



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΩΝ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΤΗΝ
ΣΠΕΡΜΑΤΟΓΕΝΝΕΣΗ, ΣΤΗΝ ΩΡΙΜΑΝΣΗ ΤΩΝ
ΣΠΕΡΜΑΤΟΖΩΑΡΙΩΝ, ΣΤΗΝ ΕΠΙΔΥΔΥΜΙΔΑ, ΣΕ
ΟΛΙΓΟΑΣΘΕΝΟΤΕΡΑΤΟΖΩΟΣΠΕΡΜΙΚΟΥΣ ΑΝΔΡΕΣ

ΓΙΑΝΝΑΚΗ ΑΝΔΡΟΜΑΧΗ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2017



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΩΝ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΤΗΝ
ΣΠΕΡΜΑΤΟΓΕΝΝΕΣΗ, ΣΤΗΝ ΩΡΙΜΑΝΣΗ ΤΩΝ
ΣΠΕΡΜΑΤΟΖΩΑΡΙΩΝ, ΣΤΗΝ ΕΠΙΔΥΔΥΜΙΔΑ, ΣΕ
ΟΛΙΓΟΑΣΘΕΝΟΤΕΡΑΤΟΖΩΟΣΠΕΡΜΙΚΟΥΣ ΑΝΔΡΕΣ

ΓΙΑΝΝΑΚΗ ΑΝΔΡΟΜΑΧΗ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2017

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)».

Ημερομηνία αίτησης της κ. Γιαννάκη Ανδρομάχης: 30-5-2013

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 753*/18-6-2013

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Σοφικίτης Νικόλαος, Καθηγητής Ουρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Ζηκόπουλος Κωνσταντίνος, Καθηγητής Μαιευτικής –Γυναικολογίας με έμφαση στην Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μπαλτογιάννης Δημήτριος, Επίκουρος Καθηγητής Ουρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 5-9-2013

«Ο ρόλος των συμπληρωμάτων διατροφής στη σπερματογένεση στην ωρίμανση των σπερματοζωαρίων στην επιδιωκίδα σε ολιγοασθενεστερατοζώοσπερμικούς άνδρες»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 820*/28-9-2017

Δαλκαλίτσης Νικόλαος	Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας με έμφαση στη Γυναικολογική Ενδοσκόπηση του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Ζηκόπουλος Κωνσταντίνος	Καθηγητής Μαιευτικής –Γυναικολογίας με έμφαση στην Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Παρασκευαΐδης Ευάγγελος	Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Πασχόπουλος Μηνάς	Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Σοφικίτης Νικόλαος	Καθηγητής Ουρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Στεφανιώτου Μαρία	Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Μπαλτογιάννης Δημήτριος	Αναπληρωτής Καθηγητής Ουρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 3-10-2017

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Μηνάς Πασχόπουλος

Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας



Ευχαριστώ θερμά τον καθηγητή ουρολογίας κ. Νικόλαο Σοφικίτη για την πολύτιμη βοήθεια του

Ευχαριστώ την οικογένεια μου για την υπομονή και την συμπαράσταση που μου έδειξαν

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Υπογονιμότητα ορίζεται ως η αδυναμία σύλληψης μετά από διάστημα 12 μηνών ελεύθερων σεξουαλικών επαφών. Στο 1/3 τω περιστατικών υπογονιμότητας το αίτιο ανευρίσκεται μόνο στον άνδρα, στο 1/3 στην γυναίκα, ενώ ένα ποσοστό 1/3 περίπου είναι μικτής αιτιολογίας ή δεν ανευρίσκεται αίτιο. Μελετήσαμε την αποτελεσματικότητα της χρήσης των δραστικών ιχνοστοιχείων που περιέχει το Profertl στην ανδρική υπογονιμότητα. Τα αποτελέσματα της ερευνάς μας απέδειξαν ότι το Profertil βελτιώνει την ποιότητα του σπέρματος σε υπογόνιμους ολιγοασθενοζωοσπερμικούς άνδρες. Η δράση αυτή μπορεί να σχετίζεται με τη βελτίωση της διαδικασίας ωρίμανσης του σπέρματος, λόγω της παρουσίας αργινίνης, στην επιδιδυμίδα ή λόγω της δράσης των υπολοίπων αντιοξειδωτικών παραγόντων που υπάρχουν στην κάψουλα. Επιπλέον, η περιεκτικότητα σε ψευδάργυρο του PROFERTIL σταθεροποίηση της δομής των χρωματίδων του σπερματοζωαρίου αυξάνοντας την βιωσιμότητά τους.

ABSTRACT

Infertility is defined as the inability to conceive after one year of unprotected intercourse. Approximately one third is attributed to the female factor, one third is attributed to the male factor and one third is caused by a combination of both factors or, is unexplained. We evaluated the role of the administration of micronutrients (PROFERTIL) in male infertility alleviation. Our search resulted in that PROFERTIL has a beneficial effect on sperm motility in idiopathic oligoasthenospermic men. This action may be related to the improvement of epididymal sperm maturation process due to the presence of arginine or due to the action of other antioxidant factors presents in the capsule. Furthermore the zinc content of PROFERTIL stabilizing the structure of chromatin of the spermatozoa may increase their viability.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ	1
ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ.....	2-
11ΑΝΑΤΟΜΙΚΑ – ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ – ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΑΝΔΡΙΚΟΥ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ.....	12-30
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΣΠΕΡΜΑΤΟΓΕΝΕΣΗΣ.....	31-35
ΣΤΥΣΗ ΚΑΙ ΕΚΣΠΕΡΜΑΤΙΣΗ.....	35-36
ΤΟ ΣΠΕΡΜΑ.....	36-37
ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΣΠΕΡΜΑΤΟΓΕΝΝΗΣ.....	37-38
ΑΙΤΙΑ ΑΝΔΡΙΚΗΣ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ.....	39-48
ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΟΥ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΥ ΑΝΔΡΑ.....	48-58
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	59-62
ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	59
ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	59-61
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	63
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	64-67
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	68
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	69-73

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η υπογονιμότητα είναι ένα απρόσμενο και δυσάρεστο γεγονός για πολλά ζευγάρια, αφού η τεκνοποίηση θεωρείται μια φυσική διαδικασία. Σε παγκόσμιο επίπεδο πάνω από 80 εκατ. ζευγάρια αντιμετωπίζουν πρόβλημα σύλληψης ενώ και στην χώρα μας το ποσοστό των υπογόνιμων ζευγαριών αγγίζει το 18-20%. Σύμφωνα με την Ελληνική Εταιρεία Αναπαραγωγικής Ιατρικής, στη Δύση ένα ποσοστό 15% των υπογόνιμων ζευγαριών δεν έχουν καμία παθολογία του γεννητικού συστήματος, ενώ το 85% δεν έχει καν αποδεδειγμένη αιτία υπογονιμότητας. Στη χώρα μας ισχύουν, γενικά, τα ίδια ποσοστά, αναλογικά και με τον πληθυσμό. Λόγω της εξειδίκευσης του Ελληνικού ιατρικού δυναμικού, την τελειοποίησης των διαγνωστικών εξετάσεων και της εξέλιξης των τεχνικών υποβοήθησης της αναπαραγωγής τα ζευγάρια πλέον καταφεύγουν στους έλληνες ιατρούς για να μπορέσουν να τεκνοποιήσουν. Ο άνδρας ευθύνεται αποκλειστικά σε περίπου 40% των περιπτώσεων, ενώ συμμετέχει σε άλλο ένα ποσοστό 20% μαζί με τη σύντροφό του, αυξάνοντας την συμμετοχή του στο πρόβλημα της υπογονιμότητας σε ποσοστό 60%. Πολλές είναι οι θεραπευτικές οδοί που έχουν προταθεί για την αντιμετώπιση της ανδρικής υπογονιμότητας. Οι εναλλακτικές μέθοδοι ιατρικής δεν έρχονται να αντικαταστήσουν την παραδοσιακή ιατρική αλλά να την συμπληρώσουν και να την βοηθήσουν ώστε στο τέλος να μπορούν να επιτευχθούν περισσότερες κηύσεις.

Προσπαθήσαμε να μελετήσαμε την χρήση συμπληρωμάτων διατροφής στην αντιμετώπιση της ιδιοπαθούς ανδρικής υπογονιμότητας.

Ίσως αυτό βοηθήσει στην άρση των αναστολών του υπογόνιμου άνδρα, να ζητήσει βοήθεια, χωρίς να φοβάται τις πολύπλοκες χειρουργικές επεμβάσεις και την υψηλή οικονομική επιβάρυνση.

Κρίθηκε απαραίτητη μια γενική αναφορά στην ανατομία, ιστολογία και φυσιολογία του ανδρικού γεννητικού συστήματος καθώς και στα αίτια της ανδρικής υπογονιμότητας και στον τρόπο προσέγγισης ενός τέτοιου ασθενή.

ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Ο φυλετικός καθορισμός

Κατά τα αρχικά στάδια της κύησης, τα έμβρυα των σπονδυλωτών αναπτύσσονται με παρόμοιο τρόπο και στα δύο φύλα. Στα επόμενα στάδια η ανατομική και φυσιολογική ανάπτυξη ακολουθεί ιδιαίτερη πορεία, σε κάθε φύλο, έτσι ώστε να σχηματίζεται ο αρσενικός και ο θηλυκός φαινότυπος. Το βασικό μηχανισμό της φαινοτυπικής διαφοροποίησης του φύλου καθόρισε ο Alfred Jost . Σύμφωνα με τη θεωρία του Jost, η διαφοροποίηση του φύλου είναι μια απλή, κανονική διεργασία πολλαπλών βαθμίδων: κατά τη γονιμοποίηση καθορίζεται το γενετικό φύλο, σύμφωνα με το οποίο αναπτύσσονται οι γονάδες του εμβρύου. Αν το γενετικό φύλο είναι XY, οι γονάδες διαφοροποιούνται σε όρχεις. Αν το γενετικό φύλο είναι XX, οι γονάδες διαφοροποιούνται σε ωοθήκες. Η ανάπτυξη του άρρενος υποκινείται από μονήρη παράγοντα, κωδικοποιημένο στο χρωμόσωμα Y ενώ η θήλεος τύπου ανάπτυξη επιτελείται όταν αυτός ο παράγοντας λείπει. Μολονότι ο τύπος των φυλετικών χρωματοσωμάτων καθορίζει την επιλογή της αναπτυξιακής οδού του άρρενος ή του θήλεος, οι επακόλουθες φάσεις της φυλετικής διαφοροποίησης ελέγχονται όχι μόνο από γονίδια των φυλετικών χρωματοσωμάτων αλλά και από ορμόνες, καθώς και από άλλους παράγοντες, οι περισσότεροι από τους οποίους βρίσκονται κωδικοποιημένοι στα αυτοσωματικά χρωματοσώματα. Προσφάτως ταυτοποιήθηκε ο μονήρης παράγοντας καθορισμού του φύλου που ελέγχει την επιλογή της αναπτυξιακής οδού του άρρενος ή του θήλεος. Ο παράγοντας αυτός, που ονομάζεται ορχεοκαθοριστικός παράγοντας (testis determining factor/TDF), βρίσκεται κωδικοποιημένος στην περιοχή φυλετικού καθορισμού του χρωματοσώματος Y (sex determining region of the Y chromosom/SRY). Η παρουσία ή απουσία του ορχεοκαθοριστικού παράγοντα TDF παράλληλα λειτουργεί σαν διακόπτης που ενεργοποιεί πολλά άλλα γονίδια του Y χρωμοσώματος (SRY) αλλά και αυτοσωμικών χρωμοσωμάτων, τα οποία καθορίζουν στη συνέχεια την εξέλιξη των αδιαφοροποίητων γεννητικών οργάνων. Όταν στα κύτταρα των φυλετικών δοκίδων των αδιαφοροποίητων μελλοντικών γονάδων συντίθεται ο εν λόγω παράγοντας, τότε πυροδοτείται η άρρενος τύπου ανάπτυξη ενώ όταν απουσιάζει ο ορχεοκαθοριστικός παράγοντας ή είναι ανενεργός επιτελείται

θήλεος τύπου ανάπτυξη. Έτσι η θήλεος κατευθύνσεως ανάπτυξη μπορεί να θεωρηθεί ως η βασική αναπτυξιακή οδός που ακολουθείται από το ανθρώπινο έμβρυο, εκτός εάν ωθηθεί ενεργητικά προς την αρρενος κατευθύνσεως ανάπτυξη.

ΟΙ ΓΟΝΑΔΕΣ

Αν και το φύλο του εμβρύου καθορίζεται γενετικά κατά τη γονιμοποίηση, οι γονάδες δεν αποκτούν μορφολογικούς χαρακτήρες αρρενος ή θήλεος μέχρι την 7η εβδομάδα της ανάπτυξης. Οι γονάδες εμφανίζονται αρχικά με τη μορφή ενός ζεύγους επιμήκων ακρολοφιών, τους γεννητικούς ή γοναδικούς κρημνούς, και σχηματίζονται με πολλαπλασιασμό του βλαστικού επιθηλίου και πύκνωση του υποκειμένου μεσεγχύματος, στη μία και στην άλλη πλευρά του ραχιαίου μεσεντερίου, στην επιφάνεια του μεσόνεφρου και σε στενή σχέση με αυτόν. Η γονάδα και ο μεσόνεφρος έχουν μεσοδερματική προέλευση. Η γοναδική καταβολή εμφανίζεται αρχικά σαν πάχυνση του εσωτερικού τοιχώματος του μεσόνεφρου. Καθώς αναπτύσσεται, προβάλλει στο σπλαχνικό κοίλωμα και χωρίζεται βαθμιαία από το μεσόνεφρο, με το οποίο παραμένει συνδεδεμένη στην περιοχή της πύλης με το μεσόρχιο για τον όρχι και το μεσοωθήκιο για την ωοθήκη. Βλαστικά κύτταρα δεν εμφανίζονται στους γεννητικούς κρημνούς πριν από την 6η εβδομάδα της ανάπτυξης. Στα ανθρώπινα έμβρυα τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα εμφανίζονται σε ένα πρώιμο στάδιο της ανάπτυξης ανάμεσα στα ενδοδερμικά κύτταρα στο τοίχωμα του λεκιθικού ασκού κοντά στην αλλαντοΐδα. Τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα μεταναστεύουν με αμοιβαδοειδείς κινήσεις κατά μήκος του ραχιαίου μεσεντερίου του οπισθίου εντέρου, φθάνουν στις αρχέγονες γονάδες στην αρχή της 5ης εβδομάδας και εισχωρούν στους γεννητικούς κρημνούς την 6η εβδομάδα της ανάπτυξης. Αν δεν κατορθώσουν να φθάσουν στους γεννητικούς κρημνούς, οι γονάδες δεν αναπτύσσονται. Επομένως τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα επιδρούν επαγωγικά στην εξέλιξη των γονάδων σε ωοθήκες ή όρχεις.

Κατά την ανάπτυξη των γονάδων στον άνθρωπο και στα περισσότερα θηλαστικά διακρίνονται 3 στάδια:

1. Το προ-γοναδικό στάδιο

Το προ-γοναδικό στάδιο αρχίζει στο ανθρώπινο έμβρυο με διαφοροποίηση των αρχέγονων βλαστικών γεννητικών κυττάρων (ΒΓΚ) στις βλαστοκύστες 4,5 ημερών. Την περίοδο αυτή το έμβρυο δεν έχει κάποια ειδική γοναδική δομή, αλλά η

μελλοντική ανάπτυξη θηλυκής ή αρσενικής γονάδας έχει προκαθοριστεί κατά τη γονιμοποίηση.

2. Το αδιαφοροποίητο στάδιο - Οι αδιαφοροποίητες γονάδες

Το αδιαφοροποίητο στάδιο αρχίζει από την ανάπτυξη των γοναδικών ή γεννητικών ακρολοφιών και διαρκεί στο ανθρώπινο έμβρυο 7-10 ημέρες περίπου. Λίγο πριν, καθώς και κατά τη διάρκεια της άφιξης των αρχέγονων γεννητικών κυττάρων στους γεννητικούς κρημνούς, το βλαστικό επιθήλιο των γεννητικών κρημνών (βλαστικό επιθήλιο) πολλαπλασιάζεται και επιθηλιακά κύτταρα εισχωρούν στο υποκείμενο μεσέγχυμα. Εκεί σχηματίζουν έναν αριθμό ανωμάτων σε σχήμα δοκίδων, τις αρχέγονες γεννητικές δοκίδες. Τόσο στα άρρενα όσο και στα θήλεα έμβρυα οι αρχέγονες γεννητικές δοκίδες συνδέονται με το βλαστικό επιθήλιο και είναι αδύνατη η διάκριση μεταξύ άρρενος ή θήλεος γονάδας. Για αυτό το λόγο οι γονάδες χαρακτηρίζονται ως αδιαφοροποίητες γονάδες. Ειδικότερα, η αδιαφοροποίητη γοναδική καταβολή δημιουργείται μετά από γρήγορο πολλαπλασιασμό και πάχυνση της γεννητικής ακρολοφίας και του κοιλοματικού επιθηλίου και προβάλλει από τη μεσοκοιλιακή επιφάνεια της μεσεντερικής πτυχής προς τη ρίζα του ραχιαίου μεσεντερίου. Στην αδιαφοροποίητη γοναδική καταβολή το κοιλοματικό επιθήλιο στηρίζεται στον υποκείμενο ιστό του βλαστήματος χωρίς να παρεμβάλλεται βασική μεμβράνη. Συγχρόνως τα αρχέγονα ΒΓΚ αρχίζουν την αμοιβαδοειδή μετακίνησή τους από το ενδόδερμα του λεκιθικού ασκού, διαμέσου του εντερικού ενδοδέρματος και του μεσοδέρματος του μεσεντερίου, προς τις αδιαφοροποίητες γοναδικές καταβολές. Από την ανάλυση του φαινομένου της μετανάστευσης των ΒΓΚ προκύπτουν 3 στοιχεία:

1. Διέλευση της βασικής μεμβράνης του εντερικού επιθηλίου
2. Μετανάστευση
3. Εποικισμός των γεννητικών ακρολοφιών.

Μετά την εγκατάστασή τους, στην αδιαφοροποίητη γοναδική καταβολή, στο ύψος περίπου του 10ου θωρακικού επιπέδου, τα ΒΓΚ αρχίζουν να πολλαπλασιάζονται με γρήγορο ρυθμό και ωθούν στον πολλαπλασιασμό αυτό, τα κύτταρα του μεσόνεφρου και του παρακείμενου κοιλοματικού επιθηλίου με τελικό αποτέλεσμα το σχηματισμό ενός ζεύγους γεννητικών ταινιών σε αμέσως εσωτερική θέση ως προς τους αναπτυσσόμενους μεσόνεφρους. Στο ανθρώπινο έμβρυο μεταξύ 5ης και 6ης

εβδομάδας της κύησης η αδιαφοροποίητη γοναδική καταβολή αποτελείται από ΒΓΚ και αδιαφοροποίητα σωματικά κύτταρα με ακανόνιστο σχήμα και ελάχιστο κυτταρόπλασμα. Σ' αυτό το στάδιο η μελλοντική ανάπτυξη των γονάδων σε όρχι και ωοθήκη δεν προδιαγράφεται ιστολογικά.

3. Η πρωτογενής φυλετική διαφοροποίηση των γονάδων - Η ορχική μορφογένεση

Αν το έμβρυο είναι γεννητικά άρρεν, τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα φέρουν ένα ΧΥ ζεύγος φυλετικών χρωματοσωμάτων. Υπό την επίδραση του Υ χρωματοσώματος, το οποίο περιέχει το γονίδιο του ορχεοκαθοριστικού παράγοντα (TDF), οι αρχέγονες γεννητικές δοκίδες συνεχίζουν να αναπτύσσονται και εισχωρούν βαθιά στο μυελό για να σχηματίσουν τις ορχικές ή μυελώδεις δοκίδες. Προς τις πύλες του αδένου οι δοκίδες διασπώνται σε δίκτυο μικρών κυτταρικών χορδών οι οποίες αργότερα δίνουν γένεση στα σωληνάκια του ορχικού δικτύου. Ως πρώτη διαφορά, επομένως, μεταξύ αρσενικής και θηλυκής γοναδικής καταβολής θεωρείται η εμφάνιση σπερματικών χορδών μέσα στο γοναδικό βλάστημα, που διαφοροποιείται σε όρχι.

Κατά την περαιτέρω ανάπτυξη οι ορχικές δοκίδες χάνουν την επαφή τους με το βλαστικό επιθήλιο, από το οποίο χωρίζονται με πυκνή στιβάδα ινώδους συνδετικού ιστού, τον ινώδη χιτώνα, ένα χαρακτηριστικό στοιχείο του όρχεως.

Τον 4ο μήνα της κύησης οι ορχικές δοκίδες αποκτούν πεταλοειδές σχήμα ενώ τα άκρα τους συνδέονται με το αρχικό δίκτυο. Οι αρχικές δοκίδες αποτελούνται πλέον από αρχέγονα γεννητικά κύτταρα και από στηρικτικά κύτταρα του Sertoli, τα οποία προέρχονται από το βλαστικό επιθήλιο του όρχεως.

Τα διάμεσα κύτταρα του Leydig προέρχονται από το αρχικό μεσέγχυμα του γεννητικού κρημνού, βρίσκονται ανάμεσα στις ορχικές δοκίδες και αρχίζουν την ανάπτυξή τους λίγο μετά την έναρξη της διαφοροποίησης αυτών των δοκίδων. Την 8η εβδομάδα της κύησης αρχίζει η παραγωγή τεστοστερόνης από τα κύτταρα του Leydig και ως εκ τούτου ο όρχις είναι πλέον ικανός να επηρεάσει τη φυλετική διαφοροποίηση των γεννητικών πόρων και των έξω γεννητικών οργάνων.

Οι ορχικές δοκίδες παραμένουν συμπαγείς μέχρι την ήβη, οπότε αποκτούν αυλό σχηματίζοντας έτσι τα σπερματικά σωληνάκια. Μόλις τα σπερματικά σωληνάκια

αποκτήσουν αυλό ενώνονται με τα σωληνάρια του ορχικού δικτύου τα οποία με τη σειρά τους στα απαγωγά σωληνάρια. Τα απαγωγά σωληνάρια αντιπροσωπεύουν τα εναπομένοντα τμήματα των απεκκριτικών σωληναρίων του μεσονεφρικού συστήματος και εξασφαλίζουν την επικοινωνία μεταξύ του ορχικού δικτύου και του μεσονεφρικού πόρου ή πόρου του Wolff, ο οποίος στο ώριμο άτομο είναι γνωστός ως σπερματικός πόρος.

Ο ρόλος των ορμονών του εμβρυϊκού όρχι στην ανάπτυξη του αρσενικού φαινότυπου

Ο βασικός ρόλος του εμβρυϊκού όρχι στη διαφοροποίηση της γεννητικής οδού καθορίστηκε από τον Alfred Jost το 1947 μετά από πειράματα ευνουχισμού in utero σε έμβρυα κουνελιού. Τα πειράματα αυτά έδειξαν ότι η φυλετική διαφοροποίηση της γενετικής συσκευής υπακούει σε ένα βασικό πρόγραμμα θηλυκού τύπου, που πρέπει να παρακαμφθεί, για να αναπτυχθεί το αρσενικό φύλο. Όποιο και αν είναι το φύλο τους, τα έμβρυα, που ευνουχίζονται πριν από την έναρξη της φυλετικής διαφοροποίησης των σωματικών χαρακτήρων, έχουν κατά τη γέννηση γεννητική οδό θηλυκού τύπου: παρουσία παραγώγων του πόρου του Muller, απουσία παραγώγων του πόρου του Wolff και εξωτερικά γεννητικά όργανα θήλεος. Συνεπώς, ο εμβρυϊκός όρχις είναι απαραίτητος για την ανάπτυξη των αρσενικών δομών και την εκφύλιση των πόρων του Muller, ενώ στην ίδια περίοδο η ωοθήκη δεν είναι απαραίτητη για τη διαφοροποίηση της θηλυκής γεννητικής οδού. Το 1953 με την εμφύτευση κρυστάλλων ανδρογόνων ή τη χορήγηση τεστοστερόνης - μόνης γνωστής ορχικής ορμόνης εκείνη την περίοδο - σε θηλυκά έμβρυα, ο A. Jost διαπίστωσε ότι εκτός από φυσιολογικά γεννητικά όργανα θήλεος στα έμβρυα αυτά ανεπτύχθησαν επίσης φυσιολογικά γεννητικά όργανα άρρενος. Αντίθετα, όταν μεταμόσχευσε ορχικό ιστό δίπλα στην ωοθήκη παρατήρησε ότι ομόπλευρα με το μόσχευμα τα παράγωγα των πόρων του Muller δεν ανεπτύχθησαν. Συνεπώς, οι εμβρυϊκοί όρχις επιβάλλουν την αρρενοποίηση εκκρίνοντας δύο ορμόνες: τα ανδρογόνα και την ορμόνη που προκαλεί την εκφύλιση των πόρων του Muller (αντί-μυλλέρειος ορμόνη).

ΟΙ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΙ ΠΟΡΟΙ

Το αδιαφοροποίητο στάδιο

Τόσο το άρρεν όσο και το θήλυ έμβρυο παρουσιάζουν αρχικά δύο ζεύγη γεννητικών πόρων: τους μεσонеφρικούς πόρους ή πόρους του Wolff και τους παραμεσонеφρικούς πόρους ή πόρους του Müller. Την 6η εβδομάδα αρχίζει να σχηματίζεται τόσο στα άρρενα όσο και στα θήλεα έμβρυα, ένα νέο ζεύγος πόρων, οι παραμεσонеφρικοί(μυλλέρειοι)πόροι, σε αμέσως εξωτερική θέση ως προς τους μεσонеφρικούς πόρους. Οι πόροι αυτοί εμφανίζονται με κεφαλοουραία εγκόλπωση μιας ταινίας πεπαχυσμένου κοιλοματικού επιθηλίου, εκτεινόμενης από το 3ο θωρακικό τμήμα μέχρι ουραίος του οπισθίου τοιχώματος του ουρογεννητικού κόλπου. Στο μεγαλύτερο μήκος τους οι εν λόγω πόροι περικλείονται από τη βασική μεμβράνη των παρακείμενων μεσонеφρικών πόρων. Στη συνέχεια τα ουραία άκρα των παραμεσонеφρικών πόρων αναπτύσσονται, διασταυρώνονται με τους μεσонеφρικούς πόρους και συνδέονται με την πυελική ουρήθρα σε αμέσως εσωτερική θέση ως προς τα στόμια του δεξιού και του αριστερού μεσонеφρικού πόρου. Τα άκρα των δύο παραμεσонеφρικών πόρων συνενώνονται λίγο πριν έλθουν σε επαφή με την πυελική ουρήθρα.Τα άνω άκρα των παραμεσонеφρικών πόρων σχηματίζουν χωνοειδή στόμια προς τη σπλαχνική κοιλότητα.

Ο ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΓΕΝΝΗΤΙΚΗΣ ΟΔΟΥ ΤΟΥ ΑΡΡΕΝΟΣ ΕΜΒΡΥΟΥ

Το αρχικό γεγονός της αρρενοποίησης, είναι η εκφύλιση των πόρων του Müller. Την εκφύλιση των πόρων του Müller ακολουθεί η σταθεροποίηση και ανάπτυξη των πόρων του Wolff.Στο αρσενικό έμβρυο, με άλλα λόγια, οι μεσонеφρικοί πόροι του Wolff διατηρούνται ενώ οι παραμεσонеφρικοί πόροι του Müller ατροφούν. Το αντίθετο συμβαίνει στο θηλυκό έμβρυο.

Οι φάσεις ανάπτυξης των πόρων του Wolff

Στην πρώτη φάση που εξελίσσεται κατά το αμφιφυλετικό στάδιο της φυλετικής διαφοροποίησης, τα ανδρογόνα εμποδίζουν τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο των πόρων του Wolff. Επειδή ανιχνεύεται ελάχιστη ποσότητα 5α-αναγωγής στους πόρους, κατά την περίοδο αυτή, θεωρείται ότι το δραστικό ενδοκυττάριο ανδρογόνο είναι η τεστοστερόνη (T). Μετά τη σταθεροποίηση των πόρων αρχίζει η τμηματική διαφοροποίηση. Από το ανώτερο τμήμα των πόρων του Wolff που συνδέεται με τους όρχεις αναπτύσσεται η επιδιδυμίδα, από το κεντρικό τμήμα οι σπερματικοί πόροι και από το τελικό τμήμα οι σπερματοδόχες κύστεις και οι εκσπερματικοί πόροι. Το ουραίο άκρο του πόρου που στο έμβρυο των 30 ημερών έχει ήδη αναπτυχθεί, εκβάλλει στον ουρογεννητικό κόλπο. Από το ενδόδερμα του ουρογεννητικού κόλπου αναπτύσσονται οι καταβολές των επιθηλιακών πόρων του προστάτη αδένος (ενδοδερματικές εκβλαστήσεις της αρχέγονης ουρήθρας).

Μετά τη γέννηση η διακλαδωτική μορφογένεση των σπερματοδόχων κύστεων οφείλεται στη διυδροτεστοστερόνη (DHT). Το συμπέρασμα αυτό βασίζεται στις ακόλουθες παρατηρήσεις:

1. Σε καλλιέργειες σπερματοδόχων κύστεων από νεογνά η τεστοστερόνη μεταβολίζεται σε DHT.
2. Το γνωστό αντιανδρογόνο οξική κυπροτερόνη (Cyproterone acetate, CA) ανταγωνίζεται τη σύνδεση της DHT με τον υποδοχέα των ανδρικών (Androgen Receptor, AR).
3. Όταν η CA χορηγείται σε εγκυμονούσα θηλυκά εμποδίζει τη διαφοροποίηση των πόρων του Wolff.
4. Η σύγχρονη παρουσία DHT και CA στο καλλιεργητικό μέσο εμποδίζει την αύξηση και την επιθηλιακή μορφογένεση των σπερματοδόχων κύστεων. Αντίθετα, όταν υπάρχει μόνο DHT, η ανάπτυξη εξελίσσεται φυσιολογικά.
5. Ο συνδυασμός τεστοστερόνης 390MSD (αναστολέα της 5α-αναγωγής) αναστέλλει την ανάπτυξη των σπερματοδόχων κύστεων, ενώ δε συμβαίνει το ίδιο αν η T αντικατασταθεί DHT. Τα ευρήματα αυτά εξηγούν το ρόλο της

DHT, ως δραστικού ανδρογόνου για την ανάπτυξη των σπερματοδόχων κύστεων, μετά τη γέννηση και υποδηλώνουν ότι η τεστοστερόνη λειτουργεί ως προ-ορμόνη.

Στη δεύτερη φάση της ανάπτυξης των σπερματοδόχων κύστεων γίνεται η σύνθεση του DNA και η αύξηση του οργάνου.

Στην τρίτη φάση,εξελίσσεται η κυτταρική διαφοροποίηση του επιθηλίου και η έκφραση των ειδικών εκκριτικών πρωτεϊνών. Για την παραγωγή των πρωτεϊνών αυτών είναι απαραίτητη η επιθηλιακή έκφραση του υποδοχέα των ανδρογόνων.

Σε πολλά όργανα στόχος των ανδρογόνων (προστάτης, μαζικός αδένας, βολβοουρηθραίοι αδένες, επιδιδυμίδα, σπερματικός πόρος, πόροι του Wolff, αδένες της ακροποσθίας και σπερματοδόχες κύστεις), οι υποδοχείς των ανδρογόνων (ARs) εμφανίζονται καταρχήν στο μεσέγχυμα, σε κεφαλοουραία ακολουθία και πολύ αργότερα στο επιθήλιο. Στη σπερματοδόχο κύστη οι ARs ανιχνεύονται στο επιθήλιο, 2-3 ημέρες μετά τη γέννηση. Η ανίχνευση δραστηριότητας AR, θεωρείται σημαντικός δείκτης διαφοροποίησης για τα ανδρογονοεξαρτώμενα επιθηλιακά κύτταρα.

Η ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΩΝ ΣΠΕΡΜΑΤΟΔΟΧΩΝ ΚΥΣΤΕΩΝ

Οι καταβολές των σπερματοδόχων κύστεων αναγνωρίζονται στο ανθρώπινο έμβρυο, στο τέλος του 3ου μήνα της κύησης, ως εγκολπώσεις του κατώτερου άκρου των μεσονεφρικών πόρων. Τον 4ο μήνα οι επιθηλιακές εγκολπώσεις αναπτύσσονται προς το κεφαλικό άκρο σαν τυφλοί ελικοειδείς σωλήνες. Μεταξύ του 6ου και του 7ου μήνα,στο τοίχωμα, που σχηματίζει θυλακοειδείς διευρύνσεις, παρατηρούνται σακοειδείς σχηματισμοί των αδένων ενώ η τυπική πτύχωση του βλεννογόνου διακρίνεται κατά την περιγεννητική περίοδο. Τον 4ο μήνα ο βλεννογόνος καλύπτεται από επιθήλιο όμοιο με αυτό του σπερματικού πόρου ενώ από τον 6ο μήνα και μετά το επιθήλιο του βλεννογόνου είναι μονόστιβο ή ψευδοπολύστιβο κυλινδρικό και παρουσιάζει κάποιου βαθμού αποκρινή έκκριση.

ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΩΝ ΒΟΛΒΟΥΡΗΘΡΑΙΩΝ ΑΔΕΝΩΝ ΤΟΥ COWPER ΚΑΙ ΤΩΝ ΟΥΡΗΘΡΑΙΩΝ ΑΔΕΝΩΝ ΤΟΥ LITTRE

Οι βολβοουρηθριαίοι αδένες (του Cowper) δημιουργούνται, ένας σε κάθε πλευρά, από δύο ενδοδερματικές επιθηλιακές εκβλαστήσεις της πυελικής μοίρας του ουρογεννητικού κόλπου. Μετά τη σύγκλειση της φαλλικής μοίρας, οι εκβολές των βολβοουρηθριαίων αδένων εντοπίζονται μεταξύ μεμβρανώδους και σιραγγώδους τμήματος της ουρήθρας. Τον 4ο μήνα η επιθηλιακή χορδή που παριστά την καταβολή του εκφορητικού πόρου των αδένων διακλαδίζεται και σχηματίζει ένα σύνθετο σωληνο-κυψελιδωτό αδένα. Η αυλοποίηση του εκκριτικού τμήματος συνδυάζεται με τη διαφοροποίηση βλεννοπαραγωγών κυττάρων που εμφανίζονται κατά τον ίδιο χρόνο. Ο διάμεσος ιστός του αδένα διαφοροποιείται από το μεσέγγυμα *in situ*. Οι ουρηθριαίοι αδένες (του) αναπτύσσονται στην αρχή του 5ου μήνα από ενδοδερματικές εκβλαστήσεις της σιραγγώδους μοίρας της ουρήθρας. Συγχρόνως εμφανίζονται και οι αδένες της ακροποσθίας ως μικρές εκβλαστήσεις από το εξώδερμα.

Ο ρόλος του μεσεγγύματος

Παρόλο που δεν ανιχνεύονται υποδοχείς ανδρογόνων στο επιθήλιο πριν από τη γέννηση, παρατηρείται ένα ευρύφασμα ανδρογονοεξαρτώμενων διεργασιών, όπως:

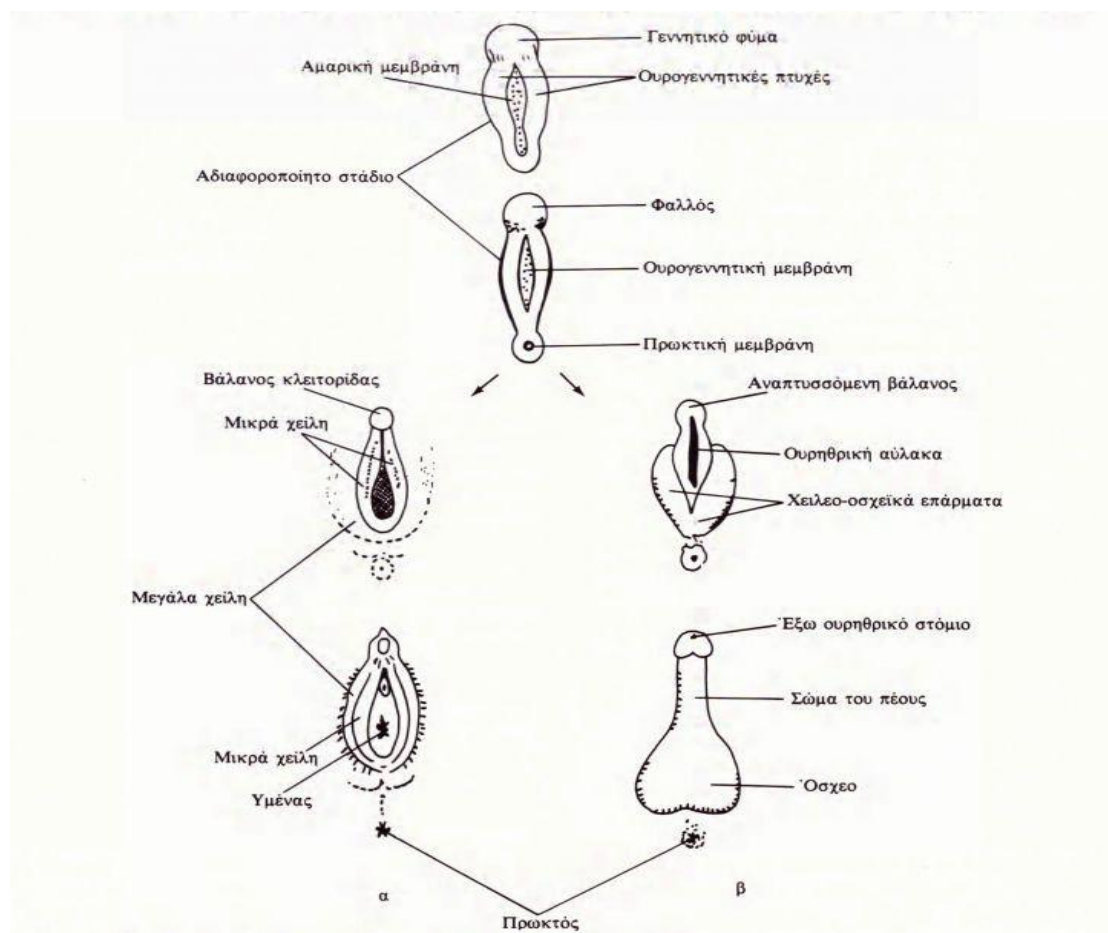
1. Η αναστολή του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου στους πόρους του Wolff.
2. Η εμφάνιση και αρχική ανάπτυξη των καταβολών των σπερματοδόχων κύστεων.
3. Η έκφυση και αρχική ανάπτυξη των πόρων του προστάτη και των βολβοουρηθριαίων αδένων.
4. Η ανδρογονοεξαρτώμενη εκφύλιση του μαζικού αδένα.

Η έκφραση της ανδρογονικής δράσης στις επιθηλιακές καταβολές των οργάνων αυτών, πριν από την εμφάνιση των υποδοχέων των ανδρογόνων, οφείλεται στη δράση του μεσεγγύματος. Η ερμηνεία αυτή υποστηρίζεται από την ανάλυση ιστικών συνδυασμών που αποτελούνται από φυσιολογικό μεσέγγυμα και εκκριτικό επιθήλιο.

Η μορφογέννεση και η συντήρηση της ανάπτυξης των σπερματοδόχων κύστεων εξαρτάται από τις επιθηλιομεσεγγυματικές αλληλεπιδράσεις που κατευθύνονται από τα ανδρογόνα. Η ίδια εξάρτηση από τα ανδρογόνα συνεχίζεται και μετά την ήβη, όπως αποδεικνύεται με τα ακόλουθα πειράματα ομότυπων και ετερότυπων ιστικών συνδυασμών: το μεσέγγυμα της σπερματοδόχου κύστης έχει την ικανότητα να επάγει ομότυπη μορφολογική και λειτουργική διαφοροποίηση σε επιθηλιακό ιστό προερχόμενο:

1. Από οποιοδήποτε τμήμα των πόρων του Wolff.
2. Από την επιδιδυμίδα ή το σπερματικό πόρο.
3. Από τον ώριμο ουρητήρα.

Συνεπώς, η ανάπτυξη, πριν και μετά τη γέννηση, εξαρτάται από τα επαγωγικά σήματα του μεσεγγύματος προς το επιθήλιο.



Εικόνα 1. Ανάπτυξη των γεννητικών οργάνων στο αδιαφοροποιημένο στάδιο (4-7 εβδομάδες) και στην μετέπειτα εμβρυϊκή ζωή (α= θήλυ, β= άρρεν (MooreKLandPersaudTVN, TheDevelopingHuman, ed5. Philadelphia, WBSaunders, 1993)

ΑΝΑΤΟΜΙΚΑ – ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ – ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΑΝΔΡΙΚΟΥ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Το γεννητικό σύστημα του άρρενος αποτελείται από τους γεννητικούς αδένες, δηλαδή τους δύο όρχεις, ένα σύστημα γεννητικών πόρων, τους επικουρικούς αδένες και το πέος.

Όρχις

Ανατομία

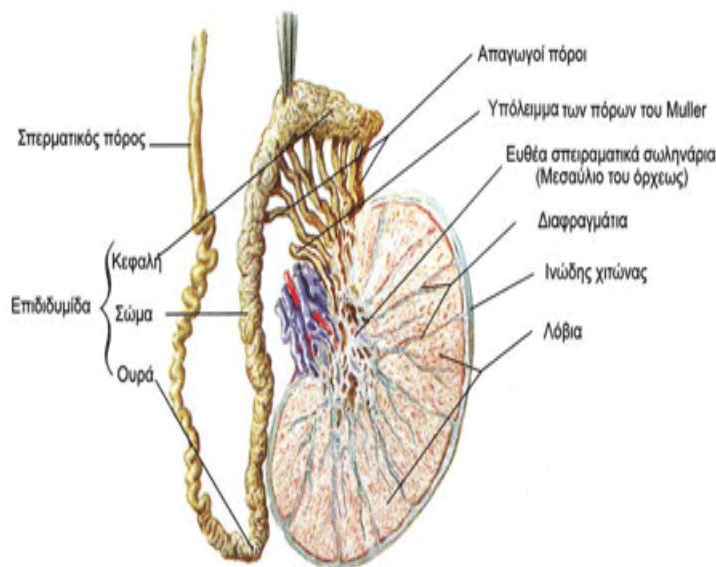
Ο όρχις έχει μήκος 4-5cm, βάρος 10-14gr και σχήμα ελλειπτικό. Συνήθως ο αριστερός βρίσκεται χαμηλότερα από τον δεξιό. Εμφανίζει δύο χείλη, πρόσθιο και οπίσθιο, δύο άκρα, άνω και κάτω και δύο επιφάνειες, την έσω και την έξω. Το πρόσθιο χείλος είναι ελεύθερο, ενώ κατά μήκος του οπίσθιου χείλους κατέρχεται το σώμα και η ουρά της επιδιδυμίδας. Ο άνω πόλος φέρεται προς τα εμπρός και λίγο προς τα έξω και εμφανίζει μια μικρή κυστοειδή απόφυση, την *υδατίδα του Morgagni*. Πάνω στον άνω πόλο κάθετα η κεφαλή της επιδιδυμίδας. Ο κάτω πόλος συμφύεται με τον πυθμένα του όσχεου με τον *οσχεϊκό σύνδεσμο ή οίακα του όρχεως*.

Εξωτερικά περιβάλλεται από τον ινώδη χιτώνα που στο άνω τριτημόριο του οπίσθιου χείλους του σχηματίζει μια πάχυνση, το *μεσαύλιο ή σώμα του Highmore*. Από το σώμα αυτό φεύγουν ινώδη διαφραγμάτια που χωρίζουν το παρέγχυμα σε 250-300 ορχικά λοβία. Κάθε λοβίο περιέχει 1 έως 4 σπερματικά σωληνάρια που το καθένα έχει μήκος 60 εκ. και είναι περιελιγμένα. Τα σωληνάρια διακρίνονται στα εσπειραμμένα, όπου γίνεται η παραγωγή σπερματοζωαρίων και στα ευθέα που αποτελούν την αποχετευτική μοίρα. Αρχίζουν με τυφλό άκρο κάτω από τον ινώδη χιτώνα, πορεύονται σπειροειδώς και συγκλίνουν προς το μεσαύλιο κοντά στο οποίο σχηματίζουν ένα βραχύ κοινό σωληνάριο. Το σωληνάριο αυτό εισέρχεται μέσα στο μεσαύλιο, όπου αναστομώνεται με άλλα όμοια σωληνάρια και, έτσι, συμβάλλει στο σχηματισμό του δικτύου του Haller..

Τα εσπειραμμένα σπερματικά σωληνάρια αποτελούνται από έναν βασικό υμένα και επιθήλιο με δύο είδη κυττάρων, τα βασικά κύτταρα ή κύτταρα Sertoli και τα γεννητικά κύτταρα. Τα κύτταρα Sertoli αγκαλιάζουν τα γεννητικά κύτταρα, τα οποία διαιρούνται στα σπερματογόνια, τα σπερματοκύτταρα, τις προσπερματίδες και τις σπερματίδες. Ο συνδετικός ιστός που περιβάλλει τα σπερματικά σωληνάρια εκτός από νευρικά και αγγειακά στοιχεία περιέχει και μικρές ομάδες ενδοκρινών κυττάρων παραγόντων ανδρογόνα, τα διάμεσηκύτταρα του Leydig. τα κύτταρα αυτά παράγουν την γεννητική ορμόνη του άρρενος, την τεστοστερόνη.

Οι αρτηρίες των όρχεων σχετίζονται άμεσα με τις αρτηρίες των νεφρών, αφού τα δύο αυτά όργανα έχουν κοινή εμβρυική προέλευση. Η αρτηρία του όρχεως ονομάζεται *έσω σπερματική*, εκφύεται από την αορτή κάτω από το σημείο έκφυσης των νεφρικών αρτηριών και καταλήγει μέσω του σπερματικού τόνου στον όρχι. Εκεί αναστομώνεται με την αρτηρία του πόρου και με κλάδους της έσω λαγόνιας αρτηρίας.

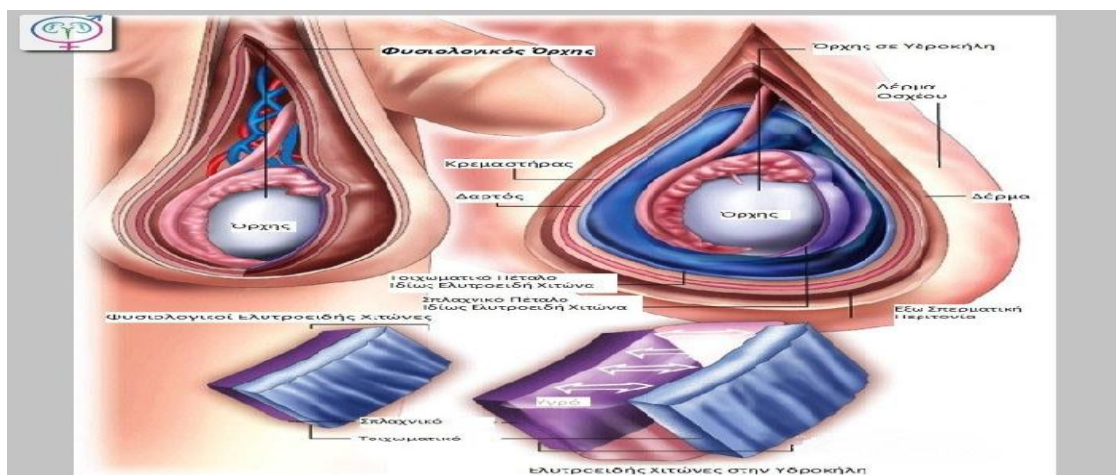
Οι φλέβες του όρχεως καταλήγουν στο φλεβικό πλέγμα του τόνου το οποίο στο ύψος του έσω βουβωνικού δακτυλίου σχηματίζει τις σπερματικές φλέβες. Η αριστερή νεφρική φλέβα απολήγει άμεσα στην αριστερή νεφρική φλέβα ενώ η δεξιά σπερματική φλέβα στην κάτω κοίλη φλέβα και κάτω από την δεξιά νεφρική φλέβα. Η μη φυσιολογική διεύρυνση του ορχικού φλεβικού πλέγματος ονομάζεται κίρσοκήλη.



Εικόνα 2 Τομή όρχεως με την επιδιδυμίδα και τον σπερματικό πόρο.

Χιτώνες όρχεων

Οι όρχεις περιβάλλονται από χιτώνες που αποτελούν προεκβολές στιβάδων του πρόσθιου κοιλιακού τοιχώματος. Από έξω προς τα μέσα είναι το όσχεο, ο δαρτός, η κρεμαστή περιτονία, ο έξω κρεμαστήρας μυς, ο κοινός ελυτροειδής χιτώνας και ο ίδιος ελυτροειδής χιτώνας. Το όσχεο αποτελεί το εξωτερικό δερματικό περίβλημα του όρχεως. Ο δαρτός είναι ένας ινομυώδης χιτώνας που βρίσκεται κάτω από το δέρμα του όσχεου και συνάπτεται στενά μαζί του και που προκαλεί ρυτίδωση του δέρματος οφειλόμενη στο τόνο των λείων μυϊκών ινών του. Η κρεμαστή περιτονία είναι η συνέχεια της επιπολής κοιλιακής περιτονίας και ενώνεται με την απονεύρωση του έξω λοξού μυ. Ο έξω κρεμαστήρας μυς αποτελεί προσεκβολή του έσω λοξού και του εγκάρσιου κοιλιακού μυ. Ο κοινός ελυτροειδής χιτώνας είναι συνέχεια της εγκάρσιας περιτονίας της κοιλιάς που καταδύεται μέσα στο κοιλιακό στόμιο του βουβωνικού πόρου και περιβάλλει όρχι και επιδιδυμίδα. Ο ίδιος ελυτροειδής χιτώνας είναι συνέχεια του περιτόναιου. Στο έσω βουβωνικό στόμιο σχηματίζεται κατά την εμβρυική ζωή περιτοναϊκή κατάδυση η ελυτροειδής απόφυση. Ο όρχις κατερχόμενος εκπτύσσει την ελυτροειδή απόφυση μετατρέποντας την σε ίδιος ελυτροειδή χιτώνα. Αποτελείται από δύο πέταλα, το περισπλάχνιο που περιβάλλει όρχι και επιδιδυμίδα και το περίτονο που επαλείφει τον κοινό ελυτροειδή χιτώνα. Τα δύο πέταλα ανακάμπτουν σχηματίζοντας μια πτυχή, το μεσόρχιο, κατά μήκος της οπίσθιας επιφάνειας του όρχεως. Μεταξύ τους σχηματίζεται σχιμοειδής κοιλότητα με ελάχιστη ποσότητα ορώδους υγρού που μπορεί να αυξηθεί οδηγώντας στο φαινόμενο της υδροκήλης.



Εικόνα 3. Χιτώνες όρχεως και υδροκήλη

Ιστολογική οργάνωση των όρχεων

A)Κάψα ή ινώδης χιτώνας αποτελείται από ινομυώδη συνδετικό ιστό και η εσωτερική του αγγειοβριθής στιβάδα αποτελεί την αγγειώδη στιβάδα..

B)Σπερματικά σωληνάρια : κάθε εντόνως πολυέλικτο σπερματικό σωληνάριο αποτελείται από ινομυώδες χόριο, το οποίο χωρίζεται από το σπερματικό επιθήλιο με βασική μεμβράνη.

Σπερματικό επιθήλιο: αποτελείται από τα στηρικτικά κύτταρα του Sertoli και πολύστιβους διατεταγμένους άρρενες γαμέτες. Τα κύτταρα Sertoli εμβρυολογικά προέρχονται από βλαστικό επιθήλιο και αποτελούν ένα σταθερό πληθυσμό κυττάρων. Είναι ψηλά κυλινδρικά κύτταρα που διατάσσονται πάνω στη βασική μεμβράνη των σπερματοζωαρίων με ανώμαλη κορυφή προς τον αυλό σπερματικού σωληναρίου. Ανάμεσα στις κυτταροπλασματικές τους προσεκβολές εγκολπώνουν τα εξελισσόμενα σπερματογόνια. Οι κυριότερες λειτουργίες των κυττάρων Sertoli είναι 1)η θρέψη και εξέλιξη των κυττάρων του σπερματικού επιθηλίου καθώς και φαγοκυττάρωση, καταναλώνοντας το υπολειπόμενο κυτταρόπλασμα κατά τη διάρκεια της σπερματογένεσης., 2) την παραγωγή και έκκριση πάνω από 100 πρωτεϊνών ανάμεσα τους, της πρωτεΐνης ABP – τον μεταφορέα της τεστοστερόνης, της Αντιμυλλέριος ορμόνης (AMH)-του ανασταλτικού παράγοντα των πόρων του Muller στην εμβρυική ζωή, την παραγωγή της ινχιμπίνης που αναστέλλει την έκκριση της FSH από την υπόφυση, μικρά ποσά οιστρονής και οιστραδιόλης και πολλών άλλων, 3) η συμμετοχή τους στο αίματο- ορχικό φραγμό με τις δυνατές ενδοκυττάρειες συνδέσεις τους εμποδίζοντας λεμφοκύτταρα και αντισώματα να εισέρθουν στα σπερματικά σωληνάρια αλλά και σπερματοζωάρια να διαφύγουν στην κυκλοφορία (όχι ανοσοποίηση των γεννητικών κυττάρων). Μέσω των αποφρακτικών αυτών ζωνών που σχηματίζουν υποδιαίρουν τον αυλό του σπερματικού σωληναρίου σε ένα εξωτερικό βασικό διαμέρισμα και ένα εσωτερικό παραυλικό διαμέρισμα. Το βασικό διαμέρισμα περιέχει σπερματογόνια Α(τόσο ελαφροχρωματικά όσο και βαθυχρωματικά), σπερματογόνια Β καθώς και τα βασικά τμήματα των κυττάρων Sertoli. Το παραυλικό διαμέρισμα περιέχει

τα κορυφαία τμήματα των κυττάρων Sertoli , πρωτογενή σπερματοκύτταρα, δευτερογενή σπερματοκύτταρα, σπερματίδες και σπερματοζωάρια.

Χόριο: αποτελείται από χάλαιο κολλαγόνο συνδετικό ιστό ινοβλάστες και μυοειδή κύτταρα.

Γ)Στρώμα: το αποτελούμενο από χαλαρό αγγειοβριθή συνδετικό στρώμα που περιβάλλει τα σπερματικά σωληνάρια περιέχει μικρές ομάδες ευμεγεθών κενотоπιώδους όψεως ενδοκρινών κυττάρων , των διάμεσων κυττάρων (του Leydig)

Κύτταρα Leydigαποτελούν το σημαντικότερο ενδοκρινολογικό σύστημα του όρχεως. Πρωτοεμφανίζονται την 55η ημέρα της κύησης. Βρίσκονται μεμονωμένα ή σε ομάδες ανάμεσα στα σπερματικά σωληνάρια και περιβάλλονται από μεσεγχυματικά κύτταρα και πυκνό δίκτυο αιμοφόρων και λεμφικών τριχοειδών. Ο αριθμός τους είναι μικρός και ο ολικός όγκος που καταλαμβάνουν είναι το 5%-12% του όρχεως. Βρίσκονται ανάμεσα στα σπερματικά σωληνάρια, στον ενδιάμεσο ιστό του όρχι. Είναι πολυεδρικά, έχουν ένα κεντρικό στρογγυλό πυρήνα (διάσπαρτη χρωματίνη) με ένα έως δύο πυρήνια στην περιφέρεια. Το έντονα ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα είναι πλούσιο σε λιποσταγονίδια με χολεστερυλ-εστέρες. Η LH διεγείρει την έκκριση των στεροειδών ορμονών αλλά ασκεί μαζί με ουσίες που εκκρίνονται και από άλλα κύτταρα του όρχεως και τροφική δράση στα κύτταρα Leydig. Σε αυτά παράγεται το 90% της τεστοστερόνης, ανδροστενδιόνη, δευδροεπιανδροστερόνη (DHEA) και μικρά ποσά διυδροτεστοστερόνης και οιστρογόνων.



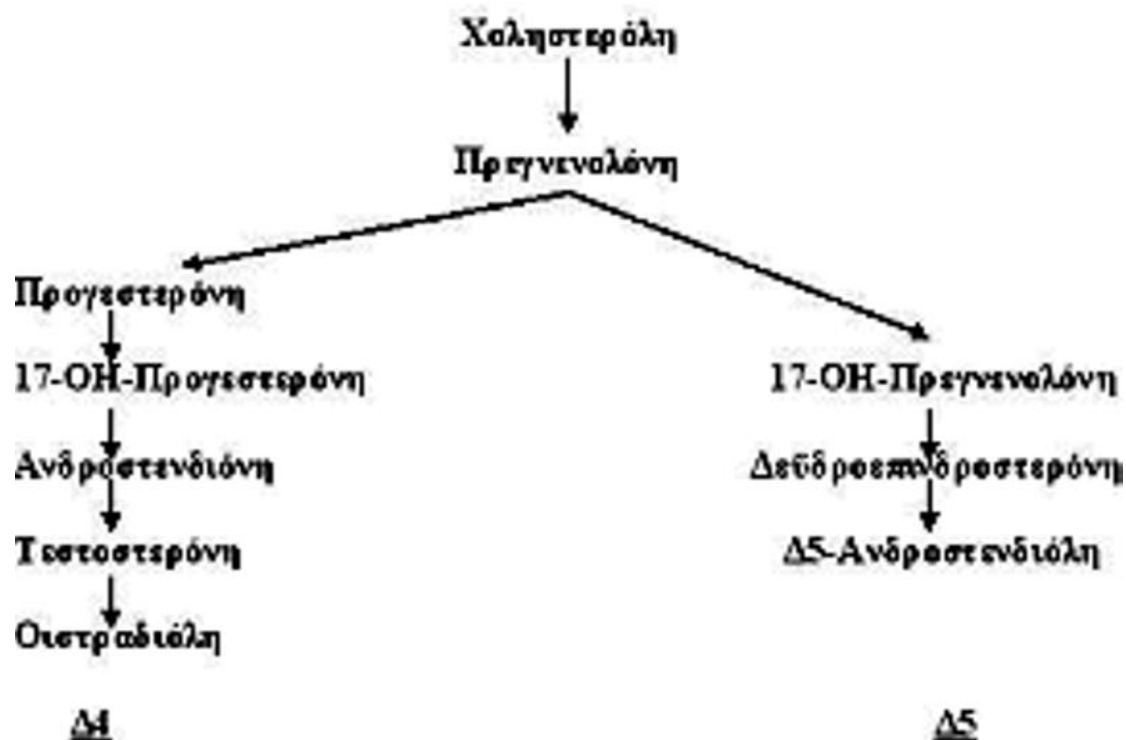
Εικόνα4.(LeslieP. GartneredJamesL.Hiatt, Εγχειρίδιο Ιστολογίας, Παρισιανού, 2001,)

Εικόνα 4. Τα σπερματικά σωληνάρια (ΣΣ) επενδύονται από ενεργά αναπαραγόμενο επιθήλιο, το σπερματικό επιθήλιο, ανάμικτο με ένα πληθυσμό στηρικτικών κυττάρων, των κυττάρων του Sertoli. Περιχαρακώνεται από βασική μεμβράνη και συνδετικό ιστό με κολλαγόνο, ινοβλάστες, συσταλτά μυοειδή κύτταρα, που περιέχουν διάμεσα ινίδια και δεσμίνη, όπως τα λεία μυϊκά κύτταρα. Στα ενδιάμεσα διαστήματα, μεταξύ των σπερματικών σωληναρίων, υπάρχουν αιμοφόρα αγγεία και ομάδες κυττάρων Leydig (διάμεσα κύτταρα)(L)

Η βιοσύνθεση των ανδρογόνων

Όλα τα ανδρογόνα συντίθενται από την πρεγνενολόνη, η οποία προέρχεται από την χοληστερόλη. Οι εμβρυϊκοί όρχεις, αντίθετα από τις ωοθήκες, σε όλα τα είδη των θηλαστικών που έχουν μελετηθεί ως σήμερα, παρουσιάζουν την ικανότητα *de novo* σύνθεσης τεστοστερόνης από το οξικό οξύ. Υπάρχουν 2 οδοί βιοσύνθεσης ανδρογόνων, που ονομάζονται $\Delta 4$ και $\Delta 5$, αντίστοιχα. Τα επιμέρους στάδια κάθε οδού φαίνονται στο παρακάτω σχήμα και καταλύονται από εξειδικευμένα ένζυμα.

Η βιοσύνθεση των ανδρογόνων από την πρεγνενολόνη με τη $\Delta 4$ ή τη $\Delta 5$ οδό είναι διαφορετική κατά τη διάρκεια της ζωής στα διάφορα είδη. Στον όρχι του ενήλικου ανθρώπου πλέον σημαντική είναι η $\Delta 5$ οδός. Στον εμβρυϊκό όρχι υπάρχουν η πρεγνενολόνη και η δεϋδροεπιανδροστερόνη, που αποτελούν ενδιάμεσες ενώσεις της $\Delta 5$, όχι όμως η προγεστερόνη, που αποτελεί ενδιάμεση ένωση της $\Delta 4$. Συνεπώς και στο ανθρώπινο έμβρυο φαίνεται ότι η $\Delta 5$ οδός είναι η πλέον σημαντική.



Εικόνα 4.14, $\Delta 4$ και $\Delta 5$ οδοί βιοσύνθεσης ανδρογόνων

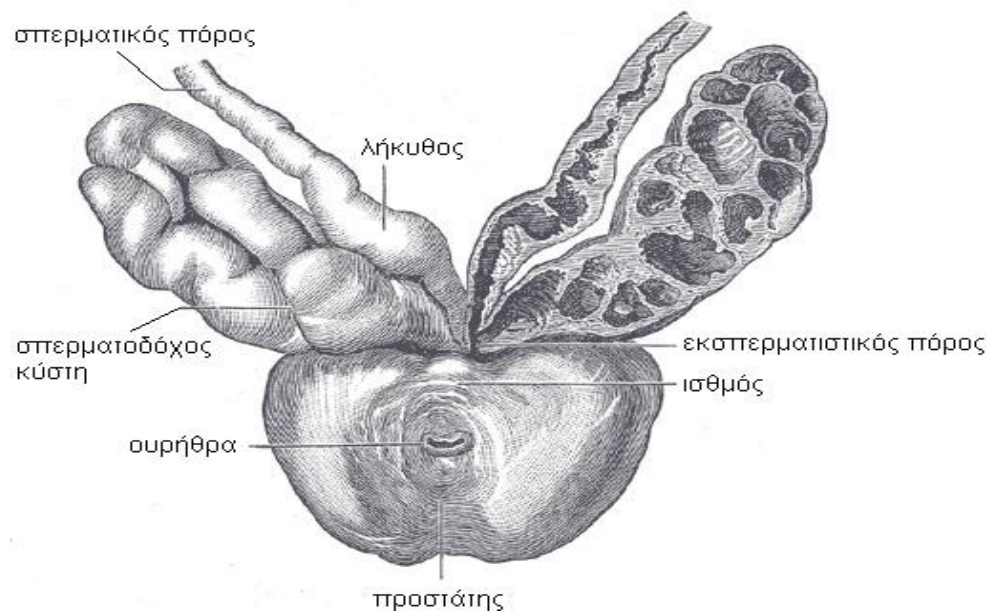
Επικουρικοί αδένες

Οι τρεις επικουρικοί αδένες του γεννητικού συστήματος του άρρενος, οι οποίοι παράγουν το υγρό στοιχείο του σπέρματος, είναι οι δύο σπερματοδόχες κύστεις και ο προστάτης αδένας. Επιπροσθέτως ένα ζεύγος μικρών βολοβουρηθραίων αδένων διοχετεύουν τις ιξώδεις εκκρίσεις των στην σπυραγγώδη ουρήθρα.

Σπερματοδόχες κύστεις

Ανατομία

Βρίσκονται πάνω από τον προστάτη, ανάμεσα στην ουροδόχο κύστη και στο απευθυσμένο. Έχει σχήμα απιοειδές αποπλατυσμένο από εμπρός προς τα πίσω με την κορυφή προς τα κάτω και έσω. Παρουσιάζει δύο επιφάνειες (πρόσθια και οπίσθια, δύο χείλη (έσω και έξω) και δύο άκρα (έξω και έσω). Η πρόσθια επιφάνεια της συνάπτεται πίσω με τον πυθμένα της ουροδόχου κύστης και μπροστά με το προστάτη. Η οπίσθια επιφάνεια εφάπτεται με το απευθυσμένο από όπου και ψηλαφάτε. Το έσω χείλος εγγίζει στη σπερματική λύκηθο ενώ το έξω χείλος ακουμπάει τον προστάτη. Το έξω άκρο συναντάται με τον ουρητήρα ενώ το έσω άκρο αναστομώνεται με το σύστοιχο πόρο, αντίστοιχα προς την βάση του προστάτη, σχηματίζοντας τον εκσπερματοστικό πόρο.

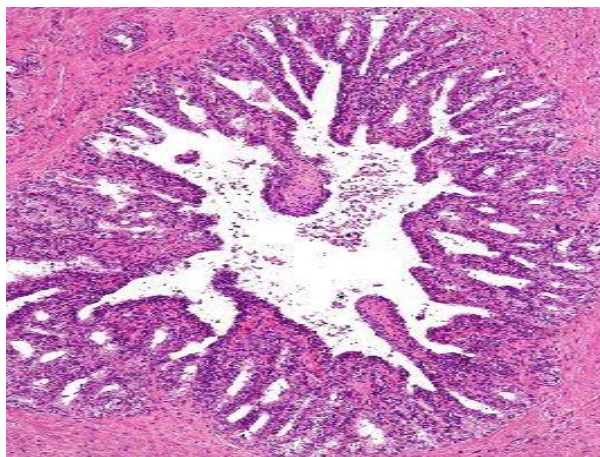


Εικόνα5. Ανατομικέςσχέσειςσπερματοδόχωνκύστεων

[HenryVandykeCarter](#) - [HenryGray](#) (1918) *AnatomyoftheHumanBody* (See "Libro" sectionbelow) [Bartleby.com](#): [Gray'sAnatomy](#), Plate 1153

Ιστολογική οργάνωση

Ο έντονα πτυχωτός βλεννογόνιος υμένας των σπερματοδόχων κύστεων αποτελείται από ψευδοπολύστιβο επιθήλιο του οποίου τα κυλινδρικά κύτταρα, ανάμεσα στα οποία υπάρχουν βραχέα βασικά κύτταρα, επικάθονται σε ινοελαστικό χόριο. Ο μυϊκός χιτώνας αποτελείται από έσω κυκλωτερή και έξω επιμήκη στιβάδα λείου μυϊκού ιστού, περιβάλλεται από ινώδη έξω χιτώνα και νευρώνεται από το συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Κατά τη διάρκεια της εκσπερμάτισης η σύσπαση του μυϊκού χιτώνα των σπερματοδόχων κύστεων προωθεί τις εκκρίσεις προς την ουρήθρα μέσω της ληκύθου. Συχνά τα επιθηλιακά κύτταρα περιέχουν καφέ κοκκία λιποφουσκίνης. Παρόλο που οι σπερματοδόχες κύστεις θεωρείται ότι δεν αποθηκεύουν σπερματοζώαρια, συχνά βρίσκονται σπερματοζώαρια στον αυλό τους, τα οποία πιθανώς εισέρχονται σε αυτές λόγω παλινδρόμησής τους από τη λήκυθο.



Εικόνα 7. Ιστολογική τομή σπερματοδόχου κύστεως αποτελεί ένα σωληνώδες εσπειραμένο εκκόλπωμα του σπερματικού πόρου. Περιβάλλεται από έσω κυκλωτερή και έξω επιμήκη στιβάδα καθώς και ινοκολλαγονώδη χιτώνα με πολλές ελαστικές ίνες

(Leroy X, Ballereau C, Villers A, *et al.* (April 2003). "MUC6 is a marker of seminal vesicle-ejaculatory duct epithelium and is useful for the differential diagnosis with prostate adenocarcinoma". *Am. J. Surg. Pathol.* 27 (4): 519–21)

Εικόνα 6.

Λειτουργία

Παράγουν ένα αλκαλικό κολλώδες υγρό που μαζί με το προστατικό έκκριμα αποτελούν το υγρό στοιχείο του σπέρματος και παρέχει στα σπερματοζώαρια κατάλληλο μεταβολικό υπόστρωμα. Είναι πλούσιο σε φρουκτόζη από την οποία τα σπερματοζώαρια προσπορίζονται ενέργεια. Η ουσία αυτή αποτελεί δείκτη λειτουργίας των κύστεων μειώνεται σε φλεγμονές ή σε περιπτώσεις απόφραξης. Άλλα συστατικά του υγρού είναι : MHS-5, αναστολέας πρωτεΐνης C, semenogelin-1, κάλιο, διττανθρακικά, μαγνήσιο, προσταγλανδίνες, PRL, αντιγόνα IgG-Fc receptorIII, trophoblast lymphocyte cross-reactive antigen (TLX), λακτοφερρίνη, δεσμευτικές ουσίες ψευδαργύρου, γλυκοδελίνη S, ασκορβικό οξύ

Λειτουργική σημασία του εκκρίματος των σπερματοδόχων κύστεων

- Συμβάλλει στην πήξη του σπέρματος (semenogelin-1)
- Επηρεάζει το ιξώδες του σπέρματος (σε ανεπαρκής λειτουργία των κύστεων αυξάνεται το ιξώδες)
- Επάγει την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων (K, Mg, διττανθρακικά, 19-OH-PG, PRL)
- Προσφέρει αντιοξειδωτική προστασία (ασκορβικό οξύ)
- Προστατεύει τα σπερματοζωάρια και το έμβρυο από το ανοσοποιητικό σύστημα της γυναίκας (IgG-FcRIII Ag, TLX, MHS-5)
- Βοηθάει στην αποσυμπύκνωση της χρωματίνης των σπερματοζωαρίων (δεσμευτικές ουσίες Zn)

Αιμάτωση

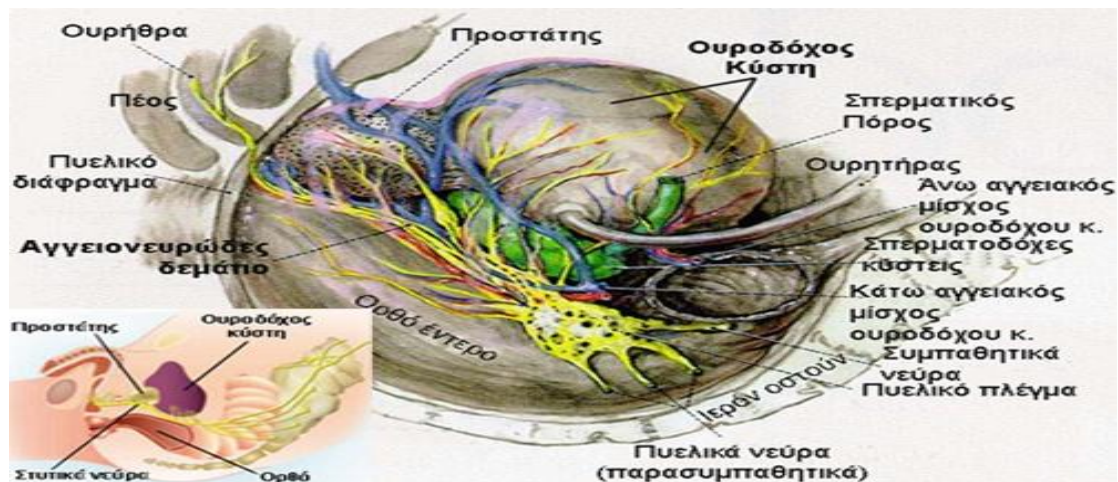
Η αιμάτωση των σπερματοδόχων κύστεων είναι ίδια με εκείνη του προστάτη αδένα.

Προστάτης

Ανατομία

Είναι ένας μικρός αδένας μικτής ιστολογίας, αποτελούμενος από αδενικό(70%) και ινομυώδες στρώμα(30%). Έχει βάρος 18-20gr και σχήμα κάστανου. Ανατομικά βρίσκεται κάτω από την κύστη, πίσω από την ηβική σύμφυση, πάνω από το ουρογεννητικό διάφραγμα και μπροστά από το ορθό. Στον χώρο εμφανίζει μια βάση (εφαπτόμενη στην ουροδόχο κύστη), μία κορυφή, δύο πλάγιες επιφάνειες και πρόσθια και οπίσθια όψη. Στην οπίσθια επιφάνεια της βάσης του κατέρχονται οι σπερματοδόχες κύστεις, ενώ η προστατική μοίρα της ουρήθρας και οι δύο εκσπερματιστικοί πόροι τον διασχίζουν προς τα κάτω μέχρι το σπερματικό λοφίδιο. Συγκρατείται από τους ηβοπροστατικούς συνδέσμους (μπροστά, που τον στερεώνουν στην ηβική σύμφυση-οστά) και το ουρογεννητικό διάφραγμα και τον ανεγκτήρα μύ του πρωκτού (πλάγια κα κάτω).η κορυφή του προστάτη συνορεύει με τον έξω

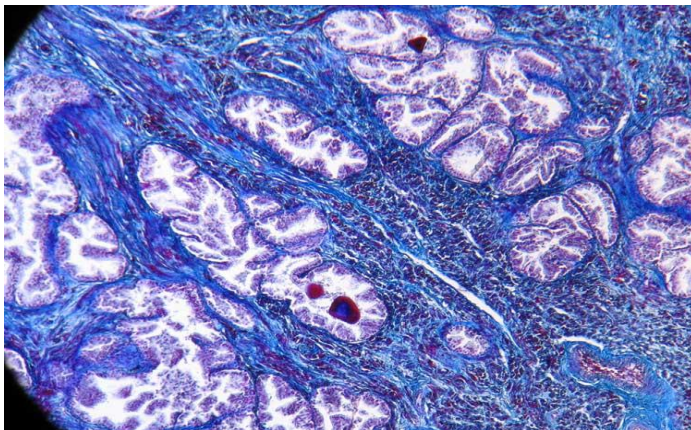
ουρηθρικό σφιγκτήρα



Εικόνα 7. Προστάτης θέση και σχέση με γειτονικά όργανα(http://www.poulakis-urology.com/images/stories/robotic_urology/styisbladdercombi.jpg)

Ιστολογία

Περιβάλλεται από κάψα αποτελούμενη από κολλαγόνο λείες μυϊκές ίνες με κυκλοτερή διάταξη και ελαστίνη. Η κάψα αυτή ενώνεται στα πλάγια με την εν τω βάθει πυελική περιτονία εξαιρώντας τα σημεία επαφής με την κύστη και την ουρήθρα. Το προστατικό παρέγχυμα αποτελείται από λείες μυϊκές ίνες, ελαστικό και συνδετικό ιστό που περιβάλλει τους επιθηλιακούς αδένες. Οι αδένες διατίθενται σε τρεις στιβάδες: τους βλενογόνιους, τους υποβλενογόνιους και τους έξω (κυρίως). Το επιθήλιο των αδένων του προστάτη είναι μονόστιβο κυβικό έως κυλινδρικό με ενδιάμεσα σπαρμένα νευροενδοκρινικά κύτταρα. Επίσης κάτω από την βασική μεμβράνη βρίσκονται τα πολυδύναμα κύτταρα(stem) του αδενικού επιθηλίου. Συχνά οι αυλοί των αδένων ηλικιωμένων ανδρών περιέχουν στρογγυλά ή ωοειδή προστατικά συγκρίματα, τα οποία συχνά είναι πεταλοειδή και υφίστανται αποτιτάνωση.



Εικόνα 9. Ο προστάτης διατρέχεται σε όλο του το μήκος από την ουρήθρα και αποτελείται από εκκριτικά αδένια και πόρους που αναπτύσσονται μέσα σε στηρικτικό στρώμα από ινοβλάστες, κολλαγόνο και λείες μυϊκές ίνες. Περιβάλλεται από ινοκολλαγονώδη κάψα από την οποία εκπορεύονται ενώδη διαφράγματα προς το εσωτερικό του.

Εικόνα 8.(LeslieP. GartneredJamesL.Hiatt, Εγχειρίδιο Ιστολογίας, Παρισσιανού, 2001.)

Αγγείωση – Νεύρωση

Η αγγείωση του προστάτη από την κάτω κυστική αρτηρία και τα παρακλάδια της, ουρηθραίες αρτηρίες και οι αρτηρίες της κάψας. Αρτηριακή παροχή προς τον προστάτη φέρουν επίσης οι έσω αιδοϊκές και μέσες αιμοροιοδικές αρτηρίες. Η εν τω βάθει ραχιαία φλέβα του πέους φέρεται επί τα εκτός της κάψας μέσα στο οπισθοθηβικό λίπος σχηματίζοντας το ραχιαίο φλεβικό πλέγμα του Santorini, το οποίο αποτελεί και το φλεβικό αποχετευτικό σύστημα του προστάτη με τελική κατάληξη τις έσω λαγόνιες φλέβες. Η λεμφική αποχέτευση γίνεται κυρίως μέσω των έσω λαγόνιων και θυροειδών λεμφαδένων. Ο προστάτης λαμβάνει αυτόνομη νεύρωση (συμπαθητική και παρασυμπαθητική) μέσω του πυελικού πλέγματος και σωματική νεύρωση μέσω του αιδοϊκού νεύρου. Οι αυτόνομες ίνες του πυελικού πλέγματός σχηματίζουν το προστατικό πλέγμα λίγο πριν μπουν στον αδένα, ενώ ένα μεγάλο μέρος τους σχηματίζει μέρος από τα αγγειωνευρώδη δεμάτια. Αυτά πορεύονται στα πλάγια του προστάτη και καταλήγουν στα σπαραγγώδη νεύρα τα οποία ευθύνονται για την στύση.

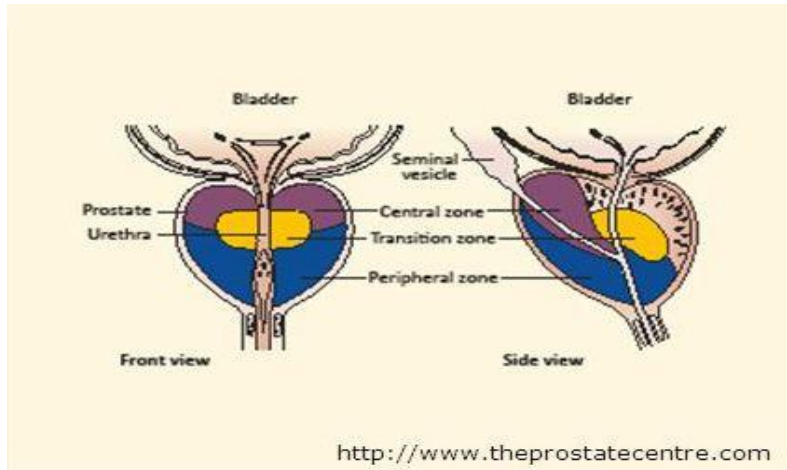
Σύμφωνα με τον McNeal ο προστάτης υποδιαιρείται σε τρεις ιστολογικά διαφορετικές αδενικές ζώνες:

την περιφερική (70-75% του αδενικού τμήματος του οργάνου), καλύπτει τα οπισθοπλάγια τμήματα του οργάνου και οι αδένες της καταλήγουν στην περιφερική προστατική ουρήθρα (σπερματικό λοφίδιο-κορυφή αδένα). Στην ζώνη αυτή αναπτύσσεται 70-80% των περιπτώσεων καρκίνου του προστάτη αλλά και της χρόνιας προστατίτιδας.

την κεντρική (20-25%) που περικλείει τους εκσπεραμιστικούς πόρους στην πορεία τους προς το λοφίδιο, και

την μεταβατική (5-10%) που βρίσκεται κεντρικά του σπερματικού λοφιδίου και εκτείνεται μέχρι τον προ-προστατικό σφιγκτήρα. Στην ζώνη αυτή αναπτύσσεται το αδένωμα του προστάτη.

Σε ξεχωριστή οντότητα περιέγραψε το πρόσθιο ινωμώδες στρώμα το οποίο καλύπτει την περιοχή του προ-προστατικού σφιγκτήρα, του έσω σφιγκτήρα, του πρόσθιου εξωστήρα μυ και του σφιγκτήρα της ουρήθρας το οποίο ενώ στερείται αδενικού επιθηλίου καταλαμβάνει το σύνολο της πρόσθιας επιφάνειας του προστάτη.



Εικόνα 9. Προστάτης (ζώνες κατά McNeal)

Εκκριτική λειτουργία του προστάτη

Ο προστάτης εκκρίνει ένα λεπτόρρευστο, γαλακτώδες αλκαλικό υγρό που αποτελεί το 20% περίπου του όγκου του εκσπερματιστικού υγρού. Το υγρό είναι πλούσιο σε ψευδάργυρο, φωσφολιπίδια, κιτρικά ιόντα, φωσφορικό οξύ, ένα ένζυμο που προκαλεί πήξη και πρωτεολυτικά ένζυμα που προκαλούν ρευστοποίηση του σπέρματος. Η μείωση ή η έλλειψη των ενζύμων αυτών καθυστερεί την ρευστοποίηση και την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων. Κατά την εκσπερμάτιση η κάψα του προστάτη συστέλλεται μαζί με τον σπερματικό πόρο το υγρό του προστατικού αδένος προστίθεται στο σπέρμα. Το αλκαλικό pH του προστατικού υγρού παίζει μεγάλο ρόλο στην επιτυχία της γονιμοποίησης και αυτό γιατί το υγρό από τον σπερματικό πόρο είναι όξινο λόγω διαφόρων μεταβολικών προϊόντων των σπερματοζωαρίων και συνεπώς ανασταλτικό για την γονιμότητα των σπερματοζωαρίων. Επιπλέον το κολπικό έκκριμα έχει όξινη αντίδραση (pH 3,5-4) αναστέλλοντας σημαντικά την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων τα οποία εμφανίζουν τις άριστες τους επιδόσεις σε περιβάλλον με pH 6-6,5. Ο προστατικός αδένας έχει μια βασική έκκριση: παράγει συνεχώς ένα έκκριμα (από 0,5 μέχρι 2 cc την ημέρα), που διοχετεύεται στην ουρήθρα και αποβάλλεται με την ούρηση.

Βολβουρηθραίοι αδένες (του Cowper)

Ανατομία

Είναι μικροί σε μέγεθος κουκουτσιού και βρίσκονται πίσω από τον βολβό της ουρήθρας και κάτω από τον προστάτη (σχηματίζοντας το ουρογεννητικό τρίγωνο).

Ιστολογία

Κάθε ένας μικρός βολβουρηθραίος αδένας (του Cowper) περιβάλλεται από λεπτή κάψα αποτελούμενη από συνδετικό ιστό, της οποίας τα διαφράγματα υποδιαίρουν τον αδένα σε λόβια. Τα κυβικά και τα κυλινδρικά κύτταρα που επενδύουν τον αυλό του αδένα φέρουν αποπλατυσμένους πυρήνες εντοπιζόμενους σε βασική θέση. Ο κύριος πόρος κάθε αδένα διοχετεύει το βλεννώδεςέκκριμα του στη σηραγγώδη ουρήθρα.

Λειτουργία

Τα κύτταρα των αδένων παράγουν έκκριμα: διαυγές, ελαφρώς βλεννώδες πλούσιο σε γαλακτόζη, μέτριο σε σιαλικό οξύ. Έχει λιπαντική δράση επαλείφει την ουρήθρα πριν την εκσπερμάτιση καιπροηγείται του σπέρματος κατά τη συνουσία και εκσπερμάτιση

Γενετικοί πόροι

Ένα σύστημα γεννητικών πόρων μεταφέρει τα σπερματοζώαρια και το υγρό στοιχείο του σπέρματος στο περιβάλλον. Τα σπερματικά σωληνάκια συνδέονται μέσω βραχέων ευθέων σωληναρίων, με το ορχικό δίκτυο το οποίο αποτελείται από λαβυρινθώδης χώρους ευρισκόμενους μέσα στο μεσαύλιο. Από εκεί τα σπερματοζώαρια εισέρχονται στο πρώτο τμήμα της επιδιδυμίδας, και από εκεί στον πόρο της επιδιδυμίδας. Συνέχεια του βρίσκεται ο σπερματικός πόρος ο οποίος διέρχόμενος μέσω του βουβωνικού πόρου, εισέρχεται στην κοιλιακή κοιλότητα και καταλήγει στον προστάτη αδένα. Αμέσως πριν φθάσει στον προστάτη αδένα , οι σπερματοδόχες κύστεις διοχετεύουν τις εκκρίσεις τους στο σπερματικό πόρο, ο οποίοςτελειώνει σε αυτό το σημείο. Η συνέχεια του σπερματικού πόρου γνωστή ως εκσπερματιστικός πόρος, εισέρχεται στον προστάτη αδένα, ο οποίος διοχετεύει τις εκκρίσεις του σε αυτόν τον πόρο. Ο δεξιός και αριστερός εκσπερματιστικός πόρος εκβάλλουν στην ουρήθρα, η οποία μεταφέρει στο περιβάλλον ούρα και σπέρμα.

Επιδυδυμίδα

Ανατομία

Οι επιδυδυμίδες βρίσκονται πάνω στους όρχεις, υπό μορφή περικεφαλαίας. Αποτελείται από τρία μέρη την κεφαλή, το σώμα και την ουρά Βρίσκεται στον άνω πόλο και εφάπτεται με το οπίσθιο χείλος του όρχεως με μήκος 5-6cm. Η κεφαλή συνδέεται με τον άνω πόλο του όρχεως μέσω των εκφορητικών σωληναρίων. Το

σώμα διατρέχει το οπίσθιο χείλος του όρχεως και διαχωρίζεται με την έξω επιφάνεια του όρχεως με τον κόλπο της επιδιδυμίδας. Ο κόλπος της επιδιδυμίδας αποτελεί μια αύλακα αποτέλεσμα της κατάδυσης του περισπλάχνιου πετάλου του ιδίως ελυτροειδούς χιτώνας μεταξύ του όρχεως και της επιδιδυμίδας. Η ουρά καταλήγει στον κάτω πόλο του όρχεως όπου και μεταπίπτει στο σπερματικό πόρο. Η κεφαλή της επιδιδυμίδας αποτελείται από τα εκφορητικά σωληνάρια, ενώ το σώμα και η ουρά της αποτελούνται από τον πόρο της επιδιδυμίδας του οποίου συνέχεια αποτελεί ο σπερματικός πόρος.

Αγγείωση

Η έξω σπερματική αρτηρία και η αρτηρία του σπερματικού πόρου είναι υπεύθυνη για την αιμάτωση του οργάνου.

Ιστολογική οργάνωση

1) Εκφορητικά σωληνάρια: αποτελούν την κεφαλή της επιδιδυμίδας και επενδύονται από μονόστιβο κυλινδρικό (υψηλό κροσσωτό και χαμηλό στερούμενων κροσσών) επιθήλιο. Τα τοιχώματα των εκφορητικών σωληναρίων αποτελούνται από ινοελαστικό συνδετικό ιστό και λεία μυϊκά κύτταρα (εικόνα 1).

2) Πόρος της επιδιδυμίδας: ο αυλός του επενδύεται από ψευδοπολίστιβο επιθήλιο, το οποίο παρουσιάζει βραχέα βασικά και υψηλά κύρια κύτταρα φέροντα στερεοκροσσούς (επιμήκεις μικρολάχνες). Το επιθήλιο χωρίζεται με βασική μεμβράνη από το τοίχωμα που αποτελείται από συνδετικό ιστό μέσα στο οποίο περιέχονται λεία μυϊκά κύτταρα.



Εικόνα 10 Εικόνα 11

(Leslie P. Gartner & James L. Hiatt, Εγχειρίδιο Ιστολογίας, Παρισσιανού, 2001.)

Το τοίχωμα του πόρου της επιδιδυμίδας αποτελείται από ψηλό κυλινδρικό επιθήλιο που φέρει πολυάριθμες, μακρές, άτυπες, ακίνητες μικρολάχνες που ονομάζονται στερεοκροσσοί. Εικόνα 11. Εκτός από τα ψηλά κυλινδρικά, στη βάση του επιθηλίου υπάρχουν και μικρά κύτταρα, πρόδρομα του καλυπτικού επιθηλίου. Έξω από τη βασική μεμβράνη διακρίνεται μία κυκλοτερής μυϊκή στιβάδα (M), η οποία ενισχύεται από έσω και έξω επιμήκη, στην περιοχή της ουράς. Εικόνα 12.

Λειτουργία

Εκκριτική και απορροφητική λειτουργία του επιθηλίου των επιδιδυμίδων.

Όπως αναφέρθηκε ο αυλός της επιδιδυμίδας αποτελείται από διάφορα είδη κυττάρων με διαφορετικές εκκριτικές και απορροφητικές λειτουργίες παρέχοντας ένα περιβάλλον ειδικής χημικής και λειτουργικής σύνθεσης. Ουσίες που εκκρίνονται σε υψηλές ποσότητες στον επιδιδυμικό αυλό είναι (ανδρογόνα, ABP, FGF, σπερματοζωάρια), L-καρνιτίνη, Μυο-ινοσιτόλη, Γλυκεροφωσφοχολίνη, Ουδέτερη α-γλυκοσιδάση, πρωτεΐνες. Στα απαγωγά σωληνάρια γίνεται επαναρρόφηση νερού και ιόντων Na. Το περιεχόμενο του αυλού είναι πτωχό σε νερό και πλούσιο σε ανόργανα ιόντα και μικρά οργανικά μόρια, δημιουργώντας καθιστώντας τα σπερματοζωάρια ικανά να ρυθμίζουν τον κυτταρικό τους όγκο προσλαμβάνοντας στοιχεία του περιβάλλοντος έτσι ώστε εκτιθέμενα στο ίσο-οσμωτικό περιβάλλον του κόλπου να μην προκαλείται οσμωτικό σοκ.

Ωρίμανση των σπερματοζωαρίων.

Μέσα στην επιδιδυμίδα πραγματοποιούνται όλες εκείνες οι φυσιολογικές, βιοχημικές και μορφολογικές μεταβολές που οδηγούν στην ωρίμανση των σπερματοζωαρίων (πχ. συμπύκνωση της χρωματίνης δια του σχηματισμού δισουλφιδικών δεσμών (- S - S) μεταξύ των -S H - ομάδων, μεταβολές της πρωτεϊνικής σύνθεσης του DNA, απόπτωση του υπολειπόμενου πρωτοπλάσματος, μετασχηματισμός ακροσωμίου). Επίσης στην επιδιδυμίδα τα σπερματοζωάρια αποκτούν την δυνητικότητα προς κίνηση και την ικανότητα να επάγουν γονιμοποίηση (προκλητή ακροσωμιακή αντίδραση, σύνδεση με διαφανή ζώνη, διείσδυση σε ετερόλογο ωάριο, ικανότητα σχηματισμού άρρενα προπυρήνα και δημιουργίας υγιούς εμβρύου)

Αποθήκευση των σπερματοζωαρίων.

Τα σπερματοζωάρια αποθηκεύονται στην ουρά της επιδιδυμίδας (μέχρι 2 εβδομάδες) όπου παραμένουν ακίνητα με βιοχημικές μεταβολές που δημιουργούν χαμηλό ενδοκυτταρικό pH χαμηλή συγκέντρωση Na, αυξημένη συγκέντρωση K. Η αποθηκευτική ικανότητα ελαττώνεται με την αύξηση της θερμοκρασίας. Παράλληλα μέσα στην επιδιδυμίδα με την δράση διαφόρων ενζύμων (δισμουτάσες, υπεροξειδάση γλουταθειόνης και αναστολείς της ακροσίνης) προστατεύονται από υπεροξειδωση των λιπιδίων της μεμβράνης τους και από την πρόωρη διαρροή ενζύμων από το

ακροσώμα (πρώωρη αντίδραση ακροσωμίου).Διερχόμενα τα σπερματοζωάρια περαιτέρω από την επιδιδυμίδα αποθηκεύονται στον σπερματικό πόρο και τη λήκυθο

Αποδομή των σπερματοζωαρίων.

Αποσύνθεση και φαγοκυττάρωσης , αυτόματη εκσπερμάτιση και απώλειας από την ουρήθρα είναι κάποιοι τρόποι με τους οποίους το ανδρικό γεννητικό σύστημα απομακρύνει τα σπερματοζωάρια που παρέμειναν στο εκφορητικό σύστημα κατά την διάρκεια της εκσπερμάτισης. Η αποσύνθεση των σπερματοζωαρίων λαμβάνει χώρα κυρίως στην επιδιδυμίδα αλλά και στην υπόλοιπη εκφορητική οδό.

Ανοσολογική προστασία από τα αντιγόνα των σπερματοζωαρίων.

Ανοσοκατασταλτικοί μηχανισμοί της επιδιδυμίδας οι οποίοι μειώνουν την δραστηριότητα των λεμφοκυττάρων, όσο και η παρουσία του αίματο-ορχικού φραγμού στους όρχεις συντελούν στην μη ανοσοποίηση των σπερματοζωαρίων.

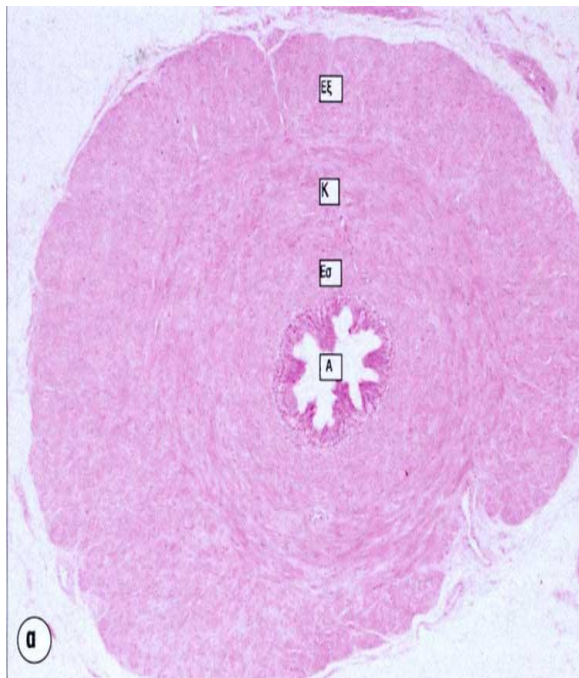
Σπερματικός πόρος

Ανατομία

Είναι ένας μυώδης σωλήνας μήκους 40-45cm. Ξεκινάει κατά μήκος οπίσθιου χείλους του όρχεως και εκβάλλει στο σπερματικό λοφίδιο της πυελικής μοίρας της ουρήθρας. Αρχικά ελίσσεται κατά μήκος του οπίσθιου χείλους του όρχεως (ορχική μοίρα), μετά φέρεται προς τα πάνω μέχρι το έξω βουβωνικό στόμιο (τονική μοίρα).- η μοίρα αυτή πορεύεται στο πίσω μέρος του σπερματικού τόνου όπου μπορεί να ψηλαφηθεί.Μέσα στον βουβωνικό πόρο συνοδεύεται από την έσω και έξω σπερματική αρτηρία, την αρτηρία του πόρου, φλεβικό δίκτυο, λεμφαγγεία, νεύρα και ίνες του κρεμαστήρα μυ. Αυτές οι δομές εμπεριέχονται σε στρώμα παρατονίας σχηματίζοντας τον σπερματικό τόνο. Εισέρχεται στο βουβωνικό πόρο και φθάνει στο κοιλιακό στόμιο (βουβωνική μοίρα) και αποχωρίζετε από τον σπερματικό τόνο και εισέρχεται στην κοιλιακή κοιλότητα. Μετά αφού χιαστεί με τα κάτω επιγάστρια και έξω λαγόνια αγγείαπορεύεται στο πλάγιο πυελικό τοίχωμα (πυελική μοίρα), χιάζεται με ουρητήρα, πορεύεται πίσω από την ουροδόχο κύστη μέχρι τον προστάτη (κυστική μοίρα/σπερματική λύκηθος).

Κατασκευή

Το τοίχωμα του αποτελείται από βλεννογόνο που επενδύεται από ψευδοπολύστιβο επιθήλιο με στερεοκροσσούς το οποίο επικάθεται σε λεπτό ινοελαστικό χόριο. Το επιθήλιο ακολουθεί τις πτυχώσεις της βασικής μεμβράνης και σχηματίζει ένα αστεροειδή αυλό. Ο παχύς μυϊκός χιτώνας αποτελείται από τρείς στιβάδες λείων μυϊκών κυττάρων, μια έσω επιμήκη (Εσ) και έξω επιμήκη (Εξ) μυϊκή στιβάδα και μια μέση κυκλοτερή (Κ) στιβάδα. Η έξω επιμήκης μυϊκή στιβάδα περιβάλλεται από χαλαρό ινοελαστικό χιτώνα.



Εικόνα 12. (Leslie P. Gartner and James L. Hiatt, Εγχειρίδιο Ιστολογίας, Παρισσιανού, 2001.)

Εκσπερματιστικοί πόροι

Ανατομία

Σχηματίζονται από την ένωση του κάτω άκρου της σπερματοδόχου κύστεως με το τελικό τμήμα της σπερματικής ληκύθου. Διασχίζουν τον προστάτη από άνω προς τα κάτω και έμπροσθεν και καταλήγουν στην προστατική ουρήθρα, στα πλάγια του σπερματικού λοφιδίου. Ο προστάτης διοχετεύει τις εκκρίσεις του σε αυτόν τον πόρο.

Κατασκευή

Ο βλεννογόνος του αυλού του επενδύεται από μονόστιβο κυλινδρικό επιθήλιο και περιβάλλεται από μυϊκό χιτώνα δύο στιβάδων.

Εικόνα 13. Ο σπερματικός πόρος είναι ευθύς σωλήνας που διατρέχει κάθετα με κατεύθυνση προς τα άνω στην οπίσθια επιφάνεια της επιδιδυμίδας, μέσα στον σπερματικό τόνο. Επενδύεται από ψηλό κυλινδρικό επιθήλιο που προβάλλει στον αυλό (Α) και έχει παχύ μυϊκό τοίχωμα αποτελούμενο από έσω επιμήκη (Εσ), κυκλοτερή (Κ) και έξω επιμήκη (Εξ) μυϊκή στιβάδα. Το σπερματικό πόρο το επιθήλιο ακολουθεί τις πτυχώσεις της βασικής μεμβράνης και σχηματίζει ένα αστεροειδή αυλό

Πέος

Έχει μήκος 7.5-11,5cm σε χάλαση και 12-16cm σε στύση. Μορφολογικά αποτελείται από 3 μέρη, την ρίζα, το σώμα και την βάλανο. Η ρίζα προσφύεται στο ουρογεννητικό διάφραγμα και τα οστά της πυέλου. Το σώμα είναι κινητό και καταλήγει στην βάλανο από την οποία χωρίζεται με την στεφανιαία αύλακα. Η βάλανος φέρει το έξω στόμιο της ουρήθρας. Το σώμα αποτελείται από τρία στυτικά σωμάτια, τα δύο σηραγγώδη σωμάτια ραχιαία και το κοιλιακώς κείμενο σπογγώδες σώμα της ουρήθρας. Ανάμεσα στο στα σηραγγώδη σωμάτια υπάρχει το κτενοειδές διάφραγμα. Το κάθε σηραγγώδες σώμα προσφύεται στην πύελο και εξωτερικά περιβάλλεται από τους ισχυοσηραγγώδης μυς ενώ καταλήγει τυφλά μπροστά από το ισχιακό κύρτωμα. Περιέχουν φλεβικές κοιλότητες που διατείνονται και συμβάλουν στην στύση του οργάνου. Στην κοιλιακή επιφάνεια του πέους τα σηραγγώδη σώματα σχηματίζουν την ουρηθρική αύλακα που υποδέχεται το σπογγώδες σώμα του πέους το οποίο στην άκρη του διευρύνεται σχηματίζοντας την βάλανο. Είναι το όργανο συνουσίας του άρρενος που υπό συνήθεις συνθήκες βρίσκεται σε χάλαση, αλλά κατά την διάρκεια της διέγερσης τα τρία κυλινδρικά σώματα στυτικού ιστού διατείνονται με αίμα προκαλώντας την στύση.

Χιτώνες του πέους

Από έξω προς τα μέσα είναι η πόσθη, η επί πολύς πεική περιτονία, η εν τω βάθει πεϊκή περιτονία και ο ινώδης (λευκός) χιτώνας. Η πόσθη είναι λεπτό δέρμα. Ακροποσθία ονομάζεται το τμήμα που περιβάλλει την βάλανο και κοιλιακά σχηματίζει το χαλινό του πέους. Η επί πολύς πεική περιτονία αποτελεί συνέχεια της περιτονίας του Scarpa του πρόσθιου κοιλιακού τοιχώματος και του δαρτού και της περιτονίας του Colles του όσχεου. Η εν τω βάθει πεϊκή περιτονία (του Buck) καλύπτει τα σηραγγώδη σώματα και κοιλιακά διαχωρίζεται και περιβάλλει και το σπογγώδες σώμα. Ίνες του ορθού κοιλιακού μυός, της ηβικής σύμφυσης και της περιτονίας του Buck ενώνονται για να σχηματίσουν τον ανελκτήρα μύ του πέους. Ο ινώδης χιτώνας χωρίζεται σε δύο στρώματα τον επί πολύς με επιμήκεις ίνες και τον εν τω βάθει με κυκλοτερείς ίνες και περιβάλλει τα σηραγγώδη σώματα και το σπογγώδες σώμα ξεχωριστά.

Ιστολογική οργάνωση

Πέος

Επικαλύπτεται από δέρμα και φέρει παχιά κάψα που αποτελείται από κολλαγόνο συνδετικό ιστό, τον ινώδη χιτώνα, που περιβάλλει τα τρία κυλινδρικά σώματα στυτικού ιστού. Οι αγγειακοί χώροι του στυτικού ιστού επενδύονται από ενδοθήλιο.

Ουρήθρα

1)Επιθήλιο: η προστατική μοίρα επενδύεται από μεταβατικό επιθήλιο, ενώ η υμενώδης και η σπογγώδης μοίρα επενδύεται από ψευδοπολύστιβο έως πολύστιβο κυλινδρικό επιθήλιο. Η σπογγώδης μοίρα συχνά παρουσιάζει περιοχές πολύστιβου πλακώδους επιθηλίου. Παρατηρούνται επίσης καλυκοειδή κύτταρα και ενδοεπιθηλιακοί αδένες.

2)Χόριο: αποτελείται από ένα τύπου χαλαρό συνδετικό ιστό, ο οποίος περιέχει ελαστικές ίνες και αδένες του Littre, υπάρχουν επίσης λεία μυϊκά κύτταρα, επιμήκως και κυκλωτερώς διατεταγμένα.

Αγγείωση –Νεύρωση

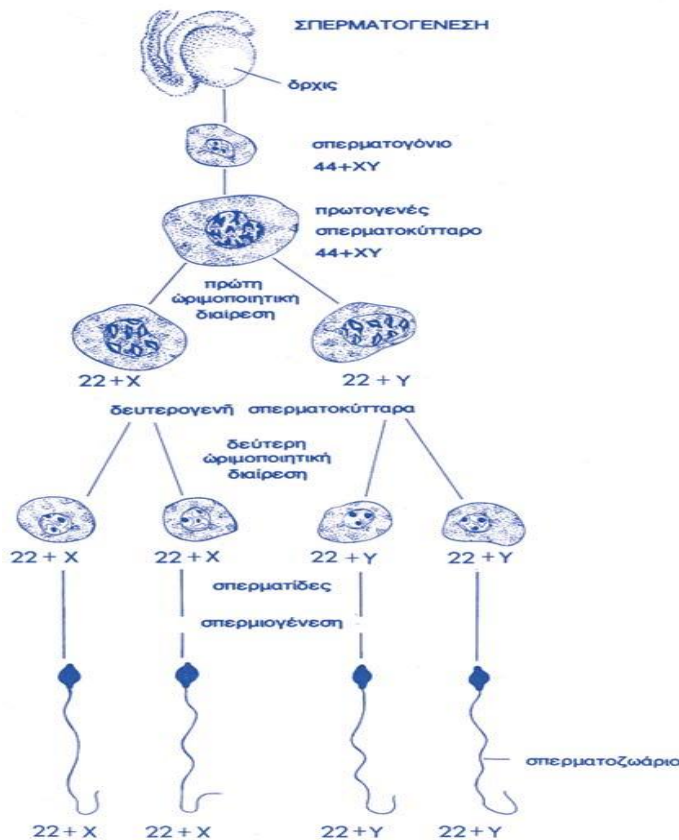
Η έσω αιδοική αρτηρία δίνει γένεση στην πείκη αρτηρία και αυτή με την σειρά της διακλαδίζεται σε τρεις κλάδους για να αιματώσει το πέος. Η βολβοουρηθραία αρτηρία που αιματώνει τον βολβό την ουρήθρα και την βάλανο, η εν τω βάθει αρτηρία του πέους που έχει παράλληλη πορεία με το κάθε σηραγγώδες σώμα και η ραχιαία αρτηρία του πέους η οποία πορεύεται αμέσως κάτω από την περιτονία του Buck, μαζί με την εν τω βάθει ραχιαία φλέβα και το ραχιαίο νεύρο, καιδίνει και κλάδους προς τα σηραγγώδη σώματα, το σπογγώδες σώμα και την ουρήθρα. Στην έσω λαγόνια φλέβα αποχετεύεται το φλεβικό αίμα διαμέσου κυρίως της έσω αιδοικής φλέβα αλλά και της εν τω βάθει ραχιαίας φλέβας, των σηραγγωδών φλεβών και των φλεβών του βολβού και των σκελών. Τα λεμφαγγεία του πέους καταλήγουν στους επιπολής βουβωνικούς λεμφαδένες. Το ραχιαίο νεύρο του πέους (κλάδος του αιδοικού νεύρου) νευρώνει την περιοχή.

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΣΠΕΡΜΑΤΟΓΕΝΕΣΗΣ

Η σπερματογένεση, δηλαδή η διαδικασία της παραγωγής των σπερματοζωαρίων, αποτελεί μια συνεχή και περιοδική διαδικασία, που αρχίζει περίπου από το 13^ο έτος της ηλικίας, επιτελείται καθόλη την διάρκεια της σεξουαλικής ζωής του άνδρα και συνεχίζει και σε όλη την μετέπειτα ζωή. Λαμβάνει χώρα στο σπερματικό επιθήλιο των σπερματικών σωληναρίων. Άλλωστε το 90% του όγκου του όρχη αποτελείται από σπερματικά σωληνάρια και γενετικά κύτταρα σε διάφορα στάδια διαφοροποίησης. Για να επιτελεστεί κανονικά η σπερματογένεση, οι όρχεις πρέπει να παραμένουν σε θερμοκρασία (35°C) ελαφρώς χαμηλότερη από εκείνη του σώματος.

Στάδια σπερματογένεσης

Κατά την εμβρυογένεση, αρχέγονα βλαστικά κύτταρα (stem cells) μεταναστεύουν στους όρχεις και μετατρέπονται σε ανώριμα βλαστικά κύτταρα, που ονομάζονται *σπερματογόνια*. Τα κύτταρα αυτά βρίσκονται σε δύο ή τρία στρώματα κατά μήκος του έξω ορίου του κυλινδρικού επιθηλίου. Υφίστανται συνεχή πολλαπλασιασμό, ορισμένα δε από αυτά διαφοροποιούνται με καθορισμένα στάδια ανάπτυξης για να σχηματίσουν τα σπερματοζωάρια. Τα κύρια στάδια της κυτταρικής αυτής μετατροπής είναι: σπερματογόνια, σπερματοκύτταρα πρώτης τάξης, σπερματοκύτταρα δευτέρας τάξης, σπερματίδες και σπερματοζωάρια. Η διεργασία ωρίμανσης διαρκεί περίπου 70±4 ημέρες και γίνεται με κυκλικό αλλά ασύγχρονο τρόπο. Οι εν λόγω κύκλοι του σπερματικού επιθηλίου αποτελούνται από επαναλαμβανόμενες συναθροίσεις κυττάρων ευρισκομένων σε διάφορα στάδια ανάπτυξης. Κάθε συνάθροιση αποτελείται από ομάδες κυττάρων, τα οποία συνδέονται μεταξύ τους με μεσοκυττάριας γέφυρες, σχηματίζοντας ένα συγχρονισμένο συγκύτιο, το οποίο μεταναστεύει προς τον αυλό του σπερματικού σωληναρίου ως μια οντότητα.



Από την έναρξη της ήβης και μετά, τα σπερματογόνια αρχικά μετατρέπονται σε πρωτοταγή σπερματοκύτταρα (σπερματοκύτταρα πρώτης τάξης.) Κάθε πρωτοταγές σπερματοκύτταρο διαίρεται και παράγει περισσότερα πρωτογενή σπερματοκύτταρα (εφεδρικός πληθυσμός) και δευτεροταγή σπερματοκύτταρα (σπερματοκύτταρα δεύτερης τάξης) που είναι μικρά, σφαιρικά, απλοειδή κύτταρα. Τα δευτεροταγή σπερματοκύτταρα περιέχουν μισό αριθμό χρωμοσωμάτων και ένα μόνο φυλετικό χρωμόσωμα X ή Y. Εν συνεχεία υφίστανται τη δεύτερη μειωτική διαίρεση και σχηματίζουν 4 απλοειδείς σπερματίδες. Κάθε σπερματίδα αρχίζει να επιμυκύνεται και να μοιάζει με σπερματοζώαριο μέσα από μία διαδικασία που ονομάζεται σπερμιογένεση.

Εικόνα14. Στάδιασπερματογένεσης(illustrationfromAnatomy&Physiology, ConnexionsWebsite. <http://cnx.org/content/col11496/1.6/>, Jun 19, 2013).

Προκειμένου τα σπερματοκύτταρα πρώτης τάξεως να γίνουν δεύτερης περνούν από τέσσερα διαφορετικά στάδια. Στο πρώτο στάδιο ή πρελεπτοτενές, ο πυρήνας του σπερματοκυττάρου πρώτης τάξης (με περιεχόμενο 4cDNA)αντιγράφει το DNA, σχηματίζοντας λεπτά νηματοειδή χρωμοσώματα στον πυρήνα, λεπτοτενές στάδιο. Αμέσως μετά, τα ομόλογα χρωμοσώματα συνάπτονταισχηματίζοντας ζεύγη, ζυγοτενές στάδιο. Στη συνέχεια κάθε χρωμοσωμικό ζευγάρι κονταίνει και παχαίνει, παχυτενές στάδιο. Στο στάδιο αυτό έχουμε και στοιχεία πρωτεϊνικής σύνθεσης με την παρουσία πυρηνίσκου και ριβοσωματίων. Στη συνέχεια ακολουθούν οι φάσεις της μετάφασης, της ανάφασης και της τελόφασης, κατά τη διάρκεια της οποίας τα ομόλογα χρωμοσώματα χωρίζονται και μετακινούνται στους πόλους του κυττάρου. Ακολουθεί η διαίρεση και ο σχηματισμός δύο θυγατρικών κυττάρων, των σπερματοκυττάρων δεύτερης τάξεως με περιεχόμενο 2cDNA). Τα δευτερογενή σπερματοκύτταρα δεν διπλασιάζουν το DNAτους αλλά αρχίζουν αμέσως την δεύτερη μειωτική διαίρεση και καθένα τους σχηματίζει δύο απλοειδής σπερματίδες. Όλα τα σπερματογόνια εντοπίζονται στο βασικό διαμέρισμα ενώ τα πρωτογενή σπερματοκύτταρα μεταναστεύουν στο παράλιο διαμέρισμα.

Η παραγωγή σπερματοζωαρίων

Η σπερμιογένεση αποτελεί διαδικασία κυτταροδιαφοροποίησης των σπερματίδων σε σπερματοζωάρια και δεν περιλαμβάνει κυτταρική διαίρεση. Αντί για αυτό η σπερματίδα υφίσταται κυτταροδιαφοροποίηση, κατά την οποία αποβάλλει μεγάλο μέρος του κυτταροπλάσματος της (που φαγοκυτταρώνεται από τα κύτταρα Sertoli) σχηματίζει ένα ακροσωματικό κοκκίο, ένα μακρύ μαστίγιο και σχετιζόμενες με αυτό έξω πυκνές ίνες και αδρό ινώδες έλυτρο. Το σπερματοζωάριο αυτό δεν δύναται να κινηθεί ούτε να γονιμοποιήσει.

Ένα φυσιολογικό σπερματοζωάριο αποτελείται από την κεφαλή, το σώμα και την ουρά.. Η κεφαλή έχει σχήμα ωοειδές, μήκος 3-5 μm , πλάτος 2-3 μm και πάχος 1,5 μm . αποτελείται από τον συμπυκνωμένο πυρήνα του κυττάρου, με ένα πολύ λεπτό στρώμα κυτταροπλάσματος και την κυτταρική μεμβράνη να περιβάλλουν την επιφάνεια του. Ο πυρήνας είναι αποπλευσμένος και περιέχει συμπυκνωμένη χρωματίνη. Το πυρηνικό υλικό είναι αυτό που γονιμοποιεί το ωάριο.

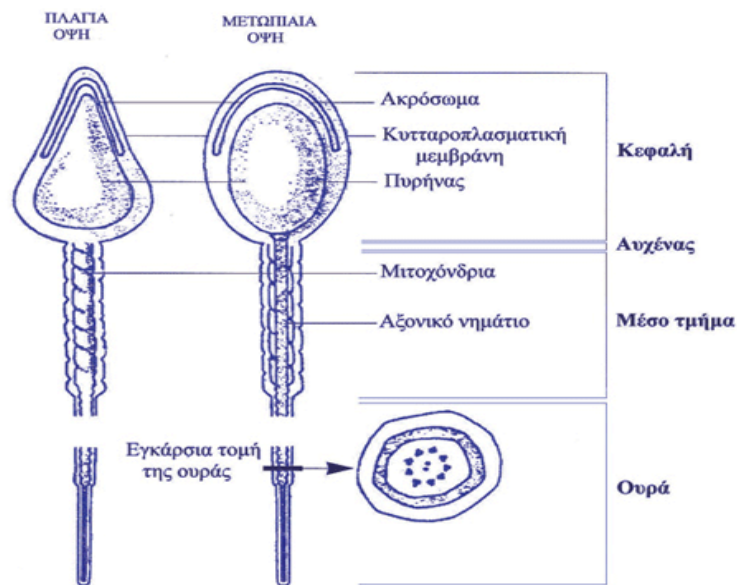
Στην κορυφή της κεφαλής του σπερματοζωαρίου βρίσκεται μια καλύπτρα, το ακροσώμιο, το οποίο σχηματίζεται από την συσκευή Golgi και είναι πλούσιο σε φωσφολιπίδια , γλυκοπρωτείνες και λυτικά ένζυμαόπως, θρυψίνη, υαλουρονιδάση,πρωτεάσες και κυρίως την πρωτεάση ακροσίνηη οποία παίζουν σημαντικό ρόλο στην διείσδυση του σπερματοζωαρίου.

Το σώμα του σπερματοζωαρίου διαιρείται στον αυχένα και το μέσο τμήμα. Τα μιτοχόνδρια έχουν σπειροειδή διάταξη μέσα στο σώμα

Η ουρά του σπερματοζωαρίου έχει μήκος 40-50 μm , στο κέντρο της ουράς βρίσκεται το αξόνημα που περιέχει ένα ζεύγος δύο κεντρικά και εννέα περιφερικά ζεύγη μικροσωληναρίων. . Οι εξωτερικές ίνες του αξονήματος είναι πλούσιες σε δισουλφιδικούς δεσμούς, που επιτρέπουν την απαραίτητη δομική σταθερότητα για την ταχεία πρόσθια κίνηση. Τα φυσιολογικά σπερματοζωάρια μετακινούνται σε ευθεία γραμμή με ταχύτητα 1-4mm/min

Ο άνθρωπος εν αντίθεση με άλλα θηλαστικά εμφανίζει μεγάλη ετερογένεια στην μορφολογία των σπερματοζωαρίων (>50 μορφολογικές διαφορές) που αφορούν το σχήμα της κεφαλής, την πυκνωση και σταθεροποίηση χρωματίνης του πυρήνα, την

ύπαρξη κενोटόπιων στον πυρήνα, την παραμονή υπολειπόμενου πρωτοπλάσματος και διάφορες μορφές της ουράς.



Εικόνα13. Στοιχείασπερματοζωαρίου("Gray's anatomy" 36th edition, Williams & Warwick, 1980;)

Η ωρίμανση των σπερματοζωαρίων στην επιδιδυμίδα

Μετά την παραγωγή τους στα σπερματικά σωληνάρια, τα σπερματοζώαρια χρειάζονται αρκετές ημέρες να περάσουν από την επιδιδυμίδα. Σπερματοζώαρια που λαμβάνονται από σπερματικά σωληνάρια, καθώς και από τα αρχικά τμήματα της επιδιδυμίδας δεν εμφανίζουν απολύτως καμία κινητικότητα, και δεν μπορούν να γονιμοποιήσουν ωάριο. Την ικανότητα αυτή την αποκτούν μετά παραμονή των σπερματοζωαρίων στην επιδιδυμίδα για 18-24 ώρες, αν και διάφορες ανασταλτικές πρωτεΐνες που περιέχονται στο υγρό της επιδιδυμίδας αναστέλλουν ακόμα την πραγματική τους κινητικότητα, η οποία παρατηρείται μετά την εκσπερμάτιση. Στην κεφαλή της επιδιδυμίδας συγκεντρώνεται μεγάλη ποσότητα τεστοστερόνης συνδεδεμένη με την ABP πρωτεΐνη, και στην ουρά ολοκληρώνεται η γονιμοποιητική ικανότητα του σπέρματος. Εκτός από την τεστοστερόνη στο υγρό της επιδιδυμίδας υπάρχει πλήθος ουσιών όπως πρωτεΐνες, ηλεκτρολύτες, αμινοξέα, σιαλικό οξύ, υδατάνθρακες και οι ειδικές ουσίες καρνιτίνη και γλυκετυλ-φωσφορυλ-χολίνη που εμπλουτίζουν το σπέρμα. Η ελάττωση της τεστοστερόνης στην κεφαλή της επιδιδυμίδας ή η απόφραξη της ροής διαμέσου της επιδιδυμίδας έχει σοβαρές επιπτώσεις στην γονιμοποίηση.

Αποθήκευση σπερματοζωαρίων

Μικρή ποσότητα σπερματοζωαρίων μπορεί να αποθηκεύεται στο σπερματικό πόρο και την λήκυθο του σπερματικού πόρου. Τα σπερματοζωάρια αυτάμπορούν να μείνουν αποθηκευμένα και να διατηρήσουν την γονιμότητα τους, για χρονικό διάστημα τουλάχιστον ενός μηνός.

Λειτουργίες σπερματοζωαρίων

Διακίνηση των σπερματοζωαρίων στο γυναικείογεννητικό σύστημα
Δίοδος των σπερματοζωαρίων διαμέσου του περιβλήματος του ωαρίου Σχηματισμός του ανδρικού προπυρήνα Ενεργοποίηση του ωαρίου και σχηματισμός του γυναικείου προπυρήνα Ένωση του ανδρικού με τον γυναικείο προπυρήνα και σχηματισμός ζygωτού

Στύση και εκσπερμάτιση

Η στύση προκαλείται με νευρικές ώσεις του παρασυμπαθητικού, οι οποίες φέρονται από την ιερή μοίρα του νωτιαίου μυελού, με τα στυτικά νεύρα προς το πέος. Προσκαλούν διαστολή των αρτηριών του πέους (ελικοειδής αρτηρίες), με αποτέλεσμα το αίμα να αθροίζεται υπό μεγάλη πίεση μέσα στο στυτικό ιστό των σπυραγγωδών και του σπογγώδες σώματος του πέους. Επιπλέον οι παρασυμπαθητικές αυτές ώσεις προκαλούν και έκκριση βλέννας από τους αδένες της ουρήθρας και τους βολβουρηθραίους αδένες, η οποία συμβάλλει στην λίπανση του πέους. Όταν η γενετήσια διέγερση καθίσταται εξαιρετικά έντονη, τα αντανακλαστικά κέντρα στον νωτιαίο μυελό αρχίζουν να εκπέμπουν συμπαθητικές νευρικές ώσεις από τα νευροτόμια O1 και O2, και φτάνουν στα γενετικά όργανα μέσω του υπογαστρίου και πυελικού νευρικού πλέγματος. Η εκβολή αρχίζει με την σύσπαση του σπερματικού πόρου και της ληκύθου, ακολουθεί η σύσπαση του μυϊκούχιτώνα του προστάτη και τελικά των σπερματοδόχων κύστεων ωθώντας σπερματοζωάρια και σπερματικό υγρό προς την ουρήθρα. Εκεί αναμιγνύονται και με την βλέννα που έχει παραχθεί από τους βολβουρηθραίους αδένες. Η διαδοχικότητα των συσπάσεων έχει ως αποτέλεσμα την ποικίλη σύσταση του εκσπερματιστικού υγρού. Αρχικά βγαίνουν οι εκκρίσεις των αδένων του Cooper, το έκκριμα του προστάτη και το περιεχόμενο της σπερματικής ληκύθου. Το αρχικό αυτό έκκριμα βρίθεται από σπερματοζωάρια. Τελευταίο βγαίνει το περιεχόμενο των σπερματοδόχων κύστεων. Με την πλήρωση της έσω μοίρας της

ουρήθρας, τα αιδοϊκά νευρά στέλνουν αισθητικές νευρικές ώσεις προς τα ιερά νευροτόμια του νωτιαίου μυελού προκαλώντας περαιτέρω διέγερση των γεννητικών οργάνων αλλά και του ισχιοσυραγγώδη και βολβοσυραγγώδη μυ που συμπιέζουν την βάση του στυτικού ιστού και ολοκληρώνουν την έξοδο του σπέρματος. Ελάχιστα πριν την έναρξη της εκσπερμάτισης ο αυχένas της ουροδόχου κύστης κλείνει εμποδίζοντας την παλινδρόμηση του υγρού προς αυτήν.

Το σπέρμα

Είναι ένα ελαιώρημα σπερματοζωαρίων μέσα σε σπερματικό πλάσμα και εκτοξεύεται από την ουρήθρα κατά την εκσπερμάτιση. Τα κύρια συστατικά του φυσιολογικού σπέρματος φαίνονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 1. Σύσταση φυσιολογικού σπέρματος

Ειδικό βάρος	1.028	Φωσφορικά	500mg/l
H ₂ O	918g/l	Πρωτεΐνες	50g/l
pH	7,5	Όξινη φωσφατάση	500-4.000 K.A/ml
Na	120mEq/l	φρουκτόζη	0,9-5,2g/l
K	27mEq/l	Κιτρική ρίζα	1-14g/l
Ca	12,5mEq/l	Ασκορβικό οξύ	45mg/l
Cl	55mEq/l	Τοκοφερόλη	9mg/l
Zn	130mEq/l	Σπερμίνη	1.3g/l
Λίπη	1,6g/l	Καρνιτίνη	7+/-3mg%

Το μεγαλύτερο μέρος του σπερματικό πλάσματος προέρχεται από τους παραγεννητικούς αδένες, τις σπερματοδόχους κύστεις (60% περίπου) και από τον προστάτη (30% περίπου) και ένα μικρό ποσοστό από τις επιιδυμίδες και τους βολβοουρηθραίους αδένες. Το σπερματικό πλάσμα συνεισφέρει στην ολοκλήρωση μορφολογικών και λειτουργικών ιδιοτήτων των σπερματοζωαρίων όπως η μορφολογία της ουράς, η βιωσιμότητα, η κινητικότητα, η αναπνοή, η σταθεροποίηση της χρωματίνης και φυσικά μέσω της φρουκτόζης τους παρέχεται η απαραίτητη ενέργεια για το ταξίδι τους. Αποτελείται, μεταξύ άλλων, από περισσότερες από 30

πρωτεΐνες που περιλαμβάνουν πηκτικά και υγροποιητικά στοιχεία. Περιέχει κιτρικό οξύ, φρουκτόζη, πολυαμίνες, προσταγλανδίνες, χοληστερόλη, φωσφορυλχο- λίνη και φωσφολιπίδια. Ένζυμα όπως το προστατικό αντιγόνο (PSA), οι καλλικρεΐνες 2 και L- 1 και ενεργοποιητές του πλασμινογόνου συμμετέχουν ενεργά στις φάσεις πήξης και υγροποίησης της εκσπερμάτισης. Περιέχει επίσης συστήματα αποδόμησης ελευθέρων ριζών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species - ROS), όπως είναι ο χαλκός (Cu), ο ψευδάργυρος (Zn), η καταλάση και δισμουτάση του υπεροξειδίου (SOD), καθώς και αντιοξειδωτικά όπως ασκορβικό, ουρικό, αλβουμίνη, γλουταθειόνη και ταυρίνη. Το σπέρμα μπορεί να περιέχει μια ποικιλία κυττάρων τα οποία προέρχονται από τους όρχεις, τους επικουρικούς αδένες και την εκφορητική γεννητική οδό. Ιδιαίτερη σημασία έχουν τα κύτταρα σπερματοκύτταρα και τα φλεγμονώδη κύτταρα. Από τα κύτταρα σπερματογένεσης συνηθέστερα ανευρίσκονται στο σπερματίδες σε διάφορα στάδια ωρίμανσης και σπανιότερα σπερματοκύτταρα ενώ σπερματογόνια δεν εμφανίζονται σχεδόν καθόλου. Σε ένα παθολογικό σπέρμα θα επικρατούν σπερματοκύτταρα και σπερματίδες. Μικρός αριθμός φλεγμονώδων κύτταρων (λεμφοκύτταρα, μακροφάγα, μονοπύρηνια) μπορεί να υπάρχει φυσιολογικά στο σπέρμα, μεγαλύτερος όμως αριθμός ($>1 \times 10^6$ / κ. εκ.) συνηγορεί υπέρ φλεγμονής.

Ορμονική Ρύθμιση της σπερματογένεσης

Η σωστή λειτουργία των όρχεων είναι αυτή που εξασφαλίζει την ανάπτυξη των δευτερογενών ανδρικών χαρακτηριστικών αλλά και την σεξουαλική προσωπικότητα. Παράγωγα των όρχεων και κυρίως η τεστοστερόνη συμβάλλει στην έκφραση του άρρενος φαινοτύπου, την ανάπτυξη και λειτουργία των γεννητικών οργάνων και την σεξουαλική και γονιμοποιητική ικανότητα του άνδρα. Ο άξονας υποθάλαμος – υπόφυση-όρχεις ρυθμίζει την λειτουργία των όρχεων. Ο υποθάλαμος δέχεται ερεθίσματα από τον κεντρικό νευρικό σύστημα, από το περιβάλλον και από τον όρχι και απελευθερώνει περιοδικά και παλμικά την ορμόνη που λέγεται εκλυτική των γοναδοτροπινών ορμόνη (GonadotropinReleasingHormone, GnRH). Σε απάντηση στην GnRH, η υπόφυση εκκρίνει τις θυλακιοτρόπο ορμόνη FSH (FollicleStimulatingHormone) και την ωχρινότροπο ορμόνη LH (LuteinisingHormone) στη κυκλοφορία του αίματος. Η FSH δρα στα κύτταρα Sertoli με τα οποία ενώνεται με ειδικούς υποδοχείς και τα ωθεί στην παραγωγή και έκκριση ειδικών πρωτεϊνών που συνδέονται με τα ανδρογόνα και τα μεταφέρουν σε κύτταρα στόχους. Τα κύτταρα Sertoli εκκρίνουν

ανασταλτίνες που διακόπτει την έκκριση της FSH. Αυξημένα επίπεδα FSH ορού υποκρύπτουν βλάβη του σπερματικού επιθηλίου. Η LH συνδέεται με ειδικούς υποδοχείς τα κύτταρα Leydig και τα ωθείς στην παραγωγή των στεροειδικών ορμονών με κυριότερο εκπρόσωπο την τεστοστερόνη. Η έκκριση της LH καταστέλλεται κυρίως από την τεστοστερόνη και τα οιστρογόνα. Η τεστοστερόνη είναι το ισχυρότερο ανδρογόνο του πλάσματος. Κυρίως συντίθεται στα μιτοχόνδρια και το ενδοπλασματικό δίκτυο των κυττάρων Leydig. Τα επινεφρίδια επίσης παράγουν το 5% της συνολικής ορμόνης. Από το σύνολο της ορμόνης το 2-3% κυκλοφορεί ελεύθερο στο πλάσμα και αποτελεί το βιολογικά δραστικό κλάσμα, το 40-50% είναι συνδεδεμένο με μια ειδική σφαιρίνη την SHBG (sexhormonebindingglobulin) και η υπόλοιπη είναι συνδεδεμένη χαλαρά με λευκωματίνες ορού και κινητοποιείται εύκολα και ταχύτατα όταν χρειαστεί – η σωστή εκτίμηση της βιοδιαθέσιμης τεστοστερόνης περιλαμβάνει και την συνδεδεμένη με λευκωματίνες τεστοστερόνη. Μέσα στους όρχεις η συγκέντρωση της τεστοστερόνης είναι 50-100 φορές υψηλότερη. Είναι συνδεδεμένη με την δεσμεύουσα τα ανδρογόνα πρωτεΐνη (AndrogenBindingProtein, ABP) και ασκεί την δράση της στα κύτταρα Sertoli και μέσω των κυττάρων αυτών στη σπερματογένεση. Η FSH δρα ενισχυτικά. Αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης η και οιστρογόνων πυροδοτούν μια ανάδρομη διαδικασία αναστέλλοντας την έκκριση GnRH από τον υποθάλαμο, των γοναδοτροπινών από τη υπόφυση και έτσι της τεστοστερόνης από του όρχεις μέχρι να επανέλθει η ισορροπία στην κυκλοφορία.

ΑΙΤΙΑ ΑΝΔΡΙΚΗΣ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ

Διακρίνονται σε τρεις μεγάλες κατηγορίες, προ-ορχικά, ορχικά και μεταορχικά ανάλογα που εντοπίζεται το αίτιο της δυσλειτουργίας.

Προ-ορχικά αίτια

Όταν υπάρχουν διαταραχές της υποφυσιακής ή υποθαλαμικής λειτουργίας.

1. Διαταραχές της υποθαλαμικής λειτουργίας

Σύνδρομο Kallmann αποτελεί το πιο συχνό αίτιο μεμονωμένης ανεπάρκειας γοναδοτροπινών (υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός) και συνοδεύεται από ανοσμία και υποσμία. Η υπόφυση λειτουργεί κατά φύση. Επίσης μπορεί να συνυπάρχουν καθυστερημένη εμφάνιση ήβης, γυναικομαστία, μικροί και μαλακοί όρχεις, κρυπορχία, αζωοσπερμία, κώφωση, λαγώχειλος-λυκόστομα, ετερόπλευρη απλασία νεφρών. Στις βιοψίες όρχεων παρατηρείται στάση των γεννητικών κυττάρων και υποπλασία των κυττάρων του Leydig..

Σύνδρομο γόνιμου ευνούχου, όπου χαρακτηρίζεται από μεμονωμένη διαταραχή της έκκρισης LH, ανεπαρκής ποσότητες παραγωγής τεστοστερόνης με αποτέλεσμα να είναι εφικτή η σπερματογένεση όχι όμως και η αρρενοποίηση. Οι ασθενείς παρουσιάζουν ευνουχοειδής εμφάνιση και γυναικομαστία. Τα επίπεδα FSH είναι φυσιολογικά και οι ασθενείς αυτοί μερικές φορές να είναι γόνιμοι. Αν και οι όρχεις έχουν φυσιολογικό μέγεθος το σπέρμα περιέχει μικρό αριθμό σπερματοζωαρίων.

Μεμονωμένη ανεπάρκεια της FSH, η οποία έχει ως αποτέλεσμα ασθενείς με φυσιολογική αρρενοποίηση αλλά συνοδό αζωοσπερμία ή βαριά олиγοσπερμία.

Συγγενή υπογοναδοτροπικά σύνδρομα (σύνδρομά Prader-Willi, Laurence-Moon-Bardet-Biedl), ο υπογοναδισμός στα σύνδρομα αυτά θεωρείται υποθαλαμικής αιτιολογίας. Το Prader-Willi χαρακτηρίζεται απόεμμονή με το φαγητό και παχυσαρκία, καθυστέρηση ανάπτυξης λόγου και κινητικών δεξιοτήτων, μαθησιακές δυσκολίες, αυτοτραυματισμός, υποπλασία γεννητικών οργάνων. Το Bardet-Biedl είναι

ένα εξίσου σπάνιο σύνδρομο που χαρακτηρίζεται με πνευματική καθυστέρηση, πολυδακτυλία και υπογοναδισμό.

2. Διαταραχές της υποφυσιακής λειτουργίας

Υποφυσιακή ανεπάρκεια, μπορεί να είναι απόρροια όγκων εμφράκτων, ιατρικών επεμβάσεων και ακτινοβολιών ή κοκκιωματωδών αλλοιώσεων. Εμφανίζεται πριν την εφηβεία με υπογοναδισμό, υποθυρεοειδισμό και επινεφριδιακή ανεπάρκεια, ενώ σε ενήλικες ασθενείς κύρια συμπτώματα είναι η μειωμένη libido, υπογονιμότητα, κεφαλαλγία, οπτικές διαταραχές και δευτεροπαθή υπογοναδισμό.

Υπερπρολακτιναιμία, μπορεί να οφείλεται σε όγκο της υπόφυσης που παράγει προλακτίνη, σε λήψη φαρμάκων ή στην παρουσία συστηματικών νοσημάτων. Τα μεγάλα επίπεδα προλακτίνης οδηγούν σε μειωμένα επίπεδα τεστοστερόνης και FSH, LH με αποτέλεσμα μειωμένη libido, στυτική δυσλειτουργία, γαλακτόρροια, γυναικομαστία και διαταραχές της σπερματογένεσης.

3. Λοιπές ορμονικές διαταραχές.

Υπεροιστρογοναιμία - Υπερανδρογοναιμία, η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ οιστρογόνων και ανδρογόνων οδηγεί σε υπογονιμότητα. Η υπερβολική παχυσαρκία, η κίρρωση του ήπατος, όγκοι επινεφριδίων και όρχεων αυξάνουν την παραγωγή των ενδογενών οιστρογόνων. Καταστολή της έκκρισης των γοναδοτροπινών προκαλείται επίσης και από την υπερβολική παραγωγή των ανδρογόνων όπως συμβαίνει με την χρήση εξωγενών ανδρογόνων, αναβολικών, από αθλητές.

Υπερεπάρκεια γλυκοκορτικοειδών, σε καταστάσεις όπως το σύνδρομο Cushing αλλά και στην θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας, του άσθματος και της ρευματοειδούς αρθρίτιδας όπου έχουμε αύξηση της κορτιζόνης στο πλάσμα παρατηρείται καταστολή της έκκρισης της LH επηρεάζοντας με αυτόν τον τρόπο και την σπερματογένεση.

Υπέρ-υποθυρεοειδισμός, οι μεταβολές των επιπέδων της θυρεοειδικής ορμόνης επηρεάζει σημαντικά και την φυσιολογική έκκριση των υποθαλαμικών ορμονών αλλά και την ισορροπία ανδρογόνων οιστρογόνων.

Πίνακας 2. Προ- ορχικά αίτια υπογονιμότητας

1. Διαταραχές της υποθαλαμικής λειτουργίας
Σύνδρομο Kallmann
Σύνδρομο γόνιμου ευνούχου
Μεμονωμένη ανεπάρκεια της FSH
Συγγενή υπογοναδοτροπικά σύνδρομα (σύνδρομα Prader-Willi, Laurence-Moon-Bardet-Biedl)
2. διαταραχές της υποφυσιακής λειτουργίας
Υποφυσιακή ανεπάρκεια (μείωση των γοναδοτροπινών)
Υπερπρολακτιναιμία
3. Λοιπές ορμονικές διαταραχές
Υπεροιστρογοναιμία - Υπερανδρογοναιμία
Υπερεπάρκεια γλυκοκορτικοειδών
Υπέρ και υπό- θυρεοειδισμός
4. Συστηματικές παθήσεις
Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια
Κίρρωση ήπατος
Δρεπανοκυτταρική αναιμία
Λοιμώξεις ουροποιογεννητικού

Ορχικά αίτια

1. Χρωμοσωμιακές ανωμαλίες

Το 21% των αζωοσπερμικών ανδρών και το 6,2%-11% των υπογόνιμων βρίσκονται θετικοί σε κάποια χρωμοσωμιακή ανωμαλία π.χ

Σύνδρομο Klinefelter, η πιο συχνή περίπτωση χρωμοσωμιακής ανωμαλίας εμφανίζεται όταν το άτομο έχει ένα επιπλέον χρωμόσωμα X (XXY αντί για

XY). Ένας άνδρας με σύνδρομο Klinefelter δεν είναι πάντα άμεσα αναγνωρίσιμος. Συχνά έχει γυναικομαστία, μικρούς σκληρούς όρχεις και αζωοσπερμία. Τα επίπεδα FSH είναι υψηλά λόγω εκφύλισης των σπερματικών σωληναρίων, η LH είναι μετρίως αυξημένη η φυσιολογική ενώ η τεστοστερόνη είναι χαμηλή. Τα κύτταρα Leydig εμφανίζουν οζώδη υπερπλασία.

Σύνδρομο αναστροφής του φύλου, αναφέρεται σε άτομα με καρυότυπο 46XX. Πρόκειται για σύνδρομο με συχνότητα περίπου 1: 20.000 νεογέννητα άρρενα. Γυναικομαστία παρατηρείται σε περίπου ένα τρίτο των ασθενών, ενώ η αζωοσπερμία είναι κανόνας. Τα έξω γεννητικά όργανα υπολείπονται ανάπτυξης και οι όρχεις παρουσιάζουν μικρό μέγεθος. Ποσοστό 15% περίπου των ατόμων με 46,XX παρουσιάζουν υποσπαδία, κρυπορχία ή αμφίβολα έξω γεννητικά όργανα και νοητική υστέρηση.

Σύνδρομο XYY (υπεράρρενος), ανήκει στις τρισωμίες των φυλετικών χρωμοσωμάτων. Τα άτομα με σύνδρομο XYY έχουν πολύ υψηλό ανάστημα, ακόμη και σε σχέση με τους φυσιολογικούς άρρενες εμφανίζουν επιθετική και αντικοινωνική συμπεριφορά, διαταραχές της σπερματογένεσης, κρυπορχία γυναικομαστία. Παρατηρείται φυσιολογικά επίπεδα τεστοστερόνης και LH, ενώ τα επίπεδα της FSH είναι διαταραγμένα.

Σύνδρομο Noonan, είναι το αντίστοιχο σύνδρομο Turner στους άνδρες. Τα άτομα αυτά έχοντας φυσιολογικό καρυότυπο άρρενος εμφανίζονται με βραχύ λαιμό, χαμηλό ανάστημα, χαμηλή πρόσφυση τριχωτού κεφαλής και βλαισούς αγκώνες, καρδιακές ανωμαλίες κρυπορχία, αζωοσπερμία και υπεργοναδοτροπικό υποογοναδισμό.

2. Απλασία του σπερματικού επιθηλίου (Sertoli – cell- -only syndrome) είναι μια διαταραχή που χαρακτηρίζεται από στείριότητα χωρίς σεξουαλική ανωμαλία. Περιγράφει μια κατάσταση των όρχεων στα οποία υπάρχει πλήρης έλλειψη των κυττάρων του σπερματικού επιθηλίου και μόνο τα κύτταρα Sertoli και Leydig είναι φυσιολογικά. Οι όρχεις είναι φυσιολογικοί ή λίγο μικρότεροι του φυσιολογικού, η FSH εμφανίζεται αυξημένη ενώ τεστοστερόνη και LH κυμαίνονται σε φυσιολογικά επίπεδα.

3. Μυοτονική δυστροφία, είναι μια κληρονομική διαταραχή που προκαλεί πολύ καθυστερημένη χάλαση των μυών μετά από κάθε συστολή και οφείλεται σε

μετάλλαξη στο χρωμόσωμα 19. Ορχική ατροφία συναντάται στο 80% των ασθενών αυτών κατά την οποία υπάρχει σοβαρού βαθμού σωληναριακή σκλήρυνση. Η υπογονιμότητα πιθανόν να οφείλεται σε αδυναμία του σπερματοζωαρίου να ενεργοποιηθεί για την ακροσωμική αντίδραση και τόσο αυτή όσο και η γενικότερη ορχική ατροφία δεν είναι θεραπεύσιμες.

4. Αμφοτερόπλευρη ανορχία Οι ασθενείς παρουσιάζουν προεφηβικό άρρενα φαινότυπο, αποδεικνύοντας ότι υπήρξε ορχικός ιστός, τουλάχιστον κατά την ενδομήτριο ζωή. Θεωρείται ότι οι όρχεις μπορεί να χάνονται κατά τη διάρκεια της κύησης λόγω μόλυνσης, αγγειακού τραυματισμού, ή συστροφής. Η χαμηλή τεστοστερόνη πλάσματος και τα αυξημένα επίπεδα γοναδοτροπινών είναι χαρακτηριστικά ευρήματα.

5. Αναστολή ωρίμανσης σπερματοζωαρίων (σπερματογενετική στάση, germcellarrestsyndrome), όπου δεν ωριμάζουν φυσιολογικά τα κύτταρα του σπερματικού επιθηλίου με αποτέλεσμα άντρες αζωοσπερμικούς ή με άωρα κύτταρα στο σπέρμα τους. Ανάλογα με το στάδιο που σταματά η σπερματογένεση η FSH είναι υψηλή ή φυσιολογική.

6. Ανωμαλίες σπερματοζωαρίων διάφορες μεταλλάξεις στα τελευταία στάδια της σπερματογένεσης έχουν ως αποτέλεσμα μορφολογικά ανώμαλα σπερματοζωάρια σε ποσοστό 20% - 30%.

7. Γοναδοτοξικοί παράγοντες. Διάφοροι παράγοντες μπορούν να δράσουν κατασταλτικά στην διαδικασία της σπερματογένεσης ή στην κινητικότητα/μορφολογία των σπερματοζωαρίων η και στην σύνθεση της τεστοστερόνης και των γοναδοτροπινών όπως φάρμακα (σπιρονολακτόνη, σουλφασαλαζίνη, κολχικίνη, αλλοπουρινόλη, κυκλοσπορίνη, τερρακυκλίνες, νιτροφουραντοίνη, ερυθρομυκίνη, γενταμυκίνη κ.α – αναστρέψιμες βλάβες μετά την διακοπή του φαρμάκου), ναρκωτικά, οινόπνευμα, κάπνισμα, αναβολικά στεροειδή, η ενδομήτρια έκθεση σε διαιθυλοστιλβεστρόλη, η επαγγελματική ή περιβαλλοντική έκθεση σε τοξικές χημικές ουσίες/ακτινοβολία/υψηλές θερμοκρασίες.

8. Κρυπορχία

Η παθολογική κατάσταση κατά την οποία ο ένας ή και οι δύο όρχεις δεν έχουν κατεβεί στη φυσιολογική τους θέση, το όσχεο, από την κοιλιά του εμβρύου όπου

βρίσκονται μέχρι τον 7ο μήνα της εγκυμοσύνης. Είναι η συχνότερη διαμαρτία της ανάπτυξης των γεννητικών οργάνων στα αγόρια. Η συχνότητά της στον τοκετό είναι περίπου 4% και το οποίο βεβαίως μειώνεται στο ήμισυ μέχρι το τέλος του πρώτου έτους. Στο 85% των περιπτώσεων είναι ετερόπλευρη και στο 15% αμφοτερόπλευρη. Διάφοροι παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί όπως ορμονικές διαταραχές (χοριακή γοναδοτροπίνη HCG), μηχανικά αίτια (στενώματα, συμφύσεις, μικρός μίσχος, κ.ά) ή και ορχικά αίτια. Μεταβολές του γονιδίου HOXA10, η ουσία INSL3 ουσίας που παράγεται από τα κύτταρα Leydig και δρα πάνω στον οίακα προκειμένου να κατέβει ο όρχις στο όσχεο και αναστέλλεται από μητρική έκθεση σε οιστρογόνα, έλλειψη τεστοστερόνης που εμποδίζει την κάθοδο των όρχεων. Η κρυπορχία μεγαλώνει την πιθανότητα ο κρυποχικός όρχις να εμφανίσει καρκίνο 20-30 φορές. Το 89% των ασθενών με αμφοτερόπλευρη κρυπορχία που δεν διορθώθηκε εμφανίζουν αζωοσπερμία, ενώ περίπου το 50%-70% των ασθενών με ετερόπλευρη κρυπορχία που δεν διορθώθηκε εμφανίζει αζωοσπερμία ή олиγοσπερμία. Η συχνότητα της αζωοσπερμίας σε ασθενείς με ετερόπλευρη κρυπορχία είναι περίπου 13% άσχετα με το εάν αυτή διορθώθηκε ή όχι.

9.Κιρσοκήλη είναι η κιρσοειδής διάταση των κλάδων του φλεβικού πλέγματος (pampiniform plexus) των σπερματικών φλεβών. Συνήθως δημιουργείται λόγω της παλινδρόμησης του αίματος στην έσω σπερματική φλέβα. Αποτελεί συχνό εύρημα στους υπογόνιμους άνδρες (20%-40%) ενώ η συχνότητά της στο γενικό πληθυσμό ανέρχεται σε 15-20% και αφορά νεαρούς άρρενες μεταξύ 12-25 ετών ενώ σπάνια παρατηρείται σε αγόρια κάτω των 10 ετών. Συχνότερα (90%) παρατηρείται στην αριστερή πλευρά, αμφοτερόπλευρα στο 20%-30%, ενώ η δεξιά εμφάνιση (2%) επιβάλλει τη διερεύνηση του οπισθοπεριτοναϊκού χώρου για πιθανή νεοπλασία. Τα αίτια της εκλεκτικής εμφάνισης είναι 1) η συγγενής απουσία των φλεβικών βαλβίδων της αριστερής σπερματικής φλέβας (συχνότερη αιτία), 2) συμπίεση της αριστερής νεφρικής φλέβας μεταξύ της άνω μεσεντέριας αρτηρίας και της αορτής προκαλώντας αύξηση της πίεσης εντός της αριστερής σπερματικής φλέβας (φαινόμενο καρυοθραύστη), 3) το γεγονός ότι η αριστερή έσω σπερματική φλέβα εκβάλλει στην νεφρική αρτηρία υπό ορθή γωνία (βραδύτητα ροής αίματος στην αριστερή σπερματική φλέβα) σε αντίθεση με την δεξιά που εκβάλλει στην κάτω κοίλη φλέβα υπό γωνία 30°, 4) Αυξημένο μήκος της αριστερής σπερματικής φλέβας λόγω της εκβολής της στην νεφρική φλέβα και της χαμηλότερης θέσης του αριστερού όρχι (8-

10cm μεγαλύτερη από την δεξιά σπερματική φλέβα). Όλα τα παραπάνω οδηγούν σε μεγαλύτερη αντίσταση στην φλεβική αποχέτευση και στην εμφάνιση μεγάλων πιέσεων μέσα στην αριστερή σπερματική φλέβα. Η κίρσοκήλη έχει συσχετισθεί με διαταραχή της ορχικής λειτουργίας & διαταραχές της σπερματογένεσης. Οι επικρατέστεροι παθογενετικοί μηχανισμοί είναι 1) η αύξηση της θερμοκρασίας των όρχεων αφού όλα τα παραπάνω επηρεάζουν τον μηχανισμό ανταλλαγής θερμότητας, 2) παλινδρόμηση τοξικών νεφρικών και επινεφριδιακών μεταβολιτών στον αριστερό και δεξιό όρχι, 3) ιστική υποξία λόγω φλεβική στάσης, 4) χρόνια αύξηση πίεσης εντός του όρχι με αποτέλεσμα την διατάραξη της ορχικής μικροκυκλοφορίας, 5) μεταβολές στον άξονα υποθάλαμο- υπόφυση- γονάδες που χαρακτηρίζονται από αυξημένη απάντηση στην GnRH με μείωση της σύνθεσης των ανδρογόνων. Συνέπειες των παραπάνω είναι η ελάττωση του μεγέθους ή ατροφία σύστοιχου όρχεως, διαταραχές στην σπερματογένεση, βλάβη στο DNA των σπερματοζωαρίων, ιστολογικές μεταβολές του όρχεως. Το παθολογικό σπερμοδιάγραμμα περιλαμβάνει την ολιγοσπερμία (αριθμητική ελάττωση), την ασθενοσπερμία (μείωση της κινητικότητας), την τερατοσπερμία (εμφάνιση παθολογικών μορφών), και την εμφάνιση άωρων μορφών. Διαταραχές στην λειτουργία των κυττάρων Leydig έχουν παρατηρηθεί.

Πίνακας 3. Ορχικά αίτια υπογονιμότητας

1. Χρωμοσωμιακές ανωμαλίες
Σύνδρομο Klinefelter (47XXY)
Σύνδρομο υπεράρρενος (47XYY)
Σύνδρομο αναστροφής του φύλου (46XX)
Σύνδρομο Noonan
2. Απλασία του σπερματικού επιθηλίου (Sertoli-Cell-Only-Syndrome)
3. Μυοτονική δυστροφία
4. Αμφοτερόπλευρη ανορχία
5. Αναστολή ωρίμανσης σπερματοζωαρίων (Germ-Cell-Arrest-Syndrome),
6. Γοναδοτοξικοί παράγοντες
Διάφορα φάρμακα
Η ενδομήτρια έκθεση σε διαιθυλοστιλβεστρόλη (DES)
Έκθεση σε ακτινοβολίες, τοξικές ουσίες, υψηλές θερμοκρασίες
7. Διαφορές παθήσεις των όρχεων
Κρυπορχία
Κισροκήλη
Μεταπαρψτιδική ορχίτιδα
Υπέρ και υπο- θυρεοειδισμός

Μετά - ορχικά αίτια

1. Απόφραξη αποχετευτικής οδού που μπορεί να είναι συγγενείς (σπάνια) ή επίκτητη και να οφείλεται σε φλεγμονές ειδικές (φυματίωση, σύφιλη, παρωτίτιδα, ευλογιά) ή λοιμώξεις από κοινά μικρόβια η και σε χειρουργικές επεμβάσεις της περιοχής (υδροκήλη, κισσοκήλη, ορχεοπηξία, απολίνωση σπερματικού πόρου)
2. Δυσπλασία αποχετευτικής οδού του σπέρματος που παρατηρείται σε ασθενείς που πάσχουν από κυστική ίνωση ή στο σύνδρομο Youngπου περιλαμβάνει ένα συνδυασμό βρογχιεκτασίας, ρινοκολπίτιδας, μειωμένης γονιμότητας και υποτροπιάζουσών αναπνευστικών λοιμώξεων.
3. Διαταραχές εκσπερμάτισης που μπορεί να οφείλονται σε οπισθοπεριτοναϊκές ή πυελικές επεμβάσεις, κακώσεις του νωτιαίου μυελού, σακχαρώδη διαβήτη, πρόσληψη συμπαθητικολύτικων φαρμάκων ή σε βλάβη του συμπαθητικού νευρικού συστήματος που έχουν όλα σαν κοινή βάση την παθολογία των νευρικών οδών της περιοχής.
4. Διαταραχές της κινητικότητας και της λειτουργίας των σπερματοζωαρίων που αφορούν συγγενείς ανωμαλίες της ουράς των σπερματοζωαρίων (π.χ. σύνδρομο ακινήτων κροσσών, σύνδρομο Kartagener), ανωμαλίες στην ωρίμανση των σπερματοζωαρίων μετά από επεμβάσεις απολίνωσης, παραγωγή συμπλεγμάτων σπέρματος - αντισωμάτων μετά από τραύματα όγκοι, συστροφή και διάφορες επεμβάσεις, διαταραχές στην κινητικότητα και την λειτουργικότητα των σπερματοζωαρίων μετά από λοιμώξεις της περιοχής.
5. Σεξουαλικές δυσλειτουργίες που αφορούν προβλήματα στην στυτική λειτουργία, μειωμένη libido, πρόωρη ή καθυστερημένη εκσπερμάτιση, υποσπαδία.

Πίνακας 4. Μετα-ορχικά αίτια υπογονιμότητας

1. Απόφραξη αποχετευτικής οδού σπέρματος
Συγγενής
Επίκτητη
2. Διαταραχές εκσπερμάτισης
Νευρολογικές διαταραχές
Χειρουργικές επεμβάσεις
Κακώσεις του νωτιαίου μυελού
Πρόσληψη φαρμάκων
3. Διαταραχές της κινητικότητας και της λειτουργίας των σπερματοζωαρίων
Συγγενείς ανωμαλίες της ουράς των σπερματοζωαρίων (Σύνδρομο Kartagener)
Ανοσολογικοί παράγοντες (αντισπεμικά αντισώματα)
Λοιμώξεις του ουροποιογεννητικού συστήματος
4. Σεξουαλικές δυσλειτουργίες
Στυτική δυσλειτουργία οργανική ή ψυχογενής
Αδυναμία εκσπερμάτισης στον κόλπο
Μειωμένη ερωτική επιθυμία (libido)

ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΟΥ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΥ ΑΝΔΡΑ

Ως υπογονιμότητα ορίζεται η αδυναμία ενός ζευγαριού να επιτύχει σύλληψη έπειτα από έναν τουλάχιστον χρόνο ελεύθερων σεξουαλικών επαφών. Μαζί το ζευγάρι θα πρέπει να ελέγχεται για τα πιθανά αίτια της κατάστασης αυτής και αυτό γιατί σε ένα ποσοστό 20%-30% το αίτιο βρίσκεται μόνο στον άντρα, σε ένα 30% αφορά μόνο την γυναίκα, και σε ένα ποσοστό 30%-40% αφορά και τα δύο φύλα. Σε ένα αρκετά σημαντικό ποσοστό (15%) δεν είναι δυνατή η ανεύρεση του αιτίου παρά την ενδελεχή έρευνα (ιδιοπαθής υπογονιμότητα)

Μεγάλη σημασία στην διαγνωστική προσέγγιση του υπογόνιμου άνδρα έχει ένα λεπτομερές ιατρικό και σεξουαλικό ιστορικό.

Ερωτήσεις για προηγούμενες εγκυμοσύνες με την ίδια ή άλλη σύντροφο, πιθανότητα υπογονιμότητας σε άλλα μέλη της οικογένειας, για προηγούμενες αποβολές, για την εφηβεία και την έναρξη της ήβης καθώς και για παιδικές ασθένειες, για προηγούμενες χειρουργικές επεμβάσεις στην γεννητική περιοχή ή στον νωτιαίο μυελό και για άλλα προβλήματα υγείας που αφορούν παθολογικούς ή νευρολογικούς τομείς (νευρολογικές παθήσεις, σακχαρώδης διαβήτης, ουρολοίμωξη ή άλλες φλεγμονές), για πιθανή έκθεση σε τοξικές ουσίες ή σε ακτινοβολία στο περιβάλλον της δουλειάς του ή στο οικείο του, για κάπνισμα, εθισμό σε αλκοόλ, για λήψη φαρμάκων που μπορεί να επιβαρύνουν τα σπερματοζώαρια, αλλά και για την συχνότητα και τον συγχρονισμό των σεξουαλικών επαφών, την ερωτική επιθυμία, την στυτική λειτουργία ακόμα και για τις τεχνικές συνουσίας και την χρήση λιπαντικών θα πρέπει να καταγράφονται και να διευκρινίζονται λεπτομερώς

Πίνακας 5. Ιστορικό υπογονιμότητας

Ιστορικό υπογονιμότητα
Διάρκεια
Πρπογηθήσες εγκυμοσύνες
Προγηθήσες θεραπείες
Εκτίμηση του συντρόφου
Οικογενειακό ιστορικό
Κυστική ίνωση
Ανεπ'αρκεια του ανδρογονικού υποδοχέα
Υπογόνιμοι συγγενείς πρώτου βαθμού
Αναπτυξιακό ιστορικό
Συγγενείς ανωμαλίες του ουροποιογεννητικού συστήματος
Έναρξη ήβης
Ιατρικό- χειρουργικό ιστορικό
Συστηματικές νόσοι – θεραπεία
Ορχεκτομή (καρκίνος, συστροφή)
Οπισθοπεριτοναϊκές επεμβάσεις
Επεμβάσεις στην πύελο, βουβωνική χώρα ή όσχεο
Επέμβαση σε ουροδόχο κύστη - προστάτη
Λοιμώξεις
Ειδικές (φυματίωση, σύφιλη, ευλογιά)
Μη ειδικές (επιδυδυμίτιδα, ουρηθρήτιδα, προστατίτιδα)
Σεξουαλικό ιστορικό
Στυτική λειτουργία
Χρήση λιπαντικών κατά την επαφή
Συχνότητα συνουσίας
Ερωτικές πρακτικές
Φάρμακα – Συνήθειες – Επάγγελμα
Φάρμακα (χημειοθεραπευτικά, σιμετιδίνη, αντιβιοτικά, κολχικίνη κ.α)
Ακτινοβολία
Κάπνισμα
Αλκοόλ
Ναρκωτικά
Θερμά λουτρά
Επάγγελμα (επαφή με γοναδοτοξικές ουσίες, άφχος)

Φυσική εξέταση

Ξεκινάει από την επισκόπηση όπου αναζητούνται σημεία υπογοναδισμού, πχ, γυναικομαστία, πτωχή ανάπτυξη δευτερευόντων χαρακτηριστικών του φύλου, σκελετικές δυσαναλογίες, αφύσικη σωματική και μυϊκή διάπλαση. Περιλαμβάνει εξέταση του όσχεου και των όρχεων. Είναι απαραίτητη προκειμένου να αποκλεισθεί η ύπαρξη κισσοκήλης, κρυπορχία, η έλλειψη τμημάτων ή όλων των σπερματικών πόρων ή επιδιδυμίδων, η απουσία κύστεων, φλεγμονών ή άλλων παθολογικών ευρημάτων. Εκτιμάται το μέγεθος και η σύσταση τους για αποκλεισμό βλάβης σπερματικού επιθηλίου, συγγενών συνδρόμων ή και κακοήθειας. Μαλακός και μικρός όρχις ίσως είναι σημάδι ελλιπής σπερματογένεσης. Σε ένα φυσιολογικό ενήλικα οι διαστάσεις ενός φυσιολογικού όρχι είναι μήκος 4,6cm (3,6cm-5,5cm), πλάτος 2,6cm, όγκος 18,6 +/- 4,8ml. Επιπλέον πραγματοποιείται έλεγχος του προστάτη και του πέους για τον αποκλεισμό ανωμαλιών (φίμωση, υποσποδία, συγγενή κάμψη).

Εργαστηριακός έλεγχος

Σπερμοδιάγραμμα είναι μια εξέταση που μας πληροφορεί για διάφορες παραμέτρους του σπέρματος. Το δείγμα συνήθως συλλέγεται μετά από αυνανισμό σε ειδικό δωμάτιο εργαστηρίου και αυτό γιατί δεν θα πρέπει να μεσολαβήσει διάστημα μεγαλύτερο της 1 ώρας από την λήψη για να ξεκινήσει η εξέταση, και καθ' όλο αυτό το διάστημα το δείγμα να μένει σε θερμοκρασία σώματος. Οι εξεταζόμενοι πρέπει να έχουν 48-124 ώρες αποχή την εκσπερμάτιση. Δύο διαφορετικά δείγματα με απόσταση 2 εβδομάδων ανάμεσα τους είναι απαραίτητα για να σκιαγραφηθεί το προφίλ του κάθε ασθενούς.

Από το σπερμοδιάγραμμα παίρνουμε πληροφορίες για την ρευστοποίηση, την γλοιότητα, τον όγκο, το pH, την χροιά του σπέρματος, τον αριθμό, την κινητικότητα και την μορφολογία των σπερματοζωαρίων καθώς και για την πιθανή ύπαρξη πυοσφαίριων ή και αντισπερμικών αντισωμάτων. Το φυσιολογικό σπέρμα πήζει αμέσως μετά την εκσπερμάτισή και ρευστοποιείται μέσα σε 15-60 λεπτά, έχει όγκο 2-6ml, pH> 7.2, είναι γαλακτόχρωμο, συγκέντρωση σπερματοζωαρίων $> 100 \times 10^6/\text{ml}$, συνολικός αριθμός $> 34 \times 10^6/\text{εκσπερμάτιση}$, κινητικότητα σε $> 50\%$ των

σπερματοζωαρίων ή ζωηρή προωθητική κίνηση σε >25% εντός μίας ώρας από την εκσπερμάτιση, φυσιολογική μορφολογία σε >30% των σπερματοζωαρίων ή σε >14% με τα κριτήρια κατά Kruger, > 50% ζωντανά σπερματοζωάρια, < 10^6 λευκοκύτταρα / ml, < 50% συγκολλήσεις στα τεστ Immunobead και MAR (με βάση τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας το 2010). Οποιαδήποτε απόκλιση από τις παραπάνω παραμέτρους μπορεί να επηρεάζει σε μικρότερο ή μεγαλύτερο βαθμό την γονιμοποιητική ικανότητα του σπέρματος ή και να κρύβει από πίσω μια ανατομική ή λειτουργική παθολογία σε κάποιο σημείο του γεννητικού συστήματος.

Εκτίμηση της συγκέντρωσης του σπέρματος. Η τιμή αναφοράς για την συγκέντρωση των σπερματοζωαρίων είναι 10×10^6 /ml, ενώ για τον συνολικό αριθμό το 40×10^6 .

- Ασπερμία : Απουσία εκσπερμάτισης
- Αζωοσπερμία : Απουσία σπερματοζωαρίων στην εκσπερμάτιση, παρατηρείται σε βαριά βλάβη του σπερματικού επιθηλίου ή σε πλήρη απόφραξη της αποχετευτικής οδού του σπέρματος.
- Ολιγοζωοσπερμία : Συγκέντρωση σπερματοζωαρίων < 20×10^6 /ml, δεν αποκλείει πιθανότητα εγκυμοσύνης.
- Σοβαρή ολιγοζωοσπερμία : Συγκέντρωση σπερματοζωαρίων < 5×10^6 /ml, χαμηλό ποσοστό γονιμοποίησης.

Εκτίμηση της κινητικότητας του σπέρματος. Θεωρείται ίσως η σημαντικότερη παράμετρος του σπέρματος. Επίσης το είδος της κίνησης επηρεάζει σημαντικά την γονιμοποιητική ικανότητα του σπέρματος. Σπερματοζωάρια που κινούνται σε κύκλους μικρής ακτίνας δεν μπορούν να περάσουν τον μήτρο-σαλπιγγικό διάυλο παρά μόνο εκείνα με ευθεία κίνηση. Για την πλήρη αξιολόγηση της κινητικότητας θα πρέπει να αναφέρεται

- 1)η ζωηρή προωθητική ικανότητα
- 2)η νωθρή προωθητική
- 3)η επιτόπια κίνηση
- 4)τα ακίνητα σπερματοζωάρια

Ορισμός τύπων κινητικότητας σπερματοζωαρίων

- Ακίνητα : καμία ένδειξη κίνησης
- Κινητά : ενδείξεις κίνησης – ενεργός αλλαγή θέσης ουράς
- Προωθητική κινητικότητα : ενεργός μετατόπιση από το ίδιο το κύτταρο
- Ταχεία προωθητική κινητικότητα : $>1/2$ μήκος ουράς / sec ή $> 5 \times$ μήκη κεφαλής / sec

Αν τα ακίνητα σπερματοζωάρια ξεπερνούν το 50% είναι απαραίτητο μνα γίνει η χρώση τους με ηωσίνη για να καθοριστεί το ποσοστό των νεκρών και των ζωντανών σπερματοζωαρίων. Η μείωση της κινητικότητας (ασθενοσπερμία) παρατηρείται κυρίως σε φλεγμονές του γεννητικού συστήματος και σε κίρσοκήλη.

Τεχνικές προσδιορισμού της ζωτικότητας των σπερματοζωαρίων:

- Δοκιμασία υπο-οσμωτικής διόγκωσης (Hypo-osmotic swelling test, HOS-test). Ελέγχει την ανατομική και λειτουργική ακεραιότητα της ημιδιαπερατής κυτταρικής μεμβράνης της ουράς του σπερματοζωαρίου, όπως επίσης και το ποσοστό των ζωντανών σπερματοζωαρίων. Στην παρουσία υπό-οσμωτικού διαλύματος, τα κύτταρα απορροφούν ύδωρ, ενώ τα νεκρά δεν απορροφούν και δεν εμφανίζουν διόγκωση τους.
- Αποκλεισμός χρωστικής - Ηωσίνη (απορροφάται μόνον από τα νεκρά κύτταρα) και Νιγκροζίνη (αντιθετική χρώση

Εκτίμηση της μορφολογίας του σπέρματος. Για τον έλεγχο της μορφολογίας των σπερματοζωαρίων απαιτείται η μονιμοποίηση και η χρώση με ειδικές χρωστικές. Ο Π.Ο.Υ συστήνει την χρήση της βαφής Παπανικολάου ή της χρώσης Shorr, μέθοδοι μέσω των οποίων ,μπορεί να εκτιμηθεί το μέγεθος και το σχήμα της κεφαλής, του αυχένα και της ουράς του σπερματοζωαρίου. Η αναλογία των χρωμάτων της κεφαλής δίνει πληροφορίες για το μέγεθος του ακροσώματος. Μέχρι πρόσφατα, το ποσοστό των φυσιολογικών μορφολογικά σπερματοζωαρίων έπρεπε να είναι $>50-60\%$. Σήμερα, γίνονται δεκτές χαμηλότερες τιμές (15%), όταν εφαρμόζονται αυστηρά κριτήρια έλεγχου σπέρματος. (κριτήρια Kruger)

Κριτήρια φυσιολογικής μορφολογίας κατά Krüger :

- Μορφή Κεφαλής : Ωοειδής (οβάλ) - Κανονικό περίγραμμα - Ακρόσωμα (καλύπτει 40 – 70% της έκτασης της κεφαλής) - Κενοτόπια (< 20% της έκτασης της κεφαλής)
- Αυχένιας/Ενδιάμεσο τμήμα : Κανονικό σχήμα - Συμμετρική, ευθεία έκφυση της ουράς
- Ουρά : Μη σπειροειδής - Ευθεία ή ελαφρώς κεκαμμένη - Λείο περίγραμμα
- Κυτταροπλασματική σταγόνα : Κανονικό περίγραμμα - Στη βάση κεφαλής/ενδιάμεσου τμήματος

Μέγεθος Φυσιολογικού Σπερματοζωαρίου :

- Συνολικό μήκος 50 – 60 μm
- Μέγεθος κεφαλής - Μήκος 4.0 – 5.0 μm - Πλάτος 2.5 – 3.5 μm
- Αυχένιας/ Ενδιάμεσο τμήμα - Μήκος 7 – 8 μm - Μέγιστο πλάτος 1 μm
- Ουρά - Μήκος ~ 45 – 50 μm
- Κυτταροπλασματική σταγόνα - < 1/3 μεγέθους της κεφαλής

Εκτίμηση Αντισπερμικών Αντισωμάτων

Τα αντισπερμικά αντισώματα προκαλούν συγκόλληση, ακινητοποίηση και καταστροφή των σπερματοζωαρίων (νεκροσπερμία) και πιθανόν να επιδρούν αρνητικά στα πρώτα στάδια ανάπτυξης του εμβρύου. Αίτια δημιουργίας τους είναι η απόφραξη της αποχετευτικής οδού του σπέρματος, η απολίνωση-διατομή των σπερματικών πόρων, η φλεγμονή των επικουρικών γεννητικών αδένων, οι κακώσεις των όρχεων και η κρυπορχία. Τα αντισώματα ανήκουν στις τάξεις των IgG και IgA. Οι αποδεκτοί από τον Π.Ο.Υ τρόποι ανίχνευσής τους είναι

1)η δοκιμασία IBT(immunobeadtest) που χρησιμοποιεί σφαιρίδια από πολυακριλαμίδιο επικαλυμμένα με αντισώματα

2)ΗδοκιμασίαMAR(MixedAntiglobulinReaction) που χρησιμοποιεί σφαιρίδια ή ερυθρά αιμοσφαίρια επικαλυμμένα με ανθρώπινη ανοσοσφαιρίνη.

Σε όλες τις περιπτώσεις τα σφαιρίδια πρέπει να επικολλούνται σε καλώς κινούμενα σπερματοζωάρια. Για να είναι κλινικά σημαντικό το αποτέλεσμα, θα πρέπει να είναι περισσότερα από 50% και επιπλέον, θα πρέπει να επιβεβαιωθεί από την δοκιμασία της τραχηλικής βλέννας. Αναφέρεται ότι το 10-20% των περιπτώσεων ανεξήγητης στειρότητας οφείλεται σε ανοσολογικούς παράγοντες και θα πρέπει να ελέγχονται σε άτομα με μεγάλη συγκολλητικότητα ή μειωμένη κινητικότητα σπερματοζωαρίων.

Τύποι Αντισπερματικών Αντισωμάτων:

- IgG → Τα πλέον κοινά στην κυκλοφορία του αίματος
- IgA → Εκκριτικού τύπου - Μπορούν να προσδεθούν σε σπερματοζωάρια στην τραχηλική βλέννα
- IgM → Είναι σπάνια - Αρκετά αντισώματα συνδέονται μεταξύ τους

Λειτουργικές Δοκιμασίες του Σπέρματος

Η έρευνα αφορά τις λειτουργικές δοκιμασίες του σπερματοζωαρίου που ελέγχουν μοριακούς μηχανισμούς απαραίτητους για τη γονιμοποίηση του ωοκυττάρου ή εξετάζουν την ποιότητα του γενετικού υλικού.

1. Δοκιμασία διείσδυσης των σπερματοζωαρίων στην τραχηλική βλέννα (postcoitaltest, Simms-Hunertest). Η τραχηλική βλέννα αποτελεί ένα φραγμό προστασίας του γυναικείου γεννητικού σωλήνα. Η είσοδος των σπερματοζωαρίων δεν είναι δεκτή παρά μόνο την προωθηλακιορρηκτική περίοδο του κύκλου, οπότε, η αυξημένη οιστρογονική δραστηριότητα προκαλεί αλλαγές στις φυσικοχημικές ιδιότητες της βλέννας. Στην περίοδο αυτήν η βλέννα προστατεύει τα σπερματοζωάρια από τα όξινα κολπικά υγρά και την φαγοκυττάρωση, λειτουργεί όμως και ως φίλτρο επιλογής. Με την εξέταση αρχικά ελέγχονται οι παράμετροι της τραχηλικής βλέννας κατά την περίοδο της ωορρηξίας και μετά η κινητικότητα και βιωσιμότητα των σπερματοζωαρίων 9-24ώρες μετά την σεξουαλική επαφή. Ο έλεγχος της αλληλεπίδρασης μπορεί να γίνει *in vitro* (χωρίς σεξουαλική επαφή) χρησιμοποιώντας αντικειμενοφόρο πλάκα ή ειδικό τριχοειδές σωληνάριο (δοκιμασία Kremer).

2. Ικανότητα του σπερματοζωαρίου να συνδεθεί με τη διαφανή ζώνη του ωοκυττάρου (Humanzonapelucidabindingtestd). Κατά την διαδικασία της γονιμοποίησης το σπερματοζωάριο για να εισέρθει στο ωάριο πρέπει πρώτα να συνδεθεί με την διάφανη ζώνη που περιβάλλει το τελευταίο, να υποστεί την αντίδραση του ακροσώματος, να διαπεράσει την διάφανη ζώνη και τελικά να συνενωθεί με το ωάριο αφού πρώτα συνδεθεί με την κυτταρική του μεμβράνη. Η σύνδεση γίνεται ανάμεσα σε μια γαλακτοζυλτρανφεράση της μεμβράνης του σπερματοζωαρίου και σε μια γλυκοπρωτεΐνη της διάφανης ζώνης του ωαρίου, την ZP3 ή ZPC. Η σύνδεση σπερματοζωαρίου – διάφανης ζώνης είναι ειδική για κάθε είδος, για αυτό κατά την εξέταση χρησιμοποιούνται ανθρώπινα ωάρια που δεν χρησιμοποιήθηκαν σε εξωσωματική γονιμοποίησης. Οι δοκιμασίες αυτές έχουν ιδιαίτερη προγνωστική αξία στις εξωσωματικές γονιμοποιήσεις.
3. Ακροσωματική Αντίδραση. Το ακρόσωμα καλύπτεται από την εξωτερική και εσωτερική ακροσωματική μεμβράνη επί πλέον της κυτταρικής. Για να πραγματοποιηθεί η διείσδυση του σπερματοζωαρίου στο ωάριο, είναι απαραίτητη η χημική μεταβολή της κυτταρικής μεμβράνης του σπερματοζωαρίου, όπως απαραίτητες είναι και οι ακροσωμικές αλλοιώσεις. Η αντίδραση ακροσωμίου αρχίζει με την μερική διόγκωση και απομάκρυνση του ακροσώματος από τον πυρήνα του σπερματοζωαρίου, συνεχίζεται με την μερική αποκόλληση της εσωτερικής και εξωτερικής ακροσωματικής μεμβράνης, καθώς και με τον διαμελισμό του ακροσώματος σε πολλαπλές φυσαλίδες και τέλος καταλήγει στην πλήρη αποκόλληση του ακροσώματος από την κεφαλή του σπερματοζωαρίου. Οι ακροσωματικές αυτές αλλοιώσεις λαμβάνουν χώρο όταν το σπερματοζωάριο έρθει σε επαφή με το ωάριο. Η πρόκληση της ακροσωματικής αντίδρασης μπορεί να γίνει στο εργαστήριο με την χρήση ωοθυλακικού υγρού η προγεστερόνης και κατόπιν να εκτιμηθεί το ποσοστό των σπερματοζωαρίων που αντέδρασαν. Στους άνδρες με ιδιοπαθή υπογοναδισμό, η αδυναμία εκδήλωσης της ακροσωματικής αντίδρασης ανέρχεται στο 25%.
4. Δοκιμασία διείσδυσης του σπερματοζωαρίου σε ετερόλογο ωοκύτταρο (zonafreehamsterootettest). Διερευνάται η δυνατότητα του σπερματοζωαρίου να διαπεράσει την κυτταρική μεμβράνη του σπερματοζωαρίου. Το δείγμα των σπερματοζωαρίων επωάζεται με ωάρια από

χάμστερ από τα οποία έχουν απομακρυνθεί τα κύτταρα του ωοφόρου δίσκου και της διάφανους ζώνης με τρυψίνη και υαλουρονιδάση. Τα αποτελέσματα της εξέτασης θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή επειδή παρακάμπτονται πολλοί φυσιολογικοί μηχανισμοί.

5. Προσδιορισμό των ελεύθερων ριζών στο σπερματικό υγρό. Οι ελεύθερε ρίζες συμπεριλαμβάνουν μεταβολίτες του οξυγόνου που όταν βρίσκονται σε υψηλές συγκεντρώσεις (10%) προκαλούν οξειδωτική βλάβη στα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα της κυτταρικής μεμβράνης. Ως συνέπεια αναφέρεται ασθενοσπερμία, διαταραχές στην σύντηξη του σπερματοζωαρίου με το ωάριο, και πιθανές οξειδωτικές βλάβες του γεννητικού υλικού των σπερματοζωαρίων.

Η βιοχημική ανάλυση του σπέρματος

Μπορεί να είναι δείκτης της λειτουργικής κατάστασης των επικουρικών αδένων. Για τη μελέτη της λειτουργίας του προστάτη χρησιμοποιούνται κυρίως ο προσδιορισμός της όξινης φωσφατάσης, του ψευδαργύρου, του κιτρικού οξέος, του μαγνησίου και της τρανσπεπτιδάσης του γ- γλουταμιλίου. Για την μελέτη της εκκριτικής λειτουργίας των σπερματοδόχων κύστεων χρησιμοποιούνται κυρίως ο προσδιορισμός της φρουκτόζης αλλά και ο προσδιορισμός προσταγλανδινών, ενώ για την λειτουργία της επιδιδυμίδας η L-καρνιτίνη, η ουδέτερη α-γλυκοσιδάση και η γλυκεροφωσφοχολίνη. Σε φλεγμονές τις σπερματοδόχους κύστης απουσιάζει η φρουκτόζη. Σε απόφραξη περιφερικότερη των επιδιδυμίδων έχουμε απουσία L- καρνιτίνης και ουδέτερης α-γλυκοσιφάσης, ενώ σε απόφραξη στο ύψος του σπερματικού λοφιδίου παρατηρείται έλλειψη ψευδαργύρου και όξινης φωσφατάσης.

Ορμονικός έλεγχος

Η ενδοκρινικής αιτιολογίας ανδρική υπογονιμότητα, σύμφωνα με τα ως τώρα δεδομένα, είναι πολύ μικρό ποσοστό του συνόλου, κάτω από το 3%, έτσι ορμονικός έλεγχος γίνεται μόνο σε άτομα με υποψία ενδοκρινοπάθειας από το ιστορικό ή σε βαριά олиγοσπερμία ή αζωοσπερμία. Προσδιορίζεται η τεστοστερόνη, την ωχρινोटρόπο ορμόνη (LH), την ωοθηλακιοτρόπο ορμόνη (FSH), και την προλακτίνη στο ορό. Συνήθως η λήψη αίματος γίνεται νωρίς το πρωί και παίρνουμε απλώς ένα

«στιγμιότυπο» της όλης ορμονικής λειτουργίας του ασθενή μιας και οι ορμόνες αυτές εμφανίζουν 24ωρες διακυμάνσεις του ρυθμού έκκρισής τους.

Ορχική Βιοψία

Είναι απαραίτητη για να διαφοροδιαγνώσει μεταξύ αποφρακτικής και μη αποφρακτικής αζωοσπερμίας. Έτσι στους ασθενείς χωρίς εμφανείς παράγοντες, δηλαδή με φυσιολογική FSH και όγκο όρχεων, μελετάται το βιοπτικό υλικό ως προς τα σπερματικά σωληνάρια και την ωρίμανση των σπερματικών κυττάρων ακόμα και για την ανεύρεση κάποιας κακοήθειας.

Απεικονιστικός έλεγχος

Το υπερηχογράφημα οσχέου είναι η πρώτη και πιο σημαντική απεικονιστική εξέταση που διενεργείται σε έναν υπογόνιμο άνδρα. Με αυτή λαμβάνονται πληροφορίες για το μέγεθος και την υφή των όρχεων- επιδιδυμίδων και των αγγείων τους, την παρουσία υδροκήλης, κισσοκήλης, και την διερεύνηση κρυψορχίας.

Χρωμοσωμιακός έλεγχος

Στις περιπτώσεις που υποπτεύεται ο θεράπων ιατρός γενετικά αίτια υπογονιμότητας μπορεί να ζητήσει τον προσδιορισμό του καρυότυπου του ασθενούς.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Σκοπός της μελέτης

Η θεραπευτική προσέγγιση της ανδρικής υπογονιμότητας μπορεί να είναι συντηρητική και χειρουργική. Η εμπειρική συντηρητική θεραπεία εφαρμόζεται κυρίως στην αντιμετώπιση της ιδιοπαθούς ανδρικής υπογονιμότητας (δεν ανευρίσκεται αίτιο), που ενοχοποιείται για το 25-45% των περιπτώσεων. Επίσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί εκεί όπου αποτυχαίνει ή αντενδείκνυται η ειδική θεραπεία. Κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας, σημειώνεται μια σταθερή αύξηση του αριθμού των παθολογικών σπερμοδιαγραμμάτων. Στόχος αυτής της μελέτης είναι η χορήγηση ενός συνδυαστικού προϊόντος που περιλαμβάνει 8 ουσίες, οι οποίες έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνουν την ποιότητα του σπέρματος. Η μελέτη στηρίζεται στην υπόθεση ότι η αποτελεσματικότητα της κάθε ουσίας ξεχωριστά λειτουργεί συσσωρευτικά, με αποτέλεσμα να διασφαλίζεται μια πιο ισχυρή αντιμετώπιση του προβλήματος.

Υλικά και μέθοδοι

Συνολικά μελετήθηκαν 77 υπογόνιμοι ολιγοασθενοζωοσπερμικοί άνδρες με μέσο όρο ηλικίας 36,5 χρόνων. Όλες οι περιπτώσεις είχαν τα εξής χαρακτηριστικά:

- 1)Φυσιολογικός φαινότυπος (φυσική εξέταση),
- 2)Φυσιολογική στυτική λειτουργία,
- 3)Φυσιολογικός αιματολογικός έλεγχος,
- 4)Ορμονολογικός έλεγχος (FSH, LH, DHT, DHEAS, PROLACTIN) με μικρές αποκλίσεις των φυσιολογικών ορίων,
- 5)Οι γυναίκες ήταν όλες δυνητικά γόνιμες χωρίς καμία παθολογική ένδειξη γυναικείας υπογονιμότητας. Όλες υποβλήθηκαν σε υπερηχογράφημα πυέλου και κάτω κοιλίας, υπερηχογράφημα έσω γεννητικών οργάνων, υστεροσαλπιγγογραφία, υστεροσκόπηση – Λαπαροσκόπηση, εξετάσεις αίματος (για έλεγχο οιστρογόνων,

προγεστερόνης, ανδρογόνων, εκλυτικών ορμονών της υπόφυσης (FSH, LH), προλακτίνης, θυρεοειδικών ορμονών), καλλιέργειες κολπικού υγρού για ουρεόπλασμα,μυκόπλασμα κ.λ.π), εξέταση τραχηλικής βλέννας μετά σεξουαλική επαφή,

6)Κανένα ζευγάρι δεν είχε πραγματοποιήσει σύλληψη μετά από 12 μήνες ελεύθερων σεξουαλικών επαφών για τουλάχιστον 3 τελευταία χρόνια,

7)Τουλάχιστον 2 αποτυχημένες προσπάθειες εξωσωματικής γονιμοποίησης,

8)Στο σπερμοδιάγραμμα των ανδρών φάνηκε μικρός αριθμός σπερματοζωαρίων, αυξημένη παρουσία σπερματοζωαρίων με ανώμαλη μορφή και χαμηλό ποσοστό κινητών σπερματοζωαρίων.

9) Ασθενείς με αζωοσπερμία, ασπερμία, κισσούς και ουρογεννητικές λοιμώξεις αποκλείστηκαν

10)Έχουν καταγεγραμμένα στο ιατρικό ιστορικό τους τουλάχιστον 2 παθολογικά σπερμοδιαγράμματα.

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ενδελεχή φυσική εξέταση (εξετάστηκαν η μορφή και μέγεθος του πέους και των όρχεων, η μορφή και την υφή της επιδιδυμίδας, η παρουσία των σπερματικών πόρων,η παρουσία κισσοκήλης με ψηλάφηση του οσχέου σε κατάκλιση και σε όρθια θέση, πριν και κατά το σφίξιμο της κοιλιάς του πάσχοντος, η ύπαρξη βουβωνοκήλης ή υδροκήλης, η κλινική παρουσία φλεγμονής των γεννητικών αδένων), ζητήθηκε πλήρες ατομικό ιστορικό (καταγράφηκαν φλεγμονές ή κακώσεις των γεννητικών οργάνων, επέμβαση στα γεννητικά όργανα ή στη βουβωνική περιοχή, ιστορικό κρυπορχίας, συστροφής όρχεως ή παρωτίτιδας στην εφηβεία, κατανάλωση καπνού, αλκοόλ ή ναρκωτικών ουσιών, διατροφή, άσκηση, λήψη συμπληρωμάτων διατροφής, ορμονών και φαρμάκων για οποιαδήποτε πάθηση, έκθεση σε χημικά ή φάρμακα, καθιστική πολύωρη εργασία, έκθεση σε υψηλές θερμοκρασίες, εργασιακό στρες, κοινωνικό και οικογενειακό περιβάλλον. Σκιαγραφήθηκε τοορμονικού προφίλ του κάθε ασθενούς, έγινε αιματολογική και βιοχημική εκτίμηση, καλλιέργεια του σπέρματος για κοινά και άτυπα βακτηρίδια και σπερμοδιάγραμμα..

Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 2 ομάδες. Στην πρώτη ομάδα (ομάδα Α), 45 άνδρες κλήθηκαν να λαμβάνουν ημερησίως δύο κάψουλες PROFERTIL, για μια περίοδο τριών μηνών ανάμεσα στην πρώτη και την επαναληπτική ανάλυση σπέρματος. Κάθε κάψουλα PROFERTIL περιέχει L-Καρνιτίνη, L-Αργινίνη, Βιταμίνη Ε, Φολικό Οξύ, Ψευδάργυρο, Σελήνιο, Γλουταθειόνη, Συνένζυμο Q10. 32 άνδρες δεν υποβλήθηκαν στην ενεργό θεραπεία και αποτέλεσαν την δεύτερη ομάδα (ομάδα Β). Στην τρίτη ομάδα (ομάδα Γ) συμπεριλήφθηκαν 23 άνδρες στους οποίους δόθηκε οδηγία να παίρνουν Βιταμίνη Ε 100 IU/ μέρα και αποτέλεσε την ομάδα του θετικού μας μάρτυρα.

Κάθε ασθενής έδωσε 4 δείγματα σπέρματος με την τεχνική του αυνανισμού με χρονική διαφορά 90 ημερών (2 δείγματα στην αρχή και 2 δείγματα στο τέλος της θεραπείας). Για να είναι αξιολογήσιμα τα αποτελέσματα της εξέτασης, ο κάθε ασθενής απείχε από την εκσπερμάτιση για τουλάχιστον 2 μέρες (όχι περισσότερες από 7 μέρες), δεν είχε ιστορικό υψηλού πυρετού ($>39^{\circ}\text{C}$) τους τελευταίους τρεις τουλάχιστον μήνες, δεν είχε κάνει χρήση φαρμακευτικών ή άλλων ουσιών που μπορούσαν να βλάψουν το σπέρμα του. Η μεταφορά του στο εργαστήριο έγινε σε ειδικό αποστειρωμένο δοχείο και μέσα σε είκοσι με τριάντα λεπτά.

Κατά την έναρξη και μετά από τη θεραπεία εξεταστήκαν και αναλύθηκαν οι εξής παράμετροι: όγκος σπέρματος (ml), συνολική, ολική κινητικότητα (εκφρασμένη ως %) και το επί της % ποσοστό σπερματοζωαρίων με φυσιολογική μορφολογία. Οι διάφοροι παράμετροι των σπερμάτων εκτιμήθηκαν με βάση τα κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO, 2010). Όλα τα άτομα ενημερώθηκαν σχετικά με την έρευνα, τους στόχους της και έδωσαν την υπογεγραμμένη συγκατάθεσή τους για τη συμμετοχή και τη δημοσίευση των μεμονωμένων δεδομένων ασθενών.



Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το στατιστικό μοντέλο για τις κοινωνικές επιστήμες έκδοση 22.0 (IBM SPSS, Armonk, NY, ΗΠΑ). Όλα τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσες $\pm$ τυπικές αποκλίσεις. Η δοκιμή Kolmogorov Smirnov χρησιμοποιήθηκε για να εκτιμηθεί η κανονικότητα της κατανομής των δεδομένων. Για κάθε μετρούμενη μεταβλητή και για κάθε περίπτωση, οι μεταβολές από την τιμή αναφοράς (αύξηση, μείωση ή καμία) υπολογίστηκαν ως απόλυτες (αφαίρεση της τιμής του 3ου μηνός μείον τη βασική γραμμή) ή σχετικές τιμές (η

εκατοστιαία έκφραση κάθε υπολογισμένης απόλυτης τιμής). Για τις συγκρίσεις μεταξύ ομάδων χρησιμοποιήθηκε δοκιμή Wilcoxon test for paired observations. Μία τιμή $p < 0,05$ θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική.

Για την μέτρηση της συγκέντρωσης των σπερματοζωαρίων χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος του κυτταρόμετρου Neubauer. Ο αριθμός των σπερματοζωαρίων υπολογίστηκε σε εκατομμύρια ανά ml και μετά υπολογίστηκε το πόσα σπερματοζωάρια υπάρχουν συνολικά στο δείγμα. Επίσης μετρήθηκαν και άλλα κυτταρικά στοιχεία και κατηγοριοποιήθηκαν σε πυοσφαίρια ή σε κύτταρα της σπερματικής σειράς.

Η εκτίμηση της μορφολογίας έγινε με την χρώση Παπανικολάου (PAP), όπου και εκτιμήθηκε ο δείκτης τερατοσπερμίας (TZI)

Για την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων χρησιμοποιήθηκε το μικροσκόπιο αντιθέσεως φάσεως και με τη χρήση αυτόματου αναλυτή CASA (computer assisted semen analysis) πριν και μετά την αγωγή.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Πίνακας 6. Αποτελέσματα της μελέτης

Ομάδες	Ολική Κινητικότητα (%)		Πυκνότητα (εκατομμύρια)		Μορφολογία (% Φυσιολογική)	
	Πριν τη θεραπεία	Μετά τη θεραπεία	Πριν τη θεραπεία	Μετά τη θεραπεία	Πριν τη θεραπεία	Μετά τη θεραπεία
Ομάδα Α	21±7 ^a	42±8 ^b	12±5	10±4	7±3	8±2
Ομάδα Β	18±5	14±6	9±4	11±5	6±2	7±3
Ομάδα Γ	22±9	25±10	13±6	15±6	7±3	9±4

^a vs ^b: P<0.05

Η πυκνότητα των σπερματοζωαρίων δεν παρουσίασε υπολογίσιμη αύξηση καθώς τα επίπεδα παρέμειναν κατά μέσο όρο στα 12 Mill/ml. Η ολική κινητικότητα αυξήθηκε συσσωρευτικά από το 21 % στο 42 % (+ 100 %). Ο αριθμός των μορφολογικά φυσιολογικών σπερμοκυττάρων αυξήθηκε από το 7 % στο 8 % (+14,2 %). Οι άνδρες της ομάδας Β δεν είχαν στατιστικά σημαντικές διαφορετικές τιμές στην συγκέντρωση των σπερματοζωαρίων στο ποσοστό των κινητών σπερματοζωαρίων ούτε στο ποσοστό των μορφολογικά φυσιολογικών σπερματοζωαρίων. Ανάμεσα στα μέλη της ομάδας Α δε σημειώθηκαν παρενέργειες, ενώ μέσα στο διάστημα των τριών αυτών μηνών, αναφέρθηκαν 4 εγκυμοσύνες, έναντι καμίας μεταξύ των μελών της ομάδας Β.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το σπέρμα είναι ιδιαίτερα ευαίσθητο στις ελεύθερες ρίζες (τοξικές ουσίες) που παράγονται στο σώμα από το άγχος, το κάπνισμα, τη μολυσμένη ατμόσφαιρα, αλλά και από τις φυσιολογικές διεργασίες των ίδιων των σπερματοζωαρίων. Το άγχος αποτελεί το πιο συχνό αίτιο μειωμένης γονιμότητας στους άνδρες καθώς προκαλεί υπερέκκριση ελεύθερων ριζών που προκαλούν βλάβες στο σπέρμα. Η υπερβολική λήψη καφεΐνης και η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ έχουν παρόμοια αποτελέσματα. Επιπλέον, ο τραυματισμός στους όρχεις, κάποιες παθήσεις και ορισμένα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τη γονιμότητα.

Το PROfertil[®] περιέχει τις παρακάτω δραστικές ουσίες.

Πίνακας 7. Συστατικά του ProfertilFertiland

Δραστική ουσία	Ημερήσια δόση	στα 100g
L-Καρνιτίνη	440 mg	25,9 g
L-Αργινίνη	250 mg	14,7 g
Συνένζυμο	15 mg	0,9 g
Βιταμίνη E	120 mg	7,1 g
Ψευδάργυρος	40 mg	2,4 g
Φολικό οξύ	800 mcg	47,1 mg
Γλουταθειόνη	80 mg	4,7 g
Σελήνιο	60 mcg	3,5 mg

Η Καρνιτίνη, υπάρχει σε υψηλές συγκεντρώσεις στο υγρό των επιδιδυμίδων. Παίζει σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό των σπερματοζωαρίων δρώντας ως ενεργό

υπόστρωμα, παρέχοντας μακριές αλύσους λιπαρών οξέων για παραγωγή ενέργειας από τα μιτοχόνδρια μέσω β-οξειδωσης. Έχει επίσης αντιοξειδωτική δράση. Βοηθάει έτσι στην βελτίωση της κινητικότητας και της ποσότητας του σπέρματος

ΗΑργινίνη είναι πρόδρομος δύο ουσιών που εντοπίζονται στο σπέρμα και ονομάζονται σπερμιδίνη και σπερμίνη, ουσίες απαραίτητες για την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων. Βρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στην κεφαλή των σπερματοζωαρίων. Το αμινοξύ αυτό αποτελεί το 80% του σπερματικού υγρού. Η αργινίνη είναι το πρόδρομο συστατικό που χρησιμοποιείται ως βάση για τον σχηματισμό μονοξειδίου του αζώτου. Μετατρέπεται σε κιτρουλίνη μέσω της συνθετάσης μονοξειδίου του αζώτου απελευθερώνοντας ταυτόχρονο NO. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την διαστολή των αιμοφόρων αγγείων άρα και την καλύτερη αιμάτωση όρχεων και πέους. Συνεπώς βελτιώνει την ποσότητα και κινητικότητα σπέρματος. Τρόφιμα πλούσια σε αργινίνη είναι ο βασιλικός πολτός η σοκολάτα, ρα καρύδια, το κρέας, τα πουλερικά, τα ψάρια και τα γαλακτοκομικά προϊόντα.

Η λιποδιαλυτή βιταμίνη Ε ως συστατικό της ανθρώπινης κυτταρικής μεμβράνης δρα ως ένα ισχυρό αντιοξειδωτικό προστατεύοντας την δομή των κυτταρικών μεμβρανών και το περιεχόμενο των σπερματοζωαρίων. Η συμπλήρωση της βιταμίνης Ε μειώνει την υπεροξειδωση των λιπιδίων, συμμετέχοντας στην διατήρηση της ελαστικότητας των κυτταρικών τοιχωμάτων των σπερματοζωαρίων βελτιώνοντας σημαντικά τη κινητικότητα και αυξάνοντας επίσης την βιωσιμότητα του σπερματοζωαρίου και την ικανότητα να ενωθεί με το ωάριο.

Το Φολικό Οξύ έχει ζωτική σημασία για την ανάπτυξη των κυττάρων. την σύνθεση και επιδιόρθωση του DNA, προστατεύοντας τους άνδρες από την παραγωγή μη φυσιολογικών σπερματοζωαρίων. Επιπλέον, υπάρχουν στοιχεία και μελέτες ότι το φολικό οξύ μπορεί να αντισταθμίσει τις ανεπιθύμητες επιδράσεις του υποθυρεοειδισμού και των θυρεοστατικών ουσιών στον ιστό των όρχεων

Ο Ψευδάργυρος, είναι ένα μέταλλο με αντιοξειδωτικές δράσεις, εμπλέκεται στη μεταγραφή του DNA, στη σύνθεση των πρωτεϊνών, στην ωρίμανση του σπέρματος, και θεωρείται ότι επεκτείνει την λειτουργική διάρκεια ζωής των σπερματοζωαρίων. Ακόμα βοηθά στη διατήρηση της δομής της χρωματίνης των σπερματοζωαρίων ενώ παρουσιάζει και αντιμικροβιακή δράση. Έτσι βελτιώνει την

κινητικότητα και την ποιότητα των σπερματοζωαρίων. Μία επιπλέον ιδιότητα του Ψευδαργύρου είναι να παρεμποδίζει τη δράση του ενζύμου αρωματάση και έτσι σταματά την μετατροπή της τεστοστερόνης σε οιστρογόνα με αποτέλεσμα αύξηση των επιπέδων της στο αίμα. Χαμηλά επίπεδα ψευδαργύρου στο σπερματικό υγρό έχουν συσχετιστεί με μειωμένη δυνατότητα γονιμοποίησης. Οι άνδρες χάνουν περίπου 9% της καθημερινής προσλαμβανόμενης ποσότητας ψευδαργύρου με κάθε εκσπερμάτωση, όποτε η ανάκτηση της συγκέντρωσης στον οργανισμό τους θεωρείται αναγκαία.

Το Σελήνιο είναι ένα ιχνοστοιχείο απαραίτητο για την παραγωγή της γλουταθειόνης υπεροξειδάσης, ενός σημαντικότερου ενζύμου που βρίσκεται σε κάθε κύτταρο του σώματος μας. Είναι ένα ισχυρό αντιοξειδωτικό, που προστατεύει την ακεραιότητα του DNA των σπερματοζωαρίων, μειώνοντας τον αριθμό των σπερματοζωαρίων με γενετικές βλάβες. Συνδέεται ως δομικό στοιχείο στη μεμβράνη των σπερματοζωαρίων με τη μορφή των ενζύμων σεληνοπρωτεΐνης mGPx4 και snGPx4. Επίσης δρα θετικά στην παραγωγή τεστοστερόνης προστατεύοντας τα κύτταρα Leydig από οξειδωτικές στρες παίζοντας ενεργό ρόλο τόσο στην παραγωγή του σπέρματος όσο και στην ερωτική επιθυμία.

Η Γλουταθειόνη, είναι σημαντικό αντιοξειδωτικό και επιπλέον παίζει σημαντικό ρόλο στην σύνθεση πρωτεϊνών και του DNA. Χαμηλά επίπεδα γλουταθειόνης σχετίζονται με μειωμένη φυσιολογική κινητικότητα και μορφολογία των σπερματοζωαρίων. Βοηθάει αισθητά στην βελτίωση της κινητικότητας και της ποσότητας του σπέρματος.

Το Συνένζυμο Q10, παίζει σημαντικό ρόλο στην παραγωγή τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP), στα μιτοχόνδρια του σώματος της ουράς των σπερματοζωαρίων, έτσι ώστε η ενέργεια για την κίνηση τους και για όλες τις υπόλοιπες διεργασίες τους να εξαρτάται επίσης από την διαθεσιμότητα του CoQ10. Επιπλέον εμποδίζει την υπεροξειδωση των λιπιδίων στις μεμβράνες των σπερματοζωαρίων. Συνεπώς βελτιώνει το ποσοστό γονιμότητας και ποσότητας σπέρματος και αυξάνει την κινητικότητα του σπέρματος. Επιπλέον βελτιώνει το ορμονικό προφίλ ορού (FSH και LH).

Το εξεταζόμενο παρασκεύασμα ήταν καλά ανεκτό από όλους τους συμμετέχοντες και καμία ανεπιθύμητη ενέργεια δεν εμφανίστηκε. Όλα τα συστατικά έχουν εξεταστεί διεξοδικά για δεκαετίες και τα τοξικολογικά δεδομένα δείχνουν ότι δεν ασκούν

αρνητικές επιπτώσεις ή κινδύνους για την υγεία, ακόμη και σε υψηλότερες δόσεις από αυτές που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη.

Πίνακας 8. Επιπτώσεις των συστατικών του Profertil στο σπέρμα

	Hormon- regulation	Concentration/ Volume	Energy/ Morphology	Motility	Enzyme- capacitation
L-Carnitin					
L-Arginine					
Vitamin E					
Folic-acid					
Zinc					
Selenium					
Glutathione					
Coenzym					

(http://profertil.eu/wp-content/uploads/2013/11/PROfertil-Zusammensetzung-tabelle_eng-1024x724.jpg)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Το Profertil έχει ευεργετική δράση στην κινητικότητα των σπερματοζωαρίων ολιγοασθενοζωοσπερμικών ανδρών. Η ολική κινητικότητα αυξήθηκε σημαντικά μετά από 3 μήνες θεραπείας με τη δραστική ένωση, από μια μέση αρχική τιμή 21% στο 42% ($p < 0,05$). Αυτό αντιπροσωπεύει αύξηση κατά 100% η οποία ήταν σημαντικά υψηλότερη από τη μείωση κατά 22% που παρατηρήθηκε στην ομάδα ελέγχου. Αυτή δράση μπορεί να σχετίζεται με την βελτίωση της ωρίμανση των σπερματοζωαρίων στην επιδιδυμίδα λόγω την συνεργασίας της αργινίνης που περιέχει το σκεύασμα και των πολλών αντιοξειδωτικών. Επιπλέον τα υψηλά ποσοστά ψευδαργύρου που περιέχει σταθεροποιούν το DNA στα κύτταρα σπέρματος ενώ η καρνιτίνη σταθεροποιεί την μεμβράνη των σπερματοζωαρίων συμβάλλοντας έτσι στην μακρυγενέστερη βιωσιμότητα τους. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην συγκέντρωση και στον αριθμό των μορφολογικά φυσιολογικών σπερματοζωαρίων κάτι που μπορεί να οφείλεται στον σχετικά μικρό αριθμό των συμμετεχόντων της μελέτης. Μέσα στο διάστημα των τριών αυτών μηνών, αναφέρθηκαν 4 εγκυμοσύνες, έναντι καμίας μεταξύ των μελών των υπόλοιπων ομάδων.

Παρά τους περιορισμούς αυτούς η εξεταζόμενη ένωση φαίνεται να αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη θεραπευτική προσέγγιση του υπογόνιμου άνδρα. Περαιτέρω έρευναν ωστόσο θεωρείται δικαιολογημένη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Σάββας Α etal (1989). Επίτομη ανατομική του ανθρώπου και άτλας. Θεσσαλονίκη: Αφοι Κυριακίδη.
2. Schultze C et al (1984). Sertolicells and Leydig cells in man. *Advanc Anat Embryol*. 88:1-104
3. Guyton et al (1992). Ιατρική φυσιολογία. Philadelphia: Λίτσας
4. Guyton et al (2001). Φυσιολογία του ανθρώπου και Μηχανισμοί των νόσων. Αθήνα. Παρισιάνος. 763-774
5. Μιχαήλ Δ. Μελέκος et al (2006). Σύγχρονη Ουρολογία. Αθήνα. Πασχαλίδης 12-22, 603-628
6. Leslie P. Gartner et James L. Hiatt (2001). Εγχειρίδιο Ιστολογίας. Αθήνα. Παρισιάνος. 364-381
7. Moore et al (1997) Έγχρωμη Κλινική Εμβρυολογία. Αθήνα. Πασχαλίδης 165-179
8. Αγγελόπουλου Ρ. Εμβρυολογία. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις "Π.Χ Πασχαλίδης" 1993.
9. Snell R. Ο υποθάλαμος και οι συνδέσεις του. *Κλινική Νευροανατομική*. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας 1995:512.
10. Burns Hammer Linda, Covington N. Sharon, Υπογονιμότητα (συμβουλευτική), τόμος Α', εκδόσεις Παπαζήση, 2002
11. Τριανταφυλίδης Κ. και Κουβάτση Α., (2003), Γενετική Ανθρώπου, 3η Έκδοση, Εκδόσεις Αδελφών Κυριακίδη
12. Αρσένη Α, Εξετάσεις των υγρών του σώματος, Εκδόσεις Ζήτα, Αθήνα, 2000.
13. Μπαρμπαλιάς Γ.Α., (2004), Ουρολογία, 2η Έκδοση, Εκδόσεις Tytorama
14. Agarwal et al., (2003), Role of sperm chromatin abnormalities and DNA damage in male infertility, *Human Reproduction Update*, 9(4):331-345
15. Junqueira J. Carlos, Carneiro Jose, O. Kelley Robert, Βασική Ιστολογία, 6η Έκδοση, Εκδόσεις Πασχαλίδης, 1991
16. Effects of the Reduced Form of Coenzyme Q₁₀ (Ubiquinol) on Semen Parameters in Men with Idiopathic Infertility: a Double-Blind, Placebo

- Controlled, Randomized Study Mohammad Reza Safarinejad, Shiva Safarinejad, Nayyer Shafiei, Saba Safarinejad.JU, Vol. 188, Issue 2, p526–531
17. Drug Therapy for Idiopathic Male Infertility: Rationale Versus Evidence Rajeev Kumar, Gagan Gautam, Narmada P. Gupta.JU, Vol. 176, Issue 4, p1307–1312
18. Ιδιοπαθής ολιγοασθενοσπερμία Πως αναγνωρίζεται και πως αντιμετωπίζεται. Γ.Σ.Παραβυχιάκης. Info urology.
19. Αποστολόπουλος Τ, Οδηγός εργαστηριακών εξετάσεων, Έκδοση «InVitro», 2005
20. Mann T, Lutwak-Mann C: Male reproductive function and semen. Themes and Trends in physiology, biochemistry and investigative andrology. Berlin: Springer; 1981
21. Lenzi A, Lombardo F, Sgro P, Salakone P, Caponecchia L, Dondero F, Gandini L: Use of camitine therapy in selected cases of male factor infertility: A double-blind crossover trial. Fertil. Steril. 2003; 79(2):292-300
22. Π. Λοΐζου, Ι. Γεωργίου, Κ. Ζηκόπουλος, Μ. Κωνσταντέλλη, Δ. Λώλης: Τα επίπεδα της L- καρνιτίνης στο σπερματικό πλάσμα σε φυσιολογικούς, ασθενοσπερμικούς και αζωοσπερμικούς άνδρες. Η εξωγενής δόση L- καρνιτίνης βελτιώνει την ποιότητα του σπέρματος. Ιατρικά Χρονικά, Τόμος ΙΗ΄, Τεύχος 4, Απρίλιος 1995, Σελ. 200-202
23. Menchini-Fabris F, Canale D, Izzo PL, Olivieri L, Bartelloni M: Free L-carnitine in human semen: its variability in different andrologic pathologies. FertilSteril. Aug 1984; 42:2129,263-267
24. Erenpreiss et al., (2006), Sperm chromatin structure and male fertility: biological and clinical aspects, Asian J Androl. 8 (1): 11–29
25. WHO laboratory manual for the examination of human sperm and sperm-cervical mucus interaction. 4th edition, Cambridge university Press, 2010
26. Cooper GT, Noona E, Von Eckardstein S, Auger J, Baker HCG, Behre HM, Haugen TB, Kruger T, Wang C, Mbizvo MT and Vogelsong KM. World Health Organization reference values for human semen characteristics. Hum Reprod Update [epub Dec 2009:1-15]
27. Netter. Atlas of human anatomy, 7th edition, 1994, Ciba-Geigy Corporation, ISBN 0-914168-19-3.
28. Hinderer et al., (1978), Sertoli-cell-only-syndrome. Histology and pathogenesis, Schweiz Med Wochenschr.,108(23):858-66.

29. Sobotta. Atlas of human anatomy, 15th Revised edition, 2013, Urban & Schwarzenberg, ISBN 0-8067-1721-1 (Baltimore)
30. Detrimental Effect of Left Varicocele on the Reproductive Capacity of the Early Haploid Male Gamete, Nikolaos V. Sofikitis, Ikuo Miyagawa, Peter Incze, Santina Andrighetti. Reproductive Physiology and IVF Center, Department of Urology, Tottori University School of Medicine, Yonago, Japan. Presented at the 90th Annual Meeting of the American Urological Association in Las Vegas, Nevada, 1995.
31. Effects of phosphodiesterase 5 inhibitors on sperm parameters and fertilizing capacity. F Dimitriadis, D Giannakis, N Pardalidis, K Zikopoulos, E Paraskevaïdis, N Giotitsas, V Kalaboki, P Tsounapi, D Baltogiannis, I Georgiou, M Saito, T Watanabe, I Miyagawa and N Sofikitis. Laboratory of Molecular Urology and Genetics of Human Reproduction, Department of Urology Ioannina University School of Medicine, Ioannina 45110, Greece. Department of Urology Tottori University School of Medicine, Yonago 683, Japan
32. P-01-065 Effects of avanafil on semen quality and sperm cytoskeleton in oligoasthenospermic infertile men: a randomized controlled trial. N. Sofikitis, F. Dimitriadis, S. Skouros, S. Stavrou, G. Seminis, I. Giannakis, P. Tsounapi, P. Lantin, N. Chaliasos, A. Takenaka
33. McNeal J. The zonal anatomy of the prostate. Prostate 1981; 2:35-49
34. McNeal J. Normal and pathologic anatomy of the prostate. Urology 1981; 17:11-16
35. Hermo L, Clermont Y. How are germ cells produced and what factors control their production? *The Handbook of Andrology*: The American Society of Andrology 1995:13-5.
36. Sabiston. Textbook of Surgery-The biological basis of modern surgical practice, 17th edition, 2004, Elsevier-Saunders, ISBN 0-8089-2295-5.
37. Rey R., Picrd JY. Embryology and Endocrinology of genital development. Bailliere's Clin Endocrinol Metabol 1998; 12: 17-33.
38. Adamopoulos DA, Nicopoulou S. Androgens and spermatogenesis: pathophysiology and therapeutic considerations. In: MartinezGarcia F, Regadera J (eds) Male Reproduction, Churchill Communications Europe Espana Madrid 1998: 135-45.

39. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *Br Med J* 1992; 305:609-613.
40. Joffe M. Infertility and environmental pollutants. *Br Med Bulletin* 2003; 68:47-70.
41. Sharpe RM. Environment lifestyle and male infertility. *Baillieres Clin Endocrin Metabol* 2000; 14:489-503.
42. Hull KL, Harvey S. Growth hormone: roles in male reproduction. *Endocrine*. 2000; 13:243-250.
43. Jarow JP. Endocrine causes of male infertility. *Urol Clin North Am*. 2003; 30:83-90.
44. Meeker JD, Godfrey-Bailey L, Hauser R. Relationships between serum hormone levels and semen quality among men from an infertility clinic. *J Androl*. 2007; 28:397-406.
45. Plant TM, Marshall GR. The functional significance of FSH in spermatogenesis and the control of its secretion in male primates. *Endocr Rev*. 2001; 22:764-786
46. Dohle GR, Smit M, Weber RF. Androgens and male fertility. *World J Urol*. 2003; 21:341-345
47. Abalovich M, Levalle O, Hermes R, Scaglia H, Aranda C, Zylbersztejn C, Oneto A, Aquilano D, Gutierrez S. Hypothalamic-pituitary-testicular axis and seminal parameters in hyperthyroid males. *Thyroid*. 1999; 9:857-863.
48. Hauser R, Meeker JD, Duty S, Silva MJ, Calafat AM. Altered semen quality in relation to urinary concentrations of phthalate monoester and oxidative metabolites. *Epidemiology* 2006; 17: 682-91.
49. Taylor, P.J. & Collins, J.A. Overview of the prevalence of unexplained infertility and the investigations necessary to make the diagnosis. In: Taylor, P.J., Collins, J.A., eds. *Unexplained Infertility*. Oxford: Oxford University Press, 1992; chapter 2
50. . Hauser R. The environment and male fertility: recent research on emerging chemicals and semen quality. *Semin Reprod Med* 2006; 24: 156-67.
51. Zorn B, Vidmar G, Meden-Vrtovec II: Seminal reactive oxygen species as predictors of fertilization, embryo quality and pregnancy rates after

- conventional in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Int J Androl.* 2003; 26(5):279-285
52. Su D, Novoselov VS, Sun QA et al: Mammalian selenoprotein thioredoxin-glutathione reductase: Roles in disulfide bond formation and sperm maturation. *The Journal of Biological Chemistry* Jul 2005; 280(28):26491-26498
53. Aitken RJ, Buckingham D, Carreras A, Irvine DS: Superoxide dismutase in human sperm suspension: relationship with cellular composition, oxidative stress and sperm function. *Free Radic Med*, 1996; 21:495-504.
54. Siciliano L, Tarantino P, Longobardi F, Rago V, De Stefane C, Carpino A: Impaired seminal antioxidant capacity in human semen with hyperviscosity or oligoasthenospermia. *Journal of Andrology* Sep/Oct 2001; 22(5):798-803.
55. Ovesen P, et al. Growth hormone treatment of subfertile males. *Fertil Steril.* 1996;66:292.
56. Martini Ana Carolina , Molina Rosa Ines, Estofan Daniel, Senestrari Daniel, Marta Fiol de Cuneo, Ruben Daniel Ruiz. (2004). Effects of alcohol and cigarette consumption on human seminal quality. *J of Fertility and Sterility.* 82: 374 –377
57. Dunson D, Colombo B, Baird D. (2002). Changes with age in the level and duration of fertility in the menstrual cycle. *Hum Reprod.* 17:1399-1403
58. Ματαλλιωτάκης Ι. , Πανίδης Δ. , Κουμαντάκης Ε. (2001). Ενδοκρινολογία Αναπαραγωγής , Διάγνωση και Θεραπεία της Υπογονιμότητας. Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης
59. Δικτυακοί τόποι:
www.pubmed.com
www.journalofurology.com
www.huanet.gr
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>
<http://panacea.med.uoa.gr/>