



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΙΚΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ
ΚΑΙ ΜΑΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗΣ ΣΥΛΛΟΓΗΣ
ΑΝΔΡΙΚΩΝ ΓΑΜΕΤΩΝ ΑΠΟ ΟΡΧΕΙΣ ΑΝΔΡΩΝ
ΜΕ ΜΗ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΑΖΩΟΣΠΕΡΜΙΑ**

**ΚΙΜΩΝ ΤΣΟΥΚΑΝΕΛΗΣ
ΟΥΡΟΛΟΓΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2016



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΙΚΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ
ΚΑΙ ΜΑΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗΣ ΣΥΛΛΟΓΗΣ
ΑΝΔΡΙΚΩΝ ΓΑΜΕΤΩΝ ΑΠΟ ΟΡΧΕΙΣ ΑΝΔΡΩΝ
ΜΕ ΜΗ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΑΖΩΟΣΠΕΡΜΙΑ**

**ΚΙΜΩΝ ΤΣΟΥΚΑΝΕΛΗΣ
ΟΥΡΟΛΟΓΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2016

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής 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. Τσουκανέλη Κίμωνα: 5-2-2002

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 481^α/25-6-2002

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Σοφικίτης Νικόλαος, Καθηγητής Ουρολογίας

Μέλη

Παρασκευαΐδης Ευάγγελος, Αναπληρωτής Καθηγητής Μαιευτικής –Γυναικολογίας

Μακρυδήμας Γεώργιος, Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής –Γυναικολογίας

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 1-10-2002

«Σύγκριση μικροχειρουργικής και μακροσκοπικής συλλογής ανδρικών γαμετών από όρχεις ανδρών με μη αποφρακτική αζωοσπερμία»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ : 626^α/22-1-2008

1. Δρόσος Αλέξανδρος Καθηγητής Παθολογίας-Ρευματολογίας, του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
2. Παρασκευαΐδης Ευάγγελος, Καθηγητής Μαιευτικής –Γυναικολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
3. Σοφικίτης Νικόλαος, Καθηγητής Ουρολογίας, του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
4. Φατούρος Μιχαήλ Καθηγητής Χειρουργικής και Μεταμοσχεύσεων, του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
5. Γεωργίου Ιωάννης, Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Γενετικής και Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής της Μαιευτικής –Γυναικολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
6. Μακρυδήμας Γεώργιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Μαιευτικής –Γυναικολογίας, του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
7. Στεφανιώτου Μαρία Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας, του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 6-7-2016

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Πασχόπουλος Μηνάς

Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας

Η Γραμματέας του Τμήματος

ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ ΜΑΡΙΑ



**Στην μνήμη του αγαπημένου μου πατέρα Νίκου
και στην οικογένεια μου**

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η ανδρική υπογονιμότητα αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα στο οποίο μέχρι πρότινος η κοινωνία και η επιστήμη δεν έδιναν την δέουσα σημασία.

Τα τελευταία χρόνια όμως η επιστήμη έχει ενεργοποιηθεί και ασχολείται με επιτυχία στο να βρει τρόπους για την αντιμετώπιση του.

Στην παρούσα διατριβή στο γενικό μέρος αναφέρονται αίτια και θεραπείες της ανδρικής υπογονιμότητας. Στο ειδικό μέρος γίνεται σύγκριση δύο χειρουργικών τεχνικών ως αντιμετώπιση ασθενών με μη αποφρακτική αζωοσπερμία.

Η ιδέα για την διατριβή ήταν του επιβλέποντα καθηγητή ουρολογίας Νικολάου Σοφικίτη, τον οποίο και ευχαριστώ για την βοήθεια του στην ολοκλήρωση της.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	5
ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΑΝΔΡΙΚΟΥ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ.....	5
ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ	7
ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΟΡΧΗ	8
ΑΙΜΑΤΩΣΗ ΟΡΧΗ.....	9
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΣΠΕΡΜΑΤΟΓΕΝΕΣΗΣ	10
ΚΥΤΤΑΡΑ LEYDIG	10
ΚΥΤΤΑΡΑ SERTOLI.....	10
ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ.....	11
ΩΡΙΜΑΝΣΗ ΤΩΝ ΣΠΕΡΜΑΤΟΖΩΑΡΙΩΝ	15
ΑΠΟΘΗΣΚΕΥΣΗ ΣΠΕΡΜΑΤΟΖΩΑΡΙΩΝ	16
ΕΚΣΠΕΘΡΜΑΤΙΣΗ	17
ΒΙΟΧΗΜΕΙΑ ΣΠΕΡΜΑΤΙΚΟΥ ΥΓΡΟΥ	19
ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ.....	20
ΑΙΤΙΑ ΑΝΔΡΙΚΗΣ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ	22
ΠΡΟΟΡΧΙΚΑ ΑΙΤΙΑ	22
ΝΟΣΟΙ ΤΟΥ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΥ.....	22
ΝΟΣΟΙ ΤΗΣ ΥΠΟΦΥΣΗΣ.....	23
ΟΡΧΙΚΑ ΑΙΤΙΑ	26
ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΑ ΑΙΤΙΑ	26
ΓΟΝΑΔΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ.....	28
ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ	29
ΕΛΑΤΤΩΜΑΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΑΝΔΡΟΓΟΝΩΝ	30
ΟΡΧΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ.....	30
ΜΕΤΑΟΡΧΙΚΑ ΑΙΤΙΑ.....	33
ΣΥΓΓΕΝΗ ΕΜΠΟΔΙΑ	33
ΕΠΙΚΤΗΤΑ ΕΜΠΟΔΙΑ	34
ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΑ ΕΜΠΟΔΙΑ.....	35
ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ	35
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗΣ ΕΠΑΦΗΣ	36
ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....	37
ΙΣΤΟΡΙΚΟ.....	37

ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ.....	38
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ.....	39
ΘΕΡΑΠΕΙΑ	41
ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	41
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	42
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	45
ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ	46
ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΛΗΨΗΣ ΣΠΕΡΜΑΤΟΣ ΓΙΑ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ.....	47
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	51
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	51
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ.....	51
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	53
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	55
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ	57
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	59
ABSTRACT	61
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	63

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Ως υπογονιμότητα ορίζεται η αδυναμία σύλληψης μετά από ένα χρόνο σεξουαλικών επαφών χωρίς προφύλαξη.

Με βάση τον παραπάνω ορισμό στις ΗΠΑ εκτιμάται ότι το 10-15% των ζευγαριών θεωρείται υπογόνιμο. Περίπου στο 40% των περιπτώσεων υπεύθυνος είναι ο ανδρικός παράγοντας και σε ένα άλλο 40% ο γυναικείος. Στο υπόλοιπο 20% εμπλέκονται και τα δύο φύλα.

Ενδοκρινολογία του ανδρικού γεννητικού συστήματος

Ένα κατάλληλο ορμονικό περιβάλλον είναι απαραίτητο για τα όργανα αναπαραγωγής ώστε να παράγουν, ωριμάζουν και μεταφέρουν τους ανδρικούς γαμέτες. Η ορμονική ισορροπία διατηρείται μέσω του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-γονάδων.

Ο υποθάλαμος αποτελεί τμήμα του διάμεσου εγκεφάλου, που εκτείνεται από την περιοχή του οπτικού χιάσματος μέχρι το ουραίο άκρο των μαστίων. Βρίσκεται υπό τους θαλάμους και σχηματίζει το έδαφος και τα πλάγια τοιχώματα της τρίτης κοιλίας του εγκεφάλου.[1] Ο υποθάλαμος λαμβάνει πληροφορίες από διάφορα εγκεφαλικά κέντρα όπως την αμυγδαλή, τον υπόκαμπο, τον θάλαμο, τη γέφυρα. Ανατομικά συνδέεται με την υπόφυση με νευρικές οδούς και το πυλαίο σύστημα της υπόφυσης. Το υποφυσιακό πυλαίο σύστημα σχηματίζεται εκατέρωθεν, από την άνω υποφυσιακή αρτηρία που είναι κλάδος της έσω καρωτίδας αρτηρίας. Η αρτηρία εισέρχεται από τη μέση εξοχή και υποδιαιρείται σε σωρούς τριχοειδών αγγείων. Τα τριχοειδή αυτά ακολούθως αποχετεύονται στα μακρά και βραχεία κατιόντα αγγεία, που καταλήγουν στον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης αποσχιζόμενα σε αγγειακά κολποειδή, που διέρχονται μεταξύ των εκκριτικών κυττάρων του πρόσθιου λοβού. Η αποφυγή της συστηματικής κυκλοφορίας παρέχει έναν άμεσο μηχανισμό μεταφοράς των ορμονών του υποθαλάμου στην πρόσθια υπόφυση. Επιπλέον ανάστροφη ροή ίσως επιτρέπει άμεση πρόσβαση στον υποθάλαμο των ορμονών της υπόφυσης.

Οι υποθαλαμικοί νευρώνες παράγουν εκλυτικές και ανασταλτικές ορμόνες, οι οποίες εκλύουν ή αναστέλλουν τη σύνθεση και έκκριση των ορμονών στον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης. Οι υποφυσιακές ορμόνες διεγείρουν στη συνέχεια τους περιφερικούς αδένες (επινεφρίδια, θυρεοειδή αδένες, όρχεις) για έκκριση των περιφερικών ορμονών.

Η σημαντικότερη ορμόνη του υποθαλάμου, όσον αφορά τη ρύθμιση των οργάνων της αναπαραγωγής, είναι η ορμόνη GnRH (Gonadotropine Releasing Hormone). Πρόκειται

για ένα πολυπεπτιδίο αποτελούμενο από δέκα αμινοξέα. Η GnRH διεγείρει την έκκριση των γοναδοτροπινών LH και FSH στην υπόφυση. Οι νευρώνες του υποθαλάμου, που παράγουν την εκλυτική ορμόνη επηρεάζονται από τις προσαγωγούς προς τον υποθάλαμο ίνες. Επίσης επηρεάζονται από το επίπεδο των ορμονών που παράγονται τόσο από την υπόφυση όσο και από τα όργανα στόχους, που ελέγχονται από την υπόφυση. Τέλος επίδραση στην έκκριση ορμονών μπορούν να ασκήσουν η διατροφή, η σωματική άσκηση και το άγχος.

Η υπόφυση κρέμεται από το φαιό φύμα με μίσχο και βρίσκεται εντός του βόθρου του τουρκικού εφιπίου. Έχει βάρος 0.5-0.8 γραμμαρίων και χωρίζεται από την κρανιακή κοιλότητα μέσω του διαφράγματος του εφιπίου, το οποίο αφήνει μόνο ένα άνοιγμα για τη δίοδο του μίσχου της υπόφυσης, δηλαδή για την επικοινωνία της με τον υποθάλαμο. Η υπόφυση αποτελεί τον κεντρικό ενδοκρινή αδένα και διαθέτει δύο λοβούς, πρόσθιο ή αδενούπόφυση και οπίσθιο ή νευροϋπόφυση. Η πρόσθια υπόφυση έχει την υψηλότερη ροή αίματος από κάθε άλλο όργανο του σώματος (0,8ml/gr/min). Οι FSH, LH είναι οι κύριες ορμόνες της υπόφυσης υπεύθυνες για τον έλεγχο της λειτουργίας του όρχη. Η παραγωγή τους και η απελευθέρωση τους διεγείρεται από την GnRH. Πρόκειται για γλυκοπρωτεΐνες που συντίθενται από 2 αλυσίδες πολυπεπτιδικών υποομάδων την α και β η καθεμία των οποίων κωδικοποιείται από διαφορετικό γονίδιο. Η υποομάδα α είναι ίδια και στις άλλες ορμόνες της υπόφυσης ενώ η β υποομάδα είναι αυτή που δίνει τις χαρακτηριστικές βιολογικές και ανοσολογικές δράσεις την κάθε ορμόνη. Στον όρχη η LH διεγείρει την στεροειδογένεση εντός των κυττάρων Leydig προκαλώντας τη μετατροπή της χοληστερόνης σε πρεγνενολόνη και τελικά σε τεστοστερόνη εντός των μιτοχονδρίων. Η FSH αποτελεί τον κύριο διεγέρτη της αύξησης των σπερματικών σωληναρίων κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης και είναι ουσιαστική για την έναρξη της σπερματογένεσης κατά την εφηβεία. Στους ενήλικες ο ρόλος της είναι η διατήρηση ποσοτικά φυσιολογικών επιπέδων σπερματογένεσης. Η προλακτίνη είναι η τρίτη ορμόνη που επιδρά πάνω στη γονιμότητα. Η κύρια δράση της είναι στη σύνθεση γάλακτος στις γυναίκες κατά τη λοχεία. Αν και δεν είναι ξεκάθαρος ο ρόλος της στους άνδρες έχουν βρεθεί υποδοχείς προλακτίνης στον προστάτη, στις σπερματοδόχους κύστες και στα κύτταρα Leydig. Η δράση της βοηθά στη διατήρηση φυσιολογικά υψηλών ενδοορχικών επιπέδων τεστοστερόνης. Η σημασία της είναι μεγάλη και για τη διατήρηση της libido. Παρόλο που τα χαμηλά επίπεδα προλακτίνης δεν είναι απαραίτητα και παθολογικά, υπάρχουν ενδείξεις ότι καταργεί την παλμική έκκριση γοναδοτροπινών παρεμβαίνοντας στην έκκριση της GnRH.[2]

ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΑΝΔΡΙΚΟΥ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Κατά την εμβρυική περίοδο και μετά από την έναρξη της γοναδικής διαφοροποίησης αρχίζει η ουσιαστική φυλετική διαφοροποίηση, στο επίπεδο της γεννητικής οδού με την ανάπτυξη των γεννητικών πόρων: των πόρων του Wolff (μεσονεφρικοί) και Müller (παραμεσονεφρικοί). Τα εξωτερικά γεννητικά όργανα προέρχονται από τον ουρογεννητικό κόλπο, το γεννητικό φύμα, τις γεννητικές πτυχές και τα γεννητικά ογκώματα.

Ο πόρος του Müller ατροφεί κάτω από την επίδραση της anti Mullerian hormone, ενώ ο πόρος του Wolff, που, στο έμβρυο των 30 ημερών, έχει ήδη αναπτυχθεί μέχρι το ουραίο άκρο και εκβάλλει στον ουρογεννητικό κόλπο, διαφοροποιείται: το κεφαλικό τμήμα σχηματίζει την επιδιδυμίδα, το μεσαίο τμήμα το σπερματικό πόρο, το τελικό τμήμα μετατρέπεται στις σπερματοδόχες κύστεις. Συγχρόνως αναπτύσσεται ο προστάτης από ενδοδερματικές εκβλαστήσεις του τοιχώματος της αρχέγονης ουρήθρας. Σημειώνεται ότι από τους επικουρικούς γεννητικούς αδένες του άρρενος (προστάτης, σπερματοδόχες κύστεις, και βολβοουρηθραίοι αδένες) οι σπερματοδόχες κύστεις προέρχονται από τους πόρους του Wolff, μεσοδερματικής ή κατ' άλλους εξωδερματικής προέλευσης, ο προστάτης έχει κυρίως ενδοδερματική προέλευση αλλά περιέχει και μερικά μεσοδερματικά στοιχεία των πόρων του Müller, ενώ οι βολβοουρηθραίοι αδένες προέρχονται από το ενδόδερμα. Οι καταβολές των αδένων του προστάτη αναγνωρίζονται ως ενδοδερματικές επιθηλιακές εκβλαστήσεις στην κοιλιακή πλευρά του ουρογεννητικού κόλπου, στο επίπεδο του παραμεσονεφρικού φύματος, στο έμβρυο των 10 εβδομάδων. Στην οπίσθια άνω μοίρα του αδένος δημιουργείται από τον μητροκολπικό σωλήνα το κολπικό πέταλο από το οποίο διαμορφώνεται ο προστατικός κόλπος (όργανο του Weber). Γύρω από αυτόν οι εκσπερματιστικοί πόροι (παράγωγα των πόρων του Wolff) εκβάλλουν στο παραμεσονεφρικό φύμα (λοφίδιο του Müller). Από αυτό προέρχεται το σπερματικό λοφίδιο.

Από τον ουρογεννητικό κόλπο αναπτύσσονται το πρόσθιο τμήμα της ουρήθρας και οι αδένες του Cowper. Από το γεννητικό φύμα σχηματίζεται το πέος και τα σηραγγώδη σώματα ενώ τα γεννητικά ογκώματα ενώνονται στη μέση γραμμή και σχηματίζουν το όσχεο και τη ραφή.[3, 4]

ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΟΡΧΗΣ

Ο όρχης είναι ο γεννητικός αδένας του άρρενος. Παράγει τα σπερματοζώαρια και έχει και ενδοκρινή λειτουργία με την παραγωγή της τεστοστερόνης. Επίσης παρέχει ανοσολογικά ευνοϊκές συνθήκες σαν όργανο δέκτης σε προσπάθεια μεταμόσχευσης κυττάρων. Έχει κυανωπό χρώμα, μέγεθος καρυδιού (μήκος 4-5 εκμ., βάρος 10-14 γραμμ.) και σχήμα έλλειψης, αποπλατυσμένης από τα πλάγια. Από περιγραφική άποψη εμφανίζει δύο χείλη, πρόσθιο και οπίσθιο, δύο άκρα, άνω και κάτω και δύο επιφάνειες, την έσω και την έξω. Το πρόσθιο χείλος είναι ελεύθερο, ενώ κατά μήκος του οπισθίου χείλους κατέρχεται το σώμα και η ουρά της επιδιδυμίδας, ανέρχεται δε ο σπερματικός πόρος. Ο άνω πόλος φέρεται προς τα μπρος και λίγο προς τα έξω και εμφανίζει μια μικρή κυστεοειδή απόφυση, την ορχική υδατίδα. Πάνω στον πόλο αυτόν βρίσκεται η κεφαλή της επιδιδυμίδας. Ο κάτω πόλος συμφύεται με τον πυθμένα του οσχέου με τον οσχείκό σύνδεσμο ή οίακα του όρχη. Η έσω επιφάνεια είναι επίπεδη, η δε έξω επιφάνεια χωρίζεται από την επιδιδυμίδα με μια κατάδυση του ιδίως ελυτροειδούς χιτώνα, που λέγεται κόλπος της επιδιδυμίδας. Ο κόλπος αυτός προς τα πάνω και προς τα κάτω αφορίζεται από δύο πτυχές, τον άνω και κάτω σύνδεσμο της επιδιδυμίδας.

Κατασκευή. Ο όρχης είναι μικτός αδένας και αποτελείται από α) τον ινώδη χιτώνα, β) από τα σπερματικά σωληνάρια, γ) από τη διάμεση ουσία, δ) από αγγεία και νεύρα.

Ο ινώδης χιτώνας περιβάλλει από παντού τον όρχη. Κατά το άνω τριτημόριο του οπισθίου χείλους αυτού σχηματίζει πάχυνση, που λέγεται μεσαύλιο του όρχη ή σώμα του Highmore. Από το σώμα αυτό φεύγουν ινώδη πετάλια, τα διαφραγμάτια του όρχη, που φθάνουν ως τον ινώδη χιτώνα και χωρίζουν το παρέγχυμα του όρχη σε 250-300 ορχικά λοβία. Σε κάθε ορχικό λοβίο βρίσκονται σπερματικά σωληνάρια και διάμεση ουσία.

Τα σπερματικά σωληνάρια αρχίζουν με τυφλό άκρο κάτω από τον ινώδη χιτώνα (3-4 σε κάθε ορχικό λόβιο), πορεύονται σπειροειδώς και συγκλίνουν προς το μεσαύλιο του όρχη, κοντά στο οποίο σχηματίζουν ένα βραχύ κοινό σωληνάριο. Το σωληνάριο αυτό μπαίνει μέσα στο μεσαύλιο, όπου αναστομώνεται με άλλα όμοια σωληνάρια και έτσι συμβάλλει στο σχηματισμό του δικτύου του Haller (rete testis). Υπολογίζεται ότι το συνολικό μήκος των 600-1200 σπερματικών σωληναρίων του ανθρώπου φτάνει τα 250 μέτρα.

Σύμφωνα με αυτά τα σπερματικά σωληνάρια διακρίνονται στα εσπειραμένα και στα ευθέα, από τα οποία τα μεν εσπειραμένα χρησιμεύουν για την παραγωγή των σπερματοζωαρίων, τα δε ευθέα για την αποχέτευσή τους.

Τα εσπειραμένα σπερματικά σωληνάρια αποτελούνται από βασικό υμένα και επιθήλιο με δύο είδη κυττάρων, τα βασικά κύτταρα (Sertoli) και τα σπερμιογόνα κύτταρα, τα οποία από έξω προς τα μέσα διακρίνονται στα σπερμιογόνια, τα σπερματοκύτταρα, τις στρογγυλές σπερματίδες και τις ώριμες σπερματίδες. Από αυτά οι σπερματίδες έχουν τον απλοειδή αριθμό χρωματοσωμάτων, περιβάλλονται από τα κύτταρα του Sertoli, μεταπλάσσονται σιγά-σιγά σε σπερματοζωάρια, τα οποία αποσπώνται από τα βασικά κύτταρα και πέφτουν στον αυλό των σπερματικών σωληναρίων.

Η διάμεση ουσία αποτελείται από συνδετικό ιστό, μακροφάγα, νεύρα, αιμοφόρα αγγεία, λεμφαγγεία και τα διάμεσα κύτταρα (του Leydig), τα οποία βρίσκονται μέσα στο συνδετικό ιστό, ανάμεσα στα εσπειραμένα σπερματικά σωληνάρια. Τα κύτταρα αυτά πιθανώς παριστούν την ενδοκρινή μοίρα του όρχη και παράγουν την ορμόνη τεστοστερόνη που ρυθμίζει την γενετήσια ορμή και την ανάπτυξη των δευτερογενών χαρακτήρων του άρρενος φύλου. Στον άνθρωπο η διάμεση ουσία καταλαμβάνει το 20-30% του συνολικού όγκου του όρχη.[5]

Αιμάτωση του όρχη

Τρεις αρτηρίες είναι υπεύθυνες για την αιμάτωση του όρχη. Η ορχική, η εκφορητική και η κρεμαστήρια

Η ορχική αρτηρία ή έσω σπερματική, κλάδος της κοιλιακής αορτής, εκβάλλει ακριβώς κάτω από την νεφρική αρτηρία, αποτελεί στοιχείο του σπερματικού τόνου πριν το έσω στόμιο του βουβωνικού πόρου και διανέμεται στον όρχη και στην επιδιδυμίδα. Κατά την πορεία της στον όρχη η ορχική αρτηρία διακλαδίζεται σε μια εσωτερική, μια κατώτερη ορχική και μια με κατεύθυνση προς την κεφαλή της επιδιδυμίδας. Αν και το επίπεδο της διακλάδωσης ποικίλει έχει παρατηρηθεί ότι συμβαίνει εντός του βουβωνικού πόρου σε ένα ποσοστό της τάξης του 31-88% των περιπτώσεων. Οι ορχικές αρτηρίες εισέρχονται στο μεσαύλιο και διακλαδώνονται στην επιφάνεια του όρχη κυρίως στην πρόσθια έσω και έξω πλευρά του κάτω πόλου και στο πρόσθιο τμήμα του άνω πόλου. Η εκφορητική αρτηρία, κλάδος της έσω λαγόνιας, διανέμεται στον σπερματικό πόρο. Τέλος η έξω σπερματική ή κρεμαστήρια, κλάδος της κάτω επιγάστριας, διανέμεται στα περιβλήματα του όρχη.[6]

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΣΠΕΡΜΑΤΟΓΕΝΕΣΗΣ

Η σπερματογένεση είναι μια πολύπλοκη διαδικασία κατά την οποία τα αρχέγονα κύτταρα διαιρούνται είτε για να ανανεώσουν τους εαυτούς τους είτε για να παράγουν θυγατρικά κύτταρα που θα μετατραπούν σε σπερματοζωάρια. Αυτές οι διαδικασίες συμβαίνουν εντός των σπερματικών σωληναρίων, ένα εξαιρετικά εξειδικευμένο περιβάλλον στον όρχη. Άλλωστε το 90% του όγκου του όρχη αποτελείται από σπερματικά σωληνάρια και γενετικά κύτταρα σε διάφορα στάδια διαφοροποίησης.

ΚΥΤΤΑΡΑ LEYDIG

Τα κύτταρα του Leydig βρίσκονται στο διάμεσο ιστό μεταξύ των σπερματικών σωληναρίων και αποτελούν περίπου το 20% της ολικής μάζας των όρχεων στον ενήλικα . Τα κύτταρα Leydig είναι σχεδόν ανύπαρκτα στους όρχεις κατά την παιδική ηλικία, όταν οι όρχεις δεν εκκρίνουν σχεδόν καθόλου τεστοστερόνη, είναι όμως πολυάριθμα στο νεογέννητο αγόρι, καθώς και στον ενήλικα άρρενα μετά την ήβη. Επιπρόσθετα όταν αναπτύσσονται όγκοι από διάμεσα κύτταρα του Leydig, εκκρίνονται και πάλι μεγάλα ποσά τεστοστερόνης. Τέλος όταν το βλαστικό επθήλιο των όρχεων καταστρέφεται με ακτίνες X, είτε με την επίδραση υψηλής θερμοκρασίας, τα κύτταρα του Leydig τα οποία δεν καταστρέφονται τόσο εύκολα εξακολουθούν να εκκρίνουν τεστοστερόνη.

ΚΥΤΤΑΡΑ SERTOLI

Τα κύτταρα του Sertoli επικάθονται επί της βασικής μεμβράνης του σπερματικού σωληναρίου και εκτείνονται με τις κυτταροπλασματικές τους αποφύσεις μέχρι τον αυλό του σωληναρίου. Περιοχές της πλάγιας κυτταρικής μεμβράνης πάνω από το επίπεδο των σπερματογονίων συνενώνονται μεταξύ τους μέσω αποφύσεων και σχηματίζουν ένα χάρισμα του επιθηλίου του σπερματικού σωληναρίου. Έτσι σε εγκάρσια διατομή διακρίνουμε το βασικό τμήμα πλησίον της βασικής μεμβράνης και το αυλικό τμήμα προς τον αυλό του σωληναρίου. Οι ενώσεις αυτές είναι οι πιο δυνατές διακυτταρικές ενώσεις του ανθρωπίνου σώματος.

Οι κυριότερες λειτουργίες των κυττάρων Sertoli είναι: 1) η διατροφή και η υποστήριξη των κυττάρων του σπερματικού επιθηλίου 2) η φαγοκυττάρωση κυρίως των

καταλοίπων του σώματος των σπερματοζωαρίων 3) η παραγωγή πρωτεϊνών που δεσμεύουν τα ανδρογόνα ανεβάζοντας έτσι τις συγκεντρώσεις τους εντός των σπερματικών σωληναρίων 20-50 φορές πάνω από αντίστοιχα επίπεδα τους στον ορό του αίματος. Αυτό το ρόλο επιτελεί η πρωτεΐνη SHBG (steroid-hormon-binding-globulin). Επίσης παράγεται και η πρωτεΐνη ινιμπίνη (inhibin) η οποία δρά ανασταλτικά επί της παραγωγής της FSH στον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης. 5) ο σχηματισμός του αιματοορχικού φραγμού και η δημιουργία κατάλληλου μικροπεριβάλλοντος για τη σπερματογένεση. [7]

ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

Τα γενετικά κύτταρα εντός των σπερματικών σωληναρίων βρίσκονται τοποθετημένα σε διάταξη από τα χαμηλότερης διαφοροποίησης, που βρίσκονται στη βασική μεμβράνη, προς τα υψηλότερης που είναι στον αυλό των σωληναρίων. Τα σπερματογόνια εφάπτονται στη βασική μεμβράνη και ακολουθούνται από τα σπερματοκύτταρα πρώτης τάξης, τα σπερματοκύτταρα δεύτερης τάξης και τις σπερματίδες όσο πλησιάζουμε στον αυλό των σωληναρίων. Στον άνθρωπο έχουν παρατηρηθεί 13 διαφορετικά στάδια στη εξέλιξη των γενετικών κυττάρων. Ανάλογα με τη μορφολογία τους διακρίνονται σε σκουρόχρωμα και ανοιχτόχρωμα σπερματογόνια τύπου A (Ad, Ap) σε σπερματογόνια τύπου B, σε πρελεπτοτενή, λεπτοτενή, ζυγοτενή και παχυτενή σπερματοκύτταρα πρώτης τάξης, σπερματοκύτταρα δεύτερης τάξης (Sa), καθώς και σε Sb1, Sb2, Sc, Sd₁, Sd₂ σπερματίδες.

Η σπερματογένεση διαιρείται σε τρεις φάσεις. Στην πρώτη φάση τα Ap σπερματογόνια διαιρούνται με μίτωση και αυτοανανεώνονται ή δίνουν τα B σπερματογόνια. Τα σπερματογόνια κύτταρα τύπου B αφού διαιρεθούν με μίτωση θα παράγουν τα διαφοροποιημένα σπερματοκύτταρα. Στη δεύτερη φάση τα σπερματοκύτταρα υπόκεινται σε δύο διαδοχικές διαιρέσεις από τις οποίες θα παραχθούν οι σπερματίδες. Αυτά τα κύτταρα έχουν στον πυρήνα τους ακριβώς το μισό αριθμό χρωμοσωμάτων από αυτό των σωματικών κυττάρων. Οι σπερματίδες δηλαδή είναι απλοειδή κύτταρα σε αντίθεση με τα σωματικά που είναι διπλοειδή. Στον άνθρωπο τα σωματικά κύτταρα περιέχουν 46 χρωμοσώματα ενώ τα σπερματοζωάρια και οι σπερματίδες 23. Ακριβώς εξαιτίας των δύο μειωτικών διαιρέσεων υπάρχουν δύο γενιές σπερματοκυττάρων, πρώτης και δεύτερης τάξης. Προκειμένου τα σπερματοκύτταρα πρώτης τάξεως να γίνουν δεύτερης περνούν από διάφορα στάδια. Στο πρώτο στάδιο ή πρελεπτοτενές, ο πυρήνας του

σπερματοκυττάρου πρώτης τάξης αντιγράφει το DNA. Εμφανίζονται έτσι λεπτά νηματοειδή χρωμοσώματα στον πυρήνα και τα κύτταρα περνάνε στο λεπτοτενές στάδιο. Αμέσως μετά, τα ομόλογα χρωμοσώματα πλησιάζουν μεταξύ τους και σχηματίζουν ζεύγη. Το φαινόμενο ονομάζεται σύναψη και το κύτταρο βρίσκεται στο ζυγοτενές στάδιο. Στη συνέχεια κάθε χρωμοσωμικό ζευγάρι κονταίνει και παχαίνει και διαμορφώνεται το παχυτενές στάδιο. Κατά τη διάρκεια του σταδίου αυτού ο πυρήνας και το κύτταρο αυξάνονται προοδευτικά σε όγκο. Ο πυρήνας από τα παχυτένη περιέχει ένα πυρηνίσκο ενδεικτικού της ενεργούς σύνθεσης ριβοσωμικού RNA το οποίο εισέρχεται στο κυτταρόπλασμα και συμβάλλει στη σύνθεση πρωτεϊνών που παρατηρείται σε αυτά τα κύτταρα. Στη συνέχεια τα σπερματοκύτταρα πρώτης τάξεως ολοκληρώνουν γρήγορα την πρώτη μειωτική διαίρεση περνώντας από την μετάφαση, την ανάφαση και την τελόφαση, κατά τη διάρκεια της οποίας τα ομόλογα χρωμοσώματα χωρίζονται και μετακινούνται στους πόλους του κυττάρου. Ακολουθεί η διαίρεση και ο σχηματισμός δύο θυγατρικών κυττάρων, των σπερματοκυττάρων δεύτερης τάξεως. Αυτά τα κύτταρα με τη σειρά τους διαιρούνται και κάθε θυγατρικό κύτταρο περιέχει στον πυρήνα του και μισό αριθμό χρωμοσωμάτων. Τα νέα κύτταρα είναι πλέον οι σπερματίδες. Κατά την τρίτη φάση τα νεοσχηματισμένα κύτταρα οι σπερματίδες μεταμορφώνονται μέσα από μία διαδικασία που ονομάζεται σπερμιογένεση. Μέσα δηλαδή από τα στάδια Sb1, Sb2, Sc, Sd₁ και Sd₂ κατά τα οποία ο πυρήνας προοδευτικά επιμηκύνεται καθώς η χρωματίνη του συμπυκνώνεται και σταδιακά παίρνει το αποπλατυσμένο χαρακτηριστικό σχήμα της κεφαλής του ανθρώπινου σπερματοζωαρίου. Η συσκευή Golgi είναι υπεύθυνη για το σχηματισμό του ακροσώματος. Το κεντρόσωμα βρίσκεται στο εγγύς τμήμα της ουράς. Το κυτταρόπλασμα αποτελεί πλέον ένα υπολειπόμενο σωματίο που φαγοκυτταρώνεται και εξαφανίζεται από τα κύτταρα Sertoli. [8]

(Ένας κύκλος σπερματογένεσης περιλαμβάνει τη διαίρεση των αρχέγονων βλαστικών κυττάρων σε τύπους γενετικών κυττάρων μέσω της μείωσης. Φυσικά αφού η διαίρεση των σπερματογονίων τύπου A συμβαίνει σε μικρότερο χρόνο από ότι ολόκληρος ο κύκλος της σπερματογένεσης συνυπάρχουν ταυτόχρονα διάφοροι κύκλοι της σπερματογένεσης εντός του γενετικού επιθηλίου.) Η διάρκεια ενός κύκλου σπερματογένεσης στον ανθρώπινο όρχη διαρκεί 74 μέρες. Κατά τη διάρκεια της σπερματογένεσης ομάδες γενετικών κυττάρων που βρίσκονται στο ίδιο στάδιο εξέλιξης συνδέονται μεταξύ τους με κυτταροπλασματικές γέφυρες και συμμετέχουν στη διαδικασία μαζί.

Η όλη διαδικασία συνιστάται στην μιτωτική διαίρεση των σπερματογονίων κυττάρων τύπου Β τα οποία παράγουν διπλοειδή σπερματοκύτταρα πρώτης τάξεως. Στη συνέχεια και με μείωση διαιρούνται. Η πρώτη μειωτική διαίρεση οδηγεί στην δημιουργία διπλοειδών σπερματοκυττάρων δεύτερης τάξης. Τα κύτταρα αυτά εισέρχονται γρήγορα στη φάση της δεύτερης μειωτικής διαίρεσης κατά την οποία οι χρωματίδες χωρίζονται δημιουργώντας έτσι τις απλοειδείς πρώιμες στρογγυλές σπερματίδες. Θεωρητικά λοιπόν κάθε πρώιμο σπερματοκύτταρο δίνει 4 σπερματίδες, στην πραγματικότητα είναι λιγότερες αφού η πολυπλοκότητα της μείωσης σχετίζεται με απώλεια κάποιων γενετικών κυττάρων. Η διαδικασία ωρίμανσης των σπερματοζωαρίων διαρκεί αρκετές εβδομάδες και απαιτεί τη σύνθεση εκατοντάδων νέων πρωτεϊνών και τη συναρμολόγηση μοναδικών οργανιδίων. Κατά τη διαφοροποίηση των σπερματίδων σε σπερματοζωάρια γίνονται οι εξής διεργασίες.

1. Δημιουργείται το ακρόσωμα από τη συσκευή Golgi
2. Δημιουργείται ένα μαστίγιο από τα κεντροσωμάτια.
3. Συμπυκνώνεται ο πυρήνας στο 10% του πρότερου μεγέθους του.
4. Χάνεται το υπόλοιπο κυτταρόπλασμα του κυττάρου.

Καθώς προχωρά η σπερματογένεση οι σπερματίδες κατευθύνονται προς τον αυλό του σπερματικού σωληναρίου. Με την συμπλήρωση της επιμήκυνσης της σπερματίδας το κυτταρόπλασμα των κυττάρων Sertoli αποτραβιέται από το αναπτυσσόμενο σπερματοζωάριο απογυμνώνοντας το από όλο το μη αναγκαίο κυτταρόπλασμα και εξωθώντας το προς τον αυλό του σωληναρίου.[9]

Ένα φυσιολογικό σπερματοζωάριο αποτελείται από την κεφαλή, το σώμα και την ουρά. Η κεφαλή έχει κατά μήκος διάμετρο 3,4-5 μm και εγκάρσια διάμετρο 1,5-2,8 μm . Ο όγκος της κεφαλής υπολογίζεται μεταξύ 15 και 29 μm^3 . Το σώμα του σπερματοζωαρίου αποτελείται από τον αυχένα και το μέσο τμήμα. Ο αυχέννας έχει μήκος περίπου 1 μm και το μέσο τμήμα 5-7 μm και διάμετρο 1 μm . Η ουρά του σπερματοζωαρίου αποτελείται από το κύριο μέρος με μήκος 45 περίπου μm και το τελικό τμήμα της ουράς με μήκος 5-7 μm . Η κεφαλή καλύπτεται από το ακρόσωμα, στο οποίο βρίσκεται ένας πλούσιος σε φωσφολιπίδια, γλυκοπρωτεΐνες και λυτικά ένζυμα και ο οποίος αποτελείται από έναν εξωτερικό και έναν εσωτερικό μανδύα. Το κυριότερο ένζυμο του χώρου αυτού είναι η πρωτεάση ακρωσίνη, η οποία είναι απαραίτητη για τη διείσδυση του σπερματοζωαρίου

στο ωάριο. Το πρόσθιο τμήμα της κεφαλής, είναι επιφανειακό και αποπλατυσμένο. Στο μέσο της κεφαλής τελειώνει η επικάλυψη της από τον μανδύα, διευρυνόμενη δε σ' αυτό το σημείο υπό μορφή κοιλίας, μεταβαίνει στο μεταακροσωματικό τμήμα. Η κεφαλή του σπερματοζωαρίου έχει ιδανικό σχήμα για διείσδυση στο ωάριο. Η προς τα πρόσω κίνηση ενισχύεται από τις, από καιρό σε καιρό, γρήγορες περιστροφές του γύρω από τον άξονα του. Εντός της κεφαλής του βρίσκεται ο πυρήνας με τη συμπυκνωμένη χρωματίνη και ένα πολύ λεπτό στρώμα κυτταροπλάσματος. Η ουρά του σπερματοζωαρίου που ονομάζεται μαστίγιο, αρχίζει ουσιαστικά από τον αυχένα, ο οποίος προέρχεται από τα κεντροσώματα και είναι υπεύθυνος για την κίνηση του σπερματοζωαρίου. Η ουρά αποτελείται από τρία κύρια τμήματα: ένα κεντρικό σκελετό, που αποτελείται από 11 μικροσωληνάρια, 2 κεντρικά και 9 περιφερικά, που όλα μαζί λέγονται αξονέμη (αξονικό νημάτιο), μία λεπτή κυτταρική μεμβράνη η οποία καλύπτει την αξονέμη, και μία ομάδα από μιτοχόνδρια, τα οποία περιβάλλουν την αξονέμη κατά το κεντρικό τμήμα της ουράς (σώμα της ουράς) [12]. Η κίνηση του σπερματοζωαρίου εξασφαλίζεται με τις κινήσεις της ουράς που είναι μαστιγοειδείς. Ο μηχανισμός πρόκλησης της κίνησης στηρίζεται σε μια ρυθμική επιμήκη διολίσθηση μεταξύ των προσθίων και οπισθίων σωληνίσκων που αποτελούν την αξονέμη. Η ενέργεια για αυτή την διεργασία προέρχεται από την ATP, που συντίθεται από τα μιτοχόνδρια που βρίσκονται στο σώμα της ουράς. Τα φυσιολογικά σπερματοζωάρια μετακινούνται σε ευθεία γραμμή, με ταχύτητα 1-4 χιλιοστά ανά λεπτό. [10]

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΣΠΕΡΜΙΟΓΕΝΕΣΗΣ

Η σπερμιογένεση είναι μια ευαίσθητη διαδικασία γενετικών αλλαγών. Μεταβολή στην γονιδιακή έκφραση οδηγεί σε πρόβλημα στην ολοκλήρωση της σπερμιογένεσης με επακόλουθη στάση στο της σπερματογένεσης στάδιο της σπερματίδας ή στη δημιουργία σπερματοζωαρίου με ανατομικές ή λειτουργικές ανωμαλίες. Υπάρχουν αρκετά γονίδια που ελέγχουν την σπερμιογένεση. Περίπου το 30% των σπερματογενικών ανωμαλιών θεωρούνται ότι έχουν γενετική αιτιολογία.

ΩΡΙΜΑΝΣΗ ΤΩΝ ΣΠΕΡΜΑΤΟΖΩΑΡΙΩΝ

Τα σπερματοζώαρια εντός του όρχη έχουν μικρή έως και καθόλου κινητικότητα και έτσι δεν είναι ικανά να γονιμοποιήσουν το ωάριο. Μετά την απελευθέρωση στον αυλό των σπερματικών σωληναρίων τα σπερματοζώαρια κατευθύνονται στο ορχικό δίκτυο και συνεχίζουν στα ευθεία σωληνάκια για να καταλήξουν στην επιδιδυμίδα. Η επιδιδυμίδα, που ανήκει στην εκφορητική οδό του όρχη, έχει σχήμα μηνοειδές και βρίσκεται στον άνω πόλο και στο οπίσθιο χείλος του όρχη (μήκος 5-6 εκμ.). Εμφανίζει τρία μέρη, την κεφαλή, το σώμα και την ουρά.

Η κεφαλή βρίσκεται στον άνω πόλο του όρχη, με τον οποίο συνδέεται με τα λόβια αυτής.

Το σώμα της επιδιδυμίδας φέρεται στο οπίσθιο χείλος του όρχη και χωρίζεται από την έξω επιφάνεια αυτού με τον κόλπο της επιδιδυμίδας.

Η ουρά φτάνει ως τον κάτω πόλο, όπου ανακάμπει απότομα προς τα πάνω και μεταπίπτει στον σπερματικό πόρο.

Η επιδιδυμίδα αποτελείται από ινώδη χιτώνα, τα λόβια της επιδιδυμίδας και από τον πόρο της.

Ο ινώδης χιτώνας αποτελεί συνέχεια του ινώδους χιτώνα του όρχη.

Τα λόβια της επιδιδυμίδας. Κάθε λόβιο αποτελείται από ένα εκφορητικό σωληνάριο, που αρχίζει από το δίκτυο του Haller. Πορεύεται στην αρχή ευθεία και ύστερα φέρεται ελικοειδώς και σχηματίζει ένα κώνο, που η μεν κορυφή του αντιστοιχεί στο δίκτυο του Haller, η δε βάση του στην κεφαλή της επιδιδυμίδας. Από τα λόβια σχηματίζεται η κεφαλή της επιδιδυμίδας.

Εκεί μετακινούνται από την κεφαλή προς την ουρά. Λειτουργικότητα αποκτούν μόνο μετά τη διέλευση τους από την επιδιδυμίδα και τις επιπλέον διαδικασίες ωρίμανσης που απαιτούνται. Έτσι εντός αυτής έχουν βελτίωση της κατασκευής της μεμβράνης τους καθώς και αύξηση της γονιμοποιητικής ικανότητας. Υπολογίζεται ότι στον άνθρωπο ο χρόνος παραμονής των σπερματοζωαρίων στα σωληνάκια της επιδιδυμίδας είναι 10-15 μέρες. Ο χρόνος αυτός δεν φαίνεται να επηρεάζεται από την ηλικία ενώ αντίθετα παίζει ρόλο η υψηλή παραγωγή σπέρματος.

Εντός της επιδιδυμίδας τα σπερματοζώαρια βρίσκονται σε ένα μικροπεριβάλλον υπερωσμωτικό και εντελώς διαφορετικό σε σύνθεση από αυτό του πλάσματος του

αίματος. Η διαφορά αυτή της ωσμωτικής πίεσης μεταξύ των υγρών της επιδιδυμίδας και της χαμηλότερης ωσμωτικής πίεσης των υγρών του όρχεως έχει ως αποτέλεσμα την έξοδο νατρίου, έτσι ώστε τα σπερματοζωάρια να συνεχίσουν να ωριμάζουν. Εντός της επιδιδυμίδας υπάρχουν ουσίες όπως η L-καρνιτίνη, η γλυκερυλφωσφορυλχολίνη, σιαλικό οξύ, διυδροτεστοστερόνη. Επίσης το ενδοαυλικό υγρό περιέχει και διάφορα ιόντα: κάλιο, νάτριο, χλώριο και διτανθρακικά.

Η ελεύθερη καρνιτίνη, η γλυκερύλφωσφορυλχολίνη και τα ιόντα καλίου παίζουν ρόλο στην προετοιμασία της κινητικότητας των σπερματοζωαρίων. Η όξινη πρωτεΐνη της επιδιδυμίδας (acid epididymal globulin) AEG προσδιορίζει το είδος της κινητικότητας και η πρωτεΐνη της προς τα μπροστά κίνησης FMP (forward motility protein) την προωθητική κίνηση των σπερματοζωαρίων. Ποικιλία παρουσιάζει και το pH το οποίο στην εγγύς επιδιδυμίδα είναι 6,5 για να φτάσει στο 6,8 στην άπω επιδιδυμίδα. Έχουν βρεθεί ακόμη και άλλες πρωτεΐνες όπως η αλβουμίνη, η τρανσφερίνη, η προεκεφαλίνη και ένζυμα όπως γλυκοσιδάσες, γλουταθειόνη υπεροξειδάση, και γάμμα γλουταμύλ τρανσπεπτιδάση. Όλες αυτές οι ουσίες έχουν ρόλο στην ωρίμανση των σπερματοζωαρίων αν και δεν είναι ακόμη πλήρως ξεκαθαρισμένος.

Ο πιο πιθανός μηχανισμός που θεωρείται άλλωστε και υπεύθυνος για την κίνηση των σπερματοζωαρίων εντός της επιδιδυμίδας είναι οι συσπάσεις των κυττάρων που περιβάλλουν τον πόρο της επιδιδυμίδας. [11]

ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗ ΣΠΕΡΜΑΤΟΖΩΑΡΙΩΝ

Μετά το πέρασμα από την κεφαλή και το σώμα της επιδιδυμίδας τα σπερματοζωάρια παραμένουν στην ουρά για διάφορες χρονικές περιόδους που εξαρτώνται από το βαθμό της σεξουαλικής δραστηριότητας. Έτσι στον άνθρωπο σχεδόν τα μισά από τα σπερματοζωάρια της επιδιδυμίδας βρίσκονται αποθηκευμένα στην περιοχή της ουράς. Τα σπερματοζωάρια αυτά μπορούν να παραμείνουν αποθηκευμένα και να διατηρούν τη γονιμότητα τους για χρονικό διάστημα τουλάχιστον ενός μηνός. Κατά το χρονικό διάστημα αυτό διατηρούνται σε μία κατάσταση καταστολής και ακινησίας, εξαιτίας των επιδράσεων πολλαπλών ανασταλτικών ουσιών που περιέχονται μέσα στις εκκρίσεις του γεννητικού σωλήνα.[12]

ΕΚΣΠΕΡΜΑΤΙΣΗ

Κατά τη διάρκεια της εκσπερμάτισης τα σπερματοζωάρια εισέρχονται στον σπερματικό πόρο ένα μακρύ, μήκους 30-35 εκατοστομέτρων, αγωγό που προέρχεται από τον πόρο του Wolff. Ο σπερματικός πόρος αρχίζει από τον κάτω πόλο του όρχεως σαν συνέχεια της ουράς της επιδιδυμίδας και φθάνει μέχρι τη βάση του προστάτη, όπου και αναστομώνεται με τη σπερματοδόχο κύστη και μεταπίπτει στον εκσπερματιστικό πόρο. Ο σπερματικός πόρος αποτελείται από 5 μοίρες: την ορχική, την τονική, τη βουβωνική, την πυελική και την κυστική. Η ορχική μοίρα πορεύεται κατά μήκος του πρόσθιου χείλους του όρχεως και επί τα εντός της επιδιδυμίδας. Η τονική μοίρα βρίσκεται εντός του σπερματικού τόνου και προς την οπίσθια μοίρα του, έτσι ώστε να είναι δυνατό να ψηλαφηθεί από πίσω. Η τονική μοίρα εκτείνεται από το οπίσθιο χείλος του όρχεως μέχρι του υποδερματίου στομίου του βουβωνικού πόρου. Η βουβωνική μοίρα βρίσκεται εντός του βουβωνικού πόρου και εκτείνεται από το υποδερμάτιο στόμιο μέχρι το κοιλιακό. Η πυελική μοίρα φέρεται στο πλάγιο πυελικό τοίχωμα όπου χιάζεται με τα έξω λαγόνια αγγεία, τα θυροειδή αγγεία και νεύρα καθώς επίσης και με τον ουρητήρα. Η μοίρα αυτή του σπερματικού πόρου εκτείνεται από το κοιλιακό στόμιο του βουβωνικού πόρου μέχρι το χιασμό με τον ουρητήρα. Η κυστική μοίρα βρίσκεται πίσω από την ουροδόχο κύστη και εκτείνεται από το χιασμό με τον ουρητήρα μέχρι τη βάση του προστάτη.

Το τοίχωμα του σπερματικού πόρου αποτελείται από τον πρόσθετο χιτώνα (συνδετικός ιστός), από μυϊκό χιτώνα (τρεις στιβάδες από λείες μυϊκές ίνες, έξω επιμήκης, μέση κυκλωτερής, έσω επιμήκης), από τον υποβλεννογόνο χιτώνα και από το βλεννογόνο, που φέρει δίστιχο ή πολύστιχο κυλινδρικό επιθήλιο. Τα κύτταρα του βλεννογόνου του σπερματικού πόρου παρουσιάζουν μόνο μικρή εκκριτική λειτουργία, είναι όμως ικανά για επαναρρόφηση και φαγοκυττάρωση των σπερματοζωαρίων. Το επιθήλιο αλλά και οι λείες μυϊκές ίνες του σπερματικού πόρου αποτελούν στόχους για τα ανδρογόνα. Η μείωση των ανδρογόνων προκαλεί διαταραχές της συσταλτικότητας των λείων μυϊκών ινών. Η αιμάτωση του γίνεται από την κάτω κυστική αρτηρία.

Οι σπερματοδόχες κύστεις βρίσκονται πάνω από τη βάση του προστάτη μεταξύ του πυθμένα της ουροδόχου κύστης και του απευθυσμένου. Κάθε σπερματοδόχος κύστη αποτελεί παράπλευρο εκκόλπωμα του τελικού τμήματος του σπερματικού πόρου, της σπερματικής ληκύθου. Έχει σχήμα αχλαδιού αποπλατυσμένου από μπρος προς τα πίσω, γι' αυτό και εμφανίζει πρόσθια επιφάνεια που έρχεται σε σχέση με την ουροδόχο κύστη,

οπίσθια επιφάνεια που έρχεται σε σχέση με το απευθυσμένο, έσω χείλος ερχόμενο σε επαφή με τη σπερματική λήκυθο και έξω χείλος με τη βάση του προστάτη. Καλύπτεται το έξω άκρο της από το περιτόναιο του ευθυκυστικού κολπώματος και το έσω άκρο της συνενώνεται με τη σύστοιχη σπερματική λήκυθο για το σχηματισμό του εκσπερματιστικού πόρου. Το μήκος της σπερματοδόχου κύστης είναι περίπου 5 εκατοστά, το πλάτος της 15 χιλιοστά και η χωρητικότητα της 4,5 κυβικά εκατοστά. Η αιμάτωση της γίνεται μέσω της άνω και μέσης αρτηρίας του ορθού, της εκφορητικής αρτηρίας και της άνω και κάτω κυστικής αρτηρίας. Οι φλέβες σχηματίζουν ένα πλέγμα, το οποίο εκβάλλει στην έσω λαγόνιο φλέβα. Η νεύρωση προέρχεται από το κάτω υπογάστριο πλέγμα. Η σπερματοδόχος κύστη αποτελεί ένα διακλαδιζόμενο πόρο που καταλήγει τυφλά. Το τοίχωμα του παρουσιάζει πρόσθετο χιτώνα, δίστιβο μυϊκό χιτώνα, υποβλεννογόνο και βλεννογόνο με κυλινδρικό επιθήλιο. Το επιθήλιο αποτελείται από βασικά και αδενικά κύτταρα. Τα αδενικά κύτταρα έχουν κοντά στον πυρήνα τους μια εκτεταμένη περιοχή με ενδοπλασματικό δίκτυο, μιτοχόνδρια, συσκευή Golgi, και εκκριτικά κοκκία. Το ύψος του επιθηλίου και η εκκριτική του δραστηριότητα εξαρτώνται από τα ανδρογόνα. Μετά από αμφοτερόπλευρη ορχεκτομή για παράδειγμα έχουμε σμίκρυνση της σπερματοδόχου κύστης και το επιθήλιο σταματά την εκκριτική του δραστηριότητα. Το έκκριμα της σπερματοδόχου κύστης αποτελεί το 50-70% της ποσότητας του σπέρματος. Έχει ελαφρώς αλκαλική αντίδραση (pH 7,2-7,6), περιέχει διάφορες πρωτεΐνες και μικρομοριακά συστατικά όπως φρουκτόζη και προσταγλανδίνες.

Ο εκσπερματιστικός πόρος έχει μήκος 2 εκατοστά περίπου και σχηματίζεται από τη συμβολή του ανευρυσμένου τελικού τμήματος του σπερματικού πόρου (σπερματικής ληκύθου) με τον αυχένα της συστοίχου σπερματοδόχου κύστης. Ο εκσπερματιστικός πόρος διέρχεται μέσω του προστάτη λοξά από πάνω και πίσω προς τα κάτω και μπροστά, και εκβάλλει στην προστατική ουρήθρα πλαγίως του σπερματικού λοφιδίου. Κατασκευαστικά εμφανίζει δύο χιτώνες, μυϊκό και βλεννογόνο με κυλινδρικό επιθήλιο.

Κατά τη διάρκεια της εκσπερμάτισης κλείνει ο αυχέννας της ουροδόχου κύστης έτσι ώστε διασφαλίζεται η μονόδρομη εκσπερμάτιση. Το εκσπερμάτισμα προωθείται προς τα εμπρός με ρυθμικές συσπάσεις των λείων μυών που περιβάλλουν τους αδένες καθώς και με συσπάσεις των πυελικών μυών.

ΒΙΟΧΗΜΕΙΑ ΣΠΕΡΜΑΤΙΚΟΥ ΥΓΡΟΥ

Το εκσπερματιστικό υγρό δεν αποτελείται μόνο από τα σπερματοζωάρια και τις εκκρίσεις του όρχη και της επιδιδυμίδας. Συμμετοχή σε αυτό έχουν επίσης οι βολβοουρηθραίοι αδένες (Cowper) οι περιουρηθρικοί αδένες (Littre) οι σπερματοδόχες κύστεις και ο προστάτης.

Οι βολβοουρηθραίοι αδένες είναι δύο, σε μέγεθος μπιζελιού και είναι εντοπισμένοι εντός του ουρογεννητικού τριγώνου. Βρίσκονται εντός του σφιγκτήρα της υμενώδους ουρήθρας και όπισθεν και επί τα εκτός της τριγωνιαίας μοίρας της ουρήθρας. Ο εκφορητικός τους πόρος, μήκους περίπου 5 εκατοστών, φέρεται μεταξύ βολβού και βολβικής μοίρας της ουρήθρας, εκβάλλοντας στο κάτω τοίχωμα της σηραγγώδους μοίρας της ουρήθρας. Πρόκειται για σύνθετους σωληνοκυψελοειδείς αδένες οι οποίοι επί σεξουαλικής διέγερσης εκκρίνουν προ της εκσπερμάτισης ένα διαυγές ζελατινώδες υγρό το οποίο και επαλείφει την ουρήθρα. Ένα από τα συστατικά του εκκρίματος είναι και μια γλυκοπρωτεΐνη υπεύθυνη για την παρεμπόδιση της πρόωρης πήξης του σπέρματος στην ουρήθρα.

Ο προστάτης αποτελείται από ινομυώδη και αδενικό ιστό. Μέσα από τον προστάτη διέρχεται η οπίσθια προστατική ουρήθρα, περιέχει δε και τους εκσπερματιστικούς πόρους και τον προστατικό κόλπο. Ο προστάτης έχει σχήμα και μέγεθος κάστανου, βάρος 20-25 γραμμάρια, μήκος 3-3,5 εκατοστά και πλάτος 4 εκατοστά. Βρίσκεται εντός της ελάσσονος πυέλου πριν από την ουροδόχο κύστη και μεταξύ ηβικής σύμφυσης και απευθυσμένου, από το οποίο χωρίζεται μέσω της ευθυπροστατικής περιτονίας ή περιτονίας του Denonvillier. Στην οπίσθια επιφάνεια παρατηρούνται δύο λοβοί, δεξιός και αριστερός, οι οποίοι χωρίζονται μεταξύ τους με κάθετη αύλακα, την αύλακα του προστάτη. Οι αδένες του προστάτη είναι περίπου 30-50. πρόκειται για σύνθετους σωληνοκυψελοειδείς με εκφορητικούς πόρους που εκβάλλουν συνενούμενοι με 16-25 τοξοειδή ανοίγματα στ πλάγια του σπερματικού λοφιδίου στην προστατική ουρήθρα. Το επιθήλιο των αδενικών λοβιδίων είναι δίστιβο και αποτελείται από αδενικά και βασικά κύτταρα. Η μορφή των κυττάρων του επιθηλίου εξαρτάται από την εκκριτική δραστηριότητα του προστάτη, η οποία με τη σειρά της έχει να κάνει με τα περιφερικά επίπεδα ορμονών. Κύτταρα με μεγάλη εκκριτική δραστηριότητα περιέχουν εκκριτικά κοκκία αμύλου, γι' αυτό και ονομάζονται αμυλοειδή κοκκία. Επί αποφράξεως και διαταραχής της ροής του προστατικού εκκρίματος παρατηρείται συγκέντρωση εκκριτικού υλικού, το οποίο με την επιπλέον εναπόθεση

ασβεστίου και πρωτεϊνών οδηγεί τελικά στο σχηματισμό των προστατικών λίθων. Ο προστατικός ιστός διαθέτει υποδοχείς για ανδρογόνα, οιστρογόνα, προγεστερόνη και κορτικοειδή. Επίσης έχουν βρεθεί υποδοχείς και για διάφορες πρωτεϊνικές ορμόνες και αυξητικούς παράγοντες. Ο προστάτης εκκρίνει περίπου 0,5 έως 1 ml έκκριμα για το σπέρμα, δηλαδή το προστατικό έκκριμα αποτελεί το 15%-30% μίας κατά μέσο όρο φυσιολογικής ποσότητας σπέρματος (3,5ml). Το έκκριμα του προστάτη έχει αφ'ενός προστατευτική λειτουργία των επιφανειών μεταξύ της ουρήθρας και του σπέρματος και αφ'ετέρου έχει σημασία για τη ρευστοποίηση του πηγμένου σπέρματος. Το προστατικό έκκριμα είναι ένα γαλακτώδες υγρό, λόγω των υψηλών ποσοτήτων χοληστερίνης και κεφαλίνης που περιέχει, με ελαφρά όξινη αντίδραση (pH 6,5). Έχει μία μη ευχάριστη οσμή βρασμένων καστανών, η οποία οφείλεται στις διαμίνες σπερμίνη και σπερμιδίνη που περιέχει. Άλλα συστατικά του προστατικού εκκρίματος είναι τα ιόντα Na^+ , K^+ , Zn^{++} , Ca^{++} , Mg^{++} . Οι τρεις κυριότερες πρωτεΐνες του προστατικού εκκρίματος είναι η προστατική όξινη φωσφατάση (PAP: Prostatic Acid Phosphatase), το ειδικό προστατικό αντιγόνο (PSA: Prostatic Specific Antigen) και η ονομαζόμενη μικροπρωτεΐνη του σπέρματος. Η προστατική όξινη φωσφατάση και το ειδικό προστατικό αντιγόνο χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη σαν καρκινικοί δείκτες επί καρκίνου του προστάτη. Εκτός από τις αναφερόμενες πρωτεΐνες, στο προστατικό έκκριμα βρίσκονται ακόμα διάφορα ένζυμα, όπως η γαλακτική δεϋδρογενάση, η β-γλυκουρονιδάση, η α-αμυλάση, μινοπεπτιδάσες κλπ. Η αγγείωση του προστάτη γίνεται από κλάδους των κάτω κυστικών, των έσω αιδοϊκών και των μέσων αιμορροϊδικών αρτηριών. Οι φλέβες οδηγούν στο περιπροστατικό πλέγμα και από εκεί εκβάλλουν στις υπογάστριες φλέβες. Τα λεμφαγγεία οδηγούν στα υπογάστρια, ιερά, κυστικά και έξω λαγόνια λεμφογάγγλια.[12]

ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ

Η γονιμοποίηση συνήθως συμβαίνει εντός του ευρύτερου τμήματος των σαλπίγγων γνωστό και ως λήκυθος. Στη μέση του γυναικείου αναπαραγωγικού κύκλου η τραχηλική βλέννα αλλάζει και γίνεται πιο υδαρής. Οι αλλαγές αυτές διευκολύνουν την είσοδο των σπερματοζωαρίων στη μήτρα και τα προστατεύουν από τις όξινες κολπικές εκκρίσεις. Κατά τη διάρκεια της διέλευσης του σπερματοζωαρίου από το γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα υπόκειται σε φυσιολογικές αλλαγές οι οποίες αναφέρονται ως ενεργοποίηση. Η

ενεργοποίηση αλλάζει τα χαρακτηριστικά των σπερματοζωαρίων, τροποποιεί το φορτίο της επιφανείας του και αυξάνει τη διαβατότητα της κυτταρικής μεμβράνης.

Έτσι η επαφή του σπερματοζωαρίου με το ωάριο προκαλεί αλλαγές στην κίνηση της ουράς του που αυξάνονται και γίνονται μαστιγοειδής. Από την περιοχή του ακροσώματος του σπερματοζωαρίου εκκρίνονται λυτικά ένζυμα για να βοηθήσουν στην είσοδο του στο ωάριο, διαδικασία γνωστή και ως αντίδραση του ακροσώματος. Η αντίδραση αυτή θεωρείται ότι προκύπτει εξαιτίας της εξόδου από τη διαφανή ζώνη μιας γλυκοπρωτεϊνης-υποδοχέα των σπερματοζωαρίων. Η αρχική επαφή μεταξύ σπερματοζωαρίου και ωαρίου είναι μια διαδικασία διαμέσου υποδοχέων. Οι υποδοχείς των σπερματοζωαρίων στη διαφανή ζώνη είναι γλυκοπρωτεΐνες, γνωστές ως ZP1, ZP2 και ZP3. Δομικές αλλαγές σ' αυτές τις γλυκοπρωτεΐνες οδηγούν σε απώλεια της δράσης των υποδοχέων.

Μετά τη διείσδυση του σπερματοζωαρίου στο ωάριο η διαφανή ζώνη γίνεται αδιαπέραστη για επιπλέον σπερματοζωάρια προκαλώντας τη λεγόμενη αντίδραση της ζώνης. Έτσι η ζώνη εμποδίζει την πολυσπερμία. Το υλικό της χρωματίνης της κεφαλής του σπερματοζωαρίου αποπυκνώνεται και σχηματίζεται ο ανδρικός προπυρήνας. Ο ανδρικός και ο θηλυκός προπυρήνας ενώνονται και σχηματίζεται η άτρακτος όπου είναι τοποθετημένα τα χρωμοσώματα. Έτσι, όλα είναι έτοιμα να αρχίσει η πρώτη κυτταρική διαίρεση. [12]

ΑΙΤΙΑ ΑΝΔΡΙΚΗΣ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ

Είναι πληθώρα οι αιτίες της ανδρικής υπογονιμότητας. Μια ταξινόμηση τους θα μπορούσε να γίνει με βάση τη δράση τους σε ένα από τα παρακάτω επίπεδα: προορχικό, ορχικό, μεταορχικό.

ΠΡΟΟΡΧΙΚΑ ΑΙΤΙΑ

Καταστάσεις που προκαλούν υπογονιμότητα σε προορχικό επίπεδο τείνουν να είναι κυρίως ορμονικής φύσεως.

ΝΟΣΟΙ ΤΟΥ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΥ

1.Ανεπάρκεια γοναδοτροπινών (σύνδρομο Kallmann)

Εμφανίζεται με ανοσμία και απουσία της GnRH. Η λειτουργία της υπόφυσης είναι φυσιολογική. Επιπλέον κλινική συμπτωματολογία περιλαμβάνει νεφρικές ανωμαλίες, μικροφαλία, και κρυσορχία. Οι ασθενείς έχουν ατροφικούς όρχεις και στις βιοψίες υπάρχει στάση των γεννητικών κυττάρων και υποπλασία των κυττάρων του Leydig. Χορήγηση ορμονών FSH LH μπορεί να προκαλέσει αύξηση της γονιμοποιητικής ικανότητας. Αρρενοποίηση μπορεί επίσης να επιτευχθεί με τεστοστερόνη και hCG.[13]

2.Ανεπάρκεια της LH(σύνδρομο γόνιμου ευνούχου)

Οι ασθενείς αυτοί έχουν ευνουχοειδή χαρακτηριστικά σώματος ποικίλο βαθμό αρρενοποίησης και συχνά γυναικομαστία. Υπάρχει ανεπάρκεια της LH και δεν παράγεται αρκετή ενδοορχική τεστοστερόνη γι'αυτό η σπερματογένεση είναι παρούσα όχι όμως και η αρρενοποίηση. Αν και οι όρχεις έχουν φυσιολογικό μέγεθος το σπέρμα περιέχει μικρό αριθμό σπερματοζωαρίων.[14]

3.Ανεπάρκεια της FSH

Πολύ σπάνια κατάσταση κατά την οποία δεν παράγεται επαρκής ποσότητα FSH από την υπόφυση. Οι ασθενείς πάσχουν από ολιγοσπερμία μέχρι αζωοσπερμία.[15]

4.Συγγενή σύνδρομα υπογοναδοτροπισμού

Αρκετά είναι τα σύνδρομα που μαζί με άλλα κλινικά ευρήματα προκαλούν δευτεροπαθή υπογοναδισμό. Το Prader-Willi χαρακτηρίζεται από παχυσαρκία, πνευματική καθυστέρηση, μικρά άκρα και υπογοναδισμό. Η σπερματογένεση μπορεί να προκληθεί με εξωγενή χορήγηση FSH, LH. Το Bardet-Biedl είναι ένα εξίσου σπάνιο σύνδρομο που χαρακτηρίζεται με πνευματική καθυστέρηση, πολυδακτυλία και υπογοναδισμό. Η παρεγκεφαλιδική αταξία μπορεί επίσης να σχετιστεί με υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό. Οι ασθενείς αυτοί έχουν ανωμαλίες στην ομιλία και το βάδισμα και συνήθως ευνουχοειδή εμφάνιση με ατροφικούς όρχεις. Η υποθαλαμουποφυσιακή δυσλειτουργία πιστεύεται ότι είναι η αιτία της υπογονιμότητας αυτής της νόσου. Οι παθολογικές αλλαγές της λευκής ουσίας της παρεγκεφαλίδος ίσως να αποτελούν τη βάση για τη δυσλειτουργία αυτή. [16]

ΝΟΣΟΙ ΤΗΣ ΥΠΟΦΥΣΗΣ

1.Ανεπάρκεια της υπόφυσης

Όγκοι, έμφρακτα, επεμβάσεις, ακτινοβολία, αποτελούν ορισμένα μόνο από τα αίτια που ευθύνονται για την ανεπάρκεια της υπόφυσης. Στην δρεπανοκυτταρική αναιμία τα δρεπανόμορφα ερυθροκύτταρα αυξάνουν το ιξώδες του αίματος και προκαλούν στάση της ροής στα μικρά αγγεία. Στους ασθενείς αυτούς η τεστοστερόνη είναι χαμηλή ενώ ποικίλουν τα επίπεδα των LH, FSH. Στις νόσους της αιμοχρωμάτωσης και β-μεσσογειακής αναιμίας η υπογονιμότητα οφείλεται στην εναπόθεση σιδήρου στον όρχη και την υπόφυση.

2.Υπερπρολακτιναιμία

Σε περιπτώσεις υπερπρολακτιναιμίας αν εξαιρεθούν δευτερεύουσες αιτίες όπως φαρμακευτικά σκευάσματα και συστηματικά νοσήματα, τότε σαν πιο πιθανή και σημαντική αιτία μένει το αδένωμα της υπόφυσης που εκκρίνει προλακτίνη. Η χρήση αξονικού ή μαγνητικού τομογράφου του τουρκικού εφιπίου είναι αυτή που θα μας βοηθήσει στη διάκριση μεταξύ μικροαδενώματος (<10 χιλιοστομέτρων) και μακροαδενώματος (>10χιλιοστομέτρων). Η αύξηση των επιπέδων της προλακτίνης συνήθως οδηγεί σε μείωση των επιπέδων της τεστοστερόνης και των FSH, LH και συνεπώς σε υπογονιμότητα. Έτσι εμφανίζονται συμπτώματα ανικανότητας, γυναικομαστίας, γαλακτόροιας. [17]

3.Εξωγενής ή ενδογενής ορμόνες

A.Οιστρογόνα.

Η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ οιστρογόνων και ανδρογόνων οδηγεί σε υπογονιμότητα. Η υπερβολική παχυσαρκία μπορεί να οδηγήσει σε αυτό μέσω της αυξημένης δράσης της περιφερικής αρωματάσης. Το ίδιο συμβαίνει και στην κίρρωση του ήπατος όπου αυξάνεται η παραγωγή των ενδογενών οιστρογόνων εξαιτίας της αυξημένης δράσης της αρωματάσης εντός του νοσούντος ήπατος. Λιγότερο συχνά όγκοι του ενδιάμεσου ιστού του όρχη και των κυττάρων Sertoli μπορεί να παράγουν οιστρογόνα. Η υπερβολική παραγωγή οιστρογόνων μειώνει την έκκριση γοναδοτροπινών από την υπόφυση προκαλώντας δευτεροπαθή ορχική βλάβη. Τελευταία έχει αναπτυχθεί και η θεωρία της επίδρασης των εξωγενών οιστρογόνων, όπως αυτά που προέρχονται από το περιβάλλον και από την κατανάλωση τροφών που τα περιέχουν. Η θεωρία αυτή δεν έχει ακόμα ενοχοποιηθεί για βλάβη στην ποιότητα του σπέρματος.[18]

B.Ανδρογόνα

Καταστολή της έκκρισης των γοναδοτροπινών προκαλείται επίσης και από την υπερβολική παραγωγή των ανδρογόνων. Η χρήση εξωγενών ανδρογόνων, αναβολικών, από αθλητές μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα παροδική στειρότητα εξαιτίας αυτής τους της δράσης. Η διακοπή τους και ο έλεγχος με σπερμοδιάγραμμα κάθε 3 και 6 μήνες έως ότου επανέλθει η σπερματογένεση αποτελούν την ενδεδειγμένη θεραπεία.[19]

Γ. Γλυκοκορτικοειδή

Τα αυξημένα επίπεδα κορτιζόνης στο πλάσμα καταστέλλουν την έκκριση της LH από την υπόφυση και προκαλούν δευτεροπαθή ορχική βλάβη. Τόσο η εξωγενής λήψη όπως για τη χρόνια θεραπεία του άσθματος, για την ελκώδη κολίτιδα ή τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, όσο και η ενδογενής παραγωγή τους εξαιτίας του συνδρόμου Cushing είναι λόγοι που οδηγούν στην αύξηση των γλυκοκορτικοειδών. Με τη διόρθωση των επιπέδων επέρχεται και καλυτέρευση της σπερματογένεσης. [20]

Δ. Υπερθυρεοϊδισμός και υποθυρεοϊδισμός

Μη φυσιολογικά επίπεδα των ορμονών επηρεάζουν τόσο την υπόφυση όσο και το όρχη. Η θυρεοϊδική ισορροπία είναι σημαντική για τη φυσιολογική έκκριση της ορμόνης του υποθαλάμου καθώς και για την ισορροπία ανδρογόνων οιστρογόνων. Γενικά αποτελεί ένα σπάνιο αίτιο υπογονιμότητας μόνο ένα 0.5%. [21]

Ε. Αυξητική ορμόνη

Υπάρχουν στοιχεία σύμφωνα με τα οποία η ισορροπία της αυξητικής ορμόνης ίσως παίζει ρόλο στην υπογονιμότητα. Η αυξητική ορμόνη είναι μία ορμόνη της πρόσθιας υπόφυσης που διαθέτει υποδοχείς στους όρχεις. Διεγείρει έναν αυξητικό παράγοντα που ίσως είναι σημαντικός για τη σπερματογένεση. Σε κάποιους υπογόνιμους άνδρες έχει παρατηρηθεί ανεπαρκή ανταπόκριση σε δοκιμές πρόκλησης αυξητικής ορμόνης και ίσως η χορήγηση της βελτιώσει την ποιότητα του σπέρματος.[22]

ΟΡΧΙΚΑ ΑΙΤΙΑ

ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΑ ΑΙΤΙΑ

1.Σύνδρομο Klinefelter

Το σύνδρομο Klinefelter αποτελεί την πιο κοινή αιτία αζωοσπερμίας με συχνότητα ίση με το 14% των περιπτώσεων. Εκδηλώνεται με μία κλασική τριάδα: μικρούς όρχεις, γυναικομαστία και αζωοσπερμία. Μπορεί επίσης να παρουσιάσει καθυστερημένη σεξουαλική ωρίμανση αυξημένο ύψος μειωμένη νοημοσύνη, παχυσαρκία, σακχαρώδη διαβήτη, λευχαιμία και αυξημένες πιθανότητες καρκίνου του στήθους. Το 90% των ανδρών φέρει ένα επιπλέον X χρωμόσωμα (47,XXY) και το 10%έχουν μωσαϊκισμό με ένα συνδυασμό XXY/XY χρωμοσωμάτων. Η πατρότητα για όσους έχουν το σύνδρομο αυτό είναι σπάνια αν και υπάρχουν πιθανότητες στις μωσαϊκές μορφές. Οι βιοψίες των όρχεων δείχνουν σκλήρυνση και υαλινοποίηση των σπερματικών σωληναρίων με φυσιολογικό αριθμό των κυττάρων Leydig. Οι LH, FSH παρουσιάζονται αυξημένες ενώ η τεστοστερόνη μειωμένη με πτωτική τάση με την πάροδο του χρόνου γεγονός που οδηγεί σε θεραπεία υποκατάστασης τόσο για αρρενοποίηση όσο και για φυσιολογική σεξουαλική λειτουργία.[23]. Σύγχρονες έρευνες δείχνουν εστιακή σπερματογένεση στο 40%-60% των ανδρών με μη-μωσαϊκό σύνδρομο Klinefelter.

2.XX σύνδρομο άρρενος

Εμφάνιση αγοριών με γυναικομαστία ή ανδρών με αζωοσπερμία καθώς και αυξημένη συχνότητα υποσπαδία σε κατά τα άλλα φυσιολογικά εξωτερικά και εσωτερικά γεννητικά όργανα, είναι τα κύρια χαρακτηριστικά του συνδρόμου. Η τεστοστερόνη βρίσκεται σε χαμηλά ή φυσιολογικά επίπεδα, ενώ οι γοναδοτροπίνες είναι ανεβασμένες. Η πιο πιθανή εξήγηση της νόσου είναι η μεταφορά της περιοχής που είναι υπεύθυνη για τον σχηματισμό του όρχη (SRY gene) από το Y στο X χρωμόσωμα έτσι έχουμε διαφοροποίηση του όρχη. Εντούτοις τα γονίδια που ελέγχουν τη σπερματογένεση δεν μεταφέρονται με αποτέλεσμα την αζωοσπερμία. [24, 25]

3.XYY σύνδρομο

Οι ασθενείς που πάσχουν από 47,XYY είναι υψηλοί και σε ένα ποσοστό 2% επιθετικοί, αντικοινωνικοί, και συχνά παρουσιάζουν ακόμη και εγκληματική συμπεριφορά. Αυξημένα είναι τα επίπεδα της FSH ενώ φυσιολογικά της LH και της τεστοστερόνης. Το σπερμοδιάγραμμα εμφανίζει είτε ολιγοσπερμία είτε αζωοσπερμία.[26]

Άλλα σύνδρομα

A. Σύνδρομο Noonan

Ο καρυότυπος του συνδρόμου είναι είτε φυσιολογικός (46,XY) είτε με μωσαϊκισμό (X/XY). Το συγκεκριμένο σύνδρομο σχετίζεται με καρδιαγγειακές ανωμαλίες, κοντό ανάστημα και κρυπορχία και ορχική ατροφία. Κατά τη γέννηση το 75% έχει κρυπορχία που επηρεάζει την γονιμότητα.[27]

B. Μυοτονική δυστροφία

Η μυοτονική δυστροφία προκαλεί μυοτονία κατάσταση καθυστερημένης μυϊκής χάλασης μετά από σύσπαση. Αναπτύσσεται επίσης ορχική ατροφία σε ένα ποσοστό 80% των ασθενών με καταστροφή των σπερματικών σωληναρίων. Τα επίπεδα των FSH ,LH είναι φυσιολογικά .[28]

Γ. Σύνδρομο αμφοτερόπλευρης ανορχίας

Επίσης γνωστό και σαν σύνδρομο των εξαφανισμένων όρχεων, αφορά άνδρες με XY και μη ψηλαφητούς όρχεις. Συναντάται σπάνια 1:20,000 άνδρες. Οι ασθενείς παρουσιάζουν σεξουαλική ανωριμότητα λόγω της έλλειψης ορχικών ανδρογόνων. Η εξαφάνιση των όρχεων οφείλεται πιθανώς σε τραυματισμό, λοίμωξη, συστροφή ή αγγειακή βλάβη κατά τη διάρκεια της εμβρυικής ζωής. Τα επίπεδα των γοναδοτροπινών είναι αυξημένα ενώ αντίθετα της τεστοστερόνης μειωμένα. Δεν υφίσταται θεραπεία για το είδος αυτό της υπογονιμότητας και οι ασθενείς είναι υποχρεωμένοι να παίρνουν τεστοστερόνη εφ'όρου ζωής για εμφάνιση φυσιολογικών ανδρικών χαρακτηριστικών και φυσιολογική σεξουαλική λειτουργία.[29]

Δ. Σύνδρομο από κύτταρα Sertoli μόνο

Το σύνδρομο από κύτταρα Sertoli μόνο είναι μια ιστολογική διάγνωση. Τα αίτια είναι πολυπαραγοντικά με κάποιους από τους ασθενείς να έχουν μικροδιαγραφές στο Y χρωμόσωμα και κάποιους άλλους να είναι εντελώς χρωματοσωματικά φυσιολογικοί. Οι ασθενείς είναι αζωοσπερμικοί και στις ορχικές βιοψίες ανευρίσκονται όλων των ειδών τα κύτταρα εκτός των γεννητικών. Κλινικά οι όρχεις τους είναι φυσιολογικοί αν και λίγο μικρότεροι των φυσιολογικών. Τα επίπεδα FSH είναι συνήθως ανεβασμένα. Με ορχικές βιοψίες είναι δυνατόν να βρεθούν σπερματοζωάρια για υποβοηθούμενη αναπαραγωγή.[30, 31]

Ε. Μικροδιαγραφές στο Y χρωμόσωμα

Περίπου 7% των ανδρών με χαμηλό αριθμό σπερματοζωαρίων και το 13% των ανδρών με αζωοσπερμία έχουν κατασκευαστικές αλλαγές στο μακρύ άκρο του χρωμοσώματος Y (Yq). Τα γονίδια που ευθύνονται για τη διαφοροποίηση του όρχη είναι ανεπηρέαστα, όμως υπάρχουν ενίοτε μεγάλες διαγραφές σε άλλα τμήματα οι οποίες οδηγούν και σε ανεπαρκή σπερματογένεση.[32]

Γοναδοτοξικότητα

Α. Ακτινοβολία

Τα κύτταρα Leydig παρουσιάζουν μια σχετική ανθεκτικότητα σε ότι αφορά την ακτινοβολία. Αυτό οφείλεται στο χαμηλό ρυθμό κυτταρικής διαίρεσης που παρουσιάζουν. Αντίθετα τα κύτταρα Sertoli και τα γενετικά είναι εξαιρετικά ακτινοευαίσθητα. Όταν τα γενετικά κύτταρα παραμένουν ζωντανά τότε ίσως οι ασθενείς ανακτήσουν τη γονιμότητα τους μετά την πάροδο κάποιων ετών. Στους ασθενείς συνιστάται η αποφυγή σύλληψης για ένα διάστημα έξι μηνών έως δύο ετών εξαιτίας της πιθανότητας χρωμοσωματικών μεταβολών στα σπερματοζωάρια τους που μπορεί να προκληθούν από τις ιδιότητες μετάλλαξης των ακτινοβολιών.[33, 34]

B. Φαρμακευτικές ουσίες

Υπάρχει ποικιλία μηχανισμών για τη δράση διαφόρων ουσιών πάνω στην υπογονιμότητα. Με αναστολή σύνθεσης της τεστοστερόνης δρούν η κετοκοναζόλη, η σπιρονολακτόνη και το αλκοόλ. Η σιμετιδίνη είναι ανταγωνιστής των ανδρογόνων. Ναρκωτικά όπως η μαριχουάνα, η ηρωίνη και η μεθαδόνη ρίχνουν τα επίπεδα τεστοστερόνης με ένα μηχανισμό κεντρικής δράσης. Επίσης, έχει βρεθεί ότι διάφορα λιπάσματα έχουν παρόμοια δράση με οιστρογόνα.

Η χημειοθεραπεία έχει σχεδιασθεί ώστε να σκοτώνει τα κύτταρα που διαιρούνται γρήγορα. Ένα ανεπιθύμητο αποτέλεσμα όμως είναι η κυτταροτοξικότητα σε φυσιολογικά αναπτυσσόμενους ιστούς όπως οι όρχεις. Η τοξική δράση των φαρμάκων εξαρτάται τόσο από την διάρκεια της θεραπείας όσο και από τη δόση του φαρμάκου. Ρόλο παίζουν επίσης παράγοντες όπως ο τύπος και το στάδιο της νόσου, η ηλικία και η γενική κατάσταση του ασθενούς και φυσικά η ορχική λειτουργία πριν την έναρξη της θεραπείας. Τα χημειοθεραπευτικά σκευάσματα δεν παρουσιάζουν σημαντική μεταλλαξιογόνο δράση και έτσι δεν αυξάνουν τις πιθανότητες γεννητικών μεταλλάξεων σε παιδιά τα οποία αποκτούν άνδρες που είχαν υποβληθεί σε τέτοιου είδους θεραπεία. Παρ'όλα αυτά συνιστάται η πάροδος εξαμήνου μετά τη χημειοθεραπεία πριν την έναρξη προσπαθειών για σύλληψη.[34]

Συστηματικά νοσήματα

1. Νεφρική ανεπάρκεια

Η ουραιμία σχετίζεται με υπογονιμότητα σεξουαλική δυσλειτουργία και γυναικομαστία. Ο υπογοναδισμός είναι πιθανόν πολυπαραγοντικός.

2. Κίρρωση του ήπατος

Το αίτιο που προξένησε την ανεπάρκεια του οργάνου είναι σημαντικό. Αν αυτή έχει προκληθεί λόγω ηπατίτιδας με εμπύρετο και βακτηριαιμία τότε η σπερματογένεση έχει επηρεασθεί τόσο από τον πυρετό όσο και από τους μικροοργανισμούς στο αίμα. Η κατάχρηση αλκοόλ καταστέλλει την σύνθεση τεστοστερόνης στον όρχη, κάτι που είναι ανεξάρτητο από τη δράση του στο ήπαρ.

3. Δρεπανοκυτταρική αναιμία

Η δρεπανοκυτταρική αναιμία προκαλεί υποφυσιακή ανεπάρκεια επειδή λόγω κατασκευής των ερυθροκυττάρων σχετίζεται με μικροέμφρακτα εντός της υπόφυσης . Το ίδιο πιθανώς συμβαίνει και εντός του ορχικού ιστού προκαλώντας έτσι και πρωτοπαθή υπογοναδισμό πέρα των επιπτώσεων στην υπόφυση. Ως αποτέλεσμα όλων αυτών μειώνεται η σπερματογένεση.

Ελαττωματική δραστηριότητα των ανδρογόνων

A. Ανεπάρκεια της 5 α-αναγωγάσης

Η ανεπάρκεια του συγκεκριμένου ενζύμου προκαλεί διφορούμενα εξωτερικά γεννητικά όργανα ενώ αναπτύσσονται φυσιολογικά οι όρχεις και τα εσωτερικά γεννητικά όργανα. Αν και έχει περιγραφεί σπερματογένεση δεν αναφέρεται γονιμότητα εξαιτίας κυρίως των λειτουργικών ανωμαλιών των εξωτερικών γεννητικών οργάνων.

B. Ανεπάρκεια των ανδρογονικών υποδοχέων

Ο ανδρογονικός υποδοχέας είναι μια πρωτεΐνη σε απουσία ή λειτουργική αλλαγή της οποίας η τεστοστερόνη ή η διυδροτεστοστερόνη δεν μπορεί να συνδεθεί και έτσι τα γονίδια στόχοι των κυττάρων. Αφού τα ανδρογόνα δεν έχουν καμία επίδραση πάνω στους ιστούς τόσο τα εσωτερικά όσο και τα εξωτερικά γεννητικά όργανα επηρεάζονται. Τα αποτελέσματα της γονιμότητας εξαρτώνται από την ανωμαλία του υποδοχέα. Ασθενείς με 46,XY και με πλήρη αντίσταση στα ανδρογόνα έχουν γυναικεία εξωτερικά γεννητικά όργανα και ενδοκοιλιακούς όρχεις.

Ορχικές βλάβες

1.Ορχίτιδα

Πρόκειται για λοίμωξη μικροβιακής αιτιολογίας εμφανίζεται όμως και σαν ιογενής στη μορφή της ορχίτιδας από παρωτίτιδα. Σε ένα ποσοστό 30% των ενηλίκων που προσβάλλονται από παρωτίτιδα η ιογενής λοίμωξη προκαλεί ορχική ατροφία κάτι που δεν είναι τόσο συχνό στην μικροβιακή.[35]

2. Συστροφή

Η συστροφή εμφανίζεται συχνά σε νεαρά αγόρια προεφηβικής και μετεφηβικής ηλικίας. Προκαλεί ισχαιμία στον όρχη και πρέπει να διαγνώσκεται και χειρουργείται εντός 6 ωρών.

3. Τραύμα

Ο όρχις έχει ένα ιδιαίτερο ανοσολογικό καθεστώς, είναι προφυλαγμένος από το υπόλοιπο σώμα. Το τραύμα μπορεί να προκαλέσει μια ανώμαλη ανοσολογική απάντηση πλέον της ατροφίας εξαιτίας του τραύματος. Και τα δύο ίσως συνδράμουν στην υπογονιμότητα.

Κρυσορχία

Σε αγόρια 1 έτους το να μην έχει κατέβει ο όρχις στη θέση του παρατηρείται σε ποσοστό 0,8%. Θεωρείται ως βλάβη της ανάπτυξης και θέτει σε μεγαλύτερο κίνδυνο για καρκίνο τον επηρεασμένο όρχη. Αρκετοί είναι οι παράγοντες που ενοχοποιούνται για αυτό. Κάποιοι ασθενείς φέρουν γενετικές μεταβολές του γονιδίου HOXA10. Πρόσφατα αποκαλύφθηκε και ο ρόλος του INSL3 ουσίας που παράγεται από τα κύτταρα Leydig και δρά πάνω στον οίακα προκειμένου να κατέβει ο όρχις στο όσχεο. Η έκφραση του συγκεκριμένου γονιδίου αναστέλλεται από μητρική έκθεση σε οιστρογόνα. Εξίσου σημαντικός είναι και ο ρόλος της τεστοστερόνης, έλλειψη της οποίας μπορεί να οδηγήσει σε μη κάθοδο των όρχεων. Ο ετερόπλευρος όρχις είναι επίσης πιθανό να έχει ανωμαλίες στα γεννητικά κύτταρα. Ως εκ τούτου άνδρες με κρυσορχία με την πάροδο του χρόνου έχουν κίνδυνο για εμφάνιση υπογονιμότητας. Συνιστάται ορχεοπηξία ως την ηλικία των 2 ετών ώστε να είναι εφικτή η ψηλάφηση του όρχη για έλεγχο για καρκίνο.

Κιρσοκήλη

Κιρσοκήλη είναι η παθολογική κιρσοειδής ανεύρυνση των φλεβών του φλεβικού πλέγματος του σπερματικού τόνου. Η κιρσοκήλη αποτελεί πάθηση της εφηβείας και σπάνια παρατηρείται σε αγόρια κάτω των 10 ετών. Το ποσοστό της εμφάνισης της σε άρρενες μεταξύ 12-25 ετών ανέρχεται στο 15%, ενώ σε περιπτώσεις ανδρικής υπογονιμότητας φθάνει το 40%. Αριστερά εντοπίζεται στο 80% των περιπτώσεων στο 3% μόνο δεξιά και στο 17% αμφοτερόπλευρα. Σαν αίτια που οδηγούν στην εμφάνιση της κιρσοκήλης κυρίως

αριστερά μπορούν να θεωρηθούν: α) το μήκος της έσω αριστερής σπερματικής φλέβας το οποίο είναι κατά 10 εκατοστόμετρα μεγαλύτερο από αυτό της δεξιάς. β) Το γεγονός ότι η αριστερή έσω σπερματική φλέβα εκβάλλει απ'ευθείας στη σύστοιχη νεφρική φλέβα υπό ορθή γωνία, δυσκολεύοντας τη φλεβική αποχέτευση, σε αντίθεση με την δεξιά σπερματική φλέβα που εκβάλλει στην κάτω κοίλη φλέβα υπό γωνία 30°. Η αιμοδυναμική πίεση είναι αυξημένη αριστερά και παλινδρομεί το αίμα στις φλέβες του ορχικού πλέγματος. γ) Η αριστερή σπερματική φλέβα συμπιέζεται μεταξύ της κοιλιακής αορτής και της άνω μεσεντερίου αρτηρίας (φαινόμενο του καρυοθραύστη), οδηγώντας έτσι σε αύξηση της πίεσης και παλινδρόμηση του αίματος από την αριστερή νεφρική φλέβα προς τη σπερματική φλέβα και τις φλέβες του πλέγματος του σπερματικού τόνου.

Είναι πλέον καλά τεκμηριωμένη η σχέση κισσοκήλης και ορχικής ατροφίας. Σαφώς διαπιστωμένο επίσης και το γεγονός της ανάκαμψης της ατροφίας σε ασθενείς των οποίων η κισσοκήλη διορθώθηκε. Η βλαβερή επίδραση της κισσοκήλης στα σπερματοζωάρια συνίσταται τόσο στον αριθμό όσο και την κινητικότητα, τα οποία και ελαττώνει. Σε ό,τι αφορά τη μορφολογία εμφανίζεται μια αύξηση στις ανώριμες μορφές σπερματοζωαρίων.

Υπάρχουν αρκετές θεωρίες σχετικά με το πώς ακριβώς επηρεάζεται η ορχική λειτουργία. Η ορμονική διαταραχή εξαιτίας μείωσης της παραγωγής τεστοστερόνης από τα κύτταρα Leydig, είναι μία από αυτές. Η ενδοορχική τεστοστερόνη ελαττώνεται και αυτό προκαλεί βλάβη στη σπερματογένεση. Δεύτερη θεωρία που έχει αναπτυχθεί στηρίζεται στην παλινδρόμηση του αίματος στη σπερματική φλέβα κατά την οποία είναι δυνατό να φθάσουν στο ορχικό παρέγχυμα προϊόντα του μεταβολισμού των νεφρών, αλλά και ορμόνες των επινεφριδίων, με τοξική δράση επί της ωρίμανσης των σπερματογενετικών κυττάρων. Τρίτη θεωρία εμπλέκει την αυξημένη υδροστατική πίεση με την φλεβική στάση και τη δημιουργία τοπικής υποξίας. Τέλος η θεωρία της υπερθερμίας υποστηρίζει την διαταραχή του μηχανισμού ρύθμισης της θερμοκρασίας λόγω της επιβράδυνσης της κυκλοφορίας του αίματος. Συνέπεια του οποίου είναι η αύξηση της θερμοκρασίας του όρχεως.

Ιδιοπαθή

Τουλάχιστον το 25% των ασθενών της ανδρικής υπογονιμότητας δεν έχει διευκρινισμένο αίτιο.

ΜΕΤΑΟΡΧΙΚΑ

Απόφραξη της αναπαραγωγικής οδού

Συγγενή εμπόδια

1. Κυστική ίνωση

Η κυστική ίνωση είναι συχνή γενετική διαταραχή και οφείλεται σε αυτόσωμο υπολειπόμενο γονίδιο. Εμφανίζεται με χρόνια απόφραξη των πνευμόνων, ανεπάρκεια παγκρέατος και υπογονιμότητα. Στο 98% των ασθενών απουσιάζουν τμήματα της επιδιδυμίδας, ο εκφορητικός πόρος, οι σπερματοδόχες κύστεις και οι εκσπερματιστικοί πόροι είναι ινώδεις, ατροφικοί ή απουσιάζουν. Συνεπεία όλων αυτών προκαλείται απόφραξη της αναπαραγωγικής οδού. Η σπερματογένεση είναι συνήθως φυσιολογική. Κατά την κλινική εξέταση δεν ψηλαφώνται οι εκφορητικοί πόροι από τη μία ή και από τις δύο πλευρές.[36]

2. Σύνδρομο Young

Η χαρακτηριστική κλινική τριάδα είναι η χρόνια ιγμορίτιδα, βρογχιεκτασία και αποφρακτική αζωοσπερμία. Η απόφραξη εντοπίζεται στην επιδιδυμίδα. Η σπερματογένεση είναι συνήθως φυσιολογική. Εντούτοις τα ποσοστά επιτυχίας των επεμβάσεων αποκατάστασης είναι συνήθως χαμηλότερα από ότι σε άλλες αποφρακτικές καταστάσεις.[37]

3. Ιδιοπαθής απόφραξη της επιδιδυμίδας

Πρόκειται για μια όχι και τόσο συχνή κατάσταση που εντοπίζεται σε φυσιολογικά άτομα.

4. Πολυκυστική νόσος των ενηλίκων

Η νόσος σχετίζεται με την ύπαρξη κύστεων στο ήπαρ, στους νεφρούς, στο πάγκρεας, στο σπλήνα, στις σπερματοδόχους κύστες, στην επιδιδυμίδα και στους όρχεις. Οφείλεται σε αυτόνομο επικρατές γονίδιο και εκδηλώνεται στην τρίτη με τέταρτη δεκαετία με κοιλιακά άλγη, υπέρταση, και νεφρική βλάβη. Η υπογονιμότητα είναι αποτέλεσμα των κύστεων της επιδιδυμίδας και των σπερματοδόχων κύστεων.

5. Απόφραξη του εκσπερματιστικού πόρου

Αποτελεί το αίτιο της υπογονιμότητας στο 5% των αζωοσπερμικών ανδρών. Κλινικά παρουσιάζει αιμοσπερμία, επώδυνη εκσπερμάτιση, ή υπογονιμότητα. Η απόφραξη μπορεί να είναι συγγενής, αποτέλεσμα πίεσης λόγω κύστεων των πόρων του Müller ή του Wolff ή επίκτητη από λίθους των σπερματοδόχων κύστεων ή από σχηματισμό ουλώδους ιστού μετά από λοίμωξη ή χειρουργική επέμβαση. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται από το μικρό όγκο εκσπερματιστικού υγρού και με διορθικό υπέρηχο όπου εμφανίζονται διατάσεις των σπερματοδόχων κύστεων ή των εκσπερματιστικών πόρων.

Επίκτητα εμπόδια

Διατομή του σπερματικού πόρου

Αποτελεί μέθοδο αντισύλληψης κυρίως στις ΗΠΑ. Όμως ένα 5% επιθυμεί αργότερα την αναστόμωση του.

Επέμβαση βουβωνοκήλης

Σε 1% των επεμβάσεων μπορεί να οδηγήσει σε απόφραξη του εκφορητικού πόρου στην βουβωνική περιοχή.

Μικροβιακές λοιμώξεις

Τόσο τα κολοβακτηρίδια όσο και τα χλαμύδια μπορούν να προκαλέσουν στην επιδιδυμίδα ουλές και κατά συνέπεια απόφραξη.

Λειτουργικά εμπόδια

Εκτός από την απόφραξη λόγω φυσικών εμποδίων υπάρχει και αυτή που εμφανίζεται από τα λειτουργικά εμπόδια. Φαρμακευτικές ουσίες, παθήσεις όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η σκλήρυνση κατά πλάκας καθώς και τραύματα στα νεύρα είναι δυνατό να προκαλέσουν βλάβη στη συστατικότητα των σπερματοδόχων κύστεων.

Δυσλειτουργία των σπερματοζωαρίων ή της κινητικότητας τους

Σύνδρομο ακίνητων τριχιδίων. (Kartagener)

Εμφανίζονται με μείωση ή και απουσία κινητικότητας των σπερματοζωαρίων. Η βλάβη στα σπερματοζωάρια έχει βάση την κινητική μηχανή των σπερματοζωαρίων. Οι ασθενείς έχουν ζωντανά αλλά εντελώς ακίνητα σπερματοζωάρια. Επηρεάζεται επίσης το αναπνευστικό σύστημα με την εμφάνιση χρόνιας ιγμορίτιδας ,αλλά και η ακοή. Η διάγνωση γίνεται με τη χρήση ηλεκτρονικού μικροσκοπίου για τα σπερματοζωάρια.

Ανωμαλίες ωρίμανσης

Μετά από επέμβαση αποκατάστασης διατομής του εκφορητικού πόρου δεν επιτυγχάνεται πάντα η ωρίμανση και η κινητικότητα των σπερματοζωαρίων.

Ανοσολογικές διαταραχές

Η αυτοάνοση υπογονιμότητα εμπλέκεται ως αίτιο στο 10% των περιπτώσεων υπογονιμότητας. Τα σπερματοζωάρια παρά το γεγονός ότι αποτελούν πρώτης τάξεως αντιγόνα συνυπάρχουν στον όρχη χάρη στον αιματοορχικό φραγμό. Μια έκθεση όμως του οργανισμού σε αυτά όπως για παράδειγμα έπειτα από συστροφή ή βιοψία μπορεί να διεγείρει παθολογική ανοσοαντίδραση.

Αντισώματα για σπερματοζωάρια εντοπίζονται σε ένα ποσοστό 3-12% των ανδρών που εξετάζονται για υπογονιμότητα. Τα αντισώματα μπορεί να προκαλέσουν συγκόλληση με τα σπερματοζωάρια και να αναστείλουν την πορεία τους ή και να καταστραφούν στη μήτρα.

Λοιμώξεις

Μερικοί από τους μικροοργανισμούς που μολύνουν το εκσπερματιστικό υγρό είναι τα χλαμύδια, τα κολοβακτήρια, οι τριχομονάδες, το μυκόπλασμα. Υπάρχουν διάφορα προϊόντα των ενεργοποιημένων λευκοκυττάρων στο μολυσμένο εκσπερματιστικό υγρό. Έχει αποδειχθεί η δημιουργία ελευθέρων ριζών οξυγόνου από τα λεμφοκυττάρια. Η μικρή αντιοξειδωτική δράση των σπερματοζωαρίων εξαιτίας της μικρής ποσότητας κυτταροπλάσματος που διαθέτουν τα κάνει ευάλωτα στο **οξειδωτικό stress**. Αν και από επιδημιολογικές μελέτες έχει βρεθεί σχέση μεταξύ υπογονιμότητας και λοιμώξεων του γεννητικού συστήματος ωστόσο δεν είναι ακόμα ξεκάθαρη η σχέση με συγκεκριμένους μικροοργανισμούς.

Διαταραχές σεξουαλικής επαφής

Ανικανότητα

Αν και μπορεί να υπάρχουν και οργανικά αίτια συνήθως το άγχος της επίτευξης εγκυμοσύνης προκαλεί μη επαρκείς στύσεις.

Υποσπαδίας

Ανατομικά προβλήματα όπως ο υποσπαδίας οδηγούν σε ακατάλληλη τοποθέτηση του σπέρματος μακριά από τον τράχηλο της μήτρας με αποτέλεσμα την υπογονιμότητα.

Συχνότητα και κατάλληλη χρονική στιγμή

Μία κατάλληλη συχνότητα επαφής είναι κάθε 2 ημέρες για τους περισσότερους άνδρες, γύρω από την ημερομηνία της ωορρηξίας. Αυτό επειδή η ζωή του σπερματοζωαρίου είναι 60 έως 70 ώρες ενώ η ζωή του ωαρίου είναι 24 ώρες. Η θερμοκρασία του σώματος της γυναίκας επιτρέπει τον υπολογισμό της περιόδου του επόμενου κύκλου. Συνιστάται η διακοπή λιπαντικών ουσιών όπως επίσης και κάθε φαρμάκου αν αυτό είναι δυνατό. Θερμά λουτρά, κάπνισμα, κατάχρηση αλκοόλ, ναρκωτικές ουσίες όπως κοκαΐνη, μαριχουάνα πρέπει να αποφεύγονται.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Αν και σαν υπογόνιμο χαρακτηρίζεται ένα ζευγάρι όταν έχει αποτύχει να συλλάβει μετά από ένα χρόνο προσπαθειών, πολλοί είναι αυτοί που προσέρχονται για διερεύνηση μέσα σε μικρότερο χρονικό διάστημα. Λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι ο ανδρικός παράγοντας μπορεί να αποτελεί την αιτία στο 40% των περιπτώσεων είναι πιο εύκολο και οικονομικότερο να εξετασθεί πρώτα ο άνδρας.

ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Οι περισσότεροι άνδρες δεν γνωρίζουν ποιος είναι ο καταλληλότερος χρόνος επαφής προκειμένου να επιτευχθεί σύλληψη. Συνήθως τα σπερματοζωάρια παραμένουν εντός της τραχηλικής βλέννης και των λαχνών για μια ως δύο ημέρες. Έτσι για τους περισσότερους άνδρες η κατάλληλη συχνότητα επαφών είναι κάθε δύο μέρες. Πρέπει επίσης να ελεγχθούν εφυγραντικά που μπορεί να επηρεάζουν την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων. Από το ιατρικό ιστορικό κάθε αναφερόμενη λοίμωξη, πυρετός ή ίωση είναι δυνατό να προκαλέσει μείωση στην λειτουργία του όρχη. Φυσικά λόγω του χρόνου της σπερματογένεσης που είναι 74 μέρες, στον άνθρωπο, κάτι τέτοιο θα γίνει αντιληπτό μετά από 2-3 μήνες. Χειρουργικές επεμβάσεις στην ουροδόχο κύστη, στο οπισθοπεριτόναιο, ή στην πύελο μπορούν επίσης να οδηγήσουν σε υπογονιμότητα προκαλώντας είτε παλίνδρομη εκσπερμάτιση στην ουροδόχο κύστη είτε απουσία εκσπερμάτισης εξαιτίας της αναστολής της λειτουργίας των μυών του αναπαραγωγικού συστήματος. Οι επεμβάσεις αποκατάστασης βουβωνοκήλης σε 1% των περιπτώσεων οδηγούν σε απόφραξη του εκσπερματιστικού πόρου. Παιδικές παθήσεις παίζουν σημαντικό ρόλο στη γονιμότητα. Παράδειγμα η παρωτίτιδα σε ενηλίκους. Η ορχίτιδα λόγω παρωτίτιδας πιστεύεται ότι προκαλεί νέκρωση του όρχη εξαιτίας της πίεσως από το οίδημα. Η κρυψορχία συνδέεται επίσης με την μειωμένη παραγωγή σπερματοζωαρίων τόσο στις μονόπλευρες όσο και στις αμφοτερόπλευρες περιπτώσεις. Οι συνθήκες εργασίας επηρεάζουν την ικανότητα για αναπαραγωγή. Η έκθεση σε ορισμένα είδη λιπασμάτων αλλάζει την ορμονική ισορροπία. Η ακτινοβολία, η χρήση φαρμάκων και ουσιών όπως ο καπνός η χρήση αναβολικών από αθλητές κυρίως δρουν σαν αντισυλληπτικά. Η συχνή χρήση καυτών μπάνιων και σάουνας αυξάνει την ενδοορχική θερμοκρασία και καταστρέφει την παραγωγή του όρχη.

Το οικογενειακό ιστορικό πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη. Η κυστική ίνωση, νόσος κατά την οποία απουσιάζει ο σπερματικός πόρος, καθώς και η ύπαρξη αδερφών με προβλήματα γονιμότητας πρέπει να μας οδηγεί σε σκέψεις για περαιτέρω έλεγχο. Η καθυστερημένη έναρξη της εφηβείας ίσως να υποδηλώνει την ύπαρξη κάποιου συνδρόμου (Kallman, Klinefelter). Οι υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του αναπνευστικού θέτουν υποψία για το σύνδρομο των ακίνητων τριχιδίων.

ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Πολλοί παράγοντες που επηρεάζουν γενικά την υγεία σχετίζονται με την υπογονιμότητα. Αυτός είναι και ο λόγος που θα πρέπει να γίνεται μία πλήρης εξέταση του ασθενούς. Πρώτα απ'όλα πρέπει να ελεγχθεί η αρρενοποίηση του ασθενούς. Σημάδια γυναικομαστίας, ευνουχοειδής εμφάνιση ίσως υποδηλώνουν ανεπάρκεια ανδρογόνων. Ψηλάφηση του οσχέου και έλεγχος του μεγέθους και της σύστασης των όρχεων πρέπει να γίνει. Το μέγεθος μπορεί να μελετηθεί με μέτρηση του επιμήκη άξονα και του πλάτους ή με σύγκριση με ορχιδόμετρο. Φυσιολογικά το μήκος του όρχη είναι από 3,6 ως 5,5 εκατοστόμετρα και το πλάτος από 2,1 ως 3,2 εκατοστόμετρα. Η σύσταση είναι πιο δύσκολη να μελετηθεί και περιγράφεται σαν φυσιολογική ή μαλακή. Υπάρχει ισχυρός συντελεστής συσχέτισης μεγέθους και συστάσεως, αφού το 90% του όρχη αποτελείται από γενετικά κύτταρα και σπερματικά σωληνάκια. Ως εκ τούτου, ο μικρότερος ή μαλακότερος του φυσιολογικού όρχη συνήθως αποτελεί ένδειξη προβληματικής σπερματογένεσης. Η παρουσία ή όχι του σπερματικού πόρου στο όσχεο είναι απαραίτητο να διευκρινισθεί αφού σε ένα ποσοστό 2% εμφανίζεται σε άτομα με υπογονιμότητα συγγενής έλλειψη του. Η εξέταση για κισσοκήλη πρέπει να γίνεται με τον ασθενή σε όρθια θέση και με χρήση του χειρισμού Valsava, αύξησης δηλαδή της ενδοκοιλιακής πίεσεως. Πιο συχνά οι κισσοκήλες παρατηρούνται αριστερά και συνοδεύονται από ατροφία του σύστοιχου όρχη. Ανωμαλίες του πέους όπως υποσπαδίας, φίμωση ή ανώμαλες κάμψεις του μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα μη σωστή μεταφορά των σπερματοζωαρίων εντός του κόλπου κατά τη διάρκεια της επαφής. Ευμεγείς σπερματοδόχες κύστεις είναι ένδειξη απόφραξης του εκσπερματιστικού πόρου και ίσως να είναι ψηλαφητές κατά τη δακτυλική εξέταση.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Ανάλυση ούρων

Είναι μια απλή εξέταση που δίνει πληροφορίες για την παρουσία φλεγμονής, αιματουρίας, ή νεφρικής νόσου.

Σπερμοδιάγραμμα

Αν και περιλαμβάνει ποσοτικές και ποιοτικές παραμέτρους των σπερματοζωαρίων, την ακεραιότητα των ορμονών και του αναπαραγωγικού συστήματος δεν πρέπει να θεωρείται ως μέτρο γονιμότητας. Μια ανωμαλία του δείχνει απλά πιθανότητες μειωμένης γονιμότητας. Από την παγκόσμια οργάνωση υγείας έχουν τεθεί συγκεκριμένες τιμές βάση των οποίων ένα σπερμοδιάγραμμα θεωρείται φυσιολογικό. Αυτό σημαίνει ότι είναι πιο δύσκολη στατιστικά η επίτευξη γονιμοποίησης στα άτομα εκείνα που το σπερμοδιάγραμμα έχει τιμές μικρότερες από αυτές.

Συλλογή σπέρματος

Η ποιότητα του σπέρματος ποικίλει από μέρα σε μέρα και εξαρτάται επίσης και από την τεχνική συλλογής. Ο χρόνος αποχής για παράδειγμα. Για κάθε μέρα ως την μία εβδομάδα η αύξηση του όγκου φτάνει ως 0,4 ml, και η συγκέντρωση σπερματοζωαρίων αυξάνεται κατά 10-15 εκατομμύρια/ml. Η κινητικότητα των σπερματοζωαρίων έχει πτωτική τάση όταν η περίοδος αποχής ξεπερνά τις 7 ημέρες. Αυτός είναι άλλωστε ο λόγος που προτείνεται η συλλογή σπέρματος να γίνεται μετά από σεξουαλική αποχή 48-72 ωρών. Απαιτούνται τουλάχιστον δύο δείγματα προκειμένου να έχουμε εικόνα για την ποιότητα του σπέρματος. Αν αυτά τα δύο δείγματα έχουν διαφορά μεταξύ τους πάνω από 20% τότε χρειάζεται και τρίτο. Είναι σημαντικό η εξέταση να γίνεται εντός μίας ώρας από την παραγωγή του δείγματος. Κάθε καθυστέρηση οδηγεί σε μείωση της κινητικότητας.

Φυσικά χαρακτηριστικά

Το σπέρμα πήζει γρήγορα μετά την εκσπερμάτιση και στη συνέχεια ρευστοποιείται εντός 10-30 λεπτών. Οι σπερματοδόχες κύστες συνεισφέρουν τους συγκολλητινογόνους παράγοντες, ενώ τα πρωτεολυτικά ένζυμα, όπως το ειδικό προστατικό αντιγόνο,

προέρχονται από τον προστάτη. Μετά την ρευστοποίηση εξετάζεται το ιξώδες του σπερματικού υγρού το οποίο και δεν θα πρέπει να δημιουργεί νημάτια. Ο όγκος του σπερματικού υγρού δεν πρέπει να είναι λιγότερος από 1,5 ml αφού χαμηλότερος δεν είναι σε θέση να εξουδετερώσει την οξύτητα του κόλπου. Η συγκέντρωση των σπερματοζωαρίων πρέπει να είναι πάνω από τα 20 εκατομμύρια/ml. Μικρότερες συγκεντρώσεις μειώνουν τις πιθανότητες εγκυμοσύνης. Το πιο σημαντικό στοιχείο για την εκτίμηση της ποιότητας των σπερματοζωαρίων είναι η κινητικότητα. Η εκτίμηση της πρέπει να γίνεται σε χρονικό διάστημα μίας, δύο ωρών από τη συγκέντρωση. Εκτιμάται το ποσοστό όλων των σπερματοζωαρίων που κινούνται και η ποιότητα της κίνησης τους (ευθέως, με τη ταχύτητα). Η φυσιολογική τιμή είναι περισσότερα από 50% από όλα τα σπερματοζωάρια να είναι κινούμενα. Τέλος άλλη μία παράμετρο αποτελεί και η μορφολογία του σπερματοζωαρίου. Μελετώντας τις ακριβείς διαστάσεις και τα χαρακτηριστικά του σχήματος της κεφαλής και της ουράς των σπερματοζωαρίων κατατάσσεται ένα κύτταρο φυσιολογικό ή μη. Σύμφωνα με τα αυστηρότερα κριτήρια μόνο το 14% ανταποκρίνεται στη κανονική φυσιολογία. Η μορφολογία των σπερματοζωαρίων αντιστοιχεί στην ικανότητα για γονιμοποίηση ενός άνδρα. Είναι επίσης αποδεκτό ότι αποτελεί και έναν δείκτη υγείας για τον όρχη αφού τα μορφολογικά χαρακτηριστικά των κυττάρων αναπτύσσονται κατά τη διάρκεια της σπερματογένεσης.

Βιοχημικές εξετάσεις σπέρματος

Φρουκτόζη

Πρόκειται για έναν υδατάνθρακα που ανιχνεύεται στο σπερματικό υγρό και προέρχεται από τις σπερματοδόχους κύστες. Η απουσία του συνεπάγεται αγενεσία των σπερματοδόχων κύστεων ή απόφραξή τους. Η εξέταση για φρουκτόζη ενδείκνυται σε ασθενείς με μειωμένο όγκο σπερματικού υγρού.

Γενική ούρων

Μετά την εκσπερμάτιση η ύπαρξη σπερματοζωαρίων εντός των ούρων αποτελεί διαγνωστικό μέσο για τον καθορισμό της διάγνωσης της παλίνδρομης εκσπερμάτισης. Η συγκεκριμένη εξέταση ενδείκνυται σε ασθενείς που έχουν μειωμένο όγκο σπερματικού υγρού ή αριθμό σπερματοζωαρίων άτομα που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη ή έχουν

υποβληθεί σε επεμβάσεις στην πύελο, στο οπισθοπεριτόναιο, στην κύστη, ή λαμβάνουν φάρμακα για καλοήγη υπερπλασία του προστάτη.

Ορμονική μελέτη

Η μελέτη του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-γονάδων παρέχει πολύτιμες πληροφορίες για την διάγνωση παθοφυσιολογιών που αφορούν την παραγωγή σπερματοζωαρίων. Είναι δυνατόν να εμφανιστούν προβλήματα στην υπόφυση που προκαλούν υπογονιμότητα όπως υπερπρολακτιναιμία, ανεπάρκεια γοναδοτροπινών, συγγενής υπερπλασία επινεφριδίων. Σε ασθενείς με αριθμό σπερματοζωαρίων μικρότερο των 10 εκατομμυρίων/ml πρέπει να εξετάζεται η τεστοστερόνη και η FSH. Τα επίπεδα προλακτίνης και LH πρέπει να εξετάζονται μόνο επί μη φυσιολογικών τιμών της τεστοστερόνης και της FSH. Άνδρες με υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό χρειάζονται έλεγχο και άλλων ορμονών όπως θυρεοτρόπου, αυξητικής. Με σχετικά φυσιολογική σπερματογένεση χαμηλά επίπεδα ορμονών LH, FSH, δεν λαμβάνονται υπόψη.

Ενδείξεις για ορμονικό έλεγχο έχουν όσοι στο σπερμοδιάγραμμα έχουν λιγότερα από 10 εκατομμύρια σπερματοζωάρια ανά κυβικό εκατοστό. Επίσης όσοι έχουν στυτική δυσλειτουργία ή χαμηλή λίμπιντο. Και όσοι έχουν ευρήματα συμβατά με κάποια άλλη ενδοκρινολογική πάθηση.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Αιτιολογική θεραπεία

Πυοσπερμία

Ως πυοσπερμία ορίζεται η παρουσία λευκοκυττάρων στο σπερματικό υγρό. Σχετίζεται με υποκλινική λοίμωξη της γεννητικής οδού, αυξημένες ενεργές ρίζες οξυγόνου, και φτωχή λειτουργικότητα των σπερματοζωαρίων και ανάπτυξη υπογονιμότητας. Υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις σχετικά με το αν χρειάζεται θεραπεία επί απουσίας βακτηριολογικής λοίμωξης. Πρέπει να εξετασθεί το προστατικό έκκριμα για λευκοκύτταρα και να παρθούν ουρηθρικές καλλιέργειες για χλαμύδια και μυκόπλασμα. Η χρήση αντιβιοτικών ευρέως φάσματος μπορεί να βελτιώσει τη λειτουργία των σπερματοζωαρίων και να οδηγήσει σε σύλληψη.

Συμβουλευτική θεραπεία για τον τρόπο επαφής

Αφού τα σπερματοζωάρια παραμένουν εντός της τραχηλικής βλέννας για 48 ώρες, δεν είναι απαραίτητο να συμπίσει η επαφή με την ωοθηλακιορρηξία. Επαφή μέρα παρά μέρα κοντά στην πιθανή ημερομηνία ωοθηλακιορρηξίας είναι αυτό που συνήθως προτείνεται. Αν είναι δυνατόν, καλό είναι να αποφεύγονται ουσίες που χρησιμοποιούνται για εφύγραση.

Η παλίνδρομη εκσπερμάτιση είναι αποτέλεσμα της αποτυχίας του αυχένα της ουροδόχου κύστης να κλείσει κατά τη διάρκεια της εκσπερμάτισης. Η διάγνωση γίνεται με την εύρεση σπερματοζωαρίων εντός των μετά την εκσπερμάτιση ούρων της ουροδόχου κύστης. Θεραπεία με συμπαθητικομιμητικά σκευάσματα βρίσκει ανταπόκριση στο 30% των ασθενών. Σε αποτυχία της θεραπείας μόνη λύση είναι η εξωσωματική γονιμοποίηση.

Η πρόιμη εκσπερμάτιση συμβαίνει όταν οι άνδρες εκσπερματώνουν προτού η σύντροφός τους να είναι έτοιμη. Σεξουαλική συμβουλή μαζί με τρικυκλικά αντικαταθληπτικά μπορεί να βοηθήσει.

Ανοσολογική υπογονιμότητα

Τα αντισώματα εναντίον των σπερματοζωαρίων είναι ένα σύνθετο πρόβλημα για την ανδρική υπογονιμότητα. Οι διαθέσιμες μέθοδοι αντιμετώπισης τους είναι η καταστολή με κορτικοστεροειδή και οι τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Τα στεροειδή μπορούν να καταστείλουν την αυξημένη αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος μειώνοντας έτσι τα αντισώματα κατά των σπερματοζωαρίων. Όταν το ποσοστό των συνδεδεμένων με αντισώματα σπερματοζωαρίων ξεπερνά το 50% τότε πρέπει να προσφέρεται κάποιου είδους θεραπεία.

Φαρμακευτική θεραπεία

Η ορμονική θεραπεία μπορεί να είναι αποτελεσματική όταν οι ασθενείς πάσχουν από κάποια συγκεκριμένη νόσο που προκαλεί υπογονιμότητα. Η αιτιολογική θεραπεία προσπαθεί να επιστρέψει την ισορροπία σε παθοφυσιολογικές καταστάσεις. Ενώ η εμπειρική θεραπεία προσπαθεί να ξεπεράσει τις παθολογικές καταστάσεις.

1.Υπερπρολακτιναιμία

Τα φυσιολογικά επίπεδα της προλακτίνης βοηθούν στη διατήρηση υψηλών επιπέδων ενδοορχικής τεστοστερόνης και επηρεάζουν την ανάπτυξη και τις εκκρίσεις των βοηθητικών σεξουαλικών αδένων. Η υπερπρολακτιναιμία καταργεί την ρυθμικότητα στην έκκριση της GnRH. Χειρουργικά θεραπεύονται οι ορατές βλάβες ενώ συντηρητικά με τη χρήση βρωμοκρυπτίνης 5-10 χιλιοστόγραμμα /ημερησίως οι μη εμφανείς.

2.Υποθυρεοειδισμός

Οποιαδήποτε μεταβολή στις θυρεοειδικές ορμόνες επηρεάζει τη σπερματογένεση. Αυτές οι μεταβολές αποτελούν το 0,5% των αιτίων της υπογονιμότητας.

3. Συγγενής επινεφριδιακή υπερπλασία

Ενίοτε υπάρχει ανεπάρκεια του ενζύμου 21-υδροξυλάση και συνεπώς εμφανίζεται ελαττωματική παραγωγή κορτιζόλης. Οι όρχεις αποτυγχάνουν να ωριμάσουν εξαιτίας της αναστολής της έκκρισης γοναδοτροπινών λόγω της έκκρισης υψηλών συγκεντρώσεων ανδρογόνων. Η διάγνωση είναι σπάνια και κλασικά παρουσιάζεται με πρόωμη ήβη. Η θεραπεία είναι τα κορτικοστεροΐδη.

4.Ανεπάρκεια /υπερέκκριση τεστοστερόνης

Ασθενείς που έχουν το σύνδρομο Kallmann δεν διαθέτουν GnRH για να διεγείρει τη φυσιολογική λειτουργία της υπόφυσης. Αυτού του είδους η υπογονιμότητα θεραπεύεται με τη χορήγηση 3 φορές εβδομαδιαίως 1000-2000U hCG και hMG 75U δύο φορές εβδομαδιαίως. Εξαιτίας των συνθηκών και του κόστους καλό είναι τα άτομα αυτά να καταψύχουν δείγματα σπερματικού υγρού όταν είναι θετικά για σπερματοζώαρια. Κάτι τέτοιο συνήθως επιτυγχάνεται 6-9 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Θεραπεία Ανδρικής Υπογονιμότητας

A. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΝΔΡΙΚΗΣ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ

Κιτρική κλομιφαίνη

Η κιτρική κλομιφαίνη είναι ένα συνθετικό μη στεροϊδές σκεύασμα με δράση αντιοιστρογόνου, το οποίο συνδέεται στους οιστρογονικούς υποδοχείς στον υποθάλαμο και την υπόφυση. Το αποτέλεσμα είναι να εμποδιστεί η δράση των φυσιολογικά χαμηλών επιπέδων οιστρογόνων στον άνδρα και έτσι να αυξηθεί η έκκριση της GnRH, FSH, LH. Αυξάνεται συνεπώς και η παραγωγή τεστοστερόνης και σπερματοζωαρίων στον όρχη. Η θεραπεία με κλομιφαίνη έχει αποτέλεσμα κυρίως σε ασθενείς με χαμηλό αριθμό σπερματοζωαρίων ενώ είναι λιγότερο αποτελεσματική σε άτομα με μικρή κινητικότητα σπερματοζωαρίων.[38]

Ταμοξιφαίνη

Η ταμοξιφαίνη είναι ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο σκεύασμα για τη θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του μαστού. Είναι αντιοιστρογόνο και έχει δράση παρόμοια με αυτή της κιτρικής κλομιφαίνης. Ενδείκνυται για την ολιγοσπερμία σε δόση 10-15mg δύο φορές την ημέρα για διάστημα 3-6 μηνών. Μέτρηση των επιπέδων τεστοστερόνης και LH, FSH πρέπει να γίνεται 2-4 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας. Σπερμοδιάγραμμα συνιστάται στους 3 μήνες.[39]

Καλλικρεΐνες

Οι καλλικρεΐνες είναι παρούσες στις εκκρίσεις του ανδρικού αναπαραγωγικού συστήματος. Έχει αποδειχθεί ότι εμπλέκονται στη μεταφορά των σπερματοζωαρίων μέσω του γυναικείου γεννητικού συστήματος, βοηθούν την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων και διεγείρουν τη σπερματογένεση. Η χρήση τους σε περιπτώσεις ιδιοπαθούς ολιγοσπερμίας έδειξε σημαντική βελτίωση στην πυκνότητα, κινητικότητα και ευθεία προώθηση των σπερματοζωαρίων. Η δοσολογία είναι 600 IU/ημερησίως από το στόμα.

Αντιοξειδωτική θεραπεία

Υπάρχουν ενδείξεις ότι το 40% των υπογόνιμων ανδρών έχουν αυξημένα επίπεδα ριζών οξυγόνου στο αναπαραγωγικό τους σύστημα. Πιστεύεται ότι μπορεί να προκαλέσουν

βλάβη στη μεμβράνη των σπερματοζωαρίων. Η θεραπεία με αδρανοποίηση των ριζών οξυγόνου ίσως προστατέψει τα σπερματοζωάρια από την οξειδωτική βλάβη. Συνιστάται βιταμίνη E, 400-1200μονάδες /ημερησίως ή γλουταθειόνη 600χιλιόγραμμα/ημερησίως για 3-6 μήνες.[40]

Αυξητική ορμόνη

Πρόσφατες μελέτες με χορήγηση αυξητικής ορμόνης σε υπογόνιμους άνδρες, έδειξαν ότι άτομα με αζωοσπερμία βελτίωσαν τα σπερμοδιαγράμματα τους. [22]

B.ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΝΔΡΙΚΗΣ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ

Κιρσοκήλη

Ποικίλες είναι οι χειρουργικές τεχνικές για την αποκατάσταση της κιρσοκήλης. Σ' αυτές περιλαμβάνονται η απολίνωση των αγγείων μέσω οπισθοπεριτοναϊκής, βουβωνικής ή υποβουβωνικής προσπέλασης, ο διαδερμικός εμβολιασμός και η λαπαροσκοπική τεχνική. Κοινός στόχος όλων είναι το σταμάτημα της παλινδρόμησης του αίματος στις έσω σπερματικές φλέβες. Τελευταία εφαρμόζεται με επιτυχία ως προς τη μείωση των υποτροπών η χρήση μικροσκοπίου με υπόβουβωνική προσπέλαση. Με την τεχνική αυτή απολινώνονται όχι μόνο οι κύριες αλλά και μικρότερες φλέβες ενώ αποφεύγεται η πιθανότητα τραυματισμού αρτηριών και λεμφαγγείων, ελαττώνοντας έτσι κατά πολύ τα ποσοστά υποτροπών, επιπλοκών καθώς και υπολειπόμενης κιρσοκήλης. Ως προς την αποτελεσματικότητα οι επεμβάσεις οδηγούν σε βελτίωση των παραμέτρων του σπερμοδιαγράμματος σε ποσοστό γύρω στο 70% και σε εγκυμοσύνη σε ένα ποσοστό 35%. Χωρίς θεραπεία τα ποσοστά εγκυμοσύνης είναι στο 16%.

Αναστόμωση των κολοβωμάτων του σπερματικού πόρου

Η διατομή του σπερματικού πόρου αποτελεί μια συνηθισμένη πρακτική αντισύλληψης κυρίως στις ΗΠΑ. Εκεί περίπου 35000 άνδρες ετησίως υποβάλλονται σε αυτή την επέμβαση. Συχνά όμως ένας νέος γάμος και επιθυμία για απόκτηση περισσότερων παιδιών με τη νέα σύζυγο οδηγεί στην απόφαση για αναστόμωση των κολοβωμάτων του σπερματικού πόρου. Υπάρχουν αρκετές μέθοδοι για την επέμβαση και πάντα με τη χρήση

μικροσκοπίου. Φλεγμονές της επιδιδυμίδας, πάροδος χρονικού διαστήματος άνω των 14 ετών μετά τη διατομή στου σπερματικού πόρου σχετίζονται με μειωμένα ποσοστά επιτυχίας. Ακόμη και σε υψηλά ποσοστά διαβατότητας του πόρου τα μετεγχειρητικά ποσοστά εγκυμοσύνης είναι χαμηλά εξαιτίας διαφόρων παραγόντων όπως του σχηματισμού αντισπερματικών αντισωμάτων, πρωτοπαθών διαταραχών της σπερματογένεσης, προβλημάτων ωρίμανσης σπερματοζωαρίων στην επιδιδυμίδα λόγω μακροχρόνιας αδράνειας κλπ. [43]

Ορχεοπηξία

Ο όρχης που δεν έχει κατέλθει στη θέση του έως την ηλικία του ενός έτους αποτελεί ποσοστό 0,8% των αρρένων νηπίων. Οι περιπτώσεις αυτές οφείλουν να χειρουργούνται αφού είναι σπάνια η κάθοδος του στο όσχεο μετά το πρώτο τρίμηνο. Αν και ο πιο σημαντικός λόγος της επέμβασης είναι η δυνατότητα ψηλάφησης όρχεων, στους οποίους είναι αυξημένος ο κίνδυνος καρκίνου, εντούτοις έχει διαπιστωθεί, από ιστολογικές μελέτες, σημαντική μείωση στον αριθμό των σπερματογονίων σε όρχεις που δεν βρίσκονται στη φυσιολογική τους θέση από τη γέννηση τους έως και την ηλικία των 2 ετών. Αυτός είναι και ο λόγος για τον οποίο η ορχεοπηξία συνίσταται σε ηλικία κάτω των 2 ετών ελπίζοντας ότι θα προληφθεί καταστροφή των γενετικών κυττάρων.

Γ.ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

Από το 1980 περίπου χρησιμοποιούνται νέες τεχνικές για εκείνες τις περιπτώσεις όπου ούτε η χειρουργική ούτε η συντηρητική θεραπεία είναι κατάλληλες για τη θεραπεία της ανδρικής υπογονιμότητας. Οι τεχνικές αυτές της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την επίτευξη της εγκυμοσύνης.

Πριν από κάθε τεχνική το σπέρμα υφίσταται επεξεργασία. Μια ποικιλία μεθόδων χρησιμοποιείται όπως απλό ξέπλυμα, ιζηματοποίηση και φυγοκέντρηση. Το πλάσμα του σπέρματος αφαιρείται σε κάθε μέθοδο ενώ άλλες μέθοδοι επιλέγουν κινητά σπερματοζωάρια αφαιρώντας τα ακίνητα και τα λευκοκύτταρα από το δείγμα.

Σπερματέγχυση (IUI)

Η μέθοδος αυτή περιλαμβάνει την έγχυση μέσω ενός καθετήρα επεξεργασμένων σπερματοζωαρίων εντός της κοιλότητας της μήτρας παρακάμπτοντας τον τράχηλο. Κυριότερη ένδειξη αυτής της μεθόδου αποτελεί ο παράγοντας τράχηλος η παράκαμψη του οποίου μπορεί να οδηγήσει σε κύηση.

Εξωσωματική γονιμοποίηση

Γονιμοποίηση in vitro (IVF)

Η τεχνική αυτή είναι πιο πολύπλοκη από την σπερματέγχυση. Περιλαμβάνει ελεγχόμενη διέγερση ωοθηκών και συλλογή ωαρίων. Τα ωάρια γονιμοποιούνται στο εργαστήριο με 500,000 ως 5,000,000 κινητά σπερματοζωάρια. Μέσω αυτής της τεχνικής παρακάμπτονται σοβαρές μορφές ανδρικής υπογονιμότητας με μικρό αριθμό κινητών σπερματοζωαρίων.

Ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπερματοζωαρίου (ICSI)

Αποτελεί την πιο επαναστατική μέθοδο, συμπληρωματική της IVF. Ο αριθμός των απαραίτητων σπερματοζωαρίων έχει πέσει από εκατοντάδες χιλιάδες σε μόνο ένα. Με τη βοήθεια μικροπιπέτας εγχύεται υπό μικροσκοπικό έλεγχο εντός του κυταροπλάσματος του ωαρίου ένα μόνο ζωντανό σπερματοζωάριο. Ως αποτέλεσμα ήταν να οδηγηθούμε σε νέες πιο επιθετικές χειρουργικές τεχνικές για την ανακάλυψη ζωντανών σπερματοζωαρίων σε άνδρες με αζωοσπερμία. Έτσι ερευνούνται εκτός από το σπερματικό υγρό και ο εκφορητικός πόρος, η επιδιδυμίδα και ο όρχις.

ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΛΗΨΗΣ ΣΠΕΡΜΑΤΟΣ ΓΙΑ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ

Ηλεκτροεκσπερμάτιση

Η πλήρης απώλεια της εκσπερμάτισης συμβαίνει συχνά σε ασθενείς που έχουν υποστεί τραυματισμό της σπονδυλικής στήλης ή έχουν υποβληθεί σε οπισθοπεριτοναϊκή ή πυελική επέμβαση κατά τη διάρκεια της οποίας τραυματίστηκαν τα συμπαθητικά πυελικά νεύρα. Με τη βοήθεια ορθικού εξοπλισμού προκαλείται ελεγχόμενη ηλεκτροδιέγερση των πυελικών συμπαθητικών νεύρων. Συσπώνται έτσι οι εκσπερματιστικοί πόροι, οι

σπερματοδόχες κύστεις, και ο προστάτης μέσω της παραγωγής ενός αντανεκλαστικού παρόμοιου με αυτό της εκσπερμάτισης. Παρατηρείται συχνά παλίνδρομη εκσπερμάτιση. Συνήθως το σπερματικό υγρό που συγκεντρώνεται με αυτό τον τρόπο απαιτεί τη χρήση υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Η κινητικότητα των σπερματοζωαρίων είναι χαμηλότερη του φυσιολογικού.[44]

Αναρρόφηση σπερματοζωαρίων

Οι τεχνικές αναρρόφησης σπερματοζωαρίων από το ανδρικό γεννητικό σύστημα ενδείκνυνται για εκείνους τους ασθενείς στους οποίους η μεταφορά σπερματοζωαρίων δεν είναι δυνατή εξαιτίας απουσίας του πόρου ή μη δυνάμενου χειρουργικής ανακατασκευής. Παραδείγματα των καταστάσεων αυτών αποτελούν η αγενεσία του σπερματικού πόρου και η αποτυχημένη αποκατάσταση του μετά από επέμβαση εκτομής του.

Οι μέθοδοι αναρρόφησης σπερματοζωαρίων γίνονται με χρήση μικροχειρουργικών τεχνικών προκειμένου να συγκεντρωθούν από τον εκσπερματιστικό πόρο, την επιδιδυμίδα, ή τον όρχη. Είναι επίσης σημαντικό να συνειδητοποιήσουμε ότι μόνο με τη χρήση εξωσωματικής γονιμοποίησης είναι εφικτή η επίτευξη εγκυμοσύνης. Απαραίτητη προϋπόθεση φυσικά για την επιτυχία αποτελεί η ύπαρξη σπερματοζωαρίων η παρουσία των οποίων επιβεβαιώνεται μόνο με την ορχική βιοψία.

Αναρρόφηση σπερματοζωαρίων από τον εκσπερματιστικό πόρο

Υπό τοπική αναισθησία και μέσω οσχικής τομής, με τη βοήθεια οπτικού μικροσκοπίου γίνεται τομή του σπερματικού πόρου από όπου αναρροφούνται σπερματοζωάρια. Τα σπερματοζωάρια που λαμβάνονται με τη μέθοδο αυτή έχουν το πλεονέκτημα να είναι πιο ώριμα και κατάλληλα προς γονιμοποίηση αφού έχουν διέλθει από την επιδιδυμίδα.

Αναρρόφηση από την επιδιδυμίδα

Όταν ο πόρος απουσιάζει ή είναι αποφραγμένος τότε ο στόχος είναι η επιδιδυμίδα. Η τομή είναι παρόμοια και τα σπερματοζωάρια συλλέγονται μόνο από ένα επιδιδυμικό σωληνάριο. Αν και τα σπερματοζωάρια δεν είναι τόσο ώριμα όσο τα αντίστοιχα του πόρου και τα ποσοστά γονιμοποίησης και εγκυμοσύνης ποικίλουν ανάμεσα στα ζευγάρια εντούτοις φτάνουν το 65% για γονιμοποίηση και 50% για εγκυμοσύνη.

Λήψη σπερματοζωαρίων από τον όρχη

Πρόκειται για την πιο σύγχρονη μέθοδο λήψης σπερματοζωαρίων που ξεκίνησε μόλις το 1995. Είναι ανατρεπτική με την έννοια ότι αποδεικνύει την ικανότητα γονιμοποίησης του ωαρίου χωρίς την προηγούμενη διάβαση του σπερματοζωαρίου από την επιδιδυμίδα. Η συγκεκριμένη τεχνική είναι χρήσιμη για ασθενείς με βαριά ορχική βλάβη στους οποίους τα σπερματοζωάρια που παράγονται είναι τόσο λίγα που δεν φτάνουν στο εκσπερματιστικό υγρό. Λαμβάνεται ένα μικρό τμήμα ορχικού ιστού με τρόπο παρόμοιο με αυτόν της ορχικής βιοψίας. Μετά από κατάλληλη επεξεργασία στο εργαστήριο διαχωρίζονται τα σπερματοζωάρια από άλλα κύτταρα. Τα ποσοστά γονιμοποίησης φτάνουν το (50-65%) και εγκυμοσύνης (40-50%).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε με σκοπό να συγκρίνουμε δύο τεχνικές εύρεσης και λήψης σπερματοζωαρίων από τον όρχι ούτως ώστε να :

- A) αυξήσουμε τις πιθανότητες εύρεσης και λήψης ορχικών σπερματοζωαρίων
- B) ελαχιστοποιήσουμε τις επιπλοκές και παρενέργειες από την επέμβαση
- Γ) ελαχιστοποιήσουμε απώλεια ορχικού ιστού διατηρώντας πιθανότητες για μελλοντικές λήψεις.

Οι τεχνικές που συγκρίθηκαν ήταν: α) η μικροσκοπική βιοψία όρχη και β) η βιοψία όρχη χωρίς μεγέθυνση.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Συνολικά μελετήθηκαν 42 άνδρες με διάγνωση αζωοσπερμία. Όλοι τους υπεβλήθησαν σε ορχική βιοψία εύρεσης και λήψης σπερματοζωαρίων στο πανεπιστημιακό νοσοκομείο. Τα σπερματοζωάρια που βρέθηκαν κρυοκαταψύχθηκαν. Όλοι οι ασθενείς είχαν τουλάχιστον τρία σπερμοδιαγράμματα πριν την επέμβαση που έδειξαν αζωοσπερμία. Κάθε σπερμοδιάγραμμα είχε γίνει με φυγοκέντρηση σύμφωνα με τις οδηγίες της παγκόσμιας οργάνωσης υγείας του 1993. Στις περιπτώσεις όπου μετά και από φυγοκέντρηση του δείγματος δεν ανευρίσκονταν σπερματοζωάρια θέτονταν σαν τελική διάγνωση η αζωοσπερμία.

Στο ιστορικό λαμβάνονταν υπόψη η διάρκεια της υπογονιμότητας, το ιατρικό ιστορικό, η σεξουαλική λειτουργία όπως και τα αποτελέσματα της γυναικολογικής εκτίμησης της συζύγου.

Υπερηχογραφικά ελέγχονταν ο όρχις και η επιδιδυμίδα τόσο ως προς το μέγεθος όσο και ως προς τη σύσταση. Μετρήθηκαν ακόμη η FSH και η LH, η τεστοστερόνη και η ελεύθερη τεστοστερόνη, η προλακτίνη καθώς και η οιστραδιόλη.

Οι ασθενείς και οι σύζυγοι τους ενημερώθηκαν για τις μεθόδους και έδωσαν γραπτώς τη συγκατάθεση τους για την διενέργεια τους.

Λήψη σπερματοζωαρίων από τον όρχι

Στους ασθενείς χορηγήθηκε γενική αναισθησία. Έγινε μια μικρή τομή, ανοίγοντας το δέρμα, το δαρτό, και τον ελυτροειδή χιτώνα, φθάνοντας έτσι ως τον ινώδη χιτώνα. Σ' αυτόν γινόταν μια τομή περίπου 4 χιλιοστομέτρων. Ασκούσαμε μικρή πίεση στον όρχι ούτως ώστε να εξέλθει ικανοποιητικός όγκος από διάφορα σημεία, ο οποίος και αφαιρούνταν με ψαλίδι (βιοψία χωρίς μικροσκόπιο).

Στη συνέχεια εξετάσαμε το ορχικό παρέγχυμα με τη βοήθεια μικροσκοπίου και μεγέθυνση 20 ως 40 φορές, προκειμένου να εντοπίσουμε διατεταμένα θολά ή λευκάζοντα σπερματικά σωληνάρια τα οποία και θεωρούνται ότι περιέχουν σπερματοζωάρια. Μικρά δείγματα 5 με 10 χιλιοστογράμμων αφαιρούνταν από τα πιο μεγάλα και διατεταμένα θολά σωληνάρια. Δείγμα παίρναμε επίσης και από γειτονικό ιστό προκειμένου να σταλεί για ιστοπαθολογική εκτίμηση μέσα σε υγρό Bouin, για να αποκλεισθεί η κακοήθεια του όρχι. Με ράμμα 3-0 vicryl κλείναμε τον ινώδη χιτώνα και χωριστά τους υπόλοιπους χιτώνες του όρχι .

Με τη βοήθεια του μικροσκοπίου βρέθηκαν και αποφεύχθηκαν τα αιμοφόρα αγγεία της περιοχής. Για αιμόσταση χρησιμοποιήθηκε διπολική διαθερμία.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ο χειρουργικός χρόνος ήταν μεγαλύτερος στην μικροχειρουργική από ότι στην μακροχειρουργική μέθοδο. Η σύγκριση έδειξε ότι η εύρεση και λήψη σπερματοζωαρίων, σπερματίδων, με τη χρήση μικροσκοπίου ήταν μεγαλύτερη από ότι με την μακροχειρουργική.

Πίνακας 1.

ΕΥΡΗΜΑΤΑ (level of arrest in spermatogenesis)	ΧΩΡΙΣ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΟ ΒΙΟΨΙΑ N(%)	ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΒΙΟΨΙΑ N(%)
ΣΠΕΡΜΑΤΟΖΩΑΡΙΑ	11 (26, 2%)b	18(42, 8%)a
ΣΠΕΡΜΑΤΙΔΕΣ	0	0
ΣΤΡΟΓΓΥΛΕΣ ΣΠΕΡΜΑΤΙΔΕΣ	0	0
ΣΠΕΡΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΑ ΠΡΩΤΗΣ ΤΑΞΗΣ	20 (47, 6%)b	13(30%)a
Sertoli cell only syndrome (απουσία γεννητικών κυττάρων)	11 (26, 2%)	11 (26, 2%)

a vs b: P<0.05;Wilcoxon test for paired observation

Ποσοστό κινητών σπερματοζωαρίων	Μακροσκοπική βιοψία	Μικροσκοπική βιοψία
	13±6% a	32±11% b

a vs b: P<0.05;Wilcoxon test for paired observation

Μετεγχειρητική παρακολούθηση

Οι ασθενείς εξετάστηκαν υπερηχογραφικά 1,3 και 6 μήνες μετά την επέμβαση. Δεν βρέθηκε αιμάτωμα. Η ορχική κυκλοφορία εξετάστηκε με έγχρωμο Doppler.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα τελευταία χρόνια η πρόοδος της επιστήμης και της τεχνολογίας της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής έδωσαν νέες δυνατότητες για την αντιμετώπιση της υπογονιμότητας.

Από το 1995 όταν πρωτοαναφέρθηκε η λήψη σπερματοζωαρίων και η χρήση τους για ICSI σε ασθενείς με μη αποφρακτική αζωοσπερμία, αρκετές είναι οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την ανεύρεση και λήψη σπέρματος από ασθενείς αυτής της κατηγορίας. Οι μέθοδοι αυτές περιλαμβάνουν την αναρρόφηση με λεπτή βελόνα, την ανοιχτή βιοψία όρχεως και την βιοψία με τη χρήση μικροσκοπίου.

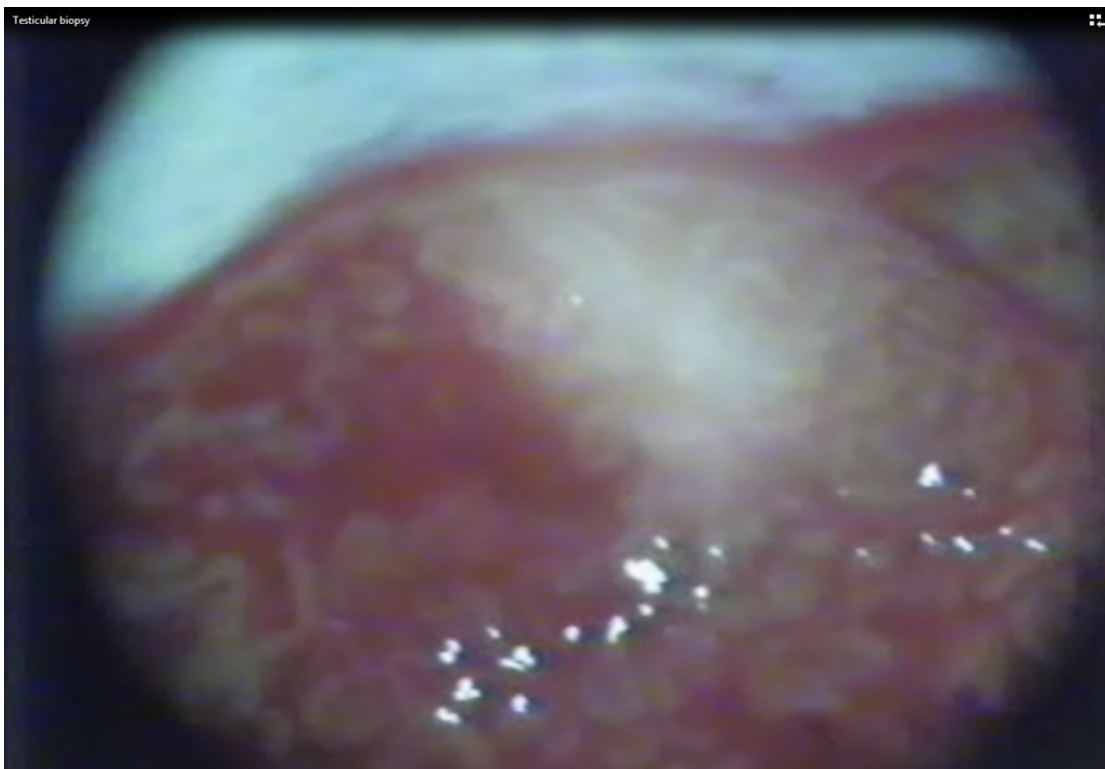
Η βιοψία με τη χρήση βελόνας παρουσιάζει ένα σημαντικό μειονέκτημα αφού οι ασθενείς με μη αποφρακτική αζωοσπερμία παρουσιάζουν μειωμένη σπερματογένεση και η χρήση της βελόνας στα τυφλά έχει μικρές πιθανότητες να εντοπίσει τις εστίες σπερματογένεσης. Επιπρόσθετα όταν υπάρχουν σπερματοζωάρια αυτά είναι λίγα για να καταψυχθούν.

Επίσης η τυφλή χρήση βελόνας για την συγκομιδή σπερματοζωαρίων μπορεί να προκαλέσει τρώση αγγείων. Οι μελέτες που έχουν γίνει μέχρι τώρα για τη σύγκριση των διαφόρων τεχνικών εξετάζουν τις επιπλοκές και τα αποτελέσματα αυτών.

Σ' ότι αφορά τις επιπλοκές οι προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι η χρήση μικροσκοπίου προσφέρει εύκολη διάκριση των αιμοφόρων αγγείων αποφεύγοντας έτσι τραυματισμούς τους και προβλήματα στην αιμάτωση.

Όλα αυτά σε βάρος του χειρουργικού χρόνου που είναι μεγαλύτερος στη μικροχειρουργική σε σχέση με τη μακροχειρουργική μέθοδο.

Εξετάζοντας τα αποτελέσματα των προηγούμενων μελετών φαίνεται ότι η τεχνική με τη χρήση μικροσκοπίου υπερτερεί της μακροχειρουργικής. Εντούτοις θεωρούμε πως η σύγκριση δεν ήταν τόσο αντικειμενική όσο θα έπρεπε αφού συγκρίθηκαν είτε διαφορετικοί ασθενείς, που είχαν φυσικά την ίδια πάθηση είτε διαφορετικοί όρχεις του ίδιου ασθενούς. Και στις δύο περιπτώσεις άλλοι παράγοντες πέρα από την νόσο θα μπορούσαν να έχουν επηρεάσει τη σπερματογένεση. Ως εκ τούτου αποφασίσαμε να μελετήσουμε τον ίδιο όρχι, προκειμένου να επιτύχουμε όσο το δυνατόν μεγαλύτερη αντικειμενικότητα στη σύγκριση των αποτελεσμάτων. Χρησιμοποιήσαμε μακροχειρουργική μέθοδο για τομή και βιοψία όρχη χωρίς μικροσκόπιο, αλλά και μικροσκόπιο για εύρεση και λήψη σπερματοζωαρίων από τον ίδιο όρχη.



Συνεπώς το χειρουργικό μικροσκόπιο αποτέλεσε σημαντική βοήθεια ειδικά για τις περιπτώσεις με ιστολογική διάγνωση μόνο από κύτταρα Sertoli.

Εξήγηση στην αυξημένη εύρεση σπερματοζωαρίων σε διατεταμένα σωληνάκια, συγκριτικά με τα μικρότερης διαμέτρου, μπορεί να αποτελεί το γεγονός ότι υπάρχει μεγαλύτερη συγκέντρωση πρώιμων μορφών κυττάρων και άρα αυξημένη πιθανότητα κάποιο προμειωτικό γενετικό κύτταρο να σπάσει το μειωτικό φραγμό και να εξελιχθεί σε σπερματοζωάριο.

Συνεπώς η χρήση του μικροσκοπίου επιτρέπει την πιο εύκολη εύρεση και καλύτερη λήψη μεγαλύτερου αριθμού σπερματοζωαρίων.

Αποκόπτεται μικρότερη ποσότητα ορχικού ιστού με αποτέλεσμα μικρότερη βλάβη στην ενδοκρινή λειτουργία του όρχη, λαμβάνοντας υπόψη ότι ο ορχικός ιστός δεν έχει αναγεννητική ικανότητα.

Συντελεί στη διατήρηση ορχικού όγκου, προσφέροντας τη δυνατότητα για πιθανή νέα βιοψία στο μέλλον, σε περίπτωση αποτυχίας.

Τα αποτελέσματα μας δείχνουν μία αυξημένη εύρεση και λήψη σπερματοζωαρίων με τη χρήση μικροχειρουργικής βιοψίας σε ασθενείς με μη αποφρακτική αζωοσπερμία.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η εύρεση και λήψη σπέρματος αυξάνεται σημαντικά με τη βοήθεια του μικροσκοπίου αν και δεν παρουσιάζει τα ίδια αποτελέσματα σε όλες τις ορχικές ιστοπαθολογίες.

Πρόκειται για μία σχετικά ασφαλή μέθοδο με σπάνιες επιπλοκές, στην ανατομία καθώς και στην ενδοκρινή λειτουργία του όρχη.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Συγκρίναμε δύο τεχνικές εύρεσης σπερματοζωαρίων από άνδρες με μη αποφρακτική αζωοσπερμία. Την ορχική βιοψία με και χωρίς τη χρήση μικροσκοπίου στον ίδιο ασθενή.

Συνολικά μελετήθηκαν 42 ασθενείς. Αν και ο χειρουργικός χρόνος ήταν μεγαλύτερος στην μικροχειρουργική η εύρεση και λήψη σπερματοζωαρίων και σπερματίδων με την μικροχειρουργική είχε καλύτερα αποτελέσματα. Μετεγχειρητικά δεν υπήρξαν αιματώματα και επιπλοκές, ενώ διατηρείται μεγαλύτερο τμήμα ορχικού ιστού.

Η ορχική βιοψία με τη χρήση μικροσκοπίου υπερέχει ως προς την αποτελεσματικότητα, αλλά και τις πιθανές μετεγχειρητικές επιπλοκές.

ABSTRACT

We evaluated the role of microsurgical testicular biopsy in the alleviation of male infertility. Forty two non-obstructed azoospermic men underwent magnified testicular biopsy and at the same time, in the same testis, a piece of testicular tissue was recovered using a non-magnified approach.

The sperm recovery rate was significantly larger in the magnified approach.

Microsurgical testicular biopsy represents the gold standard for sperm recovery in non-obstructed azoospermic men.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Snell R. Ο υποθάλαμος και οι συνδέσεις του. *Κλινική Νευροανατομική*. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας 1995:512.
- [2] De Groot L, ed. *Endocrinology*. 3rd ed: Saunders 1995.
- [3] Αγγελούπουλου Ρ. Εμβρυολογία. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις "Π.Χ Πασχαλίδης" 1993.
- [4] Haseltine F, Ohno S. Mechanisms of gonadal differentiation. *Science*. 1981;211:1272-8.
- [5] Σάββας Α. Επίτομη ανατομική του ανθρώπου και άτλας. Θεσσαλονίκη: Αφοι Κυριακίδη 1989.
- [6] Jarow J. Clinical significance of intratesticular arterial anatomy. *J Urol*. 1991;145(4):777-9.
- [7] Schultze C. Sertoli cells and Leydig cells in man. *Advanc Anat Embryol*. 1984;88:1-104.
- [8] Clermont Y. The cycle of the seminiferous epithelium in man. *Am J Anat* 1963(112):35.
- [9] 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.
- [10] Fawcett DW, Bedford JM. The spermatozoon. Maturation, Motility, Surface Properties and comparative aspects. Munchen - Wien - Baltimore: Urban a. Schwarzenberg 1979.
- [11] Austin C. Sperm maturation in the male and female genital tracts. New York: *Biology of Fertilisation*, Academic Press 1985.
- [12] Guyton. *Ιατρική φυσιολογία*. Philadelphia: Λίτσας 1992.
- [13] Liebllich. Syndrome of anosmia with hypogonadotropic hypogonadism (Kallman syndrome). *Am J Med*. 1982;73:506.

- [14] Fairman. The "fertile eunuch" syndrome: Demonstration of isolated luteinizing hormone deficiency by radioimmunoassay technique. *Mayo Clin Proc.* 1968;43:661.
- [15] Mozaffarian G, Higley M, Paulse C. Clinical studies in an adult male patient with "isolated follicle stimulating hormone (FSH) deficiency." *J Androl.* 1983;4:393.
- [16] Bray G, Dahms W, Swerdloff R, et al. The Prader-Willi syndrome: A study of 40 patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 1983;62:59–80.
- [17] Carter. Prolactin-secreting tumors and hypogonadism in 22 men. *N Engl J Med.* 1978;299:847.
- [18] Hargreave T, Elton R, Sweeting V, et al. Estradiol and male fertility. *Fertil Steril* 1988;49:871–5.
- [19] Jarow JP, Lipshultz LI. Anabolic steroid-induced hypogonadotropic hypogonadism. *Am J Sports Med* 1990(18):429–31.
- [20] Gabrilove J, Nicolis G, Sohval A. The testis in Cushing's syndrome. *J Urol.* 1974;112:95–9.
- [21] Clyde H, Walsh P, English R. Elevated plasma testosterone and gonadotropin levels in infertile males with hyperthyroidism. *Fertil Steril* 1976;27:662–6.
- [22] Ovesen P, et al. Growth hormone treatment of subfertile males. *Fertil Steril.* 1996;66:292.
- [23] Okada H, Fujioka H, Tatsumi N. Klinefelter's syndrome in the male infertility clinic. *Hum Reprod* 1999;14:946–52.
- [24] De la Chapelle A. The etiology of maleness in XX men. *Hum Genet* 1981;58:105–16.
- [25] Perez-Palacios G, Medina M, Ullao-Aguirre A, et al. Gonadotropin dynamics in XX males. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;53:254–7.
- [26] Baghdassarian A, Bayard F, Borgaonkar D, Arnold E, Solez K, Migeon C. Testicular function in XYY men. *Johns Hopkins Med J.* 1975;1975(136):15–24.
- [27] Collins E TG. The Noonan syndrome—a review of the clinical and genetic features of 27 cases. *J Pediatr.* 1973;83:941–50.

[28] Drucker WD BW, Rowland MM, et al. The testis in myotonic muscular dystrophy: A clinical and pathologic study with a comparison with Klinefelter's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1963;23:59.

[29] Aynsley-Green A, Zachmann M, Illig R, Rampini S, Prader A. Congenital bilateral anorchia in childhood: A clinical, endocrine and therapeutic evaluation of twenty-one cases. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1976;5:381–91.

[30] Rothman C, Sims C, Stotts C. Sertoli cell only syndrome *Fertil Steril*. 1982;38:388–90.

[31] Tournaye H, Verheyen G, Nagy P, al e. Are there any predictive factors for successful testicular sperm recovery in azoospermic patients? *Hum Reprod* 1997;12:80–6.

[32] Ferlin A, Moro E, Garolla A, al e. Human male infertility and Y chromosome deletions: Role of the AZF-candidate genes DAZ, RBM and DFFRY. *Hum Reprod*. 1999(14):1710–6.

[33] Clifton DK, Bremner W. The effect of testicular X-irradiation on spermatogenesis in man. *J Androl*. 1983(4):387.

[34] Ohl DA, Sonksen J. What are the chances of infertility and should sperm be banked? . *Semin Urol Oncol*. 1996;14:36–44.

[35] McKendrick G, Nishtar T. Mumps orchitis and sterility. *Public Health* 1966;80:277–8.

[36] Aitken M, Fiel S. Cystic fibrosis. *Dis Mon* 1993;39:1–52.

[37] Wilton L, Teichtahl H, Temple-Smith P, al e. Young's syndrome (obstructive azoospermia and chronic sinobronchial infection): A quantitative study of axonemal ultrastructure and function. *Fertil Steril* 1991;55:144–51.

[38] WHO. A double-blind trial of clomiphene citrate for the treatment of idiopathic male infertility. *Int J Androl* 1992;15:299–307.

[39] Krause W, Holland-Moritz H, Schramm P. Treatment of idiopathic oligozoospermia with tamoxifen—a randomized controlled study. *Int J Androl* 1992(15):14-8.

[40] Baker W, al e. Protective effect of antioxidants on the impairment of semen motility by activated polymorphonuclear leukocytes. *Fertil Steril*. 1996;65:411.

[41] Amer M, Ateyah A, Hany R, Zohdy W. Prospective comparative study between microsurgical and conventional testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia: follow-up by serial ultrasound examinations. *Hum Reprod*. 2000;15(3):653-6.

[42] Okada H, Dobashi M, Yamazaki T, Hara I, Fujisawa M, Arakawa S, et al. Conventional versus microdissection testicular sperm extraction for nonobstructive azoospermia. *J Urol*. 2002;168:1063-7.

[43] Belker AM¹, Thomas AJ Jr, Fuchs EF, Konnak JW, Sharlip ID. Results of 1,469 microsurgical vasectomy reversals by the Vasovasostomy Study Group. *J Urol*. 1991 Mar;145(3):505-11

[44] Brindley GS. Electroejaculation: its technique, neurological implications and uses. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1981 Jan;44(1):9-18

