



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

**Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΤΗΣ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ
ΚΙΡΣΟΚΗΛΗΣ ΣΤΗ ΣΠΕΡΜΑΤΟΓΕΝΕΣΗ ΣΕ ΚΡΥΠΤΟΖΩΟΣΠΕΡΜΙΚΟΥΣ Η
ΑΖΩΟΣΠΕΡΜΙΚΟΥΣ ΑΝΔΡΕΣ ΜΕ ΑΡΙΣΤΕΡΗ ΚΙΡΣΟΚΗΛΗ**

ΓΙΑΝΝΑΚΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2018



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΤΗΣ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ
ΚΙΡΣΟΚΗΛΗΣ ΣΤΗ ΣΠΕΡΜΑΤΟΓΕΝΕΣΗ ΣΕ ΚΡΥΠΤΟΖΩΟΣΠΕΡΜΙΚΟΥΣ Η
ΑΖΩΟΣΠΕΡΜΙΚΟΥΣ ΑΝΔΡΕΣ ΜΕ ΑΡΙΣΤΕΡΗ ΚΙΡΣΟΚΗΛΗ

ΓΙΑΝΝΑΚΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2018

«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 του κ. Γιαννάκη Ιωάννη: 30-5-2013

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

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Σοφικίτης Νικόλαος, Καθηγητής Ουρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Μέλη

Γεωργίου Ιωάννης, Καθηγητής Ιατρικής Γενετικής και Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής της Μαιευτικής –Γυναικολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

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

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 5-9-2013

«Η επίδραση της χειρουργικής αποκατάστασης της αριστερής κισσοκήλης στη σπερματογένεση σε κρυπτοζωοσπερμικούς ή αζωοσπερμικούς άνδρες με αριστερή κισσοκήλη»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 855/15-5-2018

Γεωργίου Ιωάννης	Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Γενετικής και Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής της Μαιευτικής-Γυναικολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
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
Σοφικίτης Νικόλαος	Καθηγητής Ουρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Εξαρχάκος Γεώργιος	Αναπληρωτής Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Μπαλτογιάννης Δημήτριος	Αναπληρωτής Καθηγητής Ουρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις **5-6-2018**

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Μηνάς Πασχόπουλος

Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας



Η Γραμματέας του Τμήματος

ΜΑΡΙΑ ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ

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

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές της ευρωπαϊκής ουρολογικής εταιρίας, ως υπογονιμότητα ορίζεται η αδυναμία γονιμοποίησης ενός ωαρίου, μετά από διάστημα 12 μηνών ελεύθερων σεξουαλικών επαφών.

Η περαιτέρω διερεύνηση των αιτίων υπογονιμότητας ανέδειξε στο 1/3 των περιστατικών υπογονιμότητας τον άνδρα ως υπαίτιο, στο 1/3 τη γυναίκα, ενώ το υπόλοιπο παρέμεινε αγνώστου αιτιολογίας.

Όλες οι μέχρι τώρα έρευνες υποστήριξαν το ρόλο της κίρσοκήλης στην ποιότητα των σπερματοζωαρίων. Μελετήσαμε την επίδραση στη σπερματογένεση της χειρουργικής αποκατάστασης της αριστερής κίρσοκήλης σε κρυπτοζωοσπερμικούς ή αζωοσπερμικούς ασθενείς μη αποφρακτικής αιτιολογίας. Πρόκειται για μια αναδρομική μη τυχαιοποιημένη μελέτη, κατά την οποία οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε 2 ομάδες.

Στην ομάδα Α περιελήφθησαν οι ασθενείς μετά από χειρουργική αποκατάσταση κίρσοκήλης, ενώ στην ομάδα Β οι ασθενείς επέλεξαν μια συντηρητική θεραπεία της κίρσοκήλης. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν μια βελτίωση της ποιότητας των σπερματοζωαρίων καθώς και αύξηση των επιπέδων τεστοστερόνης στους ασθενείς της ομάδας Α. Παρόλα αυτά, εξαιτίας μιας πιθανής υποτροπής της διαταραχής της σπερματογένεσης, η κρυοσυντήρηση των σπερματοζωαρίων ενδείκνυται σε ασθενοζωοσπερμικούς ή αζωοσπερμικούς ασθενείς μη αποφρακτικής αιτιολογίας.

ABSTRACT

According to the guidelines of the European Association of Urology and the World Health Organisation (WHO) as infertility defined the “the inability of a sexually active, non-contracepting couple to achieve spontaneous pregnancy in one year”. In 1/3 of the cases woman-infertility-associated factor is found, in 1/3 of cases male-infertility-associated factor is found and in 30% organical causes couldn't be found (idiopathic male infertility). The existence of varicocele is instrumental in the male infertility. We conducted a prospective non-randomised study including 45 patients classified in 2 groups. In group A counted in patients, who underwent surgical repair of varicocele due to a minimal invasive subinguinal micro surgery. The patients who preferred a conservative treatment were included in group B. The follow up our study was determined 6 months postoperatively. Our study showed an improvement of spermatogenesis and of testicular function with increase of testosterone in the patients after surgical treatment. However, because of the high rates of recidive of azoospermia, spermine cryoconservation or testicular sperm extraction (TESE) should be recommended.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ	1
ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ.....	2
ΑΝΑΤΟΜΙΚΑ – ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ – ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΩΝ ΑΝΔΡΙΚΩΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΩΝ ΓΕΝΝΗΤΙΚΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ	10
ΟΡΧΕΙΣ	10
ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΟΙ ΑΔΕΝΕΣ	16
ΣΠΕΡΜΑΤΟΔΟΧΕΣ ΚΥΣΤΕΙΣ	16
ΠΡΟΣΤΑΤΗΣ	19
ΒΟΛΒΟΟΥΡΗΘΡΑΙΟΙ ΑΔΕΝΕΣ – ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΟΡΟΙ	25
ΕΠΙΔΙΔΥΜΙΔΑ	26
ΠΕΟΣ	30
ΣΠΕΡΜΑΤΟΓΕΝΕΣΗ - ΣΤΑΔΙΑ.....	34
ΑΝΔΡΙΚΗ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ.....	42
ΔΙΕΡΕΥΝΥΣΗ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ ΣΤΟΝ ΑΝΔΡΑ	49
ΣΠΕΡΜΟΔΙΑΓΡΑΜΜΑ.....	52
ΚΙΡΣΟΚΗΛΗ	58
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	61
ΣΤΟΧΟΣ - ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	61
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	64
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	68
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	75
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	76

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Για την εργασία μας αυτή λάβαμε υπόψη τα στατιστικά αποτελέσματα της Ελληνικής Εταιρίας Αναπαραγωγικής Ιατρικής καθώς και της ευρωπαϊκής και αμερικανικής Ουρολογικής Εταιρίας. Το πρόβλημα της υπογονιμότητας περιγράφηκε περίπου στο 1/5 των ζευγαριών στη χώρα μας και σε πάνω από 70 εκατομμύρια ζευγάρια παγκοσμίως, πράγμα που το καθιστά ένα σημαντικό πρόβλημα της εποχής μας για την επίλυση του οποίου δαπανούνται υπέρογκα χρηματικά ποσά στα πλαίσια των αναπαραγωγικών μεθόδων. Για το λόγο αυτό, αποφασίσαμε να μελετήσουμε ένα από τα συχνότερα αίτια υπογονιμότητας στον άνδρα, που συνιστά η χειρουργική διόρθωση της κισσοκήλης μιας και ο ρόλος του άνδρα στην υπογονιμότητα ανέρχεται περίπου στο 60% (40% των περιπτώσεων έχοντας αποκλειστική ευθύνη & 20% μαζί με την σύντροφό του).

Ως εκ τούτου και για να γίνει κατανοητή η φύση της εργασίας μας κρίθηκε απαραίτητη μια επανάληψη στα ανατομικά, ιστολογικά και φυσιολογικά χαρακτηριστικά του ανδρικού γενετικού συστήματος.

ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Ο ΦΥΛΕΤΙΚΟΣ ΚΑΘΟΡΙΣΜΟΣ

Κατά τα αρχικά στάδια γονιμοποίησης του ωαρίου παρατηρείται ένας παρόμοιος τρόπος ανάπτυξης και στα δύο φύλα. Προχωρώντας η εμβρυϊκή ανάπτυξη διαφοροποιείται στα δύο φύλα, με αποτέλεσμα τη δημιουργία του αρσενικού και θηλυκού φαινοτύπου. Η όλη διαδικασία της φυλετικής διαφοροποίησης περιγράφηκε εκτενώς από τον Αλφρεντ Γιόστ το 1940 πάνω σε πειράματα που πραγματοποίησε σε κουνέλια. Κατά τον Γιόστ, η διαφοροποίηση του ανθρώπινου φύλου συντελείται σε πολλά επίπεδα. Στο στάδιο της γονιμοποίησης προσδιορίζεται το φύλο, βάση του οποίου θα αναπτυχθούν μετέπειτα οι εμβρυϊκές γονάδες. Συνεπώς οι όρχεις αναπτύσσονται στους άρρενες με φαινότυπο XY, αντιστοίχως οι ωοθήκες στα θήλυ με φαινότυπο XX. Η διαφοροποίηση του ανδρικού φυλετικού καρυοτύπου καθορίζεται από μονήρη παράγοντα (ορχεοκαθοριστικός παράγοντας, *testis determining factor*, DTF), που εδράζει στο Y χρωμόσωμα. Η ύπαρξη ή όχι του παράγοντα αυτού στη περιοχή φυλετικού καθορισμού στο Y χρωμόσωμα (*sex determining region of Y chromosome*, SRY) πυροδοτεί έναν καταρράκτη γονιδίων του Y και άλλων αυτοσωματικών χρωμοσωμάτων, που οδηγούν στη τελική δημιουργία και ανάπτυξη των τελικών γεννητικών οργάνων. Σε περίπτωση απουσίας ή μη έκφρασης του παράγοντα ευνοείται η ανάπτυξη του θηλυκού φύλου. Τα μετέπειτα στάδια του φυλετικού καθορισμού ρυθμίζονται από ορμονική δράση και ενεργοποίηση άλλων παραγόντων, κωδικοποιημένων κυρίως σε αυτοσωματικά χρωμοσώματα.

ΟΙ ΓΟΝΑΔΕΣ

Παρά τον φυλετικό καθορισμό στο στάδιο της γονιμοποίησης, οι τελικές γονάδες σε άρρενες και θήλεα αποκτούν την τελική τους οντότητα μετά την 7^η εβδομάδα εμβρυακής ανάπτυξης. Την εμφάνιση των γεννητικών ή γοναδικών κρημνών ακολουθεί η μεσεγχυματική πύκνωση δια του βλαστικού επιθηλίου αμφίπλευρα του ραχιαίου μεσεντερίου στο μεσόνεφρο. Τόσο η γονάδα, όσο και ο μεσόνεφρος προέρχονται από το μεσόδερμα. Κατά την γοναδική ανάπτυξη παρατηρείται η προβολή της στο σπλαχνικό κοίλωμα και η σταδιακή αποχώρησή της από το μεσόνεφρο, με το οποίο όμως συνάπτεται στην πύλη του μεσόρχειου και του μεσοωοθήκιου για τον όρχι και την ωοθήκη

αντίστοιχα. Τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα εμφανίζονται στο έμβρυο στο πρώιμο αναπτυξιακό στάδιο μεταξύ των ενδοδερμικών κυττάρων του τοιχώματος του λεκιθικού ασκού πλησίον της αλλαντοΐδος. Από εκεί μεταναστεύουν, μέσω του ραχιαίου μεσεντερίου του οπισθίου εντέρου, προς τις αρχέγονες γονάδες κατά την 5^η βδομάδα κύησης και έπειτα καταλήγουν στους γεννητικούς κρημούς την 6^η βδομάδα εμβρυϊκής ανάπτυξης. Σε περίπτωση κατά την οποία παρατηρείται μια διαταραχή ή παρεμπόδιση της πορείας των αρχέγονων κυττάρων, όπως περιγράφηκε άνωθεν, δεν ακολουθεί η ανάπτυξη των γονάδων. Ως εκ τούτου γίνεται αντιληπτή η σπουδαιότητα των αρχέγονων γεννητικών κυττάρων στην επαγωγική εξέλιξη των τελικών εξωτερικών γεννητικών οργάνων των δύο φύλων.

Η ανάπτυξη των γονάδων χωρίζονται σε τρία διακριτά στάδια μεταξύ τους:

A) Κατά το προγοναδικό στάδιο παρατηρείται μια διαφοροποίηση των αρχέγονων βλαστικών γεννητικών κυττάρων στις βλαστοκύστες. Κατά την περίοδο αυτή το έμβρυο δεν υπόκειται σε γοναδική διαφοροποίηση, η ανάπτυξη όμως θηλυκών ή αρσενικών εξωτερικών οργάνων έχει ήδη οριστεί κατά τη γονιμοποίηση.

B) Το στάδιο αυτό, γνωστό και ως αδιαφοροποίητο στάδιο, διαρκεί 7 με 10 μέρες και έχει ως αφετηρία του την ανάπτυξη των γεννητικών ακρολοφιών. Κατά το στάδιο αυτό επιτελείται ένας πολλαπλασιασμός του βλαστικού επιθηλίου των γεννητικών κρημών, κατά τη διάρκεια της άφιξης των αρχέγονων γεννητικών κυττάρων σε αυτούς. Ακολουθεί η είσοδος των επιθηλιακών κυττάρων στο υποκείμενο μεσέγγυμα και η δημιουργία των αρχέγονων γεννητικών δοκίδων. Οι τελευταίες συνδέονται και στα δύο φύλα με το βλαστικό επιθήλιο και καθιστούν αδύνατο τον διαχωρισμό μεταξύ άρρενος ή θήλεος γονάδος, γεγονός που οδηγεί στο χαρακτηρισμό τους ως αδιαφοροποίητες γονάδες. Η αδιαφοροποίητη γοναδική καταβολή προκύπτει μέσω υπερπλασίας και πάχυνσης της γεννητικής ακρολοφίας καθώς και του κοιλωματικού επιθηλίου, προβάλλοντας εν συνεχεία από την μεσοκοιλιακή επιφάνεια της μεσεντερικής πτυχής προς τη ρίζα του ραχιαίου μεσεντερίου. Το κοιλωματικό επιθήλιο εφάπτεται στον ιστό του βλαστήματος, δίχως την παρεμβολή βασικής μεμβράνης. Ταυτοχρόνως τα αρχέγονα βλαστικά γεννητικά κύτταρα ξεκινούν την αμοιβαδοειδούς τύπου μετακίνησή τους από το λεκιθικό ασκό προς αδιαφοροποίητες γοναδικές καταβολές. Η κίνηση αυτή

έχει 3 χαρακτηριστικά: την διέλευση της βασικής μεμβράνης του εντερικού επιθηλίου, τη μετανάστευση, τον εποικισμό των γεννητικών ακρολοφιών.

Αφού εγκατασταθούν στην αδιαφοροποίητη γοναδική καταβολή ακολουθεί πολλαπλασιασμός των βλαστικών γεννητικών κυττάρων και των κυττάρων του μεσόνεφρου καθώς και του κοιλωματικού επιθηλίου, που οδηγούν στο σχηματισμό ενός ζεύγους γεννητικών ταινιών. Ως εκ τούτου μεταξύ 5^{ης} και 6^{ης} εβδομάδος κύησης η αδιαφοροποίητη γοναδική καταβολή συνίσταται από βλαστικά γεννητικά κύτταρα και αδιαφοροποίητα κύτταρα γοναδικής προέλευσης άναρχου σχήματος.

Γ) Φυλετική διαφοροποίηση των γονάδων/ Ορχική διαφοροποίηση

Υπό την επήρεια του γονιδίου του ορχεοκαθοριστικού παράγοντα (TDF) στην περιοχή του φυλετικού καθορισμού του χρωμοσώματος Y (SRY), που αναφέρθηκε ανωτέρω, παρατηρείται η συνέχιση των αρχέγονων γεννητικών δοκίδων, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό των ορχικών δοκίδων. Οι δοκίδες αυτές διασπώνται σε ένα πλέγμα κυτταρικών χορδών, οι οποίες θα διαφοροποιηθούν στη συνέχεια στα σωληνάρια του αρχικού δικτύου. Εδώ παρατηρείται και η πρώτη ειδοποιός διαφορά μεταξύ αρσενικής και θηλυκής καταβολής, δηλαδή η δημιουργία σπερματικών χορδών, που μετατρέπουν το γοναδικό βλάστημα σε όρχι. Στην πορεία οι ορχικές δοκίδες σταματούν να εφάπτονται του βλαστικού επιθηλίου, μέσω πυκνού ινώδους συνδετικού ιστού, ο οποίος στη συνέχεια αντιστοιχεί στον ινώδη χιτώνα του όρχεος.

Κατά τον 4^ο μήνα της κύησης οι ορχικές δοκίδες έχουν πεταλοειδή μορφή και αποτελούνται από αρχέγονα γεννητικά κύτταρα και κύτταρα του Sertoli, προερχόμενα από το βλαστικό επιθήλιο του όρχεως.

Τα κύτταρα του Leydig προερχόμενα από το μεσέγχυμα του γεννητικού κρημνού ανευρίσκονται μεταξύ των αρχικών δοκίδων και ξεκινούν να αναπτύσσονται μετά την διαφοροποίηση αυτών.

Κατά την 8^η εβδομάδα της κύησης ξεκινούν τα κύτταρα του Leydig να παράγουν τεστοστερόνη, επομένως ο όρχις καθίσταται πλέον ικανός να διαμορφώσει τον σχηματισμό των έξω γεννητικών οργάνων. Οι ορχικές δοκίδες, αυτές καθ' εαυτές, παραμένουν στην μορφή που αναφέραμε μέχρι την ήβη, οπότε και αυλοποιούνται δημιουργώντας έτσι τα σπερματικά σωληνάρια. Αυτά με τη σειρά τους θα ενωθούν με τα σωληνάρια του ορχικού δικτύου και εν τέλει, μέσω αυτών, με τα απαγωγικά σωληνάρια. Τα τελευταία αντιστοιχούν στα απεκκριτικά σωληνάρια του μεσόνεφρου, καθιστώντας

δυνατή τη σύνδεση του ορχικού δικτύου με τον πόρο του Wolff (μεσонеφρικός πόρος), γνωστός στον άρρενα ως σπερματικός πόρος.

Ο ορμονικός έλεγχος στην διαφοροποίηση και ανάπτυξη του άρρενος φύλου

Μέσα από τις έρευνές του, το 1947, ο Άλφρεντ Γιόστ ανέδειξε τη λειτουργία και το ρόλο των ορμονών κατά τη διαφοροποίηση και ανάπτυξη του αρσενικού φύλου. Σύμφωνα με τα πειράματά του, η πρωτεύουσα φυλετική διαφοροποίηση είναι βασισμένη στην ανάπτυξη του θηλυκού φαινότυπου, ο οποίος, ως εκ τούτου, πρέπει να διαφοροποιηθεί για την ανάπτυξη του αρσενικού φύλου. Όλα τα έμβρυα έχουν πριν την έναρξη της φυλετικής διαφοροποίησης χαρακτηριστικά θηλυκού τύπου (ύπαρξη πόρων του Muller, απουσία πόρων του Wolff και εξωτερικά γεννητικά όργανα θήλεος). Συμπεραίνουμε επομένως την αναγκαιότητα του εμβρυϊκού όρχεος για την ανάπτυξη του αρσενικού φαινότυπου μέσω εκφύλισης των πόρων του Muller. Μέσα από την χορήγηση τεστοστερόνης σε θηλυκά έμβρυα, ο Jost παρατήρησε την ανάπτυξη φυσιολογικών αρσενικών γεννητικών οργάνων πέραν των φυσιολογικών γεννητικών οργάνων στα έμβρυα αυτά. Αντιθέτως κατά την εμφύτευση ορχικού ιστού παραωοθηκικά δεν υπήρξε ανάπτυξη των πόρων του Muller. Συμπερασματικά οι εμβρυϊκοί όρχεις προάγουν τη δημιουργία του αρσενικού φαινότυπου μέσω έκκρισης των ανδρογόνων και της αντι-μυλλερείου ορμόνης, που συμβάλλει στην εκφύλιση των πόρων του Muller.

ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΙ ΠΟΡΟΙ

Η αδιαφοροποίητη φάση

Και οι δύο γεννητικοί φαινότυποι παρουσιάζουν κατά την αδιαφοροποίητη φάση τα ίδια ζεύγη γεννητικών πόρων, αποτελούμενοι από τους μεσонеφρικούς πόρους (πόροι του Wolff) και τους παραμεσонеφρικούς πόρους (πόροι του Muller). Μετά την 6^η εβδομάδα κύησης εμφανίζεται τόσο στα αρσενικά, όσο και στα θήλεα έμβρυα ένα νέο ζεύγος πόρων, οι μυλλέρειοι πόροι. Αυτοί δημιουργούνται με κεφαλοουριαία εγκόλπωση της ταινίας από το 3^ο θωρακικό τμήμα μέχρι το οπίσθιο τμήμα του

ουρογεννητικού κόλπου. Οι μυλλέρειοι πόροι καλύπτονται από τους παρακείμενους μεσонеφρικούς πόρους, ενώ τα ουραία άκρα τους, αναπτυσσόμενα στη συνέχεια, διασταυρώνονται με τους μεσонеφρικούς πόρους. Μετά τη διασταύρωση συνδέονται με την πυελική ουρήθρα την ίδια ώρα που τα άνω άκρα των παραμεσонеφρικών πόρων σχηματίζουν έκαστο μια χοάνη προς την σπλαχνική κοιλότητα, πριν την ένωσή τους με την πυελική ουρήθρα.

ΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΟΔΟΣ ΑΡΡΕΝΟΣ ΕΜΒΡΥΟΥ

Πρωτεύοντα ρόλο προς την διαφοροποίηση και δημιουργία του αρσενικού φαινότυπου παίζει η εκφύλιση των μυλλέρειων πόρων, που ακολουθείται από την ανάπτυξη και λειτουργία των πόρων του Wolff. Έτσι κατά τη διαφοροποίηση του αρσενικού φαινότυπου υπερτερούν οι πόροι του Wolff ενώ οι πόροι του Muller τίθενται σε αδράνεια. Κατά την ανάπτυξη του θηλυκού φαινότυπου επιτυγχάνεται η αντίθετη διαδικασία.

ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΩΝ ΠΟΡΩΝ ΤΟΥ WOLFF

Κατά την 1^η φάση η παραγωγή των ανδρογόνων παρακωλύει τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο των πόρων του Wolff. Λόγω της εύρεσης 5 α-αναγωγάσης προσδιορίζεται η τεστοστερόνη ως το δραστικότερο ενδοκυτταρικό ανδρογόνο. Η διαφοροποίηση των πόρων του Wolff, που ακολουθεί τη φάση σταθεροποίησής τους, χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη της επιδιδυμίδας από τα ανώτερα τμήματα των πόρων, από την ανάπτυξη των σπερματικών πόρων από το κεντρικό τους τμήμα και τέλος από την ανάπτυξη των σπερματοδόχων κύστεων καθώς και των σπερματικών πόρων από το τελικό τους τμήμα. Από το ουραίο άκρο του πόρου, το οποίο προβάλλει στον ουρογεννητικό κόλπο και αναπτύσσεται κατά τον 1^ο μήνα της κύησης, αναπτύσσονται τα αρχέγονα επιθηλιακά κύτταρα του προστάτη αδένος.

Μετά τη γέννηση η τελική μορφοποίηση των σπερματοδόχων κύστεων οφείλεται, όπως θα αποδειχθεί παρακάτω, στην δράση της διυδροτεστοστερόνης (DHT):

A) Μεταβολισμός της τεστοστερόνης σε διυδροτεστοστερόνη ανιχνευόμενη σε δείγματα καλλιεργείων από σπερματοδόχους κύστεις νεογνών.

B) Ανταγωνιστική δράση της οξεϊκής κυπροτερόνης (Cyproterone acetate, CA) στη σύνδεση της διυδροτεστοστερόνης με τον ανδρογονικό υποδοχέα.

Γ) Η παρεμπόδιση της διαφοροποίησης των πόρων του Wolff μετά από χορήγηση οξεϊκής κυπροτερόνης κατά την εγκυμοσύνη.

Δ) Η ταυτόχρονη ύπαρξη διυδροτεστοστερόνης και οξεϊκής κυπροτερόνης παρεμποδίζει την ανάπτυξη και τελική μορφοποίηση των σπερματοδόχων κύστεων, γεγονός που δε συμβαίνει με την μονήρη ύπαρξη διυδροτεστοστερόνης, εκεί όπου και οι παραπάνω διαδικασίες συντελούνται φυσιολογικά.

Ε) Η χορήγηση αναστολέα της 5 α-αναγωγάσης (390 MSD), μαζί με την τεστοστερόνη, αποδεικνύεται ότι προκαλεί παρεμπόδιση της ανάπτυξης των σπερματοδόχων κύστεων, κάτι που δεν παρατηρείται, αν αντί για τεστοστερόνη χορηγηθεί διυδροτεστοστερόνη.

Από τα ανωτέρω εξηγείται η θεμελιώδης δράση της διυδροτεστοστερόνης, μετά τη γέννηση του άρρενος, ενώ αντιθέτως η τεστοστερόνη λειτουργεί στην εμβρυϊκή και στα αρχικά στάδια της ζωής του άρρενος, ως προορμόνη.

Στη συνέχεια πραγματοποιείται η ανάπτυξη των σπερματοδόχων κύστεων και η αύξηση των εξωτερικών γεννητικών οργάνων, μέσω σύνθεσης του DNA. Κατά την τελική φάση της τελικής μορφοποίησης λαμβάνει χώρα η εκκριτική λειτουργία, κατά την οποία παράγονται πρωτεΐνες, απαραίτητες για την έκφραση του ανδρογονικού υποδοχέα σε όργανα στόχους των ανδρογόνων. Στα όργανα αυτά, (σπερματοδόχοι κύστεις, ακροποσθιαίοι αδένες, πόροι του Wolff, επιδιδυμίδα, προστάτης, μαζικός αδένας, σπερματικός πόρος, βολβοουρηθραίοι αδένες), ο ανδρογονικός υποδοχέας ανιχνεύεται στο επιθήλιο, μερικές μέρες μετά τη γέννηση και αποτελεί θεμελιώδη παράγοντα διαφοροποίησης των ανδρογονοευαίσθητων κυττάρων.

ΣΠΕΡΜΑΤΟΔΟΧΕΣ ΚΥΣΤΕΙΣ

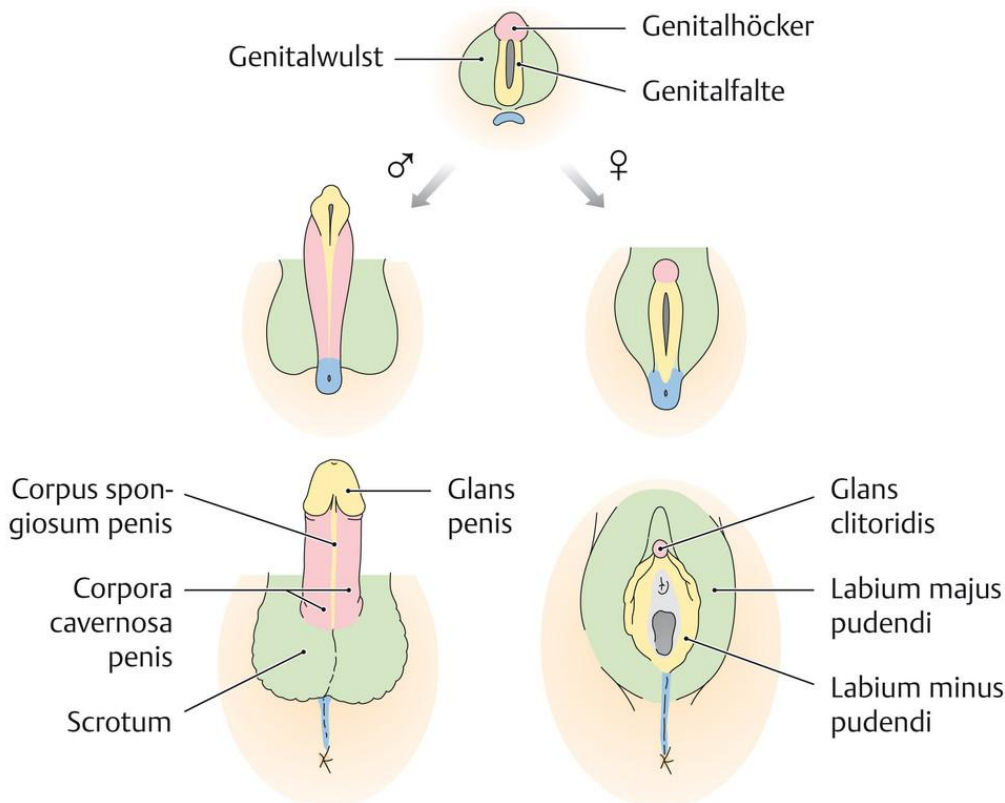
Η πρόδρομη μορφή των σπερματοδόχων κύστεων ανιχνεύεται ως εκκολπώματα, στα κατώτατα τμήματα των μεσονεφρικών πόρων, την ένατη εβδομάδα κύησης. Από την δωδέκατη εβδομάδα παρατηρείται ανάπτυξη των εκκολπωμάτων σε κεφαλαία κατεύθυνση, ενώ κατά τον έβδομο μήνα κύησης εμφανίζεται η γνωστή σακοειδής μορφή των κύστεων, την ώρα που η τυπική πτύχωση του βλεννογόνου εμφανίζεται την πρώιμη περίοδο μετά τη γέννα. Κατά τη βρεφική ηλικία λαμβάνουν χώρα ιστολογικές αλλοιώσεις, που οδηγούν στην επικάλυψη του επιθηλίου των κύστεων με όμοιο του σπερματικού πόρου κατά τον τέταρτο μήνα ζωής, που από τον έκτο μήνα και έπειτα παρουσιάζεται μονόστιβο κυλινδρικό με ορισμένου βαθμού εκκριτική λειτουργία.

ΒΟΛΒΟΟΥΡΗΘΡΑΙΟΙ ΑΔΕΝΕΣ ΤΟΥ COWPER ΚΑΙ ΟΥΡΗΘΡΑΙΟΙ ΑΔΕΝΕΣ ΤΟΥ LITTRE

Το ζεύγος των βολβοουρηθραίων αδένων του Cowper προέρχεται από την πυελική μοίρα του ουρογεννητικού κόλπου, μετά από ένωση του φαλλικού τμήματος μεταξύ της μεμβρανώδους και σηραγγώδους μοίρας της ουρήθρας. Κατά τον τέταρτον εμβρυϊκό μήνα παρατηρείται η δημιουργία ενός κυψελιδικού αδένος, προερχόμενου από την επιθηλιακή χορδή, που αντιστοιχεί στην καταβολή του καταφορητικού πόρου των αδένων. Το σωληναριακής μορφής εκκριτικό τμήμα ακολουθείται από την εξέλιξη των βλεννοπαραγωγικών κυττάρων, ενώ ο διάμεσος ιστός ξεχωρίζει διακριτά από το υποκείμενο μεσέγχυμα (*in situ*). Αντιστοίχως, οι αδένες του Littré (ουρηθραίοι αδένες) δημιουργούνται κατά τον πέμπτο μήνα από εκβλάστηση του σηραγγώδους τμήματος της ουρήθρας, ταυτόχρονα με την ανάπτυξη των ακροποσθιαίων αδένων από τμήματα του εξωδέρματος.

Όσον αφορά τη λειτουργία του μεσεγχύματος πρέπει να τονιστεί, ότι παρά την απουσία ανδρογονικών υποδοχέων στο επιθήλιό του κατά την εμβρυϊκή περίοδο, ανιχνεύεται ένα ευρύ φάσμα ανδρογονοευαίσθητων διαδικασιών, σημαντικότερες εκ των οποίων είναι η διακοπή της διαδικασίας του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου των αδένων του Wolff, η δημιουργία και ανάπτυξη των σπερματοδόχων κύστεων καθώς και του προστάτη αδένος και των αδένων του Cowper και τέλος η διαφοροποίηση του

μαζικού αδένα. Μέσω πειραμάτων με φυσιολογικό μεσέγχυμα και εκκριτικά επιθήλια αποδεικνύεται η ανδρογονική δράση του μεσεγχύματος προ της εμφάνισης των ανδρογονικών υποδοχέων. Με την εμφάνιση των ανδρογόνων καθορίζεται η διαδικασία δημιουργίας και ανάπτυξης των σπερματοδόχων κύστεων, ενώ η ανδρογονική δράση, μετά την ήβη, προκαλεί, μέσω αλληλεπίδρασης με το μεσέγχυμα της σπερματοδόχου κύστεως, διαφοροποίηση του επιθηλιακού ιστού, των πόρων του Wolff, της επιδιδυμίδας, του σπερματικού πόρου, του ώριμου ουρητήρα. Συνεπώς, όπως απεικονίζεται στο επόμενο γράφημα, η ανάπτυξη των εξωτερικών γεννητικών οργάνων είναι εξαρτώμενη και άμεσα συνδεδεμένη των επαγωγικών σημάτων, μεταξύ μεσεγχύματος και επιθηλίου.



Εικόνα 1. Ανάπτυξη των εξωτερικών γεννητικών οργάνων κατά την εμβρυική ζωή στον αρσενικό και θηλυκό φαινότυπο (<https://eref.thieme.de/cockpits/clAna0001/0/coAna00046/4-7493>)

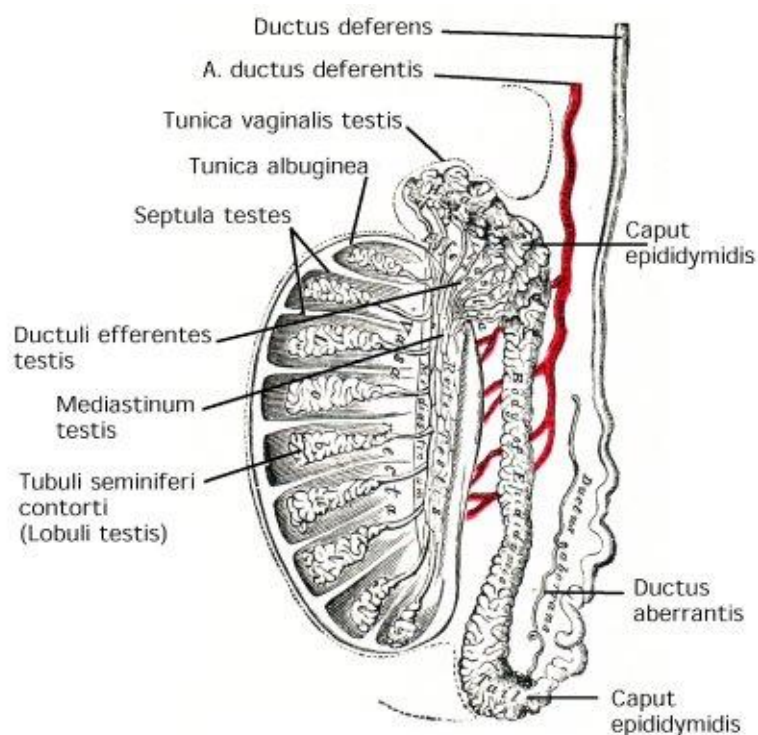
ΑΝΑΤΟΜΙΑ – ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ – ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΩΝ ΑΝΔΡΙΚΩΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΩΝ ΓΕΝΝΗΤΙΚΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ

Τα ανδρικά γεννητικά όργανα διαχωρίζονται ανατομικά σε εξωτερικά και εσωτερικά. Τα εξωτερικά αποτελούνται από τους όρχεις, τις επιδιδυμίδες, τους επικουρικούς αδένες και το πέος. Αντιστοίχως ο προστάτης, ο σπερματικός πόρος και οι σπερματοδόχοι κύστες αντιπροσωπεύουν τα εσωτερικά γεννητικά όργανα.

ΟΡΧΕΙΣ

Α) Ανατομία και ιστολογία όρχεως

Με μήκος μέχρι 5 εκατοστά και βάρος μέχρι 15g οι δύο όρχεις εναποτίθενται στο όσχεο με τον δεξιό όρχι να βρίσκεται ελαφρώς ψηλότερα του αριστερού. Το πρόσθιο χείλος των όρχεων είναι ελεύθερο, αντιστοίχως στο οπίσθιο τοίχωμα βρίσκεται το σώμα και η ουρά της επιδιδυμίδας. Στον άνω πόλο του όρχεος εδράζεται η κεφαλή της επιδιδυμίδας ανωπλευρικά της υδατίδας του Morgagni. Αντιστοίχως ο κάτω πόλος του όρχεος, μέσω του οσχέϊκού συνδέσμου, εφάπτεται σταθερά στον πυθμένα του όσχεου. Ο όρχις περιβάλλεται από τον ινώδη χιτώνα, ο οποίος στο οπίσθιο τοίχωμα σχηματίζει το σώμα του Highmore, από όπου εκφύονται ινώδη διαφράγματα, τα οποία διαχωρίζουν τον όρχι σε περίπου 300 ορχικά λόβια. Σε κάθε λόβιο ανευρίσκονται τα σπερματικά σωληνάκια (1 μέχρι 4 στον αριθμό) με μήκος έως 60 cm. Αυτά ταξινομούνται σε δύο τμήματα: στα εσπειραμένα, όπου λαμβάνει μέρος η παραγωγή των σπερματοζωαρίων και στα ευθέα σπερματικά σωληνάκια, τα οποία αναλαμβάνουν την αποχέτευση τους προς την επιδιδυμίδα. Τα σπερματικά σωληνάκια συγκλείουν ελικοειδώς από τον ινώδη χιτώνα προς το μεσαύλιο, όπου δημιουργούν ένα κοινό σωληνάριο. Τα κοινά σωληνάκια σχηματίζουν, με τη σειρά τους στο μεσαύλιο, το δίκτυο του Haller.



Εικόνα 2. Ανατομία του όρχεος, της επιδιδυμίδας και της οσχικής μοίρας του σπερματικού πόρου.
<https://www.urologielehrbuch.de/hodenanatomie.html>

Τα εσπειραμμένα σωληνάρια απαρτίζονται από τον βασικό υμένα, ο οποίος επενδύεται από τα κύτταρα του Sertoli και τα γεννητικά κύτταρα, μέσω των οποίων δημιουργούνται μέσα από έναν καταρράκτη αντιδράσεων (σπερματογόνια → σπερματοκύτταρα → προσπερματίδες → σπερματίδες) και διαιρέσεων, οι σπερματίδες στην τελική τους μορφή. Παράλληλα στον συνδετικό ιστό μεταξύ των σπερματικών σωληναρίων ανευρίσκονται, πέραν των αγγειακών και νευρικών δομών, τα κύτταρα του Leydig, τα οποία είναι υπεύθυνα για την παραγωγή της τεστοστερόνης στους άρρενες.

Ως αποτέλεσμα της κοινής καθόδου των νεφρών και των όρχεων, κατά την εμβρυϊκή περίοδο, παρατηρείται μια άμεση σύνδεση της αγγείωσης αυτών. Η αιμάτωση του όρχεως συντελείται από την έσω σπερματική αρτηρία, η οποία, μετά την έκφυση της από την κοιλιακή αορτή, ακριβώς κάτω από την έκφυση των νεφρικών αρτηριών και μέσω του σπερματικού πόρου, φτάνει στον όρχι, όπου γίνεται και η αναστόμωση της με κλάδους της αρτηρίας του πόρου και της έσω λαγονίου.

Η φλεβική παροχέτευση του όρχεως αποτελείται από το φλεβικό πλέγμα, το οποίο, στο ύψος του έσω βουβωνικού στομίου, δημιουργεί τις σπερματικές φλέβες, που με τη σειρά τους εκβάλλουν η μεν αριστερή απευθείας στην

αριστερή νεφρική φλέβα, η δε δεξιά απολήγει απευθείας στη κάτω κοίλη φλέβα, ακριβώς κάτωθεν της δεξιάς νεφρικής φλέβας. Οποιαδήποτε διάταση του φλεβικού ορχικού δικτύου ορίζεται ως κίρσοκήλη και χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

ΧΙΤΩΝΕΣ ΟΡΧΕΩΝ

Εξαιτίας της κοιλιακής καθόδου των όρχεων οι διάφορες προσεκβολές των στιβάδων του πρόσθιου κοιλιακού τοιχώματος έχουν ως αποτέλεσμα την δημιουργία των χιτώνων του όρχεως, οι οποίοι από έξω προς τα μέσα είναι οι ακόλουθοι:

A) Το όσχεο, που αποτελεί το εξωτερικό δερματικό φραγμό του όρχεος με το περιβάλλον

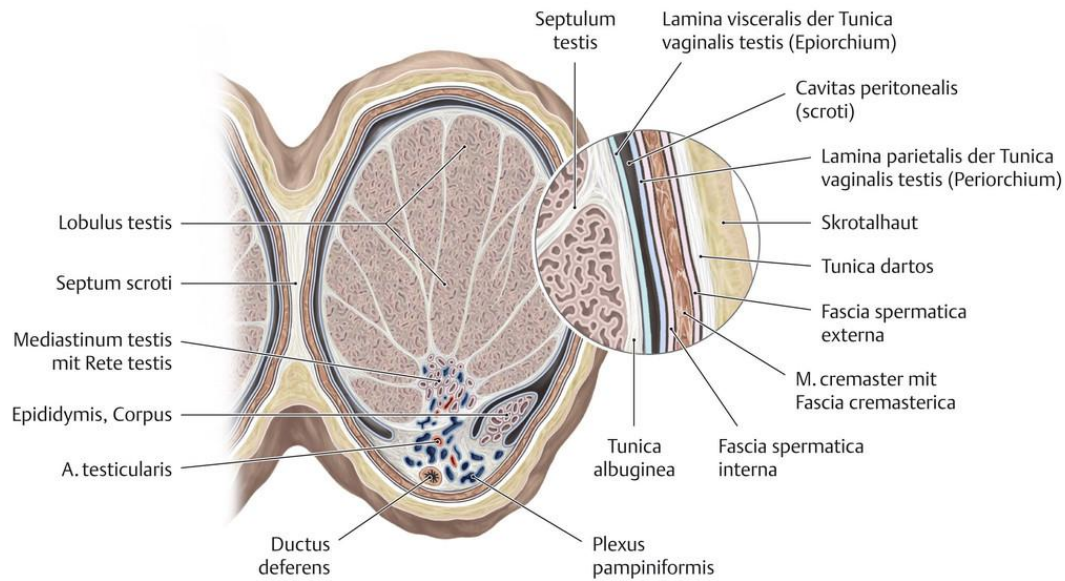
B) Ο δαρτός, αποτελείται από μυϊκές ίνες και ανευρίσκεται ακριβώς κάτωθεν του οσχέου, με το οποίο εφάπτεται στενά, προσδίδοντας του τη ρυτίδωση, λόγω του τόνου των μυϊκών ινών.

Γ) Η περιτονία του κρεμαστήρα μυός, αποτελεί συνέχεια της κοιλιακής περιτονίας ενωμένη με την απονεύρωση του έξω λοξού κοιλιακού μυ

Δ) Ο κρεμαστήρας μυς, αποτελεί συνέχεια του έσω λοξού και του ορθού κοιλιακού μυός

Ε) Ο κοινός ελυτροειδής χιτώνας, αποτελεί ουσιαστικά την κατάδυση της εγκάρσιας περιτονίας μέσα στο έσω στόμιο του βουβωνικού πόρου, περιβάλλοντας τον όρχι μαζί με την επιδιδυμίδα.

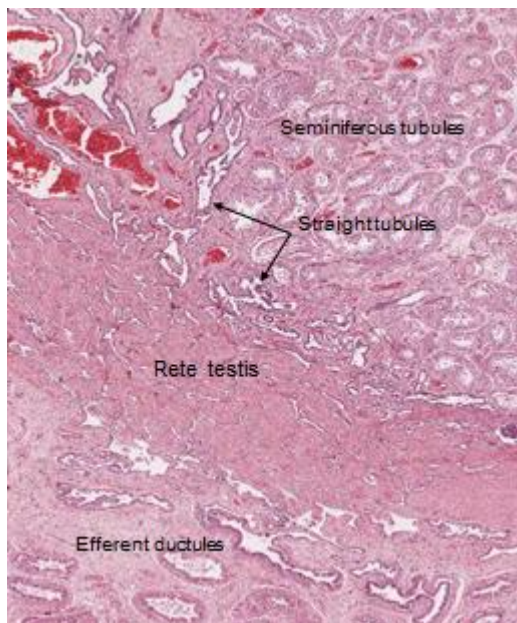
ΣΤ) Ο ιδίως ελυτροειδής χιτώνας, αποτελείται από 2 πέταλα (το περισπλάχνιο, το οποίο περιβάλλει τον όρχι και την επιδιδυμίδα και το περίτονο, που εφάπτεται του κοινού ελυτροειδούς χιτώνα) και σχηματίζεται από την κάθοδο του όρχι και έχει ως αποτέλεσμα την έκπτυση της ελυτροειδούς απόφυσης. Η ανάκαμψη των δύο πετάλων στην οπίσθια επιφάνεια του όρχεος σχηματίζει το μεσόρχιο. Ανάμεσα στα δύο πέταλα ανευρίσκεται ορώδες υγρό, αύξηση της ποσότητας του οποίου οδηγεί στη δημιουργία υδροκήλης.



Εικόνα 3. Οι χιτώνες του όρχεως (<https://eref.thieme.de/cockpits/clAna0001/0/coAna00046/4-7425>)

ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ ΟΡΧΕΟΣ

Η κάψα του όρχεως αποτελείται από συνδετικό ιστό ινομυϊκής προελεύσεως ενώ στην εσωτερική του στιβάδα ανευρίσκεται αγγειοβριθής στιβάδα. Τα σπερματικά σωληνάρια αποτελούνται από το χόριο και το σπερματικό επιθήλιο, τα οποία χωρίζονται από τη βασική μεμβράνη.



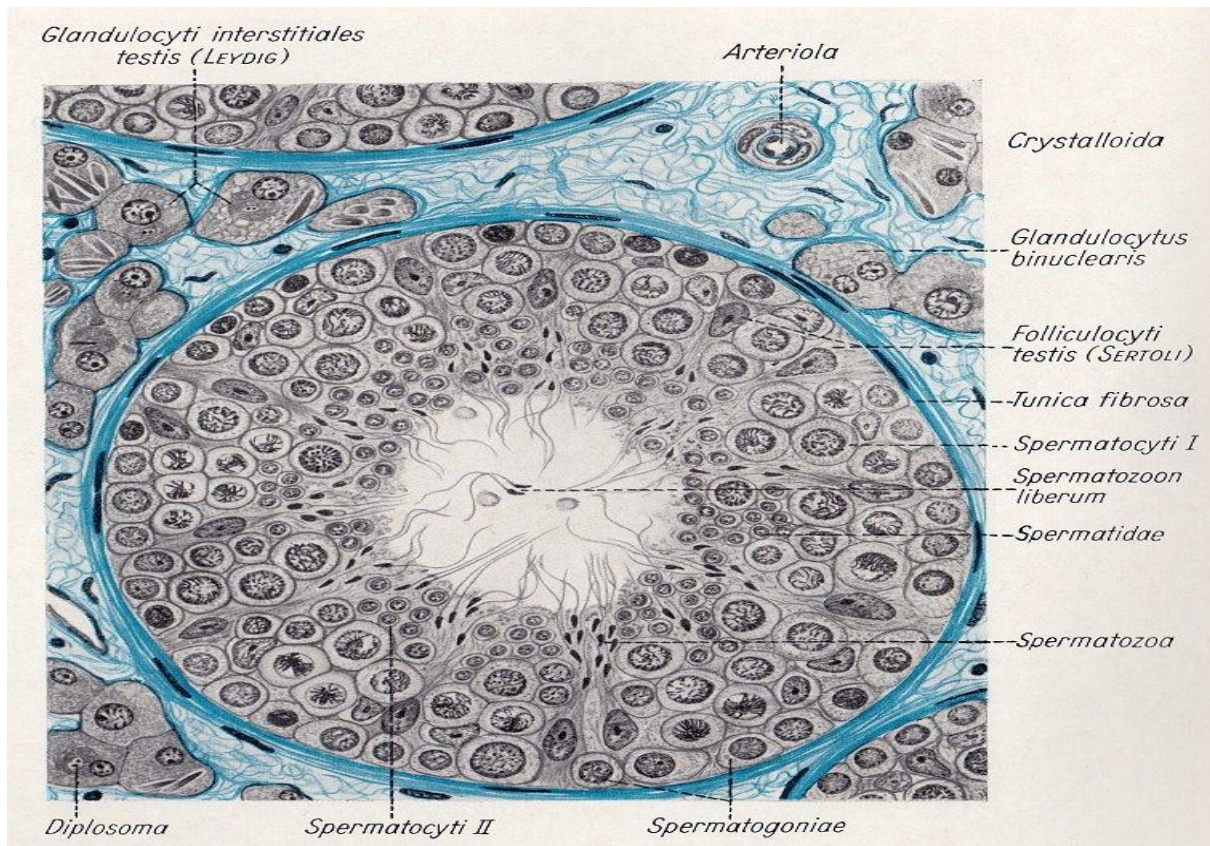
Εικόνα 4. Ιστολογική δομή του όρχεως (<https://www.memorangapp.com/flashcards/43719/1.4+Testis+Histology+and+Physiology>)

Τα κύτταρα Sertoli που επενδύουν το σπερματικό επιθήλιο είναι κύτταρα κυλινδρικού σχήματος, προερχόμενα εμβρυολογικά από το βλαστικό επιθήλιο, διατασσόμενα στη βασική μεμβράνη των σπερματοζωαρίων και με την κορυφή τους στον αυλό του σπερματικού σωληναρίου. Στο κυτταρόπλασμά τους ανευρίσκονται ανάμεσα σε ειδικές προσεκβολές τα σπερματογόνια. Τα κύτταρα Sertoli βοηθούν, αφενός τη θρεπτική υποστήριξη των κυττάρων στα σπερματικά σωληνάκια, αφετέρου βοηθούν στη φαγοκυττάρωση. Επιπλέον, παίζουν σημαντικό ρόλο στον ορμονικό έλεγχο, μέσω παραγωγής σημαντικών ορμονών, όπως της πρωτεΐνης-μεταφορέα της τεστοστερόνης (ABP), της αντιμυλλέριου ορμόνης, της ινχιμπίνης που προκαλεί αναστολή της FSH στον υποφυσιακό-υποθαλαμικό άξονα, μικρών ποσοτήτων οιστόνης και οιστραδιόλης. Επιπρόσθετα, χάριν στις ισχυρές ενδοκυτταρικές τους γέφυρες λαμβάνουν μέρος στον αίματο-ορχικό φραγμό, παρεμποδίζοντας με τον τρόπο αυτόν κύτταρα του λεμφικού συστήματος και αντισώματα, να προσχωρήσουν και ταυτοχρόνως σπερματοζωάρια να εξέλθουν των σπερματικών σωληναρίων. Οι φραγμοί αυτοί χωρίζουν τον αυλό των σπερματικών σωληναρίων σε ένα εξωτερικό βασικό και σε ένα παρααυλικό χώρο. Στο βασικό χώρο ανευρίσκονται μεικτά ελαφροχρωματικά και βαθυχρωματικά σπερματογόνια τύπου A, σπερματογόνια τύπου B καθώς και η βασική στιβάδα των κυττάρων Sertoli. Αντιθέτως, στον παρααυλικό χώρο συναντώνται η κορυφή των Sertoli κυττάρων καθώς και πρωτογενή / δευτερογενή σπερματοκύτταρα, σπερματίδες και σπερματοζωάρια.

Το χόριο του όρχεως απαρτίζεται από κολλαγόνο, συνδετικό ιστό μαζί με ινοβλάστες και μυϊκά κύτταρα.

Στη στρωματική στιβάδα του όρχεως ανευρίσκεται συνδετικός ιστός, που βρίθκει αγγείων και περικλείει τα σπερματικά σωληνάκια. Στο συνδετικό αυτό στρώμα βρίσκονται τα κύτταρα του Leydig. Τα κύτταρα του Leydig παίζουν πρωταρχικό ρόλο στην ενδοκρινολογία του όρχεως. Δημιουργούνται το τέλος του δεύτερου μήνα της κύησης και βρίσκονται, είτε μονήρη, είτε οργανωμένα σε ομάδες στον διάμεσο συνδετικό ιστό των σπερματικών σωληναρίων. Ανευρίσκονται σε μικρό αριθμό και καταλαμβάνουν περίπου το 5% - 10% του συνολικού όγκου του όρχεως. Ως προς την μορφή τους, αυτή είναι πολυεδρική, με ευμεγέθη πυρήνα σφαιρικού σχήματος, χαρακτηριζόμενου από διάσπαρτη χρωματίνη και, έως το πολύ δύο, περιφερειακά πυρήνια. Το κυτταρόπλασμα τους αποτελείται κατά κόρον από λιποσταγόνια και χοληστερόλη. Η ωχρινότροπος ορμόνη (LH) διεγείρει τα

κύτταρα του Leydig, τα οποία παράγουν τεστοστερόνη, ανδροστενδιόνη καθώς και δευδροεπιανδρο-στερόνη και μικρό όγκο οιστρογόνων.

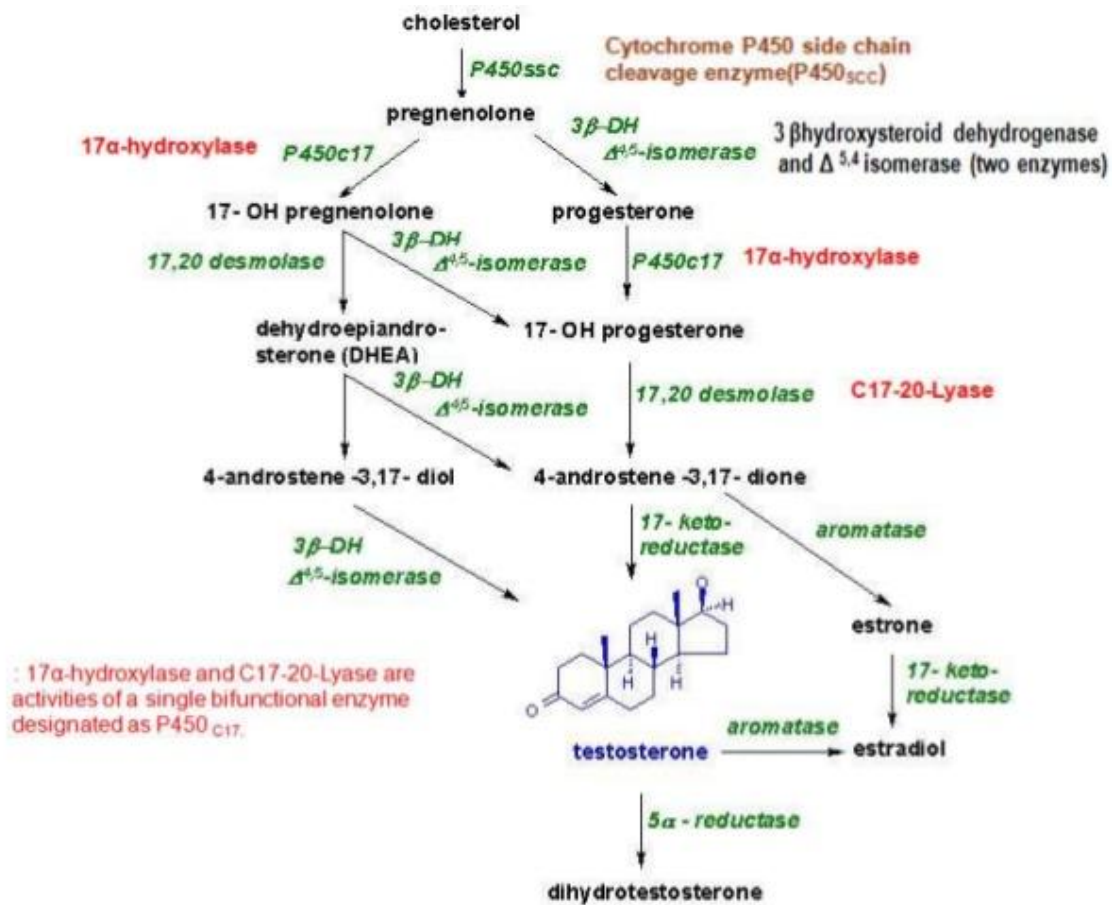


Εικόνα 5. Ιστολογική δομή σπερματικών σωληναρίων και των κυττάρων Sertoli και Leydig (<http://www.mikroskopie-forum.de/index.php?topic=15756.0>)

Καταρράκτης παραγωγής των ανδρογόνων

Τα ανδρογόνα έχουν σαν βάση της σύνθεσης τους την πρεγνενολόνη, βασικό παράγωγο της χοληστερόλης, μέσω των οδών Δ4 και Δ5. Οι όρχεις όλων των θηλαστικών έχουν την ικανότητα να παράγουν τεστοστερόνη, μέσω του οξικού οξέος. Στον ενήλικο άνδρα καταλυτικό ρόλο παίζει η Δ5 οδός. Κατά την εμβρυϊκή περίοδο στον όρχι ανευρίσκεται πρεγνενολόνη και η δευδροεπιανδροστερόνη, αλλά όχι προγεστερόνη που προκύπτει από την Δ4

οδό. Έτσι προκύπτει ότι και στην εμβρυική ζωή η Δ5 οδός είναι μείζονος σημασίας.



Εικόνα 6. Καταρράκτης βιοσύνθεσης ανδρογόνων.

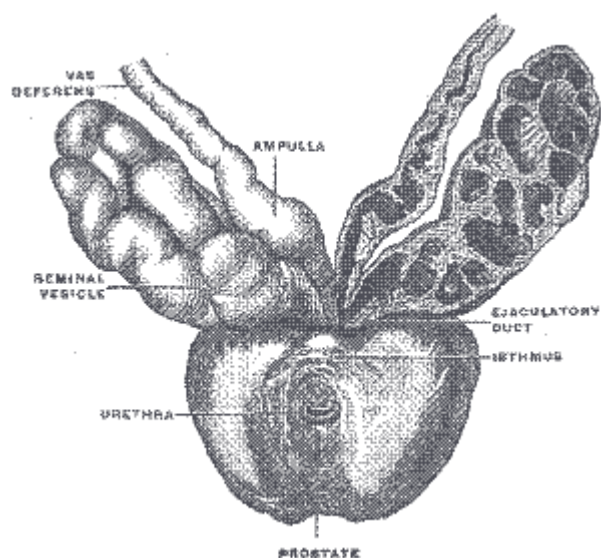
(<https://www.slideshare.net/MadhukarVedantham/synthesis-and-metabolism-of-androgen-in-male-reproductive-system>)

ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΟΙ ΑΔΕΝΕΣ

Είναι υπεύθυνοι για την παραγωγή του υγρού μέρους της εκσπερμάτωσης και περιλαμβάνουν τις δύο σπερματοδόχους κύστες και τον προστάτη. Εκτός από τα άνωθεν, στους επικουρικούς αδένες περιλαμβάνονται επίσης οι βολβοουρηθραίοι αδένες, οι οποίοι παίζουν ρόλο στη λίπανση της ουρήθρας, πριν την εκσπερμάτωση, μέσω της ιξώδους έκκρισης τους.

Α) ΣΠΕΡΜΑΤΟΔΟΧΕΣ ΚΥΣΤΕΙΣ

Απαντώνται ανατομικά πλευροκρανικά του προστάτη αδένα, μεταξύ ουροδόχου κύστεως και ορθού. Έχουν αχλαδοειδή ανεστραμμένη μορφή, με την πλατιά τους βάση να ανευρίσκεται εμπρός με φορά προς τα πίσω και την κορυφή βρισκόμενη κάτω και έσω. Ανατομικά διακρίνεται η πρόσθια και η οπίσθια επιφάνεια, το έσω και έξω χείλος. Η πρόσθια επιφάνεια εφάπτεται της ουροδόχου κύστεως και του προστάτου έμπροσθεν, καθώς και του ορθού οπισθίως, οπότε και γίνεται ψηλαφητή κατά την δακτυλική εξέταση. Το έσω χείλος ακουμπάει στην σπερματοδόχο λήκυθο, ενώ το έξω χείλος συναντά τον προστάτη. Αντιστοίχως, το έσω άκρο δημιουργεί τον εκσπερματιστικό πόρο στη βασική επιφάνεια του προστάτου αδένα, ενώ το έξω άκρο εφάπτεται του ουρητήρα στην πορεία του προς την ουροδόχο κύστη.



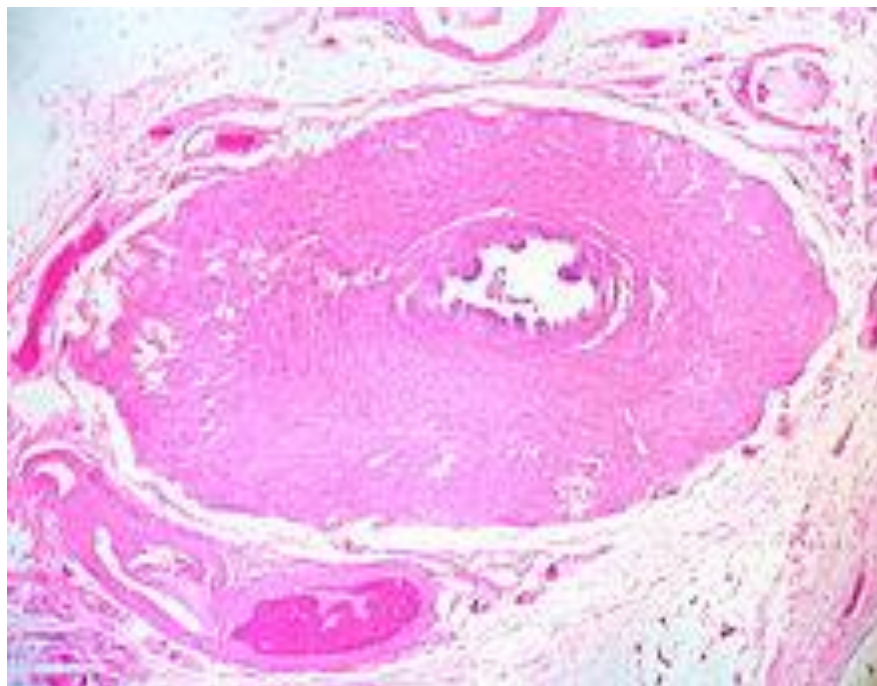
Εικόνα 7. Ανατομία σπερματοδόχων κυστέων και ανατομικές τους σχέσεις

<https://www.extremnews.com/nachrichten/gesundheit/c7c412f3cd993f4/307f12f3cddf84e/info>

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΔΟΜΗ

Η βλεννογόνος στιβάδα των σπερματοδόχων κύστεων αποτελείται από ψευδο-πολύστιβο επιθήλιο με κυλινδρικά κύτταρα, που εφάπτονται στο υποκείμενο χόριο ινο-ελαστικής σύστασης. Η λεία μυϊκή στιβάδα αποτελείται από 2 διακριτά τμήματα: την εσωτερική κυκλοτερή και την εξωτερική επιμήκη στιβάδα. Στα πλαίσια της ολοκλήρωσης της ερωτικής επαφής, οι σπερματοδόχες κύστεις, μετά από σύσπαση του μυϊκού χιτώνα, διοχετεύουν το σπερματικό υγρό μέσω της ληκύθου στην ουρήθρα. Αν και οι σπερματοδόχες κύστεις δεν αποθηκεύουν σπερματοζωάρια, ωστόσο σε ορισμένες περιπτώσεις ανευρίσκονται στον αυλό τους σπερματοζωάρια, κατά

πάσαν πιθανότητα, ως αποτέλεσμα ανιούσας παλίνδρομης κίνησής τους από τη λήκυθο.



Εικόνα 8. Ιστολογική δομή των σπερματοδόχων κύστεων
(https://de.wikibooks.org/wiki/Histologie:_M%C3%A4nnliche_Geschlechtsorgane)

ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΣΠΕΡΜΑΤΟΔΟΧΩΝ ΚΥΣΤΕΩΝ

Το σπέρμα, αποτελούμενο από ένα προστατικό και ένα αλκαλικό κολλώδες έκκριμα, παραγόμενο από τις σπερματοδόχους κύστες, διαθέτει υψηλές ποσότητες φρουκτόζης, χαρίζοντας ενέργεια και δυνατότητα μεταβολισμού στα σπερματοζωάρια. Επίσης στο σπερματικό υγρό ανιχνεύονται ποικίλα στοιχεία όπως : MHS-5, αναστολέας πρωτεΐνης C, semenogelin-1, κάλιο, διττανθρακικά, μαγνήσιο, προσταγλανδίνες, PRL, αντιγόνα IgG-Fc receptor III, trophoblast lymphocyte cross-reactive antigen (TLX), λακτοφερρίνη, δεσμευτικές ουσίες ψευδαργύρου, γλυκοδελίνη S, ασκορβικό οξύ.

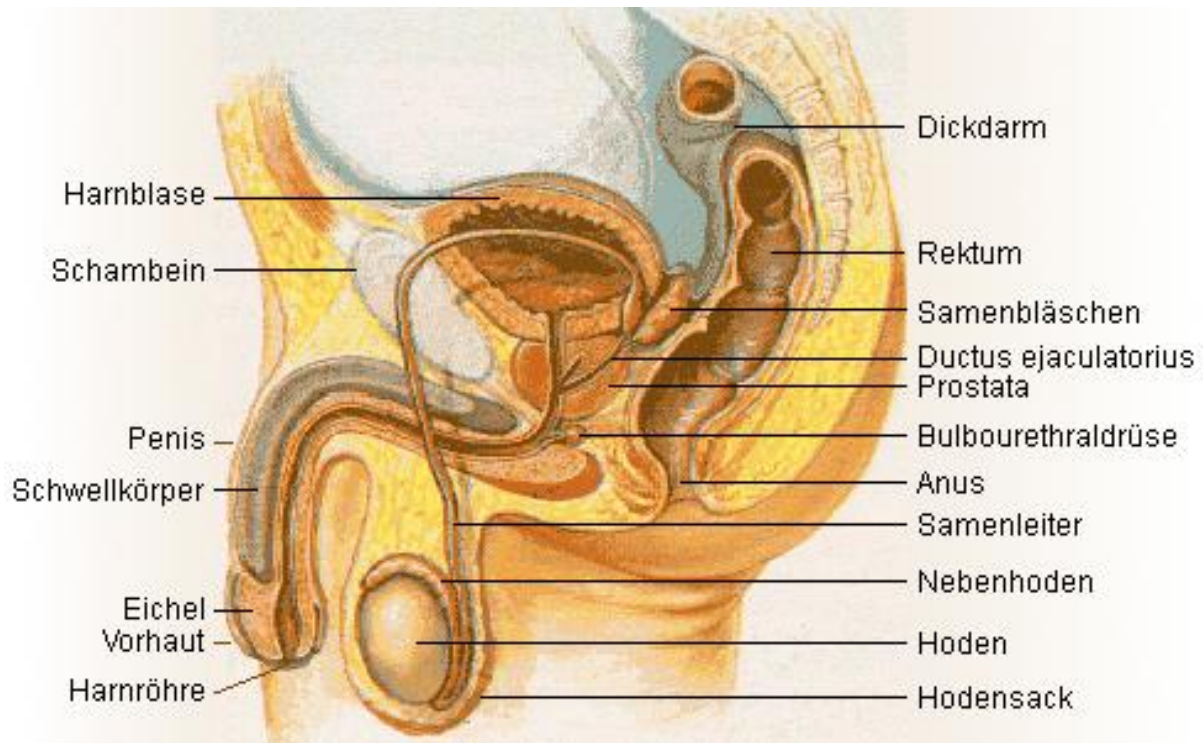
Η συμβολή του σπερματικού υγρού των σπερματοδόχων κύστεων είναι σημαντική, καθώς κάθε επιμέρους στοιχείο, που το αποτελεί , συμβάλλει σε θεμελιώδεις λειτουργίες, όπως αποσυμπυκνώνει την χρωματίνη των σπερματοζωαρίων, θωρακίζει τα σπερματοζωάρια κατά την είσοδο στο γυναικείο σώμα και βοηθά στην κινητικότητά τους , παρέχει αντιοξειδωτική θωράκιση, ελέγχει το ιξώδες του σπέρματος και συμβάλλει στην πήξη του.

ΑΙΜΑΤΩΣΗ

Οι σπερματοδόχες κύστεις αιματώνονται όπως και ο προστάτης.

Β)ΠΡΟΣΤΑΤΗΣ

Πρόκειται για μικρό (περίπου 20 gr), μικτό αδένωμα (70% αδένας , 30% ινομυώδη επιφάνεια), που εντοπίζεται στη μικρή πύελο και ανατομικά ανευρίσκεται η πρόσθια επιφάνειά του οπισθοθηβικά, η βάση του εφάπτεται του ουρογεννητικού διαφράγματος, ενώ η οπίσθια επιφάνειά του συνάπτεται με το ορθό, από όπου και γίνεται ψηλαφητός, κατά τη δακτυλική εξέταση. Ο προστάτης αδένας εφάπτεται με τη βάση του στην ουροδόχο κύστη και εμφανίζει μια κορυφαία επιφάνεια και δύο πλάγιες επιφάνειες, καθώς και μια πρόσθια και οπίσθια. Η ουρήθρα, με το προστατικό της τμήμα, διατρέχει τον προστάτη κατά μήκος, από το σπερματικό λοφίδιο μέχρι τον αυχένα της κύστεως. Στην οπίσθια μοίρα της βάσης του προστάτη καταλήγουν οι σπερματοδόχες κύστεις. Ο προστάτης στηρίζεται σταθερά με τους ηβοπροστατικούς συνδέσμους (στηρικτικοί σύνδεσμοι με την ηβική σύμφυση), το ουρογεννητικό διάφραγμα και τον ανελκτήρα μυ του πρωκτού (πλάγια και κάτω). Η κορυφαία επιφάνεια του προστάτη περιβάλλεται από τον έξω σφιγκτήρα της ουρήθρας.



Εικόνα 9. Ανατομία και ανατομικές σχέσεις του προστάτη αδένος
(<http://deacademic.com/dic.nsf/dewiki/1135108>)

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΔΟΜΗ

Ο προστάτης περικλείεται από ένα τρίπτυχο, κολλαγόνου, κυκλοτερών μυϊκών ινών και ελαστικής, που συνθέτουν την κάψα, η οποία στις πλευρικές επιφάνειες συνέχεια με την εν τω βάθει περιτονία της πυέλου. Οι επιθηλιακοί αδένες (βλεννογόνοι, υποβλεννογόνοι και οι έξω) περιβάλλονται από λείες μυϊκές ίνες, ελαστικό και συνδετικό ιστό, που αποτελούν το προστατικό παρέγχυμα. Το προστατικό επιθήλιο χαρακτηρίζεται ως μονόστιβο κυβικό έως κυλινδρικό, με διατεταγμένα νευροενδοκρινικά κύτταρα. Κάτω από την βασική μεμβράνη ανευρίσκονται πολυδύναμα κύτταρα (stem) του προστατικού αδενώματος. Πολλές φορές και κυρίως σε ηλικιωμένους άνδρες, στους αυλούς των αδένων εντοπίζονται πεταλοειδή, συχνά αποτιτανωμένα, προστατικά συγκρίματα.



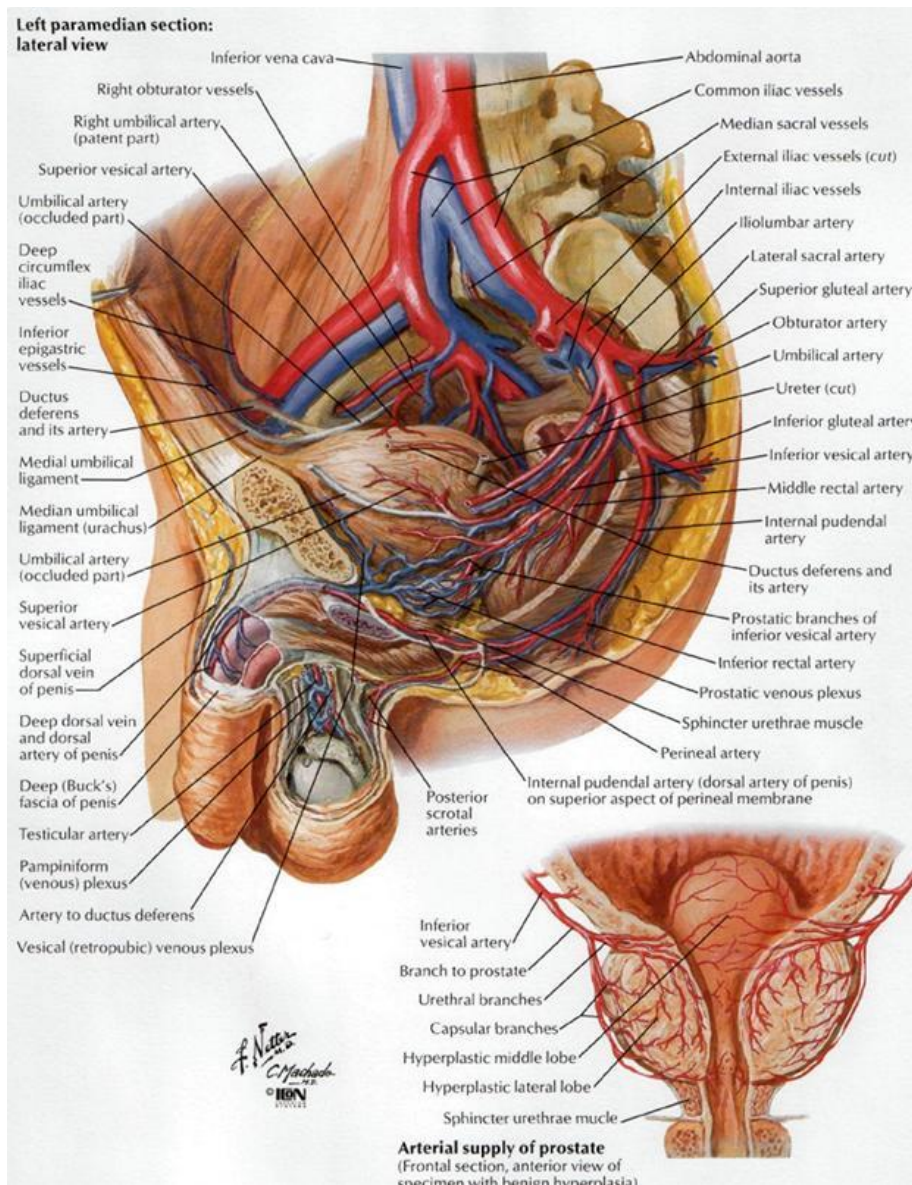
Εικόνα 10. Ιστολογία προστάτου αδένος με τμήμα της ουρήθρας

(http://www.vetmed.fu-berlin.de/einrichtungen/institute/we01/Studium_und_Lehre/histologie/uebungen_ss/index.html)

ΑΓΓΕΙΩΣΗ-ΝΕΥΡΩΣΗ

Ο προστάτης αδένος υποδέχεται αίμα, αφενός από την κάτω κυστική αρτηρία και τις διακλαδώσεις της (ουρηθραίες αρτηρίες, καψικές αρτηρίες) καθώς και από την έσω αιδοϊκή και μέση αιμορροϊδική αρτηρία. Με τη σειρά του ο προστάτης παροχετεύεται φλεβικά στο πλέγμα του Santorini, που προέρχεται από την εν τω βάθει ραχιαία φλέβα του πέους, στον οπισθοθηβικό χώρο και καταλήγει στην έσω λαγόνιο φλέβα. Η λεμφική παροχέτευση πραγματοποιείται μέσω των λαγόνιων και θυροειδικών λεμφικών οδών.

Τόσο η συμπαθητική, όσο και η παρασυμπαθητική νεύρωση επιτελείται μέσω του πυελικού πλέγματος, που δημιουργούν το προστατικό πλέγμα, το μεγαλύτερο τμήμα του οποίου διέρχεται με τη μορφή αγγειονευρωδών δεματίων παράλληλα στη προστατική κάψα και είναι υπεύθυνα για τη στυτική λειτουργία, ενώ σωματικές νευρικές ίνες προέρχονται από το αιδοϊκό νεύρο.



Εικόνα 11. Αιμάτωση και φλεβική παροχέτευση του προστάτη αδένα.
http://intranet.tdmu.edu.ua/data/kafedra/internal/anatomy/classes_stud/en/stomat/ptn

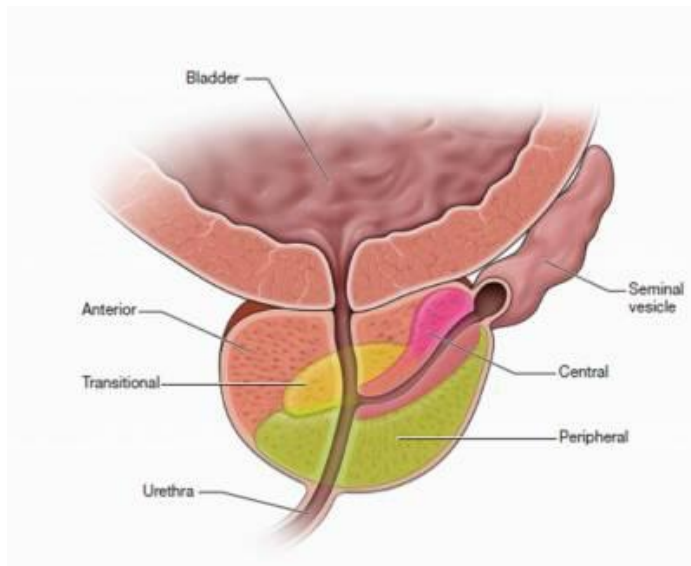
Ο προστάτης αδένας ταξινομείται ανατομικά σε τρεις διαφορετικές, κυρίως ιστολογικά, ζώνες:

Η περιφερική ζώνη, αποτελεί το μεγαλύτερο τμήμα του αδένος, το 70% του προστάτη, βρίσκεται ανατομικά στην οπισθοπλάγια επιφάνεια του προστάτη και οριοθετείται μέχρι την περιφερική σπερματική ουρήθρα και συγκεκριμένα στο προστατικό λοφίδιο. Στη ζώνη αυτή εντοπίζεται σε συντριπτικό ποσοστό πάνω από 80% ο καρκίνος του προστάτη καθώς και οι χρόνιες φλεγμονές του προστάτου αδένος.

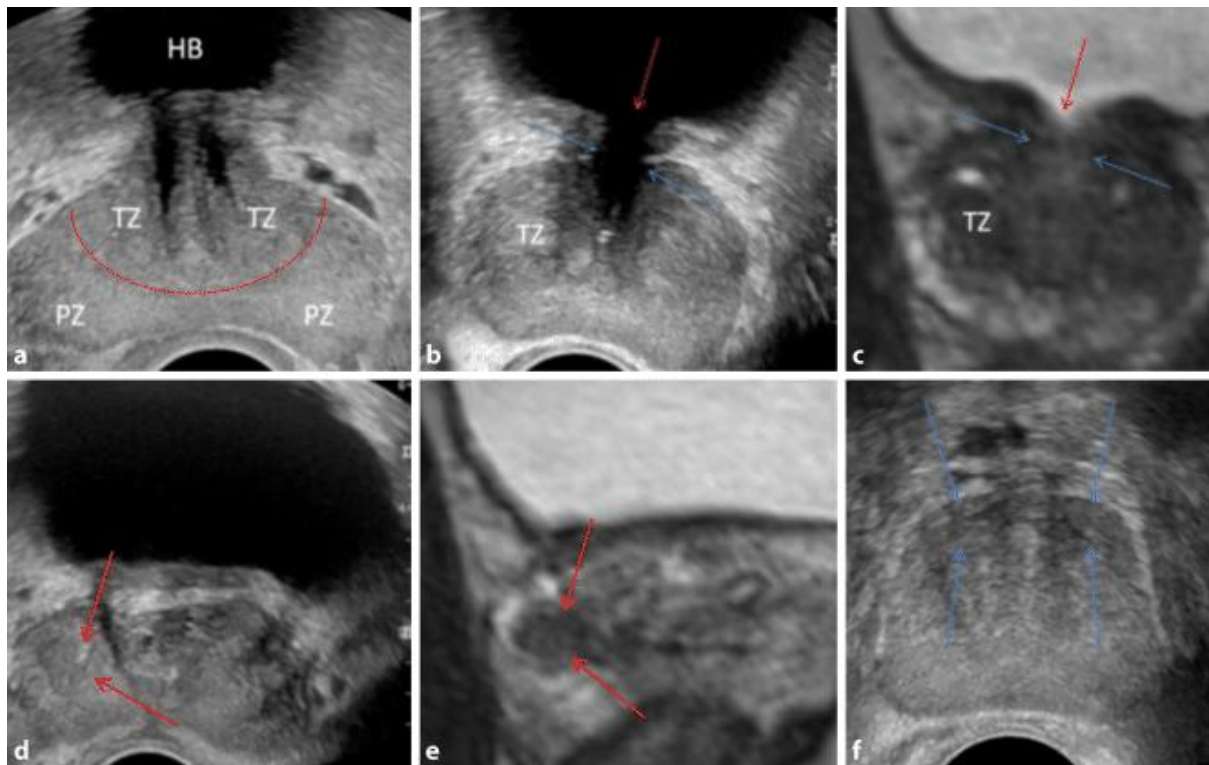
Η κεντρική ζώνη του προστάτη καταλαμβάνει το 1/5 του συνολικού μεγέθους του προστάτου αδένος και περιλαμβάνει τους εκσπερματιστικούς πόρους μέχρι το σπερματικό λοφίδιο.

Η μεταβατική ζώνη, με έκταση όσο το 10% του προστάτη, ανευρίσκεται στο σπερματικό λοφίδιο μέχρι τον έξω σφιγκτήρα στην περιοχή της μεμβρανώδους ουρήθρας. Αυτή η ζώνη είναι υπεύθυνη για την ανάπτυξη του προστατικού αδενώματος.

Η πρόσθια επιφάνεια του προστάτη επενδύεται από ινομυώδες ιστό, που δεν περιλαμβάνει αδενικό επιθήλιο, τον έξω σφιγκτήρα και τον έξω σφιγκτήρα της ουρήθρας.



Εικόνα 12. Ιστολογική ταξινόμηση του προστάτη αδένος(<http://www.oerg.at/index.php/coverstory-ii-826.html>)



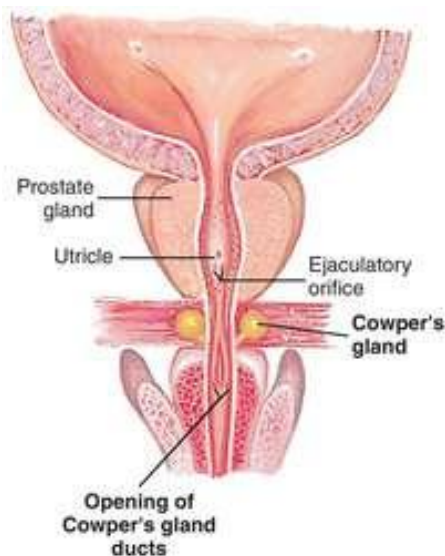
Εικόνα 13. Ανατομική ταξινόμηση του προστάτου αδένος με βάση τον υπερηχογραφικό έλεγχο (<https://link.springer.com/article/10.1007/s00117-017-0274-3>)

ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ΥΓΡΟΥ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

Από το σπερματικό υγρό που εκκρίνεται, το $\frac{1}{4}$ προέρχεται από τον προστάτη. Πρόκειται για έκκριμα λεπτόρρευστης υφής και αλκαλικό, το οποίο συγκεντρώνει υψηλές ποσότητες ενζύμων, όπως φωσφορικού οξέως, που είναι υπεύθυνο για την πήξη και ρευστοποίηση του σπέρματος, φωσφολιπιδίων, κιτρικών ιόντων, ψευδαργύρου. Η απουσία αυτών προκαλεί καθυστέρηση στην λειτουργία των σπερματοζωαρίων. Η εκκριτική λειτουργία του προστάτη είναι συνεχής (0,5-2 cc ημερησίως). Το υγρό που εκκρίνεται από τον προστάτη, ενώνεται με το υγρό του σπερματικού πόρου και ισορροπεί το pH του σπέρματος (αλκαλικό το υγρό του προστάτη - όξινο το υγρό του σπερματικού πόρου), πράγμα που βοηθά τη γονιμοποίηση. Το προστατικό έκκριμα απομακρύνεται από τον οργανισμό κατά την ούρηση.

Γ)ΒΟΛΒΟΥΡΗΘΡΑΙΟΙ ΑΔΕΝΕΣ (κατά Cowper)

Αποτελούν μαζί με τον προστάτη και τον βολβό της ουρήθρας, με τα οποία και εφάπτονται, το ουρογεννητικό τρίγωνο. Πρόκειται για μικρούς αδένες, καθένας από τους οποίους περικλείεται από συνδετικό ιστό και διαχωρίζεται μέσω διαφραγμάτων σε λοφίδια. Ο αυλός επενδύεται από κυβικό και κυλινδρικό επιθήλιο στη βασική μεμβράνη. Κάθε βολβοουρηθραίος αδένας παροχετεύει το έκκριμα του στην ουρήθρα και συγκεκριμένα στη σηραγγώδη μοίρα της. Το έκκριμα των αδένων του Cowper βρίθκει σε γαλακτόζη και σιαλικό οξύ και προετοιμάζει λιπαίνοντας την ουρήθρα πριν την εκσπερμάτιση.



Εικόνα 14. Ανατομική σχέση των αδένων του Cowper
(<https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/Cowper%27s+gland>)

ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΔΟΜΗ

Παράγουν μια λιπαντική ουσία, που προηγείται της εκσπερμάτισης και είναι βλεννώδης, διαυγής, εμπλουτισμένη με γαλακτόζη και σιαλικό οξύ.

Δ) ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΟΡΟΙ

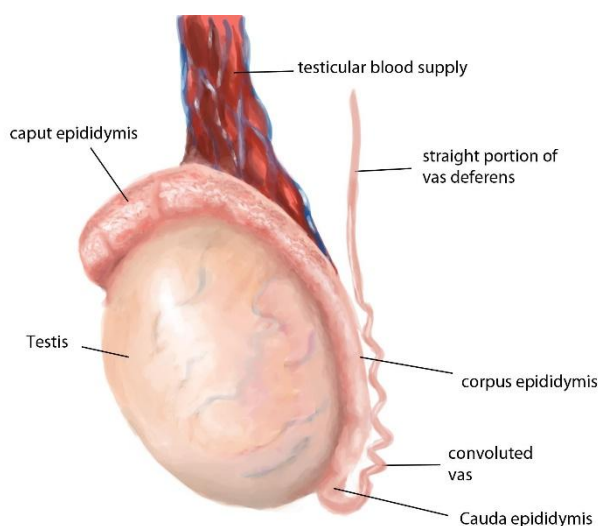
Τα σπερματικά σωληνάρια είναι αυτά που μεταφέρουν στην επιδιδυμίδα τα σπερματοζωάρια από το ορχικό δίκτυο. Ακολουθεί, ως συνέχεια, ο

σπερματικός πόρος, ο οποίος, μέσω του βουβωνικού πόρου, έρχεται στον προστάτη αδένα, όπου, αφού παραλάβει τις εκκρίσεις των σπερματοδόχων κύστεων, εκπίπτει στον εκσπερματιστικό πόρο, ο οποίος με τη σειρά του διοχετεύει το έκκριμα στην ουρήθρα μέσω του εκσπερματικού λοφιδίου.

Ε) ΕΠΙΔΙΔΥΜΙΔΑ

Η επιδιδυμίδα ανευρίσκεται ανατομικά ραχιαία του όρχεως δίκτην περικεφαλαίας. Στην επιδιδυμίδα διαχωρίζονται διακριτά η κεφαλή, το σώμα και η ουρά της. Έχει μήκος 5-6 εκατοστά και εφάπτεται κατά μήκος του οπισθίου χείλους του όρχεως. Η κεφαλή της επιδιδυμίδας ψηλαφείται στο άνω μέρος του όρχεως, ενώ μέσω του κόλπου της επιδιδυμίδας, το σώμα αυτής ξεχωρίζεται με την έξω πλευρά του όρχεως. Ο επιδιδυμιδικός κόλπος δημιουργείται από την κατάδυση του περισπλάχνιου τμήματος του ιδίως ελυτροειδούς χιτώνος, ανάμεσα στον όρχι και την επιδιδυμίδα. Η ουρά της επιδιδυμίδας αποτελεί τον πρόδρομο του σπερματικού πόρου στον κάτω πόλο του όρχεως. Στην κεφαλή της επιδιδυμίδας αντιστοίχως ανευρίσκονται τα εκφορητικά σωληνάρια.

Η αιμάτωση της επιδιδυμίδας συντελείται από την έσω σπερματική και την σπερματική αρτηρία.

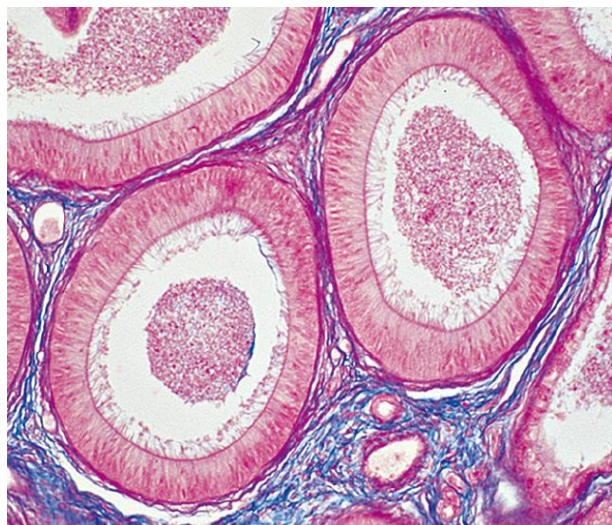


Εικόνα 15. Ανατομία επιδιδυμίδας

<https://maleinfertility.org/understanding-male-infertility/anatomy-physiology-male-reproduction/testicular-anatomy>

Ιστολογικώς, η κεφαλή της επιδιδυμίδας αποτελείται από τα εκφορητικά σωληνάρια, τα οποία χαρακτηρίζονται από κυλινδρικό μονόστιβο επιθήλιο. Επιπλέον, στο τοίχωμα τους υπάρχει συνδετικός ιστός, ινοελαστικής σύστασης και λείες μυϊκές ίνες. Ο επιδιδυμιδικός πόρος χαρακτηρίζεται από

ψευδοπολύστιβο επιθήλιο με βασικά κοντά και κύρια μακρά κύτταρα με μικρολάχνες. Η βασική μεμβράνη διαχωρίζει το επιθήλιο από το τοίχωμα.



Εικόνα 16. Ιστολογική δομή επιδιδυμίδας
(<https://viamedici.thieme.de/lernmodule/histologie/nebenhoden+und+samenleiter+histologie>)

Ο ρόλος της επιδιδυμίδας δεν έγκειται μόνο στην μεταφορά των σπερματοζωαρίων από το ορχικό δίκτυο, αλλά διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ωρίμανση, την αποδομή και την ανοσολογική προστασία των σπερματοζωαρίων. Συγκεκριμένα στο επιθήλιο του αυλού της επιδιδυμίδας εκκρίνονται ανδρογόνα, μυοινοσιτόλη, γλυκεροφωσφοχολίνη, πρωτεΐνες, α-γλυκοσιδάση και L-καρνιτίνη, που βοηθούν στην θρέψη και την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων. Εκτός αυτών, στον επιδιδυμιδικό αυλό επικρατούν συνθήκες αφυδάτωσης, γεγονός που σε συνδυασμό με την ύπαρξη πολλών ιόντων και ανόργανων μορίων, επιτρέπουν στα σπερματοζωάρια να αυτορυθμίζουν τον ενδοκυττάριο όγκο τους, αποφεύγοντας έτσι ένα οσμωτικό σοκ, ευρισκόμενα σε ισοοσμωτικές συνθήκες στον κόλπο.

Στην επιδιδυμίδα λαμβάνουν μέρος και διαδικασίες ωρίμανσης των σπερματοζωαρίων, μέσω βιοχημικών και μορφολογικών διεργασιών. Συγκεκριμένα η χρωματίνη συμπυκνώνεται, μέσω δημιουργίας δισουλφιδικών δεσμών, παρατηρείται αλλαγή στη σύνθεση του DNA, το ακροσώμιο των σπερματοζωαρίων μετασχηματίζεται, ενώ το υπόλοιπο πρωτόπλασμα αποπίπτει. Επιπλέον τα σπερματοζωάρια στην επιδιδυμίδα βελτιώνουν την κινητικότητά τους και την ιδιότητα τους να γονιμοποιούν το ωάριο.

Στην ουρά της επιδιδυμίδας μπορούν να αποθηκεύονται σπερματοζωάρια για ένα διάστημα μέχρι και δύο εβδομάδες από την σύνθεσή τους. Στο διάστημα αυτό τα σπερματοζωάρια παραμένουν σε ακίνητη στάση, μέσω βιοχημικών αλλαγών, που οδηγούν σε μείωση του ενδοκυτταρικού pH με μειωμένη

συγκέντρωση νατρίου και υψηλές συγκεντρώσεις καλίου. Ταυτόχρονα μέσω ενζυμικών διεργασιών με την βοήθεια δισμουτασών, αναστολών ακροσίνης και της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης, τα σπερματοζωάρια ασφαλίζονται από μια ενδεχόμενη υπεροξειδωση στα μεμβρανικά λιπίδιά των, που θα οδηγούσε σε πρόωμη εξαγωγή ενζύμων του ακροσώματος. Η διαδικασία αποθήκευσης των σπερματοζωαρίων στην επιδιδυμίδα επηρεάζεται αρνητικά από την αυξημένη θερμοκρασία. Λοιποί τόποι αποθήκευσης των σπερματοζωαρίων, στην πορεία τους στον γεννητικό σωλήνα, αποτελούν ο σπερματικός πόρος και η λήκυθος.

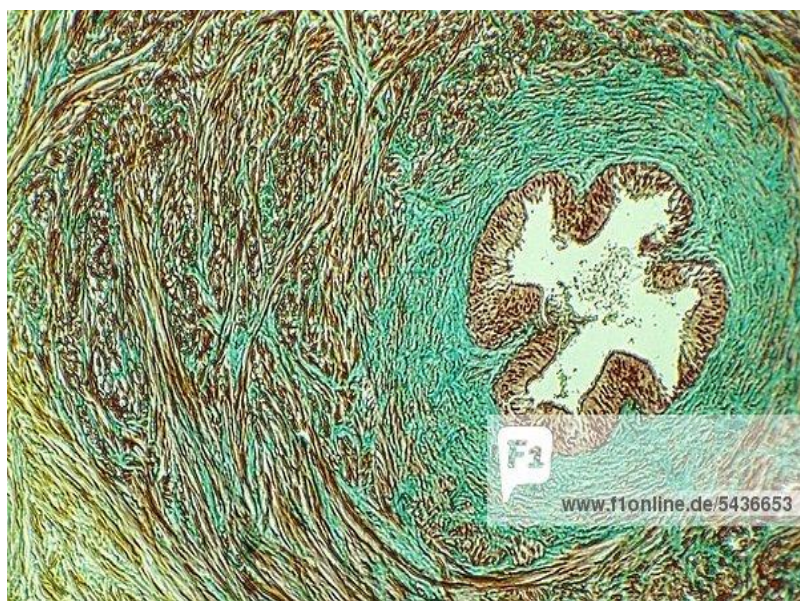
Η αποδόμηση των σπερματοζωαρίων, μέσω φαγοκυττάρωσης, που διατελείται στην επιδιδυμίδα, έρχεται να προστεθεί στις διαδικασίες της αυτόματης εκσπερμάτισης και της απέκκρισης σπερματοζωαρίων μέσω της ουρήθρας των υπολειπόμενων σπερματοζωαρίων του γεννητικού σωλήνα. Οι μηχανισμοί άμυνας στην επιδιδυμίδα, που οδηγούν σε ελάττωση της λεμφοκυτταρικής δραστηριότητας καθώς και ο αιματο-ορχικός φραγμός συμβάλλουν στην ανοσολογική προστασία των σπερματοζωαρίων από τα αντιγόνα.

ΣΠΕΡΜΑΤΙΚΟΣ ΠΟΡΟΣ

Πρόκειται για σωληνοειδή σχηματισμό, αποτελούμενο από μυϊκές ίνες συνολικού μήκους περίπου 45 εκατοστών. Ανατομικά η αρχή του εντοπίζεται εκεί που τελειώνει η ουρά της επιδιδυμίδας και το τέλος του στο σπερματικό λοφίδιο στο προστατικό τμήμα της ουρήθρας. Το ορχικό μέρος του σπερματικού πόρου ανευρίσκεται στο οπίσθιο χείλος του όρχεως, όπου και μεταπίπτει φερόμενος κρανιακά στη τονική του μοίρα στον έξω βουβωνικό πόρο. Η τονική και ορχική μοίρα είναι οι μοναδικές, που μπορούν να γίνουν αντιληπτές ψηλαφητά. Στο βουβωνικό πόρο, ο σπερματικός πόρος δημιουργεί μαζί με την έσω και έξω σπερματική αρτηρία, τις ορχικές φλέβες, τα νεύρα και τα λεμφαγγεία καθώς και τον κρεμαστήρα μυ, την ανατομική δομή, που είναι γνωστή ως σπερματικός τόνος. Ο σπερματικός τόνος, μετά την ανοδική του πορεία, εισέρχεται στον βουβωνικό πόρο, μέσω του έξω βουβωνικού στομίου. Κινούμενος προς τα επάνω εισέρχεται μέσω του έσω βουβωνικού στομίου στην κοιλιακή χώρα. Στο σημείο του έσω κοιλιακού στομίου ο σπερματικός πόρος διαχωρίζεται του σπερματικού τόνου και εισέρχεται μονήρης στην

πυελική χώρα. Στην πορεία του προς την πύελο χιάζεται με τα κάτω επιγάστρια αγγεία, καθώς και την έξω λαγόνια αρτηρία και φλέβα. Μετά τον χιασμό ο σπερματικός πόρος κινείται στο πλάγιο τοίχωμα της πυέλου και μετά την ίππευση του ουρητήρα, φέρεται ραχιαία της ουροδόχου κύστεως και καταλήγει στον προστάτη.

Ιστολογικά, ο σπερματικός πόρος επενδύεται από πτυχωτό ψευδοπολύστιβο κροσσωτό επιθήλιο, χαρακτηριστικού αστεροειδούς αυλού, περιβαλλόμενο από χόριο. Ο εξωτερικός μυϊκός χιτώνας διακρίνεται από τρεις στιβάδες: την έξω επιμήκη, την έσω επιμήκη και την έσω κυκλωτερή στιβάδα.



Εικόνα 17. Ιστολογική δομή σπερματικού πόρου
(<https://www.f1online.de/de/bild-details/5436653.html>)

ΕΚΣΠΕΡΜΑΤΙΣΤΙΚΟΙ ΠΟΡΟΙ

Ανευρίσκονται στο σημείο ένωσης της σπερματικής ληκύθου και της σπερματοδόχου κύστεως. Φερόμενοι κατά μήκους του προστάτου αδένα, προς τα έμπροσθεν, εκβάλλουν στο σπερματικό λοφίδιο, στην προστατική μοίρα της ουρήθρας, όπου και εκκρίνουν το σπερματικό έκκριμα. Όπως και ο υπόλοιπος γεννητικός σωλήνας, ο βλεννογόνος χαρακτηρίζεται από πολύστιβο κυλινδρικό επιθήλιο, που το περιβάλλει μυϊκός χιτώνας.

ΠΕΟΣ

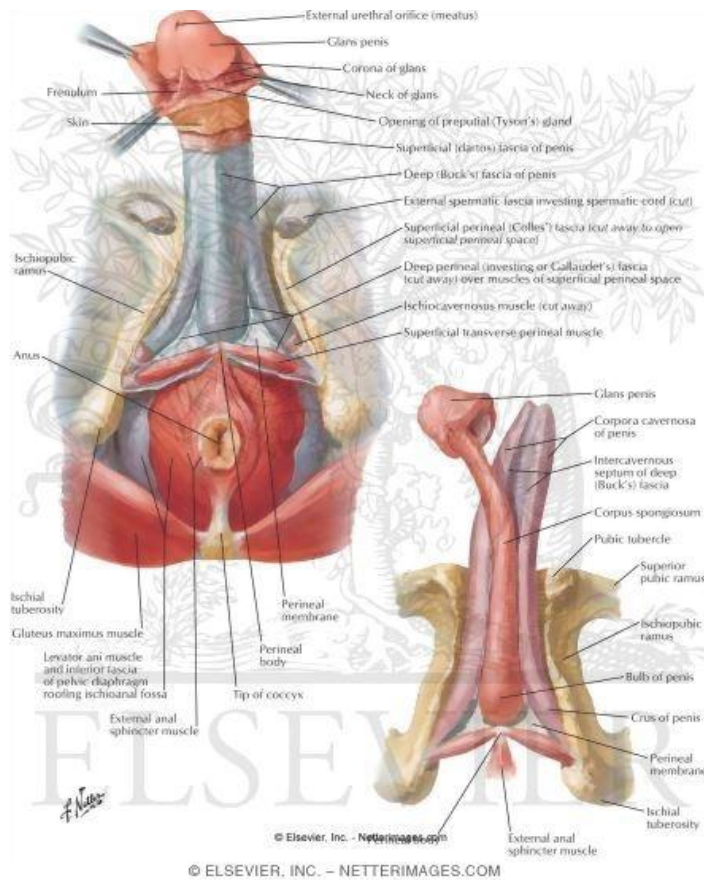
Με μήκος 7-11 εκατοστά σε ήρεμη κατάσταση και 12-16 εκατοστά σε στύση αποτελεί το εμφανέστερο εξωτερικό γεννητικό όργανο του άρρενος. Χαρακτηρίζεται από τρία διακριτά μέρη: τη ρίζα, το σώμα του πέους και τη βάλανο. Η ρίζα του πέους έρχεται σε επαφή με τους ηβο-ισχυακούς κλάδους των ανωνύμων οστών. Το σώμα του πέους διαχωρίζεται μέσω της στεφαναίας αύλακας από τη βάλανο, που αποτελεί την κορυφή του πέους. Στη βάλανο ανευρίσκεται το έξω ουρηθρικό στόμιο. Το σώμα του πέους αποτελείται από δύο σηραγγώδη σώματα ραχιαίως και του σπογγώδους σώματος, που περιβάλλει την ουρήθρα.

Τα σηραγγώδη σώματα διαχωρίζονται μεταξύ τους από το κτενιοειδές διάφραγμα. Έκαστο σηραγγώδες σώμα έρχεται σε επαφή με την πύελο και περικλείεται από τον ισχυοσηραγγώδη μυ, που προσφύεται στο ισχιακό κύρτωμα. Τα σηραγγώδη σώματα διατρέχονται από εκτεταμένο φλεβικό σύστημα, η διάταση του οποίου παίζει καθοριστικό ρόλο στην στυτική λειτουργία. Τα σηραγγώδη σώματα βρίσκονται στο άνω μέρος του πέους, ενώ το σπογγιώδες σώμα της ουρήθρας βρίσκεται στο κάτω μέρος του πέους και διατρέχεται από την ουρήθρα μέχρι την κορυφή της βαλάνου.

Ο εξωτερικός χιτώνας του πέους, που αποκαλείται πόσθη, είναι λεπτό δέρμα που καταλήγει στην ακροποσθία, η οποία περικλείει τη βάλανο και ενώνεται με το πέος με το χαλινό. Εσωτερικά της πόσθης ανευρίσκεται η επί πολλής πεϊκή περιτονία, η οποία αποτελεί την συνέχεια της στιβάδας του Scarpa του κοιλιακού τοιχώματος και της περιτονίας του Colles στο όσχεο.

Η περιτονία του Buck ή εν τω βάθει πεϊκή περιτονία φέρεται εσωτερικώς της εξωτερικής πεϊκής περιτονίας, περιβάλλει τα σηραγγώδη σώματα καθώς και το σπογγώδες σώμα της ουρήθρας.

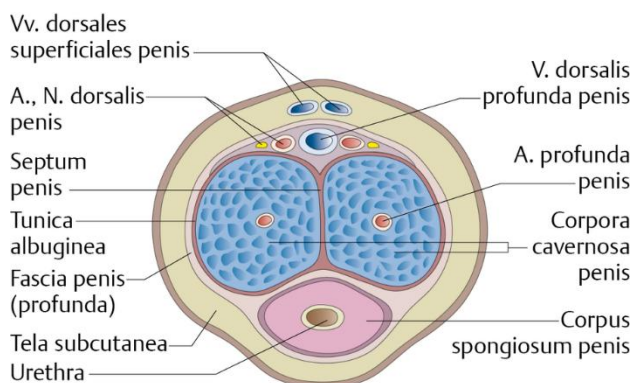
Ο ανελκτήρας μυς του πέους, που εκφύεται από την ηβική σύμφυση και σχηματίζεται από τον ορθό κοιλιακό μυ και ίνες της εν τω βάθει πεϊκής περιτονίας του Buck, στηρίζει το σώμα του πέους.



Εικόνα 18. Ανατομία του πέους

(<https://www.netterimages.com/penile-fasciae-and-structures-labeled-anatomy-atlas-4e-general-anatomy-frank-h-netter-4634.html>)

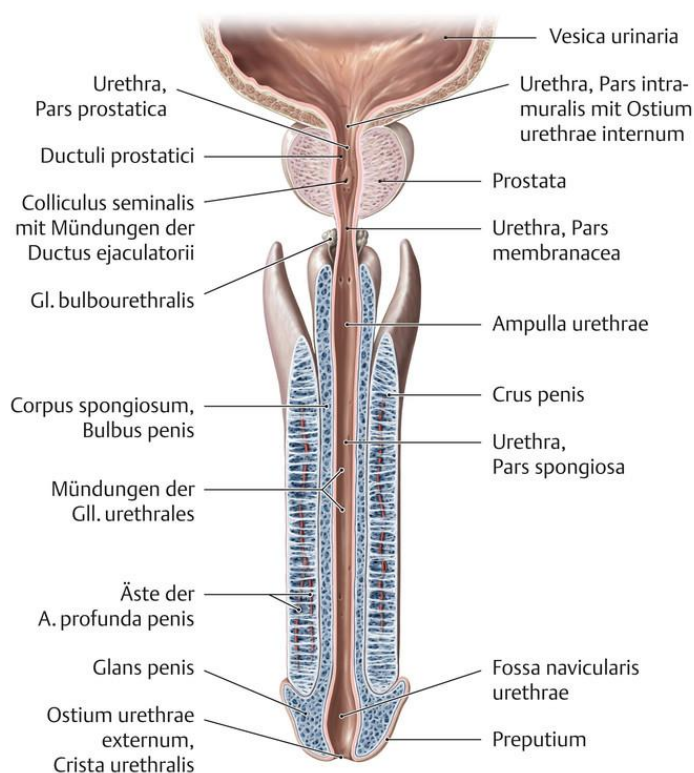
Ιστολογικά, το δέρμα του πέους καλύπτει μια χοντρή κάψα από συνδετικό ιστό, κολλαγονώδους σύστασης. Εσωτερικά ανευρίσκεται ο ινώδης χιτώννας, που περικλείει τα δύο σφηραγγώδη σώματα και το σπογγώδες σώμα, που φέρει την ουρήθρα.



Εικόνα 19. Οι χιτώνες του πέους

(<https://viamedici.thieme.de/lernmodule/anatomie/glied+penis>)

Η ουρήθρα με τη σειρά της ανατομικά χωρίζεται σε τρεις μοίρες: την προστατική, την υμενώδη και τη σπογγώδη ουρήθρα. Στην προστατική ουρήθρα ανευρίσκεται μεταβατικό επιθήλιο, ενώ η υμενώδης και η σπογγώδης ουρήθρα καλύπτεται από πολύστιβο έως ψευδοπολύστιβο επιθήλιο κυλινδρικής μορφής. Σε όλη τη πορεία της ουρήθρας το επιθήλιο περιβάλλεται από το χόριο, έναν χαλαρό συνδετικό ιστό, πλούσιο σε ελαστικές ίνες και μυϊκά κύτταρα, σε επιμήκη και κυκλωτερή διάταξη, καθώς και από τους ουρηθρικούς αδένες του Littre.

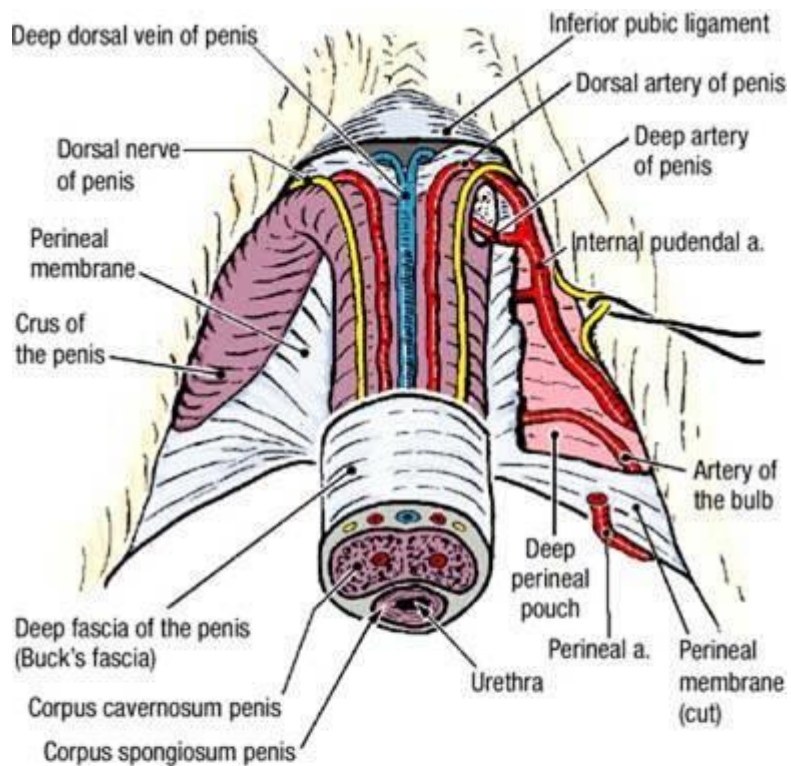


Εικόνα 20. Η ανατομία της ουρήθρας

(<https://eref.thieme.de/cockpits/clAna0001/0/coAna00043/4-7258>)

Η αιμάτωση του πέους, στην οποία οφείλεται και η στυτική λειτουργία, επιτελείται από την πεϊκή αρτηρία, κλάδο της έσω αιδοϊκής αρτηρίας, που εκφύεται από την έσω λαγόνιο αρτηρία. Η πεϊκή αρτηρία δίνει με τη σειρά της 3 κλάδους για την αιμάτωση του πέους: τη βολβοουρηθραία αρτηρία, την εν τω βάθει αρτηρία και τη ραχιαία αρτηρία του πέους. Η βολβοουρηθραία αρτηρία του πέους είναι, όπως φαίνεται και από το όνομά της, υπεύθυνη για

την αιμάτωση του βολβού, της ουρήθρας και της βαλάνου. Η εν τω βάθει αρτηρία του πέους με τη σειρά της διατρέχει τα σηραγγώδη σώματα.



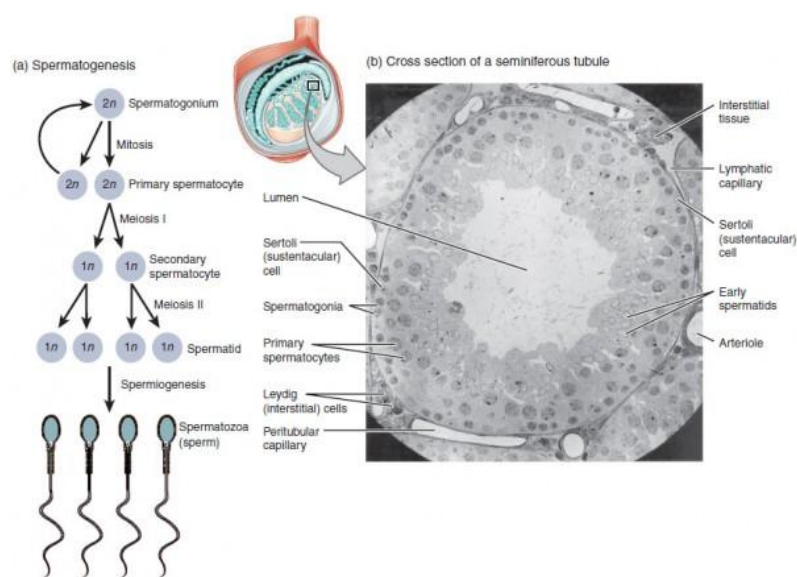
Εικόνα 21. Η αιμάτωση και νεύρωση του πέους.

Figure 5.14. Arteries and nerves of the penis.

ΣΠΕΡΜΑΤΟΓΕΝΕΣΗ-ΣΤΑΔΙΑ

Η παραγωγή των σπερματοζωαρίων στον άνδρα ξεκινά από την εφηβική ηλικία και συνεχίζεται καθ'όλη την ενήλικη και μετέπειτα ζωή του αδιαλείπτως. Είναι μια διαδικασία που πραγματοποιείται στα σπερματικά σωληνάρια και συγκεκριμένα στο σπερματικό επιθήλιο αυτών. Οι όρχεις πρέπει να διατηρούνται σε θερμοκρασία μικρότερη του ανθρωπίνου σώματος, δηλαδή περίπου στους 35 βαθμούς Κελσίου, προκειμένου η παραγωγή των σπερματοζωαρίων να πραγματοποιηθεί κανονικά.

Κατά τα αρχικά στάδια δημιουργίας του εμβρύου, μεταφέρονται στους όρχεις αρχέγονα βλαστικά κύτταρα και μετατρέπονται σε σπερματογόνια, ανώριμα βλαστικά κύτταρα. Τα σπερματογόνια πολλαπλασιάζονται συνεχώς και συντρέχουν διάφορα στάδια κυτταρικής μετατροπής, πριν καταλήξουν στην τελική μορφή των σπερματοζωαρίων. Τα σημαντικότερα στάδια είναι :αρχικά τα σπερματογόνια , στη συνέχεια τα σπερματοκύτταρα πρώτης και δεύτερης τάξης, οι σπερματίδες και τελικά τα σπερματοζωάρια. Η διαδικασία αυτής της κυτταρικής μετατροπής διαρκεί περίπου 70 μέρες, κατά την οποία, ο κάθε κύκλος ωρίμανσης χαρακτηρίζεται από συσσώρευση κυττάρων, ευρισκόμενα σε διαφορετικά στάδια ωρίμανσης, που παραμένουν συνδεδεμένα μεταξύ τους με μεσοκυττάρια ενώσεις, δημιουργώντας με αυτόν τον τρόπο ένα συγκήτη. Το συγκήτη αντιστοίχως μετακινείται στον αυλό των σπερματικών σωληναρίων.



Εικόνα 22. Η σπερματογένεση

(<https://www.lecturio.de/magazin/spermatogenese-und-oogenese/>)

Εξετάζοντας λεπτομερώς τα στάδια της σπερματογένεσης παρατηρούμε ότι τέσσερα στάδια απαιτούνται για την μετάλλαξη ενός σπερματογονίου πρώτης

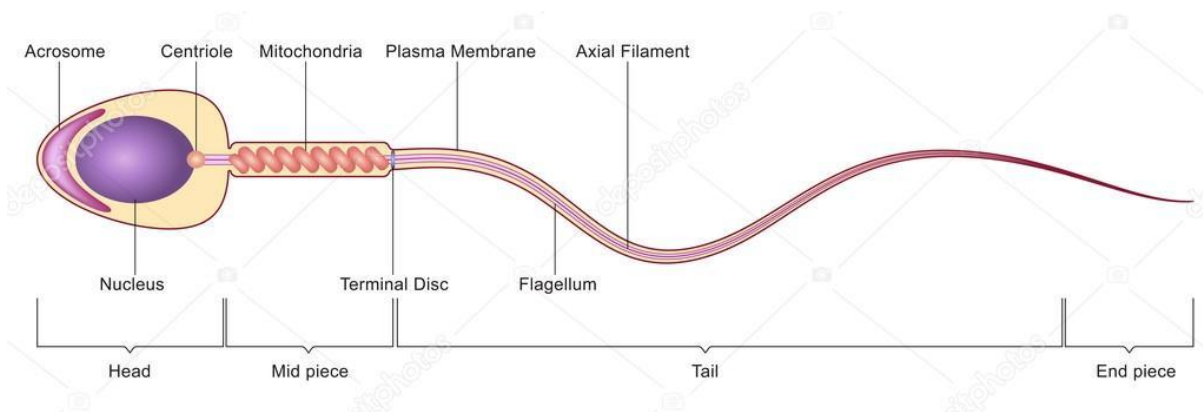
τάξεως σε ένα δευτερογενές σπερματογόνιο. Κατά το πρώτο στάδιο (πρελεπτοτενές στάδιο) επιτελείται η αντιγραφή του DNA στο πυρήνα του πρωτογενούς σπερματοκύτταρου, με αποτέλεσμα τη δημιουργία λεπτών χρωμοσωμάτων, νηματοειδούς μορφής, στον πυρήνα.

Στο επόμενο στάδιο (ζυγοτενές) παρατηρείται η δημιουργία ζευγών από τα χρωμοσώματα, ενώ στο μετέπειτα στάδιο (παχυτενές) έκαστο ζεύγος χρωμοσωμάτων μικραίνει και διατείνεται, ενώ παράλληλα λαμβάνει μέρος και η σύνθεση των απαραίτητων πρωτεϊνών, με τη βοήθεια των ριβοσωμάτων και του πυρηνίσκου.

Σε επόμενο στάδιο επιτελούνται οι διαδικασίες της μετάφασης καθώς και αυτές της ανάφασης και της τελόφασης, όπου και γίνεται η πολική μετακίνηση των χρωμοσωμάτων. Στο τέλος της τελόφασης εισερχόμαστε στο στάδιο της διαίρεσης, από όπου θα προκύψουν τα δύο δευτερογενή σπερματοκύτταρα. Τα δευτερογενή σπερματοκύτταρα, μέσω τη μειωτικής διαδικασίας της διαίρεσης, θα παράγουν έκαστο δύο σπερματίδες, οι οποίες θα δώσουν με τη σειρά τους η κάθε μία από ένα σπερματοζωάριο.

ΣΠΕΡΜΑΤΟΓΕΝΕΣΗ - ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΣΠΕΡΜΑΤΟΖΩΑΡΙΩΝ

Από το στάδιο των σπερματίδων η σπερματογένεση χαρακτηρίζεται από τη διαδικασία της κυτταρικής διαφοροποίησης, μιας και δεν λαμβάνει μέρος καμία μειωτική διαδικασία πλέον. Κατά την διαδικασία της κυτταρικής διαφοροποίησης, το κυτταρόπλασμα των σπερματίδων φαγοκυτταρώνεται από τα Sertoli κύτταρα, διαδικασία που οδηγεί στη δημιουργία ενός ακροσωμικού κοκκίου καθώς και ενός επίμακρου μαστιγίου με εξωτερικές αδρές ίνες και ινώδες έλυτρο. Το σπερματοζωάριο αυτό όμως δεν έχει ακόμα προσλάβει την χαρακτηριστική δυνατότητα της κίνησης και ως εκ τούτου δεν μπορεί να γονιμοποιήσει το ωάριο.



Εικόνα 23. Η δομή του σπερματοζωαρίου

Ως προς την μορφή, ένα σπερματοζώαριο χαρακτηρίζεται από τρία διακριτά μεταξύ τους μέρη: την κεφαλή, το κυρίως σώμα και την ουρά.

Η κεφαλή του σπερματοζωαρίου είναι ωοειδής, με μήκος περίπου 3-5 μm και πλάτος περίπου 2-3 μm ενώ έχει συνολικό πάχος περί τα 2 μm . Αποτελείται από το κυτταρικό πυρήνα, ο οποίος περιλαμβάνει την χρωματίνη, που με τη σειρά της είναι υπεύθυνη για τη γονιμοποίηση του ωαρίου, μαζί με το κυτταρόπλασμα και τα οποία περιβάλλονται από τη κυτταρική μεμβράνη. Στο κορυφαίο τμήμα της κεφαλής ανευρίσκεται το ακροσώμιο, που περιέχει υψηλές ποσότητες πρωτεϊνών και φωσφολιπιδίων καθώς και ένζυμα, μεταξύ των οποίων σημαντικότατο ρόλο παίζει η ακροσίνη, η οποία και διαδραματίζει κυρίαρχο ρόλο στη διαδικασία διείσδυσης του σπερματοζωαρίου στο ωάριο, προκειμένου να το γονιμοποιήσει.

Το σώμα του σπερματοζωαρίου αποτελείται από τον αυχένα και το μέσο τμήμα και χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη πολλών μιτοχονδρίων σε σπειροειδή διάταξη.

Στην ουρά του σπερματοζωαρίου, συνολικού μήκους 4-5mm ανευρίσκεται το αξόνημα, που αποτελείται από πολλαπλά ζεύγη μικροσωληναριακών δομών. Οι ίνες του αξονήματος και ειδικά αυτές που εντοπίζονται στα περιφερικά ζεύγη, φέρουν δισουλφιδικούς δεσμούς, που προσδίδουν την απαραίτητη για την προς τα εμπρός γρήγορη κίνηση - σταθερότητα. Όσον αφορά την ταχύτητα κίνησης, τα φυσιολογικά σπερματοζώαρια κινούνται 2-4mm/min.

Ανάμεσα στα θηλαστικά του πλανήτη, ο άνθρωπος εμφανίζει την ευρύτερη ποικιλομορφία στη μορφολογία των σπερματοζωαρίων, σε σχέση με το σχήμα και το περιεχόμενο της κεφαλής, τη χρωματίνη του πυρήνα, τη διαδικασία της φαγοκυττάρωσης καθώς επίσης και με τη μορφή και τη λειτουργία της ουράς και του αξονήματος.

ΣΠΕΡΜΑΤΟΓΕΝΕΣΗ-ΩΡΙΜΑΝΣΗ ΣΠΕΡΜΑΤΟΖΩΑΡΙΩΝ

Μετά την παραγωγή τους στους όρχεις και συγκεκριμένα στα σπερματικά σωληνάρια, τα σπερματοζωάρια περνούν, έπειτα από μέρες, στην επιδιδυμίδα. Μέχρι το επίπεδο αυτό τα σπερματοζωάρια δεν διαθέτουν την δυνατότητα κίνησης και ως εκ τούτου παραμένουν ακίνητα και ανίκανα να εκπληρώσουν την διαδικασία της γονιμοποίησης. Την ιδιότητα αυτή την αποκτούν κατά την διάρκεια ύπαρξής τους στην επιδιδυμίδα για 2 μέρες, παρόλο που πρωτεΐνες στο υγρό περιβάλλον της επιδιδυμίδας παρεμποδίζουν την ολοκληρωμένη κινητικότητα τους, όπως αυτή εμφανίζεται ακριβώς μετά την εκσπερμάτιση.

Πέραν της διαδικασίας ανάπτυξης της κινητικότητας των σπερματοζωαρίων, στην επιδιδυμίδα επιτελείται και η διαδικασία ωρίμανσης των σπερματοζωαρίων, με την βοήθεια της τεστοστερόνης στην κεφαλή, ενώ παράλληλα στην ουρά λαμβάνει μέρος η τελειοποίηση της γονιμοποιητικής ιδιότητας των σπερματοζωαρίων. Παράλληλα πλήθος πρωτεϊνών, υδατανθράκων, αμινοξέων και ουσιών, όπως η καρνιτίνη υποστηρίζουν θρεπτικά το σπέρμα.

Στην πορεία τους στον γενετικό σωλήνα τα σπερματοζωάρια παραμένουν μέχρι και ένα μήνα στη λήκυθο και τον σπερματικό πόρο, δίχως να χάσουν την ιδιότητα της γονιμοποίησης. Κατά την εκσπερμάτιση τα ενεργά γόνιμα σπερματοζωάρια διέρχονται μέσω καλυπτικής μεμβράνης των ωαρίων, σχηματίζουν τον ανδρικό προπυρήνα, ενώ ενεργοποιούν και καταλύουν την δημιουργία του γυναικείου προπυρήνα, ώστε μέσω της ενώσεως των δύο προπυρήνων να δημιουργηθεί τελικώς το ζυγωτό, από όπου θα προκύψει το έμβρυο.

Της διεισδύσεως των σπερματοζωαρίων στο ωάριο και της γονιμοποίησης του ωαρίου προηγείται η ερωτική επαφή των δύο συντρόφων, η στύση και η

εκσπερμάτιση. Η διαδικασία της στύσης ελέγχεται από το παρασυμπαθητικό σύστημα, μέσω ώσεων από το ιερό τμήμα του νωτιαίου μυελού, χάριν σε στυτικά νεύρα, που καταλήγουν στο πέος, όπου και προκαλούν διάταση των αρτηριών στα σπυραγγώδη και στο σπογγώδες σώμα του πέους. Το γεγονός αυτό οδηγεί σε αυξημένη ροή αίματος στον στυτικό ιστό του πέους με αποτέλεσμα την στύση. Εκτός αυτού το παρασυμπαθητικό σύστημα διαδραματίζει ρόλο στη λίπανση του πέους, μέσα από την παραγωγή βλέννης από τους παραουρηθραίους και βολβοουρηθραίους αδένες.

Όταν η γενετήσια ορμή κορυφωθεί, ξεκινά η διαδικασία της εκσπερμάτισης με την ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος, μέσω νευρικών ώσεων από το υπογάστριο και το πυελικό πλέγμα. Κατά την έναρξη της διαδικασίας παρατηρείται μια σειρά συσπάσεων, που ξεκινά από τη λήκυθο και τον σπερματικό πόρο, επεκτείνεται στον προστάτη, που προκαλεί σύσπαση των μυών του και καταλήγει στις σπερματοδόχους κύστες, από όπου το σπερματικό υγρό και τα σπερματοζωάρια θα οδηγηθούν στην ουρήθρα, μέσω του σπερματικού λοφιδίου. Οι διαδοχικές αυτές συσπάσεις, εκτός από την σημασία τους στην έκκριση του σπέρματος, συμβάλλουν και στην ολοκλήρωση της σύστασης του. Συγκεκριμένα, στην πρώτη φάση των συσπάσεων τα σπερματοζωάρια, που βρίσκονται σε πολύ μεγάλη συγκέντρωση στη λήκυθο, αναμιγνύονται με το εκκριματικό υγρό των αδένων του Cooper καθώς και με το εκκριματικό υγρό του προστάτη αδένος και τελικώς με το εκκριματικό υγρό των σπερματοδόχων κύστεων. Μόλις το σπέρμα φτάσει στην ουρήθρα, ενεργοποιούνται τα αιδοϊκά νεύρα, που διεγείρουν περαιτέρω τα γεννητικά όργανα καθώς και τον ισχιοσπυραγγώδη / βολβοσπυραγγώδη μυ, μέσω του ιερού τμήματος του νωτιαίου μυελού, γεγονός που οδηγεί στην εκσπερμάτιση. Κατά την εκσπερμάτιση και προκειμένου να αποφευχθεί μια παλίνδρομη ροή του σπέρματος, παρατηρείται μια σύσπαση του αυχένα της ουροδόχου κύστης.

ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΤΟΥ ΣΠΕΡΜΑΤΟΣ

Το σπέρμα αποτελείται από δύο κύρια συστατικά: τα σπερματοζωάρια και το πλάσμα. Το σπερματικό πλάσμα αποτελείται από ιχνοστοιχεία, ηλεκτρολύτες και πολλά είδη πρωτεϊνών, όπως φαίνονται και στον παρακάτω πίνακα.

Πάνω από το 90% του σπερματικού πλάσματος παράγεται στις σπερματοδόχους κύστες και τον προστάτη αδένα, ενώ το υπόλοιπο προέρχεται από την επιδιδυμίδα και τους παραουρηθραίους και βολβοουρηθραίους αδένες. Το σπερματικό πλάσμα διαδραματίζει σημαντικότατο ρόλο στη φυσιολογική λειτουργία των σπερματοζωαρίων. Οι πρωτεΐνες που περιέχει, πάνω από τριάντα τον αριθμό, και πιο συγκεκριμένα το ειδικό προστατικό αντιγόνο και οι καλλικρεΐνες, μαζί με τα ένζυμα, που είναι υπεύθυνα για την ενεργοποίηση του πλασμινογόνου παίζουν ρόλο στη διαμόρφωση και ρύθμιση του ιξώδους του σπέρματος. Τα πλούσια αποθέματα φρουκτόζης που περιέχει υποστηρίζουν θρεπτικά τα σπερματοζωάρια στη μακρά πορεία, που έχουν να διανύσουν, ενώ άλλες πρωτεΐνες είναι σημαντικές για την φυσιολογική μορφή και δομή της ουράς, καθώς και για την κίνηση και τη βιωσιμότητα των σπερματοζωαρίων. Τα ιχνοστοιχεία που περιέχουν και ειδικότερα ο χαλκός, ο ψευδάργυρος, η καταλάση - δισμουτάση του υπεροξειδίου καθώς και το ασκορβικό, η αλβουμίνη και η ταυρίνη έχουν σημαντικό αντιοξειδωτικό ρόλο, συμβάλλοντας στην αποδόμηση των ελευθέρων ριζών οξυγόνου.

Όσον αφορά τα σπερματοζωάρια του σπέρματος συχνότερα ανευρίσκονται οι σπερματίδες σε διαφορετικές μορφές ωρίμανσης, ενώ σπάνια μπορούν να ανιχνεύονται και σπερματοκύτταρα. Αρχέγονες μορφές σπερματοζωαρίων στην φάση των σπερματογόνων δεν ανευρίσκονται στο φυσιολογικό σπέρμα. Εκτός αυτού το φυσιολογικό σπέρμα περιλαμβάνει και έναν μικρό αριθμό αντιφλεγμονωδών κυττάρων, που βοηθούν στην άμυνα κατά διαφόρων μορφών φλεγμονής. Σε παθολογικές μορφές σπέρματος ανιχνεύονται, ως επί τον πλείστον σπερματοκύτταρα, ενώ ένας μεγάλος αριθμός από μακροφάγα, λεμφοκύτταρα και μονοκύτταρα ($>10^6 / \text{cm}^3$) μπορεί να υποδηλώνει την ύπαρξη μιας φλεγμονώδους διεργασίας στον προστάτη ή την επιδιδυμίδα.

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%

Πίνακας: Τα φυσιολογικά συστατικά του σπέρματος

ΟΡΜΟΝΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΣΠΕΡΜΑΤΟΓΕΝΕΣΗΣ

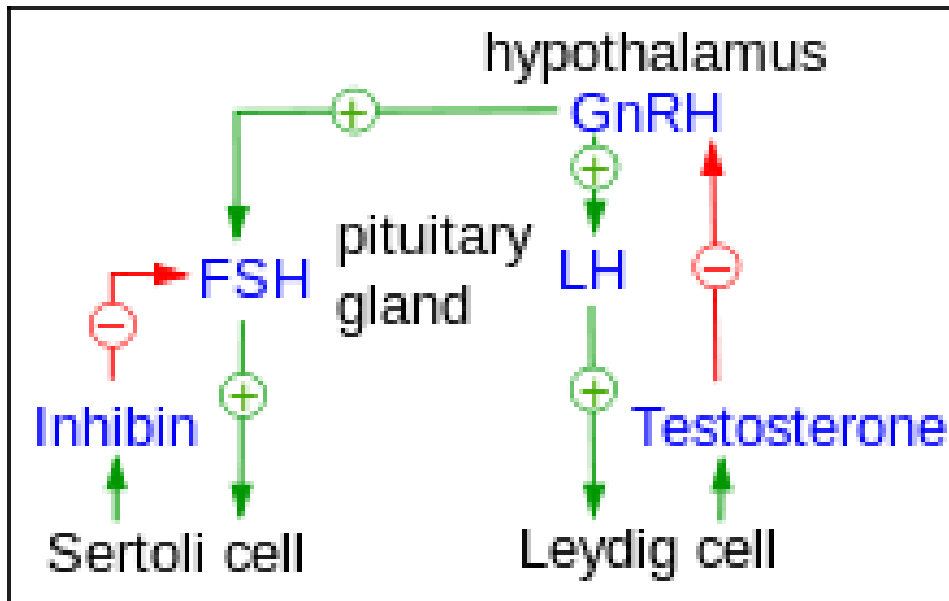
Η λειτουργία των όρχεων ελέγχεται ορμονικά από τον άξονα υποθάλαμο - υπόφυση- όρχεις, εξασφαλίζοντας έτσι τη φυσιολογική παραγωγή τεστοστερόνης και την φυσιολογική ανάπτυξη και λειτουργία των εξωτερικών ανδρικών γεννητικών οργάνων, καθώς και την έκφραση του αρσενικού φαινοτύπου και τη φυσιολογική σεξουαλική δραστηριότητα του άρρενος.

Στον υποθαλαμικό-υποφυσιακό άξονα ο υποθάλαμος, δεχόμενος νευρικές ώσεις / ερεθίσματα από το ΚΝΣ, που προέρχονται από τον όρχι, παράγει και απελευθερώνει την εκλυτική των γοναδοτροπινών ορμόνη (GnRH), η οποία προκαλεί την απελευθέρωση της θυλακιοτρόπου (FSH) και ωχρινοτρόπου (LH) ορμόνης από την υπόφυση. Με τη σειρά της η θυλακιοτρόπος ορμόνη επιδρά στα κύτταρα Sertoli, προάγοντας την έκκριση ειδικών πρωτεϊνών / μεταφορέων των ανδρογόνων στα κύτταρα- στόχους. Επιπλέον, τα κύτταρα Sertoli παράγουν ειδικές πρωτεΐνες, που είναι υπεύθυνες για την αρνητική ανάδραση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-όρχι, διακόπτοντας την παραγωγή FSH. Γίνεται εύκολα λοιπόν αντιληπτό, ότι αυξημένα επίπεδα FSH υποδηλώνουν βλάβη στα κύτταρα του Sertoli, δηλαδή στο επίπεδο του σπερματικού σωληναρίου.

Η ωχρινοτρόπος ορμόνη αντιστοίχως δρα στα κύτταρα του Leydig και προάγει την παραγωγή των ανδρογόνων και κυρίως της τεστοστερόνης. Η αρνητική ανάδραση και επομένως η καταστολή της LH πραγματοποιείται από την τεστοστερόνη, που αποτελεί και τον κύριο και σημαντικότερο καθώς και τον ισχυρότερο εκπρόσωπο των ανδρογόνων. Παράγεται σε ποσότητα 95% στους όρχεις ενώ ένα 5% παράγεται στο φλοιό των επινεφριδίων. Πρέπει να τονιστεί ότι μόνο ένα μικρό ποσοστό, περίπου 2-3%, της τεστοστερόνης είναι βιολογικά ενεργή και δραστική, κυκλοφορώντας ελεύθερη στο πλάσμα. Το 50% της τεστοστερόνης είναι συνδεδεμένο με μια ειδική πρωτεΐνη (HSBG), ενώ το υπόλοιπο ποσοστό παραμένει ανενεργό και συνδεδεμένο με ειδικές πρωτεΐνες στον ορό του πλάσματος και μπορεί να χρησιμοποιηθεί άμεσα, όταν απαιτηθεί.

Η τεστοστερόνη με τη σειρά της δρα στα κύτταρα του Sertoli, όπου προάγει την σπερματογένεση με την ενισχυτική δράση της FSH. Ο έλεγχος λοιπόν, του υποθαλαμικού-υποφυσιακού άξονα εναπόκειται στα αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης, που αναστέλλουν, τόσο την απέκκριση της GnRH στον

υποθάλαμο, όσο και αυτήν των LH και FSH από την υπόφυση, γεγονός που οδηγεί στη μείωση της τεστοστερόνης στο πλάσμα μέχρι αυτή να επανέλθει στα φυσιολογικά επίπεδα.



Εικόνα 24. Άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης- γονάδων. (<https://de.wikipedia.org/wiki/Sexuallhormon>)

ΑΝΔΡΙΚΗ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Τα αίτια της ανδρικής υπογονιμότητας μπορούν να ταξινομηθούν και να κατηγοριοποιηθούν σε τρεις μεγάλες κατηγορίες, ανάλογα με το ανατομικό επίπεδο της διαταραχής σε: προορχικά, ορχικά και μεταορχικά αίτια

Προορχικά αίτια: η διαταραχή εντοπίζεται στο επίπεδο του υποθαλάμου ή της υπόφυσης.

Υποθαλαμικές διαταραχές

-Σύνδρομο Kallmann: συχνότερο αίτιο υπογοναδοτροπικού υπογοναδισμού σε συνύπαρξη με οσφρητικές διαταραχές. Η υπόφυση λειτουργεί φυσιολογικά. Κλινικά εκδηλώνεται με καθυστέρηση έναρξης της εφηβικής ηλικίας, με υποπλαστικούς μαλακούς όρχεις, γυναικομαστία, διαταραχές σπερματογένεσης, λαγοχειλία, νεφρική απλασία. Ιστολογικά παρατηρείται υποπλασία των κυττάρων του Leydig.

-Μεμονωμένη ανεπάρκεια FSH: εμφανίζεται κλινικά με φυσιολογικό αρσενικό φαινότυπο, αλλά αζωοσπερμία ή ολιγοσπερμία.

-Συγγενή υποθαλαμική διαταραχή: Το σύνδρομο Prader-Willi χαρακτηρίζεται από υποπλασία των εξωτερικών γεννητικών οργάνων, πολυφαγία και παχυσαρκία καθώς και ψυχοκινητικές διαταραχές με χαρακτηριστική καθυστέρηση έναρξης της ομιλίας στην παιδική ηλικία. Επίσης το σύνδρομο Laurence-Moon εκδηλώνεται με υπογοναδισμό και παθολογική σπερματογένεση καθώς και με πνευματική καθυστέρηση και μορφολογικές ανωμαλίες όπως πληκτροδαχτυλία.

-Σύνδρομο γόνιμου ευνούχου: σπάνιο σύνδρομο κατά το οποίο παρατηρείται διαταραχή της έκκρισης LH με φυσιολογική έκκριση της FSH, γεγονός που οδηγεί σε διαταραχές στην έκφραση του αρσενικού φαινοτύπου, όχι όμως και στην σπερματογένεση, που επιτελείται φυσιολογικά. Οι ασθενείς παρουσιάζονται κλινικά με γυναικομαστία.

Υποφυσιακές διαταραχές

-Υποφυσιακή ανεπάρκεια: μετά από εγκεφαλικά επεισόδια /έμφρακτα, εξαιτίας κακοήθων όγκων της υπόφυσης, μετά από ακτινοβολήση λόγω

κακοήθειας, είτε μετά από χειρουργικές επεμβάσεις στην περιοχή. Στην τυπική της μορφή εμφανίζεται κατά την διάρκεια της εφηβικής ζωής και χαρακτηρίζεται πέραν του υπογοναδισμού και από υποθυρεοειδισμό και ανεπάρκεια των επινεφριδίων. Στην ενήλικη ζωή εμφανίζεται με υπογονιμότητα, ελαττωμένη libido, δευτερογενή υπογοναδισμό καθώς και συμπτώματα από το ΚΝΣ (ημικρανίες, οπτικές διαταραχές).

-Υπερπρολακτιναιμία: τα αυξημένα επίπεδα προλακτίνης οδηγούν σε μείωση της τεστοστερόνης καθώς και της FSH και LH, που εκδηλώνεται κλινικά με ελαττωμένη libido, σεξουαλική δυσλειτουργία, γυναιοκομαστία και παθολογική σπερματογένεση. Η αυξημένη προλακτίνη μπορεί να οφείλεται σε υποφυσιακούς όγκους, σε φαρμακευτικά σκευάσματα ή στην ύπαρξη συστηματικής νόσου.

Λοιπά αίτια υποθαλαμικής/υποφυσιακής δυσλειτουργίας

Διαταραχές θυρεοειδούς: η δυσλειτουργία του θυρεοειδούς οδηγεί σε διαταραχές στην ομαλή παραγωγή και έκκριση των ορμονών του υποθαλάμου, με συνέπεια την διαταραχή της παραγωγής και έκκρισης των ανδρογόνων.

Διαταραχές οιστρογόνων/ανδρογόνων: ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος, η ηπατική ανεπάρκεια, οι επινεφριδιακοί όγκοι του φλοιού των επινεφριδίων, οι όγκοι των όρχεων επιφέρουν μια αυξημένη έκκριση οιστρογόνων. Από την άλλη πλευρά η υπερβολική παραγωγή τεστοστερόνης, όπως με την χρήση αναβολικών σκευασμάτων στους αθλητές, οδηγεί σε μια αρνητική ανάδραση στον άξονα υποθάλαμου-υπόφυσης - όρχεις και τελικά στην μείωση των γοναδοτροπινών.

Διαταραχές γλυκοκορτικοειδών: και πιο συγκεκριμένα η υπέρμετρη παραγωγή γλυκοκορτικοειδών, όπως στο σύνδρομο του Cushing καθώς και σε καταστάσεις που απαιτείται η πρόσληψη κορτιζόνης, όπως για παράδειγμα στην ελκώδη κολίτιδα, στο άσθμα και στην ρευματική αρθρίτιδα αλλά και σε πολλά άλλα, έχει ως αποτέλεσμα την μείωση της LH γεγονός που οδηγεί σε παθολογική σπερματογένεση.

Διαταραχές της υποθαλαμικής λειτουργίας
<i>Σύνδρομο Kallmann</i>

<i>Σύνδρομο γόνιμου ενούχου</i>
<i>Μεμονωμένη ανεπάρκεια της FSH</i>
<i>Συγγενή υπογοναδοτροπικά σύνδρομα (σύνδρομά Prader-Willi, Laurence-Moon-Bardet-Biedl)</i>
Διαταραχές της υποφυσιακής λειτουργίας
<i>Υποφυσιακή ανεπάρκεια (μείωση των γοναδοτροπινών)</i>
<i>Υπερπρολακτιναιμία</i>
Λοιπές ορμονικές διαταραχές και παθήσεις
<i>Υπεροιστρογοναιμία - Υπερανδρογοναιμία</i>
<i>Υπερεπάρκεια γλυκοκορτικοειδών</i>
<i>Υπέρ και υπό- θυρεοειδισμός</i>
<i>Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια</i>
<i>Κίρρωση ήπατος</i>
<i>Δρεπανοκυτταρική αναιμία</i>
<i>Λοιμώξεις ουροποιογεννητικού</i>

Πίνακας: Προ-ορχικά αίτια ανδρικής υπογονιμότητας

Ορχικά αίτια: η διαταραχή εντοπίζεται στο επίπεδο των όρχεων

-Απλασία σπερματικού επιθηλίου: γνωστή στην διεθνή βιβλιογραφία και ως Sertoli-cell-only syndrome, εκδηλώνεται με βάρια παθολογική σπερματογένεση, με φυσιολογική όμως σεξουαλική δραστηριότητα. Ιστολογικά μόνο τα κύτταρα Sertoli και Leydig ανευρίσκονται σε φυσιολογική μορφή, ενώ υπάρχει παντελής έλλειψη του σπερματικού επιθηλίου. Εργαστηριακά παρατηρείται μια υψηλή τιμή της FSH, ενώ ταυτόχρονα η LH και η τεστοστερόνη παραμένουν σε φυσιολογικά όρια.

-Χρωμοσωμικά αίτια: ένα χρωμοσωμικό αίτιο υπογονιμότητας εντοπίζεται περίπου στο ένα πέμπτο των ασθενών με αζωοσπερμία και στο ένα δέκατο περίπου των ασθενών με διαταραχές γονιμότητας. Στα κυριότερα χρωμοσωμικά αίτια συμπεριλαμβάνονται το σύνδρομο

Klinefelter, το σύνδρομο Noonan, το σύνδρομο XXY, το σύνδρομο αναστολής φύλου.

Το σύνδρομο Klinefelter, αποτελεί τη συχνότερη μορφή χρωμοσωμιακής ανωμαλίας και χαρακτηρίζεται από έναν καρυότυπο XXY. Η κλινική εμφάνιση του συνδρόμου παρουσιάζει μεγάλη ετερογένεια, χαρακτηριστικά όμως είναι οι υποπλαστικοί όρχεις, η γυναικομαστία και η παθολογική σπερματογένεση. Εργαστηριακά παρατηρείται υψηλή FSH, η LH μπορεί να είναι φυσιολογική ή ελαφρώς αυξημένη, ενώ παρατηρείται και σαφώς μειωμένη τεστοστερόνη.

Το σύνδρομο XYY, αποτελεί το αντίθετο του συνδρόμου Klinefelter. Οι άρρενες, που το εμφανίζουν, χαρακτηρίζονται από ύψος μεγαλύτερο του φυσιολογικού, εμφανίζουν διαταραχές συμπεριφοράς και έχουν επιθετική και αντικοινωνική διάθεση. Όπως και στο σύνδρομο Klinefelter μπορεί να εμφανίζονται με υποπλαστικούς όρχεις, ενώ τυπική είναι και η αυξημένη FSH με φυσιολογική όμως LH και τεστοστερόνη.

Το σύνδρομο Noonan, εκδηλώνεται κλινικά σε άτομα άρρενος φαινοτύπου και καρυοτύπου, που χαρακτηρίζονται από μειωμένη σωματική ανάπτυξη, κοντό λαιμό, κρυφορχία, καρδιαγγειακά προβλήματα, παθολογική σπερματογένεση με χαρακτηριστική την αζωοσπερμία, ενώ εργαστηριακά ανευρίσκεται ένας υπεργοναδοτροπικός υπογοναδισμός.

Σύνδρομο αναστολής φύλου, πρόκειται για ένα πολύ σπάνιο σύνδρομο, κατά το οποίο οι άρρενες παρουσιάζουν έναν καρυότυπο 46 XX. Κλινικά παρατηρείται σε πάνω από 30% των περιπτώσεων γυναικομαστία, υποπλασία των εξωτερικών γεννητικών οργάνων, κρυφορχία και καθυστέρηση της νοητικής ανάπτυξης.

-Συγγενή νευρολογικά αίτια: όπως, για παράδειγμα, η μυοτονική δυστροφία τύπου 1 ή 2 (DM1 ή DM2). Προκύπτει από αλλαγές στο DNA εξαιτίας χρωμοσωμιακής ανωμαλίας του χρωμοσώματος 19. Κλινικά χαρακτηρίζεται από διαταραχή στην μυϊκή χάλαση, μετά από κάθε μυϊκή σύσπαση. Πάνω από 50 % των ασθενών εμφανίζουν σωληναριακή σκλήρυνση με ορχική υποπλασία.

-Σπερματογενετική στάση: παρατηρείται αναστολή φυσιολογικής ωρίμανσης των σπερματοζωαρίων, που οδηγεί είτε σε αζωοσπερμία, είτε σε πρόωρα μη φυσιολογικά σπερματοζωάρια, που δεν έχουν την

ικανότητα να εκπληρώσουν τη γονιμοποίηση του ωαρίου. Εργαστηριακά η FSH εμφανίζεται κανονική ή αυξημένη.

-Ανορχία: αμφοτερόπλευρη ανορχία σε άρρενες με φυσιολογικό φαινότυπο και δευτερογενή εξωτερικά χαρακτηριστικά στην παιδική ηλικία, πριν την έναρξη της ήβης. Αυτό οδηγεί στο συμπέρασμα ότι κατά την εμβρυϊκή ζωή έλαβε κανονικά μέρος η ανάπτυξη του ορχικού ιστού, ο οποίος υποστρέφεται κατά την διάρκεια της κύησης είτε λόγω διαταραχής της αιμάτωσης των όρχεων, είτε εξαιτίας συστροφής των όρχεων ή μετά από μόλυνση.

-Κρυψορχία: ορίζεται ως η έλλειψη ενός ή και των δύο όρχεων στο όσχεο κατά την στιγμή της γέννησης, ως αποτέλεσμα παραμονής τους στην κοιλιακή κοιλότητα του νεογνού, όπου και βρίσκονται φυσιολογικά μέχρι τον έβδομο μήνα της κύησης. Πρόκειται για τη συχνότερη διαταραχή ανάπτυξης των ανδρικών γεννητικών οργάνων, αφού ανευρίσκεται περίπου στο 5% των γεννήσεων και στην πλειονότητα της είναι ετερόπλευρη (πάνω από 80%). Στις μισές των περιπτώσεων η κάθοδος των όρχεων ολοκληρώνεται μέχρι το πρώτο έτος ζωής. Ενοχοποιητικοί παράγοντες για την κρυψορχία θεωρούνται οι ορμονικές διαταραχές (διαταραχές της HCG), συμφύσεις ή στενώσεις ενδοκοιλιακά κ.α. Η έλλειψη τεστοστερόνης και τα οιστρογόνα προκαλούν δυσλειτουργία του HOXA 10 γονιδίου, που οδηγεί σε διαταραχή της INSL3, η οποία δρα πάνω στον οίακα και προάγει την κάθοδο των όρχεων στο όσχεο. Οι κρυψορχικοί όρχεις εμφανίζουν 30 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου, ενώ μη χειρουργική διόρθωση έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση αζωοσπερμίας σε ποσοστό 50%-90%, ανάλογα αν πρόκειται για μονόπλευρη ή ετερόπλευρη κρυψορχία. Ακόμα όμως και μετά από χειρουργική επέμβαση ετερόπλευρης κρυψορχίας, περίπου ένας στους πέντε ασθενείς θα εμφανίσει αζωοσπερμία.

-Κιρσοκήλη: θα αναλυθεί περαιτέρω στο επόμενο κεφάλαιο

-Άλλοι παράγοντες: διάφοροι άλλοι εξωτερικοί παράγοντες αναστέλλουν είτε την φυσιολογική ωρίμανση των σπερματοζωαρίων, είτε διαταράσσουν την φυσιολογική μορφή ή κινητική / γονιμοποιητική ιδιότητα των σπερματοζωαρίων. Επιπλέον μπορεί να εμποδίζουν την φυσιολογική λειτουργία του υποθαλαμικού-υποφυσιακού-ορχικού άξονα και ως εκ τούτου τη φυσιολογική έκκριση των γοναδοτροπινών ή της τεστοστερόνης. Ανάμεσα στους παράγοντες αυτούς

συγκαταλέγονται: φαρμακευτικές ουσίες (ερυθρομυκίνη, νιτροφουραντίνη, γενταμυκίνη, κολχικίνη, αλλοπουρινόλη, κυκλοσπορίνη, σπιρονολακτόνη), αλκοόλ, νικοτίνη, ναρκωτικές ουσίες, αναβολικά, ακτινοβολία, υπέρμετρη ζέστη.

Χρωμοσωμιακές ανωμαλίες
<i>Σύνδρομο Klinefelter (47XXY)</i>
<i>Σύνδρομο υπεράρρενος (47XYY)</i>
<i>Σύνδρομο αναστροφής του φύλου (46XX)</i>
<i>Σύνδρομο Noonan</i>
Απλασία του σπερματικού επιθηλίου (Sertoli-Cell-Only-Syndrome)
Μυοτονική δυστροφία
Αμφοτερόπλευρη ανορχία
Αναστολή ωρίμανσης σπερματοζωαρίων (Germ-Cell-Arrest-Syndrome),
Γοναδοτοξικοί παράγοντες
<i>Διάφορα φάρμακα</i>
<i>Η ενδομήτρια έκθεση σε διαιθυλοστιλβεστρόλη (DES)</i>
<i>Έκθεση σε ακτινοβολίες, τοξικές ουσίες, υψηλές θερμοκρασίες</i>
Διαφορές παθήσεις των όρχεων
<i>Κρυπορχία</i>
<i>Κιρσοκήλη</i>
<i>Μεταπαρωτιδική ορχίτιδα</i>
<i>Υπέρ και υπο- θυρεοειδισμός</i>

Πίνακας: Ορχικά αίτια ανδρικής υπογονιμότητας

Μεταορχικά αίτια: η διαταραχή εντοπίζεται μεταξύ όρχεων και εκβολής εκσπερματιστικών πόρων.

-Απόφραξη σπερματικού πόρου: είναι κυρίως επίκτητης αιτιολογίας και οφείλεται κυρίως σε λοιμώξεις είτε ιογενούς (παρωτίτιδα, ευλογιά), είτε βακτηριδιακής αιτιολογίας, ενώ μπορεί να είναι και ιατρογενές

αποτέλεσμα, μετά από χειρουργικές διεργασίες στην γεννητική περιοχή (αποκατάσταση υδροκήλης ή κισσοκήλης, βαζεκτομή, ορχεοπηξία).

- **Δυσπλαστικές διαταραχές**, του σπερματικού τόνου ή του γεννητικού σωλήνα, όπως για παράδειγμα στο σύνδρομο κυστικής ίνωσης

-**Διαταραχές στύσης και εκσπερμάτισης**, που μπορεί να οφείλονται είτε σε συμφύσεις από χειρουργικές επεμβάσεις στην πυελική χώρα, είτε σε περιφερική νευρική πάθηση από τραυματισμούς του νωτιαίου μυελού, από σακχαρώδη διαβήτη ή σε βλάβη του παρασυμπαθητικού συστήματος. Επιπλέον πιθανή αιτία θεωρείται και η διαταραχή της αιμάτωσης του πέους μετά από τραύμα ή θρομβοεμβολική νόσο ή ακόμα και αθηροσκλήρωση.

-**Στυτική δυσλειτουργία, μειωμένη libido, πρόωρη εκσπερμάτιση, ανατομικές ανωμαλίες του πέους.**

Απόφραξη αποχετευτικής οδού σπέρματος
<i>Συγγενής</i>
<i>Επίκτητη</i>
Διαταραχές εκσπερμάτισης
<i>Νευρολογικές διαταραχές</i>
<i>Χειρουργικές επεμβάσεις</i>
<i>Καώσεις του νωτιαίου μυελού</i>
<i>Πρόσληψη φαρμάκων</i>
Διαταραχές της κινητικότητας και της λειτουργίας των σπερματοζωαρίων
<i>Συγγενείς ανωμαλίες της ουράς των σπερματοζωαρίων (Σύνδρομο Kartagener)</i>
<i>Ανοσολογικοί παράγοντες (αντισπερμικά αντισώματα)</i>
<i>Λοιμώξεις του ουροποιογεννητικού συστήματος</i>
Σεξουαλικές δυσλειτουργίες
<i>Στυτική δυσλειτουργία οργανική ή ψυχογενής</i>
<i>Αδυναμία εκσπερμάτισης στον κόλπο</i>
<i>Μειωμένη ερωτική επιθυμία (libido)</i>

Πίνακας: Μετα-ορχικά αίτια ανδρικής υπογονιμότητας

ΔΙΕΡΕΥΝΥΣΗ ΤΗΣ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ ΣΤΟΝ ΑΝΔΡΑ

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές της ευρωπαϊκής ουρολογικής εταιρίας, ως υπογονιμότητα ορίζεται η αδυναμία γονιμοποίησης ενός ωαρίου μετά από διάστημα 12 μηνών ελεύθερων σεξουαλικών επαφών. Η περαιτέρω διερεύνηση των αιτίων υπογονιμότητας ανέδειξε, στο 1/3 των περιστατικών υπογονιμότητας, τον άνδρα ως υπαίτιο, στο 1/3 τη γυναίκα, ενώ στο υπόλοιπο ποσοστό δεν αναβρέθηκε κάποιος προφανής λόγος και παρέμεινε αγνώστου αιτιολογίας στα πλαίσια ιδιοπαθούς υπογονιμότητας.

ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Η διερεύνηση της υπογονιμότητας στο εξωτερικό ιατρείο ξεκινά από μια λεπτομερή εξέταση του ιατρικού ιστορικού του ασθενούς. Κατά τη λήψη του ιστορικού πρέπει να εξακριβώνεται, αν πρόκειται για μια πρωτογενή ή δευτερογενή ατεκνία του ζευγαριού, αν υπάρχει ιστορικό αποβολών, για τη διενέργεια χειρουργικών επεμβάσεων στην γεννητική περιοχή καθώς και η ύπαρξη παθολογικών ή ανδρολογικών προβλημάτων (νευρολογικές ασθένειες, χειρουργείο στη σπονδυλική στήλη, σακχαρώδης διαβήτης, ιστορικό επαναλαμβανόμενων ουρολοιμώξεων κ.α.). Επιπλέον πρέπει να ρωτάται η πιθανή έκθεση σε πηγές ακτινοβολίας ή άλλων τοξικών για τη σπερματογένεση παραγόντων, όπως η νικοτίνη και το αλκοόλ. Εκτός αυτών πρέπει να διερευνώνται διαταραχές στη στυτική λειτουργία ή στην ερωτική libido του ασθενούς, ενώ πρέπει να συνίσταται αποφυγή φαρμακευτικών σκευασμάτων καθώς και λιπαντικών κατά τη σεξουαλική επαφή. Επίσης αναφορά πρέπει να γίνεται και στην πορεία της ήβης και της έφηβης ζωής του ασθενούς, καθώς και στον έλεγχο του εμβολιασμού του, καθώς είναι γνωστή η αρνητική επίδραση ασθενειών της παιδικής ηλικίας, π.χ. ιός παρωτίτιδας στη φυσιολογική σπερματογένεση.

Ιστορικό υπογονιμότητα*Διάρκεια**Προηγούμενες εγκυμοσύνες**Προηγούμενες θεραπείες**Εκτίμηση του συντρόφου***Οικογενειακό ιστορικό***Κυστική ίνωση**Ανεπάρκεια 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 (επιδιδυμίτιδα, ουρηθρίτιδα, 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, άγχος)*

Πίνακας: Ιστορικό ανδρικής υπογονιμότητας

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Πρωτίστως εξετάζονται μακροσκοπικά τα δευτερογενή ανδρικά χαρακτηριστικά του ασθενούς, έμφαση στην ανάπτυξη της τριχοφυΐας, τη γυναιομαστία, τη σκελετική και μυϊκή ανάπτυξη, που δίνουν μια πρώτη αίσθηση του ορμονικού status του ασθενούς. Στη συνέχεια λαμβάνει μέρος η φυσική εξέταση των εξωτερικών γεννητικών οργάνων του άρρενος ασθενούς, κατά την οποία γίνεται λεπτομερής εξέταση του οσχέου και των όρχεων (σχήμα, μέγεθος, σύσταση, επώδυνη ή ανώδυνη ψηλάφηση του όρχεως και των παρακείμενων επιδιδυμίτιδων), για τον έλεγχο ύπαρξης φλεγμονής ή

άλλων ανατομικών ανωμαλιών ή ακόμα και κακοήθειας. Στη συνέχεια εξετάζεται το πέος και ο προστάτης για την ταυτοποίηση ανατομικών δυσμορφιών (υποσπαδίας, induration penis plastica), ή μιας οξείας ή υποξείας προστατίτιδας, που θα μπορούσε να επηρεάζει αρνητικά τη σπερματογένεση.

Ακολουθεί ένας υπερηχογραφικός έλεγχος των όρχεων, για την απεικόνιση του ορχικού παρεγχύματος, την διαπίστωση της αιμάτωσης του όρχεως καθώς και την εξακρίβωση ύπαρξης κιρσοκήλης.

Στη συνέχεια γίνεται ένας πρώτος έλεγχος της αιμάτωσης του πέους και των άκρων, μέσω της ψηλάφησης της ραχιαίας του πέους αρτηρίας καθώς και των μηριαίων και έξω λαγόνιων αγγείων.

Τέλος πραγματοποιείται μια συνολική εξέταση των νευρικών τενόντιων αντανakλαστικών, με έμφαση στο αντανakλαστικό του κρεμαστήρα και του βολβοσηραγγώδους αντανakλαστικού.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Αποτελείται από τη διενέργεια ενός ορμονικού ελέγχου, όπου εξετάζεται ο πλήρης άξονας υποθαλάμου – υπόφυσης - όρχεις, με τον προσδιορισμό της τεστοστερόνης, της εκλυτικής των γοναδοτροπινών ορμόνης (GnRH), της θυλακιοτρόπου (FSH) και της ωχρινοτρόπου (LH) ορμόνης. Ενδοκρινολογικές διαταραχές σε άρρενες με πρωτοπαθή υπογονιμότητα ανευρίσκονται σε λιγότερο από το 5% των ασθενών. Λόγω του κερκίδειου ρυθμού και της διακυμάνσεως της ορμονικής παραγωγής η αιμοληψία διενεργείται το πρωί και ο ασθενής είναι σε νηστική κατάσταση.

Ο εργαστηριακός έλεγχος πρέπει απαραίτητως να ολοκληρώνεται με τη διενέργεια ενός σπερμοδιαγράμματος, για τον ποσοτικό και ποιοτικό έλεγχο της σπερματογένεσης.

ΣΠΕΡΜΟΔΙΑΓΡΑΜΜΑ

Το σπέρμα λαμβάνεται από τον ασθενή μετά από την αυτοϊκανοποίησή του σε ένα ειδικά διαμορφωμένο χώρο του εργαστηρίου, διότι η έναρξη της εξέτασης του σπέρματος θα πρέπει να γίνεται μέσα στο διάστημα μιας ώρας από την εκσπερμάτιση, όσο δηλαδή το σπέρμα παραμένει ακόμα σε θερμοκρασία σώματος. Εναλλακτικά, η λήψη του δείγματος μπορεί να γίνει σε ειδικά αποστειρωμένα μικρά δοχεία στο οικιακό περιβάλλον του ασθενούς, αρκεί η μεταφορά του στο εργαστήριο να είναι έγκαιρη και μέσα στη προβλεπόμενη ώρα. Ο ασθενής θα πρέπει να απέχει διάστημα 2-5 μερών από οποιαδήποτε σεξουαλική δραστηριότητα ή αυνανισμό, ενώ για την ακριβότερη και πληρέστερη διάγνωση θα πρέπει το σπερμοδιάγραμμα να επαναλαμβάνεται μέσα σε διάστημα δύο εβδομάδων.

Το σπερμοδιάγραμμα παρέχει σημαντικά χαρακτηριστικά της ποιοτικής και ποσοτικής κατάστασης του σπέρματος. Πιο συγκεκριμένα λαμβάνουμε σημαντικές πληροφορίες για το ιξώδες, τη ποσότητα, το χρώμα και το pH του σπέρματος, ενώ γνωστοποιούνται και σημαντικά χαρακτηριστικά της μορφολογίας, καθώς και της κινητικής και γονιμοποιητικής ικανότητας των σπερματοζωαρίων. Πέραν αυτών μπορεί να γίνει ανίχνευση πυοσφαιρίων και στο σπέρμα και να πραγματοποιηθεί μια καλλιέργεια σπέρματος για την εξακρίβωση ανάπτυξης παθολογικών βακτηριδίων. Επιπλέον μπορεί να επισημανθεί η ύπαρξη ή όχι αντισωμάτων στο σπέρμα. Επιπρόσθετα, ο προσδιορισμός ουσιών όπως η α-γλυκοσιδάση, το κιτρικό, η φρουκτόζη, το ασκορβικό οξύ βοηθούν στην έγκαιρη διάγνωση πιθανών προβλημάτων στον προστάτη αδένα ή την επιδιδυμίδα.

Το σπέρμα φυσιολογικά παραμένει σε υδαρή μορφή μέχρι και 15-60 λεπτά μετά την εκσπερμάτιση, έχει ένα αλκαλικό περιβάλλον με $\text{pH} > 7$ και έχει άσπρο γαλακτώδες χρώμα. Όσον αφορά την περιεκτικότητα του σε σπερματοζωάρια, αυτή υπολογίζεται σε 10^8 /ml, συνολικού αριθμού μεγαλύτερου των 35 εκατομμυρίων ανά εκσπερμάτιση. Η φυσιολογική κινητικότητα των σπερματοζωαρίων είναι $> 50\%$ του συνολικού αριθμού τους, με φυσιολογική κίνηση $> 25\%$. Φυσιολογικά σπερματοζωάρια πρέπει να ανευρίσκονται σε πάνω από 30% του αριθμού των συνολικών σπερματοζωαρίων με $> 2\%$ φυσιολογικά σπερματοζωάρια σε μορφή κατά τον Kruger. Πάνω από τα μισά σπερματοζωάρια πρέπει να είναι ζωντανά, ο φυσιολογικός αριθμός των λευκοκυττάρων πρέπει να είναι λιγότερο από 10^6 /ml. Οι φυσιολογικές συγκολλιτίνες στα MAR τεστ πρέπει να είναι $< 50\%$

(βάσει του WHO 2010). Κάθε διαταραχή στις παραπάνω φυσιολογικές παραμέτρους μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχές στη φυσιολογική σπερματογένεση και σε υπογονιμότητα.

Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Ουρολογική Εταιρία και το WHO, ως φυσιολογική τιμή σπερματοζωαρίων είναι 10.000.000/ml με φυσιολογικό αριθμό σπερματοζωαρίων τα 40 εκατομμύρια ανά εκσπερμάτιση. Σύμφωνα λοιπόν με τα παραπάνω, διαταραχές στον αριθμό των σπερματοζωαρίων κατατάσσονται σε:

Ασπερμία: αδυναμία της διαδικασίας της εκσπερμάτισης

Αζωοσπερμία: Η διαδικασία της εκσπερμάτισης είναι δυνατή, παρατηρείται όμως παντελής έλλειψη σπερματοζωαρίων και μπορεί να είναι είτε μη αποφρακτικής αιτιολογίας και να υποδηλώνει βαριά συνήθως μη αναστρέψιμη ζημιά του ορχικού ιστού, είτε αποφρακτικής αιτιολογίας εξ' αιτίας απόφραξης του γεννητικού σωλήνα.

Ολιγοζωοσπερμία: η συγκέντρωση των σπερματοζωαρίων είναι <20.000.000/ml, γεγονός που δεν αντιτίθεται σε μια εγκυμοσύνη.

Σοβαρή ολιγοζωοσπερμία: Τα σπερματοζωάρια ανευρίσκονται σε συγκέντρωση μικρότερη των 5.000.000/ml. Σε αυτή τη περίπτωση η εγκυμοσύνη είναι μειωμένης πιθανότητας όχι όμως και απραγματοποιήσιμη.

Όσον αφορά την κινητικότητα του σπέρματος, πρέπει να τονισθεί, ότι τα σπερματοζωάρια, που είναι ικανά να ολοκληρώσουν τη διαδικασία της γονιμοποίησης, είναι εκείνα που κινούνται σε ευθεία πορεία. Αντιθέτως τα σπερματοζωάρια, που έχουν επιτόπια ή ακόμα και κυκλική κίνηση δεν είναι ικανά να περάσουν τον μητρο-σαλπγγικό δίαυλο και να διεισδύσουν στο ωάριο. Στο σπερμιοδιάγραμμα η κινητικότητα ταξινομείται στις παρακάτω κατηγορίες: έντονη προωθητική κίνηση, ήπια προωθητική κίνηση, επιτόπια κίνηση, έλλειψη κίνησης. Βάσει λοιπόν της κινητικότητας τα σπερματοζωάρια ταξινομούνται σε:

-κινητά: παρατηρείται αλλαγή θέσης της ουράς των σπερματοζωαρίων

-προωθητικά κινητικά: παρατηρείται μετατόπιση από το ίδιο το κύτταρο

-έντονα προωθητικά: όταν παρατηρείται έντονη προωθητική κινητικότητα της τάξεως >50% του μήκους ουράς/sec ή >5 φορές το μήκος της κεφαλής/ sec.

-ακίνητα σπερματοζωάρια: δεν παρατηρείται καμία κίνηση.

Αν παραπάνω από τα μισά σπερματοζωάρια στο σπερμοδιάγραμμα είναι ακίνητα, τότε θα πρέπει να διενεργείται περαιτέρω επεξεργασία, συνήθως με χρώσεις ηωσίνης, για τον ακριβή προσδιορισμό των ζωντανών και νεκρωμένων σπερματοζωαρίων. Η ασθenoσπερμία, όπως χαρακτηρίζεται η παθολογική κατάσταση ελάττωσης της κινητικότητας των σπερματοζωαρίων, απαντάται κυρίως σε φλεγμονές του ουροποιογεννητικού συστήματος (επιδιδυμίτιδες, προστατίτιδες) καθώς και σε περιπτώσεις κισσοκήλης.

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, σε περιπτώσεις ασθenoσπερμίας περαιτέρω αναλύσεις για τον ακριβή προσδιορισμό των ζωντανών και νεκρών σπερματοζωαρίων θα πρέπει να γίνονται, οι δύο επικρατέστερες δε δοκιμασίες είναι το λεγόμενο HOS-test και οι χρώσεις με ηωσίνη και νιγροζίνη.

Με το HOS-test (hypoosmotic swelling test), ή αλλιώς δοκιμασία υποοσμωτικής διόγκωσης, ελέγχεται η μορφολογική και λειτουργική δυνατότητα της κυτταρικής μεμβράνης στην ουρά των σπερματοζωαρίων. Συγκεκριμένα σε υπο-οσμωτικές συνθήκες περιβάλλοντος τα φυσιολογικά ζωντανά σπερματοζωάρια απορροφούν νερό, σε αντίθεση με τα νεκρά.

Επιπλέον οι χρώσεις με ηωσίνη και νιγροζίνη απορροφώνται μόνο από νεκρά σπερματοζωάρια.

Αναφορικά με τη μορφολογία του σπέρματος, ειδικές χρώσεις (π.χ. χρώσεις Shorr) χρησιμοποιούνται για να προσδιοριστούν το μέγεθος της κεφαλής και το σχήμα της, το σχήμα του αυχένα καθώς και η μορφή και το μέγεθος της ουράς των σπερματοζωαρίων. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ευρωπαϊκής ανδρολογικής εταιρίας και τη WHO, στο φυσιολογικό σπερμοδιάγραμμα τα μορφολογικώς φυσιολογικά σπερματοζωάρια (συνολικό μέγεθος 0.5 mm), δηλαδή τα σπερματοζωάρια που πληρούν τα κριτήρια του Kruger, πρέπει να είναι περισσότερα του 15% του συνολικού αριθμού σπερματοζωαρίων. Τα κριτήρια κατά Kruger συνοψίζονται στα παρακάτω:

-Κεφαλή: φυσιολογικό μέγεθος (μήκος 4-5 μm , πλάτος 2-3 μm), πρέπει να έχει ωοειδή μορφή με κανονικό περίβλημα και το ακροσώμιο της να καταλαμβάνει το 50%-70% της έκτασης του, ενώ τα κενοτόπια να περιλαμβάνουν λιγότερο από το 20% της κεφαλής

-Αυχένας/σώμα/ουρά: φυσιολογικό μέγεθος (αυχένας: μήκος 7-8 μm , πλάτος 1 μm , ουρά: μήκος 40-50 μm). Να έχουν κανονικό σχήμα, με κανονική γραμμική ουραία έκφυση. Η ουρά πρέπει να είναι ίσια ή λίγο κεκαμμένη, με καθαρό λείο περίβλημα

Αντισπερμικά αντισώματα:

Ειδικά αντισώματα-συγκολλιτίνες, που επιφέρουν ακινητοποίηση και νέκρωση των φυσιολογικών σπερματοζωαρίων, ασκώντας παράλληλα αρνητική δράση στα πρώιμα στάδια της εμβρυογένεσης. Εκλυτικοί παράγοντες δημιουργίας τους μπορεί να είναι η απόφραξη του ουρογεννητικού σωλήνα, οι εγχειρήσεις βαζεκτομής ή κυστεκτομής / προστατεκτομής, όπου γίνεται διατομή και απολίνωση του σπερματικού πόρου, φλεγμονώδεις διεργασίες του ουροποιητικού συστήματος καθώς τραύματα των εξωτερικών γεννητικών οργάνων και κυρίως των όρχεων. Τα αντισπερμικά αντισώματα είναι συνήθως είτε IgA, είτε IgG. Τα IgA αντισώματα μπορούν να προσκολληθούν στα σπερματοζωάρια στον τράχηλο, τα IgG συναντώνται στο κυκλοφορικό σύστημα, ενώ πολύ σπάνια συναντώνται και IgM αντισώματα.

Η ανίχνευσή τους μπορεί να γίνει μέσω immunobead test ή με τη δοκιμασία MAR, κατά την οποία χρησιμοποιούνται ερυθροκύτταρα με ανθρώπινη ανοσοσφαιρίνη. Για να θεωρείται θετικό το test, θα πρέπει η επικόλληση μέσω των ερυθροκυττάρων, να γίνεται σε περισσότερο από τα μισά σπερματοζωάρια. Πρέπει να αναφερθεί ότι 1 στις 5 περιπτώσεις υπογονιμότητας οφείλεται στην ύπαρξη ανοσολογικών φαινομένων.

ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΣΠΕΡΜΑΤΟΖΩΑΡΙΩΝ

Πρόκειται για ενδελεχή έλεγχο της λειτουργικής ικανότητας των σπερματοζωαρίων, δηλαδή της ικανότητας τους να ολοκληρώνουν τη διαδικασία γονιμοποίησης του ωαρίου.

Μέσω της δοκιμασίας διείσδυσης στη τραχηλική βλέννη ελέγχεται αφενός η ίδια η τραχηλική βλέννη κατά την περίοδο της ωορρηξίας, αφετέρου ελέγχεται in vitro η κινητική ικανότητα και η βιωσιμότητα του σπέρματος έως 24 ώρες μετά την εκσπερμάτιση. Η βλέννα του τραχήλου της μήτρας επενδύει τη

κοιλότητα της μήτρας αποτελώντας φυσιολογικό φραγμό για το γεννητικό σύστημα της γυναίκας. Η τραχηλική βλέννη γίνεται διαβατή για τα σπερματοζωάρια κατά την περίοδο πριν την ωορρηξία, όπου τα οιστρογόνα, μέσω ορμονικών μεταβολών, οδηγούν σε μεταβολές της σύνθεσης και της λειτουργίας της βλέννας. Κατά την περίοδο αυτή η βλέννα διαδραματίζει και προστατευτικό ρόλο, προστατεύοντας τα σπερματοζωάρια από το όξινο, υπερ-οσμωτικό περιβάλλον του κόλπου και των κολπικών υγρών.

Μετά τη διαβατότητα της τραχηλικής βλέννης εξετάζεται η ικανότητα του σπερματοζωαρίου να προσκολληθεί στο ωάριο σε μια ειδική περιοχή του, που ονομάζεται διαφανή ζώνη. Κατά τη διαδικασία πρόσδεσης το σπερματοζωάριο υπόκειται σε αλλαγές στο ακρόσωμά του, προκειμένου να διαπεράσει τη διαφανή ζώνη και να συνδεθεί στη κυτταρική μεμβράνη του περιβλήματος του ωοκυττάρου. Η σύνδεση επιτελείται με τη βοήθεια μιας ειδικής πρωτεΐνης στην μεμβράνη των σπερματοζωαρίων, που ονομάζεται γαλακτοζυλο-τρανσφεράση και σε μια ειδική πρωτεΐνη της επιφάνειας στην διαφανή ζώνη του ωαρίου γνωστή και ως ZPC. Κατά την δοκιμασία αυτή λοιπόν ελέγχεται *in vitro* η ικανότητα σύνδεσης των σπερματοζωαρίων σε ανθρώπινα ωάρια, που δεν έλαβαν μέρος σε διαδικασίες υποβοηθούμενης κύησης μέσω εξωσωματικής, για τις οποίες παίζουν ιδιαίτερο προγνωστικό ρόλο στα πλαίσια της προ-εξωσωματικής προετοιμασίας.

Σε επόμενο στάδιο ελέγχεται η ικανότητα του ακροσωμίου να υφίσταται αλλαγές στη κυτταρική του μεμβράνη, προκειμένου να βοηθήσει στην έναρξη της διαδικασίας της διείσδυσης του σπερματοζωαρίου στο ωάριο. Πέραν της κυτταρικής μεμβράνης το ακρόσωμα περιέχει και άλλες δύο μεμβράνες, την εσωτερική και την εξωτερική. Η διείσδυση του σπερματοζωαρίου ξεκινά με τον διαχωρισμό του ακροσώματος από τον πυρήνα του σπερματοζωαρίου, που περιέχει τη χρωματίνη. Στη συνέχεια η εσωτερική μεμβράνη αποκολλάται της εξωτερικής και το ακρόσωμα διαμελίζεται. Η σειρά των διεργασιών ξεκινά από το σημείο επαφής του σπερματοζωαρίου με το ωάριο. *In vitro* η ακροσωμιακή αντίδραση πυροδοτείται μέσω προγεστερόνης. Παθολογική αντίδραση ακροσωμίου ανευρίσκεται σε 1 στους τέσσερις ασθενείς με ιδιοπαθή υπογοναδισμό.

Κατόπιν πρέπει να ελεγχθεί η ικανότητα διείσδυσης του σπερματοζωαρίου στο ωάριο. Συγκεκριμένα, εξετάζεται η ικανότητα του σπερματοζωαρίου να διέρχεται στη διαφανή ζώνη του ωοκυττάρου. Για το λόγο αυτό

χρησιμοποιούνται κυρίως ετερόλογα ωοκύτταρα προερχόμενα κατά κανόνα από άλλα θηλαστικά όπως π.χ. χαμστερ.

Στο τέλος εξετάζεται η ύπαρξη ελευθέρων ριζών στο σπέρμα, που μπορεί, σε υψηλές ποσότητες, να προκαλέσουν βλάβες στα λιπαρά οξέα της κυτταρικής μεμβράνης μέσω οξειδωσης των λιπαρών οξέων. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε ασθenoσπερμία ή ακόμα και σε διαταραχές στο γεννητικό υλικό των σπερματοζωαρίων.

ΒΙΟΧΗΜΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Μέσω της μέτρησης συγκεκριμένων παραγόντων μπορεί να προσδιορισθεί η λειτουργική κατάσταση των οργάνων του αρσενικού γεννητικού συστήματος. Συγκεκριμένα, το κιτρικό οξύ και η όξινη φωσφατάση, μαζί με το μαγνήσιο και τον ψευδάργυρο, δίνουν μια ιδέα της λειτουργίας του προστάτη και της ύπαρξης προστατίτιδας. Αντιστοίχως η φρουκτόζη και οι προσταγλανδίνες υποδεικνύουν τη λειτουργική κατάσταση των σπερματοδόχων κύστεων, ενώ η καρνιτίνη και α-γλυκοσιδάση καθρεπτίζουν τη λειτουργία της επιδιδυμίδας. Έλλειψη φρουκτόζης απαντάται σε φλεγμονές στον προστάτη ή στις σπερματοδόχους κύστες. Έλλειψη της καρνιτίνης και της γλυκοσιδάσης μπορεί να υποδηλώνει απόφραξη στο γεννητικό σωλήνα, πάνω από την επιδιδυμίδα, ενώ έλλειψη φωσφατάσης μπορεί να υποδηλώνει απόφραξη στο ύψος του σπερματικού λοφιδίου.

ΒΙΟΨΙΑ ΟΡΧΕΟΣ

Διενεργείται για το διαχωρισμό της αποφρακτικής από τη μη αποφρακτική αζωοσπερμία, καθώς και για τον αποκλεισμό κακοήθειας. Κατά την εξέταση ελέγχονται τα σπερματικά σωληνάρια, για την ανεύρεση ώριμων σπερματοζωαρίων.

ΕΛΕΓΧΟΣ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΙΩΝ

Ελέγχεται ο καρυότυπος του άρρενος ασθενούς.

Η ΚΙΡΣΟΚΗΛΗ

Ορίζεται ως κιρσοειδούς μορφής διεύρυνση του ορχικού φλεβικού πλέγματος των σπερματικών φλεβών. Ανατομικά, η αριστερή σπερματική φλέβα παροχετεύει στην αριστερή νεφρική αρτηρία, ενώ η δεξιά σπερματική φλέβα καταλήγει στην κάτω κοίλη φλέβα. Για τον λόγο αυτό η κιρσοκήλη διαγιγνώσκεται σε συντριπτικό βαθμό, πάνω από 90%, στην αριστερή πλευρά. Στη δεξιά πλευρά εντοπίζεται στο 2-5% των περιστατικών την ώρα που αμφοτερόπλευρα ανευρίσκεται στο 20% των ασθενών. Ανευρίσκεται κατά κανόνα στους άνδρες ηλικίας 15-25 ετών σε περίπου 20% του πληθυσμού. Σε έφηβους παρατηρείται στο 15%, ενώ σε παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών συναντάται στο 5% του πληθυσμού.

Συνηθέστερη αιτία θεωρείται η ανάδρομη κίνηση του αίματος στη σπερματική φλέβα, ως αποτέλεσμα ανεπάρκειας των βαλβίδων, που βρίσκονται στα φλεβικά αγγεία και εξασφαλίζουν τη ροή του αίματος από το κέντρο στην περιφέρεια. Σπανιότερα μπορεί να οφείλεται και σε αποφρακτικό όγκο του αριστερού νεφρού, για το λόγο αυτό πρέπει να διενεργείται σε όλες τις περιπτώσεις ένας υπερηχογραφικός έλεγχος των νεφρών.

Άλλος σπάνιος παράγοντας που οδηγεί στη δημιουργία κιρσοκήλης στην αριστερή πλευρά μπορεί να είναι το φαινόμενο nutcracker. Πρόκειται για ένα ακτινολογικό εύρημα, κατά το οποίο η αριστερή νεφρική φλέβα υπόκειται σε έντονη συμπίεση κατά τη διέλευσή της μεταξύ της κοιλιακής αορτής και της άνω μεσεντέριας αρτηρίας. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη διάταση της έσω σπερματικής φλέβας, λόγω της στάσης του αίματος στην αριστερή νεφρική φλέβα. Άλλα κλινικά ευρήματα μπορεί να είναι η αιματουρία και η πρωτεϊνουρία.

Επίσης ανατομικές ποικιλομορφίες μπορεί να είναι υπεύθυνες για τη παρουσία κιρσοκήλης. Συγκεκριμένα η σχεδόν 90° εκβολή της αριστερής έσω σπερματικής φλέβας στην αριστερή νεφρική φλέβα (εν αντιθέσει με τις περίπου 30° εκβολής της δεξιάς νεφρικής φλέβας στη κάτω κοίλη) οδηγεί σε μειωμένη ροή αίματος και επομένως στη διάταση της αριστερής σπερματικής φλέβας.

Επιπλέον, στην αριστερή σπερματική φλέβα παρατηρούνται μεγαλύτερες υδροστατικές πιέσεις, με αποτέλεσμα την αυξημένη αντίσταση στη φλεβική παροχέτευση, γεγονός που μπορεί να οφείλεται στο κατά περίπου 10 εκατοστά μακρύτερο δρόμο, τον οποίο έχει να διανύσει το αίμα στην

αριστερή σπερματική φλέβα, εξαιτίας αφενός της παροχέτευσης της στην νεφρική φλέβα και αφετέρου στη χαμηλότερη θέση του αριστερού όρχι.

Η διάγνωση της κισσοκήλης είναι κατά κανόνα τυχαία κατά τον ανδρολογική διερεύνηση σε περιπτώσεις ανδρικής υπογονιμότητας. Σε άλλες περιπτώσεις παρατηρείται από τον ασθενή μια μαλακή ανώδυνη μάζα, που προκαλεί διόγκωση του όσχεου. Κατά την κλινική εξέταση ψηλαφάται μια μαλακή εύπλαστη μάζα, η οποία χαρακτηριστικά υποχωρεί, όταν ο ασθενής βρίσκεται ξαπλωμένος και αυξάνεται σημαντικά στην όρθια θέση, λόγω της παλινδρόμησης του αίματος. Η επιβεβαίωση γίνεται με υπερηχογραφικό έλεγχο doppler. Ανάλογα με το μέγεθος της φλεβικής διάτασης η κισσοκήλη ταξινομείται στις παρακάτω κατηγορίες:

-Υποκλινική μορφή: η διάγνωση γίνεται μέσω υπερηχογραφήματος, χωρίς η ίδια η κισσοκήλη να γίνεται ψηλαφητή, ούτε κατά την ύπτια, ούτε κατά την όρθια θέση.

-1° βαθμού κισσοκήλη: είναι ψηλαφητή μέσα από το τεστ Valsava και την αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης, αλλά δεν ψηλαφάται σε ηρεμία. Δεν είναι ορατή στο όσχεο.

-2° βαθμού κισσοκήλη: είναι ψηλαφητή κατά την ηρεμία, δεν είναι ορατή στο όσχεο

-3° βαθμού κισσοκήλη: είναι ορατή στο όσχεο κατά την ηρεμία.

Η κισσοκήλη έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει τη λειτουργία του όρχεως και κυρίως τη φυσιολογική λειτουργία της σπερματογένεσης. Από τους κυριότερους παθογενετικούς μηχανισμούς θεωρείται η αυξανόμενη θερμοκρασία στον ορχικό ιστό, λόγω της παλινδρόμησης του αίματος. Επιπλέον, η χρόνια στάση του φλεβικού αίματος οδηγεί σε χρόνια ιστική υποξία στον όρχι καθώς και διαταραχές στη μικροκυκλοφορία του όρχεως. Ένας άλλος παθογενετικός παράγοντας θεωρείται και η παρουσία τοξικών μεταβολιτών από τα νεφρά και τα επινεφρίδια, λόγω της παλινδρόμησης του φλεβικού αίματος. Χαρακτηριστικό είναι, ότι οι βλάβες μπορούν να εμφανιστούν και στον υγιή όρχι, μέσω της παράπλευρης φλεβικής κυκλοφορίας. Ένας επιπλέον παθογενετικός μηχανισμός είναι και οι

διαταραχές στον άξονα υποθάλαμο – υπόφυση – όρχις, που οδηγεί σε μειωμένη παραγωγή τεστοστερόνης, μέσω ανάδρομης αναστολής της εκλυτικής των γοναδοτροπινών ορμόνη (GnRH).

Όλα τα παραπάνω οδηγούν σε ατροφία του όρχεως ή σε βλάβες του DNA των σπερματοζωαρίων.

Η θεραπεία της κισσοκήλης έγκειται στη χειρουργική της αποκατάσταση, η οποία συνίσταται στην απολίνωση των σπερματικών φλεβών. Η προσπέλαση μπορεί να είναι είτε βουβωνική (τεχνική κατά Ivanissevitsch), είτε στην υποβουβωνική χώρα. Κατά την τεχνική Palomo (οπισθοπεριτοναϊκή προσπέλαση), η διακοπή της κυκλοφορίας των σπερματικών αγγείων πραγματοποιείται πριν την είσοδο των αγγείων στο βουβωνικό πόρο. Η αιμάτωση του όρχεως εξασφαλίζεται μέσω των αγγείων του σπερματικού πόρου. Η ανάπτυξη της τεχνολογίας και ειδικά της μικροχειρουργικής και της λαπαροσκοπικής χειρουργικής οδήγησαν στην πρόοδο της χειρουργικής αποκατάστασης της κισσοκήλης και στην ελάττωση των επιπλοκών της.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Στόχος της εργασίας

Όπως είδαμε και στο γενικό μέρος, η κισσοκήλη θεωρείται από τους σημαντικότερους παράγοντες πρωτογενούς υπογονιμότητας στους άρρενες. Πολλές διεθνείς έρευνες προσπάθησαν να ερευνήσουν τον ρόλο, τον οποίον παίζει η αποκατάσταση της στους υπογόνιμους άρρενες, με αμφιλεγόμενα μέχρι στιγμής αποτελέσματα.

Σκοπός της εργασίας μας είναι να ερευνήσουμε τα αποτελέσματα της χειρουργικής αποκατάστασης της αριστερής κισσοκήλης σε ασθενείς με ασθενοζωοσπερμία ή αζωοσπερμία, μη αποφρακτικής αιτιολογίας, τόσο στο επίπεδο της σπερματογένεσης, όσο και σε ορμονικό επίπεδο, με εξέταση της διακύμανσης της τεστοστερόνης στο αίμα των ασθενών, της ορμόνης δηλαδή που είναι υπεύθυνη για τη φυσιολογική ολοκλήρωση της διαδικασίας της σπερματογένεσης.

Μεθοδολογία

Πρόκειται για μια πρόδρομη, μη τυχαιοποιημένη μελέτη, κατά την οποίαν οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με την συντηρητική ή χειρουργική θεραπεία της αριστερής κισσοκήλης, στην οποία υποβλήθηκαν.

Στην έρευνα έλαβαν μέρος συνολικά 45 ασθενείς με διαγνωσμένη πρωτογενή υπογονιμότητα και ανάδειξη σοβαρής ασθενοζωοσπερμίας ή μη αποφρακτικής αζωοσπερμίας, με παρουσία αριστερής κισσοκήλης. Οι ασθενείς της ομάδας Α, συνολικού αριθμού $n=27$, δέχθηκαν να υποβληθούν σε μια μικροχειρουργική διόρθωση της κισσοκήλης. Αντιθέτως, οι ασθενείς που συγκαταλέγονται στην ομάδα Β και αποτελούν και την ομάδα ελέγχου προτίμησαν να υποβάλλονται σε έλεγχο της διαδικασίας σπερματογένεσης, χωρίς οποιαδήποτε χειρουργική διόρθωση της κισσοκήλης.

Ο προεγχειρητικός έλεγχος περιελάμβανε πλήρη ορμονικό έλεγχο, με μέτρηση της FSH, LH, της τεστοστερόνης και της οιστραδιόλης. Ως φυσιολογική εργαστηριακή τιμή τεστοστερόνης ορίσαμε τα 240 ng/ml. Επιπλέον ελέγχθησαν βιοχημικοί παράγοντες του σπερμοδιαγραμμάτος με προσδιορισμό της α-

γλουκοσιδάσης και της φρουκτόζης. Παράλληλα έλαβε μέρος πλήρης κλινική εξέταση των ασθενών με ψηλάφηση και μέτρηση του όγκου των όρχεων. Η ύπαρξη της αριστερής κισσοκήλης επιβεβαιώθηκε στο σύνολο των ασθενών, πέραν από την κλινική εξέταση και μέσα από την διενέργεια υπερηχογραφήματος με Doppler, (απεικόνιση της παλίνδρομης ροής του αίματος στην σπερματική φλέβα).

Δυστυχώς μια τυχαιοποίηση της έρευνας μας δεν ήταν δυνατή καθότι πολλοί από τους ασθενείς δεν δέχτηκαν να λάβουν μέρος σε μια τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη και προτίμησαν έναν συγκεκριμένο τρόπο παρακολούθησης.

Όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν στην έρευνά μας ενημερώθηκαν πλήρως, τόσο για τις πιθανές επιπλοκές μιας χειρουργικής επέμβασης (αιμορραγία-μετεγχειρητική αιμορραγία, αιμάτωμα ή οίδημα στο όσχεο, λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος και κυρίως επιδιδυμίτιδες, συρρίκνωση του όρχεως, τραυματισμός του όρχεως ή γειτονικών οργάνων με πιθανή συνέπεια την ορχεκτομή, υδροκήλη), όσο και για τα μέχρι στιγμής γνωστά επιστημονικά δεδομένα, τα οποία υπάρχουν, σχετικά με τα αποτελέσματα της χειρουργικής αποκατάστασης της κισσοκήλης σε σύγκριση με μια συντηρητική θεραπεία. Πιο συγκεκριμένα οι ασθενείς ενημερώθηκαν για τις μελέτες, που δείχνουν μια έλλειψη βελτίωσης ή μια παροδική βελτίωση της σπερματογένεσης, για ένα διάστημα 3-6 μηνών μετά από την χειρουργική επέμβαση. Επιπλέον ενημερώθηκαν ότι, μετά την επέμβαση, θα ήταν αναγκαία μια συχνή ιατρική παρακολούθηση με εργαστηριακές εξετάσεις και σπερμοδιαγράμματα.

Επίσης οι ασθενείς ενημερώθηκαν ότι μια επιθυμητή εγκυμοσύνη δεν μπορεί να διασφαλισθεί μετά από χειρουργική επέμβαση και ότι μια λήψη σπερματοζωαρίων με μικροχειρουργική βιοψία όρχεως, μια πιθανή σπερματέγχυση ή εξωσωματική γονιμοποίηση ίσως ήταν αναγκαία. Λαμβάνοντας λοιπόν γνώση όλων των παραπάνω, οι ασθενείς ταξινομήθηκαν στις δύο υποομάδες, όπως φαίνεται και στον παρακάτω πίνακα.

	Τύπος θεραπείας	Αριθμός ασθενών (n)
ΟΜΑΔΑ Α	Χειρουργική αποκατάσταση	27
ΟΜΑΔΑ Β	Συντηρητική	18

Πίνακας:Ταξινόμηση ασθενών

Μιας και ο χρόνος ζωής των σπερματοζωαρίων στον άνδρα, πριν την εκσπερμάτιση, υπολογίζεται σε περίπου 3 μήνες, ορίσαμε το follow-up της έρευνας μας μέχρι 6 μήνες, μετά τη χειρουργική αποκατάσταση. Στους 6 μήνες μετεγχειρητικά μετρήθηκαν οι ορμονικοί παράμετροι, με κύρια έμφαση στη τεστοστερόνη, καθώς εξετάστηκε και σπερματικό υγρό από όλους τους ασθενείς των δύο ομάδων. Στις περιπτώσεις που υπήρχε απουσία σπερματοζωαρίων στην εξέταση του νωπού σπερματικού υγρού, έγινε φυγοκέντρηση και εξετάστηκε το ίζημα, για την παρουσία σπερματοζωαρίων.

Εξαιτίας του πλήθους των μεταβλητών μας, επιλέχθηκε η στατιστική ανάλυση, η οποία έγινε σύμφωνα με τον μη παραμετρικό έλεγχο κατά Wilcoxon test.

Όλοι οι ασθενείς συμφώνησαν ενυπόγραφα να λάβουν μέρος στην έρευνα μας έχοντας πλήρη γνώση του επιστημονικού σκοπού της.

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗ

Όσον αφορά την χειρουργική επέμβαση για την αποκατάσταση της κισσοκήλης, προτιμήθηκε μια υποβουβωνική μικροχειρουργική προσέγγιση, υποβοηθούμενη από ειδικό χειρουργικό μικροσκόπιο για οπτική μεγέθυνση, που αποσκοπούσε στην καλύτερη απεικόνιση των ανατομικών δομών ιδανικά για τη διατήρηση των αρτηριών και των λεμφικών αγγείων καθώς και για την ελάττωση του κινδύνου υποτροπής της κισσοκήλης ή εμφάνισης υδροκήλης. Μια τομή περίπου 2 εκατοστών πραγματοποιείται στην υποβουβωνική χώρα στη περιοχή του όσχεου. Μετά από προσεκτική εν τω βάθει προσέγγιση του σπερματικού τόνου πραγματοποιείται η αναγνώριση της έσω και έξω σπερματικής αρτηρίας καθώς και του φλεβικού δικτύου του σπερματικού τόνου. Πιο συγκεκριμένα οι φλέβες του τόνου διαχωρίζονται, πριν την είσοδό τους στον έσω σπερματικό δακτύλιο. Ανατομικά είναι γνωστόν, ότι η έξω σπερματική φλέβα διοχετεύει το αίμα στην κάτω επιγάστρια φλέβα και η έσω σπερματική φλέβα, από τη μεν δεξιά πλευρά στην κάτω κοίλη φλέβα, από δε την αριστερή πλευρά στην αριστερή νεφρική φλέβα. Ακολουθεί απολίνωση των σπερματικών φλεβών και σύγκλειση της τομής με απορροφούμενα ράμματα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συνολικά 45 ασθενείς έλαβαν μέρος στην έρευνά μας, οι οποίοι ταξινομήθηκαν σε 2 ομάδες. Την ομάδα ελέγχου της έρευνάς μας την αποτέλεσαν οι 18 ασθενείς της ομάδας Β, που επέλεξαν μια συντηρητική θεραπεία. Αντιθέτως μια χειρουργική αποκατάσταση της κισσοκήλης αποφάσισαν 27 ασθενείς, οι οποίοι αποτελούσαν και την ομάδα Α.

Από τους ασθενείς της ομάδας Α, 8 άτομα διαγνώστηκαν στον προεγχειρητικό έλεγχο με χαμηλότερα του φυσιολογικού επίπεδα τεστοστερόνης. Αντιστοίχως, 6 από τους 18 ασθενείς της ομάδας Β, ανευρέθηκαν με ελαττωμένες τιμές τεστοστερόνης.

Στους 6 μήνες μετεγχειρητικά, όπου και εντοπίζεται το τέλος της πειραματικής μας μεθόδου, σημαντική βελτίωση στην τεστοστερόνη στον ορό του αίματος εντοπίστηκε στο 52% (14/27) των ασθενών της ομάδας Α, ενώ αντιθέτως 4/18 (22%) των ασθενών της ομάδας Β, που δεν υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση, σημείωσαν αύξηση στα επίπεδα της τεστοστερόνης τους. Επιπλέον και οι 9 ασθενείς της ομάδας Α, με παθολογικά χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης κατά την έναρξη της ερευνητικής μας μεθόδου, εμφάνισαν φυσιολογικές τιμές τεστοστερόνης στον μετεγχειρητικό έλεγχο, 6 μήνες μετά το χειρουργείο. Αντιθέτως από τους 6 ασθενείς με παθολογικά χαμηλή τεστοστερόνη στην ομάδα Β μόνο ένας εμφάνισε φυσιολογική τεστοστερόνη στο τέλος της πειραματικής μας μεθόδου. Εφαρμόζοντας το Wilcoxon signed rank test one-tailed αποδείξαμε ότι η αρχική μας υπόθεση, ότι χειρουργική αποκατάσταση της αριστερής κισσοκήλης βοηθάει στην σπερματογένεση και στην ορχική λειτουργία (Wstat> Wcrit, W-value 135, critical value W για N=27 είναι 119, z value -08649, p value 0.19489 για $\alpha=0.05$)

Όσον αφορά την διαδικασία της σπερματογένεσης, μια σαφέστατη βελτίωση του σπερμοδιαγράμματος, που μεταφράστηκε σε ανεύρεση σπερματοζωαρίων στους βαριά ολιγοασθενοζωοσπερμικούς ή αζωοσπερμικούς ασθενείς της ομάδας Α στο σπερμοδιάγραμμα που διενεργήθη 6 μήνες μετεγχειρητικά ανευρέθηκε στο 37% των ασθενών (10/27). Αντιθέτως το σπερμιοδιάγραμμα όλων των ασθενών της ομάδας Β δεν παρουσίασε καμία απολύτως βελτίωση, αφού σε κανέναν από τους ασθενείς της ομάδας αυτής, που δεν υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση αποκατάστασης της κισσοκήλης, ανευρέθηκαν σπερματοζωάρια κατά τη λήξη

της πειραματικής μας μεθόδου, όπως φαίνεται και στους πίνακες με τα χαρακτηριστικά των ασθενών που ακολουθούν.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΟΜΑΔΑ Α

Πίνακας: Χαρακτηριστικά ασθενών της ομάδας Α κατά την αρχή και το τέλος της πειραματικής μεθόδου

Η επίδραση της αποκατάστασης της αριστερής κισσοκήλης σε αζωσπερμικούς ασθενείς							
ΕΝΑΡΞΗ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ				ΤΕΛΟΣ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ			
ΟΜΑΔΑ	ΑΣΘΕΝΗΣ	ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗ (ng/dl)	ΣΠΕΡΜΑΤΟΖΩΑΡΙΑ (-/+)	op	ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗ (ng/dl)	ΣΠΕΡΜΑΤΟΖΩΑΡΙΑ (-/+)	ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ (-/+)
A	1	186	-		298	-	-
A	2	315	-		429	-	-
A	3	612	-		501	-	-
A	4	297	-		385	-	-
A	5	859	-		618	+	-
A	6	320	-		274	+	-
A	7	118	-		365	-	-
A	8	1012	-		817	-	-
A	9	319	-		422	-	-
A	10	465	-		301	-	-
A	11	579	-		403	-	-
A	12	812	-		461	+	-
A	13	611	-		385	+	-
A	14	261	-		309	+	-
A	15	250	-		621	-	-
A	16	370	-		428	-	-
A	17	199	-		651	-	-
A	18	418	-		221	+	-
A	19	612	-		403	-	-
A	20	167	-		251	+	-
A	21	132	-		313	-	-
A	22	418	-		501	+	-
A	23	319	-		381	-	-
A	24	422	-		261	-	-
A	25	510	-		361	-	-
A	26	201	-		391	+	-
A	27	168	-		285	+	-

ΕΝΑΡΞΗ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ				ΤΕΛΟΣ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ		
ΟΜΑΔΑ	ΑΣΘΕΝΗΣ	ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗ (ng/dl)	ΣΠΕΡΜΑΤΟΖΩΑΡΙΑ (-/+)	ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗ (ng/dl)	ΣΠΕΡΜΑΤΟΖΩΑΡΙΑ (-/+)	ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ (-/+)
B	1	221	-	161	-	-
B	2	380	-	416	-	-
B	3	461	-	372	-	-
B	4	185	-	292	-	-
B	5	718	-	643	-	-
B	6	653	-	651	-	-
B	7	927	-	712	-	-
B	8	651	-	419	-	-
B	9	310	-	401	-	-
B	10	99	-	87	-	-
B	11	291	-	385	-	-
B	12	173	-	116	-	-
B	13	801	-	607	-	-
B	14	377	-	241	-	-
B	15	659	-	503	-	-
B	16	518	-	426	-	-
B	17	113	-	121	-	-
B	18	216	-	221	-	-

ΠΙΝΑΚΑΣ ΟΜΑΔΑ Β

Πίνακας: Χαρακτηρηστικά ασθενών της ομάδας Β κατά την αρχή και το τέλος της πειραματικής μεθόδου

Πρέπει να τονισθεί ότι κατά την λήξη της πειραματικής μεθόδου καμία εγκυμοσύνη δεν έγινε εφικτή στους ασθενείς των δύο ομάδων. Το χρονικό όμως διάστημα των 6 μηνών θεωρείται ένα περιορισμένο διάστημα παρακολούθησης για την μεταβλητή της εγκυμοσύνης, αν υπολογίσει κανείς ότι, οι πιθανότητες εγκυμοσύνης ανά κύκλο σε μια υγιή γυναίκα ανέρχεται περίπου στο 25%. Επιπροσθέτως, σκοπός της έρευνάς μας ήταν η παρακολούθηση της σπερματογένεσης στους βαριά oligoασθενο-

ζωοσπερμικούς ή αζωοσπερμικούς ασθενείς μετά ή χωρίς χειρουργική αποκατάσταση της αριστερής κισσοκήλης και όχι η παρακολούθηση της πορείας επίτευξης μιας εγκυμοσύνης, που μπορεί να επηρεάζεται και από πολλούς πέραν της σπερματογένεσης παράγοντες.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η κισσοκήλη αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα υπογονιμότητας στους άρρενες και οδηγεί σε σοβαρή διαταραχή της σπερματογένεσης και στην εμφάνιση βαριάς ολιγοζωοσπερμίας ή ακόμα και αζωοσπερμίας.

Στη διεθνή βιβλιογραφία ανευρίσκονται πολλές έρευνες, που προσπαθούν να επεξηγήσουν τον παθογενετικό μηχανισμό πρόκλησης της βλάβης στην ορχική λειτουργία.

Οι όρχεις ευρισκόμενοι έξω από το σώμα στο όσχεο βρίσκονται φυσιολογικά σε θερμοκρασία ένα με δύο βαθμούς μικρότερη από τη θερμοκρασία σώματος, γεγονός που επιτρέπει στο αρτηριακό αίμα να διατηρείται κατά την είσοδό του στους όρχεις σε θερμοκρασία, που να μην επηρεάζει την ορχική λειτουργία και τη λειτουργία της σπερματογένεσης. Η αύξηση της θερμοκρασίας του όρχεως οφείλεται στη φλεβική στάση του αίματος. Ήδη από τη δεκαετία του 1980 ο Goldstein M et al., όπως και ο Zorgniotti et al. ανέδειξε την αύξηση της θερμοκρασίας ακόμα και στους δύο όρχεις σε ασθενείς με μονόπλευρη κισσοκήλη. Ο Mieusset R et al., επίσης από τη δεκαετία του 1980, απέδειξε την αρνητική επίδραση της αυξημένης θερμοκρασίας στους όρχεις στη σπερματογένεση. Ο Sofikitis et al. τη δεκαετία του '90 έδειξε με πειράματα, την αρνητική επίδραση της κισσοκήλης στην αύξηση της θερμοκρασίας των όρχεων καθώς και στη διαδικασία της σπερματογένεσης και την πρόκληση οξειδωτικού στρες στους όρχεις. Σε μια από τις πιο πρόσφατες έρευνες η Shiraishi K et al., κατάφερε να ταυτίσει την αυξημένη θερμοκρασία στους όρχεις με την αυξημένη απόπτωση των ορχικών κυττάρων εξαιτίας οξειδωτικού στρες, γεγονός που αποδίδεται στη διάσπαση του DNA και την καταστροφή της χρωματίνης σύμφωνα και με τους Moustafa MH, Sharma RK et al., και Zini A et al.. Οι συνθήκες οξειδωτικού στρες στους ασθενείς με κισσοκήλη, που οφείλεται και στην ορχική υποξία και η έλλειψη αντιοξειδωτικών παραγόντων μελετήθηκε και από τον Hendin BN et al. Μετααναλύσεις και αναδρομικές μελέτες (Sofikitis N et al, Zini A et al., Smit M et al., Chen SS et al.) σε ασθενείς μετά από χειρουργική αποκατάσταση κισσοκήλης έδειξαν μια σημαντική βελτίωση στα επίπεδα των αντιοξειδωτικών παραγόντων καθώς και ελάττωση στα επίπεδα των ελεύθερων οξειδωτικών ριζών, με βελτίωση της ποιότητας του γεννητικού υλικού των σπερματοζωαρίων. Να αναφερθεί επιπλέον, πως έρευνες που έγιναν πάνω στο θέμα αυτό από τους Kobori Y et al., Zini A et al., Oliva A et al.,

σε ασθενείς με κισσοκήλη, που δεν υποβλήθηκαν σε χειρουργική αποκατάσταση, έδειξαν πως η προσθήκη αντιοξειδωτικών παραγόντων στην καθημερινή τους διατροφή οδήγησε σε μείωση του οξειδωτικού περιβάλλοντος στα σπερματοζωάρια και βοήθησε στη βελτίωση της κινητικότητας και της συγκέντρωσης των σπερματοζωαρίων.

Όπως αναφέρει και στην εργασία του ο Ozbek E et al., ένας άλλος παθογενετικός μηχανισμός, ο οποίος σχετίζεται με τη κισσοκήλη και τις συνέπειες της στη σπερματογένεση, είναι και η παρουσία τοξικών μεταβολιτών από τα νεφρά και τα επινεφρίδια, λόγω της παλινδρόμησης του φλεβικού αίματος στους όρχεις.

Επιπλέον, όπως αναφέρεται και στην εργασία των Gilbert BR, Goldstein M. et al., η ύπαρξη αντισπερμικών αντισωμάτων, όπως αυτή ανευρίσκεται στο 30% των ασθενών στην έρευνα που έκαναν, μπορεί να υποδηλώνει βλάβες στα σπερματικά σωληνάρια και να οδηγεί σε βαριά ολιγοασθενοζωοσπερμία ή και αζωοσπερμία.

Σε ασθενείς με κισσοκήλη παρατηρείται μια ατροφία του ομόπλευρου όρχι, όπως αναφέρουν και στην εργασία τους οι Lipshultz LI et al. και Parikh FR et al., και μπορεί να οφείλεται στην χρόνια ιστική υποξία του ορχικού ιστού. Το γεγονός αυτό επιβεβαιώνεται και από τους Johnsen SG et Agger P. στην εργασία τους με εξέταση του ορχικού ιστού μετά από ορχική βιοψία σε ασθενείς με κισσοκήλη, πριν και μετά από χειρουργική αποκατάσταση της.

Ήδη από το 1965 ο MacLeod J. αναφέρεται στην παθολογική σπερματογένεση και στην ανεύρεση παθολογικών μορφών σπερματοζωαρίων σε ασθενείς με κισσοκήλη. Το γεγονός αυτό υποστηρίζεται και από μετέπειτα έρευνες των Rodriguez-Rigau LJ et al., Portuondo JA et al., Ayodeji O et al., οι οποίοι έκαναν λόγο επίσης για παθολογικά σπερματοζωάρια σε ασθενείς με κισσοκήλη, χωρίς όμως να ανευρίσκεται συγκεκριμένη παθολογική μορφή σπερματοζωαρίων ειδική για την κισσοκήλη. Πρέπει να αναφερθεί πως σύμφωνα με έρευνες που έχουν γίνει, Cedenho AP et al., Vigil P et al., με τη βοήθεια ινδικών χοιριδίων, τα σπερματοζωάρια των ασθενών με κισσοκήλη φαίνεται να έχουν μειωμένη ικανότητα πρόσδεσης και διείσδυσης σε ανθρώπινα ωκύτταρα και σε ωκύτταρα από ινδικά χοιρίδια.

Σε ιστολογικό και ορμονικό επίπεδο, πολλές έρευνες σχετίζουν την κίρσοκήλη με διαταραχές στη λειτουργία των κυττάρων Leydig και Sertoli, με αποτέλεσμα και διαταραχές στην έκκριση της τεστοστερόνης. Η δυσλειτουργία των κυττάρων Sertoli μπορεί να παρατηρηθεί σε συνάρτηση με αυξημένα επίπεδα FSH, σε αλλαγές στα επίπεδα της ABP πρωτεΐνης, της φερριτίνης και της ινχιμπίνης Β. Συνεπώς μια βελτίωση της λειτουργίας των κυττάρων Leydig και Sertoli οδηγεί σε βελτίωση της σπερματογένεσης. Αυτό επισημαίνει και σε πολλές εργασίες του ο Sofikitis N et al. μελετώντας αφενός την ορμονική δράση της τεστοστερόνης στη λειτουργία των κυττάρων καθώς και την επίδραση της κοτινίνης που ανευρίσκεται στο κάπνισμα, της υπερχοληστεριναιμίας και του σακχαρώδους διαβήτη, όπως και του αναστολέα της 5-φωσφοδιεστεράσης στην λειτουργία των παραπάνω κυττάρων. Όπως αναφέρουν και οι Hudson RW et al., Cayan S et al., Fujisawa M et al., στις εργασίες τους, η βελτίωση των παραπάνω παραγόντων και ειδικά της ινχιμπίνης Β, μετά από επέμβαση αποκατάστασης κίρσοκήλης, υποδηλώνουν μια αναστρέψιμη βλάβη στα κύτταρα Sertoli.

Ήδη ο Sirvent JJ et al., από το 1980 αναφέρεται στην ατροφία και ελάττωση του αριθμού των κυττάρων Leydig σε ασθενείς με κίρσοκήλη.

Στην έρευνά μας 52% των ασθενών, που δέχτηκαν να υποβληθούν σε χειρουργική αποκατάσταση της κίρσοκήλης, εμφάνισαν βελτίωση των επιπέδων της τεστοστερόνης τους μετεγχειρητικά, σε αντίθεση με 4/18 ασθενείς της ομάδας Β. Πρέπει δε να τονιστεί ότι και οι οκτώ ασθενείς της ομάδας Α με τεστοστερόνη σε χαμηλότερα από τα φυσιολογικά επίπεδα (<240 μg/dl) εμφάνισαν μετεγχειρητικά φυσιολογικές τιμές τεστοστερόνης, καθώς επίσης και στους 6 ασθενείς της ομάδας Β με παθολογικές τιμές τεστοστερόνης μόνο ένας ασθενής εμφάνισε, στον καθορισμένο εργαστηριακό έλεγχο, φυσιολογική τεστοστερόνη. Αυτά συμβαδίζουν και με πολλές έρευνες που έχουν γίνει και δείχνουν μια βελτίωση της τεστοστερόνης στον ορό του αίματος σε ασθενείς μετά από επέμβαση αποκατάστασης κίρσοκήλης (Su LM, Goldstein M et al., Gat Y, Gornish M, et al., Cayan S et al.,). Επιπλέον την σαφώς αύξηση της τεστοστερόνης σε μετεγχειρητικούς ασθενείς δείχνουν και νεότερες έρευνες από τους Di Bisceglie C et al., Hsiao W, Goldstein M, et al., Tanrikut C, Mulhall J, et al. Τα επίπεδα της τεστοστερόνης ανάμεσα στους ασθενείς με κίρσοκήλη είναι ανάλογα της ηλικίας τους, όπως

έδειξε μια μεγάλη ανάδρομη έρευνα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, όπου σε δείγμα μεγαλύτερο των 9000 ασθενών με κισσοκήλη, σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα τεστοστερόνης βρέθηκε σε ασθενείς ηλικίας άνω των 30 ετών. Η βελτίωση της τεστοστερόνης μετεγχειρητικά υποδηλώνει εμμέσως μια αναστρέψιμη επιβλαβή δράση της κισσοκήλης στα κύτταρα του Leydig.

Αντιθέτως υπήρξαν και έρευνες, όπως αυτές των Swerdloff RS et al., Hudson RW et al., που διενεργήθηκαν, χωρίς να μπορέσουν να δείξουν διαφορά στα επίπεδα τεστοστερόνης σε υπογόνιμους ασθενείς με και χωρίς κισσοκήλη.

<i>Paper</i>	<i>Year published</i>	<i>Number of patients with varicocele</i>	<i>Varicocele treatment</i>	<i>Baseline testosterone (ng dL⁻¹) (mean [s.d.])^a</i>	<i>Postvaricocelectomy testosterone (ng dL⁻¹) (mean [s.d.])^a</i>	<i>P</i>
Su <i>et al.</i> ⁸⁶	1995	35	Microsurgical	319±12	409±23	0.0004
Cayan <i>et al.</i> ⁷⁵	1999	78	Microsurgical	563±140	837±220	<0.01
Fujisawa <i>et al.</i> ⁷⁶	2001	52	Microsurgical	460±160	470±190	NA
Gat <i>et al.</i> ⁸⁷	2004	83	Embolization	348±175	496±243	<0.001
Lee <i>et al.</i> ¹⁵¹	2007	18	Microsurgical	360±191	416±358	0.25
Di Bisceglie <i>et al.</i> ⁹¹	2007	38	Sclerotherapy	650±50	660±50	0.97
Hurtado de Catalfo <i>et al.</i> ⁸⁸	2007	36	Not specified	298±17	398±20	NA
Rodriguez Peña <i>et al.</i> ¹⁵²	2009	202	Not specified	648±156	709±232	>0.05
Tanrikut <i>et al.</i> ⁷	2011	325	Microsurgical	358±126	454±168	<0.001
Sathya Srin and Belur Veerachari ⁹⁵	2011	100	Microsurgical	177±18	301±43	<0.001
Zohdy <i>et al.</i> ⁹⁶	2011	103	Microsurgical	379±206	450±170	<0.001
Hsiao <i>et al.</i> ⁹³	2011		Microsurgical			
Age<30 years		52		418±21	511±25	NA ^b
Age 30–39 years		144		422±13	481±25	NA
Age 40+ years		66		401±19	474±32	NA
Hsiao <i>et al.</i> ⁹⁰	2013	59	Microsurgical	308±7	418±15	<0.0001
Abdel-Meguid <i>et al.</i> ⁹²	2014		Microsurgical			
Varicocele infertile treatment		66		347±132	399±99	<0.0001
Varicocele infertile control		33		340±126	350±126 ^c	0.07
Varicocele fertile control		33		397±165	392±154 ^c	0.56
Normal control		33		505±150	NA	

^aSerum testosterone values reported in units other than ng dL⁻¹ have been converted to facilitate comparisons; ^bResults for each age group reported as significant in the cited paper, but *P* values were not provided; ^cThis group did not receive varicocelectomy. s.d.: standard deviation; NA: data not available

Alexander W Pastuszak and Run Wang, *Varicocele and testicular function*, *Asian J Androl.* 2015 Jul-Aug; 17(4): 659–667.

Όσον αφορά το επίπεδο της σπερματογένεσης μπορέσαμε και δείξαμε μια σαφέστατη βελτίωση της σπερματογένεσης στους βαριά oligoασθενοζωοσπερμικούς και αζωοσπερμικούς ασθενείς της ομάδας Α. Συγκεκριμένα, σε 10 από τους 27 ασθενείς (37%), που υποβλήθηκαν σε χειρουργική αποκατάσταση της κισσοκήλης, ανευρέθηκαν σπερματοζώαρια στο σπερμοδιάγραμμα που έγινε 6 μήνες μετά το χειρουργείο. Αντιθέτως στο ίδιο χρονικό διάστημα κανένας από τους ασθενείς της ομάδας Β δεν σημείωσε βελτίωση της εικόνας του σπερμοδιαγράμματος. Αυτό συμβαδίζει και με τις μελέτες των Sofikiti N et al., Fábio Firmbach Pasqualotto, Antônio Marmo Lucon, et al καθώς και Kelly A Chiles et Peter N Schlegel που αναφέρουν μια

στατιστικά σημαντική βελτίωση της διαδικασίας της σπερματογένεσης, μετά από χειρουργική αποκατάσταση κισσοκήλης.

Οι Sofikitis N et al., Agarwal A et al., και Kim KH et al., σε μεταanalύσεις τους έδειξαν μια στατιστικά σημαντική βελτίωση, τόσο στην κινητικότητα, όσο και στη διάρκεια ζωής και στη μορφολογία των σπερματοζωαρίων σε ασθενείς μετά από επέμβαση κισσοκήλης.

Οι Baazeem A, Weidner W et al. σε επίσης μια μεγάλη μετα-ανάλυση αναφέρουν μια βελτίωση περίπου 12.000.000 σπερματ./ ml με αύξηση της κινητικότητας κατά 10% σε ασθενείς μετά από χειρουργική αποκατάσταση κισσοκήλης. Ο Al Bakri A et al. εξέτασαν την βελτίωση της σπερματογένεσης στους τρεις και αντιστοίχως έξι μήνες, μετά από επέμβαση κισσοκήλης αναφέροντας βελτίωση των περαμέτρων του σπερμοδιαγράμματος τους 3 πρώτους μεταγχειρητικούς μήνες, χωρίς περαιτέρω βελτίωση τους κατά τον δεύτερο μετεγχειρητικό έλεγχο 3 μήνες μετά.

Οι Steckel J, Goldstein M, et al. μελέτησαν την πορεία της σπερματογένεσης σε ασθενείς μετά από επέμβαση κισσοκήλης σε συσχέτισμό με την κλινική κατάταξη της κισσοκήλης πριν το χειρουργείο (1^{ου} βαθμού, 2ου βαθμού και 3^{ου} βαθμού κισσοκήλη) και κατάφεραν να δείξουν βελτίωση της συγκέντρωσης και κινητικότητας των σπερματοζωαρίων στους ασθενείς όλων των κατηγοριών, αυτή ήταν στατιστικά σημαντική όμως στους ασθενείς με κισσοκήλη 2^{ου} και 3^{ου} βαθμού, ίσως γιατί οι ασθενείς αυτοί είχαν και σαφώς βαρύτερη ολιγοασθενοζωοσπερμία ή και αζωοσπερμία προεγχειρητικά. Οι ίδιοι μελετητές μελέτησαν και τα ποσοστά εγκυμοσύνης στους ασθενείς αυτούς, σε βάθος δύο χρόνων μεταγχειρητικά, αναφέροντας ποσοστά εγκυμοσύνης 40% στους ασθενείς με 1^{ου} βαθμού κισσοκήλη, 46% με 2^{ου} βαθμού και 37% με 3^{ου} βαθμού.

Ίδια αποτελέσματα έδειξε και μια μεγάλη μετα-ανάλυση των Marmar JL, Thomas AJ Jr, et al. , που περιέλαβαν και συνέκριναν 3 μεγάλες τυχαιοποιημένες και 2 παρατηρητικές εργασίες, καταλήγοντας ότι η χειρουργική αποκατάσταση κισσοκήλης βελτιώνει και τα ποσοστά εγκυμοσύνης. Στην έρευνά μας κανένας ασθενής μέχρι το τέλος της πειραματικής μας μεθόδου (6 μήνες μετεγχειρητικά) δεν σημείωσε θετική εγκυμοσύνη, πρέπει όμως να τονιστεί ότι οι παραπάνω μελέτες μελέτησαν την περίπτωση εγκυμοσύνης σε ασθενείς τουλάχιστον μέχρι τα 2 πρώτα μετεγχειρητικά έτη.

Με τη σειρά τους οι Mansour Gh et al. εξετάζοντας 130 ασθενείς, σε μια τυφλή τυχαιοποιημένη πρόδρομη έρευνα, αναφέρουν στατιστικά σημαντική βελτίωση, τόσο του σπερμοδιαγράμματος, όσο και του ποσοστού εγκυμοσύνης σε ασθενείς μετά από χειρουργική επέμβαση κισσοκήλης σε σχέση με τους ασθενείς που προτίμησαν μια συντηρητική θεραπεία.

<i>Paper</i>	<i>Year published</i>	<i>Number of varicocele cases</i>	<i>Mean male age (years)</i>	<i>Improved semen parameters</i>	<i>Higher clinical pregnancy rate</i>	<i>P*</i>
Clinical varicocele						
Nilsson <i>et al.</i> ¹⁵³	1979	96	NA	No	No	NA
Madgar <i>et al.</i> ¹⁵⁴	1995	45	29	Yes	Yes	0.001
Nieschlag <i>et al.</i> ¹⁵⁵	1998	125	33	Yes	No	NS
Krause <i>et al.</i> ¹⁵⁶	2002	67	32	No	No	0.18
Al-Kandari <i>et al.</i> ¹⁵⁷	2007	147	30	Yes	No	NS
Abdel-Meguid <i>et al.</i> ¹⁵⁸	2011	145	29	Yes	Yes	0.01
Mansour Ghanaie <i>et al.</i> ¹⁰³	2012	68	36	Yes	Yes	0.003
Subclinical varicocele						
Yamamoto <i>et al.</i> ¹¹⁰	1996	85	32	Yes	No	0.76
Grasso <i>et al.</i> ¹¹¹	2000	68	NA	No	No	NS
Unal <i>et al.</i> ¹¹²	2001	42	33	Yes	No	0.59

*P value related to pregnancy rate. NA: data not available; NS: nonsignificant

Alexander W Pastuszak and Run Wang, Varicocele and testicular function, Asian J Androl. 2015 Jul-Aug; 17(4): 659–667.

Εδώ πρέπει να τονιστεί ότι, παρόλο που μεγάλο πλήθος μελετών δείχνουν σημαντική βελτίωση των παραμέτρων του σπερμοδιαγράμματος, υπάρχουν και άλλες που δείχνουν μια προσωρινή αναστρέψιμη επίδραση της χειρουργικής θεραπείας σε ασθενείς με μη αποφρακτική αζωοσπερμία ή βαριά ασθενοζωοσπερμία. Όπως αναφέρουν και οι Schlegel PN et Kaufmann J, στην ανάδρομη μελέτη τους συγκρίνοντας το σπερμιοδιάγραμμα των ασθενών μετά από επέμβαση κισσοκήλης και την ανάγκη για μεταγενέστερη ορχική βιοψία για την εύρεση ώριμων σπερματοζωαρίων (TESE) για κοιλική σπερματέγχυση ή τεχνική εξωσωματική γονιμοποίηση αναφέρουν ότι από τους συνολικά 31 ασθενείς, το 22% εμφάνισαν βελτίωση της ποιότητας των σπερματοζωαρίων ενώ μόνο το 10% των ασθενών (3/31) είχαν σπερματοζωάρια κατάλληλης συγκέντρωσης καθώς και κινητικότητας και μορφολογίας ικανά για γονιμοποίηση χωρίς απαραίτητη ορχική βιοψία. Με τη σειρά του οι Pasqualotto FF, Sobreiro BP et al. σε δείγμα 27 ασθενών με μη αποφρακτική αζωοσπερμία που χειρουργήθηκαν για κισσοκήλη, έδειξε μια βελτίωση του σπερμιοδιαγράμματος σε 9 ασθενείς (33%) μετεγχειρητικά. Ωστόσο πέντε από τους 9 ασθενείς (55%) εμφάνισαν πάλι αζωοσπερμία 6 μήνες μετά τη βελτίωση της σπερματογένεσης. Με τη σειρά του και ο Abdel-Meguid TA σε μια ανάδρομη μελέτη σε 31 ασθενείς με μη αποφρακτική

αζωοσπερμία μετά από χειρουργική αποκατάσταση κισσοκήλη έδειξε την ανεύρεση σπερματοζωαρίων στο 32% των ασθενών μετεγχειρητικά. Μόνο το 20% των ασθενών αυτών σημείωσε μια μόνιμη βελτίωση της διαδικασίας της σπερματογένεσης. Αντιθέτως, το 6.5% εμφάνισε μια μόνο παροδική βελτίωση του αριθμού και της κινητικότητας των σπερματοζωαρίων και το 6.5% εμφάνισε καινούργια αζωοσπερμία μη αποφρακτικής αιτιολογίας.

Οι λόγοι αυτοί είναι και η αιτία για την οποία, οι ασθενείς της ομάδας Β της εργασίας μας μετά από λεπτομερή ενημέρωση των, σχετικά με τα υπάρχοντα δεδομένα και τη διεθνή βιβλιογραφία στα εξωτερικά μας ιατρεία, επέλεξαν μια συντηρητική αντιμετώπιση της κισσοκήλης.

Οι Haydardedeoglu B, Turunc T et al. και Inci K, Hascicek M et al. έδειξαν υψηλότερα ποσοστά επιτυχίας σε τεχνικές ενδοκυτταρικής έγχυσης σπερματοζωαρίων(ICSI) σε ασθενείς μετά από χειρουργική αποκατάσταση κισσοκήλης. Σε περιπτώσεις εξωσωματικής γονιμοποίησης τα αποτελέσματα δίδονται καθώς στην περίπτωση αυτή και άλλοι παράγοντες, όπως η ηλικία και η ορμονική κατάσταση της γυναίκας, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η χειρουργική αποκατάσταση της αριστερής κισσοκήλης σε ασθενείς με κρυπτοζωοσπερμία ή αζωοσπερμία οδηγεί σε μια σημαντική βελτίωση της διαδικασίας της σπερματογένεσης καθώς και στην ορχική λειτουργία του ομόπλευρου και ετερόπλευρου όρχι, όπως φάνηκε και από την ανεύρεση σπερματοζωαρίων και την βελτίωση των επιπέδων τεστοστερόνης στον ορό του αίματος στους παραπάνω ασθενείς. Τα αποτελέσματά μας ταυτίζονται με τα αποτελέσματα μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών στην διεθνή βιβλιογραφία. Συμπερασματικά η κισσοκήλη φαίνεται να έχει μια αντίστροφη αρνητική επίδραση στην ορχική λειτουργία.

Ωστόσο, αν και τα ποσοστά μιας εγκυμοσύνης εμφανίζονται αυξημένα μετά από χειρουργική αποκατάσταση κισσοκήλης, εξαιτίας της πιθανής παροδικής βελτίωσης της σπερματογένεσης μετά από την χειρουργική επέμβαση, συνίσταται η κρυοκατάψυξη του σπέρματος ή ακόμα και η ορχική βιοψία για την ανεύρεση ώριμων σπερματοζωαρίων (TESE) για πιθανές δοκιμασίες ενδοωοκυταρικής εμφύτευσης σπερματοζωαρίων (ICSI) ή εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF).

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Mysterries, Facts, and Fiction in Varicocele Pathophysiology and Treatment
Nikolaos Sofikitis, Sotirios Stavrou, Sotirios Skouros, Fotios Dimitriadis, Panagiota Tsounapi, Atsushi Takenaka

- Goldstein M, Eid JF. Elevation of intratesticular and scrotal skin surface temperature in men with varicocele. *J Urol.* 1989;142:743–5.

- Zorngiotti AW, Macleod J. Studies in temperature, human semen quality, and varicocele. *Fertil Steril.* 1973;24:854–63.

- Mieusset R, Grandjean H, Mansat A, Pontonnier F. Inhibiting effect of artificial cryptorchidism on spermatogenesis. *Fertil Steril.* 1985;43:589–94.

- Sofikitis N, Miyagawa I., Effects of surgical repair of experimental left varicocele on testicular temperature, spermatogenesis, sperm maturation, endocrine function, and fertility in rabbits., *Arch Androl.* 1992 Sep-Oct;29(2):163-75.

- Sofikitis N, Miyagawa I., Bilateral effect of unilateral varicocele on testicular metabolism in the rabbit.*Int J Fertil Menopausal Stud.* 1994 Jul-Aug;39(4):239-47.

- Mieusset R, Bujan L, Mondinat C, Mansat A, Pontonnier F, et al. Association of scrotal hyperthermia with impaired spermatogenesis in infertile men. *Fertil Steril.* 1987;48:1006–11.

- Shiraishi K, Takihara H, Matsuyama H. Elevated scrotal temperature, but not varicocele grade, reflects testicular oxidative stress-mediated apoptosis. *World J Urol.* 2010;28:359–64.

- Mieusset R, Bujan L. Testicular heating and its possible contributions to male infertility: a review. *Int J Androl.* 1995;18:169–84.

- Hendin BN, Kolettis PN, Sharma RK, Thomas AJ, Jr, Agarwal A. Varicocele is associated with elevated spermatozoal reactive oxygen species production and diminished seminal plasma antioxidant capacity. *J Urol.* 1999;161:1831–4.

- Simsek F, Türkeri L, Cevik I, Bircan K, Akdas A. Role of apoptosis in testicular tissue damage caused by varicocele. *Arch Esp Urol.* 1998;51:947–50.

- Ozbek E, Yurekli M, Soyly A, Davarci M, Balbay MD. The role of adrenomedullin in varicocele and impotence. *BJU Int.* 2000;86:694–8.

- Gilbert BR, Witkin SS, Goldstein M. Correlation of sperm-bound immunoglobulins with impaired semen analysis in infertile men with varicoceles. *Fertil Steril.* 1989

- Tulloch WS. Varicocele in subfertility: results of treatment 1955. *J Urol.* 2001;166:2032–3

- Lipshultz LI, Corriere JN., Jr Progressive testicular atrophy in the varicocele patient. *J Urol.* 1977;117:175–6.

- Parikh FR, Kamat SA, Kodwaney GG, Balaiah D. Computer-assisted semen analysis parameters in men with varicocele: is surgery helpful? *Fertil Steril*. 1996;
- Johnsen SG, Agger P. Quantitative evaluation of testicular biopsies before and after operation for varicocele. *Fertil Steril*. 1978;29:58–63.
- MacLeod J. Seminal cytology in the presence of varicocele. *Fertil Steril*. 1965;16:735–57.
- Rodriguez-Rigau LJ, Smith KD, Steinberger E. Varicocele and the morphology of spermatozoa. *Fertil Steril*. 1981;35:54–7.
- Portuondo JA, Calabozo M, Echanojauregui AD. Morphology of spermatozoa in infertile men with and without varicocele. *J Androl*. 1983;4:312–5.
- Ayodeji O, Baker HW. Is there a specific abnormality of sperm morphology in men with varicoceles? *Fertil Steril*. 1986;45:839–42
- Vigil P, Wöhler C, Bustos-Obregón E, Comhaire F, Morales P. Assessment of sperm function in fertile and infertile men. *Andrologia*. 1994;26:55–60.
- Cedenho AP, Spaine DM, Barradas V, Srougi M, Oehninger S. Adolescents with varicocele have an impaired sperm-zona pellucida binding capacity. *Fertil Steril*. 2002;78:1339–40.
- Moustafa MH, Sharma RK, Thornton J, Mascha E, Abdel-Hafez MA, et al. Relationship between ROS production, apoptosis and DNA denaturation in spermatozoa from patients examined for infertility. *Hum Reprod*. 2004;19:129–38.
- Kemal Duru N, Morshedi M, Oehninger S. Effects of hydrogen peroxide on DNA and plasma membrane integrity of human spermatozoa. *Fertil Steril*. 2000;74:1200–7.
- Zini A, Dohle G. Are varicoceles associated with increased deoxyribonucleic acid fragmentation? *Fertil Steril*. 2011;96:1283–7.
- Zini A, Azhar R, Baazeem A, Gabriel MS. Effect of microsurgical varicocelectomy on human sperm chromatin and DNA integrity: a prospective trial. *Int J Androl*.
- Chen SS, Huang WJ, Chang LS, Wei YH. Attenuation of oxidative stress after varicocelectomy in subfertile patients with varicocele. *J Urol*. 2008;179:639–42
- Smit M, Romijn JC, Wildhagen MF, Veldhoven JL, Weber RF, et al. Decreased sperm DNA fragmentation after surgical varicocelectomy is associated with increased pregnancy rate. *J Urol*. 2013;189:S146–50
- Sofikitis N, Giotitsas N, Tsounapi P, Baltogiannis D, Giannakis D, Pardalidis N., Hormonal regulation of spermatogenesis and spermiogenesis., *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2008 Apr;109(3-5
- Dimitriadis F, Tsiampali C, Chaliasos N, Tsounapi P, Takenaka A, Sofikitis N., The Sertoli cell as the orchestra conductor of spermatogenesis: spermatogenic cells dance to the tune of testosterone. *Hormones (Athens)*. 2015 Oct-Dec;14(4):479-503. doi: 10.14310/horm.2002.1633.

- Mostafa T, Anis TH, El-Nashar A, Imam H, Othman IA. Varicocelectomy reduces reactive oxygen species levels and increases antioxidant activity of seminal plasma from infertile men with varicocele. *Int J Androl*. 2001;24:261–5
- Kobori Y, Ota S, Sato R, Yagi H, Soh S, et al. Antioxidant cosupplementation therapy with vitamin C, vitamin E, and coenzyme Q10 in patients with oligoasthenozoospermia. *Arch Ital Urol Androl*. 2014;86:1–4.
- Zini A, Al-Hathal N. Antioxidant therapy in male infertility: fact or fiction? *Asian J Androl*. 2011;13:374–81.
- Oliva A, Dotta A, Multigner L. Pentoxifylline and antioxidants improve sperm quality in male patients with varicocele. *Fertil Steril*. 2009;91:1536–9.
- Khosravanian N, Razi M, Farokhi F, Khosravanian H. Testosterone and vitamin E administration up-regulated varicocele-reduced Hsp70-2 protein expression and ameliorated biochemical alterations. *J Assist Reprod Genet*. 2014;31:341–54.
- Sofikitis N, Takenaka M, Kanakas N, Papadopoulos H, Yamamoto Y, Drakakis P, Miyagawa I. Effects of cotinine on sperm motility, membrane function, and fertilizing capacity in vitro. *Urol Res*. 2000 Dec;28(6):370-5.
- Dimitriadis F, Tsambalas S, Tsounapi P, Kawamura H, Vlachopoulou E, Haliasos N, Gratsias S, Watanabe T, Saito M, Miyagawa I, Sofikitis N. Effects of phosphodiesterase-5 inhibitors on Leydig cell secretory function in oligoasthenospermic infertile men: a randomized trial. *BJU Int*. 2010 Oct;106(8)
- Yamamoto Y1, Shimamoto K, Sofikitis N, Miyagawa I., Effects of hypercholesterolaemia on Leydig and Sertoli cell secretory function and the overall sperm fertilizing capacity in the rabbit. *Hum Reprod*. 1999 Jun;14(6):1516-21.
- Sofikitis N, Miyagawa I, Dimitriadis D, Zavos P, Sikka S, Hellstrom W. Effects of smoking on testicular function, semen quality and sperm fertilizing capacity. *J Urol*. 1995 Sep;154(3):1030-4.
- Tsounapi P, Honda M, Dimitriadis F, Shimizu S, Shiomi T, Hikita K, Saito M, Tomita S, Sofikitis N, Takenaka A., Antioxidant treatment ameliorates diabetes-induced dysfunction of the vas deferens in a rat model. *Andrologia*. 2018 Feb;50(1). doi: 10.1111/and.12795. Epub 2017 Feb 22.
- Hudson RW. The endocrinology of varicoceles. *Fertil Steril*. 1988;49:199–208.
- Sirvent JJ, Bernat R, Navarro MA, Rodriguez Tolra J, Guspi R, et al. Leydig cell in idiopathic varicocele. *Eur Urol*. 1990;17:257–61.
- Cayan S, Kadioglu A, Orhan I, Kandirali E, Tefekli A, et al. The effect of microsurgical varicocelectomy on serum follicle stimulating hormone, testosterone and free testosterone levels in infertile men with varicocele. *BJU Int*. 1999;84:1046–9
- Fujisawa M, Dobashi M, Yamasaki T, Kanzaki M, Okada H, et al. Significance of serum inhibin B concentration for evaluating improvement in spermatogenesis after varicocelectomy. *Hum Reprod*. 2001;16:1945–9

- Su LM, Goldstein M, Schlegel PN et al. The effect of varicocelectomy on serum testosterone levels in infertile men with varicoceles. *J Urol*. 1995 Nov; 154(5):1752-5.
- Gat Y, Gornish M, Belenky A, Bachar GN et al. Elevation of serum testosterone and free testosterone after embolization of the internal spermatic vein for the treatment of varicocele in infertile men. *Hum Reprod*. 2004 Oct; 19(10):2303-6
- Tanrikut C, Choi J, Lee R, Benjamin J, Mulhall J, et al. Varicocele is a risk factor for androgen deficiency. *Fertil Steril*. 2007;88:S386
- Hsiao W, Rosoff JS, Pale JR, Powell JL, Goldstein M, Varicocelectomy is associated with increases in serum testosterone independent of clinical grade. *Urology*. 2013 Jun; 81(6):1213-7.
- Di Bisceglie C, Bertagna A, Baldi M, Lanfranco F, Tagliabue M, Gazzera C, Gandini G, Manieri C Varicocele sclerotherapy improves serum inhibin B levels and seminal parameters. *Int J Androl*. 2007 Dec; 30(6):531-6.
- The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. World Health Organization. *Fertil Steril*. 1992 Jun; 57(6):1289-93.
- Hudson RW, Hayes KA, Crawford VA, McKay DE Seminal plasma testosterone and dihydrotestosterone levels in men with varicoceles. *Int J Androl*. 1983 Apr; 6(2):135-42.
- Swerdloff RS, Walsh PC, Pituitary and gonadal hormones in patients with varicocele. *Fertil Steril*. 1975 Oct; 26(10):1006-12
- Agarwal A, Deepinder F, Cocuzza M, Agarwal R, Short RA, Sabanegh E, Marmar JL, Efficacy of varicocelectomy in improving semen parameters: new meta-analytical approach. *Urology*. 2007 Sep; 70(3):532-8
- Kim KH, Lee JY, Kang DH, Lee H, Seo JT, Cho KS, Impact of surgical varicocele repair on pregnancy rate in subfertile men with clinical varicocele and impaired semen quality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Korean J Urol*. 2013 Oct; 54(10):703-9.
- Baazeem A, Belzile E, Ciampi A, Dohle G, Jarvi K, Salonia A, Weidner W, Zini A, Varicocele and male factor infertility treatment: a new meta-analysis and review of the role of varicocele repair., *Eur Urol*. 2011 Oct; 60(4):796-808
- Steckel J, Dicker AP, Goldstein M, Relationship between varicocele size and response to varicocelectomy. *J Urol*. 1993 Apr; 149(4):769-71
- Al Bakri A, Lo K, Grober E, Cassidy D, Cardoso JP, Jarvi K, Time for improvement in semen parameters after varicocelectomy. *J Urol*. 2012 Jan; 187(1):227-31.
- Marmar JL, Agarwal A, Prabakaran S, Agarwal R, Short RA, Benoff S, Thomas AJ Jr, Reassessing the value of varicocelectomy as a treatment for male subfertility with a new meta-analysis. *Fertil Steril*. 2007 Sep; 88(3):639-48.

- Fábio Firmbach Pasqualotto, Antônio Marmo Lucon, Plínio Moreira de Góes, Bernardo Passos Sobreiro, Jorge Hallak, Eleonora Bedin Pasqualotto, Is it worthwhile to operate on subclinical right varicocele in patients with grade II–III varicocele in the left testicle, *J Assist Reprod Genet*. 2005 May; 22(5): 227–231.
- Kelly A Chiles et Peter N Schlegel, Cost-effectiveness of varicocele surgery in the era of assisted reproductive technology, *Asian J Androl*. 2016 Mar-Apr; 18(2): 259–261.
- Mansour Ghanaie M, Asgari SA, Dadrass N, Allahkhah A, Iran-Pour E, Safarinejad MR, Effects of varicocele repair on spontaneous first trimester miscarriage: a randomized clinical trial. *Urol J*. 2012 Spring; 9(2):505-13.
- Schlegel PN, Kaufmann J, Role of varicocelectomy in men with nonobstructive azoospermia., *Fertil Steril*. 2004 Jun; 81(6):1585-8
- Pasqualotto FF, Sobreiro BP, Hallak J, Pasqualotto EB, Lucon AM, Induction of spermatogenesis in azoospermic men after varicocelectomy repair: an update., *Fertil Steril*. 2006 Mar; 85(3):635-9.
- Abdel-Meguid TA, Predictors of sperm recovery and azoospermia relapse in men with nonobstructive azoospermia after varicocele repair., *J Urol*. 2012 Jan; 187(1):222-6.
- Haydardedeoglu B, Turunc T, Kilicdag EB, Gul U, Bagis T, The effect of prior varicocelectomy in patients with nonobstructive azoospermia on intracytoplasmic sperm injection outcomes: a retrospective pilot study. *Urology*. 2010 Jan; 75(1):83-6.
- Alexander W Pastuszak and Run Wang, Varicocele and testicular function, *Asian J Androl*. 2015 Jul-Aug; 17(4): 659–667.
- Inci K, Hascicek M, Kara O, Dikmen AV, Gürgan T, Ergen A, Sperm retrieval and intracytoplasmic sperm injection in men with nonobstructive azoospermia, and treated and untreated varicocele., *J Urol*. 2009 Oct; 182(4):1500-5
- Σάββας Α et al (1989). Επίτομη ανατομική του ανθρώπου και άτλας. Θεσσαλονίκη: Αφοι Κυριακίδη.
- Schultze C et al (1984). Sertoli cells and Leydig cells in man. *Advanc Anat Embryol*. 88:1-104
- Guyton et al (1992). Ιατρική φυσιολογία. Philadelphia: Λίτσας
- Guyton et Hall (2001). Φυσιολογία του ανθρώπου και Μηχανισμοί των νόσων. Αθήνα. Παρισιάνος. 763-774
- Μιχαήλ Δ. Μελέκος et al (2006). Σύγχρονη Ουρολογία. Αθήνα. Πασχαλίδης 12-22, 603-628
- Leslie P. Gartner et James L. Hiatt (2001). Εγχειρίδιο Ιστολογίας. Αθήνα. Παρισιάνος. 364-381
- Moore et Persaud et Shiota (1997) Έγχρωμη Κλινική Εμβρυολογία. Αθήνα. Πασχαλίδης 165-179

- Αγγελοπούλου Ρ. Εμβρυολογία. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις "Π.Χ Πασχαλίδης" 1993.
- Snell R. Ο υποθάλαμος και οι συνδέσεις του. *Κλινική Νευροανατομική*. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας 1995:512.
- Burns Hammer Linda, Covington N. Sharon, Υπογονιμότητα (συμβουλευτική), τόμος Α', εκδόσεις Παπαζήση, 2002
- Τριανταφυλίδης Κ. και Κουβάτση Α., (2003), Γενετική Ανθρώπου, 3η Έκδοση, Εκδόσεις Αδελφών Κυριακίδη
- Μπαρμπαλιάς Γ.Α., (2004), Ουρολογία, 2η Έκδοση, Εκδόσεις Tgrorama
- Agarwal et al.,(2003), Role of sperm chromatin abnormalities and DNA damage in male infertility, *Human Reproduction Update*, 9(4):331-345
- Junqueira J.Carlos, Carneiro Jose, O.Kelley Robert, Βασική Ιστολογία, 6η Έκδοση, Εκδόσεις Πασχαλίδης,1991
- 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
- Drug Therapy for Idiopathic Male Infertility: Rationale Versus Evidence Rajeev Kumar, Gagan Gautam, Narmada P. Gupta. *JU*, Vol. 176, Issue 4, p1307–1312
- Ιδιοπαθής ολιγοασθενοσπερμία Πως αναγνωρίζεται και πως αντιμετωπίζεται. Γ.Σ.Παραβυχιάκης. *Info urology*.
- Mann T, Lutwak-Mann C: Male reproductive function and semen. Themes and Trends in physiology, biochemistry and investigative andrology. Berlin: Springer; 1981
- Lenzi A, Lombardo F, Sgro P, Salakone P, Caponecchia L, Dondero F, Gandini L: Use of carnitine therapy in selected cases of male factor infertility: A double-blind crossover trial. *Fertil. Steril.* 2003; 79(2):292-300
- 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
- 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
- Erenpreiss et al., (2006), Sperm chromatin structure and male fertility: biological and clinical aspects, *Asian J Androl.* 8 (1): 11–29

-WHO laboratory manual for the examination of human sperm and sperm-cervical mucus interaction. 4th edition, Cambridge university Press, 2010

-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]

-Netter. Atlas of human anatomy, 7th edition, 1994, Ciba-Geigy Corporation, ISBN 0-914168-19-3.

-Hinderer et al., (1978), Sertoli-cell-only-syndrome. Histology and pathogenesis, Schweiz Med Wochenschr.,108(23):858-66.

-Sobotta. Atlas of human anatomy, 15th Revised edition, 2013, Urban & Schwarzenberg, ISBN 0-8067-1721-1 (Baltimore)

- Nikolaos Sofikitis, Ikuo Miyagawa, Peter Incze, Santina Andrighetti. Detrimental Effect of Left Varicocele on the Reproductive Capacity of the Early Haploid Male Gamete, 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.

-Effects of phosphodiesterase 5 inhibitors on sperm parameters and fertilizing capacity. F Dimitriadis, D Giannakis, N Pardalidis, K Zikopoulos, E Paraskevaidis, 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

-N. Sofikitis, F. Dimitriadis, S. Skouros, S. Stavrou, G. Seminis, I. Giannakis, P. Tsounapi, P. Lantin, N. Chaliasos, A. Takenaka Effects of avanafil on semen quality and sperm cytoskeleton in oligoasthenospermic infertile men: a randomized controlled trial.

-McNeal J. The zonal anatomy of the prostate. Prostate 1981; 2:35-49

-McNeal J. Normal and pathologic anatomy of the prostate. Urology 1981; 17:11-16

-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.

-Sabiston. Textbook of Surgery-The biological basis of modern surgical practice, 17th edition, 2004, Elsevier-Saunders, ISBN 0-8089-2295-5.

-Rey R., Picrd JY. Embryology and Endocrinology of genital development. Bailliere's Clin Endocrinol Metabol 1998; 12: 17-33.

-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.

- 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.
- Joffe M. Infertility and environmental pollutants. *Br Med Bulletin* 2003; 68:47-70.
- Sharpe RM. Environment lifestyle and male infertility. *Baillieres Clin Endocr Metabol* 2000; 14:489-503.
- Hull KL, Harvey S. Growth hormone: roles in male reproduction. *Endocrine*. 2000; 13:243-250.
- Jarow JP. Endocrine causes of male infertility. *Urol Clin North Am*. 2003; 30:83-90.
- 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.
- 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
- Dohle GR, Smit M, Weber RF. Androgens and male fertility. *World J Urol*. 2003; 21:341-345
- Abalovich M, Levalle O, Hermes R, Scaglia H, Aranda C, Zylbersztein C, Oneto A, Aquilano D, Gutierrez S. Hypothalamic-pituitary-testicular axis and seminal parameters in hyperthyroid males. *Thyroid*. 1999; 9:857-863.
- 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.
- 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
- Hauser R. The environment and male fertility: recent research on emerging chemicals and semen quality. *Semin Reprod Med* 2006; 24: 156-67.
- 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
- 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
- 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.

-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.

-Ovesen P, al e. Growth hormone treatment of subfertile males. *Fertil Steril*. 1996;66:292.

-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

-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

-Ματαλλιωτάκης Ι. , Πανίδης Δ. , Κουμαντάκης Ε. (2001). Ενδοκρινολογία Αναπαραγωγή , Διάγνωση και Θεραπεία της Υπογονιμότητας. Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης