

Περιεχόμενα

Εισαγωγή	3
Λήψη ιστορικού ασθενούς	3
Αιτίες ανδρικής υπογονιμότητας	4
Εργαστηριακές εξετάσεις	12
Αλγόριθμοι	15
Βιβλιογραφία	17

Επιστημονική Επιμέλεια

Ιατροί

ΡΑΝΙΑ ΑΝΤ. ΣΟΥΛΤΟΥΚΗ
ΕΛΕΝΑ Ι. ΛΑΜΠΡΟΝΙΚΟΥ

Μοριακός Βιολόγος

ΝΑΤΑΣΑ ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΟΥ

ΑΝΔΡΙΚΗ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

→ 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η υπογονιμότητα ορίζεται ως η κατάσταση όπου ένα ζευγάρι προσπαθεί να συλλάβει ένα παιδί και δεν μπορεί έπειτα από 12 μήνες επαφής χωρίς τη χρήση αντισυλληπτικών. Είναι ένα πρόβλημα που το αντιμετωπίζουν ζευγάρια και όχι πρόσωπα.

Η υπογονιμότητα επηρεάζει το 15% των ζευγαριών, ενώ 30-40% των περιπτώσεων οφείλονται μόνο σε ανδρικές αιτίες. Η εκτίμηση της ανδρικής υπογονιμότητας απαιτεί πλήρες ιατρικό ιστορικό, σωματική εξέταση και εργαστηριακές εξετάσεις. Ο κύριος λόγος για να μπει ένας άνδρας στη διαδικασία αυτή είναι η αναγνώριση και η σωστή θεραπεία των αιτιών της υπογονιμότητας. Επιπλέον, η εκτίμηση της ανδρικής υπογονιμότητας μπορεί να αποκαλύψει σημαντικές παθολογικές ή γενετικές αιτίες που μπορεί να επηρεάσουν την υγεία του ασθενούς ή του απογόνου του.

→ 2. ΛΗΨΗ ΙΣΤΟΡΙΚΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Οι περισσότεροι άνδρες σε αναπαραγωγική ηλικία δεν έχουν, συνήθως, σημαντικό ιατρικό ιστορικό, αλλά υπάρχουν ορισμένοι παράγοντες κινδύνου που μπορούν να αναγνωριστούν.

Ο ιατρός θα πάρει με προσοχή λεπτομερές ατομικό ιστορικό, για να διαπιστωθεί η ύπαρξη ή όχι άλλων επιβαρυντικών παραγόντων. Αυτό περιλαμβάνει ιστορικό συστηματικών νόσων, όπως:

- Σακχαρώδης διαβήτης
- Παρωτίτιδα
- Προηγηθέν χειρουργείο στο ανδρογεννητικό σύστημα
- Σεξουαλικό ιστορικό

→ A. Περιβαλλοντικοί παράγοντες

- Οργανικά διαλύματα
- Προϊόντα ελαίων
- Βαφές
- Βαρέα μέταλλα

→ B. Φάρμακα

Ενδιαφέρει η λήψη φαρμάκων έως και 10 εβδομάδες πριν την εκτέλεση του σπερμοδιαγράμματος.

- Αντιβιοτικά
- Ανοσοκατασταλτικά
- Αντιλιπιδαιμικά
- Χημειοθεραπευτικά (σε οποιαδήποτε φάση της ζωής του ασθενούς)

→ Γ. Συνήθειες και τρόπος ζωής

- Κάπνισμα
 - Αλκοόλ
 - Σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα
 - Χρήση ναρκωτικών ουσιών
 - Συχνά, ζεστά ντους
-

→ **3. ΑΙΤΙΕΣ ΑΝΔΡΙΚΗΣ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ**

→ Α. Γενετικές ανωμαλίες

- Άτυπη κυστική ίνωση, συνοδευόμενη από ολιγοσπερμία ή αζωοσπερμία
- Χρωμοσωμικές ανωμαλίες
- Μικροελλείψεις στο χρωμόσωμα Υ

→ Β. Ορμονικές διαταραχές

- FSH, LH, PRL, TSH
- Te, FTe
- Inhibin B

→ Γ. Δομικές ανωμαλίες

→ Δ. Φλεγμονές

- Μετά από παρωτίτιδα με επιπλοκή ορχίτιδα
- Γονόρροια
- Μυκόπλασμα-ουρεόπλασμα
- Χλαμύδια

→ Ε. Άλλες νόσοι

- Διαβήτης

→ **3Α. Γενετικές ανωμαλίες**

Οι τρεις πιο κοινές γενετικές αιτίες της ανδρικής υπογονιμότητας είναι οι μεταλλάξεις στο γονίδιο CFTR της κυστικής ίνωσης, οι οποίες οδηγούν σε ατρησία σπερματικού πόρου, χρωμοσωμικές ανωμαλίες και μικροελλείψεις του χρωμοσώματος Υ στην περιοχή του αζωοσπερμικού παράγοντα (AZF). Η ανδρική υπογονιμότητα μπορεί να σχετίζεται και με άλλους παράγοντες, λιγότερο κοινούς, όπως το σύνδρομο Kennedy's, το σύνδρομο Kallman's, το σύνδρομο Prader Willi, το σύνδρομο Kartagener's και η μυϊκή δυστροφία.

→ **3Α₁. Κυστική ίνωση**

Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο της κυστικής ίνωσης CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) προκαλούν συγγενή αμφίπλευρη ατρησία σπερματικού πόρου (CBAVD) σε ποσοστό 1% των υπογόνιμων ανδρών. Είναι μια κοινή αιτία της αζωοσπερμίας, που σχετίζεται με μικρή ποσότητα σπέρματος και όξινο pH. Η σπερματογένεση είναι συνήθως κανονική και επομένως δε συνίσταται

βιοψία όρχεων στους ασθενείς αυτούς. Ικανοποιητικός αριθμός σπερματοζωαρίων μπορούν να ληφθούν από την αποφρακτική επιδιδυμίδα ή το υπόλειμμά της. Περίπου το 80% των ανδρών με αμφίπλευρη ατρησία σπερματικού πόρου έχουν τουλάχιστον ένα μεταλλαγμένο αλληλόμορφο του γονιδίου CFTR, ενώ το 10% αυτών έχουν δυο μεταλλαγμένα αλληλόμορφα. Η πιο κοινή μετάλλαξη είναι μια έλλειψη 3 βάσεων στη θέση 508 (70%). Η μεταλλαγμένη πρωτεΐνη είναι γνωστή ως ΔF508 CFTR. Μια άλλη κοινή μετάλλαξη στην περίπτωση της ατρησίας του σπερματικού πόρου είναι ο πολυμορφισμός 5T. Το 40% των ανδρών με αμφίπλευρη ατρησία σπερματικού πόρου έχουν τον πολυμορφισμό 5T σε ένα από τα δυο αλληλόμορφα CFTR. Το 63% των ανδρών με αμφίπλευρη ατρησία σπερματικού πόρου έχουν μια συγκεκριμένη μετάλλαξη και τον πολυμορφισμό 5T. Η ατρησία του σπερματικού πόρου είναι το μόνο κλινικό σημάδι στους άνδρες αυτούς.

Η συγγενής μονόπλευρη ατρησία σπερματικού πόρου (CUAVD) είναι μια παρόμοια κατάσταση, που σχετίζεται με απλασία μόνο της μιας πλευράς του σπερματικού πόρου. Σπάνια σχετίζεται με υπογονιμότητα. Μεταλλάξεις στο γονίδιο CFTR έχουν αναφερθεί σε ποσοστό 43% των ανδρών με μονόπλευρη ατρησία σπερματικού πόρου.

→ 3A2. Χρωμοσωμικές ανωμαλίες

Μεταξύ των ανδρών με αζωοσπερμία, η συχνότητα των χρωμοσωμικών ανωμαλιών υπολογίζεται περίπου στο 16%. Από τους άνδρες αυτούς, το 13% έχουν σύνδρομο Klinefelter και το υπόλοιπο 3% έχουν άλλες χρωμοσωμικές ανωμαλίες, όπως μετατοπίσεις.

Το σύνδρομο Klinefelter είναι η πιο συχνή ανωμαλία των φυλετικών χρωμοσωμάτων. Ο φαινότυπος του συνδρόμου ποικίλει από έναν ανδρογενή άνδρα ως έναν άνδρα με εμφανή τα χαρακτηριστικά έλλειψης ανδρογόνων με μικρούς όρχεις, γυναικομαστία, μακριά άκρα και αζωοσπερμία. Η λειτουργία των κυττάρων Leydig μπορεί να αποκατασταθεί σε άνδρες με σύνδρομο Klinefelter. Τα επίπεδα της τεστοστερόνης μπορεί να είναι χαμηλά ή φυσιολογικά, τα επίπεδα της οιστραδιόλης φυσιολογικά ή υψηλά, ενώ τα επίπεδα της FSH είναι υψηλά. Το 90% των ασθενών έχουν τον καρύοτυπο 46XXY, ενώ το 10% έχουν μωσαϊκισμούς με καρύοτυπο 46XY / 47XXY. Οι άνδρες με σύνδρομο Klinefelter έχουν μεγάλη πιθανότητα παραγωγής σπερμάτων με χρωμοσωμική σύσταση 47XXY. Ωστόσο, η λήψη φυσιολογικών σπερματοζωαρίων είναι ικανή στις περιπτώσεις αυτές, παρά τις σοβαρές ιστολογικές αλλαγές, με πιθανότητα γονιμοποίησης και κύησης.

→ 3A3. Ανίχνευση μικροελλείψεων του χρωμοσώματος Y

Οι μικροελλείψεις στο χρωμόσωμα Y είναι υπεύθυνες για το 10-15% των ανδρών με αζωοσπερμία ή σοβαρή ολιγοσπερμία και για το 23% αυτών με αζωοσπερμία. Οι μικροελλείψεις αυτές είναι πολύ μικρές και δεν μπορούν να ανιχνευθούν με καρύοτυπο, αλλά μόνο με PCR.

Οι μικροελλείψεις αυτές συμβαίνουν στο μεγάλο βραχίονα του Y χρωμοσώματος, η οποία περιλαμβάνει την περιοχή του αζωοσπερμικού παράγοντα (AZF), με γονίδια που σχετίζονται με τη σπερματογένεση. Υπάρχουν τρεις περιοχές με ελλείψεις, που ονομάζονται AZFa, AZFb και AZFc. Τα γονίδια στις περιοχές AZF

δεν έχουν αναγνωριστεί ακόμη. Δυο υποψήφια γονίδια κλωνοποιήθηκαν πρόσφατα, το RBM (RNA Binding Motif) και το DAZ (Deleted in Azoospermia). Η πιο συχνή ανωμαλία είναι η έλλειψη στην περιοχή AZFc, που περιλαμβάνει το γονίδιο DAZ. Το DAZ εκφράζεται στους όρχεις, ενώ η παραγόμενη πρωτεΐνη βρίσκεται στις σπερματίδες και στην ουρά των ώριμων σπερματοζωαρίων. Οι μικροελλείψεις στο χρωμόσωμα Y δεν μπορούν να προβλεφθούν με βάση την κλινική εικόνα ενός άνδρα ή την ανάλυση σπέρματος. Η εξέταση για τις μικροελλείψεις περιλαμβάνει απομόνωση DNA από περιφερικό αίμα και ενίσχυση συγκεκριμένων περιοχών του χρωμοσώματος Y με PCR. Βρέθηκε ότι ορισμένοι άνδρες με μικροελλείψεις παράγουν σπερματοζωάρια. Ακόμη, αζωοσπερμικοί άνδρες με μικροελλείψεις στο χρωμόσωμα Y βρέθηκε ότι μπορούν, σε κάποιες περιπτώσεις, να παράγουν ένα μικρό αριθμό φυσιολογικών σπερματοζωαρίων και με την υποβοηθούμενη αναπαραγωγή να οδηγηθούν σε επιτυχή κύηση. Ωστόσο, οι ελλείψεις αυτές θα κληροδοτηθούν στον αρσενικό απόγονο, διακινδυνώνοντας το πρόβλημα της υπογονιμότητας. Για το λόγο αυτό είναι απαραίτητη η γενετική καθοδήγηση στο ζευγάρι που αντιμετωπίζει το πρόβλημα, πριν την οποιαδήποτε απόφαση.

→ **3A4. Άλλες γενετικές ανωμαλίες σχετιζόμενες με ανδρική υπογονιμότητα**

Μερικές σπάνιες γενετικές ανωμαλίες σχετιζόμενες με την ανδρική υπογονιμότητα είναι το σύνδρομο Kennedy's, το σύνδρομο Kallman's, το σύνδρομο Prader Willi, το σύνδρομο Kartagener's και η μυϊκή δυστροφία.

→ **Σύνδρομο Kennedy's**

Το σύνδρομο αυτό εμφανίζεται γύρω στην ηλικία των 30 ετών και σχετίζεται με απουσία των μυών και ανδρική υπογονιμότητα εξαιτίας ατροφίας των όρχεων. Η μοριακή εξήγηση είναι μια επανάληψη τριών νουκλεοτιδίων στο γονίδιο του υποδοχέα των ανδρογόνων στο χρωμόσωμα X με αποτέλεσμα τη δυσλειτουργία του υποδοχέα των ανδρογόνων.

→ **Σύνδρομο Kallman's**

Είναι η πιο κοινή ανωμαλία του χρωμοσώματος X που σχετίζεται με ανδρική υπογονιμότητα. Το υπεύθυνο γονίδιο (KALIG-1) βρίσκεται στο χρωμόσωμα X και μεταλλάξεις σε αυτό το γονίδιο έχουν ως αποτέλεσμα την απουσία έκκρισης της GnRH από τον υποθάλαμο. Ο υπογοναδισμός και η ανδρική υπογονιμότητα είναι τα χαρακτηριστικά αυτού του συνδρόμου. Έτσι τα άτομα αυτά έχουν χαμηλά επίπεδα της FSH, της LH και της τεστοστερόνης. Η υπογονιμότητα μπορεί, σε μερικές περιπτώσεις, να θεραπευτεί με ορμονική θεραπεία.

→ **Σύνδρομο Prader Willi**

Η υποθαλαμική ανεπάρκεια της GnRH είναι το βασικό χαρακτηριστικό του συνδρόμου. Στο 75% των περιπτώσεων αυτό οφείλεται σε μια έλλειψη της περιοχής 15q11.13 στο χρωμόσωμα που κληρονομήθηκε από τον πατέρα.

→ **Σύνδρομο Kartagener's**

Το υπεύθυνο γονίδιο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 1 και κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τύπο κληρονομικότητας. Το χαρακτηριστικό του συνδρόμου είναι ακινησία των σπερματοζωαρίων.

→ **Μυϊκή δυστροφία**

Η μυϊκή δυστροφία είναι η πιο συνηθισμένη μυοπάθεια και κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο. Στο 30% των ατόμων με μυϊκή δυστροφία παρατηρείται ανδρική υπογονιμότητα. Μερική ατροφία των όρχεων παρατηρείται στο 80% των ανδρών που υποφέρουν από την ασθένεια αυτή.

→ 3B. Ορμονικές διαταραχές

Η φυσιολογική παραγωγή σπέρματος και η σεξουαλική λειτουργία εξαρτώνται από ένα καλά ρυθμιζόμενο ορμονικό περιβάλλον. Ο προσδιορισμός των ορμονών θα πρέπει να γίνει σε περίπτωση που υπάρχει: α) χαμηλή συγκέντρωση σπερματοζωαρίων, β) διαταραχές στη σεξουαλική λειτουργία, γ) άλλες ενδείξεις ενδοκρινολογικής διαταραχής.

Οι ορμόνες που προσδιορίζονται είναι η FSH, η τεστοστερόνη, η LH, η προλακτίνη, η TSH και η inhibin B.

Αυξημένες τιμές FSH είναι ενδεικτικές ορχικής ανεπάρκειας. Οι τιμές της FSH σχετίζονται με τον αριθμό των σπερματογονίων. Όταν αυτά τα κύτταρα απουσιάζουν ή είναι μειωμένα, οι τιμές της FSH είναι υψηλές. Χαμηλές τιμές τεστοστερόνης συχνά συνυπάρχουν με ατροφία όρχεων ή κίρσοκήλη. Η υπερπρολακτιναιμία προκαλεί ελάττωση των FSH, LH, Te. Η inhibin B είναι μια ορμόνη που παράγεται από τα κύτταρα Sertoli και παίρνει μέρος στη σπερματογένεση. Θεωρείται πιο ακριβής μέτρηση για τις διαταραχές της λειτουργίας των όρχεων απ' ό,τι η FSH. Είναι μειωμένη στην αζωοσπερμία, στον ιδιοπαθή υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό (IHH), στην υπογονιμότητα με αυξημένη FSH, στο σύνδρομο Klinefelter, στην εκτομή σπερματικού πόρου, αλλά όχι στην τερατοσπερμία. Η μέτρησή της έχει αξία στην παρακολούθηση της θεραπείας με r-hFSH.

→ 3Γ. Δομικές ανωμαλίες

Πολλές δομικές ανωμαλίες, εκ γενετής ή επίκτητες μπορεί να οδηγήσουν σε ολιγοσπερμία ή αζωοσπερμία, αποφρακτική ή μη αποφρακτική.



ΑΙΤΙΕΣ ΜΗ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΑΖΩΟΣΠΕΡΜΙΑΣ

01	Ανορχία
02	Εκ' γενετής
03	Επίκτητες (τραύμα, συστροφή όρχεων, όγκος, επέμβαση)
04	Απλασία γεννητικών κοπτήρων
05	Πλήρης και εστιακή απλασία γεννητικών κοπτήρων (SCOS)
06	Ορχίτιδα
07	Εξωγενείς παράγοντες (φάρμακα, τοξικά, ακτινοβολία)
08	Συστηματικοί νόσοι (κίρρωση του ήπατος, νεφρική ανεπάρκεια)
09	Όγκος στους όρχεις
10	Κιρσοκήλη
11	Επεμβάσεις που μπορεί να επηρεάσουν την αγγειοποίηση των όρχεων
12	Ιδιοπαθείς
13	Σύνδρομο Klinefelter
14	Χρωμοσωμικές ανωμαλίες



ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΙΣΤΟΡΙΚΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΓΙΑ ΜΗ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΑΖΩΟΣΠΕΡΜΙΑ



ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΞΕΤΑΣΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΓΙΑ ΜΗ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΑΖΩΟΣΠΕΡΜΙΑ

01	Κρυφορχία	Αζωοσπερμία
02	Συστροφή όρχεων	Απουσία όρχεων
03	Ουρογεννητική λοίμωξη	Μη φυσιολογικά δευτερογενή χαρακτηριστικά φύλου
04	Τραύμα στους όρχεις	
05	Έκθεση σε τοξικά	Γοναikoμαστία
06	Φάρμακα	Κρυφορχία
07	Ακτινοβολία ή έκθεση σε χημικά	Κιρσοκήλη
08	Επεμβάσεις στη βουβωνική χώρα	
09	Όγκος στους όρχεις	

Η αποφρακτική αζωοσπερμία ορίζεται ως η πλήρης απουσία σπερματοζωαρίων από το σπέρμα, εξαιτίας απόφραξης των σπερματικών πόρων. Η πλήρης απόφραξη των πόρων συχνά συνοδεύεται από εκκριτική δυσλειτουργία των γονάδων. Μόνιμη απουσία σπερματοζωαρίων στο σπέρμα οδηγεί σε ανδρική υπογονιμότητα.

→ Η απόφραξη των όρχεων παρατηρείται στο 15% των περιπτώσεων αποφρακτικής αζωοσπερμίας.

→ Η απόφραξη του πόρου εκσπερμάτωσης παρατηρείται στο 1-3% των περιπτώσεων αποφρακτικής αζωοσπερμίας.

→ Η απόφραξη της επιδιδυμίδας είναι η πιο κοινή αιτία της αποφρακτικής αζωοσπερμίας, επηρεάζοντας το 30-67% των υπογόνιμων ανδρών, με επίπεδα FSH στον ορό περίπου το διπλάσιο από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα.

Η συγγενής απόφραξη της επιδιδυμίδας εκδηλώνεται συνήθως ως συγγενής αμφίπλευρη απουσία σπερματικού πόρου (CBAVD), η οποία σχετίζεται με τουλάχιστον μια μετάλλαξη της κυστικής ίνωσης.

Ανάμεσα στις επίκτητες μορφές της αποφρακτικής αζωοσπερμίας, αυτές που οφείλονται σε μολυσματικούς παράγοντες (γονόρροια ή χλαμύδια) είναι οι πιο συχνές. Τραύματα μπορεί να οδηγήσουν σε βλάβη στην επιδιδυμίδα. Η αζωοσπερμία που οφείλεται σε χειρουργικές επεμβάσεις είναι σπάνια.

→ 3Δ. Φλεγμονές

Είναι γενικά αποδεκτό ότι φλεγμονές στο ανδρικό ουρογεννητικό σύστημα είναι πιθανές αιτίες ανδρικής υπογονιμότητας, οι οποίες μπορούν να διορθωθούν.

→ 3Δ₁. Ουρηθρίτιδα

Η ουρηθρίτιδα μπορεί να προκληθεί από μια ποικιλία παθογόνων, πιο συχνά από τα *Chlamydia trachomatis*, *Ureoplasma urealyticum* και *Neisseria gonorrhoeae*.

Μη μολυσματικές αιτίες της ουρηθρίτιδας είναι ερεθισμοί από αλλεργικές αντιδράσεις ή τραυματισμούς.

Η διάγνωση της ουρηθρίτιδας βασίζεται στην ανάλυση επιχρίσματος από την ουρήθρα και ανάλυση ούρων. Η ύπαρξη > 4 κοκκιοκυττάρων κατά οπτικό πεδίο στο επίχρισμα της ουρήθρας είναι ύποπτη για ουρηθρίτιδα.

Καθώς η αιτιολογία της ουρηθρίτιδας είναι στις περισσότερες περιπτώσεις άγνωστη, προτείνεται εμπειρική θεραπεία, με μια δόση fluoroquinolone και 2 εβδομάδες doxycycline. Η θεραπεία είναι αποτελεσματική για λοιμώξεις από *Chlamydia trachomatis*, *Ureoplasma urealyticum* και *Neisseria gonorrhoeae*.

→ 3Δ₂. Προστατίτιδα

Η προστατίτιδα είναι η πιο κοινή φλεγμονή σε άνδρες ηλικίας μικρότερης των 50 ετών. Παραδοσιακά, η φλεγμονή αυτή διακρίνεται σε 4 κατηγορίες:

- Οξεία βακτηριακή προστατίτιδα
- Χρόνια βακτηριακή προστατίτιδα
- Μη βακτηριακή προστατίτιδα
- Άλγος του προστάτη

Πρόσφατα, έχει προταθεί ένα νέο σύστημα κατηγοριοποίησης από το Εθνικό Ινστιτούτο Διαβήτη, Πεπτικών και Νεφρικών ασθενειών:

	Κατηγορία	Περιγραφή
01	Οξεία βακτηριακή προστατίτιδα	Οξεία λοίμωξη του προστάτη.
02	Χρόνια βακτηριακή προστατίτιδα	Χρόνια λοίμωξη του προστάτη.
03	Χρόνια μη βακτηριακή προστατίτιδα / Χρόνιο σύνδρομο πνελικού πόνου	Καμιά λοίμωξη.
04	A. Φλεγμονώδες χρόνιο σύνδρομο πνελικού πόνου	Λευκά αιμοσφαίρια στο σπέρμα.
05	B. Μη φλεγμονώδες χρόνιο σύνδρομο πνελικού πόνου	Όχι λευκά αιμοσφαίρια στο σπέρμα.
06	Ασυμπτωματική φλεγμονώδης προστατίτιδα	Απουσία συμπτωμάτων. Η λοίμωξη ανιχνεύεται είτε με βιοψία προστάτη είτε από την παρουσία λευκών αιμοσφαιρίων στο σπέρμα κατά τη διάρκεια εξέτασης για άλλες δυσλειτουργίες.

Η πιο κοινή αιτία της προστατίτιδας είναι gram αρνητικά παθογόνα μικρόβια, κυρίως *Escherichia coli*. Ο ρόλος των gram θετικών βακτηρίων στην προστατίτιδα είναι αμφιλεγόμενος. Αν και οι εντερόκοκκοι μπορεί να προκαλέσουν προστατίτιδα, ο ρόλος των άλλων gram θετικών βακτηρίων είναι αμφίβολος, όπως είναι και ο ρόλος των *Chlamydia trachomatis* και *Ureoplasma urealyticum* στη χρόνια προστατίτιδα. Ποικίλα παθογόνα μπορεί να είναι υπεύθυνα για χρόνιες ιδιοπαθείς προστατίτιδες έπειτα από αποκλεισμό τυπικής βακτηριακής μόλυνσης. Η διάγνωση στηρίζεται στην εύρεση παθογόνων παραγόντων και λευκών αιμοσφαιρίων στις προστατικές εκκρίσεις, στα ούρα έπειτα από μαλάξεις του προστάτη και το σπέρμα. Η μόνη ακριβής τεχνική είναι η ανάλυση DNA με PCR για την εύρεση του γενετικού υλικού των *Chlamydia trachomatis*.

→ Έπειτα από αποκλεισμό της ουριθρίτιδας, η εύρεση $> 10^6$ θετικών στην καταλάση λευκών αιμοσφαιρίων ανά ml σπέρματος είναι ενδεικτική φλεγμονής. Σ' αυτές τις περιπτώσεις θα πρέπει να γίνει καλλιέργεια σπέρματος.

→ Το *Ureoplasma urealyticum* φαίνεται να είναι παθογόνο σε υψηλές συγκεντρώσεις ($>10^3$ ανά ml σπέρματος).

→ Όλες οι βιβλιογραφικές αναφορές μέχρι σήμερα δεν επιβεβαιώνουν την επίδραση της προστατίτιδας στις παραμέτρους του σπέρματος.

Η θεραπεία της προστατίτιδας περιλαμβάνει τη χορήγηση αντιβιοτικών και αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, χειρουργικές επεμβάσεις και αλλαγή στη σεξουαλική συμπεριφορά.

→ 3Δ3. Ορχίτιδα

Η ορχίτιδα κατηγοριοποιείται ανάλογα με την αιτία:

Μη ειδική	Ειδική	Ϊική
Οξεία βακτηριακή ορχίτιδα: <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Escherichia coli</i> (και άλλα εντεροβακτήρια) <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Φυματίωση Σύφιλη Βρουκέλλωση	Παρωτίτιδα <i>Coxsackie-B</i>
Μη ειδική χρόνια ορχίτιδα: <i>Pneumococcus</i> <i>Salmonella</i> <i>Klebsiella</i> <i>Haemophilus influenzae</i>		

Η διάγνωση της ορχίτιδας στηρίζεται στο ιατρικό ιστορικό και την ψηλάφηση. Ο υπέρηχος δείχνει διογκωμένους όρχεις. Επίσης, γίνεται ανάλυση σπέρματος και μέτρηση λευκών αιμοσφαιρίων στο σπέρμα για την ανίχνευση μικροβίων. Η θεραπεία στηρίζεται στη χρήση αντιβιοτικών ανάλογα με τον τύπο της λοίμωξης.

→ 3Δ4. Επιδιδυμίτιδα

Η λοίμωξη της επιδιδυμίδας οδηγεί σε πόνο και πρήξιμο, το οποίο είναι οξύ κατά την έναρξη. Ανάμεσα στους άνδρες ηλικίας μικρότερης από 35 ετών, η επιδιδυμίτιδα οφείλεται συχνότερα στα *Chlamydia trachomatis* ή *Neisseria gonorrhoeae*. Η επιδιδυμίτιδα πολλές φορές συνοδεύεται από ουριθρίτιδα. Η διάγνωση της επιδιδυμίδας μπορεί να γίνει με ανίχνευση των βακτηρίων σε δείγμα από την ουρήθρα, σε ούρα ή σπέρμα.

Τελευταία, έχει βρεθεί ότι η παρουσία ερπητοϊών στο σπέρμα σχετίζεται με αποβολή του εμβρύου, χωρίς να υπάρχει μεταβολή στις παραμέτρους του σπέρματος. Για το λόγο αυτό, η παρουσία ερπητοϊών στο σπέρμα θα πρέπει να ελέγχεται σε περιπτώσεις αποβολών.

→ . ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

A. Βασικές διαγνωστικές εξετάσεις

1. Σπερμοδιάγραμμα
2. Καλλιέργεια σπέρματος για κοινά μικρόβια
3. Ανίχνευση μυκοπλάσματος-ουρεοπλάσματος
4. Ανίχνευση χλαμυδίων στο σπέρμα με PCR
5. Ανίχνευση ερπητοϊών στο σπέρμα με PCR
6. FSH, LH, PRL, Te, FTe
7. T3, T4, TSH
8. Inhibin B

→ B. Ειδικές διαγνωστικές εξετάσεις

Τα τελευταία χρόνια άρχισαν να εφαρμόζονται ειδικές διαγνωστικές εξετάσεις για την προσέγγιση της ανδρικής υπογονιμότητας, που προσφέρουν περισσότερες πληροφορίες τόσο για την αιτιολογία όσο και για τη θεραπευτική αντιμετώπιση.

1. Αντισπερματικά αντισώματα (ASA)
2. Ανίχνευση μικροελλείψεων του χρωμοσώματος Y (YCMD)
3. Ανίχνευση χρωμοσωμικών ανωμαλιών
4. Ανίχνευση μεταλλάξεων για την κυστική ίνωση
5. Acrosome Reaction (MCP, CD46)

→ 4A1. Σπερμοδιάγραμμα

(αριθμός, κινητικότητα, μορφολογία)

Η ανάλυση σπέρματος είναι η βάση της εργαστηριακής εκτίμησης. Θα πρέπει να αναλύονται δυο δείγματα, τα οποία έχουν συλλεχθεί με διαφορά 2 ή 3 εβδομάδων, μετά από 2 ή 3 μέρες αποχής. Το σπέρμα συλλέγεται και αναλύεται αμέσως. Οι φυσιολογικές παράμετροι του σπέρματος, όπως έχουν οριστεί από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, φαίνονται στον πίνακα:

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ	ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΤΙΜΕΣ
Ποσότητα	2ml ή περισσότερο
pH	7.2-8.0
Συγκέντρωση σπερματοζωαρίων	20x10 ⁶ σπερματοζωάρια ή περισσότερα
Κινητικότητα	50% ή περισσότερο (κατηγορία A ή B)
Μορφολογία	25% ή περισσότερο με προοδευτική κινητικότητα (κατηγορία A) σε 60 λεπτά από την εκσπερμάτωση
Βιωσιμότητα	> 50% φυσιολογικά
Λευκά αιμοσφαίρια	> 70% ζωντανά
	< 1x10 ⁶ ανά ml

- Η συλλογή του σπέρματος πρέπει να γίνει στο εργαστήριο. Αν γίνει στο σπίτι, θα πρέπει το δείγμα να διατηρείται ζεστό (θερμοκρασία σώματος) και να μεταφερθεί στο εργαστήριο το πολύ σε 30 λεπτά.
- Η συλλογή γίνεται με αυνανισμό και όχι διακεκομμένη συνουσία.
- Συλλέγουμε όλη την ποσότητα του σπέρματος στο κύπελλο.
- Χρειάζεται 2-6 ημέρες, αποχή από σεξ και αυνανισμό πριν τη συλλογή του δείγματος. Αποχή περισσότερο από 7 ημέρες επηρεάζει την κινητικότητα.

Υπάρχουν πολλά προβλήματα που μπορούν να ανιχνευθούν με την ανάλυση σπέρματος, όπως:

- Αζωοσπερμία
- Ολιγοσπερμία
- Προβλήματα στην κινητικότητα των σπερματοζωαρίων
- Προβλήματα στη μορφολογία των σπερματοζωαρίων

Ενδείξεις ειδικών εξετάσεων:

Ολιγοσπερμία

Μη αποφρακτική αζωοσπερμία

Πριν από IVF, ISCI όταν υπάρχει ιστορικό από:

- *Ανεξήγητη υπογονιμότητα*
- *Αποτυχία εξωσωματικής*
- *Καθ'έξιν αποβολές*
- *Μακρά παραμονή σε περιβάλλον με τοξικά*
- *Ηλικία \geq 60 ετών*
- *Πριν από προγραμματισμένη χημειοθεραπεία*

Πριν την κατάψυξη του σπέρματος

→ 4B1. Αντισπερματικά αντισώματα (ASA)

Η εξέταση αυτή ελέγχει την ύπαρξη αυτοαντισωμάτων (IgG, IgM) στο σπέρμα. Σημαντική ποσότητα αντισωμάτων στην επιφάνεια του σπερματοζωαρίου μπορούν να συνδεθούν με υποδοχείς ή άλλες δομικά σημαντικές πρωτεΐνες, που παίζουν ρόλο στην ένωση ωαρίου-σπερματοζωαρίου, μειώνοντας έτσι τις πιθανότητες επιτυχούς γονιμοποίησης. Ένα θετικό αποτέλεσμα μπορεί να δηλώνει παρελθούσα ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος του άνδρα εξαιτίας ενός τραύματος μετά από εκτομή σπερματικού πόρου ή μιας φλεγμονής.

→ 4B2. Ανίχνευση μικροελλείψεων του χρωμοσώματος Y (YCMD)

Η ανίχνευση γίνεται με απομόνωση του DNA από περιφερικό αίμα και χρήση πολλαπλής PCR (multiplex PCR) χρησιμοποιώντας συνδυασμούς εκκινητών. Τα προϊόντα των αντιδράσεων ηλεκτροφορούνται σε πηκτή αγαρόζης και ανιχνεύονται με φθορισμό.

→ **4B3. Ανίχνευση χρωμοσωμικών ανωμαλιών**

Οι μέθοδοι ανίχνευσης χρωμοσωμικών ανωμαλιών είναι:

- Καρυότυπος περιφερικού αίματος
- Fluorescent in situ hybridization (FISH)

Χρησιμοποιούνται σημασμένα μόρια DNA για την ανίχνευση αριθμητικών κυρίως ανωμαλιών στα χρωμοσώματα. Μπορούν να ανιχνευθούν μικροελλείψεις και μικροδιπλασιασμοί, καθώς επίσης και μωσαϊκισμοί.

- Comparative genomic hybridization (CGH)
Ανιχνεύει ελλείψεις ή διπλασιασμούς χρωμοσωμικών τμημάτων με τη χρήση ανιχνευτών από μεμονωμένα μεταλλαγμένα γονίδια.
- Chromosomal microarray analysis (CMA)

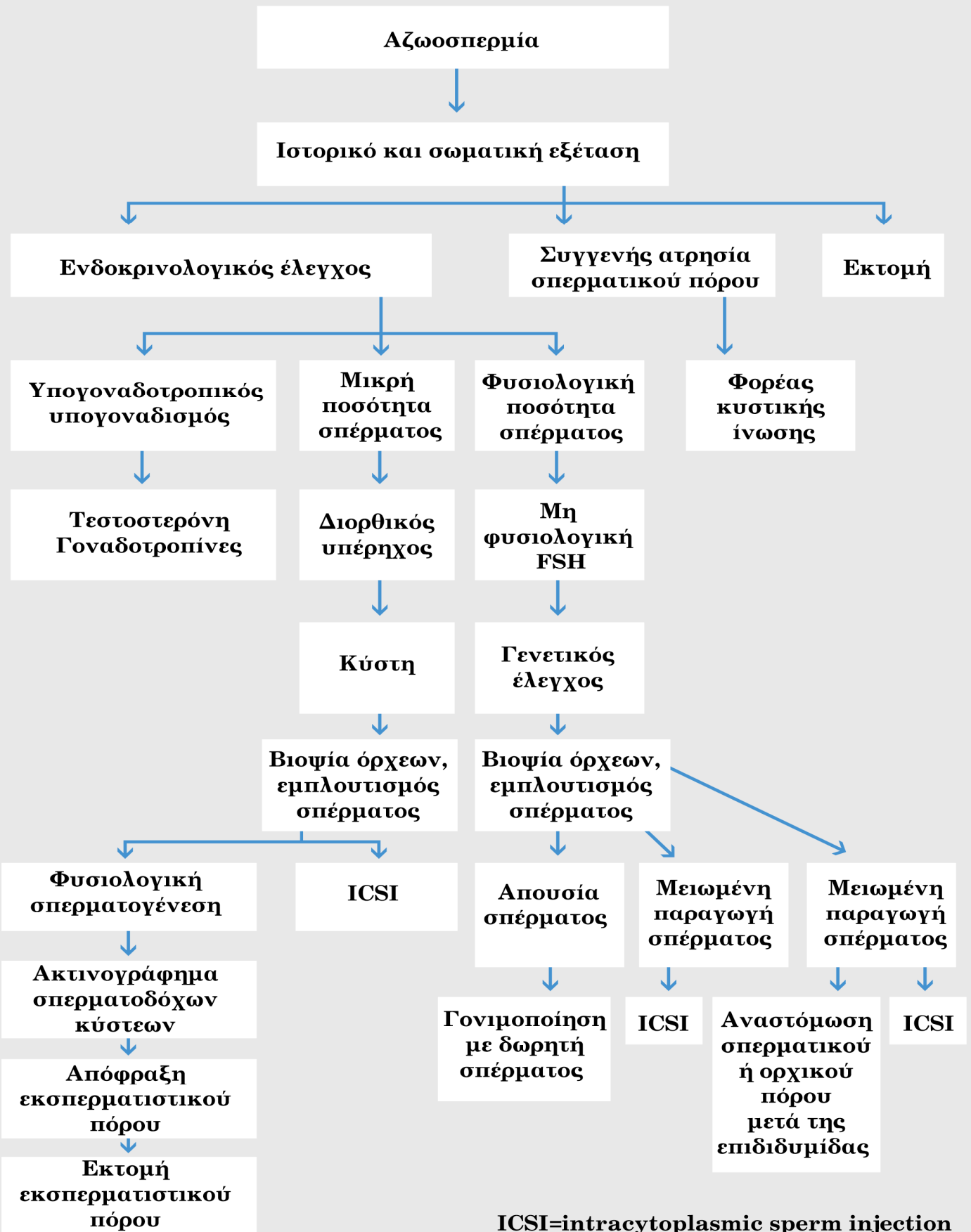
→ **4B1. Acrosome Reaction (MCP, CD46)**

Κατά τη γονιμοποίηση, λίγο πριν την είσοδο στο ωάριο έχουμε την ενεργοποίηση στο σπέρμα του φαινομένου, που αποκαλείται Acrosome Reaction, κατά το οποίο απελευθερώνονται σημαντικά ένζυμα μετά τη ρήξη των μεμβρανών του σπερματοζωαρίου. Αυτά ενεργοποιούν επιφανειακά αντιγόνα, που είχε το σπερματοζωάριο πριν τη φάση αυτή. Το τεστ αυτό εξετάζει κατά πόσο έχει το σπερματοζωάριο την ικανότητα να πραγματοποιήσει την αντίδραση του ακροσώματος (Acrosome Reaction), μετρώντας τα CD46, που παράγονται όταν τεχνητά προκαλούμε την αντίδραση αυτή.

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΑΝΔΡΙΚΗΣ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ



ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΖΩΟΣΠΕΡΜΙΑΣ



Βιβλιογραφία

1. Sigman et al, Evaluation of the subfertile male. Infertility in the male. 3d ed. St.Louis: Mosby 1997:173-93
2. Mak et al, The genetics of male infertility. J Urol 1996:1245-56
3. Page et al, Men with infertility caused by AZFc deletion can produce sons by intracytoplasmic sperm injection, but are likely to transmit the deletion and infertility. Hum Reprod 1999: 1722-6
4. Kolettis et al, Significant medical pathology discovered during a male infertility evaluation. J Urol 2001: 178-80
5. Pavlovich et al, Fertility options after vasectomy: a cost-effectiveness analysis. Fertil Steril 1997: 133-41
6. Kolettis PN, The evaluation and management of the azoospermic patient. J Androl 2002: 293-305
7. Sigman et al, Endocrine evaluation of infertile men. Urology 1997: 659-64
8. Tuerlings JHAM, Kremer JAM, Meuleman EJH. The practical application of Genetics in the male infertility clinic. J Androl 1997, 18:576-581.
9. Pryon JL, Kent-First M, Muallem A, van Bergen AH et al. Microdeletions in the Y chromosome of infertile men. New Engl J Med 1997, 336:534-539.
10. Kupker W, Ludwig M, Hahn K, Al-Hasani S et al. Prevalence of microdeletions in the azoospermia factor region of the Y chromosome in cases of azoospermia and severe oligoasthenoteratozoospermia. Hum Reprod 1996, 11:57.
11. Johnson MD. Genetic risks of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counseling and screening. Fertil Steril 1998, 70:397-411.
12. van Assche EV, Bonduelle M, Tournaye H, Joris H et al. Cytogenetics of infertile men. Hum Reprod 1996. 11:1-24.
13. Martin RH. The risk of chromosomal abnormalities following ICSI. Hum Reprod 1996. 11:924-925.
14. Vogt P, Edelmann A, Kirsch S, Henegariu O et al. Human Y chromosome azoospermic factors AZF mapped to different regions in Ya11. Hum Mol Genet 1996, 5:933-943.
15. Mulhall JP, Reijo R, Alagappan R, Brown L et al. Azoospermic men with deletion of the DAZ gene cluster are capable of completing spermatogenesis: fertilization, normal embryonic development and pregnancy occur when retrieved testicular spermatozoa are used for ICSI. Hum Reprod 1997, 12:503-508.
16. www.infertilitydoctor.com
17. www.medindia.net
18. American Society for Reproductive Medicine