



# Ε Μ Γ Ε

Ελληνική Μαιευτική και  
Γυναικολογική Εταιρεία

Κατευθυντήρια Οδηγία  
No 34  
Ιούνιος 2020

## Ο ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΟΥ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΥ ΖΕΥΓΑΡΙΟΥ

### ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΠΟΥ ΑΠΑΝΤΩΝΤΑΙ

- Πότε πρέπει να προσφέρεται έλεγχος για υπογονιμότητα σε ένα ζευγάρι
- Ποιος είναι ο ενδεδειγμένος έλεγχος υπογονιμότητας για την γυναίκα
- Ατομικό αναμνηστικό ιστορικό και κλινική εξέταση
- Αξιολόγηση ωοθυλακιορρηξίας
- Αξιολόγηση ωοθηκικών αποθεμάτων
- Αξιολόγηση σαλπινγικού παράγοντα υπογονιμότητας
- Αξιολόγηση παθολογίας μήτρας
- Αξιολόγηση περιτοναϊκών παραγόντων υπογονιμότητας
- Ποιος είναι ο ενδεδειγμένος έλεγχος υπογονιμότητας για τον άνδρα
- Βασικός αρχικός διαγνωστικός έλεγχος
- Πλήρης διαγνωστικός έλεγχος

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ως υπογονιμότητα ορίζεται η αδυναμία επίτευξης κύησης μετά από 12 μήνες συστηματικών επαφών χωρίς προφύλαξη, δεδομένου ότι το 85% των ζευγαριών αναμένεται να έχει επιτύχει κύηση στο διάστημα αυτό. Λόγω της πολυπλοκότητας της ανθρώπινης αναπαραγωγής και της προόδου της επιστήμης, υπάρχει πληθώρα εξετάσεων και μεθόδων που αποσκοπούν στην λεπτομερή διερεύνηση αιτιών και παραγόντων που πιθανώς σχετίζονται με την υπογονιμότητα. Επειδή όμως η θεωρητική διαπίστωση κάποιας παρέκκλισης όχι μόνο δεν συνεπάγεται και την πρακτική της αξία, αλλά μπορεί και να επιβαρύνει το ζευγάρι με πρόσθετο άγχος, επιβάλλεται να ακολουθείται μια τεκμηριωμένη στρατηγική στην διαγνωστική προσπέλαση της υπογονιμότητας που να περιλαμβάνει τα πρακτικώς απαραίτητα, τουλάχιστον σε πρώτη φάση.

### ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Αρχικώς, ορίστηκαν τα σημαντικά ερωτήματα για τα οποία πρέπει να ορισθούν κατευθυντήριες οδηγίες. Ακολουθώντας, έγινε διερεύνηση της διεθνούς βιβλιογραφίας και αξιολογήθηκαν οι σχετικές μελέτες. Τέλος, αναζητήθηκαν αντίστοιχες τοποθετήσεις διεθνών οργανισμών και επιστημονικών εταιρειών.

## I. ΠΟΤΕ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΠΡΟΣΦΕΡΕΤΑΙ ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ ΣΕ ΕΝΑ ΖΕΥΓΑΡΙ

Ο έλεγχος για υπογονιμότητα θα πρέπει να ξεκινά χωρίς καθυστέρηση σε περιπτώσεις ζευγαριών με βεβαρημένο αναμνηστικό ιστορικό, ιδίως όσον αφορά τα αναπαραγωγικά όργανα ή με φαινοτυπικά ευρήματα που υποδεικνύουν την πιθανότητα ύπαρξης διαταραχής της αναπαραγωγικής λειτουργίας. Επί απουσίας των ανωτέρω, ο διαγνωστικός έλεγχος και η λήψη αποφάσεων για το αν χρήζει θεραπείας μπορεί να ξεκινά όταν μετά από 12 μήνες ελεύθερων και συστηματικών προσπαθειών δεν έχει επιτευχθεί κύηση. Το διάστημα αυτό περιορίζεται στους 6 μήνες αν η γυναίκα είναι άνω των 35 ετών. Τέλος, αν η γυναίκα είναι άνω των 40 ετών, τουλάχιστον ο διαγνωστικός έλεγχος αιτιολογείται να γίνεται άμεσα, με την παρουσίαση του ζευγαριού

### ΣΥΣΤΑΣΗ ΚΑΛΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ

Ο έλεγχος για υπογονιμότητα πρέπει να γίνεται έπειτα από 12 μήνες άκαρπων, στοχευμένα ελεύθερων σεξουαλικών επαφών εφόσον η γυναίκα είναι κάτω των 35 ετών. Το χρονικό αυτό διάστημα περιορίζεται στους 6 μήνες αν η γυναίκα είναι άνω των 35 ετών, ή και ακόμη περισσότερο αν η γυναίκα είναι άνω των 40 ετών. Αν υπάρχει υποψία ή/και παρουσία γνωστού παράγοντα υπογονιμότητας η διερεύνηση θα πρέπει να ξεκινήσει άμεσα.

## II. ΠΟΙΟΣ ΕΙΝΑΙ Ο ΕΝΔΕΔΕΙΓΜΕΝΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΓΥΝΑΙΚΑ

### III. Ατομικό αναμνηστικό ιστορικό – Κλινική εξέταση

Η διερεύνηση της υπογόνιμης γυναίκας θα πρέπει να ξεκινά με την λήψη αναμνηστικού ιατρικού και αναπαραγωγικού ιστορικού καθώς και με την πραγματοποίηση κλινικής εξέτασης.

Από το ιστορικό, θα πρέπει να καταγράφονται τα ακόλουθα: 1) διάρκεια υπογονιμότητας, 2) ηλικία εμμηναρχής, διάρκεια και περιοδικότητα κύκλου, παρουσία και χαρακτηριστικά δυσμηνόρροιας, χρήση αντισυλληπτικών μεθόδων 3) ιστορικό προηγούμενων κυήσεων, έκβαση και επιπλοκές τους, 4) συχνότητα σεξουαλικών επαφών και πιθανές

δυσλειτουργίες, 5) ιστορικό γυναικολογικών χειρουργείων, γυναικολογικών λοιμώξεων (ιδίως αν απαιτήθηκε νοσηλεία), σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων, παθολογικών κυτταρολογικών επιχρισμάτων κατά Παπανικολάου, 5) ιστορικό ενδοκρινολογικών διαταραχών, ιδίως θυρεοειδή αδένος και έκκρισης προλακτίνης (πχ γαλακτορροια) 6) κάπνισμα, κατανάλωση αλκοόλ, χρήση εξαρτησιογόνων ουσιών, 7) λήψη φαρμάκων σε συχνή ή χρόνια βάση, 8) αλλεργίες, 9) οικογενειακό ιστορικό, ιδίως για πρόωρη εμμηνόπαυση και άτομα με συγγενείς ανωμαλίες

Από την κλινική εξέταση, θα πρέπει να καταγράφονται τα ακόλουθα: 1) σωματικό βάρος. BMI, αρτηριακή πίεση, καρδιακή συχνότητα, 2) δασυτριχισμός ή άλλα σημεία υπερανδρογονισμού, 3) ανώμαλες κολπικές εκκρίσεις, 4) ευρήματα αμφίχειρης γυναικολογικής εξέτασης (πχ διογκωμένη μήτρα, ψηλαφητά ινομυώματα, διογκώσεις ή ευαισθησία εξαρτημάτων, 5) ευρήματα κλινικής εξέτασης μαστών.

### ΣΥΣΤΑΣΗ ΚΑΛΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ

Η λήψη αναμνηστικού ιστορικού και η κλινική εξέταση μπορούν βοηθήσουν ουσιαστικά στην διερεύνηση της υπογόνιμης γυναίκας.

## IV. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΩΘΥΛΑΚΙΟΡΡΗΞΙΑΣ

Η τεκμηρίωση ομαλής ωοθυλακιορρηξίας αποτελεί πρωταρχικό βήμα στην διερεύνηση της υπογόνιμης γυναίκας. Εάν ο κύκλος είναι ομαλά περιοδικός με διάρκεια 25-35 ημέρες, είναι σχεδόν βέβαια και ωοθυλακιορρηκτικός· μικρές διακυμάνσεις δεν θα πρέπει να θεωρούνται ανησυχητικές αφού παρατηρούνται στο 75% των γυναικών σε βάθος ενός έτους, όμως σε υπογόνιμες γυναίκες καλό θα είναι η ωοθυλακιορρηξία να τεκμηριώνεται με κάποια αντικειμενική μέθοδο. Αντιθέτως, αν ο κύκλος είναι εμφανώς διαταραγμένος, με παρουσία αμηνόρροιας ή αραιομηνόρροιας, δεν απαιτείται περαιτέρω έλεγχος για να αποδειχθεί η ανωοθυλακιορρηξία.

Η καθημερινή μέτρηση και καταγραφή της βασικής θερμοκρασίας σώματος δίνει θεωρητικά διφασικό διάγραμμα σε ωοθυλακιορρηκτικούς και μονοφασικό διάγραμμα σε ανωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους. Όμως, επειδή 1) αρκετές γυναίκες με πραγματικά ωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους αδυνατούν να καταγράψουν διφασικά διαγράμματα, 2) η βασική θερμοκρασία σώματος μπορεί να επηρεαστεί και από άλλους ανεξάρτητους

παράγοντες, και 3) δεν είναι δυνατός ο ακριβής προσδιορισμός της ημέρας της ωοθυλακιορρηξίας, η μέθοδος αυτή δεν θα πρέπει να θεωρείται η ιδανικά προτεινόμενη.

Η μέτρηση των επιπέδων προγεστερόνης ορού αποτελεί την πλέον αξιόπιστη μέθοδο τεκμηρίωσης ωοθυλακιορρηξίας εφόσον πραγματοποιείται την κατάλληλη ημέρα του κύκλου: τιμές προγεστερόνης μεγαλύτερες των 3ng/mL, 7 ημέρες πριν την αναμενόμενη έναρξη της περιόδου αποδεικνύουν την επίτευξη πρόσφατης ωοθυλακιορρηξίας. Υψηλότερες τιμές προγεστερόνης (άνω των 10ng/mL) έχουν προταθεί ως κριτήριο επαρκούς λειτουργίας του ωχρού σωματίου, όμως μια τέτοια αξιολόγηση δεν θα πρέπει να θεωρείται απόλυτα αξιόπιστη γιατί η έκκριση της προγεστερόνης πραγματοποιείται κατά ώσεις και τα επίπεδα της στον ορό παρουσιάζουν ευρείες διακυμάνσεις κατά την διάρκεια της ίδιας ημέρας στην ίδια γυναίκα

Ο προσδιορισμός της LH στα ούρα με την χρήση των ειδικών kits του διατίθενται στο εμπόριο, μπορεί να υποδείξει την μεσοκύκλια αιχμή της LH που προηγείται της ωοθυλακιορρηξίας κατά 1-2 ημέρες. Αν και τα αποτελέσματα των προσδιορισμών στα ούρα γενικά αντιστοιχούν στην πραγματική αιχμή της LH στον ορό, ιδίως όταν χρησιμοποιούνται ούρα που συλλέγονται απόγευμα ή βράδυ, η ακρίβεια και η αξιοπιστία της μεθόδου διαφέρουν μεταξύ των διαφόρων kits, με συνέπεια να καταγράφονται συχνά ψευδώς θετικά ή αρνητικά αποτελέσματα

Η παρακολούθηση του αναπτυσσόμενου κυρίαρχου ωοθυλακίου με διαδοχικά υπερηχογραφήματα μπορεί να υποδείξει την ωοθυλακιορρηξία με την διαπίστωση της αιφνίδιας ρήξης του, την παρουσία μη ομαλού τοιχώματος και ηχογένειας στο εσωτερικό του και την εμφάνιση υγρού στον οπίσθιο δουλγάσσειο χώρο. Επειδή όμως απαιτούνται πολλαπλές και διαδοχικές υπερηχογραφικές εξετάσεις, με προφανή επίπτωση στο κόστος αλλά και την ταλαιπωρία της γυναίκας, η μέθοδος δεν προτείνεται ως πρώτη επιλογή. Επιπλέον, επειδή η υπερηχογραφική συρρίκνωση του ωοθυλακίου μπορεί να αργήσει έως και 3-4 ημέρες μετά την ωορρηξία, η σύσταση για καθυστέρηση των επαφών μέχρι την υπερηχογραφική επιβεβαίωση της ρήξης του μπορεί να έχει ακόμα και το αντίθετο αποτέλεσμα και το ζευγάρι να απωλέσει την σωστή ημέρα επαφών.

Η έμμεση επιβεβαίωση της ωοθυλακιορρηξίας μέσω πραγματοποίησης βιοψίας ενδομητρίου

και ιστολογικής εξέτασής του υπήρξε ιδιαίτερα δημοφιλής στο παρελθόν. Νεώτερες όμως μελέτες έχουν δείξει ότι στερείται ακρίβειας και αξιοπιστίας, ενώ δεν μπορεί να διακρίνει μεταξύ γόνιμων και υπογόνιμων γυναικών. Ως εκτούτου η κατά ρουτίνα υιοθέτηση της μεθόδου δεν προτείνεται πλέον για την διαπίστωση ωοθυλακιορρηξίας και/ή διαταραχών λειτουργίας του ωχρού σωματίου.

Τέλος, σε ειδικές περιστάσεις εμφανών διαταραχών ωοθυλακιορρηξίας μπορεί να απαιτούνται επιπρόσθετες εξετάσεις. Επί ανωοθυλακιορρηξίας, ο προσδιορισμός των επιπέδων TSH και προλακτίνης μπορεί να υποδείξει την ανάγκη για περαιτέρω έλεγχο/θεραπεία. Επί αμηνόρροιας, ο προσδιορισμός των επιπέδων FSH και οιστραδιόλης είναι απαραίτητος για την διαφορική διάγνωση μεταξύ ωοθηκικής ανεπάρκειας και υπογοναδοτροφικού υπογοναδισμού.

Η αποτυχία επίτευξης κύησης σε ανωοθυλακορρηκτικές γυναίκες έπειτα από 3-6 κύκλους επιτυχούς πρόκλησης ωοθυλακιορρηξίας επιβάλλει την ολοκλήρωση του διαγνωστικού ελέγχου υπογονιμότητας.

#### ΣΥΣΤΑΣΗ ΚΑΛΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ

Η τεκμηρίωση της ωοθυλακιορρηξίας συστήνεται στην διερεύνηση της υπογόνιμης γυναίκας. Η πλέον αξιόπιστη μέθοδος θεωρείται η μέτρηση των επιπέδων της προγεστερόνης στον ορό 7 ημέρες πριν την αναμενόμενη περίοδο (πρέπει να είναι > 3ng/mL).

Επί εμφανών και αδιαμφισβήτητων διαταραχών του κύκλου (πχ αμηνόρροια ή συστηματική αραιομηνόρροια) δεν απαιτούνται περαιτέρω εξετάσεις διάγνωσης ανωοθυλακιορρηξίας.

## V. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΩΟΘΗΚΙΚΩΝ ΑΠΟΘΕΜΑΤΩΝ

Σημαντικό βήμα για την αξιολόγηση της υπογόνιμης γυναίκας αποτελεί και η εκτίμηση των αποθεμάτων ωοθυλακίων στις ωοθήκες της, κυρίως διότι δεν είναι δεδομένο ότι η αναπαραγωγική ηλικία συνάδει με την χρονολογική. Η εκτίμηση αυτή αποκτά ιδιαίτερη προγνωστική αξία σε γυναίκες που: 1) είναι άνω των 35 ετών, 2) έχουν οικογενειακό ιστορικό πρόωρης εμμηνόπαυσης, 3) έχουν μία ωοθήκη, 4) έχουν ατομικό ιστορικό χειρουργικών επεμβάσεων στις ωοθήκες, χημειοθεραπείας ή πυελικής ακτινοθεραπείας, 5)

παρουσιάζουν ανεξήγητου αιτιολογίας υπογονιμότητα, 6) είχαν πτωχή ανταπόκριση σε προηγούμενη φαρμακευτική ωοθηκική διέγερση, και 7) πρόκειται να υποβληθούν σε εξωσωματική γονιμοποίηση. Για την εκτίμηση των ωοθηκικών αποθεμάτων σε ωοθυλάκια χρησιμοποιούνται οι ακόλουθες μέθοδοι:

#### α) Μέτρηση της αντιμυλλέριος ορμόνης (AMH)

**στον ορό:** επειδή η AMH παράγεται από τα πρωτογενή ωοθυλάκια, οι τιμές της δεν παρουσιάζουν σημαντική διακύμανση εντός του ίδιου και μεταξύ διαδοχικών εμμηνορρυσιακών κύκλων της ίδιας γυναίκας. Συνεπώς η μέτρηση μπορεί να γίνει οποιαδήποτε ημέρα του κύκλου. Γενικά, χαμηλές τιμές AMH (<1ng/mL) επιβεβαιώνουν τα πτωχά ωοθηκικά αποθέματα, έχουν συσχετισθεί με πτωχή ωοθηκική απάντηση στα φάρμακα διέγερσης, υποδεικνύουν την ανάγκη για άμεση εφαρμογή μεθόδων υποβοήθησης με υψηλή αποτελεσματικότητα.

**β) Αριθμός ορατών υπερηχογραφικά ωοθυλακίων με άντρο (antral follicle count, AFC) κατά την αρχόμενη παραγωγική φάση του κύκλου:** μετρώνται τα ωοθυλάκια 2-10mm (ή 3-8mm κατά άλλους), και αν είναι λίγα (3-10 και στις δύο ωοθήκες) υποδηλώνουν προβλεπόμενη πτωχή ωοθηκική ανταπόκριση στα φάρμακα.

**γ) Μέτρηση κατά την 2<sup>η</sup> - 3<sup>η</sup> ημέρα του κύκλου της FSH και της οιστραδιόλης:** υψηλές τιμές FSH (10-20 IU/L) παρουσιάζουν υψηλή ειδικότητα (83-100%) αλλά ποικίλη ευαισθησία (10-80%) πρόβλεψης πτωχής ανταπόκρισης στην ωοθηκική διέγερση. Επίσης, υψηλές τιμές οιστραδιόλης (>60-80pg/mL) σε συνδυασμό με φυσιολογικές τιμές FSH ίσως να υποδεικνύουν παρόμοιο πρόβλημα.

Παλαιότερες μέθοδοι όπως η δοκιμασία κιντρικής κλομφαίνης (χορήγηση 100mg κλομφαίνης από του στόματος ημερησίως από την 5<sup>η</sup> έως και την 9<sup>η</sup> ημέρα του κύκλου και μέτρηση επιπέδων FSH την 3<sup>η</sup> και 10<sup>η</sup> ημέρα του κύκλου) αυξημένη FSH 10<sup>ης</sup> ημέρας υποδηλώνει μειωμένα ωοθηκικά αποθέματα, έχοντας μεγαλύτερη ευαισθησία αλλά μικρότερη ειδικότητα σε σχέση με την FSH 3<sup>ης</sup> ημέρας), δεν χρησιμοποιούνται πλέον, τουλάχιστον ευρέως.

#### ΣΥΣΤΑΣΗ ΚΑΛΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ

Η αξιολόγηση των ωοθηκικών αποθεμάτων επιβάλλεται σε γυναίκες που προσπαθούν να συλλάβουν. Η μέτρηση της Αντιμυλλέριος ορμόνης (AMH) σε οποιαδήποτε ημέρα του κύκλου αποτελεί την μέθοδο εκλογής σε συνδυασμό με την αξιολόγηση του αριθμού των αντριάτων ωοθυλακίων κατά τις πρώτες ημέρες του κύκλου.

## VI. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΣΑΛΠΙΓΓΙΚΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ

Η διερεύνηση της βατότητας των σαλπίνγων αποτελεί απαραίτητο βήμα για την αξιολόγηση της υπογόνιμης γυναίκας, ιδιαίτερα μάλιστα έπειτα από την απόδειξη της δυσμενούς επίδρασης της παρουσίας υδροσαλπίνγων ακόμα και στα αποτελέσματα της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Η υστεροσαλπιγγιογραφία (ΥΣΓ) αποτελεί την παραδοσιακή και ευρύτερα διαδεδομένη μέθοδο, με θετική προγνωστική αξία 38% και αρνητική προγνωστική αξία 94%. Η ΥΣΓ μπορεί να υποδείξει την εγγύς ή άπω απόφραξη των σαλπίνγων, την οζώδη ισθμική σαλπινγίτιδα, την κωδωνική φίμωση και την παρουσία περικωδωνικών συμφύσεων. Η ΥΣΓ ίσως έχει και κάποια θεραπευτικά αποτελέσματα αφού αναφέρεται πως ένα 30% των γυναικών που εμφανίζουν φυσιολογικά ευρήματα θα συλλάβει εντός των επομένων 6 μηνών. Τέλος, τονίζεται πως χρειάζεται προσοχή στην ερμηνεία ευρημάτων απόφραξης των εγγύς σαλπινγικών τμημάτων καθώς αυτό μπορεί να προκύψει από παροδικό σπασμό ή να σχετίζεται με την θέση του καθετήρα έγχυσης του σκιαγραφικού.

Άλλες μέθοδοι διερεύνησης των σαλπίνγων είναι το υπερηχογράφημα είτε με έγχυση φυσιολογικού ορού δια του τραχήλου (που όμως δεν μπορεί να διακρίνει αν η απόφραξη είναι ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη) είτε με έγχυση ειδικού απεικονιστικού υλικού αντίθεσης, και η λαπαροσκόπηση με έγχυση χρωστικής δια του τραχήλου (που όπως είναι ευνόητο παρέχει μεν την δυνατότητα ευρύτερου ελέγχου της πύελου και πραγματοποίησης επεμβάσεων, αλλά γίνεται σε επίπεδο χειρουργείου).

#### ΣΥΣΤΑΣΗ ΚΑΛΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ

Η αξιολόγηση της βατότητας των σαλπίνγων είναι απαραίτητη κατά την διερεύνηση της υπογόνιμης γυναίκας. Η κλασική υστεροσαλπιγγιογραφία, παρά τους τεχνικούς περιορισμούς αποτελεί ακόμα την πιο πλήρη/αξιόπιστη μέθοδο (σε σχέση με τις υπερηχογραφικές τεχνικές). Η λαπαροσκόπηση, ως επεμβατική μέθοδος, έχει σπάνια θέση στη διάγνωση της βατότητας των σαλπίνγων.

## VII. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΜΗΤΡΑΣ

Διαταραχές της τραχηλικής βλέννης και/ή της αλληλεπίδρασής της με το σπέρμα σπανίως αποτελούν το μόνο ή κύριο αίτιο υπογονιμότητας, γι' αυτό και η αξιολόγησή τους πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη επιφύλαξη. Η δημοφιλής κατά το παρελθόν εξέταση της τραχηλικής βλέννας μετά από σεξουαλική επαφή δεν προτείνεται πλέον διότι είναι υποκειμενική στην ερμηνεία της, χαρακτηρίζεται από πτωχή αναπαραγωγή των αποτελεσμάτων, είναι άβολη για το ζευγάρι, σπανίως διαφοροποιεί την ενδεδειγμένη θεραπεία και δεν προβλέπει ουσιαστικά την αδυναμία σύλληψης. Διαταραχές της ανατομίας της μήτρας, αν και είναι ασυνήθη αίτια υπογονιμότητας, θα πρέπει να διερευνώνται. Η ΥΣΓ εφόσον ενδείκνυται για την αξιολόγηση των σαλπίνγων, παρέχει επίσης το πλεονέκτημα της ταυτόχρονης αδρής διερεύνησης της ενδομητρικής κοιλότητας, τόσο για συγγενείς όσο και για επίκτητες ανατομικές διαταραχές. Θα πρέπει όμως να σημειωθεί ότι η εξέταση χαρακτηρίζεται από σχετικά χαμηλή ευαισθησία (50%) και θετική προγνωστική αξία (30%) για την διάγνωση πολυπόδων ενδομητρίου και υποβλεννογονίων ινομυωμάτων σε ασυμπτωματικές υπογόνιμες γυναίκες. Το υπερηχογράφημα μπορεί να διαγνώσει ενδοκοιλοτικές αλλοιώσεις εφόσον το μέγεθός τους υπερβαίνει την διαγνωστική ευκρίνεια και ακρίβεια του εξοπλισμού, ενώ η εφαρμογή τρισδιάστατης απεικόνισης παρέχει εξαιρετική δυνατότητα διάγνωσης και διαφορικής διάγνωσης ιδίως των συγγενών ανωμαλιών της μήτρας. Επί θετικών ενδοκοιλοτικών ευρημάτων ο έλεγχος θα πρέπει να συμπληρώνεται με την διενέργεια υπερηχο-υστερογραφίας (με έγχυση φυσιολογικού ορού). Τέλος, η υστεροσκόπηση που αποτελεί την απόλυτη μέθοδο διερεύνησης της ενδομητρικής κοιλότητας και παρέχει την δυνατότητα ταυτόχρονης αντιμετώπισης προβλημάτων θα πρέπει να πραγματοποιείται σε ειδικές περιπτώσεις, όπως όταν η αντιμετώπιση γνωστής παθολογίας κρίνεται απαραίτητη ή έπειτα από αποτυχίες μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

### ΣΥΣΤΑΣΗ ΚΑΛΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ

Η αξιολόγηση της ενδομητρικής κοιλότητας είναι απαραίτητη κατά την διερεύνηση και λήψη περαιτέρω αποφάσεων. Μπορεί να γίνει με υπερηχογράφημα (ενίοτε και με εφαρμογή τρισδιάστατης απεικόνισης ή έγχυσης φυσιολογικού ορού), υστεροσαλπιγγογραφία, και υστεροσκόπηση.

Η εξέταση της τραχηλικής βλέννης μετά σεξουαλική επαφή και η βιοψία ενδομητρίου για αξιολόγηση της ωχρινικής φάσης δεν έχουν πλέον θέση στην διερεύνηση της υπογόνιμης γυναίκας.

## VIII. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΠΕΡΙΤΟΝΑΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ

Περιτοναϊκοί παράγοντες, όπως ενδομητρίωση και πυελικές ή εξαρτηματικές συμφύσεις μπορεί να συνδέονται με υπογονιμότητα. Κάποιες από τις παθολογικές αυτές καταστάσεις μπορούν να διαγνωσθούν με το υπερηχογράφημα, όπως πχ ενδομητρίωματα. Η λαπαροσκόπηση αποτελεί την μόνη αντικειμενική μέθοδο αξιολόγησης της πυελικής κοιλότητας, όμως 1) είναι επεμβατική/χειρουργική, 2) η επίπτωση της ήπιας ενδομητρίωσης (που διαγιγνώσκεται μόνο με λαπαροσκόπηση) στην γονιμότητα είναι αμφιλεγόμενη, και 3) τα ουσιώδη ευρήματά της σε ασυμπτωματικές γυναίκες με φυσιολογικό απεικονιστικό έλεγχο είναι πτωχά. Επομένως, η λαπαροσκόπηση ως μέρος της διαγνωστικής διερεύνησης της υπογόνιμης γυναίκας φαίνεται να έχει περιορισμένο ρόλο (σύμφωνα και με τη ASRM). Βέβαια κάθε περίπτωση θα πρέπει να εξατομικεύεται και ίσως οι βασικές παράμετροι για να αποφασίσουμε αν θα προβούμε σε διαγνωστική λαπαροσκόπηση είναι η ηλικία της γυναίκας (αν είναι μικρή) και η διάρκεια της υπογονιμότητας (αν είναι μεγάλη, πχ πάνω από 3 έτη).

### ΣΥΣΤΑΣΗ ΚΑΛΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ

Για την διερεύνηση περιτοναϊκού παράγοντα υπογονιμότητας, η λαπαροσκόπηση έχει ένδειξη μόνο όταν υπάρχουν υποψίες σοβαρής ενδομητρίωσης ή πυελικών συμφύσεων. Ως διαγνωστική προσέγγιση πρώτης γραμμής ίσως έχει ένδειξη σε γυναίκες μικρής ηλικίας με μακρό χρονικό διάστημα υπογονιμότητας.

## IX. ΠΟΙΟΣ ΕΙΝΑΙ Ο ΕΝΔΕΔΕΙΓΜΕΝΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΑΝΔΡΑ

### X. Βασικός αρχικός διαγνωστικός έλεγχος

Ο στοιχειώδης διαγνωστικός έλεγχος του άνδρα περιλαμβάνει την λήψη ενός πλήρους αναπαραγωγικού ιστορικού και την πραγματοποίηση ενός τουλάχιστον σπερμοδιαγράμματος· εάν το σπερμοδιάγραμμα δεν είναι φυσιολογικό ή είναι οριακό επιβάλλεται η επανάληψή του σε τουλάχιστον 75 ημέρες, κατά προτίμηση σε εξειδικευμένο εργαστήριο.

Το αναπαραγωγικό ιστορικό περιλαμβάνει πληροφορίες για: 1) την διάρκεια υπογονιμότητας και προηγούμενη γονιμότητα, 2) συχνότητα σεξουαλικών επαφών, 3) ασθένειες παιδικής/εφηβικής ηλικίας, 4) συστηματικές ασθένειες, ιδίως σακχαρώδης διαβήτη και αναπνευστικού συστήματος, 5) λοιμώξεις γεννητικού συστήματος και σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα, 6) λήψη φαρμάκων, 7) αλλεργίες, 8) έκθεση σε γοναδοτοξικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων περιβαλλοντικών και χημικών τοξικών παραγόντων και υψηλών θερμοκρασιών. Η αναφορά προηγούμενης γονιμότητας δεν αποτελεί λόγο παράλειψης πλήρους νέου ελέγχου όπως ακριβώς και επί πρωτοπαθούς υπογονιμότητας

Το σπερμοδιάγραμμα θα πρέπει να πραγματοποιείται μετά από 2-5 ημέρες αποχής. Σε περιπτώσεις όμως σοβαρής ολιγοσπερμίας η πραγματοποίηση της εξέτασης μετά από λίγες μόνο ώρες αποχής μπορεί να δώσει ίδια ή και καλύτερα αποτελέσματα ως προς την συγκέντρωση σπερματοζωαρίων και η πληροφορία αυτή είναι χρήσιμη για την μελλοντική λήψη σπέρματος για εξωσωματική γονιμοποίηση. Η συλλογή μπορεί να γίνει με αυνανισμό ή μετά επαφή με χρήση ειδικών μη τοξικών προφυλακτικών. Ιδεατά, η συλλογή θα πρέπει να γίνεται στο εργαστήριο, αν όμως γίνει στο σπίτι το δείγμα θα πρέπει να μεταφερθεί στο εργαστήριο σε θερμοκρασία σώματος εντός μίας (1) ώρας.

Ο Πίνακας 1 περιλαμβάνει τις κατώτερες φυσιολογικές τιμές των παραμέτρων του σπερμοδιαγράμματος, σύμφωνα με την τελευταία αναθεώρηση από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας. Θα πρέπει πάντως να τονισθεί ότι άνδρες με παραμέτρους

εκτός των φυσιολογικών ορίων μπορεί να είναι γόνιμοι, όπως και αντίθετα άνδρες με φυσιολογικές παραμέτρους να είναι υπογόνιμοι.

#### ΣΥΣΤΑΣΗ ΚΑΛΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ

Ο βασικός διαγνωστικός έλεγχος του άνδρα σε υπογόνιμα ζευγάρια πρέπει να περιλαμβάνει την λήψη αναμνηστικού ιστορικού την βασική κλινική εξέταση και την πραγματοποίηση σπερμοδιαγράμματος, που αν δεν είναι εντός των φυσιολογικών παραμέτρων θα πρέπει να επαναλαμβάνεται 75 τουλάχιστον ημέρες αργότερα.

## ΧΙ. ΠΛΗΡΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Ο πλήρης έλεγχος από ειδικό στην ανδρική υπογονιμότητα περιλαμβάνει το ιατρικό αναμνηστικό ιστορικό, την κλινική εξέταση και κατά περίπτωση πιο ενδελεχείς εξετάσεις.

### Ατομικό αναμνηστικό ιστορικό

Πλην των ανωτέρω αναζητούνται 1) στοιχεία από όλα τα συστήματα και όργανα, 2) στοιχεία από το οικογενειακό αναπαραγωγικό ιστορικό και 3) στοιχεία από τον τρόπο/συνήθειες ζωής, όπως πχ κάπνισμα, κατανάλωση αλκοόλ, λήψη αναβολικών.

### Κλινική εξέταση

Περιλαμβάνει ιδιαίτερα 1) έλεγχο του πέους και ιδίως του στομίου της ουρήθρας, 2) ψηλάφηση και εκτίμηση του όγκου των όρχεων, 3) ψηλάφηση της επιδιδυμίδας, 4) αναζήτηση πιθανής κιρσοκήλης, 5) αξιολόγηση δευτερευόντων χαρακτηριστικών

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

Κατώτερα αποδεκτά όρια παραμέτρων σπερμοδιαγράμματος	
Σε τουλάχιστον 2 δείγματα	Τιμές αναφοράς
Όγκος σπέρματος	1.5 mL
pH	7.2
Συγκέντρωση σπερματοζωαρίων	15 x 10 <sup>6</sup> σπερματοζωάρια/mL
Συνολικός αριθμός σπερματοζωαρίων	39 x 10 <sup>6</sup> σπερματοζωάρια/εκσπερμάτιση
% κινητικότητα	40%
Πρωθητική κινητικότητα	32%
Συγκολλήσεις	απουσίες
Γλοιότητα	≤ 2cm μετά ρευστοποίηση
Μορφολογία	>40%, (4% κατά Kruger)

φύλου, 5) δακτυλική διορθική εξέταση σε ορισμένες περιπτώσεις. Η διάγνωση της συγγενούς αμφοτερόπλευρης απλασίας σπερματικών πόρων μπορεί και θα πρέπει να γίνεται με την κλινική εξέταση.

### Ορμονολογικός έλεγχος

Η ύπαρξη ενδοκρινολογικής διαταραχής είναι εξαιρετικά σπάνια επί παρουσίας φυσιολογικού σπερμοδιαγράμματος. Έτσι ορμονολογικός έλεγχος ενδείκνυται 1) επί παθολογικού σπερμοδιαγράμματος με συγκέντρωση σπερματοζωαρίων  $< 10 \times 10^6 / \text{mL}$ , 2) επί διαταραγμένης σεξουαλικής λειτουργίας ή μειωμένης libido και 3) επί άλλων ευρημάτων που θέτουν υποψία ενδοκρινολογικής διαταραχής. Ο στοιχειώδης ορμονολογικός έλεγχος περιλαμβάνει κατ' ελάχιστον την μέτρηση των συγκεντρώσεων ολικής τεστοστερόνης και FSH. Αν η ολική τεστοστερόνη είναι χαμηλή ( $< 300 \text{ ng/ml}$ ), θα πρέπει να γίνονται περεταίρω προσδιορισμοί ελεύθερης τεστοστερόνης, LH, και προλακτίνης. Σχετικά με την FSH, θα πρέπει να εξετάζονται απόλυτα διαταραχή σπερματογένεσης, 2) ιδιαίτερα υψηλές τιμές υποδεικνύουν διαταραχή σπερματογένεσης, 3) οριακά αυξημένες τιμές ίσως υποδεικνύουν διαταραχή σπερματογένεσης. Σε ορισμένες περιπτώσεις ενδείκνυται η μέτρηση της TSH και αναλόγως πιο ενδελεχής έλεγχος της θυρεοειδικής λειτουργίας. Η μέτρηση της ινχιπίνης B, αν και χρήσιμη, δεν προτείνεται αντί της μέτρησης FSH.

### Ανάλυση ούρων μετά εκσπερμάτιση

Ενδείκνυται σε περιπτώσεις ανδρών με χαμηλό όγκο σπέρματος ( $< 1 \text{ ml}$ ) εφόσον δεν υπάρχει διάγνωση υπογοναδισμού ή συγγενούς αμφοτερόπλευρης απλασίας σπερματικών πόρων. Σε άνδρες με αζωοσπερμία ή ασπερμία, η παρουσία οποιουδήποτε αριθμού σπερματοζωαρίων κατά την εξέταση των ούρων υποδηλώνει παλίνδρομη εκσπερμάτιση. Σε άνδρες με χαμηλό όγκο σπέρματος και ολιγοσπερμία, πρέπει να βρεθεί σημαντικός αριθμός σπερματοζωαρίων για να τεθεί η διάγνωση της παλίνδρομης εκσπερμάτισης (δεν υπάρχει ομοφωνία για το ποιος πρέπει να είναι ο αριθμός αυτός).

### Υπερηχογραφικός έλεγχος

Υπερηχογράφημα οσχέου ενδείκνυται στους άνδρες όπου η κλινική εξέταση κρίνεται δύσκολη ή ανεπαρκής ή όταν υπάρχει υποψία μάζας στους όρχεις. Επίσης μπορεί να αποκαλύψει κισσοκήλες που δεν είναι δυνατόν να ψηλαφηθούν κλινικά, αυτές όμως δεν έχουν συνήθως καμία κλινική σημασία.

Το δια-ορθικό υπερηχογράφημα μπορεί να συμβάλει στην διάγνωση πλήρους ή μερικής απόφραξης των σπερματικών πόρων. Ίσως έχει αξία (αν και δεν υπάρχει ομοφωνία) να γίνεται σε άνδρες με ολιγοσπερμία, χαμηλό όγκο σπέρματος, ψηλαφητούς πόρους και φυσιολογικό όγκο όρχεων.

### Καλλιέργεια σπέρματος

Ενδείκνυται επί κλινικών σημείων φλεγμονής και επί παρουσίας άνω του  $1 \times 10^6 / \text{mL}$  πυοσφαιρίων στο σπέρμα. Προσοχή χρειάζεται στην διάκριση των λευκών αιμοσφαιρίων από ανώριμα γεννητικά κύτταρα (αμφότερα περιγράφονται συχνά ως στρογγυλά κύτταρα, δημιουργώντας σύγχυση στην ορθή ερμηνεία)

### Γενετικός έλεγχος

Άνδρες με μη αποφρακτική αζωοσπερμία ή σοβαρή ολιγοσπερμία ( $< 5 \times 10^6$ ) θα πρέπει να ελέγχονται με καρυότυπο, ανάλυση Y χρωμοσώματος για μικροελλείψεις και για μεταλλάξεις κυστικής ίνωσης. 1) Έλεγχος καρυότυπου: Η πιθανότητα χρωμοσωμικής ανωμαλίας υπολογίζεται στο 10-15% των αζωοσπερμικών και στο 5% των σοβαρά ολιγοσπερμικών ανδρών. Η πιο συχνή ανωμαλία είναι το σύνδρομο Klinefelter (47, XYY), στα 2/3 των περιπτώσεων. Επίσης συχνή είναι και η παρουσία αναστροφών και ισοζυγισμένων μεταθέσεων. 2) Έλεγχος μικροελλείψεων Y χρωμοσώματος: Ανευρίσκονται στο 7% των ανδρών με διαταραχές σπερματογένεσης και στο 16% των ανδρών με αζωοσπερμία ή σοβαρή ολιγοσπερμία. Συνήθως εντοπίζονται στο μακρύ σκέλος του Y χρωμοσώματος, χαρακτηρίζονται ως AZF περιοχές (AZoospermia Factors) και διακρίνονται σε AZFa (εγγύς), AZFb (κεντρική) και AZFc (άπω). Η ανίχνευσή τους ίσως έχει προγνωστική αξία για την πιθανότητα ανεύρεσης σπερματοζωαρίων μετά βιοψία όρχεως, που είναι πχ σπάνια σε ελλείψεις που αφορούν όλη την AZFa ή AZFb περιοχή. Οι άρρενες απόγονοι ανδρών με Y μικροελλείψεις θα τις κληρονομήσουν και ως εκτούτου μπορεί να παρουσιάσουν υπογονιμότητα Σύμφωνα με κάποια περιορισμένα δεδομένα η παρουσία τους ίσως σχετίζεται και με διαταραχές άλλων γονιδίων, όπως το SHOX, που συσχετίζεται με χαμηλό ανάστημα, διανοητική καθυστέρηση και δυσπλασίες άκρων. 3) Γονιδιακός έλεγχος κυστικής ίνωσης. Το 80% ανδρών με αμφοτερόπλευρη απλασία σπερματικών πόρων έχουν κάποια γνωστή μετάλλαξη στο CFTR γονίδιο. Όμως, ακόμα και αν δεν ανιχνευθεί κάποια γνωστή μετάλλαξη, θεωρείται πιο ασφαλές να ελεγχθεί και η σύντροφος.

Η συχνότητα CFTR μεταλλάξεων είναι αυξημένη και σε περιπτώσεις συγγενούς αμφοτερόπλευρης απόφραξης των επιδιδυμίδων και ετερόπλευρης αγενεσίας σπερματικών πόρων. Τέλος, στις ανωτέρω καταστάσεις θα πρέπει να αποκλείονται συγγενείς ανωμαλίες των νεφρών.

Η αξιολόγηση με FISH του ποσοστού των ανευπλοειδικών σπερματοζωαρίων, αν και είναι εργαστηριακά εφικτή δεν συστήνεται ως εξέταση ρουτίνας λόγω κυρίως της αμφιλεγόμενης κλινικής αξίας της ερμηνείας των αποτελεσμάτων. Αυξημένο ποσοστό αυτών ανευποειδίων έχει συνδεθεί με επανειλημμένες αποβολές και/ή αποτυχίες εξωσωματικής, και σε αυτές τις περιπτώσεις η εξέταση ίσως έχει κάποια κλινική σημασία.

### Αξιολόγηση κατάτμησης DNA σπερματοζωαρίων

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η κατά τα τελευταία χρόνια εφαρμοζόμενη αξιολόγηση του βαθμού μη επιδιορθώσιμης κατάτμησης του DNA (DNA fragmentation) των σπερματοζωαρίων που είναι πλέον εφικτή με διάφορες μεθόδους, άμεσες (TUNEL, COMET) ή έμμεσες (SCSA). Παθολογικές τιμές θεωρούνται οι >25%-27% για το SCSA και >36% για το TUNEL. Αυξημένα ποσοστά κατάτμησης DNA είναι πιο συχνά σε υπογόνιμους άνδρες, ενώ υπάρχουν μελέτες που τα συνδέουν με μικρότερες πιθανότητες επιτυχίας σπερματεγχύσεων και εξωσωματικής γονιμοποίησης, καθώς και με αυξημένες αποβολές μετά φυσική σύλληψη ή εξωσωματική γονιμοποίηση. Ο έλεγχος ίσως να έχει θέση στην διερεύνηση των (αρνητικών) αποτελεσμάτων σπερματεγχύσεων, IVF ή ICSI. Επίσης επειδή η προγνωστική σημασία της εξέτασης μάλλον δεν επηρεάζει την αντιμετώπιση των ζευγαριών, η κατά ρουτίνα εξέταση σε ανδρικής αιτιολογίας υπογονιμότητα είναι αμφισβητούμενη και δεν συστήνεται.

### Άλλες εξετάσεις σπέρματος

Η παρουσία αντισπερμικών αντισωμάτων (ΑΣΑ) ίσως αποτελεί ένα σπάνιο αίτιο υπογονιμότητας, αλλά η κατά ρουτίνα εξέταση για αυτά δεν ενδείκνυται, ιδίως εφόσον η εφαρμογή ICSI έχει επιλεγεί λόγω μειωμένης κινητικότητας σπερματοζωαρίων. ΑΣΑ μπορεί να ανιχνευθούν στον ορό, το σπερματικό υγρό ή στα σπερματοζωάρια (αυτά θεωρούνται τα πιο σημαντικά από κλινική άποψη). Οι δοκιμασίες βιωσιμότητας, διεισδυτικότητας, και ακροσωμικής αντίδρασης έχουν περιορισμένη κλινική εφαρμογή. Οι προσδιορισμοί κρετινικής κινάσης και ελευθέρων ριζών οξυγόνου είναι υπό αξιολόγηση.

### ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΚΑΛΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ

Σε σοβαρές διαταραχές σπέρματος (αζωοσπερμία, σοβαρή ολιγοσπερμία) ο έλεγχος θα πρέπει να διευρύνεται, κατά προτίμηση από ειδικό στην ανδρική αναπαραγωγή, και να περιλαμβάνει κατά περίπτωση καλλιέργεια σπέρματος, ορμονολογικό έλεγχο, υπερηχογραφικό έλεγχο οσχέου ή/και διορθικό, και έλεγχο ούρων μετά εκσπερμάτιση καρυότυπο, έλεγχο μικροελλείψεων Υ χρωμοσώματος)

Άνδρες με μη αποφρακτική αζωοσπερμία ή σοβαρή ολιγοσπερμία (< 5 x 10<sup>6</sup>) θα πρέπει να ελέγχονται με καρυότυπο, ανάλυση Υ χρωμοσώματος για μικροελλείψεις και για μεταλλάξεις κυστικής ίνωσης

Σε παρουσία ή υποψία συγγενούς απλασίας σπερματικών πόρων θα πρέπει να γίνεται πλήρης έλεγχος μεταλλάξεων κυστικής ίνωσης

Ελέγχος ποσοστού κατάτμησης DNA σπερματοζωαρίων δεν συμπεριλαμβάνεται προς το παρόν στον βασικό έλεγχο ανδρικής υπογονιμότητας, παρά μόνο σε ιδιαίτερες περιπτώσεις, και κυρίως για ερμηνεία αρνητικών αποτελεσμάτων τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Το ίδιο ισχύει και για την ανίχνευση του ποσοστού ανευπλοειδικών σπερματοζωαρίων.

Ανίχνευση αντισπερμικών αντισωμάτων και άλλες λειτουργικές εξετάσεις έχουν εξαιρετικά περιορισμένη κλινική σημασία.

## XII. Σύνοψη

Ο έλεγχος του υπογόνιμου ζευγαριού θα πρέπει να γίνεται έπειτα από 12 μήνες άκαρπων προσπαθειών ή και νωρίτερα αν συντρέχουν δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες, όπως πχ η προχωρημένη ηλικία της γυναίκας.

Ο έλεγχος της γυναίκας ξεκινά με την λήψη ιστορικού και την κλινική εξέταση και περιλαμβάνει την τεκμηρίωση της ωοθυλακιορρηξίας (μέθοδος εκλογής: μέτρηση των επιπέδων της προγεστερόνης στον ορό 7 ημέρες πριν την αναμενόμενη περίοδο), την αξιολόγηση της βατότητας των σαλπίγγων (μέθοδος εκλογής: υστεροσαλπιγγογραφία), την αξιολόγηση των ωοθηκικών αποθεμάτων (μέθοδος εκλογής: μέτρηση της Αντιμυλλέρινας ορμόνης, AMH), την αξιολόγηση της ενδομητρικής κοιλότητας (μέθοδος εκλογής: υπερηχογράφημα, ενίοτε τρισδιάστατης απεικόνισης) και σε ιδιαίτερες περιπτώσεις την πραγματοποίηση λαπαροσκόπησης.



Ο έλεγχος του άνδρα ξεκινά με την λήψη ιστορικού, την κλινική εξέταση και την πραγματοποίηση σπερμοδιαγράμματος, που αν είναι οριακό ή εκτός των φυσιολογικών παραμέτρων θα πρέπει να επαναλαμβάνεται 75 τουλάχιστον ημέρες αργότερα. Επί σοβαρών διαταραχών σπέρματος (αζωοσπερμία, σοβαρή ολιγοσπερμία) ο έλεγχος θα πρέπει να διευρύνεται και να περιλαμβάνει κατά περίπτωση: ορμονολογικό έλεγχο, υπερηχογραφικό έλεγχο οσχέου ή/και διορθικό, έλεγχο ούρων μετά εκσπερμάτιση, καρύοτυπο περιφερικού αίματος, έλεγχο μικροελλείψεων Υ χρωμοσώματος, και πλήρη γονιδιακό έλεγχο μεταλλάξεων κυστικής ίνωσης. Ο έλεγχος του ποσοστού κατάτμησης DNA σπερματοζωαρίων δεν συμπεριλαμβάνεται προς το παρόν στον βασικό έλεγχο της ανδρικής υπογονιμότητας, παρά μόνο σε ιδιαίτερες περιπτώσεις.

#### Ομάδα σύνταξης κατευθυντήριας οδηγίας

##### Ευάγγελος Μακράκης

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Αθήνα

##### Πέτρος Δρακάκης

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Αθήνα

##### Ευάγγελος Παπανικολάου

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

##### Γεώργιος Αντωνάκης

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Πάτρα

#### Ομάδα συντονισμού

##### Απόστολος Αθανασιάδης

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

##### Θεμιστοκλής Δαγκλής

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

##### Παναγιώτης Μπεναρδής

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Αθήνα

##### Βασίλειος Περγιαλιώτης

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Αθήνα

### XIII. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. World Health Organization. Infertility definitions and terminology. Accessible at: <http://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/definitions/en/>.
2. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, Sullivan E, van der Poel S, International Committee for Monitoring Assisted Reproductive T, World Health O. The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) Revised Glossary on ART Terminology, 2009. *Hum Reprod* 2009;24: 2683-2687.
3. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2020 Mar;113(3):533-535.
4. McCarthy JJ Jr, Rockette HE. Prediction of ovulation with basal body temperature. *J Reprod Med* 1986;31:742-7.
5. Luciano AA, Peluso J, Koch EI, Maier D, Kuslis S, Davison E. Temporal relationship and reliability of the clinical, hormonal, and ultrasonographic indices of ovulation in infertile women. *Obstet Gynecol* 1990;75:412-6.
6. Wathen NC, Perry L, Lilford RJ et al. Interpretation of single progesterone measurement in diagnosis of anovulation and defective luteal phase: observations on analysis of the normal range. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;288:7-9.
7. Filicori M, Butler JP, Crowley WF Jr. Neuroendocrine regulation of the corpus luteum in the human. Evidence for pulsatile progesterone secretion. *J Clin Invest* 1984;73:1638-47.
8. Jordan J, Craig K, Clifton DK, Soules MR. Luteal phase defect: the sensitivity and specificity of diagnostic methods in common clinical use. *Fertil Steril* 1994;62:54-62.
9. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society for Reproductive Endocrinology and I. Optimizing natural fertility. *Fertil Steril* 2008;90:S1-6.
10. McGovern PG, Myers ER, Silva S, Coutifaris C, Carson SA, Legro RS, et al. Absence of secretory endometrium after false-positive home urine luteinizing hormone testing. *Fertil Steril* 2004;82:1273-7.
11. de Crespigny LC, O'Herlihy C, Robinson HP. Ultrasonic observation of the mechanism of human ovulation. *Am J Obstet Gynecol* 1981;139:636-9.
12. Murray MJ, Meyer WR, Zaino RJ, Lessey BA, Novotny DB, Ireland K, et al. A critical analysis of the accuracy, reproducibility, and clinical utility of histologic endometrial dating in fertile women. *Fertil Steril* 2004;81: 1333-43.

13. Coutifaris C, Myers ER, Guzick DS, Diamond MP, Carson SA, Legro RS, et al. Histological dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status. *Fertil Steril* 2004;82:1264–72
14. Sharara FI, Scott RT, Jr., Seifer DB. The detection of diminished ovarian reserve in infertile women. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:804–12.
15. Fanchin R, Taieb J, Lozano DH, Ducot B, Frydman R, Bouyer J. High reproducibility of serum anti-Mullerian hormone measurements suggests a multi staged follicular secretion and strengthens its role in the assessment of ovarian follicular status. *Hum Reprod* 2005;20:923–7.
16. La Marca A, Stabile G, Artesio AC, Volpe A. Serum anti-Mullerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Hum Reprod* 2006;21: 3103–7.
17. Tsepelidis S, Devreker F, Demeestere I, Flahaut A, Gervy C, Englert Y. Stable serum levels of anti-Mullerian hormone during the menstrual cycle: a prospective study in normo-ovulatory women. *Hum Reprod* 2007;22:1837–40
18. Muttukrishna S, McGarrigle H, Wakim R, Khadum I, Ranieri DM, Serhal P. Antral follicle count, anti-mullerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology? *BJOG* 2005;112: 1384–90.
19. Muttukrishna S, Suharjono H, McGarrigle H, Sathanandan M. Inhibin B and anti-Mullerian hormone: markers of ovarian response in IVF/ICSI patients? *BJOG* 2004;111:1248–53.
20. Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, Te Velde ER, Broekmans FJ. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal folliclestimulating hormone level. *Fertil Steril* 2005;83:291–301
21. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ et al. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update* 2006;12:685–718.
22. Evers JL, Slaats P, Land JA et al. Elevated levels of basal estradiol-17beta predict poor response in patients with normal basal levels of follicle-stimulating hormone undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1998;69:1010–4.
23. Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, te Velde ER, Broekmans FJ. The clomiphene citrate challenge test for the prediction of poor ovarian response and nonpregnancy in patients undergoing in vitro fertilization: a systematic review. *Fertil Steril* 2006;86:807–18.
24. Kontoravdis A, Makrakis E, Pantos K et al. Proximal tubal occlusion and salpingectomy result in similar improvement in in vitro fertilization outcome in patients with hydrosalpinx. *Fertil Steril* 2006;86:1642–9.
25. Coppus SF, Opmeer BC, Logan S, van der Veen F, Bhattacharya S, Mol BW. The predictive value of medical history taking and Chlamydia IgG ELISA antibody testing (CAT) in the selection of subfertile women for diagnostic laparoscopy: a clinical prediction model approach. *Hum Reprod* 2007;22:1353–8.
26. Alper MM, Garner PR, Spence JE et al. Pregnancy rates after hysterosalpingography with oil- and water-soluble contrast media. *Obstet Gynecol* 1986;68:6–9.
27. Griffith CS, Grimes DA. The validity of the postcoital test. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:615–20
28. Oei SG, Helmerhorst FM, Bloemenkamp KW, Hollants FA, Meerpoel DE, Keirse MJ. Effectiveness of the postcoital test: randomised controlled trial. *BMJ* 1998;317:502–5.
29. Soares SR, Barbosa dos Reis MM, Camargos AF. Diagnostic accuracy of sonohysterography, transvaginal sonography, and hysterosalpingography in patients with uterine cavity diseases. *Fertil Steril* 2000;73:406–11.
30. Makrakis E, Hassiakos D, Stathis D et al. Hysteroscopy in women with implantation failures after in vitro fertilization: findings and effect on subsequent pregnancy rates. *Journal of minimally invasive gynecology* 2009;16:181–7.
31. Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, Farquhar C, Koninckx PR, Olive D. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;20(1):CD001398.
32. The Practice Committee, ASRM. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012;98:302–7.
33. Marshburn PB, Alanis M, Matthews ML, Usadi R, Papadakis MH, Kullstam S, et al. A short period of ejaculatory abstinence before intrauterine insemination is associated with higher pregnancy rates. *Fertil Steril* 2010;93:286–8. 6. Jurema MW, Vieira AD, Bankowski B, Petrella C, Zhao Y, Wallach E, et al.
34. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. Available at: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547789\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547789_eng.pdf).
35. Mehta A, Jarow JP, Maples P, Sigman M. Defining the “normal” postejaculate urinalysis. *J Androl* 2012;33:917–20.
36. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Report on varicocele and infertility. *Fertil Steril* 2014;102:1556–60.

37. Jarow JP. Transrectal ultrasonography of infertile men. *Fertil Steril* 1993;60: 1035-9.
38. van Assche E, Bonduelle M, Tournaye H, Joris H, Verheyen G, Devroey P, et al. Cytogenetics of infertile men. *Hum Reprod* 1996;11(Suppl 4):1-25.
39. de Braekeleer M, Dao TN. Cytogenetic studies in male infertility: a review. *Hum Reprod* 1991;6:245-50.
40. Pryor JL, Kent-First M, Muallem A, Van Bergen AH, Nolten WE, Meisner L, et al. Microdeletions in the Y chromosome of infertile men. *N Engl J Med* 1997;336:534-9.
41. Brandell RA, Mielnik A, Liotta D, Ye Z, Veeck LL, Palermo GD, et al. AZFb deletions predict the absence of spermatozoa with testicular sperm extraction: preliminary report of a prognostic genetic test. *Hum Reprod* 1998;13:2812-5.
42. Krausz C, Quintana-Murci L, McElreavey K. Prognostic value of Y deletion analysis: what is the clinical prognostic value of Y chromosome microdeletion analysis? *Hum Reprod* 2000;15:1431-4.
43. Kent-First MG, Kol S, Muallem A, Ofir R, Manor D, Blazer S, et al. The incidence and possible relevance of Y-linked microdeletions in babies born after intracytoplasmic sperm injection and their infertile fathers. *Mol Hum Reprod* 1996;2:943-50.
44. Jorgez CJ, Weedin JW, Sahin A, Tannour-Louet M, Han S, Bournat JC, et al. Aberrations in pseudoautosomal regions (PARs) found in infertile men with Y-chromosome microdeletions. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E674-9.
45. Tempest HG, Martin RH. Cytogenetic risks in chromosomally normal infertile men. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009;21:223-7.
46. Carrell DT, Wilcox AL, Lowy L et al. Elevated sperm chromosome aneuploidy and apoptosis in patients with unexplained recurrent pregnancy loss. *Obstet Gynecol* 2003;101:1229-35
47. Petit FM, Frydman N, Benkhalifa M et al. Could sperm aneuploidy rate determination be used as a predictive test before intracytoplasmic sperm injection? *J Androl* 2005;26:235-41.
48. Larson-Cook KL, Brannian JD, Hansen KA, Kasperson KM, Aamold ET, Evenson DP. Relationship between the outcomes of assisted reproductive techniques and sperm DNA fragmentation as measured by the sperm chromatin structure assay. *Fertil Steril* 2003;80:895-902.
49. Henkel R, Hajimohammad M, Stalf T, Hoogendijk C, Mehnert C, Menkveld R, et al. Influence of deoxyribonucleic acid damage on fertilization and pregnancy. *Fertil Steril* 2004;81:965-72.
50. Collins JA, Barnhart KT, Schlegel PN. Do sperm DNA integrity tests predict pregnancy with in vitro fertilization? *Fertil Steril* 2008;89:823-31
51. Zini A, Boman JM, Belzile E et al. Sperm DNA damage is associated with an increased risk of pregnancy loss after IVF and ICSI: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2008;23:2663-8.
52. Collins JA, Barnhart KT, Schlegel PN. Do sperm DNA integrity tests predict pregnancy with in vitro fertilization? *Fertil Steril* 2008;89:823-31.
53. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. The clinical utility of sperm DNA integrity testing: a guideline. *Fertil Steril* 2013; 99:673-7.
54. Check ML, Check JH, Katsoff D, Summers-Chase D. ICSI as an effective therapy for male factor with antisperm antibodies. *Arch Androl* 2000;45: 125-30.
55. Ayvaliotis B, Bronson R, Rosenfeld D, Cooper G. Conception rates in couples where autoimmunity to sperm is detected. *Fertil Steril* 1985;43:739-42.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες που αναρτώνται στην επίσημη ιστοσελίδα της Ελληνικής Μαιευτικής και Γυναικολογικής Εταιρείας, βασίζονται σε αντίστοιχες οδηγίες/κείμενα Μαιευτικών και Γυναικολογικών Εταιρειών του εξωτερικού προσαρμοσμένες στην Ελληνική πραγματικότητα και για τη σύνταξή τους χρησιμοποιούνται έγκυρες βιβλιογραφικές αναφορές.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες δεν μπορούν να εφαρμοστούν σε όλες ανεξαιρέτως τις περιπτώσεις και δεν έχουν σκοπό να υποκαταστήσουν την κλινική κρίση του θεράποντος γιατρού. Η περίπτωση κάθε ασθενούς είναι ξεχωριστή και ο γιατρός οφείλει να προσαρμόσει την επιστημονική γνώση στις ιδιαιτερότητες του συγκεκριμένου περιστατικού.

