 2017 The role of kisspeptin in the control of gonadotrophin secretion. *Hum Reprod Update* 15 (2): 203-12
62. Roy S, Banerjee A, Pandey HC, Singh G, Kumari GL, 2017 Application of seminal germ cell morphology and semen biochemistry in the diagnosis and management of azoospermic subjects. *Asian J Androl* 3: 55-62
63. Rowe T. Fertility and a woman's age. *J Reprod Med* 2017 51(3): p. 157-63.
64. R. Ramasamy, K. Chiba, P. Butler, D.J. Lamb Male biological clock: a critical analysis of advanced paternal age *Fertil Steril*, 103 (2018), pp. 1402-1406
65. R. Sharma , A. Agarwal , VK Rohra , M. Assidi , M. Abu-Elmagd , RF Turki *Reprod BioEndocrinol* , 13 (2018) , σελ. 35 , 10.1186 / s12958-015-0028-x
66. S. Belloc, A. Hazout, A. Zini, P. Merviel, R. Cabry, H. Chahine, et al. How to overcome male infertility after 40: Influence of paternal age on fertility *Maturitas*, 78 (2018), pp. 22-29
67. S.L. Johnson, J. Dunleavy, N.J. Gemmell, S. Nakagawa, Consistent age-dependent declines in human semen quality: a systematic review and meta-analysis *Ageing Res Rev*, 19 (2018), pp. 22- 33.
68. Staessen C, et al. PGD in 47,XXY Klinefelter's syndrome patients. *Hum Reprod Update* 2019 9(4): p. 319-30
69. World Health Organization, 2019 WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, fifth edition
70. Yasser Orief, Konstantinos Dafopoulos, Safaa Al-Hassan. Should ICSI be used in non-male factor infertility?. *Reproductive BioMedicine Online*, Volume 9, Issue 3, 2019, Pages 348-356

71. Yencilek F, Baykal C, 2005 46 XX male syndrome: a case report. Clin Exp Obstet Gynecol 32: 263-4
72. Yen PH, Chai NN, Salido EC, 2019 The human autosomal gene DAZLA: testis specificity and a candidate for male infertility. Hum Mol Genet 5: 2013-17
73. Y. Wu, X. Kang, H. Zheng, H. Liu, Q. Huang, J. Liu Effect of paternal age on reproductive outcomes of intracytoplasmic sperm injection PLoS One, 11 (2019), p. e0149867
74. Simoni M, Bakker E, Eurlings MCM, et al, 2019 Laboratory guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions. Int J Androl 22:292-299.
75. Johnson MD, 2019 Genetic risks of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counseling and screening. Fertil Steril 70:397-341.
76. Clements S, Cooke ID, Barratt CLR, 2019 Implementing comprehensive quality control in the andrology laboratory. Hum Reprod 10:2096-2106.
77. Matson PL, 2019 External quality control assessment for semen analysis and sperm antibody detection: results of a pilot scheme. Hum Reprod 10:620-625.
78. Keel BA, 2020 Quality control, quality assurance, and proficiency testing in the andrology laboratory. Arch Androl 48:417-431.