

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

---

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ –  
ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ  
– ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ»

Διευθυντής ΠΜΣ : Καθηγητής ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Εργαστηριακή διάγνωση για την ανδρική υπογονιμότητα»

ΤΣΙΚΡΙΚΗ ΒΑΣΙΛΙΚΗ  
ΤΕΧΝΟΛΟΓΟΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΩΝ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των  
απαιτήσεων για την απόκτηση του  
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

ΛΑΡΙΣΑ

Νοέμβριος 2022

*"Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας.*

Υπογραφή:

Τσικρίκη Βασιλική

**Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής:**

**1<sup>ος</sup> Εξεταστής**

**Χριστίνα Μεσσήνη**

Λέκτορας Μαιευτικής και Γυναικολογίας Πανεπιστημίου  
Θεσσαλίας (Επιβλέπων)

**2<sup>ος</sup> Εξεταστής**

**Αλέξανδρος Δαπόντε**

Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας Πανεπιστημίου  
Θεσσαλίας (Σύμβουλος)

**3<sup>ος</sup> Εξεταστής**

**Γεώργιος-Σπυρίδων Ανυφαντής**

Επίκουρος Καθηγητής Εμβρυολογίας Πανεπιστημίου  
Θεσσαλίας (Μέλος)

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Η παρούσα μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία με τίτλο «Εργαστηριακή διάγνωση για την ανδρική υπογονιμότητα» εκπονήθηκε στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος «Βιολογία της αναπαραγωγής – Βιοδείκτες στη μαιευτική και γυναικολογία – Περιγεννητική ιατρική» του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Η εργασία πραγματοποιήθηκε υπό την επίβλεψη της Καθηγήτριας Μεσσήνης Χριστίνας.

Με την ολοκλήρωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την Καθηγήτρια μου Μεσσήνη Χριστίνα για την καθοδήγηση της εργασίας μου και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε για την ανάληψη της, καθώς με αυτόν τον τρόπο μου έδωσε την δυνατότητα να γνωρίσω ένα νέο επιστημονικό αντικείμενο και να εμπλουτίσω το γνωστικό μου πεδίο.

Τέλος, να ευχαριστώ σε μεγάλο βαθμό την οικογένεια μου για την υπομονή και ηθική υποστήριξή τους, καθ' όλη την διάρκεια του μεταπτυχιακού προγράμματος.

Τσικρίκη Βασιλική

**«ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΔΡΙΚΗ  
ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ»**

**ΤΣΙΚΡΙΚΗ ΒΑΣΙΛΙΚΗ**

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2021

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

*ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ*

*ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ*

*ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ*

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

- Επιβλέπων:** **Χριστίνα Μεσσήνη**  
Λέκτορας Μαιευτικής και Γυναικολογίας Πανεπιστημίου  
Θεσσαλίας
- Σύμβουλος :** **Αλέξανδρος Δαπόντε**  
Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας Πανεπιστημίου  
Θεσσαλίας
- Μέλος :** **Γεώργιος-Σπυρίδων Ανυφαντής**  
Επίκουρος Καθηγητής Εμβρυολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η υπογονιμότητα επιφέρει καθοριστικές επιρροές και επιδράσεις σχεδόν στο 15% των ζευγαριών. Σχεδόν στο 1/2 των περιστατικών της ανδρικής υπογονιμότητας, που αποτελεί πεδίο έρευνας αυτής της εργασίας, είναι εφικτό να διορθωθεί. Παρά το γεγονός πως η υπογονιμότητα τις περισσότερες φορές σχετίζεται με γυναικεία αίτια, ανδρικοί όπως επίσης και γυναικείοι παράμετροι υφίστανται παράλληλα σχεδόν στο 33% των περιστατικών.

Η εκτίμηση της ανδρικής υπογονιμότητας που θα μελετηθεί σε αυτήν την εργασία απαιτεί πλήρες ιατρικό ιστορικό, σωματική εξέταση καθώς επίσης και διάφορες εργαστηριακές εξετάσεις. Ο βασικότερος λόγος προκειμένου να μπει ένας άντρας στην εν λόγω διαδικασία είναι η λήψη της κατάλληλης θεραπείας των αιτιών της υπογονιμότητας. Παράλληλα, η εκτίμηση του υπογόνιμου άνδρα είναι δυνατόν να φέρει στην επιφάνεια και καθοριστικές παθολογικές είτε ακόμα και γενετικές αιτίες, οι οποίες είναι πιθανόν να επιφέρουν αρνητικές επιρροές στην υγεία του.

Η πιο διαδεδομένη αιτία αυτού του προβλήματος υγείας στους άντρες φαίνεται πως είναι η κιρσοκήλη, μια κατάσταση ψηλαφητών διασταλμένων φλεβών στο φλεβώδες σπερματικό πλέγμα των αντρών. Μια εξίσου σοβαρή αιτία, που είναι εφικτό να διορθωθεί, είναι η απόφραξη μετά από εκτομή σπερματικών είτε ορχικών πόρων ενώ σε άλλες αιτίες περιέχονται οι δυσλειτουργίες στην εκσπερμάτωση, διάφορες λοιμώξεις, λήψη φαρμάκων, η ορμονική ανεπάρκεια κλπ.

Στη συγκεκριμένη εργασία στόχος μας είναι η διεξοδική διερεύνηση της ανδρικής υπογονιμότητας. Για να γίνει αυτό θα υλοποιηθεί μια βιβλιογραφική ανασκόπηση, η οποία θα χωρίζεται σε δυο μέρη. Το πρώτο μέρος, που αφορά στο γενικό μέρος αυτής της εργασίας, θα περιλαμβάνει γενικές αναφορές για την υπογονιμότητα ενώ θα υπάρξει εκτενής ανάλυση των κυριότερων αιτιών της υπογονιμότητας, της κλινικής εξέτασης κλπ. Από την άλλη μεριά, το δεύτερο μέρος θα αφορά στην εργαστηριακή προσέγγιση και θα εστιάζει στην ανάλυση σπέρματος, στην ενδοκρινική αξιολόγηση, στο οξειδωτικό στρες κλπ.

**Λέξεις κλειδιά :** Υπογονιμότητα, ανδρική υπογονιμότητα, εργαστηριακή διάγνωση, ανάλυση σπέρματος

## **SUMMARY**

Infertility has decisive influences and effects on almost 15% of couples. Almost 1/2 of the incidents of male infertility, which is a field of research of this work, is possible to be treated. Despite the fact that infertility is most often associated with female causes, male as well as female factors coexist in almost 33% of cases.

The assessment of infertility that we will study in this manuscript requires a complete medical history, physical examination as well as various laboratory tests. The main reason for an infertile man to undergo this procedure is to receive appropriate treatment for the causes of infertility. At the same time, the assessment of this health problem may reveal decisive pathological or even genetic causes, which are likely to bring about negative influences concerning his health.

The most common cause of infertile men appears to be varicocele, a condition of palpable dilated veins in the veno-spermic plexus of men. An equally serious cause, which can be corrected, is the blockage after resection of the spermatic or testicular ducts, while other causes include dysfunctions in ejaculation, various infections, taking drugs, hormonal deficiency, etc.

In this particular manuscript ~~paper~~ our aim is to thoroughly investigate male infertility. For this reason, a literature review will be implemented, which will be divided into two parts. The first part, of this manuscript, will include general knowledge and epidemiological factors on infertility while there will be an extensive analysis of the main causes of infertility, the clinical examination of this health problem, etc. On the other hand, at the second part the laboratory approach will be analyzed-focusing on sperm analysis, endocrine evaluation, oxidative stress, etc.

**Key words:** Infertility, male infertility, laboratory diagnosis, sperm analysis

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

<b>ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ</b> .....	<b>4</b>
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</b> .....	<b>6</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>7</b>
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ</b> .....	<b>8</b>
<b>ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ ΕΙΚΟΝΩΝ</b> .....	<b>9</b>
<b>ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ ΠΙΝΑΚΩΝ</b> .....	<b>9</b>
<b>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b> .....	<b>10</b>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	<b>12</b>
1.1 Ανατομία και φυσιολογία αναπαραγωγικού συστήματος αντρών .....	12
1.2 Βασικά στοιχεία υπογονιμότητας.....	15
1.3 Ανδρική υπογονιμότητα .....	18
1.4 Επιδημιολογία .....	21
1.5 Αίτια .....	25
1.5.1 Παχυσαρκία, ΔΜΣ και ανδρική υπογονιμότητα .....	31
1.6 Κλινική εξέταση.....	33
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	<b>38</b>
2.1 Εργαστηριακός έλεγχος.....	38
2.2 Ανάλυση σπέρματος.....	41
2.3 Ενδοκρινική αξιολόγηση.....	48
2.4 Έλεγχος για λοιμώξεις.....	51
2.5 Γενετικά τεστ.....	55
2.5.1 Ανάλυση καρυότυπου .....	58
2.5.2 Microdeletion testing.....	59
2.5.3 CFTR.....	63
2.6 Οξειδωτικό στρες .....	66
2.7 Διαγνωστική προσέγγιση αζωοσπερμίας .....	68
2.8 DNA fragmentation index .....	73
<b>ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ / ΕΠΙΛΟΓΟΣ</b> .....	<b>77</b>
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b> .....	<b>78</b>



## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1.1 : Αναπαραγωγικό σύστημα αντρών .....	13
Εικόνα 1.2 : Σχηματική παράσταση σπερματογένεσης.....	19
Εικόνα 1.3 : Ανδρική συμμετοχή στην υπογονιμότητα .....	23
Εικόνα 1.4 : Ορχιδόμετρο του Prader.....	35
Εικόνα 1.5 : Κλινική εξέταση.....	36
Εικόνα 2.1 : Εκτίμηση ανδρικής υπογονιμότητας.....	45

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1.1 : Κατώτερες τιμές αναφοράς για τα κυριότερα γνωρίσματα του σπέρματος.....	20
Πίνακας 1.2 : Κυριότερα αίτια αντρικής υπογονιμότητας .....	30
Πίνακας 1.3 : Κυριότεροι παράγοντες ποιότητας σπέρματος συγκριτικά με τον ΔΜΣ.....	33
Πίνακας 2.1 : Οι κυριότερες εργαστηριακές εξετάσεις ανάλυσης ποιότητας σπέρματος.....	39
Πίνακας 2.2 : Τιμές αναφορές που σχετίζονται με τους κυριότερους παράγοντες στην ανάλυση σπέρματος βάσει με όσα αναφέρει ο ΠΟΥ .....	42
Πίνακας 2.3 : Επιδημιολογικά, κλινικά, ορμονικά ευρήματα και παράμετροι του σπερμοδιαγράμματος του συνόλου των ανδρών με κισσοκήλη.....	47

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στη σύγχρονη εποχή, με τον όρο υπογονιμότητα ορίζεται η αδυναμία απόκτησης παιδιών μετά από ένα έτος σεξουαλικών επαφών του ζευγαριού δίχως προφύλαξη. Όπως έχει φανεί σχεδόν το 15% των ζευγαριών σε διεθνές επίπεδο δεν κατορθώνουν να κάνουν παιδιά. Σε ένα ποσοστό το οποίο κυμαίνεται από 20 έως και 30%, η μη επίτευξη σύλληψης έχει άρρηκτη σχέση μονάχα με τον ανδρικό παράγοντα, ενώ όλα τα άλλα περιστατικά έχουν να κάνουν με τις γυναίκες είτε έναν συνδυασμό ζητημάτων που καλείται να αντιμετωπίσει το ζευγάρι.

Ειδικότερα, στην Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ) και ως επί το πλείστον στο Ανατολικό της τμήμα, το ποσοστό των αντρών που λογίζονται ως υπογόνιμοι φτάνει έως και το 12%. Προκειμένου να χαρακτηριστεί ένας άντρας ως υπογόνιμος, θα πρέπει να γίνει ανάλυση του σπέρματος (σπερμοδιάγραμμα). Το σπέρμα περιέχεται από σπερματοζωάρια καθώς επίσης και σπερματικό υγρό. Τα κυριότερα γνωρίσματά του είναι ο όγκος, το pH, το χρώμα, το ιξώδες, η υγροποίηση κλπ.

Με αυτόν τον τρόπο, πριν την ανάλυση είναι σημαντικό να συλλεχθεί το σπέρμα το οποίο θα προέρχεται από έναν άντρα ο οποίος απέχει από σεξουαλική επαφή είτε εκσπερμάτιση από 2 έως 7 ημέρες, αν και συνήθως αυτό το διάστημα δεν θα πρέπει να είναι πάνω από 5 ημέρες. Με την παραπάνω ανάλυση είναι εφικτό να υπολογιστεί το σύνολο των σπερματοζωαρίων, να φανεί η ζωτικότητα τους, η μορφολογία καθώς επίσης και η κινητικότητα.

Αρκετοί είναι οι παράμετροι που είναι δυνατόν να επιφέρουν καθοριστικές επιρροές και επιδράσεις στην υπογονιμότητα που θα διερευνηθούν σε αυτήν την εργασία. Τέτοιοι παράμετροι για παράδειγμα είναι η σύγχρονη καθημερινότητα των ανθρώπων, η παχυσαρκία, ο διαβήτης, οι ορμονικές διαταραχές, η κίρσοκήλη, διάφορες λοιμώξεις, χημειοθεραπείες, διάφορες επεμβάσεις κλπ.

Παρά το γεγονός αυτό, όμως, τα τελευταία έτη έχουν εντοπιστεί και γενετικά αίτια, όπως είναι για παράδειγμα χρωμοσωμικές ανωμαλίες, μικροελλείμματα στο χρωμόσωμα Y, μονογονιδιακές μεταλλάξεις κλπ που είναι υπεύθυνα για το 10 έως και 15% των περιστατικών αυτού του προβλήματος υγείας. Επίσης, τα μικροελλείμματα στο παραπάνω χρωμόσωμα, ως επί το πλείστον στις περιοχές της παραμέτρου αζωοσπερμίας, έχουν ως συνέπειες την έλλειψη της γονιμότητας.

Γενικότερα, είναι χρήσιμο να τονιστεί πως ο εντοπισμός γενετικών αιτιών στο συγκεκριμένο πρόβλημα υγείας, προσφέρει την ευχέρεια στο ζευγάρι να ενημερωθεί για όλες τις πιθανές μεταβιβάσεις γενετικών ανωμαλιών που είναι εφικτό να επιφέρουν σημαντικές επιρροές και επιδράσεις στην υγεία των παιδιών τους. Επομένως, μια σωστή αξιολόγηση της συγκεκριμένης υπογονιμότητας είναι εφικτό να επιτρέψει στο ζευγάρι να κατανοήσει περισσότερο τη βάση αυτού του προβλήματος και με αυτόν τον τρόπο θα μπορέσει να βρει κατάλληλη γενετική καθοδήγηση.

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1ο

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 1.1 Ανατομία και φυσιολογία αναπαραγωγικού συστήματος αντρών

Το αναπαραγωγικό σύστημα των αντρών περιέχεται από το ζεύγος των όρχεων, το όσχεο, τους σπερματικούς πόρους, τους αδένες καθώς επίσης και το πέος. Σε ό,τι έχει να κάνει με το παραπάνω ζεύγος, θα πρέπει να τονιστεί πως αναπτύσσονται στην κοιλιακή κοιλότητα του εμβρύου και στη συνέχεια κατεβαίνουν διαμέσου του βουβωνικού πόρου μέσα στο όσχεο.<sup>1</sup>

Επί της ουσίας είναι το αντίστοιχο των ωοθηκών στην περίπτωση των γυναικών. Το κάθε ένα εξ αυτών των οργάνων είναι σχεδόν 4 εκατοστά σε μήκος και 2,5 εκατοστά σε διάμετρο. Οι όρχεις αναρτώνται στο οσχέο από το σπερματικό τόνο. Ο κάθε ένας εξ αυτών περιέχεται από δυο περιβλήματα, όπου το ένα είναι ένα εξωτερικό ελτροειδή ενώ υφίσταται και ένας εσωτερικός ινώδης χιτώνας.<sup>2</sup>

Ο εκάστοτε όρχις χωρίζεται σε 250 έως και 300 λοβία, με κάθε ένα εξ αυτών να περιέχει 1 μέχρι και 4 σπερματικά σωληνάρια. Τα συγκεκριμένα όργανα παράγουν σπέρμα ενώ παράλληλα εκκρίνουν την τεστοστερόνη. Τα παραπάνω σωληνάρια είναι υπεύθυνα για την παραγωγή του σπέρματος. Επίσης, σε αυτό το σημείο θα πρέπει να σημειωθεί πως τα διάμεσα κύτταρα είτε όπως καλούνται διαφορετικά τα κύτταρα Leydig είναι στον συνδετικό ιστό που περιέχει τα σπερματοφόρα σωληνάρια, που εκκρίνουν την τεστοστερόνη.<sup>3</sup>

Τα εν λόγω σωληνάρια είναι εκείνα τα οποία οδηγούν στους απαγωγούς πόρους και μεταπίπτουν στο ορχικό δίκτυο. Από το συγκεκριμένο δίκτυο σχεδόν 10 μέχρι και 20 χιλιάδες απαγωγοί πόροι διασυνδέονται με την επιδιδυμίδα, που είναι ένας

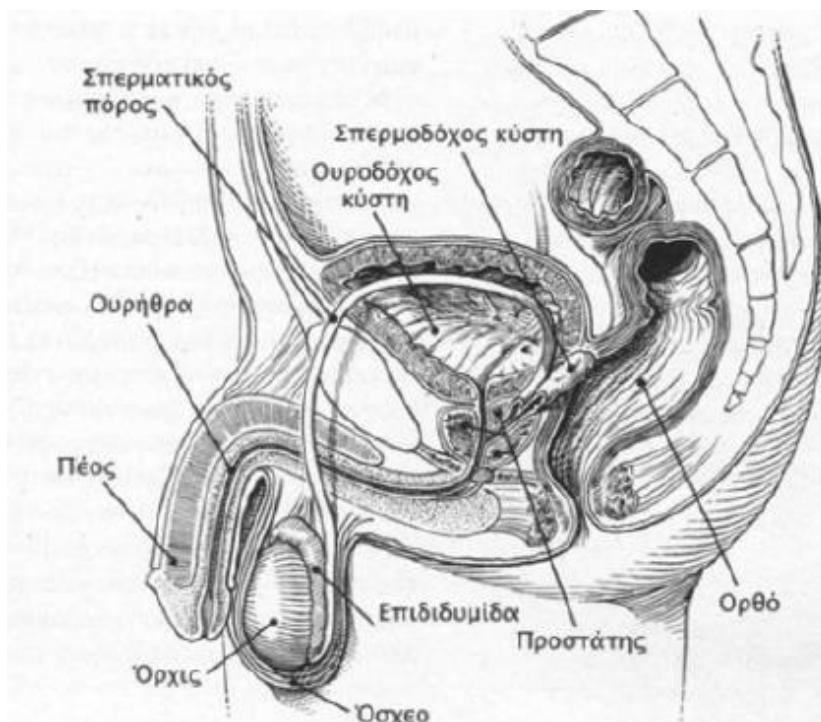
---

<sup>1</sup> Ε. Ευγενή, (2010), Η λειτουργία του ανδρικού σπέρματος, Εκδόσεις Βήτα, Αθήνα.

<sup>2</sup> P. Wardle, (2008), Μάθετε για την υπογονιμότητα, Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα.

<sup>3</sup> Ν. Κλήμης, (2012), Γονιμότητα, κατακτήστε τη με φυσικούς & άλλους τρόπους, Εκδόσεις Ψυχαλος, Αθήνα.

μακρύς σπειροειδής σωλήνας ο οποίος είναι πάνω στην εξωτερική επιφάνεια στον εκάστοτε όρχι.<sup>4</sup>



Εικόνα 1.1 : Αναπαραγωγικό σύστημα αντρών<sup>5</sup>

Είναι σημαντικό να τονιστεί πως η επιδιδυμίδα παίζει καθοριστικό ρόλο κυρίως σε ό,τι έχει να κάνει με τις διαδικασίες της αποθήκευσης καθώς επίσης και της ωρίμανσης του σπέρματος. Στην περίπτωση στην οποία ένας άντρας διεγείρεται σεξουαλικά, αυτή συσπάται προκειμένου να καταφέρει να ωθήσει το σπέρμα διαμέσου του σπέρματικού πόρου στη σπέρματοδόχο λήκυθο όπου αποθηκεύεται έως την διαδικασία της εκσπερμάτισης.<sup>6</sup>

---

<sup>4</sup> T.D. Glovee, C.L.R. Barratt, (2009), Male Fertility and Infertility, Cambridge University Press.

<sup>5</sup> Ε. Ευγενή, (2010), Η λειτουργία του ανδρικού σπέρματος, Εκδόσεις Βήτα, Αθήνα.

<sup>6</sup> J. Jarow, M. Sigman, (2010), The Optimal Evaluation of the Infertile Male: AUA Best Practice Statement, American Urological Association.

Οι σπερματοδόχες κύστεις στη βάση της ουροδόχου κύστης παράγουν σχεδόν 60% του όγκου του σπερματικού υγρού. Το εν λόγω υγρό παράγεται παράλληλα από διάφορες εκκρίσεις των επικουρικών γεννητικών οργάνων, του προστάτη κλπ. Το συγκεκριμένο υγρό είναι θρεπτικό υλικό για τα σπερματοζώαρια, του προσφέρει όγκο ενώ ταυτόχρονα παίζει καθοριστικό ρόλο στην αισθητή ανοδική τάση της αλκαλικότητάς του. Κατά την διαδικασία της εκσπερμάτισης, το παραπάνω υγρό αναμιγνύεται με το σπέρμα στον εκσπερματικό πόρο και εισχωρεί στην ουρήθρα για εξώθηση.<sup>7</sup>

Σε ό,τι έχει να κάνει με το πέος των αντρών, θα πρέπει να επισημανθεί πως πρόκειται για το γεννητικό όργανο το οποίο περιέχει και την ουρήθρα. Είναι αντίστοιχο της κλειτορίδας των γυναικών. Το συγκεκριμένο όργανο ως επί το πλείστον περιέχεται από το σώμα όπως επίσης και το άκρο το οποίο καλείται βάλανος, που στους άντρες οι οποίοι δεν έχουν κάνει περιτομή καλύπτεται από δέρμα, την πόσθη. Στύση υφίσταται στην περίπτωση στην οποία τα σπυραγγώδη σώματα του πέους γεμίσουν με αίμα ως απάντηση σε ένα αντανακλαστικό το οποίο διεγείρει το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα το οποίο εν τέλει επιφέρει αγγειοδιαστολή στα αρτηρίδια.<sup>8</sup>

Από την άλλη μεριά, για την φυσιολογία του παραπάνω συστήματος, θα πρέπει υπάρξει μεγαλύτερη εστίαση στην σπερματογένεση καθώς επίσης και στις ανδρικές ορμόνες φύλου. Για την πρώτη εξ αυτών θα πρέπει να τονιστεί πως αφορά μια σειρά από φυσιολογικές δράσεις διαμέσου των οποίων παράγεται το σπέρμα στα σπερματικά σωληνάκια, που αναφέρθηκαν και παραπάνω. Η εν λόγω δράση αρχίζει κατά την περίοδο της εφηβείας των αντρών και εξακολουθεί να υφίσταται σε ολόκληρη την ζωή τους, με ορισμένες εκατοντάδες εκατομμύρια σπερματοζώαρια να αναπτύσσονται σε καθημερινή βάση.<sup>9</sup>

---

<sup>7</sup> P. Wardle, (2008), Μάθετε για την υπογονιμότητα, Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα.

<sup>8</sup> N. Κλήμης, (2012), Γονιμότητα, κατακτήστε τη με φυσικούς & άλλους τρόπους, Εκδόσεις Ψυχαλος, Αθήνα.

<sup>9</sup> O. Okutman, (2015), Genetics of male infertility - Genes implicated in non-obstructive azoospermia and severe oligozoospermia, Thesis, Universite De Strasbourg, France.

Από την άλλη μεριά, για την δεύτερη εξ αυτών, θα πρέπει να τονιστεί ότι οι συγκεκριμένες ορμόνες καλούνται ανδρογόνα. Τα πιο πολλά εξ αυτών παράγονται στους όρχεις, παρά το γεγονός πως και ο φλοιός των επινεφριδίων παράγει αλλά όχι σε τόσο μεγάλη ποσότητα. Η τεστοστερόνη, το βασικό ανδρογόνο, η οποία παράγεται στους όρχεις των αντρών, παίζει καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη όπως επίσης και στην διατήρηση των γεννητικών οργάνων αλλά και των δευτερογενών γνωρισμάτων του φύλου και συμβάλλει στην σπερματογένεση. Τέλος, προάγει το μεταβολισμό, την ανάπτυξη των μυών, των οστών της επιθυμίας για σεξ κλπ.<sup>10</sup>

## 1.2 Βασικά στοιχεία υπογονιμότητας

Ο όρος της υπογονιμότητας αναφέρεται στην αδυναμία ενός ζευγαριού να κάνει παιδιά, μετά από τουλάχιστον έναν χρόνο σεξουαλικών επαφών δίχως προφύλαξη. Σύμφωνα με έρευνες των τελευταίων ετών έχει αποδειχτεί πως ένα ποσοστό της τάξης του 15 έως και 20% των ζευγαριών καλούνται να αντιμετωπίσουν ζητήματα υπογονιμότητας.<sup>11</sup>

Από το παραπάνω ποσοστό σχεδόν το 1/2 εξ αυτών έχει προέλευση από την ανδρική παράμετρο. Το συγκεκριμένο ζήτημα υγείας που θα μελετηθεί σε αυτήν την εργασία, είναι δυνατόν να εμφανιστεί με αρκετούς και διαφορετικούς τρόπους, όπως είναι για παράδειγμα η ολική έλλειψη γεννητικών κυττάρων είτε ακόμα και η ανάπτυξη σχεδόν φυσιολογικού σπέρματος.<sup>12</sup>

Σύμφωνα με όσα ορίζονται από τον ΠΟΥ, η υπογονιμότητα αφορά μια διαταραχή και χρήζει αντιμετώπισης. Δεν θα πρέπει να ξεχαστεί, άλλωστε, πως η τεκνοποίηση καθώς επίσης και η δημιουργία οικογενείας λογίζονται ως δικαίωμα όλων

---

<sup>10</sup> D.G. Lo Giacco, (2013), Genetics of male infertility: Molecular study of non-syndromic cryptorchidism and spermatogenic impairment, Doctoral Thesis, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

<sup>11</sup> P. Wardle, (2008), Μάθετε για την υπογονιμότητα, Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα.

<sup>12</sup> Ν. Κλήμης, (2012), Γονιμότητα, κατακτήστε τη με φυσικούς & άλλους τρόπους, Εκδόσεις Ψυχαλος, Αθήνα.

των ανθρώπων. Η παραπάνω έννοια χρησιμεύει με απώτερο στόχο να περιγράψει την ανικανότητα σύλληψης κατά την περίοδο ενός χρόνου σεξουαλικής επαφής δίχως αντισύλληψη.<sup>13</sup>

Το εν λόγω χρονικό όριο έχει επιλεγεί λόγω του αρκετές έρευνες έχουν δείξει ότι περίπου το 1/4 των ζευγαριών θα συλλάβει μέσα στον 1ο μήνα, σχεδόν το 60% μέσα στο 1ο εξάμηνο ενώ το 80% μέσα στον 1ο χρόνο. Παρά το γεγονός αυτό, όμως, αρκετά ζευγάρια πιστεύουν πως δεν μπορούν να κάνουν παιδί αν συλλάβουν αλλά εξαιτίας μιας αποβολής δεν καταφέρουν να γεννήσουν ένα μωρό.<sup>14</sup>

Με τον όρο πρωτοπαθής υπογονιμότητα οριοθετείται η αδυναμία ενός ζευγαριού να συλλάβει, στην περίπτωση στην οποία δεν έχει συλλάβει ποτέ (σχεδόν 30% των ζευγαριών), ενώ η δευτεροπαθής υπογονιμότητα έχει να κάνει με την αδυναμία σύλληψης ενός ζευγαριού το οποίο δεν έχει καταφέρει να συλλάβει στο παρελθόν (σχεδόν 70% των ζευγαριών). Γενικότερα, η αξιολόγηση όπως επίσης και η θεραπεία των ζευγαριών, που αντιμετωπίζουν είτε πρωτοπαθή είτε δευτεροπαθή υπογονιμότητα, όπως και οι αιτίες του εν λόγω ζητήματος είναι ίδιες.<sup>15</sup>

Σε ό,τι έχει να κάνει με την διάγνωση του παραπάνω προβλήματος υγείας, θα πρέπει να σημειωθεί πως πριν από κάθε είδους θεραπεία απαιτείται να τεθεί μια σαφής διάγνωση. Η διάγνωση του εν λόγω ζητήματος υγείας τίθεται από ειδικούς ιατρούς (όπως είναι για παράδειγμα γυναικολόγος, ουρολόγος κλπ). Εκτός, όμως, από την κλινική εξέταση είτε την διεξοδική λήψη του ιατρικού ιστορικού του ζευγαριού, ο διαγνωστικός έλεγχος περιλαμβάνει διάφορες μικροβιολογικές εξετάσεις (τις περισσότερες φορές καλλιέργεια σπέρματος είτε κολπικού υγρού), εργαστηριακές αναλύσεις αίματος, σπέρματος κλπ, εξειδικευμένες απεικονιστικές εξετάσεις (όπως είναι για παράδειγμα υπερηχογράφημα κάτω κοιλίας, μαγνητική τομογραφία κλπ), κολποσκόπηση είτε πεοσκόπηση, χειρουργικές επεμβάσεις (όπως είναι για παράδειγμα

---

<sup>13</sup> C.E. Kennedy, (2011), Negative biomarkers of sperm quality and male fertility, Thesis, University of Missouri-Columbia.

<sup>14</sup> J. Jarow, M. Sigman, (2010), The Optimal Evaluation of the Infertile Male: AUA Best Practice Statement, American Urological Association.

<sup>15</sup> P. Wardle, (2008), Μάθετε για την υπογονιμότητα, Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα.



υστεροσκόπηση είτε λαπαροσκόπηση) καθώς επίσης και άλλες εξειδικευμένες εξετάσεις (όπως είναι για παράδειγμα ανάλυση σπέρματος, ανοσολογικές εξετάσεις κλπ).<sup>16</sup>

Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να σημειωθεί, ακόμα, πως η σωστή διάγνωση είναι σημαντική, καθώς είναι εκείνη η οποία εν τέλει θα βοηθήσει στην επιλογή της κατάλληλης θεραπείας. Στη σημερινή εποχή, σε παγκόσμιο επίπεδο φαίνεται πως υφίσταται η τάση για ειδική θεραπεία, σύμφωνα με τα βασικά γνωρίσματα του εκάστοτε ζευγαριού.<sup>17</sup>

Από την άλλη μεριά σε ό,τι έχει να κάνει με την καταλληλότερη θεραπεία, είναι χρήσιμο να τονιστεί πως πριν γίνει η επιλογή της θα πρέπει να γίνει διεξοδική μελέτη όλων των στοιχείων, προκειμένου το ζευγάρι να λάβει την πιο σωστή απόφαση. Παράμετροι όπως είναι για παράδειγμα η ηλικιακή ομάδα στην οποία ανήκει η γυναίκα, η οικονομική δυνατότητα του ζευγαριού κλπ θα πρέπει να ληφθούν υπόψη, δεδομένου πως η διάγνωση και η θεραπεία της υπογονιμότητας είναι πιθανόν να πάρει μεγάλο χρονικό διάστημα και να χρειαστεί αρκετά έξοδα.<sup>18</sup>

Σύμφωνα με την διάγνωση, παρέχονται διαφορετικές επιλογές, όπως είναι για παράδειγμα η λήψη φαρμάκων με απώτερο στόχο την βέλτιστη εφικτή αντιμετώπιση των λοιμώξεων, με στόχο την ρύθμιση είτε την διέγερση της εύρυθμης δράσης των ωοθηκών είτε των όρχεων, η χειρουργική επέμβαση με κυριότερο σκοπό τη θεραπεία ανατομικών ζητημάτων του αναπαραγωγικού συστήματος είτε ενδομητρίωση καθώς επίσης και ο συνδυασμός όλων των παραπάνω. Στην περίπτωση στην οποία οι παραπάνω τακτικές δεν έχουν εν τέλει κάποιο αποτέλεσμα είτε στην περίπτωση στην

---

<sup>16</sup> Ν. Κλήμης, (2012), Γονιμότητα, κατακτήστε τη με φυσικούς & άλλους τρόπους, Εκδόσεις Ψυχαλος, Αθήνα.

<sup>17</sup> Ρ. Wardle, (2008), Μάθετε για την υπογονιμότητα, Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα.

<sup>18</sup> J.L. Glaser, (2015), Examining Male Infertility; The Association Between Age, Environment, and Reproductive Success in Male Patients that have Participated in Assisted Reproductive Technology, Thesis, Louisiana State University.

οποία η εφαρμογή τους είναι περιττή, χρειάζεται να γίνει χρήση πιο σύνθετων τακτικών.<sup>19</sup>

### 1.3 Ανδρική υπογονιμότητα

Παλαιότερα κυριαρχούσε η αντίληψη πως στην περίπτωση στην οποία ένα ζευγάρι δεν μπορούσε να κάνει παιδιά, υπεύθυνη ήταν μονάχα η γυναίκα. Στη σύγχρονη εποχή, όμως, σύμφωνα με αρκετές και διαφορετικές έρευνες έχει φανεί πως οι άντρες είναι τουλάχιστον το ίδιο υπεύθυνοι για το παραπάνω ζήτημα. Αυτός είναι και ο βασικότερος λόγος που είναι καθοριστική η αξιολόγηση των αρσενικών γαμετών και γενικά των αντρών να υλοποιείται στο ίδιο επίπεδο όπως γίνεται δηλαδή και στην περίπτωση των γυναικών.<sup>20</sup>

Όπως θα δούμε και στην συνέχεια τα αίτια αυτού είναι αρκετά και διαφορετικά και έχουν την ευχέρεια να επιφέρουν διαταραχές στην δράση της κανονικής σπερματογένεσης είτε προβλήματα σε ό,τι έχει να κάνει με την κανονική έξοδο του σπέρματος που αναπτύσσεται κατά την εκσπερμάτιση. Η διάγνωση του προβλήματος που διερευνάται σε αυτήν την ενότητα, όπως γίνεται και στην περίπτωση των γυναικών, δεν αποτελεί μια εύκολη και απλή δράση.<sup>21</sup>

Πρώτα από όλα είναι καθοριστικό να ληφθεί ένα διεξοδικό ιστορικό για πιθανά νοσήματα στα γεννητικά όργανα είτε και σε άλλα συστήματα είτε χειρουργικές επεμβάσεις οι οποίες είναι δυνατόν να έχουν υλοποιηθεί κατά το παρελθόν. Εξίσου καθοριστική, όμως, είναι και η καταγραφή της λήψης φαρμακευτικών αγωγών, της κατανάλωσης αλκοόλ, οι υψηλότερες θερμοκρασίες κλπ καθώς αποτελούν

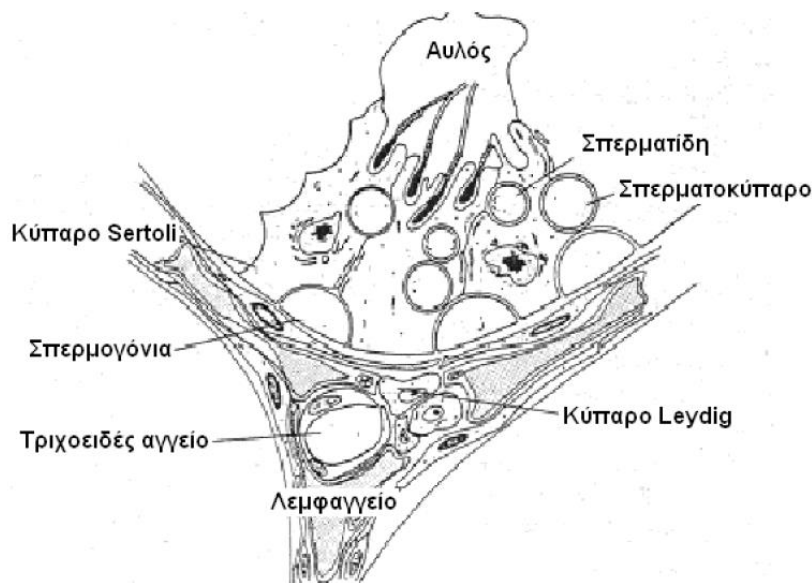
---

<sup>19</sup> S. Liffner, (2021), Infertility in Men in Relation to Their Birth Characteristics, Linköping University Medical Dissertation No. 1793.

<sup>20</sup> N. Κλήμης, (2012), Γονιμότητα, κατακτήστε τη με φυσικούς & άλλους τρόπους, Εκδόσεις Ψυχαλος, Αθήνα.

<sup>21</sup> E.S. Sabanegh, (2011), Male Infertility: Problems and Solutions (Current Clinical Urology), Humana.

καθοριστικές παραμέτρους οι οποίες επιφέρουν σημαντικές επιρροές και επιδράσεις στην ποιότητα των σπερματοζωαρίων.<sup>22</sup>



Εικόνα 1.2 : Σχηματική παράσταση σπερματογένεσης<sup>23</sup>

Μετά τη λήψη του ιστορικού υφίσταται η φυσική εξέταση και στη συνέχεια υφίσταται το σπερμοδιάγραμμα, βάσει με καθορισμένες προϋποθέσεις του ΠΟΥ. Με κυριότερο στόχο την αρχική εκτίμηση του σπέρματος χρειάζονται δυο σπερμοδιαγράμματα σε χρονική περίοδο που κυμαίνεται από 1 μέχρι και 3 εβδομάδες. Στην περίπτωση στην οποία τα αποτελέσματα των εν λόγω εξετάσεων διαφοροποιούνται σε μεγάλο βαθμό, είναι σημαντικό να υλοποιηθεί ένας επιπλέον έλεγχος.<sup>24</sup>

---

<sup>22</sup> N.E. Skakkebaek, E. Rajpert-De Meyts, G.M. Buck Louis, et al., (2016), Male Reproductive Disorders and Fertility Trends: Influences of Environment and Genetic Susceptibility, *Physiol Rev*, 96(2), pp. 55-97

<sup>23</sup> Ε. Ευγενή, (2010), Η λειτουργία του ανδρικού σπέρματος, Εκδόσεις Βήτα, Αθήνα.

<sup>24</sup> P. Wardle, (2008), Μάθετε για την υπογονιμότητα, Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα.

Πίνακας 1.1 : Κατώτερες τιμές αναφοράς για τα κυριότερα γνωρίσματα του σπέρματος<sup>25</sup>

Παράμετρος	Κατώτερες τιμές αναφοράς (διακύμανση)
Όγκος σπέρματος (mL)	1.5 (1.4-1.7)
Ολικός αριθμός σπερματοζωαρίων ( $10^6$ /εκαπερμάτιση)	39 (33-46)
Συγκέντρωση σπερματοζωαρίων ( $10^6$ /mL)	15 (12-16)
Συνολική κινητικότητα (προοδευτική και μη-προοδευτική, %)	40 (38-42)
Προοδευτική κινητικότητα (%)	32 (31-34)
Ζωτικότητα (ζωντανά σπερματοζωάρια, %)	58 (55-63)
Μορφολογία σπερματοζωαρίων (φυσιολογικές μορφές, %)	4 (3.0-4.0)
<b>Άλλες κατ' ομοφωνία κατώτερες τιμές</b>	
pH	> 7.2
Υπεροξειδάση-θετικά λευκοκύτταρα ( $10^6$ /mL)	< 1.0
<b>Προαιρετικές εξετάσεις</b>	
Δοκιμασία MAR (κινητά σπερματοζωάρια με δεσμευμένα σωματίδια, %)	< 50
Immuno bead test (κινητά σπερματοζωάρια με δεσμευμένα σφαιρίδια, %)	< 50
Ψευδάργυρος σπέρματος ( $\mu$ mol/εκαπερμάτιση)	$\geq$ 24
Φρουκτόζη σπέρματος ( $\mu$ mol/εκαπερμάτιση)	$\geq$ 13
Ουδέτερη γλυκοσιδάση σπέρματος (mU/εκαπερμάτιση)	$\leq$ 20

MAR= μικτή αντίδραση ανοσοσφαιρίνης

Επίσης, είναι χρήσιμο να σημειωθεί πως το συγκεκριμένο πρόβλημα υγείας στους άντρες τις περισσότερες φορές παρουσιάζεται με διαταραχές στο σύνολο, στην κινητικότητα καθώς επίσης και στην μορφολογία των σπερματοζωαρίων. Ελέγχοντας όλους τους παράγοντες του σπέρματος από την περίοδο του '80 έως και τη σύγχρονη εποχή είναι δυνατόν να γίνει κατανοητό πως υφίσταται ολοένα και πιο μεγάλη ελάττωση των κανονικών ορίων των παραγόντων αυτών.<sup>26</sup>

<sup>25</sup> Α. Ζαχαριου, (2016), Κατευθυντήριες οδηγίες της EAU για την ανδρική υπογονιμότητα, Ελληνική Ουρολογική Εταιρεία, Αθήνα.

<sup>26</sup> Ν. Κλήμης, (2012), Γονιμότητα, κατακτήστε τη με φυσικούς & άλλους τρόπους, Εκδόσεις Ψυχαλος, Αθήνα.

Τέλος, θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι βασικότεροι παράμετροι οι οποίοι επιφέρουν καθοριστικές επιρροές και επιδράσεις στην υπογονιμότητα είναι η διάρκεια του, εάν αφορά πρωτοπαθή είτε δευτεροπαθή υπογονιμότητα, το αποτέλεσμα του σπερμοδιαγράμματος καθώς επίσης και το επίπεδο γονιμότητας της γυναίκας. Στην περίπτωση στην οποία η υπογονιμότητα κρατάει περισσότερο από 4 χρόνια τότε η πιθανότητα σύλληψης δεν ξεπερνά το 1,5% σε μηνιαία βάση.<sup>27</sup>

## 1.4 Επιδημιολογία

Η ανδρική υπογονιμότητα έχει τεκμηριωθεί λιγότερο στις αναπτυσσόμενες χώρες. Το βάρος της υπογονιμότητας είναι γενικά χειρότερο στον αναπτυσσόμενο κόσμο λόγω των περιορισμένων ιατρικών πόρων και του υψηλού κόστους της θεραπείας, καθώς και λόγω πολιτισμικών φόβων, ταμπού και στίγματος.<sup>28</sup> Σε παγκόσμιο επίπεδο, η υπογονιμότητα επηρεάζει περίπου το 13% έως 15% όλων των ζευγαριών, ενώ ένα στα πέντε ζευγάρια δεν μπορεί να επιτύχει εγκυμοσύνη τον πρώτο χρόνο.

Περίπου το 50% των νεαρών, υγιών ζευγαριών στις ΗΠΑ που δεν μπόρεσαν να αποκτήσουν παιδί κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους της σεξουαλικής επαφής χωρίς προστασία, θα συλλάβουν επιτυχώς τους επόμενους δώδεκα μήνες, ακόμη και χωρίς ειδική θεραπεία. Με το πρώτο παιδί, ένα στα έξι ζευγάρια αντιμετωπίζει κάποια προβλήματα γονιμότητας και με ένα επόμενο παιδί, ένα στα έξι εξακολουθεί να έχει προβλήματα. Στο 20% έως 30% των περιπτώσεων υπογονιμότητας, οι άνδρες μπορεί

---

<sup>27</sup> N.E. Skakkebaek, E. Rajpert-De Meyts, G.M. Buck Louis, et al., (2016), Male Reproductive Disorders and Fertility Trends: Influences of Environment and Genetic Susceptibility, *Physiol Rev*, 96(2), pp. 55-97

<sup>28</sup> C.L.R. Baratt, L. Bjorndahl, C.J. De Jonge, D.J. Lamb, F.O. Martini, et al., (2017), The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance—challenges and future research opportunities, *Hum Reprod Update*, 23(6), pp. 660–680.

να είναι αποκλειστικά υπεύθυνοι με συνολική συμβολή στην υπογονιμότητα σε ζευγάρια περίπου 50%.<sup>29</sup>

Τα επιδημιολογικά δεδομένα για την υπογονιμότητα και τις ηλικιακές ομάδες που πλήττονται από αυτό, έχουν δείξει πως δέχεται καθοριστικές επιρροές και επιδράσεις σχεδόν το 10% των ανθρώπων σε παραγωγική ηλικιακή ομάδα όπως επίσης και σχεδόν το 15% των ζευγαριών που προσπαθούν να αποκτήσουν παιδί. Ταυτόχρονα, το 40% των περιστατικών έχουν άμεση σχέση με τον ενεργό ρόλο του άντρα ενώ το ίδιο ποσοστό περιστατικών αφορά τον ενεργό ρόλο των γυναικών και το υπόλοιπο ποσοστό αφορά την υπογονιμότητα και των δυο.<sup>30</sup>

Όσον αφορά την ανδρική υπογονιμότητα, ο ακριβής επιπολασμός εξακολουθεί να είναι αμφίβολος. Επιπλέον, η πληρωμή για τη θεραπεία ανδρικής υπογονιμότητας είναι συνήθως ιδιωτική και ως εκ τούτου δεν αντικατοπτρίζεται στα στατιστικά στοιχεία ιατρικής ασφάλισης. Επιπλέον, η ανδρική υπογονιμότητα αντιμετωπίζεται συχνά σε περιβάλλοντα εξωτερικών ασθενών και τέτοια δεδομένα δεν προστίθενται συνήθως σε μεγάλες κλινικές βάσεις δεδομένων.<sup>31</sup>

Έρευνες πριν μερικά χρόνια εκτίμησαν ότι η συνολική καθαρά ανδρική υπογονιμότητα μπορεί να κυμαίνεται μεταξύ 2,5% και 12%. Στη Βόρεια Αμερική, το εκτιμώμενο ποσοστό ανδρικής υπογονιμότητας κυμαίνεται μεταξύ 4,5% - 6%, ενώ είναι 9% στην Αυστραλία και θα μπορούσε να φτάσει το 8% έως 12% στην Ανατολική Ευρώπη. Μια άλλη μελέτη υπολόγισε την αιτία της υπογονιμότητας που οφείλεται αποκλειστικά σε ανδρικό παράγοντα σε 25,6%. Μια παρόμοια μελέτη διαπίστωσε ότι

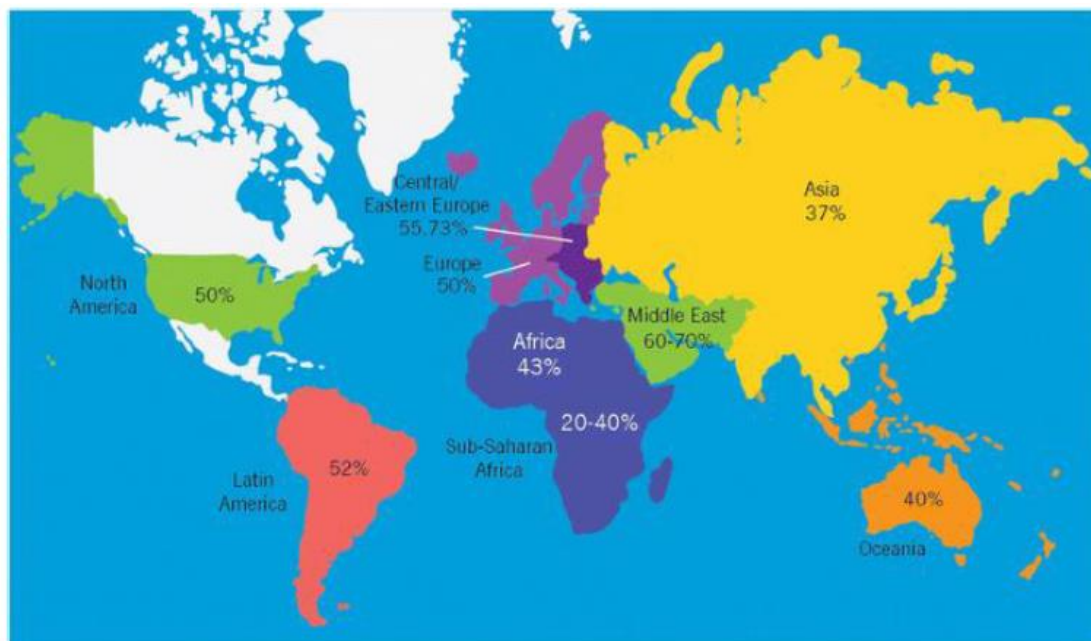
---

<sup>29</sup> A.F. Harlow, A. Zheng, J. Nordbeck, E.E. Hatch, S. Ransbotham, L.A. Wise, (2020), A qualitative study of factors influencing male participation in fertility research, Harlow et al. *Reprod Health*, 17(3), pp. 1-14.

<sup>30</sup> P.N. Schlegel, M. Sigman, B. Collura, C.J. De Jonge, et al., (2020), Diagnosis and Treatment of Infertility in Men: AUA/ ASRM Guideline, American Urological Association and American Society for Reproductive Medicine.

<sup>31</sup> M. Bisconti, J.F. Simon, S. Grassi, B. Leroy, B. Martinet, V. Arcolia, V. Isachenko, E. Hennerbert, (2021), Influence of Risk Factors for Male Infertility on Sperm Protein Composition, *Int. J. Mol. Sci.*, 22(2), pp. 1-27.

μεταξύ του γαλλικού πληθυσμού, ο επιπολασμός του 20% του συνόλου της υπογονιμότητας οφειλόταν αποκλειστικά σε έναν ανδρικό παράγοντα.<sup>32</sup>



Εικόνα 1.3 : Ανδρική συμμετοχή στην υπογονιμότητα<sup>33</sup>

Ομοίως, σε μια άλλη έρευνα, που έλαβε χώρα στη Δυτική Σιβηρία, χρησιμοποιήθηκε ένα ερωτηματολόγιο του ΠΟΥ και έδειξε πως υφίσταται ανδρική υπογονιμότητα στο 6,4%, ενώ στη Νιγηρία, μελέτες βρήκαν επιπολασμό ανδρικής υπογονιμότητας 42,4%. Για τους περισσότερους πρακτικούς σκοπούς, αρκετοί ερευνητές υποθέτουν ότι περίπου το ένα έκτο όλων των ζευγαριών παγκοσμίως έχουν

---

<sup>32</sup> B. Rizk, A. Agarwal, E.S. Sabanegh, (2019), Male Infertility in Reproductive Medicine: Diagnosis and Management, CRC Press.

<sup>33</sup> C.E. Kennedy, (2011), Negative biomarkers of sperm quality and male fertility, Thesis, University of Missouri-Columbia.

πρόβλημα υπογονιμότητας, ότι ο ανδρικός παράγοντας είναι σημαντικός στο μισό περίπου και είναι η μόνη αιτία σε περίπου 20% έως 30%.<sup>34</sup>

Μεγαλύτερη ανησυχία προκαλεί η ευρέως αναφερόμενη γενική τάση, τις τελευταίες δεκαετίες, για μείωση του αριθμού των σπερματοζωαρίων παγκοσμίως. Ο μέσος αριθμός σπερματοζωαρίων το 1940 ήταν 113 εκατομμύρια/mL, αλλά μειώθηκε στα 66 εκατομμύρια/mL τη δεκαετία του 1990. Αν και τα ακριβή αίτια δεν είναι γνωστά, οι παράγοντες που συμβάλλουν θεωρείται ότι είναι η αυξανόμενη μακροχρόνια έκθεση σε περιβαλλοντικές τοξίνες καθώς και η βελτιωμένη παγκόσμια ιατρική περίθαλψη, η οποία παραδόξως επιτρέπει σε περισσότερους άνδρες να συμμετέχουν σε αναπαραγωγικές δραστηριότητες.<sup>35</sup>

Υπάρχει επίσης η πιθανότητα η αναφερόμενη μείωση του αριθμού των σπερματοζωαρίων να αντικατοπτρίζει απλώς διαφορές στις εργαστηριακές τεχνικές, και διαφορετικές μεθόδους μέτρησης. Εξίσου σημαντικό είναι να επισημανθεί πως οι υπογόνιμοι άνδρες φαίνεται να έχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Αυτός ο κίνδυνος είναι υψηλότερος στους αζωοσπερμικούς άνδρες. Για παράδειγμα, έχει αναφερθεί ότι το 5% έως 8% των ασθενών με αζωοσπερμία έχουν σαν βασικότερη αιτία τον καρκίνο των όρχεων.<sup>36</sup>

Παράλληλα, ο COVID-19 φαίνεται να προκαλεί κάπως μειωμένη γονιμότητα σε ορισμένους άνδρες που έχουν αναρρώσει, ειδικά εάν η μόλυνση ήταν σοβαρή. Ο ιός φαίνεται να επηρεάζει τον όρχι με άμεση κυτταρική μόλυνση, μέσω καταιγίδας κυτοκινών και μέσω των παρενεργειών των διαφόρων αντικών και ανοσολογικών θεραπειών που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του. Παρόλα αυτά, απαιτούνται περαιτέρω έρευνες για την καλύτερη αποσαφήνιση τόσο των μηχανισμών βλάβης όσο

---

<sup>34</sup> J. Mehta, B. Woodward, (2013), Male Infertility: Sperm Diagnosis, Management and Delivery, Jp Medical Pub.

<sup>35</sup> P. Wardle, (2008), Μάθετε για την υπογονιμότητα, Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα.

<sup>36</sup> E.S. Sabanegh, (2011), Male Infertility: Problems and Solutions (Current Clinical Urology), Humana.



και των πιθανών θεραπειών ειδικά για τη στειρότητα που σχετίζεται με τη μόλυνση από τον COVID-19.<sup>37</sup>

## 1.5 Αίτια

Βάσει μελετών τα κυριότερα αίτια της υπογονιμότητας αφορούν διάφορες διαταραχές εκσπερμάτωσης καθώς επίσης και την εναπόθεση του σπέρματος, τη μη ομαλή λειτουργία των όρχεων, την παθολογική δράση των παραγεννητικών αδένων είτε ακόμα και το γεγονός πως υφίστανται αντισώματα στο πλάσμα των αντρών εναντίον των αντιγόνων των σπερματοζωαρίων.<sup>38</sup>

Επίσης, είναι σημαντικό να τονιστεί πως η αζωοσπερμία, δηλαδή η ολική έλλειψη σπερματοζωαρίων αποτελεί μια ακραία περίπτωση της υπογονιμότητας. Επί της ουσίας υφίσταται εξαιτίας συγγενούς βλάβης ή εξαιτίας απόφραξης μικρότερων σωλήνων (σπερματικοί πόροι) όπου καταλήγει εν τέλει το σπέρμα μετά τους όρχεις των αντρών.<sup>39</sup>

Στη σημερινή εποχή, οι πιο πολλές μελέτες κατηγοριοποιούν αυτό το ζήτημα υγείας σε 4 καθοριστικές κατηγορίες. Οι συγκεκριμένες κατηγορίες είναι οι προ-ορχικές δυσλειτουργίες του άξονα υποθαλάμου-υποφύσεως, οι δυσλειτουργίες των όρχεων, οι μετά-ορχικές δυσλειτουργίες καθώς επίσης και η ιδιοπαθής ανδρική υπογονιμότητα.

Η πρώτη κατηγορία εξ αυτών αφορά ένα σύνολο διαφορετικών διαταραχών του συστήματος υποθαλάμου-υποφύσεως-γονάδες είτε της λειτουργίας των ανδρογόνων που οδηγούν σε μη ομαλή ρύθμιση της εύρυθμης δράσης του γεννητικού συστήματος των αντρών. Τέτοιας μορφής είναι το σύνδρομο Kallman, το σύνδρομο

---

<sup>37</sup> S. Liffner, (2021), Infertility in Men in Relation to Their Birth Characteristics, Linköping University Medical Dissertation No. 1793.

<sup>38</sup> T.D. Glovee, C.L.R. Barratt, (2009), Male Fertility and Infertility, Cambridge University Press.

<sup>39</sup> C.L.R. Baratt, L. Bjorndahl, C.J. De Jonge, D.J. Lamb, F.O. Martini, et al., (2017), The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance—challenges and future research opportunities, Hum Reprod Update, 23(6), pp. 660–680.

του γόνιμου ευνούχου κλπ που έχουν άρρηκτη σχέση με διαταραχές σε επίπεδο υποθαλάμου όπως επίσης και τα σύνδρομο Prader Willi και Bardet-Biedl που αποτελούν βασικό γνώρισμα του δευτεροπαθή υπογοναδοτρόφου υπογοναδισμού για διαταραχές σε επίπεδο υπόφυσης.<sup>40</sup>

Από την άλλη μεριά, σε ό,τι έχει να κάνει με την δεύτερη κατηγορία, θα πρέπει να σημειωθεί πως στη συγκεκριμένη κατηγορία περιέχονται οι γενετικές όπως επίσης και οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες, όπως είναι για παράδειγμα διάφορες περιβαλλοντικές παράμετροι οι οποίες επιφέρουν καθοριστικές επιρροές και επιδράσεις στην αντρική υπογονιμότητα.<sup>41</sup>

Για τις ανωμαλίες που αναφέρθηκαν παραπάνω, θα πρέπει να επισημανθεί πως σχετίζονται σχεδόν με το 15% των υπογόνιμων αντρών που ανιχνεύονται με παρόμοιες ανωμαλίες. Η ύπαρξη των συγκεκριμένων ανωμαλιών είναι πιο συχνή στους άντρες λόγω της ανάπτυξης τεράστιου συνόλου σπερματοζωαρίων. Παρόμοια περιστατικά είναι το σύνδρομο Klinefelter το οποίο αφορά μια ανωμαλία των φυλετικών χρωμοσωμάτων, όπου σχεδόν το 5% των ανθρώπων εμφανίζει σημαντική ολιγοσπερμία και ένα ποσοστό που ξεπερνά το 10% εμφανίζει αζωοσπερμία.<sup>42</sup>

Σε αυτήν την κατηγορία, όμως, ανήκει και η περίπτωση της κίρσοκήλης. Επί της ουσίας αναπτύσσεται από διογκωμένες φλέβες που υφίστανται πάνω από τους όρχεις και μπορεί να γίνει αντιληπτή ακόμα και με το μάτι είτε με την ψηλάφηση. Η χρήση του έγχρωμου υπερηχογραφήματος του οσχέου παίζει καθοριστικό ρόλο στην άμεση διάγνωση, μιας και θα γίνεται καταμέτρηση του εύρους των φλεβών και θα εντοπιστεί η παλινδρόμηση φλεβικού αίματος.

---

<sup>40</sup> S. Liffner, (2021), Infertility in Men in Relation to Their Birth Characteristics, Linköping University Medical Dissertation No. 1793.

<sup>41</sup> A.F. Harlow, A. Zheng, J. Nordbeck, E.E. Hatch, S. Ransbotham, L.A. Wise, (2020), A qualitative study of factors influencing male participation in fertility research, Harlow et al. *Reprod Health*, 17(3), pp. 1-14.

<sup>42</sup> M. Bisconti, J.F. Simon, S. Grassi, B. Leroy, B. Martinet, V. Arcolia, V. Isachenko, E. Hennerbert, (2021), Influence of Risk Factors for Male Infertility on Sperm Protein Composition, *Int. J. Mol. Sci.*, 22(2), pp. 1-27.

Η βασική ανίχνευσή της είναι στον αριστερό όρχι, αλλά είναι εφικτό να είναι και στις δυο πλευρές. Ένα ποσοστό της τάξης του 20% των αντρών παρουσιάζουν κισσοκήλη, ενώ ένα ποσοστό που αγγίζει το 40% των αντρών αποτελεί την βασικότερη αιτία της αντρικής υπογονιμότητας. Η αισθητή ελάττωση του συνόλου των σπερματοζωαρίων, η ελάττωση της κινητικότητας, οι μη θετικές μεταβολές στη μορφή τους όπως επίσης και τα προβλήματα στο γενετικό υλικό τους αποτελούν μερικές από τις πιο καθοριστικές συνέπειές της.<sup>43</sup>

Στην ίδια κατηγορία, όμως, υφίστανται και οι περιβαλλοντικές παράμετροι. Κάποιοι παράμετροι αυτής της μορφής είναι εφικτό να επιφέρουν καθοριστικές επιρροές και επιδράσεις στην γονιμότητα των αντρών και ως επί το πλείστον στη δράση της σπερματογένεσης σε ανθρώπους με γενετική προδιάθεση, αλλά και σε φυσιολογικούς ανθρώπους.

Τις περισσότερες φορές παρουσιάζονται υπό τη μορφή πρωτοπαθούς βλάβης ή υπό τη μορφή της επιδείνωσης μιας παλαιότερης δυσλειτουργίας. Οι συγκεκριμένοι παράγοντες διερευνώνται διεξοδικά τα τελευταία έτη, λόγω της άμεση σχέσης και της ενοχοποίησής τους με καθορισμένα επαγγέλματα, όπου βρίσκονται υψηλότερα ποσοστά επιπολασμού υπογόνιμων αντρών, αλλά και με τον καθοριστικό ρόλο διαφορετικών φαρμάκων που έχουν την ευθύνη για την ύπαρξη της αντρικής υπογονιμότητας.<sup>44</sup>

Οι συγκεκριμένοι παράγοντες περιέχουν την ακτινοβολία, την υψηλότερη θερμότητα η οποία πολλές φορές οδηγεί σε απόπτωση των γεννητικών κυττάρων καθώς επίσης και των κυττάρων Sertoli, την κατανάλωση καπνού είτε αλκοόλ, την παχυσαρκία, τον διαβήτη, τον καρκίνο των όρχεων, τα αφροδίσια νοσήματα, τα

---

<sup>43</sup> O. Okutman, (2015), Genetics of male infertility - Genes implicated in non-obstructive azoospermia and severe oligozoospermia, Thesis, Universite De Strasbourg, France.

<sup>44</sup> D.G. Lo Giacco, (2013), Genetics of male infertility: Molecular study of non-syndromic cryptorchidism and spermatogenic impairment, Doctoral Thesis, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

ναρκωτικά, διάφορες φαρμακευτικές αγωγές (όπως είναι για παράδειγμα β-αναστολείς κ.α.) όπως επίσης και την ψυχολογική είτε τη συναισθηματική καταπόνηση.<sup>45</sup>

Η επόμενη κατηγορία που αφορά τα μετά-ορχικά αίτια, έχει να κάνει με διάφορες δυσλειτουργίες στη διαδικασία μεταφοράς σπέρματος καθώς επίσης και με διάφορες ανοσολογικές διαταραχές του ανθρώπινου οργανισμού. Σε αυτήν την κατηγορία περιέχεται η αποφρακτική υπογονιμότητα. Επί της ουσίας αφορά ένα σύνολο διαφορετικών διαταραχών που δεν επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό την ανάπτυξη σπερματοζωαρίων στους όρχεις αλλά επιφέρουν καθοριστικές επιρροές και επιδράσεις στον σχηματισμό του σπερματικού υγρού αλλά και στην προώθησή του κατά μήκος της γεννητικής οδού.<sup>46</sup>

Έρευνες όλα αυτά τα χρόνια έχουν δείξει πως ένα ποσοστό της τάξης του 7% των υπογόνιμων αντρών εμφανίζουν απόφραξη. Έρευνες κάνουν λόγο πως η απόφραξη είναι δυνατόν να είναι συγγενής είτε ακόμα και επίκτητη. Η πρώτη εξ αυτών έχει να κάνει με την έλλειψη επικοινωνίας των όρχεων με την επιδιδυμίδα, σε πλήρη ατρησία του επιδιδυμικού πόρου καθώς επίσης και με έλλειψη του ενός είτε και των δυο σπερματικών πόρων.<sup>47</sup>

Από την άλλη μεριά η δεύτερη εξ αυτών τις περισσότερες φορές προέρχεται από διάφορες φλεγμονές, όπως είναι για παράδειγμα η φυματίωση, η φλεγμονή της επιδιδυμίδας, η γονόρροια κλπ. Έρευνες κάνουν λόγο πως οι πιο πολλοί άντρες με απόφραξη εμφανίζουν αζωοσπερμία, κανονικό μέγεθος όρχεων, κανονική αρρενοποίηση καθώς επίσης και κανονικά επίπεδα FSH.

Σε αυτήν την κατηγορία αιτιών, όμως, περιέχονται και τα νοσήματα αποφρακτικού χαρακτήρα. Η ινοκυστική νόσος είτε κυστική ινώδης νόσος ευθύνεται

---

<sup>45</sup> C.E. Kennedy, (2011), Negative biomarkers of sperm quality and male fertility, Thesis, University of Missouri-Columbia.

<sup>46</sup> J. Jarow, M. Sigman, (2010), The Optimal Evaluation of the Infertile Male: AUA Best Practice Statement, American Urological Association.

<sup>47</sup> J.L. Glaser, (2015), Examining Male Infertility; The Association Between Age, Environment, and Reproductive Success in Male Patients that have Participated in Assisted Reproductive Technology, Thesis, Louisiana State University.

για το 1/2 των αζωοσπερμικών με ελαττωμένο όγκο σπέρματος. Μελέτες επισημαίνουν πως οι άντρες οι οποίοι παρουσιάζουν μετάλλαξη του γονιδίου CFTR είναι υπογονίμοι σε ποσοστό 97% με αζωοσπερμία εκκριτικού τύπου καθώς επίσης και έλλειψη των σπερματικών πόρων σε όλες τις πλευρές. Γενικότερα, θα πρέπει να τονιστεί πως η ανάπτυξη των σπερματοζωαρίων υλοποιείται κανονικά αλλά υφίστανται σημαντικά εμπόδια σε ό,τι έχει να κάνει με την διαδικασία μεταφοράς τους.<sup>48</sup>

Στην ίδια κατηγορία, όμως, περιέχονται και τα αντί-σπερματικά αντισώματα. Τα συγκεκριμένα αντισώματα στους άντρες ανιχνεύονται σε ποσοστό 8 έως και 17%. Τα εν λόγω αντισώματα προσκολλώνται στην κυτταρική μεμβράνη των σπερματοζωαρίων δημιουργώντας προβλήματα σε ό,τι έχει να κάνει με την διέλευσή τους κατά μήκος της εσωτερικής γεννητικής οδού, ενώ δυσκολεύουν ακόμα και την συνένωσή τους με το ωκύτταρο.<sup>49</sup>

Σε ό,τι έχει να κάνει με την τελευταία κατηγορία, θα πρέπει να σημειωθεί πως το πιο διαδεδομένο είδος της αντρικής υπογονιμότητας, είναι η ιδιοπαθής υπογονιμότητα, η οποία έχει άμεση σχέση με την διαταραχή ενός είτε πιο πολλών παραγόντων του σπέρματος, δίχως να εντοπίζεται πάντοτε το ακριβές αίτιο το οποίο την προκαλεί. Οι πιο διαδεδομένες διαταραχές αυτής της μορφής παρουσιάζονται παρακάτω και είναι οι εξής :

- Ολιγοζωοσπερμία : Οριοθετείται σαν την αισθητή μείωση της συγκέντρωσης των σπερματοζωαρίων κάτω από τα όρια αναφοράς
- Ασθενοζωοσπερμία : Οριοθετείται σαν την αισθητή μείωση του ποσοστού των σπερματοζωαρίων με κανονική προωθητική κινητικότητα την πρώτη ώρα μετά την εκσπερμάτιση

---

<sup>48</sup> S. Liffner, (2021), Infertility in Men in Relation to Their Birth Characteristics, Linköping University Medical Dissertation No. 1793.

<sup>49</sup> N.E. Skakkebaek, E. Rajpert-De Meyts, G.M. Buck Louis, et al., (2016), Male Reproductive Disorders and Fertility Trends: Influences of Environment and Genetic Susceptibility, *Physiol Rev*, 96(2), pp. 55-97

- Τερατοζωοσπερμία : Αφορά την αισθητή μείωση του ποσοστού των σπερματοζωαρίων που έχουν κανονική μορφή
- Ολιγο-τερατο-ασθενοζωοσπερμία : Η σημερινή ελάττωση της συγκέντρωσης της προωθητικής κινητικότητας όπως επίσης και της κανονικής μορφολογίας των σπερματοζωαρίων κάτω από τα όρια που υφίστανται
- Αζωοσπερμία : Αφορά την πλήρη έλλειψη σπερματοζωαρίων στο δείγμα σπέρματος
- Ασπερμία : Αφορά την πλήρη έλλειψη σπέρματος κατά την διαδικασία εκσπερμάτισης παρά την κανονική στύση και τον κανονικό οργασμό του άντρα<sup>50</sup>

Πίνακας 1.2 : Κυριότερα αίτια αντρικής υπογονιμότητας<sup>51</sup>

<b>Αίτιο</b>	<b>Ποσοστό (%)</b>
Ιδιοπαθής	31.7
Κιρσοκήλη	16.6
Λοιμώξεις των επικουρικών γεννητικών αδένων	9.0
Υπογοναδισμός	8.9
Κρουροσχία	8.5
Διαταραχές εναπόθεσης σπέρματος (υποσπαδίας, διαταραχές στύσης)	5.8
Συστηματικές νόσοι	5.0
Ανοσολογικός παράγοντας	4.2
Απόφραξη των εκφορητικών οδών του σπέρματος	1.5
Λοιπά αίτια	8.8
<b>Σύνολο</b>	<b>100.0</b>

<sup>50</sup> P.N. Schlegel, M. Sigman, B. Collura, C.J. De Jonge, et al., (2020), Diagnosis and Treatment of Infertility in Men: AUA/ ASRM Guideline, American Urological Association and American Society for Reproductive Medicine.

<sup>51</sup> Π.Δ. Κανταρτζή, Δ.Γ. Γούλης, Ι. Παπαδήμας, (2008), Σύγχρονη αντίληψη για το ρόλο της κιρσοκήλης στην ανδρική υπογονιμότητα, Ελληνικό Περιοδικό Γυναικολογίας & Μαιευτικής, 6(4), σελ. 327-338.

### 1.5.1 Παχυσαρκία, ΔΜΣ και ανδρική υπογονιμότητα

Βάσει μελετών παχυσαρκία καλούμε την ιατρική κατάσταση η οποία έχει σαν βασικό της γνώρισμα τη συσσώρευση μεγάλου σωματικού λίπους είτε λευκού λιπώδους ιστού, με άσχημες συνέπειες στην ανθρώπινη υγεία όπως επίσης και στο προσδόκιμο ζωής. Αυτό το πρόβλημα υγείας έχει άμεση σχέση με αρκετές παθήσεις είτε παθολογικές καταστάσεις μεταξύ των οποίων και το πρόβλημα υγείας που διερευνάται σε αυτήν την εργασία.<sup>52</sup>

Έρευνες αναφέρουν πως η παχυσαρκία επιφέρει καθοριστικές επιρροές και επιδράσεις στην αρσενική γονιμότητα διαμέσου της υποβάθμισης της ποιότητας του σπέρματος καθώς επίσης και της αισθητής ελάττωσης των επιπέδων της τεστοστερόνης. Εμπειρικά δεδομένα από αρκετές έρευνες έχουν αποδείξει πως η απώλεια βάρους, σαν ένα τμήμα μιας πιο υγιεινής καθημερινότητας, είναι εφικτό να παίζει καθοριστικό ρόλο στην αισθητή βελτίωση της στυτικής δυσλειτουργίας.<sup>53</sup>

Παρά το γεγονός αυτό δεδομένα τα οποία έχουν δείξει πως υφίσταται αισθητή βελτίωση της ανδρικής υπογονιμότητας ύστερα από προγράμματα μείωσης βάρους δεν είναι επαρκή. Είναι, επομένως, βιολογικά πιθανό να θεωρηθεί πως ενώ δεν υφίστανται δεδομένα τα οποία να δείχνουν πως η μείωση του βάρους αντιστρέφει αυτό το πρόβλημα υγείας, η βελτιστοποίηση του Δείκτη Μάζας Σώματος (είτε όπως καλείται εν συντομία ΔΜΣ) στους παχύσαρκους ασθενείς είναι δυνατόν να ομαλοποιήσει σε μεγάλο βαθμό τα επίπεδα των ορμονών του φύλου, να συμβάλει στην αισθητή βελτίωση της στυτικής λειτουργίας και πιθανόν να βελτιώσει σημαντικά και τους παράγοντες του σπέρματος.<sup>54</sup>

Γενικότερα, είναι χρήσιμο να σημειωθεί πως το φαινόμενο της παχυσαρκίας φαίνεται πως επιφέρει καθοριστικές επιρροές και επιδράσεις στον άξονα λειτουργίας

---

<sup>52</sup> B. Rizk, A. Agarwal, E.S. Sabanegh, (2019), Male Infertility in Reproductive Medicine: Diagnosis and Management, CRC Press.

<sup>53</sup> E.S. Sabanegh, (2011), Male Infertility: Problems and Solutions (Current Clinical Urology), Humana.

<sup>54</sup> J. Mehta, B. Woodward, (2013), Male Infertility: Sperm Diagnosis, Management and Delivery, Jp Medical Pub.

του υποθαλάμου-υπόφυσης-γονάδες αλλάζοντας την αντιστοιχία τεστοστερόνης και οιστρογόνων. Αυτό έχει σαν σημαντικότερη συνέπεια την κακή λειτουργία της σπερματογένεσης. Ακόμα, επιφέρει καθοριστικές επιρροές και επιδράσεις και στην ομοιόσταση της ινσουλίνης, της SHBG, της λεπτίνης κλπ με βασικότερη συνέπεια την αισθητή ελάττωση των επιπέδων της τεστοστερόνης και συνεπώς την αισθητή ελάττωση της σπερματογένεσης.<sup>55</sup>

Σε μια έρευνα η οποία έλαβε χώρα κατά την περίοδο του 2013 έως και το 2018 στην Κίνα δεν εντοπίστηκαν στατιστικά καθοριστικές αλλαγές στους δείκτες ποιότητας του σπέρματος μεταξύ ανθρώπων που ήταν παχύσαρκοι, που ήταν υπέρβαροι είτε είχαν χαμηλότερο ΔΜΣ. Έρευνες, επίσης, αναφέρουν πως η παθοφυσιολογία πίσω από τη σχέση ανάμεσα σε μη κανονικό δείκτη αυτής της μορφής και ποιότητας σπέρματος δεν είναι σαφής ενώ είναι και εξαιρετικά σύνθετη.<sup>56</sup>

Το υπερβολικό βάρος και η παχυσαρκία έχει αποδειχτεί πως επιφέρουν σημαντικές επιρροές και επιδράσεις στην παλμική έκκριση GnRH, FSH καθώς επίσης και LH, κάτι το οποίο είναι δυνατόν να επιφέρει σημαντικές επιρροές και επιδράσεις στην εύρυθμη δράση των κυττάρων Leydig και Sertoli και συνεπώς να αναπτύξει σοβαρά εμπόδια σε ό,τι έχει να κάνει με την ανάπτυξη ανδρογόνων είτε την ανάπτυξη ώριμων σπερματοζωαρίων.<sup>57</sup>

Από την άλλη μεριά, ο υποσιτισμός είναι εφικτό να επιφέρει υποβαθμισμένη είτε χαμηλότερης ποιότητας σπέρμα καθώς έχει μη θετικές επιρροές στα επίπεδα των αντρικών αναπαραγωγικών ορμονών. Επίσης, ο υποσιτισμός έχει άρρηκτη σχέση με ελαττωμένα επίπεδα τεστοστερόνης, κάτι το οποίο είναι πιθανό να αποτελεί έναν καθοριστικό λόγο για την κακή σπερματογένεση, αφού τα σπερματοζωάρια τα οποία παράγονται δεν λαμβάνουν τα σωστά σήματα τα οποία χρειάζονται με απώτερο σκοπό

---

<sup>55</sup> M. Bisconti, J.F. Simon, S. Grassi, B. Leroy, B. Martinet, V. Arcolia, V. Isachenko, E. Hennerbert, (2021), Influence of Risk Factors for Male Infertility on Sperm Protein Composition, *Int. J. Mol. Sci.*, 22(2), pp. 1-27.

<sup>56</sup> N. Κλήμης, (2012), Γονιμότητα, κατακτήστε τη με φυσικούς & άλλους τρόπους, Εκδόσεις Ψυχαλος, Αθήνα.

<sup>57</sup> O. Okutman, (2015), Genetics of male infertility - Genes implicated in non-obstructive azoospermia and severe oligozoospermia, Thesis, Universite De Strasbourg, France.



την φυσιολογική ωρίμανσή τους. Από όλα όσα προαναφέρθηκαν γίνεται εύκολα αντιληπτό, πως η συντήρηση του κανονικού βάρους σώματος στους άντρες είναι ζωτικής σημασίας ως επί το πλείστον για την ποιότητα του σπέρματός τους.<sup>58</sup>

Πίνακας 1.3 : Κυριότεροι παράγοντες ποιότητας σπέρματος συγκριτικά με τον ΔΜΣ<sup>59</sup>

Characteristic	All subjects	BMI category <sup>a</sup>			
		Underweight (n = 1815)	Normal (n = 22 762)	Overweight (n = 5070)	Obese (n = 302)
Semen volume, ml	3.0 (1.9)	2.6 (1.8)	3.0 (1.9)	2.6 (1.8) <sup>b</sup>	2.6 (2.0)
Sperm concentration, 10 <sup>6</sup> /ml	62.0 (7.0)	60.0 (15.0) <sup>b</sup>	62.0 (7.0)	62.0 (7.0)	63.0 (8.0)
Total sperm number, 10 <sup>6</sup>	168.0 (110.0)	156.0 (95.6) <sup>b</sup>	170.0 (110.0)	163.2 (99.5) <sup>b</sup>	166.5 (112.0)
Total motility, %	66.0 (6.0)	65.0 (7.0)	66.0 (6.0)	66.0 (7.0)	65.0 (6.0)
Progressive motility, %	61.0 (4.0)	60.0 (8.0)	61.0 (4.0)	61.0 (4.0)	61.0 (4.0)
Total motile sperm count, 10 <sup>6</sup>	107.2 (70.6)	101.2 (65.3) <sup>b</sup>	108.0 (72.5)	105.1 (66.4)	109.1 (75.5)

## 1.6 Κλινική εξέταση

Η συγκεκριμένη εξέταση στους άντρες εφαρμόζει τη λήψη του ιστορικού και χρειάζεται τη συγκατάθεσή τους. Υλοποιείται με τον άντρα σε όρθια θέση, σε χώρο που έχει καλό φωτισμό, θερμοκρασία αλλά κατά κύριο λόγο θα πρέπει να γίνεται με διακριτικό τρόπο. Στην περίπτωση στην οποία στην εν λόγω εξέταση υφίστανται πιο πολλοί άνθρωποι, τότε είναι σημαντικό να γίνει χρήση παραβάν, έτσι ώστε να νιώθει ο εξεταζόμενος πιο άνετα.<sup>60</sup>

Η εξέταση αυτής της μορφής αρχίζει με την καταγραφή των ανθρωπομετρικών γνωρισμάτων του άντρα, δηλαδή του ύψους καθώς επίσης και του

<sup>58</sup> J. Mehta, B. Woodward, (2013), Male Infertility: Sperm Diagnosis, Management and Delivery, Jp Medical Pub.

<sup>59</sup> B. Rizk, A. Agarwal, E.S. Sabanegh, (2019), Male Infertility in Reproductive Medicine: Diagnosis and Management, CRC Press.

<sup>60</sup> D.G. Lo Giacco, (2013), Genetics of male infertility: Molecular study of non-syndromic cryptorchidism and spermatogenic impairment, Doctoral Thesis, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

βάρους του, ενώ εξίσου καθοριστική είναι η μέτρηση της αρτηριακής πίεσής του. Στη συνέχεια υφίσταται η επισκόπηση του σώματος, με απώτερο στόχο να παρακολουθηθούν οι δευτερογενείς χαρακτήρες του φύλου, η κατανομή της τρίχωσης και του λίπους, πιθανή ύπαρξη γυναικομαστίας, πιθανή ύπαρξη ευνουχοειδικών αναλογιών καθώς επίσης και πιθανή ύπαρξη ουλών από παλαιότερες επεμβάσεις κλπ.<sup>61</sup>

Ήδη από τη λήψη του ιστορικού έχει παρακολουθηθεί ο τόνος της φωνής και πιθανή ύπαρξη βραχνάδας σε αυτήν. Έλλειψη είτε αισθητή μείωση της τριχοφυΐας του εφηβαίου, του προσώπου είτε της μασχάλης, ελαττωμένη λιπαρότητα της επιδερμίδας και μικρότερες ρυτίδες στο πρόσωπο, ως επί το πλείστον τριγύρω από τα χείλη, δείχνουν μακροχρόνια απουσία ανδρογόνων.<sup>62</sup>

Μετάπειτα, η παραπάνω εξέταση εστιάζει περισσότερο στην περιοχή των γεννητικών οργάνων. Θα πρέπει να ελεγχθεί η εν λόγω περιοχή για πιθανή ύπαρξη ουλών είτε ελκών. Ελέγχεται, επίσης, το πέος του άντρα για πιθανή ύπαρξη υποσπαδίας είτε επισπαδίας, ενώ καταγράφεται πιθανή ύπαρξη μικροφαλίας. Αργότερα, υφίσταται ψηλάφηση των όρχεων ενώ είναι σημαντικό να υπάρξει η απαιτούμενη καταγραφή της σκληρότητας είτε της μαλθακότητας που έχουν όπως επίσης και η πιθανή ευαισθησία στην διαδικασία της ψηλάφησης.<sup>63</sup>

Γενικότερα, είναι χρήσιμο να σημειωθεί πως η σύσταση των όρχεων προσφέρει καθοριστικά δεδομένα, αφού εάν είναι εξαιρετικά μαλακοί τις περισσότερες φορές είναι παθολογικοί ενώ σε περίπτωση ψηλαφώμενης σκληρίας τότε πιθανόν να υφίσταται περίπτωση κακοήθειας. Παράλληλα, θα πρέπει να υπάρξει καταγραφή της ύπαρξης ανασπώμενων όρχεων με εξαιρετικά ευαίσθητο κρεμαστήριο αντανακλαστικό. Από την στιγμή που οι όρχεις είναι ψηλαφητοί, υπολογίζεται το μέγεθος τους, δηλαδή ο όγκος που έχουν σε ml. Ο συγκεκριμένος υπολογισμός

---

<sup>61</sup> E.S. Sabanegh, (2011), Male Infertility: Problems and Solutions (Current Clinical Urology), Humana.

<sup>62</sup> C.E. Kennedy, (2011), Negative biomarkers of sperm quality and male fertility, Thesis, University of Missouri-Columbia.

<sup>63</sup> P.N. Schlegel, M. Sigman, B. Collura, C.J. De Jonge, et al., (2020), Diagnosis and Treatment of Infertility in Men: AUA/ ASRM Guideline, American Urological Association and American Society for Reproductive Medicine.

υλοποιείται με ένα εξειδικευμένο εργαλείο το οποίο καλείται ορχιδόμετρο του Prader (βλέπε εικόνα 1.4 που ακολουθεί).<sup>64</sup>



Εικόνα 1.4 : Ορχιδόμετρο του Prader<sup>65</sup>

Επί της ουσίας αυτό περιέχεται από ένα σύνολο ωοειδών ομοιωμάτων, διαφορετικών μεγεθών. Το μέγεθος του εκάστοτε όρχι μετριέται σε σχέση με το ωοειδές ομοίωμα του παραπάνω εργαλείου, αφού πρώτα νοητά αφαιρεθεί το πάχος των χιτώνων που έχει. Εάν δεν ψηλαφώνται όρχεις στο οσχέο, διερευνάται η εξέλιξη της καθόδου τους και κατά κύριο λόγο το εξωτερικό στόμιο του βουβωνικού πόρου όπως επίσης και ο ίδιος ο βουβωνικός πόρος για πιθανή ύπαρξή τους εκεί.<sup>66</sup>

Μέγεθος όρχεων που ξεπερνά τα 15ml λογίζεται ως κανονικό ενώ το μικρότερο μέγεθος όρχεων πολλές φορές συνηγορεί υπέρ πρωτοπαθούς ορχικής βλάβης από γενετικά είτε ακόμα και επίκτητα αίτια, αφού το πιο μεγάλο τμήμα του μεγέθους τους διαμορφώνεται από το σπερματικό επιθήλιο. Στην περίπτωση στην

---

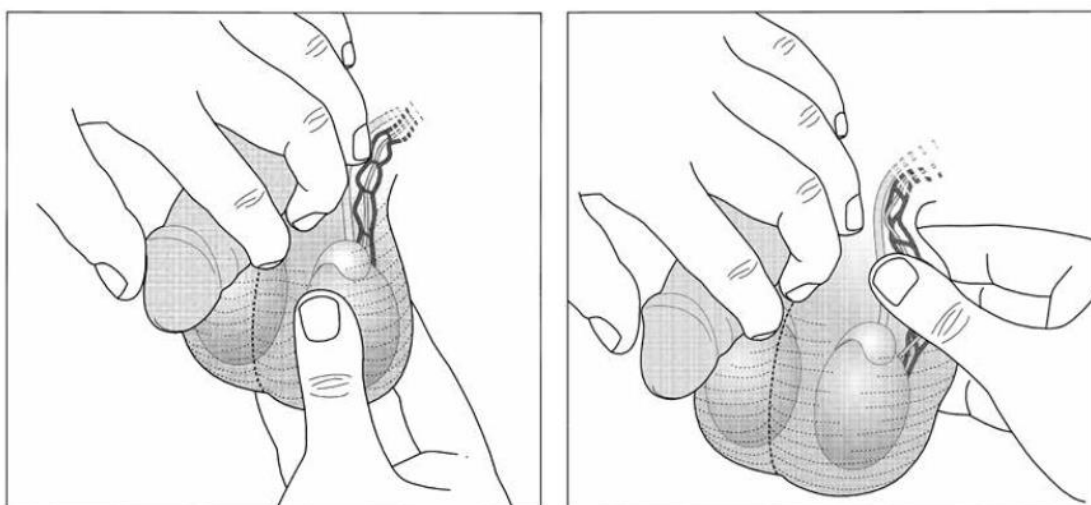
<sup>64</sup> J. Jarow, M. Sigman, (2010), The Optimal Evaluation of the Infertile Male: AUA Best Practice Statement, American Urological Association.

<sup>65</sup> [[http://el.drlahlali.org/articles\\_vazhen-li-razmer-muzhskih-yaichek.html](http://el.drlahlali.org/articles_vazhen-li-razmer-muzhskih-yaichek.html)]

<sup>66</sup> J.L. Glaser, (2015), Examining Male Infertility; The Association Between Age, Environment, and Reproductive Success in Male Patients that have Participated in Assisted Reproductive Technology, Thesis, Louisiana State University.

οποία υφίσταται απόφραξη των εκφορητικών οδών του σπέρματος, το μέγεθος των όρχεων είναι κανονικό.

Ετερόπλευρη διόγκωση είναι δυνατόν να έχει άμεση σχέση με πιθανή φλεγμονή, υδροκήλη είτε ακόμα και κακοήθεια. Ύστερα από την διαδικασία της ψηλάφησης των όρχεων, ψηλαφώνται οι επιδιδυμίδες για πιθανή κομβολογιοειδή παρουσία, η οποία τις περισσότερες φορές φανερώνει παλαιότερη φλεγμονή και πιθανή απόφραξη.<sup>67</sup>



Εικόνα 1.5 : Κλινική εξέταση<sup>68</sup>

Η παρουσία κισσοκήλης παρακολουθείται με την διαδικασία της ψηλάφησης του σπερματικού τόνου καθώς επίσης και την αίσθηση την οποία προσφέρουν οι διατεταμένες εσωτερικές σπερματικές φλέβες που πολλές φορές αναφέρονται σαν σακούλα με σκουλήκια. Ο έλεγχος αυτής της μορφής υλοποιείται με τον άντρα να είναι

---

<sup>67</sup> P.N. Schlegel, M. Sigman, B. Collura, C.J. De Jonge, et al., (2020), Diagnosis and Treatment of Infertility in Men: AUA/ ASRM Guideline, American Urological Association and American Society for Reproductive Medicine.

<sup>68</sup> Γ.Δ. Γούλης, (2019), Διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση της ανδρικής υπογονιμότητας, Μονάδα Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής Α΄ Μαιευτική – Γυναικολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη.

σε ύπτια και όρθια θέση. Η κισσοκήλη τις περισσότερες φορές βρίσκεται αριστερά, ενώ είναι δυνατόν να είναι αμφοτερόπλευρη.<sup>69</sup>

Έρευνες αναφέρουν πως η μονόπλευρη δεξιά κισσοκήλη δεν είναι συχνή και τις περισσότερες φορές κρύβει και άλλα παθολογικά ζητήματα, όπως είναι για παράδειγμα η αναστροφή σπλάχνων, τεράστιους νεφρικούς όγκους δεξιά κλπ. Η κισσοκήλη είναι δυνατόν να είναι από ορατή μέχρι και εξαιρετικά μικρή. Κλινικά χωρίζεται σε καθορισμένα επίπεδα βαρύτητας, όπως είναι η υπό-κλινική, η κισσοκήλη πρώτου βαθμού, δεύτερου βαθμού και τρίτου βαθμού.<sup>70</sup>

Η διάγνωσή της γίνεται κλινικά ενώ η εκτίμηση τις περισσότερες φορές δεν είναι αντικειμενική, αφού ως επί το πλείστον εστιάζει στην διαδικασία της ψηλάφησης και στην υποκειμενική αίσθηση του εκάστοτε εξεταστή. Ακόμα, στην περίπτωση στην οποία υφίστανται στοιχεία φλεγμονής, είναι σημαντικό να υλοποιηθεί δακτυλική εξέταση του προστάτη.

Συνοπτικά, η συγκεκριμένη εξέταση είναι σημαντικό να περιέχει την καταγραφή ύψους και βάρους, θα πρέπει να παρακολουθεί την αναλογία του σώματος, να εστιάζει στην κατανομή της τρίχωσης, στην υφή του δέρματος, να ελέγξει τους μαστούς καθώς επίσης και τα έξω γεννητικά όργανα (όπως είναι για παράδειγμα το πέος, το μέγεθος των όρχεων, την ύπαρξη κισσοκήλης κλπ.<sup>71</sup>

---

<sup>69</sup> N.E. Skakkebaek, E. Rajpert-De Meyts, G.M. Buck Louis, et al., (2016), Male Reproductive Disorders and Fertility Trends: Influences of Environment and Genetic Susceptibility, *Physiol Rev*, 96(2), pp. 55-97

<sup>70</sup> J.L. Glaser, (2015), Examining Male Infertility; The Association Between Age, Environment, and Reproductive Success in Male Patients that have Participated in Assisted Reproductive Technology, Thesis, Louisiana State University.

<sup>71</sup> D.G. Lo Giacco, (2013), Genetics of male infertility: Molecular study of non-syndromic cryptorchidism and spermatogenic impairment, Doctoral Thesis, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2ο

### ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

#### 2.1 Εργαστηριακός έλεγχος

Ο συγκεκριμένος έλεγχος περιέχεται από ένα σύνολο καθοριστικών εξετάσεων και είναι ζωτικής σημασίας με απώτερο στόχο να συμπληρώσει, να ολοκληρώσει καθώς επίσης και να επιβεβαιώσει το ιστορικό όπως επίσης και τα αποτελέσματα της κλινικής εξέτασης. Το σπερματοδιάγραμμα, παρά το γεγονός πως είναι η κυριότερη εξέταση, δεν παρέχει πάντοτε τις απαιτούμενες απαντήσεις σε όλα τα ερωτήματα που είναι πιθανόν να αναπτυχθούν.<sup>72</sup>

Για αυτόν τον λόγο σε πολλές περιπτώσεις χρειάζεται ένα σύνολο διαφοροποιημένων εξετάσεων με κυριότερο σκοπό τον εντοπισμό του βασικότερου αιτίου της υπογονιμότητας. Κάποιες εξ αυτών υλοποιούνται σε όλους τους άντρες, ενώ κάποιες άλλες στην περίπτωση στην οποία εντοπιστούν καθορισμένες ενδείξεις. Ο κυριότερος έλεγχος αυτής της μορφής στους άντρες που αντιμετωπίζουν το ζήτημα υγείας αυτής της μορφής περιέχει τον ορμονικό έλεγχο, το σπερμοδιάγραμμα, τον βιοχημικό έλεγχο σπέρματος, τον έλεγχο με απεικονιστικές εξετάσεις, την κυτταρογενετική μελέτη όπως επίσης και την βιοψία όρχεων.<sup>73</sup>

Η πρώτη εξέταση εξ αυτών περιέχει την οριοθέτηση των επιπέδων της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης, της ωχρινοτρόπου ορμόνης, της τεστοστερόνης καθώς επίσης και της προλακτίνης. Παράλληλα, όμως, περιέχει και την παρακολούθηση της θυρεοειδικής δράσης με οριοθέτηση της θυρεοτρόπου ορμόνης και της ελεύθερης θυροξίνης.

Από την άλλη μεριά, σε ό,τι έχει να κάνει με την δεύτερη εξέταση, θα πρέπει να τονιστεί πως σχετίζεται άρρηκτα με την εξακρίβωση της υπογονιμότητας των αντρών. Επομένως, εκτός από τη φυσική εξέταση και το ιστορικό του άντρα, η

---

<sup>72</sup> Cavallini G., Beretta G., (2014), *Clinical Management of Male Infertility*, Springer.

<sup>73</sup> A. El-Mazny, (2015), *Male Infertility: Causes and Management*, CreateSpace Independent Publishing Platform.

κυριότερη εξέταση η οποία υλοποιείται σε αυτές τις περιπτώσεις είναι η ανάλυση σπέρματος, η οποία καλείται σπερμοδιάγραμμα. Η συγκεκριμένη τακτική αποτελεί την κύρια μέθοδο διαμέσου της οποίας μελετάτε ο αντρικός παράγοντας (βλέπε πίνακα 2.1).<sup>74</sup>

Πίνακας 2.1 : Οι κυριότερες εργαστηριακές εξετάσεις ανάλυσης ποιότητας σπέρματος<sup>75</sup>

Μακροσκοπική εξέταση	Ρευστοποίηση, εμφάνιση (όπως είναι για παράδειγμα το χρώμα, η υφή κλπ), pH, όγκος δείγματος κλπ
Μικροσκοπική διερεύνηση	Συλλογή και σύνολο σπερματοζωαρίων, ζωτικότητα, κινητικότητα, μορφή, ύπαρξη άλλων κυτταρικών στοιχείων κλπ
Επιπλέον αναλύσεις και βιοχημική ανάλυση (δεν είναι υποχρεωτική)	Αντισπερμικά αυτό-αντισώματα, κατακερματισμός γενετικού υλικού, κιτρικό οξύ, φρουκτόζη, ψευδάργυρος κλπ
Λειτουργικά τεστ σπερματοζωαρίων	Τακτική swim-up, τακτική κλασμάτων διαβαθμισμένης πυκνότητας κλπ
Ορμονολογικές εξετάσεις	LH και FSH ορμόνης, τεστοστερόνη ορού και προλακτίνη (στην περίπτωση στην οποία τα επίπεδα των

<sup>74</sup> D. Bauer, (2020), Determining the Relationship Between Male Waist Circumference and Male Fertility Markers, Master's thesis, Harvard Extension School.

<sup>75</sup> S.S. Du Plessis, A. Agarwal, E.S. Sabanegh, (2014), Male Infertility: A Complete Guide to Lifestyle and Environmental Factors, Springer.

	γοναδοτροφινών και της τεστοστερόνης είναι χαμηλότερα)
--	--

Από την άλλη μεριά, για τον βιοχημική έλεγχο του σπέρματος, θα πρέπει να επισημανθεί πως υλοποιείται στο σπερματικό πλάσμα και προσφέρει χρήσιμα στοιχεία που έχουν άμεση σχέση με τη δράση των επικουρικών γεννητικών αδένων. Το εν λόγω πλάσμα απομονώνεται ύστερα από φυγοκέντρηση του δείγματος στα 3000g για 15λεπτά. Στη συνέχεια το υπερκείμενο τοποθετείται σε δοκιμαστικό σωλήνα και είναι εφικτό να συντηρηθεί σε ψυγείο είτε ακόμα και στην κατάψυξη για πιο μεγάλη χρονική περίοδο. Οι συγκεκριμένες εξετάσεις προσφέρουν χρήσιμα δεδομένα σε περιστατικά αζωοσπερμίας με μικρότερο όγκο σπέρματος.<sup>76</sup>

Ο απεικονιστικός έλεγχος των αντρών που αντιμετωπίζουν ένα τέτοιο θέμα υγείας περιέχει τον υπερηχογραφικό έλεγχο των γεννητικών οργάνων καθώς επίσης και την παρακολούθηση με Doppler υπερηχογράφημα των σπερματικών αγγείων. Γενικότερα, είναι χρήσιμο να επισημανθεί πως το υπερηχογράφημα αποτελεί την πιο καθοριστική από αυτές τις εξετάσεις ενώ το Doppler δρα υποστηρικτικά σε αυτή τη μορφή ελέγχου αλλά είναι ζωτικής σημασίας για τον εντοπισμό και τη διερεύνηση της κισσοκήλης.<sup>77</sup>

Σε ό,τι έχει να κάνει για την κυτταρογενετική μελέτη, θα πρέπει να τονιστεί πως σε περιστατικά αζωοσπερμίας είτε σοβαρού επιπέδου oligo-ασθενο-τερατοσπερμίας και στην περίπτωση στην οποία η κλινική εικόνα και ο υπόλοιπος εργαστηριακός έλεγχος συμφωνούν υπέρ της ύπαρξης ενός γενετικού αιτίου αυτού του προβλήματος υγείας, είναι καθοριστικό να οριοθετηθεί ο καρυότυπος του πάσχοντα. Για την εν λόγω εξέταση τις περισσότερες φορές χρειάζεται η λήψη δείγματος περιφερικού αίματος, μιας και ο καρυότυπος οριοθετείται στα λεμφοκύτταρα.<sup>78</sup>

---

<sup>76</sup> S. Silber, (2018), Fundamentals of Male Infertility, Springer.

<sup>77</sup> A.M. Jequier, (2011), Male Infertility: A Clinical Guide, 2nd Edition, Cambridge University Press.

<sup>78</sup> N. Acharya, S. Majumdar, R. Ramayya, S.K. Singh, (2015), Handbook of Male Infertility and Andrology, Jaypee Brothers Medical Pub.



Διαμέσου της οριοθέτησης του καρυότυπου παρακολουθείται η ύπαρξη χρωμοσωμικών ανωμαλιών αυτοσωματικού είτε φυλοσύνδετου τύπου. Παρόμοιες ανωμαλίες εμφανίζει σχεδόν το 6% των αντρών με αυτό το πρόβλημα υγείας. Όσο πιο βαριά είναι η εικόνα του σπέρματος, τόσο μεγαλύτερη είναι η ανοδική τάση της πιθανότητας για μια χρωμοσωμική βλάβη. Για αυτόν τον λόγο, στους άντρες με αζωοσπερμία το ποσοστό αγγίζει ακόμα και το 15%.<sup>79</sup>

Τέλος, σε ό,τι έχει να κάνει με την βιοψία των όρχεων, θα πρέπει να σημειωθεί πως πρόκειται για μια εξαιρετικά χρήσιμη και καθοριστική εξέταση, η οποία υλοποιείται σε πολλές ενδείξεις και όχι μονάχα για τη μελέτη της πιθανότητας κακοήθειας. Είναι δυνατόν να υλοποιηθεί σαν ανοικτή βιοψία, που είναι μια τακτική εξαιρετικά τραυματική και χρειάζεται γενική αναισθησία είτε σαν αναρρόφηση υλικού δια λεπτής βελόνης.<sup>80</sup>

Η τακτική αυτή είναι δυνατόν να προσφέρει χρήσιμα στοιχεία, με απώτερο στόχο να τεθεί η διάγνωση του κυριότερου αιτίου αυτού του προβλήματος υγείας. Ακόμα, είναι εφικτό να διαδραματίσει καθοριστικό ρόλο και στην θεραπεία, από τη στιγμή που είναι δυνατόν να απομονωθούν σπερματοζώαρια με στόχο να γίνει χρήση τους μετέπειτα για ICSI είτε να καταψυχθούν για μελλοντική χρήση.<sup>81</sup>

## 2.2 Ανάλυση σπέρματος

Είναι σημαντικό να τονιστεί πως η εξέταση σπέρματος είναι το κυριότερο διαγνωστικό εργαλείο στη μελέτη του συγκεκριμένου προβλήματος υγείας. Το σπέρμα λαμβάνεται με αντανισμό, ύστερα από αποχή 48 ωρών και προσκομίζεται στο

---

<sup>79</sup> G. Cavallini, G. Beretta, (2014), *Clinical Management of Male Infertility*, Springer.

<sup>80</sup> M. Assidi, (2022), *Infertility in Men: Advances towards a Comprehensive and Integrative Strategy for Precision Theranostics*, *M Cells*, 11(3), pp. 1-30.

<sup>81</sup> S.C. Esteves, R. Miyaoka, A. Agarwal, (2011), *Surgical treatment of male infertility in the era of intracytoplasmic sperm injection—New insights*, *Clinics*, 66(3), pp. 1463–1478.

εργαστήριο όσο γίνεται πιο σύντομα (κάτω από 2 ώρες) με φροντίδα με στόχο να μην υπάρξει έκθεση σε αυξημένη θερμοκρασία είτε ψύξη.<sup>82</sup>

Κατά την ανάλυση του σπέρματος διερευνάται ο όγκος καθώς επίσης και το pH του σπερματικού πλάσματος, το σύνολο, η μορφή, η κινητικότητα αλλά και η βιωσιμότητα των σπερματοζωαρίων. Στον πίνακα που ακολουθεί διακρίνονται οι κανονικές τιμές των παραμέτρων, οι οποίες είναι ζωτικής σημασίας βάσει με όσα αναφέρει ο ΠΟΥ (βλέπε πίνακα 5.2).<sup>83</sup>

Εκτός, όμως, από τα γνωρίσματα τα οποία εμφανίζονται στον πίνακα 2.2 που ακολουθεί, το σπέρμα παρακολουθείται και για την περίπτωση όπου υφίστανται αντίσπερματικά αντισώματα τα οποία είναι πιθανό να επιφέρουν συγκολλήσεις μεταξύ κινητών σπερματοζωαρίων, κυττάρων σπερματογένεσης καθώς επίσης και φλεγμονής. Στην περίπτωση στην οποία η διερεύνηση του σπέρματος είναι κανονική, τότε δεν χρειάζεται καμία επιπλέον διερεύνηση.

Σε περίπτωση που δεν είναι, όμως, τότε χρειάζεται να γίνει ξανά η ίδια εξέταση μέσα σε διάστημα 2 μέχρι και 4 εβδομάδων, αφού είναι εφικτό να έχει ευθύνη μια στρεσογόνος κατάσταση η οποία έγινε μέχρι και 2 είτε 3 μήνες πιο νωρίς (πχ μια εμπύρετη πάθηση κλπ). Στην περίπτωση στην οποία ξανά η ανάλυση δεν είναι φυσιολογική χρειάζεται ουρολογική καθώς επίσης και ενδοκρινολογική διερεύνηση.<sup>84</sup>

---

<sup>82</sup> G. Cavallini, G. Beretta, (2014), *Clinical Management of Male Infertility*, Springer.

<sup>83</sup> N. Acharya, S. Majumdar, R. Ramayya, S.K. Singh, (2015), *Handbook of Male Infertility and Andrology*, Jaypee Brothers Medical Pub.

<sup>84</sup> M. Arafa, H. Elbardisi, A. Majzoub, A. Agarwal, (2020), *Genetics of Male Infertility: A Case-Based Guide for Clinicians*, Springer.

Πίνακας 2.2 : Τιμές αναφορές που σχετίζονται με τους κυριότερους παράγοντες στην ανάλυση σπέρματος βάσει με όσα αναφέρει ο ΠΟΥ<sup>85</sup>

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΠΕΡΜΑΤΟΣ	ΠΟΥ 2010
Όγκος (ml)	1,5
Συγκέντρωση σπερματοζωαρίων (10 <sup>6</sup> /ml)	15
Σύνολο σπερματοζωαρίων (10 <sup>6</sup> )	39
Συνολική κινητικότητα (%)	40
Ευθύγραμμη κίνηση	32%
Ζωτικότητα	58%
Μορφολογία	4%
Λευκοκύτταρα (10 <sup>6</sup> /ml)	<1.0

Είναι, επομένως, σημαντικό να τονιστεί πως η ανάλυση σπέρματος είτε όπως καλείται διαφορετικά το σπερμοδιάγραμμα αφορά μια εξειδικευμένη εξέταση, που ενημερώνει για τις παραμέτρους της υπογονιμότητας. Είναι εφικτό να υλοποιηθεί κάτω από διαφοροποιημένες συνθήκες και ψάχνοντας διαφορετικές απαντήσεις σε σοβαρά ερωτήματα. Επομένως, δεν σχετίζεται μονάχα με τους ουρολόγους, τους ενδοκρινολόγους καθώς επίσης και τους γυναικολόγους, αλλά είναι εφικτό να ζητηθεί ακόμα και από δερματολόγους είτε ιατρούς εργασίας και να διερευνηθεί από εξειδικευμένους βιολόγους κλπ.<sup>86</sup>

<sup>85</sup> A. El-Mazny, (2015), Male Infertility: Causes and Management, CreateSpace Independent Publishing Platform.

<sup>86</sup> A.M. Jequier, (2011), Male Infertility: A Clinical Guide, 2nd Edition, Cambridge University Press.

Τα αποτελέσματα μιας τέτοιας ανάλυσης δεν είναι εφικτό να οδηγήσουν σε ασφαλή συμπεράσματα, για το εάν ένας άντρας είναι δυνατόν να γίνει βιολογικός πατέρας ή όχι. Δεν υφίστανται, συνεπώς, καθορισμένα γνωρίσματα τα οποία να είναι εφικτό να υπολογιστούν είτε να εκτιμηθούν, προκειμένου να γίνει κατανοητή η γονιμοποιητική ευχέρεια αυτών των σπερματοζωαρίων τα οποία θα πλησιάσουν το ωάριο με κυριότερο στόχο να το γονιμοποιήσουν.

Αυτό το οποίο αντλείται από μια τέτοια ανάλυση είναι πιθανές διαταραχές της εύρυθμης δράσης του γεννητικού συστήματος καθώς επίσης και σε πιο μικρό επίπεδο μιας ασαφούς ταξινόμηση ασθενών σε άντρες οι οποίοι έχουν πιο πολλές είτε πιο λίγες πιθανότητες να γονιμοποιήσουν. Οι κυριότεροι παράγοντες οι οποίοι διερευνώνται σε αυτές τις περιπτώσεις είναι μακροσκοπικοί (όπως είναι για παράδειγμα η όψη, η οσμή, η ρευστοποίηση, το pH κλπ) καθώς επίσης και μικροσκοπικοί (όπως είναι για παράδειγμα ο αριθμός τους, η ζωτικότητα την οποία έχουν, η κινητικότητα τους σε καθορισμένες ώρες κλπ). Παράλληλα, όμως, είναι σημαντική και η μορφή την οποία έχουν, η ύπαρξη υπολειμμάτων σπερματοζωαρίων, η ύπαρξη συσσωρεύσεων κλπ.<sup>87</sup>

Το δείγμα τις περισσότερες φορές λαμβάνεται διαμέσου του αυνανισμού σε εξειδικευμένο περιβάλλον. Εάν ο εξεταζόμενος δεν νιώθει άνετα, έχει τη δυνατότητα να το φέρει από το σπίτι του, αρκεί να μην μεσολαβήσει μεγάλη χρονική περίοδος. Οι άντρες που εξετάζονται χρειάζεται να έχουν, σύμφωνα με το ρυθμό εκσπερμάτισής τους τις προηγούμενες ημέρες, 2 έως και 5 ημέρες αποχή από την εκσπερμάτιση.<sup>88</sup>

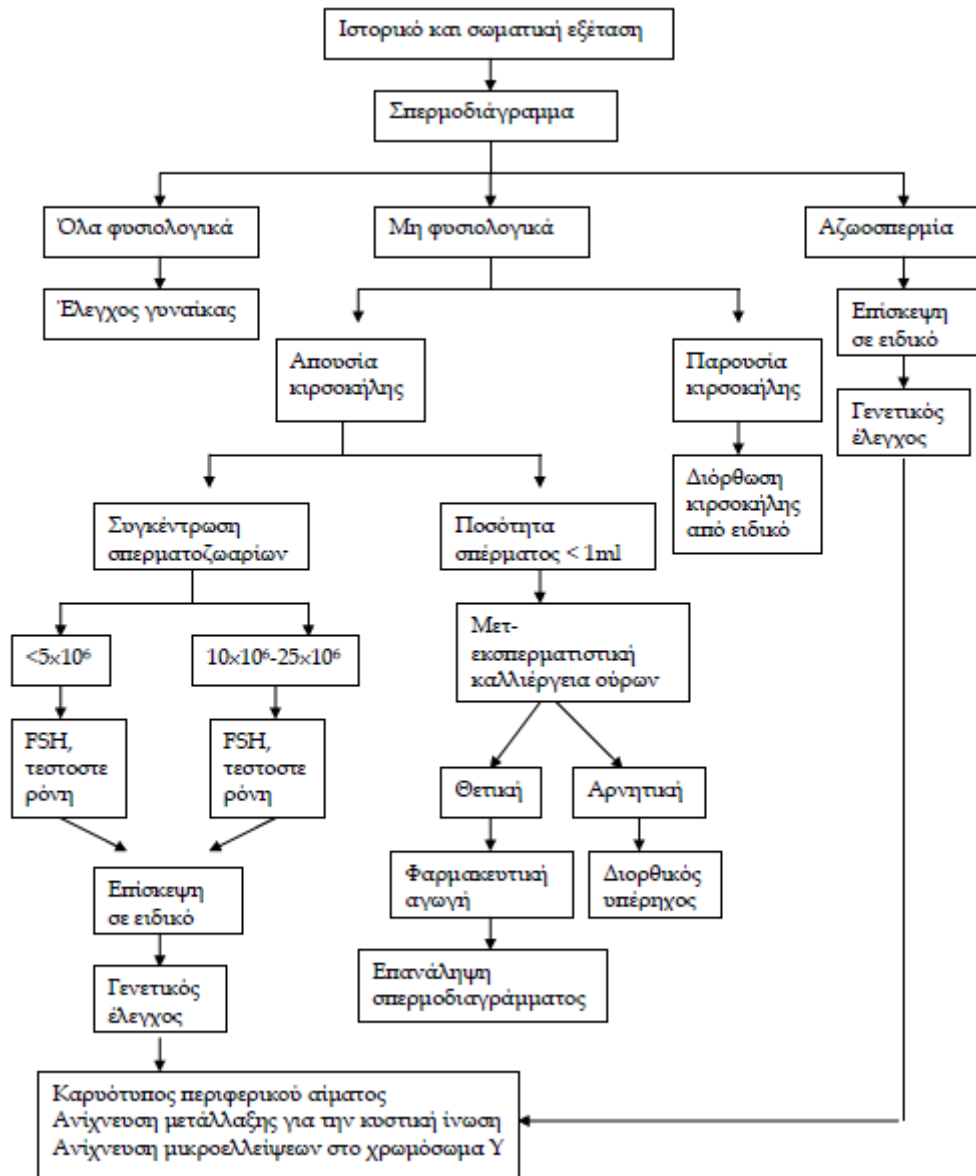
Στη συνέχεια το δείγμα καταχωρείται ενώ είναι καθοριστικό να σημειωθεί ο χρόνος εκσπερμάτισης. Μετέπειτα επωάζεται για σχεδόν 20 λεπτά σε θερμοκρασία 37 βαθμών Κελσίου και αξιολογείται το χρώμα που έχει, η ύπαρξη βλέννας, η ρευστοποίηση, η οσμή όπως επίσης και η γλοιότητα την οποία έχει. Αργότερα

---

<sup>87</sup> D. Bauer, (2020), Determining the Relationship Between Male Waist Circumference and Male Fertility Markers, Master's thesis, Harvard Extension School.

<sup>88</sup> S. Silber, (2018), Fundamentals of Male Infertility, Springer.

υλοποιείται μικροσκοπική διερεύνηση άμεσου παρασκευάσματος με κυριότερο στόχο τον αποκλεισμό σοβαρής ολιγοσπερμίας είτε αζωοσπερμίας.<sup>89</sup>



Εικόνα 2.1 : Εκτίμηση ανδρικής υπογονιμότητας<sup>90</sup>

<sup>89</sup> S.S. Du Plessis, A. Agarwal, E.S. Sabanegh, (2014), Male Infertility: A Complete Guide to Lifestyle and Environmental Factors, Springer.

<sup>90</sup> Ρ. Σουλτούκη, (2011), Αντρική υπογονιμότητα, Αιμοδιάγνωση, Αθήνα.

Εάν εντοπιστεί ικανοποιητικό σύνολο σπερματοζωαρίων υλοποιείται υπολογισμός της κινητικότητας που έχουν. Η εν λόγω παράμετρος χωρίζεται σε 4 ομάδες που είναι η ζωηρή προωθητική κίνηση, η νωθρή προωθητική κίνηση, η μη προωθητική κίνηση καθώς επίσης και τα ακίνητα σπερματοζωάρια. Ο συγκεκριμένος υπολογισμός υλοποιείται με την υποστήριξη του κυτταρόμετρου Neubauer και τα αποτελέσματα φαίνονται σαν ποσοστά για την εκάστοτε ομάδα ξεχωριστά.<sup>91</sup>

Εάν υπάρξει σοβαρή ολιγοσπερμία είτε αζωοσπερμία και έλλειψη κινούμενων σπερματοζωαρίων το δείγμα θα πρέπει να φυγοκεντριθεί και να διερευνηθεί το ίζημα για ύπαρξη σπερματοζωαρίων. Τα αποτελέσματα ανάγονται στο συνολικό όγκο του σπέρματος. Σε αυτό το σημείο, επίσης, είναι χρήσιμο να τονιστεί πως οι συγκολλήσεις περιέχονται μονάχα από σπερματοζωάρια τα οποία έχουν παγιδευτεί σε μάζες, δίχως άλλα κύτταρα είτε υπολείμματα.<sup>92</sup>

Επίσης, είναι σημαντικό να σημειωθεί πως στο σπερματικό πλάσμα είναι εφικτό να εντοπιστούν ακόμα και ερυθρά αιμοσφαίρια που σε κανονικές συνθήκες είναι σημαντικό να είναι ελάχιστα, επιθηλιακά κύτταρα, των οποίων η ύπαρξη δεν έχει κλινικό ρόλο. Βάσει μελετών στην περίπτωση στην οποία τα κινούμενα σπερματοζωάρια δεν ξεπερνούν το 1/2 είναι ζωτικής σημασίας να υλοποιηθεί ειδική χρώση με κυριότερο στόχο την οριοθέτηση του ποσοστού των ζωντανών.<sup>93</sup>

Τα σπερματοζωάρια τα οποία είναι ζωντανά έχουν ακέραια τη μεμβράνη τους και δεν χρωματίζονται με ηωσίνη, κάτι το οποίο δεν ισχύει στην περίπτωση των νεκρών. Ακόμα, τα σπερματοζωάρια είναι εφικτό να εμφανίζουν αντισώματα πάνω στην κυτταρική τους επιφάνεια. Τα εν λόγω αντισώματα έχουν σαν συνέπεια την συγκόλληση των σπερματοζωαρίων στην τραχηλική βλέννη καθώς επίσης και την μειωμένη δυνατότητά τους για διείσδυση. Η οριοθέτηση των συγκεκριμένων

---

<sup>91</sup> S. Silber, (2018), *Fundamentals of Male Infertility*, Springer.

<sup>92</sup> G. Cavallini, G. Beretta, (2014), *Clinical Management of Male Infertility*, Springer.

<sup>93</sup> N. Acharya, S. Majumdar, R. Ramayya, S.K. Singh, (2015), *Handbook of Male Infertility and Andrology*, Jaypee Brothers Medical Pub.

αντισωμάτων υλοποιείται με εξειδικευμένες τακτικές, όπως είναι για παράδειγμα η τακτική SpermMar κλπ.<sup>94</sup>

Καθοριστικός παράγοντας, όμως, είναι και η εκτίμηση που έχει άμεση σχέση με τη μορφή των σπερματοζωαρίων καθώς επίσης και η ποσοτικοποίηση των ανώμαλων μορφών. Για την εν λόγω διερεύνηση μικρότερη ποσότητα σπέρματος μονιμοποιείται σε αντικειμενοφόρο πλάκα, χρωματίζεται και στη συνέχεια εκτιμάται. Ο υπολογισμός του συνόλου των σπερματοζωαρίων είναι ένας εξίσου καθοριστικός παράγοντας και ο πρώτος ο οποίος θα διερευνηθεί.<sup>95</sup>

Ο υπολογισμός των αραιωμένων είτε των ακινητοποιημένων σπερματοζωαρίων δεν είναι σοβαρό ζήτημα. Παρόλα αυτά, έρευνες αναφέρουν πως υφίσταται ο κίνδυνος τεράστιο σύνολο σπερματοζωαρίων να έχουν μείνει προσκολλημένα στα τοιχώματα του δοχείου εξαιτίας καθίζησης, συσσώρευσης είτε ακόμα και ιζημάτων είτε να υφίσταται λάθος κατά τη μέτρηση της αραιώσης.<sup>96</sup>

Συμπερασματικά είναι εφικτό να ειπωθεί πως κατά την ανάλυση που μελετήσαμε σε αυτήν την ενότητα είναι δυνατόν να εντοπιστούν αρκετά και εξαιρετικά σοβαρά ζητήματα, όπως είναι για παράδειγμα η αζωοσπερμία, η ολιγοσπερμία, διάφορα ζητήματα που σχετίζονται άρρηκτα με την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων καθώς επίσης και με τη μορφή τους.

Παρόλα αυτά, η παραπάνω ανάλυση από μόνη της δεν έχει την ευχέρεια να εντοπίσει την ακριβή αιτία του συγκεκριμένου ζητήματος υγείας, επομένως, χρειάζονται επιπλέον εξετάσεις. Εάν για παράδειγμα εντοπιστεί αζωοσπερμία είτε ολιγοσπερμία είτε ατρησία σπερματικού πόρου είναι σημαντικός ο γενετικός έλεγχος, που έχει να κάνει με το καρυότυπο περιφερικού αίματος, με τον εντοπισμό μετάλλαξης

---

<sup>94</sup> M. Arafa, H. Elbardisi, A. Majzoub, A. Agarwal, (2020), *Genetics of Male Infertility: A Case-Based Guide for Clinicians*, Springer.

<sup>95</sup> S.C. Esteves, R. Miyaoka, A. Agarwal, (2011), Surgical treatment of male infertility in the era of intracytoplasmic sperm injection—New insights, *Clinics*, 66(3), pp. 1463–1478.

<sup>96</sup> M. Assidi, (2022), Infertility in Men: Advances towards a Comprehensive and Integrative Strategy for Precision Theranostics, *M Cells*, 11(3), pp. 1-30.

για την κυστική ίνωση όπως επίσης και με τον εντοπισμό μικροελλείψεων στο χρωμόσωμα Υ.<sup>97</sup>

Πίνακας 2.3 : Επιδημιολογικά, κλινικά, ορμονικά ευρήματα και παράμετροι του σπερμοδιαγράμματος του συνόλου των ανδρών με κισσοκήλη<sup>98</sup>

Παράμετρος	Διάμεση τιμή	Εύρος τιμών	IQR
Ηλικία άνδρα (έτη)	33.0	39.0	7.0
Ηλικία γυναίκας (έτη)	33.0	29.0	8.0
Μέσο μέγεθος όρχεων (cm <sup>3</sup> )	23.0	26.0	6.0
Όγκος σπέρματος (mL)	3.5	10.0	2.1
<b>Σπερματοζωάρια</b>			
Αριθμός (10 <sup>6</sup> /mL)	19.0	335.0	34.0
Κινητικότητα (%)	30.0	80.0	40.0
Μορφολογία (%)	25.0	80.0	28.0
FSH (mIU/mL)	6.8	80.3	6.6
LH (mIU/mL)	6.0	26.1	4.6
PRL (ng/mL)	6.6	37.0	5.7
Τεστοστερόνη (ng/dL)	506.0	1049.0	285.0

*IQR (Inter-Quartile Range): ενδοτεταρτημοριακό διάστημα.*

### 2.3 Ενδοκρινική αξιολόγηση

Γενικότερα είναι χρήσιμο να τονιστεί πως οι ορμονικές ανωμαλίες του άξονα του υποθαλάμου-υπόφυσης-όρχεων είναι διαδεδομένες, παρά το γεγονός πως δεν είναι συχνές αιτίες του συγκεκριμένου προβλήματος υγείας. Η αξιολόγηση του ενδοκρινικού συστήματος είναι σημαντικό να υλοποιείται σε περίπτωση που υφίσταται παθολογικό σπερμοδιάγραμμα (ως επί το πλείστον στην περίπτωση στην οποία η συγκέντρωση των σπερματοζωαρίων είναι πιο μικρή από 10 εκατομμύρια ανά ml), μη κανονική

<sup>97</sup> Ρ. Σουλτούκη, (2011), Αντρική υπογονιμότητα, Αιμοδιάγνωση, Αθήνα.

<sup>98</sup> Π.Δ. Κανταρτζή, Δ.Γ. Γούλης, Ι. Παπαδήμας, (2008), Σύγχρονη αντίληψη για το ρόλο της κισσοκήλης στην ανδρική υπογονιμότητα, Ελληνικό Περιοδικό Γυναικολογίας & Μαιευτικής, 6(4), σελ. 327-338.



σεξουαλική δράση καθώς επίσης και σε περίπτωση άλλων κλινικών ευρημάτων τα οποία φανερώνουν καθορισμένη ενδοκρινοπάθεια.<sup>99</sup>

Έρευνες αναφέρουν πως η ελάχιστη αρχική ορμονική αξιολόγηση είναι ζωτικής σημασίας να περιέχει μετρήσεις της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) καθώς επίσης και της τεστοστερόνης (ολικής είτε ελεύθερης) όπως επίσης και την οριοθέτηση της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) και της προλακτίνης (PRL). Παρόλο που τα επίπεδα των εν λόγω ορμονών αλλάζουν καθώς εκκρίνονται με καθορισμένες μεθόδους, μια μέτρηση είναι πολλές φορές επαρκής με απώτερο σκοπό να οριοθετήσει την κλινική ενδοκρινική κατάσταση του πάσχοντα.<sup>100</sup>

Σε αυτό το σημείο, επίσης, είναι χρήσιμο να σημειωθεί πως οι σχέσεις των παραπάνω ορμονών διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στο να οριοθετηθεί η κλινική κατάσταση. Ένα κανονικό επίπεδο FSH στον ορό δεν εγγυάται μια κανονική σπερματογένεση. Παρόλα αυτά, όμως, ένα τέτοιο αποτέλεσμα ακόμη και στην ανώτερη περιοχή των κανονικών τιμών αναφορών είναι εφικτό να αποτελέσει μια σημαντική ένδειξη ανωμαλίας στην σπερματογένεση.<sup>101</sup>

Επί της ουσίας, σε ό,τι έχει να κάνει με τον **ορμονικό έλεγχο**, είναι χρήσιμο να τονιστεί πως η κακή λειτουργία των ενδοκρινών αδένων αποτελεί την πιο διαδεδομένη σε άντρες με αυτό το πρόβλημα υγείας, σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, παρά το γεγονός πως παραμένει μέχρι και σήμερα αρκετά σπάνια. Ο συγκεκριμένος έλεγχος περιέχει οριοθέτηση των παραπάνω ορμονών. Σε πάσχοντες με αζωοσπερμία είτε ακραία OAT, είναι καθοριστική η διάκριση μεταξύ απόφραξης είτε μη. Μια από τις κυριότερες παραμέτρους με προγνωστική αξία για απόφραξη είναι η ύπαρξη κανονικής FSH με κανονικό όγκο όρχεων και στις δυο πλευρές. Παρά το γεγονός αυτό,

---

<sup>99</sup> O. Tunc, (2010), Investigation of the role of oxidative stress in male infertility, Thesis, The University of Adelaide, Australia.

<sup>100</sup> A. Agarwal, D. Durairajanayagam, J. Halabi, J. Peng, M. Vazquez-Levin, (2014), Proteomics, oxidative stress and male infertility, Reproductive BioMedicine Online, 29(2), pp. 32-58.

<sup>101</sup> O. Okutman, (2015), Genetics of male infertility - Genes implicated in non-obstructive azoospermia and severe oligozoospermia, Thesis, Universite De Strasbourg, France.

όμως, έρευνες κάνουν λόγο πως σχεδόν το 30% των αντρών με κανονική την παραπάνω ορμόνη παρουσιάζει σοβαρές διαταραχές σπέρματος.<sup>102</sup>

Ακόμα, είναι σημαντικό να επισημανθεί πως η επηρεασμένη σπερματογένεση η οποία έχει άμεση σχέση με την αισθητή ανοδική τάση των επιπέδων γοναδοτροπινών είναι ένα από τα πιο σοβαρά ζητήματα και γενικότερα δεν αναπτύσσεται από κακή λειτουργία του παραπάνω συστήματος. Οι κυριότερες αιτίες αυτού είναι το σύνδρομο Klinefelter's, η ανορχία, η κρυσορχία, η συστροφή, ο καρκίνος των όρχεων κλπ.<sup>103</sup>

Επίσης, είναι καθοριστικό να τονιστεί πως χαμηλότερα επίπεδα, γοναδοτροπινών εξαιτίας κακής δράσης της υπόφυσης είτε του υποθαλάμου, δεν είναι συχνό φαινόμενο αλλά είναι δυνατόν να εμφανιστούν σαν συνέπεια συγγενών ανωμαλιών (όπως είναι για παράδειγμα το σύνδρομο Kallmann κλπ), επίκτητων ανωμαλιών (όπως είναι για παράδειγμα όγκος, κοκκιοματώδης πάθηση κλπ) καθώς επίσης και εξωγενών παραμέτρων (όπως είναι για παράδειγμα φαρμακευτικές αγωγές κλπ). Στην περίπτωση στην οποία υφίσταται υποψία υπογοναδοτροφικού υπογοναδισμού, ο ιατρικός έλεγχος είναι ζωτικής σημασίας να περιέχει μαγνητική τομογραφία είτε αξονική της υπόφυσης.<sup>104</sup>

Από την άλλη μεριά, σε ό,τι έχει να κάνει με τον **βιοχημικό έλεγχο**, είναι χρήσιμο να σημειωθεί πως εάν το σπερμοδιάγραμμα ενός άντρα έχει εικόνα αυτού του προβλήματος υγείας είναι καθοριστικό να υλοποιηθούν αρκετές και διαφορετικές βιοχημικές εξετάσεις που παρακολουθούν διαφοροποιημένα μέρη του αναπαραγωγικού συστήματος του πάσχοντα.<sup>105</sup>

---

<sup>102</sup> J. Mehta, B. Woodward, (2013), Male Infertility: Sperm Diagnosis, Management and Delivery, Jp Medical Pub.

<sup>103</sup> K.A. Groth, A. Skakkebaek, C. Høst, et al. (2013), Clinical review: Klinefelter syndrome: A clinical update, J Clin Endocrinol Metab, 98(2), pp. 20-30.

<sup>104</sup> E.S. Sabanegh, (2011), Male Infertility: Problems and Solutions (Current Clinical Urology), Humana.

<sup>105</sup> D.G. Lo Giacco, (2013), Genetics of male infertility: Molecular study of non-syndromic cryptorchidism and spermatogenic impairment, Doctoral Thesis, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

Οι ενδείξεις για τον εν λόγω έλεγχο ως επί το πλείστον είναι ο πιο χαμηλός όγκος σπέρματος (μικρότερος από 2 ml), η άμεση ελάττωση της κινητικότητας των σπερματοζωαρίων, η αζωοσπερμία, η υπογονιμότητα που δεν είναι εφικτό να εξηγηθεί όπως επίσης και η ύπαρξη φλεγμονής στο σπέρμα. Οι συγκεκριμένες εξετάσεις προσφέρουν χρήσιμα στοιχεία κυρίως σε ό,τι έχει να κάνει με την εύρυθμη δράση των επικουρικών αδένων. Ειδικότερα προσφέρει χρήσιμα στοιχεία, όπως είναι για παράδειγμα η εύρυθμη δράση του προστάτη (όξινη φωσφατάση, κιτρικό οξύ, ψευδάργυρος, μαγνήσιο κλπ), η σωστή δράση των σπερματικών πόρων (φρουκτόζη καθώς επίσης και προσταλαγανίδες) αλλά και η επιδιδυμίδα.<sup>106</sup>

## 2.4 Έλεγχος για λοιμώξεις

Επί της ουσίας θα πρέπει να αναφερθεί πως οι ιογενείς λοιμώξεις διεγείρουν τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών, οι οποίες επάγουν οξειδωτικό στρες. Αυτός ο οξειδωτικός-φλεγμονώδης κύκλος θα μπορούσε να συνεχιστεί σε έναν φαύλο κύκλο και να απειλήσει την ανδρική γονιμότητα.<sup>107</sup>

Τα υπάρχοντα δεδομένα από ανθρώπινες και πειραματικές μελέτες δείχνουν ότι η οξειδωτική απόκριση που προκαλείται από ιογενείς λοιμώξεις οδηγεί σε βλάβη των όρχεων, ατροφία των σπερματοφόρων σωληναρίων και των κυττάρων Sertoli και μειωμένη κυτταρική μάζα Leydig. Αυτό συνοδεύεται από μειωμένη τεστοστερόνη στο κυκλοφορικό, εξασθενημένη σπερματογένεση, μειωμένη κινητικότητα του σπέρματος, υπεροξείδωση λιπιδίων, κατακερματισμό του DNA και απόπτωση των σπερματοζωαρίων.<sup>108</sup>

---

<sup>106</sup> B. Rizk, A. Agarwal, E.S. Sabanegh, (2019), Male Infertility in Reproductive Medicine: Diagnosis and Management, CRC Press.

<sup>107</sup> C.E. Kennedy, (2011), Negative biomarkers of sperm quality and male fertility, Thesis, University of Missouri-Columbia.

<sup>108</sup> N.E. Skakkebaek, E. Rajpert-De Meyts, G.M. Buck Louis, et al., (2016), Male Reproductive Disorders and Fertility Trends: Influences of Environment and Genetic Susceptibility, *Physiol Rev*, 96(2), pp. 55-97

Με βάση τα διαθέσιμα στοιχεία, η αντιοξειδωτική θεραπεία, *in vivo* και *in vitro*, μπορεί να είναι ευεργετική και να προστατεύει από τον πιθανό κίνδυνο ανδρικής υπογονιμότητας από ιογενή λοίμωξη. Ωστόσο, συνιστάται η διεξαγωγή περισσότερων κλινικών μελετών για την επίδειξη των πιθανών προστατευτικών ρόλων των αντιοξειδωτικών που χρησιμοποιούνται ως επικουρική θεραπεία σε ιογενείς λοιμώξεις και στην *in vitro* θεραπεία δειγμάτων σπέρματος για όσους χρησιμοποιούν τεχνικές πλήσης σπέρματος και τεχνητής αναπαραγωγής.<sup>109</sup>

Σε αυτό το σημείο είναι χρήσιμο να τονιστεί πως η υγεία των ανθρώπων εξαρτάται πολύ από την ισορροπία των μικροοργανισμών. Μια ανισορροπία στο μικροβίωμα στο αναπαραγωγικό σύστημα τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες μπορεί να οδηγήσει σε λοίμωξη και φλεγμονή, που μπορεί να είναι μια υποκείμενη αιτία της στειρότητας.<sup>110</sup>

Είναι σημαντικό ότι έρχονται στο φως στοιχεία ότι οι λοιμώξεις του ουροποιητικού και των γεννητικών οργάνων μπορεί να συνδέονται με ανεξήγητη υπογονιμότητα, αποτυχία της θεραπείας γονιμότητας και επαναλαμβανόμενες αποβολές. Έρευνες όλα αυτά τα χρόνια αναφέρουν πως οι λοιμώξεις μπορούν να επηρεάσουν τη γονιμότητα με τους εξής τρόπους :

- μειώνει την κινητικότητα, τη ζωτικότητα, τον αριθμό, το σχήμα και τη λειτουργία του σπέρματος
- επηρεάζει τα σπερματικά υγρά που είναι σημαντικά για τη μεταφορά και τη λειτουργία του σπέρματος
- προκαλεί φλεγμονή και οξειδωτικό στρες
- προκαλεί βλάβη στο DNA του σπέρματος

---

<sup>109</sup> S. Liffner, (2021), Infertility in Men in Relation to Their Birth Characteristics, Linköping University Medical Dissertation No. 1793.

<sup>110</sup> J. Jarow, M. Sigman, (2010), The Optimal Evaluation of the Infertile Male: AUA Best Practice Statement, American Urological Association.

- μπορεί να προκαλέσει απόφραξη με αποτέλεσμα να μην υπάρχει σπέρμα στην εκσπερμάτιση (αζωοσπερμία)
- μπορεί να προκαλέσει παραγωγή αντισωμάτων σπέρματος (ανοσολογική υπογονιμότητα)
- μπορεί να προκαλέσει γυναικεία υπογονιμότητα ενώ παράλληλα μειώνει τις πιθανότητες σύλληψης και αυξάνει το ποσοστό αποβολής
- μπορεί να προκαλέσει γενετικές ανωμαλίες<sup>111</sup>

Επί της ουσίας οι λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων είναι πολύ συχνές και οι περισσότερες προέρχονται από τη μικροβιακή χλωρίδα του ίδιου του σώματος. Μερικά μπορεί να είναι σεξουαλικά μεταδιδόμενα και μπορεί να είναι παρόντα για πολλά χρόνια χωρίς να το γνωρίζουν οι ασθενείς. Για παράδειγμα, η προστατίτιδα είναι μια φλεγμονή του προστάτη αδένου και είναι πολύ συχνή, επηρεάζοντας έως και έναν στους δύο άνδρες κάποια στιγμή στη ζωή τους.<sup>112</sup>

Πιο πρόσφατα, φαίνεται ότι η προστατίτιδα μπορεί επίσης να επηρεάσει τη γονιμότητα, καθώς εμφανίζεται δύο φορές πιο συχνά σε υπογόνιμους άνδρες από ότι σε γόνιμους άνδρες. Η προστατίτιδα μπορεί να προκληθεί από βακτήρια, οπότε μπορεί να αντιμετωπιστεί με αντιβιοτικά, αλλά συχνά η αιτία της προστατίτιδας είναι ασαφής. Τα κύτταρα πύου που παράγονται ως μέρος της φλεγμονώδους διαδικασίας, αποτελούν κύρια πηγή ασταθών ελεύθερων ριζών που προκαλούν οξειδωτικό στρες και βλάβες στο DNA του σπέρματος.

Η προστατίτιδα μπορεί να σχετίζεται με ανωμαλίες στο σχήμα του σπέρματος, μειωμένη κινητικότητα του σπέρματος, αντισώματα σπέρματος και μείωση της ικανότητας του σπέρματος να αλληλεπιδρά με το ωάριο. Τα συμπτώματα της λοίμωξης

---

<sup>111</sup> G. Cavallini, G. Beretta, (2014), *Clinical Management of Male Infertility*, Springer.

<sup>112</sup> A. El-Mazny, (2015), *Male Infertility: Causes and Management*, CreateSpace Independent Publishing Platform.

μπορεί να περιλαμβάνουν ουρηθρίτιδα, εκκρίσεις από την ουρήθρα, δυσφορία ή πόνο κατά την ούρηση ή κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής επαφής και πρήξιμο.<sup>113</sup>

Ωστόσο, σε πολλές περιπτώσεις, μπορεί να μην υπάρχουν καθόλου συμπτώματα, οι λεγόμενες σιωπηλές λοιμώξεις. Πράγματι, το 80% των λοιμώξεων από χλαμύδια στις γυναίκες και το 50% στους άνδρες δεν έχουν συμπτώματα. Οι σιωπηλές λοιμώξεις μπορεί να υπάρχουν σε έως και 20% άνδρες με προβλήματα γονιμότητας.<sup>114</sup>

Οι άνθρωποι είναι πιθανόν να εμφανίσουν οποιονδήποτε συνδυασμό μιας σειράς συμπτωμάτων εάν έχουν προστατίτιδα, συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης συχνότητας ούρησης, περιστασιακής ενόχλησης, πόνου ή πόνου στους όρχεις, την ουρήθρα, την κάτω κοιλιακή χώρα και την περιοχή της πλάτης. Ο πόνος ή η ενόχληση κατά την ούρηση ή την εκσπερμάτιση είναι αρκετά συχνή. Μερικοί άνδρες μπορεί ακόμη και να σταματήσουν να κάνουν σεξ λόγω πόνου στον προστάτη και του συνεχούς πόνου μετά την εκσπερμάτιση.<sup>115</sup>

Γενικότερα, οι έλεγχοι αυτής της μορφής είναι σημαντικό να γίνονται ακόμα και στην περίπτωση στην οποία δεν υφίστανται συμπτώματα, κυρίως εάν υφίσταται ιστορικό μακροχρόνιας ανεξήγητης υπογονιμότητας, αρκετές προσπάθειες υποβοηθούμενης σύλληψης, αρκετές αποβολές της συντρόφου κλπ. Οι αναλύσεις θα εξαρτηθούν από τις ατομικές περιστάσεις και μπορεί να περιλαμβάνουν εξέταση ούρων και καλλιέργεια σπέρματος. Πολλές φορές προτείνεται η δοκιμή κολπικών επιχρισμάτων.. Οι σοβαρές περιπτώσεις προστατίτιδας θα πρέπει να διερευνηθούν από ειδικό Ουρολόγο. Είναι σημαντικό τα ζευγάρια να διερευνώνται και να αντιμετωπίζονται ταυτόχρονα, διαφορετικά οι λοιμώξεις μπορεί να υποτροπιάσουν.<sup>116</sup>

---

<sup>113</sup> D. Bauer, (2020), Determining the Relationship Between Male Waist Circumference and Male Fertility Markers, Master's thesis, Harvard Extension School.

<sup>114</sup> S.S. Du Plessis, A. Agarwal, E.S. Sabanegh, (2014), Male Infertility: A Complete Guide to Lifestyle and Environmental Factors, Springer.

<sup>115</sup> S. Silber, (2018), Fundamentals of Male Infertility, Springer.

<sup>116</sup> A.M. Jequier, (2011), Male Infertility: A Clinical Guide, 2nd Edition, Cambridge University Press.

Σύμφωνα με όσα αναφέρθηκαν παραπάνω και βάσει μελετών, είναι δυνατόν να σημειωθεί πως η μόλυνση θεωρείται παράγοντας που συμβάλλει στην ανδρική υπογονιμότητα. Ορισμένες λοιμώξεις, όπως οι λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων, έχει αποδειχθεί ότι έχουν επιζήμια επίδραση στην ποιότητα του σπέρματος. Οι μικροβιακές λοιμώξεις και οι επακόλουθες φλεγμονώδεις αποκρίσεις μπορεί να διαταράξουν το ενδογενές περιβάλλον του ανδρικού αναπαραγωγικού συστήματος με αποτέλεσμα τη φλεγμονή των ανδρικών αναπαραγωγικών οργάνων.<sup>117</sup>

Οι ανοσογονικές δυσρυθμίσεις που προκαλούνται από λοιμώξεις της αναπαραγωγικής οδού ευθύνονται για περίπου το 15% των περιπτώσεων ανδρικής υπογονιμότητας. Η ενεργοποίηση του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος, το οποίο τυπικά διαταράσσει τις περιοριστικές ανοσολογικές αποκρίσεις των όρχεων και οδηγεί σε διήθηση λευκοκυττάρων και αύξηση των προφλεγμονωδών μεσολαβητών, είναι μια στρατηγική των όρχεων για την καταπολέμηση των ιογενών λοιμώξεων.<sup>118</sup>

Οι φλεγμονώδεις αντιδράσεις μπορεί να προκαλέσουν οξειδωτικό στρες, το οποίο θεωρείται ότι είναι ο κεντρικός μηχανισμός που προκαλεί οξειδωτική βλάβη στους ανδρικούς αναπαραγωγικούς ιστούς, επηρεάζει κάθε κύτταρο των όρχεων και επίσης οδηγεί στην αποσύνθεση των φυσικών φραγμών των όρχεων. Αυτές οι περίπλοκες διαδικασίες απόκρισης των όρχεων σε ιογενείς λοιμώξεις εξακολουθούν να εξελίσσονται.<sup>119</sup>

## 2.5 Γενετικά τεστ

Σε ό,τι έχει να κάνει με τον γενετικό έλεγχο, είναι σημαντικό να επισημανθεί πως είναι χρήσιμη η ορθή κατανόηση με απώτερο στόχο την βέλτιστη εφικτή

---

<sup>117</sup> N. Acharya, S. Majumdar, R. Ramayya, S.K. Singh, (2015), Handbook of Male Infertility and Andrology, Jaypee Brothers Medical Pub.

<sup>118</sup> M. Assidi, (2022), Infertility in Men: Advances towards a Comprehensive and Integrative Strategy for Precision Theranostics, M Cells, 11(3), pp. 1-30.

<sup>119</sup> S.C. Esteves, R. Miyaoka, A. Agarwal, (2011), Surgical treatment of male infertility in the era of intracytoplasmic sperm injection—New insights, Clinics, 66(3), pp. 1463–1478.

συμβουλευτική. Άντρες με σοβαρή όλιγοζωοσπερμία έχουν αρκετές πιθανότητες πατρότητας. Υφίσταται πιθανότητα ανευπλοειδίας, δοκιμών χρωμοσωμικών ανωμαλιών, βλαβών στο γενετικό υλικό καθώς επίσης και πιθανότητα κινδύνου να περάσουν στις επόμενες γενεές. Σημαντικό ρόλο σε όλο αυτό έχει η ανάλυση του γενετικού υλικού περιφερικού αίματος όπως επίσης και των σπερματοζωαρίων.<sup>120</sup>

Γενικότερα, σε ό,τι έχει να κάνει με την γενετική εκτίμηση, θα πρέπει να τονιστεί πως ένα καθοριστικό σύνολο διαταραχών του προβλήματος υγείας που διερευνάται στην εν λόγω εργασία, που αναφέρεται και σαν ιδιοπαθής ανδρική υπογονιμότητα, έχει γενετική προέλευση. Η λήψη του οικογενειακού ιστορικού όπως επίσης και η ανάλυση του καρυότυπου φανερώνουν ορισμένες από τις συγκεκριμένες διαταραχές.

Το εν λόγω γεγονός όχι μονάχα θα προσφέρει μια διάγνωση αλλά παράλληλα προσφέρει την ευχέρεια για την καταλληλότερη γενετική καθοδήγηση του ανθρώπου. Αυτό είναι ζωτικής σημασίας μετά κυρίως σε ό,τι έχει να κάνει με την δράση της ενδοκυτταροπλασματικής έγχυσης σπέρματος (ICSI), καθώς οι διαταραχές του συγκεκριμένου ζητήματος υγείας όπως επίσης και οι γενετικές ανωμαλίες είναι εφικτό να μεταφερθούν στους απογόνους.<sup>121</sup>

Ταυτόχρονα, οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες είναι αρκετά πιο συχνές στους άντρες με ακραία ΟΑΤ όπως επίσης και με αζωοσπερμία. Η πιο διαδεδομένη διαταραχή των φυλετικών χρωμοσωμάτων είναι το σύνδρομο Klinefelter (47XXY), που τις περισσότερες φορές προσβάλλει το 10% των αντρών που έχουν διαγνωστεί με αζωοσπερμία. Το παραπάνω σύνδρομο έχει σαν βασικό του γνώρισμα τον υπεργοναδοτροφικό υπογοναδισμό.<sup>122</sup>

---

<sup>120</sup> R. Dada, T. Thilagavathi, S. Venkatesh, S.C. Esteves, A. Agarwal, (2011), Genetic Testing in Male Infertility, The Open Reproductive Science Journal, 3(2), pp. 42-56.

<sup>121</sup> D.G. Lo Giacco, (2013), Genetics of male infertility: Molecular study of non-syndromic cryptorchidism and spermatogenic impairment, Doctoral Thesis, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

<sup>122</sup> K.A. Groth, A. Skakkebaek, C. Høst, et al. (2013), Clinical review: Klinefelter syndrome: A clinical update, J Clin Endocrinol Metab, 98(2), pp. 20-30.



Σε ορισμένες περιπτώσεις εντοπίζεται ευνουχοειδής φαινότυπος και υφίσταται γυναικομαστία ενώ και οι δυο όρχεις είναι αρκετά μικροί και υφίσταται σωληναριακή ίνωση. Έρευνες όλα αυτά τα χρόνια κάνουν λόγο πως το 60% των πασχόντων έχει ελαττωμένα επίπεδα τεστοστερόνης και τις περισσότερες φορές έχει ανάγκη από ορμονική υποκατάσταση. Καθοριστική παράμετρος σε όλο αυτό είναι η ηλικιακή ομάδα του πάσχοντα. Η ανάλυση του καρυότυπου συνιστάται σε όλους τους άντρες κατάλληλους για ICSI εξαιτίας OAT.<sup>123</sup>

Μελέτες, επίσης, αναφέρουν πως σε άντρες με ιδιαίτερα φτωχή ποιότητα σπέρματος είναι πιθανόν να εντοπιστεί μετάθεση καθώς επίσης και αποκοπή χρωμοσωμάτων, που είναι εφικτό να είναι κληρονομικές και αποτελούν καθοριστικές αιτίες πολλών αποβολών είτε ακόμα και συγγενών ανωμαλιών των απογόνων. Οι ίδιες μελέτες κάνουν λόγο πως σε περιστατικά αζωοσπερμίας είτε σημαντικής OAT και αποκοπή μερών του αζωοσπερμικού παράγοντα στο χρωμόσωμα Y είναι δυνατόν να υπάρξει και για αυτόν τον λόγο απαιτείται έλεγχος.<sup>124</sup>

Έρευνες επισημαίνουν πως η συχνότητα αποκοπής που αναφέρθηκε παραπάνω είναι σχεδόν 5% στην εν λόγω ομάδα πασχόντων. Πιστοποιώντας αυτήν την αποκοπή σημαίνει πως η διαταραχή θα μεταδοθεί στους άντρες απογόνους που θα είναι στειροί. Στην περίπτωση στην οποία υλοποιείται ICSI με χειρουργική αναρρόφηση σπέρματος, εστιασμένη στη διάγνωση της συγγενούς αμφοτερόπλευρης έλλειψης σπερματικών πόρων (CBAVD), το ζευγάρι είναι καθοριστικό να παρακολουθηθεί για μετάλλαξη του γονιδίου διαμεμβρανικής ρύθμισης της κυστικής ίνωσης.<sup>125</sup>

Εκτός από αυτήν την πάθηση, όμως, το παραπάνω γονίδιο συνδυάζεται και με CBAVD. Έρευνες όλα αυτά τα χρόνια αναφέρουν πως σχεδόν το 85% των αντρών με CBAVD είναι θετικοί στον έλεγχο για 1 είτε ακόμα και για 2 μεταλλάξεις του γονιδίου

---

<sup>123</sup> D.G. Lo Giacco, (2013), Genetics of male infertility: Molecular study of non-syndromic cryptorchidism and spermatogenic impairment, Doctoral Thesis, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

<sup>124</sup> R. Dada, T. Thilagavathi, S. Venkatesh, S.C. Esteves, A. Agarwal, (2011), Genetic Testing in Male Infertility, The Open Reproductive Science Journal, 3(2), pp. 42-56.

<sup>125</sup> A. El-Mazny, (2015), Male Infertility: Causes and Management, CreateSpace Independent Publishing Platform.

της κυστικής ίνωσης. Οι ίδιες έρευνες, επίσης, τονίζουν πως στα περιστατικά στα οποία ο σύντροφος είναι φορέας μετάλλαξης γονιδίου αυτής της πάθησης, σύμφωνα με τον τύπο της μετάλλαξης, υφίσταται 1/4 πιθανότητα παιδιών με κυστική ίνωση είτε CBAVD και επομένως η ενημέρωση του ζευγαριού λογίζεται ως ζωτικής σημασίας.

Γενικότερα, θα πρέπει να σημειωθεί πως ο γενετικός έλεγχος είναι ένα αναπόσπαστο συστατικό στην αντιμετώπιση της ανδρικής υπογονιμότητας, καθώς γενετικές παθήσεις μπορεί να ευθύνονται για έως και 15% όλων των περιπτώσεων. Επί του παρόντος, τρεις γενετικές εξετάσεις εκτελούνται συνήθως και συνιστώνται από μεγάλες ουρολογικές ενώσεις: ανάλυση καρυότυπου, δοκιμή μικροδιαγραφής χρωμοσώματος Y και δοκιμή μετάλλαξης CFTR. Παρά την ευρεία υιοθέτηση αυτών των τεστ, η αιτιολογία της υπογονιμότητας παραμένει άγνωστη σε έως και 80% των περιπτώσεων. Πρόσφατη έρευνα έχει εντοπίσει ενδιαφέροντες νέους στόχους για γενετικές δοκιμές που μπορεί σύντομα να φανεί η κλινική σημασία τους.<sup>126</sup>

### 2.5.1 Ανάλυση καρυότυπου

Η συγκεκριμένη ανάλυση είναι μια κυτταρογενετική τεχνική στην οποία τα ανθρώπινα χρωμοσώματα οπτικοποιούνται χρησιμοποιώντας μικροσκόπιο φωτός και στη συνέχεια αναλύονται για ανωμαλίες στον αριθμό ή τη δομή. Για να παραχθεί ένας καρυότυπος, λεμφοκύτταρα που λαμβάνονται από καλλιέργειες περιφερικού αίματος αναστέλλονται χημικά στη μετάφαση με το κολκεμίδιο, ένα φάρμακο που αποπολυμερίζει τους μικροσωληνίσκους και αναστέλλει το σχηματισμό ατράκτου.<sup>127</sup>

Η συμβατική ανάλυση καρυότυπου με ζώνη G, στην οποία η χρώση Giemsa προστίθεται σε αυτά τα ακινητοποιημένα λεμφοκύτταρα, παράγει χαρακτηριστικά μοτίβα ζωνών σε κάθε χρωμόσωμα και επιτρέπει την ανίχνευση ανωμαλιών

---

<sup>126</sup> R. Dada, T. Thilagavathi, S. Venkatesh, S.C. Esteves, A. Agarwal, (2011), Genetic Testing in Male Infertility, *The Open Reproductive Science Journal*, 3(2), pp. 42-56.

<sup>127</sup> D.G. Lo Giacco, (2013), Genetics of male infertility: Molecular study of non-syndromic cryptorchidism and spermatogenic impairment, Doctoral Thesis, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

μεγαλύτερου από 5 megabase (Mb) σε μέγεθος. Υπάρχουν και άλλα μοτίβα χρώσης όπως η ζώνη C (κεντρομερούς) και η ζώνη T (τελομερών), αλλά χρησιμοποιούνται λιγότερο συχνά στην αξιολόγηση της υπογονιμότητας. Λόγω της σχετικά χαμηλής ανάλυσης, μπορούν να ανιχνευθούν μόνο μεγάλες χρωμοσωμικές ανωμαλίες όπως ανευπλοειδίες, Robertsonian και ισοροπημένες μεταθέσεις και αναστροφές.<sup>128</sup>

Με περισσότερα από 2.000 γονίδια που θεωρείται ότι παίζουν ρόλο στη σωστή σπερματογένεση, αμέτρητες χρωμοσωμικές ανωμαλίες θα μπορούσαν θεωρητικά να προκαλέσουν στειρότητα. Ωστόσο, οι πιο συχνά ανιχνευόμενες αιτιολογίες σε αυτήν την ανάλυση είναι το σύνδρομο Klinefelter, οι δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες και το ανδρικό σύνδρομο 46, XX. Το σύνδρομο Klinefelter (47, XXY) και οι παραλλαγές του (όπως το μωσαϊκό 47, XXY/46, XY) επηρεάζουν έναν στους 660 άνδρες και είναι οι πιο συχνές γενετικές αιτίες μη αποφρακτικής αζωοσπερμίας.<sup>129</sup>

Οι δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες όπως μετατοπίσεις και αναστροφές εντοπίζονται σε ποσοστό έως και 10% των υπογόνιμων ανδρών και είναι οι πιο συχνές αιτίες ολιγοσπερμίας. 46, το σύνδρομο ανδρών XX, γνωστό και ως σύνδρομο de la Chappelle, είναι μια σπάνια κατάσταση με επιπολασμό 1 στους 20.000 άνδρες και εμφανίζεται όταν το χρωμοσωμικό υλικό Y, συμπεριλαμβανομένου του γονιδίου SRY, μετατοπίζεται σε άλλο, συνήθως αυτοσωματικό, χρωμόσωμα κατά τη διάρκεια της πατρικής μείωσης. Τα ποσοστά επιτυχούς ανάκτησης σπέρματος ποικίλλουν ευρέως μεταξύ αυτών των πληθυσμών, κυμαινόμενα από 0% σε 46, XX άνδρες (λόγω απουσίας περιοχής AZF) έως ~ 30% σε άνδρες με σύνδρομο μωσαϊκού Klinefelter.<sup>130</sup>

---

<sup>128</sup> M. Arafa, H. Elbardisi, A. Majzoub, A. Agarwal, (2020), Genetics of Male Infertility: A Case-Based Guide for Clinicians, Springer.

<sup>129</sup> O. Tunc, (2010), Investigation of the role of oxidative stress in male infertility, Thesis, The University of Adelaide, Australia.

<sup>130</sup> K.A. Groth, A. Skakkebaek, C. Høst, et al. (2013), Clinical review: Klinefelter syndrome: A clinical update, J Clin Endocrinol Metab, 98(2), pp. 20-30.

## 2.5.2 Microdeletion testing

Το χρωμόσωμα Y είναι ένα ακροκεντρικό χρωμόσωμα που περιέχει 60 Mb σε βραχίονα και μακρύ βραχίονα που χωρίζονται από ένα κεντρομερίδιο. Σχεδόν το 95% του μήκους του αποτελείται από την αρσενική ειδική περιοχή του χρωμοσώματος Y (MSY), μια συλλογή έως 80 γονιδίων που παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και τη σπερματογένεση του ανδρικού φύλου. Το MSY, σε αντίθεση με μεγάλα τμήματα αυτοσωμάτων, δεν συνδυάζεται από την αρχή κατά τη διάρκεια της μείωσης, καθώς δεν υπάρχει ομόλογη περιοχή για σύζευξη στο χρωμόσωμα X.<sup>131</sup>

Αντίθετα, το MSY περιέχει οκτώ επαναλαμβανόμενα, παλινδρομικά και πλεονάζοντα τμήματα τα οποία είναι πολύ ευαίσθητα σε ενδοχρωμοσωμική αναδιάταξη κατά τη διάρκεια της μείωσης - μια διαδικασία γνωστή ως μη αλληλικός ομόλογος ανασυνδυασμός. Αυτή η διαδικασία είναι σχετική επειδή η έκτοπη επανεισαγωγή αυτών των τμημάτων μπορεί να οδηγήσει σε διαγραφές, διπλασιασμούς ή αναστροφές εντός του χρωμοσώματος Y, τα οποία όλα μπορούν να επηρεάσουν τα γονίδια που είναι απαραίτητα για τη γονιμότητα.<sup>132</sup>

Ιδιαίτερης κλινικής σημασίας είναι η περιοχή του παράγοντα αζωοσπερμίας (AZF), η οποία έχει μελετηθεί αυστηρά λόγω του πλούτου της σε γονίδια που εμπλέκονται στη σπερματογένεση. Περιγράφηκε για πρώτη φορά στη δεκαετία του 1970 και χαρακτηρίστηκε περαιτέρω στα μέσα της δεκαετίας του 1990 έως τις αρχές της δεκαετίας του 2000.<sup>133</sup>

Το AZF υποδιαιρείται σε τρεις υποπεριοχές—AZFa, AZFb και AZFc—με τα AZFb και AZFc να επικαλύπτονται κατά 1,5 Mb. Οι διαγραφές σε καθεμία από αυτές τις περιοχές ποικίλλουν ως προς τους κλινικούς τους φαινότυπους. Οι διαγραφές ολόκληρης της περιοχής AZFa σχετίζονται με το σύνδρομο μόνο κυττάρων Sertoli, μια

---

<sup>131</sup> M. Arafa, H. Elbardisi, A. Majzoub, A. Agarwal, (2020), *Genetics of Male Infertility: A Case-Based Guide for Clinicians*, Springer.

<sup>132</sup> A. Agarwal, D. Durairajanayagam, J. Halabi, J. Peng, M. Vazquez-Levin, (2014), *Proteomics, oxidative stress and male infertility*, *Reproductive BioMedicine Online*, 29(2), pp. 32-58.

<sup>133</sup> G. Cavallini, G. Beretta, (2014), *Clinical Management of Male Infertility*, Springer.

ιστολογική διάγνωση απλασίας γεννητικών κυττάρων σε ιστό που λαμβάνεται από βιοψία όρχεων που οδηγεί πάντα σε μη αποφρακτική αζωοσπερμία χωρίς την πιθανότητα ART.<sup>134</sup>

Τα σπερματοκύτταρα δεν υπάρχουν επίσης σε ασθενείς με πλήρεις διαγραφές AZFb λόγω απουσίας βασικών παραγόντων ωρίμανσης και κατά συνέπεια, η ART δεν προσφέρεται σε αυτούς τους άνδρες. Πλήρεις AZFc ή μερικές διαγραφές AZFb+c, ωστόσο, δεν αποκλείουν την παρουσία φυσιολογικών σπερματοζωαρίων. Συνεπώς, το φυσιολογικό σπέρμα μπορεί να ανακτηθεί σε έως και 70% των περιπτώσεων και η τεχνολογία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART) παραμένει μια βιώσιμη επιλογή σε αυτόν τον πληθυσμό.<sup>135</sup>

Καθώς οι μικροδιαγραφές του χρωμοσώματος Y (YCMDs) είναι πολύ μικρές για να ανιχνευθούν με καρύοτυπο, πρέπει να χρησιμοποιηθεί ενίσχυση της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR). Στη συνέχεια χρησιμοποιούνται εκκινητές ειδικοί για μοναδικές θέσεις με επισήμανση αλληλουχίας (STS) - σύντομες αλληλουχίες DNA με μία μόνο εμφάνιση εντός του γονιδιώματος - στο MSY για την έναρξη της PCR.<sup>136</sup>

Πολλοί εκκινητές STS έχουν περιγραφεί για χρήση σε κλινικό περιβάλλον, αλλά η μεταβλητότητα μεταξύ αυτών των εκκινητών και των πρωτοκόλλων που χρησιμοποιούνται από τα εργαστήρια περιπλέκει την ερμηνεία των αποτελεσμάτων των δοκιμών και μπορεί να μειώσει τη διαγνωστική ακρίβεια. Για να αντιμετωπιστεί αυτό, η Ευρωπαϊκή Ακαδημία Ανδρολογίας και το Ευρωπαϊκό Δίκτυο Ποιότητας Μοριακής Γενετικής εξέδωσαν οδηγίες που περιγράφουν λεπτομερώς ένα «βασικό» σετ έξι εκκινητών STS, δύο σε καθένα από τα AZFa, AZFb και AZFc, τα οποία έχουν δώσει ισχυρά και αναπαραγώγιμα αποτελέσματα σε πολλά εργαστήρια και δοκιμές

---

<sup>134</sup> N. Acharya, S. Majumdar, R. Ramayya, S.K. Singh, (2015), Handbook of Male Infertility and Andrology, Jaypee Brothers Medical Pub.

<sup>135</sup> A. El-Mazny, (2015), Male Infertility: Causes and Management, CreateSpace Independent Publishing Platform.

<sup>136</sup> A.M. Jequier, (2011), Male Infertility: A Clinical Guide, 2nd Edition, Cambridge University Press.

ποιοτικού ελέγχου. Ο ιδανικός αριθμός STS για τη μεγιστοποίηση της αποτελεσματικότητας της PCR δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί.<sup>137</sup>

Σχεδόν το 7,5% όλων των ολιγο- και αζωοσπερμικών ανδρών θεωρείται ότι φιλοξενούν YCMD, αν και αυτός ο επιπολασμός ποικίλλει παγκοσμίως. Σε ασθενείς με μη αποφρακτική αζωοσπερμία ή σοβαρή ολιγοσπερμία αυτός ο επιπολασμός αυξάνεται στο 10-15%. Λόγω της σχετικά υψηλής συχνότητας της YCMD σε ολιγο- και αζωοσπερμικούς ασθενείς, τόσο η EAU όσο και η ASRM συνιστούν την προσφορά εξέτασης YCMD σε όλους τους άνδρες με αριθμό σπερματοζωαρίων μικρότερο από 5 εκατομμύρια/mL.<sup>138</sup>

Αν και αυτό το όριο έχει υψηλή ευαισθησία, πολλές μεγάλες αναδρομικές μελέτες έχουν προτείνει ότι τα YCMD είναι εξαιρετικά σπάνια σε άνδρες με αριθμό σπερματοζωαρίων μεγαλύτερο από 1-2 εκατομμύρια/mL. Ερευνητές πρόσφατα ανασκόπησαν 37 μελέτες ολιγοσπερμικών ανδρών (N=12.492) που εντόπισαν 261 άνδρες με YCMD. Από αυτούς τους άνδρες με YCMD, το 93% είχε αριθμό σπερματοζωαρίων <1 εκατομμύριο/mL και μόνο το 5% είχε αριθμό σπερματοζωαρίων >1-5 εκατομμύρια/mL. Κατά συνέπεια, πρότειναν τη μείωση του ορίου εξέτασης από 5 σε 1 εκατομμύριο/mL, δεδομένης της σπανιότητας των YCMD σε άνδρες με αριθμό σπερματοζωαρίων πάνω από αυτήν την τιμή.<sup>139</sup>

Η γενετική συμβουλευτική πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη για τους άνδρες που έχουν βρεθεί ότι έχουν YCMD, καθώς αυτές οι διαγραφές μεταδίδονται αναγκαστικά σε όλους τους αρσενικούς απογόνους. Αν και οι άνδρες με διαγραφές AZFc απέκτησαν γιους μέσω ICSI, οι σπερματογόνες και αναπαραγωγικές ικανότητες αυτών των παιδιών είναι επί του παρόντος άγνωστες. Ωστόσο, πιστεύεται ότι υπάρχει

---

<sup>137</sup> D. Bauer, (2020), Determining the Relationship Between Male Waist Circumference and Male Fertility Markers, Master's thesis, Harvard Extension School.

<sup>138</sup> S. Silber, (2018), Fundamentals of Male Infertility, Springer.

<sup>139</sup> S.S. Du Plessis, A. Agarwal, E.S. Sabanegh, (2014), Male Infertility: A Complete Guide to Lifestyle and Environmental Factors, Springer.

ένα φάσμα υπογονιμότητας που κυμαίνεται από την πλήρη στειρότητα έως τη δυνατότητα σπερματογένεσης.<sup>140</sup>

Έρευνες αναφέρουν πως υφίστανται τρεις επιλογές για πλήρως ενημερωμένα ζευγάρια που επιθυμούν να προχωρήσουν με ART: να προχωρήσουν σε ICSI και να συλλάβουν υπογόνιμους γιους, να μην χρησιμοποιήσουν το ανακτηθέν σπέρμα για να συλλάβουν ή να πραγματοποιήσουν προεμφυτευτική γενετική ανάλυση και να επιλέξουν μόνο 46, XX έμβρυα. Όλα τα ζευγάρια θα πρέπει να γνωρίζουν τους κινδύνους και τα οφέλη για καθεμία από αυτές τις επιλογές πριν λάβουν μια απόφαση.<sup>141</sup>

### 2.5.3 CFTR

Η συγγενής απουσία του σπερματικού αγγείου (CAVD) μπορεί να επηρεάσει τη μία (συγγενής μονόπλευρη απουσία σπερματικού αγγείου, CUAVD) ή και τις δύο εκσπερματώσεις (συγγενής αμφοτερόπλευρη απουσία σπερματικού αγγείου, CBAVD). Η αμφοτερόπλευρη απουσία εμφανίζεται στο 2-10% όλων των υπογόνιμων ανδρών, αλλά αντιπροσωπεύει έως και το 40% των περιπτώσεων αποφρακτικής αζωοσπερμίας.<sup>142</sup>

Πάνω από το 90% των ανδρών με CBAVD έχουν επιπλέον μορφολογικά μη φυσιολογικές (απούσες, ατροφικές, υποτροφικές ή κυστικές) σπερματικές κύστεις. Φυσιολογικά, αυτό έχει ως αποτέλεσμα μη φυσιολογικές παραμέτρους του σπέρματος που χαρακτηρίζονται από χαμηλό όγκο σπέρματος, όξινο pH και απουσία σπερματοζωαρίων. Σχεδόν το 80% των ανδρών με CBAVD έχουν μεταλλάξεις στο γονίδιο του διαμεμβρανικού αγωγού της κυστικής ίνωσης (CFTR), εύρημα που έχει

---

<sup>140</sup> M. Arafa, H. Elbardisi, A. Majzoub, A. Agarwal, (2020), *Genetics of Male Infertility: A Case-Based Guide for Clinicians*, Springer.

<sup>141</sup> O. Okutman, (2015), *Genetics of male infertility - Genes implicated in non-obstructive azoospermia and severe oligozoospermia*, Thesis, Universite De Strasbourg, France.

<sup>142</sup> D.G. Lo Giacco, (2013), *Genetics of male infertility: Molecular study of non-syndromic cryptorchidism and spermatogenic impairment*, Doctoral Thesis, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

οδηγήσει σε ευρεία υιοθέτηση του γενετικού ελέγχου CFTR σε υπογόνιμους άνδρες με τα προαναφερθέντα ευρήματα φυσικής εξέτασης.<sup>143</sup>

Το CFTR είναι ένα γονίδιο 250 Kb στο χρωμόσωμα 7 το οποίο κωδικοποιεί ένα εξαρτώμενο από ATP διάυλο χλωρίου που βρίσκεται κυρίως στα επιθηλιακά κύτταρα. Μέχρι σήμερα, έχουν περιγραφεί περισσότερες από 2.000 μεταλλάξεις με ποικίλες φαινοτυπικές συνέπειες από ήπιες έως σοβαρές. Ο επιπολασμός αυτών των μεταλλάξεων διαφέρει μεταξύ διαφορετικών εθνοτήτων και γεωγραφικών περιοχών.

Η κυστική ίνωση (CF), μια αυτοσωματική υπολειπόμενη νόσος που προκαλεί προοδευτική αναπνευστική και παγκρεατική ανεπάρκεια, εμφανίζεται όταν ένα άτομο έχει δύο σοβαρές μεταλλάξεις του CFTR, μία σε κάθε ομόλογο χρωμόσωμα. Ο συνολικός επιπολασμός της ΚΙ στις Ηνωμένες Πολιτείες κυμαίνεται από 1 στους 2.500 στους Καυκάσιους έως 1 στους 35.000 για τους Ασιάτες-Αμερικανούς.<sup>144</sup>

Έως και το 80% αυτών των περιπτώσεων οφείλονται σε μια επιβλαβή μετάλλαξη στο γονίδιο CFTR που ονομάζεται DeltaF508, η οποία τελικά οδηγεί σε ανώμαλη αναδίπλωση πρωτεΐνης. Η παρατηρούμενη συχνότητα φορέα μετάλλαξης CFTR είναι 1 στους 38 Αμερικανούς με σημαντική μεταβλητότητα με βάση τη φυλή. Ενώ η ΚΙ οδηγεί σε παγκρεατική και πνευμονική δυσλειτουργία, πιο ήπιες μεταλλάξεις του γονιδίου CFTR (ή απλώς ως φορέας) μπορεί να οδηγήσουν είτε σε CBAVD είτε σε CUAVD ως τη μοναδική κλινική εκδήλωση της μετάλλαξης.<sup>145</sup>

Ο ακριβής μηχανισμός για το γιατί οι μεταλλάξεις CFTR προκαλούν αγγειακή αγένεση είναι επί του παρόντος άγνωστος. Ωστόσο, έχει προταθεί ότι τα επιθηλιακά εκκριτικά ελαττώματα που προκαλούνται από αυτές τις μεταλλάξεις διαταράσσουν τη σωστή ανάπτυξη του Wolffian πόρου στη μήτρα. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι άνδρες με

---

<sup>143</sup> C.E. Kennedy, (2011), Negative biomarkers of sperm quality and male fertility, Thesis, University of Missouri-Columbia.

<sup>144</sup> J. Jarow, M. Sigman, (2010), The Optimal Evaluation of the Infertile Male: AUA Best Practice Statement, American Urological Association.

<sup>145</sup> J.L. Glaser, (2015), Examining Male Infertility; The Association Between Age, Environment, and Reproductive Success in Male Patients that have Participated in Assisted Reproductive Technology, Thesis, Louisiana State University.



μεταλλάξεις CFTR έχουν φυσιολογική νεφρική ανατομία επειδή αυτή η διαταραχή της ανάπτυξης του πόρου Wolffian συμβαίνει μετά το σχηματισμό των νεφρών.<sup>146</sup>

Ο επιπολασμός της μονόπλευρης νεφρικής αγένεσης έχει αναφερθεί σε 25-85% σε άνδρες με CUAVD και 10-15% σε άνδρες με CBAVD. Αυτή η ανωμαλία δεν σχετίζεται με μεταλλάξεις CFTR, αλλά μάλλον μπορεί να εξηγηθεί από διαφορετικές γενετικές μεταλλάξεις που οδηγούν σε ανωμαλίες στις δομές του αγωγού Wolffian. Η ανίχνευση των μεταλλάξεων CFTR συνήθως επιτυγχάνεται χρησιμοποιώντας τεχνικές άμεσης γονιδιακής ανάλυσης. Καθώς δεν υπάρχει πρότυπο πρωτόκολλο για ανάλυση γονιδίων, αυτές οι τεχνικές εξαρτώνται από το εργαστήριο.<sup>147</sup>

Δεν είναι ούτε οικονομικά αποδοτικό ούτε πρακτικό να αξιολογηθούν άμεσα όλες οι γνωστές μεταλλάξεις CFTR, τόσο πολλές εμπορικές δοκιμασίες είναι διαθέσιμες οι οποίες εξετάζουν για ~20 έως ~60 από τις πιο κοινές μεταλλάξεις. Διαφορετικές αναλύσεις με εναλλακτικές μεταλλάξεις μπορούν να προσαρμοστούν στην εθνικότητα και τη γεωγραφική θέση του ασθενούς. Ο προσδιορισμός αλληλουχίας ολόκληρου του γονιδίου, αν και η πιο εμπειρισταωμένη διαγνωστική μέθοδος, προηγουμένως προοριζόταν για εκείνους τους ασθενείς με σημεία δυσλειτουργίας CFTR με φυσιολογικά πλαίσια μετάλλαξης δεδομένου του υψηλού κόστους. Ωστόσο, οι πρόσφατες εξελίξεις στον προσδιορισμό αλληλουχίας επόμενης γενιάς (NGS), έχουν βελτιώσει σημαντικά τη διαγνωστική ακρίβεια και μείωσαν το κόστος της αλληλουχίας ολόκληρου του γονιδίου, γεγονός που μπορεί να καταστήσει το NGS βιώσιμο τεστ πρώτης γραμμής στο μέλλον.<sup>148</sup>

Έρευνες αναφέρουν πως οι άνδρες με CBAVD έχουν τυπικά φυσιολογικό σπερματογενετικό δυναμικό και ως εκ τούτου είναι εξαιρετικοί υποψήφιοι για ART.

---

<sup>146</sup> S. Liffner, (2021), Infertility in Men in Relation to Their Birth Characteristics, Linköping University Medical Dissertation No. 1793.

<sup>147</sup> N.E. Skakkebaek, E. Rajpert-De Meyts, G.M. Buck Louis, et al., (2016), Male Reproductive Disorders and Fertility Trends: Influences of Environment and Genetic Susceptibility, *Physiol Rev*, 96(2), pp. 55-97

<sup>148</sup> P.N. Schlegel, M. Sigman, B. Collura, C.J. De Jonge, et al., (2020), Diagnosis and Treatment of Infertility in Men: AUA/ ASRM Guideline, American Urological Association and American Society for Reproductive Medicine.

Τόσο η AUA όσο και η EAU συνιστούν την αξιολόγηση για μεταλλάξεις CFTR σε άνδρες με CBAVD. Οι άνδρες με CUAVD θα πρέπει να υποβάλλονται σε νεφρική απεικόνιση λόγω της υψηλής συχνότητας μη σχετιζόμενης με CFTR ομόπλευρη νεφρική αγένεση. Οι σύντροφοι ανδρών με CBAVD θα πρέπει επιπλέον να ελέγχονται πριν από τις προσπάθειες ART, προκειμένου να αξιολογηθεί ο κίνδυνος ΚΙ στους απογόνους. Εάν η γυναίκα σύντροφος είναι επίσης φορέας μετάλλαξης CFTR, ο κίνδυνος απόκτησης παιδιού με ΚΙ μπορεί να αυξηθεί στο 50% ανάλογα με τις γονικές μεταλλάξεις. Σε αυτές τις περιπτώσεις, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η προεμφυτευτική διάγνωση.<sup>149</sup>

## 2.6 Οξειδωτικό στρες

Με αυτόν τον όρο καλούμε την κατάσταση όπου το σύνολο των ελεύθερων δραστικών ριζών είτε μορίων είναι πιο μεγάλο από τα ενδογενή είτε εξωγενή αντιοξειδωτικά (ενζυματικά και μη) τα οποία κανονικά υφίστανται στο σπέρμα των αντρών. Η συγκεκριμένη κατάσταση έχει άμεση σχέση με την ανδρική υπογονιμότητα.<sup>150</sup>

Παρά τη διαρκή επιστημονική εξέλιξη, τις καινούριες συστάσεις από υπεύθυνους φορείς, την αισθητή βελτίωση των εργαστηριακών ελέγχων καθώς επίσης και των ΠΟΥ, ένα ποσοστό το οποίο κυμαίνεται από 30 έως και 50% των αντρών οι οποίοι είναι υπογόνιμοι περιέχονται στην κατηγορία της ιδιοπαθούς υπογονιμότητας. Αυτό αφορά την κατηγορία αυτή που ορισμένοι σπερματικοί παράγοντες, μετά από τον κατάλληλο διαγνωστικό έλεγχο, έχουν βρεθεί εκτός των κανονικών ορίων ενώ

---

<sup>149</sup> B. Rizk, A. Agarwal, E.S. Sabanegh, (2019), *Male Infertility in Reproductive Medicine: Diagnosis and Management*, CRC Press.

<sup>150</sup> O. Tunc, (2010), *Investigation of the role of oxidative stress in male infertility*, Thesis, The University of Adelaide, Australia.

ταυτόχρονα δεν έχει εντοπιστεί η κυριότερη αιτία η οποία έχει οδηγήσει σε αυτές τις τιμές και παράλληλα δεν εμφανίζεται ένα θέμα υπογονιμότητας της συντρόφου.<sup>151</sup>

Όλο το άλλο ποσοστό, παρόλα αυτά, δεν είναι μονάχα αυτοί των οποίων το αίτιο αυτού του προβλήματος υγείας έγινε γνωστό (ορμονικά αίτια, κισσοκήλη κλπ) με ταυτόχρονα μη κανονικό σπερμοδιάγραμμα, αλλά και αυτοί οι οποίοι είναι στην κατηγορία της μη εξηγήσιμης υπογονιμότητας. Το συγκεκριμένο πρόβλημα είναι αυτό όπου ο άντρας τηρεί το χρονικό διάστημα του ενός χρόνου ελεύθερης σεξουαλικής επαφής δίχως γεγονός γονιμοποίησης αλλά δεν έχει εντοπιστεί αιτία αλλά ούτε και μη κανονική σπερματική παράμετρος.<sup>152</sup>

Αρκετοί μελετητές όλα αυτά τα χρόνια έχουν ενεργήσει με κυριότερο σκοπό να υπολογίσουν ελεύθερες ρίζες και την πιθανή ύπαρξη του συγκεκριμένου στρες. Δεδομένης της απουσίας μιας κοινά αποδεκτής τακτικής υπολογισμού αυτού του στρες, τα αποτελέσματα διαφοροποιούνται, εμφανίζοντας πολλές φορές διακύμανση αλλά συμφωνώντας στη σχέση αυτού του στρες με την ανδρική υπογονιμότητα.<sup>153</sup>

Ειδικότερα, εμφανίστηκε σχέση από 30% μέχρι και 80% των πασχόντων. Παράλληλα, όμως, ξεκίνησε να διερευνάται η πιθανότητα αυτό το στρες να έχει άρρηκτη σχέση και με την ιδιοπαθή υπογονιμότητα. Από διάφορα επιδημιολογικά δεδομένα αναφέρεται πως ένα ποσοστό που ξεπερνά το 67% των αντρών με ιδιοπαθή υπογονιμότητα έχει ανεβασμένα ποσά ελευθέρων ριζών.<sup>154</sup>

Για αυτόν τον λόγο έρευνες έχουν προσθέσει πλέον την έννοια του MOSI (Male Oxidative Stress Infertility). Με λίγα λόγια έχει πλέον προστεθεί αυτό το στρες σαν ξεχωριστή αιτία του φαινομένου που διερευνάται στη συγκεκριμένη εργασία.

---

<sup>151</sup> A. Agarwal, D. Durairajanayagam, J. Halabi, J. Peng, M. Vazquez-Levin, (2014), Proteomics, oxidative stress and male infertility, Reproductive BioMedicine Online, 29(2), pp. 32-58.

<sup>152</sup> B. Rizk, A. Agarwal, E.S. Sabanegh, (2019), Male Infertility in Reproductive Medicine: Diagnosis and Management, CRC Press.

<sup>153</sup> M. Arafa, H. Elbardisi, A. Majzoub, A. Agarwal, (2020), Genetics of Male Infertility: A Case-Based Guide for Clinicians, Springer.

<sup>154</sup> N. Acharya, S. Majumdar, R. Ramayya, S.K. Singh, (2015), Handbook of Male Infertility and Andrology, Jaypee Brothers Medical Pub.

Ενδιαφέρον, όμως, εμφανίζει και το γεγονός πως επιδημιολογικά έχει εντοπιστεί ιδιαίτερα υψηλό στρες αυτής της μορφής και σε τεράστιο ποσοστό της κατηγορίας γνωστής είτε μη εξηγήσιμης υπογονιμότητας. Αυτό το ποσοστό φαίνεται πως είναι από 30 μέχρι και 40%.<sup>155</sup>

Το συγκεκριμένο στρες και η επιρροή του έχει διερευνηθεί διεξοδικά και έχουν φανεί τα καταστροφικά αποτελέσματα που είναι εφικτό να επιφέρει στο σπέρμα και κατά συνέπεια και στην ανδρική υπογονιμότητα. Οι συγκεκριμένες δραστικές ρίζες αλληλοεπιδρούν βίαια με μακρομόρια, όπως είναι για παράδειγμα τα λιποειδή κλπ, επιφέροντας ένα σύνολο διαφοροποιημένων βλαβών, δοκιμών και λειτουργικών στο σπέρμα (όπως είναι για παράδειγμα η αισθητή ελάττωση κινητικότητας κλπ).<sup>156</sup>

Με αυτόν τον τρόπο τις περισσότερες φορές το σπέρμα γίνεται ανίκανο να γονιμοποιήσει το ωάριο και σε άλλα περιστατικά εντοπίζεται αισθητή ανοδική τάση των πιθανοτήτων για αποβολές, γεννήσεις μορφών με μορφολογικά θέματα, ενώ ταυτόχρονα υφίσταται άμεση σχέση με τα περιστατικά καρκίνου σε παιδιά, αυτισμό, διάφορα ψυχιατρικά θέματα κλπ.<sup>157</sup>

## 2.7 Διαγνωστική προσέγγιση αζωοσπερμίας

Η αζωοσπερμία ορίζεται από την απουσία σπέρματος στην εκσπερμάτιση. Αν και ο όρος δεν υπονοεί μια υποκείμενη αιτιολογία, η αζωοσπερμία αναπόφευκτα προκαλεί στειρότητα. Σύμφωνα με παγκόσμιες εκτιμήσεις, 1 στους 100 άνδρες σε αναπαραγωγική ηλικία και έως και 10% των ανδρών με υπογονιμότητα είναι

---

<sup>155</sup> O. Tunc, (2010), Investigation of the role of oxidative stress in male infertility, Thesis, The University of Adelaide, Australia.

<sup>156</sup> A. Agarwal, D. Durairajanayagam, J. Halabi, J. Peng, M. Vazquez-Levin, (2014), Proteomics, oxidative stress and male infertility, Reproductive BioMedicine Online, 29(2), pp. 32-58.

<sup>157</sup> O. Tunc, (2010), Investigation of the role of oxidative stress in male infertility, Thesis, The University of Adelaide, Australia.

αζωοσπερμικοί. Η αζωοσπερμία ταξινομείται ευρέως σε αποφρακτική και μη αποφρακτική.<sup>158</sup>

Αυτή η διαφοροποίηση είναι κλινικά σημαντική επειδή επηρεάζει τη διαχείριση των ασθενών και τα αποτελέσματα της θεραπείας. Συγκεκριμένα, η μη αποφρακτική αζωοσπερμία (NOA) σχετίζεται με ένα εγγενές ελάττωμα των όρχεων που προκαλείται από διάφορες καταστάσεις που τελικά επηρεάζουν βαθιά την παραγωγή σπέρματος.<sup>159</sup>

Η σοβαρή σπερματογενετική ανεπάρκεια που παρατηρείται σε ασθενείς με NOA είναι συχνά συνέπεια της πρωτοπαθούς ανεπάρκειας των όρχεων που επηρεάζει κυρίως τα σπερματογόνα κύτταρα (σπερματογενής ανεπάρκεια (STF)) ή σχετίζεται με μια δυσλειτουργία του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-γοναδική οδός (υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός (HH)).

Από αυτό το σημείο και μετά, τα ακρωνύμια STF και HH θα διακρίνουν αυτούς τους τύπους NOA, ανάλογα με την περίπτωση. Η παραπάνω προτεινόμενη ορολογία μπορεί να είναι πιο διαισθητική για τον κλινικό ιατρό. Όχι μόνο υποδεικνύει ρητά το σημείο του προβλήματος (κεντρικό ή τοπικό), αλλά επίσης καθιστά σαφές ότι η διαταραχή των όρχεων αναφέρεται κυρίως σε σπερματογενές ελάττωμα, σε αντίθεση με τον αδιάκριτο όρο «ανεπάρκεια των όρχεων» που μπορεί να σχετίζεται με μεμονωμένο σπερματογενές ελάττωμα ή κάτι τέτοιο. ένα ελάττωμα σε συνδυασμό με ανεπάρκεια κυττάρων Leydig.<sup>160</sup>

Η διαφορική διάγνωση μεταξύ STF και HH είναι επίσης απαραίτητη επειδή η πρώτη συνδέεται με σοβαρές και μη θεραπεύσιμες καταστάσεις, ενώ η δεύτερη μπορεί να αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά με θεραπεία με γοναδοτροπίνη. Αντίθετα, η αποφρακτική αζωοσπερμία (OA) προέρχεται από έναν μηχανικό αποκλεισμό κατά

---

<sup>158</sup> A.J. Hamada, S.C. Esteves, A. Agarwal, (2013), A comprehensive review of genetics and genetic testing in azoospermia, *Clinics*, 68(2), pp. 39–60.

<sup>159</sup> A.M. Jequier, (2011), *Male Infertility: A Clinical Guide*, 2nd Edition, Cambridge University Press.

<sup>160</sup> S. Silber, (2018), *Fundamentals of Male Infertility*, Springer.

μήκος της αναπαραγωγικής οδού, δηλαδή, τον εκσπερματικό πόρο, την επιδιδυμίδα ή τον εκσπερματικό πόρο.<sup>161</sup>

Σε αντίθεση με το NOA, η σπερματογένεση διατηρείται και τόσο οι επεμβάσεις αποκατάστασης όσο και η ανάκτηση σπέρματος είναι συνήθως εξαιρετικά επιτυχείς σε ασθενείς με OA. Η μη αποφρακτική αζωοσπερμία μπορεί να διακριθεί από την OA χρησιμοποιώντας ιστορικό, φυσική εξέταση, ανάλυση σπέρματος, ορμονική αξιολόγηση και γενετικό έλεγχο στους περισσότερους ασθενείς. Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις, αυτή η διάκριση δεν είναι απλή και απαιτείται βιοψία όρχεως.<sup>162</sup>

Οι πρωταρχικοί στόχοι της διαφορικής διάγνωσης είναι η αναγνώριση για δυνητικά διορθώσιμες μορφές αζωοσπερμίας (π.χ. με χειρουργική επέμβαση ή φαρμακευτική αγωγή), για μη αναστρέψιμους τύπους αζωοσπερμίας κατάλληλοι για ανάκτηση σπερματοζωαρίων και ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος (ICSI), χρησιμοποιώντας δικό τους σπέρμα, για τύπους αζωοσπερμίας στους οποίους η γονιμοποίηση ή η υιοθεσία από δότη είναι οι μόνες δυνατότητες.<sup>163</sup>

Επί της ουσίας πρόκειται για ασθένεια που είναι απειλητική για την υγεία που σχετίζεται με αζωοσπερμία που απαιτεί ιατρική φροντίδα. Γενετικές αιτίες αζωοσπερμίας που μπορεί να επηρεάσουν την υγεία του ασθενούς ή των απογόνων, κυρίως εάν χρησιμοποιείται τεχνολογία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Είναι κρίσιμο να αξιολογηθεί ο αζωοσπερμικός ασθενής χρησιμοποιώντας μια τυποποιημένη επεξεργασία για την επίτευξη αυτών των στόχων, όπως συζητείται στις επόμενες ενότητες.

Η αξιολόγηση ενός αζωοσπερμικού εκσπερμάτωσης με κανονικό όγκο (δηλαδή >1,5 mL) θα πρέπει να ακολουθείται από την εξέταση του σφαιροποιημένου σπέρματος μετά τη φυγοκέντρηση για να αποκλειστεί η κρυπτοζωοσπερμία, η οποία

---

<sup>161</sup> S.S. Du Plessis, A. Agarwal, E.S. Sabanegh, (2014), *Male Infertility: A Complete Guide to Lifestyle and Environmental Factors*, Springer.

<sup>162</sup> D. Bauer, (2020), *Determining the Relationship Between Male Waist Circumference and Male Fertility Markers*, Master's thesis, Harvard Extension School.

<sup>163</sup> A.J. Hamada, S.C. Esteves, A. Agarwal, (2013), *A comprehensive review of genetics and genetic testing in azoospermia*, *Clinics*, 68(2), pp. 39–60.

ορίζεται από την παρουσία σπάνιου σπέρματος. Η φυγοκέντρωση θα πρέπει να πραγματοποιείται στα  $3000 \times g$  για 15 λεπτά ή περισσότερο. Η εύρεση ζωντανών σπερματοζωαρίων μπορεί να επιτρέψει τη διενέργεια ICSI με εκσπερμάτιση σπέρματος, αποφεύγοντας τη χειρουργική συλλογή σπέρματος.<sup>164</sup>

Η αζωοσπερμία πρέπει να επιβεβαιωθεί σε τουλάχιστον δύο διαδοχικές αναλύσεις σπέρματος επειδή μπορεί να λάβει χώρα προσωρινή αζωοσπερμία λόγω τοξικών, περιβαλλοντικών, μολυσματικών, πυρετού ή ιατρογενών καταστάσεων. Η αξιολόγηση των αζωοσπερμικών εκσπερματώσεων σε περισσότερες από μία περιπτώσεις είναι επίσης απαραίτητη δεδομένης της βιολογικής μεταβλητότητας των δειγμάτων των ίδιων ατόμων. Ωστόσο, ένα όριο αναλύσεων σπέρματος (π.χ. 2-3) μπορεί να τεθεί από πρακτική άποψη, αν και ο ακριβής αριθμός είναι δύσκολο να εξακριβωθεί. Ενδείκνυται επίσης ένα διάστημα μεταξύ των αναλύσεων (π.χ. με διαφορά ενός μήνα), αν και το βέλτιστο διάστημα μεταξύ των εξετάσεων δεν έχει καθοριστεί.<sup>165</sup>

Η τελευταία λέξη της τεχνολογίας σχετικά με τον τρόπο με τον οποίο πρέπει να αξιολογείται το ανθρώπινο σπέρμα στο εργαστήριο καθορίζεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), ο οποίος εκδίδει περιοδικά εγχειρίδια που περιλαμβάνουν τυπικές διαδικασίες λειτουργίας και τιμές αναφοράς. Οι εκσπερματώσεις ανδρών με NOA-STF συνήθως εμφανίζουν φυσιολογικό όγκο και pH ( $>7,2$ ), υποδεικνύοντας λειτουργικά σπερματοδόχα κυστίδια και ανοιχτούς εκσπερματωτικούς πόρους.<sup>166</sup>

Αντίθετα, η υποσπερμία (όγκος εκσπερμάτισης  $< 1,5$  mL) είναι τυπική σε ασθενείς με HH-NOA. Ένας συνδυασμός χαμηλού όγκου ( $<1,5$  mL), όξινου εκσπερματώματος (pH  $< 7,2$ ), με χαμηλή φρουκτόζη (π.χ.  $<13$   $\mu\text{mol}$  ανά εκσπερμάτιση) υποδηλώνει υποπλασία ή απόφραξη της σπερματικής κύστης. Και οι δύο καταστάσεις σχετίζονται με την OA. Η πρώτη με CBAVD και η δεύτερη με

---

<sup>164</sup> A. El-Mazny, (2015), Male Infertility: Causes and Management, CreateSpace Independent Publishing Platform.

<sup>165</sup> G. Cavallini, G. Beretta, (2014), Clinical Management of Male Infertility, Springer.

<sup>166</sup> M. Arafa, H. Elbardisi, A. Majzoub, A. Agarwal, (2020), Genetics of Male Infertility: A Case-Based Guide for Clinicians, Springer.

απόφραξη του εκσπερμάτωσης. Τα επίπεδα της ουδέτερης άλφα-γλυκοσιδάσης του σπέρματος μπορούν επίσης να προσδιοριστούν καθώς αντικατοπτρίζουν τη λειτουργία της επιδιδυμίδας. Έρευνες, ακόμα, αναφέρουν ότι τα επίπεδα σπερματικής α-γλυκοσιδάσης < 18 mU/εκσπερμάτισμα είναι ένας αξιόπιστος δείκτης συγγενούς αμφοτερόπλευρης απουσίας του σπερματικού αγγείου.<sup>167</sup>

Σε αυτό το σημείο είναι χρήσιμο να γίνει αναφορά και για τις τεχνικές microTESE, MESA και PESA οι οποίες (ειδικά η TESE) χρησιμοποιούνται για να δουν αν υπάρχουν σπερματίδες για παράδειγμα στους όρχεις σε περίπτωση αζωοσπερμίας. Οι τακτικές αυτής της μορφής είναι οι εξής :

- βιοψία όρχεως -TESE
- μικροχειρουργική βιοψία όρχεως – MicroTESE
- μικροχειρουργική αναρρόφηση σπερματοζωαρίων – MESA
- διαδερμική αναρρόφηση σπερματοζωαρίων - PESA

Αυτό το οποίο θα πρέπει να τονιστεί είναι πως οι 3 πρώτες εξ αυτών των τεχνικών είναι χειρουργικές επεμβάσεις, ενώ η PESA υλοποιείται με αναρρόφηση. Πιο συγκεκριμένα οι PESA/MESA αφορούν τη συλλογή η οποία υλοποιείται με διαφοροποιημένες τακτικές στην επιδιδυμίδα, έναν αγωγό ο οποίος συνδέεται με τον όρχι. Από την άλλη μεριά η TESA αφορά την δειγματοληψία η οποία υλοποιείται διαμέσου του δέρματος των όρχεων.<sup>168</sup>

Σε ό,τι έχει να κάνει με την TESE, θα πρέπει να σημειωθεί πως αποτελεί μια βιοψία του ιστού των όρχεων, μια δράση με απώτερο στόχο την ανάκτηση σπέρματος

---

<sup>167</sup> A.J. Hamada, S.C. Esteves, A. Agarwal, (2013), A comprehensive review of genetics and genetic testing in azoospermia, Clinics, 68(2), pp. 39–60.

<sup>168</sup> D. Bauer, (2020), Determining the Relationship Between Male Waist Circumference and Male Fertility Markers, Master's thesis, Harvard Extension School.



από ένα μικρότερο τμήμα ιστού του όρχεως το οποίο αφαιρείται χειρουργικά. Η τακτική αυτής της μορφής είναι εφικτό να υλοποιηθεί με τοπική αναισθησία, τοπική είτε βαθιά καταστολή.

Στα θετικά της εν λόγω τακτικής είναι πως αποτελεί μια τακτική η οποία ως επί το πλείστον χρησιμεύει σε όλα τα είδη τη αζωοσπερμίας και μη αποφρακτικής αζωοσπερμίας ενώ την ίδια στιγμή επιτρέπει την ανάκτηση και την κρυσυντήρηση της πλειονότητας των σπερματοζωαρίων. Αντίθετα, στα ελαττώματα αυτής της τακτικής είναι πως πρόκειται για μια χειρουργική επέμβαση η οποία κατά κύριο λόγο υλοποιείται στο νοσοκομείο, παρόλα αυτά το νοσοκομείο προσφέρει πλήρη ανάπαυση για 1-2 ημέρες.<sup>169</sup>

## 2.8 DNA fragmentation index

Ο κατακερματισμός του DNA του σπέρματος είναι ένα νέο τεστ για την αξιολόγηση της ανδρικής υπογονιμότητας. Με τη δοκιμή DFI, μπορεί να υπολογιστεί το ποσοστό του κατακερματισμού του DNA (DNA Fragmentation Index) του σπέρματος. Η γενετική ακεραιότητα του σπέρματος παίζει σημαντικό ρόλο στη φυσιολογική ανάπτυξη του εμβρύου. Το DNA έχει τη μορφή διπλής έλικας η οποία σταθεροποιείται με χημικούς δεσμούς.<sup>170</sup>

Το σπάσιμο αυτών των δεσμών καθιστά την έλικα ασταθή και το σπέρμα μπορεί να γίνει πιο ευαίσθητο στις επιδράσεις επιβλαβών παραγόντων. Αυτή η αστάθεια στο DNA του σπέρματος ονομάζεται κατακερματισμός. Η αλλοίωση στη δομή του DNA του σπέρματος (σπερματοδιαχωρισμός DNA) δεν αντικατοπτρίζεται σε καμία από τις συμβατικές παραμέτρους του διαγράμματος του σπέρματος (κινητικότητα, συγκέντρωση, μορφολογία).

---

<sup>169</sup> M. Arafa, H. Elbardisi, A. Majzoub, A. Agarwal, (2020), Genetics of Male Infertility: A Case-Based Guide for Clinicians, Springer.

<sup>170</sup> D. Bauer, (2020), Determining the Relationship Between Male Waist Circumference and Male Fertility Markers, Master's thesis, Harvard Extension School.

Ο κατακερματισμός του DNA έχει αποτελέσει αντικείμενο πολλών μελετών και έχει συσχετιστεί με κακή εμβρυϊκή ανάπτυξη, μειωμένα ποσοστά εμφύτευσης και εγκυμοσύνης και αποβολές, ειδικά όταν τα ποσοστά κατακερματισμού υπερβαίνουν το 30%. Εκτεταμένη έρευνα τα τελευταία χρόνια έχει δείξει ότι ανεξάρτητα από τη μέθοδο υποβοηθούμενης αναπαραγωγής που ακολουθεί ένα ζευγάρι για να αποκτήσει παιδί, το υψηλό ποσοστό κατακερματισμένου DNA στο σπέρμα του συζύγου μειώνει σημαντικά την πιθανότητα επιτυχούς εγκυμοσύνης.<sup>171</sup>

Εμφανίζεται συνήθως σε σπερματοζωάρια που παρουσιάζουν χαμηλή κινητικότητα και κακή μορφολογία. Ωστόσο, υψηλά ποσοστά έχουν παρατηρηθεί και σε δείγματα σπέρματος που εμφανίζουν φυσιολογικές παραμέτρους, γεγονός που συνδέει τον κατακερματισμό του DNA του σπέρματος με περιπτώσεις ανεξήγητης υπογονιμότητας.<sup>172</sup>

Ο κατακερματισμός του DNA προκαλείται συνήθως ενδογενώς από οξειδωτικό στρες και ανωμαλίες στη διαδικασία της απόπτωσης του σπέρματος. Η απόπτωση είναι μια φυσιολογική βιολογική διαδικασία για την αφαίρεση του «γερασμένου» σπέρματος από το σπέρμα όλων των ανδρών. Αιτίες κατακερματισμού μπορεί να είναι διάφοροι εξωγενείς παράγοντες, όπως η έκθεση σε περιβαλλοντικές και τοξικές ουσίες, το κάπνισμα, η ηλικία του άνδρα, η έκθεση σε υψηλές θερμοκρασίες, η χημειοθεραπεία κ.λπ., καθώς και ενδογενείς παράγοντες κατά τη διάρκεια της σπερματογένεσης.<sup>173</sup> Το τεστ DFI συνιστάται για άνδρες:

- Με μη φυσιολογικό αριθμό σπερματοζωαρίων
- Για ζευγάρια με επαναλαμβανόμενες αποβολές

---

<sup>171</sup> M. Arafa, H. Elbardisi, A. Majzoub, A. Agarwal, (2020), *Genetics of Male Infertility: A Case-Based Guide for Clinicians*, Springer.

<sup>172</sup> M. Assidi, (2022), *Infertility in Men: Advances towards a Comprehensive and Integrative Strategy for Precision Theranostics*, *M Cells*, 11(3), pp. 1-30.

<sup>173</sup> B. Rizk, A. Agarwal, E.S. Sabanegh, (2019), *Male Infertility in Reproductive Medicine: Diagnosis and Management*, CRC Press.

- Περιπτώσεις ζευγαριών με έμβρυα χαμηλής ποιότητας ή σχηματισμό μη βλαστοκύστης μετά από προηγούμενες προσπάθειες εξωσωματικής γονιμοποίησης
- Με κίρσους<sup>174</sup>

Σε ό,τι έχει να κάνει με τις τιμές αναφοράς, είναι σημαντικό να τονιστεί πως μετά από σωστή εργαστηριακή επεξεργασία, το DNA του σπέρματος μετουσιώνεται και αφαιρούνται οι πυρηνικές πρωτεΐνες τους (Halosperm Kit). Έτσι αποκτούν διαφορετική μορφολογία από αυτές που φέρουν άθικτο DNA. Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, τα αποτελέσματα χωρίζονται σε τρεις σημαντικές κατηγορίες σύμφωνα με τον Δείκτη Κατακερματισμού DNA -% DFI (ποσοστό σπέρματος με κατακερματισμένο DNA). Διακρίνονται οι εξής κατηγορίες:

- <15% DFI υψηλού δυναμικού γονιμότητας
- > 15% έως <30% DFI καλή δυνατότητα γονιμότητας
- > 30% DFI χαμηλού δυναμικού γονιμότητας<sup>175</sup>

Έρευνες όλα αυτά τα χρόνια επισημαίνουν πως το αποτέλεσμα ορίζεται ως φυσιολογικό όταν ο δείκτης κατακερματισμού (%) στο σπέρμα είναι κάτω από 30%. Φυσιολογικές εγκυμοσύνες συμβαίνουν ακόμη και σε ζευγάρια όπου ο σύζυγος έχει υψηλό ποσοστό κατακερματισμού DNA στο σπέρμα αλλά με μειωμένες πιθανότητες και αυξημένο κίνδυνο αποβολής.<sup>176</sup>

---

<sup>174</sup> S. Liffner, (2021), Infertility in Men in Relation to Their Birth Characteristics, Linköping University Medical Dissertation No. 1793.

<sup>175</sup> P.N. Schlegel, M. Sigman, B. Collura, C.J. De Jonge, et al., (2020), Diagnosis and Treatment of Infertility in Men: AUA/ ASRM Guideline, American Urological Association and American Society for Reproductive Medicine.

<sup>176</sup> D. Bauer, (2020), Determining the Relationship Between Male Waist Circumference and Male Fertility Markers, Master's thesis, Harvard Extension School.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ / ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Όπως είδαμε στη συγκεκριμένη εργασία η υπογονιμότητα είναι ένα παγκόσμιο πρόβλημα υγείας που επηρεάζει ένα στα επτά ζευγάρια. Στις μισές από αυτές τις περιπτώσεις, ο ανδρικός παράγοντας είναι, εν μέρει, υπεύθυνος. Στη σημερινή εποχή είναι σημαντικό να γίνονται κατανοητοί οι τροποποιήσιμοι παράγοντες του τρόπου ζωής που παρέχουν ευκαιρίες για θεραπευτική παρέμβαση, καθώς και τις διαθέσιμες δοκιμές αξιολόγησης και επιλογής σπέρματος, συμπεριλαμβανομένων γενετικών εξετάσεων, επειδή αυτές θα μπορούσαν να αλλάξουν την κλινική διαχείριση στο όχι και τόσο μακρινό μέλλον.

Η υπογονιμότητα, επομένως, είναι μια ασθένεια του αναπαραγωγικού συστήματος. Κάνει ένα άτομο να μην μπορεί να κάνει παιδιά. Μπορεί να επηρεάσει έναν άνδρα, μια γυναίκα ή και τους δύο. Ανδρική υπογονιμότητα σημαίνει ότι ένας άνδρας έχει πρόβλημα με το αναπαραγωγικό του σύστημα. Τα προβλήματα με την παραγωγή υγιούς σπέρματος είναι οι πιο κοινές αιτίες ανδρικής υπογονιμότητας. Το σπέρμα μπορεί να είναι ανώριμο, ανώμαλου σχήματος κλπ.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να μην υφίσταται αρκετό σπέρμα. Ή μπορεί να μην είναι εφικτή η παραγωγή σπέρματος. Αυτό το πρόβλημα μπορεί να προκληθεί από πολλές διαφορετικές καταστάσεις, όπως είναι για παράδειγμα λοιμώξεις ή φλεγμονώδεις καταστάσεις. Εξίσου συχνά περιστατικά είναι τα προβλήματα ορμονών ή υπόφυσης, τα ανοσοποιητικά προβλήματα στα οποία παράγονται αντισώματα κατά του σπέρματος, διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες και παράγοντες τρόπου ζωής (όπως πχ χρήση καπνού, η βαριά χρήση αλκοόλ, η χρήση μαριχουάνας ή στεροειδών ή η έκθεση σε τοξίνες κλπ). Εξίσου σημαντικά προβλήματα, όμως, είναι και οι γενετικές ασθένειες, όπως η κυστική ίνωση ή η αιμοχρωμάτωση.

Όπως είδαμε στη συγκεκριμένη εργασία, όμως, καθοριστικό ρόλο διαδραματίζει και η εργαστηριακή προσέγγιση, που σχετίζεται με την ανάλυση σπέρματος (σπερματοδιάγραμμα), την ενδοκρινική αξιολόγηση (που αφορά τον ορμονικό καθώς επίσης και τον βιοχημικό έλεγχο), τον έλεγχο για διάφορες λοιμώξεις, τα γενετικά τεστ (όπως είναι για παράδειγμα ο καρυότυπος κλπ) αλλά και η διαγνωστική προσέγγιση αζωοσπερμίας είτε ακόμα και η σχέση που υφίσταται με το οξειδωτικό τεστ.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

### Ελληνική βιβλιογραφία

- Γούλης, Γ.Δ., (2019), Διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση της ανδρικής υπογονιμότητας, Μονάδα Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής Α' Μαιευτική – Γυναικολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη.
- Ευγενή Ε., (2010), Η λειτουργία του ανδρικού σπέρματος, Εκδόσεις Βήτα, Αθήνα.
- Ζαχαριου Α., (2016), Κατευθυντήριες οδηγίες της EAU για την ανδρική υπογονιμότητα, Ελληνική Ουρολογική Εταιρεία, Αθήνα.
- Κανταρτζή Π.Δ., Γούλης Δ.Γ., Παπαδήμας Ι., (2008), Σύγχρονη αντίληψη για το ρόλο της κίρσοκλής στην ανδρική υπογονιμότητα, Ελληνικό Περιοδικό Γυναικολογίας & Μαιευτικής, 6(4), σελ. 327-338.
- Κλήμης Ν., (2012), Γονιμότητα, κατακτήστε τη με φυσικούς & άλλους τρόπους, Εκδόσεις Ψυχαλος, Αθήνα.
- Σουλτούκη Ρ., (2011), Αντρική υπογονιμότητα, Αιμοδιάγνωση, Αθήνα.

### Διεθνής βιβλιογραφία

- Acharya N., Majumdar S., Ramayya R., Singh S.K., (2015), Handbook of Male Infertility and Andrology, Jaypee Brothers Medical Pub.
- Agarwal A., Durairajanayagam D., Halabi J., Peng J., Vazquez-Levin M., (2014), Proteomics, oxidative stress and male infertility, Reproductive BioMedicine Online, 29(2), pp. 32-58.
- Arafa M., Elbardisi H., Majzoub A., Agarwal A., (2020), Genetics of Male Infertility: A Case-Based Guide for Clinicians, Springer.
- Assidi M., (2022), Infertility in Men: Advances towards a Comprehensive and Integrative Strategy for Precision Theranostics, M Cells, 11(3), pp. 1-30.

- Baratt C.L.R., Bjorndahl L., De Jonge C.J., Lamb D.J., Martini F.O., et al., (2017), The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance—challenges and future research opportunities, *Hum Reprod Update*, 23(6), pp. 660–680.
- Bauer D., (2020), *Determining the Relationship Between Male Waist Circumference and Male Fertility Markers*, Master's thesis, Harvard Extension School.
- Bisconti M., Simon J.F., Grassi S., Leroy B., Martinet B., Arcolia V., Isachenko V., Hennerbert E., (2021), Influence of Risk Factors for Male Infertility on Sperm Protein Composition, *Int. J. Mol. Sci.*, 22(2), pp. 1-27.
- Cavallini G., Beretta G., (2014), *Clinical Management of Male Infertility*, Springer.
- Dada R., Thilagavathi T., Venkatesh S., Esteves S.C., Agarwal A., (2011), Genetic Testing in Male Infertility, *The Open Reproductive Science Journal*, 3(2), pp. 42-56.
- Du Plessis S.S., Agarwal A., Sabanegh E.S., (2014), *Male Infertility: A Complete Guide to Lifestyle and Environmental Factors*, Springer.
- El-Mazny A., (2015), *Male Infertility: Causes and Management*, CreateSpace Independent Publishing Platform.
- Esteves S.C., Miyaoka R., Agarwal A., (2011), Surgical treatment of male infertility in the era of intracytoplasmic sperm injection—New insights, *Clinics*, 66(3), pp. 1463–1478.
- Glaser J.L., (2015), *Examining Male Infertility; The Association Between Age, Environment, and Reproductive Success in Male Patients that have Participated in Assisted Reproductive Technology*, Thesis, Louisiana State University.
- Glovee T.D., Barratt C.L.R., (2009), *Male Fertility and Infertility*, Cambridge University Press.
- Groth K.A., Skakkebaek A., Høst C., et al. (2013), Clinical review: Klinefelter syndrome: A clinical update, *J Clin Endocrinol Metab*, 98(2), pp. 20-30.

- Hamada A.J., Esteves S.C., Agarwal A., (2013), A comprehensive review of genetics and genetic testing in azoospermia, *Clinics*, 68(2), pp. 39–60.
- Harlow A.F., Zheng A., Nordbeck J., Hatch E.E., Ransbotham .S, Wise L.A., (2020), A qualitative study of factors influencing male participation in fertility research, Harlow et al. *Reprod Health*, 17(3), pp. 1-14.
- Jarow J., Sigman M., (2010), *The Optimal Evaluation of the Infertile Male: AUA Best Practice Statement*, American Urological Association.
- Jequier A.M., (2011), *Male Infertility: A Clinical Guide*, 2nd Edition, Cambridge University Press.
- Kennedy C.E., (2011), *Negative biomarkers of sperm quality and male fertility*, Thesis, University of Missouri-Columbia.
- Liffner S., (2021), *Infertility in Men in Relation to Their Birth Characteristics*, Linköping University Medical Dissertation No. 1793.
- Lo Giacco D.G., (2013), *Genetics of male infertility: Molecular study of non-syndromic cryptorchidism and spermatogenic impairment*, Doctoral Thesis, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.
- Mehta J., Woodward B., (2013), *Male Infertility: Sperm Diagnosis, Management and Delivery*, Jp Medical Pub.
- Okutman O., (2015), *Genetics of male infertility - Genes implicated in non-obstructive azoospermia and severe oligozoospermia*, Thesis, Universite De Strasbourg, France.
- Rizk B., Agarwal A., Sabanegh E.S., (2019), *Male Infertility in Reproductive Medicine: Diagnosis and Management*, CRC Press.
- Sabanegh E.S., (2011), *Male Infertility: Problems and Solutions (Current Clinical Urology)*, Humana.
- Schlegel P.N., Sigman M., Collura B., De Jonge C.J., et al., (2020), *Diagnosis and Treatment of Infertility in Men: AUA/ ASRM Guideline*, American Urological Association and American Society for Reproductive Medicine.

- Skakkebaek N.E., Rajpert-De Meyts E., Buck Louis G.M., et al., (2016), Male Reproductive Disorders and Fertility Trends: Influences of Environment and Genetic Susceptibility, *Physiol Rev*, 96(2), pp. 55-97.
- Silber S., (2018), *Fundamentals of Male Infertility*, Springer.
- Tunc O., (2010), Investigation of the role of oxidative stress in male infertility, Thesis, The University of Adelaide, Australia.
- Wardle P., (2008), Μάθετε για την υπογονιμότητα, Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα.

### **Διαδικτυακή βιβλιογραφία**

- [http://el.drlahlali.org/articles\\_vazhen-li-razmer-muzhskih-yaichkek.html](http://el.drlahlali.org/articles_vazhen-li-razmer-muzhskih-yaichkek.html)