



**ΓΕΝΕΣΙΣ**  
**ΑΘΗΝΩΝ**  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΜΕΡΙΜΝΑ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ  
ΚΑΙ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΩΝΥΜΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

# Ανδρική Υπογονιμότητα & Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή

**Dr Μπαθρέλλος Νικόλαος**

Μαιευτήρας – Χειρουργός Γυναικολόγος

Εξειδικευμένος στην Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή & IVF

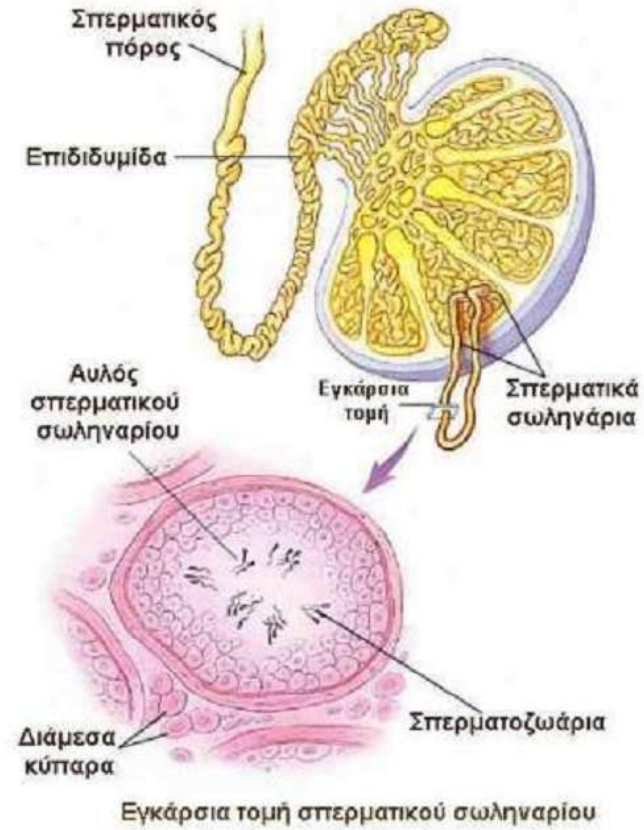
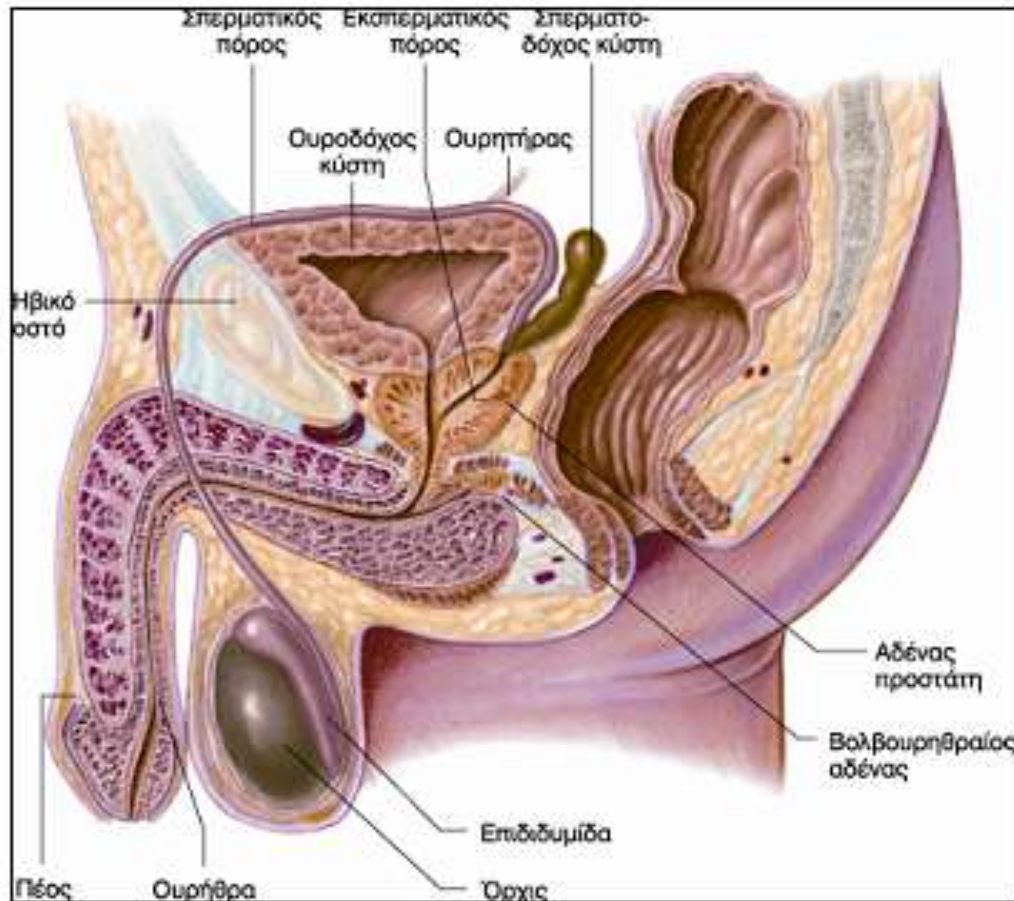
Τμήμα Εξωσωματικής Γονιμοποίησης

Κλινική ΓΕΝΕΣΙΣ ΑΘΗΝΩΝ Α.Ε.





# ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΑΝΔΡΙΚΟΥ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ





# ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ ΟΡΧΙ - ΔΙΑΜΕΣΟ ΔΙΑΜΕΡΙΣΜΑ

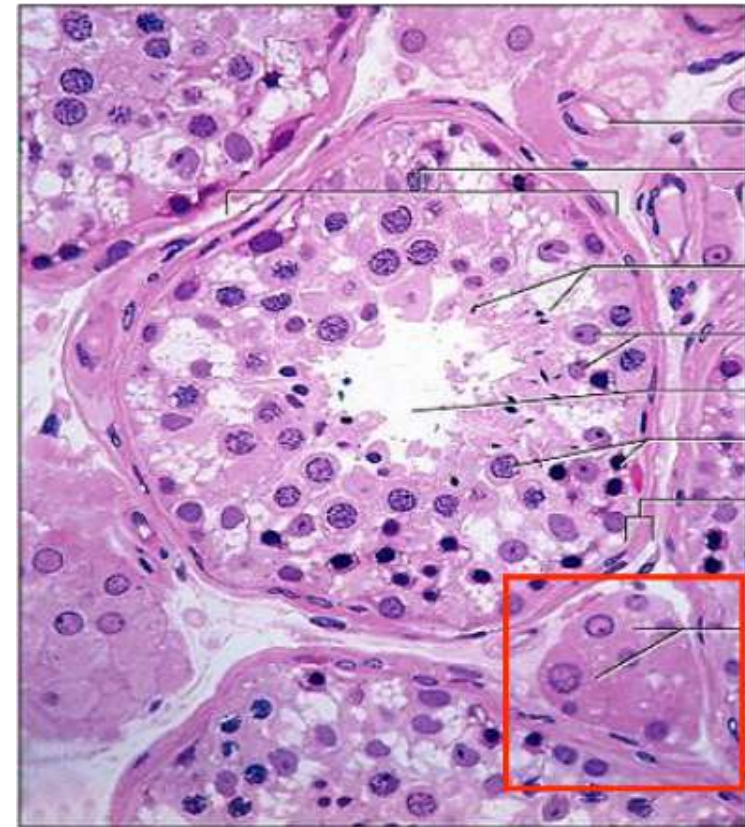
12-15% ΤΟΥ ΟΓΚΟΥ ΤΩΝ ΟΡΧΕΩΝ

- **ΚΥΤΤΑΡΑ LEYDIG**

- ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗ
- INSL-3
- ΧΑΜΗΛΟΣ ΡΥΘΜΟΣ ΠΟΛΛΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΥ ΣΤΟΝ ΕΝΗΛΙΚΟ

- **ΠΕΡΙΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ**

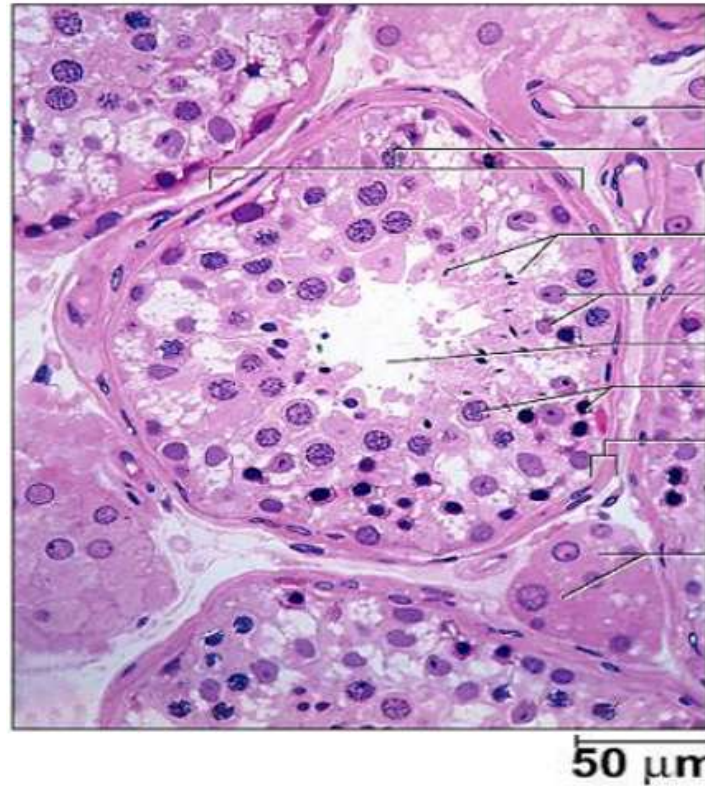
- ΠΑΡΑΚΡΙΝΙΚΗ ΔΡΑΣΗ
- ΕΠΙ ΑΠΟΥΣΙΑΣ ΣΠΕΡ/ΓΕΝΕΣΗΣ → ΠΡΟΑΓΟΥΝ ΙΝΩΣΗ



50 μm



# ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ ΟΡΧΙ - ΣΠΕΡΜΑΤΟΦΟΡΑ ΣΩΛΗΝΑΡΙΑ



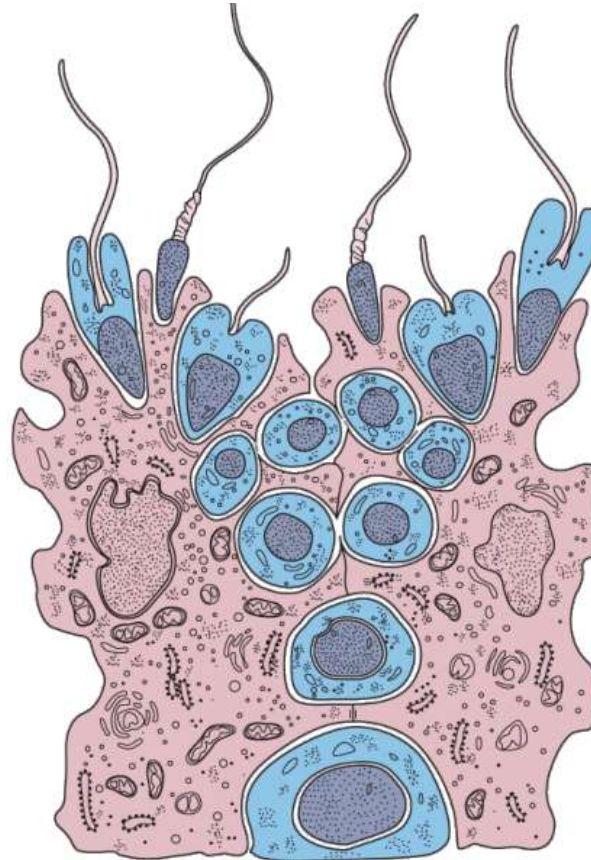
## ΣΕΡΤΟΛΙ ΚΥΤΤΑΡΑ

- 35-40% ΤΟΥ ΟΓΚΟΥ ΤΟΥ ΒΛΑΣΤΙΚΟΥ ΕΠΙΘΗΛΙΟΥ
- ΚΑΘΟΡΙΖΟΥΝ
- ΤΕΛΙΚΟ ΟΓΚΟ ΤΩΝ ΟΡΧΕΩΝ
  - ΠΟΣΟΤΙΚΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΣΠΕΡΜΑΤΟΣ ΣΤΟΝ ΕΝΗΛΙΚΟ
  - ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΟΥΝ ΣΕ ΚΑΘΟΡΙΣΜΕΝΟ ΑΡΙΘΜΟ ΣΠΕΡΜΑΤΟΖΩΑΡΙΩΝ ΑΝΑ ΕΙΔΟΣ - ΑΤΟΜΟ



# ΚΥΤΤΑΡΑ SERTOLI

- ΚΑΤΕΥΘΥΝΟΥΝ ΣΠΕΡΜΑΤΟΓΕΝΕΣΗ
- ΑΙΜΑΤΟ-ΟΡΧΙΚΟΣ ΦΡΑΓΜΟΣ
- ΠΑΡΕΧΟΥΝ ΘΡΕΠΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ
- ΕΚΚΡΙΝΟΥΝ ΥΓΡΟ ΣΠΕΡΜΑΤΙΚΩΝ ΣΩΛΗΝΑΡΙΩΝ
- ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΕΣ ΟΡΜΟΝΕΣ
  - ΑΜΗ
  - ΑΝΑΣΤΑΛΤΙΝΗ Β
  - ΑΚΤΙΒΙΝΗ Α
  - ΟΙΣΤΡΑΔΙΟΛΗ



- Η βασική επιφάνεια προσφύεται στο βασικό υμένα. Η ελεύθερη εμφανίζει προσεκβολές στα διάκενα των οποίων βρίσκονται οι κεφαλές νεαρών σπερματοζωαρίων.
- Προσφέρουν θρεπτική & στηρικτική υποστήριξη για την σπερματογένεση παράγοντας ορμόνες: Ανασταλτίνες Α & Β, Ακτιβίνες Α, ΑΒ & Β
- Δεν παράγουν ανδρογόνα αλλά η αρωματάση CYP19 μετατρέπει τα ανδρογόνα σε Οιστρογόνα.
- Η πρωτεΐνη ABP (Androgen Binding Protein) δεσμεύει τα ανδρογόνα & τα οδηγεί στα σπερματικά σωληνάρια.



# ΣΠΕΡΜΑΤΟΓΟΝΙΑ

---

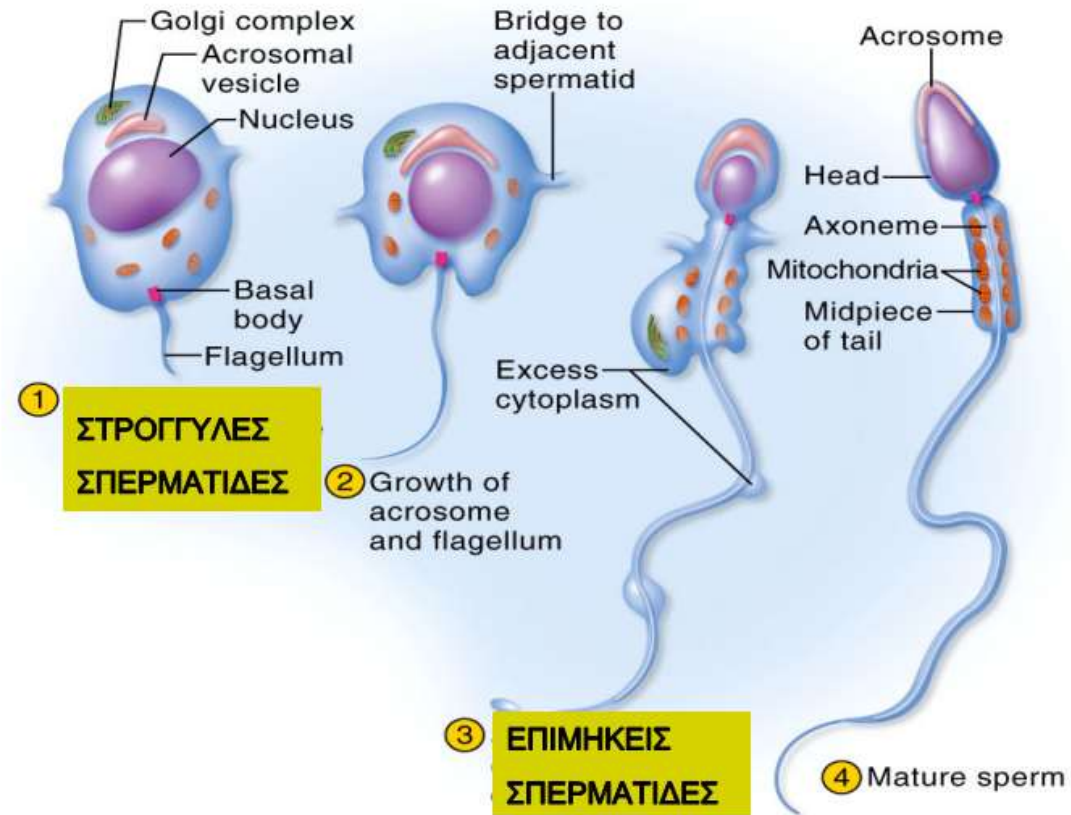
- **Ad ΣΠΕΡΜΑΤΟΓΟΝΙΑ**
  - ΔΕΝ ΠΟΛΛΑΠΛΑΣΙΑΖΟΝΤΑΙ ΥΠΟ Κ.Σ
  - ΜΟΝΟ ΟΤΑΝ ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΙΩΝΕΤΑΙ ΔΡΑΣΤΙΚΑ  
(EHMCKE et al. 2006)
- **Ap ΣΠΕΡΜΑΤΟΓΟΝΙΑ**
  - ΑΝΑΓΕΝΝΩΝΤΑΙ
  - ΔΙΑΙΡΟΥΝΤΑΙ ΣΕ Β-ΤΥΠΟΥ ΣΠΕΡΜΑΤΟΓΟΝΙΑ



1. ΤΑ Ad ΣΠΕΡΜΑΤΟΓΟΝΙΑ ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ Η ΠΗΓΗ ΤΩΝ Ap
2. ΚΑΘΟΡΙΣΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΩΝ ΠΟΣΟΤΙΚΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΣΠΕΡΜΑΤΟΣ Ο ΑΡΙΘΜΟΣ Β-ΣΠΕΡΜΑΤΟΓΟΝΙΩΝ ΠΟΥ ΕΙΣΕΡΧΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΜΕΙΩΣΗ  
(MILLAR et al. 2000)

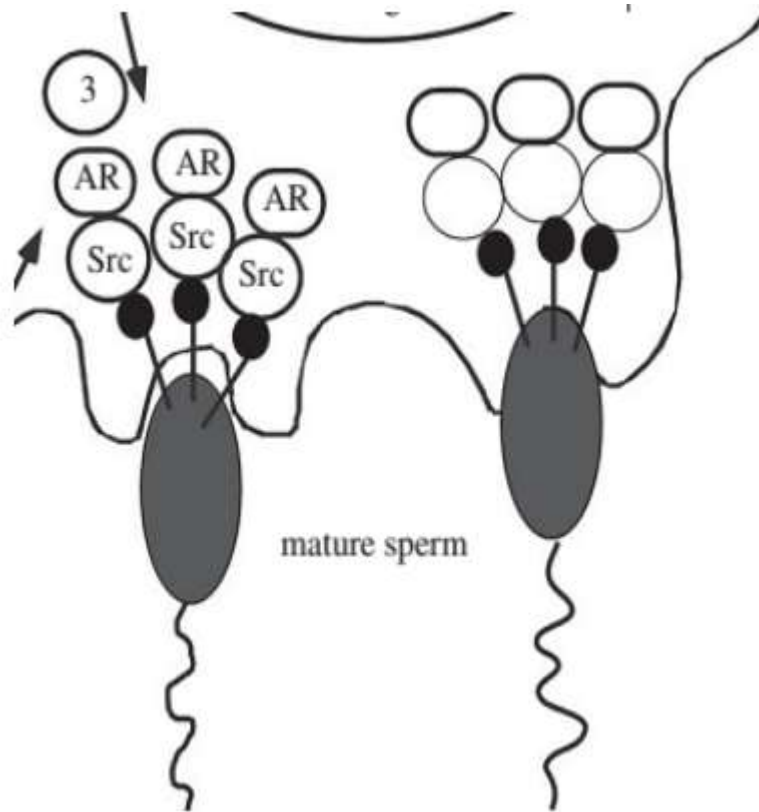


# ΣΠΕΡΜΙΟΓΕΝΕΣΗ





# ΑΠΕΛΕΥΘΕΡΩΣΗ (SPERMATION)



- ΚΥΤΤΑΡΟ-ΠΛΑΣΜΑΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΚΒΟΛΕΣ
- “ENDOPLASMIC SPECIALIZATIONS”





# ΣΠΕΡΜΑΤΟΓΕΝΕΣΗ

120 X 10<sup>6</sup> ΩΡΙΜΑ ΣΠΕΡΜΑΤΟΖΩΑΡΙΑ/ ΗΜΕΡΑ: 4 ΦΑΣΕΙΣ

## 1. ΣΠΕΡΜΑΤΟΓΟΝΙΟΓΕΝΕΣΗ

- ΜΙΤΩΤΙΚΟΣ ΠΟΛΛΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΣ
- ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ ΣΠΕΡΜΑΤΟΓΟΝΙΩΝ ΣΕ ΔΙΠΛΟΕΙΔΗ ΚΥΤΤΑΡΑ (ΣΠΕΡΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΑ)

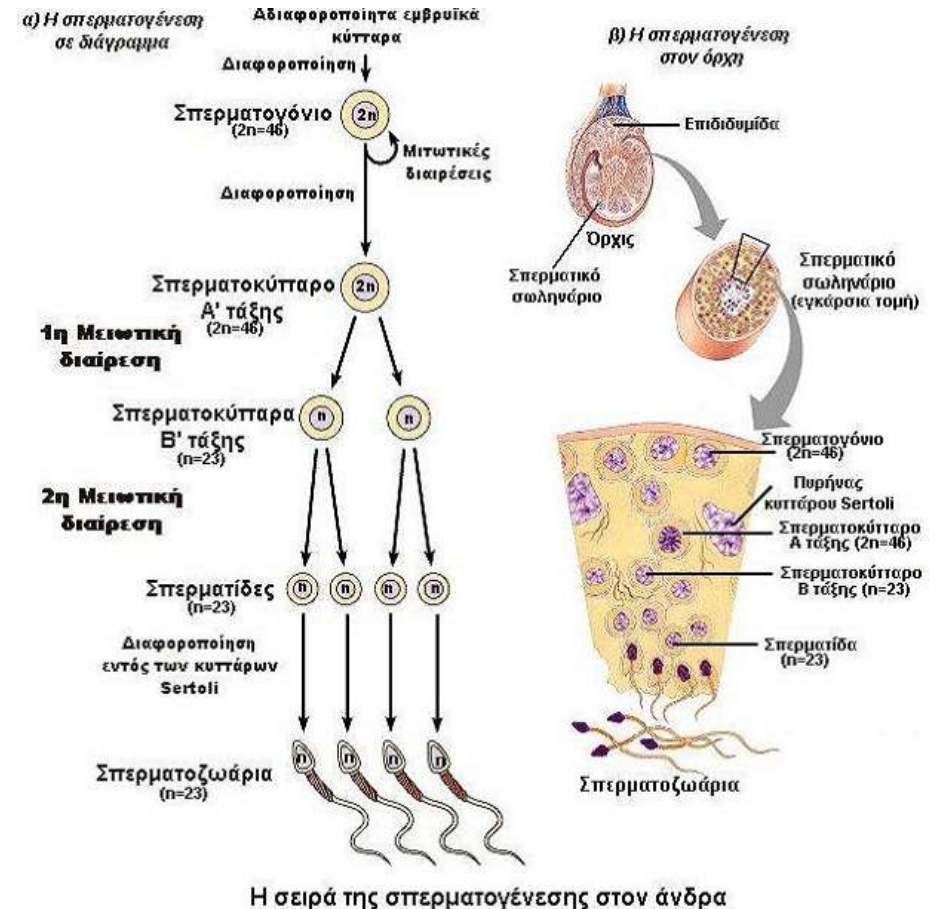
## 2. ΣΠΕΡΜΑΤΙΔΟΓΕΝΕΣΗ

ΜΕΙΩΤΙΚΗ ΔΙΑΙΡΕΣΗ ΤΩΝ ΔΙΠΛΟΕΙΔΩΝ ΣΠΕΡΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΕ ΑΠΛΟΕΙΔΗ ΓΕΝΝΗΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ (ΣΠΕΡΜΑΤΙΔΕΣ)

## 3. ΣΠΕΡΜΑΤΟΓΕΝΕΣΗ

ΜΕΤΑΤΡΟΠΗ ΤΩΝ ΣΠΕΡΜΑΤΙΔΩΝ ΣΕ ΣΠΕΡΜΑΤΟΖΩΑΡΙΑ

## 4. ΑΠΕΛΕΥΘΕΡΩΣΗ ΣΠΕΡΜΑΤΟΣ ΣΤΟΝ ΑΥΛΟ (spermiation)



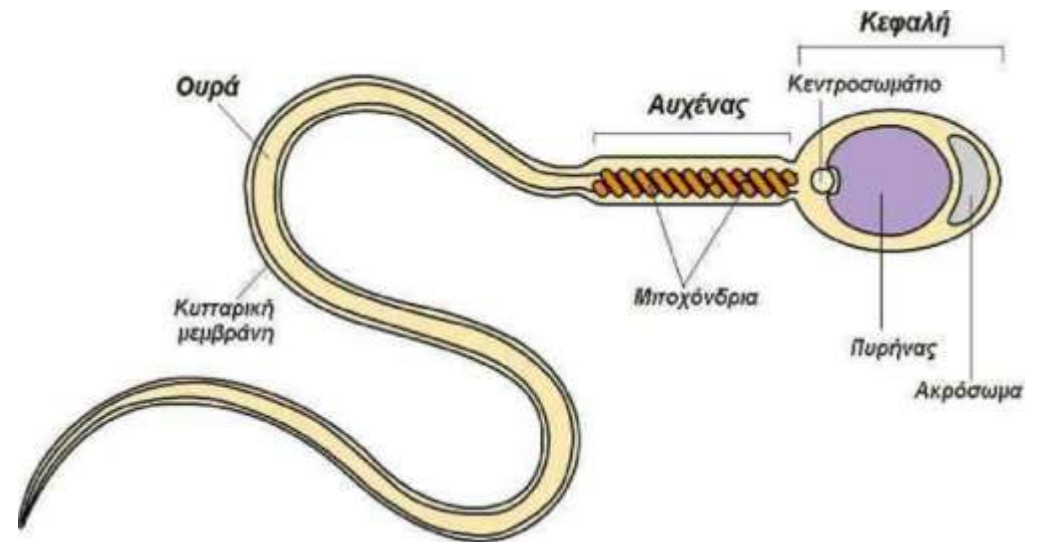


# ΣΠΕΡΜΑΤΟΖΩΑΡΙΟ

Το σπερματοζωάριο αποτελείται από τρία μέρη, την κεφαλή, τον αυχένα και την ουρά.

Στην κεφαλή του σπερματοζωαρίου υπάρχουν:

- **Ο απλοειδής πυρήνας** που προήλθε από τη μειωτική διαίρεση κατά τη σπερματογένεση. Ο πυρήνας υφίσταται συγκεκριμένες μορφολογικές αλλαγές που τον κάνουν πιο συμπαγή και επιμήκη, ώστε να προστατεύεται από την υπεριώδη ακτινοβολία και από μεταλλαξιογόνες χημικές ουσίες, που πιθανό να έχει το μελλοντικό περιβάλλον στο οποίο θα βρεθεί.
- **Το ακρόσωμα**, ένα εξειδικευμένο λυσόσωμα, που περιβάλλει το πρόσθιο μέρος του πυρήνα και περιέχει λυτικά ένζυμα χρήσιμα για τη διάλυση των προστατευτικών στρωμάτων του ωαρίου κατά τη γονιμοποίηση.
- **Το κεντροσωμάτιο**, που βρίσκεται στην κεφαλή κοντά στον αυχένα και παίζει σημαντικό



**Τα μιτοχόνδρια**, σε εξαιρετικά μεγάλο αριθμό συγκριτικά με το μέγεθος του σπερματοζωαρίου. Τα πολλά μιτοχόνδρια ικανοποιούν τις αυξημένες απαιτήσεις του σπερματοζωαρίου σε ενέργεια (ATP), λόγω της κίνησής του.



# ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗ ΣΠΕΡΜΑΤΟΓΕΝΕΣΗ

---

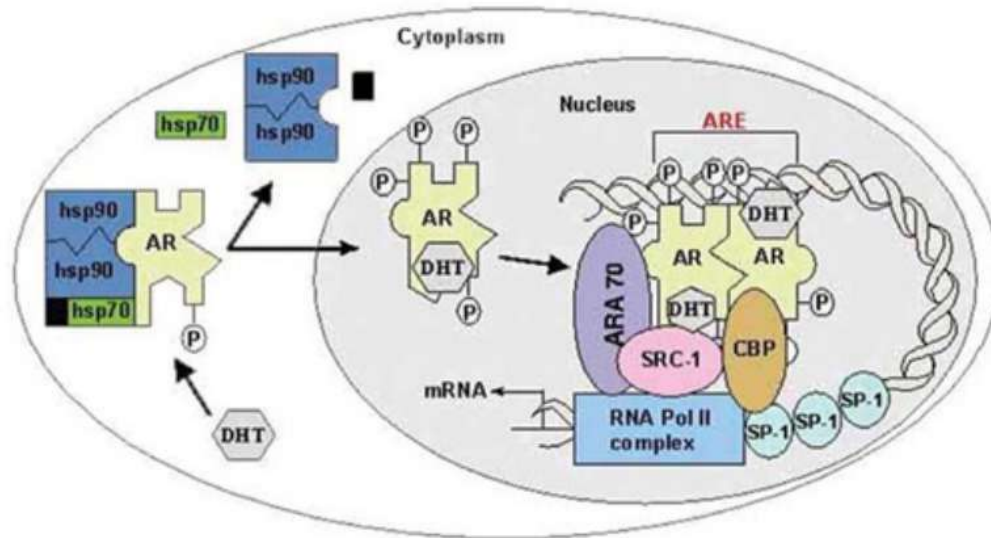
- ➔ **Θερμοκρασία:**  
Στην κρυφορχία όπου οι όρχεις δεν έχουν κατέβει στο όσχεο (MIS) αλλά βρίσκονται σε περιβάλλον 2-3oC μεγαλύτερης θερμοκρασίας της φυσιολογικής, τότε η σπερματική σειρά είναι ανύπαρκτη. (2-5 ετών κατεβαίνουν μόνοι τους, χορηγούνται γοναδοτροπίνες ή και χειρουργικά)
- ➔ **Ανεπάρκεια βιταμίνης A & E:**  
πλήρη & μη αντιστρεπτή απώλεια σπερματογόνων
- ➔ **Δόση ακτινοβολίας 250R(Roentgen):**  
στείρωση ενός έτους, οριστική με 500-600R
- ➔ **Vasectomy-αμφοτερόπλευρη απολίνωση σπερματικού πόρου-reversal**



# ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ ΑΝΔΡΟΓΟΝΩΝ-ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗ

## AR ΕΚΦΡΑΖΕΤΑΙ ΣΕ:

- ΚΥΤΤΑΡΑ SERTOLI
- ΠΕΡΙΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ
- ΚΥΤΤΑΡΑ LEYDIG



1. ΤΑ ΓΕΝΗΗΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΔΕΝ ΕΚΦΡΑΖΟΥΝ ΑΡ
2. Η ΚΛΑΣΙΚΗ ΟΔΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗ ΑΠΑΙΤΕΙ:
  - 30 - 45' ΓΙΑ ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΤΗΣ ΓΟΝΙΔΙΑΚΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ
  - ΩΡΕΣ ΓΙΑ ΝΑ ΠΑΡΑΓΕΙ ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ



# ΕΞΕΤΑΣΗ ΣΠΕΡΜΑΤΟΣ ΚΑΙ Η ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ

## Σπερμοδιάγραμμα

- Αξιόπιστο: δύο φορές σε διάστημα ενός μηνός
  - Αρχικές εξετάσεις: ρευστοποίηση-γλοιότητα-pH
  - Όγκος εκσπερματήματος
  - Κύριες παραμέτρους: αριθμός- κινητικότητα-μορφολογία σπερματοζωαρίων
  - Μικροβιολογική-Βιοχημική-Ανοσολογική

## Εξέταση για αντισπερμικά αντισώματα

Άλλα εξίσου σημαντικά αποτελέσματα είναι:

- Οξύτητα (pH):  $\geq 7.2$
- Λευκά αιμοσφαίρια:  $< 1 \times 10^6$
- Συγκολλημένα σπερματοζωάρια:  $< 50\%$

**Ασπερμία:** Η απουσία υλικού ύστερα από εκσπερμάτιση.

**Αζωοσπερμία:** Η απουσία σπερματοζωαρίων στο δείγμα του σπέρματος.

**Κρυπτοαζωοσπερμία:** Η παρουσία μερικών σπερματοζωαρίων μόνο ύστερα από φυγοκέντριση του δείγματος.

**Υποσπερμία:** Ο μικρός όγκος σπέρματος.

**Ολιγοσπερμία:** Ο μικρός αριθμός σπερματοζωαρίων  $< 15 \times 10^6$  σπερματοζωάρια/ml ή  $< 39 \times 10^6$  σπερματοζωάρια συνολικά)

**Ασθenoσπερμία:** Αυξημένη παρουσία σπερματοζωαρίων με ανώμαλη μορφή ( $< 4\%$  σπερματοζωάρια με φυσιολογική μορφή)

**Τερατοσπερμία:** Μειωμένη κινητικότητα Σπερματοζωαρίων ( $< 32\%$  προωθητική κινητικότητα)

**Νεκροσπερμία:** Παρουσία στο δείγμα μόνο νεκρών σπερματοζωαρίων.



# ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ ΣΠΕΡΜΑΤΟΣ

## Μακροσκοπική εξέταση

1. Ρευστοποίηση
2. Εμφάνιση
3. Όγκος
4. Ιξώδες
5. pH

## Μικροσκοπική διερεύνηση

- Συγκέντρωση σπερματοζωαρίων
- Κινητικότητα
- Μορφολογία
- Παρουσία άλλων κυτταρικών στοιχείων
- Συγκολλήσεις

## Ρευστοποίηση δείγματος

- Φυσιολογικά εντός 60 λεπτών σε θερμοκρασία δωματίου (συνήθως σε 15').
- Παρουσία ζελατινοειδών σωματίων, χωρίς κλινικό ενδιαφέρον.
- Καλή ανάδευση δείγματος (όχι βίαιες κινήσεις).
- Σε περίπτωση αδυναμίας ρευστοποίησης, μηχανική ανάμειξη δείγματος ή χρήση ενζύμων ή ανάμειξη δείγματος με καλλιεργητικό υλικό και ανάδευση.
- Καταγραφή του χρόνου ή της αδυναμίας ρευστοποίησης.



# ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΣΠΕΡΜΑΤΟΣ

**Εμφάνιση δείγματος:** Εξέταση μετά τη ρευστοποίηση ή μέσα σε 1 ώρα από την εκσπερμάτιση.

1. Φυσιολογικό δείγμα: ομοιογενής εμφάνιση, χρώμα ώχρας-γκρι.
2. Πιθανώς λιγότερο αδιαφανές αν συγκέντρωση σπερματοζωαρίων πολύ μικρή.
3. Κοκκινο-καφέ απόχρωση πιθανή παρουσία ερυθροκυττάρων.
4. Κιτρινωπή απόχρωση πιθανός ίκτερος ή ένδειξη λήψης βιταμινών από τον εξεταζόμενο.

**Όγκος δείγματος:** Μετράται με βαθμονομημένες πιπέτες.

**Έλεγχος ιξώδους:** Το δείγμα αναρροφάται σε πιπέτα όγκου 5 ml, αφήνεται με τη βοήθεια της βαρύτητας να πέσει σε σταγόνες από την πιπέτα και παρατηρείται το μήκος του νήματος που σχηματίζεται.

- Φυσιολογικό δείγμα μικρές διακριτές σταγόνες, όχι νήμα μήκους > 2 cm.
- Υψηλό ιξώδες πιθανός συσχετισμός με κινητικότητα / συγκέντρωση σπ/ρίων ή παρουσία αντισωμάτων.

## pH δείγματος

- Μέτρηση pH εντός 60'.
- Σταγόνα δείγματος σε pH stick.
- Μετά από 30 sec , σύγκριση χρώματος stick με τα χρωματικά πρότυπα της συσκευασίας.
- Αν pH < 7 σε δείγμα με αζωοσπερμία πιθανή απόφραξη σπερματοφόρων αγωγών ή συγγενή αμφοτερόπλευρη έλλειψη σπερματοφόρων πόρων.



# ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ

## ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ ΣΠΕΡΜΑΤΟΖΩΑΡΙΟΥ ΚΑΤΑ ΑΥΣΤΗΡΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ KRUGER

- Μήκος κεφαλής 4.0 – 5.0  $\mu\text{m}$
- Πλάτος κεφαλής 2.5 – 3.5  $\mu\text{m}$
- Σχήμα ομαλό ωοειδές
- Ακρόσωμα σε επιφάνεια 40-70% της κεφαλής
- Αυχένιας 6-10  $\mu\text{m}$

### ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ

**Κεφαλής:** Μακροκέφαλα, μικροκέφαλα, στρογγυλές, επιμήκεις, πολλαπλές κεφαλές

**Αυχένα:** Παρουσία κυτταροπλαστικών υπολειμμάτων, έλλειψη μέσου τμήματος, παχύς ή λεπτός αυχένιας

**Ουράς:** Πολλαπλές, γωνιώδεις, βραχείες, σπειροειδείς, σπασμένες ουρές

## Κριτήρια αξιολόγησης WHO

- Εναιώρημα κυττάρων-των σπερματοζωαρίων-μέσα σε ένα υγρό-το σπερματικό πλάσμα.
- Όγκος  $\geq$  1.5ml 95% του όγκου από επικουρικούς αδένες.
- pH  $\geq$  7.2
- Πυκνότητα 15-250x10<sup>6</sup>/ml. Μέση τιμή: 100x10<sup>6</sup>/ml. (5% του όγκου. )
- Κινητικότητα με πρόσθια κίνηση  $\geq$  40%
- Ζωντανά Σπερματοζωάρια  $\geq$  50%
- Φυσιολογική μορφολογία  $\geq$  96%





# Διαγνωστική προσέγγιση του υπογόνιμου άνδρα

---

Πρωτοπαθής ή Δευτεροπαθής (αν έχει προηγηθεί εγκυμοσύνη με την ίδια ή άλλη σύντροφο).

Αν έχει πραγματοποιηθεί οποιαδήποτε άλλη θεραπεία για την υπογονιμότητα και ποιιά ήταν τα αποτελέσματά

Οικογενειακό Ιστορικό: Εξετάζεται η ύπαρξη υπογονιμότητας σε άλλα μέλη της οικογένειας (πρώτου βαθμού συγγενείς) και αναφέρεται η ύπαρξη συγγενών ανωμαλιών όπως η κυστική ίνωση, το σύνδρομο Young κ.α.

Η πρόιμη ήβη μπορεί να οφείλεται σε ανδρογενετικό σύνδρομο των επινεφριδίων ενώ η καθυστερημένη ήβη μπορεί να υποδηλώνει σύνδρομο Klinefelter ή ιδιοπαθή υπογοναδισμό



# Ατομικό Αναμνηστικό Υπογόνιμου Άνδρα

---

**παθήσεις των όρχεων:** κρυφορχία σε παιδική ηλικία, μεταπαρωτιδική ορχίτιδα, συστροφή όρχεως, ορχικό τραύμα κ.α.

**λοιμώξεις** του ουροποιογεννητικού συστήματος.

**πρόσφατη σοβαρή λοίμωξη** ή παρατεταμένη εμπύρετη νόσο (η υπερπυρεξία  $>38.5^{\circ}\text{C}$ , ανεξάρτητα αιτιολογίας έχει κατασταλτική επίδραση στη σπερματογένεση μέχρι και για 6 μήνες).

**συστηματικές νόσοι:** σακχαρώδης διαβήτης, νευρολογικές νόσοι, ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια, για θυρεοειδοπάθεια, για επινεφριδιακή νόσο και για διαταραχές του υποθαλάμου-υπόφυσης (κεφαλαλγίες, διαταραχές όρασης και όσφρησης, πολυδιψία και μεγαλακρία).



# ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΑΝΔΡΙΚΗΣ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ

## Χειρουργικές επεμβάσεις:

στο όσχεο (υδροκήλη, ορχεοπηξία κ.α.),

στη βουβωνική χώρα (κήλες, κισσοκήλη),

στην ουροδόχο κύστη,

στον προστάτη,

στην πύελο.

## Φαρμακευτικές ουσίες:

*(επηρεάζουν την παραγωγή και την λειτουργία των σπερματοζωαρίων)*

- αναβολικά στεροειδή,
- σιμετιδίνη,
- νιτροφουραντοίνη,
- σπιρονολακτόνη,
- κυκλοσπορίνη,
- διάφορα αντιβιοτικά,
- χημειοθεραπευτικές ουσίες

## Γοναδοτοξικοί παράγοντες:

- Κάπνισμα: μείωση της κινητικότητας και μορφολογικές ανωμαλίες στα σπερματοζωάρια
- Αλκοόλ: στον άξονα "Υποθάλαμος -Υπόφυση- Γονάδες" με αποτέλεσμα την μείωση της ορχικής παραγωγής τεστοστερόνης
- Ναρκωτικά (μαριχουάνα και κοκαΐνη) καταστολή του υποθάλαμου.
- Επαγγελματική ή περιβαλλοντική έκθεση σε ακτινοβολία, τοξικές χημικές ουσίες (φυτοφάρμακα, εντομοκτόνα, βαρέα μέταλλα κ.α), η χρόνια έκθεση σε υψηλές θερμοκρασίες καθώς και η πιθανότητα ακτινοθεραπείας ή χημειοθεραπείας.
- Η χρήση λιπαντικών του κόλπου



# ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

**Υπογοναδισμός:** πτωχή ανάπτυξη δευτερευόντων χαρακτηριστικών του φύλου, μη φυσιολογική μυϊκή διάπλαση, απουσία ανδρικής κατανομής της τρίχωσης, ευνουχοειδής ανάπτυξη των έξω γεννητικών οργάνων, γυναικομαστία (σύνδρομο Klinefelter, ενδογενή και εξωγενή οιστρογόνα ή λήψη φαρμάκων-δακτυλίτιδα, σπιρονολακτόνη)

**Πέος:** Ελέγχεται για μικροφαλλία, υποσπαδία, συγγενή κάμψη ή φίμωση.

## Όρχεις:

- Μικροί όρχεις (<12 cm<sup>3</sup>) συνιστούν ισχυρή ένδειξη για βλάβη στην σπερματογένεση (βλάβη του σπερματικού επιθηλίου).
- Πολύ μικροί όρχεις (<3 cm<sup>3</sup>) συναντώνται σε άτομα με σύνδρομο Klinefelter.
- Μεγάλος όγκος όρχεων (>35 cm<sup>3</sup>) μπορεί να είναι φυσιολογικό εύρημα ή να βρεθεί σε άτομα με το Σύνδρομο του εύθραστου Χ.
- Η μαλακή σύσταση είναι ενδεικτική διαταραχής στη σπερματογένεση ενώ η ψηλάφηση ανώδυνης σκληρίας θέτει την υπόνοια κακοήθειας.

**Όσχεο:** Το όσχεο εξετάζεται με τον ασθενή σε όρθια θέση (κιρσοκήλη).



# Ορμονικός έλεγχος υπογόνιμου άνδρα

---

Γίνεται σε άνδρες με βαρεία oligospermia ή azoospermia:

FSH, LH, Testosterone, Προλακτίνη

- Χαμηλά επίπεδα Τεστοστερόνης, FSH, LH: δευτεροπαθής υπογοναδισμός.
- Μεγάλη αύξηση FSH και azoospermia :βαρεία βλάβη του σπερματικού επιθηλίου.
- Χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης και υψηλές FSH, LH με azoospermia: πρωτοπαθή ορχική βλάβη.
- Χαμηλά επίπεδα γοναδοτροπινών και τεστοστερόνης με azoospermia: υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό.
- Φυσιολογικές τιμές Τεστοστερόνης και γοναδοτροπινών με azoospermia: απόφραξη.
- Φυσιολογικές τιμές τεστοστερόνης, γοναδοτροπινών και oligospermia: κυρίως κηρσοκήλη.



# Χρωμοσωματικές ανωμαλίες

---

Κατά τα τελευταία έτη έχει παρατηρηθεί ότι 10 - 12% των ανδρών με πρόβλημα υπογονιμότητας είναι φορείς μιας χρωμοσωματικής ανωμαλίας.

Οι μηχανισμοί με τους οποίους επηρεάζουν τη γονιμότητα είναι:

- 1) Δημιουργία δυσγενετικών όρχεων - αζωοσπερμία (σύνδρομο Klinefelter),
- 2) Βλάβη στην σπερματογένεση: βαριά O.T.A. (ολιγο-ασθενο-τερατοσπερμία), αζωοσπερμία ή παραγωγή παθολογικών σπερματοζωαρίων που διατηρούν την ικανότητα προς γονιμοποίηση, δρουν όμως καταστρεπτικά στην εξέλιξη του ζυγώτη ή του εμβρύου με αποτέλεσμα την αποβολή του.



# Διαταραχές του σπέρματος - Χρωμοσωματικές ανωμαλίες

---

Οι αριθμητικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες αναφέρονται στην κατάσταση όπου το σπέρμα φέρει περισσότερα ή λιγότερα χρωμοσώματα από τα φυσιολογικά 23 χρωμοσώματα (ανευπλοειδία). Οι δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες αναφέρονται στην κατάσταση όπου ο άνδρας φέρει (φορέας) μια ισοζυγισμένη χρωμοσωμική ανακατάταξη στον καρυότυπό του.

Ο φορέας μιας ισοζυγισμένης δομικής χρωμοσωμικής ανακατάταξης παράγει φυσιολογικούς καθώς και διάφορους γενετικά ανισόζυγους γαμέτες (σπερματοζωάρια) που εάν γονιμοποιήσουν ένα ωάριο θα δημιουργηθεί ένα χρωμοσωματικά ανώμαλο έμβρυο με περίσσεια ή/και απώλεια γενετικού υλικού.

Τόσο οι αριθμητικές όσο και οι δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες μπορεί να προκαλέσουν μία ανώμαλη κατάσταση στο έμβρυο οδηγώντας σε εμβρυϊκό θάνατο, αυτόματη αποβολή, ή τη γέννηση βρέφους με συγγενείς ανωμαλίες.



## **Έλεγχος Μικροελλείψεων στο χρωμόσωμα Y**

Μικροελλείψεις του χρωμοσώματος Y αναφέρονται σε 10-15% των ανδρών με ολιγοσπερμία ή αζωοσπερμία. Η μοριακή ανάλυση συμπεριλαμβάνει την περιοχή AZF (Azoospermia Factor Παράγοντας Αζωοσπερμίας) και ειδικότερα τις τρεις περιοχές αυτής – AZFa, AZFb και AZFc λόγω της εμπλοκής τους στο φαινότυπο της υπογονιμότητας.

## **Έλεγχος ανευπλοειδισμού των χρωμοσωμάτων στο σπέρμα**

Εκτελείται με την τεχνική της φθορίζουσας in situ υβριδοποίησης (FISH). Μικρά κομμάτια DNA (ανιχνευτές), δεσμεύονται σε συγκεκριμένες περιοχές των υπό ανάλυση χρωμοσωμάτων (υβριδοποίηση).

Το λιγότερο 500 σπερματοζωάρια εξετάζονται για κάθε ένα χρωμόσωμα για να καθοριστούν οι συχνότητες των αριθμητικών ανωμαλιών (ανευπλοειδιών). Τα φυσιολογικά γόνιμα άτομα παρουσιάζουν ένα ποσοστό ανευπλοειδισμού της τάξεως του 2-4% στο σπέρμα, ενώ σε σοβαρές περιπτώσεις υπογονιμότητας τα ποσοστά αυτά ξεπερνούν το 27%. Οποιαδήποτε αύξηση του ανευπλοειδισμού στο σπέρμα συμβάλλει στην υπογονιμότητα.





## Έλεγχος της απόπτωσης στο σπέρμα Sperm DNA Fragmentation Assay (SDFA)

Η απόπτωση είναι μία φυσιολογική διαδικασία κυτταρικού θανάτου. Η διαδικασία της απόπτωσης περιλαμβάνει διάφορα στάδια όπως τη συμπύκνωση της χρωματίνης, τον κατακερματισμό του πυρηνικού DNA, τη συρρίκνωση του κυττάρου και τελικά το σπάσιμο ολόκληρου του κυττάρου.

Αν και θεωρείται ένας μηχανισμός για τη διασφάλιση της επιλογής σπερματικών κυττάρων με φυσιολογικό γενετικό υλικό (DNA), μερικές φορές σπέρματα που έχουν αρχίσει τη διαδικασία της απόπτωσης και φέρουν βλάβες στο DNA χωρίς να έχουν όμως πλήρως καταστραφεί, καταφέρνουν να γονιμοποιήσουν ένα ωάριο ειδικά όταν πραγματοποιείται μικρογονιμοποίηση (ICSI).

Όλα τα δεδομένα δείχνουν ότι αυξημένα ποσοστά απόπτωσης στο σπέρμα κατά τη διάρκεια εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF) συνδέονται με κακή μορφολογία των εμβρύων στα αρχικά στάδια ανάπτυξης, αποτυχία εξέλιξης στο στάδιο της βλαστοκύστης και τελικά μειωμένο ποσοστό εγκυμοσύνης.

**Αρχή της μεθόδου:** Η μέθοδος ανιχνεύει βλάβες στο DNA (σπασίματα) σημαίνοντας τις με φθορισμό. Κάθε σπερματοζωάριο που φέρει βλάβες, και επομένως φθορίζει, ανιχνεύεται σε αναλυτή Κυτταρομετρίας Ροής (Flow Cytometry). Όταν το ποσοστό των σπερματοζωαρίων που φέρουν βλάβες στο DNA είναι αυξημένο τότε το σπέρμα θεωρείται υπογόνιμο.



## Το DNA του σπέρματος

- Η αξιολόγηση των βλαβών στο DNA του σπέρματος μας βοηθά να αποφασίσουμε την καλύτερη επιλογή της θεραπείας [με Σπερματέφχυση (IUI), Εξωσωματική Γονιμοποίηση (IVF) ή Ενδοωαριακή Έγχυση Σπερματοζωαρίου (ICSI)].
- Μελέτες έχουν δείξει ότι έκθεση σε τοξικούς ή οξειδωτικούς παράγοντες αυξάνουν τον αριθμό των σπερματοζωαρίων που φέρουν σπασίματα στο DNA τους.
- Τα βιβλιογραφικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι η ανάλυση SDFΑ είναι απαραίτητη πριν την επιλογή θεραπείας υπογονιμότητας.
- Ο δείκτης SDFΑ μας βοηθά να προβλέψουμε το ποσοστό επιτυχίας της κάθε μεθόδου.



## Αντισπερματικά αντισωμάτα

Αίτια δημιουργίας αντισπερματικών αντισωμάτων είναι:

1. Απόφραξη των εκφορητικών οδών του σπέρματος
2. Απολίνωση - διατομή των σπερματικών πόρων
3. Φλεγμονή των επικουρικών γεννητικών αδένων
4. Τραύματα όρχεων, κρυσορχία
5. Ανασπώμενοι όρχεις σε άτομα μεγάλης ηλικίας

Ο ρόλος των αντισπερματικών αντισωμάτων στην υπογονιμότητα των αντρών είναι υπό συζήτηση, αφού κανείς δεν είναι σίγουρος πόσο συχνό ή πόσο σοβαρό είναι το πρόβλημα. Η παρουσία αυτών των αντισωμάτων μπορεί να εξεταστεί στο αίμα και των δυο συντρόφων, στην τραχηλική βλέννα και στο σπερματικό υγρό. Υπάρχει μικρή συσχέτιση μεταξύ των κυκλοφορούντων στο αίμα αντισωμάτων και των αντισωμάτων που δεσμεύουν τα σπερματοζωάρια στο σπέρμα.



# ΣΠΕΡΜΑΤΕΓΧΥΣΗ

## Ενδείξεις και Προϋποθέσεις

### Ενδείξεις σπερματέγχυσης

1. Σε αδυναμία κολπικής εκσπερμάτισης.
2. Σε ήπια και μέτρια ολιγοασθενοσπερμία (μειωμένο αριθμό σπερματοζωαρίων, χαμηλή κινητικότητα).
3. Σε διαταραχές της ωοθυλακιορρηξίας (π.χ. σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών).
4. Σε ανεξήγητη υπογονιμότητα.
5. Σε ενδομητρίωση.
6. Σε παθολογία του τραχήλου της μήτρας (π.χ. κωνοειδής εκτομή τραχήλου).
7. Κρυοσυντήρηση σπέρματος.
8. Σπέρμα δότη σε καταστάσεις αζωοσπερμίας.

### Απαραίτητες προϋποθέσεις

1. Βασική προϋπόθεση για να πραγματοποιηθεί σπερματέγχυση είναι η βατότητα των σαλπίγγων της γυναίκας, η οποία καθορίζεται με την υστεροσαλπιγγογραφία ή με τη λαπαροσκόπηση.
2. Απαραίτητο είναι επίσης οι τιμές των ορμονών FSH και E2 να διατηρούνται σε φυσιολογικά επίπεδα.
3. Το κατώτατο όριο κινητών σπερματοζωαρίων μετά την επεξεργασία θα πρέπει να είναι συνολικά μεγαλύτερο των 2.000.000. Σπέρματα με μικρότερους αριθμούς έχουν χαμηλότερα ποσοστά επιτυχίας, αν και υπάρχει καταγεγραμμένη κύηση σε σπέρμα με μόλις 100.000 συνολικό αριθμό κινητών σπερματοζωαρίων.

# Ηπια ωοθηκική διεγερση (MILD PROTOCOL)



➔ για πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας

- γυναίκες με ανωοθυλακιορρηξία
- ωοθηκική διαταραχή τύπου II κατά WHO
  - σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών
- ωοθηκική διαταραχή τύπου I κατά WHO
  - υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός
    - ιδιοπαθής, stress, νευρογενής ανορεξία, σύνδρομο Kallmann

➔ για ελεγχόμενη ανάπτυξη ωοθυλακίων

- ζευγάρια στα οποία θα γίνει σπέρματέγχυση
  - υπογονιμότητα ανεξηγήτου αιτιολογίας
  - υπογονιμότητα λόγω ηπίου ανδρικού παράγοντα
  - υπογονιμότητα που αποδίδεται σε ενδομητρίωση
  - υπογονιμότητα λόγω μη συγχρονισμού επαφών
  - όταν έχει αποφασισθεί η χρήση σπέρματος δότη





# Φαρμακευτικές ουσίες

---

- Κιτρική κλομιφαίνη
- Αναστολείς αρωματάσης
- Γοναδοτροπίνες
- GnRH ανταγωνιστές





# Κιτρική Κλομιφαίνη (CC)

## Δράση

- σε μήτρα και κόλπο: ως αντιστρογόνο
- στον υποθάλαμο:
  - πρόσδεση στον υποδοχέα οιστρογόνων
  - ο άξονας: τυφλός στα ενδογενή οιστρογόνα
  - εξουδετερώνεται το αρνητικό feedback
  - έκκριση GnRH που οδηγεί
    - σε γυναίκες με ανωθυλακιορρηξία:  
Για την αύξηση του **εύρους** των ώσεων FSH-LH
    - σε γυναίκες με ωθυλακιορρηξία:  
Για την αύξηση της **συχνότητας** των ώσεων FSH-LH

### *Παρενέργειες*

- κεφαλαλγία
- οπτικές διαταραχές
- εξάψεις



# Κιτρική Κλομιφαίνη

- οδός χορήγησης: από το στόμα
- σκευάσματα: δισκία 50 mg
- σχήματα χορήγησης 5 ημερών
  - από 2η έως 6η ημέρα κύκλου
  - από 3η έως 7η ημέρα κύκλου
  - (από 5η έως 9η ημέρα κύκλου)
- δοσολογία
  - έναρξη με 50mg ημερησίως, ιδίως επί PCOS
  - σταδιακή αύξηση δόσης επί μη απάντησης
  - μέγιστη δόση
    - ✓ θεωρητικά: 250 mg ημερησίως
    - ✓ πρακτικά: 150 mg ημερησίως
- συνέπειες για την γυναίκα
  - συσχέτιση με καρκίνο ωοθηκών
    - υπάρχει μελέτη που υποδεικνύει θετική συσχέτιση σε λήψη για πάνω από 12 κύκλους
    - θα πρέπει να συνυπολογίζεται στην συνολική επιβάρυνση κάθε γυναίκας από 'φάρμακα γονιμότητας'
- συνέπειες για το έμβρυο
  - αυξημένος κίνδυνος για διαταραχές νευρικού σωλήνα
  - αυξημένος κίνδυνος υποσπαδία



# Αναστολείς Αρωματάσης



## • δράση

- αναστολή μετατροπής ανδρογόνων σε οιστρογόνα
- η μείωση οιστρογόνων μέσω του feedback οδηγεί σε αύξηση της FSH
- διέγερση ωοθηκών

## • πλεονεκτήματα

- τα παραγόμενα από το αναπτυσσόμενο ωοθυλάκιο οιστρογόνα, μέσω του feedback εμποδίζουν την υπέρμετρη έκκριση FSH (αφού οι υποδοχείς, σε αντίθεση με την κλομιφαίνη είναι ελεύθεροι), και έτσι προάγεται η μόνο-ωοθυλακιορρηξία
- όχι δυσμενής επίδραση στο ενδομήτριο

### Λετροζόλη - Αναστραζόλη

- οδός χορήγησης: από το στόμα
- σκεύασμα: δισκία 2,5mg
- σχήματα χορήγησης 5 ημερών
  - από 2η έως 6η ημέρα κύκλου
  - από 3η έως 7η ημέρα κύκλου
- επισήμως δεν έχει πάρει άδεια για χρήση στην υπογονιμότητα

## • συνέπειες για το έμβρυο

### ○ αύξηση ανωμαλιών

#### **καρδιαγγειακού και οστών**

(2 περιπτώσεις αορτικής στένωσης και 3 ανωμαλίες οστών σε 150 έμβρυα - αποδείχθηκε ότι οφείλονται σε στατιστικό λάθος τύπου 1, και οι συγγραφείς δεν προχώρησαν σε επίσημη δημοσίευση)

- ακολούθησαν δύο δημοσιεύσεις σε 626 περιπτώσεις που δεν έδειξαν αυξημένο κίνδυνο συγγενών ανωμαλιών

### Συγκροτικά στοιχεία:

- φαίνεται να είναι ισάξιοι της κλομιφαίνης
- παρεμφερές της κλομιφαίνης σχήμα
- δεν έχουν πάρει επίσημη άδεια για χρήση επί υπογονιμότητας
- χρειάζονται περισσότερες μελέτες



# Γοναδοτροπίνες

- ούρων
  - ανθρώπινη μετεμμηνοπαυσιακή γοναδοτροπίνη (hMG)
  - κεκαθαρμένη hMG
  - κεκαθαρμένη FSH
  - hCG (Pregnyl)
- ανασυνδυασμένες
  - FSH (φολλιτροπίνη-α, φολλιτροπίνη-α)
  - LH
  - R-hCG
  - corifolitropin

- δράση
  - απευθείας διέγερση ωοθηκών
- σχήματα
  - σχήμα 5 ημερών: ημέρες 2-6 ή 3-7
  - σχήμα καθημερινής χορήγησης
  - σχήμα χορήγησης κάθε 2<sup>η</sup> ημέρα
  - σχήμα συνδυασμού με GnRH ανταγωνιστή
- παρενέργειες
  - υπερδιέγερση ωοθηκών
  - πολύδυμες κυήσεις
    - αν >3 ωοθυλάκια >17mm ακύρωση επαφής/IUI ή μετατροπή σε κύκλο IVF

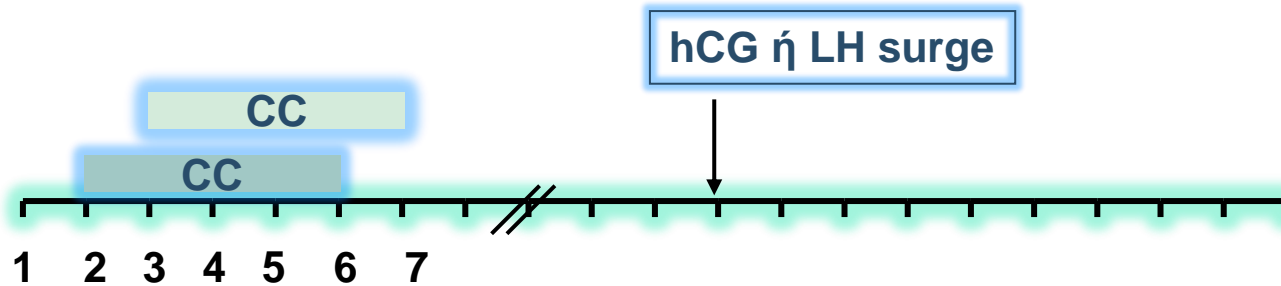


# Πρόκληση με κιτρική κλομιφαίνη

σχήματα 5 ημερών σε αυτόματο ή προκλητό κύκλο  
(με προγεστερόνη ή αντισυλληπτικά)

## δοσολογία

- έναρξη στην 1<sup>η</sup> προσπάθεια με 50 mg/ημέρα
- αν όχι απάντηση: προοδευτική αύξηση κατά 50 mg
- μέγιστη δόση: 150mg
  - υψηλότερες δόσεις συνήθως δεν θα έχουν καλύτερο αποτέλεσμα
  - κατά το FDA η μέγιστη δόση ανά κύκλο είναι 750 mg



## αποτελεσματικότητα

- 75-80% των γυναικών με PCOS θα κάνουν ωοθυλακιορρηξία με CC
- σε αυτές τις γυναίκες: ποσοστό σύλληψης 22% ανά κύκλο

## διάρκεια θεραπείας

- maximum 6 κύκλοι
- αθροιστική πιθανότητα γέννησης σε 6 κύκλους: 50-60%



# Πρόκληση με γοναδοτροπίνες

## ακύρωση κύκλου όταν

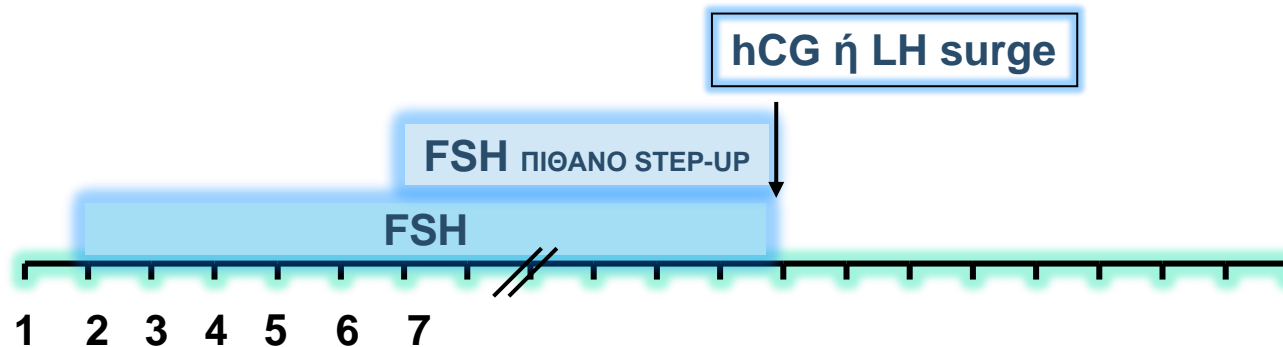
- >2 ωοθυλάκια  $\geq 16\text{mm}$  ή
- >1 ωοθυλάκιο  $\geq 16\text{mm}$  και >2 ωοθυλάκια  $\geq 14\text{mm}$

## αποτελεσματικότητα

- 70% των γυναικών θα κάνουν μόνο-ωοθυλακιωρηξία
- ποσοστό κύησης 20% ανά κύκλο, ποσοστό πολυδύμων 5,7%

## διάρκεια θεραπείας

- maximum 6 κύκλοι
- αθροιστική πιθανότητα γέννησης μετά χρήση CC ως πρώτη γραμμή και FSH ως δεύτερη γραμμή: 72%





# Χορήγηση hCG σε πρωτόκολλα πρόκλησης ωοθυλακιορρηξίας

---

- ✓ λίγες (7) RCTs που συγκρίνουν πρόκληση με hCG vs. αυτόματη ωοθυλακιορρηξία σε πρωτόκολλα CC
- ✓ ποσοστά ζώντων γεννήσεων: ίδια { OR 0.98, 95% CI 0.52-1.83}
- ✓ ποσοστά επιτυχούς ωοθυλακιορρηξίας, κλινικών κυήσεων, αποβολών, πολυδύμων κυήσεων, πρόωρων τοκετών: ίδια
- ✓ δεν υπάρχουν αντίστοιχες μελέτες σύγκρισης για πρωτόκολλα με γοναδοτροπίνες
- ✓ συμπέρασμα: δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα υπέρ ή κατά της χορήγησης hCG σε πρωτόκολλα πρόκλησης με CC



# step-up πρωτόκολλο

- στον υπογοναδατροφικό υπογοναδισμό
- πιθανώς ωφελεί προετοιμασία με αντισυλληπτικά για 2-3 μήνες
- πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας με γοναδοτροπίνες

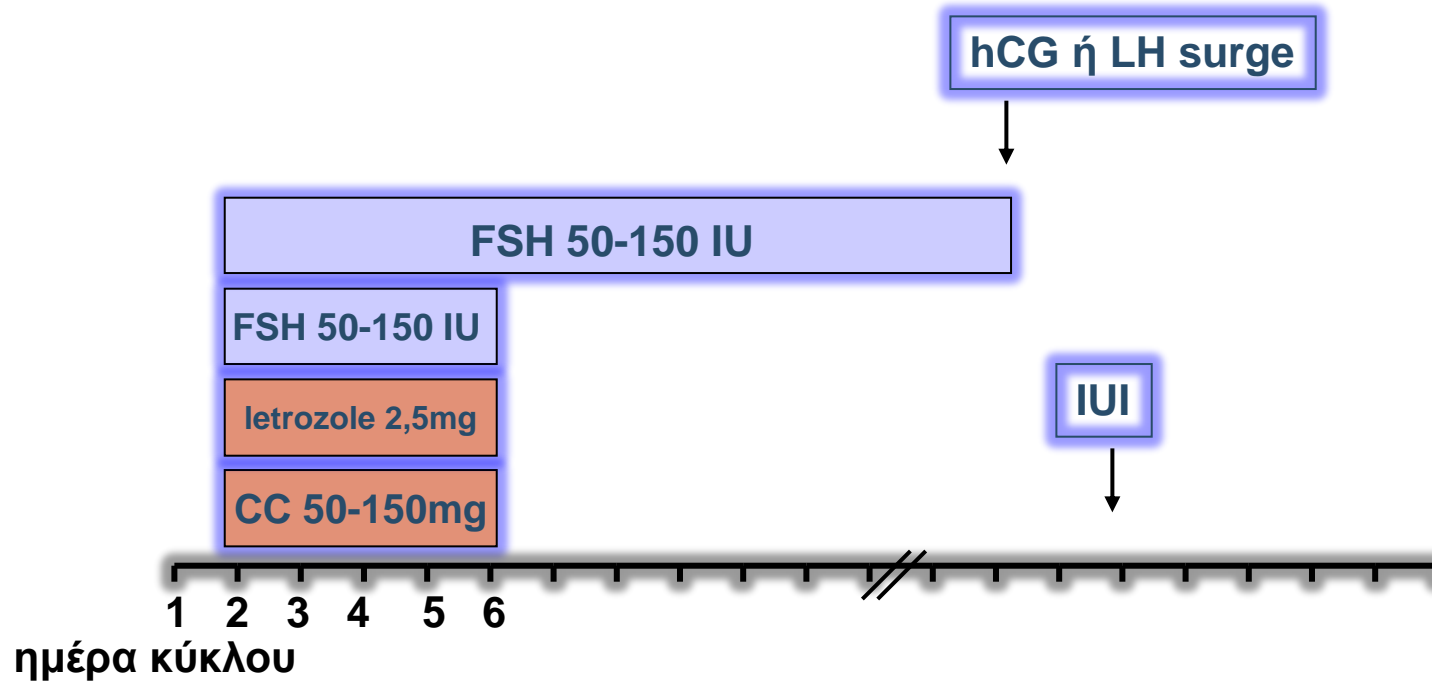
## step-up πρωτόκολλο

- έναρξη με 50-100 IU
- προσθήκη hMG ή LH;





# Πρωτόκολλα ήπιας διέγερσης για IUI





# Σπερματέγχυση ειδικές ομάδες υπογονιμότητας

## σπερματέγχυση για ανδρικό παράγοντα

- βασικό κριτήριο για IUI
  - 2-5 εκατομμύρια κινητά σπερματοζώαρια μετά την επεξεργασία
- περισσότερες κυήσεις σε σχέση με σπερματεγχύσεις TI (Tubal Insemination)
- σύγκριση IUI σε κύκλο διέγερσης σε σχέση με φυσικό κύκλο
  - συγκρίσιμα ποσοστά γεννήσεων OR 1.8, 95% CI 0.98 to 3.3)

## σπερματέγχυση για ενδομητρίωση

- αντικρουόμενα αποτελέσματα: IUI με διέγερση είχε τα ίδια αποτελέσματα με συντηρητική αγωγή (RR 2.3 , 95% CI 1.1 to 4.6)
- οι προσπάθειες IUI να μην υπερβαίνουν τις τρεις για να μην χάνεται πολύτιμος χρόνος

## σπερματέγχυση για ανεξήγητη υπογονιμότητα

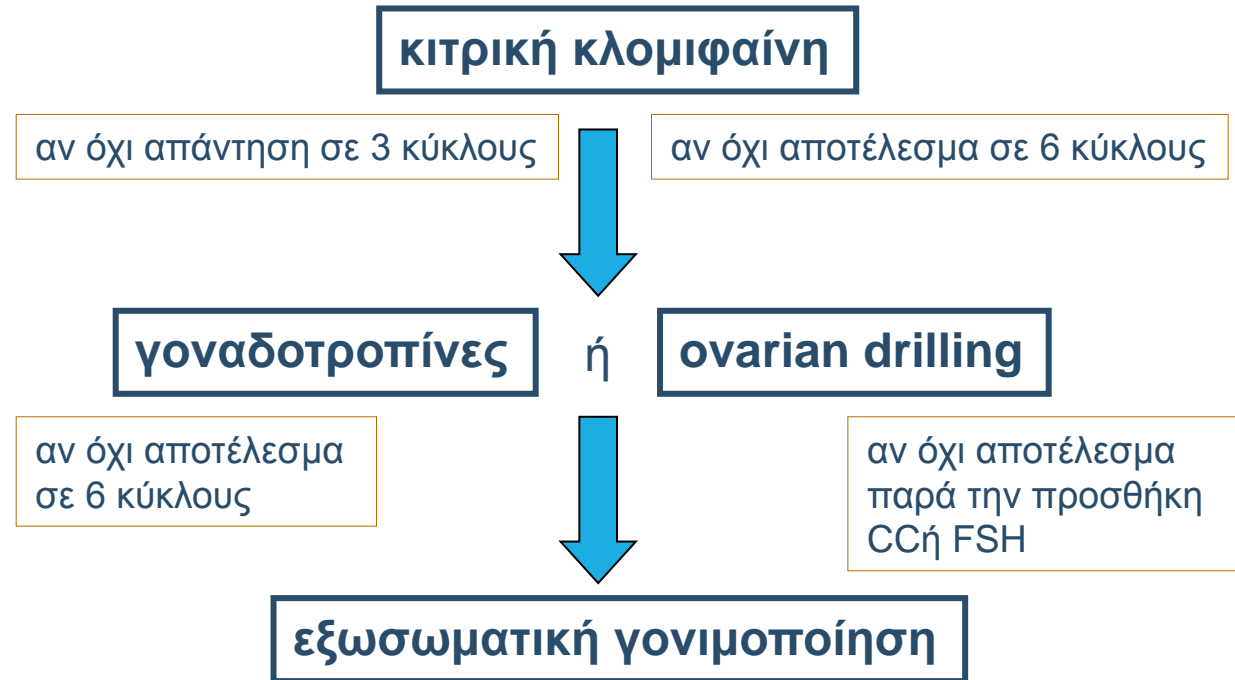
- σύγκριση IUI με διέγερση και IUI σε φυσικό κύκλο είχε ποσοστά κύησης σημαντικά υψηλότερα σε IUI σε κύκλο διέγερσης (OR 2.33, 95% CI 1.46 to 3.71)
- σημαντικά περισσότερες κυήσεις με recFSH





# Πολυκυστικές ωοθήκες (PCOS) & IUI

- 1η γραμμή
- 2η γραμμή
- 3η γραμμή



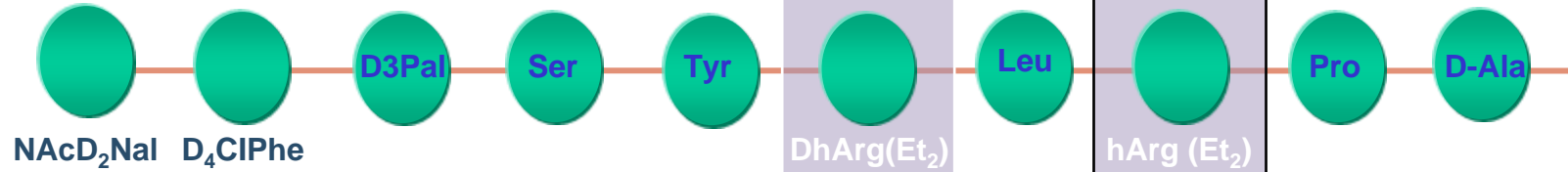
**άλλες θεραπείες:** απώλεια βάρους, αλλαγή lifestyle, μετφορμίνη (μόνο για PCOS γυναίκες με αποδεδειγμένη διαταραχή μεταβολισμού γλυκόζης), λετροζόλη



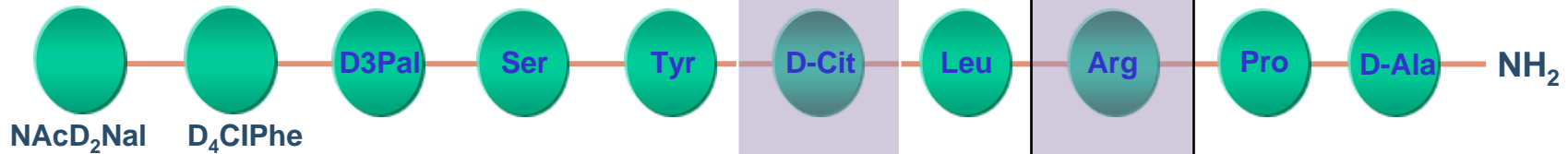
# GnRH ανταγωνιστές

**GnRH ανταγωνιστές:** ανταγωνιστική πρόσδεση στον υποδοχέα GnRH  
και καταστολή των γοναδοτροπινών

## Ganirelix acetate



## Cetrorelix acetate



Amino  
acid  
number

1

2

3

4

5

6

7

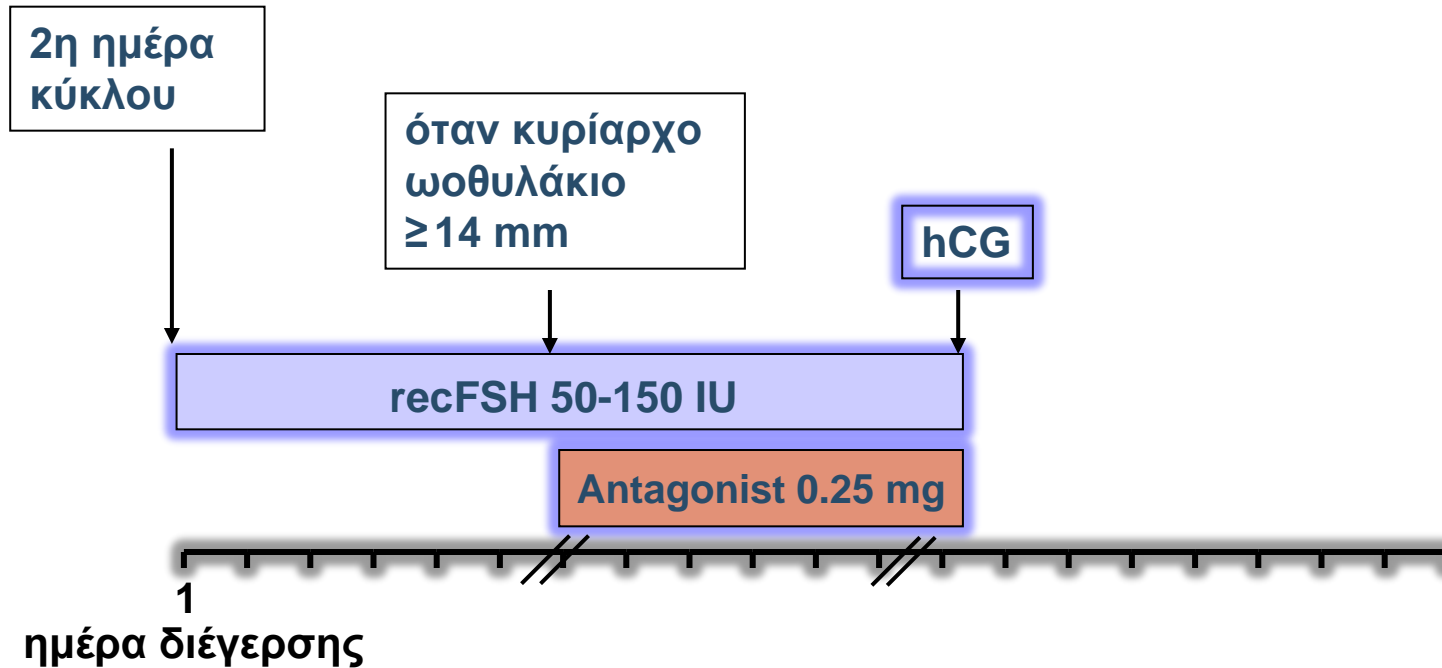
8

9

10

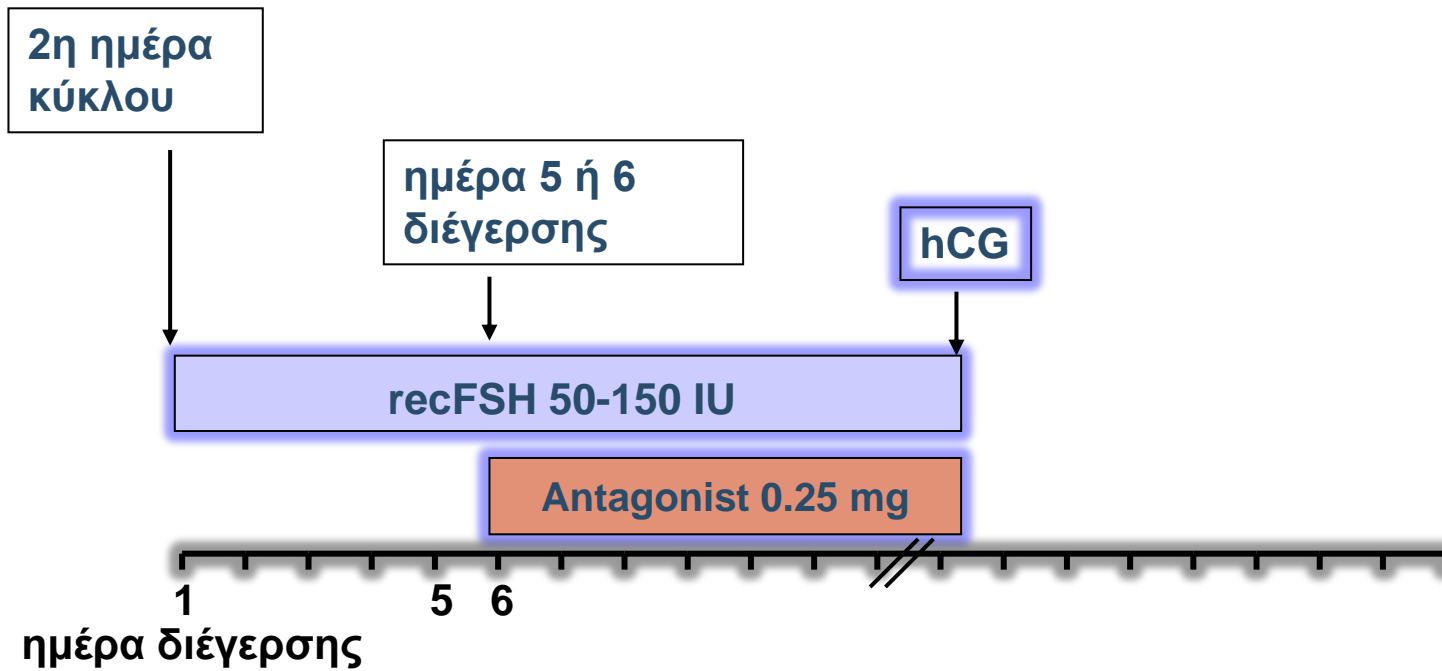


# Flexible πρωτόκολλο ανταγωνιστή





# Fixed πρωτόκολλο ανταγωνιστή





# ICSI

- Το 1992 ανακοινώθηκαν οι πρώτες εγκυμοσύνες έπειτα από μικρογονιμοποίηση (Intra Cytoplasmic Sperm Injection, ICSI) με σπέρμα που είχε πολύ φτωχά χαρακτηριστικά. Ο μικρός αριθμός και η χαμηλή ή ανύπαρκτη κινητικότητα των σπερματοζωαρίων δεν αποτελεί πρόβλημα στην ICSI, μια και η γονιμοποίηση δεν εξαρτάται από την ικανότητα των σπερματοζωαρίων να εισχωρήσουν στο ωάριο, αλλά ένα και μόνο σπερματοζωάριο (ύστερα από επεξεργασία) εγχύεται απευθείας στο κυτταρόπλασμα του ωαρίου.
- Με την ICSI τα ποσοστά γονιμοποίησης είναι πολύ υψηλά. Ως αποτέλεσμα η ICSI χρησιμοποιείται παγκοσμίως με μεγάλη επιτυχία για να αντιμετωπίσει την υπογονιμότητα, η οποία οφείλεται σε δυσλειτουργία των όρχεων ή απόφραξη των σπερματοφόρων αγωγών που έχουν αποτέλεσμα σοβαρή oligo-ασθενο-τερατοζωοσπερμία.
- Επίσης μπορεί να αντιμετωπιστεί με επιτυχία και η πλήρης απουσία σπερματοζωαρίων στο σπερματικό υγρό. Σ` αυτές τις περιπτώσεις τα σπερματοζωάρια λαμβάνονται με βιοψία από τον όρχι ή την επιδιδυμίδα με ελαφρά χαμηλότερο (ή ισάξιο, σύμφωνα με άλλους ερευνητές) ποσοστό επιτυχίας.



# ΜΑΚΡΥ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ

---

Το χρυσό πρωτόκολλο ορμονικής διέγερσης θεωρείτο μέχρι πρότινος για την εξωσωματική το μακρύ.

Το μακρύ πρωτόκολλο διακρίνεται σε τρεις φάσεις:

- **φάση της καταστολής,**
- **φάση της διέγερσης, και**
- **φάση της ωληψίας, της γονιμοποίησης και της εμβρυομεταφοράς.**



## Φάση της καταστολής

---

Στην φάση της καταστολής γίνεται χρήση των GnRH αναλόγων (Arvekar, Daronda, Suprefact, Gonapertyl, Decapertyl) που ξεκινούν από την δεύτερη φάση του προηγούμενου κύκλου (συνήθως τη 21η ή 22η ημέρα ενός κύκλου 28 ημερών)

Διαρκεί περίπου 10-15 ημέρες



## Φάση της διέγερσης

---

Στην φάση της διεγερσης γίνεται χρήση γοναδοτροπινών (Menopur, Gonal, Puregon, Altermon).

Αυτή ξεκινά αφού διαπιστωθεί βιοχημικά ότι η καταστολή έχει ολοκληρωθεί.

Αυτό διαπιστώνεται με μία εξέταση οιστραδιόλης την 10η ημέρα της καταστολής.

Εφόσον η οιστραδιόλη μετρηθεί σε τιμές χαμηλότερες από  $<50$  pg/ml η διέγερση μπορεί να ξεκινήσει.





## Γοναδοτροπίνες

---

Η δοσολογία των φαρμάκων προσδιορίζεται από την αναμενόμενη αντίδραση των ωοθηκών με βάση παραμέτρους όπως η ηλικία, οι ορμονικές εξετάσεις τη δεύτερη ή τρίτη μέρα του κύκλου, η ορμόνη anti-müllerian αλλά και ο σχετικός δείκτης ωοθυλακίων του άντρου.

Όταν αναμένεται έντονη αντίδραση οι γοναδοτροπίνες χορηγούνται σε πολύ ήπια δοσολογία λόγω του κινδύνου εκσεσημασμένης αντίδρασης και υπερδιέγερσης.

Από την άλλη πλευρά, όταν αναμένεται πτωχή ανταπόκριση μπορούν να χορηγηθούν έως και 450 μονάδες ημερησίως οι οποίες και έχουν αποδειχθεί κλινικά χρήσιμες για την επίτευξη κύησης.

Υπέρβαση αυτής της δόσης έχει αποδειχθεί με βεβαιότητα ότι δεν βελτιώνει τα αποτελέσματα (Cochrane Review).



## Διέγερση Ωοθηκών

---

Η διάρκεια αυτής της φάσης κρατά περίπου 12 με 16 ημέρες και κατά τη διάρκεια της διενεργείται υπερηχογραφικός και βιοχημικός έλεγχος (μέτρηση οιστραδιόλης και ενίοτε προγεστερόνης).

Όταν τα κυρίαρχα ωοθυλάκια υπερβούν τη μέση διάμετρο των 18-19 χιλιοστών και η πλειονότητα αυτών τα 16-17χιλ είναι έτοιμο το σύστημα να περάσει στην επόμενη φάση. (Απαραίτητη προϋπόθεση είναι η παραγωγή ικανής ποσότητας οιστραδιόλης από κάθε ώριμο ωοθυλάκιο, 200-250 pg/ml).

Εκτίμηση πάχους ενδομητρίου.



# Φάση της ωοληψίας, της γονιμοποίησης και της εμβρυομεταφοράς

---

Όταν λοιπόν η διέγερση αποδώσει καρπούς και αποφασιστεί η ωοληψία, γίνεται η ένεση της χοριακής γοναδοτροπίνης (Pregnyl ή Onitrelle) και 36 ώρες μετά περίπου διενεργείται η ωοληψία με μέθη.

Συλλέγονται λοιπόν τα ωάρια και ζητείται επίσης από τον σύντροφο να χορηγήσει το σπέρμα του.

Το σπέρμα υφίσταται ιδιαίτερη επεξεργασία προκειμένου να απαλλαγεί από μικρόβια-βλέννη, συνοδά προστατικά υγρά και να επιλεγούν τα καταλληλότερα σπερματοζωάρια προς αξιοποίηση.

Ακολουθεί είτε η κλασική γονιμοποίηση είτε η μικρογονιμοποίηση και 3 έως 5 ημέρες μετά η εμβρυομεταφορά.



# ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΗ

---

Ενώ παλαιότερα το μακρύ πρωτόκολλο μονοπωλούσε ουσιαστικά τους κύκλους εξωσωματικής γονιμοποίησης καθότι θεωρείτο ότι συγχρόνιζε καλύτερα τα παραγόμενα ωοθυλάκια με το αντίστοιχο ενδομήτριο αυτό τείνει σταδιακά να αντικατασταθεί διεθνώς από το πρωτόκολλο του ανταγωνιστή και τις διάφορες παραλλαγές του.

Στο πρωτόκολλο αυτό ουσιαστικά δεν καταστέλλεται το ίδιο ορμονικό σύστημα της ασθενούς αλλά χρησιμοποιούνται και οι ενδογενείς γοναδοτροπίνες προκειμένου να βελτιστοποιηθεί η ανταπόκριση των ωοθηκών.

Σε επίπεδο αποτελεσματικότητας, φαίνεται να ανταγωνίζεται τον προκάτοχό του (δηλαδή το μακρύ πρωτόκολλο) στις περιπτώσεις φυσιολογικής ή πτωχής ανταπόκρισης των ωοθηκών και να υστερεί ελαφρά σε περιπτώσεις ενδομητρίωσης όπου η “καταστολή” στο μακρύ πρωτόκολλο ευεργετεί τα ποσοστά επιτυχίας.

Δύο βασικά προτερήματά του είναι ότι συνδυάζεται με σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά υπερδιέγερσης και ότι στις περισσότερες μελέτες συμμόρφωσης των ασθενών αυτό προτιμάται από τις τελευταίες λόγω της βραχύτερης διάρκειας του και λόγω της απλότητας του.



# Χρήση των γοναδοτροπινών στο Βραχύ Πρωτόκολλο

---

Σε πρακτικό επίπεδο το πρωτόκολλο ουσιαστικά ξεκινά από τη δεύτερη μέρα του κύκλου με την καθημερινή χορήγηση γοναδοτροπινών και την όγδοη μέρα διενεργείται υπερηχογράφημα και μέτρηση οιστραδιόλης (E2) αλλά και ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) προκειμένου να διαπιστωθεί τόσο η αρτιότητα των ωοθυλακίων αλλά και η ενδογενής τάση του ίδιου του οργανισμού να τείνει να προκαλέσει την ωορρηξία.

Σε περίπτωση ανεύρεσης υψηλής τιμής LH (flexible protocol) ή ούτως ή άλλως την όγδοη μέρα (standard protocol) χορηγείται ο περίφημος ανταγωνιστής (Cetrotide ή Orgalutran) προκειμένου να αποτρέψει την ωορρηξία και να “συγκρατήσει” τα ωοθυλάκια ώστε να μεγαλώσουν μέχρι το επίπεδο της ωρίμανσής τους.

Το υπερηχογράφημα επαναλαμβάνεται μετά από 1 με 2 ημέρες και το πρωτόκολλο ολοκληρώνεται ανάμεσα στην ενδέκατη και τη δωδέκατη ημέρα οπότε και αναγνωρίζονται ώριμα ωοθυλάκια και αποφασίζεται η φαρμακευτική ωρίμανσή τους με τη χρήση της χοριακής γοναδοτροπίνης.

Να σημειωθεί ότι στο πρωτόκολλο αυτό αρκεί τα προέχοντα ωοθυλάκια να υπερβαίνουν τη μέγιστη διάμετρο των 17χιλιοστών για να αποφασίσει κανείς την ωοθυλακιωρρηξία.



# Πρωτόκολλο της **μιας** ένεσης

---

Μία σύγχρονη και αρκετά δημοφιλής παραλλαγή του πρωτοκόλλου του ανταγωνιστή είναι το πρωτόκολλο της μίας ένεσης. Σε αυτό το πρωτόκολλο ουσιαστικά οι πρώτες 6 μέρες ενέσεων έχουν αντικατασταθεί από μία ένεση η οποία ονομάζεται κορτικοφολιτροπίνη Α και η οποία δεν είναι τίποτε άλλο από μία συνθετική γοναδοτροπίνη μακράς διάρκειας (ELONVA).

Κατά τη διάρκεια αυτής της τεχνικής αξιοποιείται το φαινόμενο “flare-up” των GnRh αγωνιστών κατά το οποίο οι φαρμακευτικές αυτές ουσίες όταν χορηγούνται τη δεύτερη μέρα του κύκλου συνδέονται με τους αντίστοιχους υποδοχείς στην υπόφυση και αντί να τους “μπλοκάρουν” αρχικά τούς διεγείρουν.

Όταν δε αυτή η αρχική διέγερση συνδυαστεί με την ορμονική διέγερση με γοναδοτροπίνες, η οποία ακολουθεί την επόμενη ημέρα, το αποτέλεσμα συγκομιδής ωαρίων μεγιστοποιείται.

Η όλη διαδικασία κατά κανόνα κρατά 11 με 14 ημέρες.



## Βραχύ Πρωτόκολλο

---

Σύμφωνα με το πρωτόκολλο αυτό, αξιοποιούμε το φαινόμενο του “Flare up” χορηγώντας GnRH αγωνιστή τη 2η μέρα του κύκλου, ενώ την 3η μέρα χορηγούμε μαζί με τον αγωνιστή και FSH εκμεταλλευόμενοι τη συνεργασία της ενδογενούς παραγόμενης FSH (λόγω Flare up) και της εξωγενούς χορηγούμενης.

Τα δύο φάρμακα χορηγούνται καθημερινά συγχρόνως μέχρι την 7η ημέρα που γίνεται ο πρώτος υπέρηχος.

Η διάρκεια του πρωτοκόλλου είναι περίπου 12 ημέρες.

Το χρησιμοποιούμε για φτωχές απαντήτριες και οι δόσεις FSH είναι συνήθως μεγαλύτερες.



# Πρωτόκολλο Φυσικού Κύκλου

---

Κατά το πρωτόκολλο αυτό αναζητείται το ωάριο του φυσικού κύκλου και γίνεται ωληψία μόνο για αυτό. Διακρίνεται από ικανοποιητικά ποσοστά επιτυχίας στις περιπτώσεις όπου η ορμονική διέγερση δεν αποδίδει περισσότερα του ενός ωοθυλάκια και η ηλικία της υποψήφιας δεν υπερβαίνει τα 40 έτη.

Σε μεγαλύτερες ηλικίες μπορεί να εφαρμοστεί η τεχνική του “embryo banking” όπου συλλέγονται τα ωάρια από πολλαπλούς φυσικούς κύκλους, γονιμοποιούνται και κάθε ένα έμβρυο που παράγεται κρυοσυντηρείται μέχρι να συγκεντρωθεί ο επιθυμητός αριθμός εμβρύων προς μεταφορά. Εφαρμόζεται στις περιπτώσεις πτωχής ανταπόκρισης και αντένδειξης ορμονικής διέγερσης.





# IVF – ICSI (Fresh Cycle – Frozen ET)

## Στάδια της IVF

---

Ορμονική καταστολή: Φαρμακευτική αγωγή για περίπου 14-21 ημέρες για καταστολή της ωοθηκικής λειτουργίας με έναρξη 10 ημέρες πριν την αναμενόμενη έμμηνο ρύση της γυναίκας

Διέγερση ωοθηκών: Ενέσιμη φαρμακευτική αγωγή για 8-12 ημέρες για διέγερση των ωοθηκών ώστε να παράγουν πολλαπλά ώριμα ωάρια

Υπερηχογραφική παρακολούθηση ωοθυλακίων – ενδομητρίου μετά την 6<sup>η</sup> ημέρα διέγερσης κάθε 2 ημέρες

Ορμονικές εξετάσεις Οιστραδιόλης, LH και Προγεστερόνης σε συνδυασμό με την US παρακολούθηση

Ωοληψία & Γονιμοποίηση

- Ωοληψία (συνήθως 7-15 ώρια)
- Γονιμοποίηση των ωαρίων στο εργαστήριο
- Για γυναίκες > 40 ετών εφαρμόζεται η μέθοδος ICSI (Intracytoplasmic Sperm Injection)

Εμβρυομεταφορά: 1-3 έμβρυα μεταφέρονται σε κάθε κύκλο, Day-3, Day-4 και Day-5

test για επιβεβαίωση ή όχι εγκυμοσύνης: Περίπου 2 εβδομάδες μετά την εμβρυομεταφορά, με εξέταση αίματος αλλά και με υπερηχογράφημα για περισσότερη επιβεβαίωση



# Φάρμακα για πρόληψη της πρόωρης ωοθυλακιορρηξίας

---

## **Leuprolide Acetate & Triptorelin (GnRH Agonist)**

- Ανήκει στην κατηγορία των αγωνιστών της GhRH
- Καταστέλει την έκκριση FSH και LH
- Χορηγείται με υποδόριες ενέσεις.

## **Cetrorelix Acetate & Ganirelix Acetate (GnRH Antagonist)**

- Ανήκει στην κατηγορία των ανταγωνιστών της GnRH.
- Δεσμεύει τον υποδοχέα της GnRH
- Έτσι καταστέλλει την LH η οποία κανονικά θα οδηγούσε σε παραγωγή ώριμων ωαρίων
- Η χρήση της σε κύκλους IVF εμποδίζει την πρόωρη ωορρηξία
- Οι GhRH ανταγωνιστές χορηγούνται προς το τέλος του IVF κύκλου, πριν από την ένεση hCG



# Φάρμακα για διέγερση των ωοθηκών ...

---

## Clomiphene Citrate

- Χρησιμοποιείται για τη διέγερση των ωοθηκών
- Προκαλεί έκκριση **GnRH** από τον υποθάλαμο
- Στη συνέχεια η GnRH διεγείρει την υπόφυση να παράγει **follicle-stimulating hormone (FSH)** και **luteinizing hormone (LH)**
- Οι FSH και LH ενισχύουν την ανάπτυξη των ωοθυλακίων στις ωοθήκες
- Χορηγείται από του στόματος

## Human Menopausal Gonadotropin (hMG)

- Περιέχει και τις δύο φυσικές γοναδοτροπίνες FSH και LH
- Η FSH ενισχύει την αύξηση και την ωρίμανση των θυλακίων στις ωοθήκες
- Η LH προκαλεί ωοθηλακιορρηξία
- Χορηγείται με υποδόρια ένεση



# Φάρμακα για διέγερση των ωοθηκών ...

---

## **Follitropin a & b – Recombinant Follicle Stimulating Hormone (r-FSH)**

- Διεγείρει τις ωοθήκες ώστε να παράγουν περισσότερα από 1 ώριμα ωάρια κατά την ωοληψία
- Ενισχύει επιλεκτικά την αύξηση και την ωρίμανση των θυλακίων στις ωοθήκες
- Παράγεται σε ανασυνδυασμένη μορφή
- Προκαλεί πιο «βαθεία» και αποτελεσματική διέγερση πολλαπλής ωοθυλακιορρηξίας
- Βελτιώνει το profile των ωαρίων στο εργαστήριο
- Μεγαλύτερη ασφάλεια σε γυναίκες >40 έτη με πιθανά ορμονοεξαρτώμενα προβλήματα
- Χορηγείται με υποδόρια ένεση

## **Corifolitropin alfa**

- Είναι φάρμακο ελεγχόμενης διέγερσης της ωοθήκης σε πρωτόκολλο GnRH antagonist
- Χορηγείται την 2<sup>η</sup> ημέρα του κύκλου σε συνδυασμό με r-FSH μετά την 7<sup>η</sup> ημέρα



# Φάρμακα για πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας

---

*32-36 ώρες πριν την ωοληψία:*

## **Human Chorionic Gonadotropin (hCG)**

- Έχει παρόμοια λειτουργία με την LH και προκαλεί ωορρηξία
- Χορηγείται με μία ένεση άπαξ ενδομυϊκά ή υποδόρια

## **Recombinant Choriogonadotropin alfa (rCG)**

- Χορηγείται με μία ένεση άπαξ υποδόρια



# Φάρμακα για την προετοιμασία της Εμβρυομεταφοράς - Εμφύτευσης

---

## **Progesterone**

- Χρησιμοποιείται για πάχυνση του ενδομητρίου και έτσι διευκολύνει την εμφύτευση.
- Η φαρμακευτική αγωγή με προγεστερόνη και η καταστολή της ωχρινικής από τους GnRH-agonists μπορεί να καταστείλει την παραγωγή της ενδογενούς προγεστερόνης.
- Η ασθενής λαμβάνει από του στόματος προγεστερόνη και κολπικά.

## **Micronized Estradiol**

- Βοηθά στην ανάπτυξη και διατήρηση του ενδομητρίου
- Δόση 2mg κολπικό δισκίο 3 φορές την ημέρα

## **Baby Aspirin**

- Αυξάνει τη ροή του αίματος προς τη μήτρα και τις ωθήκες και Προστατεύει από δημιουργία θρόμβων
- Δόση : Δισκίο 80mg την ημέρα

## **Prednisone**

- Καταστέλει τις ανδρικές ορμόνες και τη λειτουργία του ανοσοποιητικού
- Αυξάνει τις πιθανότητες εμφύτευσης
- Δόση : 10mg από του στόματος ημερησίως

## **Doxycycline ή Azithromycine**

- Αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για πρόληψη λοίμωξης μετά την ωληψία
- Δόση 100mg x 2 φορές την ημέρα, για 5 ημέρες



# Άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε κύκλους IVF

---

## **Micronized DHEA**

- Χρησιμοποιείται στη θεραπεία της πρόωμης γήρανσης των ωοθηκών (premature ovarian aging, POA), την πρόωμη απώλεια της ικανότητας των ωοθηκών να παράγουν καλά ωάρια
- Η DHEA βελτιώνει και την ποσότητα και την ποιότητα των ωαρίων

## **Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF)**

- Θεωρείται ότι βελτιώνει το λεπτό ενδομήτριο που δεν ανταποκρίνεται στην συμβατική θεραπεία



# IVF - τροποποιημένος φυσικός κύκλος

---

Η τάση προς την μεταφορά ενός μόνο εμβρύου και η μεγαλύτερη έμφαση στην «φιλική για την ασθενή» εξωσωματική γονιμοποίηση έχει πρόσφατα οδηγήσει σε ένα αυξανόμενο ενδιαφέρον για την IVF με τροποποιημένο φυσικό κύκλο (**mnc-IVF**) και ήπια εξωσωματική γονιμοποίηση (**mild- IVF** ή **m-IVF**).

Οι mnc-IVF και m-IVF είναι και οι δύο μορφές θεραπείας που αφορούν λιγότερη ιατρική παρέμβαση, και οδηγούν σε μείωση του αριθμού των ωαρίων που ανακτώνται.





# mnc-IVF και m-IVF

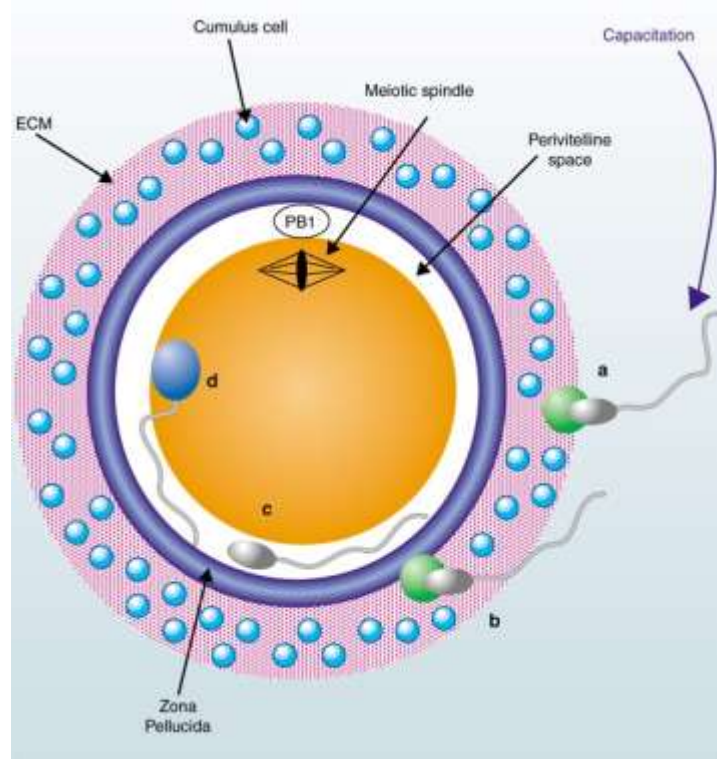
---

Οι θεραπευτικές στρατηγικές για mnc-IVF και m-IVF περιλαμβάνουν διέγερση της FSH, κιτρική κλομιφαίνη (CC) και χρήση ανταγωνιστών της ορμόνης GnRH, καθώς και την υποστήριξη της ωχρινικής φάσης με χορήγηση τόσο κολπικά αλλά και ως και από του στόματος

*(Pelinck et al 2006, Teramoto και Kato 2007)*



# ICSI





# Κύριες ενδείξεις για ICSI

Γενικά η μέθοδος ICSI χρησιμοποιείται σε ασθενείς με αποτυχία προηγούμενης γονιμοποίησης ή με αριθμό σπερματοζωαρίων λιγότερο από 500.000, που δεν επιδέχονται θεραπεία.

---

1. Προβλήματα στην ποιότητα σπέρματος. Ολιγοσπερμία (αριθμός μικρότερος των  $< 20 \times 10^6$ /ml). Ασθενοσπερμία (κινητικότητα μικρότερη του 50% αρίστη και μέτρια). Τερατοζωοσπερμία (φυσιολογικές μορφές λιγότερες από 30%) ή και συνδυασμός όλων αυτών των προβλημάτων. Αντισπερμικά αντισώματα. Αποτυχία γονιμοποίησης έπειτα από εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF).
2. Δυσλειτουργίες εκσπερμάτωσης. Σπέρμα από την επιδιδυμίδα. Συγγενής απλασία του σπερματικού πόρου. Αποτυχημένη αναστόμωση σπερματικού πόρου - επιδιδυμίδας. Αποτυχημένη επαναστόμωση του σπερματικού πόρου. Απόφραξη των εκσπερματικών πόρων.
3. Σπερματοζωάρια από τον όρχι. Αποτυχία λήψης σπερματοζωαρίων από την επιδιδυμίδα. Αζωοσπερμία λόγω αναστολής ωρίμανσης σπερματοζωαρίων. Νεκροσπερμία.



## Μεγάλη επιτυχία της ICSI, αλλά και σκεπτικισμός

- Στην πλειονότητα των ζευγαριών (90%) που έκαναν ICSI δημιουργήθηκαν έμβρυα και έγινε εμβρυομεταφορά. Παρά την επιτυχία που μένει να απαντηθούν.
- Πιστεύεται ότι η περίπλοκη διαδικασία της φυσιολογικής γονιμοποίησης δρα ως φραγμός για παθολογικά σπερματοζωάρια. Συνεπώς όταν εισάγουμε μηχανικά ένα σπερματοζωάριο μέσα στο κυτταρόπλασμα του ωαρίου, επιλέγοντάς το με τη μορφολογία του και μόνο, αυτοί οι επιλεκτικοί μηχανισμοί σταματούν να υπάρχουν.
- Επιπλέον ερωτήματα δημιουργούνται από κυτταρογενετικές μελέτες που δείχνουν υψηλά ποσοστά χρωμοσωματικών ανωμαλιών σε υπογόνιμους άνδρες. Όσο ελαττώνονται οι δείκτες της ποιότητας του σπέρματος τόσο αυξάνεται η πιθανότητα χρωμοσωματικής ανωμαλίας.
- Μια πρόσφατη μελέτη δείχνει ότι το ποσοστό χρωμοσωματικών ανωμαλιών σε άνδρες με κανονικές παραμέτρους σπέρματος ήταν 2,2%, σε ασθενείς με ολιγοσπερμία 5,1%, με αζωοσπερμία και με μη αποφρακτική αζωοσπερμία.



- Τίθεται λοιπόν το εξής ερώτημα: μήπως η προσπάθεια μας να βοηθήσουμε τους ασθενείς μας να αποκτήσουν ένα παιδί θα έχει αποτέλεσμα αυτό το παιδί να υποφέρει από μια συγγενή ανωμαλία;
- Μήπως θα ήταν λογικό να περιμένουμε υψηλά ποσοστά γενετικών ανωμαλιών σε απογόνους ασθενών που αδυνατούν να τεκνοποιήσουν φυσιολογικά;
- Για να απαντήσουμε σε αυτές τις ερωτήσεις θα πρέπει όμως να γνωρίζουμε ότι ένας μη φυσιολογικός καρυότυπος (από ανάλυση αίματος) δεν συμβαδίζει πάντα με ανώμαλο γενότυπο και χρωμοσωμικά φυσιολογικά σπερματοζωάρια.



## Ανδρική υπογονιμότητα & χρωμοσωμικές ανωμαλίες

- Βάσιμα ερωτηματικά προκαλούνται από τη συσχέτιση ανδρικής υπογονιμότητας και χρωμοσωμικών ανωμαλιών. Μία πρόσφατη μελέτη δείχνει ότι το ποσοστό των χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε άνδρες με κανονικές παραμέτρους σπέρματος ήταν 2,2%.
- Σε ασθενείς με ολιγοσπερμία 5,1%, με αζωοσπερμία 14,6% και με μη-αποφρακτική αζωοσπερμία 20,3%. Παρότι είναι γνωστό ότι η γονιμοποίηση από σπερματοζωάρια με χρωμοσωμικές ανωμαλίες είναι δυνατή, δεν είναι γνωστό εάν το ποσοστό των ανώμαλων σπερματοζωαρίων που πετυχαίνουν γονιμοποίηση είναι το ίδιο ή μειωμένο σε σχέση με τα φυσιολογικά. Επίσης είναι άγνωστος ο αριθμός των ζυγωτών με ανευπλοειδισμό μη-συμβατό με τη ζωή, που αποβάλλονται στην αρχή της κύησης.
- Τα δεδομένα της Martin δείχνουν ότι ένας μη-φυσιολογικός καρυότυπος (από ανάλυση περιφερικού αίματος) δεν συμβαδίζει πάντα με ανώμαλο γενότυπο των σπερματοζωαρίων: άντρες με γενετική σύσταση 47XYY παράγουν χρωμοσωμικά φυσιολογικά σπερματοζωάρια.



## Η επίδραση του ICSI στην υγεία των παιδιών

- Η παιδιατρική παρακολούθηση παιδιών που γεννήθηκαν μετά από ICSI είναι πολύ ενθαρρυντική: τα ποσοστά των γενετικών ανωμαλιών των παιδιών αυτών είναι παρόμοια με των παιδιών που γεννιούνται μετά από IVF.
- Παρόλα αυτά, τα αποτελέσματα κάθε νέας τεχνικής πρέπει να παρακολουθούνται μακροπρόθεσμα και να καταγράφονται σε βάση δεδομένων.
- Επίσης, είναι απαραίτητη η ενημέρωση των ασθενών σχετικά με την πρόσφατη ανακάλυψη και εφαρμογή της μεθόδου, τα στοιχεία που έχουν ήδη συγκεντρωθεί και την έλλειψη μακρόχρονης πείρας.



## ICSI και Γενετική

- Προγεννητική διάγνωση για χρωμοσωμικές ανωμαλίες συνήθως προτείνεται εάν συντρέχουν διάφοροι παράγοντες, όπως η ηλικία της μητέρας, αλλά είναι αμφιλεγόμενο το εάν θα πρέπει να προταθεί με μόνη αιτιολογία την εφαρμογή ICSI.
- Οι υποψήφιοι ασθενείς για ICSI αποτελούν μία πολύ ετερογενή ομάδα, που περιλαμβάνει περιπτώσεις oligospermίας που οφείλονται σε απόφραξη, μέχρι περιπτώσεις ισοζυγισμένων χρωμοσωμικών μετατοπίσεων, που έχουν σαν αποτέλεσμα εμβρυϊκές ανωμαλίες.
- Κάθε περίπτωση πρέπει να αντιμετωπίζεται ξεχωριστά και τα ζευγάρια να κατανοούν τις επιπτώσεις μιας γενετικής επιβάρυνσης, το μέγεθος του κινδύνου και τις δυνατότητες για πρόληψη.





## ICSI & Προβληματισμοί για την Ανδρική Υπογονιμότητα

- Ακόμη και αν προσφέρουμε προγεννητική διάγνωση με ανάλυση καρυότυπου σε όλες τις γυναίκες που μένουν έγκυες μετά από IVF-ICSI, υπάρχει ένα ποσοστό μεταλλάξεων σημείου, που προκαλούν στειρότητα, και που θα έμενε αδιάγνωστο καθώς και ένα ποσοστό ασθενών με μωσαϊκισμό, όπου ο καρυότυπος από το αίμα δεν θα ερχόταν σε συμφωνία με τον καρυότυπο των γαμετών. Θα μπορούσε ίσως να προταθεί έλεγχος για της σημειακές μεταλλάξεις και καρυοτύπηση σπερματοζωαρίων.
- Μία τέτοια όμως στρατηγική θα αύξανε υπερβολικά το κόστος για τους ασθενείς, με αμφίβολη κλινική αξία. Σήμερα, με τις προόδους της μοριακής βιολογίας και γενετικής έχουμε τα εργαλεία να ερευνήσουμε και να διαλευκάνουμε τα διλήμματα που προκαλεί η εφαρμογή των νέων τεχνολογιών και να βοηθήσουμε τους ασθενείς (με τη σωστή πληροφόρηση) να πάρουν τη σωστή γι'αυτούς απόφαση.



# Αζωοσπερμία

---

- Αζωοσπερμία ονομάζουμε την απουσία σπερματοζωαρίων από το σπέρμα.
- Η αζωοσπερμία διακρίνεται σε αποφρακτική και μη αποφρακτική.
- Η λήψη σπέρματος σε περιπτώσεις ανδρών με αποφρακτική και μη αποφρακτική αζωοσπερμία γίνεται με μικροχειρουργική επέμβαση.
- Στην περίπτωση της αποφρακτικής αζωοσπερμίας η ανεύρεση σπερματοζωαρίων στον όρχη και την επιδυιδιμίδα είναι οπωσδήποτε επιτυχής.



# Η αζωοσπερμία σήμερα ...

---

- Η αζωοσπερμία αποτελεί μια από τις σοβαρότερες μορφές ανδρικής υπογονιμότητας και απαντάται περίπου στο 1% των ανδρών του γενικού πληθυσμού και στο 10% των ανδρών που μπαίνουν σε διαδικασία διερεύνησης της γονιμότητάς τους.
- Μέχρι πρόσφατα, οι μόνες επιλογές των ανδρών με αζωοσπερμία ήταν η δωρεά σπέρματος και η υιοθεσία. Ωστόσο, η προσέγγιση καθώς και η αντιμετώπιση της αζωοσπερμίας έχουν δραματικά αλλάξει τα τελευταία χρόνια.
- Έτσι, από το 1993 οι άνδρες που πάσχουν από αζωοσπερμία έχουν πλέον τη δυνατότητα να αποκτήσουν τον δικό τους βιολογικό απόγονο μέσα από τη διαδικασία της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και, ειδικότερα, με την διαδικασία της μικρογονιμοποίησης.



# Αποφρακτική Αζωοσπερμία

---

- Στην αποφρακτική αζωοσπερμία υπάρχει κανονική παραγωγή σπερματοζωαρίων από τους όρχεις, αλλά αυτά δεν εμφανίζονται στο σπέρμα μετά την εκσπερμάτιση, λόγω της απόφραξης: οι άνδρες που πάσχουν από αποφρακτική αζωοσπερμία εκσπερματώνουν φυσιολογικά, αλλά το λαμβανόμενο σπέρμα περιέχει μόνο σπερματικό πλάσμα χωρίς σπερματοζωάρια.
- Η αποφρακτική αιτιολογία, με την ευρεία έννοια, περιλαμβάνει την απόφραξη των εκφορητικών σπερματικών οδών που οφείλεται σε φλεγμονή ή τραυματισμό, τη συγγενή έλλειψη των σπερματικών πόρων, την εκτομή ή τη διατομή των σπερματικών πόρων με χειρουργική επέμβαση.



# Αιτιολογία

---

- Η χειρουργική απολίνωση των σπερματικών πόρων για στειρότητα
- Φλεγμονές του ουροποιογεννητικού συστήματος (ορχίτιδες, επιδυδιμίτιδες) μετά από εμπύρετη επιδυδιμίτιδα περίπου το 5% των ασθενών θα εμφανίσει αποφρακτική αζωόσπερμία
- Πρωτοπαθής ορχική βλάβη (π.χ. σύνδρομο Klinefelter)
- Χρωμοσωμικές ανωμαλίες
- Συστηματικά νοσήματα (διαβήτης, υποθυρεοειδισμός, αιμοχρωμάτωση, αναιμίες)
- Λήψη τεστοστερόνης και αναβολικών
- Κρυψορχία ή και καθυστερημένη κάθοδος όρχεων
- Χημειοθεραπεία ή ακτινοβολίες για καρκίνο κυρίως των όρχεων
- Μετά από επέμβαση βουβωνοκήλης ή κισσοκήλης
- Συγγενής έλλειψη ή απόφραξη των σπερματικών πόρων



# Διάγνωση

---

Η διάγνωση θα στηριχθεί στο σπερμοδιάγραμμα (ο αριθμός των σπερματοζωαρίων είναι μηδέν μετά από δύο φυγοκεντρήσεις), ενώ ο περαιτέρω έλεγχος αποσκοπεί στο να διακρίνει αν πρόκειται για αποφρακτική ή μη αποφρακτική αζωοσπερμία.

Ο έλεγχος περιλαμβάνει:

1. Ιστορικό
2. Ψηλάφηση όρχεων και σπερματικών πόρων
3. Ορμονικός έλεγχος (η πολύ υψηλή FSH υποδηλώνει πρωτοπαθή ορχική βλάβη)
4. Καρυότυπος
5. Μικροελλείψεις στο Y χρωμόσωμα
6. TEST κυστικής ίνωσης επί υποψίας αποφρακτικής αζωοσπερμίας
7. Επί αποφρακτικής αζωοσπερμίας η αναζήτηση στο σπερμοδιάγραμμα καρνιτίνης, φρουκτόζης και α-γλυκοσιδάσης μπορεί να καθορίσει το σημείο της απόφραξης



# Το σπερμοδιάγραμμα της αζωοσπερμίας

- Η εξέταση σπέρματος είναι η εξέταση με την οποία μπορεί να διαπιστωθεί η αζωοσπερμία. Αυτή η πρώτη αξιολόγηση είναι πολύ σημαντική και απαιτεί ειδική προσέγγιση.
- Δεν είναι σπάνιο σε δείγματα τα οποία αρχικά είναι αρνητικά για την παρουσία σπερματοζωαρίων, τελικά να υπάρχουν σπερματοζωάρια τα οποία εντοπίζονται μετά από φυγοκέντρηση (κρυπτοσπερμία).
- Για τον λόγο αυτό η φυγοκέντρηση σε υψηλές στροφές των δειγμάτων, που είναι αρνητικά για την παρουσία σπερματοζωαρίων, στην αρχική παρατήρηση και η προσεκτική παρατήρηση σε υψηλή ανάλυση του ιζήματος στο σύνολό του, πρέπει να είναι αναπόσπαστο μέρος της αξιολόγησης.
- Μόνον εάν και μετά την παρατήρηση του ιζήματος δεν βρεθούν σπερματοζωάρια μπορεί ένα δείγμα να χαρακτηριστεί ως αζωοσπερμικό.
- Σε περίπτωση αζωοσπερμίας συστήνεται επανέλεγχος σπέρματος στο τρίμηνο προκειμένου να επιβεβαιωθεί η πρώτη παρατήρηση.



# Γενετικά νοσήματα – Συσχέτιση ΟΑ

Κάθε τύπος αζωοσπερμίας σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα διαφορετικών γενετικών νοσημάτων.

- χρωμοσωμικές ανωμαλίες,
- μικροελλείψεις του χρωμοσώματος Y,
- μεταλλάξεις γονιδίου κυστικής ίνωσης.
- Καρυοτυπικές ανωμαλίες συναντώνται σε συχνότητα 1% σε νορμοσπερμικούς άνδρες, με τη συχνότητα να αυξάνεται στο 5% σε περιπτώσεις ολιγοσπερμίας, ενώ σε περιπτώσεις αζωοσπερμίας η συχνότητα αυτή φτάνει στο 10-15%.
- Ανευπλοειδίες φυλετικών χρωμοσωμάτων είναι ο πιο συχνός τύπος καρυοτυπικών ανωμαλιών, που παρατηρούνται σε αζωοσπερμικούς άνδρες.





# Οι προεκτάσεις στην υπογονιμότητα

...

- Επίσης, συχνά παρατηρείται αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αναστροφών ή μεταθέσεων, γεγονός που αυξάνει την πιθανότητα αποβολών ή απόκτησης παιδιών με χρωμοσωμικές ανωμαλίες.
- Όσον αφορά στις μικροελλείψεις στο χρωμόσωμα Υ, αυτές συναντώνται σε συχνότητα περίπου 15% των αζωοσπερμικών ανδρών. Οι αρσενικοί απόγονοι των ανδρών που είναι φορείς μικροελλείψεων θα τις κληρονομήσουν και, συνεπώς, θα είναι πιθανόν και οι ίδιοι υπογόνιμοι.
- Όσον αφορά στις μεταλλάξεις του γονιδίου της κυστικής ίνωσης, περίπου το 25% των αζωοσπερμικών ανδρών με απλασία του σπερματικού πόρου είναι φορείς του γονιδίου.



# Θεραπεία Αποφρακτικού τύπου αζωοσπερμίας

---

Η θεραπεία έγκειται είτε στη χειρουργική αποκατάσταση της γεννητικής οδού, όταν αυτό είναι εφικτό, ή στη λήψη σπέρματος από τον όρχη για τη χρησιμοποίησή του, στη συνέχεια, για εξωσωματική μικρογονιμοποίηση (ICSI).



# Μη Αποφρακτική Αζωοσπερμία

---

- Στη μη αποφρακτική αζωοσπερμία δεν υπάρχει παραγωγή σπερματοζωαρίων από τους όρχεις.
- Η αδυναμία παραγωγής ή η ελάχιστη παραγωγή (σοβαρή oligo-ασθενο-τερατοσπερμία, που πρακτικά είναι πολύ κοντά στην αζωοσπερμία) υποδηλώνει ορχική ανεπάρκεια.
- Η πάθηση μπορεί να είναι ιδιοπαθής ή να οφείλεται σε κρυφορχία, τραυματισμούς, φλεγμονές, λοιμώδη νοσήματα (όπως παρωτίτιδα σε μεγάλη ηλικία) ακτινοβολία, χημειοθεραπεία, ή χρωμοσωματικές διαταραχές.



# NOA Strategies

---

## FNA Mapping



Courtesy: Netter Images

## Microdissection





# Ανεύρεση σπερματοζωαρίων - Βιοψία όρχεων

---

- Στη μη αποφρακτική αζωοσπερμία η ανεύρεση σπερματοζωαρίων μετά από βιοψία όρχεων (TESE) είναι δύσκολη έως αδύνατη. Ελπίζουμε στην ανεύρεση σπερματοζωαρίων, ειδικά όταν η σπερματογένεση εντοπίζεται μόνον σε μικρές εστίες του ορχικού παρεγχύματος (εστιακή σπερματογένεση).
- Οι πιθανότητες είναι μικρές αλλά υπάρχει περιορισμένος βεβαίως αριθμός κυήσεων. Εάν βεβαίως δεν βρεθούν κινητά σπερματοζωάρια θα πρέπει οπωσδήποτε το ζευγάρι να είναι ενημερωμένο εκ των προτέρων για τις εναλλακτικές δυνατότητες.



# Βιοψία όρχεως

---

1. Με εξαίρεση τις περιπτώσεις υπογοναδοτροφικού υπογοναδισμού, για όλες τις άλλες περιπτώσεις αζωοσπερμίας η βιοψία όρχεως παραμένει η παλαιότερη και η πιο ενδεδειγμένη μέθοδος, προκειμένου να διαπιστωθεί εάν υπάρχουν σπερματοζωάρια ή όχι στους όρχεις.
2. Καμία άλλη παράμετρος δεν μπορεί με ακρίβεια να επιβεβαιώσει ή να αποκλείσει την παρουσία σπερματοζωαρίων στους όρχεις.



# Πολλαπλή βιοπτική λήψη

---

- Κατά τη βιοψία όρχεως, η άμεση μικροσκοπική παρατήρηση του υγρού παρασκευάσματος αποτελεί την πιο ενδεδειγμένη μέθοδο, προκειμένου να διαπιστωθεί η παρουσία σπερματοζωαρίων.
- Το πλεονέκτημα σε αυτήν την περίπτωση, σε σχέση με την απλή ιστολογική μελέτη του ιστού, είναι ότι ο ιστός, εφόσον έχει σπερματοζωάρια, μπορεί να κρυσυντηρηθεί άμεσα, προκειμένου να χρησιμοποιηθεί στο μέλλον, στα πλαίσια της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.
- Η λήψη μόνο ενός ιστοτεμαχιδίου από κάθε όρχι μπορεί να αποκλείσει περιοχές ενεργούς σπερματογένεσης του όρχεως, με αποτέλεσμα ο ασθενής να οδηγηθεί σε εσφαλμένα συμπεράσματα σχετικά με την αναπαραγωγική του δυνατότητα.
- Μια επέμβαση βιοψίας όρχεως θα πρέπει να συνδυάζεται με τη λήψη πολλαπλών ιστοτεμαχιδίων από διαφορετικές περιοχές και των δύο όρχεων.



# Η αντιμετώπιση ...

---

Η συστηματικότερη αντιμετώπιση της αζωοσπερμίας τα τελευταία χρόνια μέσα στα πλαίσια της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής κατέδειξε ότι, παρά τη γενική αποδοχή της αποτελεσματικότητας της μεθόδου, υπάρχουν αποκλίσεις όσον αφορά στην πρόγνωση και την πιθανότητα επίτευξης εγκυμοσύνης.

Τα μέχρι τώρα δεδομένα δείχνουν ότι ο τύπος της αζωοσπερμίας και τα παθολογικά αίτια που την προκαλούν μπορούν να επηρεάσουν την πρόγνωση.





# Η επιτυχία και οι δυσκολίες

Στην αποφρακτικού τύπου αζωοσπερμίας, η αποτελεσματικότητα της μεθόδου είναι υψηλή, μια και τα ορχικά σπερματοζωάρια σε αυτές τις περιπτώσεις φαίνεται πως είναι ικανά να οδηγήσουν σε υψηλά ποσοστά γονιμοποίησης και να υποστηρίξουν αποτελεσματικά την εμβρυική αναπτυξιακή πορεία.

Αντίθετα, στις περιπτώσεις της μη αποφρακτικής αζωοσπερμίας, όπου η λειτουργία των όρχεων είναι σημαντικά μειωμένη, τα σπερματοζωάρια είναι λιγότερο ικανά να γονιμοποιήσουν και να υποστηρίξουν την εμβρυική πορεία.

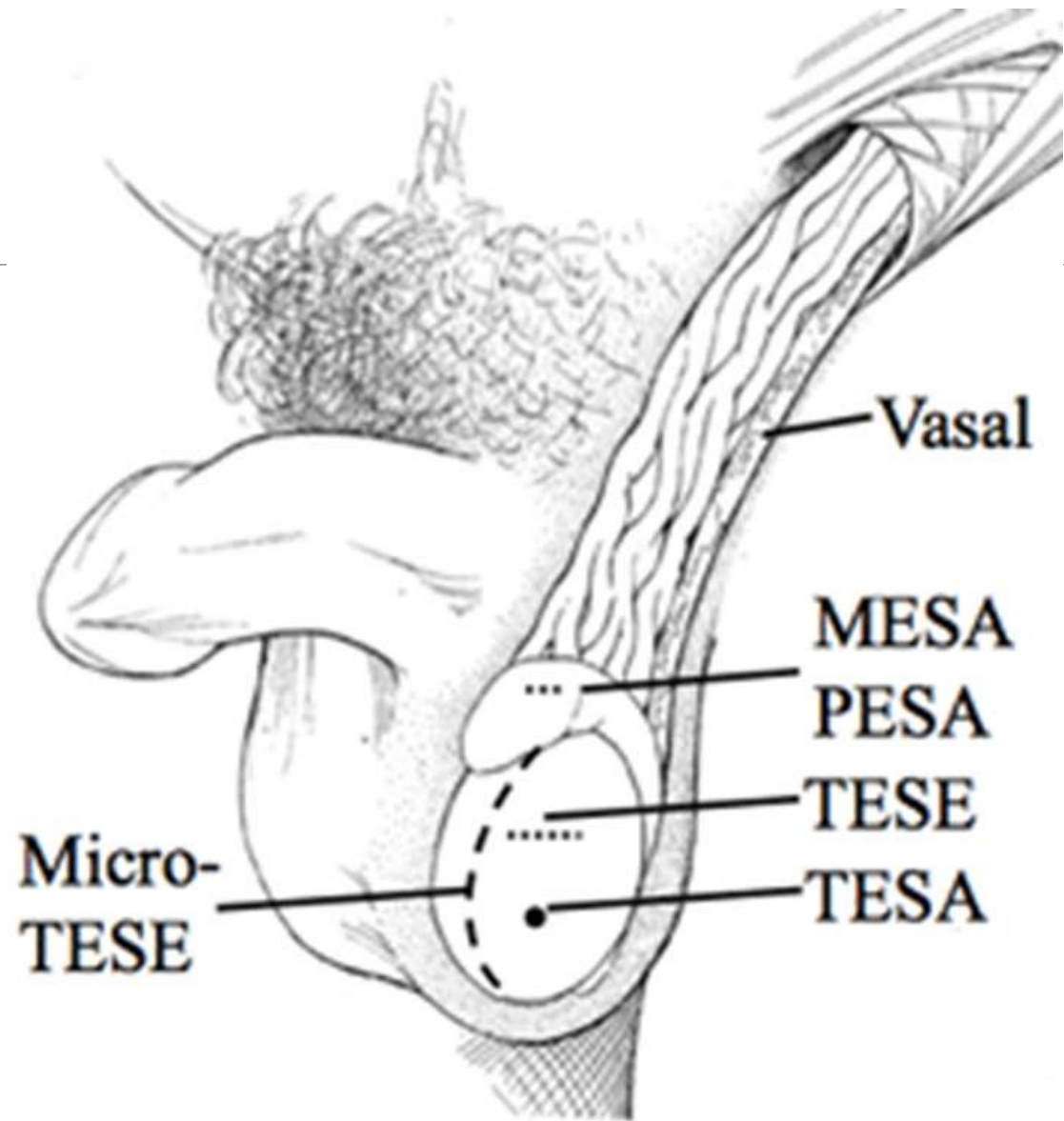
Η δυσκολία που παρατηρείται σχετίζεται άμεσα με τον βαθμό των ιστολογικών βλαβών, που συχνά παρατηρούνται σε περιπτώσεις μη αποφρακτικής αζωοσπερμίας.



# Χειρουργικές τεχνικές ανάκτησης σπέρματος στην αζωοσπερμία

---

1. TESE
2. TESA
3. Microdissections
4. MESA
5. PESA
6. RETA
7. Sperm Aspiration vas deferens
8. Ανοικτή – Διαδερμική λήψη





# MESA- PESA - TESE - TESA

MESA



PESA



TESE



TESA





# TESE

---

Είναι στην πραγματικότητα μία βιοψία όρχεως η οποία γίνεται με τοπική αναισθησία (σε ευαίσθητα άτομα γίνεται με γενική νάρκωση) και απαιτεί χρόνο 15 λεπτών. Με την TESE δεν υπάρχουν πρακτικά επιπλοκές και μπορεί να εφαρμοστεί τόσο σε αποφρακτική αζωοσπερμία (OA) όσο και σε μη αποφρακτική (NOA).

Για καλύτερη εκτέλεση της TESE συνιστούμε να χρησιμοποιείται μεγέθυνση και αφού απελευθερώσουμε τον όρχι τέμνεται ο ινώδης χιτώνας (τα αγγεία του φαίνονται με μεγέθυνση 8-15). Επισημαίνεται ανάγγεια περιοχή που βρίσκεται συνήθως στην πλάγια ή πρόσθια επιφάνεια του όρχεως και φροντίζουμε να αποφύγουμε τα ορχικά αγγεία.



# TESA

---

Η TESA είναι όμοια με την TESE. Γίνεται και αυτή συνήθως υπό τοπική αναισθησία και είναι λίγο ταχύτερη από την TESE. Πραγματοποιείται με βελόνη 22 gauge ή Tru-Cat. Το πλεονέκτημα της TESA έναντι της TESE είναι ότι οι ασθενείς έχουν λίγο ταχύτερη ανάνηψη, επειδή η αναρρόφηση σπερματοζωαρίων είναι ταχύτερη ενέργεια έναντι μίας τομής που γίνεται με την TESE, αν και αυτή η τομή είναι μικρή (1εκ. περίπου).

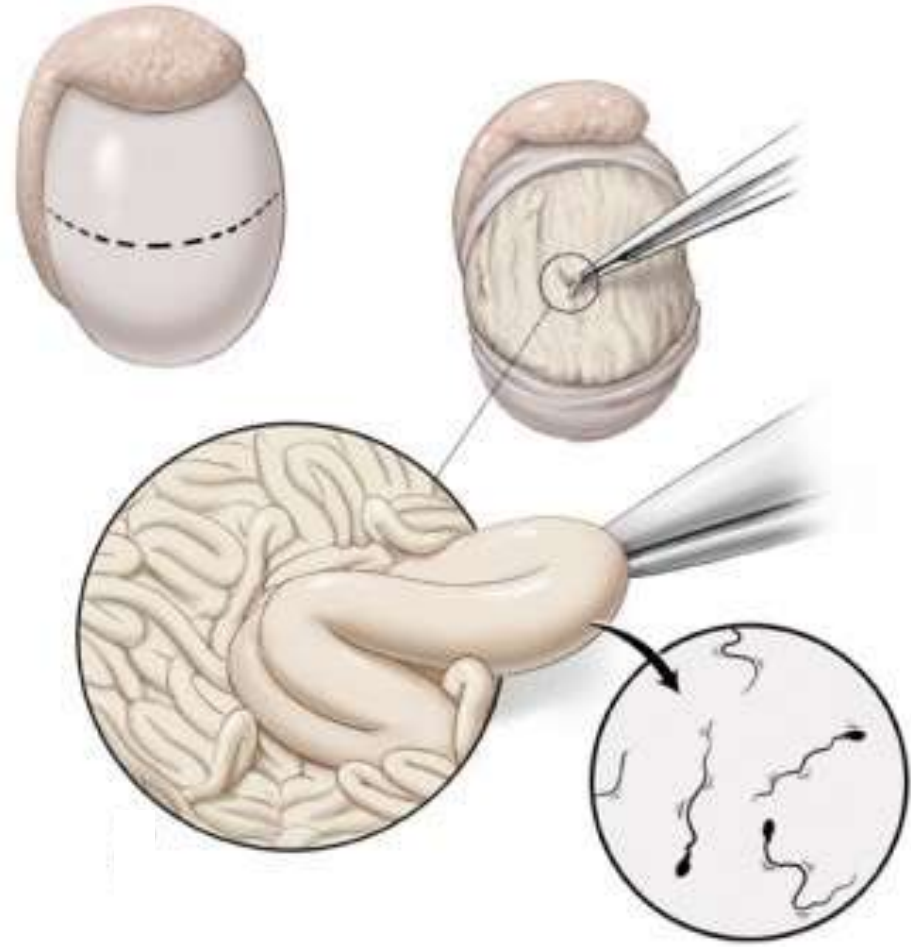
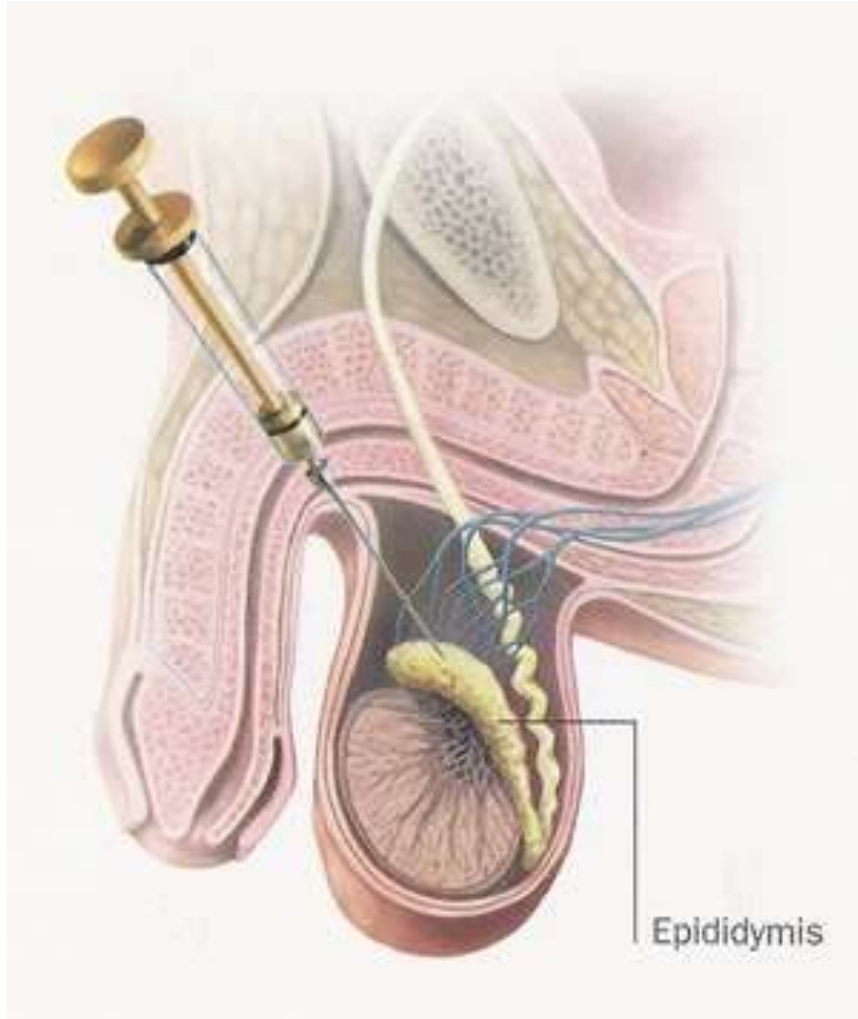
Το σοβαρό μειονέκτημα της TESA είναι ότι γίνεται τυφλά και υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος για ενδοορχικό πρωτοπαθές αιμάτωμα. Επιπλέον, ο ιστός που ανακτάται με την TESA είναι λιγότερος. Σημειώνουμε ότι η TESA εφαρμόζεται κυρίως σε OA και σπανίως σε NOA.



# Η αποτελεσματικότητα της TESE

---

*Σε μία μελέτη με περιστατικά NOA η εφαρμογή TESE είχε ως αποτέλεσμα την επιτυχή συλλογή σπερματοζωαρίων σε ποσοστό 62-70%. Σε ασθενείς με σύνδρομο Sertoli φτάνει πάνω από 50%, όπως και σε ασθενείς με αναστολή σπερματογένεσης. Σε αυτές τις περιπτώσεις στις οποίες επιτεύχθηκε η ανάκτηση σπερματοζωαρίων, το ποσοστό των φυσιολογικών γονιμοποιήσεων φτάνει το 52% και των κλινικών κυήσεων στο 38%.*







# Microdissections (Μικροδιατομές του όρχεως)

Αυτή η τεχνική εφαρμόζεται σε NOA για λήψη σπερματοζωαρίων από τον όρχι. Είναι μία μέθοδος περισσότερο λεπτομερής από την TESE και μπορούμε να πάρουμε λεπτά τμήματα όρχεως 2-3χιλ. ή 1,5mg όγκου. Απαιτεί χειρουργικό μικροσκόπιο και προσεκτική παρατήρηση ώστε να διαπιστώσουμε ποια σωληνάρια διατηρούν σπερματογένεση. Αυτά τα σωληνάρια αναγνωρίζονται οπτικά κάτω από το μικροσκόπιο σε μεγέθυνση 15-15. Με τη μέθοδο αυτή:

1. Αυξάνεται ο αριθμός των σπερματοζωαρίων ανά βιοψία,
2. Δε χάνεται πολύ ορχικός ιστός,
3. Διευκολύνεται ο βιολόγος επειδή έχει να εξετάσει λιγότερο ιστό,
4. Αποφεύγουμε τα αγγεία μέσα στον όρχι και έτσι ο κίνδυνος καταστροφής άλλων τμημάτων του όρχεως είναι πού μικρός.



# Η επιτυχία με Microdissection

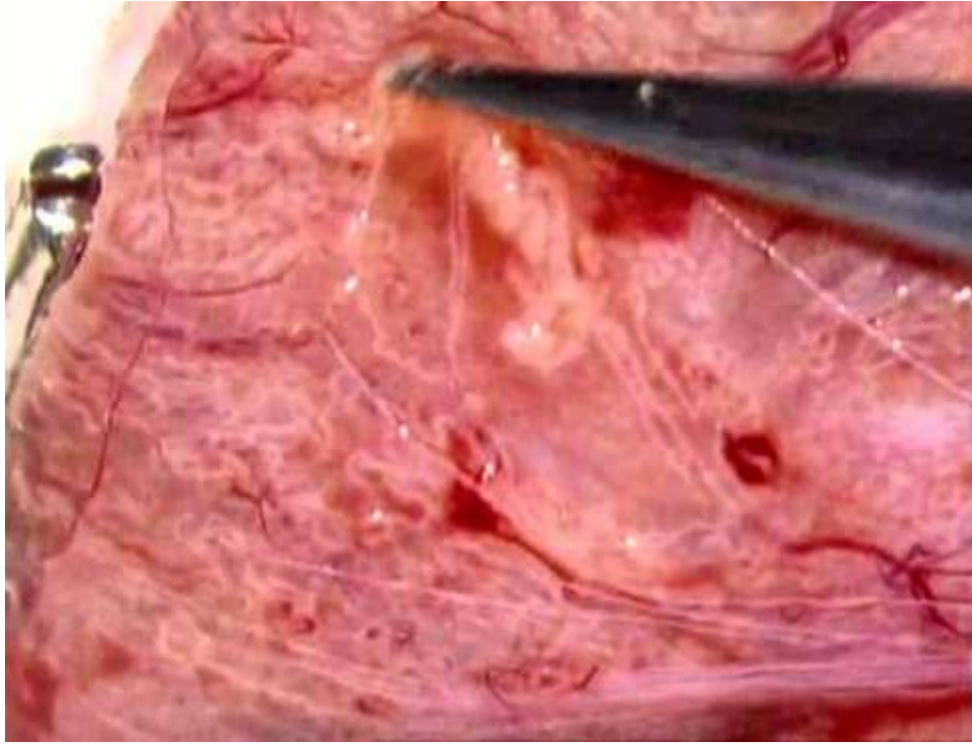
---

Η επιτυχία με Microdissection φτάνει το 68% έναντι 38% με TESE.

Αν δεν βρεθούν σπερματοζωάρια:

- γίνονται και άλλες βιοψίες σε άλλα σωληνάκια,
- άλλες βιοψίες στον ίδιο όρχι,
- άλλες βιοψίες στον άλλο όρχι.

Πολλές φορές βρίσκονται σπερματοζωάρια μετά τη 10η-12η βιοψία.



# Microdissections

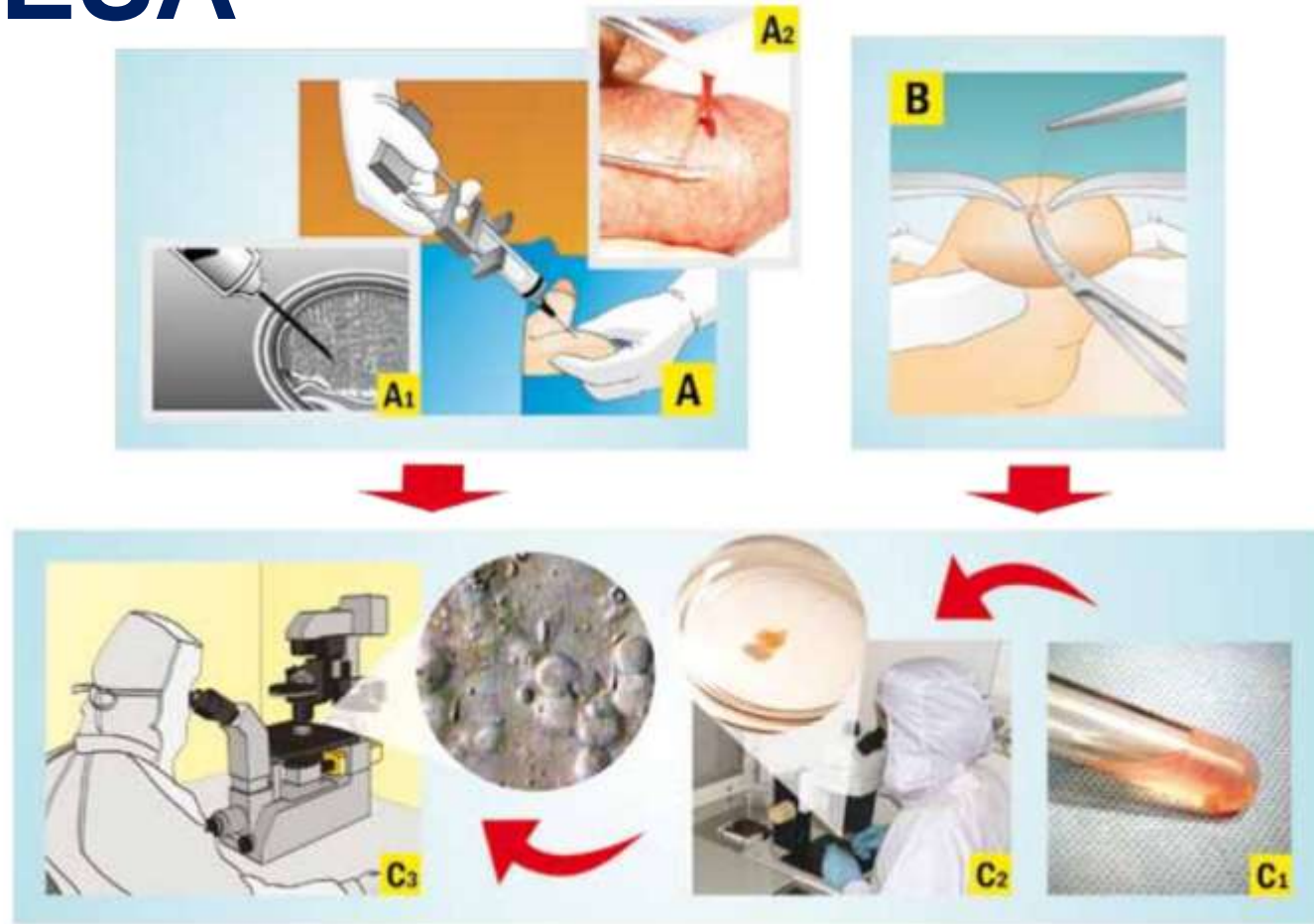


# TESE





# TESE - TESA





# MESA

---

Η MESA έχει εφαρμογή στην ΟΑ.

Εκτελείται υπό το χειρουργικό μικροσκόπιο ώστε το επιδιδυμικό σωληνάριο να μπορεί να απομονωθεί.

Χρησιμοποιείται μία μικροπιπέτα για την παρακέντησή του ή διατέμνεται το σωληνάριο και διαβιβάζεται μικρός αγγειοκαθετήρας (24 gauge) δια του οποίου αναρροφάται υγρό της επιδιδυμίδας.

Το πλεονέκτημα της χρήσης μικροπιπέτας είναι η μη ανάμειξη του υγρού με αίμα (είναι γνωστό ότι το αίμα μειώνει την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων).

Το μειονέκτημα της μικροπιπέτας είναι ότι χρειάζεται πρόσθετος εξοπλισμός όπως σωληνάρια και αποστειρωμένες μικροπιπέτες, ενώ από την άλλη μεριά χρειάζεται μόνο ένας αγγειοκαθετήρας 24 gauge εφαρμοσμένος σε σύριγγα ινσουλίνης.



# Η κλινική εκτίμηση της MESA

Ο χρόνος για την MESA είναι περίπου 1 ώρα. Το πλεονέκτημα της MESA έναντι της ορχικής λήψης είναι ότι περισσότερα κινητά σπερματοζωάρια ανακτώνται με MESA και έτσι το εργαστήριο έχει περισσότερες πιθανότητες να έχει καλύτερο σπέρμα για να το καταψύξει. Η MESA μπορεί να συνδυαστεί και με άλλες επεμβάσεις όπως π.χ. vaso-vaso. Η MESA υπερέχει της TESE σε OA αλλά απαιτεί πεπειραμένο μικροχειρουργό.

Εάν εκτιμάται ότι ένα ζεύγος θα κάνει πολλές απόπειρες εξωσωματικής σε περίπτωση OA όπου θα χρειαστούν πολλές λήψεις σπέρματος, προτιμάμε την MESA, επειδή ο αριθμός των σπερματοζωαρίων είναι αρκετός ώστε να καταψυχθούν και να μην υποβληθεί ο άνδρας σε νέες λήψεις. Εάν όμως το ζεύγος κάνει μία μόνο εξωσωματική τότε προτιμάται η διαδερμική λήψη ώστε να αποφύγουμε τις μεγάλες επεμβάσεις.



# PESA

---

Η PESA απαιτεί συνήθως τοπική αναισθησία με block του σπερματικού τόνου και χρήση λεπτής βελόνας για την αναρρόφηση σπερματοζωαρίων από την επιδιδυμίδα. Και αυτή η μέθοδος εφαρμόζεται μόνο σε OA.

Το μειονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι ότι επιτυγχάνεται η λήψη μικρής ποσότητας υγρού, όπως επίσης ότι σημειώνεται χαμηλό ποσοστό γονιμοποιήσεων για ανεξήγητους λόγους.





# Προβληματισμοί ...

---

- Σε ΟΑ η καλύτερη μέθοδος είναι η MESA και η διαδερμική παρακέντηση.
- Σε ΟΑ είναι προτιμότερη η χειρουργική αποκατάσταση πριν την ανάκτηση σπερματοζωαρίων με MESA ή TESE.
- Συνιστάται να αποφεύγονται οι πολλαπλές βιοψίες στον ίδιο όρχ, επειδή υπάρχει κίνδυνος βλάβης των αγγείων με επακόλουθο την ατροφία.
- Προτείνεται η χρήση μεγέθυνσης για αυτούς τους λόγους.
- Προτιμάται να γίνει η λήψη των σπερματοζωαρίων την ίδια ημέρα της ωοληψίας κατά τη διάρκεια της ICSI ώστε να έχουμε βιώσιμα σπερματοζωάρια.
- Τα καλύτερα αποτελέσματα με NOA τα έχουμε με νωπό σπέρμα από MESA ή TESE.



# TESE συγκρινόμενη με MESA

Η ωρίμανση των σπερματοζωαρίων γίνεται μέσα στην επιδιδυμίδα, αλλά από μελέτες φαίνεται ότι δεν υπάρχουν διαφορές στα ποσοστά γονιμοποιήσεων ή κυήσεων μετά από χρήση ορχικού ή επιδιδυμικού σπέρματος.

Το πλεονέκτημα του ορχικού σπέρματος είναι ότι η ανάκτησή του είναι ταχύτερη και με μικρότερο κόστος.

Το πλεονέκτημα του επιδιδυμικού σπέρματος είναι ότι καταψύχεται υπό καλύτερες συνθήκες, επειδή το διάμεσο υγρό της επιδιδυμίδας πλησιάζει το φυσιολογικό και έτσι είναι πιο προσιτό στο εργαστήριο σε σχέση με τον ορχικό ιστό.

Πάντως το ορχικό σπέρμα περιέχει κινητά σπερματοζωάρια όταν προέρχεται από ΟΑ.

Επιπλέον στο 30% των περιπτώσεων, όταν αποτύχει η λήψη σπέρματος από την επιδιδυμίδα χρειάζεται η TESE.

Εξαιτίας των σχετικά υψηλών ποσοστών αποτυχίας της MESA και του υψηλού κόστους και χρόνου συνιστούμε την TESE.



# RETA

---

Η λήψη σπερματοζωαρίων γίνεται από το ορχικό δίκτυο με μικροχειρουργική όταν πιθανολογούμε την ύπαρξη σπερματοζωαρίων στην περιοχή αυτή σε περίπτωση ΟΑ.

Δεν είναι διαδεδομένη λόγω της αυξημένης δυσκολίας λήψης.



# Λήψη σπερματοζωαρίων από τους σπερματικούς πόρους (vas deferens)

---

Η λήψη των σπερματοζωαρίων γίνεται συνήθως με διαδερμική παρακέντηση των σπερματικών πόρων σε περίπτωση OA (δεν είναι διαδεδομένη).



# Ανοικτή ή διαδερμική λήψη

Με την PESA υπάρχει αποτυχία να ανακτηθεί σπέρμα σε ποσοστό 20-30%.

Άρα μιλάμε πλέον για ανοικτή ή διαδερμική ανάκτηση σπερματοζωαρίων από τον όρχι.

Και είναι γνωστό ότι περισσότερα σπερματοζωάρια μπορούν να ληφθούν με ανοικτή βιοψία όρχεως.

Και οι δύο μέθοδοι απαιτούν συνήθως τοπική αναισθησία με block του σπερματικού τόνου.

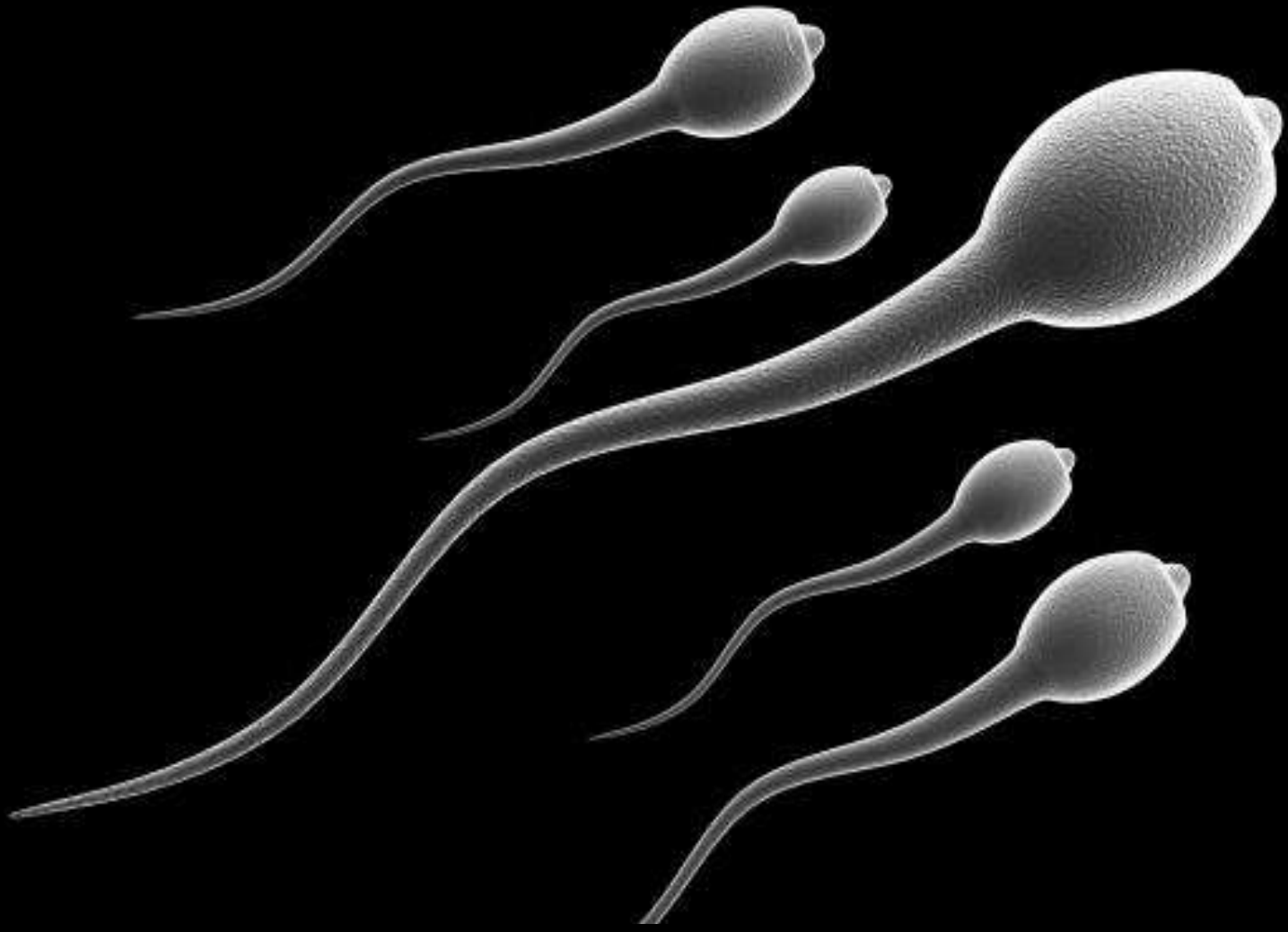
Μειονέκτημα της TESA (παρακέντηση του όρχεως ή FNA) είναι η δημιουργία ενδοορχικού αιματώματος, επειδή είναι τυφλή μέθοδος.

Πλεονέκτημα είναι ότι η διαδερμική λήψη μπορεί να γίνει και στο ιατρείο.

Σε ΟΑ με την παρακέντηση λαμβάνεται συνήθως αρκετό σπέρμα, αλλά σε ΝΟΑ (υποσπερματογένεση-αναστολή σπερματογένεσης) υπάρχει μεγάλο ποσοστό αποτυχίας και έτσι σε ΝΟΑ δεν συνιστάται η παρακέντηση.

## REFERENCES

1. Kumar M, Kumar K, Jain S, Hassan T, Dada R. Novel insights into the genetic and epigenetic paternal contribution to the human embryo. *Clinics*. 2013;68(S1):5–14. [PubMed]
2. Cocuzza M, Alvarenga C, Pagani R. The epidemiology and etiology of azoospermia. *Clinics*. 2013;68(S1):15–26. [PMC free article] [PubMed]
3. Gudeloglu A, Parekattil SJ. Update in the evaluation of the azoospermic male. *Clinics*. 2013;68(S1):27–34. [PubMed]
4. Aziz N. The importance of semen analysis in the context of azoospermia. *Clinics*. 2013;68(S1):35–8. [PMC free article] [PubMed]
5. Hamada AJ, Esteves SC, Agarwal A. A comprehensive review of genetics and genetic testing in azoospermia. *Clinics*. 2013;68(S1):39–60. [PubMed]
6. Baker K, Sabanegh E., Jr Obstructive azoospermia: reconstructive techniques and results. *Clinics*. 2013;68(S1):61–73. [PMC free article] [PubMed]
7. Kumar R. Medical management of non-obstructive azoospermia. *Clinics*. 2013;68(S1):75–9. [PubMed]
8. Fraietta R, Zylberstejn DS, Esteves SC. Hypogonadotropic Hypogonadism Revisited. *Clinics*. 2013;68(S1):81–8. [PubMed]
9. Inci K, Gunay LM. The role of varicocele treatment in the management of non-obstructive azoospermia. *Clinics*. 2013;68(S1):89–98. [PMC free article] [PubMed]
10. Esteves SC, Miyaoka R, Orosz JE, Agarwal A. An update on sperm retrieval techniques for azoospermic male. *Clinics*. 2013;68(S1):99–110. [PMC free article] [PubMed]
11. Miyaoka R, Esteves SC. Predictive factors for sperm retrieval and sperm injection outcomes in obstructive azoospermia: Do etiology, retrieval techniques and gamete source play a role. *Clinics*. 2013;68(S1):111–9. [PMC free article] [PubMed]
12. Glina S, Vieira M. Prognostic factors for sperm retrieval in non-obstructive azoospermia. *Clinics*. 2013;68(S1):121–4. [PubMed]
13. Popal W, Nagy ZP. Laboratory processing and intracytoplasmic sperm injection using epididymal and testicular spermatozoa: what can be done to improve outcomes. *Clinics*. 2013;68(S1):125–30. [PMC free article] [PubMed]
14. Gangrade BK. Cryopreservation of testicular and epididymal sperm: techniques and clinical outcomes in assisted conception. *Clinics*. 2013;68(S1):131–40. [PMC free article] [PubMed]
15. Esteves SC, Agarwal A. Reproductive outcomes, including neonatal data, following sperm injection in men with obstructive and nonobstructive azoospermia: case series and systematic review. *Clinics*. 2013;68(S1):141–9. [PMC free article] [PubMed]
16. Vloeberghs V, Verheyen G, Tournaye H. Intracytoplasmic spermatid injection and in vitro maturation: fact or fiction. *Clinics*. 2013;68(S1):151–6. [PMC free article] [PubMed]
17. Aponte PM, Schlatt S, Franca LR. Biotechnological approaches to the treatment of aspermatogenic men. *Clinics*. 2013;68(S1):157–67. [PMC free article] [PubMed]



*Σας ευχαριστώ*

