

Η ζωή μας ως παράγοντας υπογονιμότητας



Γεώργιος Α. Κανάκης

Ενδοκρινολόγος - Κλινικός Ανδρολόγος (EAA Cert.)



Θεοδοσία Ζεγκινιάδου M.H.Sc., Ph.D.



Φώτης Δημητριάδης MD, PhD, FEBU

ANDROLOGY
UPDATE
2018

Κλινικές
δεξιότητες
στην
Ανδρολογία



9-11 Φεβρουαρίου 2018
Lazart Hotel, Θεσσαλονίκη



ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ: Ανδρολογία 2018 | 9-11 Φεβρουαρίου 2018 | Θεσσαλονίκη | Lazart Hotel

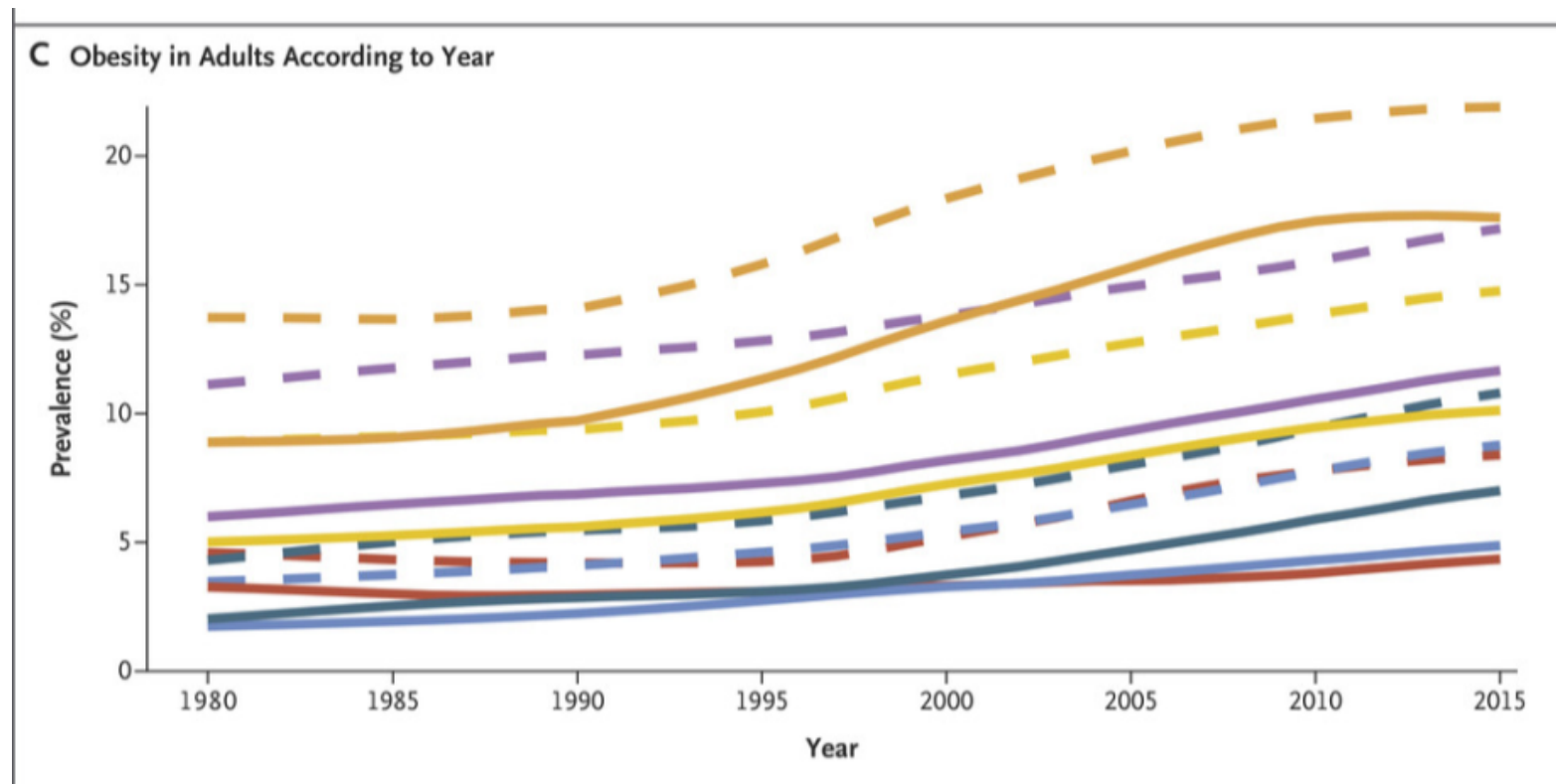
Δήλωση συμφερόντων

KAMIA

Φώτης Δημητριάδης
Θεοδοσία Ζεγκινιάδου
Γεώργιος Κανάκης

Μεταβολισμός και υπογονιμότητα

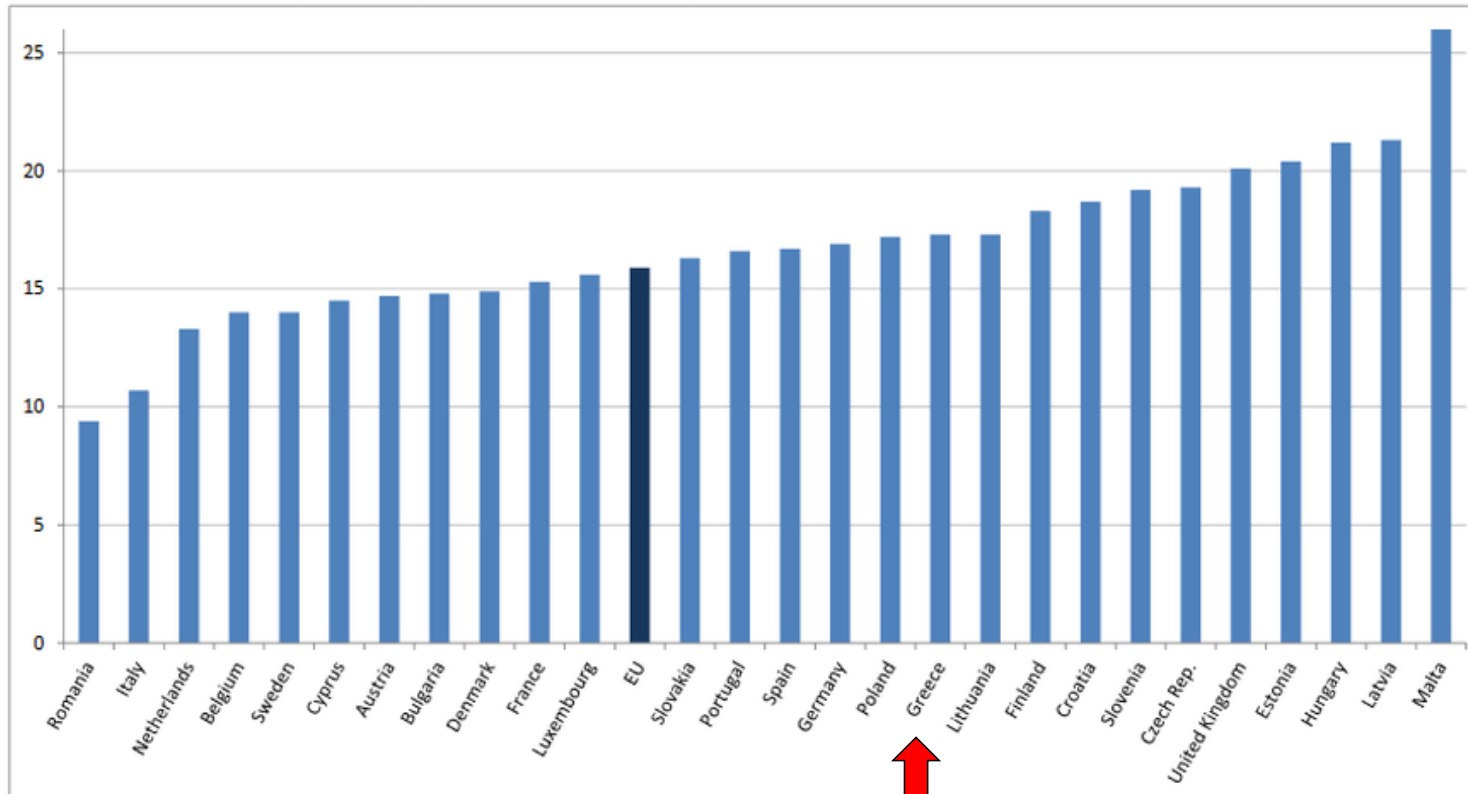
Η επιδημία της παχυσαρκίας



N Engl J Med 2017; 377:13-27

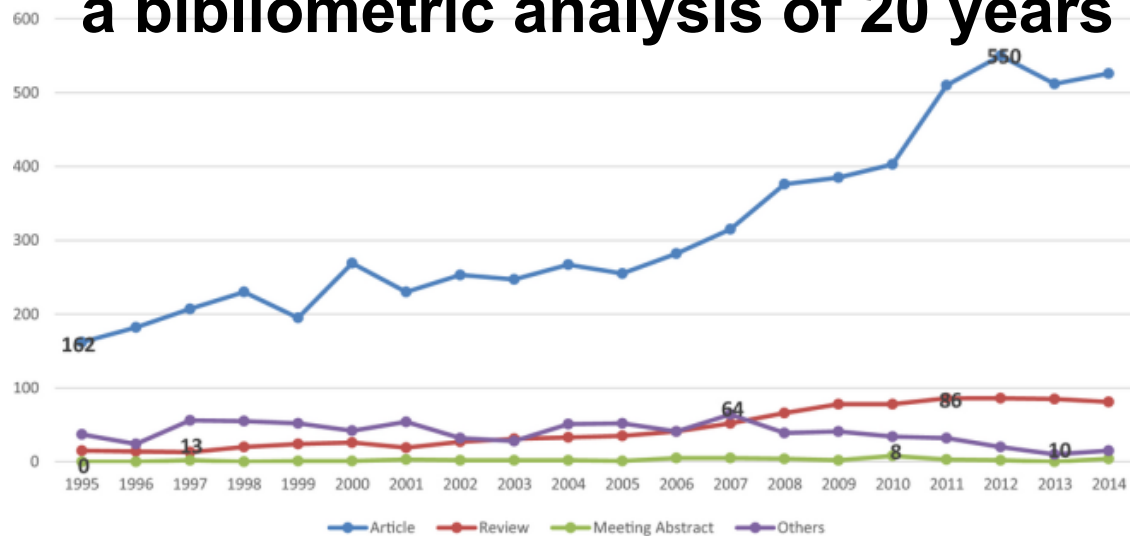
Η Ελληνική πραγματικότητα

Share of obesity among the population aged 18 or over in the EU Member States, 2014 (%)



Eurostat 2016

Research trends and perspectives of male infertility: a bibliometric analysis of 20 years literature

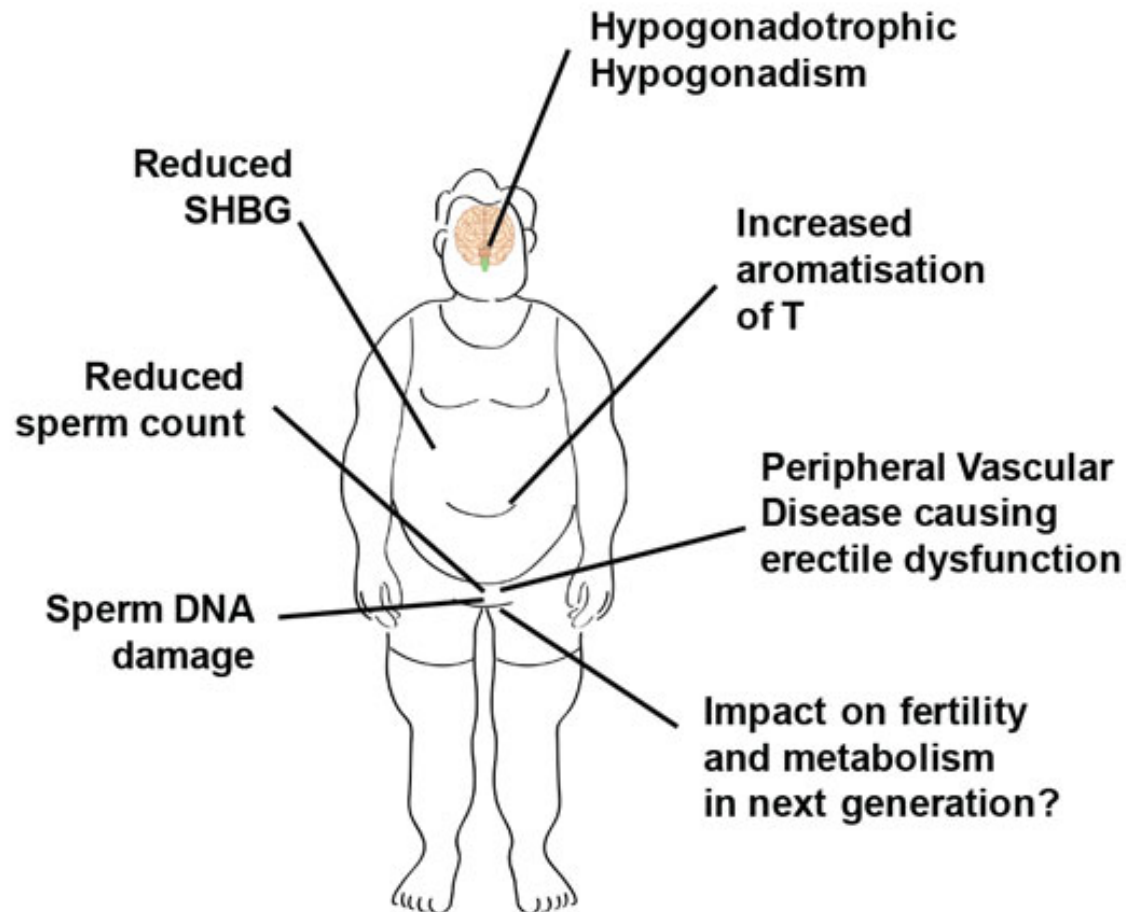


new interests:

- Hypogonadism
- Obesity
- Cryopreservation

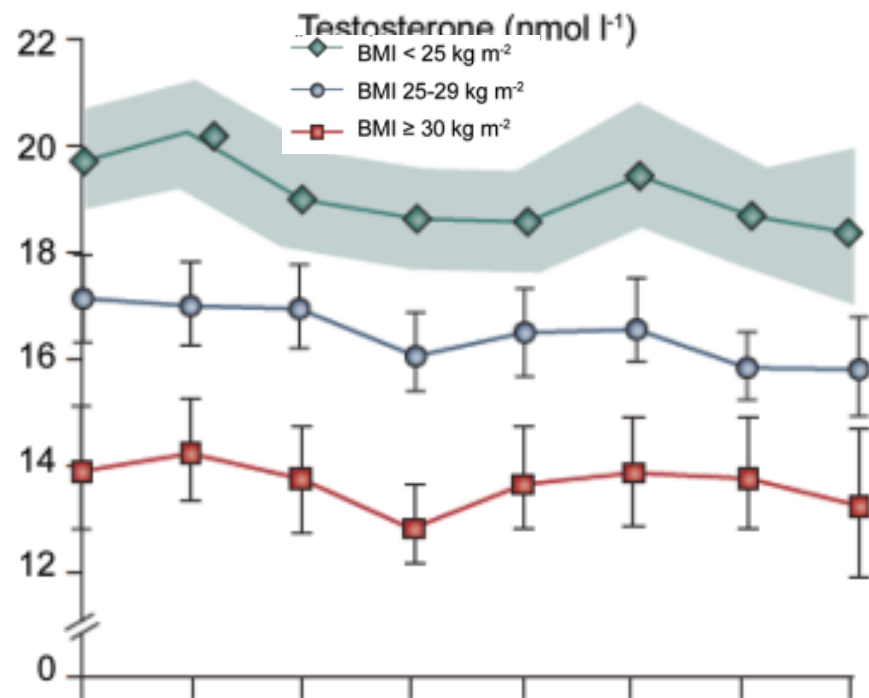
Andrology, 2016;4(6):990-1001

Παχυσαρκία & άνδρας



Chambers T & Anderson R, HORMONES 2015, 14(4):563-568

Σωματικό βάρος & T



Wu et al , JCEM 2008

Παχυσαρκία & υπογονιμότητα

BMI	OR of infertility	(CI)
<25.5	1	
25-30	1.2	1.04-1.38
30-35	1.36	1.13-1.63

- Νορβηγική cohort 26 500 ζεύγη
- Επιβεβαίωση στις ΗΠΑ
- Αποτυχία σύλληψης σε 12 μήνες

Nguyen et al. 2007. Hum Reprod Oxf Engl 22: 2488-2493
Sallmén et al. 2006. Epidemiol Camb Mass 17: 520-523

Παχυσαρκία & σπερμοδιάγραμμα

Αντικρουόμενα αποτελέσματα

- Ολικός αριθμός σπερματοζωαρίων
- Όγκος εκσπερμάτισης
- Συγκέντρωση ?

- Κινητικότητα
- Μορφολογία

NS

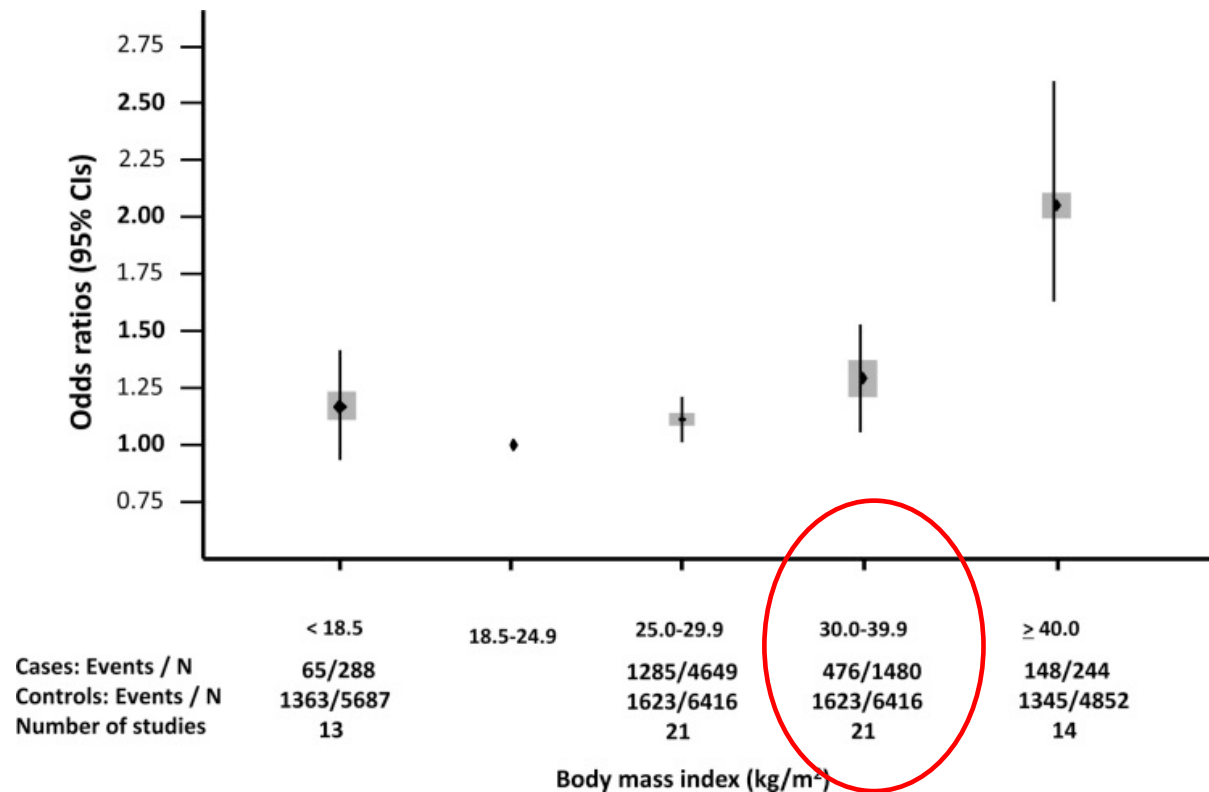
Γενικός vs. υπογόνιμος πληθυσμός

Jensen et al. 2004

Eisenberg et al. 2014

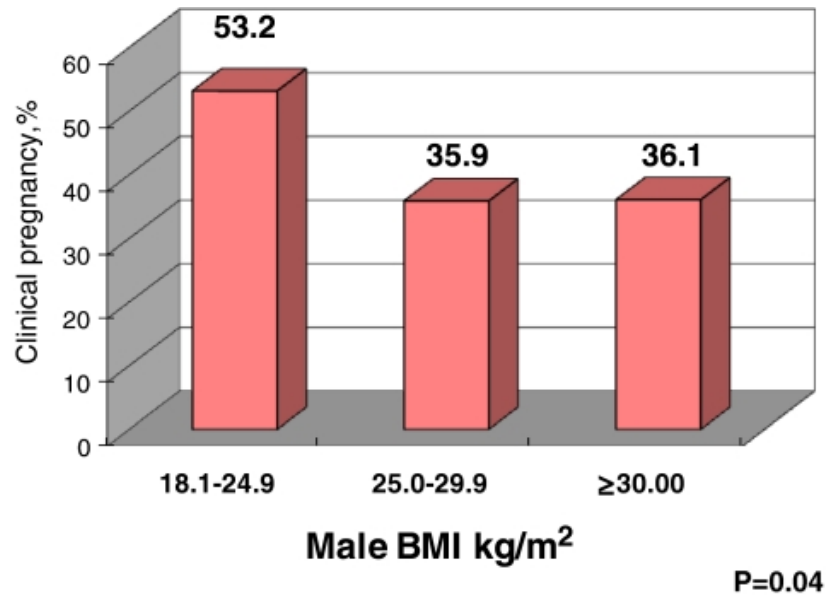
Μετα-ανάλυση BMI~TSC

21 μελέτες – 13 077 άνδρες



Sermondade et al. Hum Reprod Update. 2013 May; 19(3): 221–231.

Παχυσαρκία και ART



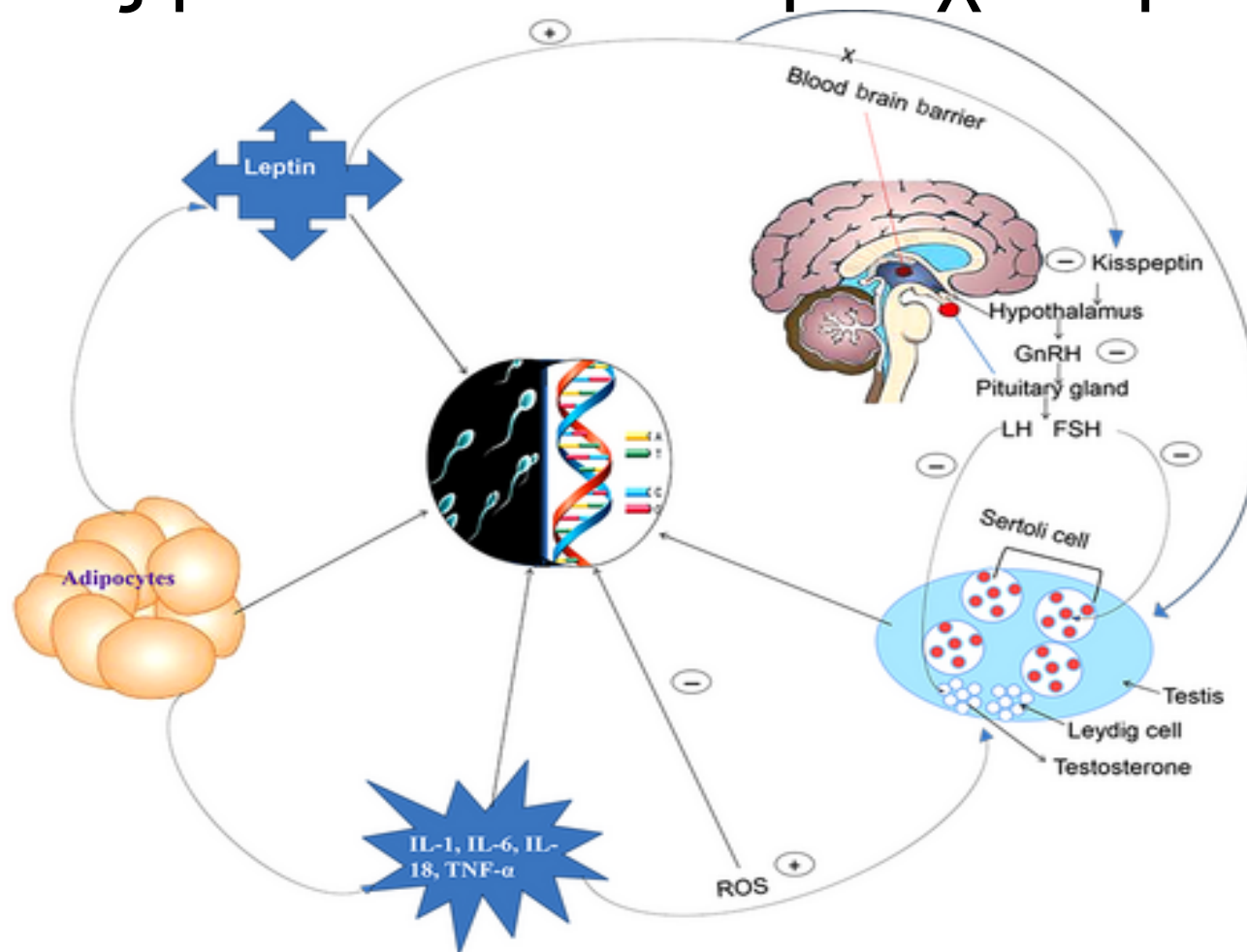
προσαρμογή για:

- τον αριθμό των εμβρύων που μεταφέρθηκαν
- τη συγκέντρωση σπέρματος
- την ηλικία των γυναικών και το BMI

IVF: 0.21 (0.07–0.69), $p = 0.01$ ICSI: 0.75 (0.38–1.49), $p = 0.41$

Julia Keltz et al. J Assist Reprod Genet. 2010 Sep; 27(9-10): 539–544

Πώς βλάπτει τελικά η παχυσαρκία;



Shukla KK et al. Andrology. 2014 Nov;2(6):809-18

Πώς βλάπτει τελικά η παχυσαρκία;

↑ οξειδωτικό stress - ROS

↑ βλάβες DNA σπερματοζωαρίων – DNA fragmentation index

NAI (Fariello RM et al. BJU Int. 2012 Sep;110(6):863-7)

OXI (Thomsen et al. 2014 Asian J And. 2014;16(5):749–54)

Μεταβολή σύστασης σπερματικού πλάσματος

- Χρόνια προστατική φλεγμονή (IL-8)
- Δυσλειτουργία επικουρικών αδένων

Lotti F et al. J Endocrinol Invest. 2011 Nov;34(10):e336-42

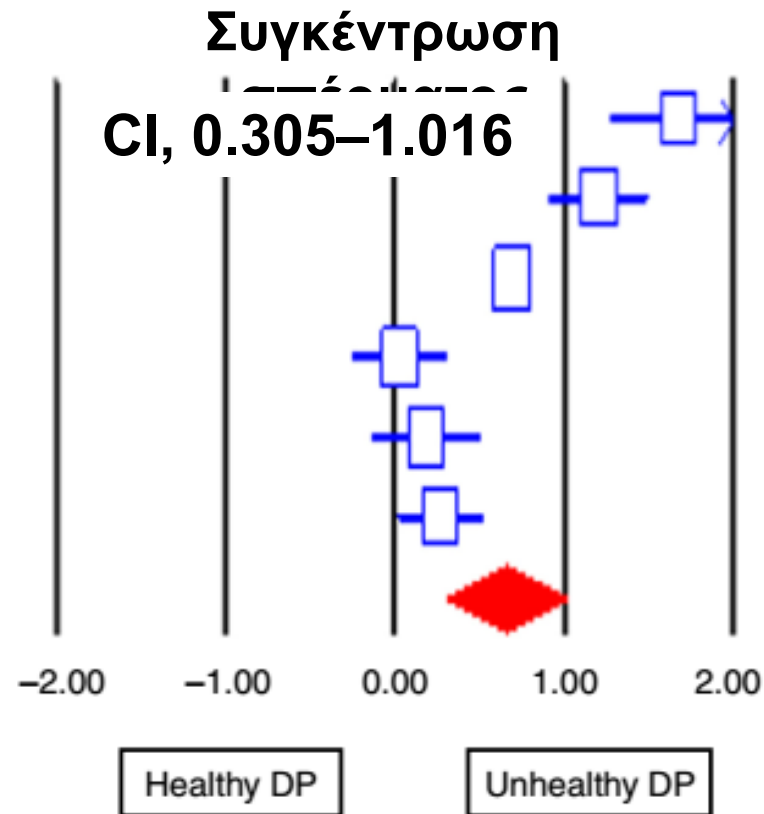
Dietary patterns and semen quality: a systematic review and meta-analysis of observational studies

«Υγιεινό διαιτολόγιο»

- φρούτα/λαχανικά
- ολικής αλέσεως Η/Σ
- Χαμηλά λιπαρά
- Λευκό κρέας

«Ανθυγιεινό διαιτολόγιο»

- Γλυκά
- Trans λιπαρά
- Κόκκινο κρέας
- Επεξεργασμένοι Η/Σ

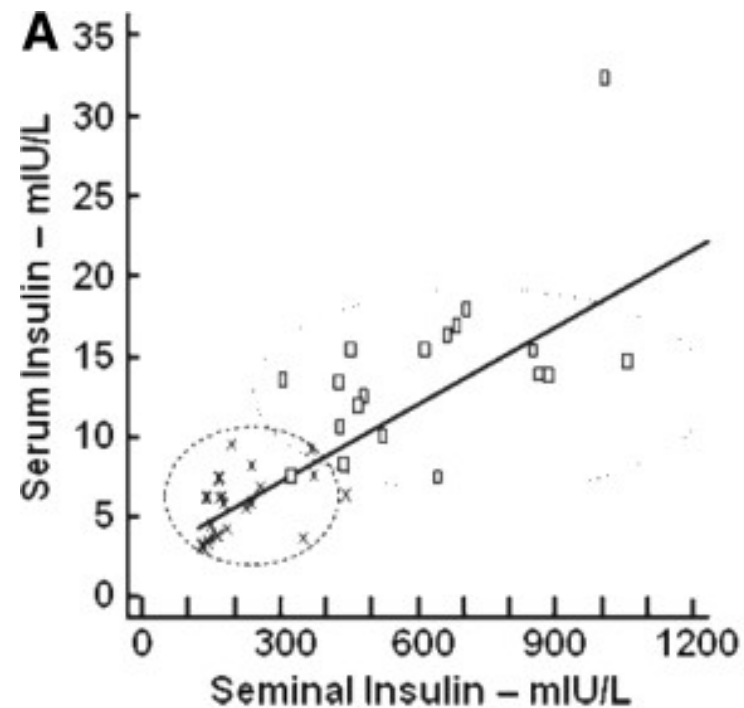


Arab et al. Andrology, 2018, 6, 20–28

Obesity is associated with increased seminal insulin and leptin alongside reduced fertility parameters in a controlled male cohort

ινσουλινοαντίσταση-
υπερινσουλιναιμία →

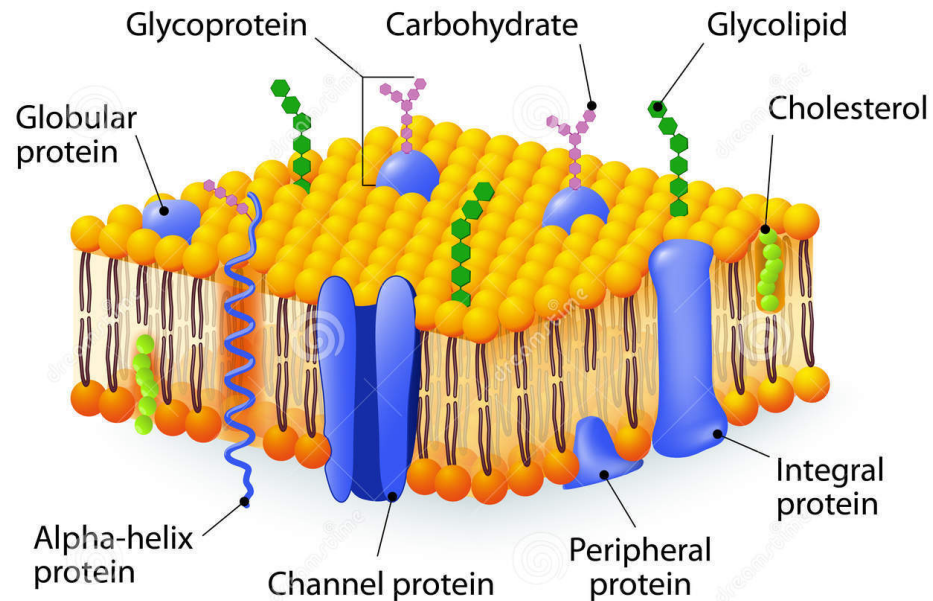
χαμηλού βαθμού
συμπύκνωση χρωματίνης
στα σπερματοζωάρια και
χαμηλότερα ποσοστά
επιτυχίας σε IVF



Λιπίδια & σπερματοζωάρια

υψηλότερα επίπεδα ολικής χοληστερόλης ορού και φωσφολιπιδίων συσχετίστηκαν με χαμηλότερο ποσοστό τυπικών μορφών σπερματοζωαρίων (Cut offs?)

Fatty acid composition of spermatozoa is associated with BMI and with semen quality



The LIFE study. JCEM. 2014 Aug;99(8):2786-94

Διατροφή & ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΗ

Science AAAS

SMALL RNAS

Sperm tsRNAs contribute to intergenerational inheritance of an acquired metabolic disorder

Qi Chen,^{1,3*†} Menghong Yan,^{2†} Zhonghong Cao,^{1,5†} Xin Li,^{1†} Yunfang Zhang,^{1,5†} Junchao Shi,^{1,5†} Gui-hai Feng,¹ Hongying Peng,^{1,4} Xudong Zhang,^{1,5} Ying Zhang,¹ Jingjing Qian,^{1,5} Enkui Duan,^{1*} Qiwei Zhai,^{2*} Qi Zhou^{1*}

39 citations – 244 Mendeley reads

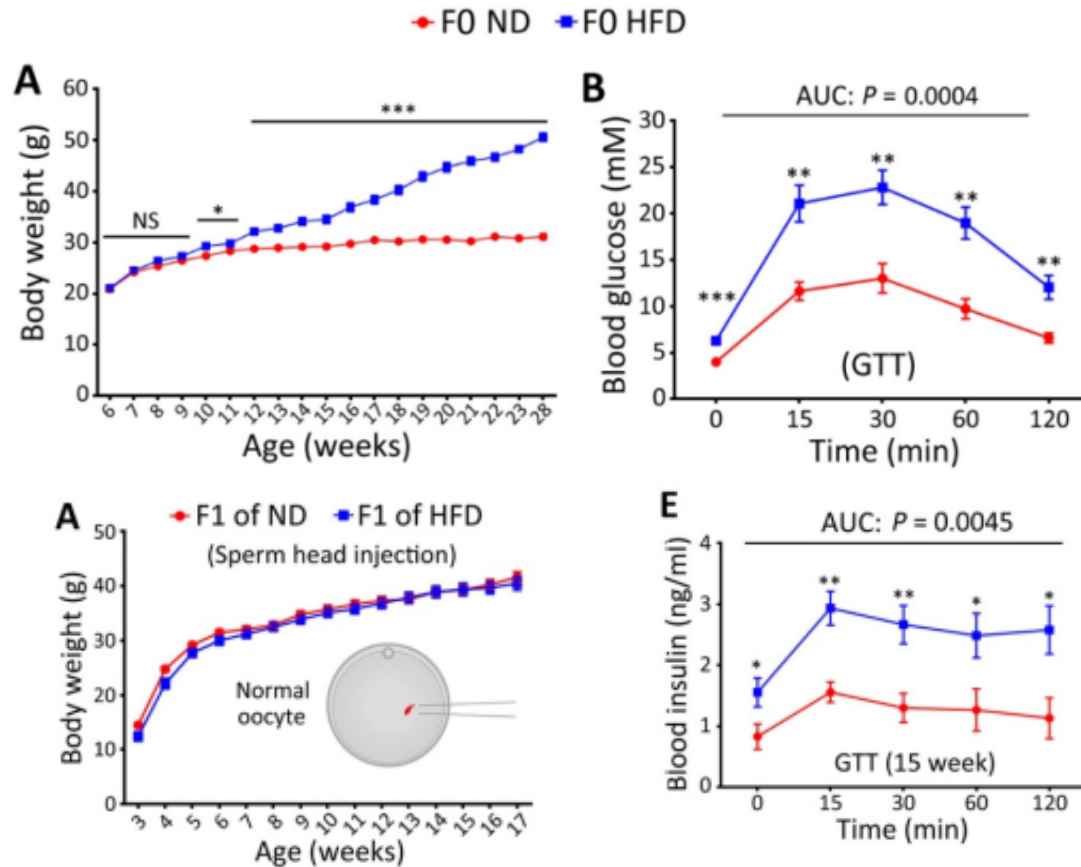
Ερευνητικό Ερώτημα

Στοιχεία δείχνουν ότι οι μεταβολικές διαταραχές στους απογόνους μπορεί να προκύψουν από τη διατροφή του πατέρα, αλλά ο μηχανισμός παραμένει ασαφής.

Συνοπτική απάντηση

Ένα υποσύνολο του tRNA των σπερματοζωαρίων ποντικού (tsRNAs), έδειξε αλλοιώσεις μετά από έκθεση της πατρικής γενιάς σε υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά διατροφή και είναι υπεύθυνα για τη μετάδοση μεταβολικών διαταραχών από τον πατέρα στους απογόνους

Μετάδοση φαινοτύπου



• Normal Diet (ND, 10% Fat)

• High-fat Diet (HFD, 60% Fat)

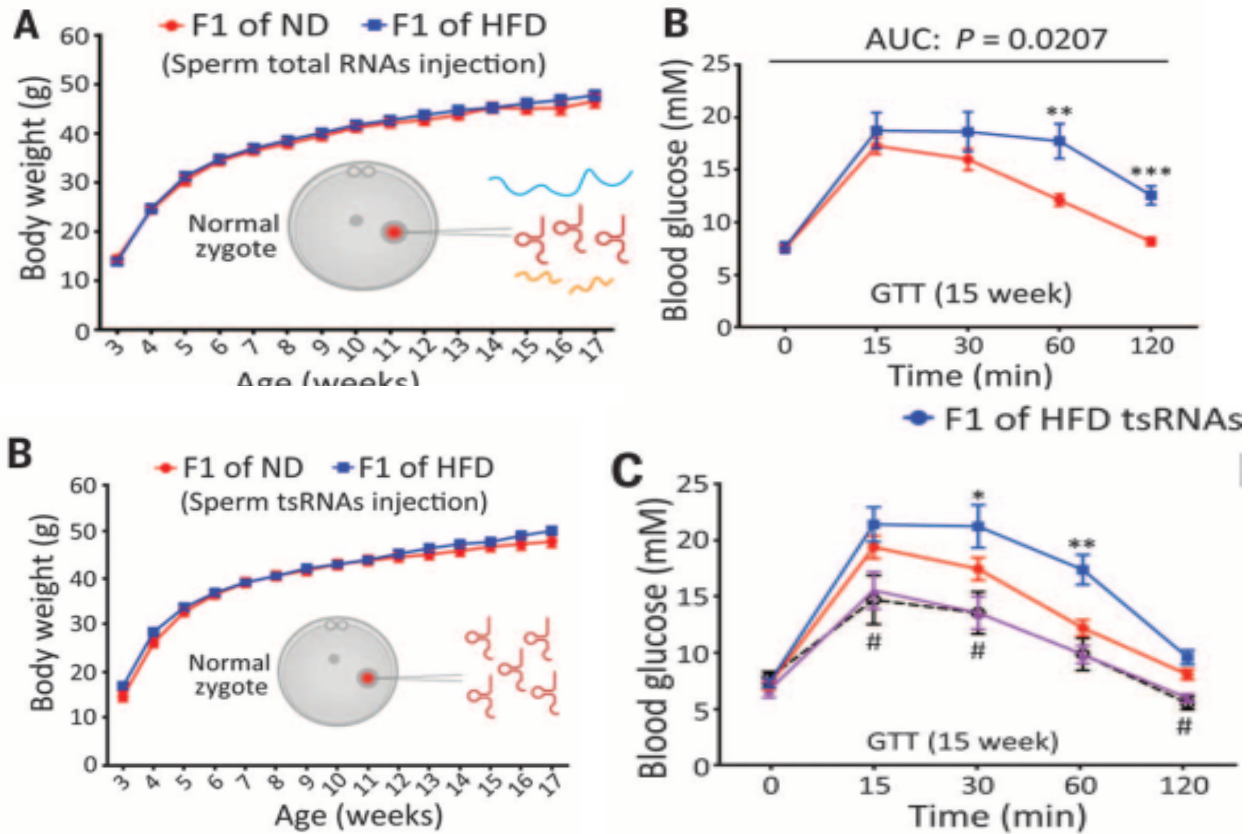
• 6 μήνες

• Παχυσαρκία

• IGT

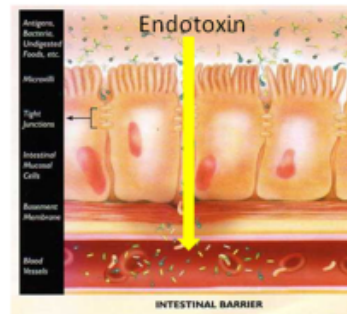
• IR

RNA & Normal Diet



The GELDING theory

Gut Endotoxin Leading to a Decline IN Gonadal function

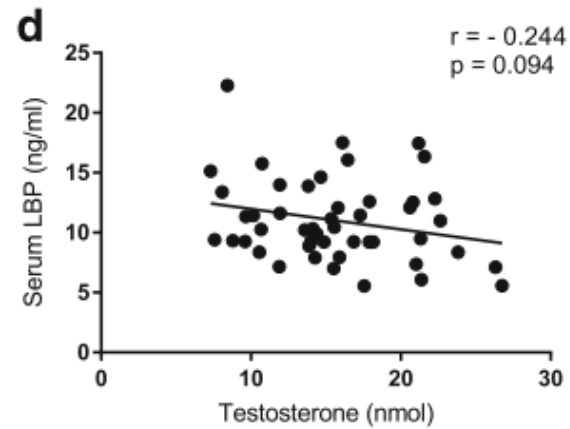
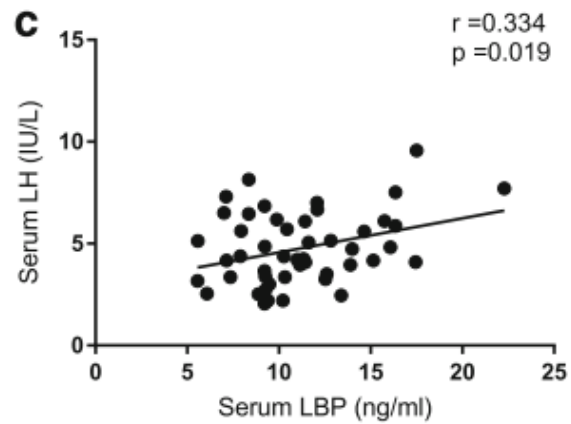
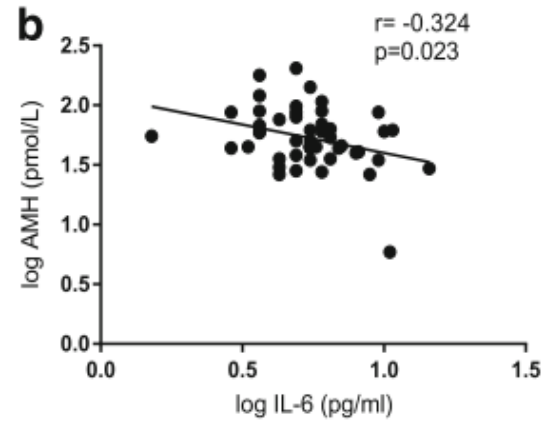
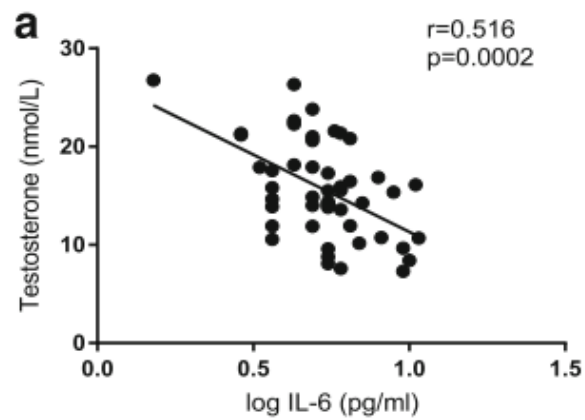


**Metabolic
Endotoxaemia**

metabolic endotoxaemia (LBP) → chronic state of low grade inflammation (elevated IL-6)

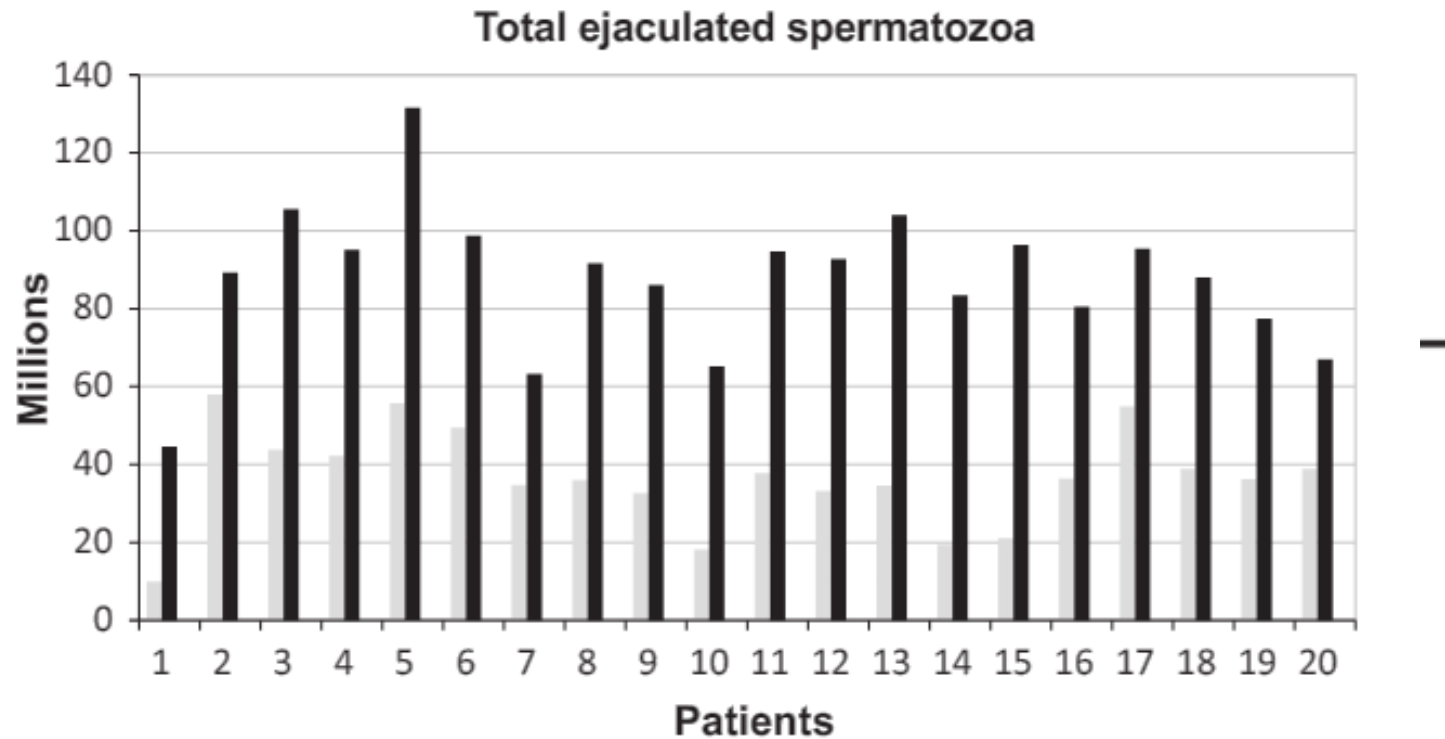
- Decline of Leydig function(testosterone)
- Sertoli cell function (AMH)

The GELDING theory



Προβιοτικά & γονιμότητα

- Prebiotic
- 2 μελέτες
- Χορήγηση



Benef Microbes. 2017 Apr 26;8(2)
Andrology. 2017 May;5(3)

Απώλεια ΣΒ

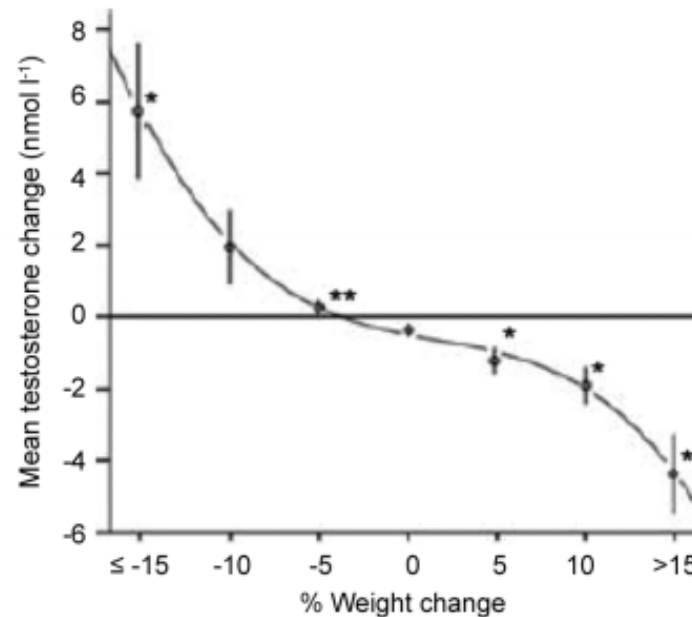
Βελτίωση ορμονικού
προφίλ

Βελτίωση παραμέτρων
σπέρματος

Pregnancy rates?

Σταδιακή απώλεια

Γενικό κλινικό όφελος



Camacho et al, EJE 2013

Εμπειρική αγωγή

Αναστολείς αρωματάσης

↑ ενδογενής τεστοστερόνη

↓ μετατροπή T σε E2

Μετφορμίνη

- Προκλινικά δεδομένα
- Λίγα κλινικά δεδομένα
- Βελτίωση μορφολογίας σπέρματος

Βαριατρικές επεμβάσεις

Anti-oxidants



Figure 1 – Association of increasing reactive oxygen species (ROS) production with infertility.

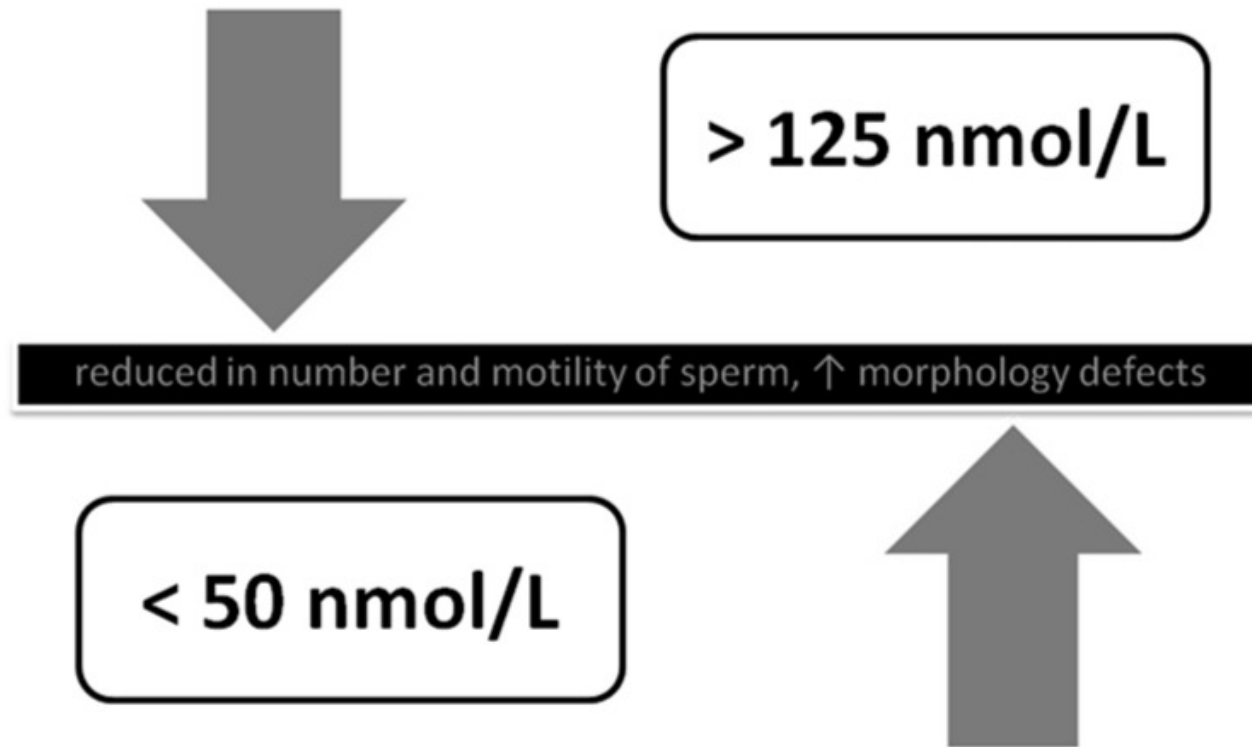
Efficacy

- Vitamins C & E
- Pentoxifyline
- Carnitine
- N-acetyl-cysteine
- Zinc
- Procyanidine
- Lycopene
- Selenium

- Improvement of ART results
 - *Live birth rate*: (OR) 4.85
95% CI 1.92 to 12.24
3 studies - 20 live births
 - *Pregnancy rate*: (OR) 4.18
95% CI 2.65 to 6.59
- Reduction of DNA fragmentation
- Not enough data for spontaneous pregnancies

Showell MG. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011

Βιταμίνη D



Zhu, C. *Andrologia*.2016;48(10):1261–66

Take home messages

1. Επιδημία παχυσαρκίας και των μεταβολικών επακόλουθών της.
2. Ο γοναδικός άξονας στον άνδρα επηρεάζεται σε πολλά επίπεδα
3. Εξίσου σημαντική: η ποιοτική σύσταση της διατροφής
4. Η σταδιακή απώλεια ΣΒ ωφελεί
5. Οι θεραπείες είναι εμπειρικές

Επίδραση στο δείγμα του σπέρματος των:

- Αλκοόλ
- Κάπνισμα
- Άσκηση
- Μόλυνση του περιβάλλοντος
- Κινητή τηλεφωνία
- Εργασιακοί παράγοντες

Κατάτμηση του DNA

Προκαλείται από :

Απόπτωση

Λάθος πακετάρισμα

Ωξειδωτικό στρες

8-OHdG

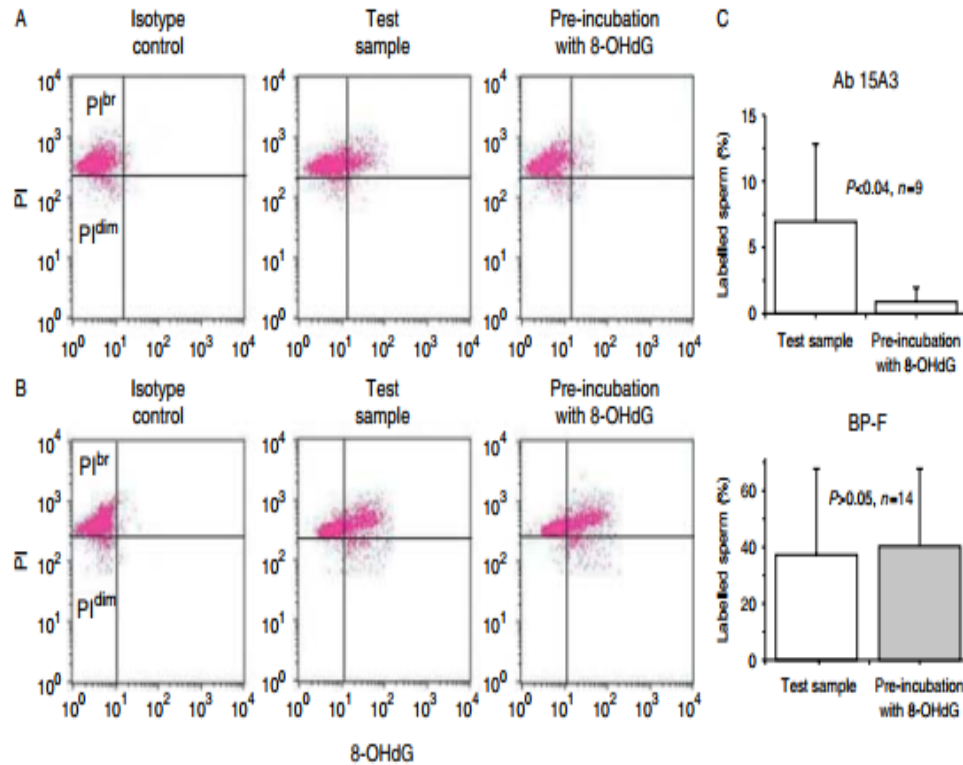


Figure 2 Typical dot plots showing fluorescence of PI and 8-OHdG, the latter obtained with an immunofluorescence procedure (A) and with the OxyDNA kit (B). Note that PI staining unveils two different sperm populations indicated as PI^{br} and PI^{dim} (Muratori *et al.* 2008, Marchiani *et al.* 2011, Meamar *et al.* 2012). Effect of exceeding concentrations of 8-OHdG on the antibody 15A3 (A, right panels) and the BP-F (B, right panels) ability to detect 8-OHdG. Results from one typical experiment (A and B) and average values from the indicated numbers of experiments (C) are shown.

M Cambi, L Tamburrino, S Marchiani, B Olivito, C Azzari, G Forti, E Baldi, and M Muratori. Development of a specific method to evaluate 8-hydroxy, 2-deoxyguanosine in sperm nuclei: relationship with semen quality in a cohort of 94 subjects. *Reproduction*. 2013 Mar 1;145(3):227-35.

Το αλκοόλ επηρεάζει ...

- **Alcohol seems to have a large impact on both sperm morphology and sperm motility**

Gaur DS, Talekar MS, Pathak VP: Alcohol intake and cigarette smoking: Impact of two major lifestyle factors on male fertility. Indian J Pathol Microbiol 2010, 53:35–40

- **Oxidative stress has been found to systemically increase with alcohol consumption**

Koch OR, Pani G, Borrello S, Colavitti R, Cravero A, Farrè S, Galeotti T: Oxidative stress and antioxidant defenses in ethanol-induced cell injury. Mol Aspects Med 2004, 25:191–198.

Cederbaum AI, Lu Y, Wu D: Role of oxidative stress in alcohol-induced liver injury. Arch Toxicol 2009, 83:519–548

- **but there is not yet a clear link between sperm oxidative stress and alcohol**

Kefer JC, Agarwal A, Sabanegh E: Role of antioxidants in the treatment of male infertility. Int J Urol 2009, 16:449–457

Πιθανά σε μικρές ποσότητες ...

- **Habitual alcohol consumption associated with reduced semen quality and changes in reproductive hormones; a cross-sectional study among 1221 young Danish men.**

“...even modest habitual alcohol consumption of more than 5 units per week had adverse effects on semen quality although most pronounced associations were seen in men who consumed more than 25 units per week. Alcohol consumption was also linked to changes in testosterone and SHBG levels...”

*Jensen TK, Gottschau M, Madsen JO, Andersson AM, Lassen TH, Skakkebaek NE, Swan SH, Priskorn L, Juul A, Jørgensen N: Habitual alcohol consumption associated with reduced semen quality and changes in reproductive hormones; a cross-sectional study among 1221 young Danish men. *BMJ Open*. 2014 Oct 2;4(9):e005462*

Σίγουρα σε μεγαλύτερες ...

- **Alcohol and male reproductive health: a cross-sectional study of 8344 healthy men from Europe and the USA.**

“...moderate alcohol intake is not adversely associated with semen quality in healthy men, whereas it was associated with higher serum testosterone levels which may be due to a changed metabolism of testosterone in the liver. Healthy men may therefore be advised that occasional moderate alcohol intake may not harm their reproductive health; we cannot address the risk of high alcohol consumption of longer duration or binge drinking on semen quality and male reproductive hormones...”

Jensen TK, Swan S, Jørgensen N, Toppari J, Redmon B, Punab M, Drobnis EZ, Haugen TB, Zilaitiene B, Sparks AE, Irvine DS, Wang C, Jouannet P, Brazil C, Paasch U, Salzbrunn A, Skakkebaek NE, Andersson AM. Alcohol and male reproductive health: a cross-sectional study of 8344 healthy men from Europe and the USA. Hum Reprod. 2014 Aug;29(8):1801-9.

Ποιές ουσίες του τσιγάρου βλάπτουν ...

- **The hazardous effects of tobacco smoking on male fertility.**

“...Tobacco smoke contains more than 4000 kinds of constituents...”

- *nicotine*
- *tar*
- *carbonic monoxide*
- *polycyclic*
- *aromatic hydrocarbons*
- *and heavy metals*

Jing-Bo Dai, Zhao-Xia Wang, Zhong-Dong Qiao. The hazardous effects of tobacco smoking on male fertility. Hum Reprod. 2014 Aug;29(8):1801-9

Το τσιγάρο δεν έχει επίδραση στις παραμέτρους του σπερμοδιαγράμματος

<i>Conclusion(s)</i>	<i>Sample capacity</i>	<i>References</i>
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

Το τσιγάρο έχει αρνητική επίδραση στις παραμέτρους του σπερμοδιαγράμματος

Conclusion(s)	Sample capacity	References		
Smokers had lower sperm motility and a greater percentage of oval spermatozoa	164IF	Close <i>et al.</i> ⁴⁰ , 1990	Sperm density and sperm forward progress were lower in smokers	110S 191NS Zhang <i>et al.</i> ⁴⁹ , 2000
Smokers had reduced sperm motility and higher changes in sperm morphology	169IF	Moskova and Popov ⁴² , 1993	Smokers had significantly more round cells in their ejaculates and the percentage of ejaculates with >1 ×10 ⁶ /ml leukocytes was higher in smokers	478S, IF 109ES, IF 517NS, IF Trummer <i>et al.</i> ⁵⁰ , 2002
Smoking affects sperm density and sperm morphology, especially the head-piece	618IF	Chia <i>et al.</i> ⁴¹ , 1994	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
Sperm motility, percentage of morphologically normal spermatozoa were significantly lower in smokers	49S 28NS	Sofikitis <i>et al.</i> ⁴⁵ , 1995	Cigarette smoking tended to reduce semen volume	367S 522NS Pasqualotto <i>et al.</i> ²⁹ , 2004
Tobacco consumption were associated negatively with semen quality (density, total count, and motility)	88	Vine <i>et al.</i> ⁴⁶ , 1996	Tobacco smoking can reduce sperm concentration and percentage motile sperm	2542 Ramlau-Hansen <i>et al.</i> ⁵² , 2007
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	Heavy smoking is a inducing factor of teratozoospermia	100S 100NS Gaur <i>et al.</i> ⁵³ , 2007
Smokers resulted in a significant reduction in sperm viability and longevity	20S 20NS	Zavos <i>et al.</i> ⁴⁸ , 1998	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

Το τσιγάρο έχει αρνητική επίδραση στη κατάτμηση, στα μιτοχόνδρια και στους δείκτες απόπτωσης

- **Calogero et al. concluded from their study that smoking could reduce the mitochondrial activity in spermatozoa, and lead to a decreased fertilization capacity**

Calogero A, Polosa R, Perdichizzi A, Guarino F, La Vignera S, Scarfia A, Fratantonio E, Condorelli R, Bonanno O, Barone N, Burrello N, D'Agata R, Vicari E. Cigarette smoke extract immobilizes human spermatozoa and induces sperm apoptosis. Reprod Biomed Online. 2009 Oct;19(4):564-71.

Άσκηση και ανδρική γονιμότητα

- **Response of semen parameters to three training modalities**

...“Physically active men who exercised at least three times a week for one hour typically scored higher in almost all sperm parameters in comparison to men who participated in more frequent and rigorous exercise”...

Vaamonde D, Da Silva-Grigoletto ME, Garcia-Manso JM, Vaamonde-Lemos R, Swanson RJ, Oehninger SC: Response of semen parameters to three training modalities. Fertil Steril 2009, 92:1941–1946

Μόλυνση του περιβάλλοντος και η ποιότητα σπέρματος

- **Association between air pollution and sperm quality: A systematic review and meta-analysis.**

“...chronic exposure to ambient pollutants at high level may alter men sperm quality”...

Deng Z, Chen F, Zhang M, Lan L, Qiao Z, Cui Y, An J, Wang N, Fan Z, Zhao X, Li X. Association between air pollution and sperm quality: A systematic review and meta-analysis. Environ Pollut. 2016 Jan;208(Pt B):663-9.

Οι ουσίες που επηρεάζουν αρνητικά τις παραμέτρους του σπερμοδιαγράμματος

Table 4

The main findings of these papers.

Source	Statistical methods	Exposure	Main findings
Selevan et al. (1998)	Wilcoxon tests: unadjusted comparisons Multivariable regression in tiers	SO ₂ ,NOx,PM10, CO,PM-TSP	Motile sperm and normal morphology decreased, and abnormal chromatin increased
Rubes et al. (2005)	Mixed models: associations	SO ₂ , NOx, PM10,PAH	The significant association between exposure to air pollution and the sperm DNA fragmentation
Sokol et al. (2006)	Univariate regression: identifying factors Linear mixed-effects: linear relationships	O ₃ ,NO ₂ , PM10,CO	The significant correlation between ozone levels and average sperm concentration
Rubes et al. (2007)	Mixed models: associations	SO ₂ ,NOx, PM10,PAH	The significant association between GSTM1 null genotype and increased SCSA-defined %DFI
Boggia et al. (2009)	ANOVA: the difference among groups	NO ₂	NO ₂ altered sperm quality even if the environmental concentration of gas is very low
Hansen et al. (2009)	χ^2 and ANOVA: demographic characteristics Linear regression: association	O ₃ ,PM2.5	No association when exposures to O ₃ or PM2.5 at levels below the current standards
Hammoud et al. (2010)	T test: normal and high levels of PM 2.5 Multiple linear regression: prediction	PM 2.5	Air pollution is associated with reduced sperm motility two to three month lag
Zhou et al. (2014)	χ^2 and T test: demographic characteristics Multivariate regression models: associations	PM10, SO ₂ , NO ₂	Exposure to high concentrations of PM10, SO ₂ , and NO ₂ may decline semen quality in urban.
Jurewicz et al. (2015)	Negative binomial regression and generalized Linear mixed model: the relationship.	NOx,O ₃ , CO,SO ₂ , PM2.5,PM10	Positive association between PM2.5 and PM10 and sperm aneuploidy
Guyen et al. (2008)	T test: the difference	ambient air pollutants	Air pollution particularly diesel exposure may have detrimental effects on sperm parameters

Η επίδραση των κινητών τηλεφώνων στην ποιότητα του σπέρματος

Table 1

Study characteristics from mobile phone exposure and sperm quality meta-analyses. (- denotes information not provided).

Sperm parameters										
Reference	Sample size	Study design	Participant group	Motility	Viability	Concentration	Radio-frequency (MHz)	SAR (W/kg)	Exposure time	Comments
Agarwal et al. (2008)	361	<i>In vivo</i>	Fertility clinic	✓	✓	✓	-	-	-	Exposed to commercially available mobile phones
Agarwal et al. (2009)	64	<i>In vitro</i>	Fertility clinic	✓	✓	✓	850	1.46	60 min	Exposed to Sony Ericsson w300i
Ahmed and Baig (2011)	44	<i>In vitro</i>	Population	✓			900	1.3	60 min	Exposed to Nokia 112 in talk mode
Dkhil et al. (2011)	40	<i>In vitro</i>	Population		✓		850	1.46	60 min	Nokia 73 in talk mode
De Iuliis et al. (2009)	8	<i>In vitro</i>	Population	✓	✓		1800	1	16 h	Exposed using a waveguide, connected to a function generator and RF amplifier.
Erogul et al. (2006)	54	<i>In vitro</i>	Population	✓		✓	900	-	5 min	Exposed to commercially available mobile phones
Falzone et al. (2008)	24	<i>In vitro</i>	Population	✓			900	2	60 min	RF-EMR chamber
Feijo et al. (2011)	343	<i>In vivo</i>	Fertility clinic	✓	✓	✓	-	-	-	Exposed to commercially available mobile phones
Fejes et al. (2005)	254	<i>In vivo</i>	Fertility clinic	✓		✓	-	-	-	Exposed to commercially available mobile phones
Sajeda and Al-Watter (2011)	300	<i>In vivo</i>	Fertility Clinic	✓		✓	-	-	-	Exposed to commercially available mobile

Jessica A. Adams ^a, Tamara S. Galloway ^a, Debapriya Mondal ^a, Sandro C. Esteves ^b, Fiona Mathews ^a. Effect of mobile telephones on sperm quality: A systematic review and meta-analysis. *Environment International* 70 (2014) 106–112.

Η αύξηση της θερμοκρασίας επηρεάζει την σπερματογένεση

Table 2 Semen parameters analyzed at different time points (mean \pm SD)

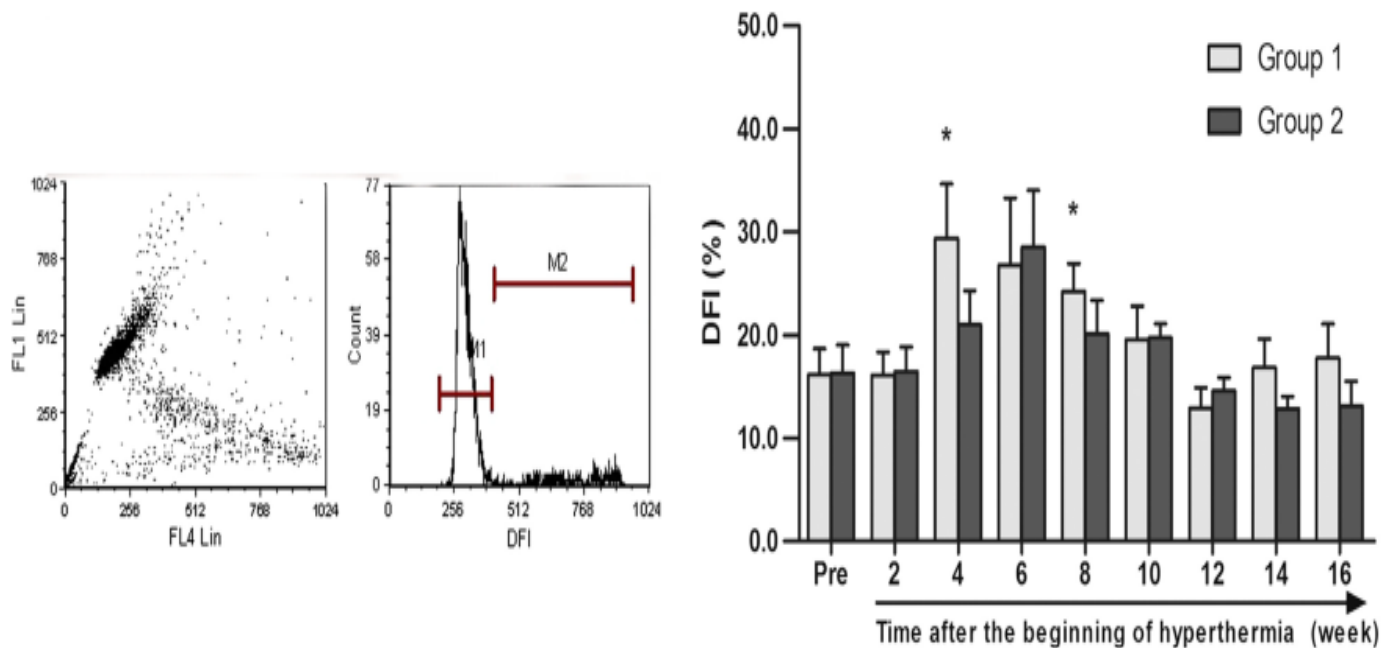
Time points (week)	Duration of abstinence (day)	Semen volume (mL)	Sperm concentration ($\times 10^6$ /mL) ^a	Total sperm count ($\times 10^6$) ^a	Progressive sperm motility (%) ^a	Total sperm motility (%)	Viability (%) ^a	pH value
Group 1								
0	4.9 \pm 0.3	3.4 \pm 0.5	50.6 \pm 3.9	173.6 \pm 27.6	55.4 \pm 2.8	63.7 \pm 2.5	74.9 \pm 1.7	7.8 \pm 0.02
2	5.0 \pm 0.4	3.6 \pm 0.5	45.3 \pm 5.4	157.0 \pm 25.0	49.7 \pm 4.0	57.2 \pm 3.1*	73.4 \pm 2.7	7.8 \pm 0.1
4	4.4 \pm 0.4	3.8 \pm 0.7	23.6 \pm 4.9*	91.4 \pm 25.8*	40.2 \pm 6.1*	48.3 \pm 6.6	64.0 \pm 4.4**	7.5 \pm 0.1
6	4.6 \pm 0.4	3.7 \pm 0.5	15.9 \pm 5.2**	53.5 \pm 18.6**	33.4 \pm 6.5**	41.8 \pm 6.8*	46.3 \pm 6.3**	7.6 \pm 0.1
8	5.0 \pm 0.4	4.2 \pm 0.8	14.6 \pm 3.6**	60.4 \pm 20.7*	50.5 \pm 4.4	58.2 \pm 4.6	57.8 \pm 3.9**	7.5 \pm 0.1*
10	4.7 \pm 0.4	3.7 \pm 0.4	28.2 \pm 3.3**	100.9 \pm 10.6**	53.1 \pm 5.5	58.9 \pm 5.4	69.6 \pm 3.2	7.6 \pm 0.1
12	4.9 \pm 0.4	3.5 \pm 0.3	40.1 \pm 4.7*	134.4 \pm 13.6	52.1 \pm 2.7*	57.2 \pm 2.7*	70.6 \pm 3.6	7.7 \pm 0.1
14	5.1 \pm 0.3	4.2 \pm 0.5	45.7 \pm 5.0	186.5 \pm 28.6	55.4 \pm 4.5	60.5 \pm 3.9	79.6 \pm 3.3	7.7 \pm 0.1
16	4.4 \pm 0.3	4.0 \pm 0.5	44.6 \pm 4.4	169.6 \pm 15.1	58.8 \pm 3.7	63.4 \pm 3.7	80.8 \pm 2.9	7.6 \pm 0.1
Group 2								
0	5.1 \pm 0.3	3.8 \pm 0.5	47.8 \pm 3.0	180.4 \pm 22.2	62.0 \pm 3.4	68.7 \pm 3.2	80.5 \pm 2.1	7.7 \pm 0.04
2	4.7 \pm 0.4	4.1 \pm 0.4	45.2 \pm 6.2	175.0 \pm 25.9	53.1 \pm 3.8 [#]	60.4 \pm 3.4 [#]	75.1 \pm 2.6	7.4 \pm 0.1 [#]
4	4.7 \pm 0.4	3.4 \pm 0.3	37.6 \pm 8.0	122.1 \pm 20.7	51.5 \pm 4.9 [#]	61.0 \pm 4.2 [#]	74.1 \pm 4.8	7.4 \pm 0.1 [#]
6	5.1 \pm 0.3	3.4 \pm 0.3	17.5 \pm 4.2 ^{##}	50.1 \pm 15.5 ^{##}	35.4 \pm 4.7 [#]	42.8 \pm 4.1 [#]	49.0 \pm 5.5 ^{##}	7.4 \pm 0.1 [#]
8	5.3 \pm 0.4	3.1 \pm 0.4	7.4 \pm 1.1 ^{##}	21.6 \pm 4.9 ^{##}	37.9 \pm 4.5 [#]	50.6 \pm 4.4 [#]	52.4 \pm 4.9 ^{##}	7.3 \pm 0.1 [#]
10	4.8 \pm 0.6	3.6 \pm 0.4	18.4 \pm 3.1 ^{##}	63.4 \pm 10.4 ^{##}	51.1 \pm 3.3	57.1 \pm 3.2 [#]	62.4 \pm 2.2 ^{##}	7.3 \pm 0.1 ^{##}
12	4.5 \pm 0.3	4.0 \pm 0.5	21.7 \pm 2.6 ^{##}	84.2 \pm 11.9 [#]	53.5 \pm 3.7	60.5 \pm 3.6	75.4 \pm 3.1	7.3 \pm 0.1 [#]
14	5.7 \pm 0.4	4.1 \pm 0.4	43.1 \pm 4.6	173.7 \pm 21.6	61.3 \pm 3.2	65.6 \pm 3.2	80.7 \pm 2.6	7.4 \pm 0.1 [#]
16	5.1 \pm 0.4	4.1 \pm 0.4	43.0 \pm 4.4	183.6 \pm 31.9	60.0 \pm 4.2	65.9 \pm 3.9	84.0 \pm 1.5	7.3 \pm 0.1 [#]

^aData has been published in our previous study (Rao *et al.*, 2015). * p < 0.05 compared with baseline in group 1; ** p < 0.01 compared with baseline in group 1;

[#] p < 0.05 compared with baseline in group 2; ^{##} p < 0.01 compared with baseline in group 2.

M. Rao, aW. Xia, J. Yang, L.-X. Hu, S.-F. Hu, H. Lei, Y.-Q. Wu and ,C.-H. Zhu . Transient scrotal hyperthermia affects human sperm DNA integrity, sperm apoptosis, and sperm protein expression. *Andrology* 2016 Nov;4(6):1054-1063

Η αύξηση της θερμοκρασίας αυξάνει την κατάτμηση του DNA



M. Rao, aW. Xia, J. Yang, L.-X. Hu, S.-F. Hu, H. Lei, Y.-Q. Wu and ,C.-H. Zhu . Transient scrotal hyperthermia affects human sperm DNA integrity, sperm apoptosis, and sperm protein expression. Andrology 2016 Nov;4(6):1054-1063

Τα φυτοφάρμακα επηρεάζουν την ποιότητα του σπέρματος

Table 3
The effect of pesticides on male reproductive system categorized according to pesticide's type.

Agent	Subgroup	Effect on sperm parameters
Organophosphorus (OP) Meltem et al. (2007) (animal study) Uzun et al. (2009)		Decreased sperm density and motility Decreased testicular and epididymal sperm density Decreased level of testosterone (malathion) Decreased testis weigh Increased abnormal sperm morphology Decreased plasma FSH and LH Seminiferous tubule degeneration Decreased number of implantations and live fetuses Interaction with human androgen receptors and SHBG Disturbances in endocrine effects relating to androgen action (chronic contact)
Pyrethroids Eil and Nisula (1990)		Decreased weights of testis, epididymis, seminal vesicles and ventral prostate Increased level of hydrogen peroxide generation and lipid peroxidation in mitochondrial and microsome-rich fractions of the testis Increased abnormal sperms –Decreased testis weight Increased inflammatory cell foci in the epididymis Decreased daily sperm production Increased mounting and intromission latencies Decreased serum testosterone concentration at adulthood Changed activity of sorbitol dehydrogenase, glucose-6-p-dehydrogenase, gamma-glutamyl transpeptidase, and beta-lucuronidase Accumulation of HCH and its isomers in testes as well as sperm of treated rats Decreased serum testosterone levels, epididymal sperm count, sperm motility Increased number of abnormal sperms
Organochlorines	Methoxychlor Latchoumycandane and Mathur (2002) 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) Faqi et al. (1997)	–Decreased testis weight Increased inflammatory cell foci in the epididymis Decreased daily sperm production Increased mounting and intromission latencies Decreased serum testosterone concentration at adulthood Changed activity of sorbitol dehydrogenase, glucose-6-p-dehydrogenase, gamma-glutamyl transpeptidase, and beta-lucuronidase Accumulation of HCH and its isomers in testes as well as sperm of treated rats Decreased serum testosterone levels, epididymal sperm count, sperm motility Increased number of abnormal sperms
	Hexachlorocyclohexane Prasad et al. (1995)	Elevations in Fas, FasL and caspase-3 levels Decreased cytoplasmic levels of NF-kappa B p65 Changes in the localization of NF-kappa B with maximal nuclear translocation in germ cells
	Lindane Saradha et al. (2009)	Decreased testosterone, testicular weight, the number and the percentage of motile spermatozoa in the epididymis, and seminal vesicles weight Increased serum LH and FSH Inhibition of cAMP response to FSH Decreased survival rate of sertoli cells
	DDT and DDE Martin et al. (2002) Ben Rhouma et al. (2001) Kelce et al. (1995) Bernard et al. (2007)	

Omid Mehrpour, Parissa Karrari, Nasim Zamani, Aristides M. Tsatsakis, Mohammad Abdollahi. Occupational exposure to pesticides and consequences on male semen and fertility: A review. Toxicol Left. 2014 Oct 15;230(2):146-56.

Τα φυτοφάρμακα επηρεάζουν την ποιότητα του σπέρματος

Carbamates	<p>Methymol Shalaby et al. (2010)</p> <p>Propoxur Ngoula et al. (2007)</p> <p>Carbofuran Pant et al. (1995)</p> <p>Carbaryl Wyrobek et al. (1981) Rani et al. (2007)</p>	<p>Decreased fertility index, weight of testes and accessory male sexual glands, serum testosterone level and sperm motility and count</p> <p>Increased sperm cell abnormality</p> <p>Induction of testicular lesions in seminiferous tubules and incomplete arrest of spermatogenesis</p> <p>Decreased sperm density per gram of cauda epididymis without affecting the reproductive performances</p> <p>Decreased weight of epididymides, seminal vesicles, ventral prostate and coagulating glands, sperm motility</p> <p>Increased morphological abnormalities in spermatozoa</p> <p>Significant alterations in the activities of marker testicular enzymes SDH, G6PDH, LDH, and γ-GT</p> <p>Distorted shape of seminiferous tubules, disturbed spermatogenesis, accumulation of cellular mass in the lumen of tubules, edema of the interstitial spaces and loss of sperms of varying degrees</p> <p>Asthenospermia, necrospermia and teratospermia</p> <p>Increased percentage of chromosome aberrations in bone-marrow and spermatocyte cells</p> <p>Sperm count depression, elevated serum FSH but not of LH</p> <p>Azoospermia, decreased libido or impotence, selective atrophy of the germinal epithelium, intact sertoli cells reduced sperm counts and high levels of LH and FSH in the serum, oligospermia, germinal epithelium damage, male subfertility, spontaneous abortion, hormonal imbalances, and altered sex ratio in offspring</p> <p>Necrosis of dividing cells, alterations in the formation of the nucleus of spermatids, occlusion of the efferent ductules, estrogenic potential sloughing of germ cells, occlusion of the efferent ducts, and blocking the passage of the sperm to the epididymis</p>
Dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) Lerda and Rizzi (1991) Amer and Aly (2001) dibromochloropropane (DBCP) Whorton et al. (1979) Potashnik and Porath (1995)		<p>Decreased body weight and relative weights of pituitary and ventral prostate, testicular sperm number, sperm motility, α-glucosidase activity in the epididymis</p>
Benomyl Hess and Nakai (2000)		<p>Decreased weight of testis, epididymis, seminal vesicle, and ventral prostate, epididymis and testicular sperm counts, fertility, and testosterone level</p>
Atrazine		<p>Increased acid phosphatase enzyme activity</p>
Mancozeb		<p>Degeneration in seminiferous and epididymal tubules</p> <p>Decreased gonadal acid phosphatase (ACP), SDH, and increased ALP, LDH</p>

Omid Mehrpour, Parissa Karrari, Nasim Zamani, Aristides M. Tsatsakis, Mohammad Abdollahi. Occupational exposure to pesticides and consequences on male semen and fertility: A review. Toxicol Left. 2014 Oct 15;230(2):146-56.

Μικροβιακοί παράγοντες που προκαλούν
φλεγμονές και υπογονιμότητα

Τι ξέρουμε για τα μικρόβια ...

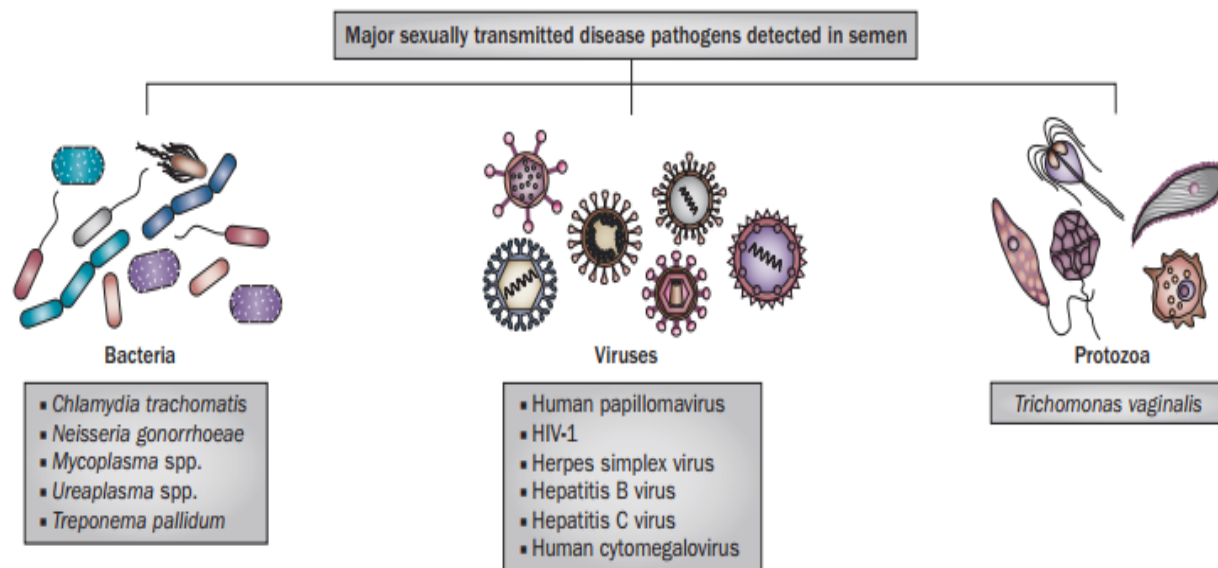
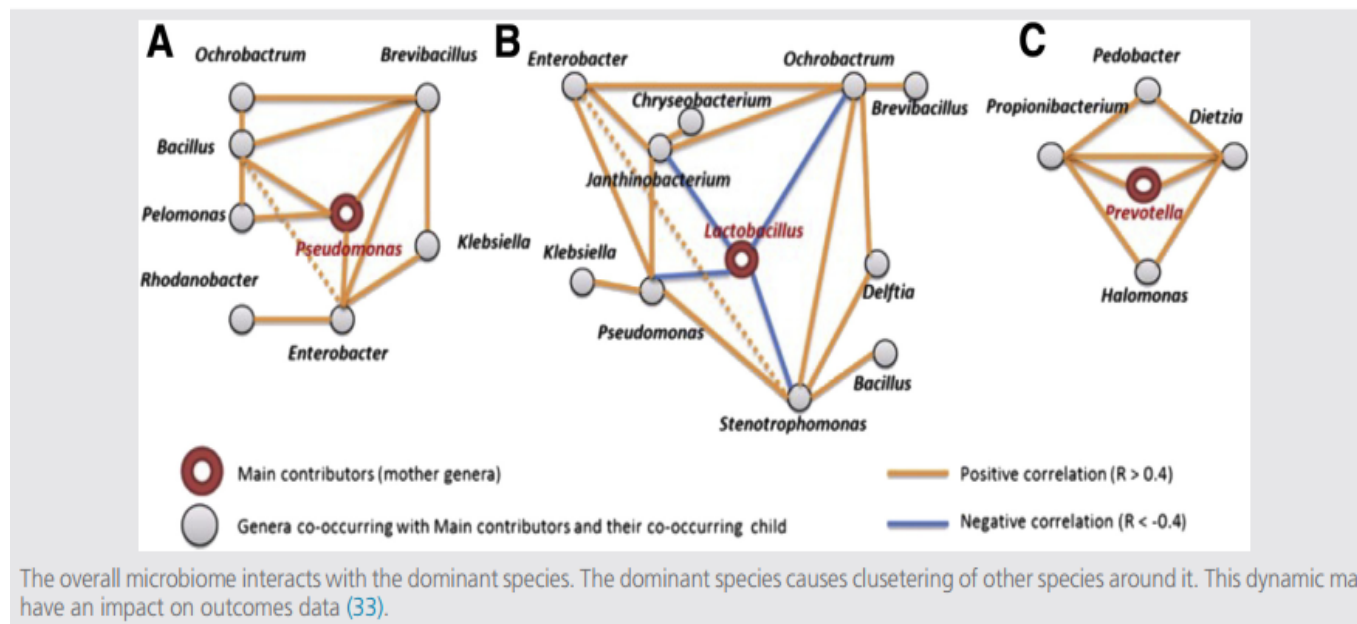


Figure 1 | Major sexually transmitted disease pathogens detected in semen.

Gimenes F, Souza RP, Bento JC, Teixeira JJ, Maria-Engler SS, Bonini MG, Consolaro ME. Male infertility: a public health issue caused by sexually transmitted pathogens. *Nat Rev Urol* 2014 Dec;11(12):672-87

Τι δεν ξέρουμε για τα μικρόβια ...

FIGURE 3



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:e110152.

Τα μικρόβια προκαλούν παθήσεις του ουρογεννητικού

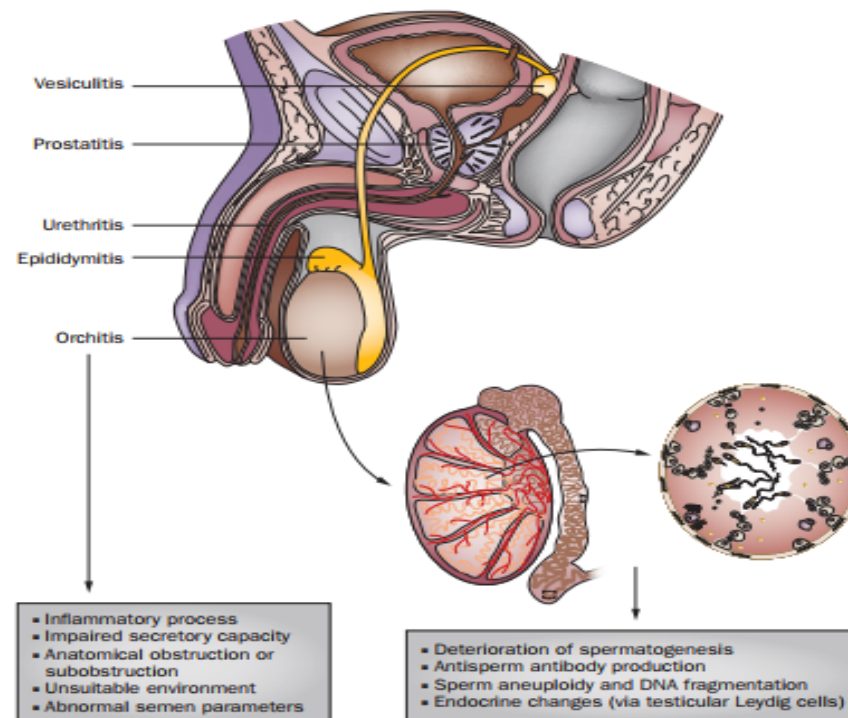


Figure 2 | Sexually transmitted disease loci in the male genital tract and their relation to infertility. The demonstration of a microorganism in the male genital tract and seminal fluid can be a sign of an infection with pathological sequelae. The inflammatory processes triggered by infection with some pathogens can lead to deterioration of spermatogenesis and obstruction of the seminal tract.

Τα μικρόβια προκαλούν παθήσεις του ουρογεννητικού

Table 1 STDs: loci of infection and resultant pathologies					
STD pathogen	Locus of infection and resultant pathology				
	Urethra	Seminal vesicles	Prostate	Epididymis	Testis
Bacteria					
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Urethritis	Vesiculitis	Prostatitis	Epididymitis	Orchitis
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Urethritis	–	Prostatitis	Epididymitis	Orchitis
<i>Mycoplasma spp.</i>	Urethritis	–	Prostatitis	–	–
<i>Ureaplasma spp.</i>	Urethritis	–	Prostatitis	Epididymitis	–
<i>Treponema pallidum</i>	–	–	–	Epididymitis	Orchitis
Viruses					
Human papillomavirus	DNP	–	–	DNP	DNP
HIV	–	–	–	–	–
Herpes simplex virus	–	–	Prostatitis	Epididymitis	DNP
Hepatitis B virus	–	–	–	–	–
Hepatitis C virus	–	–	–	–	–
Human cytomegalovirus	–	DNP	DNP	DNP	–
Protozoa					
<i>Trichomonas vaginalis</i>	Urethritis	–	Prostatitis	Epididymitis	Orchitis

Abbreviations: –, organism not detected; DNP, organism detected with no associated pathology; STD, sexually transmitted disease.

Gimenes F, Souza RP, Bento JC, Teixeira JJ, Maria-Engler SS, Bonini MG, Consolaro ME. Male infertility: a public health issue caused by sexually transmitted pathogens. *Nat Rev Urol* 2014 Dec;11(12):672-87

Τα μικρόβια στην σπερματογένεση

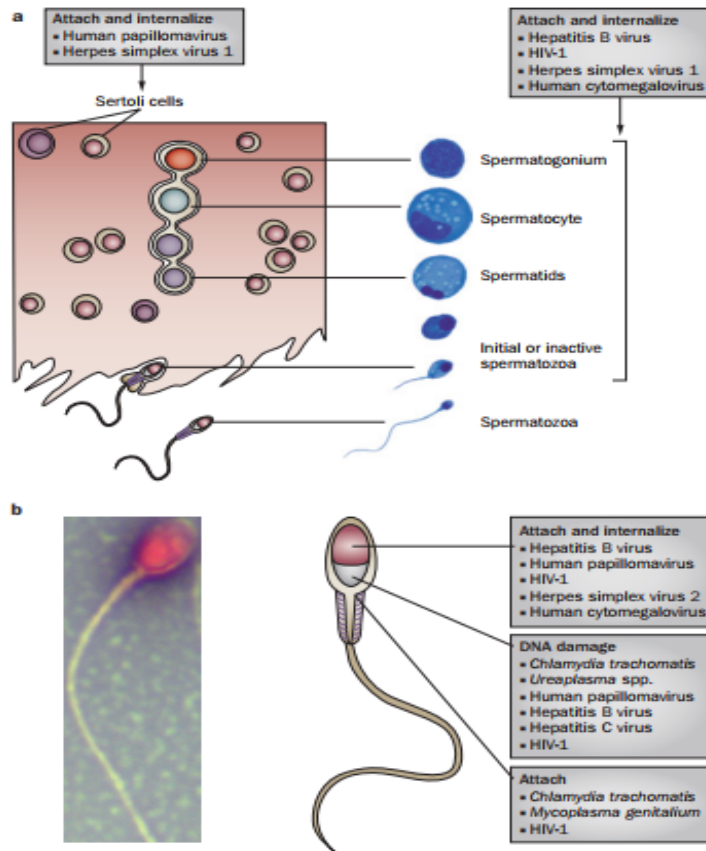


Figure 3 | Interaction of sexually transmitted disease pathogens with spermatogenic cells and spermatozoa. **a** | Schematic diagram and representative photomicrographs (with Leishman staining) of spermatogenesis, indicating pathogens that are known to attach and internalize in spermatogenic cells. **b** | Photomicrograph indicating sperm death by staining (red) with eosin-nigrosin, and schematic illustration of a spermatozoon showing sites of attachment and internalization of sexually transmitted disease pathogens. Internalization in the sperm head can cause DNA damage.

Gimenes F, Souza RP, Bento JC, Teixeira JJ, Maria-Engler SS, Bonini MG, Consolaro ME. Male infertility: a public health issue caused by sexually transmitted pathogens. *Nat Rev Urol* 2014 Dec;11(12):672-87

Επίδραση των μικροοργανισμών στα σπερματοζώαρια

Table 2 | Spermatozoal damage caused by STDs

STD pathogen	Spermatozoal damage				
	DNA damage	Sperm count	Motility	Morphology	Anti-sperm antibodies
Bacteria					
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Yes	Reduction	Reduction	Alteration	Yes
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	-	-	-	-	-
<i>Mycoplasma</i> spp.	-	-	Reduction	-	Yes
<i>Ureaplasma</i> spp.	Yes	Reduction	Reduction	Alteration	-
<i>Treponema pallidum</i>	-	-	-	-	-
Viruses					
Human papillomavirus	Yes	Reduction	Reduction	-	Yes
HIV	Yes	Reduction	Reduction	Alteration	-
Herpes simplex virus	-	-	-	-	-
Hepatitis B virus	Yes	Reduction	Reduction	Alteration	-
Hepatitis C virus	Yes	Reduction	Reduction	Alteration	-
Human cytomegalovirus	-	-	Reduction	-	-
Protozoa					
<i>Trichomonas vaginalis</i>	-	-	-	-	-

Abbreviations: -, no known alterations; STD, sexually transmitted disease.

Gimenes F, Souza RP, Bento JC, Teixeira JJ, Maria-Engler SS, Bonini MG, Consolaro ME. Male infertility: a public health issue caused by sexually transmitted pathogens. *Nat Rev Urol* 2014 Dec;11(12):672-87

**Φλεγμονές γενετικού συστήματος
και υπογονιμότητα;**

Φλεγμονές γενετικού συστήματος και υπογονιμότητα;

1. Εκκριτική δυσλειτουργία των ανδρικών επικουρικών αδένων
2. Στένωση ή απόφραξη των εκσπερματιστικών πόρων (Gonorrheal urethritis, small pox, and filariasis).
3. Ορχική ατροφία μετά από μακροχρόνια απόφραξη.
4. Απευθείας δράση των βακτηριδίων στην ποιότητα του σπέρματος με κατάχρηση πολύτιμων συστατικών του. Ουδετερόφιλα- ROS.
5. Απευθείας δράση των βακτηριδίων στο σπερματοζωάριο.
6. Πυελική φλεγμονή στην γυναίκα partner.

Prostatitis and secretory dysfunction of the male accessory genital glands

Prostatic infection sometimes leads to a secretory dysfunction of the male accessory genital glands. Thus, the secretory dysfunction of the male accessory genital glands may participate in the development of subfertility following chronic bacterial or nonbacterial prostatitis.

Table 1 Bio-indices of the function of the Accessory Genital Glands

Component	Marker of the function of	Mean level
Citric Acid	Prostate	376 (mg/dl)
Calcium	Prostate	28 (mg/dl)
Magnesium	Prostate	11 (mg/dl)
Zinc	Prostate	14 (mg/dl)
Acid Phosphatase	Prostate	340 King-Armstrong units per ml
Spermine	Prostate	273 (mg/dl)
Cholesterol	Prostate	103 (mg/dl)
Fibrinolysin	Prostate	
Fructose	Seminal vesicles	222 (mg/dl)
Prostaglandins	Seminal vesicles	212 (μ g/ml)
Bicarbonate	Seminal vesicles	
Proteinkinase	Seminal vesicles	
L-Carnitine	Epidididymis	
Glycerylphosphorylcholine	Epidididymis	66 (mg/dl)
α -Glucosidase	Epidididymis	

Mann, 1981; Zaneveld, 1982

Prostatitis and secretory dysfunction of the male accessory genital glands

Prostatic infection sometimes leads to a secretory dysfunction of the male accessory genital glands. Thus, the secretory dysfunction of the male accessory genital glands may participate in the development of subfertility following chronic bacterial or nonbacterial prostatitis.

Table 1 Bio-indices of the function of the Accessory Genital Glands

Component	Marker of the function of	Mean level
Citric Acid	Prostate	376 (mg/dl)
Calcium	Prostate	28 (mg/dl)
Magnesium	Prostate	11 (mg/dl)
Zinc	Prostate	14 (mg/dl)
Acid Phosphatase	Prostate	340 King-Armstrong units per ml
Spermine	Prostate	273 (mg/dl)
Cholesterol	Prostate	103 (mg/dl)
Fibrinolysin	Prostate	
Fructose	Seminal vesicles	222 (mg/dl)
Prostaglandins	Seminal vesicles	212 (μ g/ml)
Bicarbonate	Seminal vesicles	
Proteinkinase	Seminal vesicles	
L-Carnitine	Epidididymis	
Glycerylphosphorylcholine	Epidididymis	66 (mg/dl)
α -Glucosidase	Epidididymis	

Mann, 1981; Zaneveld, 1982

Prostatitis and secretory dysfunction of the male accessory genital glands

Prostatic infection sometimes leads to a secretory dysfunction of the male accessory genital glands. Thus, the secretory dysfunction of the male accessory genital glands may participate in the development of subfertility following chronic bacterial or nonbacterial prostatitis.

Table 1 Bio-indices of the function of the Accessory Genital Glands

Component	Marker of the function of	Mean level
Citric Acid	Prostate	376 (mg/dl)
Calcium	Prostate	28 (mg/dl)
Magnesium	Prostate	11 (mg/dl)
Zinc	Prostate	14 (mg/dl)
Acid Phosphatase	Prostate	340 King-Armstrong units per ml
Spermine	Prostate	273 (mg/dl)
Cholesterol	Prostate	103 (mg/dl)
Fibrinolysin	Prostate	
Fructose	Seminal vesicles	222 (mg/dl)
Prostaglandins	Seminal vesicles	212 (μ g/ml)
Bicarbonate	Seminal vesicles	
Proteinkinase	Seminal vesicles	
L-Carnitine	Epidididymis	
Glycerylphosphorylcholine	Epidididymis	66 (mg/dl)
α -Glucosidase	Epidididymis	

Mann, 1981; Zaneveld, 1982

Φλεγμονές γενετικού συστήματος και υπογονιμότητα;

1. Εκκριτική δυσλειτουργία των ανδρικών επικουρικών αδένων
2. Στένωση ή απόφραξη των εκσπερματιστικών πόρων (Gonorrhoeal urethritis, small pox, and filariasis).
3. Ορχική ατροφία μετά από μακροχρόνια απόφραξη.
4. Απευθείας δράση των βακτηριδίων στην ποιότητα του σπέρματος με κατάχρηση πολύτιμων συστατικών του. Ουδετερόφιλα- ROS.
5. Απευθείας δράση των βακτηριδίων στο σπερματοζωάριο.
6. Πυελική φλεγμονή στην γυναίκα partner.

Φλεγμονές γενετικού συστήματος και υπογονιμότητα;

1. Εκκριτική δυσλειτουργία των ανδρικών επικουρικών αδένων
2. Στένωση ή απόφραξη των εκσπερματιστικών πόρων (Gonorrheal urethritis, small pox, and filariasis).
3. Ορχική ατροφία μετά από μακροχρόνια απόφραξη.
4. Απευθείας δράση των βακτηριδίων στην ποιότητα του σπέρματος με κατάχρηση πολύτιμων συστατικών του. Ουδετερόφιλα- ROS.
5. Απευθείας δράση των βακτηριδίων στο σπερματοζωάριο.
6. Πυελική φλεγμονή στην γυναίκα partner.

Φλεγμονές γενετικού συστήματος και υπογονιμότητα;

1. Εκκριτική δυσλειτουργία των ανδρικών επικουρικών αδένων
2. Στένωση ή απόφραξη των εκσπερματιστικών πόρων (Gonorrheal urethritis, small pox, and filariasis).
3. Ορχική ατροφία μετά από μακροχρόνια απόφραξη.
4. Απευθείας δράση των βακτηριδίων στην ποιότητα του σπέρματος με κατάχρηση πολύτιμων συστατικών του. Ουδετερόφιλα- ROS.
5. Απευθείας δράση των βακτηριδίων στο σπερματοζωάριο.
6. Πυελική φλεγμονή στην γυναίκα partner.

Άμεσο αποτέλεσμα της δράσης των βακτηρίων στην ποιότητα του σπέρματος

Τα συστατικά του σπέρματος είναι απαραίτητα για τη διατήρηση της ακεραιότητας, της κινητικότητας και της βιωσιμότητας των σπερματοζωαρίων. Επομένως η **κατανάλωση των συστατικών** αυτών μπορεί να οδηγήσει στη **μείωση της γονιμοποιητικής τους ικανότητας**.

Η παρουσία **μεγάλου αριθμού E. coli** στο σπέρμα **μειώνει τα αποθέματα του ATP** των σπερματοζωαρίων με αποτέλεσμα τη μείωση της γραμμικής τους ταχύτητας σε ασθενείς με ασθenoσπερμία.

(de Lamirade et al., J Androl 1992)

Άμεσο αποτέλεσμα της δράσης των βακτηρίων στην ποιότητα του σπέρματος

Η **CBP (NIH II)** σχετίζεται με αλλοιώσεις στην κινητικότητα και στη μορφολογία των σπερματοζωαρίων καθώς και με αλλοιώσεις της ακροσωμικής αντίδρασης και των δεικτών του σπερματικού υγρού.

(Weidner et al., Hum Repr Update 1999;

Ludwig et al., Eur Urol 2002;

Menkveld et al., Andrologia 2003)

Επίσης η λειτουργικότητα του ακροσώματος βλάπτεται ιδιαίτερα σε ασθενείς με CP, ανεξαρτήτως με το αν πρόκειται για **NIH IIIA** ή για **NIH IIIB** και πιθανότατα η βλάβη να σχετίζεται με την αυξημένη παραγωγή των ROS.

(Henkel et al., World J Urol 2006)

Πυοσφαίρια

Η παρουσία λευκών αιμοσφαιρίων στο σπέρμα οδηγεί σε δομικές αλλοιώσεις στο σπερματοζωάριο όπως:

Ανωμαλίες και βλάβη του ακροσώματος.

(Menkveld et al., Andrologia 2003)

Ανωμαλίες του αυχένα και του σώματος.

(Gambera et al., Minerva Ginecol 2007)

Αυξημένη κατακράτηση κυτταροπλασματικού υλικού.

(Aziz et al., Fertil Steril 2004)



Αυξημένα ποσοστά τερατοζωοσπερμίας.

(Menkveld et al., Andrologia 2003)

Παραγωγή ROS

Αυξημένη παραγωγή ROS στο σπέρμα μπορεί να αποτελέσει λόγο για μειωμένη γονιμότητα καθώς η συγκέντρωσή τους σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με την έκβαση της δοκιμασίας «hamster sperm-oocyte penetration assay» αλλά και με την *in vivo* γονιμότητα.

(Aitken et al, Am J Obstet Gynecol 1991)

ROS και ακεραιότητα του DNA

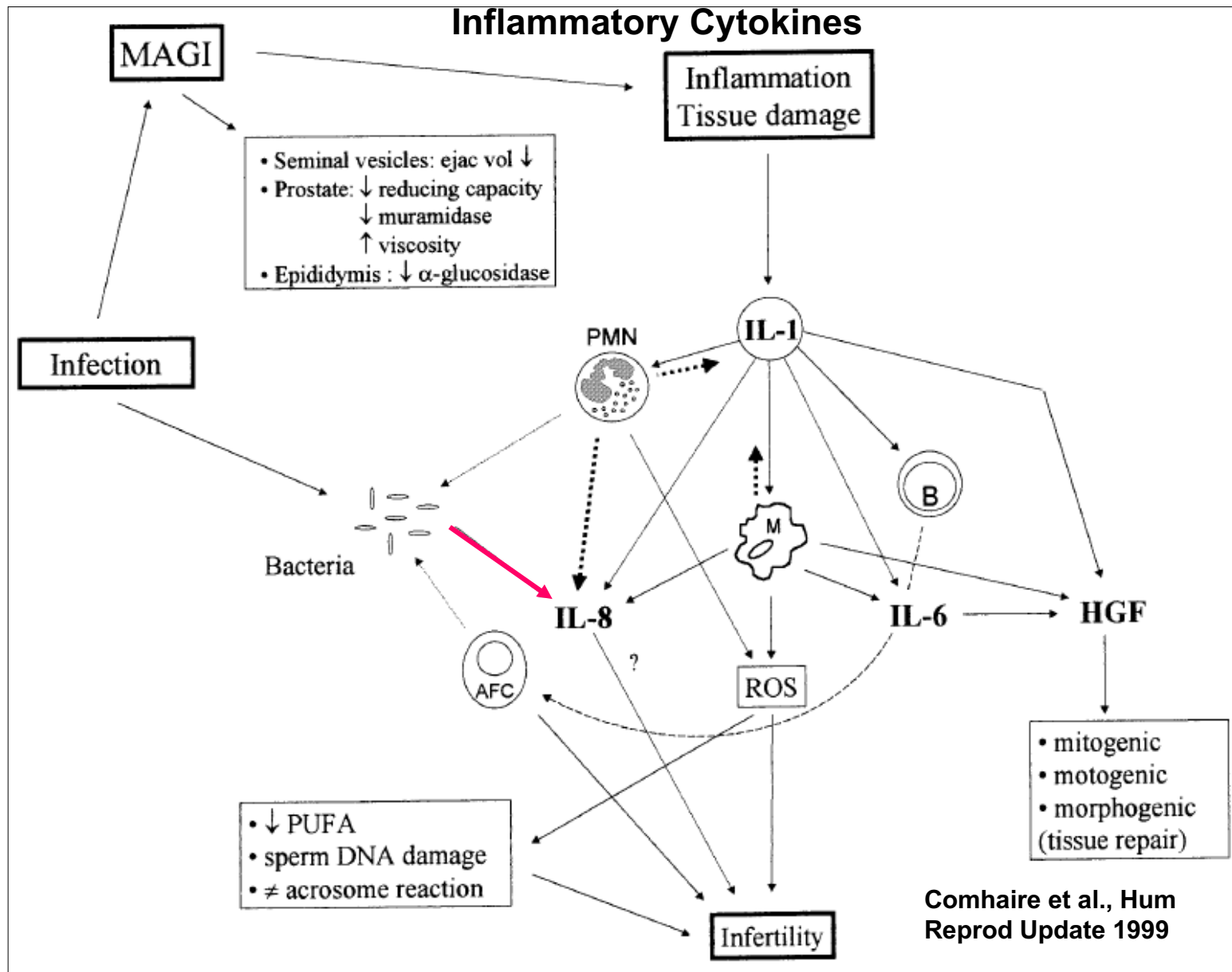
Σύμφωνα με την ισχύουσα βιβλιογραφία μπορούμε να υποστηρίξουμε τα εξής:

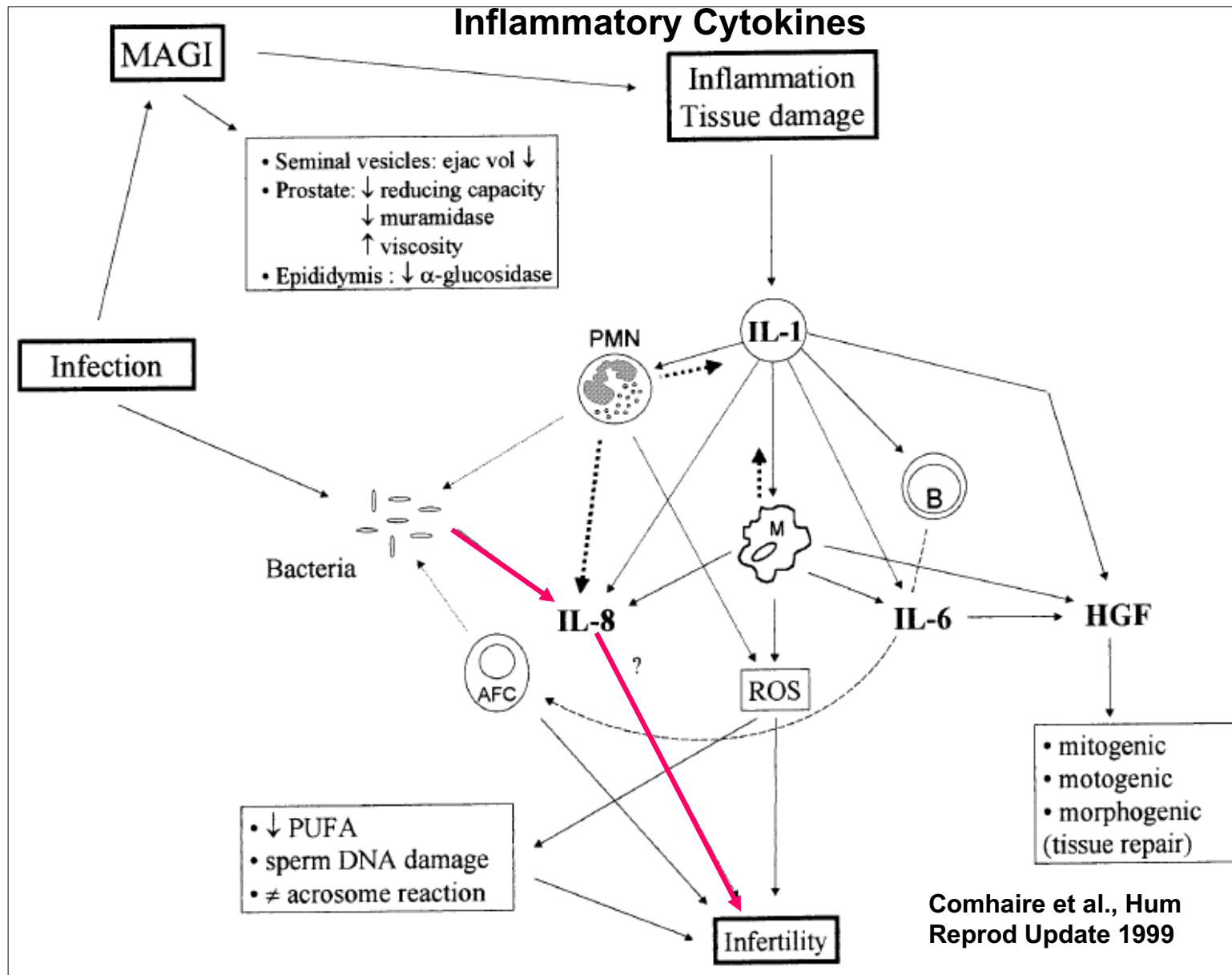
Η βλάβη του πυρηνικού DNA του σπερματοζωαρίου αποτελεί λόγο για αποτυχία γονιμοποίησης και απώλεια εγκυμοσύνης (B).

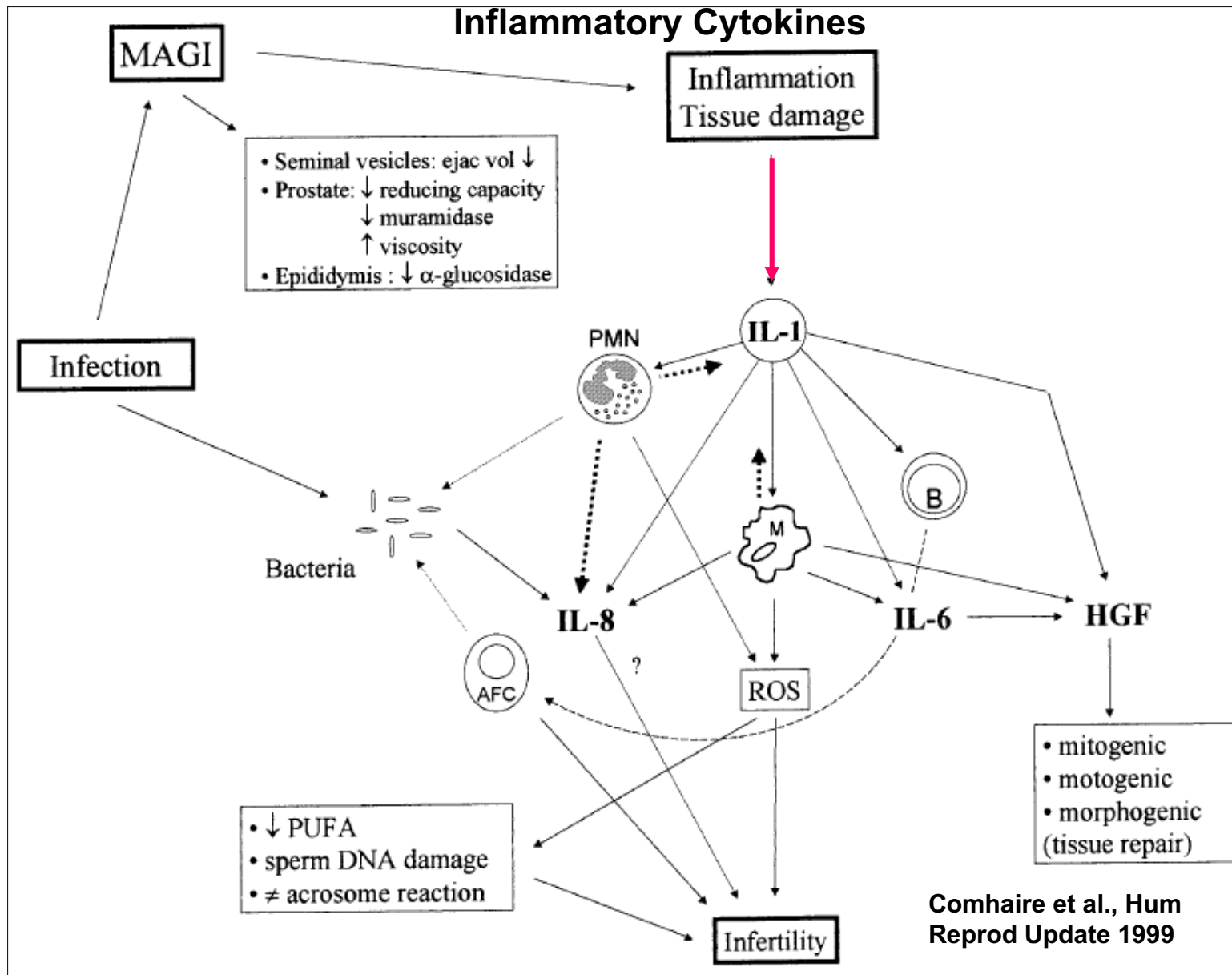
Οι ROS που προκύπτουν από φλεγμονή ή μόλυνση του ανδρικού γενετικού συστήματος, αποτελούν κύρια αιτία βλάβης του DNA των σπερματοζωαρίων (B).

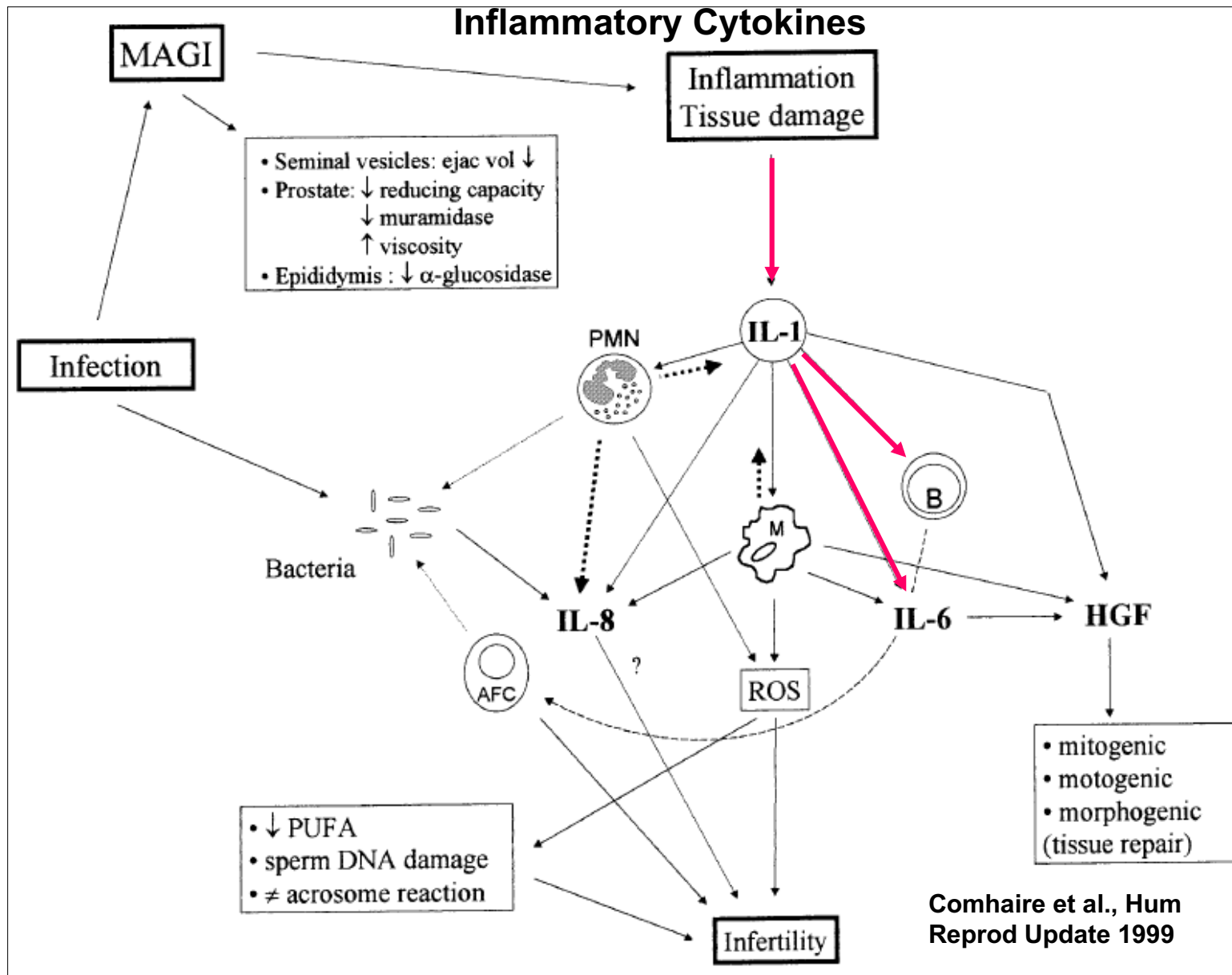
Όταν ελέγχουμε για βλάβη στο DNA των σπερματοζωαρίων λαμβάνουμε υπόψη τόσο το πυρηνικό όσο και το μιτοχονδριακό (mtDNA) (C).

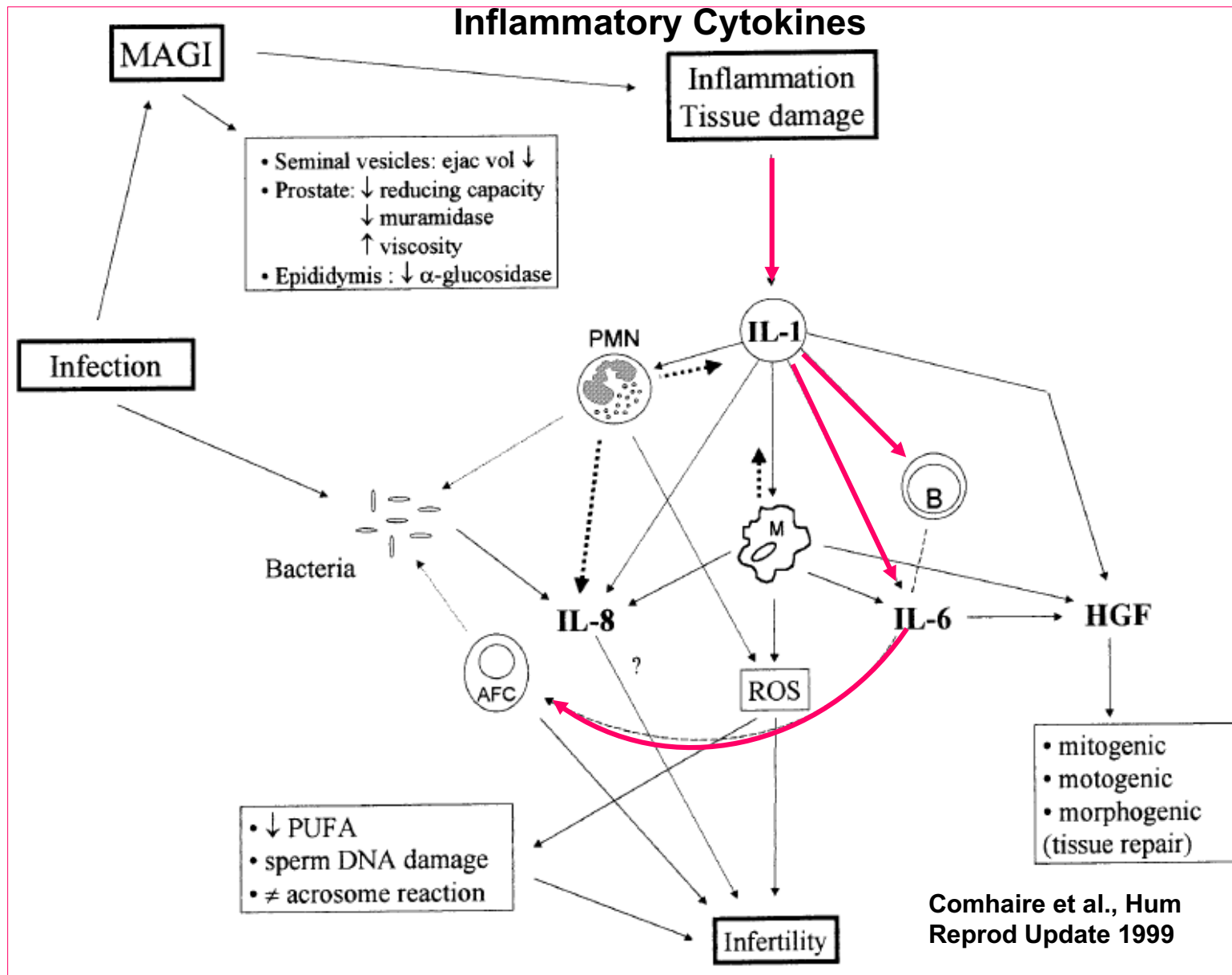
(Henkel Clinical Andrology 2010)

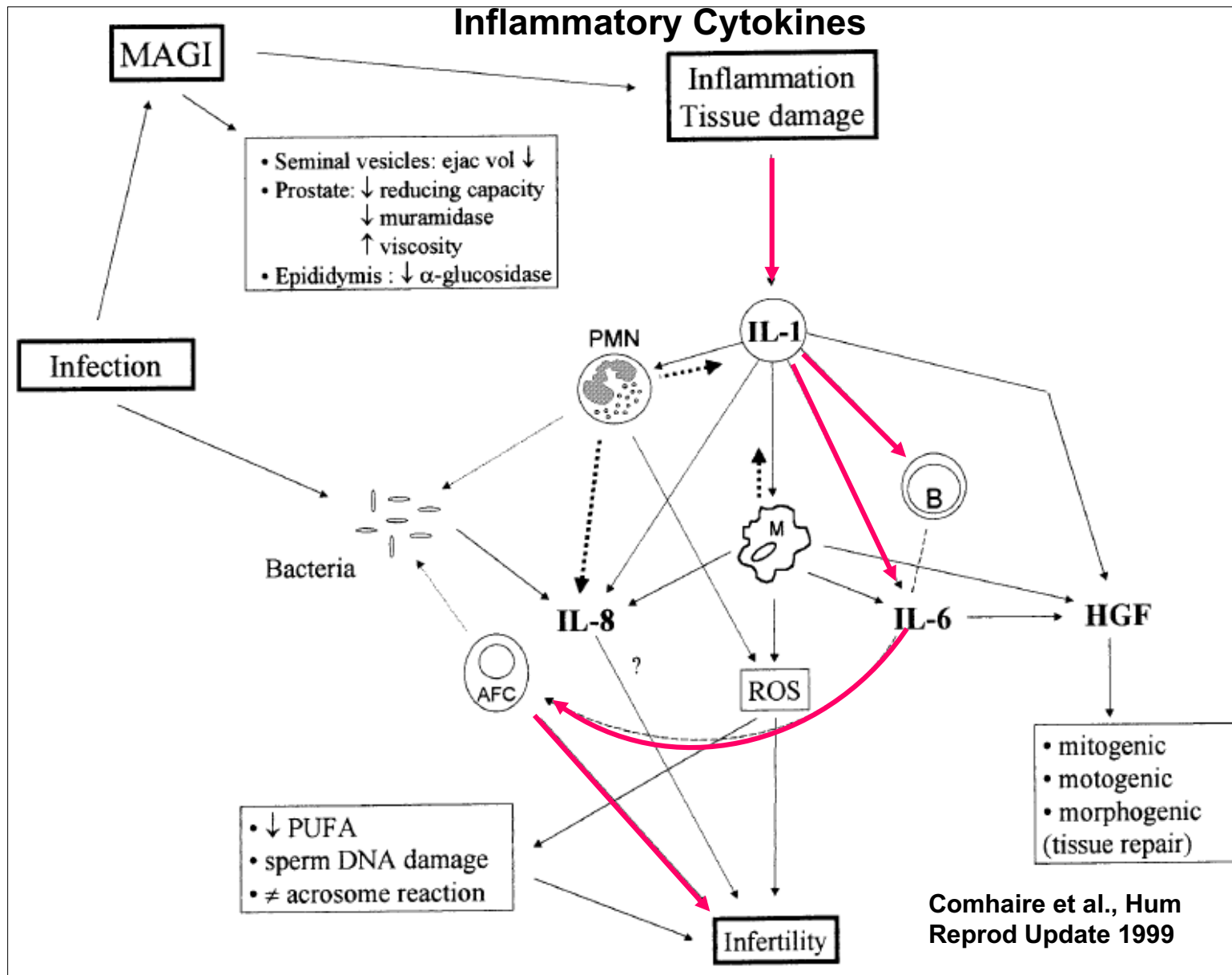


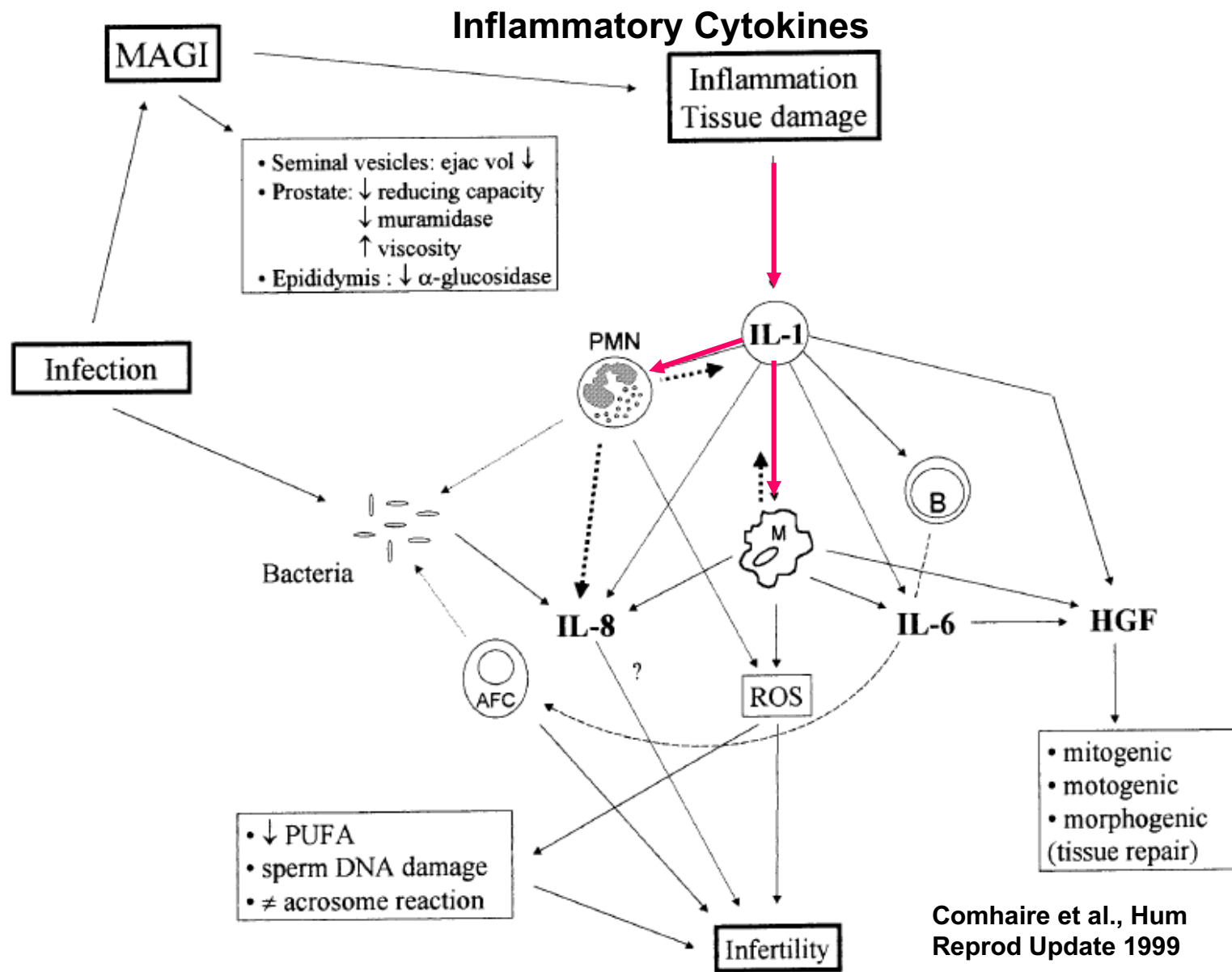


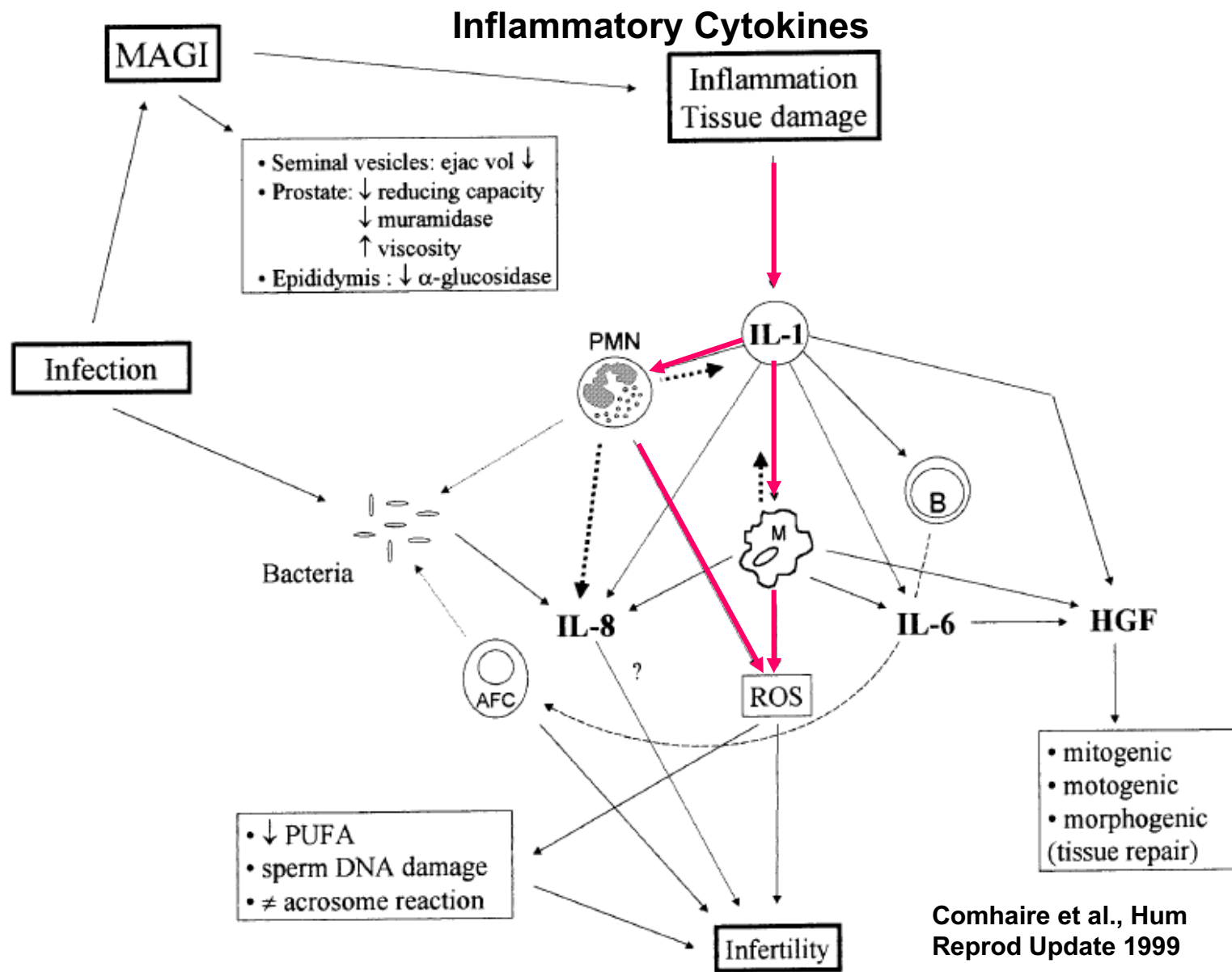


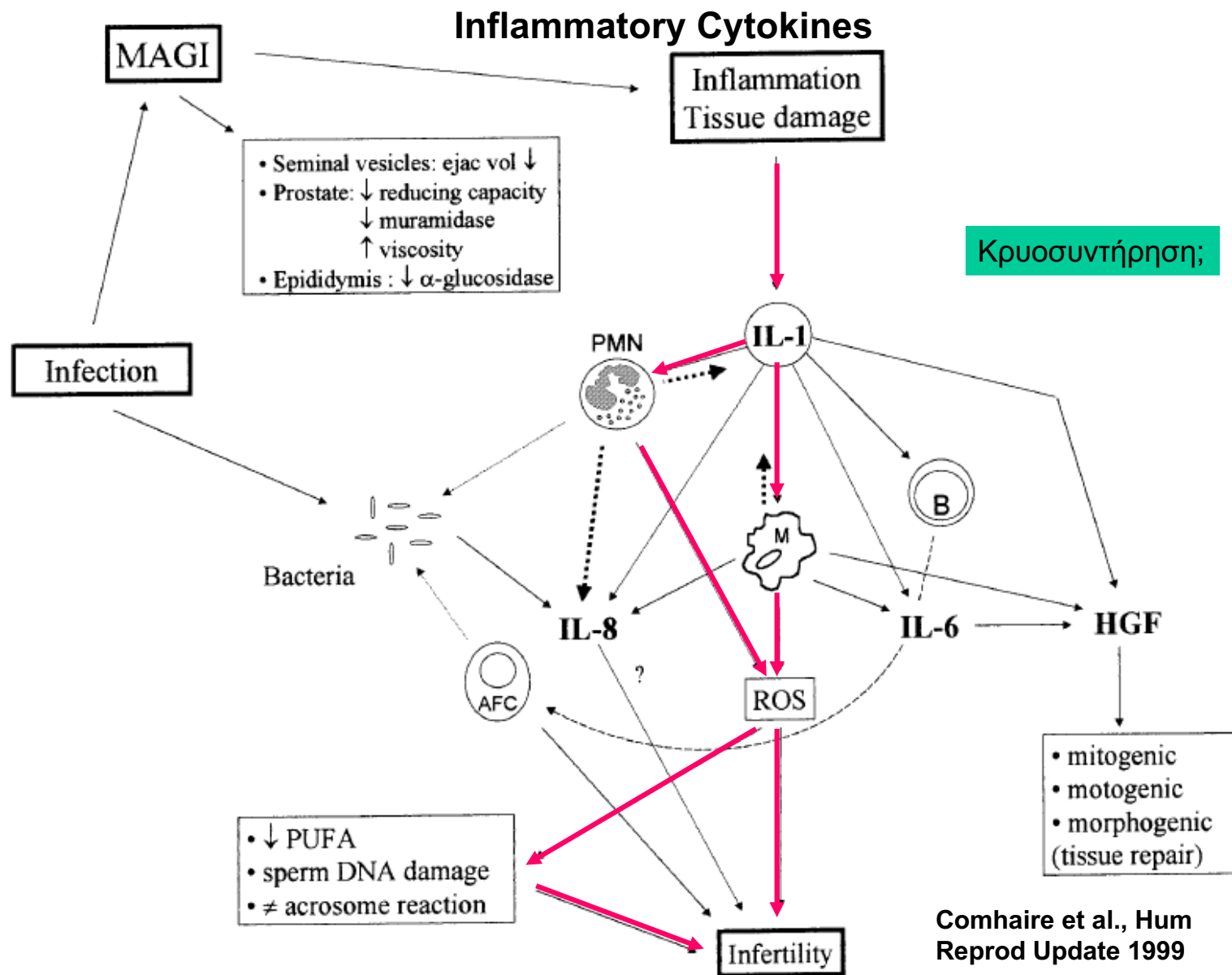












Φλεγμονές γενετικού συστήματος και υπογονιμότητα;

1. Εκκριτική δυσλειτουργία των ανδρικών επικουρικών αδένων
2. Στένωση ή απόφραξη των εκσπερματιστικών πόρων (Gonorrhoeal urethritis, small pox, and filariasis).
3. Ορχική ατροφία μετά από μακροχρόνια απόφραξη.
4. Απευθείας δράση των βακτηριδίων στην ποιότητα του σπέρματος με κατάχρηση πολύτιμων συστατικών του. Ουδετερόφιλα- ROS.
5. Απευθείας δράση των βακτηριδίων στο σπερματοζωάριο.
6. Πυελική φλεγμονή στην γυναίκα partner.

Άμεσο αποτέλεσμα της δράσης των βακτηρίων στα σπερματοζωάρια

E. coli, *mycoplasma* και *chlamydia trachomatis* μπορούν να μειώσουν την ακροσωμική αντίδραση.

(Cunningham, 2008; Kohn, 1998; Jungwirth, 2002)

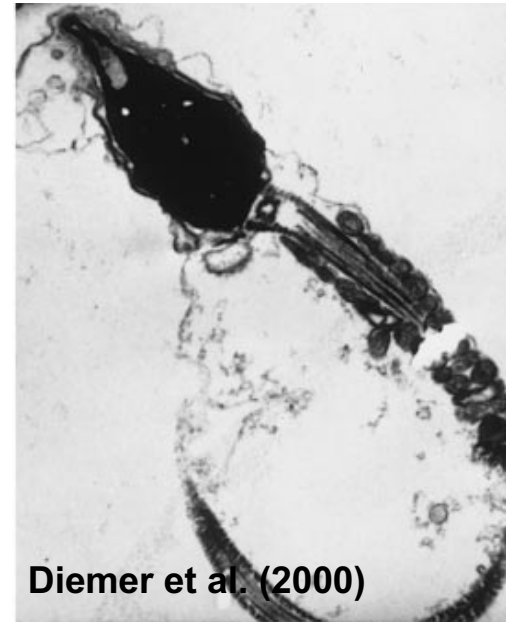
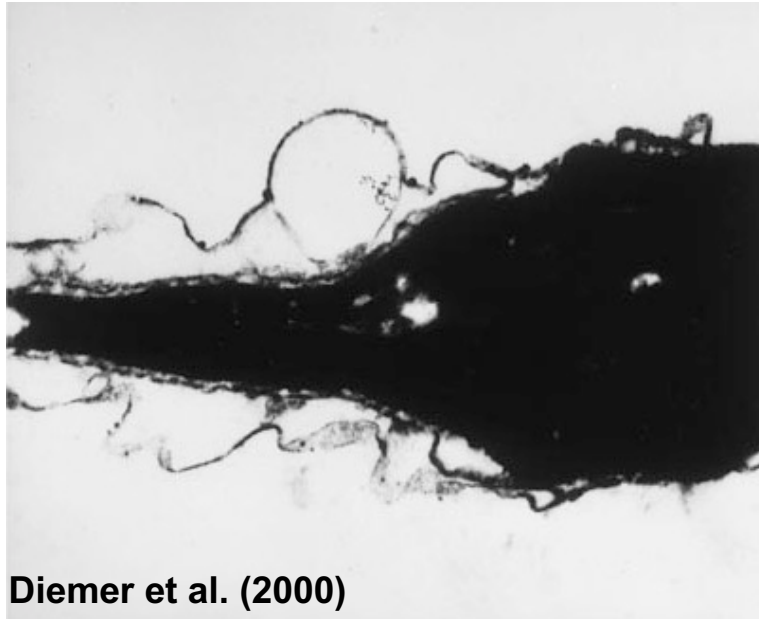
Ο Diemer et al. (2000) απέδειξαν ότι όταν σπερματοζωάρια εκκολαυθούν μαζί με *E. coli* τότε ακινητοποιούνται και βλάπτεται η ακροσωμική τους λειτουργία.

Η προσκόλληση επιτυγχάνεται με τα ινίδια τύπου 1.

(Diemer et al., *Andrologia* 2003)



Άμεσο αποτέλεσμα της δράσης των βακτηρίων στα σπερματοζωάρια

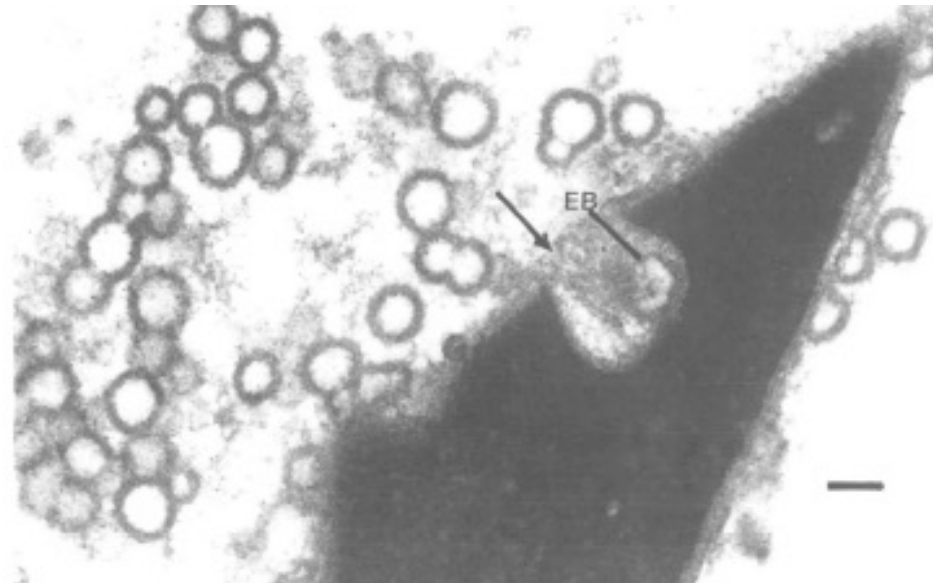


Η ακροσωμική αντίδραση (AA) στους ασθενείς με CP/CPPS επηρεάζεται αρνητικά και εκδηλώνεται ως **μειωμένη δυνατότητα έναρξης** της AA και **αυξημένη αυτόματη έναρξη** της AA.

(Henkel et al., World J Urol 2006)

Άμεσο αποτέλεσμα της δράσης των βακτηρίων στα σπερματοζωάρια

Το βακτήριο *Chlamydia T.* επίσης αλληλεπιδρά με τα σπερματοζωάρια.



(Erbengi et al, Hum Reprod, 1993)

Φλεγμονές γενετικού συστήματος και υπογονιμότητα;

1. Εκκριτική δυσλειτουργία των ανδρικών επικουρικών αδένων
2. Στένωση ή απόφραξη των εκσπερματιστικών πόρων (Gonorrhoeal urethritis, small pox, and filariasis).
3. Ορχική ατροφία μετά από μακροχρόνια απόφραξη.
4. Απευθείας δράση των βακτηριδίων στην ποιότητα του σπέρματος με κατάχρηση πολύτιμων συστατικών του. Ουδετερόφιλα- ROS.
5. Απευθείας δράση των βακτηριδίων στο σπερματοζωάριο.
6. Πυελική φλεγμονή στην γυναίκα partner.

Πυελική φλεγμονή της γυναίκας

Έχει προταθεί μία άμεση σχέση μεταξύ της πυελικής φλεγμονής ή της σαλπιγγίτιδας στη γυναίκα και της ανδρικής υπογονιμότητας.

Η παρουσία μεγάλου αριθμού βακτηριδίων στο σπέρμα υπογόνιμων ανδρών μπορεί να σχετίζεται με γυναικολογική φλεγμονή στην partner και μπορεί να οδηγήσει σε γυναικεία υπογονιμότητα.

(Megory et al., Obstet Gynecol Surv 1987)

Διαταραχή στη σεξουαλικότητα

Σε αυτή την περίπτωση λαμβάνουμε υπόψη μας μόνο την:

- **CBP** (NIH II) και την
- **CP/CPPS** (NIH III)

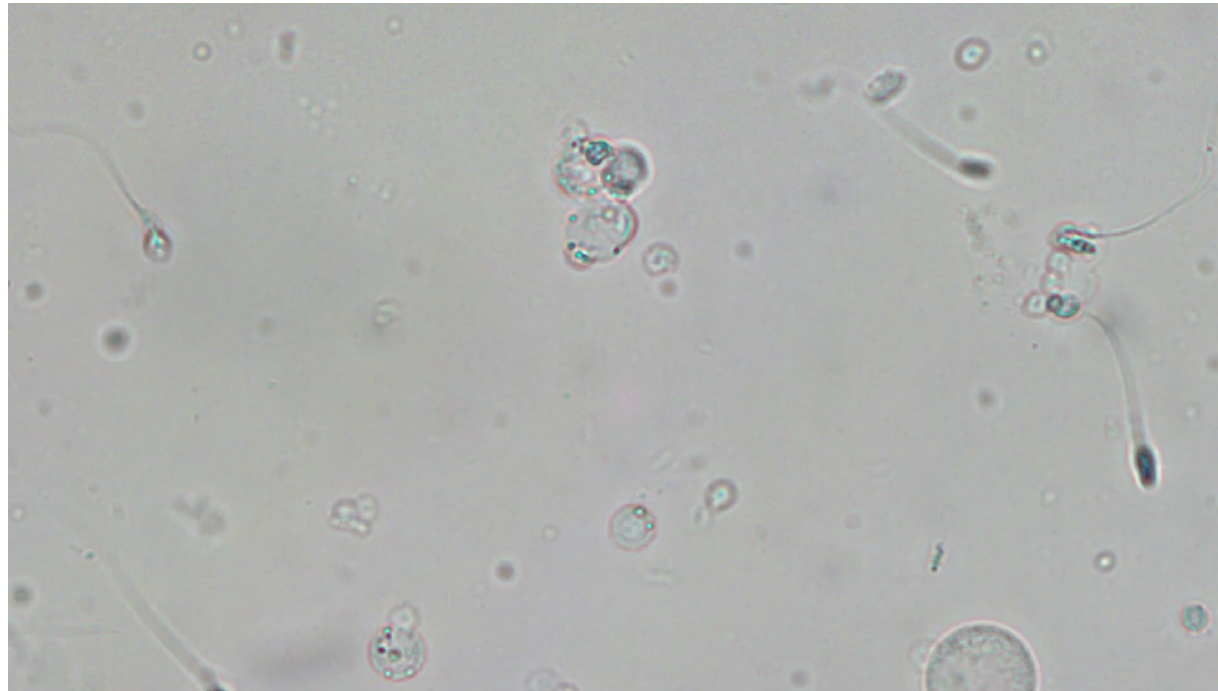
72% των ασθενών με συμπτώματα προστατίτιδας αλλά κυρίως εκείνοι με CP/CPPS αναφέρουν σεξουαλική δυσλειτουργία και κυρίως Σ.Δ.

77% των ασθενών με CP/CPPS αναφέρουν πρόωρη εκσπερμάτιση.

Weidner and Berges Clinical Andrology 2010

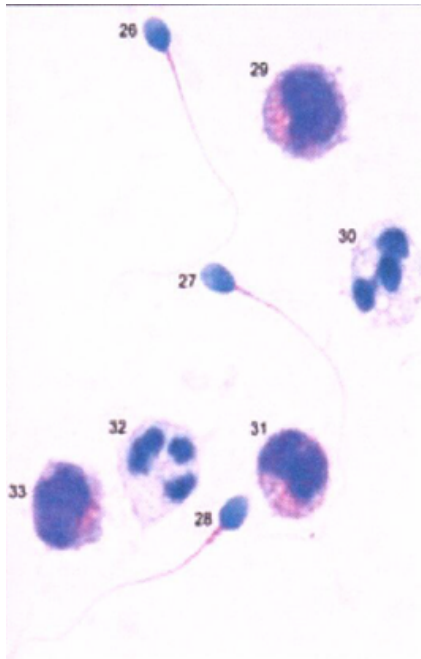
Gonen et al., J Androl 2005

Στοιχεία φλεγμονής

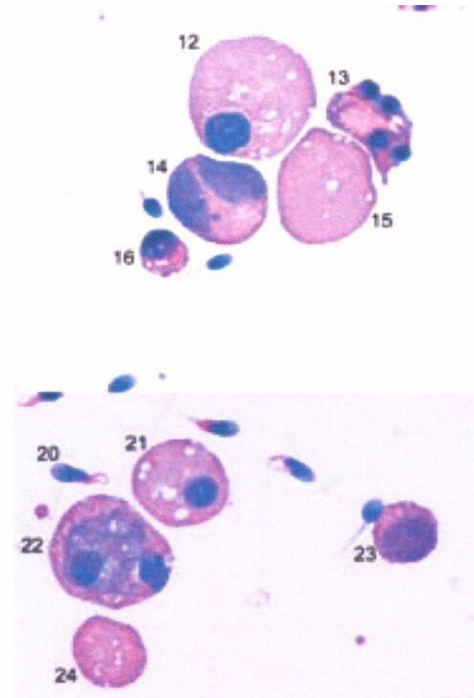


Κύτταρα της λευκής και κύτταρα της σπερματικής σειράς

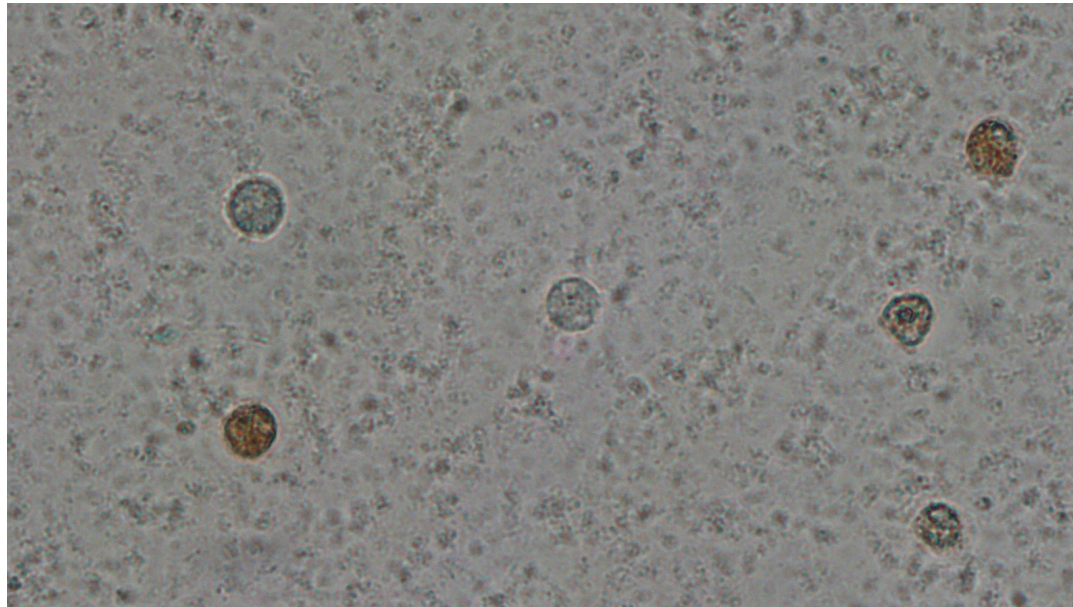
Μονοκύτταρα και ουδετεροφιλα
πολυμορφοπυρηνα



Σπερματοκύτταρα,
σπερματίδες



Στρογγυλά κύτταρα Μέθοδος υπεροξειδάσης



Πως γίνεται η ανίχνευση των μικροοργανισμών ?

TABLE 1
Screening for sexually transmitted infections in semen specimens

Pathogen	Recommended detection in semen	Detection method
Bacteria		
<i>Chlamydia trachomatis</i>	++	NAAT
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	++	Culture/NAAT
Mycoplasmas	+	Culture/PCR
Group B streptococcus	+	Culture
<i>Treponema pallidum</i>	–	(serology)
Protozoa		
<i>Trichomonas vaginalis</i>	+	Culture/PCR
Viruses		
HIV 1 and 2	–	(serology)
Hepatitis B virus	–	(test for surface antigen)
Hepatitis C virus	–	(serology)
Cytomegalovirus	+	(serology)
Herpes simplex virus	–	NA
Human papillomavirus	–	NA

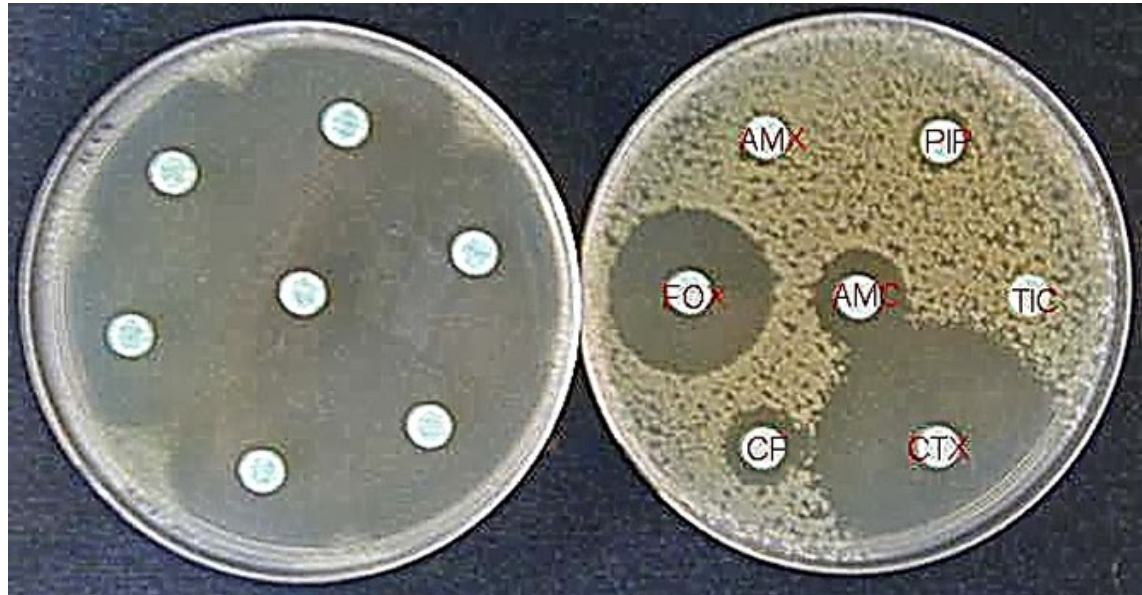
Screening of donors using methods in brackets are recommended. + May be considered, but insufficient data for mandatory recommendation; ++ Strongly recommended; – Semen testing for these pathogens is not recommended. NA Not applicable; NAAT Nucleic acid-based amplification test; PCR Polymerase chain reaction

[RW Peeling, J Embree. Screening for sexually transmitted, infection pathogens in semen samples. Can J Infect Dis Med Microbiol 2005;16(2):73-76]

Ανίχνευση βακτηρίων με καλλιέργεια



Τέστ ευαισθησίας



Schuppe et al 2017

“...In case of negative culture and negative STI PCR, an additional universal bacterial PCR can be performed, using the 16S rDNA gene as target sequence which is highly conserved in all bacteria. The highly sensitive universal bacterial PCR with subsequent sequencing detects 99% of human pathogenic bacteria ...”

Τρόποι ανίχνευσης μυκοπλάσματος-ουρεαπλάσματος

- Τα Μυκοπλάσματοειδή απομονώνονται σε ειδικό θρεπτικό υλικό συνήθως άγαρ A7, το οποίο δεν επιτρέπει την ανάπτυξη άλλων μικροοργανισμών. Απαιτείται καλλιέργεια για 24 - 48 ώρες. Οι αποικίες είναι μικροσκοπικές και δε φαίνονται με γυμνό οφθαλμό. Η παρατήρησή τους γίνεται στο μικροσκόπιο. Οι αποικίες του *M. hominis* είναι χαρακτηριστικές και έχουν όψη "τηγανητού αβγού", ενώ οι αποικίες του *U. urealyticum* είναι εξαιρετικά μικρές γι αυτό αποκαλούνται αποικίες "T" (tiny).

% εμφάνισης μυκοπλάσματος-ουρεαπλάσματος

Βιβλιογραφική αναφορά	Mycoplasma Hominis/Genitalium	Ureaplasma Urealyticum
Al-Sweih N.A., Journal of Androl, 33(6), 2012	17,1%	24,4%
Sellami H. et al., Plos One, Volume 9, Issue 7, 2014	3,5%	5,8%
Gdoura R. et al. Journal of Andrology, Vol. 29, No. 2, 2008	18,3%	14,4%

Γιατί δίνουμε έμφαση στα Χλαμύδια ???

“ Chamydia Trachomatis – along with Ureaplasma Urealyticum – are the most common pathogens associated with male infertility ”

[Cengiz T. et al. Chlamydial infections and male infertility. Int Urol Nephrol. 1997;29(6).

Veznik Z. et al. Chlamydiae in the ejaculate: their influence on the quality and morphology of sperm. Acta Obstet Gynecol Scand. 2004;83(7):656–660.]

Cunningham K.A. and Beagley k.w.2, Male Genital Tract Chlamydial Infection: Implications for Pathology and Infertility, BIOLOGY OF REPRODUCTION 79, 180–189 (2008)

Βιβλιογραφικά Δεδομένα	Ποσοστά εμφάνισης
Gdoura et al. [2007]	42,3%
Bezold et al. [2007]	2,5%
Hosseinzadeh et al. [2004]	4,9%
de Barbeyrac et al. [2006]	0,4%
Hamdad-Daoudi et al. [2004]	2,7%
Eggert-Kruse et al. [2003]	1,6%
Pannekoek et al. [2003]	1,0%
Gdoura et al. [2001]	16,2%
Ochsendorf et al. [1999]	1,6%
Levy et al. [1999]	10,9%

Τα Χλαμύδια προκαλούν ...

- ...ουρηθρίτιδα
- ... επιδιδυμίτιδα
- ... ορχίτιδα
- ... φλεγμονώδη νόσο της πυέλου
- ...εξωμήτριες κυήσεις
- ...απόφραξη των σαλπίνγων

“Therefore, tests for *C trachomatis* and *N gonorrhoeae* must be included in the panel for STI screening of semen samples.”

[Mascola L, Guinan ME. Screening to reduce transmission of sexually transmitted diseases in semen used for artificial insemination. N Engl J Med 1986;314:1354-9.]

Επίδραση στην ποιότητα του σπέρματος

- Επιδρά αρνητικά στην ποιότητα του σπέρματος

[Cengiz T. et al. Chlamydial infections and male infertility. Int Urol Nephrol. 1997;29(6). Veznik Z. et al. Chlamydiae in the ejaculate: their influence on the quality and morphology of sperm. Acta Obstet Gynecol Scand. 2004;83(7):656–660.]

- Δεν επηρεάζει την ποιότητα του σπέρματος

[Soffer Y et al. Male genital mycoplasmas and Chlamydia trachomatis culture: its relationship with accessory gland function, sperm quality, and autoimmunity. Fertil Steril. 1990;53(2):331–336.

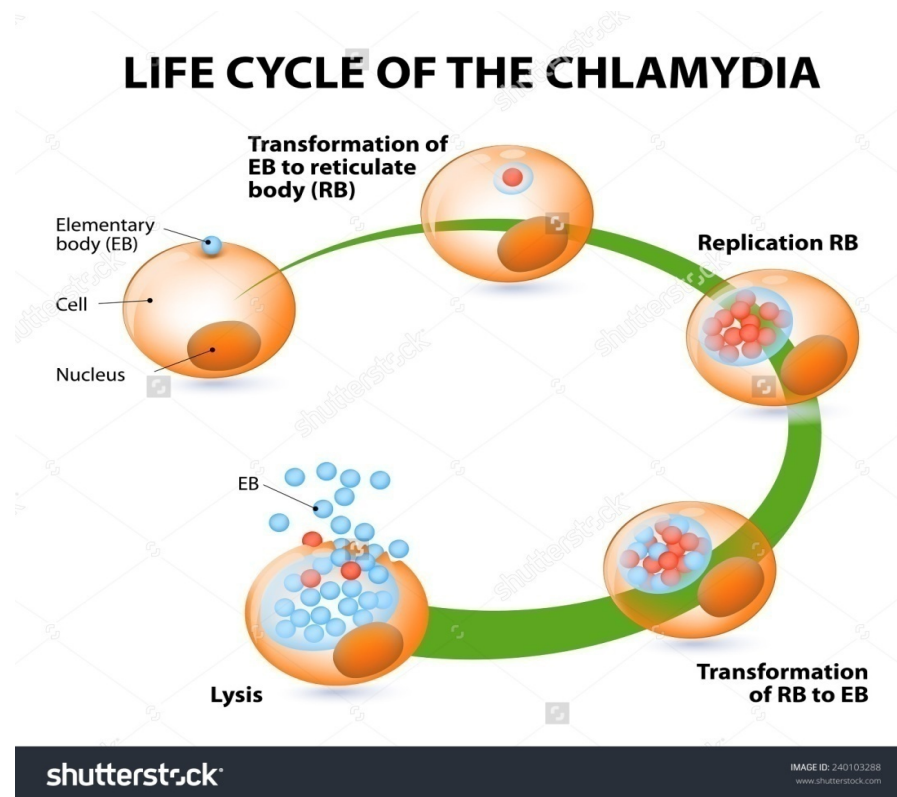
Habermann B. et al. Altered sperm function or sperm antibodies are not associated with chlamydial antibodies in infertile men with leucocytospermia. J Eur Acad Dermatol Venereol. 1999;12(1):25–29.

Gdoura R. et al. Chlamydia trachomatis and male infertility in Tunisia. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2001;6(2):102–107.]

Κύκλος ζωής του Χλαμυδίου

- Ο κύκλος ζωής του χλαμυδίου παρουσιάζει 2 διακριτές μορφές:
 - τα δικτυωτά σωμάτια (reticulate bodies), που βρίσκονται μόνο στο εσωτερικό του κυττάρου. Είναι μεταβολικά ενεργά και δεν μπορούν να μολύνουν άλλα κύτταρα
 - τα στοιχειώδη σωμάτια (elementary bodies) που βρίσκονται στον εξωκυττάριο χώρο. Είναι μεταβολικά ανενεργά και μολύνουν άλλα κύτταρα

Κύκλος ζωής του Χλαμυδίου



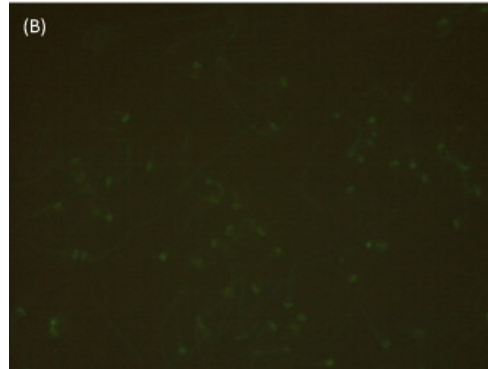
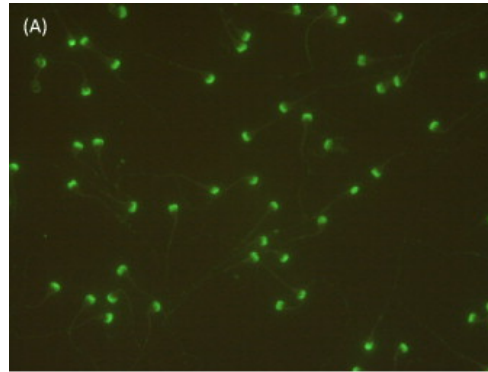
Τρόποι ανίχνευσης των χλαμυδίων

- Ανοσοχρωματογραφία
- Ανοσοφθορισμός
- PRC
- SPI

Ανοσοχρωματογραφία

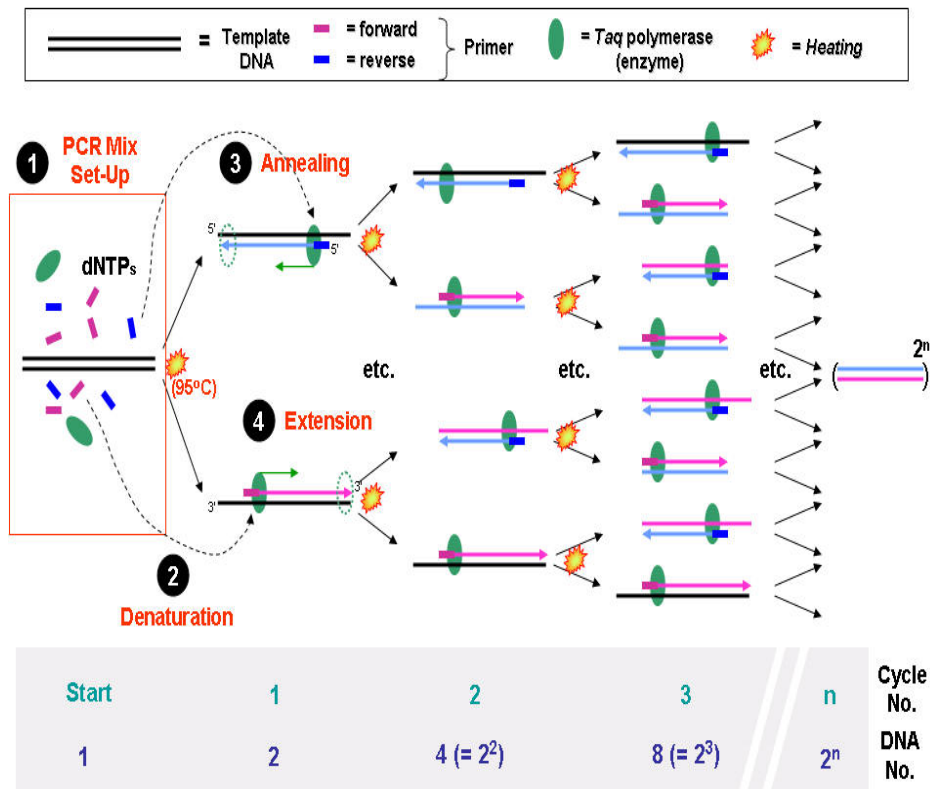


Ανοσοφθορισμός



Η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης

Principle of the Polymerase Chain Reaction (PCR) Method



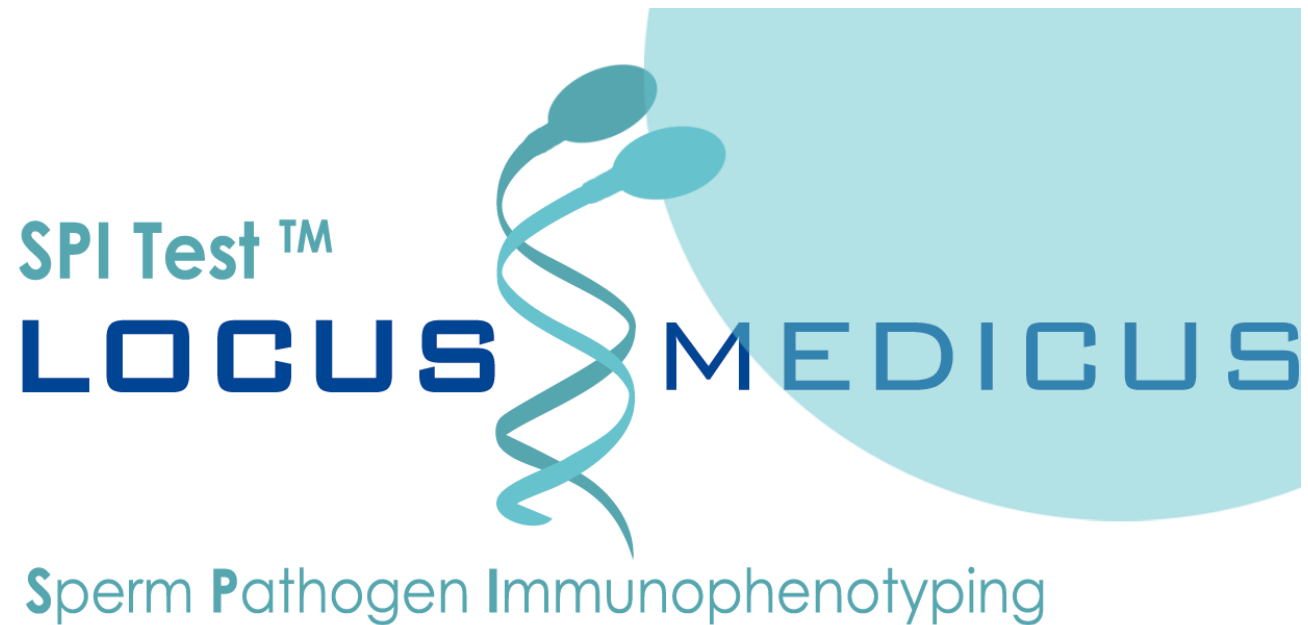
Graphic@E.Schmid/2003

PCR

! ΠΡΟΣΟΧΗ

Το δείγμα του σπέρματος έχει αναστολείς της πολυμεράσης και οδηγεί σε ψευδώς αρνητικά

Sperm pathogen Immunophenotyping (spi)



SPI

- Εισαγωγή του αντισώματος
- Είδος του αντισώματος
- Ένταση του σήματος
- Αριθμός σπερμ/ων