ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΚΑΥΚΑΣ
KAFKAS PUBLICATIONS

ΕΚΔΟΤΗΣ - ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΗΛΙΑΣ ΚΑΥΚΑΣ - Δερματολόγος

ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΚΑΥΚΑΣ: ΜΕΣΟΓΕΙΩΝ 215, 115 25 ΑΘΗΝΑ
ΤΗΛ.: 2106777590, FAX: 2106756352
E-mail: kafkas@otenet.gr, Website: www.kafkas-publications.com

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ & ΔΗΜΟΣΙΕΣ ΣΧΕΣΕΙΣ: ..... Μαριάννα Δεληγιαννάκη
ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΔΙΑΦΗΜΙΣΤΙΚΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ: .....Νατάσσα Παπαθανασίου
ΔΙΑΦΗΜΙΣΤΙΚΟ ΤΜΗΜΑ: .....Μαρία Μηττά, Αναστάσιος Σέντρης, Έλενα Λαγανά, ...Χριστίνα Βάτσα, Κλαίλια Ρόκα
ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΣΥΝΤΑΞΗΣ: .....Ηλίας Καυκάς
ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΣ ΥΛΗΣ: .....Βάσω Χαλιώτη
ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΟΥ & ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ: ..... Νίκος Τζουρμέτης

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ

ΓΙΑΝΝΟΠΟΥΛΟΣ Α.: *Καθηγητής Ουρολογίας Παν/μίου Αθηνών*

ΜΕΛΗ

ΑΝΕΖΙΝΗΣ Π.: *Διευθυντής Ουρολογικής Κλινικής Νοσοκ. Χανίων*
ΑΝΤΩΝΙΟΥ Ν.: *Διευθυντής Ουρολογικού Τμήματος Νοσοκ. «Αμαλία Φλέμινγκ»*
ΑΡΒΑΝΙΤΑΚΗΣ Θ.: *Αναπλ. Διευθυντής Ουρολογικής Κλινικής Νοσοκομείου «Αγ. Σάββας»*
ΓΙΑΝΝΑΚΟΠΟΥΛΟΣ Ξ.: *Επίκ. Καθηγητής Ουρολογίας Παν/μίου Ιωαννίνων*
ΖΑΧΑΡΗΣ Γ.: *Χειρουργός Ουρολόγος, Λάρισα*
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΗΣ Κ.: *Αναπληρωτής Καθηγητής Ουρολογίας Παν/μίου Αθηνών*
ΛΙΑΚΑΤΑΣ Ι.: *Αν. Διευθυντής Α΄ Ουρολογικής Κλινικής ΓΠΝΑ «Γ. Γεννηματάς»*
ΜΕΛΕΚΟΣ Μ.: *Καθηγητής Ουρολογίας Παν/μίου Θεσσαλίας*
ΠΑΝΟΥΣΑΚΗΣ Γ.: *Αναπληρωτής Διευθυντής Ουρολογίας Νοσ. «Αγ. Σάββας»*
ΠΑΠΑΝΔΡΕΟΥ Χ.: *Χειρουργός Ουρολόγος, Επιμελητής Β' Νοσοκ. Άρτας*
ΠΙΚΡΑΜΕΝΟΣ Δ.: *Χειρουργός Ουρολόγος, Αθήνα*
ΡΩΜΠΗΣ Β.: *Αν. Διευθυντής Ουρολογικής Κλινικής Ιπποκρατείου Νοσοκ. Θεσ/νίκης*
ΣΕΡΑΦΕΤΙΝΙΔΗΣ Σ.: *Χειρουργός Ουρολόγος*
ΣΚΡΕΠΕΤΗΣ Κ.: *Χειρουργός Ουρολόγος, Διευθυντής Ουρολογικής Κλινικής Νοσ. Καλαμάτας*
ΣΤΡΑΒΟΔΗΜΟΣ Κ.: *Λέκτορας Ουρολογίας Παν/μίου Αθηνών*
ΤΟΥΛΟΥΠΙΔΗΣ ΣΤ.: *Αναπλ. Καθηγητής Ουρολογίας Παν/μίου Θράκης*
ΦΛΩΡΑΤΟΣ Δ.: *Χειρουργός Ουρολόγος*
ΛΑΜΠΟΥ Χ.: *Διευθυντής Ουρολογικής Κλινικής, «Θριάσειο» Νοσοκ. Ελευσίνας*
ΧΡΥΣΟΓΟΝΙΔΗΣ Ι.: *Διευθυντής Ουρολογικής Κλινικής, Νοσοκ. «Αγ. Δημήτριος Θεσ/νίκης»*

ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΥΛΗΣ: Ν. ΑΝΤΩΝΙΟΥ, Χ. ΠΑΠΑΝΔΡΕΟΥ
Η Συντακτική Επιτροπή επισημαίνει ότι οι στήλες της εφημερίδας είναι ανοικτές για κάθε συνεργασία συναδέλφου που θα αφορά σε θεραπευτικό θέμα, ανασκόπηση, βιβλιογραφική ενημέρωση γύρω από επίκαιρα ή κλασικά ουρολογικά θέματα

ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΡΟΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ ΤΟΥ INFO UROLOGY

Το "INFO UROLOGY" έχει βασικό στόχο την ενημέρωση των ουρολόγων και των συναφών ιατρικών ειδικοτήτων. Η ύλη δημοσιεύεται με συντομία, σαφήνεια και ακρίβεια και καλύπτει τομείς και θεματολογία από όλο το φάσμα της ουρολογίας.

Το INFO UROLOGY δέχεται για δημοσίευση:

• Ανασκοπήσεις ουρολογικών ή ιατρικών θεμάτων, στις οποίες τονίζονται ιδιαίτερα οι σύγχρονες απόψεις (σε αυτή την ενότητα δημοσιεύονται όχι περισσότερα από δύο ονόματα για την επιμέλεια). • Κλινικοεργαστηριακά ή επιδημιολογικά θέματα. • Θέματα συνεχιζόμενης εκπαίδευσης στην ουρολογία. • Επίκαιρα ουρολογικά θέματα ή θέματα σχετιζόμενα με την ειδικότητα της ουρολογίας. • Κλινικοπαθολογικές συζητήσεις. • Αναφορά σε συνέδρια, επιστημονικές εκδηλώσεις που έγιναν, με παρουσίαση των αποτελεσμάτων των εργασιών τους και με ιδιαίτερη έμφαση στις σύγχρονες θεραπευτικές προσεγγίσεις. • Σημαντικές ειδήσεις από τη δραστηριότητα επιστημονικών ιατρικών εταιρειών. • Ειδικά άρθρα. • Ανασκόπηση του διεθνή Ιατρικού Τύπου. • Ουρολογία και Πληροφορική. • Επιστολές προς τη σύνταξη. • Ουρολογία και Ιστορία. • Βιβλιοπαρουσιάσεις, βιβλιοκρισίες. • Νέα ιατροφαρμακευτικά προϊόντα. • Ερωτήσεις αυτοελέγχου ουρολογικών γνώσεων. • Παρουσίαση σύγχρονης τεχνολογίας στην ουρολογία. • Ενημέρωση για τεχνικά θέματα που αφορούν στον τεχνικό εξοπλισμό του ουρολογικού ιατρείου ή των ενδοσκοπικών μονάδων. • Πρακτικά ουρολογικά θέματα. • Γενικά ιατρικά θέματα με ιδιαίτερο ενδιαφέρον για την ουρολογία. • Προαναγγελίες επιστημονικών εκδηλώσεων.

Επίσης το INFO UROLOGY δέχεται για δημοσίευση χειρόγραφα που είναι σύντομες μεταφράσεις στα ελληνικά εργασιών που έχουν δημοσιευτεί σε ξενόγλωσσα περιοδικά, με την προϋπόθεση να υπάρχει αναφορά στην πηγή και άδεια από το συγγραφέα.

Οδηγίες για τη σύνταξη χειρόγραφων και δισκετών Η/Υ προς αποστολή για το INFO UROLOGY

• Δύο αντίγραφα του χειρόγραφου, δακτυλογραφημένα ή εκτυπωμένα σε εκτυπωτή με διπλό διάστημα, σε λευκό χαρτί διαστάσεων Α4 (21 x 28 cm).

• Χρησιμοποιήστε ξεχωριστό φύλλο για από τα εξής τμήματα (που πρέπει να αποτελούν το χειρόγραφο) καθένα:

α) Σελίδα τίτλου [περιλαμβάνει τον τίτλο, στοιχεία των συγγραφέων (ονοματεπώνυμο, ιδιότητα, διεύθυνση, τηλέφωνο, fax, e-mail (αν υπάρχει)]. β) Κείμενο. γ) Βιβλιογραφία, εάν είναι απαραίτητη. δ) Πίνακες - Σχέδια (σε ξεχωριστό φύλλο το καθένα). ε) Υπότιτλοι των εικόνων.

• Εικόνες - σχέδια, φωτογραφίες, slides. Τοποθετήστε αυτοκόλλητη επιγραφή στο πίσω μέρος τους με τα εξής στοιχεία: Όνομα συγγραφέα, αριθμός της εικόνας, βέλος που να δείχνει το πάνω μέρος της.

• Οι εργασίες που υποβάλλονται για δημοσίευση πρέπει να αποστέλλονται σε ηλεκτρονική μορφή:

α) είτε σε CD με το κείμενο σε αρχείο Word και τις φωτογραφίες σε μορφή jpg σε υψηλή ανάλυση (300 dpi) ή τυπωμένες σε φωτογραφικό χαρτί (glossy)

β) είτε στην ηλεκτρονική διεύθυνση kafkas@otenet.gr με την ένδειξη «Για την εφημερίδα "INFO UROLOGY"*»*

Ο συγγραφέας είναι υπεύθυνος για το περιεχόμενο της εργασίας του, καθώς και για την εγκυρότητα και τα δικαιώματα των χρησιμοποιούμενων πηγών. Η Συντακτική Επιτροπή διατηρεί το δικαίωμα να επιφέρει κάθε αλλαγή που κρίνει αναγκαία για την καλύτερη παρουσίαση της ύλης, χωρίς να αλλοιώνεται η έννοια του κειμένου.

Σημείωση: Χειρόγραφα δημοσιευμένα ή μη, καθώς και σχήματα, πίνακες, φωτογραφίες, διαφάνειες ή δισκέτες δεν επιστρέφονται.

Παρακαλώ, αποστείλατε τα χειρόγραφα, δισκέτες και το λοιπό έντυπο υλικό προς δημοσίευση, στη διεύθυνση: ΠΡΟΣ: INFO UROLOGY
Υπόψη κ. Χαλιώτη ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΚΑΥΚΑΣ, Δ/νση: Μεσογείων 215, 115 25 Αθήνα
Τηλ.: 210 67.77.590, Fax: 210 67.56.352, E-mail: kafkas@otenet.gr

Ορμονική θεραπεία στην ανδρική υπογονιμότητα

Ε. ΣΕΡΑΦΕΤΙΝΙΔΗΣ, Δ. ΔΕΛΑΚΑΣ
Ουρολογική Κλινική, Ασκληπιείο Βούλας

Ως υπογονιμότητα ορίζεται η αδυναμία σύλληψης μετά από 12 μήνες ελεύθερων επαφών. Το ποσοστό των ζευγαριών που αντιμετωπίζουν πρόβλημα είναι περίπου 15%: στα μισά από αυτά περίπου η δυσλειτουργία εντοπίζεται στην πλευρά του άνδρα[1]. Οι διαταραχές του σπέρματος μπορεί να είναι χαμηλός αριθμός (ολιγοσπερμία), κακή κινητικότητα (ασθενοσπερμία) ή ανώμαλη μορφολογία (τερατοσπερμία) των σπερματοζωαρίων. Στις περισσότερες πάντως περιπτώσεις παρατηρείται συνδυασμός των παραπάνω διαταραχών[2]. Άλλοι παράγοντες που ευθύνονται για την ανδρική υπογονιμότητα είναι η φυσική απόφραξη της εξόδου του σπέρματος, λοιμώξεις και ορμονικές δυσλειτουργίες.

Εισαγωγή

Αίτια των παραπάνω διαταραχών είναι ανατομικές ανωμαλίες, ενδοκρινοπάθειες, ανοσολογικά προβλήματα, διαταραχές εκσπερμάτισης, καθώς και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Αρκετοί υποστηρίζουν ότι η ποιότητα του σπέρματος παγκοσμίως επιδεινώνεται, καθώς και ότι ο αριθμός των ζευγαριών που αντιμετωπίζουν προβλήματα γονιμότητας στις αναπτυγμένες χώρες αυξάνεται[3].

Η ανδρική υπογονιμότητα μπορεί να οφείλεται σε σπάνιες βλάβες της παραγωγής των γοναδοτροφινών και συνεπώς της σπερματογένεσης, γεγονός που αφήνει περιθώρια θεραπευτικών χειρισμών με ορμόνες. Τα εξωορχικά αίτια της ανδρικής υπογονιμότητας είναι σπάνια και αντιμετωπίζονται εύκολα. Αντίθετα, η πρωτογενής βλάβη των κυττάρων Sertoli, Leydig ή των γεννητικών κυττάρων αποτελούν μια βασική αιτία υπογονιμότητας. Η ορχική βλάβη οδηγεί σε αντισταθμιστική αύξηση των γοναδοτροφινών που αντιρροπεί μικρές μόνο βλάβες της λειτουργίας των όρχεων: η μεγάλη αύξηση της τεστοστερόνης μπορεί να αναστείλει την επαναλειτουργία της σπερματογένεσης[4]. Παρόλα αυτά, η αιτιολογία της ανδρικής υπογονιμότητας παραμένει αδιευκρίνιστη στο 50% των περιπτώσεων.

Λόγω της μεγάλης ποικιλίας των αιτίων, η θεραπεία της ανδρικής υπογονιμότητας είναι σύνθετη. Στο 30% των περιπτώσεων περίπου, το αίτιο είναι κάποια χρωμοσωμική ανωμαλία[5]. Σε αυτές τις περιπτώσεις υπάρχει βέβαια ελπίδα τεκνοποίησης με εξωσωματική γονιμοποίηση, που δεν αποτελεί όμως θεραπεία για την ανδρική υπογονιμότητα και εμπεριέχει πέρα από το υψηλό κόστος και συγκεκριμένους κινδύνους τόσο για τον άνδρα όσο και για τη γυναίκα.

Η σπερματογένεση ενεργοποιείται και ρυθμίζεται από τον άξονα υποθάλαμος - υπόφυση - όρχεις. Η GnRH εκκρίνεται από τον υποθάλαμο και δρα στην υπόφυση, όπου διεγείρει την έκκριση της LH και της FSH. Η FSH δρα στα κύτταρα Sertoli και η LH στα κύτταρα Leydig του όρχι. Η αξία της FSH για τη σπερματογένεση είναι αμφιλεγόμενη αν και είναι απαραίτητη μαζί με την LH για την έναρξη της διαδικασίας[6]. Τα γεννητικά κύτταρα δεν έχουν ανδρογονικούς υποδοχείς και συνεπώς τα ανδρογόνα που εκκρίνονται από τα κύτταρα Leydig δρουν μέσω υποδοχέων στα κύτταρα Sertoli[7]. Η τεστοστερόνη που εκκρίνεται από τα κύτταρα Leydig, η ινχιμπίνη που εκκρίνεται από τα κύτταρα Sertoli, και η οιστραδιόλη που προκύπτει από το μεταβολισμό της τεστοστερόνης δρουν στον υποθάλαμο και την υπόφυση και ρυθμίζουν την έκκριση των γοναδοτροφινών με αρνητική ανατροφοδότηση. Συνεπώς οι GnRH, FSH, LH, τεστοστερόνη αλλά και τα οιστρογόνα λειτουργούν συνεργικά στη λειτουργία της σπερματογένεσης[8].

Ο πιο σύνθετος ρόλος είναι αυτός των γοναδοτροφινών που ρυθμίζονται σε πολλά επίπεδα. Οι διαταραχές στον άξονα υποθάλαμος - υπόφυση οφείλονται κυρίως στην έλλειψη γοναδοτροφινών. Πολλά πεπτίδια και κυτοκίνες που εκκρίνονται τοπικά (ακτιβίνη, ινχιμπίνη, φολλιστατίνη, οιστρογόνα) με αυτοκρινή και παρακρινή δράση επηρεάζουν τη σπερματογένεση, όπως και άλλοι παράγοντες και ορμόνες όπως η αυξητική, η λεπτίνη, ο IGF-1 και οι θυρεοειδικές ορμόνες[9]. Σε αντίθεση με τις γυναίκες, όπου τα περισσότερα αίτια υπογονιμότητας σχετίζονται με τον άξονα υποθάλαμος - υπόφυση, η ανδρική υπογονιμότητα σχετίζεται κυρίως με διαταραχές στο επίπεδο της σπερματογένεσης. Τα ιδανικά για τη σπερματογένεση επίπεδα ορμονών προκύπτουν από τη συνεργασία μεταξύ ΚΝΣ και όρχεων. Κάθε ορμονική διαταραχή μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα την υπογονιμότητα[10].

Σε αντίθεση με τις γυναίκες, όπου τα περισσότερα αίτια υπογονιμότητας σχετίζονται με τον άξονα υποθάλαμος - υπόφυση, η ανδρική υπογονιμότητα σχετίζεται κυρίως με διαταραχές στο επίπεδο της σπερματογένεσης. Τα ιδανικά για τη σπερματογένεση επίπεδα ορμονών προκύπτουν από τη συνεργασία μεταξύ ΚΝΣ και όρχεων. Κάθε ορμονική διαταραχή μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα την υπογονιμότητα. Συνεπώς, η ορμονική θεραπεία αποτελεί μια σημαντική θεραπευτική προοπτική.

Συνεπώς, η ορμονική θεραπεία αποτελεί μια σημαντική θεραπευτική προοπτική, γι' αυτό και πολλές μελέτες έχουν εξετάσει τη θεραπεία της στο επίπεδο του υποθαλάμου, της υπόφυσης ή των όρχεων. Η ορμονική θεραπεία εφαρμόζεται επίσης στις in vivo ή in vitro τεχνικές γονιμοποίησης με χειρισμούς επί των σπερματοζωαρίων για τη βελτίωση της ζωτικότητάς τους.

Ορμονικές θεραπείες με στόχο τη φυσιολογική εγκυμοσύνη

Η καλύτερη επιλογή για τη θεραπεία του υπογόνιμου άνδρα θα ήταν η ενίσχυση της σπερματογένεσης προ-

κειμένου να επιτευχθεί φυσιολογική εγκυμοσύνη. Μια και πολλές περιπτώσεις υπογονιμότητας είναι ιδιοπαθείς, διάφορες ορμόνες έχουν χρησιμοποιηθεί για να ενισχυθεί η σπερματογένεση.

Gonadotrophin releasing hormone (GnRH)

Η GnRH παράγεται από τα νευροεκκριτικά κύτταρα του υποθαλάμου και απελευθερώνεται στην κυκλοφορία προς την υπόφυση. Στη συνέχεια η υπόφυση παράγει τις LH και FSH, που ρυθμίζουν τη στεροειδογένεση και τη γαμετογένεση και στα δυο φύλα. Τα συνθετικά ανάλογα της GnRH έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία σε πολλές ορμονικές διαταραχές που οδηγούν σε προβλήματα αναπαραγωγής[11]. Η χορήγηση GnRH είναι αποτελεσματική σε έλλειψη γοναδοτροφινών λόγω βλάβης του υποθαλάμου ή της υπόφυσης, για ενίσχυση της αρρενοποίησης και της σπερματογένεσης, αλλά όχι σε άνδρες με πλήρη απώλεια της υποθαλαμικής λειτουργίας. Σε περιπτώσεις υπογοναδοτροφικού υπογοναδισμού, η ανταπόκριση είναι καλύτερη σε χορήγηση GnRH παρά σε απευθείας χορήγηση γοναδοτροφινών[12], μολονότι απαιτούνται αναλυτικότερες κλινικές μελέτες.

Η χορήγηση GnRH είναι πολύ αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της υπογονιμότητας μετά από θεραπεία για νεοπλάσματα των όρχεων μια και τόσο η χημειοθεραπεία με cisplatin όσο και η εξωτερική ακτινοβολία προκαλούν βλάβες στα γεννητικά κύτταρα[13]. Επίσης, η θεραπεία με GnRH μπορεί να είναι αποτελεσματική σε ασθενείς με anti-GnRH αντισώματα[14].

Γοναδοτροφίνες

Πέρα από την FSH και την LH μια τρίτη γοναδοτροφίνη είναι η χοριακή (hCG), που εκκρίνεται από τον πλακούντα. Η υποφυσιακή ανεπάρκεια αντιμετωπίζεται με hCG, ανθρώπειο εμμηνοπαυσιακή γοναδοτροφίνη (hMG) ή FSH.

- **Θεραπεία με συνδυασμό γοναδοτροφινών**

Η hCG δρα ώστε να διατηρείται η παραγωγή προγεστερόνης κατά την εγκυμοσύνη. Οι υπομονάδες της hCG και της LH έχουν δομικές ομοιότητες και συνδέονται με τον ίδιο υποδοχέα των κυττάρων Leydig. Η hCG μπορεί να βοηθήσει στην υποκατάσταση της έλλειψης LH. Η hMG επίσης έχει δράση παρόμοια με τις LH και FSH και χορηγείται σε συνδυασμό με την hCG. Γενικά, ο συνδυασμός χορήγησης γοναδοτροφινών αποτελεί ελπιδοφόρα αντιμετώπιση του υπογοναδισμού.

- **Θεραπεία με FSH**

Η FSH προκαλεί την παραγωγή της πρωτεΐνης που συνδέεται με τα ανδρογόνα [androgen-binding protein (ABP)] από τα κύτταρα Sertoli και είναι απαραίτητη για τη ρύθμιση και τη διατήρηση της σπερματογένεσης σε όλα τα θηλαστικά[15]. Η ABP είναι απαραίτητη για τη διατήρηση υψηλής συγκέντρωσης ανδρογόνων στα σπερματικά σωληνάρια[16].

Έλλειψη της FSH καθώς και μεταλλάξεις του υποδοχέα ή της β-υποομάδας της, διαταράσσουν τη λειτουργία των όρχεων[17]. Η FSH επίσης αναστρέφει τις αποπτωτικές μεταβολές στη δομή των σπερματοζωαρίων που παρατηρούνται μετά από μικροβιακές λοιμώξεις[18].

Παρά τη δεδομένη δράση της FSH στη σπερματογένεση, οι κλινικές δοκιμές είχαν αμφιλεγόμενα αποτελέσματα. Στις περισσότερες μελέτες που χορηγήθηκε FSH δεν παρατηρήθηκε βελτίωση της σπερματογένεσης σε όλες τις παραμέτρους του σπέρματος. Παρόλα αυτά, όταν χορηγήθηκε ανασυνδυασμένη μορφή (r-hFSH/FSH) υπήρξε βελτίωση σε όλες τις παραμέτρους του σπέρματος, χωρίς όμως να παρατίθενται στοιχεία για εγκυμοσύνες.

Συμπερασματικά μπορεί να υποστηριχθεί ότι η αμιγής χορήγηση FSH επηρεάζει πολύ λίγο την υπογονιμότητα.

Θεραπεία με ανδρογόνα

Η τεστοστερόνη καθώς και ο μεταβολίτης της, η διϋδροτεστοστερόνη, είναι οι κύριες ανδρικές ορμόνες. Η τεστοστερόνη ρυθμίζει τη διαφοροποίηση του πόρου του Wolff κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής, την έκκριση της LH και τη σπερματογένεση. Η διϋδροτεστοστερόνη προάγει την ανάπτυξη των έξω γεννητικών οργάνων και του προστάτη κατά την εμβρυογένεση και ευθύνεται και για τις μεταβολές που συμβαίνουν στην εφηβεία[19].

Η θεραπεία υποκατάστασης είναι απαραίτητη για την αποκατάσταση των λειτουργιών σε υπογοναδικούς άνδρες. Ο πρωταρχικός στόχος της θεραπείας περιλαμβάνει αποκατάσταση της φυσιολογικής σεξουαλικής λειτουργίας, πρόληψη της οστεοπόρωσης και διατήρηση της μυϊκής μάζας. Παρόλα αυτά, άνδρες σε μακροχρόνια θεραπεία υποκατάστασης, εμφάνισαν ελαττωμένο αριθμό σπερματοζωαρίων[20].

Το γεγονός ερμηνεύεται από την αρνητική τροφοδότηση που ασκεί η τεστοστερόνη στον υποθάλαμο και την υπόφυση με συνέπεια την ελάττωση της παραγωγής της φυσικής τεστοστερόνης. Η τελευταία παρατήρηση έχει κατατάξει την τεστοστερόνη στους παράγοντες ανδρικής αντισύλληψης. Παρά την αντισυλληπτική της δράση, η χορήγηση τεστοστερόνης σε υπογόνιμους άνδρες έχει δοκιμαστεί με μικρές δόσεις, προκειμένου να βελτιωθεί η ωρίμανση των σπερματοζωαρίων στις επιδιδυμίδες και με υψηλές, ώστε να κατασταλεί η σπερματογένεση και στη συνέχεια η αυξημένη έκκριση γοναδοτροφινών να οδηγήσει σε βελτίωση των νέων σειρών σπερματοζωαρίων. Όπως προκύπτει, η τεστοστερόνη από μόνη της δεν προσφέρει καμία ελπίδα για τη θεραπεία της ανδρικής υπογονιμότητας και εφιστάται η προσοχή, μια και αρκετοί άνδρες εμφανίζουν αζωοσπερμία στο τέλος της θεραπείας.

Αυξητική ορμόνη (GH)

Η αυξητική ορμόνη εκκρίνεται από την υπόφυση και είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη του οργανισμού, τη φυλετική διαφοροποίηση και την εφηβική ωρίμανση, μια και ρυθμίζει τη στεροειδογένεση των γονάδων και τη γαμετογένεση. Η ανεπάρκειά της έχει σχετισθεί με υψηλά ποσοστά αζωοσπερμίας και ολιγοσπερμίας[21]. Η επικουρική χορήγηση GH ενισχύει τη σπερματογένεση σε ασθενείς με υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό που δεν ανταποκρίνεται σε γοναδοτροφίνες ή χορήγηση LH[22]. Η χορήγηση GH αποκαθιστά την κινητικότητα και τη μορφολογία των σπερματοζωαρίων[23]. Με βάση τα αποτελέσματα κλινικών μελετών η GH μπορεί να χορηγείται συμπληρωματικά μαζί με άλλες ορμόνες.

Αντιοιστρογόνα

Ο ρόλος των οιστρογόνων στη φυλετική ανάπτυξη γίνεται μέσω αρνητικής ρύθμισης της έκκρισης γοναδοτροφινών, και αρρενοποίησης του εγκεφάλου κατά την ανάπτυξη και διατήρησης της σεξουαλικής συμπεριφοράς σε ενήλικες άνδρες[24]. Η οιστραδιόλη ενισχύει τη λειτουργία των σπερματοζωαρίων, ενώ υποδοχείς της βρίσκονται στα πυρήνια των κυττάρων Leydig και Sertoli, καθώς και στα σπερματοκύτταρα[25].

Τα οιστρογόνα συμβάλλουν και στη σωστή λειτουργία των επιδιδυμίδων. Από τη στιγμή που τα οιστρογόνα ασκούν αρνητική ανατροφοδότηση στην έκκριση των γοναδοτροφινών, πολλά αντιοιστρογόνα έχουν δοκιμασθεί για τη θεραπεία της υπογονιμότητας με το σκεπτικό ότι η απουσία της αναστολής της ανατροφοδότησης μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη έκκριση γοναδοτροφινών.

- **Ταμοξιφαίνη**

Η ταμοξιφαίνη είναι ένας συνθετικός μη στεροειδής ανταγωνιστής που συνδέεται με τον υποδοχέα των οιστρογόνων στον υποθάλαμο και οδηγεί σε αυξημένη έκκριση GnRH. Χρησιμοποιείται ευρύτατα στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού, αλλά έχει χορηγηθεί και σε περιπτώσεις γυναικομαστίας και ολιγοσπερμίας. Πολλές κλινικές μελέτες αναφέρουν ικανοποιητικά αποτελέσματα μετά από χορήγηση 10-20 mg ημερησίως για περίοδο από 1 - 6 μήνες. Παρόλα αυτά μεγάλες διακυμάνσεις παρατηρήθηκαν κατά την ανάλυση των επιμέρους παραμέτρων του σπέρματος (κινητικότητα και μορφολογία). Παράλληλα παρατηρήθηκε βελτίωση των επιπέδων τεστοστερόνης και FSH[26].

Συμπερασματικά, η χορήγηση ταμοξιφαίνης αποτελεί σημαντική θεραπεία στην αντιμετώπιση της ιδιοπαθούς ολιγοσπερμίας.

- **Ταμοξιφαίνη και καλλικρεΐνη**

Συνδυασμένη θεραπεία με ταμοξιφαίνη και καλλικρεΐνη έχει χορηγηθεί σε ασθενείς με ολιγοασθενοσπερμία, χωρίς όμως σημαντικές, βελτιώσεις στις παραμέτρους του σπέρματος[27].

- **Ταμοξιφαίνη και τεστοστερόνη**

Ο συνδυασμός ταμοξιφαίνης με τεστοστερόνη σε ασθενείς με ιδιοπαθή ολιγο-ασθενο-τερατο-σπερμία οδηγεί σε βελτίωση των παραμέτρων του σπέρματος σε 3 και 6 μήνες[28]. Σημαντική ήταν και η αύξηση των ποσοστών εγκυμοσύνης μετά τη θεραπεία.

- **Κιτρική Κλομιφαίνη**

Η κιτρική κλομιφαίνη είναι ένας μη στεροειδής παράγοντας, με χημική δομή παρόμοια με τη διαιθυλσιλβεστρόλη, που προκαλεί αύξηση των γοναδοτροφινών. Χορηγείται σε δόση 10-25 mg/kg για διάστημα από 10 μέρες μέχρι 9 μήνες με σημαντική βελτίωση όλων των παραμέτρων του σπέρματος και αύξηση των ποσοστών κυήσεων[29]. Η κλομιφαίνη είναι ένας παράγοντας εξίσου χρήσιμος με την ταμοξιφαίνη, όταν η τελευταία χορηγείται με καλλικρεΐνη ή τεστοστερόνη.

Θυρεοειδικές ορμόνες

Η λειτουργία του θυρεοειδούς αδένα αξιολογείται κατά τη διερεύνηση της υπογονιμότητας.

Σε ασθενείς με διαγνωσμένη δυσλειτουργία του θυρεοειδούς, η θεραπευτική αγωγή βελτιώνει όλες τις παραμέτρους του σπέρματος[30]. Ο υποθυρεοειδισμός σχετίζεται με ελαττωμένη libido και στυτική δυσλειτουργία[31].

Ο θυρεοειδής αδένας παράγει θυροξίνη (T4) και τριϊωδοθυρονίνη (T3) που αυξάνουν το βασικό μεταβολικό ρυθμό, επηρεάζουν την πρωτεϊνοσύνθεση και αυξάνουν την ευαισθησία του σώματος στις κατεχολαμίνες. Οι θυρεοειδικές ορμόνες είναι σημαντικές για την ανάπτυξη και διαφοροποίηση κάθε οργάνου, αλλά ο ρόλος τους στη σπερματογένεση είναι αμφιλεγόμενος.

Ορμονικές θεραπείες που στοχεύουν στη βελτίωση των πιθανοτήτων ανεύρεσης σπέρματος για τεχνικές τεχνητής γονιμοποίησης

Η τεχνητή γονιμοποίηση αποτελεί αναγκαστική λύση όταν αδυνατεί να επιτευχθεί σύλληψη με φυσικά μέσα. Οι τεχνικές ICSI ή IVF έχουν προταθεί όταν μετά από θεραπεία 12 μηνών με γοναδοτροφίνες δεν επιτυγχάνεται εγκυμοσύνη και η συγκέντρωση των σπερματοζωαρίων είναι $< 5X10^6$ /ml[32]. Για την IVF απαιτείται καλός αριθμός σπερματοζωαρίων με φυσιολογική κινητικότητα και μορφολογία μια και η γονιμοποίηση είναι φυσική. Η ICSI επιστρατεύεται όταν υπάρχουν ανωμαλίες στον αριθμό, την ποιότητα ή τη λειτουργία του σπέρματος.

Εάν το αίτιο είναι μεγάλη ολιγοσπερμία ή αζωοσπερμία, η ανεύρεση ακόμα και λίγων σπερματοζωαρίων μπορεί να είναι εξαιρετικά δύσκολη. Σε αυτές τις περιπτώσεις οι ορμονικοί χειρισμοί έχουν στόχο τη βελτίωση των πιθανοτήτων για ανεύρεση σπέρματος για IVF και ICSI. Σε ιδιοπαθή ολιγοασθενοσπερμία έχει χορηγηθεί FSH, συνδυασμός hCG και FSH, και ανασυνδυασμένη FSH με καλά αποτελέσματα στα ποσοστά εγκυμοσύνης[33].

Επιτυχείς εγκυμοσύνες με ICSI σε αζωοσπερμικούς άνδρες έχουν σχετισθεί και με επίπεδα FSH $\geq$ 20 IU/L[34]. Επίσης, αγωγή με FSH σε περιπτώσεις ολιγοασθενοσπερμίας οδήγησαν σε βελτίωση της εμφύτευσης των εμβρύων, και καλύτερα ποσοστά στην IVF[35]. Οι κλινικές μελέτες όπου η βελτίωση των παραμέτρων του σπέρματος είναι έστω και μικρή έχουν μεγάλη αξία, διότι αυτό μπορεί να οδηγήσει σε επιτυχία την τεχνητή γονιμοποίηση (IVF/ICSI).

In vitro ορμονική θεραπεία σπερματοζωαρίων προκειμένου να ενισχυθεί η γονιμοποιητική τους ισχύς

Ο αριθμός των ζευγαριών με πρόβλημα γονιμότητας που καταφεύγουν στην τεχνητή γονιμοποίηση είναι σημαντικός. Στις περιπτώσεις αυτές η επιτυχία βασίζεται στην ικανότητα του σπερματοζωαρίου να γονιμοποιήσει το ωάριο. Μερικές φορές, μολονότι ο αριθμός των σπερματοζωαρίων είναι επαρκής, το αποτέλεσμα δεν είναι ικανοποιητικό.

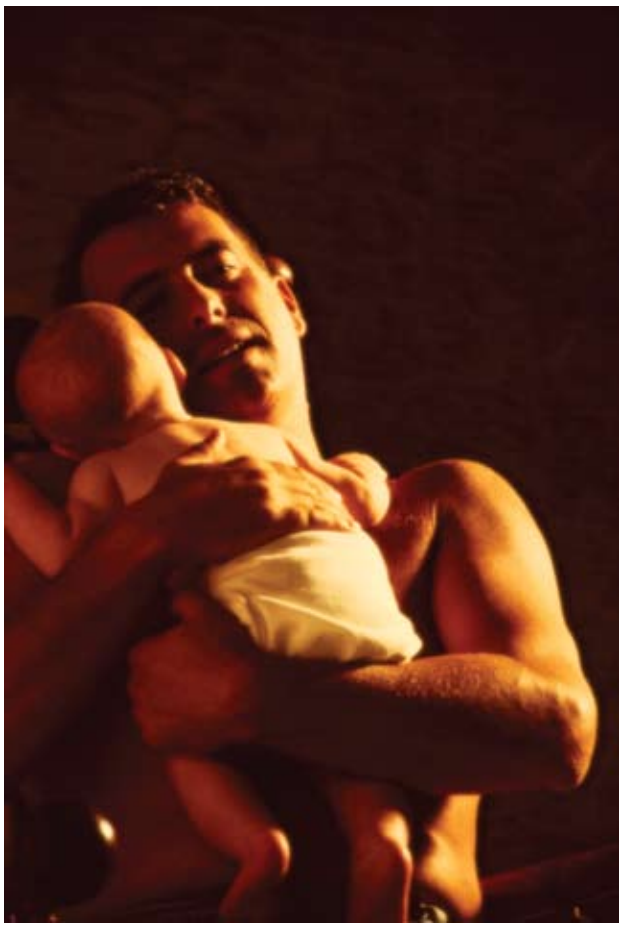
Γι' αυτό το λόγο, τα σπερματοζωάρια υποβάλλονται σε in vitro ορμονικούς χειρισμούς προκειμένου να επιτευχθούν υψηλότερα ποσοστά γονιμοποίησης με την IVF.

Ρελαξίνη

Η ρελαξίνη βελτιώνει την κινητικότητα των φυσιολογικών σπερματοζωαρίων[36]. Παρόλα αυτά δεν υπάρχει επαρκής αριθμός κλινικών μελετών για να υποστηριχθεί η αξία της.

Αυξητική ορμόνη

Η ανασυνδυασμένη αυξητική ορμόνη (rbGH) και ο ανασυν-



δυασμένος ανθρώπειος insulin like growth factor-I (rhIGF-I) διατηρούν υψηλή κινητικότητα σε σπερματοζωάρια που διατηρούνται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος.

Móllerian inhibiting substance (MIS)

Η Móllerian inhibiting substance (MIS) είναι μια ορμόνη που αναστέλλει την ανάπτυξη του πόρου του Móller κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη. Η ορμόνη είναι παρούσα και στο πλάσμα των ενηλίκων, όπου η δράση του είναι άγνωστη. Σε μια μελέτη βρέθηκε ότι βελτιώνει την επιβίωση και την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων[37].

Συμπεράσματα

Στις περισσότερες μελέτες στόχος της ορμονικής θεραπείας είναι η βελτίωση του σπέρματος, ώστε να καταστεί εφικτή η φυσιολογική γονιμοποίηση. Η σύγκριση των αποτελεσμάτων δίνει καλά αποτελέσματα της GnRH σε υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό, λόγω βλάβης στο επίπεδο του υποθαλάμου. Συνδυασμός γοναδοτροφινών μπορεί να δράσει σε περιπτώσεις όπου το αίτιο είναι είτε στον υποθάλαμο είτε στην υπόφυση.

Οι FSH, τεστοστερόνη, αυξητική ορμόνη και θυρεοειδικές ορμόνες φαίνεται ότι είναι αναποτελεσματικές στην ιδιοπαθή υπογονιμότητα, με εξαίρεση την αυξητική και τις θυρεοειδικές ορμόνες που μπορούν να χορηγούνται ως συμπλήρωμα σε ασθενείς με γνωστή έλλειψη GH και υποθυρεοειδισμό αντίστοιχα. Όσον αφορά στα αντι-οιστρογόνα, η ταμοξιφαίνη σε συνδυασμό με την καλλικρεΐνη ή/και την τεστοστερόνη, είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική στη βελτίωση του αριθμού και της κινητικότητας των σπερματοζωαρίων αλλά και στα ποσοστά των κυήσεων.

Η κιτρική κλομιφαίνη είναι επίσης αποτελεσματική στη βελτίωση του αριθμού, της μορφολογίας και της κινητικότητας και οδηγεί σε αύξηση των ποσοστών εγκυμοσύνης.

Μια και τα φυσικά οιστρογόνα έχουν πολλά καλά αποτελέσματα, η χρήση αντι-οιστρογόνων δεν πρέπει να ενθαρρύνεται. Πάντως, η χορήγηση αντι-οιστρογόνων για την ενίσχυση της παραγωγής γοναδοτροφινών έχει καλύτερα αποτελέσματα από την εξωγενή χορήγηση γοναδοτροφινών. Με βάση τις παραπάνω παρατηρήσεις, η κινητοποίηση της in vivo παραγωγής με χορήγηση εξωγενών παραγόντων, έχει καλύτερα αποτελέσματα από την απευθείας χορήγηση των ορμονών στόχων. Έτσι, θεραπείες που ενισχύουν την in vivo παραγωγή τεστοστερόνης, μπορεί να είναι πιο αποτελεσματικές από την εξωγενή χορήγηση, που λειτουργεί ως αντισυλληπτικό.

Από τη στιγμή που τα οιστρογόνα ασκούν αρνητική ανατροφοδότηση στην έκκριση των γοναδοτροφινών, πολλά αντιοιστρογόνα έχουν δοκιμασθεί για τη θεραπεία της υπογονιμότητας με το σκεπτικό ότι η απουσία της αναστολής της ανατροφοδότησης μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη έκκριση γοναδοτροφινών.

Ο αριθμός των σπερματοζωαρίων που μπορεί να ληφθεί για την IVF μπορεί να αυξηθεί με τη χορήγηση γοναδοτροφινών, καθώς και η ζωή των αποθηκευμένων σπερματοζωαρίων μπορεί να παραταθεί με τη χρήση ορμονών in vitro, χωρίς σημαντική επίπτωση στην κινητικότητα.

Όπως ισχύει για κάθε αγωγή, πρέπει να γίνεται παρακολούθηση για την εμφάνιση παρενεργειών όπως είναι η μη ανατάξιμη αζωοσπερμία ή βλάβη στο γεννητικό επιθήλιο, ιδιαίτερα σε όσους λαμβάνουν ταμοξιφαίνη ή τεστοστερόνη (D' Souza 2004, Comhaire 1990).

Η καλύτερη παράμετρος για την αξιολόγηση μιας θεραπείας υπογονιμότητας είναι τα ποσοστά συλλήψεων. Δυστυχώς όμως το 30% των κλινικών μελετών δεν παραθέτουν τέτοια στοιχεία. Σημειώνεται δε, ότι ανάμεσα στους ασθενείς με ολιγοσπερμία, υπάρχει πάντα, έστω και μικρή, πιθανότητα φυσιολογικής εγκυμοσύνης. Επιπλέον, μόνο 23% των μελετών έχουν συμπεριλάβει ομάδα ελέγχου στη μεθοδολογία τους.

Συμπερασματικά, μπορεί να υποστηριχθεί ότι η χορήγηση ορμονών είναι μια σωστή θεραπεία μόνο στις περιπτώσεις όπου υπάρχει ορμονικό έλλειμμα. Από τη στιγμή που τα αίτια ποικίλλουν αρκετά στις περιπτώσεις υπογονιμότητας, είναι δύσκολο να υπολογιστεί το ποσοστό επιτυχίας των θεραπειών με ορμόνες. Είναι παράλογο να αναμένονται θετικά αποτελέσματα όταν μια ορμόνη είναι ήδη παρούσα σε φυσιολογικά επίπεδα στον ασθενή.

Επομένως, θέση έχουν μόνο οι θεραπείες που απευθύνονται σε συγκεκριμένους ασθενείς με αναγνωρισμένες ενδοκρινικές διαταραχές. Σε κάθε περίπτωση, η ανταπόκριση των ασθενών στη θεραπεία πρέπει να αποφασίζεται στην αρχή της θεραπείας, ώστε να προσαρμόζεται ανάλογα η αγωγή.

Οι διαιτητικές συνήθειες, ο τρόπος ζωής και η γενική κατάσταση πρέπει να ελέγχονται πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Βιβλιογραφία

1. Bhasin S, de Kretser DM, Baker HW. Clinical review 64: Pathophysiology and natural history of male infertility. J Clin Endocrinol Metab. 1994; 79(6):1525-9.
2. Guzick DS, Overstreet JW, Factor-Litvak P. Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. N Engl J Med. 2001; 345:1388–93.
3. Auger J, Kunstmann JM, Czyglik F, Jouannet P. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. N Engl J Med. 1995; 332(5):281-5.
4. Shetty G, Wilson G, Huhtaniemi I, Shuttlesworth GA, Reissmann T, Meistrich ML. Gonadotropinreleasing hormone analogs stimulate and testosterone inhibits the recovery of spermatogenesis in irradiated rats. Endocrinology. 2000; 141:1735-1745.
5. Vogt PH. Molecular genetics of human male infertility: from genes to new therapeutic perspectives. Curr Pharm Des. 2004; 10(5):471-500.
6. Plant TM, Marshall GR. The functional significance of FSH in spermatogenesis and the control of its secretion in male primates. Endocr Rev. 2001; 22:764-786.
7. Lyon MF, Glenister PH, Lamoreaux ML. Normal spermatozoa from androgen-resistant germ cells of chimaeric mice and the role of androgen in spermatogenesis. Nature. 1975; 258:620-622.
8. Hess RA, Bunick D, Lee KH, Bahr J, Taylor JA, Korach KS, Lubahn DB. A role for oestrogens in the male reproductive system. Nature. 1997; 390:509–512.
9. Hull KL, Harvey S. Growth hormone: roles in male reproduction. Endocrine. 2000; 13:243-250.
10. Jarow JP. Endocrine causes of male infertility. Urol Clin North Am. 2003; 30:83-90.
11. Kiesel LA, Rody A, Greb RR, Szilagyi A. Clinical use of GnRH analogues. Clin Endocrinol. (Oxf).2002; 56:677–687.
12. Buchter D, Behre HM, Kliesch S, Nieschlag E. Pulsatile GnRH or human chorionic gonadotrophin/human menopausal gonadotropin as effective treatment for men with hypogonadotropic hypogonadism: a review of 42 cases. Eur J Endocrinol. 1998; 139:298–303.
13. Meistrich ML, Wilson G, Huhtaniemi I. Hormonal therapy after cytotoxic therapy stimulates recovery of spermatogenesis. Cancer Res. 1999; 59:3557-3560.
14. Lindner J, McNeil LW, Marney S, Conway M, Rivier J, Vale W, Rabin D. Characterization of human anti-luteinizing hormone releasing hormone (LRH) antibodies in the serum of a patient with isolated gonadotropin deficiency treated with synthetic LRH. J Clin Endocrinol Metab.1981; 52:267–270.
15. Sharpe RM. Follicle-stimulating hormone and spermatogenesis in the adult male. J. Endocrinol.1989; 57:152–159.
16. Dohle GR, Smit M, Weber RF. Androgens and male fertility. World J Urol. 2003; 21:341-345.
17. Philip M, Arbelle JE, Segev Y, Parvari R. Male hypogonadism due to a mutation in the gene for the betasubunit of follicle-stimulating hormone. New Engl J Med. 1998; 338:1729–1732.
18. Baccetti B, Strehler E, Capitani S, Collodel G, De Santo M, Moretti E, Piomboni P, Wiedeman R, Sterzik K. The effect of follicle stimulating hormone therapy on human sperm structure (Notulae seminologicae 11). Hum Reprod. 1997; 12:1955–1968.
19. Rajender S, Singh L, Thangaraj K. Phenotypic heterogeneity of mutations in androgen receptor gene. Asian J Androl. 2007; 9:147-179.
20. Anderson RA, Van Der Spuy ZM, Dada OA, Tregoning SK, Zinn PM, Adeniji OA, Fakoya TA, Smith KB, Baird DT. Investigation of hormonal male contraception in African men: suppression of spermatogenesis by oral desogestrel with depot testosterone. Hum Reprod. 2002; 17:2869-2877.
21. Shimonovitz S, Zacut D, Benchetrit A, Ron M. Growth hormone status in patients with maturation arrest of spermatogenesis Hum Reprod.1993; 8:919–921.
22. Shoham Z, Conway GS, Ostergaard H, Lahlou N, Bouchard P, Jacobs HS. Cotreatment with growth hormone for induction of spermatogenesis in patients with hypogonadotropic hypogonadism. Fertil Steril. 1992; 57:1044-1051.
23. Gravance CG, Breier BH, Vickers MH, Casey PJ. Impaired sperm characteristics in postpubertal growthhormone- deficient dwarf (dw/dw) rats. Anim Reprod Sci. 1997; 49:71–76
24. Lauber ME, Sarasin A, Lichtensteiger W. Sex differences and androgen-dependent regulation of aromatase (CYP19) mRNA expression in the developing and adult rat brain. J Steroid Biochem Mol Biol. 1997; 61:359–364.
25. Pelletier G, El-Alfy M. Immunocytochemical localization of estrogen receptors alpha and beta in the human reproductive organs. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85:4835–4840.
26. Kadioglu TC, Kφksal IT, Tunn M, Nane I, Tellaloglu S. Treatment of idiopathic and postvaricocelectomy oligozoospermia with oral tamoxifen citrate. BJU Int. 1999; 83:646-648.
27. Maier U. Systemic therapy of male subfertility. Wien Klin Wochenschr. 1989; 101:673-679.
28. Adamopoulos DA, Pappa A, Billa E, Nicopoulou S, Koukkou E, Michopoulos J. Effectiveness of combined tamoxifen citrate and testosterone undecanoate treatment in men with idiopathic oligozoospermia. Fertil Steril. 2003; 80:914-920.
29. Breznik R, Borko E. Effectiveness of antiestrogens in infertile men. Arch Androl. 1993; 31:43-48.
30. Abalovich M, Levalle O, Hermes R, Scaglia H, Aranda C, Zylbersztein C, Oneto A, Aquilano D, Gutierrez S. Hypothalamic-pituitary-testicular axis and seminal parameters in hyperthyroid males. Thyroid. 1999; 9:857–863.
31. Meeker JD, Godfrey-Bailey L, Hauser R. Relationships between serum hormone levels and semen quality among men from an infertility clinic. J Androl. 2007; 28:397-406.
32. Liu PY, Gebski VJ, Turner L, Conway AJ, Wishart SM, Handelsman DJ. Predicting pregnancy and spermatogenesis by survival analysis during gonadotropin treatment of gonadotropin deficient infertile men. Hum Reprod. 2002; 17:625–633.
33. Bakircioglu ME, Erden HF, Ciray HN, Bayazit N, Bahneci M. Gonadotrophin therapy in combination with ICSI in men with hypogonadotrophic hypogonadism. Reprod Biomed Online. 2007; 15:156-160.
34. Zitzmann M, Nordhoff V, von Schφnfeld V, Nordsiek-Mengede A, Kliesch S, Schóring AN, Luetjens CM, Kamischke A, Cooper T, Simoni M, Nieschlag E. Elevated follicle-stimulating hormone levels and the chances for azoospermic men to become fathers after retrieval of elongated spermatids from cryopreserved testicular tissue. Fertil Steril. 2006; 86:339-347.
35. Ben-Rafael Z, Farhi J, Feldberg D, Bartoov B, Kovo M, Eltes F, Ashkenazi J. Follicle-stimulating hormone treatment for men with idiopathic oligoterato-asthenozoospermia before in vitro fertilization: the impact on sperm microstructure and fertilization potential. Fertil Steril. 2000; 73:24-30.
36. Han YJ, Miah AG, Yoshida M, Sasada H, Hamano K, Kohsaka T, Tsujii H. Effect of relaxin on in vitro fertilization of porcine oocytes. J Reprod Dev. 2006; 52:657-662.
37. Siow Y, Fallat ME, Amin FA, Belker AM. Móllerian inhibiting substance improves longevity of motility and viability of fresh and cryopreserved sperm. J Androl. 1998; 19:568-572.