



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών



Εργαστήριο Χημείας, Βιοχημείας, Κοσμητολογίας

ΠΡΟΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Εξειδικευμένες εξετάσεις για τη διερεύνηση υπογονιμότητας και γενετικών νοσημάτων στους άνδρες

GRADUATE THESIS

Specialised tests to investigate male infertility and genetic diseases



ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ(ΤΩΝ)/NAME OF STUDENTS

Ταμβάκος Γεώργιος

Tamvakos Georgios

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR

Στάθης Μιχαλόπουλος

Stathis Mihalopoulos

ΑΙΓΑΛΕΩ/ΑΙΓΑΛΕΟ 2022



Faculty of Health and Caring Professions
Department of Biomedical Sciences



Laboratory of Chemistry, Biochemistry, Cosmetology

GRADUATE THESIS

Specialized tests to investigate male infertility and genetic diseases

Tamvakos Georgios

tamvakog@gmail.com

FIRST SUPERVISOR

Stathis Mihalopoulos

SECOND SUPERVISOR

Petros Karkalousos

THIRD SUPERVISOR

Maria Trapali

AIGALEO 2022

Επιτροπή εξέτασης

Ημερομηνία εξέτασης: 11/07/2022

	Όνόματα εξεταστών	Υπογραφή
1 ^{ος} Εξεταστής	Καρκαλούσος Πέτρος	
2 ^{ος} Εξεταστής	Τράπαλη Μαρία	
3 ^{ος} Εξεταστής	Μιχαλόπουλος Ευστάθιος	

Δήλωση συγγραφέα προπτυχιακής διπλωματικής εργασίας

Ο κάτωθι υπογεγραμμένος Ταμβάκος Γεώργιος του Ιωάννη, με αριθμό μητρώου 18678381 φοιτητής του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής/διπλωματικής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Όνομα(τα) φοιτητή(των)

Υπογραφή φοιτητή/των

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τους καθηγητές μου στο πανεπιστήμιο Καρκαλούσο Πέτρο (επίκουρος καθηγητής) και Μιχαλόπουλο Ευστάθιο (Ειδικός λειτουργικός επιστήμονας, Β) που στάθηκαν αρωγοί σε όλη αυτή την προσπάθεια εκπόνησης της διπλωματικής μου εργασίας.

Αφιερώσεις

Αφιερώνω την εργασία στην οικογένεια μου και στους ανθρώπους του περιβάλλοντος μου που με στηρίζουν.

Περίληψη

Η υπογονιμότητα που χαρακτηρίζει τα γόνιμα ζευγάρια αντιστοιχεί σε ένα ποσοστό της τάξης του 15% παγκοσμίως με το μισό αυτού να οφείλεται αποκλειστικά στους άνδρες. Σε αυτό το ποσοστό εμπεριέχεται ένα ευρύ φάσμα παθήσεων εντός του οποίου απαντώνται τόσο παθήσεις που επηρεάζουν αμιγώς και άμεσα το σπέρμα όσο και παθήσεις με μια πιο έμμεση επιρροή χωρίς αυτό να ελαττώνει την βαρύτητά τους. Η πρώτη γραμμή ελέγχου είναι ο έλεγχος του σπέρματος με τον οποίο ελέγχεται η ποιότητα των παραμέτρων του καθορίζοντας άμεσα τη γονιμοποιητική ικανότητα ενός άντρα. Ακολούθως βαδίζουμε σε μονοπάτια πιο βαθιά καθώς η υπογονιμότητα που δεν οφείλεται σε μεταβολή της ποιότητας του σπέρματος μπορεί να οφείλεται σε ποικίλα αίτια. Το πιο σύνηθες από αυτά είναι οι μολύνσεις του αναπαραγωγικού συστήματος τα αποτελέσματα των οποίων μεταβάλλουν την ποιότητα του σπέρματος. Ακολουθούν υπό το ίδιο πρίσμα πιο εξειδικευμένοι έλεγχοι όπως ο ενδοκρινολογικός και ο γενετικός έλεγχος οι οποίοι επίσης ασκούν άμεση επιρροή στην γονιμοποιητική ικανότητα με το πέρας των οποίων γίνεται η μετάβαση στον έλεγχο των επικουρικών αδένων του αναπαραγωγικού συστήματος με τον προστάτη να έχει τον πρώτο λόγο καθώς η δράση του είναι ταυτόχρονα βαρυσήμαντη και διέπεται από πολλούς παράγοντες. Τέλος όπως συμβαίνει με κάθε παθολογία για να μπορέσει το πρόβλημα να αξιολογηθεί καλύτερα πρέπει να το οπτικοποιήσουμε. Το ρόλο αυτό αναλαμβάνουν τόσο η βιοψία όσο και οι απεικονιστικές εξετάσεις με την πρώτη να μην προτιμάται έναντι της δεύτερης και τις δύο μαζί να αξιοποιούνται κατά κύριο λόγο για συγκεκριμένες παθολογίες.

Λέξεις Κλειδιά:

- Ανδρική υπογονιμότητα
- Ποιότητα σπέρματος
- Παράμετροι σπέρματος
- Μικροοργανισμοί
- Ορμόνες
- Υπόφυση
- Προστάτης

- DNA
- Χρωμοσώματα
- Καρυότυπος
- Χρωμοσωμικές ανωμαλίες
- Βιοψία
- Υπέρηχος

Abstract

The infertility which characterizes fertile couples corresponds to a percentage which is approximately 15% on a global scale half of which exclusively originates from males. This percentage includes a wide range of diseases that have the ability to affect sperm directly as well as diseases with a more indirect influence whose severity should not be underestimated. The first line of examination is the examination of semen which is used in order to examine the quality of the aspects of semen that determine the fertilizing ability of a man. Then we have to venture deeper as infertility that is not due to a change in semen quality could occur because of a variety of causes. The most common of these causes are infection of the reproductive system whose affects alter the quality of semen. In the same light more specialized tests such as endocrinological and genetic tests are performed, which also have a direct influence on the fertility capacity after which the transition to the examination of the auxiliary glands of the reproductive system take place, with the prostate having the first say. Its action is at the same time significant and governed by many different factors. Finally as with any pathology in order for the problem to be better evaluated we must be able to visualize it. Both biopsy and imaging tests play this role while the former does not have an edge over the latter and both of them are being used primarily for specific pathologies.

Key words:

- Male infertility
- Semen quality

- Semen parameters
- Microorganisms
- Hormones
- Pituitary gland
- Prostate
- DNA
- Chromosomes
- Karyotype
- Chromosome deficiencies
- Biopsy
- Ultrasound

Περιεχόμενα

Δήλωση συγγραφέα προπτυχιακής διπλωματικής εργασίας.....	iv
Ευχαριστίες.....	v
Αφιερώσεις.....	vi
Περίληψη.....	vii
Abstract.....	viii
Συνοτομογραφίες.....	xii
Πρόλογος.....	1
Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή.....	3
Κεφάλαιο 2 Έλεγχος του σπέρματος-Εισαγωγή.....	4
Κεφάλαιο 2.1 Έλεγχος της κινητικότητας.....	4
Κεφάλαιο 2.2 Έλεγχος του όγκου.....	7
Κεφάλαιο 2.3 Έλεγχος του pH.....	9
Κεφάλαιο 2.4 Μορφολογία σπερματοζωαρίων.....	9
Κεφάλαιο 2.5 Έλεγχος του ιξώδους.....	11
Κεφάλαιο 2.6 Έλεγχος της συγκέντρωσης.....	13
Κεφάλαιο 2.7 Έλεγχος επιπλέον αιτιών.....	15
Κεφάλαιο 3 Μικροβιολογικός έλεγχος.....	22
Κεφάλαιο 3.1 Βακτηριοσπερμία.....	24
Κεφάλαιο 3.2 Επιρροή του μικροβιώματος του εντέρου στην ανδρική υπογονιμότητα.	27
Κεφάλαιο 3.3 Επιρροή των ιών στην ανδρική υπογονιμότητα.....	28
3.3.1-HPV:.....	28
3.3.2-HSV:.....	31
3.3.3-HIV:.....	32
3.3.4-Ιοί ηπατίτιδας:.....	32
Κεφάλαιο 4 Ενδοκρινολογικός Έλεγχος.....	33
Κεφάλαιο 4.1 Η επιρροή του υποθαλαμουποφυσιακού συστήματος.....	33
Κεφάλαιο 4.2 Ο ρόλος του θυρεοειδούς.....	34
4.2.1 Υπερθυρεοειδισμός.....	34
4.2.2 Υποθυρεοειδισμός.....	36

Κεφάλαιο 4.3 Υπέρ και Υπογοναδοτροπικός Υπογοναδισμός.....	37
Κεφάλαιο 4.4 Πλεόνασμα Ανδρογόνων ή Οιστρογόνων.....	39
Κεφάλαιο 4.5 Υπερπρολακτιναιμία.....	39
Κεφάλαιο 4.5 Διαβήτη και Ινσουλίνη.....	40
Κεφάλαιο 5 Ο ρόλος του Προστάτη.....	42
5.1 Ο ρόλος των προστασωμάτων.....	42
5.2 Ο ρόλος του ψευδαργύρου.....	44
Κεφάλαιο 6 Γενετικός έλεγχος.....	46
Κεφάλαιο 6.1 Έλεγχος του PSA και της προστατίτιδας.....	47
Κεφάλαιο 6.2 Έλεγχος των χρωμοσωμικών ανωμαλιών.....	49
6.2.1 Σύνδρομο Klinefelter.....	49
6.2.2 Σύνδρομο ΧΥΥ.....	50
6.2.3 Δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες.....	50
6.2.4 Διαγραφές τμημάτων από το χρωμόσωμα Υ.....	53
6.2.5 Μετατοπίσεις γονιδίων.....	54
Κεφάλαιο 6.3 Σύνδρομο ΧΧ.....	54
Κεφάλαιο 6.4 Ο ρόλος της επιγενετικής.....	56
Κεφάλαιο 7 Ιστολογικός έλεγχος-Βιοψία.....	57
Κεφάλαιο 7.1 Ο ρόλος της βιοψίας στην ανίχνευση υπογονιμότητας που οφείλεται σε όγκους.....	59
Κεφάλαιο 8 Απεικονιστικός έλεγχος.....	60
Βιβλιογραφικές αναφορές.....	63

Συντομογραφίες

	Αγγλική ορολογία	Ελληνική ορολογία
GSK 3	Glycogen synthase kinase	Κινάση της συνθετάσης του γλυκογόνου
FGF2	Fibroblasto Growth Factor 2	Αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών 2
HSPs	Heparan Sulfate Proteoglycans	Πρωτεογλυκάνες θειϊκής ηπαράνης
HSV	Human Semen Hyperviscosity	Υπεραύξηση του ιξώδους στο ανθρώπινο σπέρμα
OAT	Oligoasthenoteratozoospermia	Ολιγοτερατοασθενοζωοσπερμία
Π.Ο.Υ.	World Health Organization	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
PRL	Prolactin	Προλακτίνη
LH	Luteneizing Hormone	Ωχρινοτρόπος Ορμόνη
FSH	Follicle-stimulating hormone	Ωθυλακιοτρόπος Ορμόνη
MetS	Metabolic Syndrome	Μεταβολικό σύνδρομο
AQPs	Aquaporins	Ακουαπορίνες
HHV-6	Human Herpes Virus 6	Ανθρώπινος Ερπητοϊός 6
CMV	Cytomegalovirus	Κυτταρομεγαλοϊός

HBV	Hepatitis B Virus	Ιός Ηπατίτιδας Β
HCV	Hepatitis C virus	Ιός ηπατίτιδας C
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone	Εκκριτική των γοναδοτροπινών ορμόνη
ABP	Androgen Binding Protein	Πρωτεΐνη πρόσδεσης των ανδρογόνων
AZF	Azoospermia Factor	Παράγοντας Αζωοσπερμίας
MTHFR	Methylenetetrahydrofolate Reductase	Μεθυλενοτετραϋδροφολική Αναγωγίαση
CDUS	Color Doppler ultrasound	Υπέρηχος Doppler με χρώμα

Πρόλογος

Το λίκνο της ανθρώπινης ύπαρξης είναι η αναπαραγωγή του ανθρώπινου είδους. Συνεπώς κρίνεται απαραίτητο να αυξηθεί η ειδικότητα αλλά και η ευαισθησία του ελέγχου υπογονιμότητας τόσο σε γυναίκες όσο και σε άνδρες προκειμένου να είμαστε σε θέση να εντοπίζουμε ολοένα και περισσότερους παράγοντες στους οποίους οφείλεται και εάν αυτό είναι δυνατόν να τους εξαλείψουμε. Σε αυτή την διπλωματική εργασία θα επικεντρωθούμε στους επτά βασικούς άξονες τους οποίους πρέπει να ελέγχουμε προκειμένου να διερευνήσουμε την ανδρική υπογονιμότητα αλλά και στον τρόπο με τον οποίο αυτή η διερεύνηση πραγματοποιείται.

Σκοπός είναι η όσο το δυνατόν πιο ενδελεχής ανάλυση των παραμέτρων που επηρεάζουν την ανδρική υπογονιμότητα δηλαδή, θα ασχοληθούμε κυρίως το «τι» αναλύουμε και εξετάζουμε και όχι την εργαστηριακή μέθοδο καθαυτή.

Πιο συγκεκριμένα οι άξονες αυτοί είναι ο έλεγχος του σπέρματος ο οποίος αποτελεί και τον πιο συνηθισμένο έλεγχο ο οποίος μπορεί να πραγματοποιηθεί και απαρτίζεται από πληθώρα εξετάσεων όπως είναι ο έλεγχος του ιξώδους, της κινητικότητας, του αριθμού, του pH, του όγκου, συγκολλήσεων-συσσωρεύσεων καθώς και της μορφολογίας των σπερματοζωαρίων. Οι έλεγχοι αυτοί είναι αρκετά συνηθισμένοι και δεν απαιτούν και ειδικό εξοπλισμό προκειμένου να πραγματοποιηθούν για αυτό και αποτελούν τον πιο τυπικό έλεγχο που γίνεται [Error: Reference source not found].

Οι ορμόνες παίζουν πρωταρχικό ρόλο στη ζωή μας και σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες καθορίζουν σε έναν άνθρωπο από το ύψος του μέχρι την πιθανότητα την οποία έχει να αναπτύξει κακοήθειες. Δε μπορεί λοιπόν να απουσιάζει ο ενδοκρινολογικός έλεγχος σε ότι αφορά στη διερεύνηση της υπογονιμότητας. Οι σημαντικότεροι άξονες οι οποίοι, ελέγχονται είναι εκείνοι οι οποίοι, έχουν άμεση επίδραση στο σπέρμα αλλά και στους όρχεις καθώς και τα υπόλοιπα όργανα αναπαραγωγής. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι οι ορμόνες του θυρεοειδούς που έχουν τη δυνατότητα να επηρεάζουν διαφορετικούς τύπους κυττάρων όπως είναι τα κύτταρα Sertoli και τα κύτταρα Leydig που αποτελούν πυλώνες της σπερματογένεσης. Οι ορμόνες αυτές έχουν την ικανότητα να επηρεάσουν την πυκνότητα, την κινητικότητα και

τη μορφολογία των σπερματοζωαρίων μεταβάλλοντας κατά συνέπεια την ποιότητα του σπέρματος και οδηγώντας σε υπογεννητικότητα [Error: Reference source not found].

Επόμενος άξονας είναι ο έλεγχος της χλωρίδας του αναπαραγωγικού συστήματος. Μεταβολές της οι οποίες, μπορεί να οφείλονται σε μολύνσεις, φαρμακευτικές ουσίες, έλλειψη καθαριότητας, αυξημένη υγρασία στην περιοχή ακόμα και επιδράσεις εξαιτίας των τροφών που καταναλώνουμε σε μικρό ή μεγάλο βαθμό μπορούν να επηρεάσουν την ικανότητα γονιμοποίησης των σπερματοζωαρίων επιφέροντας τα ανάλογα αποτελέσματα. Επίσης ο έλεγχος του μικροβιώματος του αναπαραγωγικού συστήματος των ανδρών έχει δείξει σε ερευνητικό επίπεδο πιθανά αίτια υπογονιμότητας σε άνδρες που ως τώρα παραμένουν ανεξήγητα [6.].

Ένα όργανο το οποίο, ελάχιστα αναφέρεται όταν πραγματοποιείται έλεγχος υπογονιμότητας στους άνδρες είναι ο προστάτης. Ο αδένας αυτός σε κάποιες εξαιρετικές περιπτώσεις σχετιζόμενες με το οξειδωτικό στρες προκαλεί την αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων στο σπέρμα πράγμα που επηρεάζει συνδυαστικά την ποιότητα αυτού αλλά και τη γενικότερη ικανότητα του οργανισμού να διατηρεί την ομοιόσταση του παίζοντας διπλό ρόλο ως προς το γιατί πρέπει να ελέγχεται γενικά αλλά και ειδικά [3.].

Ένα πολύ μεγάλο μέρος του κλινικοεργαστηριακού ελέγχου αλλά και της έρευνας ακόμα περισσότερο αποτελεί ο μοριακός έλεγχος του οποίου η διαρκής εξέλιξη σε συνδυασμό με την ολοένα και αυξανόμενη συνεισφορά του κάνει σχεδόν αναγκαίο τον γενετικό έλεγχο. Εμβαθύνοντας λίγο σε αυτό το εύρος των ελέγχων και η αποτελεσματικότητά τους είναι πολύ μεγάλη. Είμαστε σε θέση να πραγματοποιήσουμε από έλεγχο καρύοτυπου μέχρι έλεγχο του βαθμού που έχει προσβληθεί το γενετικό υλικό ενός ατόμου οδηγώντας σε υπογεννητικότητα [2.].

Σε πιο μακροσκοπικό επίπεδο αλλά εξίσου σημαντικό όσον αφορά στον έλεγχο της υπογονιμότητας είναι ο κυτταρολογικός έλεγχος και η βιοψία των όρχεων. Πιο συγκεκριμένα μεταβάλλονται με τον έλεγχο αυτό οι κατηγορίες των υπογόνιμων ανδρών και έτσι και ξεφεύγουμε από την απλή διαίρεση σε γόνιμους και μη γόνιμους άνδρες οδεύοντας προς μια νέα κατεύθυνση στην οποία ομάδες που προηγουμένως δεν επιδέχονταν βοήθειας ή θεραπείας τώρα μπορούν να το αλλάξουν αυτό [5.].

Η τελευταία κατηγορία ελέγχων είναι οι απεικονιστικές εξετάσεις σε όλο το φάσμα τους δηλαδή,, ακτινογραφία, υπέρηχος και θερμογραφικός έλεγχος. Από μόνες

τους οι απεικονιστικές εξετάσεις δεν αποτελούν αξιόπιστο έλεγχο υπογονιμότητας αλλά τα δεδομένα που παρέχουν σε συνδυασμό με τον ενδοκρινολογικό έλεγχο και τον βασικό έλεγχο του σπέρματος παρέχουν μια πληθώρα αξιόπιστων δεδομένων για τη διερεύνηση της ανδρικής υπογονιμότητας [Error: Reference source not found].

Κλείνοντας αξίζει να αναφερθεί πώς η υπογονιμότητα αποτελεί ένα πρόβλημα το οποίο, αν και ανέκυψε πιο έντονα τις τελευταίες δεκαετίες δε θα εξαφανιστεί άμεσα. Χρήζει προσοχής και ένα ολοένα αυξανόμενο κομμάτι της έρευνας έχει ήδη στραφεί προς αυτή την κατεύθυνση.

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

Υπογονιμότητα ορίζεται η αποτυχία σύλληψης ανάμεσα σε ένα ζευγάρι το οποίο, έχει τακτικές απροφύλακτες σεξουαλικές επαφές για χρονικό διάστημα που υπερβαίνει τους δώδεκα μήνες με σκοπό την τεκνοποίηση και στις μέρες μας αποτελεί ένα πολύ συνηθισμένο φαινόμενο. Αποτελεί ένα πρόβλημα το οποίο, έχει ανακύψει τις τελευταίες δεκαετίες αναμένεται να αυξηθεί και η βάση του εν μέρει δεν είναι άλλη από τα οικονομικά προβλήματα σε συνδυασμό με το γεγονός ότι το παραγωγικό κομμάτι του πληθυσμού το οποίο, συντηρεί τα υπόλοιπα είναι το μικρότερο. Σε αυτή την κατάσταση δε βοηθούν η μετανάστευση των δυναμικότερων στοιχείων της νεολαίας διότι έτσι η οικονομία και η ανταγωνιστικότητα μιας χώρας ελαττώνονται. Ακόμα το γεγονός ότι οι άνθρωποι πλέον τείνουν να κάνουν οικογένεια σε μεγαλύτερη ηλικία δεν παρέχει θετικό πρόσημο καθώς η κατάσταση αυτή αυξάνει τις περιπτώσεις που το πρόβλημα είναι καθαρά παθολογικό. Φυσικά οι κοινωνικοοικονομικές παράμετροι της υπογονιμότητας δεν επηρεάζουν την καθαρά ιατρική αντιμετώπισή της ωστόσο ίσως δεν πρέπει να αμελείται το γεγονός ότι μαζί με το παθολογικό κομμάτι ίσως υποβόσκει και κάτι ακόμα. Εξειδικεύοντας την ανάλυση του προβλήματος κατά μέσο όρο το 10% των ζευγαριών παγκοσμίως αντιμετωπίζει πρόβλημα υπογεννητικότητας ενώ το 56% αυτών αναζητά ιατρική βοήθεια. Από το προαναφερθέν ποσοστό το 50% των περιπτώσεων οφείλεται στους άνδρες. Όπως συμβαίνει και σε άλλες παθολογικές καταστάσεις η κλινική προσέγγιση που διενεργείται στοχευμένα για την αντιμετώπιση της ανδρικής υπογονιμότητας απαιτεί έλεγχο σε αρκετούς διαφορετικούς άξονες. Ονομαστικά οι βασικότεροι από αυτούς είναι ο έλεγχος του σπέρματος, ο ενδοκρινολογικός έλεγχος, η βιοψία του όρχεως, ο έλεγχος του προστάτη, ο μικροβιολογικός έλεγχος, ο μοριακός έλεγχος και τέλος οι απεικονιστικές εξετάσεις. Από αυτά τα έξι διαφορετικά είδη ελέγχου ο ακρογωνιαίος λίθος είναι ο έλεγχος του σπέρματος. Ωστόσο ο έλεγχος αυτός δεν οδηγεί σε μια ξεκάθαρη διάκριση ανάμεσα σε γόνιμους και υπογόνιμους άνδρες και για αυτό δημιουργήθηκε η ανάγκη ελέγχου επιπλέον παραμέτρων. Με το πέρας του ελέγχου του σπέρματος εάν βρεθεί ότι ο ασθενής πάσχει από δυσπερμία θα πρέπει να διενεργηθούν με την εξής σειρά οι έλεγχοι:

- Απεικονιστικός έλεγχος ο οποίος μπορεί να είναι ένας υπέρηχος.

- Ενδοκρινολογικός έλεγχος των ορμονών που επηρεάζουν άμεσα και έμμεσα την αναπαραγωγή και τα όργανα που σχετίζονται με αυτή.

- Μοριακός έλεγχος ο οποίος αποκτά ολοένα και μεγαλύτερο ρόλο στην κλινική πράξη συμβάλλοντας ουσιαστικά στην αντιμετώπιση πολλών παθήσεων.

Η διενέργεια των ελέγχων αυτών όπως είναι προφανές παρουσιάζει αυξητική τάση τόσο στον τρόπο αναζήτησης του προβλήματος όσο και στην ειδικότητα αλλά και την ευαισθησία κάθε μεθόδου. Αυτός είναι και ο λόγος που επιλέγεται η συγκεκριμένη σειρά για τη διενέργειά του.

Κεφάλαιο 2 Έλεγχος του σπέρματος-Εισαγωγή

Όπως έχει προαναφερθεί ο ακρογωνιαίος λίθος του ελέγχου ο οποίος διενεργείται για τη διερεύνηση της ανδρικής υπογονιμότητας δεν είναι άλλος από τον έλεγχο του σπέρματος. Η τυπική εργαστηριακή μέθοδος η οποία, χρησιμοποιείται και ως μέθοδος αναφοράς προέρχεται από το εγχειρίδιο του Π.Ο.Υ.. Κατά τον έλεγχο του σπέρματος αναλύονται ορισμένοι παράγοντες μιλώντας για τη γενικότερη ανάλυση προτού περάσουμε στις εξειδικευμένες εξετάσεις. Αυτές οι παράμετροι είναι οι εξής:

- Κινητικότητα
- Όγκος
- pH
- Μορφολογία
- Ιξώδες
- Συγκέντρωση

Οι παράμετροι στους οποίους διενεργείται ο έλεγχος δεν τερματίζουν εδώ και φυσικά αποτελούν το γενικότερο πλαίσιο ελέγχου ρόλος του οποίου είναι να καθορίσει το βαθμό κατά τον οποίο ένα δείγμα σπέρματος έχει χαμηλή ή υψηλή ποιότητα ή απλούστερα εάν είναι ικανό να γονιμοποιήσει ένα ωάριο ή όχι [7].

Κεφάλαιο 2.1 Έλεγχος της κινητικότητας

Η πρώτη παράμετρος από τις προαναφερθείσες που θα αναλυθεί είναι η κινητικότητα. Όλα τα σπερματοζωάρια σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ. διαιρούνται σε τρεις κατηγορίες ανάλογα με την κινητικότητά τους. Αυτές είναι οι εξής:

- Σπερματοζωάρια με προοδευτική κινητικότητα δηλαδή,, έχουν τη δυνατότητα να κινούνται ενεργά εκτελώντας δύο ειδών κίνηση είτε γραμμική είτε κυκλική μεγάλης διαμέτρου ανεξαρτήτως της ταχύτητας με την οποία πραγματοποιούν την κίνησή τους.
- Σπερματοζωάρια με μη προοδευτική κινητικότητα τα οποία, υπακούουν στο πρότυπο κίνησης δηλαδή,, κινούνται είτε γραμμικά είτε σε κύκλο χωρίς όμως να απομακρύνονται από τη θέση τους (κινούνται επιτόπου). Αυτού του τύπου τα σπερματοζωάρια μετατοπίζουν ελάχιστα το κεφάλι τους ή το μαστίγιό τους.
- Ακίνητα σπερματοζωάρια

Κατά τον έλεγχο του σπέρματος προτείνεται από τον Π.Ο.Υ. να διαχωρίζεται η συγκέντρωση των σπερματοζωαρίων στις 3 κατηγορίες κινητικότητας γιατί προφανώς τα ποσοστά επιτυχούς κίνησης σχετίζονται σε μεγάλο βαθμό με τη συγκέντρωση των σπερματοζωαρίων της πρώτης κατηγορίας. [7.]

Η παραπάνω ανάλυση αποτελεί το βασικό τρόπο με τον οποίο εξετάζεται η κινητικότητα του σπέρματος. Εμβαθύνοντας περνάμε σε ένα φάσμα πιο εξειδικευμένων εξετάσεων που αφορούν ορισμένα μόρια τα οποία, επηρεάζουν την κινητικότητα του σπέρματος αλλά η ανάλυση πολλών από αυτά δεν εφαρμόζεται στην καθημερινή πρακτική αλλά σε πιο εξειδικευμένες περιπτώσεις καθώς και σε ερευνητικό επίπεδο.

Το πιο εύκολο να αναλυθεί από αυτά είναι η βιταμίνη B12 ή αλλιώς η Κοβαλαμίνη. Η ανάλυση του μορίου αυτού μπορεί να εφαρμοστεί και στην καθημερινή πρακτική καθώς είναι αρκετά εύκολη. Κάνοντας μια εισαγωγή στη βιταμίνη B12 αποτελεί μια από τις οκτώ γνωστές βιταμίνες του συμπλέγματος B1 οι οποίες, είναι υδατοδιαλυτές και απαραίτητες για τη φυσιολογική ανθρώπινη ανάπτυξη και το μεταβολισμό. Όσον αφορά στο ρόλο της στην ανδρική υπογονιμότητα έχει βρεθεί πως η Κοβαλαμίνη μεταφέρεται από το αίμα στα όργανα του αναπαραγωγικού συστήματος των ανδρών κάτι που είναι ενδεικτικό του ρόλου της στη σπερματογένεση και κατά συνέπεια στην ποιότητα του σπέρματος επομένως επηρεάζεται από αυτή κάθε παράμετρος του με έμφαση στην κινητικότητα. Πιο

συγκεκριμένα η μέθυλοκοβαλαμίνη έχει 50% πιθανότητα να αυξήσει την κινητικότητα σε μη αζωοσπερμικούς αλλά υπογόνιμους άνδρες. Αντίστοιχα η θεραπεία με τη χρήση της μεθυλοκοβαλαμίνης μακροπρόθεσμα αύξησε την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων σε ασθενείς οι οποίοι, έπασχαν από ιδιοπαθή ολιγοζωοσπερμία ή νορμοζωοσπερμία. Ο τρόπος με τον οποίο λαμβάνεται η ουσία έχει δύο τρόπους με τους οποίους μπορεί να πραγματοποιηθεί. Αφενός με φαρμακευτικά σκευάσματα ως συμπλήρωμα διατροφής ή με την αλλαγή της δίαιτας του ασθενούς στην οποία θα πρέπει να αυξηθεί η κατανάλωση ψαριών και κόκκινου κρέατος κατά κύριο λόγο.

Ένα μόριο το οποίο, έχει βρεθεί ότι επηρεάζει την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων σε ερευνητικό επίπεδο είναι το GSK3. Η ανάλυσή του απαιτεί μια εξειδικευμένη εργαστηριακή μέθοδο Αρχικά το μόριο βρέθηκε σε έρευνες σε ποντίκια και βοοειδή. Το αποτέλεσμα των εν λόγω ερευνών ήταν ότι στα ποντίκια στα οποία, διακόπηκε η παραγωγή του μορίου αυτού παρουσίασαν υπογονιμότητα. Πιο συγκεκριμένα το μόριο αυτό αποτελείται από δύο ισομορφές την A και τη B (GSK3A και GSK3B). Από τα δύο το GSK3A το οποίο, εκφράζεται στα σπερματικά σωληνάρια και στα μαστίγια των σπερματοζωαρίων δείχνει να έχει επιρροή στην κινητικότητα σε αντίθεση με το GSK3B το οποίο, δρα στα κύτταρα τα οποία, εισέρχονται στη μείωση, τις σπερματίδες και τα κύτταρα Sertoli. Αυτός είναι και ο λόγος που τα σπερματοζωάρια παρουσιάζουν ισχυρή ανοσοαντίδραση στο GSK3A. Σχετικά με τον έλεγχο του μορίου στους ανθρώπους αξιολογήθηκαν και τα δύο μόρια σε άνδρες με νορμοζωοσπερμία και ασθενοζωοσπερμία. Η συνολική ποσότητα του μορίου δεν παρουσίασε μεγάλες διακυμάνσεις όπως και στο κλάσμα του μορίου GSK3B. Αυτό το οποίο, παρουσίασε μεταβολή είναι η ποσότητα του GSK3A και μάλιστα μόνο σε ασθενείς με ασθενοζωοσπερμία ενώ ταυτόχρονα παρατηρήθηκε αύξηση του ποσοστού ελάττωσης της κινητικότητας των σπερματοζωαρίων σε άνδρες με μειωμένη έκφραση του μορίου. Επομένως το μόριο GSK3 επηρεάζει την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων αλλά αυτό συμβαίνει αποκλειστικά εξαιτίας της δράσης του κλάσματος του GSK3A.

Στην ίδια κατηγορία μορίων τα οποία, επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων και μπορούν να οδηγήσουν σε υπογονιμότητα είναι και ο παράγοντας FGF2. Γενικά ο παράγοντας αυτός σε συνδυασμό με τους

υποδοχείς του ρυθμίζει πολλές λειτουργίες των σωματικών κυττάρων των ανθρώπων. Ο κύριος ρόλος τους είναι η ανάπτυξη και η συντήρηση των φυσιολογικών ιστών του ανθρώπινου σώματος αλλά και η εξέλιξη όγκων. Ανήκει στην οικογένεια των FGFs και αποτελεί τον παράγοντα ο οποίος έχει αναλυθεί περισσότερο από όλους. Στο σύνολό τους είναι πέντε παράγοντες. Οι συνδέτες του FGFs συνδέονται σε ορισμένους υποδοχείς της τυροσινικής κινάσης και ανάμεσα σε αυτούς ανήκει και ο FGFR2. Οι αλληλεπίδραση ανάμεσα στους FGFs και στους HSPG επιτρέπει τη σύνδεσή τους με FGFRs, κάτι που οδηγεί στη φωσφορυλίωση των υποδοχέων και την ενεργοποίηση αρκετών «καταρακτών» ενδοκυτταρικής μεταγωγής. Σε σωματικά κύτταρα, συστατικά αυτών των καταρακτών μετατοπίζονται στον πυρήνα και ενεργοποιούν την έκφραση του γονιδίου στόχου FGF. Η παρουσία τόσο των FGFs όσο και των FGFRs έχει παρατηρηθεί τόσο σε γυναίκες όσο και σε άνδρες και συγκεκριμένα στο αναπαραγωγικό τους σύστημα συμβάλλοντας και ρυθμίζοντας την αναπαραγωγική λειτουργία. Πρόσφατα εντοπίστηκαν στο μαστίγιο και στην ακροσωμιακή περιοχή των σπερματοζωαρίων οι FGFR1, 2,3 και 4. Οι δύο αυτές περιοχές είναι δεκτικές σε ανασυνδυασμό με τον FGF2. Αυτό οδηγεί στην αύξηση της φωσφορυλίωσης στα μαστίγια. Επίσης επώαση μη επιλεγμένων σπερματοζωαρίων με rFGF2 έδειξε αύξηση της κινητικότητάς τους πράγμα το οποίο, είναι απόδειξη ότι ο FGF2 συνδέεται με την κίνηση των σπερματοζωαρίων. Η παρουσία FGF2 μπορεί να αξιολογηθεί σε ανθρώπινα κύτταρα μέσω της μεθόδου Western Blot χρησιμοποιώντας ένα πολυκλωνικό αντίσωμα έναντι αυτής. Παρατηρήθηκε μόνο μια ζώνη 18 kDa σε εκχυλίσματα πρωτεΐνης προερχόμενης από το ανθρώπινο σπέρμα. Στη συνέχεια εντοπίστηκε κατά μήκος του μαστιγίου σε όλα τα σπερματοζωάρια ο FGF2 και σε κάποια από αυτά και στην ακροσωμιακή περιοχή. Ακόμα η ανοσοαντίδραση εντοπίστηκε επίσης στα κύτταρα Sertoli, στα σωληνοειδή τοιχώματα και στα μικροαγγεία των όρχεων. Αναλύοντας περαιτέρω τα προηγούμενα βρέθηκαν ελαττωμένα επίπεδα FGF2 σε ασθενείς με μη φυσιολογική κινητικότητα σπερματοζωαρίων πράγμα που αποδεικνύει την συσχέτιση ανάμεσα στην έκφραση του FGF2 και της κινητικότητας των σπερματοζωαρίων. [10.]

Κλινικές μελέτες έδειξαν ότι σε ποσοστό μεγαλύτερο του 80% τα σπερματοζωάρια μη γόνιμων ανδρών παρουσίασαν προβλήματα σχετικά με την

κινητικότητα και το 19% αυτών είχε ασθενοζωοσπερμία χωρίς κανένα άλλο πρόβλημα τόσο στον αριθμό όσο και στη μορφολογία των σπερματοζωαρίων. Χωρίς αμφιβολία η κινητικότητα παίζει μεγάλο ρόλο στην γονιμοποίηση και εξαρτάται από τη λειτουργία του μαστιγίου στην ουρά του σπερματοζωαρίου. Η πρωτεΐνη ακτίνη αποτελεί μια μείζονος σημασίας πρωτεΐνη του κυτταροσκελετού η οποία, διαθέτει καλά καθορισμένο ρόλο σχετικά με το σχήμα των κυττάρων, τη μετανάστευσή τους καθώς και την αλληλεπίδρασή τους με εξωκυττάρια μήτρες διαμέσου αντιστρέψιμης μετατροπής ανάμεσα στις G-Actin και F-Actin. Τα ανθρώπινα σπερματοζωάρια είναι πλούσια σε ακτίνη η οποία, εντοπίζεται στο ακρόσωμα στο λαιμό και στο μαστίγιο. Έχει βρεθεί σε πρόσφατες έρευνες που αφορούν στον καρκίνο ότι ένα μέλος της οικογένειας των ριβονουκλεασών T2 η ACTIBIND (η οποία, στη φύση παράγεται από τον μύκητα *Aspergillus Niger*) αποτελεί ανταγωνιστή της αγγειογενίνης συνδεδεμένη με την ακτίνη. Στους ανθρώπους το μόνο μόριο το οποίο, παίζει αυτό το ρόλο είναι η RNASET2 η οποία, υπάρχει και στα ανθρώπινα σπερματοζωάρια. Συνεπώς η αύξηση και η μείωση των επιπέδων της έχουν επιρροή στην κινητικότητα του σπέρματος μειώνοντας και αυξάνοντας την κινητικότητά του αντίστοιχα. Αυτό συμβαίνει λόγω της σύνδεσής της RNASET2 με την ακτίνη επηρεάζοντας την ικανότητα που έχουν τα σπερματοζωάρια να «υπερνεργοποιούνται». Η RNASET2 εντοπίζεται κατά κύριο λόγο στο λαιμό και στο μέσο τμήμα του μαστιγίου του σπερματοζωαρίου σε ασθενείς με ασθενοζωοσπερμία κάτι που συσχετίζεται άμεσα με την «κατάπνιξη» της κινητικότητας. Επίσης είναι προφανές ότι ακόμα και στο ίδιο άτομο το ποσό της RNASET2 το οποίο, εντοπίζεται ανά σπερματοζωάριο είναι πολύ πιθανό να διαφέρει καθώς δεν παρουσιάζουν όλα την ίδια ικανότητα κίνησης ενώ σε άνδρες με φυσιολογική κινητικότητα η τιμή της RNASET2 παρουσιάζει αυξημένη τιμή στο σπερματικό πλάσμα. [11.]

Κεφάλαιο 2.2 Έλεγχος του όγκου

Ο όγκος του σπέρματος αποτελεί μια παράμετρο η οποία, εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από μηχανισμούς σχετιζόμενους με τη φυσιολογία και με την παθοφυσιολογία του ανθρώπου. Ο συνολικός όγκος του σπέρματος έχει δυο διαφορετικές προελεύσεις. Τα 2/3 αυτού προέρχονται από τα σπερματικά σωληνάρια ενώ το 1/3 προέρχεται από τον

προστάτη με ένα ελάχιστο ποσοστό να προέρχεται από τους βουμβουρηθραίους αδένες. Η «επικράτηση» χαμηλού όγκου σε έναν οργανισμό και γενικότερα στον ανθρώπινο πληθυσμό είναι ανεξήγητη. Επίσης η σχετική συχνότητα λόγω της οποίας αυτό συμβαίνει είναι επίσης δεν έχει αποσαφηνιστεί σε μεγάλο βαθμό. Τα δυο αυτά προβλήματα μπορούν να λυθούν από κοινού εάν μελετήσουμε την επιδημιολογία γύρω από τους ασθενείς στους οποίους αυτό συμβαίνει. Σε γενικές γραμμές τα αίτια λόγω των οποίων υπάρχει πιθανότητα να συμβαίνει ελάττωση του σπερματικού όγκου είναι τα εξής:

- Τεχνικά αίτια
- Ψυχολογικά αίτια
- Δυσλειτουργία κατά την εκσπερμάτωση
- Διάφορα παθολογικά αίτια

Όσον αφορά στα τεχνικά αίτια μπορεί να γίνει μια διαίρεση ανάλογα με κάθε ένα από αυτά. Σχετίζονται άμεσα με τον ασθενή και με την ελλιπή ενημέρωση του, τυχαία λάθη κατά τη συλλογή δείγματος και λάθη στη μέθοδο συλλογής.

Το πρώτο είναι η χρονική διάρκεια αποχής προτού γίνει η συλλογή. Γενικά προτείνεται από τον Π.Ο.Υ. ότι η συλλογή πρέπει να πραγματοποιείται κατά μέσο όρο μετά από δύο με τρεις μέρες αποχή. Αυτό είναι εξαιρετικής σημασίας καθώς κάθε μέρα για τις επόμενες τέσσερις ημέρες μετά την εκσπερμάτωση ο όγκος του σπέρματος αυξάνει κατά 11,9% κάθε μέρα.

Δεύτερη είναι η μέθοδος με την οποία γίνεται η συλλογή. Η τυπική μέθοδος περιλαμβάνει συλλογή σε ένα αποστειρωμένο περιέκτη ύστερα από διέγερση. Ο ασθενής είναι πιθανό να αποτύχει να συλλέξει όλο τον όγκο του δείγματος πράγμα που οδηγεί προφανώς σε ελαττωμένο όγκο. Εξασφαλίζοντας επαρκή ποσότητα είναι πρωταρχικής σημασίας για την περεταίρω ανάλυση και την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων. Σε περίπτωση αμφιβολίας προτείνεται η επανάληψη της συλλογής.

Σχετικά με τα ψυχολογικά αίτια μια συνήθης πάθηση που ελαττώνει τον όγκο του σπέρματος είναι η ψυχογενής ανοργασμία η οποία, ίσως παρουσιαστεί με χαμηλό όγκο σπέρματος ή πλήρη απουσία αυτού. Οι ασθενείς αυτοί υπόκεινται σε πολλούς ελέγχους προκειμένου αρχικά να μπορέσουμε να αποκλείσουμε οποιοδήποτε παθολογικό αίτιο αρχικά. Ωστόσο αυτό δεν είναι πάντα απαραίτητο καθώς λαμβάνοντας προσεκτικά ιστορικό μπορεί να βοηθήσει να εντοπιστούν οι ασθενείς αυτοί και να κατευθυνθούν προς κατάλληλη συμβουλευτική θεραπεία η οποία, έχει τη δυνατότητα να

αντιστρέψει πλήρως την κατάσταση αυτή ενώ παράλληλα δεν υπάρχει η ανάγκη για επιπλέον διερεύνηση.

Οι δύο τελευταίες παράμετροι μπορούν να αξιολογηθούν μαζί καθώς προβλήματα κατά την εκσπερμάτωση είναι συνήθως απόρροια κάποιου παθολογικού αιτίου. Αρχικά όσο αφορά στην ανάδρομη εκσπερμάτιση μιλάμε είτε για μερική είτε πλήρη ροή της εκσπερμάτισης στην ουροδόχο κύστη, αντί το σπέρμα να προωθείται έξω από την ουρήθρα. Αυτό μπορεί να συμβεί λόγω είτε δομικής είτε λειτουργικής διαταραχής κατά τη διαδικασία της εκσπερμάτωσης. Δομικές αλλαγές στον αυχένα της ουροδόχου κύστεως είναι συχνά αποκύημα χειρουργική επέμβασης στην περιοχή. Η καταστροφή του εσωτερικού σφιγκτήρα μέσω αυτών των διεργασιών προκαλεί ανικανότητα του να κλείσει επομένως αντιστρέφεται η ροή του σπέρματος. Αυτό βέβαια εξαρτάται και από τους νευροποδοχείς της ουροδόχου κύστεως οι οποίοι, μπορούν να αλλοιωθούν από ποικίλους παράγοντες όπως είναι οι χειρουργικές επεμβάσεις, διάφορες νευροπάθειες, διαβήτη καθώς έχει τη δυνατότητα να επηρεάσει τα περιφερικά νεύρα και φαρμακευτικές ουσίες. Επόμενη οργανική δυσλειτουργία η οποία, επηρεάζει τον όγκο είναι η απουσία αγγείων και σπερματικών κυστιδίων. Η πάθηση έχει τη δυνατότητα να παρουσιάσει κληρονομικότητα ενώ μπορεί να είναι και αμφοτερόπλευρη. Η εντόπισή της σχετίζεται με την υπέρ ή υποπλασία των σπερματοζωαρίων δομές οι οποίες, μπορούν να οδηγήσουν σε ελαττωμένο όγκο. Γενικά άνδρες οι οποίοι, χαρακτηρίζονται από απουσία σπερματικού πόρου έχουν χαμηλό όγκο σπέρματος ενώ μπορούν να παρουσιάσουν και νεφρικές ανωμαλίες. Εδώ πρέπει επίσης να γίνεται έλεγχος για το γονίδιο CF το οποίο, αφορά στην κυστική ίνωση διότι οι άνδρες με το ανωτέρω πρόβλημα δηλαδή,, την απουσία του σπερματικού πόρου παρουσιάζουν τουλάχιστον μια μετάλλαξη στο γονίδιο αυτό διότι τα γονίδια εξαιτίας των οποίων αναπτύσσεται το πρόβλημα αυτό εδράζονται σε κοντινούς γενετικούς τόπους.

Ο όγκος του σπέρματος τυπικά επηρεάζεται από παθήσεις όπως είναι η αζωοσπερμία. Τέτοιου τύπου παθήσεις τυπικά δεν έχουν μόνο ένα τρόπο μέσω του οποίου προκαλούνται αλλά πολλαπλούς. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στο σύνολό τους οι άξονες οι έξι άξονες οι οποίοι, επηρεάζουν την ποιότητα του σπέρματος καθώς κάθε ένας από αυτούς ξεχωριστά έχει την ικανότητα να προκαλέσει αζωοσπερμία.

Κεφάλαιο 2.3 Έλεγχος του pH

Το χημικό περιβάλλον στο οποίο, υπάγεται το σπέρμα μπορεί να έχει μια βαθιά επίδραση στην ποιότητά του επηρεάζοντας τόσο την κινητικότητα και τη ζωτικότητα όσο και την ποσότητα του ανθρωπίνου σπέρματος. Τα σπερματοζωάρια είναι τα μοναδικά κύτταρα στον άνθρωπο τα οποία, επιτελούν τη δράση τους έξω από το ανθρώπινο σώμα. Στο μικροπεριβάλλον του σπέρματος υψίστης σημασίας είναι το πλάσμα (σπερματικό πλάσμα). Αποτελεί ένα μείγμα εκκρίσεων ενώ περιέχει σε υψηλό ποσοστό $\text{HCO}_3^- / \text{CO}_2$, ανόργανα ιόντα, οργανικά οξέα, σάκχαρα, λιπίδια, στεροειδή ουσίες, αμινοξέα, πολυαμίνες, αζωτούχες βάσεις και πρωτεΐνες. Ως αποτέλεσμα το σπέρμα διαθέτει εξαιρετικά υψηλή ρυθμιστική ικανότητα η οποία, υπερβαίνει τα περισσότερα σωματικά υγρά. Ως αποτέλεσμα το pH του παίζει ένα εξαιρετικά σημαντικό ρόλο όχι μόνο στη διατήρηση αλλά και στη ζωτικότητα του ενώ παράλληλα εξασφαλίζει την ικανότητα του να γονιμοποιεί. Οι μελέτες που αφορούν στους ανθρώπους συνήθως προέρχονται από περιστατικά ασθενών. Ασθενείς οι οποίοι, πάσχουν από ολιγοσπερμία με ή χωρίς συνδυασμό ασθενοσπερμίας έχουν τιμή pH χαμηλότερη του 7,2. Η τιμή pH όμως του σπερματικού πλάσματος δε διαφέρει ανάμεσα σε ασθενή και υγιή άτομα. Η αντλία Na^+/K^+ -ATPάσης είναι στην ουσία ένα ένζυμο της κυτταροπλασματικής μεμβράνης το οποίο, ευθύνεται για την ανταλλαγή ανάμεσα στο ενδοκυττάριο Na^+ και στο εξωκυττάριο K^+ σε μια αναλογία τρία προς δύο αντίστοιχα ενώ η διαδικασία διενεργείται μέσω ενέργειας παραγόμενης από υδρόλυση του ATP. Η αντλία Na^+/K^+ -ATPάσης αποτελείται από δύο μεγάλα πολυπεπτίδια τα οποία, χαρακτηρίζονται από δύο υπομονάδες τις α και β. Η υπομονάδα α αποτελείται από τέσσερις ισομορφές τις α1-4. Ο ρόλος της ισομορφής α4 είναι η διατήρηση της κινητικότητας των γαμετοκυττάρων κυρίως μέσω του ελέγχου του διαμεμβρανικού Na^+ . Επίσης χαρακτηρίζεται από τη δυνατότητα να συζευχθεί με H^+ ρυθμίζοντας έτσι το pH των σπερματοζωαρίων ενδοκυττάρια επηρεάζοντάς το καθ' όλη τη διάρκεια της δράσης του δηλαδή,, από τη στιγμή που εκκινεί να κινείται μέχρι και τη στιγμή που θα αξιοποιήσει το ακρόσωμα προκειμένου για να εκτελέσει την ακροσωμιακή αντίδραση. Εύκολα καταλαβαίνει κανείς λοιπόν πώς η αντλία K-Na ελέγχει σε μεγάλο βαθμό το pH του σπέρματος το οποίο, κατ' επέκταση αποτελεί τον κύριο ρυθμιστή για άλλες παραμέτρους όπως είναι η κινητικότητα. Ακόμα η αντλία K-Na είναι απαραίτητη για τη διατήρηση της

συγκέντρωσης του ενδοκυττάριου Ca το οποίο, επηρεάζει την κίνηση του μαστίγιου, την ταχύτητα της κίνησης και την ακροσωμιακή αντίδραση. [13.]

Κεφάλαιο 2.4 Μορφολογία σπερματοζωαρίων

Από τη χρονική στιγμή που λαμβάνει χώρα η σπερματέγχυση είτε αυτή γίνει με φυσιολογικό είτε με τεχνητό τρόπο ένας τεράστιος αριθμός σπερματοζωαρίων εκκινεί την πορεία του εντός του γυναικείου γεννητικού συστήματος προκειμένου να γονιμοποιήσει το ωάριο. Από τον τεράστιο αυτό αριθμό μόνο ένα μικρό ποσοστό θα φτάσει στο ωάριο. Από τη στιγμή της εισόδου τους μέχρι και τη στιγμή που φτάνουν στο ωάριο έχουν να αντιμετωπίσουν μια πληθώρα διαφορετικών φυσικών φραγμών και να υποστούν διάφορες περίπλοκες αλληλεπιδράσεις. Από τη στιγμή κατά την οποία εισέρχονται στη μήτρα για παράδειγμα έρχονται σε επαφή με το υγρό της περιοχής το οποίο, σε ορισμένα είδη όπως είναι τα ποντίκια έχει καταστροφική επίδραση εάν δεν υπάρχει στο σπερματικό πλάσμα η πρωτεΐνη SV2. Επιπροσθέτως στην περιοχή της μήτρας τα σπερματοζωάρια έρχονται σε επαφή με πολλούς και διαφορετικούς κυτταρικούς τύπους όπως είναι τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα (Ο αριθμός των κυττάρων αυτών αυξάνει στην περιοχή από τη χρονική στιγμή κατά την οποία τα σπερματοζωάρια εισέρχονται στο γεννητικό σύστημα των γυναικών.). Οποιαδήποτε σπερματοζωάρια αντιμετωπίζουν προβλήματα όπως είναι μια μεταβολή στη μορφολογία που τα καθιστά ανίκανα να κινηθούν φαγοκυτταρώνονται και εξαλείφονται. Από τη στιγμή που βρίσκονται στις σάλπιγγες τα σπερματοζωάρια είναι σε ένα πιο κατάλληλο περιβάλλον τόσο για την προώθηση όσο και για τη βιωσιμότητα του σπέρματος. Σε αυτή την περιοχή τα λευκά αιμοσφαίρια είτε είναι λιγότερα σε αριθμό είτε απουσιάζουν πλήρως ενώ η άφιξή τους στο ωάριο διεγείρει την προετοιμασία όλης της περιοχής προκειμένου να αναπτυχθεί ένα έμβρυο. Αφότου φτάσουν τα σπερματοζωάρια στις σάλπιγγες τα επιθηλιακά κύτταρα της περιοχής ασκούν αυστηρή επιλογή δεσμεύοντας σπερματοζωάρια τα οποία, έχουν ιδιαίτερα χαρακτηριστικά όπως είναι η φυσιολογική ποσότητα χρωματίνης, η φυσιολογική μορφολογία κ.α.. Έτσι αναπτύχθηκε η υπόθεση ότι ο οργανισμός των γυναικών είναι σε θέση να επιλέξει ποια σπερματοζωάρια θα φτάσουν στο ωάριο και επομένως θα το γονιμοποιήσουν. Επιπλέον, είναι γνωστό ότι η εκσπερμάτωση αποτελείται από αρκετούς υποπληθυσμούς

σπερματοζωαρίων οι οποίοι, χαρακτηρίζονται από διαφορές στην κινητικότητα, την κατάσταση κατακερματισμού του DNA, τη μορφολογία (τόσο όσον αφορά στο σχήμα αλλά και στο μέγεθος), ευαισθησία σε μόρια σηματοδότησης καθώς και πολλά άλλα. Γενικά έχει βρεθεί ότι προτιμώνται τα σπερματοζωάρια εκείνα τα οποία, χαρακτηρίζονται από υψηλή κινητικότητα. Ακόμα η επιλογή των σπερματοζωαρίων γίνεται ανάλογα με τη μορφολογία τους. Δηλαδή,, κατά κύριο λόγο επιλέγονται σπερματοζωάρια των οποίων η μορφολογία είναι φυσιολογική δηλαδή,, εκείνα τα οποία, δεν έχουν χάσει την κεφαλή τους και το DNA τους είναι άθικτο. Όμως εξαιτίας του μικρού αριθμού των σπερματοζωαρίων τα οποία, τελικά φτάνουν στο ωάριο επικρατεί η άποψη ότι γίνεται μια περεταίρω επιλογή σχετικά με το ποια θα φτάσουν η οποία, στηρίζεται σε πιο πολύπλοκα κριτήρια.

Η πρώτη μορφολογική ανωμαλία η οποία, χαρακτηρίζει σπερματοζωάρια και αυτά φαγοκυτταρώνονται είναι ότι σχετίζεται με την ουρά και το σώμα. Κατά την εισαγωγή τους στη μήτρα επειδή έχουν την ανάγκη για προωθηθούν περεταίρω να είναι σε θέση να πραγματοποιήσουν προωθητική κίνηση όσα παρουσιάζουν τα ανωτέρω προβλήματα αδυνατούν να συνεχίσουν και έτσι μένουν εκεί και καταστρέφονται από φαγοκύτταρα. Εν συνεχεία εξαιτίας του υγρού της μήτρας τα σπερματοζωάρια τα οποία, δεν φέρουν εξειδικευμένες μεμβρανικές πρωτεΐνες. Σε αυτό σπουδαίο ρόλο παίζει το σπερματικό πλάσμα καθώς επηρεάζει την κινητικότητα και τη ζωτικότητα τους ενώ ταυτόχρονα παρέχει προστασία και ενέργεια μέσω φωσφορυλίωσης προκειμένου να συνεχίσουν την πορεία τους. Η ενέργεια για την υποστήριξη των βασικών λειτουργιών των σπερματοζωαρίων, συμπεριλαμβανομένης και της κινητικότητας τους, παρέχεται από το μόριο τριφωσφορική αδενοσίνη ή ATP. Το ATP σχηματίζεται μέσω δύο μεταβολικών οδών οι οποίες, είναι η γλυκόλυση και η οξειδωτική φωσφορυλίωση. Η γλυκόλυση παρουσιάζεται στο κύριο κομμάτι του μαστιγίου των σπερματοζωαρίων και η οξειδωτική φωσφορυλίωση λαμβάνει χώρα στα μιτοχόνδρια, τα οποία, εντοπίζονται στο μεσαίο τμήμα των σπερματοζωαρίων. Η ολοένα και αυξανόμενη χρήση των σπερματοζωαρίων σε μεθόδους όπως η τεχνητή σπερματέγχυση σε ένα μεγάλο αριθμό ειδών αναζωογονεί συνεχώς το ενδιαφέρον για τον προσδιορισμό των υπογόνιμων και στειρών αρσενικών. Αυτός είναι και ο λόγος για τον οποίο η σχέση μεταξύ μορφομετρίας και σπέρματος και γονιμότητας είναι ο στόχος ενός μεγάλου αριθμού μελετών τον

τελευταίο αιώνα. Ωστόσο διαφορετικοί παράγοντες επηρεάζουν τον έλεγχο της μορφολογίας και οι περισσότεροι από αυτούς σχετίζονται με πράγματα όπως:

- Ηλικία
- Σεξουαλική ωριμότητα
- Είδη και υποείδη (ψάρια, θηλαστικά)

Συγκεκριμένα οι έρευνες επικεντρώνονται στη μέτρηση των διαστάσεων του μαστίγιου, της κεφαλής, της ουράς, του σώματος και του αυχένα προκειμένου να συσχετιστούν με την γονιμότητά τους. Όσον αφορά στους ανθρώπους υψηλότερο πλάτος κεφαλής σπερματοζωαρίων και χαμηλότερο μήκος/πλάτος ανιχνεύθηκαν σε σπερματοζωάρια από γόνιμους παρά στείρες άνδρες.

Επιπλέον συσχετίσεις υπάρχουν ανάμεσα στη μορφολογία των σπερματοζωαρίων καθώς και πιθανές σχέσεις μεταξύ των διαστάσεων του σπέρματος και του σώματος βάρος ή άλλες παράμετροι όπως μάζα γονιδιώματος, και τον αριθμό των χρωμοσωμάτων. [14.]

Κεφάλαιο 2.5 Έλεγχος του ιξώδους

Σχετικά με τον έλεγχο του ιξώδους παθολογικές καταστάσεις προκαλούνται κατά την μεγάλη αύξηση αυτού. Η τυπική λοιπόν παθολογική κατάσταση που αφορά στην αύξησή του είναι η υπερβολή αύξηση του ή αλλιώς SHV. Υπολογίζεται ότι το φαινόμενο αυτό παρατηρείται σε ένα ποσοστό περίπου 12 με 29% των ανδρών και έχει τη δυνατότητα να οδηγήσει σε υπογονιμότητα κάτι που έχει δειχθεί τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*. Το ανθρώπινο σπέρμα αποτελείται από υγρά τα οποία, εκκρίνονται από τους επικουρικούς αδένες του ανδρικού αναπαραγωγικού συστήματος. Περιέχει πρωτεΐνες οι οποίες, είναι απαραίτητες για την συγκόλληση και την υγροποίηση του. Υπολειτουργία του προστάτη ή των σπερματικών σωληναρίων έχει τη δυνατότητα να προκαλέσει αφύσικο ιξώδες. Το φαινόμενο αυτό μπορεί ακόμα να παρατηρηθεί και σε περιπτώσεις κατά τις οποίες υπάρχει μόλυνση ή υψηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων στο σπερματικό υγρό. Ακόμα το οξειδωτικό στρες, διάφορες βιοχημικές μεταβολές και γενετικοί παράγοντες μπορούν να συνεισφέρουν επιπλέον παρουσιάζοντας την ικανότητα να προκαλέσουν την πάθηση αυτή.

Ο τρόπος μέσω του οποίου αντιμετωπίζεται η πάθηση αυτή είναι με τη χρήση υποδερμικής βελόνας, βλεννολυτικά ένζυμα, αντιβιοτικά και αντιφλεγμονώδης παράγοντες σε ορισμένες περιπτώσεις. Εξειδικεύοντας για την SHV πρέπει να αρχίσουμε τη μελέτη του ιξώδους από την πρώτη στιγμή που έχει ουσιαστική επιρροή στο σπερματικό υγρό δηλαδή τη στιγμή της εξόδου του από το ανθρώπινο σώμα. Αρχικά παρατηρείται μια συγκόλληση ενώ στη συνέχεια παρατηρείται μια σταδιακή υγροποίηση. Κατά τη διαδικασία της υγροποίησης τόσο σε συνθήκες *in vitro* όσο και σε συνθήκες *in vivo* χάνεται το ιξώδες εκτός εάν υπάρχει κάποια υποκείμενη παθολογική κατάσταση. Είναι προφανές ότι κάτι τέτοιο ελαττώνει την ποιότητα του σπέρματος οδηγώντας στην ελαττωμένη ικανότητα ή στην πλήρη ανικανότητα γονιμοποίησης, ενώ δύο παράμετροι που επηρεάζει σε μεγαλύτερο βαθμό είναι η κινητικότητα και η μορφολογία άρα ο βαθμός επιρροής του στο σπερματικό υγρό είναι αρκετά υψηλός. Προκαλείται από κατά κύριο λόγο από τέσσερις διαφορετικούς παράγοντες οι οποίοι, είναι οι εξής:

- Φλεγμονή
- Μόλυνση
- Δυσλειτουργία επικουρικών αδένων
- Ασθένειες με άμεση επιρροή στην ανδρική υπογονιμότητα

Οι παραπάνω παθήσεις είναι προφανές ότι έχουν άμεση επιρροή στην γονιμότητα των αντρών. Ακόμα η μεγάλη αύξηση του ιξώδους προκαλεί προβλήματα στο σπερματικό υγρό και εντός του γυναικείου γεννητικού συστήματος καθώς αποτελεί ένα ακόμα αίτιο το οποίο, δυσκολεύει την πορεία του προς το ωάριο.

Η διάγνωση της SHV σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ. βασίζεται στη μέθοδο με τη χρήση του πουάρ κατά την οποία ελέγχεται εάν το σπερματικό υγρό πέφτει σταγόνα-σταγόνα ή δημιουργεί πίσω του ένα νήμα μήκους το οποίο, ξεπερνά τα 2 εκατοστά. Φυσικά σε περίπτωση που το αποτέλεσμα είναι φυσιολογικό τότε δεν παρεμποδίζεται με κανένα τρόπο η κίνηση των σπερματοζωαρίων εντός του υγρού. Ωστόσο σπέρμα το οποίο, χαρακτηρίζεται από υψηλό ιξώδες παράγει μειωμένη κινητικότητα και ασθενοζωοσπερμία. Η SHV ίσως δημιουργεί ένα περιβάλλον το οποίο, λειτουργεί ως «παγίδα» για τα σπερματοζωάρια εξαιτίας της ελαστικότητας του σπερματικού πλάσματος η οποία, μειώνεται αφού το ιξώδες αυξάνει και εμποδίζει τη φυσιολογική κινητικότητα των σπερματοζωαρίων. [15.] Μια ακόμα επιρροή που αφορά στην

κινητικότητα είναι ότι τα σπερματοζωάρια που έχουν την ικανότητα να πραγματοποιήσουν προωθητική κίνηση απαιτούν ένα συγκεκριμένο ποσό ενέργειας προκειμένου να φτάσουν την απαιτούμενη ταχύτητα κίνησης που θα τους επιτρέψει να φτάσουν στο ωάριο ξεφεύγοντας από τους μηχανισμούς άμυνας του γυναικείου γενετικού συστήματος. [14.] Επίσης η SHV έχει τη δυνατότητα να παίζει το ρόλο βιοδείκτη ως προς το επίπεδο της εκκριτικής δραστηριότητας των σπερματικών σωληνάρων και του προστάτη. Η SHV έχει έντονα συσχετισθεί με την ελάττωση της τιμής της φρουκτόζης και φώσφορου. Μια παρόμοια συσχέτιση έχει γίνει για τη συγκέντρωση του Ψευδαργύρου η οποία, έχει βρεθεί ελαττωμένη σε δείγματα το ιξώδες των οποίων είναι υψηλό.

Ένας ακόμα παράγοντας ο οποίος επηρεάζει το ιξώδες του σπέρματος είναι τα αυξημένα επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων. Όταν εκτεταμένα επίπεδα αντιδρωσών ριζών οξυγόνου (ROS) αντιδρούν με τα αντίστοιχα μόρια αζώτου προκαλούν ανισορροπία σε σχέση με τα επίπεδα αντιοξειδωτικών τα οποία, αποτελούν παράγοντες που είναι σε θέση να διαδραματίσει κάποιο ρόλο στην SHV.

Ακόμα η βιοχημεία ενός οργανισμού διαδραματίζει κάποιο ρόλο στην SHV. Η συγκόλληση των σπερματοζωαρίων και στη συνέχεια η υγροποίηση όλου του σπερματικού υγρού βασίζεται σε πρωτεΐνες. Οι πρωτεΐνες αυτές έχουν τη βάση της έκκρισης τους στους επικουρικούς αδένες του ανδρικού αναπαραγωγικού συστήματος. Δυσλειτουργία σε οποιονδήποτε από αυτούς οδηγεί στην SHV, ενώ υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στην SHV και στη χαμηλή συγκέντρωση σπέρματος, χαμηλή κινητικότητα σπέρματος, χαμηλή ζωτικότητα του σπέρματος και. Αναφέρθηκε επίσης πώς ένας υπολειπών προστάτης σε συνδυασμό με δυσλειτουργία σπερματικού κυστιδίου δεν παρουσιάζει συσχέτιση με την SHV όσον αφορά στην καθαυτό δράση τους. [15.]

Κεφάλαιο 2.6 Έλεγχος της συγκέντρωσης

Αρχικά για τη συγκέντρωση του σπέρματος θα πρέπει να διαχωρίσουμε τους όρους «Ολικός αριθμός σπερματοζωαρίων» και «Συγκέντρωση σπερματοζωαρίων». Η συγκέντρωση αναφέρεται στον αριθμό των σπερματοζωαρίων ανά μονάδα όγκου ενώ συνολικός αριθμός των σπερματοζωαρίων αναφέρεται στον συνολικό αριθμό τους ανά εκσπερμάτιση. Ο πρώτος όρος χρησιμοποιείται ως μια παράμετρος η οποία, παρέχει

πληροφορίες σχετικά με την ικανότητα των όρχεων να παράξουν σπερματοζωάρια. Ωστόσο ο συνολικός αριθμός των κινούμενων σπερματοζωαρίων αποτελεί ένα από τους πιο βαρυσήμαντους παράγοντες από τους οποίους θα καθοριστεί η επιτυχία ή η αποτυχία μιας εγκυμοσύνης. [7.]

Η κύρια παθολογική κατάσταση η οποία, αντιμετωπίζεται από αυτούς τους ασθενείς είναι η ολιγοτεροασθενοσπερμία ή αλλιώς OAT. Στις περισσότερες περιπτώσεις αποτελεί μια πάθηση αγνώστου αιτιολογίας καθώς ένα ευρύ φάσμα παραγόντων συνεισφέρουν προκειμένου να γεννηθεί το σύνδρομο. Σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ. ένα δείγμα το οποίο, πάσχει από OAT έχει κάποια βασικά χαρακτηριστικά:

- Διατηρείται ο αριθμός των σπερματοζωαρίων κατά την εκσπερμάτιση αλλά ο συνολικός τους αριθμός είναι μικρότερος των αποδεκτών τιμών.
- Το ποσοστό εκείνων τα οποία, πραγματοποιούν προωθητική κίνηση είναι και αυτό χαμηλότερο από τα αποδεκτά όρια.
- Το ποσοστό των μορφολογικά φυσιολογικών σπερματοζωαρίων είναι και αυτό κάτω από τα φυσιολογικά όρια.

Αποτελεί αδήριτη ανάγκη η λήψη ιστορικού σε συνδυασμό με την εξέταση πράγματα τα οποία, θα οδηγήσουν στον προσδιορισμού του ρίσκου μια ελαττωμένης γεννητικής ικανότητας ενώ υπάρχει ένα ορισμένο πρωτόκολλο το οποίο, σχετίζεται με τη θεραπεία της OAT το οποίο, εκθειάζεται στον ακόλουθο πίνακα. [16.]

Intervention	Recommendation*	Level of evidence	Comments
Antioxidants	2	ØØØØ	According to the current evidence, we cannot recommend either for or against antioxidants.
FSH	2	ØØØØ	Treatment with FSH can be suggested with low evidence in selected men from infertile couples (normogonadotropic men with idiopathic oligozoospermia or OAT) in an attempt to improve quantitative and qualitative spermatozoa parameters and pregnancy rate
Antiestrogens	2	ØØØØ	According to the current evidence, we cannot recommend for antiestrogens or aromatase inhibitors.
Androgens	1	ØØØØ	Contraindicated
No varicocelectomy/varicocelectomy in patients with palpable varicocele, infertility, female age < 35 years	2	ØØØØ	There is contradicting evidence that allows no reliable EAA recommendation for or against varicocelectomy. Varicocelectomy in infertile men with OAT and palpable varicocele should be discussed individually with the couple
Varicocelectomy in patients with palpable varicocele with progressive impairment of testicular function	2	ØØØØ	Indication to correction
No varicocelectomy in patients with subclinical varicocele	2	ØØØØ	Monitoring
Surgery for cyst in seminal tract	2	ØØØØ	The technique dependent on ± connection with the seminal tract. Patients should be referred to tertiary uro-andrological centers.
TESE	2	ØØØØ	Not recommended as a routine in patients with OAT and high DNA fragmentation or in patients with cryptozoospermia. In cases of several (2 or more) ICSI failures after the use of ejaculated spermatozoa (with uncorrectable high DFI), the option of TESE and use of testicular spermatozoa for ICSI can be considered and discussed with the couple, which should be informed that this approach is based on low-quality evidence
Assisted reproduction	1	ØØØØ	Symptomatic therapy, after having excluded other therapeutical options

*(1) Corresponds to 'we recommend'; (2) Corresponds to 'we suggest'. TESE, Testicular sperm extraction; OAT, Oligo-astheno-teratozoospermia.

Εικόνα 1 [Andrology - 2018 - Colpi - European Academy of Andrology guideline Management of oligo-astheno-teratozoospermia.pdf](#)

Αναλύοντας κάθε μια παράμετρο του πίνακα ξεχωριστά χωρίς να εμβαθύνουμε στην εργαστηριακή μέθοδο έχουμε κατά σειρά:

1. Αντιοξειδωτικές ουσίες: Οι ουσίες αυτές έχει παρατηρηθεί ότι στο 50% των μη γόνιμων ανδρών ότι δεν παρουσιάζουν ισορροπία στο σπερματικό πλάσμα σε συσχέτιση με το οξειδωτικό στρες. Οι αντιδρώσες ρίζες οξυγόνου προκαλούν ζημιά στα σπερματοζώαρια και συγκεκριμένα στις μεμβράνες αυτών επηρεάζοντας τόσο την κινητικότητα όσο και την ακροσωμιακή αντίδραση. Επιπροσθέτως οδηγούν αυξημένο τεμαχισμό του γενετικού υλικού.
2. FSH: Ενώ ανασυνδυασμένη FSH ή ανθρώπινη καθαρισμένη FSH έχουν τη δυνατότητα να χρησιμοποιηθούν με επιτυχώς για τη θεραπεία του υπογοναδοτροφικού υπογοναδισμού η εφαρμογή του στην ιδιοπαθή ανδρική υπογονιμότητα είναι πιο αμφιλεγόμενη. Αρκετές μελέτες στο παρελθόν

απέδωσαν εντελώς διαφορετικά αποτελέσματα σχετικά με τις παραμέτρους του σπέρματος και τα ποσοστά εγκυμοσύνης ενώ αργότερα, αποδείχθηκε η ανταπόκριση στη θεραπεία με FSH όσον αφορά στην ολιγοζωοσπερμία μπορεί να εξαρτάται από πολυμορφισμούς του γονιδίου του υποδοχέα της ορμόνης FSH.

3. Αντιοιστρογόνα: Τα αντιοιστρογόνα ταμοξιφαίνη και κλομιφαίνη έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως για τη θεραπεία της ιδιοπαθούς ανδρικής υπογονιμότητας για αρκετές δεκαετίες. Ωστόσο προηγούμενες έρευνες αποκάλυψαν μόνο ασήμαντα υψηλότερα αποτελέσματα εγκυμοσύνης μεταξύ των ομάδων οι οποίες, έλαβαν τις ουσίες αυτές. Αποτέλεσμα αυτού είναι η θεραπεία να μην προτείνεται. Ωστόσο πρόσφατες έρευνες έδειξαν ότι στατιστικά υπάρχει αύξηση στα ποσοστά εγκυμοσύνης σε σύγκριση με τους ελέγχους. Παράλληλα εντοπίστηκε σημαντική αύξηση της συγκέντρωσης του σπέρματος καθώς και της κινητικότητας.
4. Ανδρογόνα: Η θεραπεία κατά την οποία γίνεται χρήση τους γενικά δεν προτείνεται εξαιτίας της έλλειψης δεδομένων βελτίωσης των ποσοστών εγκυμοσύνης ή των παραμέτρων του σπέρματος. Χρησιμοποιούνται σε ορισμένες εξαιρετικές περιπτώσεις οι οποίες, κατά κύριο λόγο σχετίζονται με ελλείψεις των ορμονών αυτών.
5. Οι υπόλοιπες προτεινόμενες θεραπείες είναι σχετιζόμενες με χειρουργικές και μικροχειρουργικές επεμβάσεις κατά τις οποίες έχουμε άμεση αντιστροφή του προβλήματος άρα και άμεση λύση του και επομένως ταχεία αύξηση των ποσοστών εγκυμοσύνης σε κάθε μια περίπτωση. [16.]

Κεφάλαιο 2.7 Έλεγχος επιπλέον αιτίων

Τρία ακόμα αίτια τα οποία, επηρεάζουν την ποιότητα του σπέρματος και τα οποία, ελέγχονται είτε σε μικρό βαθμό ή καθόλου είναι η διατροφή-κάπνισμα, η σωματική άσκηση του ασθενούς και η γήρανση.

Και τα τρία αυτά αίτια έχουν έρθει στο προσκήνιο των ελέγχων αρκετά πρόσφατα. Εκκινώντας από γήρανση καθώς επηρεάζει του μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών ελέγχονται συνδυαστικά δύο παράγοντες. Τα προσωπικά αλλά και συλλογικά δεδομένα τα οποία, έχουν επιρροή στην ικανότητα γονιμοποίησης ενός άνδρα με το

πέρας των ετών. Σε ένα γενικότερο πλαίσιο η γήρανση η οποία, δε χαρακτηρίζεται από συγχυτικούς παράγοντες συσχετίζεται με μείωση της συγκέντρωσης του σπέρματος, της κινητικότητάς του και αυξημένης νέκρωσης. Η σχέση ανάμεσα σε αυτά τα τρία και την ύπαρξη παραγόντων που επηρεάζουν γενικότερα την υγεία του ασθενούς είναι αντιστρόφως ανάλογη. Επίσης θετική συσχέτιση με τη νέκρωση του σπέρματος ανέπτυξε η ουρογεννητική λοίμωξη και η κίρσοκλήλη.

Τις τελευταίες δεκαετίες οι άνθρωποι εξαιτίας των κοινωνικών επιταγών καθυστερούν τη δημιουργία οικογενειών μέχρι και τα 40 έτη περίπου. Εκτεταμένα δεδομένα υπάρχουν σχετικά με τα αρνητικά αποτελέσματα αυτού στους απογόνους. Ακόμα η ηλικιακή αύξηση οδηγεί σε ελάττωση της ικανότητα γονιμοποίησης του σπέρματος πράγμα το οποίο, είναι ένα ακόμα αρνητικό καθώς ο μέσος όρος ηλικίας που κάποιος γίνεται πατέρας αυξάνει συνεχώς. Η πτώση αυτή είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με τη μεταβολή της λειτουργίας των όρχεων, την καταστροφή από ουρολογικές παθήσεις και τέλος το οξειδωτικό στρες. Μελέτες έχουν επισημάνει τη συσχέτιση ανάμεσα στην ελάττωση της ποιότητας του σπέρματος και στο DNA των σπερματοζωαρίων, την ανευπλοειδία και το μήκος των τελομερών. Πιο συγκεκριμένα άνδρες οι οποίοι, γίνονται πατέρες σε μεγαλύτερη ηλικία δημιουργούν απογόνους οι οποίοι, παρουσιάζουν σε υψηλά ποσοστά νευροψυχιατρικές διαταραχές, αυτισμό και παιδική οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία.

Εξαιτίας της αυξημένης συχνότητας των χρωμοσωμικών ανωμαλιών στα σπερματοζωάρια με το πέρας της ηλικίας έχει προταθεί η επιρροή της πατρικής ηλικίας στον κίνδυνο αυτόματων αποβολών. Ακόμα η αύξηση της ηλικίας των πατέρων έχει συσχετιστεί θετικά με μια μακρύτερη χρονικά εγκυμοσύνη. Θολό παραμένει το τοπίο όσον αφορά το εάν η εξωσωματική γονιμοποίηση και η ενδοσκοπική τοπλασμική έγχυση σπέρματος (I.C.S.I.) ενδέχεται να επηρεαστούν αρνητικά από την ηλικία του πατέρα καθώς έχει παρατηρηθεί αλλά όχι αποδειχθεί η μείωση της ποιότητας του εμβρύου, η εμφύτευση, η εγκυμοσύνη και τα ποσοστά ζωντανών γεννήσεων. [17.]

Η βελτίωση ή η ελάττωση της ποιότητας του σπέρματος εξαιτίας της σωματικής άσκησης αποτελεί ένα αμφιλεγόμενο ζήτημα. Δεν υπάρχει άμεση συσχέτισή του με την σωματική άσκηση σε τακτά χρονικά διαστήματα. Αντίθετα αυτό το οποίο, έρευνες δείχνουν είναι ότι οι παράμετροι του σπέρματος παρουσιάζουν βελτίωση μέσω αυτής. Ωστόσο πρόσφατες έρευνες έδειξαν ότι στον επαγγελματικό αθλητισμό από τον οποί

είναι δυνατόν να λάβουμε μεγαλύτερο δείγμα για μελέτη τα αποτελέσματα ήταν αρνητικά καθώς φάνηκε πώς ήταν βλαβερά για την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων. Αντίθετα η άσκηση σε επίπεδο ψυχαγωγίας έχει τη δυνατότητα να βελτιώσει την ποιότητα του σπέρματος. Επομένως η κατηγοριοποίηση των αθλημάτων έχει τη δυνατότητα να καθορίσει εάν η άσκηση στέκεται αργός η όχι στη βελτίωση του σπερματικού υγρού. Συγκεκριμένα η σωματική άσκηση μπορεί να διαιρεθεί σε πέντε διαφορετικές κατηγορίες και κάθε μια έχει διαφορετική επιρροή όπως βλέπουμε στην ακόλουθη εικόνα.

Classification of exercise intensity and objective measurements and descriptive measurements of each intensity.

Intensity category	Objective measures	Descriptive measures
Sedentary	<1.6METs <20%VO _{2max} <40%HR _{max} <20%HRR	Physical exercise that generally include sitting or lying that almost no extra activity and have less energy demand
Light intensity	1.6<3METs 20<40%VO _{2max} 40<55%HR _{max} 20<40%HRR	Physical exercise (usually aerobic exercise) that can not cause an obvious change of breathing rate and that intensity can be last ≥60 min
Moderate intensity	3<6METs 40<60%VO _{2max} 55<70% HR _{max} 40<60%HRR	Physical exercise (usually aerobic exercise) that can be performed while maintaining a conversation uninterrupted and that intensity can sustain 30–60 min
Vigorous intensity	6<9METs 60<85%VO _{2max} 70<90% HR _{max} 60<85%HRR	Physical exercise (usually aerobic exercise) in which usually cannot maintain conversation without being interrupted and its intensity can maintain about 30 min
High intensity	≥9METs ≥85%VO _{2max} ≥90% HR _{max} ≥85%HRR	An intensity that usually cannot last more than 10 min

HR_{max}=maximal heart rate, HRR=heart rate reserve, MET=metabolic equivalent, VO_{2max}=maximal oxygen uptake.

Source: Norton K, Norton L, Sadgrove D. Position statement on physical activity and exercise intensity terminology. J Sci Med Sport 2010, 13(5):496–502. doi: 10.1016/j.jsams.2009.09.008.

Εικόνα 2 [medi-98-e17494.pdf](#)

Φυσικά οι παράγοντες αυτοί μεταβάλλονται καθώς μεταβάλλεται η ηλικία του ασκούμενου, ο χρόνος άσκησης, ο βαθμός δυσκολίας της άσκησης ο οποίος αυξομειώνεται καθώς και φυλετικά και εθνικά χαρακτηριστικά [18.].

Ακόμα ένας παράγοντας ο οποίος επηρεάζει κατά κύριο λόγο επαγγελματίες αθλητές είναι το «ντόπινγκ». Η βάση της ικανότητας των ανδρών να γονιμοποιούν είναι

ένα σύνολο λεπτών ρυθμίσεων οι οποίες, λαμβάνουν χώρα εξαιτίας της δράσης πολλών ορμονών οι οποίες, εμπλέκονται τόσο στη σπερματογένεση όσο και στη σεξουαλική λειτουργία. Αυτό επιτυγχάνεται από την ταυτόχρονη δράση υποθαλάμου, υπόφυσης και όρχεων. Με το πέρας της εφηβικής ηλικίας η απελευθέρωση με παλμικό ρυθμό, δηλαδή,, η κατά ώσεις απελευθέρωση της GnRH διεγείρει την παραγωγή της LH και της FSH από τα ανάλογα κύτταρα διεγείροντας τη σπερματογένεση και την παραγωγή τεστοστερόνης.

Ο ρόλος της τεστοστερόνης είναι να καθορίζει τον όγκο των μυών, τη ρώμη και την ικανότητα προσαρμογής στο στρες το οποίο, σχετίζεται με τη γυμναστική. Ωστόσο ο ρόλος της δεν περιορίζεται εκεί καθώς έχει τη δυνατότητα να επηρεάσει τη συγκρότηση του σώματος, τις διαδικασίες εκμάθησης και τέλος το μεταβολισμό της γλυκόζης και των πρωτεϊνών. Η οξεία μέγιστη και οξεία ελάχιστη σωματική άσκηση τη συγκέντρωση της τεστοστερόνης στον ορό του αίματος. Ακολούθως η σωματική άσκηση σε συνδυασμό με τον αθλητικό ανταγωνισμό λειτουργούν ως στρεσογόνο παράγοντας με την τεστοστερόνη να δρα πιθανότατα υπό τη μορφή ενός παράγοντα που διατηρεί την ομοιόσταση μαζί με όλο το φάσμα των ορμονών που εκκρίνονται κατά τη διάρκεια ή λίγο μετά τη σωματική άσκηση. Αυτό αποτελεί τη φυσιολογική και θεμιτή λειτουργία της ορμόνης η οποία, σχετίζεται με τον αθλητισμό. Στην αντίπερα όχθη η υπερβολική ελάττωση αυτής η οποία, παρατηρείται κυρίως σε αθλητές οι οποίοι, υποβάλλονται σε ορισμένες καταστάσεις όπως είναι η χρόνια λανθασμένη εκτέλεση ασκήσεων και τα κακώς διαμορφωμένα προγράμματα προπόνησης έχουν ως αποτέλεσμα την ελάττωση της ποσότητας της ορμόνης. Αυτό συμβαίνει κατά κύριο λόγο σε αθλητές οι οποίοι, εκτίθενται σε υπερβολικά υψηλά φορτία προπόνησης ιδίως στις περιπτώσεις προπόνησης αντοχής οδηγούν όχι μόνο στη μείωση τεστοστερόνης αλλά στην ταυτόχρονη αύξηση της LH. Η χρήση λοιπόν της ορμόνης δεν είναι παράλογη εάν αναλογιστεί κανείς την ανάγκη να επανέλθει ο οργανισμός του αθλητή προτού προπονηθεί ξανά. Ωστόσο η υπερβολική χρήση της για την αύξηση της μυϊκής μάζας και της ταχύτερης αποθεραπείας του οργανισμού λόγω της φύσης όλων των στεροειδών προκαλεί τόσο ολιγοζωοσπερμία όσο και ασθενοζωοσπερμία [53].

Τέλος η διατροφή και οι έξεις έχουν επιρροή στο σπερματικό υγρό. Από τα δύο πιο σημαντική αλλά και πολύπλευρη είναι η επιρροή του καπνού καθώς επηρεάζει όχι μόνο το σπέρμα καθαυτό αλλά και τους επικουρικούς αδένες του ανδρικού

αναπαραγωγικού συστήματος διευρύνοντας ακόμα περισσότερο την αρνητική του επίδραση. Θα γίνει αναφορά σε αυτή καθώς οι διατροφικές έξεις είναι πιο εύκολο και να τις διαχειριστεί κανείς και να μεταβληθούν.

Από τα όργανα του αναπαραγωγικού μεγαλύτερη επιρροή παρουσιάζει στους όρχεις και στην επιδιδυμίδα. Στους όρχεις εμπλέκεται με τις βασικές λειτουργίες τις οποίες επιτελούν οι οποίες, είναι η σπερματογένεση και η παραγωγή ανδρογόνων. Η γένεση ανδρογόνων κρατά σε φυσιολογικά επίπεδα τη σπερματογένεση. Επομένως από τα δύο εκείνο το στο οποίο, πρέπει να μελετηθεί η επίδραση του καπνίσματος είναι τα ανδρογόνα και κατ' επέκταση η σπερματογένεση.

Στα ανδρογόνα το κάπνισμα ελαττώνει τη γονιμότητα επηρεάζοντας τα επίπεδα έκκρισης των ορμονών. Τα ανδρογόνα εκκρίνονται από τα κύτταρα Leydig στους όρχεις, κάποιες μελέτες έχουν δείξει πως τα επίπεδα της ολικής τεστοστερόνης και της ανδροστενδιόνης παρουσιάζουν αύξηση. Το τοπίο όμως παραμένει θολό καθώς αντίθετα παρουσιάζονται τα αποτελέσματα από άλλες μελέτες οι οποίες, απέδειξαν το ακριβώς αντίθετο ενώ ο κοινός άξονας τους είναι ότι διεξάγονται σε γόνιμους άνδρες. Δυστυχώς σε τέτοιου τύπου έρευνες το δείγμα είναι σχετικά μικρό επομένως δεν είναι δυνατή μια εκτεταμένη στατιστική ανάλυση. Αντίθετα διαφορές βρέθηκαν στα οιστρογόνα των ανδρών σχετικά με το κάπνισμα. Συγκεκριμένα οι ορμόνες ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη και η LH συντίθενται στην υπόφυση και λειτουργούν ως ρυθμιστικές ορμόνες τόσο στα κύτταρα Sertoli και όσο και στα κύτταρα Leydig. Τα επίπεδα των LH, FSH, PRL βρέθηκαν υψηλότερα στους καπνιστές από ότι στους μη καπνιστές. Συγκεκριμένα οι καπνιστές που καπνίζουν περισσότερα από πέντε τσιγάρα κάθε μέρα έδειξαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα των ορμονών αυτών με την LH να τις ξεπερνά όλες [19.].

Η επιρροή του καπνίσματος στη σπερματογένεση διέπεται από την επιρροή της στη δράση των ορμονών όπως έχει προαναφερθεί. Όμως υπάρχουν και πιο άμεσα αποτελέσματα όπως ότι ο όρχις παρουσιάζει ευαισθησία στην υποξία εξαιτίας των υψηλών μεταβολικών απαιτήσεων του καθώς η σπερματογένεση είναι μια διαδικασία η οποία, συμβαίνει διαρκώς. Επομένως το κάπνισμα το οποίο, επηρεάζει την μεταφορά οξυγόνου στους ιστούς επηρεάζει αρνητικά τη λειτουργία του όρχεως. Το βασικό έλασμα του σπερματοφόρου σωληνάριου ήταν σημαντικά ακανόνιστο και πυκνό σε όρχεις αρουραίου μετά από καθημερινή έκθεση στον καπνό του τσιγάρου. Έτσι αναπτύχθηκε η

υπόθεση ότι η ιστολογική βλάβη στους όρχεις μπορεί να επηρεάσει τη σπερματογένεση και πιο δαισθητικά, η χρόνια έκθεση στον καπνό του τσιγάρου βρέθηκε επίσης να προκαλεί απόπτωση στον όρχι ποντικού και τον αριθμό των γεννητικών κυττάρων.

Όπως έχουμε δει επηρεάζεται ένα ακόμη όργανο από τον καπνό σε μεγάλο βαθμό και το όργανο αυτό είναι η επιδιδυμίδα. Κατά τη μεταφορά των σπερματοζωαρίων στην επιδιδυμίδα το σπέρμα υποβάλλεται σε διαδικασίες ωρίμανσης οι οποίες, είναι απαραίτητες για να μπορέσει να λειτουργήσει φυσιολογικά. Παρατήρηση στο σπέρμα αποκόλλησης τμημάτων του επιθηλίου της επιδιδυμίδας αποτελούν τη βιοχημική ένδειξη της δυσλειτουργίας της. Το εύρημα αυτό αποδεικνύει την αρνητική επίδραση του καπνίσματος στο όργανο. Ακόμα η έκθεση στο κάπνισμα βρέθηκε επίσης ότι ελαττώνει τη δραστηριότητα της αφυδρογονάσης της σορβιτόλης ενώ αυξάνει τη δραστηριότητα της γαλακτικής δευδρογενάσης σε πειράματα σε ποντίκια. Οι μεταβολές και στα δύο αυτά ένζυμα εμποδίζουν την ωρίμανση του σπέρματος [19.].

Η ακριβής σχέση ανάμεσα στο κάπνισμα και την ποιότητα του σπέρματος παραμένει αμφιλεγόμενη ακόμα και μετά από 30 χρόνια ερευνών. Στην ακόλουθη εικόνα παρουσιάζονται κάποια στοιχεία από έρευνες κατά τη διάρκεια αυτών των τριών δεκαετιών ανάμεσα στο κάπνισμα και τις βασικές παραμέτρους που αναλύονται στο σπέρμα (όγκος, πυκνότητα σπέρματος, κινητικότητα, βιωσιμότητα και φυσιολογική μορφολογία). Κοινός παρονομαστής όλων είναι ότι έχουν αρνητική επίδραση στο σπέρμα των γόνιμων ανδρών ενώ δε βρέθηκαν μεγάλες διαφορές ανάμεσα στους μερικά υπογόνιμους άνδρες και σε αυτούς με πλήρη απουσία της ικανότητας γονιμοποίησης. Τα αποτελέσματα στις τελευταίες δύο κατηγορίες είναι πιθανό να οφείλονται στο γεγονός ότι η ποιότητα του σπέρματος σε αυτά τα άτομα είναι ήδη αρκετά χαμηλή και αφού η ποιότητα του σπέρματος είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με την ανδρική υπογονιμότητα οι μελέτες αυτές παρείχαν μια σαφέστατη ένδειξη σχετικά με τη μειωμένη ανδρική γονιμότητα που προκαλείται από την κατανάλωση καπνού. [19.]

<i>Conclusion(s)</i>	<i>Sample capacity</i>	<i>References</i>
Smokers had lower sperm motility and a greater percentage of oval spermatozoa	164IF	Close <i>et al.</i> ⁴⁰ , 1990
Smokers had reduced sperm motility and higher changes in sperm morphology	169IF	Moskova and Popov ⁴² , 1993
Smoking affects sperm density and sperm morphology, especially the head-piece	618IF	Chia <i>et al.</i> ⁴¹ , 1994
Sperm motility, percentage of morphologically normal spermatozoa were significantly lower in smokers	49S 28NS	Sofikitis <i>et al.</i> ⁴⁵ , 1995
Tobacco consumption were associated negatively with semen quality (density, total count, and motility)	88	Vine <i>et al.</i> ⁴⁶ , 1996
Smokers showed elevated frequencies of sperm aneuploidy, reduced linearity of sperm motion, and more "round-headed" sperm	10S 15NS	Rubes <i>et al.</i> ⁴⁷ , 1998
Smokers resulted in a significant reduction in sperm viability and longevity	20S 20NS	Zavos <i>et al.</i> ⁴⁸ , 1998
Sperm density and sperm forward progress were lower in smokers	110S 191NS	Zhang <i>et al.</i> ⁴⁹ , 2000
Smokers had significantly more round cells in their ejaculates and the percentage of ejaculates with $>1 \times 10^6$ /ml leukocytes was higher in smokers	478S, IF 109ES, IF 517NS, IF	Trummer <i>et al.</i> ⁵⁰ , 2002
Cigarette smoking was associated with a significant decrease in sperm density, total sperm count and number of motile sperm	655S 1131NS	Künzle <i>et al.</i> ⁵¹ , 2003
Cigarette smoking tended to reduce semen volume	367S 522NS	Pasqualotto <i>et al.</i> ²⁹ , 2004

Tobacco smoking can reduce sperm concentration and percentage motile sperm	2542	Ramlau-Hansen <i>et al.</i> ⁵² , 2007
Heavy smoking is a inducing factor of teratozoospermia	100S 100NS	Gaur <i>et al.</i> ⁵³ , 2007
Smokers had low semen quality before and after swim-up compared with none-smokers	48S 53NS	Colagar <i>et al.</i> ⁵⁴ , 2007
Smokers had significant lower sperm motility vs. nonsmokers	61S 98NS	Kumosani <i>et al.</i> ⁵⁵ , 2008
Smoking has detrimental effects on sperm motility, viability, and it is directly correlated with cigarette quantity and smoking duration	80S 80NS	Taha <i>et al.</i> ⁵⁶ , 2012
No statistically significant effect of smoking habits on sperm density, motility, and morphologic features was detected	150S 37ES 52NS	Vogt <i>et al.</i> ⁵⁷ , 1986
No difference was found in sperm motility and morphology between smokers and none-smokers in hypofertile male	219S, HF 288NS, HF	Dikshit <i>et al.</i> ⁴⁴ , 1987
There was no significant association between smoking and any semen parameter	135S, IF 195NS, IF	Dunphy <i>et al.</i> ⁵⁸ , 1991
No statistically significant effect of cigarette smoking on sperm density, motility or morphologic features of sperm was detected	186S, IF 164NS, IF	Osser <i>et al.</i> ⁵⁹ , 1992
Semen volume, and sperm density, motility, and morphology were not significantly different between the two groups of infertile men	18S, IF 69NS, IF	Mak <i>et al.</i> ⁴³ , 2000
No significant difference in conventional parameters between smokers and nonsmokers	51S, IF 57NS, IF	Sepaniak <i>et al.</i> ⁶⁰ , 2006

Κεφάλαιο 3 Μικροβιολογικός έλεγχος

Με το πέρας του ελέγχου του σπερματικού υγρού η αναζήτηση για τα προβλήματα που προκαλούν την υπογονιμότητα στρέφονται στον έλεγχο σχετικά με το μικροβίωμα του ανδρικού αναπαραγωγικού συστήματος, το οποίο, έχει τη δυνατότητα να επηρεάσει την ικανότητα γονιμοποίησης ενός άνδρα. Ανά τα έτη έχει επισημανθεί από πολλές μελέτες η επιρροή των μικροοργανισμών σε ένα πλήθος παθήσεων και μηχανισμών που ασκούν επιρροή στην καθημερινότητά μας. Ενδεικτικά κάποιοι από αυτούς τους μηχανισμούς είναι η παχυσαρκία, ο καρκίνος του προστάτη και η υπογονιμότητα τόσο σε γυναίκες όσο και σε άνδρες [21.].

Το ανθρώπινο σώμα αποτελεί το «σπίτι» ενός πολύπλοκου και υψηλής ποικιλομορφίας οικοσυστήματος το οποίο, αποτελείται από μικροοργανισμούς οι οποίοι, είναι το αποτέλεσμα μιας συνεπιβίωσης η αρχή της οποίας χάνεται στα βάθη των αιώνων. Ωστόσο ένα κομμάτι το οποίο, παραμένει χαμηλά στον όγκο της έρευνας που στρέφεται προς αυτό είναι το μικροβίωμα του ανδρικού αναπαραγωγικού συστήματος του οποίου η επιρροή πιθανώς είναι υψηλότερη από ότι γνωρίζαμε στην ικανότητα γονιμοποίησης των ανδρών. Βέβαια η διεξοδική μελέτη τους αποτελεί ένα κομμάτι το οποίο, λόγω των τεχνολογικών επιτευγμάτων αναπτύχθηκε και αυτό αρκετά πρόσφατα και φυσικά αναφέρομαι στις μοριακές μεθόδους που σταδιακά αντικαθιστούν τις παραδοσιακές μεθόδους καλλιέργειας λόγω ταχύτητας, αξιοπιστίας και ευαισθησίας. Αξίζει να σημειωθεί πώς η προέλευση αυτών των μικροοργανισμών δεν είναι απαραίτητα ανδρικής προέλευσης καθώς μια πληθώρα μικροοργανισμών μεταφέρεται από το ένα φύλο στο άλλο κατά τη σεξουαλική επαφή [20.] [23.]. Παράλληλα τα αποτελέσματα των ερευνών ποικίλουν καθώς ποικίλει ανάμεσα στους ανθρώπους η σύσταση του μικροβιώματος πράγμα το οποίο, διατηρεί το τοπίο θολό σχετικά με την επιρροή των μικροοργανισμών στην υπογονιμότητα [22.].

Κατά την εκσπερμάτωση έχουμε ανάμειξη του σπερματικού υγρού με τις εκκρίσεις οι οποίες, προέρχονται από τους επικουρικούς αδένες πράγμα το οποίο, οδηγεί σε υψηλή ωσμωτικότητα ενώ τα διαφορετικά αυτά υγρά χαρακτηρίζονται από διαφορετική σύσταση σε σάκχαρα, πρωτεΐνες και μέταλλα επομένως περιέχουν και ένα διαφορετικό συνδυασμό μικροοργανισμών. Απουσίας της ακριβούς αιτίας αλλά βάση

προυπάρχουσων ερευνών η προέλευση των μικροοργανισμών αυτών είναι συγκεκριμένη και προέρχεται από ορισμένες τοποθεσίες του σώματος οι οποίες, είναι οι εξής:

- Έντερο
- Ακροποσθία
- Ουροποιητικό σύστημα
- Προστάτης
- Σπερματοδόχες κύστεις

Μέσω ερευνών έχει βρεθεί πώς υπάρχουν έξι διαφορετικές, διακριτές κοινότητες μικροοργανισμών. Ωστόσο καμία από αυτές δεν έχει άμεση συμμετοχή στην επιρροή της γονιμοποιητικής ικανότητας. Το εν λόγω εύρημα είναι άμεσα σχετιζόμενο με μια προηγούμενη μελέτη η οποία, έδειξε συσχέτιση ανάμεσα σε μια ομάδα gram θετικών κόκκων στους οποίους υπάγεται και ο *Anaerococcus*. Επιπροσθέτως παρουσιάστηκε σημαντική «επικάλυψη» ανάμεσα στους μικροοργανισμούς οι οποίοι, βρέθηκαν στο σπέρμα και σε αυτούς που προκαλούν κολπίτιδες. [20.]

Σύμφωνα με την έρευνα η οποία, διεξήχθη από τους Weng et al. [21.] σε δείγματα σπέρματος (ανδρών από την Ασία) τα οποία, αναλύθηκαν στατιστικά ανάλογα με τις παραμέτρους τους οι οποίες, διαιρέθηκαν σε φυσιολογικές και μη. Το αποτέλεσμα ήταν η ανεύρεση τριών διαφορετικών μικροβιακών κοινοτήτων οι οποίες, είναι οι εξής:

- *Lactobacillus*
- *Pseudomonas*
- *Prevotella*

Οι άνδρες οι οποίοι, χαρακτηρίζονταν από χαμηλή ποιότητα σπέρματος, δηλαδή,, από μη φυσιολογικές παραμέτρους αυτού παρουσίασαν σε στατιστική βάση αυξημένη πιθανότητα μόλυνσης από *Pseudomonas* ή *Prevotella* συγκριτικά με τους μικροοργανισμούς του γένους *Lactobacillus*. Σε άνδρες οι οποίοι, παρουσίασαν ανωμαλίες σε δύο ή περισσότερες παραμέτρους του σπέρματος παρουσιάστηκε αύξηση στην *Prevotella* και ελάττωση στην *Gardnella* και στους *Lactobacillus*. [21.]

Η σύνδεση όμως ανάμεσα στην ποιότητα του σπέρματος και στους μικροοργανισμούς της περιοχής αυτής δεν σταματά εκεί. Η επιρροή των προαναφερθέντων τριών ειδών στο σπερματικό υγρό είναι αρκετά υψηλότερη καθώς και πιο πολύπλοκη παρότι σε γενικές γραμμές εντοπίζονται μόνο αυτές οι τρεις κατηγορίες μικροοργανισμών. [22.]

Αρκετοί μικροοργανισμοί έχει βρεθεί ότι μπορούν να συσχετιστούν με την ελάττωση της γονιμοποιητικής ικανότητας ενός άνδρα αφού οδηγούν σε ανωμαλίες σχετιζόμενες με το σπέρμα. Δηλαδή,, οι προαναφερθέντες αποτελούν τους αμιγώς ευρισκόμενος στο ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα ενώ η προέλευση των ακόλουθων δεν περιορίζεται εκεί:

- *Escherichia coli*
- *Enterococcus faecalis*
- *Ureaplasma urealyticum*
- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Chlamydia trachomatis*
- *Mycoplasma hominis*,
- *Candida albicans*
- *Trichomonas vaginalis*

Μέχρι πρόσφατα οι έρευνες επικεντρώνοντας αμιγώς στην ανεύρεση και στον διαχωρισμό των μικροοργανισμών αυτών και ήταν σχεδόν απόλυτα εξαρτώμενες από τα αποτελέσματα των καλλιεργειών των μικροοργανισμών αυτών. Ένα ελάττωμα που έχει βέβαια η συγκεκριμένη μεθοδολογία είναι ότι μπορεί να οδηγήσει σε ελλιπή απογραφή των υπάρχοντων μικροοργανισμών αφού περιορίζονται οι αναπτυσσόμενοι μικροοργανισμοί τόσο από θρεπτικά υλικά όσο και από επιμολύνσεις που πιθανώς να συμβούν. Ανεξάρτητα όμως από τη μέθοδο έρευνας τόσο οι υγιής όσο και οι υπογόνιμοι άνδρες παρουσιάζουν ποικιλίες όσον αφορά στα βακτήρια τα οποία, έχουν ανεξαρτήτως με το εάν αυτά είναι επιθετικά ή αναερόβια. Ακόμα ο τρόπος με τον οποίο κατανέμονται σε κάθε επίπεδο οι μικροοργανισμοί μεταβάλλεται από άτομο σε άτομο πράγμα που αποδεικνύει ότι τα χαρακτηριστικά της μικροβιακής χλωρίδας ανάμεσα στους άνδρες παραμένουν ένα καθαρά ατομικό χαρακτηριστικό. Σε γενικές γραμμές η προέλευσή τους παραμένει άγνωστη και επομένως είτε μιλάμε για τοπικούς οργανισμούς είτε για επιμέμοντες μικροοργανισμούς πιθανώς μετά από μολύνσεις. Πολλά από αυτά όμως είναι κοινά με εκείνα τα οποία, βρίσκονται στο ουροποιητικό σύστημα και στο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα [23.].

Επίσης οι μικροοργανισμοί παρουσιάζουν μοτίβα σύμφωνα με τη σύνθεσή τους τα οποία, μπορούν να αξιοποιηθούν προκειμένου να λειτουργήσουν ως βάση προκειμένου να διαχωριστούν οι γόνιμοι από τους υπογόνιμους άνδρες. Προκειμένου

βέβαια να μπορεί να εφαρμοστεί κάτι τέτοιο προφανώς πρέπει να μην υπάρχει διαφορά ανάμεσα σε υγιείς και υπογόνιμους άνδρες όσον αφορά στους μικροοργανισμούς που έχουν. Αυτού του τύπου η ανάλυση απέδειξε ότι υπάρχει αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στην ποιότητα του σπέρματος και στα γένη *Anaerococcus* τα οποία, γενικά αποτελούν ακίνητους Gram θετικούς κόκκους που είναι αυστηρά αναερόβιοι και συνήθως βρίσκονται στον ανθρώπινο κόλπο καθώς και σε διάφορες πυώδεις εκκρίσεις. Επίσης αξιοσημείωτα είναι τα αποτελέσματα που αφορούν το *Trichomonas vaginalis* καθώς και αυτό παρουσίασε αύξηση σε υπογόνιμους ασθενείς [23.].

Κεφάλαιο 3.1 Βακτηριοσπερμία

Η κατεξοχήν πάθηση η οποία, προκαλείται από τη δράση των βακτηρίων στο σπέρμα του ανθρώπου είναι η βακτηριοσπερμία. Το αποτέλεσμα δηλαδή, της δράσης τους και αυτό το οποίο, εν τέλει θα προκαλέσει την υπογονιμότητα είναι η βακτηριοσπερμία. Προηγουμένως αναφερθήκαμε γενικά στους μικροοργανισμούς οι οποίοι, εντοπίζονται στο αναπαραγωγικό σύστημα των ανδρών. Εμβαθύνοντάς πρέπει να αναλυθούν τόσο ο τρόπος επιρροής τους στο σπέρμα δηλαδή, η δράση τους και να επεξηγηθεί ο μηχανισμός μέσω του οποίου προκαλείται η υπογονιμότητα. Ορίζοντας την πάθηση μιλάμε για την ύπαρξη περισσότερων από 1000 cfu/ml κατά την εκσπερμάτωση. Βάση του προβλήματος αποτελούν χρόνιες μολύνσεις από τον ανάλογο μικροοργανισμό και θεωρείται ένα σημαντικό πρόβλημα. Συγκεκριμένα έχει αποδειχθεί ότι το περίπου το 15% των υπογόνιμων ανδρών χαρακτηρίζονται από αρκετά βακτηριακά παθογόνα στο σπέρμα. Ορισμένα είναι τόσο τα μέρη τα οποία, επηρεάζονται από τους μικροοργανισμούς δηλαδή, το ουροποιητικό σύστημα των ανδρών και ορισμένα τμήματα του αναπαραγωγικού όσο και η παρουσία ή απουσία μικροοργανισμών σε γόνιμους και υπογόνιμους άνδρες.

Παθοφυσιολογικά οι κυρίαρχοι τρόποι μέσω των οποίων οι μικροοργανισμοί επηρεάζουν την ικανότητα γονιμοποίησης ενός άνδρα είναι δύο. Ο πρώτος αφορά στην άμεση επιρροή τους στο σπέρμα η οποία, ελαττώνει τόσο την κινητικότητά του όσο και την ζωτικότητά του. Ο δεύτερος σχετίζεται με τη δράση του ίδιου του ανοσοποιητικού συστήματος του ανθρώπου σε αυτά τα βακτήρια που προκειμένου να τα αντιμετωπίσει προκαλεί ζημία στα σπερματοζώαρια [24.]. Βέβαια η ίδια η πάθηση δηλαδή, η

λευκοκυτταροσπερμία μπορεί να μην οφείλεται στη βακτηριοσπερμία καθώς μπορεί να συνδέεται με την κατανάλωση τσιγάρων ή να είναι αποκύημα περιβαλλοντικών παραγόντων και τοξικών ουσιών. Άλλοι παράγοντες οι οποίοι μπορούν να συμβάλλουν στην αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων στο σπερματικό υγρό εκτός από τους δύο προαναφερθέντες είναι η σεξουαλική συμπεριφορά, η συχνότητα της εκσπερμάτωσης και φυσικά η ατομική υγιεινή [25.].

Εμβαθύνοντας στον πρώτο από τους δύο άξονες δηλαδή, την άμεση επιρροή των βακτηρίων στο σπέρμα το πρώτο που συναντάμε είναι οι οδηγίες του Π.Ο.Υ. σχετικά με τέτοιου τύπου μολύνσεις. Έχουμε ήδη αναφερθεί στον αριθμό των μικροοργανισμών που απαιτούνται για να προκληθεί μια μόλυνση (1000 cfu/ml). Ο ορισμός αυτός βέβαια δε μπορεί να είναι απόλυτος καθώς όπως επίσης έχουμε αναφέρει διαφέρουν τα ατομικά χαρακτηριστικά όσον αφορά στη σύνθεση των μικροοργανισμών και επομένως δεν δείχνει απαραίτητα κάποιο πρόβλημα. Αφήνοντας απέξω τις περιπτώσεις που δεν υπάρχει επιρροή στο σπέρμα και ασχολούμενοι με τις περιπτώσεις που όντως έχει τα προκαλούμενα προβλήματα είναι τα εξής:

- Μόλυνση (είσοδος του μικροοργανισμού στον οργανισμό)
- Λοίμωξη (ταχεία αύξηση του αριθμού των μικροοργανισμών με αποτέλεσμα την ανοσολογική απόκριση του οργανισμού και ίσως την πρόκληση προβλημάτων)
- Αποικισμός

Αυτά βέβαια ως ένα βαθμό είναι αναπόφευκτα καθώς τα σπερματοζωάρια διέρχονται από αρκετά διαφορετικά τμήματα του αναπαραγωγικού συστήματος και συνδυάζονται με αρκετές εκκρίσεις προκειμένου να συντεθεί το σπέρμα. Προφανώς αφού κανένα από αυτά τα μέρη και υγρά δεν είναι στείρα μικροβίων δε μπορεί ως ένα βαθμό να είναι και το σπέρμα (εκεί έγκειται η διαφωνία σχετικά με όσα αναφέρει ο Π.Ο.Υ.) [25.].

Ακολουθώντας μιλώντας για την άμεση προσβολή από μικροοργανισμούς διαφορές παρατηρούνται ανάλογα με τον μικροοργανισμό.

Πρώτος μικροοργανισμός που θα αναφέρουμε είναι το *Ureaplasma urealyticum* το οποίο, υπάγεται στην ευρύτερη κατηγορία των *Mycoplasma*. Ανήκει στα βακτήρια εκείνα τα οποία, μεταδίδονται μέσω της σεξουαλικής επαφής και με αρκετά μεγάλη συχνότητα αποικίζουν την ουρήθρα των σεξουαλικά ενεργών ανδρών χωρίς όμως την πρόκληση κανενός συμπτώματος. Αποτελεί τον μικροοργανισμό που ενοχοποιείται για το 25% των περιπτώσεων ουρηθρίτιδας η οποία, είναι μη γονοκοκκικής φύσεως και

διαίρειται τόσο σε συμπωματική όσο και σε συμπωματική. Γενικά μιλώντας για τον μικροοργανισμό περιέχει τόσο Rna όσο και DNA και λόγω αυτού διαφοροποιούνται αρκετά από τα τυπικά βακτήρια και ιούς και ως αποτέλεσμα προκειμένου να γίνει καλλιέργειά του απαιτούνται ειδικά μέσα ενώ κατά γενική ομολογία η συχνότητά του παρουσιάζεται αυξημένη σε πληθυσμούς στις Η.Π.Α. που είναι χαμηλότερων κοινωνικοοικονομικών στρωμάτων ενώ παρουσιάζεται πολύ και σε άτομα που δε χρησιμοποιούν προφυλακτικό [25.]. Παράλληλα από τότε που ανακαλύφθηκε έως και σήμερα εντοπίζεται σε δεκατέσσερις πιθανές διαφορετικές μορφές οι οποίες, διαίρουνται σε δύο διαφορετικά είδη. Αυτά είναι το *Ureaplasma Parvum* και το *Ureaplasma urealyticum* [27.].

Εικάζεται ότι ο μικροοργανισμός δρα με δύο μηχανισμούς προκειμένου να προκαλέσει υπογονιμότητα στους άνδρες αν και κανένας από τους δύο δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως. Έχει τη δυνατότητα να ελαττώσει τη συγκέντρωση του σπέρματος και την κινητικότητά του ενώ μεταβάλλει και τη μορφολογία του. Η επιρροή επίσης του μικροοργανισμού σε ότι αφορά την επιρροή του στο σπέρμα είναι διττή. Επηρεάζει την κινητικότητα όταν οι τιμές του pH του είναι χαμηλές και αυξάνει την ταχύτητα των σπερματοζωαρίων σε υψηλότερα pH. Ακόμα προκαλεί μεταβολές στη μεμβράνη των σπερματοζωαρίων πράγμα το οποίο, μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία αντισπερματικών αντισωμάτων πράγμα το οποίο, παρουσιάζει άμεση σύνδεση με αυξημένο ρίσκο υπογεννητικότητας [27.].

Ακόλουθη ομάδα μικροοργανισμών είναι τα αερόβια και τα αναερόβια βακτήρια τα οποία, εδράζονται στο πεπτικό σύστημα του ανθρώπου και συγκεκριμένα στο παχύ έντερο. Δύο από τα πιο κοινά βακτήρια του αναπαραγωγικού συστήματος είναι το γνωστό σε όλους *E. Coli* και το *Enterococci*. Αποτελούν δύο μικροοργανισμούς οι οποίοι, κρίνεται αρκετά απίθανο να αποτελούν το αίτιο της υπογονιμότητας καθώς σε γενικές γραμμές η πιθανότητα που έχουν να παρουσιαστούν σε μολύνσεις σε νέους άνδρες είναι χαμηλή ενώ παράλληλα έχει αποδειχθεί ότι η συχνότητα εντοπισμού τους καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό από τη μέθοδο που χρησιμοποιείται. Επίσης δεν είναι απίθανο να απουσιάζει μόλυνση και από τα δύο ταυτόχρονα με το *Enterococci* κατά γενική ομολογία να παρουσιάζει υψηλότερη συχνότητα από το *E. Coli* [25.]. Σχετικά με τους αναερόβιους μικροοργανισμούς αντιμετωπίζονται δύο δυσκολίες. Η πρώτη έχει να κάνει με τον εντοπισμό τους καθώς η επαφή τους με το οξυγόνο είναι τοξική για αυτά κάτι το οποίο,

είναι αδύνατο να αποφευχθεί κατά την εκσπερμάτωση. Η δεύτερη σχετίζεται με τα καλλιεργητικά υλικά τα οποία, πρέπει να είναι εξειδικευμένα. Ως αποτέλεσμα τα δεδομένα τα οποία, έχουν συλλεχθεί για τη δράση τους αντιφάσκουν. Μελέτες δείχνουν ότι τα βακτήρια αυτά τείνουν να αποικίζουν την ανδρική ουρήθρα και Πιο συγκεκριμένα το στόμιο αυτής. Άρα συμπερασματικά για αυτές τις δύο ομάδες μικροοργανισμών μπορούμε να πούμε ότι τόσο η δυσκολία μόλυνσης από αερόβια βακτήρια σε νέους άνδρες όσο και η εντόπιση των αναερόβιων στην ουρήθρα είναι ενδεικτικά ότι η επιρροή τους στην ανδρική υπογονιμότητα είναι αρκετά χαμηλή [25].

Επόμενος μικροοργανισμός που θα αναλύσουμε είναι ο *C.Trachomatis*. Αποτελεί ένα σεξουαλικά μεταδιδόμενο μικροοργανισμό ο οποίος μάλιστα χαρακτηρίζεται από τη μεγαλύτερη συχνότητα μετάδοσης ανάμεσα αυτού του τύπου των μικροοργανισμών. Υπολογίζεται ότι στις Η.Π.Α. περίπου τέσσερα εκατομμύρια νέες περιπτώσεις μόλυνσης από τον μικροοργανισμό αυτό λαμβάνουν χώρα ετησίως. Αποτελεί ένα βακτήριο του οποίου η μολυσματική μορφή χαρακτηρίζεται από την ικανότητα σύνδεσης με κυτταρικές επιφάνειες. Στη συνέχεια εισέρχεται μέσα στο κύτταρο του ξενιστή με ενδοκύττωση όπου και θα πολλαπλασιαστεί. Ακόμα έχει αποδειχθεί πώς η μόλυνση από *C.Trachomatis* οδηγεί στην έκφραση mRNA η οποία, με τη σειρά της επάγει την έκκριση κυτοκινών που σχετίζονται με τη φλεγμονή, της πρωτεΐνης α η οποία, η οποία, προέρχεται από ογκογονίδιο και σχετίζεται με την ανάπτυξη και κοκκιοκυττάρων. Στις γυναίκες αποτελεί το πιο συχνό αίτιο στο οποίο, οφείλεται η υπογονιμότητα και συναντάται ως επακόλουθο της ασθένειας σαλπινγίτιδας. Η αντίδραση στην κυτοκίνη καθυστερεί για χρονικό διάστημα εικοσιτεσσάρων ωρών και επιμένει για όλο τον κύκλο ανάπτυξης των χλαμυδίων ευρήματα τα οποία, δείχνουν ένα παθοφυσιολογικό μηχανισμό κατά τον οποίο η οξεία απόκριση του ξενιστή στο βακτήριο στους βλεννογόνους εκκινεί και παραμένει στα επιθηλιακά κύτταρα [25].

Όσον αφορά στον δεύτερο άξονα ο οποίος σχετίζεται με τη δράση του ίδιου του ανοσοποιητικού συστήματος το οποίο, κατά την αντιμετώπιση της βακτηριοσπερμίας προκαλεί περισσότερα προβλήματα από ότι επιλύει μελετούμε την επίδραση των λευκών αιμοσφαιρίων στο σπερματικό υγρό [25].

Καταρχάς δεν είναι υποχρεωτική η ύπαρξη βακτηριοσπερμίας προκειμένου να αυξηθεί ή να παρατηρηθεί μεταβολή στον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων στο ανθρώπινο σπέρμα. Η αύξηση του αριθμού τους μπορεί να σχετίζεται με την αυξημένη

«στρατολόγησή» τους από το ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα εξαιτίας αφύσικης σπερματογένεσης ή ελαττωμένης ζωτικότητας σπέρματος. Συνεπώς η ύπαρξη αυξημένου αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων στο σπέρμα μπορεί να είναι το αποτέλεσμα της υπογονιμότητας και όχι το αίτιο. Παράλληλα υπερβολικά χαμηλοί αριθμοί σχετίζονται με χαμηλή ικανότητα γονιμοποίησης κάτι που έχει δειχθεί μόνο σε *in vitro* πειράματα [25.]. Σε κάθε περίπτωση όμως η μεταβολή της τιμής των λευκών αιμοσφαιρίων στο σπέρμα δεν πρέπει να απορρίπτεται σε ότι αφορά στη σύνδεσή της με μικροοργανισμούς. Ο ρόλος τους μάλιστα υποστηρίζεται από έρευνες οι οποίες, αναφέρουν ότι η ελάττωση του αριθμού τους επιτρέπει την αύξηση των μικροοργανισμών κάτι το οποίο, λαμβάνει χώρα αφού χρησιμοποιηθούν αντιβιοτικά [26.].

Κεφάλαιο 3.2 Επιρροή του μικροβιώματος του εντέρου στην ανδρική υπογονιμότητα.

Η πολύπλοκη αλληλεπίδραση των διαφόρων συστημάτων του οργανισμού δεν μπορεί παρά να επηρεάζει τον τρόπο με τον οποίο αλληλεπιδρούν και οι μικροοργανισμοί που αποτελούν τη φυσιολογική χλωρίδα μας και φυσιολογικά διαβιούν εκεί επηρεάζοντας τόσο τη φυσιολογική όσο και τη μη φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού. Στέρεια στοιχεία αποδεικνύουν πώς η πολύ αυξημένη ενεργειακή πρόσληψη αυξάνει το ρίσκο του MetS το οποίο, είναι εξαιρετικά βλαβερό και τείνει να μετατραπεί σε μια μάστιγα παγκοσμίως.

Πολλές έρευνες έχουν δείξει πώς η αυξημένη πρόσληψη ενέργειας από τους άνδρες οδηγεί σε μεταβολή της ανδρικής αναπαραγωγικής λειτουργίας και ως αποτέλεσμα εξασθενεί τη σπερματογένεση. Το μικροβίωμα του εντέρου παρατηρήθηκε ότι δυσκολεύεται να επιβιώσει σε MetS το οποίο, προκαλείται από τη διαίτα του ανθρώπου. Ακόμα διαίτα η οποία, χαρακτηρίζεται από υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά επάγει τη δυσβίωση των μικροοργανισμών που προκαλείται από τη μεταβίβασή τους από τα κόπρανα και έχει τη δυνατότητα να οδηγήσει σε υπογονιμότητα επιβεβαιώνοντας τη σχέση μεταξύ του μικροβιώματος του εντέρου και της σπερματογένεσης. Οι μεταβολές στην πρόσληψη ενέργειας γίνονται άμεσα αισθητές από το παχύ έντερο λόγω της θέσης του στο σώμα. Παράλληλα τα αποτελέσματα του MetS διαμεσολαβούνται από τον μεταβολισμό και έτσι η επιρροή του στο μικροβίωμα

της περιοχής είναι άμεση. Επομένως η δυσβίωση των μικροοργανισμών μεταβάλλει το μικροπεριβάλλον στο οποίο, επιβιώνουν τα σπερματοζώαρια των οποίων η ζωτικότητα και η συσσωμάτωση μεταβάλλεται αρνητικά [29.]

Κεφάλαιο 3.3 Επιρροή των ιών στην ανδρική υπογονιμότητα

Η ανδρική υπογονιμότητα πέρα από τα βακτήρια τόσο του αναπαραγωγικού συστήματος όσο και των υπόλοιπων συστημάτων του οργανισμού παρουσιάζει συσχέτιση και με τους ιούς. Η εν λόγω συσχέτιση μάλιστα είναι πιο έντονη από ότι με τα βακτήρια καθώς οι ιογενείς λοιμώξεις μπορεί να αποδειχθούν πολύ πιο καταστροφικές. Κάποιοι από τους ιούς οι οποίοι, έχουν τη δυνατότητα να προκαλέσουν μια τέτοιου τύπου μόλυνση είναι οι εξής:

- *HPV* (Human Papillomavirus)
- *HSV* (Herpes Simplex Virus)
- *HIV* (Human Immunodeficiency Virus)

Επίσης ερευνάται η επίδραση του *COVID-19* και στην επιρροή του στην υπογονιμότητα αλλά προφανώς η έρευνα ακόμα δεν έχει δώσει κάποια αξιόπιστα αποτελέσματα. Γενικά έχει βρεθεί ότι ο ιός εισέρχεται εντός των κυττάρων των οποίων προσβάλλει (κατά κύριο λόγο στο αναπνευστικό σύστημα) μέσω του υποδοχέα ACE2 [30.].

Επομένως όσα κύτταρα εκφράζουν τον εν λόγω υποδοχέα κινδυνεύουν από προσβολή από τον ιό ανεξαρτήτως της περιοχής που βρίσκονται στο ανθρώπινο σώμα. Ο υποδοχέας συναντάται στους όρχεις αλλά και σε αρκετά κύτταρα στο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα. Επομένως ο ιός επηρεάζει τόσο άνδρες όσο και γυναίκες (με τις γυναίκες να κινδυνεύουν περισσότερο ειδικά εάν εγκυμονούν). Η είσοδος του στα κύτταρα γίνεται μέσω της πολυσυζητημένης S πρωτεΐνης του η οποία, περιέχει δύο διαφορετικά τμήματα. Το τμήμα S1 και το τμήμα S2 με το πρώτο να συνδέεται άμεσα με τον υποδοχέα και το δεύτερο να αρωγεί τη σύντηξη του ιού με την κυτταροπλασματική μεμβράνη του ξενιστή. Η διαδικασία αυτή διαμεσολαβείται από μια πρωτεάση σερίνης η οποία, εντοπίζεται στη μεμβράνη του κυττάρου στόχου και χρησιμοποιείται για να δώσει το έναυσμα στην πρωτεΐνης S να εκκινήσει τις διαδικασίες εισόδου στο κύτταρο ξενιστή. Πιο συγκεκριμένα και σύμφωνα με πρόσφατες έρευνες ο άνδρες είναι πιο

επιρρεπής στη μόλυνση του αναπαραγωγικού συστήματός τους από τις γυναίκες ενώ ο κίνδυνος αυξάνει εάν η μόλυνση συμβεί κατά την παιδική ηλικία. Ακόμα τα προκαλούμενα συμπτώματα πυρετού από την τυπική μόλυνση από τον ιό προκαλεί καταστροφή των σπερματοζωαρίων ενώ παράλληλα αυξάνει δείκτης κατακερματισμού του DNA του κυττάρου με ταυτόχρονη μεταβολή πρωτεϊνών του πυρήνα [30.]. Σε κάθε περίπτωση τα επιστημονικά δεδομένα που αφορούν στον ιό επειδή ερευνώνται στην παρούσα φάση μεταβάλλονται διαρκώς άρα δεν υπάρχει καμία απόλυτα επιβεβαιωμένη επιστημονική γνώση.

3.3.1-HPV

Ο πρώτος κατά σειρά ιός ο οποίος χρήζει ανάλυσης είναι ο ιός HPV. Αποτελεί ένα από τα πιο κοινά σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα σε παγκόσμιο επίπεδο. Ο ιός χαρακτηρίζεται από απουσία φακέλου ενώ έχουν εντοπιστεί περισσότεροι από 170 διαφορετικοί τύποι του ιού [30.]. Το πλέον μείζων κλινικό πρόβλημα το οποίο, έχει τη δυνατότητα να προκαλέσει είναι ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας ένα χαρακτηριστικό του οποίου είναι η υψηλή θνησιμότητα από την οποία χαρακτηρίζεται ανεξαρτήτως ηλικίας στις γυναίκες. Άλλα προβλήματα τα οποία, οφείλονται στη δράση του είναι παθήσεις όπως:

- Κονδυλώματα
- Κολπική νεοπλασία
- Αιδιοκοιλιακή νεοπλασία
- Νεοπλασία πέους
- Πρωκτική νεοπλασία
- Στοματική νεοπλασία
- Νεοπλασία του τραχήλου

Η έρευνα τα τελευταία χρόνια έχει σημειώσει άλματα προκειμένου να κατανοηθεί η λειτουργία, οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί και γενικά ο τρόπος με τον οποίο επηρεάζει τους ασθενείς ο ιός. Πρόσφατα ευρήματα μάλιστα κάνουν πιο συγκεκριμένο το κομμάτι της επιρροής του στο σπέρμα μια επιρροή που έχει άμεση συσχέτιση με την υπογονιμότητα. Ο ιός κατά κύριο λόγο εντοπίζεται στα σπερματοζωάρια σε δύο διακριτές θέσεις κατά μήκος του ισημερινού της κεφαλής του

σπερματοζωαρίου. Οι επιστήμονες εικάζουν ότι η μόλυνση των σπερματοζωαρίων από τον ιό προκαλεί ελάττωση της κινητικότητάς τους, μεταβολές στο pH τους και τέλος διαφραγματοποίηση του γεννητικού τους υλικού. Παράλληλα τα σπερματοζωάρια εξαιτίας της ανάμειξης του γεννητικού τους υλικού με αυτό του ιού το μεταφέρουν στα ωάρια. Αυτό ίσως είναι το αίτιο εξαιτίας του οποίου αδυνατούν να γονιμοποιήσουν ένα ωάριο [31.].

Ο ιός ασκεί την παθολογική δράση του μέσω των πρωτεϊνών του. Μια από τις πρώτες αντιδράσεις του οργανισμού προκειμένου να αντιμετωπίσει τον ιό είναι η δημιουργία φλεγμονής. Αποτέλεσμα αυτής είναι το οξειδωτικό στρες το οποίο, το οποίο, μπορεί να οδηγήσει σε απόπτωση νέκρωση και ανάπτυξη καρκίνου. Η σύνδεση των δύο δηλαδή, του ιού και του οξειδωτικού στρες είναι πολύ στενή εξαιτίας πρώτον της ταχείας έκφρασης των πρωτεϊνών του E1, E2 έως E7 (που αποτελούν και το αίτιο των παθολογιών που προκαλεί.) και δεύτερον εξαιτίας της βραδείας έκφρασης των πρωτεϊνών του L1 και L2 [32.].

Η ικανότητά του να προκαλεί καρκίνο στους άνδρες φυσικά είναι ελαττωμένη σε σχέση με αυτή στις γυναίκες αλλά παροδικά ελαττώνει την γονιμοποιητική ικανότητα των ανδρών. Εξαιτίας της μόλυνσης παρουσιάζεται ασθενοζωοσπερμία ενώ οι υπότυποί του οι οποίοι, σχετίζονται με υψηλό κίνδυνο δημιουργίας καρκίνου στις γυναίκες, στους άνδρες προκαλούν ελάττωση της ταχύτητας των σπερματοζωαρίων σε συνδυασμό με μείωση της ικανότητας της κεφαλής τους να μετατοπίζεται πλευρικά [32.].

Ακόμα ορισμένοι τύποι του ιού όπως είναι ο 6b/11, 16, 18, 31 παρουσιάζουν ελάττωση μόνο της κινητικότητας των σπερματοζωαρίων ενώ ο 33 παρουσιάζει αυξημένη διαφραγματοποίηση του γενετικού υλικού του σπερματοζωαρίου. Από αυτούς ο μόνος στον οποίο παρουσιάζεται συνδυαστικά με την ελάττωση της κινητικότητας και η ελάττωση της πλευρικής κίνησης της κεφαλής είναι ο 16 ενώ ο 6b/11 παρουσιάζει συνδυαστικά και διαφραγματοποίηση του γενετικού υλικού του σπερματοζωαρίου [32.].

Η ελάττωση της κινητικότητας που παρουσιάστηκε σε ασθενείς που μολύνθηκαν από τον ιό ήταν προοδευτική ενώ παρουσιάστηκαν στο σπερματικό υγρό αυξημένα αντισπερματικά αντισώματα κατά του ιού [32.].

Ο μηχανισμός με τον οποίο ο ιός δρα και προκαλεί καταστροφές στην λειτουργικότητα του σπέρματος είναι ο εξής. Οι πρωτεΐνες του ιού μετατοπίζουν τη συγκέντρωση των δραστικών ριζών οξυγόνου στα κύτταρα ξενιστές υποβάλλοντάς τα σε

μια κατάσταση δυσφορίας. Το οξειδωτικό στρες αμιγώς προέρχεται από ανισορροπία ανάμεσα σε οξειδωτικά και αντιοξειδωτικά συστήματα. Η εκροή υπεροξειδίου του υδρογόνου μέσω των κυτταροπλασματικών μεμβρανών προς το εξωκυττάριο υγρό θεωρείται ένα σημαντικό σύστημα «σάρωσης» των δραστικών ριζών οξυγόνου. Παράλληλα κάποιες AQPs δηλαδή, πρωτεΐνες των οποίων ο ρόλος είναι η μεταφορά νερού και μικρού μοριακού βάρους μορίων έχει βρεθεί ότι επιτρέπουν τη διαμεμβρανική διάχυση του υπεροξειδίου του υδρογόνου και αυτός είναι και ο λόγος που ονομάστηκαν υπεροξυπορίνες [32.].

Τα σπερματοζωάρια εκφράζουν δύο τύπους υπεροξυπορινών τις AQP3,8. Ο πρώτος από τους δύο τύπους εντοπίζεται στη μεμβράνη της ουράς των σπερματοζωαρίων καθώς και σε μερικούς κόκκους στο κεφάλι και στο σώμα των σπερματοζωαρίων. Ο δεύτερος τύπος ανευρίσκεται στο μέσο τμήμα των σπερματοζωαρίων και ειδικότερα στα μιτοχόνδρια αυτού. Γενικά στο σπέρμα εκφράζονται και οι AQP7,11 οι οποίες, εντοπίζονται στην κεφαλή και στις εσωτερικές δομές του κυττάρου αντίστοιχα. Ρόλος των AQPs είναι σε ότι αφορά στο σπέρμα η ανάμειξη τους στη διατήρηση του όγκου του και στη απομάκρυνση των δραστικών ριζών οξυγόνου ενώ ο αριθμός και η κινητικότητα των σπερματοζωαρίων σχετίστηκαν με τη δράση τους [32.].

Ο ιός συνδέεται με τις AQPs και ιδιαίτερα με την AQP8 εμποδίζοντας έτσι όλες τις λειτουργίες του σπέρματος καθώς οι πρωτεΐνες αυτές ανευρίσκονται παντού στα κύτταρα ενώ η αποδεδειγμένη σύνδεση του ιού με τμήματα στο κεφάλι του σπερματοζωαρίου ενισχύει περαιτέρω την άποψη ότι συνδέεται περισσότερο με την AQP8 [32.].

Επίσης ο ιός έχει τη δυνατότητα να συνδέεται με το γενετικό υλικό του σπερματοζωαρίου. Συγκεκριμένα παρατηρήθηκε αύξηση στα αποπτωτικά φαινόμενα ιδιαίτερα στα σπερματοζωάρια τα οποία, εκτίθενται στους υπότυπους του ιού 16 και 31. Ακόμα βρέθηκε ότι οι πρωτεΐνες E6 και E7 οι οποίες, συνδέονται με το γενετικό υλικό του σπερματοζωαρίου οδηγεί σε αυξημένη διαφραγματοποίηση του γενετικού του υλικού. Ο ίδιος ο ιός δεν έχει τη δυνατότητα να εισέλθει στον πυρήνα του κυττάρου για αυτό και μιλάμε μόνο για τις πρωτεΐνες του και όχι για τον ίδιο ενώ η πρωτεΐνες του ιού E7, L1-2 μεταφέρονται εντός του ωαρίου [33.].

Ακόμα σε περιπτώσεις ιδιοπαθούς ασθενοζωοσπερμίας έχει εντοπιστεί σε πολλές περιπτώσεις η ύπαρξη DNA του ιού σε μη γόνιμους ασθενείς. Συγκριμένα ορισμένα εξόνια του γενετικού υλικού του σπερματοζωαρίου υφίστανται αποπτωτική κατάτμηση σε άνδρες που έχουν μολυνθεί με ταυτόχρονη αποικοδόμηση εξονίων σημαντικών γονιδίων [30.].

3.3.2-HSV

Ο επόμενος ιός ο οποίος θα αναλύσουμε είναι ο HSV. Ο ιός αυτός ανήκει στην οικογένεια των ερπητοϊών οι οποίοι, περιβάλλονται από φάκελο [30.]. Καταρχάς ο ιός αυτός διαρείται σε δυο ξεχωριστούς τύπους τον HSV1 και 2. Ο HSV1 προκαλεί κατά κύριο λόγο πληγές τόσο στο στόμα όσο και στα γεννητικά όργανα ενώ ο HSV2 αποτελεί την πιο κοινή αιτία του έρπη των γεννητικών οργάνων που μπορεί να είναι ασυμπτωματικός εκείνη τη στιγμή. Γενικά είτε η άμεση είτε η έμμεση επαφή με ερπητικές βλάβες είναι μολυσματική επομένως και η επαφή με μολυσμένο σπέρμα έχει την ίδια ικανότητα να μολύνει. Οι δύο τύποι του ιού έχουν ανευρεθεί σε διάφορες συχνότητες στο σπέρμα ασθενών και δύνανται να μεταδοθούν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή του τοκετού. Επίσης ο ιός έχει τη δυνατότητα να εισέρχεται στις κεφαλές των σπερματοζωαρίων των ασθενών και με αυτό τον τρόπο μπορεί να τα καταστρέψει οδηγώντας σε υπογονιμότητα ή ακόμα και να μεταδοθεί στο ωάριο.

Η μόλυνση και από τους δύο τύπους του ιού έχει συσχετισθεί άμεσα με αιματοσπερμία ενώ η διαφορά που έγκειται στον τύπο του ιού είναι ότι η μόλυνση από HSV1 παρουσιάζει σε μεγαλύτερη συχνότητα τερατοζωοσπερμία και η μόλυνση από HSV2 παρουσιάζει υποσπερμία σε συνδυασμό με μη φυσιολογικό ιξώδες [34.]. Σύμφωνα με έρευνες κατά μέσο όρο παρουσιάζεται χαμηλότερος αριθμός σπερματοζωαρίων σε συνδυασμό με ελαττωμένη κινητικότητα ενώ μεγάλη διαφορά παρατηρήθηκε στον όγκο [35.].

Ένας ιδιαίτερος τύπος ερπητοϊού ο οποίος έχει εκτενή επιρροή στην ανδρική υπογονιμότητα είναι ο HHV-6 ενώ αποτελεί ένα αρκετά συχνό εύρημα στο σπέρμα. Γενετικά προσμοιάζει τον CMV και έχει τη δυνατότητα να μολύνει τους ανθρώπους και να παραμένει σε λανθάνουσα κατάσταση καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής τους. Ο ιός αυτός έχει τη δυνατότητα να εισέλθει σε πολλά κύτταρα του ανθρώπινου σώματος

καθώς και στα χρωμοσώματα του σπερματοζωαρίου και αν και λόγω αυτού αδυνατεί να αναπτύξει υψηλό ικό φορτίο [38.][36.].

Ο ιός αυτός διαιρείται σε δύο διαφορετικούς ορότυπους τον A και τον B. Από αυτούς τους δύο ο κυριότερος είναι ο B καθώς τον αντιμετωπίζουμε συχνότερα σε εκκρίσεις. Για να φτάσει στα σπερματοζώαρια συνδέεται με τα λευκά αιμοσφαίρια τα οποία, είναι και τα κύρια κύτταρα τα οποία, μολύνει. Ο τρόπος που μεταδίδεται είναι είτε από το αναπνευστικό σύστημα είτε και αιματογενώς ακόμα και από αιμοδοσίες. Χαρακτηρίζεται λοιπόν από τη δυνατότητα να μεταδίδεται με πολλούς τρόπους και εξαιτίας του ότι μολύνει κυρίως λευκά αιμοσφαίρια μεταδίδεται σε ολόκληρο τον οργανισμό [38.].

Ο λόγος εισαγωγής του στα κύτταρα ξενιστές είναι ότι πραγματοποιεί ενδοκυτταρικό κύκλο αντιγραφής και ακολουθεί το γενικό κανόνα που εφαρμόζεται για τους ερπητοϊούς. Μετά την προσάρτηση του ιού εισέρχεται μέσα σε ένα κύτταρο μέσω μιας διαδικασίας σύντηξης ανάμεσα στο ικό περίβλημα και στην κυτταροπλασματική μεμβράνη η οποία, εμπεριέχει γλυκοπρωτεΐνες. Το DNA του απελευθερώνεται εντός του πυρήνα και τα ιικά γονίδια ξεκινούν να εκφράζονται. Οι απόγονοί του συσκευάζονται σε πρόδρομα καψίδια και ακολουθούνται από την απόκτηση του τελικού τους φακέλου στο δίκτυο trans-Golgi [38.].

Παράλληλα έχει τη δυνατότητα να συνδέεται άμεσα στο σπέρμα ενώ όσο υψηλότερο το ικό φορτίο τόσο υψηλότερη και η παρατηρούμενη σύνδεση ανάμεσα στον ίο και το γενετικό υλικό. Ακόμα έχει τη δυνατότητα να συνδέεται σε ορισμένες περιοχές στα σπερματοζώαρια δηλαδή,, στο ακρόσωμα και συνεπώς στην περιοχή του ακροσώματος υπάρχει ένας υποδοχέας για τον ίο. Από εκεί γίνεται η είσοδος στον πυρήνα [37.].

3.3.3 HIV

Αναφορικά με τον ίο HIV αλλά και τους διάφορους τύπους του γενικά επηρεάζει τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος του ανθρώπου και συγκεκριμένα τα T βοηθητικά λεμφοκύτταρα ιδιαίτερα τα CD4+ κύτταρα. Σε πολλές μελέτες έχει επιβεβαιωθεί η ύπαρξη RNA και DNA του ιού στα σπερματοζώαρια των ασθενών. Οι πάσχοντες παρουσίασαν πολύ χαμηλότερο όγκο σπέρματος ενώ σε ποσοστό μεγαλύτερο

του 33% ραγδαία ελάττωση της κινητικότητας. Εκτός από την κινητικότητα επηρεάστηκε και η μορφολογία των σπερματοζωαρίων. Οι οροθετικοί ασθενείς παρουσίασαν επίσης συνδυαστικά με τα προαναφερθέντα προβλήματα βλάβη στο DNA κάτι το οποίο, είναι δηλωτικό της ελάττωσης της σπερματογένεσης. Τα προβλήματα αυτά στο σύνολο τους με την πρόοδο της πάθησης εξαιτίας του ότι προοδευτικά δυσχεραίνει οξύνονται [30.].

Σε ασθενείς οι οποίοι, αντιμετωπίζουν λόγω του HIV ελαττωμένη κινητικότητα σπερματοζωαρίων θεωρείται πως αυτό οφείλεται στην τοξικότητα των μιτοχονδρίων. Αυτό συμβαίνει εξαιτίας της χρήσης ανασταλτών αντίστροφης μεταγραφάσης του νουκλεοτιδίου το οποίο, χρησιμοποιείται στη θεραπεία λόγω της ελάττωσης της παραγωγής ATP η οποία, αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της κίνησης των σπερματοζωαρίων. Αντίστοιχα η ελάττωση του όγκου συνδέεται με μεταβολές τόσο του προστάτη όσο και σπερματικών σωληναρίων [39.].

3.3.4 Ιοί ηπατίτιδας

Οι δύο κύριοι ιοί οι οποίοι, σχετίζονται με την ανδρική υπογονιμότητα είναι ο ιός *HBV* και ο *HCV*.

Αναφορικά με τον *HBV* μιλάμε για έναν ιό ο οποίος έχει κάποια ορισμένα χαρακτηριστικά όπως ότι το γενετικό του υλικό είναι δίκλωνο DNA, αποτελεί απειλή για τον άνθρωπο καθώς μπορεί να σκοτώσει και μάλιστα έχει την υψηλότερη θνησιμότητα από όλους τους ιούς στον άνθρωπο. Ανήκει στην οικογένεια των *Hepadnaviridae* και προκαλεί τόσο φλεγμονή στο ήπαρ όσο και σοβαρές ηπατικές νόσους στους ασθενείς. Η διαταραχή κινητικότητας και οι μεταβολές της μορφολογίας αποτελούν τις τυπικές επιρροές των ιογενών μολύνσεων στα σπερματοζωάρια και δεν απουσιάζουν και από εδώ. Η διαφορά έγκειται στην παρατηρούμενη αστάθεια των χρωμοσωμάτων λόγω της εισόδου στα χρωμοσώματα των σπερματοζωαρίων. Επιπροσθέτως παρατηρήθηκαν υψηλά επίπεδα δραστικών ριζών οξυγόνου σε συνδυασμό με την υπεροξειδωση των λιπιδίων, την ενεργοποίηση κασπασών και τον κατακερματισμό του γενετικού υλικού στα σπερματοκύτταρα. Το αποτέλεσμα αυτών είναι τόσο η απόπτωση όσο και πτώση της λειτουργικότητας των σπερματοζωαρίων [30.].

Σχετικά με τον ιό *HCV* ο οποίος είναι ένας ιός της οικογένειας των *Hepadnaviridae* και περιβάλλεται από φάκελο, η μόλυνση από αυτό τον ιό αποτελεί ένα μείζων αίτιο

χρόνιας ηπατικής πάθησης παγκοσμίως. Η μόλυνση από τον ιό αυτόν δεν παρουσιάζει κάτι πολύ εξειδικευμένο καθώς μόνο τα πιο κοινά προβλήματα των ιογενών λοιμώξεων παρουσιάζονται δηλαδή,, χαμηλότερος αριθμός σπερματοζωαρίων, μη φυσιολογική μορφολογία, μειωμένη κινητικότητα και μειωμένη διάρκεια ζωής του σπέρματος [30.].

Κεφάλαιο 4 Ενδοκρινολογικός Έλεγχος

Προκειμένου να κατανοήσουμε «τι» ελέγχουμε αλλά και για ποιο λόγο κατά τον ενδοκρινολογικό έλεγχο για την ανδρική υπογονιμότητα πρέπει αρχικά να εξετάσουμε την ενδοκρινή λειτουργία του αναπαραγωγικού συστήματος αλλά και τον τρόπο με τον οποίο αυτή επηρεάζει το ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα. Ο έλεγχος όμως δεν περιορίζεται εκεί καθώς ένα σύνολο αρκετών οργάνων που σχετίζονται με τις ορμόνες καθώς και οι παθήσεις αυτών ασκούν επιρροή στην ανδρική υπογονιμότητα.

Κεφάλαιο 4.1 Η επιρροή του υποθαλαμουποφυσιακού συστήματος

Το πρώτο κομμάτι αυτής που θα γίνει αναφορά είναι η αλληλεπίδραση ανάμεσα στον υποθάλαμο, στην υπόφυση και στους όρχεις. Αρχικά έχουμε τη διέγερση της υπόφυσης μέσω της δράσης της GnRH προκειμένου να έχουμε την έκκριση τόσο της LH όσο και της FSH. Οι δύο αυτές ορμόνες επηρεάζουν την λειτουργία των κυττάρων του Leydig καθώς και τη σπερματογένεση. Η διέγερση των κυττάρων η οποία, οφείλεται στη δράση τους είναι απαραίτητη για την επεξεργασία σημάτων ανάδρασης από τους όρχεις. Ο ρόλος των σημάτων αυτών είναι η επιρροή της έκκρισης από την υπόφυση των δύο αυτών ορμονών. Επομένως μιλάμε για ένα σύστημα το οποίο, δρα κυκλικά και η έκκριση ουσιών του ενός πόλου ρυθμίζει την αντίστοιχη λειτουργία του άλλου. Αυτό γίνεται μέσω των ορμονών τεστοστερόνης και οιστραδιόλης και συγκεκριμένα των τμημάτων τους τα οποία, κυκλοφορούν στο αίμα. Ακόμα από τους όρχεις εκκρίνεται ινχιμπίνη η οποία, είναι ένας μη στεροειδής παράγοντας. Εκκρίνεται από τα κύτταρα Sertoli και ο ρόλος της είναι η αναστολή της έκκρισης της FSH λειτουργώντας με ένα σύστημα αρνητικής ανατροφοδότησης. Αυτό σημαίνει ότι όταν η τιμή της ινχιμπίνης στο αίμα αυξάνει ταυτόχρονα μειώνεται η έκκριση της FSH και αντίθετα όταν η τιμή της ινχιμπίνης ελαττώνεται η έκκριση της FSH αυξάνει [40.].

Αξίζει να σημειωθεί ότι η δράση της FSH συμβαίνει κατά κύριο λόγο σε ορισμένες περιοχές καθώς υποδοχείς της εντοπίζονται στα κύτταρα Sertoli και στα σπερματογόνια κύτταρα. Η ορμόνη δεν μπορεί να επηρεάσει την ταχύτητα μέσω της οποίας τα σπερματοζώαρια δημιουργούνται αλλά ελαττώνει τον αριθμό όσων σπερματογονίων κυττάρων εκφυλίζονται κατά τη διαδικασία αυτή διότι η σπερματογένεση είναι μια διαδικασία η οποία, συμβαίνει διαρκώς. Μια δεύτερη δράση της είναι η έκκριση της ABP. [40.]. Η πρωτεΐνη αυτή εκκρίνεται από τα κύτταρα Sertoli και ο ρόλος της είναι η σύνδεση με την τεστοστερόνη. Το δημιουργούμενο σύμπλεγμα ανάμεσα σε αυτές τις δύο ουσίες εκκρίνεται από τα κύτταρα Sertoli και εισέρχεται στον αυλό των σπερματικών σωληνάρων και από εκεί μεταφέρονται στην επιδιδυμίδα. Εκεί το σύμπλεγμα που έχει δημιουργηθεί αναμεσά στην τεστοστερόνη και στην ABP επαναπορροφάται και με αυτό τον τρόπο εξασφαλίζεται υψηλή συγκέντρωση της τεστοστερόνης στον ενδοαυλικό σωλήνα [40.].

Αυτό το οποίο, εξετάζουμε όσον αφορά τον ενδοκρινικό έλεγχο στην υπογονιμότητα είναι παράγοντες αυτού οι οποίοι, επηρεάζουν τη δράση είτε αμιγώς του αναπαραγωγικού συστήματος είτε της υπόφυσης και προκαλούν υπογονιμότητα. Εμβαθύνοντας σε αυτό, το πρώτο κομμάτι στο οποίο, θα γίνει αναφορά είναι η ανικανότητα της υπόφυσης να εκκρίνει τις FSH και LH. Ως αποτέλεσμα αυτού επηρεάζεται η λειτουργία των όρχεων αλλά εδώ η υπογονιμότητα είναι το δευτερεύον πρόβλημα καθώς η ανεπαρκής ή πλήρως απύουσα έκκριση των γοναδοτροπινών κατά την ανάπτυξη έχει δύο πολύ σοβαρές επιρροές. Είτε καθυστερεί την εφηβεία άρα και την ενηλικίωση είτε αποτυγχάνει πλήρως η ενηλικίωση πράγμα το οποίο, έχει διττή σημασία όσον αφορά στην υπογονιμότητα. Μπορεί να απουσιάζει πλήρως η λίμπιντος ή να παρουσιάζεται πλήρης ανικανότητα. Ποσοστιαία μια τέτοιου τύπου υπογονιμότητα δεν παρουσιάζεται σε υψηλό ποσοστό των υπογόνιμων ανδρών καθώς αποτελεί το 0,5% [40.].

Κεφάλαιο 4.2 Ο ρόλος του θυρεοειδούς

Επόμενος σταθμός του ενδοκρινολογικού ελέγχου είναι ο θυρεοειδής αδένας. Παράγει δύο ορμόνες τις T3 και T4. Τα επιθηλιακά του κύτταρα ευθύνονται για την πρόσληψη ιωδίου καθώς και για την παραγωγή ορμονών. Μέσω μιας σειράς αντιδράσεων στις

οποίες υποβάλλεται το ιώδιο μαζί με το αμινοξύ τυροσίνη μετατρέπεται στις δύο αυτές ορμόνες εκ των οποίων ποσοτικά υπερτερεί η T4 το 80% της οποίας θα μετατραπεί σε T3 η οποία, είναι και βιολογικά πιο ενεργή. Αυτό κατά κύριο λόγο εντοπίζεται σε όργανα όπως είναι οι νεφροί και το ήπαρ. Λαμβάνει χώρα μέσω των ενζύμων τα οποία, ονομάζονται δεϊωδινάσες τύπου 1 και 2. Η τύπου 2 έχει αυξημένη ισχύ σε σχέση με την τύπου 1 καθώς παράγει τα δύο τρίτα της T3 τα οποία, εντοπίζονται στον ανθρώπινο οργανισμό [42.]. Ο θυρεοειδής δείχνει κάπως παράταιρος σε σχέση με την ανδρική υπογονιμότητα όμως σε αυτό συμβάλλουν και οι παθήσεις του θυρεοειδούς όπως ο υπέρ και ο υποθυρεοειδισμός. Οι ορμόνες του θυρεοειδούς ασκούν έντονη επιρροή στα σπερματοζώαρια επηρεάζοντας τη φυσιολογική λειτουργία των όρχεων. Συγκεκριμένα επηρεάζουν τόσο τα κύτταρα Sertoli όσο και τα κύτταρα Leydig αλλά και τα γεννητικά κύτταρα [41.].

4.2.1 Υπερθυρεοειδισμός

Εκκινώντας από τον υπερθυρεοειδισμό μιλάμε για ένα πρόβλημα το οποίο, επηρεάζει όχι μόνο το ανθρώπινο είδος. Γενικά στην πάθηση παρατηρούνται μεταβολή του χρώματος των παλαμών προς κίτρινο, ξηροδερμία, τραχιά μαλλιά, αύξηση του βάρους με ταυτόχρονη αύξηση της ευαισθησίας στο κρύο. Σε άτομα τα οποία, βρίσκονται είτε στην προ εφηβεία είτε είναι νεογέννητα και πάσχουν από την πάθηση τα συμπτώματα είναι πιο δύσκολο να παρατηρηθούν. Κατά κύριο λόγο παρατηρούμε αύξηση βάρους, καθυστέρηση στη σωματική ανάπτυξη αλλά και στην εφηβεία ενώ έχουν την εικόνα ενός ατόμου νεότερου από την πραγματική ηλικία τους [42.].

Παθοφυσιολογικά αυτό το οποίο, συμβαίνει είναι η αύξηση των επιπέδων SHGB στο ανθρώπινο αίμα. Αυτή είναι μια γλυκοπρωτεΐνη η οποία, παράγεται από το ήπαρ ο ρόλος της οποίας είναι η σύνδεση των γονάδων που χαρακτηρίζονται από υψηλή συγγένεια και ειδικότητα [43.]. Συνδυαστικά με την αύξηση της SHGB παρατηρείται ταυτόχρονη αύξηση της προσδεδεμένης τεστοστερόνης και μείωση της ελεύθερης τεστοστερόνης στο αίμα. Πρωταρχική περιοχή επιρροής του υπερθυρεοειδισμού είναι ο μεταβολισμός τόσο των ανδρογόνων όσο και των οιστογόνων. Επίσης κατά τον υπερθυρεοειδισμό παρατηρείται αύξηση των 5^α-μεταβολιτών (δηλαδή,, ενζύμων τα οποία, σχετίζονται με τον μεταβολισμό των στεροειδών). Ομοίως έχει εντοπιστεί αύξηση

της έκκρισης των μεταβολιτών των οιστρογόνων κάτι που οδηγεί σε αύξηση της βιοδραστικότητας τους πράγμα το οποίο, δεν αποτελεί σπάνιο εύρημα σε άνδρες που πάσχουν από υπερθυρεοειδισμό. Επιπροσθέτως η ορμόνη του θυρεοειδούς έχει άμεση επίδραση στην ευαισθησία της εκλυτικής των γοναδοτροπινών ορμόνης. Με αυτό τον τρόπο θεωρείται ότι διαταράσσεται η μεταβολική οδό των LH, FSH. Εν κατακλείδι η σύνθεση των οιστρογόνων και ο συνδυασμός τους με τα μη φυσιολογικά επίπεδα των οιστρογόνων οδηγούν σε προβλήματα όπως στυτική αλλά και σπερματογεννητική δυσλειτουργία σε άνδρες οι οποίοι, έχουν διαγνωσθεί με υπερθυρεοειδισμό [42].

Η πάθηση παρουσιάζεται με κόπωση, απώλεια βάρους, μυϊκή αδυναμία και ευερεθιστότητα. Αξίζει να αναφερθεί ότι σε μελέτες σε τρωκτικά τα οποία, έπασχαν από υπερθυρεοειδισμό παρατηρήθηκαν ορισμένα συμπτώματα όπως είναι η καθυστέρηση της ωρίμανσης των σπερματοζωαρίων σε συνδυασμό με πιο αργή παραγωγή τους ενώ, παρατηρήθηκε επίσης ελάττωση της μιτοχονδριακής δραστηριότητας, της συγκέντρωσης των λιπιδίων και της διαμέτρου των σπερματικών σωληνάρων σε συνδυασμό με μεταβολή των αντιοξειδωτικών συστημάτων λόγω αλλαγής της ρύθμισης της καταλάσης [41.]. Κατά την πάθηση η αναλογία του δεύτερου τύπου των δεΐωδινάσων δραματικά ελαττωμένη και είναι αυτή η ελάττωση που προκαλεί την πάθηση καθώς εξαναγκάζει τον αδένα να υπερλειτουργεί για να την καλύψει [42.].

Ως τώρα αναφερθήκαμε στην επιρροή του θυρεοειδούς στο ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα σε μοριακό επίπεδο. Η επιρροή όμως δε σταματά εκεί καθώς υπάρχει και το μέρος της επιρροής στα κύτταρα καθαυτά. Κυρίως προκαλείται μια πρόωρη διακοπή του πολλαπλασιασμού των κυττάρων Sertoli. Πιο συγκεκριμένα οι ασθενείς οποίοι πάσχουν από υπερθυρεοειδισμό χαρακτηρίζονται από 50% λιγότερο διαφοροποιημένα κύτταρα Sertoli από τους μη πάσχοντες. Τα αποτελέσματα αυτού παρουσιάζονται με τη μορφή καταρράκτη. Δηλαδή,, η ύπαρξη λιγότερων κυττάρων Sertoli οδηγούν σε ελάττωση του μεγέθους των όρχεων πράγμα το οποίο, οδηγεί σε μειωμένη παραγωγή σπέρματος αφού τα υπάρχοντα κύτταρα Sertoli δεν επαρκούν προκειμένου να αναπτυχθούν σπερματοζωάρια. Κάτι παρόμοιο λαμβάνει χώρα με τα κύτταρα του Leydig καθώς η αύξηση του αριθμού τους διεγείρεται σε άνδρες οι οποίοι, πάσχουν από υπερθυρεοειδισμό αυξάνοντας τον συνολικό αριθμό τους. Αυτή η αύξηση συμβαίνει σε ποσοστό 70% και πιστεύεται ότι αποτελεί αποκύηση της δράσης της T4 η οποία, προκαλεί αναστολή των υποδοχέων των ανδρογόνων αυξάνοντας το επίπεδο της

τεστοστερόνης. Αυτό γίνεται μέσω σηματοδότησης του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης να εκκρίνει επιπλέον ποσότητες γοναδοτροπινών [42.].

Στους ανθρώπους η αύξηση των ορμονών του θυρεοειδούς στο αίμα κατά τη θυρεοτοξίκωση οδηγεί σε ασθενοζωοσπερμία σε ποσοστό που υπερβαίνει το 50% των ασθενών. Ασθενείς οι οποίοι, πάσχουν από θυρεοτοξικότητα έχει παρατηρηθεί ότι σε ποσοστό 40% παρουσιάζουν τερατοζωοσπερμία και ολιγοζωοσπερμία. Αυτά τα προβλήματα δεν παρουσιάζονται τυχαία καθώς είναι το αποκύημα της ελάττωσης του όγκου του σπέρματος [41.]. Η ουσιαστική βάση όμως του προβλήματος σχετίζεται με τη δράση του αδένου η οποία, επηρεάζει τη σπερματογένεση. Η διαδικασία γενικά μπορεί να διαιρεθεί σε τρεις διαφορετικές φάσεις. Κατά την πρώτη φάση έχουμε τη μίτωση των σπερματογονίων κυττάρων. Ακολουθεί η δεύτερη φάση δηλαδή, η μείωση σκοπός της οποίας είναι η παραγωγή απλοειδών γαμετοκυττάρων. Τέλος έχουμε την τρίτη φάση κατά την οποία τα σπερματοζώαρια ωριμάζουν εντός της επιδιδυμίδας. Η διαδικασία ελέγχεται στο σύνολο της από τα κύτταρα Sertoli. Τα κύτταρα αυτά φέρουν ένα μεγάλο αριθμό υποδοχέων των ορμονών του θυρεοειδούς κάτι στο οποίο, ίσως να οφείλεται η εκκίνηση της ανάπτυξης του σπέρματος. Ακόμα η ύπαρξη υποδοχέων στους όρχεις θεωρείται πως επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό την ανάπτυξή τους. Ο αριθμός των αρχέγονων γεννητικών κυττάρων τα οποία, σχηματίστηκαν κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής και τους καθορίζει την τελική παραγωγή σπέρματος. Συνεπώς, εάν η θυρεοειδική ορμόνη ευθύνεται για τη σωστή ανάπτυξη των γεννητικών κυττάρων η διακύμανση των τιμών των ορμονών του θυρεοειδούς έχει τη δυνατότητα να μεταβάλλει τόσο την ανάπτυξη των όρχεων όσο και την γονιμότητα των ανδρών. [42.]. Γενικεύοντας τις μεταβολές που προκαλούνται από τον υπερθυρεοειδισμό στο σπέρμα οι οποίες, επιφέρουν υπογονιμότητα για μια ακόμα φορά έχουμε ελάττωση κινητικότητας, μορφολογικές μεταβολές, ελάττωση του όγκου ενώ η διαφορά έγκειται στην ταυτόχρονη μείωση της πυκνότητας [41.].

4.2.2 Υποθυρεοειδισμός

Σχετικά με τον υποθυρεοειδισμό η πάθηση γενικά παρουσιάζεται με προεξοχή του θυρεοειδούς από τον λαιμό και προκαλεί αύξηση του σωματικού βάρους η οποία, παρουσιάζει ποικιλία και κυμαίνεται από περίπου πέντε έως και δέκα κιλά. Εδώ η

πάθηση παρουσιάζεται με ακανόνιστο καρδιακό παλμό ο οποίος συνδυάζεται με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια η οποία, μπορεί να παρουσιαστεί και μόνη της. Οι απότομες μεταβολές των τιμών των ορμονών του θυρεοειδούς χαρακτηρίζονται από επιβλαβείς επιπτώσεις στον οργανισμό. Αυτό φυσικά περιλαμβάνει και το αναπαραγωγικό σύστημα των ανδρών και συγκεκριμένα τους όρχεις καθώς φέρουν υποδοχείς των θυρεοειδικών ορμονών. Βέβαια σε γενικές γραμμές μιλάμε για μια ασθένεια η οποία, παρουσιάζει εξαιρετικά χαμηλή συχνότητα στους άνδρες και απαντάται σε ποσοστό χαμηλότερο του 0,1% στον γενικό πληθυσμό. Ο υποθυρεοειδισμός και ειδικά στους άνδρες έχει μερικές πολύ συγκεκριμένες επιπτώσεις οι οποίες, επηρεάζουν την γονιμότητα διαμέσου της διαδικασίας της σπερματογένεσης. Συγκεκριμένα δεσμεύουν την ABP και την SHGB [42.]. Η δέσμευση των δύο ουσιών που αναφέρονται παραπάνω οδηγεί σε ελάττωση των LH, FSH καθώς και στα επίπεδα της τεστοστερόνης η οποία, εντοπίζεται στον ορό του αίματος. Ακόμα ο συνδυασμός αύξησης του σωματικού βάρους με ταυτόχρονη ελάττωση του μεταβολισμού που προκύπτει από την πάθηση οδηγούν σε αύξηση του δείκτη μάζας σώματος. Η αύξηση του δείκτη μάζας σώματος σχετίζεται με την υπογονιμότητα σε άνδρες καθώς παρουσιάζει αρνητική συσχέτιση με τα επίπεδα τεστοστερόνης και SHGB [42.].

Ακόμα εξαιτίας του υποθυρεοειδισμού μεταβάλλεται μεταβάλλεται και συγκεκριμένα ελαττώνεται ο βαθμός της διέγερσης των κυττάρων Leydig και Sertoli. Ως αποτέλεσμα δεν διαφοροποιούνται προς ώριμα κύτταρα και επομένως επηρεάζουν αρνητικά τη σπερματογένεση. Αυτό προκαλεί αύξηση του μεγέθους των όρχεων σε εφήβους και εάν επιμείνει έχει τη δυνατότητα να προκαλέσει καταστροφή στα όργανα αφού πλέον το άτομο ενηλικιωθεί. Παρομοίως αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε ελάττωση του αριθμού των ωρίμων, ζωντανών καθώς και λειτουργικών κυττάρων τα οποία, σχετίζονται με τη σπερματογένεση. Συνεπώς οι πάσχοντες από υποθυρεοειδισμό οι οποίοι, αναπτύσσουν την πάθηση σχετικά νωρίς στη ζωή τους αντιμετωπίζουν ταυτόχρονα αύξηση του μεγέθους των όρχεων ενώ παράλληλα υπάρχει πτώση στα ώριμα γαμετοκύτταρα εντός των σπερματικών σωληναρίων. Στην πραγματικότητα τα κύτταρα Sertoli πολλαπλασιάζονται με τόσο μεγάλο ρυθμό κατά τα προεφηβικά χρόνια που υπάρχει αύξηση 157% στους όρχεις των ενήλικων ασθενών με υποθυρεοειδισμό. Η διαταραχή η οποία, υπάρχει ανάμεσα στην επικοινωνία των κυττάρων η οποία, αποδίδεται στον υποθυρεοειδισμό έχει τη δυνατότητα να οδηγήσει σε εκτεταμένο

πολλαπλασιασμό του μεγέθους των όρχεων. Αυτό είναι το άμεσο αποτέλεσμα της επίδρασης των θυρεοειδικών ορμονών στα κύτταρα Sertoli καθώς υπάρχουν υποδοχείς τους εκεί. Συγκεκριμένα αυτό λαμβάνει χώρα εξαιτίας της T3. Αυτό έχει τη δυνατότητα να αποτελέσει το σύνδεσμο ανάμεσα στον υποθυρεοειδισμό και στην ανδρική υπογονιμότητα καθώς τα σπερματογόνια κύτταρα μέσω της δράσης των κυττάρων Sertoli μετατρέπονται σε ώριμα σπερματοζωάρια. Άρα μια ελάττωση στον αριθμό των ώριμων Sertoli κυττάρων ισοδυναμεί με ελαττωμένο αριθμό ώριμων σπερματοζωαρίων [42.].

Ο υποθυρεοειδισμός έχει αποδεδειγμένα αρνητική συσχέτιση με την γονιμότητα των ανδρών. Εάν η πάθηση εντοπιστεί νωρίς στη ζωή του ασθενούς δηλαδή,, όσο είναι ακόμα νεογνό υπάρχει πιθανότητα ανάπτυξης επιπλέον παθήσεων όπως είναι ο κρετινισμός. Αυτό είναι ένα σύνδρομο που σχετίζεται από σοβαρές μεταβολικές διαταραχές οι οποίες, έχουν τη δυνατότητα να οδηγήσουν σε καθυστέρηση της ανάπτυξης ενός ασθενούς [42.].

Κεφάλαιο 4.3 Υπέρ και Υπογοναδοτροπικός Υπογοναδισμός

Μετά τον έλεγχο του θυρεοειδούς ένας έλεγχος ο οποίος αξίζει προσοχής είναι αυτός του ελέγχου των γονάδων. Η πρώτη περίπτωση που θα αναλύσουμε είναι αυτή του υποναδοτροπικού υπογοναδισμού η οποία, σχετίζεται με μια κατάσταση ελαττωμένων επιπέδων γοναδοτροπινών και οιστραδιόλης. Φυσικά αυτή η μεταβολή δεν αποτελεί κάτι νέο καθώς οι γονάδες έχουν επιρροή στα όσα ως τώρα έχουν αναφερθεί αλλά οι παθήσεις οι οποίες, επηρεάζουν αμιγώς τις ίδιες έχουν άμεση και έντονη επιρροή στη γονιμοποιητική ικανότητα των αντρών.

Υπάρχει ένα σύνολο παραγόντων οι οποίοι, παίζουν ρόλο στην ανάπτυξη της πάθησης και έχουν τη δυνατότητα να διαιρεθούν σε δύο κατηγορίες. Η πρώτη είναι η συγγενής και η δεύτερη είναι η επίκτητη ανεπάρκεια της GnRH. Η συγγενής αιτιολογία της πάθησης είναι το σύνδρομο Kallman [44.]. Το σύνδρομο αυτό αποτελεί αποκύημα της απομονωμένης ανεπάρκειας της εκλυτικής των γοναδοτροπινών ορμόνης δηλαδή,, της GnRH. Αποτελεί μια ετερογενή πάθηση τόσο κλινικά όσο και γενετικά. Μεταλλάξεις σε πολλά διαφορετικά γονίδια έχουν τη δυνατότητα να αιτιολογήσουν το 40% περίπου

των περιπτώσεων του συνδρόμου. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων παρατηρείται η κληρονομία ενός φυλοσύνδετου γονιδίου στο χ χρωμόσωμα το οποίο, είναι και επικρατές. Μάλιστα αρκετά γονίδια τα οποία, σχετίζονται με την παθογένεια του συνδρόμου και αλληλεπιδρούν μεταξύ τους. Τα εν λόγω γονίδια αναλαμβάνουν το ρόλο των ρυθμιστικών γονιδίων και παρέχουν μια εξήγηση για την ατελή διείσδυση καθώς και τη μεταβλητή εκφραστικότητα η οποία, σχετίζεται με ορισμένες παραλλαγές της πάθησης. Συγκεκριμένα το σύνδρομο Kallman αποτελεί κομμάτι του φάσματος της έλλειψης της GnRH [45].

Το πρώτο γονίδιο το οποίο, ευθύνεται για την ανάπτυξη του συνδρόμου Kallman είναι το γονίδιο KAL 1 το οποίο, κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη την anosmin 1 η οποία, σχετίζεται με την προσκόλληση των νευρικών κυττάρων και συνδέει ένα ελάττωμα της μετανάστευσης των νευρικών σημάτων το οποίο, εκφράζεται σε ασθενείς οι οποίοι, πάσχουν από το σύνδρομο [45]. Αυτή η δημιουργούμενη κατάσταση η οποία, οφείλεται στο σύνδρομο δηλαδή,, το πρόβλημα μεταφοράς νευρικών σημάτων στον οργανισμό προκαλεί τον υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό ο οποίος με τη σειρά του θα προκαλέσει τις κλινικές μεταβολές οι οποίες, θα δώσουν την υπογονιμότητα. Δηλαδή,, την καθυστέρηση της εφηβείας και κατ' επέκταση την υπογονιμότητα [44].

Η κύρια διαταραχή η οποία, λαμβάνει χώρα στον υπεργοναδοτροπικό υπογοναδισμό είναι μια δυσλειτουργία των όρχεων η οποία, είτε είναι ανεπαρκής είτε είναι πλήρως απύσχα. Εξαιτίας της απουσίας του συστήματος αρνητικής ανατροφοδότησης το οποίο, χαρακτηρίζει ορμόνες των όρχεων όπως είναι η τεστοστερόνη, οιστραδιόλη και ινχιμίνη Β παρατηρείται αύξηση στα επίπεδα των γοναδοτροπινών. Το αποτέλεσμα της παραγωγής μικρότερης ποσότητας ανδρογόνων είναι η παρακώλυση σπερματογένεσης η οποία, λαμβάνει χώρα συνδυαστικά τόσο με συρρίκνωση όσο και με την ίνωση των όρχεων. Παράλληλα τέτοιοι ασθενείς χαρακτηρίζονται από μια σημαντική ελάττωση των γενετικών τους κυττάρων η οποία, συμβάλλει περαιτέρω στη δυσλειτουργία των όρχεων μειώνοντας την ικανότητά τους για σπερματογένεση [44].

Υπάρχει πιθανότητα η πάθηση να οφείλεται τόσο σε οικογενή όσο και σε επίκτητα αίτια. Ακόμα θεραπεία μέσω της χρήσης της τεστοστερόνης δεν ενδείκνεται παρά μόνο σε περιπτώσεις κατά τις οποίες ο ασθενής επιθυμεί να γίνει πατέρας [44].

Κεφάλαιο 4.4 Πλεόνασμα Ανδρογόνων ή Οιστρογόνων

Έχει αποδειχθεί ότι μια από τις δράσεις της τεστοστερόνης είναι να λειτουργεί ως αναστολέας αρνητικής ανάδρασης της έκκρισης από τον υποθάλαμο GnRH. Αυτό είναι ένα έμμεσο αποτέλεσμα το οποίο, λαμβάνει χώρα εξαιτίας της περιφερικής αρωματοποίησης η οποία, είναι ο λόγος για τον οποίο μετατρέπεται η τεστοστερόνη σε οιστραδιόλη. Η υπερβολική αύξηση της τεστοστερόνης στην κυκλοφορία του αίματος μπορεί να λειτουργήσει ως ένα μέσο με το οποίο, καταπιέζεται ο άξονας αυτός πράγμα το οποίο, κατ' επέκταση θα οδηγήσει στην απουσία σπερματογένεσης [44.].

Αυτή η υπεραύξηση της ορμόνης είναι πιθανό να οφείλεται είτε σε εξωγενή πρόσληψη είτε σε ενδογενή σύνθεση. Αυτό επηρεάζει τον τρόπο με τον οποίο αντιμετωπίζεται μια τέτοια κατάσταση καθώς εάν το αίτιο είναι η εξωγενής πρόσληψη τότε με την παύση της πρόσληψης της ορμόνης σε μερικούς μήνες η κατάσταση μπορεί να ανατραπεί. Σε περίπτωση που κάτι τέτοιο δε λάβει χώρα τότε είτε η ύπαρξη υψηλών τιμών οφείλεται σε αυξημένη σύνθεση είτε η υπογονιμότητα οφείλεται σε κάποιο άλλο αίτιο (εάν φυσικά η τιμή της ορμόνης είναι φυσιολογική ή χαμηλή). Η παρατηρούμενη υπογονιμότητα και στις δύο περιπτώσεις σχετίζεται με πτώση της ποιότητας των παραγόντων του σπέρματος [44.].

Όσον αφορά στο πλεόνασμα των οιστρογόνων, ο λόγος για τον οποίο λαμβάνει χώρα η περιφερική αρωματοποίηση της τεστοστερόνης είναι προκειμένου να περιορίσει την απελευθέρωση GnRH στον υποθάλαμο. Μια πρωτογενούς φύσεως περίσσεια οιστρογόνων έχει τη δυνατότητα να λειτουργήσει παρομοίως προκειμένου να δράσει ανασταλτικά επί του υποθαλαμουποφυσιακού άξονα. Το αποτέλεσμα αυτού είναι η συνδυασμένη ελάττωση γονιμότητας τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες. Στους άνδρες η κύρια πηγή της οιστρογόνων είναι η περιφερική αρωματοποίηση της τεστοστερόνης πράγμα το οποίο, είναι απόρροια της δράσης του ενζύμου αρωμάση. Ο λόγος για τον οποίο λαμβάνει χώρα η αύξηση των οιστρογόνων δεν είναι άλλος από την αυξημένη περιφερική αρωματοποίηση λόγω της παχυσαρκίας. Αυτή είναι και βάση από την οποία αναπτύσσεται το πρόβλημα. Πιο συγκεκριμένα στοιχεία τα οποία, αφορούν μελέτες σχετικά με αυτό στις οποίες βρέθηκε ότι η σχετική συχνότητα τεστοστερόνης προς

οιστραδιόλη πρέπει να είναι δέκα προς ένα προκειμένου κάποιος να είναι γόνιμος. Στους πάσχοντες η αναλογία αντιστρέφεται [44.].

Κεφάλαιο 4.5 Υπερπρολακτιναιμία

Η πάθηση υπερπρολακτιναιμία η οποία, μπορεί να οριστεί ως η περίσσεια της ορμόνης προλακτίνης, είναι μεταξύ των πλέον υψηλής σημασίας ενδοκρινολογικών παθήσεων οι οποίες, παρουσιάζουν συσχέτιση με την ανδρική υπογονιμότητα. Ο τρόπος διάγνωσης είναι από τους πιο απλούς καθώς η υπερπρολακτιναιμία μπορεί να διαπιστωθεί με εξετάσεις ορού. Ωστόσο η προέλευση της πάθησης παρουσιάζει καθώς είναι δυνατόν να εμφανιστεί υπερπρολακτιναιμία ως αποτέλεσμα υποθυρεοειδισμού, ηπατικής νόσου, του στρες και της χρήσης κάποιων φαρμακευτικών ουσιών [47.]. Η υπερπρολακτιναιμία μπορεί να προκαλέσει στους άνδρες υπογονιμότητα εξαιτίας των ανασταλτικών δράσεων της στον υποθάλαμο. Επομένως ο υποθάλαμος δεν έχει τη δυνατότητα να εκκρίνει τις κατάλληλες ορμόνες δηλαδή, τις γονάδες οι οποίες, επηρεάζουν τόσο την παραγωγή τεστοστερόνης όσο και τη σπερματογένεση. Τα πολύ υψηλά επίπεδα προλακτίνης συνδέονται με ελαττωμένη ικανότητα παραγωγής τεστοστερόνης [48.]. Ενώ είναι πιθανόν λόγω της επίδρασης της ορμόνης στον άξονα υποθαλάμου υπόφυσης να παρουσιάσει μια ποικιλία συμπτωμάτων όπως είναι οι στυτικές δυσλειτουργίες και μειωμένη ποιότητα σπέρματος [47.].

Κεφάλαιο 4.5 Διαβήτης και Ινσουλίνη

Δεν είναι μυστικό ότι ο διαβήτης ασκεί αρνητική επιρροή τόσο στην ανδρική όσο και στη γυναικεία γονιμοποιητική ικανότητα. Απόρροια αυτής της δράσης είναι το γεγονός ότι υπάρχει ανοδική τάση του επιπολασμού τόσο της γυναικείας όσο και την ανδρικής υπογονιμότητας [50.]. Σύμφωνα με την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία οι διαβητικοί σε ένα ποσοστό περίπου 90% αντιμετωπίζουν ταυτόχρονα με τον διαβήτη μεταβολές της αναπαραγωγικής τους λειτουργίας η οποία, συνδυάζεται με ελαττωμένη λίμπιντο και φυσικά υπογονιμότητα [49.]. Η επιρροή δείχνει να είναι αυξημένη στους άνδρες τόσο λόγω σωματικών όσο και ψυχολογικών αιτίων ή συνδυασμού και των δύο [50.].

Το πρώτο τμήμα το οποίο, επηρεάζεται είναι τα ίδια τα σπερματοζωάρια. Είναι κύτταρα τα οποία, έχουν την ικανότητα να παράξουν ενέργεια με δύο διαφορετικούς τρόπους. Αυτοί είναι η γλυκόλυση και η οξειδωτική φωσφορυλίωση. Ο μεταβολισμός της γλυκόζης γενικά είναι εξαιρετικής σημασίας για τη σπερματογένεση καθώς έχει την ικανότητα να διατηρήσει τις βασικές λειτουργίες ενός κυττάρου και εξειδικεύοντας για τα σπερματοζωάρια διατηρεί την κινητικότητα και την ικανότητα των σπερματοζωαρίων να γονιμοποιούν τα ωάρια [52.]. Η παραγωγή ενέργειας οφείλεται σε ένα συνδυασμό εξωγενών εξοζών και άλλων ουσιών [51.]. Τα σπερματοζωάρια έχουν ανάγκη τη διαδικασία αυτή καθώς είναι ακίνητα κατά την ωρίμανση τους στην επιδιδυμίδα και επομένως κατά την έξοδο τους από αυτή είναι αναγκαίο να παράξουν ενέργεια. Σε περίπτωση μεταβολής της ομοιοστάσης της γλυκόζης ανεξάρτητα από τον τύπο του διαβήτη όλη η διαδικασία της σπερματογένεσης επηρεάζεται. Πιο συγκεκριμένα η μεταβολή της ομοιοστάσης της γλυκόζης δηλαδή, η ίδια η πάθηση του διαβήτη επιφέρει αλλαγές στην έκφραση των επιδιορθωτικών γονιδίων του DNA κάτι που παρατηρήθηκε έντονα σε άνδρες με διαβήτη τύπου 1 λόγω του αυξημένου κατακερματισμού του γενετικού υλικού. Το επίπεδο της μηλονοδιαλδεύδης δηλαδή, μιας ουσίας η οποία, αποτελεί τελικό προϊόν της υπεροξειδωσης των λιπιδίων καθώς και δείκτης των δραστικών ριζών οξυγόνου παρουσίασε σημαντική αύξηση στο σπέρμα των υπογόνιμων ανδρών με διαβήτη τύπου 2. Οι επιρροές στο σπέρμα είναι η μεταβολή της πυκνότητας, ελάττωση του αριθμού των σπερματοζωαρίων, ενώ η κινητικότητα και οι φυσιολογικές μορφές παρουσιάζουν προοδευτική ελάττωση [52.].

Από την επιρροή του διαβήτη δεν ξεφεύγει και το σπερματικό πλάσμα καθώς τα επίπεδα του νιτριλίου και της 8-υδροξυδεοξυγουανοσίνης παρουσιάζουν αύξηση στους διαβητικούς. Οι αυξήσεις των τιμών των εν λόγω ουσιών αποτελούν το αίτιο εξαιτίας του οποίου σε διαβητικούς άνδρες παρουσιάζεται καταστροφή του γενετικού υλικού των σπερματοζωαρίων τους από αντιδρώσες ρίζες οξυγόνου. Αυτό βέβαια δεν έχει άμεση επιρροή στις παραμέτρους των σπερματοζωαρίων. Θεωρείται πώς τα σπερματοζωάρια τα οποία, βρίσκονται σε αυτό το περιβάλλον εφόσον δεν παρουσιάζουν μεταβολές στην κινητικότητά τους έχουν τη δυνατότητα να γονιμοποιήσουν ωάρια. Μελέτες έδειξαν επίσης ότι όχι μόνο ο διαβήτης αλλά και η παχυσαρκία προκαλούν πλήθος μεταβολών στο σπέρμα οι οποίες, ασκούν επιρροή στις παραμέτρους του σπέρματος μέσω διαφόρων ουσιών ενώ μια επιρροή την οποία έχουν η οποία, διαφέρει από τις

προαναφερθείσες είναι η ελάττωση της ικανότητας διεκπεραίωσης των σπερματοζωαρίων της ακροσωμιακής αντίδρασης [52].

Μια όχι και τόσο τυπική επιρροή του διαβήτη στο σπέρμα είναι οι επιρροές επιγενετικής φύσεως της πάθησης. Δηλαδή, η εν λόγω διαμόρφωση εκκινεί από τα πρωταρχικά στάδια της παραγωγής των σπερματοζωαρίων κάτι που είναι απαραίτητο για την ύπαρξη ενός φυσιολογικού εμβρύου και την ανάπτυξη του. Επιγενετικές μεταβολές κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης των γεννητικών κυττάρων θεωρείται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στη γονιδιακή έκφραση, γονιδιωματική ακεραιότητα καθώς και την γονιδιωματική αποτύπωση. Ορίζοντας την επιγενετική μιλάμε για μια συλλογή μηχανισμών και φαινομένων τα οποία, καθορίζουν τον φαινότυπο ενός κυττάρου χωρίς όμως να εντοπίζεται επιρροή στον γονότυπο. Εύκολα λοιπόν συμπεραίνει κανείς πως τέτοιες καταστάσεις επηρεάζονται από περιβαλλοντικούς παράγοντες, οι οποίοι, μπορεί να συμβάλλουν στην ανάπτυξη φαινοτύπων πέραν του φυσιολογικού. Γενικότερα ο πατρικός διαβήτης και πιο συγκεκριμένα η κατάσταση του προδιαβήτη μετέβαλλε τα μοτίβα μέσω των οποίων πραγματοποιούταν η μεθυλυλίωση στα σπερματοζωάρια σε ένα ευρύ φάσμα διαφορετικών μεθυλιωμένων γονιδίων υποδεικνύοντας ότι ο πατρικός προδιαβήτης αύξησε την ευαισθησία στον διαβήτη στους απογόνους μέσω των επιδράσεων της επιγενετικής και των αλλοιώσεων από τις οποίες συνοδεύεται. Στην αντίπερα όχθη και η υπεργλυκαιμία η οποία, χαρακτηρίζει τις μητέρες είναι πιθανό να επηρεάσει τόσο το αναπαραγωγικό όσο και το ενδοκρινικό σύστημα του όρχεως μια καταστροφή η οποία, είναι πιθανό να λάβει χώρα κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής [52].

Αναφορικά με την ινσουλίνη ο τρόπος με τον οποίο συμβαίνει η προοδευτική ελάττωση των παραμέτρων του σπέρματος είναι η πλειοτροπική δράση της ορμόνης καθώς και τα αποτελέσματα αυτής. Πιο συγκεκριμένα η ορμόνη μεταβιβάζει το σήμα της μέσω μιας ποικιλίας οδών με τα κύρια μονοπάτια να περιλαμβάνουν την αλληλεπίδραση ανάμεσα στους υποδοχείς της ορμόνης και μιτογόνων πρωτεϊνικών κινασών και κινάσης φωσφόρου και νοσιτόλης. Οι ίδιοι οι υποδοχείς υπάρχουν σε δύο ξεχωριστές ισομορφές την Α και τη Β. Η ύπαρξη υποδοχέων στην επιφάνεια των κυττάρων και συγκεκριμένα των σπερματοζωαρίων είναι και ο λόγος για τον οποίο επηρεάζονται από την ινσουλίνη. Τα σπερματοζωάρια παράγουν τη δική τους ινσουλίνη άρα επηρεάζονται εύκολα από μεταβολές στις τιμές των ορμονών [51].

Κεφάλαιο 5 Ο ρόλος του Προστάτη

Ο προστάτης αποτελεί έναν από τους αδένες του ανδρικού αναπαραγωγικού συστήματος καθώς και έναν μηχανικό διακόπτη ο οποίος ελέγχεται από μύες ρόλος του οποίου είναι να ελέγχει τις διαδικασίες της ούρησης και της εκσπερμάτωσης. Αποτελεί ένα από τους διευθύνοντες της ανδρικής γονιμότητας. Αυτό συμβαίνει γιατί ο αδένας εκκρίνει τα προστασώματα και ταυτόχρονα επηρεάζει τη σύνθεση του σπερματικού πλάσματος το οποίο, αποτελεί το τμήμα του σπέρματος το οποίο, δεν περιλαμβάνει κύτταρα [54.] [56.]. Η τυπική δράση του προστάτη η οποία, σχετίζεται με την ανδρική υπογονιμότητα και αξίζει προσοχής άρα και ελέγχου είναι η σχέση που παρουσιάζει με το σπερματικό πλάσμα. Η ύπαρξή του δεν αποτελεί μόνο αποτέλεσμα της δράσης του προστάτη καθώς εκκρίνεται από τον προστάτη, τους όρχεις, την επιδιδυμίδα και τα σπερματικά σωληνάρια ενώ δεν απουσιάζει και η συνεισφορά των υπόλοιπων επικουρικών αδένων. Αποτελείται από ένα πλήθος ουσιών μερικές από τις οποίες είναι ορμόνες, ανόργανα ιόντα, πεπτίδια, και ένζυμα. Εύκολα συμπεραίνει κανείς πώς ο ρόλος του στην ανδρική υπογονιμότητα δεν είναι μικρός και μπορεί να επηρεάσει σε μεγάλο βαθμό τα σπερματοζωάρια καθώς αποτελεί το περιβάλλον εντός του οποίου ζουν αλλά και την ίδια την ικανότητα γονιμοποίησης [56].

5.1 Ο ρόλος των προστασωμάτων

Τα προστασώματα εκκρίνονται από μια σειρά επιθηλιακών κυττάρων και αποτελούν μεμβρανοσυνδεδεμένα εκκριτικά αγγεία το μέγεθος των οποίων είναι στην κλίμακα των νανομέτρων. Εκκρίνονται από το επιθήλιο του σπερματικού πόρου εντός του σπερματικού αυλού όπου αποτελούν μέρος της εκσπερμάτισης [55.].

Εμπλέκονται στην προστασία των σπερματοζωαρίων εναντίον της ανοσολογικής απόκρισης η οποία, λαμβάνει χώρα κατά την είσοδο των σπερματοζωαρίων στο γυναικείο γεννητικό σύστημα. Αυτό συμβαίνει εμποδίζοντας τη φαγοκυττάρωσή τους από μονοκύτταρα και ουδετερόφιλα καθώς και τον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων [54.]. Εντοπίστηκαν για πρώτη φορά πριν από δύο δεκαετίες και για αυτό η γνώση της επιστημονικής κοινότητας για αυτά είναι ακόμα λίγη. Μορφολογικά διαιρούνται σε δύο κατηγορίες τα μικρότερα σε μέγεθος σκοτεινά με σφιχτά

συσκευασμένα ηλεκτρόνια καθώς και εκείνα τα οποία, είναι μεγαλύτερα σε μέγεθος οι δομές των οποίων είναι πιο χαλαρές [55.]. Η ανοσολογική λειτουργία τους σε συνδυασμό με την τροποποιητική λειτουργία τους οφείλεται σε μικρά μη κωδικοποιητικά RNA τα οποία, περιέχουν. Η λήψη του RNA από προστασώματα προερχόμενα από ασθενείς οι οποίοι, έχουν πραγματοποιήσει χειρουργική επέμβαση απέδειξε ότι τα RNA αυτά δεν είναι m-RNA ή mi-RNA στη μεγάλη πλειοψηφία τους. Αντίθετα περιέχουν τμήματα κατακερματισμένου RNA το οποίο, το οποίο, επιλέγεται τυχαία από ολόκληρο το γεννητικό υλικό και έχει ανοσολογικές και ρυθμιστικές λειτουργίες. Ακόμα έχουν προταθεί για τη ρύθμιση του χρονισμού της ποσοτικοποίησης των σπερματοζωαρίων καθώς και την επαγωγή της ακροσωμιακής αντίδρασης [54.].

Το μέγεθός τους ποικίλει κυμαινόμενο από 40-500nm ενώ παράλληλα περιβάλλονται από μια μεμβράνη η οποία, αποτελείται από ένα διπλό λιπιδικό στρώμα. Διατάσσεται δε σε μια πολυστρωματική βάση και χαρακτηρίζεται από πολύ υψηλή συγκέντρωση χοληστερόλης. Συνεπώς η μεμβράνη τους είναι λιγότερο διαπερατή σε μικρά μόρια νερού όμοια με άλλες δομές ο ρόλος των οποίων η προστασία των σπερματοζωαρίων [55.].

Ο λόγος για τον οποίο ο έλεγχος του προστάτη στρέφεται προς τα προστασώματα είναι η λειτουργία τους όπως έχει ήδη προαναφερθεί. Συγκεκριμένα η μεταξύ τους αλληλεπίδραση δημιουργεί συνθήκες για τα σπερματοζωάρια οι οποίες, τα ευνοούν ενώ οι πρωτεΐνες των μεμβρανών τους εκχωρούν εντός των σπερματοζωαρίων. Ως αποτέλεσμα αυτού έχουμε την ανάπτυξη ενός βελτιωμένου μικροπεριβάλλοντος. Αυτό οδηγεί στην αύξηση της πιθανότητας να επιτύχουν γονιμοποίηση [55.].

Η επιρροή τους βέβαια δεν περιορίζεται εκεί καθώς εξαιτίας του τύπου του RNA το οποίο, φέρουν έχουν την ικανότητα να μεταφέρουν πληροφορίες από τα κύτταρα του προστάτη στα σπερματοζωάρια τα οποία, παίζουν το ρόλο κυττάρων στόχων. Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων αυτό λαμβάνει χώρα είναι οι εξής:

- Μέσω άμεσης επαφής η οποία, πραγματοποιείται από την επαφή των μεμβρανών του σπερματοζωαρίου και του προστασώματος
- Μέσω σύντηξης των μεμβρανών
- Μέσω της εισόδου του προστασώματος στο σπερματοζωάριο

Οι μηχανισμοί αυτοί δεν είναι τυχαίοι καθώς ασκούν επιρροή στον τρόπο με τον οποίο τα σπερματοζωάρια αλληλεπιδρούν με το ανοσοποιητικό σύστημα των γυναικών

καθορίζοντας την επιτυχία ή την αποτυχία της γονιμοποίησης. Και εδώ έγκειται και η επιρροή τους στην υπογονιμότητα καθώς έχουν τη δυνατότητα να καθορίσουν την επιτυχία ή την αποτυχία της γονιμοποίησης [54.].

Για ακόμα μια φορά καταλήγουμε στην επιρροή που έχει κάτι στην ποιότητα του σπέρματος. Εκκινώντας από την επιρροή τους στην κινητικότητα τα προστασώματα ασκούν επιρροή στο μοτίβο βάση του οποίου τα σπερματοζωάρια κινούνται. Συγκεκριμένα αυτά τα μοτίβα κίνησης προσομοιάζουν σε μεγαλύτερο βαθμό την κίνηση της κολύμβησης για αυτό και πολλά κείμενα αναφέρουν ότι τα σπερματοζωάρια κολυμπούν σε μορφές οι οποίες, προσομοιάζουν κύματα [56.]. Η βάση της κίνησης των σπερματοζωαρίων έγκειται σε μεγάλο βαθμό στο περιβάλλον εντός του οποίου βρίσκονται τα σπερματοζωάρια. Η δράση αυτών και τα αποτελέσματά της μπορούν να εκτιμηθούν απλούστατα από την κίνηση των μαστίγιων των σπερματοζωαρίων [57.].

Γενικά στα κατώτερα τμήματα του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος προκειμένου τα σπερματοζωάρια να καταφέρουν να διεισδύσουν στην τραχηλική βλέννα είναι απαραίτητη προϋπόθεση να είναι σε θέση να κινούν έντονα την ουρά τους κάτι το οποίο, τους παρέχει ικανοποιητική κινητικότητα [54.]. Μάλιστα έρευνες έχουν δείξει ότι σε περιπτώσεις ακινησίας των σπερματοζωαρίων η θεραπεία η οποία, βασίζεται σε προστασώματα έχει τη δυνατότητα να θεραπεύσει το πρόβλημα [55.].

Επί παραδείγματι η αυξημένη οξύτητα επιδρά ανασταλτικά στην κινητικότητα των σπερματοζωαρίων και τα προστασώματα παρέχουν ένα προστατευτικό κάλυμμα έναντι αυτής εξασφαλίζοντας την φυσιολογική κινητικότητα των σπερματοζωαρίων [55.]. Ο τρόπος με τον οποίο συμβαίνει αυτό στηρίζεται στον προαναφερθέν μηχανισμό αλληλεπίδρασης ανάμεσα στη μεμβράνη του προστασώματος και του σπερματοζωαρίου. Τα προστασώματα είναι πλούσια σε ασβέστιο και συγκεκριμένα ιόντα αυτού τα οποία, μεταδίδονται στα σπερματοζωάρια και αρωγούν την παραγωγή ATP το οποίο, είναι το ενεργειακό νόμισμα που χρησιμοποιούν τα σπερματοζωάρια [55.]. Αυτό αποτελεί ένα αξιοθαύμαστο χαρακτηριστικό τους καθώς δεν είναι εύκολη η είσοδος ουσιών εντός της μεμβράνης των σπερματοζωαρίων κάτι που προσθέτει στη σημασία των προστασωμάτων [54.].

Ακόμα τα προστασώματα παίζουν ρόλο στην ικανότητα του σπέρματος να καταστέλλει το ανοσοποιητικό σύστημα παρέχοντας στην ουσία προστασία από αυτό όπως έχει προαναφερθεί. Συγκεκριμένα αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό των

λεμφοκυττάρων ενώ ταυτόχρονα προστατεύουν τα σπερματοζωάρια από τη φαγοκυττάρωση. Επιπροσθέτως έχουν την ικανότητα να ρυθμίσουν την οψωνινοποίηση η οποία, διενεργείται από το συμπλήρωμα και παρουσιάζει τα προστασώματα στα κύτταρα CD46, 55 και 59. Κάθε κύτταρο έχει το δικό του ρόλο άρα σε κάθε ένα ασκείται διαφορετική επιρροή. Δηλαδή,, η δράση των κυττάρων CD46 επιφέρει πρωτεολυτική αδρανοποίηση στους παράγοντες C3,4b οι οποίοι, προέρχονται από το συμπλήρωμα. Ο ρόλος των άλλων δύο δηλαδή,, του CD55 και CD59 είναι η επιτάχυνση της διάσπασης και η αναστολή του συμπλέγματος προσβολής της μεμβράνης αντίστοιχα προστατεύοντας αμφότερα από την λύση του συμπληρώματος και τη φαγοκυττάρωση [55.].

Η τελευταία άμεση επιρροή τους στο σπέρμα σχετίζεται με τη συγκόλληση των σπερματοζωαρίων κατόπιν της πραγματοποίησης της εκσπερμάτωσης. Το συσσωμάτωμα αποτελείται σε μεγάλο βαθμό από σιαλογλυκοπρωτεϊνικά σύμπλοκα. Το σύνολο των συμπλόκων αυτών ονομάζεται υψηλού μοριακού βάρους ομάδες οι οποίες, εντοπίζονται εντός σπερματικών κυστιδίων. Το σπέρμα διαθέτει πλήθος αλληλένδετων πρωτεασών. Εξαιτίας του προσάτη χαρακτηρίζεται από υψηλή ικανότητα πήξης του αίματος σε εκδορές οι οποίες, συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της συνουσίας αποτρέποντας την είσοδο τόσο του σπέρματος όσο και διαφόρων ουσιών που περιέχονται εκεί στην κυκλοφορία του αίματος παρέχοντας προστασία από βακτήρια και ιούς όπως τον HIV [55.].

5.2 Ο ρόλος του ψευδαργύρου

Παραπάνω έγινε αναφορά στην επίδραση ορισμένων ουσιών οι οποίες, εκκρίνονται από τον προσάτη εισέρχονται στο σπερματικό πλάσμα και επηρεάζουν τις παραμέτρους της λειτουργίας των σπερματοζωαρίων. Τον πιο εξέχουσας σημασίας ρόλο από όλες αυτές τον έχει ο ψευδάργυρος ο οποίος κατά βάση παρουσιάζει υψηλότερες τιμές σε γόνιμους από ότι σε υπογόνιμους άνδρες. Αυτό παρατηρείται με διάφορες ουσίες οι οποίες, ασκούν επιρροή στην ανδρική υπογονιμότητα. Ο ψευδάργυρος στον οργανισμό δε βρίσκεται με την τυπική μορφή του στοιχείου αλλά ως δισθενές κατιόν και αυτό είναι που ανιχνεύεται με διαφορά σε γόνιμους και υπογόνιμους άνδρες. Η επιρροή του δεν είναι άμεση στο σπέρμα αλλά έμμεση καθώς επηρεάζει τον όγκο των όρχεων, το βάρος τους και στο σύνολό της τη διαδικασία της σπερματογένεσης [58.].

Η λειτουργία του μετάλλου όμως δεν σταματά εκεί καθώς έχει αντιβακτηριακή δράση η οποία, είναι η οξειδωση ουσιών που καταστρέφουν τόσο τους gram θετικούς όσο και τους gram αρνητικούς μικροοργανισμούς η παρουσία των οποίων όχι μόνο στο ανδρικό αλλά και στο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα έχει τη δυνατότητα να επηρεάσει την γονιμοποιητική ικανότητα. Οι ουσίες αυτές παρουσιάζουν επίσης υψηλή ανθεκτικότητα στις μεταβολές της θερμοκρασίας και της πίεσης. Σε φυσιολογικές συνθήκες το προστατικό υγρό είναι υψηλής περιεκτικότητας σε ψευδάργυρο ο οποίος επηρεάζει το σπέρμα μετά από την εκσπερμάτωση. Φυσικά και εδώ μιλάμε για το ιόν του ψευδαργύρου. Η συγκέντρωσή του στα σπερματοζωάρια εντοπίζεται υψηλότερη από οποιαδήποτε άλλη περιοχή και υγρό του σώματος στον άνθρωπο. Σε γενικές γραμμές όπως και πολλές άλλες ουσίες οι οποίες, επηρεάζουν την ανδρική υπογονιμότητα σχετίζεται με την κινητικότητα, τη μορφολογία, την ποσότητα των κυττάρων και την ακροσωμιακή αντίδραση [59.].

Αναλύοντας τους μηχανισμούς με τους οποίους ο ψευδάργυρος λειτουργεί προκειμένου να επηρεάσει τις προαναφερθείσες παραμέτρους του σπέρματος θα γίνει αναφορά αρχικά στον τρόπο που επιδρά στην πιο σημαντική όλων δηλαδή,, την κινητικότητα. Το ιόν του ψευδαργύρου συνδέεται σε μια πρωτεΐνη η οποία, ονομάζεται σεμενογελίνη ο ρόλος της οποίας είναι η αύξηση της κινητικότητας των σπερματοζωαρίων. Το αποτέλεσμα της σύνδεσης αυτής είναι η αύξηση της κινητικότητας των σπερματοζωαρίων μια λειτουργία η οποία, δε λαμβάνει χώρα σε περιπτώσεις απουσίας της σύνδεσης. Ο ρόλος του ψευδαργύρου εδώ είναι να δρα υπό τη μορφή ενός μεταφορέα μηνυμάτων τα οποία, με τη σειρά τους εισέρχονται σε ένα μονοπάτι το οποίο, οδηγεί στην αύξηση της κινητικότητας των σπερματοζωαρίων. Επιπλέον έχει αποδειχθεί ότι κατά κύριο λόγο στις εξωτερικές πυκνές ίνες οι οποίες, εδράζονται στο μαστίγιο των σπερματοζωαρίων κατά μήκος αυτού καθώς και στα μιτοχόνδρια τους. Ακόμα η σύνδεση του ιόντος ψευδαργύρου με το σουλφειδρύλιο της κυστεΐνης κατά τη διάρκεια της σπερματογένεσης προστατεύει τα σπερματοζωάρια από την πρόωρη οξειδωση. Αυτό επιτρέπει την πραγματοποίηση δύο λειτουργιών από τα σπερματοζωάρια. Η πρώτη από αυτές είναι η ανάπτυξη της προοδευτικής κινητικότητας παράλληλα με την υπερενεργοποίηση της κινητικότητας των σπερματοζωαρίων. Σε άνδρες οι οποίοι, χαρακτηρίζονται από χαμηλές ποσότητες σιδήρου στον οργανισμό τους δε λαμβάνει χώρα η υπερενεργοποίηση καθώς απουσιάζει το σήμα διέγερσης το

οποίο, δε μπορεί να δοθεί αφού δεν επαρκεί ο ψευδάργυρος για να δοθεί. Έτσι οδηγούμαστε στην ελάττωση της κινητικότητας. Παράλληλα μεταβάλλεται η λειτουργία του σπέρματος και σε περιπτώσεις κατά τις οποίες η ποσότητα των σπερματοζωαρίων παρουσιάζει μεγάλη αύξηση στην λειτουργία του σπέρματος [59.].

Αναφέρθηκε παραπάνω πώς ο ψευδάργυρος επηρεάζει την ποσοτικοποίηση το σπέρματος καθώς και την εξωκύτωση του ακροσώματος. Για ακόμα μια φορά η επιρροή ασκείται από τη δράση του ιόντος το οποίο, έχει επίσης προαναφερθεί και όχι του στοιχείου καθαυτού. Σε αυτές τις περιπτώσεις μας αφορά η αλληλεπίδρασή του με έναν υποδοχέα ο οποίος εντοπίζεται στο ακρόσωμα και στην ουρά του σπερματοζωαρίου. Το όνομα του υποδοχέα είναι GPR39 και ο ρόλος του είναι να επηρεάζει τα ενδοκυττάρια μονοπάτια σήμανσης [59.].

Ο υποδοχέας αυτός εντοπίζεται στο δεύτερο χρωμόσωμα και το μέγεθός του είναι 230 kb. Γενικά αποτελεί έναν υποδοχέα ο οποίος προέρχεται από την οικογένεια των GPCR οι οποίοι, ενεργοποιούν τη διαμεμβρανική αδενυλκυκλάση [59.]. Το γονίδιο από το οποίο, προέρχεται αποτελείται από δύο εξώνια τα οποία, διακόπτονται από ένα εσώνιο. Διαιρείται σε δύο μορφές οι οποίες, είναι η GPR39-1a και η GPR39-1b ως αποτέλεσμα μη πλήρους διμερισμού του GPR39-1a. Κατά τη δέσμευση των συνδετών οι υποδοχείς υποβάλλονται σε αλλαγές της μορφολογίας τους με αποτέλεσμα την ενδοκυτταρική ενεργοποίηση της πρωτεΐνης G και την επακόλουθη σηματοδότηση. Η ενεργοποίηση του υποδοχέα προκαλεί την επαγωγή οδών σηματοδότησης ο ρόλος των οποίων είναι η μεταφορά ιόντων καθώς και διάφορες άλλες κυτταρικές λειτουργίες όπως είναι η επιβίωση και πολλαπλασιασμός των κυττάρων. Ο υποδοχέας βασίζεται σε σχετικά μικρό βαθμό στους συνδέτες για την ενεργοποίησή του. Σχετικά με την αλληλεπίδραση του υποδοχέα με τον ψευδάργυρο ο τρόπος με τον οποίο αυτή λαμβάνει χώρα είναι μέσω μιας μεθόδου που στηρίζεται στο σύστημα αρνητικής ανατροφοδότησης απευαισθητοποιώντας τον υποδοχέα προκειμένου να υπάρξει η περαιτέρω ενεργοποίησή του. Η μέθοδος στηρίζεται στο ιόν του ψευδαργύρου το οποίο, δεν υποβαθμίζεται όπως η πλειοψηφία των προσδετών για αυτό και ο υποδοχέας μπορεί να εκτεθεί σε υψηλές συγκεντρώσεις του μετάλλου προκαλώντας με αυτό τον τρόπο την απευαισθητοποίησή του. Συγκεκριμένα για τον υποδοχέα GPR39 παρουσιάζεται υψηλή φωσφορυλίωσή του σε αλκαλικές συνθήκες και το επίπεδο της φωσφορυλίωσης αυξάνει παραπάνω λόγω του ιόντος του ψευδαργύρου [60.].

Συνεπώς εξαιτίας της ύπαρξης των υποδοχέων GPR39 τόσο στην κεφαλή όσο και στην ουρά του σπερματοζωαρίου η ανάμειξη του ψευδαργύρου στις λειτουργίες των δύο αυτών περιοχών είναι προφανής.

Κεφάλαιο 6 Γενετικός έλεγχος

Ένας ακόμα τρόπος με τον οποίο μπορούμε να ελέγξουμε όχι σε επίπεδο ρουτίνας την ανδρική υπογονιμότητα ξεφεύγοντας από τις πιο τυπικές μεθόδους που είδαμε ως εδώ είναι γενετικός έλεγχος. Τα σημεία τα οποία, υπάρχει η δυνατότητα να ελεγχθούν είναι πολλά και διαφορετικά καθώς μελετάται σε βάθος η ακεραιότητα ενός ευρέως φάσματος παραγόντων που επηρεάζουν αμιγώς τα σπερματοζωάρια και σχετίζονται στο σύνολό τους με την ακεραιότητα του γενετικού τους υλικού η οποία, έχει τη δυνατότητα σε περίπτωση μεταβολών να επιφέρει υπογονιμότητα.

Μερικά από τα βασικά αίτια εξαιτίας των οποίων το DNA παρουσιάζει βλάβες είναι οι μεταβολές των επιπέδων της χρωματίνης οι οποίες, κατηγοριοποιούνται σε τρεις διαφορετικές κατηγορίες. Η πρώτη κατηγορία είναι η καταστροφή της ακεραιότητας του DNA υπό τη μορφή μονόκλωνων ή δίκλωνων τμημάτων του. Η δεύτερη είναι πιο έμμεση καθώς σχετίζεται με ελαττωματικές πρωτεΐνες του πυρήνα και η τρίτη κατηγορία είναι οι ανωμαλίες που παρουσιάζει σε δομικό επίπεδο η χρωματίνη. Αυτό κατά κύριο λόγο επηρεάζει την τριτοταγή της δομή και οφείλεται σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, μεταλλάξεις και χρωμοσωμικές ανωμαλίες οι οποίες, επηρεάζουν τη βιοχημική συνοχή που παρουσιάζει η διαδικασία της σπερματογένεσης έχοντας την ικανότητα να οδηγήσουν σε μια αλληγορική κατάσταση κατά την οποία η δομή της χρωματίνης είναι φυσιολογική αλλά δεν είναι σε θέση να σταθεί αρωγός της γονιμοποιητικής ικανότητας που πρέπει να έχουν τα σπερματοζωάρια [61].

Κεφάλαιο 6.1 Έλεγχος του PSA και της προστατίτιδας

Οι πρώτες δύο μεταλλάξεις με τις οποίες θα ασχοληθούμε σχετίζονται με τον προστάτη και αμφότερες επηρεάζουν την ακεραιότητα του γενετικού υλικού. Η πρώτη αφορά τον καρκινικό δείκτη του αδένου δηλαδή,, το προστατικό αντιγόνο PSA και η δεύτερη με τις

μεταβολές του γενετικού υλικού που προκαλούνται εξαιτίας της χρόνιας προστατίτιδας [62.] [63.].

Εκκινώντας από το PSA το οποίο, αποτελεί έναν από τους κύριους «εκτελεστές» της διαφραγματοποίησης των σεμενογελινών. Αποτελεί μια γλυκοπρωτεΐνη η οποία, στηρίζει τη δράση της στα ανδρογόνα η δράση της οποίας προσομοιάζει τα ένζυμα. Επάγουν τη λύση της συγκόλλησης των σπερματοζωαρίων και ως αποτέλεσμα απελευθερώνουν σπέρμα το οποίο, είναι ικανό να κινηθεί. Πρόσφατες έρευνες ανακάλυψαν ότι οι σεμενογελίνες διαδραματίζουν ένα σημαντικό ρόλο στην ικανότητα που έχει το σπέρμα να γονιμοποιεί καθώς επηρεάζουν την ενεργοποίηση της υαλουρονιδάσης η οποία, με τη σειρά της επηρεάζει την ποσότητα και την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων. Συνεπώς το PSA μετατρέπεται σε έναν πολύ σημαντικό παράγοντα της γονιμοποιητικής ικανότητας του σπέρματος [62.].

Το PSA προκαλεί τη διαφραγματοποίηση των σεμενογελινών. Ο φυσιολογικός τους ρόλος είναι αμέσως μετά την εκσπερμάτωση να δημιουργούν ένα σύμπλεγμα λόγω της άμεσης επαφής τους με τα ιόντα ψευδαργύρου περιορίζοντας με αυτό τον τρόπο την κίνηση των σπερματοζωαρίων [62.]. Γενικά οι πρωτεΐνες αυτές διαιρούνται σε δύο κατηγορίες οι οποίες, ονομάζονται σεμενογελίνες 1 και 2 αντίστοιχα. Πέρα από την προαναφερθείσα λειτουργία τους επηρεάζουν και την καρκινογένεση μέσω της βιολογικής ετερότητας που παρουσιάζουν στους όγκους μέσω της αύξησης του μεταβολισμού των κυττάρων και της ιδιότητας τους να καταπολεμούν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Δρώντας συνδυαστικά με μια ακόμα πρωτεΐνη η οποία, ονομάζεται φιμπρονεκτίνη δημιουργούν το 20-40% του συνολικού όγκου του σπέρματος καθώς και τη δομή του σπερματικού υγρού η οποία, θυμίζει τζελ αμέσως μετά την εκσπερμάτωση [64.]. Η πλήρης κατάπνιξη της κινητικότητας τους καταδεικνύει ότι αλληλεπιδρούν με κάποια ουσία η οποία, βρίσκεται στην επιφάνεια του μαστιγίου των σπερματοζωαρίων [62.]. Το PSA είναι μια από τις ουσίες του οργανισμού οι οποίες, βρίσκονται σε αφθονία. Εκκρίνεται από το επιθήλιο του προστάτη, του σπερματικού πλάσματος και αλληλεπιδρά με τις σεμενογελίνες διαδραματίζοντας ένα πολύ σημαντικό ρόλο στη διαφραγματοποίηση των πρωτεϊνών που εκκρίνονται από τα σπερματικά σωληνάρια καθώς και στην ενεργοποίηση ενός πεπτιδίου το οποίο, ενεργοποιεί την κινητικότητα [62.].

Αφού παρέλθει ένα χρονικό διάστημα περίπου είκοσι λεπτών από την εκσπερμάτωση εκκινεί η αποικοδόμηση της σεμενογελίνης 1 η οποία, λαμβάνει χώρα εξαιτίας της δράσης μιας πρωτεΐνης η οποία, ονομάζεται ανασταλτική πρωτεΐνη C που επίσης σχετίζεται με το PSA. Οι τρεις αυτές ουσίες (PSA, σεμενογελίνη 1, ανασταλτική πρωτεΐνη C) χαρακτηρίζονται από την ίδια ποσοτική αφθονία και αναπτύσσουν δρώντας συνδυαστικά τα σύμπλοκα εκείνα τα οποία, θα καθορίσουν την αποδοτικότητα της επιρροής του PSA η οποία, συμβαίνει έμμεσα στις παραμέτρους του σπέρματος. Δηλαδή,, η αλληλεπίδραση και συγκεκριμένα η πρόσδεση ανάμεσα στις σεμενογελίνες και στην ανασταλτική πρωτεΐνη C καθορίζουν σε ένα βαθμό την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων ενώ παράλληλα τους προσδίδουν αντοβακτηριακές ιδιότητες. Οι δύο όμως αυτές ουσίες τόσο για την παραγωγή τους όσο και για την αλληλεπίδρασή τους εξαρτώνται σε κάποιο βαθμό από το PSA συνεπώς εκεί έγκειται η σημασία του. Οι σεμενογελίνες (και οι 2) εδράζονται στο μακρύ σκέλος τους χρωμοσώματος 20 και περιλαμβάνουν τρία εξόνια. Μεταλλάξεις σε οποιοδήποτε από αυτά καταστρέφει σε διαφορετικό βαθμό την ικανότητα πρόσδεσής τους με την ανασταλτική πρωτεΐνη C ή την ικανότητα που έχουν να αλληλεπιδρούν με το PSA και ως αποτέλεσμα σε φαινοτυπικό επίπεδο το σπέρμα παραμένει υπό τη μορφή του τζελ [64.].

Ο δεύτερος τύπος μεταλλάξεων ο οποίος σχετίζεται με την προστατίτιδα και τις επιρροές αυτής στο DNA των σπερματοζωαρίων υπάγεται σε πιο απλές διαδικασίες. Αρχικά λίγα λόγια την ίδια την προστατίτιδα η οποία, αποτελεί μια πάθηση που επηρεάζει τον ανδρικό πληθυσμό στο σύνολό του και φτάνει στα ανώτερα ποσοστά επιρροής της σε άνδρες μεταξύ 36 και 50 ετών. Οφείλεται σε μικροοργανισμούς και απαντάται σε οξεία, χρόνια βακτηριακή προστατίτιδα, χρόνια επίπονη προστατίτιδα και συμπωματική προστατίτιδα. Τα αποτελέσματά της πάθησης σχετίζονται με τη διαφραγματοποίηση του DNA των σπερματοζωαρίων οδηγώντας στη δημιουργία μονόκλωνων και δίκλωνων τμημάτων DNA. Όπως έχει προαναφερθεί υπάρχουν τρεις τρόποι με τους οποίους προσβάλλεται το γεννητικό υλικό λόγω παθήσεων κάθε ένας από τους οποίους παίζει το ρόλο του στην προστατίτιδα ο οποίος είναι είτε έμμεσος είτε άμεσος [63.].

Ο πρώτος τρόπος καταστροφής του DNA από προστατίτιδα, στον οποίο θα γίνει αναφορά είναι η απώλεια της αντιοξειδωτικής προστασίας. Είναι γνωστό ότι ο προστάτης παρουσιάζει συσχέτιση με το σπερματικό πλάσμα εντός του οποίου τα

σπερματοζωάρια ξοδεύουν ένα σχετικά μικρό ποσοστό της ζωής τους. Οποιαδήποτε μόλυνση από μικροοργανισμούς οδηγεί στην αύξηση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων στο αναπαραγωγικό σύστημα. Η εν λόγω αύξηση σχετίζεται κυρίως με τον αριθμό των ουδετερόφιλων ο οποίος προκειμένου ο οργανισμός να αντιμετωπίσει τα βακτήρια αυξάνει. Ο τρόπος με τον οποίο διέπτε η αντιμετώπιση της μόλυνσης από τα κύτταρα αυτά είναι διαμέσου της παραγωγής δραστικών ριζών οξυγόνου που δημιουργούν ένα υπερβολικά όξινο περιβάλλον το οποίο, αναστέλλει την ανάπτυξη των μικροοργανισμών. Ορισμένες φορές τα λευκά αιμοσφαίρια εισέρχονται στα σπερματικά υγρά και επιτελούν τη λειτουργία τους στα σπερματοζωάρια. Αυτό σε κανονικές συνθήκες δεν είναι πρόβλημα καθώς στα σπερματικά υγρά υπάρχουν μηχανισμοί προστασίας των σπερματοζωαρίων από το οξειδωτικό στρες. Όμως σε περιπτώσεις χρόνων μολύνσεων όπως είναι η χρόνια προστατίτιδα το οξειδωτικό στρες επηρεάζει το γενετικό υλικό των σπερματοζωαρίων οδηγώντας σε καταστροφή του η οποία, κατ' επέκταση οδηγεί σε υπογονιμότητα [65.].

Κεφάλαιο 6.2 Έλεγχος των χρωμοσωμικών ανωμαλιών

Σε επόμενο επίπεδο ο έλεγχος αναγκαστικά πρέπει να εξειδικευτεί προκειμένου να μπορέσουμε να αναλύσουμε σε βάθος την προέλευση των παθήσεων που προκαλούν υπογονιμότητα. Ως αποτέλεσμα μετατοπίζεται σε έλεγχο χρωμοσωμάτων και γονιδίων ενώ παράλληλα έχει τη δυνατότητα να αποτελέσει το βατήρα της έρευνας που θα οδηγήσει στην ανακάλυψη περεταίρω αιτίων υπογονιμότητας και θα αντιμετωπίσει τις υπάρχουσες.

Οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες αποτελούν εξ ορισμού μεταβολές είτε στον αριθμό είτε στη δομή των χρωμοσωμάτων. Το ποσοστό τους το οποίο, σχετίζεται με την πρόκληση υπογονιμότητας δεν υπερβαίνει το 20% προκαλώντας κατά κύριο λόγο αζωοσπερμία και ολιγοζωοσπερμία ενώ οι μεταλλάξεις απαντώνται κατά κύριο λόγο στα φυλοσύνδετα χρωμοσώματα και προκαλούν ένα σύνολο συνδρόμων συχνών και μη.

Γενικεύοντας όλες οι μεταλλάξεις οι οποίες, ασκούν επιρροή στο χρωμόσωμα X ταυτόχρονα επηρεάζουν και την γονιμοποιητική ικανότητα των ανδρών καθώς ένας από τους ρόλους του συγκεκριμένου χρωμοσώματος σε όλα τα θηλαστικά είναι ο έλεγχος της

διαδικασίας της σπερματογένεσης στα αρχικά στάδια της. Άρα τα σύνδρομα τα οποία, επηρεάζουν το χρωμόσωμα X κατ' επέκταση επηρεάζουν στο σύνολό τους αναντίρρητα και την γονιμοποιητική ικανότητα. Ένα τυπικό παράδειγμα αυτού είναι το σύνδρομο Klinefelter [66.] [67.].

6.2.1 Σύνδρομο Klinefelter

Το πρώτο σύνδρομο στο οποίο, θα γίνει αναφορά είναι το σύνδρομο Klinefelter το οποίο, αποτελεί μια τυπική χρωμοσωμική ανωμαλία κατά την οποία ο καρυότυπος παρουσιάζει αντί για 46 χρωμοσώματα 47 και στα φυλοσύνδετα εμφανίζεται ένα επιπλέον X χρωμόσωμα. Εντοπίζεται σε ποσοστό 17% ασθενών οι οποίοι, παρουσιάζουν αζωοσπερμία χωρίς αυτό να αποτελεί το πρώτο σύμπτωμα του συνδρόμου αφού η βάση της παθολογίας του είναι η καθυστέρηση στην ανάπτυξη του εγκεφάλου η οποία, παρουσιάζεται με δυσκολία στην επικοινωνία [67.].

Σε επίπεδο ιστού παρουσιάζεται δυσγενεσία στους όρχεις παράλληλα με ανωμαλίες των επιπέδων των ορμονών στον ορό. Από τις ανωμαλίες αυτές οι κυριότερες είναι η ελάττωση της τιμής ορμονών όπως η τεστοστερόνη και οι LH, FSH. Ο τυπικός καρυότυπος κατά τον οποίο παρουσιάζεται ένα επιπλέον X χρωμόσωμα αντιστοιχίζεται στο 90% των περιπτώσεων ενώ μερικές πιο σπάνιες περιπτώσεις του συνδρόμου παρουσιάζουν διαφορετικές μεταλλάξεις. Κατά βάση όμως οι πάσχοντες άνδρες θα παρουσιάζουν ένα καρυότυπο στον οποίο τα αυτοσωμικά χρωμοσώματα έχουν αυξημένες ανευπλοειδίες. Σχετικά με τις πιο σπάνιες περιπτώσεις οι συνδυασμοί οι οποίοι, υπάρχουν είναι XXXY, XYY, XXXXY, XXXYY και XYYYY. Οι εν λόγω καρυότυποι αντιστοιχούν σε ποσοστό 10% των περιπτώσεων κοινώς είναι αρκετά σπάνιοι. Επιφέρουν κατά κύριο λόγο αζωοσπερμία σε ποσοστό 15% ενώ ταυτόχρονα παρουσιάζουν και ορμονικές ελλείψεις οι οποίες, αφορούν κατά κύριο λόγο τα ανδρογόνα και υπάρχουν και τα ανάλογα αποτελέσματα, τα οποία, ποικίλουν από γυναικομαστία μέχρι υπογοναδισμό [66.].

6.2.2 Σύνδρομο XYY

Οι άνδρες οι οποίοι, αντιμετωπίζουν το σύνδρομο αυτό παρουσιάζουν διαβαθμίσεις τόσο στο βαθμό υπογονιμότητας που τους χαρακτηρίζει όσο και στα σωματικά τους

χαρακτηριστικά. Αποτελεί την πιο κοινή μετάλλαξη η οποία, προκαλεί υπογονιμότητα στους άνδρες μετά το σύνδρομο Klinefelter και συναντάται σε περίπου έναν κάθε χίλιους άνδρες. Ο λόγος για τον οποίο παρουσιάζεται είναι ένα λάθος κατά τη δεύτερη μειωτική διαίρεση το οποίο, οδηγεί στην παραγωγή γαμετών οι οποίοι, φέρουν ένα επιπλέον Y χρωμόσωμα. Ακόμα το σύνδρομο δε διαγιγνώσκεται σύντομα με το μέσο όρο ηλικίας που γίνεται η διάγνωση να είναι τα 17 έτη. Τυπικά του συμπτώματα αποτελούν δυσκολία στην εκμάθηση, καθυστέρηση στην ομιλία σε συνδυασμό με μειωμένη γλωσσολογική ανάπτυξη και μεγάλο σωματικό μέγεθος [68.]. Ακόμα τα άτομα αυτά παρουσιάζουν αυξημένη πιθανότητα να μεταβιβάσουν τη μετάλλαξη στους απογόνους τους καθώς η χρωμοσωμική ανωμαλία που φέρουν χαρακτηρίζει τα σπερματοζωάρια τους και επιφέρει υπογονιμότητα. Ο τρόπος που συμβαίνει αυτό είναι τα γαμετοκύτταρα των ανδρών με σύνδρομο ΧΥΥ όταν μπαίνουν στη μειωτική διαίρεση δεν συνδυάζονται φυσιολογικά και λόγω αυτού προκαλείται απόπτωση των σπερματοζωαρίων η οποία, επιφέρει υπογονιμότητα και επιπλέον προβλήματα εξαιτίας των οποίων παρουσιάζεται η ποικιλία της γονιμοποιητικής ικανότητας [67.]. Η προαναφερθείσα ποικιλία της γονιμοποιητικής ικανότητας ποικίλει από πλήρη αζωοσπερμία μέχρι και φυσιολογικά σπερματοζωάρια [68.].

Στις συχνότερες παθήσεις του εκτός από την αζωοσπερμία περιλαμβάνεται και η ολιγοσπερμία με το μεγαλύτερο ποσοστό των πασχόντων να είναι όχι μόνο γόνιμοι αλλά και να παρουσιάζουν φυσιολογικές παραμέτρους σπέρματος [67.].

6.2.3 Δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες

Οι δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες ορίζονται ως παθήσεις του γενετικού υλικού οι οποίες, οφείλονται σε διαγραφές, διπλασιασμούς και ετεροτοποθετήσεις ολόκληρων γονιδίων ή τμημάτων τους μεταβάλλοντας τη φυσιολογική αρχιτεκτονική του γενετικού υλικού η οποία, διατηρεί τη λειτουργική σταθερότητά του [67.] [69.].

Οι μεταλλάξεις αυτού του τύπου διαιρούνται σε δύο μεγάλες κατηγορίες που είναι οι επαναλαμβανόμενες και οι μη επαναλαμβανόμενες. Στην πρώτη κατηγορία συναντάμε αναδιατάξεις του γενετικού υλικού οι οποίες, περιλαμβάνουν ένα πανομοιότυπο τμήμα DNA και σημεία διακοπής τα οποία, δημιουργούν εντός των επαναλήψεων συστάδες οι οποίες, πλαισιώνουν την τροποποιημένη περιοχή. Επίσης

αφορούν κατά κύριο λόγο γονίδια τα οποία, δεν είναι αλληλόμορφα Στη δεύτερη κατηγορία περιλαμβάνονται κυρίως μεταβολές στο μέγεθος και στο περιεχόμενο του γενετικού υλικού οι οποίες, δεν παρουσιάζουν κάποια ιδιαίτερη σημασία με εξαίρεση ορισμένες. Ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι διαφορές στις προκαλούμενες παθήσεις από τις μεταλλάξεις. Δηλαδή, οι μεταλλάξεις οι οποίες, προκαλούνται στα αυτοσωμικά γονίδια κατά κύριο λόγο επιφέρουν ολιγοζωοσπερμία και επίσης συμβαίνουν σε πολύ μικρό ποσοστό (3%) συγκριτικά με αυτές που συμβαίνουν στα φυλοσύνδετα γονίδια οι οποίες,, προκαλούν αζωοσπερμία και συμβαίνουν σε ποσοστό 12,6% [69].

Οι πιο συνηθισμένες εξ' αυτών αφορούν ορισμένα γονίδια τα οποία, λόγω των μεταλλάξεων είτε υπερεκφράζονται είτε υποεκφράζονται επιφέροντας και τα ανάλογα προβλήματα. Αυτό μπορεί να συμβαίνει και υπό ορισμένες καταστάσεις. Παρακάτω γίνεται αναφορά σε αυτές που είτε ελέγχονται ήδη μέσω εξειδικευμένων εξετάσεων είτε έχουν τη δυνατότητα να δώσουν απαντήσεις σε ασθενείς στους οποίους δεν έχουν ακόμα βρεθεί τα αίτια της υπογονιμότητας. Το κοινό χαρακτηριστικό τους είναι η πρόκληση υπογονιμότητας. Διαφοροποιούνται όμως στον τρόπο με τον οποίο αυτή πραγματοποιείται καθώς η επιρροή τους στο γεννητικό σύστημα μπορεί να είναι είτε άμεση είτε έμμεση. Οι κατηγορίες των προκαλούμενων παθήσεων είναι τέσσερις και παρακάτω ακολουθούν είτε τα κύρια γονίδια είτε οι κυριότερες κατηγορίες γονιδίων που μέσω δομικών σε αυτά μεταλλάξεων επηρεάζουν την γονιμοποιητική ικανότητα.

Στην πρώτη κατηγορία θα δούμε εκείνα τα γονίδια τα οποία, προκαλούν αζωοσπερμία μη αποφρακτικά δηλαδή, μέσω άμεσων επιδράσεων στο αναπαραγωγικό σύστημα.

Η πρώτη μετάλλαξη αφορά στο γονίδιο *TEX11*. Το γονίδιο αυτό κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη η οποία, έχει μοριακό βάρος 104 kDa ο ρόλος της οποίας προσομοιάζει αυτόν του ενζύμου καταλύοντας αντιδράσεις ανάμεσα στις πρωτεΐνες. Προέρχεται από τους όρχεις αποκλειστικά καθώς μόνο εκεί βρίσκονται αντίγραφα του συνοδευόμενο από μια σειρά άλλων πρωτεϊνών με το αποτέλεσμα της κατάλυσης των αντιδράσεων ανάμεσα στις πρωτεΐνες να είναι ο ανασυνδυασμός του DNA και η δημιουργία συνάψεων και διασταυρώσεων ανάμεσα στα χρωμοσώματα. Κατά κύριο λόγο απαντάται στο κυτταρόπλασμα των Β σπερματογονίων κυττάρων. Η αφθονία του εντός των όρχεων και ιδιαίτερα στα πρώιμα στάδια της παραγωγής σπερματοζωαρίων επισημαίνει, όχι μόνο τον ρόλο αλλά και τη σημασία του στη διαδικασία της σπερματογένεσης. Σε έλλειψή

του υπάρχει αζωοσπερμία και σφάλματα κατά τη μειωτική διαίρεση κάτι που είναι ενδεικτικό και για τη θέση του στο γενετικό υλικό [70.] [69.] [66.].

Ακολούθως θα γίνει αναφορά σε δύο μεταλλάξεις οι οποίες, ακόμα βρίσκονται σε ερευνητικό επίπεδο. Η πρώτη μετάλλαξη είναι η αυτή του γονιδίου *MAGEB4*. Το γονίδιο αυτό σχετίζεται με την πρόκληση του μελανώματος τύπου I και ο ρόλος του είναι η κωδικοποίηση ενός συγκεκριμένου αντιγόνου το οποίο, ενεργοποιείται κατά την διαφοροποίηση των γαμετών. Η συσχέτιση με το μελάνωμα έγκειται στο γεγονός ότι το παραγόμενο από το γονίδιο αντιγόνο δρα σε δύο περιπτώσεις. Αυτές είναι οι όγκοι και οι γαμέτες. Παράλληλα υπάρχει η υπόθεση χωρίς ακόμα ξεκάθαρη επιβεβαίωση της συμβολής του στη διαδικασία της μίτωσης, της δημιουργίας και της απόπτωσης των σπερματοζωαρίων στους άνδρες ενώ δεν έχει βρεθεί κάποιος υπότυπός του ο οποίος να ασκεί μια πιο στοχευμένη δράση σχετικά με την υπογονιμότητα. Το αποτέλεσμα είναι ο συνδυασμός ολιγοσπερμίας και ασθενοζωοσπερμίας [69.] [71.].

Η δεύτερη μετάλλαξη είναι αυτή του γονιδίου *TAF7L*. Το γονίδιο αυτό κωδικοποιεί ένα μεταγραφικό παράγοντα κατά τη διάρκεια της μείωσης με μια δυναμικά ρυθμιζόμενη ενδοκυτταρική εντόπιση. Έρευνες σε τρωκτικά έχουν δείξει ότι υπάρχει ελαττωμένη παραγωγή σπέρματος και αφύσικη μορφολογία αυτού. Οι παραλλαγές του εν λόγω γονιδίου έχει αποδειχθεί ότι αποτελούν παράγοντες κινδύνου για τη δυσλειτουργία του σπέρματος. Ωστόσο οι περισσότερες βρέθηκαν σε γόνιμους ασθενείς [69.].

Στη δεύτερη υποκατηγορία ανήκουν τα γονίδια εκείνα των οποίων η μετάλλαξη προκαλεί αποφρακτική αζωοσπερμία και συνεπώς η επιρροή τους δε μπορεί παρά να είναι έμμεση.

Οι κύριες ομάδες γονιδίων εδώ είναι τα γονίδια *ADGRG2* και *AKAP4*. Σχετικά με το πρώτο από τα δύο το οποίο, εδράζεται στο χρωμόσωμα X ο ρόλος του είναι η κωδικοποίηση μιας πρωτεΐνης το όνομα της οποίας είναι πρωτεΐνη G. Ο ρόλος της πρωτεΐνης αυτής είναι η συγκόλληση σε έναν υποδοχέα ο οποίος υπάρχει φυσιολογικά στην επιδιδυμίδα και στα απαγωγά σωληνάκια. Έρευνες σε ποντίκια έχουν αποδείξει πώς το γονίδιο αυτό προκαλεί αποφρακτική αζωοσπερμία ενώ στους ανθρώπους προκαλείται η πάθηση από ένα συγκεκριμένο υπότυπό του με τον ακριβή μηχανισμό πρόκλησης της αζωοσπερμίας να παραμένει συγκεχυμένος [69.].

Στην τρίτη κατηγορία ανήκει η τερατοζωοσπερμία και η ασθενοζωοσπερμία που αμφότερες προέρχονται από το γονίδιο *PIH1D3*. Ο ρόλος του γονιδίου αυτού είναι η προσυναρμολόγηση μέσω της παραγωγής μιας πρωτεΐνης τόσο των εσωτερικών όσο και των εξωτερικών βραχιόνων δυοιήνης αλλά και του μαστιγίου των σπερματοζωαρίων [69.]. Ο ρόλος των βραχιόνων δυοιήνης είναι η κίνηση προς το εμπρόσθιο τμήμα των μικροσωληνίσκων με σκοπό τη μεταφορά ενδοκυτταρικών προϊόντων [73.]. Σε αρκετές περιπτώσεις έχει γίνει αναφορά μεταλλαγής των γονιδίων ή πλήρους απουσίας αυτού σε ασθενείς με το επακόλουθο προφανώς τόσο της τερατοζωοσπερμίας όσο και της ασθενοζωοσπερμίας [66.].

Ένα ακόμα γονίδιο απαντάται εδώ το οποίο, κωδικοποιεί ένα μείζων δομικό τμήμα του σπέρματος το οποίο, αρωγεί στη σύνθεση του ινώδους περιβλήματος των σπερματοζωαρίων. Η πρώτη περιγραφή του εν λόγω γονιδίου έγινε σε ένα δυσπλαστικό ασθενή στον οποίο λόγω απουσίας έκφρασης των γονιδίων *AKAP3* και *AKAP4* δημιουργήθηκε σπέρμα πλήρους ακινησίας εξαιτίας της έλλειψης στα σπερματοζωάρια του ινώδους περιβλήματος [66.]. Συγκεκριμένα ασκεί επιρροή στα αξονήματα και στα περιαξονήματα του κυτταροσκελετού. Η προέλευση ωστόσο των γονιδίων αυτών άρα και του προβλήματος δεν είναι απόλυτα ξεκάθαρη [72.]. Σε μια επιπλέον περίπτωση ασθενούς βρέθηκε έλλειψη του γονιδίου *AKAP4* πράγμα το οποίο, οδηγεί σε ασθενοζωοσπερμικό φαινότυπο. Εξαιρουμένων όμως των δύο αυτών κλινικών περιπτώσεων δεν υπάρχουν επιπλέον στοιχεία τα οποία, να είναι ενδεικτικά του προβλήματος το οποίο, προκαλείται από την έλλειψη του γονιδίου [66.].

Όσον αφορά στην τέταρτη και τελευταία κατηγορία η πάθηση με την οποία θα ασχοληθούμε είναι ο υπογοναδικός υπογοναδισμός. Εδώ προκαλείται από ένα γονίδιο το οποίο, ονομάζεται *ANOS1* με αρχικό όνομα του να είναι το *KAL1* [66.]. Σε γενικές γραμμές το γονίδιο αυτό αποτελεί μια ανενεργή παραλλαγή ενός γονιδίου προερχόμενο από τα γονίδια *KALLMANN* τα οποία, προκαλούν και το ομώνυμο σύνδρομο. Τέτοιου τύπου μεταλλάξεις αντιστοιχούν σε ένα ποσοστό περίπου 50% όλων των κληρονομικών παθήσεων [74.]. Το γονίδιο στο οποίο, αναφερόμαστε ομοίως με αρκετά άλλα κωδικοποιεί μια γλυκοπρωτεΐνη η οποία, καλείται ανοσμήνη-1 και εμπλέκεται με τη μεταφορά των νευρώνων του GnRH. Το προκαλούμενο πρόβλημα είναι η ορμονική ανισορροπία του οργανισμού η οποία, οδηγεί σε υπογοναδικό υπογοναδισμό ενώ

ελλείψεις ή πλήρης απουσία του γονιδίου μπορούν να αιτιολογήσουν περίπου το 5-10% όλων των περιπτώσεων που έχουν παρουσιαστεί [66.].

Άξια αναφοράς είναι μια τελευταία κατηγορία δομικών αλλαγών οι οποίες ονομάζονται πολύπλοκες δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Σε αυτή την κατηγορία περιλαμβάνονται μεταλλάξεις οι οποίες ανήκουν στις ανταλλαγές τμημάτων μεταξύ των γονιδίων. Η διαφορά έγκειται στο γεγονός ότι οι μεταλλάξεις αυτές περιλαμβάνουν ανταλλαγές τμημάτων ανάμεσα σε τουλάχιστον τρία γονίδια. Κατά κύριο λόγο αυτό το οποίο προκαλούν είναι αυτόματες αποβολές στις γυναίκες κάτι το οποίο, απαντάται σε ποσοστό 50% και υπογονιμότητα στους άνδρες. Η υπογονιμότητα στους άνδρες προκαλείται μέσω της ελάττωσης της παραγωγής σπερματοζωαρίων. Εξαιτίας της πολυπλοκότητας των μεταλλάξεων αυτών είναι δύσκολο να προβλέψει κανείς τόσο τους συνδυασμούς που παρουσιάζονται ανάμεσα στα γονίδια όσο και το βαθμό που επηρεάζουν τη γονιμοποιητική ικανότητα [67.].

6.2.4 Διαγραφές τμημάτων από το χρωμόσωμα Y

Τέτοιου τύπου μεταλλάξεις έχουν περιγραφεί πολλές φορές τα τελευταία είκοσι χρόνια, παρουσιάζουν πολύ μεγάλη ετερογένεια και το ποσοστό τους ίσως ξεπερνά το 2% στον πληθυσμό. Επικρατούν σε σχέση με άλλες μεταλλάξεις οι οποίες, προκαλούν υπογονιμότητα όμως αυτές μεταβάλλουν τη φυσιολογία των παραμέτρων του σπέρματος. Διαφοροποιούνται σε γεωγραφικό επίπεδο αλλά και εθνικότητα [75.].

Η κύρια πάθηση που προκαλούν είναι η αζωοσπερμία και αυτός είναι και ο λόγος για τον οποίο ονομάζονται AZFs. Είναι τριών τύπων μεταλλάξεις οι AZFa, AZFb, AZFc καθώς επηρεάζουν τρεις διαφορετικές περιοχές του χρωμοσώματος Y. Οι τρεις αυτές διαφορετικές θέσεις είναι αντίστοιχα οι Yq11.21, Yq11.22 και η Yq11.23. Διαφέρουν ως προς το μέγεθός τους με τη δεύτερη να κυριαρχεί σε αυτό τον τομέα. Οι μεταλλάξεις κάθε περιοχής επίσης παρουσιάζουν διαφορά καθώς αυτές που αφορούν στις AZFc είναι επαναλήψεις τμήματος ενός γονιδίου ενώ στις AZFa και AZFb είναι διαγραφές τμήματος του γονιδίου [67.].

Προκαλούν ακόμα με διαφορετικό τρόπο την ίδια παθολογία καθώς η δράση των AZFa επηρεάζει τη λειτουργία των όρχεων καταστρέφοντας σε ορισμένες περιπτώσεις ακόμα και πλήρως τη δημιουργία γαμετών. Ο δεύτερος τύπος μεταλλάξεων δηλαδή οι

AZFb προκαλούν απώλεια της ικανότητας των σπερματοζωαρίων να ωριμάζουν ενώ οι ίδιοι οι γενετικοί τόποι χαρακτηρίζονται από υψηλού βαθμού πολυπλοκότητα και επομένως οι διαγραφές τμημάτων σε αυτή την περιοχή προκαλούν πολλαπλές ελλείψεις γονιδίων στους όρχεις οι οποίες, κατ' επέκταση επιφέρουν την αζωοσπερμία. Η τρίτη ομάδα μεταλλάξεων δηλαδή οι AZFc μεταλλάξεις απαντώνται στο υψηλότερο ποσοστό όλων το οποίο, είναι της τάξης του 12% για την αζωοσπερμία και 6% για την σοβαρή ολιγοσπερμία δηλαδή στο σύνολό τους σε ποσοστό 18%. Εδώ παρουσιάζονται όλοι οι πιθανοί τύποι μεταλλάξεων όπως επαναλήψεις, ελλείψεις, διαγραφές ενώ ανάμεσά του κυριαρχούν οι επαναλήψεις [67.].

6.2.5 Μετατοπίσεις γονιδίων

Οι μετατοπίσεις των γονιδίων δεν αποτελούν κάτι νέο στη δημιουργία παθήσεων. Εξειδικεύεται βέβαια και αυτός ο τύπος μετάλλαξης ώστε να δύναται να επηρεάζει την υπογονιμότητα. Έχει ανιχνευτεί η ύπαρξη προδιάθεσης προκειμένου να υπάρξει σχηματισμός μιας τετραδύναμης δομής ανάμεσα ανώμαλα χρωμοσώματα και τα φυσιολογικά ομόλογά τους. Μέσω αυτού οδηγούμαστε σε ένα αυξημένο πληθυσμό μη φυσιολογικών σπερματοζωαρίων τα οποία ταυτόχρονα αποτελούν και φορείς εκτροπών γονιδίων. Αυτό δεν προκαλεί απαραίτητα προβλήματα υγείας αλλά έχει παρουσιαστεί πολλές φορές σε άνδρες οι οποίοι παρουσιάζουν υπογονιμότητα. Η προκαλούμενη υπογονιμότητα παρουσιάζεται εξαιτίας της σύζευξης φυσιολογικού σε επίπεδο γενετικού υλικού ωαρίου με μη φυσιολογικό σπερματοζωάριο. Αποτέλεσμα αυτού είναι ένα μη φυσιολογικό έμβρυο το οποίο θα είναι δύσκολο να επιβιώσει. Οι μετατοπίσεις παρατηρούνται συχνά σε υπογόνιμους άνδρες και μάλιστα με τη μορφή αντεστραμμένων γονιδίων ή ολόκληρων χρωμοσωμάτων [67.].

Μια ιδιαίτερη κατηγορία μετατοπίσεων αποτελούν οι μετατοπίσεις τύπου Robertson που αποτελούν τις πιο συνηθισμένες χρωμοσωμικές ανωμαλίες στους ανθρώπους. Οδηγούν στην παραγωγή ενός χρωμοσώματος το οποίο, αποτελείται από δύο μακρούς βραχίονες και δύο ακροκεντρικά χρωμοσώματα. Οι ίδιοι οι φορείς τις περισσότερες περιπτώσεις δεν παρουσιάζουν κάποια παθολογία. Ωστόσο παρουσιάζουν αυξημένη πιθανότητα να προκαλέσουν υπογονιμότητα στους απογόνους τους και αυτόματες αποβολές. Η μεγάλη πλειοψηφία των σπερματοζωαρίων τα οποία

παρουσιάζουν μετατοπίσεις τύπου Robertson κατά κύριο λόγο είναι φυσιολογικά. Το πρόβλημα το οποίο δημιουργούν αυτές οι μετατοπίσεις είναι ότι κατά τη μειωτική διαίρεση παρουσιάζονται μη φυσιολογικοί γαμέτες οι οποίοι παράγουν απογόνους με ελάττωση της μιϊκής τους μάζας λόγω αυτών των μεταλλάξεων ενώ δεν απουσιάζουν από εδώ τρισωμίες. Το επακόλουθο της πρώτης κατάστασης είναι είτε αζωοσπερμία είτε ολιγοσπερμία ενώ τα αποτελέσματα των τρισωμιών ξεπερνούν σε σοβαρότητα την υποκείμενη υπογονιμότητα [67.].

Κεφάλαιο 6.3 Σύνδρομο XX

Προκειμένου να μπορέσουμε να εξηγήσουμε το εν λόγω σύνδρομο θα πρέπει να αναλύσουμε κατ' αρχήν τον τρόπο με τον οποίο αναπτύσσονται σεξουαλικά τα αρσενικά και τα θηλυκά άτομα. Συγκεκριμένα μέχρι τις έξι πρώτες εβδομάδες της εμβρυϊκής ζωής οι άνθρωποι δεν διαφοροποιούνται σε σεξουαλικό επίπεδο. Οι γονάδες εκκινούν κατά την έκτη εβδομάδα από την ουρογεννητική ακρολοφία ή στην κοκκώδη ωθήκη σε γυναίκες και άνδρες αντίστοιχα να αναπτύξουν το ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα. Η όλη διαδικασία εκκινεί σε ορμονικό επίπεδο πρώτα. Σε αυτό το σημείο οι ορμόνες οι οποίες επηρεάζουν τα κύτταρα Sertoli διαφοροποιούνται και η έκφρασή τους άρα κατ' επέκταση και τα επίπεδά τους σε άνδρες και γυναίκες παρότι στα αρχικά στάδια τα επίπεδά τους δεν παρουσιάζουν μεγάλη διαφορά. Η διαφοροποίηση πραγματοποιείται ανάλογα με την ύπαρξη των κυττάρων τα οποία υποβοηθούν τα κύτταρα Sertoli και το αποτέλεσμα της δράσης τους αρχικά είναι η εμφάνιση κυττάρων όπως αυτά του Leydig σε περιοχές όπως στη θήκη οδηγώντας σε διαφορετική ανάπτυξη άρα και διαφοροποίηση του φύλου σε φαινοτυπικό επίπεδο. Προκειμένου να πραγματοποιηθεί αυτό τα κύτταρα δέχονται επιδράσεις από τις γονάδες. Στο επίπεδο των γονάδων προκειμένου να αναπτυχθεί η πάθηση απαιτείται είτε αντίσταση στην FSH είτε μια ανωμαλία που σχετίζεται με την ίδια την ορμόνη. Εξαιρετικά σπάνιες είναι οι μεταλλάξεις οι οποίες λαμβάνουν χώρα στους υποδοχείς της FSH και συνήθως οδηγούν τους πάσχοντες από το σύνδρομο σε καθυστέρηση στην εφηβεία και στειρότητα. Ακόμα υπάρχει ένα σύνολο άλλων γονιδίων τα οποία επηρεάζουν το σύνδρομο αλλά είναι μεμονωμένα. Ακόμα παρουσιάζεται υπερέκφραση ορισμένων γονιδίων ή έλλειψη γονιδίων τα οποία σχετίζονται με τους όρχεις προκαλώντας ένα σύνολο επιπλέον

παθήσεων με σημαντικότερη όλων το καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου. Σε περίπτωση που οι γονάδες δε διαφοροποιηθούν παραμένει το φύλο αδιαφοροποίητο για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Αυτό συνεπάγεται την απουσία της δράσης διαφόρων κυτταρικών τύπων όπως αυτών του Leydig σε συνδυασμό με τη μεταβολή του επιπέδου των ορμονών πράγμα που οδηγεί τελικά στην ανάπτυξη του συνδρόμου. Το σύνδρομο κατηγοριοποιείται σε τρεις κατηγορίες ανάλογα με τον καρυότυπο που συναντάμε σε κάθε περίπτωση. Η πρώτη έχει παθολογικό καρυότυπο XX, η δεύτερη έχει φυσιολογικό καρυότυπο XY και η τρίτη έχει φυσιολογικό καρυότυπο και παρουσιάζει ανώμαλα επίπεδα ορμονών [76.].

Ο καρυότυπος ο οποίος θα αναλυθεί είναι και αυτός που επιφέρει με βεβαιότητα υπογονιμότητα μέσω της πρόκλησης αζωοσπερμίας ή ολιγοσπερμίας. Συγκεκριμένα μιλάμε για τον καρυότυπο XX κατά τον οποίο οι ασθενείς παρουσιάζουν φυσιολογικά τα όργανα του αναπαραγωγικού συστήματος αλλά οι όρχεις δεν είναι φυσιολογικοί. Σε κλινικό επίπεδο ο φαινότυπος στηρίζεται στο ποσό του ορχικού ιστού. Το αποτέλεσμα αυτού είναι η ανάπτυξη ενός εμβρύου με κρυφορχία ή υποσπαδία. Το πρόβλημα παρουσιάζεται σε ένα ποσοστό της τάξης του 0,00005% και στο 90% αυτών των περιπτώσεων οι πάσχοντες παρουσιάζουν πρόβλημα στο επίπεδο δράσης των επιπλέον τύπων κυττάρων λόγω υπολειτουργίας των γονάδων. Μια αιτία η οποία παρουσιάζει υψηλότερη σπανιότητα είναι οι μεταλλάξεις σε γονίδια όπως τα SOX9, SOX3 και SOX10 τα οποία κατά κύριο λόγο παρουσιάζουν επαναλήψεις τμημάτων οδηγώντας σε υπερέκφρασή τους. Η αντιμετώπιση του προβλήματος απαιτεί την χορήγηση ανδρογόνων και συγκεκριμένα τεστοστερόνης ενώ η υπογονιμότητα αποτελεί το αίτιο εξαιτίας του οποίου γίνεται σε πρώτο χρόνο η αξιολόγηση τέτοιων ανθρώπων καθώς μέχρι εκείνο το σημείο δεν γνωρίζουν ούτε οι ίδιοι το πρόβλημα. Σε παιδιά η πάθηση παρουσιάζεται μέσω καθυστέρησης της εφηβείας σε συνδυασμό με μικρότερο μέγεθος και υποανάπτυκτους όρχεις [76.].

Κεφάλαιο 6.4 Ο ρόλος της επιγενετικής

Τα τελευταία χρόνια ολοένα και αυξάνει η επικέντρωση της έρευνας γύρω από την επιγενετική. Συγκεκριμένα μελετάται η μεθυλίωση του γενετικού υλικού η οποία ασκεί επιρροή στην γονιμοποιητική ικανότητα [67.].

Η μεθυλίωση του γενετικού υλικού είναι μια βιοχημική διαδικασία κατά την οποία ένα μεθύλιο μέσω της δράσης ενός ενζύμου συνδέεται με ένα νουκλεοτίδιο. Αυτό συνήθως λαμβάνει χώρα στον πέμπτο άνθρακα και το νουκλεοτίδιο στην πλειοψηφία των περιπτώσεων είναι η κυτοσίνη. Η όλη διαδικασία επίσης δε λαμβάνει χώρα τυχαία αλλά παρατηρείται σε ένα ορισμένο δινουκλεοτίδιο το οποίο ονομάζεται CpG το οποίο εντοπίζεται στους υποκινητές των γονιδίων. Λόγω της μεθυλίωσης του γενετικού υλικού οι παράγοντες οι οποίοι συνδέονται με τη μεταγραφή αδυνατούν να συνδεθούν με το γενετικό υλικό και ως αποτέλεσμα τα γονίδια τα οποία έχουν υποστεί μεθυλίωση δεν εκφράζονται δηλαδή, αδυνατούν να παράξουν τις πρωτεΐνες τους. Είναι προφανές πώς μια τέτοια απώλεια της ικανότητας έκφρασης των γονιδίων στα κύτταρα τα οποία ελέγχουν την παραγωγή γαμετών δε μπορεί παρά να δημιουργήσει προβλήματα στη γονιμοποιητική ικανότητα. Η μεθυλίωση όμως του γενετικού υλικού λαμβάνει χώρα και υπό φυσιολογικές συνθήκες κατά τη διαδικασία της παραγωγής γαμετών όπου το DNA υποβάλλεται σε μεθυλίωση και απομεθυλίωση κατά κύματα επιτρέποντας την ανάπτυξη γαμετών [77.].

Το πρώτο πράγμα το οποίο επηρεάζεται επιφέροντας υπογονιμότητα στους πάσχοντες είναι οι παράμετροι του σπέρματος. Συγκεκριμένα θα γίνει αναφορά σε δύο μελέτες η μια εκ των οποίων έλαβε χώρα σε τρωκτικά και η άλλη σε ανθρώπους. Στην πρώτη από τις δύο εξετάστηκε η επιρροή της επιγενετικής σε ένα ένζυμο το οποίο ονομάζεται MTHFR. Ο ρόλος του ενζύμου αυτού είναι ένα από τα πιο βασικά ένζυμα τα οποία εμπλέκονται στον μεταβολισμό του φυλλικού οξέος και τόσο στη σύνθεση όσο και στη μεθυλίωση του γενετικού υλικού. Η απενεργοποίησή του στους όρχεις των τρωκτικών επέφερε την πρόκληση υπερομοκυστεϊναιμίας ενώ παράλληλα παρατηρήθηκαν ελάττωση της μεθυλίωσης σε συνδυασμό με διακοπή της σπερματογένεσης λόγω αυτού. Ακόμα έχει βρεθεί μια συσχέτιση ανάμεσα στο MTHFR και σε ένα γονίδιο το οποίο ονομάζεται H19 το οποίο απαντάται στο DNA των σπερματοζωαρίων και έχει πατρική προέλευση. Εντοπίστηκε στο γονίδιο αυτό πολύ μεγάλη αύξηση της μεθυλίωσης η οποία του επέφερε απενεργοποίηση οδηγώντας τελικά σε εξασθένηση της γονιμοποιητικής ικανότητας [77.]. Η δεύτερη μελέτη ασχολήθηκε με τα μοτίβα στα οποία υπάγεται η μεθυλίωση σε πάνω από 27.000 γονίδια τα οποία φέρουν το CpG. Βρέθηκε ότι η μεταβολή των βασικών μοτίβων μεθυλίωσης αποτελεί απόδειξη πώς η υπογονιμότητα επηρεάζεται από ένα συστηματικό πρόβλημα

που αφορά στη μεθυλίωση. Ακόμα παρουσιάστηκε αυξημένη απόπτωση των σπερματοζωαρίων και πλήρης στειρότητα μέσω διακοπής της σπερματογένεσης σε συνδυασμό με την παρουσία μη φυσιολογικών πρωτεϊνών [67.].

Επιπροσθέτως οι μηχανισμοί μέσω των οποίων το γενετικό υλικό επιδιορθώνεται έχουν παρουσιάσει συσχέτιση με την σπερματογένεση αλλά και με την πρόκληση υπογονιμότητας. Συγκεκριμένα τόσο η υπερμεθυλίωση ενός γονιδίου όσο και το προφίλ της μεθυλίωσης του DNA σε ορισμένα γονίδια σε ολιγοσπερμικούς ασθενείς απέδειξε την επιρροή στην ανάπτυξη των γαμετών των εν λόγω ασθενών. Σε γενικές γραμμές η λανθασμένη μεθυλίωση των γονιδίων είτε αυτή συμβαίνει σε υπερβολικό βαθμό είτε σε πολύ μικρό βαθμό οδηγεί στη δημιουργία ανωμαλιών στις παραμέτρους του σπέρματος. Το κύριο πρόβλημα το οποίο προκαλείται είναι η ολιγοσπερμία και αυτός είναι και ο λόγος που έχει μελετηθεί πιο διεξοδικά [77.].

Κεφάλαιο 7 Ιστολογικός έλεγχος-Βιοψία

Προοδευτικά αυξάνει η αποτελεσματικότητα των μεθόδων ελέγχου της υπογονιμότητας μέσω του συνδυασμού τους. Ο συνδυασμός των κλινικοεργαστηριακών ελέγχων σε συνδυασμό με τη βιοψία έχει τη δυνατότητα να ανιχνεύσει διάφορες παθολογίες που οδηγούν σε υπογονιμότητα και να παρέχει την κατεύθυνση διαφόρων θεραπευτικών οδών ανατρέποντας περιπτώσεις υπογόνιμων ανδρών οι οποίοι υπάγονταν στο φάσμα του «αθεράπευτου». Οι βιοψίες του αναπαραγωγικού συστήματος των ανδρών επικεντρώνονται κατά κύριο λόγο στους όρχεις αφού οι όρχεις αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της γονιμοποιητικής ικανότητας των ανδρών.

Στον τομέα της ιστολογίας ο έλεγχος της υπογονιμότητας πραγματοποιείται υπό το πρίσμα ορισμένων κανόνων. Τα αίτια διαιρούνται σε τρεις κατηγορίες οι οποίες είναι οι εξής:

- Προ ορχικά αίτια
- Ορχικά αίτια
- Μεταορχικά αίτια

Εκκινώντας από την πρώτη κατηγορία αιτίων δηλαδή τα προ ορχικά αίτια είναι συνυφασμένα με την ενδοκρινολογία και την ισορροπία αυτής που διέπει έναν οργανισμό. Σε αυτή την κατηγορία λοιπόν απαντώνται ξανά οι γονάδες, τα ανδρογόνα

και φυσικά η συσχέτιση τους με την υπόφυση και τον υποθάλαμο. Η δεύτερη αίτια η οποία θα αποτελέσει και το σημείο επικέντρωσης αυτού του κεφαλαίου σχετίζεται αμιγώς με τις παθήσεις των όρχεων. Αυτού του τύπου οι παθήσεις είναι πιθανό να τις φέρει ο ασθενής από τη γέννησή του ή να είναι επίκτητες και να οφείλονται σε παράγοντες όπως το περιβάλλον ή ακόμα και σε άλλες ασθένειες. Οι τελευταία ομάδα παθήσεων δηλαδή οι μεταορχικές παθήσεις σχετίζονται κυρίως με τις αποφράξεις των αγωγών οι οποίοι, απομακρύνουν ουσίες από τους όρχεις. Τέτοιοι ασθενείς συνήθως επιδέχονται χειρουργικές επεμβάσεις για την αντιμετώπιση των προβλημάτων τους [78.].

Η βιοψία δεν είναι ένας τύπος ελέγχου ο οποίος πραγματοποιείται σε επίπεδο ρουτίνας. Αυτός είναι και ο λόγος για τον οποίο πραγματοποιείται αφού υπάρξουν ορισμένες ενδείξεις οι οποίες κατευθύνουν προς τα εκεί. Η κυριότερη όλων είναι η αζωοσπερμία που μπορεί να παρουσιάσουν οι ασθενείς ή η πλήρης έλλειψη σπερματοζωαρίων ένα εύρημα το οποίο αφορά ένα ποσοστό της τάξης του πέντε έως δέκα τοις εκατό στο οποίο ο αριθμός των σπερματοζωαρίων ανά εκσπερμάτωση δεν ξεπερνά τα είκοσι εκατομμύρια. Τις τελευταίες δύο δεκαετίες ωστόσο οι ενδείξεις αυτές έχουν επεκταθεί. Αυτό έγινε εξαιτίας της ανάπτυξης επιπλέον μεθόδων οι οποίες χρησιμοποιούνται για να επιτευχθεί μια γονιμοποίηση κάτι το οποίο επίσης αντανάκλα στον τρόπο με τον οποίο αντιμετωπίζονται πλέον πολλοί ασθενείς. Συγκεκριμένα προηγουμένως οι πάσχοντες από αζωοσπερμία οι οποίοι παρουσίαζαν συγκεντρώσεις στον ορό οι οποίες διέγειραν τις ορμόνες δύο ή και τρεις φορές πέραν του φυσιολογικού χαρακτηρίζονταν ως ασθενείς με μεγάλη ανεπάρκεια των όρχεων και επομένως η βιοψία κρίθηκε περιττή. Τα αίτια της πρόκλησης αζωοσπερμίας όμως ποικίλουν και μπορεί να οφείλεται σε ελάττωση της ποιότητας του σπέρματος μέσω επιρροής των παραμέτρων των σπερματοζωαρίων ή προβλήματα στον καρυότυπο δηλαδή γενετικής φύσεως. Εδώ όμως εντοπίζεται και το πλεονέκτημά της καθώς είναι η μόνη μέθοδος που παρουσιάζει την εικόνα του προβλήματος ανεξαρτήτως αιτίου [78.].

Ακόμα η βιοψία είναι αρωγός στις μεθόδους κατά τις οποίες γίνεται απορρόφηση σπερματοζωαρίων απευθείας από τους όρχεις με σκοπό την επίτευξη γονιμοποίησης. Η χρήση της εδώ είναι περισσότερο προκειμένου να δείξει εάν μπορεί να αφαιρεθεί επαρκές πλήθος κυττάρων και όχι να καθορίσει κάποια παθολογία και για αυτό δεν αποτελεί και τη μοναδική μέθοδο η οποία εφαρμόζεται για αυτό το σκοπό είναι όμως η

πιο αποτελεσματική [79.]. Μέσω της βιοψίας υπάρχει η δυνατότητα ανεύρεσης ορισμένων νησίδων εντός των όρχεων οι οποίες παράγουν σπερματοζωάρια καθορίζοντας έτσι τις θέσεις από τις οποίες θα γίνει η απορρόφησή τους προκειμένου στη συνέχεια να αξιοποιηθούν σε *in vitro* επίπεδο ώστε να επιτευχθεί γονιμοποίηση μέσω έγχυσής τους στο κυτταρόπλασμα ωαρίων [78.]. Φυσικά τέτοιες μέθοδοι απαιτούν ιστολογική διάγνωση προτού πραγματοποιηθούν προκειμένου αυτή τη φορά να προσδιοριστεί εάν το πρόβλημα της απουσίας των σπερματοζωαρίων είναι η πλήρης αγενεσία τους [79.].

Είναι προφανές ότι κάτι τέτοιο δεν μπορεί να σχετίζεται μόνο με ορχικές παθήσεις καθώς σε αυτό ίσως παίζουν ρόλο πάρα πολλοί άλλοι παράγοντες οι οποίοι έχουν αναφερθεί στα προηγούμενα κεφάλαια. Αυτός είναι και ο λόγος που η βιοψία δεν αποτελεί την πρώτη γραμμή των ελέγχων που αφορούν στην υπογονιμότητα [78.].

Μια ξεχωριστή υποκατηγορία ασθενών η οποία αξίζει αναφοράς είναι οι ασθενείς εκείνοι που παρουσιάζουν μη αποφρακτική αζωοσπερμία με ομοιόμορφη ωρίμανση και φυσιολογικό όγκο των όρχεων. Παράλληλα τα επίπεδα των ορμονών τους είναι φυσιολογικά. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς παρά το γεγονός ότι παρουσιάζουν ενδείξεις για βιοψία των όρχεων λόγω των υπόλοιπων παραγόντων που αναφέρθηκαν στρέφονται προς τον γενετικό έλεγχο καθώς είναι πιο πιθανό η προέλευση του προβλήματος να είναι τέτοιας φύσεως [78.].

Πέρα από την αξία της ως μέθοδος ελέγχου προτού εφαρμοστεί μια άλλη μέθοδος για να επιτευχθεί γονιμοποίηση η βιοψία έχει και επιπλέον διαγνωστική αξία. Έχει τη δυνατότητα να διαγνώσει παθολογίες προκαλούμενες από μικροοργανισμούς η δράση των οποίων είναι εμφανής όπως είναι η μόλυνση από τον μικροοργανισμό *Chlamydia trachomatis*. Αποτελούν το σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα με το ποσοστό μολύνσεων παγκοσμίως με τις μολύνσεις να εντοπίζονται κατά κύριο λόγο στην ηλικιακή ομάδα από 14 έως 25 ετών. Σε γενικές γραμμές το αναπαραγωγικό σύστημα επηρεάζεται από μια πληθώρα μικροοργανισμών οι οποίοι επηρεάζουν τις φυσιολογικές παραμέτρους του σπέρματος. Ωστόσο κανένας από τους άλλους δεν παρουσιάζει ιστολογικές ενδείξεις. Ο μικροοργανισμός μολύνει σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ περίπου 127 εκατομμύρια άτομα ετησίως με τις μισές μολύνσεις στους άντρες να είναι ασυμπτωματικές ενώ ο αριθμός των μολύνσεων ετησίως παρουσιάζει αυξητική τάση. Η μόλυνσή με τον μικροοργανισμό έχει συχετιστεί με αποφρακτική αζωοσπερμία,

μεταβολές στον αριθμό, την κινητικότητα και τη μορφολογία των σπερματοζωαρίων. Ο μικροοργανισμός αποτελεί ένα υποχρεωτικά ενδοκυτταρικό παθογόνο. Προσλαμβάνεται από το επιθήλιο του πάσχοντα μέσω της απελευθέρωσης μολυσματικών σωμάτων τα οποία προσκολλώνται πάνω του. Μόλις εισαχθούν εκκινεί η διαίρεσή τους εκμεταλλευόμενη τους ίδιους τους μηχανισμούς του κυττάρου ξενιστή. Αυτό πυροδοτεί προ φλεγμονώδη μονοπάτια τα οποία θα οδηγήσουν σε έμφυτη κυτταρική εισροή με ταυτόχρονη απελευθέρωση κυτοκινών και χημειοκινών. Εκεί εντοπίζονται και οι ιστολογικές αλλοιώσεις που προκαλούν. Μέσω αυτής της δράσης ο μικροοργανισμός μπορεί και επηρεάζει τη φυσιολογική λειτουργία των όρχεων οδηγώντας σε δυσλειτουργία της διαδικασίας σπερματογένεσης ενώ επηρεάζει και τα κύτταρα Sertoli σε μορφολογικό επίπεδο [80.] [81.].

Κεφάλαιο 7.1 Ο ρόλος της βιοψίας στην ανίχνευση υπογονιμότητας που οφείλεται σε όγκους

Οι βιοψίες επίσης παρέχουν ένα πολύ χρήσιμο εργαλείο προκειμένου να γίνει μελέτη των ιστών. Πρόσφατες έρευνες μελετούν τις παρενέργειες της βιοψίας σε αγόρια τα οποία παρουσίαζαν όγκους των όρχεων και ταυτόχρονα υψηλό κίνδυνο για γοναδική βλάβη σχετιζόμενη με τη θεραπεία. Αυτό αφορά την πρόκληση υπογονιμότητας καθώς ο καρκίνος των όρχεων, ο οποίος είναι ο κατ' εξοχήν τύπος κακοήθειας που επηρεάζει την υπογονιμότητα, όχι μόνο παρουσιάζει αυξητική τάση με εκατό χιλιάδες νέες περιπτώσεις ετησίως αλλά και το ποσοστό του ανεβαίνει αγγίζοντας πλέον το 5% [82.].

Η επιρροή ενός όγκου στην υπογονιμότητα οφείλεται σε ποικίλους παράγοντες. Ο πρώτος από αυτούς είναι η πλήρης διακοπή της σπερματογένεσης η οποία, οφείλεται στην καταστροφή των ιστών που περιβάλλουν τον όγκο. Η καταστροφή του ιστού που περιβάλλει τον όγκο έχει τη δυνατότητα να προκαλέσει ακόμα μεγαλύτερη βλάβη από τη νόσο Hodgkin. Αυτό συμβαίνει διότι πυροδοτείται μια διαδικασία η οποία προέρχεται από την ογκογένεση κατά την οποία, κύτταρα προερχόμενα από τον όγκο παράγουν ενδοθηλιακά κύτταρα κάτι το οποίο παρατηρείται ακόμα και σε υγιείς όρχεις. Ακόμα προκαλούν την έκκριση χοριακής γοναδοτροπίνης και κάποιων επιπλέον παρακρινικών παραγόντων. Παράλληλα αλλοιώνεται η τοπική ροή του αίματος επομένως επηρεάζεται

η ομοιόσταση του οργανισμού και ταυτόχρονα αυξάνει η τοπική θερμοκρασία. Το αποτέλεσμα της μεταβολής της ροής αίματος είναι η γένεση νέων αγγείων μέσω της διαδικασίας της αγγειογένεσης πράγμα το οποίο παρατηρείται κατά την αγγειοποίηση των όγκων [82.].

Επιπροσθέτως η ανάπτυξη του καρκίνου των όρχεων μπορεί να οφείλεται σε διάφορα ακόμα αίτια όπως είναι οι κληρονομικές παθήσεις. Μια από αυτές είναι η κληρονομική κρυφορχία η οποία, αποτρέπει τη δημιουργία των σπερματογονίων κυττάρων τύπου A τα οποία προέρχονται από τον μετασχηματισμό των νεογονικών γονοκυττάρων. Τα σπερματογόνια κύτταρα τύπου A αποτελούν τα πρόδρομα κύτταρα της φυσιολογικής σπερματογένεσης. Εάν αυτή δεν συμβεί θα ακολουθήσει η ανάπτυξη *in situ* καρκινώματος το οποίο έχει τη δυνατότητα δυνητικά να μετατραπεί σε καρκίνωμα των όρχεων. Επίσης σύμφωνα με τη θεωρία του συνδρόμου δυσγενεσίας συνδέονται οι όγκοι των όρχεων με την υπογονιμότητα. Αυτό συμβαίνει γιατί η έκθεση της μήτρας της μητέρας σε παράγοντες οι οποίοι είναι στρεσογόνοι ή επιφέρουν διαταραχές στο ορμονικό προφίλ της κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης των όρχεων μεταβάλλουν τόσο τη φυσιολογική ανάπτυξη όσο και τη λειτουργία των αρχέγονων γεννητικών κυττάρων. Ως αποτέλεσμα αυτού είναι η υπογονιμότητα ή ο καρκίνος των όρχεων ή και τα δύο μαζί [82.].

Κεφάλαιο 8 Απεικονιστικός έλεγχος

Όπως και ο ιστολογικός έλεγχος χρησιμοποιείται προκειμένου να απεικονίσουμε ένα πρόβλημα σε διάφορες περιοχές του σώματος συμπεριλαμβανομένου και του αναπαραγωγικού συστήματος για την υπογονιμότητα έτσι μπορούν να χρησιμοποιηθούν και οι απεικονιστικές εξετάσεις. Αυτό το οποίο έχει τη δυνατότητα να δείξει στην πραγματικότητα ο απεικονιστικό έλεγχος είναι η ομοιογενείς ή η απουσία αυτής στους ιστούς κάτι που μπορεί να αποτελέσει ένδειξη προβλημάτων. Ακόμα οι απεικονιστικές εξετάσεις έχουν τη δυνατότητα όχι μόνο να εντοπίσουν πιθανά αίτια υπογονιμότητας αλλά και να βοηθήσουν στην επιλογή της μεθόδου η οποία, έχει τις περισσότερες πιθανότητες να επιφέρει εγκυμοσύνη όπως είναι η απορρόφηση σπερματοζωαρίων από διάφορα τμήματα του αναπαραγωγικού συστήματος (σπερματικά σωληνάκια, επιδιδυμίδα).

Αρχικά θα πρέπει να κατηγοριοποιηθούν οι τεχνικές μέσω των οποίων η ανδρική υπογονιμότητα έχει τη δυνατότητα να αξιολογηθεί. Οι κύριες μέθοδοι μέσω των οποίων πραγματοποιείται η αξιολόγηση είναι τρεις και είναι πρώτον ο υπέρηχος, δεύτερον η μαγνητική τομογραφία και τρίτον διάφορες επεμβατικές τεχνικές όπως η φλεβογραφία και η αγγειογραφία. Από τις τρεις αυτές μεθόδους ο υπέρηχος αποτελεί τον κύριο πυλώνα των απεικονιστικών εξετάσεων καθώς είναι μια μέθοδος μη επεμβατική ενώ παράλληλα είναι ευρέως διαθέσιμη σε συνδυασμό με την ικανότητά της να προσδιορίσει πλήθος μεθόδων οι οποίες σχετίζονται με την υπογονιμότητα. Από την άλλη πλευρά η μαγνητική αποτελεί μια μέθοδο της οποίας η χρησιμότητα είναι πολύ υψηλή όσον αφορά στη λύση προβλημάτων και οι επεμβατικές τεχνικές αποφεύγονται όπου δεν είναι απαραίτητες με τη χρήση τους να εστιάζεται κατά κύριο λόγο στη θεραπευτική παρεμβολή σε παθήσεις οι οποίες ήδη γνωρίζουμε ότι υπάρχουν [83].

Από τις τρεις μεθόδους πρώτος θα σχολιαστεί ο υπέρηχος ο οποίος γενικεύοντας το ρόλο του στην υπογονιμότητα αποσκοπεί στην αξιολόγηση της μορφολογίας των όρχεων, τη βατότητα των απαγωγών σωληναρίων και τέλος ανωμαλίες που αφορούν στον προστάτη. Με τον υπέρηχο στοχεύεται η αξιολόγηση ορισμένων οργάνων όπως είναι το όσχεο, οι όρχεις και σε δεύτερη φάση το πέος. Κατά τον υπέρηχο αξιοποιούνται υψηλής συχνότητας κύματα ενώ ο ασθενής βρίσκεται σε ύπτια θέση. Αξιολογούνται με τη μέθοδο CDUS και μετριοούνται οι τρεις διαστάσεις του οργάνου δηλαδή το πλάτος, το ύψος και το μήκος του κάτι το οποίο αφορά ιδιαίτερος τους όρχεις [83].

Αναφορικά με το όσχεο το υπερηχογράφημά του αποτελεί μια μέθοδο η οποία είναι εξαιρετική για την αρχική αξιολόγηση. Μέσω αυτού τόσο στον όρχι όσο και στον περιβάλλοντα ιστό είναι πιθανό να εντοπιστούν ανωμαλίες εντός των οργάνων. Χαρακτηριστικές ανωμαλίες είναι οι κισσοκήλες και ανωμαλίες που αφορούν στην επιδιδυμίδα ενώ ταυτόχρονα παρέχεται και η βασική αιτία χρήσης των απεικονιστικών εξετάσεων που είναι η οπτικοποίηση αποφράξεων, μεταβολών δευτερογενούς επιπέδου των γεννητικών οργάνων [83.] Αυτό είναι και το αίτιο για το οποίο απαιτείται συστηματικού τύπου έλεγχος. Ακόμα αν και αυτό αποτελεί ένα από τα γενικότερα πλεονεκτήματα που χαρακτηρίζουν τη μέθοδο παρέχει τη δυνατότητα ελέγχου και σε περιπτώσεις κατά τις οποίες η κλινική αξιολόγηση του ασθενούς παρουσιάζει δυσκολίες όπως είναι οι περιπτώσεις ασθενών που πάσχουν από παχυσαρκία ή περιπτώσεις ατόμων που παρουσιάζουν αυξημένο πάχος του τοιχώματος του οσχέου τους [84.].

Επόμενα όργανα τα οποία ελέγχονται μέσω του υπερήχου είναι οι όρχεις, ο προστάτης και τα σπερματικά σωληνάκια μέσω του διορθικού υπερήχου. Σε περίπτωση που αποσκοπούμε στη διερεύνηση παθήσεων όπως η αζωοσπερμία και οι συγγενείς ή ανωμαλίες αποτελεί τη μέθοδο εκλογής. Παρομοίως με το υπερηχογράφημα του οσχέου αξιοποιούνται οι υψηλές συχνότητες μέσω ενός ενδοορθικού μετατροπέα. Μέσω των αποτελεσμάτων αξιολογείται η φυσιολογική μορφολογία επομένως και η φυσιολογική λειτουργία των σπερματικών σωληναρίων, του προστάτη και του εκσπερματικού πόρου [83.].

Αρχικά αναλύοντας τον όρχι αυτό το οποίο μας αφορά είναι ο όγκος του οργάνου καθώς αποτελεί μια από τις σημαντικότερες ενδείξεις που αφορούν στην υπογονιμότητα. Αυτό που έχει ονομαστεί ποιότητα σπέρματος το οποίο είναι άρρηκτα συνδεδεμένο με τις παραμέτρους του σπέρματος αποτελεί και αίτιο το οποίο θα καθορίσει τον φυσιολογικό όγκο του οργάνου με τον υπέρηχο να υπερβαίνει σε ακρίβεια και αποτελεσματικότητα τις τυπικές μεθόδους μέτρησης του όγκου. Η αξιολόγηση του όγκου έχει επίσης το πλεονέκτημα ότι αποτελεί πολύ σημαντικό διαγνωστικό εργαλείο της αξιολόγησης πολύ συγκεκριμένων παθήσεων οι οποίες σχετίζονται με αποφράξεις. Δηλαδή ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν αποφρακτική αζωοσπερμία ταυτόχρονα έχουν αυξημένο όγκο όρχεων ο οποίος είναι περίπου 18,2 ml και σε πολλές περιπτώσεις τους γίνονται μικροχειρουργικές επεμβάσεις προκειμένου να αντιμετωπιστεί το πρόβλημα. Στην αντίπερα όχθη πάσχοντες από την ανάποδη πάθηση δηλαδή μη αποφρακτική αζωοσπερμία έχουν και το ανάποδο πρόβλημα δηλαδή ο όγκος του οργάνου τους παρουσιάζει μεγάλη μείωση [84.].

Μια ιδιαίτερη περιοχή των όρχεων η οποία αξιολογείται είναι το παρέγχυμά τους εντός του οποίου ένα ευρύ φάσμα παθήσεων μπορούν να ανιχνευθούν. Πρώτη από αυτές είναι η μικρολιθίαση η αποτελεί μια ταυτόχρονα σπάνια και αγνώστου αιτιολογίας πάθηση. Διαιρείται σε τρεις κατηγορίες ανάλογα με το μέγεθος του προβλήματος και οι κατηγορίες αυτές είναι πρώτου, δεύτερου και τρίτου βαθμού. Προκειμένου κάποιος να χαρακτηριστεί ως πάσχοντας από μικρολιθίαση θα πρέπει να παρουσιάζει πέντε ή περισσότερους μικρούς λίθους εντός του παρεγγύματος σε διάφορες θέσεις. Η σχέση που παρουσιάζει η μικρολιθίαση με την ανδρική υπογονιμότητα είναι έμμεση καθώς σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με την πρόκληση καρκίνου των όρχεων. Μια άμεση σχέση

δεν έχει ακόμα καθοριστεί εξαιρουμένων των αποφράξεων και της ιστολογικής καταστροφής η οποία προφανώς μπορεί να προέρχεται και από μια κακοήθεια [84.].

Η επιδιδυμίδα φυσιολογικά αποτελεί ένα επίμηκες όργανο του οποίου η αξιολόγηση θα πρέπει να πραγματοποιείται σε όλο του το μήκος ενώ δεν πρέπει να απουσιάζει και ο έλεγχος των ανατομικών περιοχών που τη συνδέουν με τους όρχεις. Αξίζει να σημειωθεί πως εδώ πραγματοποιείται και ο έλεγχος του σπερματικού πόρου καθώς σε περιπτώσεις φλεγμονής παρουσιάζεται μεταβολή του μεγέθους των τοιχωμάτων του ενώ ταυτόχρονα τα τοιχώματα γίνονται παχύτερα και πιο υποηχητικά [84.]. Το αίτιο πρόκλησης υπογονιμότητας το οποίο σχετίζεται με την επιδιδυμίδα είναι η απόφραξη αυτής σε οποιοδήποτε σημείο της η οποία προφανώς μπορεί να προκληθεί από ποικίλα αίτια τα οποία κυμαίνονται από μολύνσεις από μικροοργανισμούς όπως είναι τα χλαμύδια και ο γονόκοκκος μέχρι ιατρογενή αίτια η πρόκληση των οποίων οφείλεται σε χειρουργικές επεμβάσεις. Ωστόσο επιτυγχάνονται σε υψηλό ποσοστό κύσεις μετά από επεμβάσεις στην επιδιδυμίδα για την αντιμετώπιση διαφόρων προβλημάτων [83.]. Στην παθολογία του οργάνου οι παθήσεις κυμαίνονται από οξείες καταστάσεις σε αποφρακτικές παθήσεις οι οποίες ανάλογα με την περιοχή στην οποία εντοπίζονται, πιο συνήθης είναι η περιοχή του σπερματικού πόρου, έχουν τη δυνατότητα να οδηγήσουν σε μη μόνιμες μεταβολές τόσο του αριθμού όσο και της ποιότητας των σπερματοζωαρίων. Οι αποφρακτικές παθήσεις αμιγώς συγκεκριμένα για την επιδιδυμίδα παρουσιάζονται με αύξηση του οργάνου η οποία στις περισσότερες περιπτώσεις είναι η τυπική συνθήκη που παρατηρείται ενώ οι παθήσεις των κύστεων της επιδιδυμίδας γενικά εντοπίζονται σε υγιής νέους άντρες και μάλιστα στο πρόσθιο τμήμα του οργάνου. Δεν υπάρχει όμως περεταίρω αξιολόγηση εάν απουσιάζει ανάλογη κλινική εικόνα [84.].

Εν συνεχεία θα εξεταστεί η κισσοκήλη η οποία, αποτελεί μια πάθηση χαρακτηριζόμενη από τη διαστολή των φλεβών της περιοχής οι οποίες εντοπίζονται αυξημένες στο μέγεθός τους. Παράλληλα υπάρχει η πλήρωσή τους με σερπιόγONO υγρό. Το υγρό αυτό είναι ένα όμοιο νερού στην όψη υγρό το οποίο είναι κόκκινο ή ροζ και αν και δείχνει διαυγές το χρώμα του σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με την ανάμειξη αίματος με τον ορό. Η πάθηση εντοπίζεται λόγω ανατομικών διαφορών με αυξημένη συχνότητα στα αριστερά. Η συσχέτιση της κισσοκήλης με την υπογονιμότητα έγκειται στο γεγονός ότι παρουσιάζεται αύξηση στη θερμοκρασία των όρχεων κατά τη σπερματογένεση σε

συνδυασμό με μεταβολές της υδροστατικής πίεσης οι οποίες επιφέρουν ταυτόχρονα υποξία και οξειδωτικό στρες. Ο έλεγχος και η αντιμετώπιση της πάθησης είναι μείζονος σημασίας καθώς μπορεί να αντιστραφεί επαναφέροντας τη φυσιολογική λειτουργία των όρχεων και βελτιώνοντας τόσο την παραγωγή όσο και την ποιότητα του σπέρματος οδηγώντας σε αυξημένες πιθανότητες επιτυχούς κύησης. Κατά τη διάγνωση του προβλήματος αυτό το οποίο μας αφορά για ακόμα μια φορά είναι οι διαστάσεις και αυτός είναι και ο λόγος που η κισσοκήλη αξιολογείται και αυτή σε επίπεδα [84].

Βιβλιογραφικές αναφορές

1. Santi D, Spaggiari G, M Granata A. Testicular ultrasound inhomogeneity is an informative parameter for fertility evaluation. *Asian J Androl.* 2020;22(3):302
2. Schulte RT, Ohl DA, Sigman M, Smith GD. Sperm DNA damage in male infertility: etiologies, assays, and outcomes. *J Assist Reprod Genet.* 2010 Jan;27(1):3-12.
3. Punab M, Kullisaar T, Mändar R. Male Infertility Workup Needs Additional Testing of Expressed Prostatic Secretion and/or Post-Massage Urine. *PLoS ONE.* 2013 Dec 9;8(12):e82776.
4. Gnessi L, Scarselli F, Minasi MG, Mariani S, Lubrano C, Basciani S, et al. Testicular histopathology, semen analysis and FSH, predictive value of sperm retrieval: supportive counseling in case of reoperation after testicular sperm extraction (TESE). *BMC Urol.* 2018 Dec;18(1).

5. La Vignera S, Vita R. Thyroid dysfunction and semen quality. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2018 Jan 1;32:205873841877524.
6. Lundy SD, Sangwan N, Parekh NV, Selvam MKP, Gupta S, McCaffrey P, et al. Functional and Taxonomic Dysbiosis of the Gut, Urine, and Semen Microbiomes in Male Infertility. *European Urology*. 2021 Jun;79(6):826-36.
7. Franken DR, Oehninger S. Semen analysis and sperm function testing. *Asian J Androl*. 2012 Jan;14(1):6-13.
8. Banihani SA. Vitamin B12 and Semen Quality. *Biomolecules*. 2017 Jun 9;7(4):42.
9. Freitas MJ, Silva JV, Brothag C, Regadas-Correia B, Fardilha M, Vijayaraghavan S. Isoform-specific GSK3A activity is negatively correlated with human sperm motility. *MHR: Basic science of reproductive medicine*. 2019 Apr 1;25(4):171-83.
10. Garbarino Azúa DJ, Saucedo L, Giordana S, Magri ML, Buffone MG, Neuspiller F, et al. Fibroblast growth factor 2 (FGF2) is present in human spermatozoa and is related with sperm motility. The use of recombinant FGF2 to improve motile sperm recovery. *Andrology*. 2017 Sep;5(5):990-8.
11. Liu Y, Chen G, Lu L, Sun H, Guo Q, Xue K, et al. RNASET2 in human spermatozoa and seminal plasma: a novel relevant indicator for asthenozoospermia. *Andrology*. 2013 Jan;1(1):75-84.
12. Roberts M, Jarvi K. Steps in the investigation and management of low semen volume in the infertile man. *Can Urol Assoc J*. 2009 Dec;3(6):479-85.
13. Zhou J, Chen L, Li J, Li H, Hong Z, Xie M, et al. The Semen pH Affects Sperm Motility and Capacitation. *PLoS ONE*. 2015 Jul 14;10(7):e0132974.
14. García-Vázquez FA, Gadea J, Matás C, Holt WV. Importance of sperm morphology during sperm transport and fertilization in mammals. *Asian J Androl*. 2016 Nov-Dec;18(6):844-50.

15. Du Plessis SS, Gokul S, Agarwal A. Semen hyperviscosity: causes, consequences, and cures. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2013 01 1;5(1):224-31.
16. Colpi GM, Francavilla S, Haidl G, Link K, Behre HM, Goulis DG, et al. European Academy of Andrology guideline Management of oligo-astheno-teratozoospermia. *Andrology*. 2018 Jul;6(4):513-24.
17. Collodel G, Ferretti F, Masini M, Gualtieri G, Moretti E. Influence of age on sperm characteristics evaluated by light and electron microscopies. *Sci Rep*. 2021 03 2;11(1):4989.
18. Yan X, Dong L, Liu Y, Yang F, Tan K, Li J, et al. Effects of physical exercises on semen quality and reproductive outcomes in male infertility: A protocol for systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Oct;98(41):e17494.
19. Qiao Z, Dai J, Wang Z. The hazardous effects of tobacco smoking on male fertility. *Asian J Androl*. 2015;17(6):954.
20. Osadchiy V, Mills JN, Mayer EA, Eleswarapu SV. The Seminal Microbiome and Male Factor Infertility. *Curr Sex Health Rep*. 2020 Sep;12(3):202-7.
21. Weng SL, Chiu CM, Lin FM, Huang WC, Liang C, Yang T, et al. Bacterial communities in semen from men of infertile couples: metagenomic sequencing reveals relationships of seminal microbiota to semen quality. *PLoS One*. 2014;9(10):e110152.
22. Baud D, Pattaroni C, Vulliemoz N, Castella V, Marsland BJ, Stojanov M. Sperm Microbiota and Its Impact on Semen Parameters. *Front Microbiol*. 2019 Feb 12;10.
23. Hou D, Zhou X, Zhong X, Settles ML, Herring J, Wang L, et al. Microbiota of the seminal fluid from healthy and infertile men. *Fertility and Sterility*. 2013 Nov;100(5):1261-1269.e3.
24. Pergialiotis V, Karampetsou N, Perrea DN, Konstantopoulos P, Daskalakis G. The Impact of Bacteriospermia on Semen

- Parameters: A Meta-Analysis. *J Family Reprod Health*. 2018 Jun;12(2):73-83.
25. Keck C. Seminal tract infections: impact on male fertility and treatment options. *Human Reproduction Update*. 1998 Nov 1;4(6):891-903.
 26. Wallach EE, Wolff H. The biologic significance of white blood cells in semen. *Fertility and Sterility*. 1995 Jun;63(6):1143-57.
 27. Zhou YH, Ma HX, Shi XX, Liu Y. Ureaplasma spp. in male infertility and its relationship with semen quality and seminal plasma components. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2018 Dec;51(6):778-83.
 28. Lundy SD, Sangwan N, Parekh NV, Selvam MKP, Gupta S, McCaffrey P, et al. Functional and Taxonomic Dysbiosis of the Gut, Urine, and Semen Microbiomes in Male Infertility. *European Urology*. 2021 Jun;79(6):826-36.
 29. Zhang T, Sun P, Geng Q, Fan H, Gong Y, Hu Y, et al. Disrupted spermatogenesis in a metabolic syndrome model: the role of vitamin A metabolism in the gut-testis axis. *Gut*. 2022 Jan;71(1):78-87.
 30. Batiha O, Al-Deeb T, Al-zoubi E, Alsharu E. Impact of COVID-19 and other viruses on reproductive health. *Andrologia*. 2020 Oct;52(9).
 31. Gizzo S, Ferrari B, Noventa M, Ferrari E, Patrelli TS, Gangemi M, et al. Male and Couple Fertility Impairment due to HPV-DNA Sperm Infection: Update on Molecular Mechanism and Clinical Impact—Systematic Review. *BioMed Research International*. 2014;2014:1-12.
 32. Pellavio G, Todaro F, Alberizzi P, Scotti C, Gastaldi G, Lolicato M, et al. HPV Infection Affects Human Sperm Functionality by Inhibition of Aquaporin-8. *Cells*. 2020 May 17;9(5):1241.
 33. Foresta C, Noventa M, De Toni L, Gizzo S, Garolla A. HPV-DNA sperm infection and infertility: from a systematic literature

- review to a possible clinical management proposal. *Andrology*. 2015 Mar;3(2):163-73.
34. Kurscheidt FA, Damke E, Bento JC, Balani VA, Takeda KI, Piva S, et al. Effects of Herpes Simplex Virus Infections on Seminal Parameters in Male Partners of Infertile Couples. *Urology*. 2018 Mar;113:52-8.
 35. Afrakhteh H, Joharinia N, Momen A, Dowran R, Babaei A, Namdari P, et al. Relative frequency of hepatitis B virus, human papilloma virus, Epstein-Barr virus, and herpes simplex viruses in the semen of fertile and infertile men in Shiraz, Iran: A cross-sectional study. *IJRM*. 2021 Sep 9;;699-706.
 36. Naumenko V, Tyulenev Y, Kurilo L, Shileiko L, Sorokina T, Evdokimov V, et al. Detection and quantification of human herpes viruses types 4-6 in sperm samples of patients with fertility disorders and chronic inflammatory urogenital tract diseases. *Andrology*. 2014 Sep;2(5):687-94.
 37. Kaspersen MD, Larsen PB, Kofod-Olsen E, Fedder J, Bonde J, Höllsberg P. Human Herpesvirus-6A/B Binds to Spermatozoa Acrosome and Is the Most Prevalent Herpesvirus in Semen from Sperm Donors. *PLoS ONE*. 2012 Nov 7;7(11):e48810.
 38. Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Human Herpesviruses 6A, 6B, and 7. *Microbiol Spectr*. 2016 May 6;4(3).
 39. Goulart ACX, Farnezi HCM, França JPBM, Santos Ad, Ramos MG, Penna MLF. HIV, HPV and Chlamydia trachomatis: impacts on male fertility. *JBRA Assisted Reproduction*. 2020; ;24(4):492-497.
 40. de Kretser DM. Endocrinology of male infertility. *Br Med Bull*. 1979 May;35(2):187-92.
 41. La Vignera S, Vita R. Thyroid dysfunction and semen quality. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2018 Jan 1;32:20.
 42. Agarwal A. Thyroid spermatogenesis and male infertility. *Front Biosci*. 2011;E3(3):843-55.

43. Qu X, Donnelly R. Sex Hormone-Binding Globulin (SHBG) as an Early Biomarker and Therapeutic Target in Polycystic Ovary Syndrome. *IJMS*. 2020 Nov 1;21(21):8191.
44. Sengupta P, Dutta S, Karkada IR, Chinni SV. Endocrinopathies and Male Infertility. *Life*. 2021 Dec 22;12(1):10.
45. Stamou MI, Georgopoulos NA. Kallmann syndrome: phenotype and genotype of hypogonadotropic hypogonadism. *Metabolism*. 2018 Sep;86:124-34.
46. Corona G, Goulis DG, Huhtaniemi I, Zitzmann M, Toppari J, Forti G, et al. European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males. *Andrologia*. 2020 Sep;8(5):970-87.
47. Singh P, Cugati G, Singh M, Singh A. Hyperprolactinemia: An often missed cause of male infertility. *J Hum Reprod Sci*. 2011;4(2):102.
48. Sohrabvand F, Jafari M, Shariat M, Haghollahi F, Lotfi M. Frequency and epidemiologic aspects of male infertility. *Acta Med Iran*. 2015;53(4):231-5.
49. Corona G, Giorda CB, Cucinotta D, Guida P, Nada E. Sexual Dysfunction at the Onset of Type 2 Diabetes: The Interplay of Depression, Hormonal and Cardiovascular Factors. *The Journal of Sexual Medicine*. 2014 Aug;11(8):2065-73.
50. Bener A, Al-Ansari AA, Zirie M, Al-Hamaq AOAA. Is male fertility associated with type 2 diabetes mellitus?. *Int Urol Nephrol*. 2009 Dec;41(4):777-84.
51. Carpino A, Rago V, Guido C, Casaburi I, Aquila S. Insulin and IR- β in pig spermatozoa: a role of the hormone in the acquisition of fertilizing ability. *International Journal of Andrology*. 2009 Jun 15;33(3):554-62.
52. Huang H, Ding G, Liu Y, Liu M, Pan J, Guo M, et al. The effects of diabetes on male fertility and epigenetic regulation during spermatogenesis. *Asian J Androl*. 2015;17(6):948.

53. Sansone A, Sansone M, Vaamonde D, Sgrò P, Salzano C, Romanelli F, et al. Sport, doping and male fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018 Dec;16(1).
54. Ronquist G. Prostatosomes: Their Characterisation: Implications for Human Reproduction: Prostatosomes and Human Reproduction. *Adv Exp Med Biol*. 2015;868:191-209.
55. Stewart AB, Anderson W, Delves G, Lwaleed BA, Birch B, Cooper A. Prostatosomes: a role in prostatic disease?. *BJU Int*. 2004 Nov;94(7):985-9.
56. Rodriguez-Martinez H, Martinez EA, Calvete JJ, Peña Vega FJ, Roca J. Seminal Plasma: Relevant for Fertility?. *IJMS*. 2021 Apr 22;22(9):4368.
57. Gaffney EA, Ishimoto K, Walker BJ. Modelling Motility: The Mathematics of Spermatozoa. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Jul 20;9:2
58. Prasad AS. Discovery of Human Zinc Deficiency: Its Impact on Human Health and Disease. *Advances in Nutrition*. 2013 Mar 1;4(2):176-90.
59. Allouche-Fitoussi D, Breitbart H. The Role of Zinc in Male Fertility. *IJMS*. 2020 Oct 21;21(20):7796.
60. Laitakari A, Liu L, Frimurer TM, Holst B. The Zinc-Sensing Receptor GPR39 in Physiology and as a Pharmacological Target. *IJMS*. 2021 Apr 8;22(8):3872.
61. Schulte RT, Ohl DA, Sigman M, Smith GD. Sperm DNA damage in male infertility: etiologies, assays, and outcomes. *J Assist Reprod Genet*. 2010 Jan;27(1):3-12
62. Gupta N, Sudhakar DVS, Gangwar PK, Sankhwar SN, Gupta NJ, Chakraborty B, et al. Mutations in the prostate specific antigen (PSA/KLK3) correlate with male infertility. *Sci Rep*. 2017 Dec;7(1):2
63. Berg E, Houska P, Nesheim N, Schuppe H, Pilatz A, Fijak M, et al. Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome Leads to Impaired Semen Parameters, Increased Sperm DNA Fragmentation and Unfavorable Changes of Sperm Protamine mRNA Ratio. *IJMS*. 2021 Jul 23;22(15):7854.
64. Shuvalov O, Kizenko A, Petukhov A, Fedorova O, Daks A, Barlev N. Emerging roles of cancer-testis antigens, semenogelin 1 and 2, in neoplastic cells. *Cell Death Discov*. 2021 Jun;7(1):5
65. Aitken R, De Iulius G. On the possible origins of DNA damage in human spermatozoa. *Molecular Human Reproduction*. 2010 Jan 1;16(1):3-13.

66. Vockel M, Riera-Escamilla A, Tüttelmann F, Krausz C. The X chromosome and male infertility. *Hum Genet.* 2021 Jan;140(1):203-15.
67. Zorrilla M, Yatsenko AN. The Genetics of Infertility: Current Status of the Field. *Curr Genet Med Rep.* 2013 Dec;1(4):247-60.
68. Kim IW, Khadilkar AC, Ko EY, Sabanegh ES. 47,XYY Syndrome and Male Infertility. *Rev Urol.* 2013;15(4):188-96.
69. Carvalho CM, Zhang F, Lupski JR. Structural variation of the human genome: mechanisms, assays, and role in male infertility. *Systems Biology in Reproductive Medicine.* 2011 Jan;57(1-2):3-16.
70. Sha Y, Zheng L, Ji Z, Mei L, Ding L, Lin S, et al. A novel TEX11 mutation induces azoospermia: a case report of infertile brothers and literature review. *BMC Med Genet.* 2018 04 16;19(1):63.
71. Xiao J, Chen HS. [Biological functions of melanoma-associated antigens (MAGEs) in cell activities]. *Ai Zheng.* 2005 Jan;24(1):124-8.
72. Baccetti B, Collodel G, Estenoz M, Manca D, Moretti E, Piomboni P. Gene deletions in an infertile man with sperm fibrous sheath dysplasia. *Human Reproduction.* 2005 Oct 1;20(10):2790-4.
73. Canty JT, Tan R, Kusakci E, Fernandes J, Yildiz A. Structure and Mechanics of Dynein Motors. *Annu Rev Biophys.* 2021 May 6;50(1):549-74.
74. Topaloğlu AK. Update on the Genetics of Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism. *Jcrpe.* 2018 Jan 15;9:113-22
75. Rabinowitz MJ, Huffman PJ, Haney NM, Kohn TP. Y-Chromosome Microdeletions: A Review of Prevalence, Screening, and Clinical Considerations. *TACG.* 2021 Feb;Volume 14:51-9.
76. Alkhzouz C, Bucerzan S, Miclaus M, Mirea A, Miclea D. 46,XX DSD: Developmental, Clinical and Genetic Aspects. *Diagnostics.* 2021 Jul 30;11(8):1379.
77. Rotondo JC, Lanzillotti C, Mazziotta C, Tognon M, Martini F. Epigenetics of Male Infertility: The Role of DNA Methylation. *Front Cell Dev Biol.* 2021 Jul 22;9:1-18.
78. Cerilli LA, Kuang W, Rogers D. A Practical Approach to Testicular Biopsy Interpretation for Male Infertility. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine.* 2010 Aug 1;134(8):1197-204.

79. Gnessi L, Scarselli F, Minasi MG, Mariani S, Lubrano C, Basciani S, et al. Testicular histopathology, semen analysis and FSH, predictive value of sperm retrieval: supportive counseling in case of reoperation after testicular sperm extraction (TESE). *BMC Urol.* 2018 Dec;18(1):2
80. Bryan ER, McLachlan RI, Rombauts L, Katz DJ, Yazdani A, Bogoevski K, et al. Detection of chlamydia infection within human testicular biopsies. *Human Reproduction.* 2019 Oct 2;34(10):1891-8.
81. O'Connell CM, Ferone ME. Chlamydia trachomatis Genital Infections. *MIC.* 2016 Sep 5;3(9):390-403.
82. Vakalopoulos I, Dimou P, Anagnostou I, Zeginiadou T. Impact of cancer and cancer treatment on male fertility. *HJ.* 2015 Oct 25;1-11:2.
83. Ammar T, Sidhu PS, Wilkins CJ. Male infertility: the role of imaging in diagnosis and management. *BJR.* 2012 Nov;85(special_issue_1):S59-S68.
84. Falticeanu AA, Lebecque O, Dupont M. Systematic scrotum ultrasound in male infertility: what to look for. *Med Ultrason.* 2020 Sep 5;22(3):364.