الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق – كلية الطب البشري
قسم التوليد وأمراض النساء الجامعي

العقم الذكري

إعداد
مجموعة من طلاب الدراسات العليا

بإشراف
الأستاذ الدكتور هيثم وليد عباسي
رئيس قسم التوليد وأمراض النساء

مقدمة

أتقدم بهذا الكتاب العلمي مع أبنائي طلاب الدراسات العليا إلى كوادرنا الطبية على امتداد الوطن العربي، وذلك بعد دراسة وبحث ومع عدة كتب سابقة، في مساهمة منا لتبقى جامعاتنا منارة مضيئة.

ولا يسعنا إلا أن نرفع أسمى آيات الشكر والعرفان لسيد الوطن

الدكتور بشار حافظ الأسد

الذي أكد وحث على المثابرة بتقديم الأبحاث ونشرها بمختلف المحافل العلمية المحترمة

مع خالص أمنياتنا للجميع بالتوفيق والتفوق الدائمين.

الأستاذ الدكتور هيثم وليد عباسي

رئيس قسم التوليد وأمراض النساء الجامعي

دمشق في 9 تموز 2023

المساهمون بإنجاز هذا العمل

فريق الترجمة

ابراهيم جوابرة	إمار أبو مغضب
ربا نوى	ريم الضاهر
سعد الفتوى	علي ابراهيم
فادي حلاق	فرح نور الله
ماسة طرقجي	مها الخلف
نور موصللي	هبة البردان
وسام طيفور	يسر الدوني

فريق التدقيق والتنسيق

كنان السعد	جودي نعامة	خليل جنيدي

جدول المحتويات	رقم الصفحة
جدول الأشكال والرسوم التوضيحية.	4
الفصل الأول: الفيزيولوجيا المرضية للعقم الذكري.	5
الفصل الثاني: مقاربة وتشخيص العقم الذكري.	13
الفصل الثالث: تحليل السائل المنوي.	20
الفصل الرابع: الأسباب الوراثية للعقم الذكري.	26
الفصل الخامس: مشعر كتلة الجسم وخصوبة الرجل.	34
الفصل السادس: الإنتانات المنتقلة بالجنس والعقم الذكري.	40
الفصل السابع: متلازمة كلاينفينتر.	46
الفصل الثامن: دوالي الحبل المنوي.	49
الفصل التاسع: انعدام النطاف.	55
الفصل العاشر: سوء الوظيفة الانتصابية.	62
الفصل الحادي عشر: الإجهاد التأكسدي: دوره، التقييم والتدبير.	71
الفصل الثاني عشر: التدبير الدوائي للعقم الذكري.	85
الفصل الثالث عشر: مقاربة تغيير نمط الحياة في العقم الذكري.	88
الفصل الرابع عشر: تقنيات التدبير الجراحي للعقم الذكري.	96
الفصل الخامس عشر: بنك النطاف.	101
الفصل السادس عشر: حقن نطاف النوع ذاته داخل الرحم.	109
الفصل السابع عشر: حقن النطاف داخل السيتوبلازما.	114

جدول الأشكال والرسوم التوضيحية	رقم الصفحة
الشكل 1-1: أسباب العقم الذكري.	7
الشكل 2-1: الأداة المستخدمة لقياس حجم الخصية	14
الشكل 2-2: التصوير الصدوي عبر الصفن يظهر المنظر النموذجي للدوالي.	18
الشكل 4-1: مخطط ترسيمي للصبغي Y.	28
الشكل 4-2: مخطط ترسيمي لذيل النطفة.	31
الشكل 5-1: آثار البدانة على الخصوبة الذكرية.	35
الشكل 10-1: الحقن داخل الجسم الكهفي.	67
الشكل 10-2: جهاز الضغط السلبي.	69
الشكل 10-3: النوع الصلب.	70
الشكل 10-4: النمط النفخ.	70
الشكل 11-1: الصيغة الكيمائية لكل من اللومينول واللوسيجين.	77
الشكل 11-2: مخطط توضيحي للتألق الضوئي.	79
الشكل 15-1: حاويات السائل المنوي وكيفية وضعها في الحاملات	106
الشكل 15-2: الجهاز المستخدم لرج عينات السائل المنوي بعد كل إضافة لـ TYB	106
الشكل 15-3: كيفية وضع الحاملات التي تحتوي على عينات النطاف ضمن خزان التبريد	107
الشكل 15-4: الحاضنة التي تضبط على 37° مئوية لإسالة عينات السائل المنوي المجمدة	107
الشكل 15-5: برنامج التحليل الرقمي للنطاف CASA	107
الشكل 16-1: تقنية الـ IUI	113
الشكل 17-1 تقنية الـ ICSI	117

الفصل الأول: فيزيولوجيا العقم الذكري

مقدمة:

الآليات الكامنة لوظائف إنتاج النطاف والتوستسترون معقدة ولم يتم الكشف عنها بشكل كامل، لذلك فإن أسباب العقم الذكري تبقى مجهولة في 50 % من الحالات.

أسباب العقم الذكري قد تكون قبل خصوية (المستوى الغدي العصبي) أو يمكن أن تؤثر على الخصية بشكل مباشر (وبالتالي التأثير على وظيفة خلايا لايديغ وسيرتولي والخلايا المنتشة) وقد تكون الأسباب على المستوى ما بعد الخصية مما يضعف نضج ونقل النطاف. يوجد عوامل مرتبطة بعلم المناعة والوراثة والطفرات يمكن أن تحرض أشكال مختلفة من ضعف الخصوبة لدى الذكر.

التقييم الصحيح للعقم الذكري في مستويات مختلفة ضروري للتدبير الفعال.

فيزيولوجيا العقم الذكري – لمحة عامة:

الجهاز التناسلي الذكري له ثلاثة وظائف أساسية: إنتاج النطاف - إفراز الهرمونات - تخزين وقذف النطاف في السبيل التناسلي الأنثوي. الوحدة المنظمة للجهاز التناسلي الذكري تتضمن مراكز دماغية (تنظم إفرازات الغدة النخامية لموجهات الأقناد وتنظم العملية الجنسية) والخصيتين اللتين تنتجان النطاف والهرمونات والجهاز الناقل (الأسهر والبربخ) الذي يخزن وينقل النطاف والغدد الجنسية الملحقة (الحويصل المنوي والبروستات والغدد البصلية الإحليلية) التي تدعم حيوية النطاف والقضيب.

إنتاج النطاف والهرمونات الستيروئيدية يخضع لتنظيم غدي عبر موجهات الأقناد التي تفرزها النخامى FSH وLH. الوطاء هو مركز معالجة المعلومات عبر الإفراز النبضي للهرمون المطلق لموجهات الأقناد (GNRH) الذي ينبه النخامى الأمامية فتفرز FSH وLH واللذين يرتبطان بمستقبلات على خلايا لايديغ وسيرتولي.

خلايا لايديغ تتوضع في الحيز الخلالي وتنتج التستسترون. خلايا سرتولي لديها مستقبلات لكل من FSH والتستسترون وتنتج الاستراديول بمستويات قليلة، كما تنتج أيضاً الهرمونات الغليكوبروتينية (إنهيبين، أكتيفين، فوليستاتين) والتي تنظم إفراز الـ FSH.

التستسترون هو الأندروجين الرئيسي الذي يرسل تلقيماً راجعاً للوطاء والغدة النخامية، وينظم إنتاج النطاف بشكل مباشر، ويسيطر على العملية الجنسية وهو الهرمون الجنسي الذكري الأول الذي يساعد في تطور الصفات الجنسية الأولية والثانوية.

الجهاز الناقل يتضمن البربخ والأسهر والإحليل وهي تخزن النطاف لحين اكتسابها القدرة على الإخصاب والحركة الكافية ثم تنقلهم للجهاز التناسلي الأنثوي عبر القضيب.

أسباب العقم الذكري:

التعريف السريري للعقم هو فشل حدوث الحمل خلال سنة من الجماع غير المحمي. بالإضافة لذلك من ضمن كل حالات العقم الذكري حوالي 60- 75% تكون مجهولة السبب وتبقى بدون تشخيص.

يمكن أن يكون الخلل الفيزيولوجي الذي يؤدي للعقم الذكري مرتبط بفشل إنتاج النطاف أو ضعف في شكل ووظيفة النطاف أو مشاكل في نقل النطاف أو اضطراب إفرازي في الغدد الملحقة أو اضطراب في التوازن الغدي. من الصعب تحديد الآلية الدقيقة للعقم في معظم الأحيان وفي العديد من الحالات يبقى العقم الذكري مجهولاً. قد تكون العوامل المساهمة عوامل جهازية أو بيئية محيطة أو نمط الحياة أو اضطرابات استقلابية أو الجهد التأكسدي.

الفيزيولوجيا المتعلقة بالأسباب ما قبل الخصيوية:

A. الوظائف الغدية:

ينبه الوطاء عبر الإفراز النبضي للـ GNRH إفراز FSH وLH والتي تنظم إنتاج النطاف والستيروئيدات من الخصية. تلعب الانهيبين والأكتيفين المفرزة من الخصية دوراً في التلقيم الراجع الذي يؤثر على إفراز الوطاء للـ GNRH وبشكل تالي موجهات الأقناد من النخامى.

القصور الثانوي والثالثي التابع لعوز هرمونات النخامى والوطاء مختلف عن القصور البدئي أو العوامل المعتمدة على الخصية. قصور الأقناد بسبب قصور الموجهات الثانوي أو الثالثي يوصف بانخفاض مستويات الـ gonadotropin أو مستويات طبيعية مع انخفاض بتراكيز التوستسترون .

التشوهات الخلقية الناتجة عن عوز GNRH يمكن أن تحدث بشكل مفرد (قصور الأقناد الخلقي العادي) أو مترافقاً مع نقص حاسة الشم (متلازمة كالمان). في متلازمة كالمان إلى جانب عوز التوستسترون ومشاكل العقم وفقدان الشم المرضى يعانون من اضطرابات قلبية وعصبية أخرى.

قصور الأقناد يهدد الخصوبة عند الذكر ويمكن أن يسببه عوامل مختلفة مثل العمر والبدانة والسكري نمط 2.

B. التوتر:

يحرض التوتر أيضاً ارتفاعاً في مستويات مركبات الأوكسجين التفاعلية ROS reactive oxygen species). ROS تنبه الجهد التاكسدي OS وهذا يؤدي لأكسدة الشحوم LPO في خلايا لايديغ والخلايا المنتشة ويثبط نشاط الإنزيم الستيروئيدي.

الجهد التأكسدي يقلل إنتاج التوستسترون عن طريق تأثيره على خلايا لايديغ أو بشكل غير مباشر عن طريق إحداث خلل في التنظيم الغدي للوطاء والنخامى.

C. العمر:

إنتاج الستيروئيدات ينخفض مع تقدم العمر والرجال الأكبر من 60 سنة بشكل عام يكون لديهم مستويات تستسترون أقل من الحدود الطبيعية التي تشاهد عند البالغين.

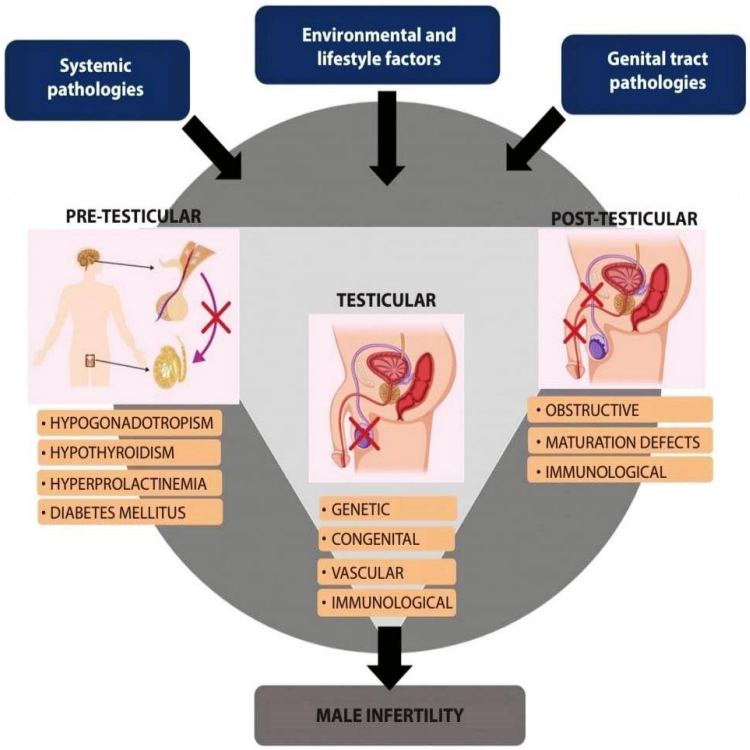
D. البدانة:

هي اضطراب استقلابي شائع على مستوى العالم والذي يغير العديد من معايير الهرمونات الاستقلابية من ضمنها أديبوبيكتين وليبتين وغريلين و أوبستاتين وأوريكسين والتي تؤثر على المحور الوطائي النخامي الغدي أو تغير بشكل مباشر وظيفة الخصية.

زيادة عدد أو حجم الخلايا الشحمية بسبب البدانة يقود لتغييرات هرمونية وجسدية تؤثر على العقم الذكري: تتضمن التغيرات الجسدية تتضمن زيادة حرارة الصفن وبالتالي تؤثر على إنتاج النطاف ووظيفة القذف، أما التغيرات الهرمونية تتضمن ارتفاع مستويات الليبيتن والأستروجين والأنسولين وانخفاض مستويات التستسترون. هذه التبدلات تساهم في اختلاطات العقم الذكري مثل فقد النطاف azoospermia وقلة النطاف oligozoospermia وزيادة تجزؤ DNA النطاف SDF وانخفاض في جودة النطاف.

E. متلازمة عدم الحساسية للأندروجين:

هي قصور هرموني ذكري شديد وهو مرض مرتبط بالصبغي الجنسي X يحرضه طفرة في مورثة مستقبلات الأندروجين مما يسبب مقاومة لأي تأثير أندروجيني.



Common pretesticular, testicular, and posttesticular causes of male infertility.

الشكل 1-1: أسباب العقم الذكري.

الفيزيولوجيا المتعلقة بالأسباب الخصيوية:

○ عيوب تنظيم إنتاج النطاف:

إنتاج النطاف هو عملية مستمرة خلال حياة الرجل بعد البلوغ وإنتاج النطاف يحتاج حوالي 72-74 يوماً للوصول للنضج والحرارة المثالية لإنتاج النطاف حوالي 34 درجة تحدث عملية إنتاج النطاف ضمن الأنابيب المنوية، حيث خلايا سرتولي تدعم التطور وخلايا لايديغ تنتج التوستسترون المطلوب.

يمكن أن يؤدي خلل إنتاج النطاف لقلة النطاف oligozoospermia أو فقد النطاف azoospermiaوأيضاً يمكن أن ينتج عنه خلل في شكل وحركة النطاف. اضطرابات تشكل النطاف يمكن أن يتم تقييمها عبر خزعة الخصية وأغلب الاحيان يتم الحصول على نطاف من أجل تقنيات الإخصاب المساعد ART.

هذه الصفات من اضطرابات تشكل النطاف يمكن أن تكون شاملة والتي تتضمن كامل الأنابيب المنوية أو جزء منها (عدد من الانابيب المنوية تعاني من عيوب تشكل نطاف).

تتكون الخصيتان من حيزين: حيز خلالي (يحوي خلايا لايديغ المنتجة للتوستسترون وهي الأكثر سيطرة) والأنابيب المنوية (خلايا منتشة وخلايا سرتولي الداعمة). إنتاج النطاف بحد ذاته هو عملية تمايز معقدة، تحول الخلايا البدئية المنوية لنطاف ناضجة عبر مراحل مختلفة. يشرف على تنسيق وتنظيم هذه العملية ما يقارب 2000 مورثة.

○ الأسباب العامة لضعف إنتاج النطاف:

حرارة الصفن واضطرابات مورثية وغدية والأدوية والسموم. يمكن أن تؤدي العيوب المورثية لعسر تصنع الأقناد (متلازمة كلاينفلتر) بينما ضعف إنتاج النطاف الشديد لوحظ بسبب الحذف الدقيق لأجزاء من الصبغي Y. يمكن أن تؤثر الاضطرابات البولية التناسلية على تشكل النطاف من ضمنها الخصية الهاجرة وهي واحدة من أشيع الاضطرابات الخلقية. تتضمن بقية الاضطرابات البولية التناسلية الهامة الإنتان والأذية والضمور الخصوي بالإضافة للدوالي المنوية. التعرض للحرارة الزائدة بسبب النشاط الفيزيائي الزائد والملابس الضيقة والتعرض للأشعة يمكن أن يزيد من حرارة الصفن ويؤثر على إنتاج النطاف.

○ الخلل الوظيفي في خلايا لايديغ وسرتولي:

خلايا سرتولي هي خلايا داعمة موجودة في ظهارة الأنابيب المنوية وهي تلعب دوراً حاسماً في إنتاج النطاف حيث تدعم التغذية وتؤمن دعماً فيزيائياً. تدعم خلايا سرتولي الخلايا المنتشة خلال مراحل التطور وتحتوي على مستقبلات FSH لإنتاج النطاف. أيضاً تنتج هرمونات هامة (الأكتيفين والإنهيبين) والتي تتواسط في تنظيم التلقيم الراجع للوطاء GNRH وموجهات الأقناد للغدة النخامية. تحدد هذه الهرمونات FSH , LH بدورها إنتاج التوستسترون عن طريق خلايا لايديغ وتنبه إنتاج النطاف عن طريق العمل على خلايا سرتولي بشكل متتالي.

خلل وظيفة خلايا سرتولي يؤدي لضمور خصيوي غير عكوس. المواد السامة لخلايا سرتولي أشد من المواد السامة للخلايا المنتشة لأن الأذية المسببة لها تكون عكوسة لأن الانابيب المنوية تعيد بناء الظهارة المنتشة بعد فترة كافية. يمكن أن تحرض المواد السامة والأذيات شذوذات شكلية في الخلايا المنتشة.

إن سائل الانابيب المنوية (STF) الذي تفرزه خلايا سرتولي مسؤول عن البيئة المجهرية الهرمونية والمغذية الضرورية لتشكل النطاف الطبيعي. وهذا السائل يمكن أن تقل كميته كثيراً عقب التعرض للسموم أو الاذية الخصوية والتي يليها تنخر شامل في الخلايا المنتشة.

نقص أو توقف إنتاج بروتينات (الانهيبين B والبروتين الرابط للأندروجين ABP) عن طريق خلايا سرتولي سجل أنه يرتبط بقلة إنتاج النطاف النوعي، لذلك قياس الإنهيبين B في المصل يخدم كوسيلة غير غازية لتقييم العقم الذكري.

اضطراب خلايا لايديغ يقود للعقم الذكري لأن إنتاج التوستسترون يتم تثبيطه مما يؤدي لتنكس نوعي مرحلي للخلايا المنتشة. هذه حالة عكوسة عادة مع توقف التعرض للعامل المؤذي المحدد. الاضطرابات الغدية أو السموم يمكن أن تؤذي وظيفة خلايا لايديغ.

- **الفيزيولوجيا المرضية الوعائية للخصيتين:**

الدوالي هي أشيع مرض وعائي وتمثل حوالي 35 % من أسباب العقم الذكري. توصف الدوالي بخلل في جهاز النزح الوريدي مع توسع غير طبيعي وانفتال أو تضيق في الأوردة التابعة للضفيرة المنوية (ضفيرة الحبل المنوي). أسباب الدوالي قائمة على افتراضات متعددة أهمها: قصور دسامي في الأوردة المنوية الباطنة.

البحوث في السنوات الأخيرة تدعم أن الجهد التأكسدي هو اللاعب الأساسي في الفيزيولوجيا المرضية للعقم المتواسط بالدوالي. هناك تشارك واضح وقوي بين الدوالي والجهد التأكسدي أثبت عن طريق ارتفاع مستويات مركبات الأوكسجين التفاعلية واوكسيد الازوت ومنتجات LPO لدى الرجال العقيمين الذين لديهم دوالي بالمقارنة مع الرجال العقيمين الذين ليس لديهم دوالي.

إلى جانب الدوالي، بعض العوامل الوعائية الأخرى التي جذبت انتباه الباحثين والأطباء في العقم الذكري هي:

1. التشوهات الشريانية الوريدية ضمن برانشيم الخصية.
2. الاحتشاء الخصوي القطعي هو حالة من الأذية الخصوية الإقفارية الشريانية مع نمط قطعي منتشر.
3. ترسب الأميلوئيد ضمن الخصية.
4. ورم دموي خصوي والذي يشير لنمو وعائي غير طبيعي بسبب تنشؤ في الأنسجة الرخوة للخصية وهو سليم.
5. إقفار خصوي بسبب انفتال في الحبل المنوي.
6. احتشاء خصوي وريدي أو أذية خصوية بسبب الإقفار.

- **الاستجابات الخصوية للجهد التأكسدي:**

الجهد التأكسدي هو حالة تعكس عدم توازن بين التعبير الجهازي عن مركبات الأوكسجين التفاعلية ROS وقدرة الجهاز البيولوجية على إزالة السموم بسرعة (الدفاع المضاد للسموم).

يمكن أن تنشأ مركبات الأوكسجين التفاعلية في البلازما المنوية من مؤكسدات متعددة، إما من مصادر داخلية تمثل الخلايا الظهارية والكريات البيض وخلايا من مراحل مختلفة لإنتاج النطاف، أو من المصادر الخارجية لمركبات الأوكسجين التفاعلية التي تتطور غالباً من نمط الحياة غير صحية مثل ساعات العمل كثيرة الجلوس والحمية غير الملائمة (زيادة الأكل، الطعام غير الصحي، عادات غذائية غير ملائمة، نقص التغذية وسوء التغذية) واستهلاك الكحول الزائد والتدخين والتعرض للأشعة المؤينة وغير المؤينة والسموم.

مركبات الأوكسجين التفاعلية بمستويات فيزيولوجية تساعد في وظيفة النطاف الطبيعية لكن المستويات المرتفعة منها يمكن أن تؤثر على نوعية النطاف وعلى القدرة الإخصابية. هذا يؤدي لحالة غير عكوسة تحرض الموت الخلوي المبرمج وينتج عنها تدهور المعايير المنوية والعقم الذكري.

الفيزيولوجيا المتعلقة بالأسباب ما بعد الخصية:

- **شذوذات نضج النطاف:**

تلعب النطاف دوراً عالي التخصص وتكون نشطة وظيفياً ومورفولوجياً عند الخروج من الخصية. وتحتاج الحركة لتكتسب قدرتها على إخصاب البيضة وهذه الصفات يتم اكتسابها عندما تنتقل النطفة من الخصية عبر البربخ الى الأسهر. القليل من الدراسات حاولت أن تكشف الأسباب البربخية لمثل هذه الشذوذات في النطاف واقترحت دور أوزمولية السائل في ذيل البربخ الذي يتأثر فيه نضج النطاف بتراكيز من الصوديوم والبوتاسيوم والغليسروفوسفوكولين.

- **اضطرابات القذف:**

العملية الجنسية تتضمن ثلاث أفعال فيزيولوجية متتالية: التحفيز والقذف والنشوة، سوء وظيفة أي من السابق يؤدي لاضطرابات جنسية يمكن أن تؤثر على الخصوبة.عندما تكون المشكلة في مرحلة التحفيز يطلق عليه اسم القذف الراجع بينما العيوب في مرحلة القذف تصنف كغياب قذف بشكل كامل باكر أو متأخر وغياب النشوة عند الذكر هو اضطراب متعلق بفشل الحصول على نشوة كاملة وهذه الأحداث الفيزيولوجية الثلاثة تحدث بشكل متناغم وتسمى اضطراباتها بالمجمل (اضطرابات القذف).

A. القذف الباكر PE:

هو اضطراب قذف شائع تتراجع فيه نوعية الحياة الجنسية ويمكن أن يؤثر على النقل الفعال للسائل المنوي ضمن الجهاز التناسلي الأنثوي في الحالات الشديدة. يمكن أن يعرف بعدد إيلاجات القضيب وفيها يعتبر 8 – 15 إيلاج معياراً للقذف الباكر. تعاريف أكثر حداثة تقترح أن القذف الباكر هو فشل دائم أو متكرر في التأخير الإرادي للقذف أو فوراً بشكل تالي للإيلاج أو بأقل تنبيه جنسي. من جهة أخرى القذف الناقص DE يشير لتأخر أو استحالة القذف للوصول للنشوة.

B. النشوة:

تعرف كفعل إدراكي ذاتي من المتعة والتي تحدث في نفس توقيت القذف لكن قد تحدث بدون قذف. غياب المتعة مع أو بدون قذف هو اضطراب جنسي محبط يوصف بغياب النشوة في العملية الجنسية. على العكس تماماً النشوة بدون قذف حتى في الرجال البالغين جنسياً يمكن أن تحدث وتسمى الجماع الحاقب (بدون قذف) COITUS RESERVATUS.

نظراً لكون القذف متواسطاً بالأندروجين وبالتالي مع انخفاض الأخير ينخفض القذف وتجربة النشوة مع تقدم العمر.

يتواسط اضطرابات القذف اضطراب في التنظيم العصبي المركزي (نقل عصبي غير كافي للسيروتونين العصبي) أو فرط حساسية القضيب للمنبهات الصغيرة أو فرط الاستثارة. يمكن أن يسببه اضطرابات عصبية أخرى وأمراض بولية أو حتى حالات مثل قصور الدرق لأن هرمون الدرق يعرف بأنه المنظم الرئيسي للعديد من خصائص الخصوبة الذكرية.

C. سوء وظيفة الانتصاب:

يعرف بأنه الفشل في تحقيق انتصاب قضيب ثابت وكاف لتلبية حاجات الجماع الجنسي الناجح. يتم تنظيم الانتصاب الطبيعي بالتنسيق الدقيق بين المنظومات الفيزيولوجية والعصبية والغدية والوعائية والكهفية. اضطراب أي من هذه العوامل المنظمة سواء لوحده أو كمجموعة يمكن أن يؤدي لسوء وظيفة الانتصاب.

بعيداً عن أنه اضطراب جنسي نفسي يؤثر فيه نمط الحياة فإن ضعف الانتصاب تم تصنيفه كمرض عضوي لأن فيه عوامل وراثية ووعائية تؤدي لاختلاطات كبرى تؤثر على التروية الدموية للقضيب. قد تسببه حالات مرضية مزمنة مثل السكري والاضطرابات الكلوية والتصلب العصيدي وأمراض وعائية عديدة.

المناعة في الخصوبة الذكرية:

الاستجابة المناعية ضمن الجهاز التناسلي الذكري يمكن أن يتم تنشيطها بالإنتان أو تحطم الدم في الخصية أو الحاجز المنوي. الكريات البيض الكثيرة في السائل المقذوف تكون مشعر لإنتان شديد وقادرة على تنبيه استجابة مناعية كافية قوية.

العقم المناعي تم تسجيله لدى بعض الازواج حيث أكثر من 10 % من النطاف المتحركة كانت مغلفة بالأضداد ولوحظ ذلك عبر اختبار المناعة IMMUNOBEAD TEST أو تفاعل التراص المختلط MAR. الأضداد المضادة للنطاف ASAS تساهم أيضاً بنسبة من حالات العقم وتوجد في الدم والسائل المنوي للرجال المصابين، وقد يكون لها تأثيرات سلبية على تركيز النطاف وحيويتها مما يؤدي الى اضطرابات في نقل النطاف وحركتها. وهي تؤثر أيضاً بشكل سلبي على عبور النطاف عبر الجهاز التناسلي الأنثوي وخاصة عبر عنق الرحم حيث تثبط القدرة التلقيحية للنطاف والتفاعل الأكروزومي مما يؤثر على الخصوبة، وقد تمنع التعشيش وتطور الجنين ووجودها قد يؤدي لاسقاط عفوي.

خلل السيطرة الوراثية على الوظائف القندية

العقم الذكري قد يكون سببه تغييرات في المستوى الصبغي أو طفرات مورثية مما ينتج عنها اضطرابات في تشكل النطاف ونضج ونقل النطاف. مورثات لا تعد ولا تحصى تساهم في وظيفة الخصوبة الذكرية، التقارير تقترح تقريبا 2000 مورثة من ضمنها أكثر من 600 منها تنظم الوظيفة الانجابية عند الرجل.

الأسباب الوراثية الأكثر انتشاراً للعقم الذكري تنشأ من تبدلات صبغية تؤثر على خصائص النطاف، تتضمن حذف الصبغي Y (التي تسبب اختلال في إنتاج النطاف في تقريبا 1 لكل 20 رجل يعاني من قلة عدد النطاف) ومتلازمة كلاينفلتر التي توصف بصبغي X زائد يجعل الترتيب الصبغي XXY47.

الغياب الخلقي للأسهر هو مشكلة وراثية وفيها انتاج النطاف يكون غير متأثر لكن الضعف يحدث في نقل النطاف من الخصية وهذه الحالة سببها طفرة في مورثة التليف الكيسي.

الخلاصة:

يتضمن هذا الفصل مقاربة كاملة للآليات الفيزيولوجية المرضية الممكنة من منشأ (هرموني وخصوي وانسدادي ومناعي ووراثي وجيني) والتي يمكن ان تضعف وظيفة الخصوبة الذكرية.

أسباب مختلفة يمكن أن تؤثر سلباً على الخصوبة الذكرية في مستويات قبل خصوية أو خصوية أو بعد خصوية.

الفهم الأفضل للفيزيولوجيا الطبيعية مع الفيزيولوجيا المرضية لضعف الخصوبة الذكرية يشكل قاعدة أساسية في تشخيص وتدبير العقم الذكري.

الفصل الثاني: تقييم وتشخيص العقم الذكري

مقدمة:

يعرف العقم بعدم القدرة على تحقيق الحمل عند زوجين يقومان بجماع منتظم غير محمي لمدة 12 شهراً.
نسبة العقم بالعموم: (8-14%) والذكر مسؤول عن 30-40% منها.
80% من الأزواج يحققون الحمل بعد سنة، لذلك لا يوضع تشخيص العقم ولا يتم البدء بالإجراءات التشخيصية والعلاجية للعقم عادة إلا بعد مرور سنة على الجماع المنتظم غير المحمي.
في حالات خاصة نبدأ بالتحري عن العقم قبل إتمام السنة وذلك عند المرضى عاليي الخطورة مثل:

- عمر الأم المتقدم، عمر الأب المتقدم
- سوابق جراحة بولية تناسلية.
- سوابق سرطان وعلاج السرطان.
- غياب الخصية (قصة خصية هاجرة في الطفولة).
- دوالي، سوابق التهاب خصية.
- استخدام أدوية سامة للأقناد.

التقييم البدئي للعقم الذكري: يتضمن:

❖ **القصة السريرية:**

تتضمن: المدة الزمنية المنقضية منذ بداية محاولة الحمل، تواتر مرات الجماع، توقيت الجماع، العمر، طرق منع الحمل السابقة، سوابق حمل، السوابق المرضية كغياب الخصية، التهابات الخصية، التهاب البربخ، الأمراض المنتقلة بالجنس، الأمراض المزمنة كالسكري، البدانة، الاضطرابات الاستقلابية، قصة سابقة لأذيات حوضية أو تناسلية، قصة عائلية لشذوذات خلقية، سوابق جراحات حوضية أو فتوق إربية، العادات كالتدخين والكحول والمخدرات، أدوية، مستحضرات عشبية، أدوية علاج سرطان البروستات، الأدوية المضادة للتستوستيرون.

❖ **الفحص السريري:**

- ملاحظة العلامات الجنسية الثانوية
- العيوب الهيكلية، السحنة، توزع الأشعار، وجود تثدي.
- فحص الأعضاء التناسلية بما فيها صماخ الإحليل، القضيب، الخصيتين، حيث أن وجود إحليل تحتي أو انحناء مرضي بالقضيب يؤدي لعقم عن طريق خروج غير طبيعي للنطاف.
- فحص الخصية يتضمن فحص قوامها، حجمها.
- يتم أيضاً تقييم البربخ، وجود قيلات بربخية، غياب جزء من البربخ الذي قد يشير لغياب الأسهر.
- وجود كتل في الصفن.

الشكل 1-2: الأداة المستخدمة لقياس حجم الخصية

- فحص وجود الدوالي يتم في غرفة دافئة وبوضعية الوقوف، ويصنف سريرياً إلى:
  - درجة 1 تجس عند إجراء مناورة فالسالفا.
  - درجة 2 تجس بوضعية الوقوف بدون إجراء مناورة فالسالفا.
  - درجة 3 مرئية بدون جس.

عند الإحساس بقساوة الخصية أو بوجود كتلة في الصفن يجب إجراء تصوير صدوي عبر الصفن. الأسهر يجس كبنية مشابهة للسباكيتي على الجانبين، غيابه أحادي أو ثنائي الجانب يسبب قلة نطاف شديدة وانعدام نطاف انسدادي، وعندها لابد من تحري وجود داء كيسي ليفي لدى المريض.

❖ **تحليل السائل المنوي:**

المعايير الطبيعية له موضحة بالجدول التالي وسيناقش تفصيلياً في الفصل القادم:

الجدول2 -1: معايير السائل المنوي حسب منظمة الصحة العالمية.

Lower Reference Limit (5th Centile) for Semen Parameters, Based on Published WHO 2010 Criteria

Semen Parameters	WHO Criteria (2010)
Volume	1.5 mL
Sperm concentration	15×10^6 spermatozoa/mL
Total sperm concentration	39×10^6 spermatozoa per ejaculate
Total motility	40%
Progressive motility	32%
Vitality	58%
Morphology (Kruger criteria)	4% normal forms
Leukocyte count	$<1.0 \times 10^6$/mL

❖ **فحوصات إضافية على النطاف:**

تحليل السائل المنوي لوحده قد يكون غير كافي في 10-20% من الحالات لذلك لا بد من فحوص رديفة مساعدة:

- تحري أضداد النطاف ASA باختبار كومس المباشر، ويكون العقم متوقعاً عندما يحدث تخريب أكثر من 50% من النطاف.
- تشدّف(تجزئة) الحمض النووي للنطاف Sperm DNA fragmentation (SDF): والذي يحدث عندما يكون الحمض النووي للنطاف هشاً كما في حالات تقدم عمر الذكر، التعرض للسموم، كما يتوقع إيجابية هذا الاختبار عند فشل محاولات الحقن الصناعي داخل الرحم IUI على الرغم من تحليل سائل منوي طبيعي، أو فشل ال IVF.
- تفكيك الكروماتين النووي للنطاف Nuclear chromatin decondensation(NCD) يعتمد على مبدأ أن الكروماتين الطبيعي للنطاف يتفكك بالتعرض لحمض ال EDTA.

التقييم الإضافي:

- **التقييم الصماوي:**

تقييم المحور الوطائي النخامي القندي عند جميع الرجال الذين يعانون من (انعدام النطاف، نقص تعداد النطاف، العنانة وعيوب الانتصاب، أعراض قصور قندي). التحليل البدئي هو FSH مع توستوسترون صباحي، في حال وجود مشكلة يعاد مضافاً إليه الـ LH والبرولاكتين.

الحالات التي ترفع الغلوبيولين الرابط للهرمونات الجنسية تؤدي إلى نقص التوافر الحيوي للتوستوستيرون الحر (وهو الجزء الفعال وظيفياً) وذلك يحدث في (تقدم العمر، قصور الكبد، ارتفاع الاستروجين، بعض الأدوية). أشيع سبب مورثي لقصور الأقناد عند الذكر متلازمة كلاينفلتر (ينخفض التستسرون ويرتفع ال FSH)، يشاهد انخفاض الـ FSH في: متلازمة كالمان، الرضوض، أورام ضاغطة كالمفرزة للبرولاكتين.

في حال فرط البرولاكتين يجب إجراء صورة للسرج التركي. انخفاض ال FSH و LH مع ارتفاع التوستوستيرون يشير لأخذ توستوستيرون خارجي مما يؤدي إلى فشل انتاج النطاف.

يجب الشك بارتفاع الاستروجين عند الرجل عندما يوجد لديه تثدي، وهذا الارتفاع يؤثر بشدة على معايير السائل المنوي ويعالج بمثبطات الأروماتاز التي تحسن إلى حد كبير من معايير السائل المنوي لديه.

الجدول 2-2: الحالات السريرية وقيم التحاليل الموافقة لها.

Clinical Condition Correlations and Their Associations with FSH, LH, Testosterone, and Prolactin

Clinical condition	FSH	LH	Testosterone	Prolactin
Normal spermatogenesis	Normal	Normal	Normal	Normal
Abnormal spermatogenesis[a]	↑/Normal	Normal	Normal/↓	Normal
Primary testicular failure (hypergonadotropic hypogonadism)	↑	↑	Normal/↓	Normal
Secondary testicular failure (hypogonadotropic hypogonadism)	↓	↓	↓	Normal
Pituitary tumor	Normal/↓	Normal/↓	↓	↑/Normal

Abbreviations: FSH, follicle-stimulating hormone; LH, luteinizing hormone.

[a] Abnormal spermatogenesis may have normal FSH although isolated elevated FSH indicates diffuse testicular failure.

- **التقييم الجيني:**

6% من الرجال العقيمين لديهم عيوب مورثية وهو رقم أعلى من الجمهرة الطبيعية. والرجال الذين لديهم تعداد النطاف أقل من 10مليون\مل لديهم خطر أعلى ب 10 مرات (4%) للشذوذات الصبغية بالمقارنة مع الجمهرة الطبيعية.

العوامل الجينية الثلاث الأكثر ارتباطاً بقعم الذكور هي:

1. عيوب صبغية تؤدي لسوء وظيفة الخصية، أشيع شذوذ هو متلازمة كلاينفلتر KS (XXY-47) ويلاحظ فيها: نقص إندروجين، توزع أنثوي لأشعار الجسم، أطراف طويلة نظراً لتأخر انغلاق المشاش، قصور خصية وتكون صغيرة الحجم و قاسية. معظم مرضى KS لديهم انعدام نطاف، ولكن يمكن أن يجرى لهم MESA متبوعة ب ICSI بنسبة نجاح مقبولة.

2. الداء الكيسي الليفي:

هو مرض متنحي يحدث فيه طفرة على الجين CFTR المحمول على الذراع الطويل للصبغي7. في CF النموذجي يشاهد غياب أسهر ثنائي الجانب خلقي. جميع الرجال الذين لديهم CF لديهم غياب خلقي ثنائي الجانب للأسهر بينما 70% من الرجال الذين لديهم غياب أسهر خلقي ثنائي الجانب ليس لديهم داء كيسي ليفي نموذجي إنما فقط طفرة CFTR. قد يشاهد غياب أسهر خلقي أحادي الجانب، وهؤلاء 40% منهم لديهم طفرة CFTR.

نظرياً، غياب الأسهر الخلقي أحادي الجانب لا يؤدي لانعدام نطاف ولكن تترافق هذه الحالة بشكل شائع مع رتق مقطعي في الأسهر المقابل، مما يتظاهر سريرياً بانعدام نطاف انسدادي بشكل مشابه للغياب الخلقي ثنائي الجانب. غياب الأسهر الخلقي أحادي الجانب يترافق بشكل شائع بشذوذات كلوية مرافقة بسبب الأصل الجنيني المشترك لهذه الأعضاء.

3. حذف دقيق على مستولى الصبغي Y يؤدي لنقص إنتاج نطاف معزول. يؤثر بدرجات متفاوتة على تكوين النطاف وذلك تبعاً لموقع الحذف، وأشهر موقع هو AZF الذي يتضمن 3 جينات أساسية لتكوين النطاف وهي: AZFa, AZFb, AZFc. وجود الطفرة على مستوى AZFa, AZFb يؤدي لعدم تكون نطاف شديد وغالباً غير قابل للعلاج. الطفرة على مستوى AZFcتكون درجة تأثر تكوين النطاف أقل ويمكن إجراء TESAمتبوعاً بـ ICSI بنسبة نجاح عالية 71-80%.

- **دور التصوير الصدوي:**

هو إجراء رخيص وغير غازي، ويعطي معلومات هامة عن الخصيتين، البروستات، الأقنية الناقلة وإمراضيات الأوعية الدموية ما جعله الخط الأول في التصوير عند الرجال الذين يعانون من العقم، ويتضمن:

1. التصوير الصدوي عبر الصفن:

هو الخطوة الأولى التالية لفحص سريري غير طبيعي أو تحليل سائل منوي غير طبيعي. يقيم الخصية (الحجم، الكثافة الصدوية، التوعية الدموية، الحدود، المجاورات، قياس البربخ وأبعاده، الأسهر القريب، قياس الضغط الوريدي في الضفيرة الوريدية عبر الدوبلر الملون). يلعب دوراً هاماً في تشخيص انعدام النطاف الغير انسدادي NOA فهو يميز (غياب الخصية، السرطانات، الكتل، الانتانات الخصوية، الالتهابات الحادة).

يستخدم أيضاً لتحري وجود الدوالي الخصيوية وتحديد درجتها بناءً على شدة تدفق الدم الراجع عبر الدسامات الوريدية، ولكن هنالك اختلاف بين التصنيف السريري والصدوي للدوالي، وهنالك خلاف على مدى قيمة التصوير الصدوي للدوالي بتقرير العلاج.

كما يلعب دوراً هاماً بتشخيص حالات انعدام النطاف الانسدادي OA فهو يظهر شذوذات البربخ بأقسامه كلها الرأس والجسم والذيل، ويظهر زيادة هامة في حجم الخصية في هذه الحالة.

FIGURE 2.2 Scrotal ultrasound demonstrating typical appearance of varicocele.

الشكل 2-2: التصوير الصدوي عبر الصفن يظهر المنظر النموذجي للدوالي.

2. التصوير الصدوي عبر الشرج:

نشاهد من خلاله البروستات، الحويصلين المنويين، الأقنية الدافقة. لذلك هو الخيار الأمثل في حالات نقص تعداد النطاف الشديد أو انعدامها لأن مشاهدة توسع بالحويصل المنوي والأقنية الدافقة خاصة بالترافق مع تشكلات كيسية وتكلسات يقترح بشدة وجود انسداد.

وبالتالي: أفضل طريقة للتمييز بين الـ NOA والـ OA هي الجمع بين التصوير الصدوي عبر الصفن وعبر الشرج.

إضافة إلى هذه القيمة التشخيصية، يستخدم التصوير الصدوي علاجياً في حالات الانسداد التام أو الجزئي البعيد كموجه لإبره الرشف التي تستخدم في رشف النطاف من الحويصل المنوي في هذه الحالات.

3. التصوير الصدوي للكليتين:

في حال انعدام الأسهر الخلقي أحادي الجانب أو حتى ثنائي الجانب للترافق الشديد بين هذه الحالات مع الشذوذات الخلقية الكلوية كعدم تصنع الكلية أو الكلية الهاجرة. كما أن التصوير

الصدوي لكلية أجنة هؤلاء الرجال يشكل عنصراً أساسيا للتقييم الجنيني لهم لاحتمالية الانتقال العمودي لهذه الشذوذات الخلقية.

- **خزعة الخصية:**

لها فائدة تشخيصية في حالات معينة من انعدام النطاف أو نقص تعدادها الشديد جداً. كما لها فوائد علاجية للحصول على نطاف لاستخدامها بإجراءات ال ICSI مباشرة أو بعد تجميدها.

تجرى الخزعة بخازع رفيع عبر الجلد، أو بإجراء شق صغير في جلد الصفن للوصول إلى الخصية من دون إخراجها عبر ذلك الشق. حسب الحالة تجرى من خصية واحدة أو اثنتين، وفي حال أخذت من خصية واحدة يجب اختيار الخصية الأكبر حجماً. توضع الخزعة في سائل رينغر أو سائل حاضن حيوي ولا نستخدم الفورمول لأنه يخرب البنية النسيجية للخزعة.

تفرق الخزعة بين انعدام النطاف الغير انسدادي NOA وانعدام النطاف الانسدادي OA. قد تظهر الخزعة: تكون طبيعي للنطاف، نقص تكون للنطاف، حصار في تطور الخلايا الجرمية، عدم تنسج (خلايا سرتولي فقط)، اندخالات وتصلبات، أو تداخل بين عدة حالات.

في حالة ال NOA لا نجري خزعة تشخيصية أولاً، إنما تُشخص بالتوجه حسب القصة السريرية والتحاليل والفحص السريري والصدوي، وتجرى خزعة علاجية للحصول على نطاف سواء بالرشف أو الجراحة المجهرية تحضيراً لإجراء ICSI لاحقاً.

الفصل الثالث: تحليل السائل المنوي

مقدمة:

يتم إجراء تقييم السائل المنوي باستخدام قيم مرجعية معيارية (المبينة في الجدول) التي وضعتها منظمة الصحة العالمية في عام 2010. يشمل تحليل السائل المنوي الروتيني التقييم العياني، بما في ذلك اللون، الحجم، ودرجة الحموضة، واللزوجة، والإسالة. والتقييم المجهري الذي يشمل عدد الخلايا المستديرة، والتركيز، والحركة الكلية، ومورفولوجيا الحيوانات المنوية، وحيوية الحيوانات المنوية، واختبار وظائف الحيوانات المنوية بما في ذلك اختبار الفركتوز، وتورم ناقص التناضحي، واختبار الأجسام المضادة.

يتوفر اختبار الحيوانات المنوية المتقدم لتقييم الإجهاد التأكسدي OS ويتضمن قياس أنواع الأكسجين التفاعلية ROS ومضادات الأكسدة الكلية القدرة TCA وإمكانية تقليل الأكسدة والحيوانات المنوية مفتتة الـ DNA.

الجدول 3-1: معايير السائل المنوي.

المعامل	القيمة المرجعية
الحجم (مل)	1.5
تركيز النطاف (*مليون/مل)	15
الحركية(%الكلي)	40
المورفولوجية الشكلية الطبيعية (%)	4
الحيوية (%)	58
الكريات البيض (*مليون/مل)	1.0>

جمع عينة السائل المنوي:

يجب جمع عينات السائل المنوي بشكل مثالي بعد الامتناع عن القذف لمدة لا تقل عن يومين ولكن ليس أكثر من أسبوع واحد. يمكن أن تؤدي أوقات الامتناع الأطول إلى فرط النطاف أو إلى سائل منوي بحجم أكبر من 5 مل. يوصى بأخذ عينات السائل المنوي عن طريق الاستمناء فقط وفي وعاء بلاستيكي معقّم واسع الفوهة. بعد أخذ عينات السائل المنوي مباشرة يجب أن تخضع لفترة تسييل قياسية. يتم تسليمها إلى المختبر في غضون ساعة واحدة من جمعها. يجب حفظها في درجة حرارة الجسم للحماية من تقلبات درجات الحرارة، حيث انه بعد 60 دقيقة، قد تتأثر حركة الحيوانات المنوية.

التقييم العياني لعينة السائل المنوي:

المظهر واللون:

عينة السائل المنوي الطبيعية غير شفافة في المظهر ومتجانسة. إذا كانت العينة ذات مظهر شفاف، فقد يكون تركيز الحيوانات المنوية لدى المريض منخفضًا جدًا أو ربما يكون في سياق انعدام النطاف. من ناحية أخرى، إذا كان لونه بني محمر، فقد يكون في سياق وجود كريات دم حمراء في العينة. يمكن أن يعزى مظهر النطاف الدموي hematospermia (أي ظهور الدم في السائل المنوي) إلى مجموعة متنوعة من العوامل مثل الانتان أو الالتهاب في أي منطقة من الجهاز التناسلي الذكري ،أو الى الانسداد او الاورام الحميدة.
يمكن أن يؤدي التلوث بالبول إلى تغيير مظهر السائل المنوي إلى لون مصفر.

حجم السائل المنوي:

يتكون حجم السائل المنوي إلى حد كبير من الإفرازات من الغدد الملحقة مثل الحويصلات المنوية والبروستات. يأتي جزء صغير من الحجم أيضًا من الغدد البصلية الإحليلية والبربخ. الحجم المعياري للسائل المنوي 1.5 مل حسب منظمة الصحة العالمية.

عندما تقيس عينة السائل المنوي أقل من 0.5 مل يشار إليها باسم نقص النطاف hypospermia. يمكن أن يكون هذا الشذوذ نتيجة العديد من العوامل الأساسية المختلفة مثل قصور الغدد التناسلية، والقذف الراجع، وانسداد المسالك البولية السفلية أو الغياب الثنائي الخلقي للأسهر.
من المهم ملاحظة أن أول قطرتين من السائل المنوي يحتويان عادةً على تركيز عالٍ من الحيوانات المنوية.
توصي منظمة الصحة العالمية باستخدام وعاء تجميع معقم مسبق الوزن للحصول على الحجم الأكثر دقة.

لزوجة السائل المنوي:

تقيس لزوجة السائل المنوي مقاومة السائل المنوي للتدفق من وعاء أو ماصة. يتم تحديد اللزوجة العالية من خلال الخاصية المرنة لعينة السائل المنوي عندما يتم إسقاطها بشكل حر من ماصة.

يعتبر الخيط الذي يزيد طوله عن 2 سم لزجًا بشكل غير طبيعي.

حموضة السائل المنوي:

تتكون عينة السائل المنوي بشكل أساسي من السائل القلوي من الحويصلات المنوية والسائل الحمضي من البروستات. يجب أن يكون الـ ph بين 7.2 و 8.2. قد يشير الـ ph <7.0 في عينة السائل المنوي إلى انسداد في الأقنية الدافقة، حيث ينتج عن هذا عدم وجود إفرازات قلوية من سائل الحويصلات المنوية، في حين يمكن أن تشير درجة الحموضة العالية إلى وجود إنتان.

التقييم المجهري لعينة السائل المنوي:

الخلايا المستديرة:

تتكون الخلايا المستديرة في عينة السائل المنوي من خلايا إنتاشية غير ناضجة والكريات البيض. وجود خلايا إنتاشية غير ناضجة بشكل مفرط في السائل المنوي قد يشير إلى بيئة من الإجهاد التأكسدي(OS) أثناء تكوين النطاف. تواجد اكثر من 5 خلايا مستديرة أو (<1* 10^6 على اعداد تحليل رطب) يشير إلى وجود كريات الدم البيضاء وفقًا لإرشادات منظمة الصحة العالمية.

ابيضاض السائل المنوي:

و هو تواجد أكثر من 1* 10^6 من الكريات البيضاء/مل في العينة.

التركيز والحركية:

يتم حساب تركيز السائل المنوي بواسطة حساب عدد الحيوانات المنوية في 1مل من السائل المنوي حيث القيمة المرجعية هي 15 مليون/مل. إجمالي عدد الحيوانات المنوية أو (عددها الكلي) هو العدد الإجمالي للحيوانات المنوية في السائل المنوي المقذوف بأكمله.
قلة النطاف أو انعدامها يتم حسابه بالعدد الكلي للحيوانات المنوية. تعرَّف قلة النطاف على أنها حيوانات منوية بتعداد اقل من 15 ميلون / مل.
فقد النطاف Azoospermia أو cryptozoospermia يشير إلى غياب الحيوانات المنوية في السائل المنوي (أو على الاقل في البداية).

الحركة التقدمية:

منظمة الصحة العالمية توصي بأن المجموع الطبيعي للقدرة الحركية لتحليل السائل المنوي هو 40٪.
تصنف الحيوانات المنوية في أربع درجات مختلفة للحركة التقدمية:

- الدرجة 1 هي أقل درجات الحركة ويتم تصنيفها على أنها ذات حركة ضعيفة وارتعاشية.
- الدرجة 2 تعرف على أنها تقدم للأمام ضعيف إلى متوسط.
- الدرجة 3 توصف بأنها "جيدة" إلى "سريعة" التقدم للأمام أحادي الاتجاه.
- أخيراً، الدرجة 4 لديها تقدم سريع متعدد الاتجاهات للأمام وهي كذلك يُعتقد أنها الأكثر كفاءة بالمرور عبر مخاط عنق الرحم.

تحليل السائل المنوي الراجع:

تتقلص عضلات عنق المثانة عادة قبل القذف مباشرة مما يؤدي إلى خروج السائل المنوي من الجهاز التناسلي الذكري عن طريق الإحليل. في حالة القذف الراجع (والذي يمكن أيضاً أن يشار إليه بالنشوة الجنسية الجافة) بسبب نقص السائل المنوي، فإن السائل المنوي يرتد إلى المثانة عند القذف بدلاً من المرور خلال الإحليل.

هناك العديد من الحالات الطبية التي قد تؤدي إلى القذف الراجع، بما في ذلك على سبيل المثال متلازمة باركنسون ومرض السكري والتصلب المتعدد وإصابات النخاع الشوكي وتضخم البروستات.

في حالة الاشتباه في القذف الراجع يتم تأكيد التشخيص عن طريق تحليل لعينة بول بعد القذف. لإكمال تحليل البول الراجع، سيحتاج المريض أولاً إلى جمع السائل المنوي في وعاء ثم التبول على الفور في وعاء ثانوي. يجب أن تعطى هذه الحاوية الثانوية للمريض قبل الجمع ويجب أن يحتوي على سائل البوق البشري الدافئ مع 5% من ألبومين المصل(HTF). أثناء التثفيل، يعمل الـ HTF كوسيط للغسيل ويسبب تجمع أي وجود للحيوانات المنوية في البول في قعر الأنبوب.

بالنسبة للأفراد الذين تم تشخيص إصابتهم بالقذف الراجع يمكن معالجة عيناتهم للتلقيح داخل الرحم (IUI) او لتجميد الحيوانات المنوية أو لتستخدم في الإخصاب المساعد (IVF) أو لحقن الحيوانات المنوية داخل الهيولى (ICSI) إذا كان هناك عدد كاف من الحيوانات المنوية.

حيوية الحيوانات المنوية:

هي تقنية تلوين تقوم بتقييم حيوية عينة السائل المنوي. يوصى بالتلوين بالأيوزين – نيغروزين *Eosin-Nigrosine* عندما تكون الحركة الأولية أقل من 25%. يزيد Nigrosine من التباين بين الخلفية ورؤوس الحيوانات المنوية، مما يسهل مشاهدة الحيوانات المنوية. يجب تنفيذ تقنية التلوين هذه على الفور بعد تقييم الحركية باستخدام الحيوانات المنوية من نفس عينة السائل المنوي.

يحتوي هذا التلوين على 1% Eosin و10% Nigrosine. يلطخ الأيوزين الحيوانات المنوية الميتة فقط، فيحولها إلى اللون الوردي الغامق، بينما تظهر الحيوانات المنوية الحية بيضاء أو زهرية باهتة. المعدل الطبيعي 58%.

وفقًا لإرشادات منظمة الصحة العالمية للعينات ذات الحركة <25٪ ، يجب أن تكون الحيوية> 25٪.

المورفولوجية الشكلية:

إن تلطيخ المسحة المنوية للمريض باستخدام عملية تلوين سريعة مثل Diff-Quick تسمح بالتقييم الكمي للأشكال المورفولوجية الطبيعية وغير الطبيعية في عينة القذف. التقييم يتم على معايير منظمة الصحة العالمية ومعايير كروغر.

يتم تصنيف الحيوانات المنوية على أنها طبيعية فقط إذا كانت تلبي جميع المتطلبات التالية:

- يجب أن يظهر رأس الحيوانات المنوية شكل بيضوي أملس مع أكروسوم محدداً بشكل جيد يغطي 40-50 % من رأس الحيوان المنوي بطول طبيعي 5-6 ميكرومتر وعرض 2.5 - 3.5 ميكرومتر.
- يجب ألا يكون هناك أي شذوذ في العنق والجزء الأوسط والذيل.
- يجب أن يكون الذيل أرق من الجزء الأوسط وغير ملفوف وحوالي 45 ميكرومتر.
- أخيراً، لا يمكن أن يكون هناك أي سيتوبلازم خارجي أكبر من 20٪ من مساحة منطقة رأس الحيوانات المنوية.

المعيار المرجعي وفقًا لمعايير منظمة الصحة العالمية هو أكثر أو يساوي 4 أشكال طبيعية.

ومع أن الحمل يمكن تحقيقه على الرغم من وجود مورفولوجية سيئة، فإن غياب الأكروسومات هو مؤشر عال للفشل أثناء الإخصاب.

اختبار وظيفة الحيوانات المنوية:

❖ **الفركتوز:**

يتم إنتاج الفركتوز في الجهاز التناسلي الذكري عن طريق الحويصلات المنوية ويتم إطلاقه في السائل المنوي أثناء القذف. الفركتوز هو مصدر الطاقة لحركة النطاف وهو موجود في جميع عينات السائل المنوي باستثناء الذكور الذين يعانون من الغياب الخلقي الثنائي للأسهر أو انسداد مجرى القذف ثنائي الجانب.

عادة ما يتم إجراء اختبار الفركتوز النوعي على عينات فقد النطاف التي يقل حجم السائل المنوي فيها عن 1.5 مل. الريسورسينول هو الكاشف الذي يستخدم لإجراء اختبار الفركتوز داخل المختبر. سيظهر الاختبار الإيجابي لوناً برتقالياً بنياً أو برتقالياً أحمر، بينما الاختبار السلبي لن يظهر تغييراً في اللون.

❖ **التوزم ناقص التناضح:**

يقوم اختبار التوزم ناقص التناضح بتقييم سلامة غشاء النطاف. يفترض الاختبار أن الخلايا ذات الأغشية السليمة فقط هي التي ستنتفخ (تتوزم) في المحاليل منخفضة التوتر.

الحد المرجعي الأدنى لمنظمة الصحة العالمية لنسبة الحيوانات المنوية سليمة الغشاء هي 58%.

❖ **أضداد الحيوانات المنوية:**

يُعتقد أن الأجسام المضادة للحيوانات المنوية تغطي سطح الحيوانات المنوية وتضعف الحركية وعملية الإخصاب. الحيوانات المنوية تلتصق ببعضها البعض من الرأس مع الرأس أو الذيل مع الذيل، أو الرأس مع الذيل. تنتمي الأضداد أو الـ ASA إلى مجموعتين من الأصناف إما IGA أو IGG.

أضداد الـ IgA لها أهمية أكبر في العقم الذكري من أضداد الـ IgG حيث أن المرضى الذين يعانون من أضداد IgA لديهم فرصة منخفضة للحمل الطبيعي. أضدادIgA بشكل رئيسي لها خصائص تراص ونادرا ما تحدث بدون وجود أضداد IgG.

❖ **أنواع الأوكسجين التفاعلية:**

الكميات المفرطة من أنواع الأكسجين التفاعلية تُضعف جودة الحيوانات المنوية. يمكن قياس مستويات ROS باستخدام طريقة اللمعان الكيميائي باستخدام luminol. Luminol حساس للغاية ويتفاعل مع مجموعة متنوعة من ROS عند درجة حموضة محايدة.

❖ **القدرة الكلية المضادة للأكسدة:**

تُوفر مضادات الأكسدة الموجودة في البلازما المنوية مؤشراً جيداً لقدرة مضادات الأكسدة على كنس إفراط إنتاج ROS وتقليل OS في عينة معينة من السائل المنوي. تُعتبر القيم التي تقل عن 1900 ميكرومول من TAC غير طبيعية ويتم الإبلاغ عنها عند الرجال المصابين بالعقم.

❖ **اختبار وضع العلامات على نهاية dUTP deoxynucleotidyl transferase (TUNEL):**

مفيد لأنه اختبار مباشر حيث يمكنه قياس **تجزئة الحمض النووي** "الحقيقية" الفردية والمزدوجة من خلال الدمج المباشر للنيوكليوتيدات المعدلة في الموقع من الضرر.

الفصل الرابع: الأسباب الوراثية للعقم الذكري

المقدمة:

يُعرَّف العقم بأنه فشل الزوجين في تحقيق الحمل في غضون 12 شهرًا من الجماع المنتظم غير المحمي أوفي غضون 6 أشهر إذا كانت الشريكة أكبر من 35 عامًا.

يصيب العقم عند الرجال 2.5 – 12 % من السكان الذكور. السبب الوراثي يكمن وراء 8-25 % من العقم الشديد عند الذكور. علاوة على ذلك، فإن عقم الذكور مجهول السبب الذي يمثل 30-60 % من أسباب العقم قد يعزى لأسباب وراثية غير مكتشفة.

تصنيف الأسباب الوراثية:

الجدول 4-1: تصنيف العيوب الجينية في العقم عند الذكور:

الانحرافات الصبغية:
- العددية
- الهيكلية

الحذف الميكروي للكروموسوم Y

الطفرات الجينية المحددة في سياق:
- عدم تنسج الاقنية الدافقة
- قصور الغدد التناسلية الخلقية
- عدم الحساسية للأندروجين الجزئية
- انعدام النطاف غير الانسدادي مع توقف الانقسام الاختزالي للجين(TEX11).
- أشكال معينة من التراتوسبيرميا (زيادة الاشكال الشاذة).
- أشكال معينة من ضعف النطاف.
- العقم كجزء من متلازمة وراثية.
- العقم عند الذكور مجهول السبب.

شيوع العوامل الوراثية في العقم الذكري:

تميل العوامل الوراثية إلى أن تكون أكثر انتشارًا عند الرجال المصابين بالعقم الذكري الشديد.

مسح الاسباب الوراثية للعقم الذكري مطلوب لدى الرجال الذين لديهم تعداد للنطاف أقل من 10 مليون/مل أو في حالات معينة مثل انسداد الاقنية الدافقة او قصور الغدد التناسلية الخلقية.

الأكاديمية الأوروبية لطب الذكورة (EAA) والجمعية الأمريكية للمسالك البولية (AUA) توصي بتحليل التنميط النووي عند الرجال المصابين بالعقم مع تركيز الحيوانات المنوية <5 مليون / مل. ومع ذلك، فإن

الرابطة الأوروبية لجراحة المسالك البولية (EAU) تعتبر <10 مليون / مل القيمة الوسطية لإجراء التنميط النووي. بالإضافة إلى ذلك، فإن الرجال الذين لديهم تعداد أقل من 5 ملايين / مل يجب اختبارهم من أجل الحذف الصغير لكروموسوم Y.

أهمية التحليل الوراثي:

ينذر بنجاح استرجاع الحيوانات المنوية الجراحي وبنجاح حقن الحيوانات المنوية داخل الهيولى (الحقن المجهري ICSI) واستبعاد العيوب الجينية المحتملة التي يمكن أن تورث. لذلك في كل هذه الحالات يتم إجراء التشخيص الوراثي قبل الزرع (PGD) لنقل الأجنة السليمة فقط.

الانحرافات الصبغية العددية والعقم الذكري:

متلازمة كلاينفيلتر (KS) هي السبب الجيني الأكثر شيوعاً للعقم عند الذكور بنسبة حدوث تقدر بـ 0.2% من الذكور حديثي الولادة. حوالي 80 % من مرضى KS لديهم النمط الجيني الكلاسيكي غير الموزاييكي (47 XXY) ، و20 % المتبقية لديهم نمط وراثي موزاييكي.

يتظاهر المرضى المصابون بـ KS بخصيتين قاسيتين وصغيرتين مترافقة مع انعدم النطاف أو قلة النطاف الشديدة، مع ارتفاع نسبة هرمونات الموجهة للغدد التناسلية، وانخفاض هرمون التوستوستيرون في الدم وارتفاع الاستراديول، وانخفاض نسبة هرمون التوستوستيرون إلى الاستراديول.

قد يكون لدى مرضى KS الذين يعانون من انعدام النطاف فرصة بنسبة 50 % لاستخراج الحيوانات المنوية بنجاح عن طريق استخراج الحيوانات المنوية التقليدية أو الجراحية الدقيقة (TESE)، مرفق بالحقن المجهري اللاحق ICSI (لديه معدل ولادة حية حوالي 50٪).

متلازمة الذكور XX 46 (متلازمة دي لا شابيل) سريرياً، XX46 رجل يشبه رجال متلازمة كلاينفلتر. ومع ذلك، على عكس KS فإن فقد النطاف عند الرجال XX46 يرجع إلى **الغياب التام للجينات** الموجودة في مناطق AZF. وفقًا لذلك، لا يتمتع هؤلاء المرضى بأي فرصة لاستخراج الحيوانات المنوية من الخصية بنجاح.

الانحرافات الصبغية الشكلية الهيكلية:

تحدث التعديلات في التركيب الكروموسومي بعدة أشكال، بما في ذلك: الحذف، التضاعف، الإزاحة (الإزفاء)، الإدراج، الانقلاب، حلقة الكروموسوم.

الانحرافات الهيكلية للكروموسوم Y هي ثاني أكثر الانحرافات الهيكلية من الانحرافات الشائعة التي تم اكتشافها بواسطة التنميط النووي بعد KS.

الانحرافات للصبغيات **الجسدية** هي السبب الوراثي الأكثر شيوعاً لقلة النطاف المتوسطة إلى الشديدة. هذه الانحرافات أكثر شيوعًا بمقدار 10 أضعاف لدى الرجال المصابين بقلة النطاف بالمقارنة مع الرجال الذين لديهم عدد طبيعي من النطاف.

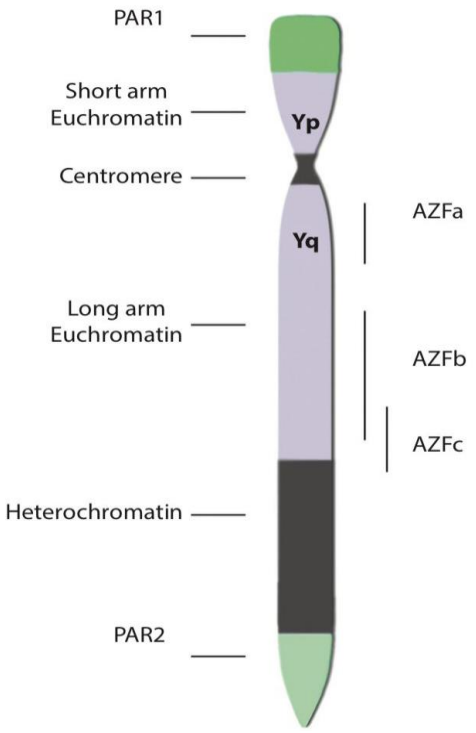
تعتبر عمليات الإزفاء هي الانحراف الهيكلي الأكثر مشاهدة عند الرجال الذين يعانون من العقم الشديد. الإزفاءات الروبرتسونية هي انحرافات هيكيلية شائعة وتحدث في الصبغيات 13,14,15,21,22. يحدث الإزفاء (الإزاحة) عن طريق اندماج زوج من الأذرع الطويلة لهذه الكروموسومات على مستوى الجسيم المركزي، مع فقدان لاحق للمادة الوراثية الموجودة على الذراع القصيرة. الرجال الذين يعانون من الإزفاء سيكون لديهم نمط ظاهري طبيعي لأن كل المادة الجينية موجودة. ومع ذلك، أثناء تكوين الحيوانات المنوية وبسبب الانقسام الاختزالي miosis فإن الحيوانات المنوية المنتجة قد تحتوي على مادة وراثية سليمة أو زائدة أو ناقصة.

تخضع الحيوانات المنوية غير الطبيعية لموت الخلايا المبرمج، وهو ما يفسر قلة النطاف هذا وإذا تم تخصيب حيوان منوي غير طبيعي لبويضة قد يؤدي ذلك إلى جنين ذي نمط ظاهري غير متوازن. قد تؤهب عمليات إزفاء روبرتسوني للاضطراب أحادي الوالدين عندما يتعلق الأمر بالكروموسوم 15، والذي قد يكون مرتبطًا بمتلازمات برادر ويلي وأنجلمان.

الحذف المجهري للكروموسوم Y:

ثلاث مناطق منفصلة على الذراع الطويلة للكروموسوم Y هي أساسية لتكوين الحيوانات المنوية الطبيعية. فقدان أو حذف أي منها يمكن أن يؤدي إلى العقم نتيجة قلة النطاف الشديدة أو انعدام النطاف. هذه العملية تسمى عامل فقد النطاف المرتبط بالحذف المجهري للصبغي Y أو AZF.

يجب التحقق من وجود محذوفات AZF في جميع المرضى الذين يعانون من قلة النطاف الشديدة أو انعدام النطاف والذي يتم إجراؤه عادةً عن طريق تفاعل البلمرة المتسلسل او الـ(PCR). تم تحديد خمسة أنماط رئيسية من الحذف الصغير الكامل وتعيينها على النحو التالي: AZFa و AZFb و AZFbc (والتي بدورها لها نوعان مختلفان) و AZFc. تشمل المظاهر السريرية للمرضى المصابين بحذف AZF اضطراب شديد في تكوين الحيوانات المنوية مع أو بدون خلل في الغدد الصماء في الخصية.



الشكل 4-1: مخطط ترسيمي للصبغي Y.

النتائج السريرية في عمليات الحذف الصغيرة لكروموسوم Y المختلفة موضحة في الجدول التالي:

الجدول 4.2 الموجودات السريرية في مختلف حالات الحذوف المجهرية للصبغي Y

TABLE 5.2

Clinical Findings in Different Y-Chromosome Microdeletions

	AZF a	AZF b	AZF c
Semen	**Azoospermia**	**Azoospermia**	**Azoospermia/ oligospermia**
Histopathology	**SCO**	**Spermatogenic arrest SCO**	**Variable**
Micro-TESE sperm retrieval rate	**0%**	**0%**	**50%**

Abbreviations: AZF, azoospermia factor; SCO, Sertoli cell only; TESE, testicular sperm extraction.

طفرات جينية خاصة:

الجين CFTR:

نلجأ إلى اختبار الجين CFTR في حالات انعدام تنسج الأقنية الدافقة. الغياب الثنائي الخلقي للأقنية الدافقة (CBAVD). تقريباً جميع مرضى التليف الكيسي الذكور لديهم CBAVD. يمكن العثور على طفرة جينية CFTR واحدة على الأقل في 78% من مرضى CBAVD. إلا أن ما يقارب 20% من عدم تنسج الأقنية الدافقة لا يرتبط بطفرات جين CFTR ولكن بطفرات أخرى تؤثر على تطور القناة الكلية المتوسطة، وقد يترافق هذا النوع مع التشوهات الكلوية.

حسب حجم التشوهات التناسلية قد يكون عدم تنسج الاقنية الدافقة أحادي الجانب (غياب خلقي من جانب واحد للأقنية الدافقة CUAVD أو مقطعياً أو كاملاً). ولأن الجانب المقابل لا يتأثر، فقد يكون هؤلاء المرضى قادرين على الإنجاب. يرتبط CUAVD في الغالب بالطفرات الجينية غير CFTR، لذلك تم العثور على التشوهات الكلوية في ما يصل إلى 80% من الحالات. يمكن تأكيد النتائج عن طريق التصوير التناسلي، والتصوير بالأمواج فوق الصوتية للصفن والمستقيم (TRUS).

ما لم يترافق مع عوامل وظيفية للعقم فإن المرضى الذين يعانون من عدم تنسج الأقنية الدافقة سيكون حجم الخصية لديهم طبيعي والهرمون المنبه للجريب FSH طبيعي، الهرمون الملوتن (LH) ومستوى التستوستيرون جميعها طبيعية. و لأن القنوات التناسلية التي تقع خلف رأس البربخ تتطور من قناة ولف، قد يترافق انعدام الاقنية الدافقة مع الغياب أو تشوهات البربخ والحويصلات المنوية.

معظم الرجال المصابين بـ *CBAVD* لديهم تحليل للسائل المنوي مرضي، يدل على انخفاض حجم السائل المنوي أو فقد النطاف، الـ *PH*>7، والفركتوز غير الموجود، ويتميع السائل المنوي فور القذف. هذه الصورة المميزة هي نتيجة نقص إفرازات الحويصلات المنوية التي تشكل المساهم الأكبر بحجم السائل المنوي وهي قلوية وتحتوي على أنزيمات للتخثير. ونظراً لأن هذا مرض وراثي متنحي، يتم إجراء التسلسل الجيني الكامل لـ CFTR عندما لا نتكمن من اكتشاف طفرتين.

سيتطلب المرضى الذين يعانون من CBAVD سحب الحيوانات المنوية جراحياً والحقن المجهري ICSI، والذي يتم عادة عن طريق استخراج الحيوانات المنوية من البربخ (PESA) تحت التخدير الموضعي (هؤلاء المرضى سيكون لديهم رأس البربخ موجوداً لأنه ليس مشتقاً من قناة ولف). وفي الحالات التي لا يوجد فيها رأس البربخ، يتم إجراء شفط الحيوانات المنوية من الخصية (*TESA*) تحت التخدير الموضعي.

نسبة نجاح عمليات استخراج الحيوانات المنوية للرجال المصابين بعدم تنسج الاقنية الدافقة هو 100%. الرجال الذين يعانون من عدم تنسج الأقنية الدافقة أحادي الجانب لن يحتاجوا إلى استرجاع النطاف جراحياً كما ذكر سابقا وإنما يمكن اجراء ال *ICSI*باستخدام الحيوانات المنوية المقذوفة.

يجب أن يتم مسح جميع شركاء الرجال المصابين بعدم تنسج الاقنية الدافقة بحثًا عن طفرات في جين *CFTR*. حيث إذا تم اكتشاف الطفرات في كلا الشريكين، فإن خطر الإصابة بنسل مصاب بالتليف الكيسي مرتفع وبالتالي مطلوب اجراء *PGD* قبل الزرع.

قصور الغدد التناسلية:

حيث يشكل 1- 2 % من اسباب العقم الذكري. قد ينتج ضعف إفراز الغدد التناسلية عن انخفاض إنتاج هرمون إفراز الغدد التناسلية (GnRH)، مما يؤدي إلى انخفاض كمي في تكوين الحيوانات المنوية.
قد يكون وراثي أو مكتسب. قد تترافق بعض السمات المظهرية مع بعض الأسباب الجينية لل CHH، بما في ذلك فقدان الشم (متلازمة كالمان)، عدم نزول الخصية، القضيب الصغير، الشفة المشقوقة أو الحنك المشقوق، وعدم تكوين الكلى.

الاضطرابات الصبغية المتنحية المصحوبة بأشكال غير طبيعية للحيوانات المنوية:

كبر حجم النطاف MACROSPERMIA:

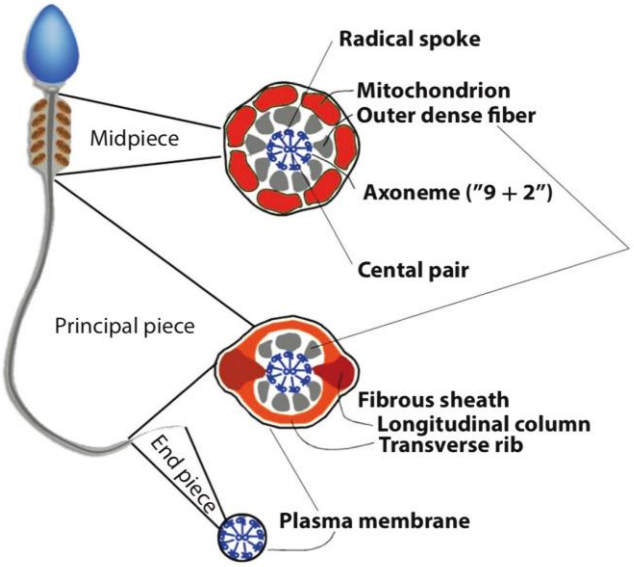
اضطراب صبغي جسدي متنحي يتميز بوجود حيوانات منوية ذات رؤوس كبيرة وذيول متعددة. ويشكل أقل من 1% من الذكور العقيمين. عُين الجين aurora Kinase C (AURKC) الذي يقع على الكروموسوم 19 كسبب لهذا الاضطراب. بسبب الانقسام الاختزالي غير الطبيعي للخلايا الإنتاشية في المرضى الذين يعانون من طفرات جينية متجانسة الزيجوت أو متغايرة الزيجوت المركبة، ستظهر جميع الحيوانات المنوية تعدد الصبغيات ، لذلك لا ينبغي تقديم الحقن المجهري (ICSI) في هذه الحالات لأنه لن يكون ناجحًا بسبب تعدد الصبغيات المنوية.

تكور النطاف Globozoospermia:
هو اضطراب وراثي جسدي متنحي تم الإبلاغ عنه في 0.1 % من الذكور المصابين بالعقم وتتميز الحيوانات المنوية برؤوس مستديرة خالية من الأكروسومات. وبالتالي، فهي غير قادرة على تخصيب البويضات.
يعتبر الحقن المجهري (ICSI) خيارًا لهؤلاء المرضى، ولكن له معدل نجاح أقل بسبب نقص أنزيمات الأكروسوم اللازمة لتنشيط البويضات وارتفاع معدلات اختلال الصيغة الصبغية للحيوانات المنوية.

غياب رؤوس النطاف:
إن غياب رؤوس الحيوانات المنوية هو حالة نادرة تتميز بوجود ذيول الحيوانات المنوية في السائل المنوي وعدد قليل من رؤوس الحيوانات المنوية.

الاضطرابات الصبغية المتنحية المصحوبة بحركية ضعيفة للحيوانات المنوية:

يعتمد الهيكل الخلوي لذيل الحيوانات المنوية على anaxoneme حيث يتكون من (9 + 2) ترتيب أنبوبي مجهري، مع تسعة أزواج من الأنابيب متصلة بواسطة nexin ومرتبة في دائرة حول زوج مركزي ومتصل بها بواسطة جسماً شعاعيا. تحتوي المضاعفات التسعة على أذرع dynein خارجية وداخلية، والتي تولد الحركة عن طريق تنشيط ATPase وسحب الأنبوب الصغير المجاور.
إن الـ anaxoneme محاط بطبقة من الألياف الخارجية الكثيفة، والتي بدورها محاطة بغمد الميتوكوندريا وغشاء البلازما. يحيط الغمد الليفي بالهيكل الخلوي لذيل الحيوانات المنوية. يحافظ الغمد الليفي على سلامة المحور العصبي anaxoneme و ينظم حركة ذيل الحيوانات المنوية.



الشكل 4-2: مخطط ترسيمي لذيل النطفة.

خلل الحركة الهدبي الأولي (متلازمة الأهداب الثابتة):

تم تحديده بواسطة المجهر الإلكتروني عند الرجال الذين يعانون من ضعف حركة الحيوانات المنوية بسبب عيوب في الهيكل الخلوي لذيول الحيوانات المنوية، بما في ذلك عدم وجود أذرع dynein الخارجية أو الداخلية او الجسم الشعاعي أو الثنائي المركزي.
تمثل متلازمة كارتاجينر ما يقارب نصف حالات خلل الحركة الهدبية الأولية وتتكون من ثالوث هو:

1. الحيوانات المنوية غير الحركية.
2. التهاب الجيوب الأنفية المزمن.
3. توسع القصبات وقلب يميني.

تحت المجهر الضوئي تظهر الحيوانات المنوية بشكل طبيعي ومع ذلك لا توجد حركية. ينجح الحقن المجهري في حالات خلل الحركة الهدبية الأولي ولكن هناك حاجة لفحص الشريك والـ PGD إذا كانت الشريكة حاملة.

خلل التنسج في الغمد الليفي:

يتميز بتضخم الغمد الليفي مع عيوب أخرى في الـ anaxoneme، لذلك فهو مرتبط بخلل الحركة الهدبية الأولي في 20% من الحالات.

التشوهات المورفولوجية المتعددة في سوط الحيوانات المنوية (MMAF):

يمكن رؤية هذه الحالات الشاذة تحت المجهر الضوئي وتشمل ذيول قصيرة وغائبة وملفوفة ومتزوية. تمثل الطفرات الجينية DNAH1 ما يصل إلى 44٪ من الحالات. تؤدي الطفرات في هذا الجين إلى عيوب جسيمة في anaxoneme مثل (9 +0) حيث يكون الزوج المركزي مفقودًا مما يسبب تشوهًا كبيرًا في ذيل الحيوانات المنوية.

طفرات قناة الكاتيون للحيوانات المنوية (CATSPER):

تتحكم هذه الجينات في دخول Ca2 + من خلال قنوات الكاتيون (Cation)، مما يؤدي إلى زيادة نشاط الحيوانات المنوية والقدرة اللازمة لتخصيب البويضة.
لن يستفيد المرضى المتأثرون من الإخصاب في المختبر التقليدي (IVF) وسيحتاجون إلى الحقن المجهري (ICSI).

طفرات جينات مستقبلات الأندروجين:

عدم الحساسية للأندروجين:

يقع جين مستقبل الأندروجين على الذراع القصيرة للكروموسوم X. ستؤدي الطفرات الشديدة إلى انعدام حساسية كاملة للأندروجين (متلازمة التأنيث الخصوي)، والتي تتميز بالنمط النووي 46 XY والنمط الظاهري الأنثوي مع عدم نزول الخصيتين.

ترتبط الأشكال الخفيفة من الطفرات الجينية لمستقبلات الأندروجين بالعقم والتثدي والإحليل التحتي.

يمكن الاشتباه في عدم الحساسية للأندروجين عند الرجال المصابين بالعقم مع ارتفاع مستويات LH وهرمون التستوستيرون بسبب نقص التلقيم الراجع السلبي لهرمون التستوستيرون على منطقة الوطاء.

الطفرات الجينية TEX11:

تم العثور على الطفرات في هذا الجين في 15 % من المرضى الذين يعانون من انعدام النطاف مع توقف إنتاج الخلايا المنوية.

الفصل الخامس: مشعر كتلة الجسم وخصوبة الرجل

المقدمة:

التعريف والتصنيف:

يمكن أن تؤثر التقلبات في الوزن، سواء كانت زيادة كبيرة في الوزن أو نقصاً في الوزن، على العديد من الآليات البيولوجية في جسم الإنسان بما في ذلك قدرة الذكر على الإنجاب.

يتم فحص مثل هذه القيم المتطرفة في وزن الذكور مع حساب مؤشر كتلة الجسم BMI. على الرغم من أن هذه الطريقة ليست دقيقة في تحديد الصحة العامة للفرد.

يسمح مؤشر كتلة الجسم بأن يصنف الأفراد على أنهم يعانون من نقص الوزن (أقل من 18 كغ / م 2)، طبيعي (18.5-24.9 كغ/ م 2)، زيادة الوزن (25.0 - 29.9 كغ / م 2)، فئة السمنة الأولى (30.0 - 34.9 كغ / م 2)، وفئة السمنة الثانية (35 كغ / م 2).

ارتبطت السمنة الأبوية بانخفاض قدرة الذكور على الإنجاب، وكان لدى الأفراد الذين يعانون من السمنة نسبة أكبر من تشوهات الحيوانات المنوية فيما يتعلق بتفتيت الحمض النووي والمورفولوجية الشكلية وكمون غشاء الميتوكوندريا. ولوحظ انخفاض في تركيز الحيوانات المنوية لدى المصابين بانخفاض مؤشر كتلة الجسم.

نسبة الـ (odds ratio) عند الأفراد الذين لديهم انخفاض في عدد الحيوانات المنوية هي 1.15 لمن يعانون من نقص الوزن و 1.11 للوزن الزائد لتصل الى 2.04 عند الرجال الذين يعانون من السمنة المفرطة مقارنة بالرجال الذين لديهم قيم مؤشر كتلة الجسم طبيعي.

ظروف التوازن الهيموستاتي:

بعد بداية سن البلوغ، يفرز الوطاء الهرمون المطلق لموجهات الغدد التناسلية (GnRH) بطريقة نابضة لتحفيز تكوين الحيوانات المنوية يعمل GnRH كإشارة تدفع الغدة النخامية الأمامية لإنتاج وإفراز الهرمون المنبه للجريب (FSH) والهرمون الملوتن (LH) في مجرى الدم.

تتقدم FSH و LH إلى الخلايا داخل الغدد التناسلية لتعمل على خلايا سيرتولي وخلايا لايدغ على التوالي. هذه الخلايا تسهل تكوين الحيوانات المنوية وتفرز الستيروئيدات. تُعرف هذه السلسلة باسم محور الوطاء - الغدة النخامية (HPG) وتعمل كحلقة تلقيم راجع. وبالتالي لا يتم تنظيم التوازن بشكل صحيح، كما هو الحال في هؤلاء الذين يعانون من تقلبات الوزن حيث يتم تعطيل حلقة التلقيم الراجع.

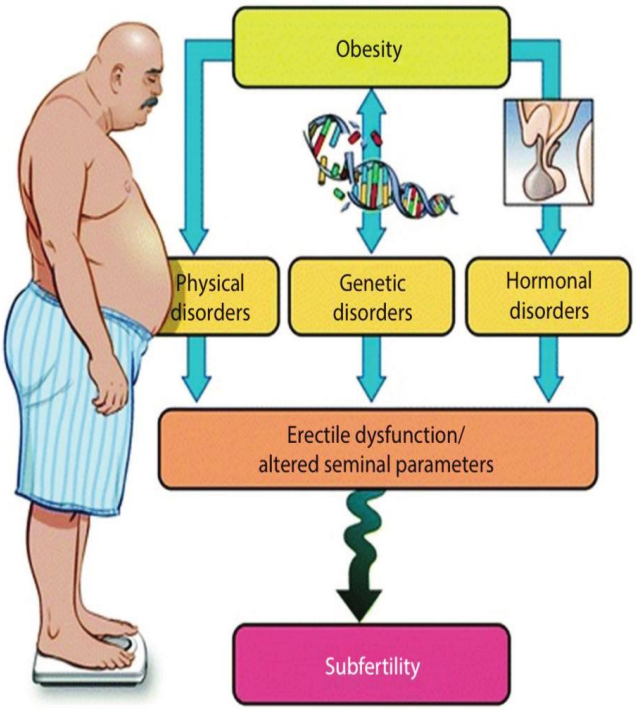
آثار السمنة:

40% ممن يعانون من السمنة المفرطة (مؤشر كتلة الجسم أكبر من 30 كغ/ م 2) يتظاهر لديهم انخفاض تركيزات هرمون التستوستيرون في الدم والتي تعكس قصور الغدد التناسلية الثانوي المرتبط بالسمنة عند الذكور. وبالمثل، عندما يكون هناك نقص شديد بالوزن، يمكن أن يبدأ الذكور في تجربة أعراض من ضعف الرغبة الجنسية والعنانة والقذف المبكر.

عدم انتظام الغدد الصماء:

الإنهيبين B:

هو هرمون مناعي وهو علامة عالية الحساسية لتكوين الحيوانات المنوية، وانخفاض مستوياته في المصل يدل على إنتاج غير طبيعي للحيوانات المنوية. الدراسات الحديثة أظهرت أن الأفراد الذين يعانون من زيادة الوزن والسمنة يظهرون مستويات منخفضة من الـ Inhibin B.



الشكل 5-1: آثار البدانة على الخصوبة الذكرية.

نشاط الأروماتاز:

عند الرجال الذين يعانون من زيادة الوزن أو السمنة، لوحظ انخفاض في هرمون التستوستيرون وزيادة في هرمون الاستروجين. هذا بسبب الأروماتاز، أنزيم السيتوكروم p450 الموجود في الخصيتين والدماغ والأنسجة الدهنية. في الأفراد الذين يعانون من السمنة، تكون مستويات الأروماتاز مرتفعة مما يحفز تحويل كميات كبيرة من هرمون التستوستيرون إلى استراديول. هذا يحفز التلقيم الراجع السلبي حيث يقلل الاستراديول من إفراز محور (الوطاء - الغدة النخامية) للهرمونات الموجهة للغدد التناسلية والذي يؤثر في نهاية المطاف على تكوين الحيوانات المنوية.

هرمونات النسيج الدهني:

- **الليبتين Leptin:**

تأثيره على وظيفة الغدد التناسلية يحدث عبر مسارين:

1. الآلية المباشرة تحدث من خلال الحاجز الدموي للخصية.
2. المسار غير المباشر بالاستمرار مع الجهاز العصبي الصماوي.

في المستويات المثلى، يحفز اللبتين إطلاق GnRH ومع ذلك، فإن المستويات الزائدة منه الذي غالبا ما يترافق مع السمنة المفرطة لها تأثير سلبي على GnRH. تم اقتراح نظرية أخرى مفادها أن الرجال الذين يعانون من السمنة المفرطة قد يصابون بانعدام الحساسية للبتين.
أشارت العديد من الدراسات إلى أن اللبتين هو المؤشر الهرموني الأكثر فعالية لوظيفة الأندروجين، وأنه يثبط وظيفة التستوستيرون في خلايا لايدغ.

- **الغريلين Ghrelin:**

يلعب دوراً مهماً في تكوين وإفراز الستيروئيد، فإذا كان هناك تداخل في وظيفة الغريلين، كما يظهر في السمنة، فإن إفراز هرمون التستوستيرون سينخفض.

- **التوستيسترون Testosterone:**

تؤثر زيادة الوزن لدى الرجال على الغلوبيولين الرابط للهرمونات الجنسية مما يقلل هرمون التستوستيرون.

توزع السمنة في الجسم:

أظهرت الدراسات أن السمنة المركزية التي يحددها زيادة محيط الخصر تؤثر سلباً على تركيز الحيوانات المنوية وإجمالي عدد الحيوانات المنوية المتحركة. الأفراد الذين يعانون من السمنة المفرطة مع تركيز أعلى من دهون البطن هم الأكثر مقاومة للأنسولين من أولئك الذين لديهم توزيع أكثر تنوعاً للدهون في بقية الجسم. تبين أن انخفاض مستويات هرمون التستوستيرون يرتبط بمقاومة الأنسولين والسمنة، مما يدل على التأثير المستقل لمقاومة الأنسولين على إنتاج هرمون التستوستيرون. نتيجة لذلك، يمكن أن تؤدي مقاومة الأنسولين إلى قصور الغدد التناسلية الثانوي.
يؤدي تراكم الدهون في كيس الصفن أيضا إلى ارتفاع درجة حرارة الخصية، وهذا بالإضافة إلى تراكم الجزيئات الدهنية القابلة للذوبان في الغدد الصماء في الخصية يساهم هذا في حدوث خلل في تكوين الحيوانات المنوية.

أنواع الاكسجين التفاعلية:

يرتبط ترسب الدهون الحشوية بزيادة الإجهاد التأكسدي، والذي يرتبط ارتباطاً وثيقاً بتلف الحيوانات المنوية الذي يُلاحظ عند الأشخاص الذين يعانون من السمنة المفرطة.
أظهرت أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) أنها تحفز التغييرات غير المرغوب فيها في غشاء ونواة الحيوانات المنوية، مما يؤدي إلى تلف الحمض النووي.

الاضطرابات عند الأفراد ناقصي الوزن:

فرط نشاط الدرق والعقم:

اضطراب هرموني:

فرط نشاط الغدة الدرقية هو اضطراب يؤدي الى إنتاج كمية كبيرة من هرمون الغدة الدرقية، وله ارتباط مع قلة النطاف وتشكل الحيوانات المنوية غير الطبيعي والعقم عند الرجال، ويقدم مثالاً على كيفية تأثير محور (الوطاء - الغدة النخامية - الغدة الدرقية) على محور HPG مما يؤدي الى انخفاض إنتاج الـ GNRH.
ارتبط فرط نشاط الغدة الدرقية مع العنانة والقذف المبكر بالإضافة إلى زيادة إفراز هرمون الاستروجين.

الإجهاد التأكسدي Oxidative stress:

يؤدي التنفس المعزز للميتوكوندريا الذي يحدث بحالة فرط نشاط الغدة الدرقية إلى زيادة كمية ROS. حيث يؤثر الضرر الذي يلحقه الإجهاد التأكسدي بالحيوان المنوي على وظائف التفاعل الأكروسومي، مما يتسبب في فقدان حركة الحيوانات المنوية.

قصور الغدد التناسلية الناجم عن ممارسة الرياضة Exercise induced hypogonadism:

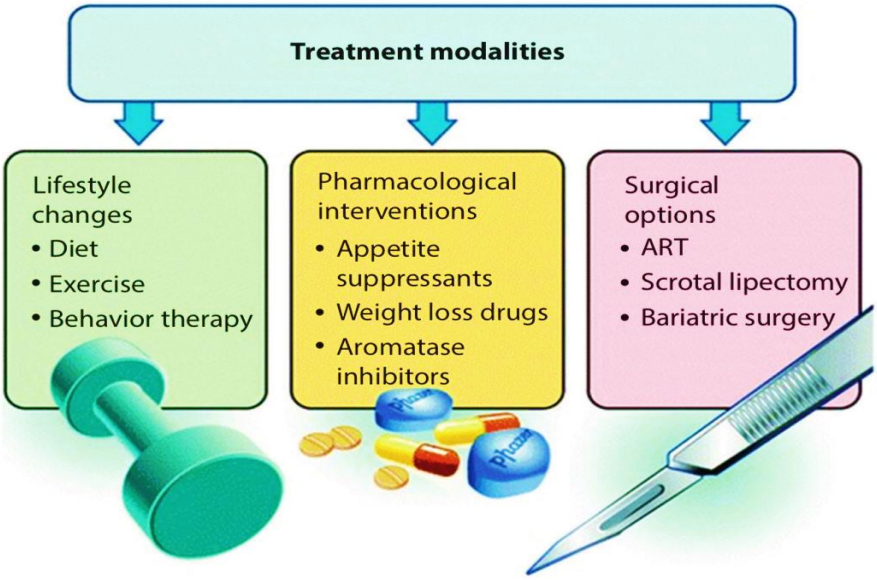
أظهرت بعض الدراسات ان النشاط البدني الشديد يفاقم الخصائص المنوية. على وجه التحديد، لوحظت حالات من قصور الغدد التناسلية في نُظم التدريب التي تتكون من الجري أو ركوب الدراجات لأكثر من 10 ساعات في الأسبوع. يؤدي هذا التدريب المفرط لدى الرجال إلى انخفاض إجمالي إنتاج هرمون التستوستيرون، مما يغير نشاط GnRH.
من ناحية أخرى، كما وأشارت دراسات أخرى إلى عدم وجود تأثير أو أنه غير مهم على معايير الحيوانات المنوية نتيجة الإفراط في التدريب.

التدبير والمعالجة:

يوضح الجدول التالي أساليب علاج السمنة المتعددة:

الجدول 5-1: أساليب التدبير والمعالجة.

تغيير نمط الحياة	التداخلات الدوائية	الخيارات الجراحية
• الحمية • التمارين • المعالجة السلوكية	• كابحات الشهية • أدوية إنقاص الوزن • مثبطات الأروماتاز	• تقنية الإخصاب المساعد • استئصال الشحوم عبر الصفن • جراحة البدانة



العلاج عند زائدي الوزن والبدينين:

الحمية والرياضية:

ينتج عن نظام غذائي طبيعي لخسارة الوزن يتكون من توازن صحي من الأطعمة المغذية إلى جانب نمط حياة نشط في إعادة التوازن إلى خلل الهرمونات الناجم عن السمنة.

جراحة البدانة:

ترتبط جراحة علاج البدانة بأكبر قدر من فقدان الوزن وقد أظهرت تحسناً في هرمون التستوستيرون الكلي بالإضافة إلى انخفاض مستويات الاستراديول. على سبيل المثال، لاحظت إحدى التجارب على مجموعة صغيرة من الرجال المصابين بالسمنة المفرطة والذين خضعوا لعملية تحويل مسار المعدة (مجازة معدية) انخفاض مؤشر كتلة الجسم، كما أظهر هؤلاء الأفراد مستويات طبيعية أكثر من هرمون التستوستيرون الكلي والـ FSH.

وأظهر تحليل السائل المنوي عقب إجراء عملية مجازة المعدة أو bypass (بسبب الإصابة بقصور الغدد التناسلية الثانوي)، إلى أن الأفراد أصبحوا يعانون من انعدام النطاف بعد الجراحة مع توقف كامل لإنتاج الحيوانات المنوية على الرغم من أن مستويات الأندروجين كانت قياسية. اقترح المؤلفون أن فقد النطاف قد يكون ناتجاً عن نقص التغذية الذي يحدث بعد الجراحة.

أظهرت دراسات أخرى تدهوراً في معايير السائل المنوي الذي حدث بين 3 و18 شهراً بعد جراحة علاج البدانة مع عودة تكوين الحيوانات المنوية بشكل طبيعي بعد 24 شهراً تقريباً. ومع ذلك، في دراسة استطلاعية أجريت على تأثير جراحة السمنة، أظهرت معايير السائل المنوي لدى المرضى علامات على النتائج الإيجابية بعد الجراحة.

شوهدت زيادة ذات دلالة إحصائية في تركيز الحيوانات المنوية بعد 12 شهراً من العملية للأفراد الذين كانوا يعانون من نقص النطاف وقلة النطاف قبل الجراحة.

العلاج الدوائي:
تستخدم مثبطات الأروماتاز لعلاج الرجال المصابين بالعقم الذين لديهم نسب غير طبيعية من هرمون التستوستيرون إلى الاستروجين. عند الأشخاص الذين يعانون من السمنة المفرطة، أدى العلاج ببعض هذه المثبطات، مثل: التيستولاكتون، ليتروزول، وأناستروزول، إلى زيادة LH والتستوستيرون الكلي مع انخفاض كمية الاستراديول.
أدى علاج الرجال الذين يعانون من السمنة المفرطة والعقم باستخدام أناستروزول (بشكل خاص) إلى تحسن أفضل في تركيز الاستراديول في الدم وكذلك نسب التستوستيرون إلى الاستراديول مقارنة بمثبطات الأروماتاز الأخرى.

العلاج عند ناقصي الوزن:

العلاج الدوائي:
الأفراد الذين يعانون من فرط نشاط الغدة الدرقية فإن الأدوية المضادة للغدة الدرقية او استئصال الغدة الدرقية وإعطاء اليود المشع كلها خيارات للعلاج. علاوة على ذلك، تم إعطاء مضادات الأكسدة مثل الميلاتونين وفيتامين E للرجال المصابين بالعقم وفرط نشاط الغدة الدرقية. حيث أظهر هذا نتائج واعدة لتحسين جودة النطاف.
العلاج باليود المشع هو علاج الخط الأول لمثل هذه الحالات عند الذكور البالغين لأن الجراحة هي الملاذ الأخير، حيث ولا تعمل الأدوية المضادة للغدة الدرقية إلا على المدى القصير.

الحمية والرياضة:
إن النظام الغذائي المتوازن وروتين تمارين أكثر اعتدالاً (من الإفراط في التمارين الرياضية) سيكون طريقة مثالية لزيادة حركية الحيوانات المنوية وتشكلها (مورفولوجيتها) مع التخفيف من تلف الحمض النووي للحيوانات المنوية وتوليد ROS.

تنويه أخير:
تنبع إحدى الثغرات في المعرفة فيما يتعلق بهذا الموضوع من استخدام مؤشر كتلة الجسم ال BMI كمعيار أساسي لقياس وتمييز الأفراد في فئات مختلفة من الوزن. وذلك لأن مؤشر كتلة الجسم غير دقيق في التمييز بين تكوين الجسم وتوزع الدهون في الجسم.
ولذلك فإن الأسلوب الأنسب للتصنيف هو استخدام محيط الخصر بالتزامن مع مؤشر كتلة الجسم.

الفصل السادس: الإنتانات المنتقلة بالجنس والعقم الذكري

مقدمة:

هي الإنتانات الناجمة عن الاتصال الجنسي بكافة أشكاله (المهبلي – الفموي – الشرجي)، وهناك طيف واسع من المتعضيات الدقيقة المسببة لهذه الإنتانات. تتباين الصورة السريرية من الشكل اللا عرضي إلى أعراض موضعية في الجهاز التناسلي، حتى تصل إلى إنتان أو تفيرس في الدم وأعراض جهازية شديدة.

من عوامل الخطورة للإنتانات المنتقلة عبر الجنس تعدد الشركاء الجنسيين والجماع غير المحمي.

هناك انتشار متزايد للأمراض المنتقلة عبر الجنس عالمياً، حيث أعلنت منظمة الصحة العالمية عن ازدياد بنسبة 11.3% للأمراض المنتقلة عبر الجنس بالإضافة للتكاليف الاجتماعية والاقتصادية التي شكلت عبئاً كبيراً.

تمت متابعة الحالات المرتبطة بالعقم من قبل منظمة الصحة عام 2001 ومن حينها بدأ الاهتمام بهذه الأمراض ودراسة أهميتها. على الرغم من وجود اتفاق على تأثير المكورات البنية والايدز على خصوبة الذكر، إلا أن الكلاميديا واليوروبلازما وفيروس الحلأ البسيط وفيروس الحليموم البشري والمشعرات المهبلية لا تزال محل جدل.

آلية العقم الذكري الناجم عن الانتانات المنتقلة عبر الجنس:

التأثير المباشر على النطفة

قد تسبب هذه السلالات الجرثومية زيادة موت الخلايا المبرمج والنخر وبالتالي نقص النطاف ونقص بحركتها وزيادة نسبة الاشكال الشاذة. إن أهم الجراثيم التي تؤثر على مكونات السائل النووي هي الكلاميديا، النيسيريات البنية والميكوبلازما واليوروبلاسما واللولبية الشاحبة.

كثرة البيض في السائل المنوي والإجهاد التأكسدي

يرتبط وجود الإنتان المنتقل عبر الجنس بوجود الكريات البيض ضمن السائل المنوي مما يزيد الإجهاد التأكسدي وهذا بدوره يسبب تبدلات تحت خلوية في غشاء النطفة البلازمي (فوسفولبيد الغشاء والفوسفاتيديل سيرين وغشاء الميتاكوندريا).

يحتوي غشاء النطفة البلاسمي على الكثير من الفوسفوليبيد ستيرول والأحماض الدسمة المشبعة وغير المشبعة لذا فهو حساس للأذية الحاصلة من قبل الجذور الأكسجينية الحرة ROS. حيث يؤدي الإجهاد التأكسدي إلى أذية المادة الوراثية وتجزئة DNA هذا بدوره يؤدي لنقص العدد والحركة والعيوشية ونقص نسبة النطاف الطبيعية.

بالإضافة للتأثيرات الخطرة لكثرة البيض ضمن السائل تسبب الصادات تأثيرات ضارة على تصنيع النطاف نفسها من خلال ثبيط تصنيع موجهات القند وتثبيط الانزيمات المشاركة بالتصنيع الحيوي للاندروجين أو التثبيط التنافسي لعمل الهرمونات أو التأثير المباشر على تكوين النطاف من خلال أذية الظهارة أو التأثير على وظيفة خلايا سرتولي أو الحاجز الدموي.

العقم المناعي

ينجم عن التعرض للأجسام المضادة للنطاف الموجودة في البلازما وفي السائل المنوي عند المرضى المصابين بالأمراض المنتقلة عبر الجنس خصوصاً الإيدز والكلاميديا (التراخوما) ولكن هذه الدراسات تحتاج إلى المزيد من الأبحاث لتأكيد دور هذه الأجسام.

دور التهاب البروستات والتهاب البربخ والتهاب الخصيتين والإحليل

قد يكون الإنتان بدئياً كإنتان الإحليل بالكلاميديا أو ثانوياً لإنتان مجاور. على الرغم من أن هذه العدوى يمكن علاجها إلا أنها قد تسبب ضعفاً مؤقتاً بالخصوبة أو حتى عقماً طويل الأمد بسبب مضاعفات العدوى المتأخرة.

يسبب التهاب البروستات العقم بسبب زيادة الإجهاد التأكسدي أو بتأثيره المباشر على مفرزات الغدة إذا أصبح مزمناً مما قد يسبب تندباً وانسداداً في مجرى القذف بشكل كامل أو جزئي، في هذه الحالة يظهر تحليل السائل المنوي نقصاً في الحجم وحموضة في الباهاء بالإضافة إلى انعدام النطاف ويكون الفركتوز سلبياً.

قد يكون التهاب البربخ الحاد ناجماً عن الإنتانات المنتقلة عبر الجنس بالمكورات البنية والكلاميديا التي تصيب الإحليل وتنتقل بشكل راجع نحو الأسهر والبربخ، مما قد يسبب تليفاً وتندباً في البربخ وبالتالي ضعفاً وانعداماً بالنطاف بآلية انسدادية، وإذا كان الانسداد ثنائي الجانب (وهو غير شائع) فإنه يتظاهر بألم في الخصيتين وعدم ارتياح مع وذمة ومضض في الشكل الحاد من الإنتان، أما أحياناً فيكون لاعرضياً ويكتشف فيما بعد على هيئة عقم ثانوي وذلك بسبب تأثيرات الإنتان على السائل المنوي.

يتم التوجه سريرياً نحو الإصابة بالتهاب ثنائي الجانب الانسدادي إذا كان حجم السائل المنوي طبيعياً مع انعدام في تعداد النطاف، وإيجابية الفركتوز، بالإضافة إلى كون التحاليل الهرمونية (FSH + LH) والتوستسترون طبيعية، ووجود قصة انتان منتقل عبر الجنس. عند فحص الصفن يظهر البربخ بملمس معقد ويكون حجم الخصيتين طبيعياً. العلاج الأمثل لهذه الحالة هي الجراحة المجهرية لإعادة التقني، وتكون نسبة النجاح عالية، أما في حال فشلت الجراحة المجهرية تصبح خزعة الخصية لاستخراج النطاف مستطبة او يتم اللجوء إلى إجراء الحقن المجهري

الجراثيم المنتقلة عبر الجنس والمسببة للعقم

الكلاميديا:

أكثر الجراثيم شيوعاً، إذ يتم تشخيص 100 مليون حالة يومياً وهناك الكثير من الحالات تبقى غير مشخصة وغير معالجة وتعتبر من أهم أسباب العقم الذكري. يعاني 13.3% من اليفعان من إنتان بالتراخوما، والمظهر الأشيع للإصابة هو أن يبدأ الإنتان في جزء الإحليل الموجود ضمن القضيب.

أشارت الدراسات الوبائية لوجود علاقة بين الكلاميديا والعقم الا أن التأثير الدقيق على السائل المنوي لايزال محل نقاش، وقد أشارت بعض الدراسات إلى عدم وجود علاقة وثيقة بين العقم والإنتان والبعض الآخر بين أن هناك درجات متفاوتة من التأثير كالعدد والحركة.

قد يكون اختلاف الآراء ناجماً عن طريقة تحليل وجمع العينة وعن الاختلاف بالفترة الفاصلة بين التشخيص والتحليل، ويمتد النقاش إلى آلية العقم المُحدثة بالتراخوما حيث أن الاستجابة الأولية للإصابة بالإنتان تؤدي إلى إنتاج انترلوكين 1 والذي بدوره يؤدي لتحفيز كريات الدم البيضاء متعددة النوى وزيادة إنتاج جذور الاوكسجين الحرة.

يعتقد البعض أن آلية العقم عند الإصابة بالتراخوما تنجم مناعياً عن زيادة إنتاج الأجسام المضادة للنطاف حيث يسبب الانتان زيادة الاستجابة الخلطية وزيادة وجود البالعات واللمفاويات والخلايا البلازمية والحمضات وبالتالي زيادة بإنتاج الغلوبولينات المناعية (IgG, IgM, IgA). وهذا يعني أنه كلما زادت الأجسام المضادة للكلاميديا ازدادت الإمراضية.

النيسرية سلبية الغرام

تسبب النيسيرية التهاب إحليل عادة ما يكون لاعرضياً، وتتظاهر الحالات العرضية بالتهاب إحليل شديد مع إفرازات باللون الأصفر المخضر بعد 7 أيام من الإصابة، قد تتطور بعض المضاعفات مثل التهاب البربخ والاسهر والتهاب الخصية، ونادراً ما يسبب إنتان دم إلا إذا كان المريض ناقص المناعة. يعتبر من الأمراض ذات الانتشار الواسع حيث زاد معدل الإصابة في السنوات الأخيرة.

هناك دراسات عدة حول تأثير النيسيرية على العقم، منها دراسة أجريت على 45 رجل مصاب بالتهاب الإحليل بالمكورات البنية تبين وجود خلل ما لديهم بتحليل السائل المنوي وذلك لدى 60% من المصابين، بعد عامين من العدوى. أما في دراسة أخرى أجريت في الأردن كشفت عن وجود DNA الجرثوم لدى الذكور الذين يعانون من العقم بنسبة 6.5%.

بينت دراسة أجريت في السويد أن معالجة المكورات البنية ساهمت بانخفاض معدل العقم الثانوي. إن آلية تأثير البنيات على العقم تشبه آلية الكلاميديا من حيث زيادة عدد الكريات البيض وزيادة الاجهاد التاكسدي، وكذلك قد يسبب التهاب البربخ والبروستات انسداداً في الطرق الناقلة قد يصل إلى انعدام النطاف في حال كان الانسداد ثنائي الجانب وأحياناً يكون له أثر على تصنيع النطاف أيضاً.

اليوروبلاسما:

تعتبر اليوروبلاسما من الجراثيم المطاعمة في الإحليل بنوعيها (الحالة للبولة UU والصغيرة) والتي قد تنتقل إلى السائل المنوي. تعتبر الحالة للبولة من أهم أسباب إنتان الجهاز البولي التناسلي وقد تسبب العقم لدى الذكر كونها لاعرضية في معظم الأحيان كذلك تأثيرها على العقم يقع موقع جدل. تبدي الدراسات نتائج متفاوتة والجدير بالذكر أن بعض الدراسات أظهرت بالإضافة لتأثيرها الضار على العدد والحركة أن لها أثراً على زيادة اللزوجة ونقص باهاء السائل.

تم اقتراح وجود مستضد تفاعلي بين غشاء النطاف واليوريابلاسما UU. أدى العلاج بالدوكسيسيكلين لمدة 10 أيام إلى تحسن كبير بالحركة والعيوشية لدى النطاف.

الميكوبلازما:

تصيب الجهاز التناسلي والذكري على حد سواء. عادةً ما تكون الإصابة لا عرضية ولكنها قد تؤدي إلى التهاب الإحليل. تم الكشف عن الميكوبلازما بعينات بول المصابين بالتهاب الإحليل المتكرر بنسبة 41% وبنسبة 4.8% في السائل المنوي عند اللذين يعانون من العقم و9.6% لدى المصابين بانعدام نطاف.

إن الآلية المسببة للعقم لازالت مثاراً للجدل فهي قد تسبب زيادة اللزوجة وانخفاض بعدد النطاف والحركة بواسطة ارتباط الميكوبلازما بسطح النطاف مما يسبب تراص النطاف ونقص في حركيتها.

اللولبية الشاحبة:

تعد مسؤولة عن مرض الزهري والذي يسبب أكثر من 12 مليون حالة جديدة حول العالم سنوياً. هناك العديد من النظريات التي تربط بين السيفلس والعقم، فهو قد يسبب انسداداً ف البربخ بسبب الالتهاب وفي المرحلة الثالثة من المرض قد تتأذى الخصية بشكل كبير نتيجة تشكل الصمغ والتهاب بطانة الشرايين وبالتالي تليف الخصيتين وصغر بحجمهما، كما قد يسبب ضعف انتصاب وصعوبة في القذف.

يحدث الانتقال العمودي للأجنة فيسبب إجهاضات أو إملاصات في حوالي 50% من الحالات و10% من وفيات الرضع.

الانتانات الفيروسية والعقم الذكري:

لا تعني الإصابة بالإنتان الفيروسي فقط تأثر الوظيفة الإنجابية وإنما يؤثر على أيضاً الشريك وعلى الأجنة.

تعتبر الإنتانات الفيروسية صعبة العلاج بسبب تأثير الأدوية على معايير السائل المنوي ووظيفة الخصية لذا يتم التحري عنها بشكل روتيني لجميع الأزواج الذين يختارون تقنيات الإخصاب المساعد.

الفيروس الحليمومي البشري:

يعد فيروس الحليمومي البشري من أكثر الأمراض المنتقلة عبر الجنس ومن بين 100 سلالة يرتبط ما يقارب 40-50 سلالة بالتهابات الجهاز التناسلي. وهناك صلة وثيقة بين الأنواع 16-18-45 والخباثات.

هناك اختلاف ما بين إصابة الذكر بالفيروس عنه بالأنثى، وذلك بسبب طبيعة الفيروس نفسه، حيث أنه عادة ما تكون الإصابة محددة لذاتها، ويبقى الحمل الفيروسي بعد الإصابة قليلاً نسبياً. تم عزل الفيروس من النسج التناسلية الذكرية مثل البربخ، الأسهر، الخصيتين، ومن السائل المنوي. تم تطبيق طرق مختلفة للتشخيص، حيث يعد كل من تفاعل البوليميراز المتسلسل PCR وتقنيات التهجين بالفلورة FISH الأكثر شيوعاً ودقة.

أكدت الكثير من الدراسات عدم وجود ارتباط بين الفيروس والعقم ولكن هناك بعض الدراسات رأت أن الإصابة قد تسبب نقصاً في الحركة والتركيز وقد تؤدي إلى إنتاج الأجسام المضادة للنطاف والتي قد تسبب العقم. قد ترتفع نسبة الإجهاض في الأفراد المصابين بالفيروس. يهدف العلاج حالياً إلى الوقاية من الإصابة من خلال إعطاء اللقاحات للجنسين. تعمل العلاجات الأخرى على إزالة النسج المصابة كثآليل القضيب وآفات العنق. تعمل بعض التقنية الأخرى على غسل النطاف وإزالة الفيروس باستخدام الهيبارين.

فيروس نقص المناعة المكتسب:

هناك نمطان لفيروس نقص المناعة المكتسب يختلفان من حيث الإمراضية. يعتبر فيروس HIV-1 مسؤولاً عن معظم الإصابات عالمياً بسبب سهولة انتشاره، حيث ينتقل عبر الجنس والدم وعمودياً من الأم للجنين. يتواجد ضمن السائل المنوي ويسبب زيادة الأشكال الشاذة ونقص في تعداد النطاف، ويختلف الحمل الفيروسي باختلاف مراحل المرض وتبعاً لخضوع المريض للعلاج أم لا.

يعتقد أن التأثير الرئيسي للفيروس على العقم يكون من خلال الغزو المباشر للطرق التناسلية الذكرية وتكاثره ضمنها. أو بشكل غير مباشر من خلال الآليات الالتهابية والمناعية والتي تؤدي لإنتاج االسيتوكينات والكيموكينات IL1.IL4.IL6.IL8.IL7.GM CSF. MCP1 التي تؤدي لاختلال في حركية النطاف وشكلها وتعدادها وقد تؤدي أحياناً إلى قصور في الأقناد.

يمكن علاج العقم الناجم عن الايدز بالإخصاب المساعد، إما الحقن داخل الرحم أو بواسطة طفل الأنبوب وذلك بعد عملية غسل النطاف وعلاج المريض بمضادات الفيروس.

فيروس الحلأ البسيط

هناك نوعان لفيروس الحلأ البسيط HSV2 - HSV1. يسبب النوع الأول آفات في الفم وقد يسبب أحياناً آفات تناسلية. أما النوع الثاني يؤدي للإصابة بالمنطقة التناسلية.

تكون طرق العدوى بالتماس المباشر وغير المباشر مع الآفات في كلا النوعين. قد ينتقل نمطا الفيروس من الأم إلى الجنين أثناء الحمل والولادة. تم عزل فيروس الهربس من السائل المنوي والخصية والبروستات وتم الكشف عنه بال PCR.

هناك الكثير من الفرضيات حول تأثير الفيروس على العقم إحدها أن الفيروس يزيد من الاستماتة الخلوية وبالتالي يؤدي إلى نقص في تصنيع النطاف. وقد ذهب آخرون إلى أن أثر الفيروس يكون على حركة النطاف بشكل أساسي. وقد عزى البعض العقم إلى ضعف وظائف البربخ والبروستات بسبب نقص تركيز ألفا غلوكوزيداز والسيترات بعينة السائل إيجابية الفيروس.

أخيراً يُعتقد أن الفيروس يكمن برأس النطفة ويسبب اضطراباً في وظيفتها وذلك من الأمور المثيرة للجدل فيما إذا كان الفيروس ينتقل بوسائل الاخصاب المساعد أم لا.

الفيروس المضخم للخلايا

يعتبر من عائلة فيروسات الهربس. له أثر خطير على المضعفين مناعياً ومرضى زرع الأعضاء. يمكن عزله من المفرزات البلعومية والبول والبراز والمفرزات المهبلية والدم والحليب والسائل المنوي. يمكن أن ينتقل عبر الجنس ولكنه ليس الطريق الأساسي للانتقال، خاصةً إذا كانت الغدد الملحقة مصابة (البربخ والاسهر، البروستات والحويصلان المنويان) وحتى النطاف نفسها.

وعلى غرار الفيروس الحليمي البشري هناك جدل حول تسبب الفيروس بالعقم ولكن تبقى الآلية الأساسية هي زيادة الجهد التأكسدي. حالياً يتم إجراء غسل للنطاف لزيادة نسبة نجاح طفل الانبوب والتقليل من انتقال الفيروس الى الجنين.

فيروس التهاب الكبد B:

يتواجد هذا الفيروس في سوائل الجسم بما في ذلك السائل المنوي ويمكنه اختراق الجينومات والحواجز النسيجية الدموية كذلك ينتقل إلى الجنين أثناء الولادة وفي فترة ما حول الولادة وينتقل بالاتصال الجنسي.

يساهم هذا الفيروس بزيادة الجذور الأكسجينية الحرة مما يسبب خللاً في وظيفة النطاف، وزيادة نفوذية الأغشية وبالتالي فقد الشوارد المهمة لحركة النطفة مما يؤدي بالنتيجة إلى العقم من خلال نقص العدد والتركيز والشكل. إن زيادة الموت الخلوي تؤدي لانخفاض معدل نجاح الإخصاب المساعد.

التهاب الكبد C:

على الرغم من أن نسبة انتقال الفيروس بالاتصال الجنسي ومن الأم إلى الجنين قليلة نسبياً (5% فقط)، والحمل الفيروسي لدى المصابين قليل إلا أنه لا يمكن تجاهل الإصابة بهذا الفيروس. يمكن عزل الفيروس من بلازما السائل المنوي ونادراً من النطاف.

يسبب الفيروس نقصاً في الحركة وزيادة نسبة الأشكال الشاذة، ويعزى ذلك لزيادة جذور الأكسجين الحرة التي تؤدي إلى زيادة موت الخلايا المبرمج والنخر وتسبب خللاً في المادة الصبغية ونقصاً بتصنيع النطاف. تم الإبلاغ عن نقص في هرمون التستسترون وعن ارتفاع بهرمون الاستراديول والبرولاكتين. من الناحية النظرية قد ينتقل الفيروس أثناء عمليات الإلقاح المساعد ولكن لم يتم توثيق النتائج بشكل جيد.

أثبتت الدراسات المجراة على الحيوانات بأن العلاج المضاد للفيروس له أثر سام على الخلايا وقد يسبب تشوهاً في الصبغيات لذلك تتم معالجة السائل المنوي بطريقة الطرد المركزي مختلف الكثافة بحيث تطفو النطاف ويتم حصدها.

إنتان السائل المنوي بالأوالي:

تعتبر المشعرات المهبلية أكثر المتعضيات شيوعاً حيث تصيب الملايين حول أنحاء العالم. تصاب النساء بها أكثر من الذكور وتتظاهر الإصابة بالتهاب عنق الرحم، التهاب المهبل، التهاب الإحليل، والداء الحوضي الالتهابي. في حين أنها تكون لا عرضية عند الذكور بسبب التأثير السام للزنك المفرز من البروستات. لذلك تبقى هاجعة بدون تشخيص لفترة طويلة فتؤدي إلى بعض الاختلاطات ومنها العقم.

عندما يصبح الإنتان بالمشعرات المهبلية عرضياً فإنه يسبب التهاباً في البربخ والإحليل والبروستات ويسهل العدوى ببعض الأمراض مثل الايدز.

إن آلية تأثير الإنتان بالمشعرات المهبلية على العقم غير واضحة ولكنها تبدأ بتشكيل جزيئات سامة للخلايا شبيهة بالبورفيرين (بروتين ينتج من الخلايا القاتلة) فتحدث ثقوب دقيقة بغشاء الخلية فتؤدي لتخريبها، وكذلك تؤدي لإفراز فوسفوليباز A2 الذي يؤدي لتحلل الخلية وموتها.

الفصل السابع: متلازمة كلاينفلتر

مقدمة:

وهي متلازمة وراثية تصيب الذكور. وتعتبر من أشيع الشذوذات الصبغية الجنسية المسؤولة عن العقم الذكري (٣-٤٪). تتضمن سريرياً: عقم ذكري ناتج عن انعدام النطاف - ضمور خصيتين- تثدي، ومخبرياً: ارتفاع موجهات الاقناد وخاصة الـ FSH، نقص التوستوسترون الناتج عن قصور الخصية.

البنية الصبغية:

٨٠-٩٠٪ من حالات متلازمة كلاينفلتر تملك الصيغة الصبغية 47xxy. ١٠-٢٠٪ تملك إحدى الصيغ التالية: 48xxxy,48xxyy,47iXqYأو صيغة موزاييكية لنمطين وراثيين مختلفين متل 47XXY/46XY.

يعزى وجود الصبغي الجنسي X الزائد لحادثة عدم انفصال، حيث تفشل الصبغيات الجنسية بالانفصال أثناء:

- الانقسام المنصف الأول أثناء تشكل الاعراس الانثوية: ٥٠٪
- الانقسام المنصف الأول أثناء تشكل الاعراس الذكرية: ٤٠٪
- الانقسام المنصف الثاني أثناء تشكل البويضة: ١٠٪
- المرحلة الباكر من تشكل المضغة الجنينية في البيضة الملقحة: ٣٪

الوقوع:

١ / ٦٥٠ من حديثي الولادة الذكور

١٠ ٪ تكتشف قبل الولادة

٣ ٪ تكتشف بسبب الشذوذات السلوكية وتأخر التطورالروحي الحركي

٢٪ تكتشف بسبب التثدي أو تأخر البلوغ

١٧٪ تكتشف في سن البلوغ بسبب العقم أو قصور الأقناد

الأعراض والعلامات السريرية:

في سن الطفولة: ضعف عضلي - تطور حركي متأخر (تأخر الوقوف، الجلوس، الزحف) - تأخر النطق - قد ترافق مع تأخر نزول الخصيتين ضمن كيس الصفن.

في سن المراهقة: طول قامة أكبر من الطبيعي - زيادة طول الساقين، قصر الجذع، زيادة عرض الوركين (بسبب تأخر انغلاق المشاش في العظام الطويلة) - بلوغ متأخر، غائب أو ناقص.

بعد البلوغ نقص في الكتلة العضلية وأشعار الجسم والوجه بالمقارنة مع أقرانه - صغر حجم وقساوة الخصيتين (بسبب ضمور وغياب الخلايا الانتاشية البدائية عند البلوغ واستبدالها بنسيج ليفي، خلايا لايديغ تصبح مفرطة التنسج إلا انها تتناقص في العدد بسبب صغر حجم الخصيتين مما ينتج عنه قصور الأقناد) - صغر حجم القضيب – تثدي - ضعف العظام - نقص مستويات الطاقة - مشاكل سلوكية نفسية.

عند الرجال: عقم (انعدام أو قلط النطاف) - نقص الشهوة الجنسية – عنانة.

كما تترافق المتلازمة مع زيادة عوامل الخطورة المرتبط بالأمراض القلبية الوعائية "فرط الخثار"، مقاومة الانسولين، السمنة، المتلازمة الاستقلابية، السكري، زيادة خطورة الاصابة ببعض الأمراض المعدية، الخباثات " سرطان الثدي، لمفوما، اورام الخلايا المنتشة"، الامراض المناعية الذاتية " الذئبة – الرثياني " الصرع، تخلخل العظام.

الوسائل التشخيصية:

تحليل السائل المنوي: انعدام النطاف في ٩٠٪ من الحالات، نقص شديد في النطاف في ١٠٪ من الحالات (خاصة في حالات الموزاييكية الصبغية حيث تتواجد عدة بؤر خصيوية تحتوي على خلايا انتاشية طبيعية قادرة على الانقسام وتشكيل الاعراس الذكرية).

التحاليل الهرمونية: ارتفاع FSH -LH ،انخفاض التستوسترون الكلي.

خزعة الخصية: يشاهد تليف الأنابيب المنوية مع بؤر من فرط تنسج خلايا لايديغ.

التصوير بالأمواج الصوتية عبر الصفن: يظهر نقص في جحم الخصية مع مناطق ناقصة الصدى تدل على فرط تنسج خلايا لايديغ

المعيار الذهبي للتشخيص: التنميط الوراثي

التدبير:

يعتمد بشكل أساسي على معالجة قصور الأقناد عن طريق المعالجة المعيضة بالتستوسترونTRT بشكل باكر حول البلوغ لضمان تطور البلوغ بشكل طبيعي ، تطور صفات جنسية ثانوية طبيعية، تطور كتلة عضلية و عظمية مناسبة للعمر.. لكن ذلك لا يعالج العقم، التثدي، أو صغر حجم الخصيتين.

علاج العقم في متلازمة كلاينفلنتر يعتمد بشكل اساسي على استخرج النطاف الجراحي ثم استخدام الحقن المجهري داخل السيتوبلازما TESE/ICSI، يتم ذلك بعد ايقاف المعالجة المعيضة بالتستوسترون لمدة ٦ أشهر " يثبط تشكل الاعراس الذكرية"

تم وصف العديد من التقنيات المستخدمة في استخراج النطاف، أشيعها:

الجدول7-1: تقنيات استخراج النطاف

mTese	cTESE
يتم شق الخصيتين جراحياً و الفحص النسيجي تحت المجهر لتحديد منطقة الاعتيان المناسبة	استخراج النبيبات الناقلة للمني عبر نافذة صغيرة في الغلالة البيضاء
يتم اعتيان عدة مناطق من الخصية	يتم اعتيان منطقة واحدة فقط من الخصية
ترافق مع نسبة اختلاطات أقل	ترافق مع نسبة اختلاطات أكبر
نسبة اعلى من استرجاع النطاف في حالات NOA تصل ل ٦٣٪	نسبة أقل ٤١٪
لا يوجد اختلاف هام بنسبة نجاح استرجاع النطاف باستخدام هذه التقنيات عند مرضة متلازمة كلاينفلنتر ويعزى ذلك غالبا لصغر حجم الخصيتين، مما يحد من فائدة اعتيان اكثر من بؤرة خصيوية	
	(A)

الفصل الثامن: دوالي الحبل المنوي

مقدمة:

تعرف الدوالي بأنها توسع وتعرج شاذ في الضفيرة الوريدية ضمن الحبل المنوي. تسبب تلفاً تدريجياً ضمن بنية الخصية وضعف في وظائفها، فهي أحد أسباب العقم الذكري.

الوبائيات:

-تصيب ١٥٪ من الذكور

-٣٥٪ من حالات العقم الأولي عند الذكور

-٣٥٪ من حالات العقم الثانوي

تقترح العديد من الدراسات الوبائية ارتباطاً بين انتشار دوالي الخصية والعمر. ومن المحتمل أن يكون السبب في هذا الارتباط يعود إلى هرم الصمامات الوريدية، حيث وجدت إحدى الدراسات أن انتشار دوالي الخصية يزداد بنحو ١٠٪ لكل عقد من العمر.

-دوالي الخصية المجسوسة سريرياً أكثر شيوعاً وأكبر حجماً في الجانب الأيسر.

-قد تكون ثنائية الجانب

-دوالي الخصية المعزولة في الجانب الأيمن نادرة للغاية، ويجب تحري وجود إمراضية خلف الصفاق عند تشخيصها (RCC مثلاً).

اعتبارات تشريحية:

تحدث نتيجة عيب في آلية عمل الصمامات الوريدية ضمن الحبل المنوي (غياباً تامّاً أو خلل وظيفي في الصمامات). أكثر شيوعاً في الجانب الأيسر ويعزى ذلك للأسباب التشريحية التالية:

1. زاوية دخول الوريد الخصيوي الأيسر في الوريد الكلوي الأيسر
2. زيادة الضغط ضمن الوريد الكلوي الأيسر الناتجة عن انضغاطه بين الشريان المساريقي العلوي والشريان الأبهر (تأثير كسارة البندق)
3. غياب الصمامات الوظيفية في الوصل بين الوريد الكلوي الأيسر والوريد الخصيوي الأيسر
4. زيادة طول الوريد الكلوي الأيسر (٨-١٠ سم أكثر من الأيمن)

اعتبارات وراثية:

تقترح العديد من الدراسات وجود استعداد وراثي لتشكل صمامات معيبة خلقياً ضمن الضفيرة الوريدية للحبل المنوي. في دراسة حول السلوك الوراثي لدوالي الخصية، ظهرت دوالي الخصية المجسوسة سريرياً لدى ٣٣,٩٪ من أقارب الدرجة الأولى للمرضى المصابين بدوالي الخصية، وهذه النسبة تعادل ثلاثة أضعاف نسبة انتشار دوالي الخصية ١٢٪.

الآلية الإمراضية:

تسبب دوالي الحبل المنوي تخريب في وظيفة الخصية بعدة آليات:

ارتفاع حرارة كيس الصفن، زيادة الضغط الوريدي، تراكم المواد السامة، الخلل الهرموني، تفاعلات مناعية ذاتية، نقص الأكسجة والتموت الخلوي المبرمج.

يعتبر الإجهاد الحراري (ارتفاع حرارة كيس الصفن)، هو الآلية الإمراضية الأكثر شيوعاً، أظهرت العديد من الدراسات التي أجريت على الحيوان والإنسان على حد سواء، أن ارتفاع حرارة الخصية والإجهاد الحراري ضمنها، قد يؤدي إلى تأثيرات ضارة على تكوين النظاف، بالإضافة إلى زيادة حدوث التموت الخلوي المبرمج، وزيادة تحطيم جزيئات الحمض النووي DNA، وفقدان في وزن الخصية.

(للحفاظ على الوظائف المثالية للخصية، تتوضع الخصية ضمن كيس الصفن الذي يمتلك جداراً رقيقاً، مفتقراً للدهون في الطبقة تحت الجلد، مما يساهم في الحفاظ على درجة حرارة الخصيتين أقل من درجة حرارة الجسم بحوالي ١-٢ درجة مئوية)

تم اقتراح العديد من النظريات لشرح التأثير الضارّ للدوالي على خصائص الخصية، تشمل هذه النظريات:

1. نقص الأكسجة
2. زيادة في معدل تحطيم جزيئات الحمض النووي للنطاف (SDF).
3. تناقص نشاط بوليمراز الحمض النووي في الخصية.
4. التواتر السريع للتموت الخلوي المبرمج في خلايا الخصية.
5. خلل في وظيفة خلايا سيرتولي
6. خلل في وظيفة خلايا لايديغ ، نقص تصنيع التستوسترون
7. تراكم المواد السامة بسبب ضعف التصريف الوريدي الخصيوي.
8. عودة وتراكم نواتج الاستقلاب الكلوية والكظرية ضمن أوردة الخصية
9. إنتاج الأضداد المناعية ضد النطاف

على الرغم من كون جميع هذه النظريات السابقة مدعومة ببعض الدلائل، لكنه لا يمكن لأي منها أن يشرح بدقة الاختلافات والتباينات السريرية الواسعة لدى مرضى دوالي الخصية. وقد تساهم عملية متعددة الأسباب والعوامل في حدوث العقم تدريجياً واختلالات أخرى في الخصية. على سبيل المثال؛ العديد من الذكور المصابين بدوالي الخصية يتمتعون بخصوبة عالية، ونوعية سائل منوي طبيعي، بينما يوجد ذكور آخرين مصابين بالدوالي يعانون من العقم أو يظهرون معايير غير طبيعية للسائل المنوي. ومن غير الواضح متى يتحول العرض إلى عامل ممرض في دوالي الخصية. بالإضافة إلى أن معالجة وإصلاح دوالي الخصية أدت إلى تحسين جودة السائل المنوي لدى بعض الذكور، ولكن لم يحصل أي تحسينات لدى رجال آخرين لديهم دوالي الخصية ذاتها بعد إجراء الاستئصال الجراحي للدوالي.

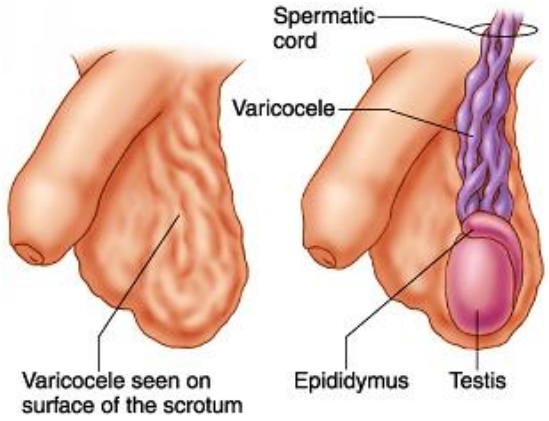
التشخيص:

الفحص السريري:

معظم الرجال والمراهقين المصابين بدوالي الخصية لا يعانون من أية أعراض، وعادة ما يتم تحديد الحالة بالمصادفة خاصة عند المراهقين. بينما في الرجال البالغين، يتم اكتشاف معظم دوالي الخصية أثناء الفحص السريري لتقييم حالة العقم. غالباً ما يتم الكشف عرضياً عن دوالي الخصية لدى المراهقين أثناء الفحص السريري، أو عند وجود عدم تماثل في حجم الخصية أو تورم في كيس الصفن عند الفحص الذاتي. ومع ذلك، قد يعاني عدد قليل من المرضى من أعراض مثل تورم في كيس الصفن أو ألم مزمن في كيس الصفن (2٪ - 10٪ من مرضى دوالي الخصية)، خاصة مع الوقوف لفترات طويلة أو بعد ممارسة التمارين الرياضية الشاقة.

تقييم دوالي الحبل المنوي يجب أن يتم في غرفة دافئة وفي وضعيتي الوقوف والاستلقاء. يتم فحص كيس الصفن بالعين المجردة لتحديد وجود أي تورم او توسع في الضفيرة الوريدية. يتم جس الحبل المنوي مع وبدون مناورة فالسالفا (السعال أيضاً يساعد في التشخيص). من المفترض تراجع الدوالي عند اتخاذ وضعية الاستلقاء الظهري، عدم تراجعها يوجه نحو الدوالي المنوية الثانوية لإمراضية خلف البريتوان.

يتم تصنيف دوالي الخصية السريرية (المجسوسة)، أثناء وقوف المريض، وفقًا لنظام الدرجات الذي اقترحه Dubin و Amelar على النحو التالي:



- الدرجة 1: مجسوس فقط عند القيام بمناورة فالسالفا.
- الدرجة 2: مجسوس بدون مناورة فالسالفا، لكن غير مرئية.
- الدرجة 3: مجسوس ويمكن رؤيته بسهولة من خلال جلد كيس الصفن (يوصف بأنه كيس من الديدان).

دوالي الخصية تحت السريرية غير واضحة حتى مع مناورة فالسالفا، ويتم تشخيصها بالصدفة عن طريق التصوير بالأمواج الصوتية. يجب أيضًا فحص حجم الخصية ومن المهم ملاحظة أي ضمور في الخصية أو أي تباين في الحجم بين الخصيتين اليمنى واليسرى. وعلى الرغم من أن التصوير فوق الصوتي أكثر دقة في تحديد حجم الخصيتين، إلا أنه في الممارسة السريرية، يوفر مقياس orchidometer قياسات موثوقة لأحجام الخصية.

تصوير الصفن بالأمواج فوق الصوتية:

أكثر الوسائل الشعاعية استخداماً لتقييم دوالي الخصية. لا يوصى به بشكل روتيني لتتشخيص دوالي الخصية (يستطب عندما يكون الفحص السريري غير دقيق كما في حالات السمنة، تسمك جلد الصفن، صغر حجم الصفن، توضع عالي للخصيتين مع قصر الحبل المنوي، سوابق جراحية على الصفن، وفي حال الاشتباه بالنكس بعد العمل الجراحي). له حساسية (97٪) ونوعية بنسبة (94٪).

تشمل معايير التشخيص النموذجية: تمدد الأوردة المنوية (مقاطع يتراوح قطرها بين 2 و3 مم) مع انعكاس التدفق الوريدي في الدوبلر أثناء مناورة فالسالفا)، الأوردة المتوسعة بدون تدفق عكسي لا تشخص دوالي الخصية). يلعب التصوير بالموجات فوق الصوتية أيضًا دورًا أساسيًا في تحديد خطة العلاج لدى المراهقين، لأنه يتيح تقييمًا دقيقًا لحجم الخصية، وتشخيص التفاوت في حجم الخصيتين، والذي ثبت أنه يتفوق على الفحص السريري ومقياس orchidometer.

دوالي الخصية وألم كيس الصفن

غالباً دوالي الخصية غير عرضية. 2 ٪ إلى 10 ٪ من مرضى دوالي الخصية يعانون من الألم (آلية الألم لاتزال مبهمة، ممكن أن تكون بسبب ضغط الألياف العصبية المحيطية بواسطة الأوردة المتوسعة في الخصية). وصف عادةً الألم المرتبط بالدوالي بحس ثقل أو مضض أو ألم نابض في الخصية (أو الخصيتين)، أو كيس الصفن أو في المنطقة الأربية. في حالات نادرة، يمكن أن يكون الألم حاد أو طاعن. يتفاقم الألم المرتبط بالدوالي مع ممارسة الرياضة أو النشاط الشاق أو بعد الوقوف لفترات طويلة.

المعالجة:

يتم البدء بالعلاج المحافظ: -دعم كيس الصفن"ثياب داخلية خاصة"، مضادات الالتهاب الغير ستيروئيدية والحد من النشاطات الشاقة. -في حال عدم الاستجابة يتم اللجوء للإصلاح الجراحي. العلاج المحافظ المطبق سابقاً والتقنية الجراحية المستخدمة في الإصلاح؛ جميعها عوامل تساعد في التنبؤ بمقدار العمل الجراحي.

دوالي الخصية والضعف الجنسي:

قد تترافق الإصابة بدوالي الخصية مع ضعف الانتصاب (ED)، وسرعة القذف، وتناقص الرغبة الجنسية.

استطبابات علاج دوالي الخصية:

وضعت الجمعية الأميركية للطب التكاثري توصيات وحالات خاصة يستطب فيها علاج دوالي الخصية ملخصة في الجدول التالي:

Varicocele Situation	Management
When the couple attempting to conceive and, when most or all of following conditions are met: • The couple has known infertility; • The varicocele is palpable on physical examination; • The male partner has abnormal semen parameters; and • The female partner has normal fertility or a potentially treatable cause of infertility, and time to conception is not a concern.	Treatment of the varicocele should be considered
An adult male who is not currently attempting to achieve conception but has: • A palpable varicocele, • Abnormal semen analyses, • A desire for future fertility, or • Pain related to the varicocele.	Candidate for varicocele repair.
Young adult males who have: • Clinical varicoceles, • Normal semen parameters.	Should be offered monitoring with semen analyses every 1 to 2 years. (Risk for progressive testicular dysfunction, monitor to detect the earliest sign of reduced spermatogenesis).
Low serum testosterone levels with varicocele	Some advocate treatment
Adolescent males who have: • Unilateral or bilateral varicoceles and • Objective evidence of ipsilateral reduced testicular size.	Candidates for varicocele repair
Adolescent males who have: • Unilateral or bilateral varicoceles and • No objective evidence of reduced testis size.	Should be followed with annual objective measurements of testis size or semen analyses to detect the earliest sign of varicocele-related testicular injury. Varicocele repair may be offered on detection of testicular or semen abnormalities.

حسب توصيات الجمعية الأميركية للطب التكاثري ASRM لا يستطب علاج دوالي الخصية لدى المرضى الذين يعانون من سائل منوي طبيعي، أو شذوذات حركية النطاف المعزولة، أو دوالي تحت سريرية .

التقنيات علاج دوالي الخصية:

تستخدم طريقتين أساسيتين لإصلاح دوالي الخصية: جراحياً أو التصميم عن طريق الجلد.

الجراحة المفتوحة: تعتمد التقنيات الجراحية على ربط الأوردة المنوية، مع الحفاظ على الأوردة الرافدة لضمان تفريغ الخصية. تشمل التقنيات الجراحية: الجراحة المفتوحة تحت الإربية، الإربية، خلف الصفاق أو بالمنظار. يستخدم معظم الجراحين الخبراء بمعالجة دوالي الخصية طريقة الجراحة تحت المجهرية في المنطقة تحت الإربية أو الأربية، مع الانتباه والحرص على الشرايين المنوية والأوعية اللمفاوية، وبالتالي تقليل مخاطر بقاء دوالي الخصية أو نكسها (1٪ إلى 2٪)، إصابة الشرايين، أو تكون القيلة المائية. لاتزال الجراحة عبر منفذ خلف الصفاق مستخدمة من قبل بعض الجراحين، وذلك عن طريق إجراء شق جراحي صغير في

البطن. يتم استخدام تنظير البطن بشكل نادر لإصلاح دوالي الخصية بسبب ارتفاع خطورة حدوث مضاعفات أخرى (اصابة كبيرة في الأوعية الدموية أو الأمعاء)

التصميم عبر الجلد: يتم التداخل باستخدام شبكات معدنية أو بالونات أو مادة مصلبة لسد الأوردة المتوسعة الخصيوية بتوجيه من منظار تألقي. تترافق مع ألم أقل من الجراحة على المنطقة الأربية. يصل معدل نكس الدوالي في هذه الطريقة لنسبة ١٥٪وهي أعلى من الطرق الجراحية المجهرية. تشمل المضاعفات إصابة الأوعية الدموية، هجرة الشبكة المعدنية أو البالون، مضاعفات تحسسية، بالإضافة للآثار الضارة المحتملة للتعرض للإشعاع على الرجال الذين يعانون من مشاكل في تكون النطاف.

الفصل التاسع: انعدام النطاف

يعرف انعدام النطاف بغياب كامل للنطاف في السائل المنوي مكتشف بعينتين مختلفتين بعد تثفيلها، يصيب ١-٢% من الذكور، ومسؤول عن ١٠-١٥% من حالات العقم الذكري، أشد حالات العقم الذكري. يصنف حسب المستوى: خصيوي - قبل خصيوي - بعد خصيوي، وحسب السبب: انسدادي أو غير انسدادي.

يشاهد **انعدام النطاف الانسدادي** في ثلث الحالات، ويتميز بغياب النطاف في السائل المقذوف بسبب فشل في نقل النطاف عبر الطرق الناقلة بين الخصية والإحليل، على الرغم من تكون النطاف السليم. وسائل المعالجة تتضمن تصحيح منطقة الانسداد بالإضافة إلى وسائل الإخصاب المساعد.

أما **انعدام النطاف غير الانسدادي** فيشاهد في ثلثي الحالات، وهو الأشيع. يحدث عيب في تشكل النطاف إما ضمن الخصية (قصور خصية أولي) أو بسبب خلل على مستوى الوطاء والنخامى.

أسباب انعدام النطاف الانسدادي OA:

- **الأسباب الوراثية:** غياب الأسهر ثنائي الجانب الخلقي CBAVD - كيسة قناة موللر.
- **الأسباب الانتانية:** التهاب البربخ، البروستات، الحويصلين المنوين.
- **الأسباب الرضية:** أذية حوضية - أذية كيس الصفن – أذية أثناء تصوير الأوعية.
- **الأسباب طبية المنشأ:** ربط الأسهرين - إصلاح الفتق الاربي - استئصال القيلة المائية - رشف النطاف - خزعة البربخ.

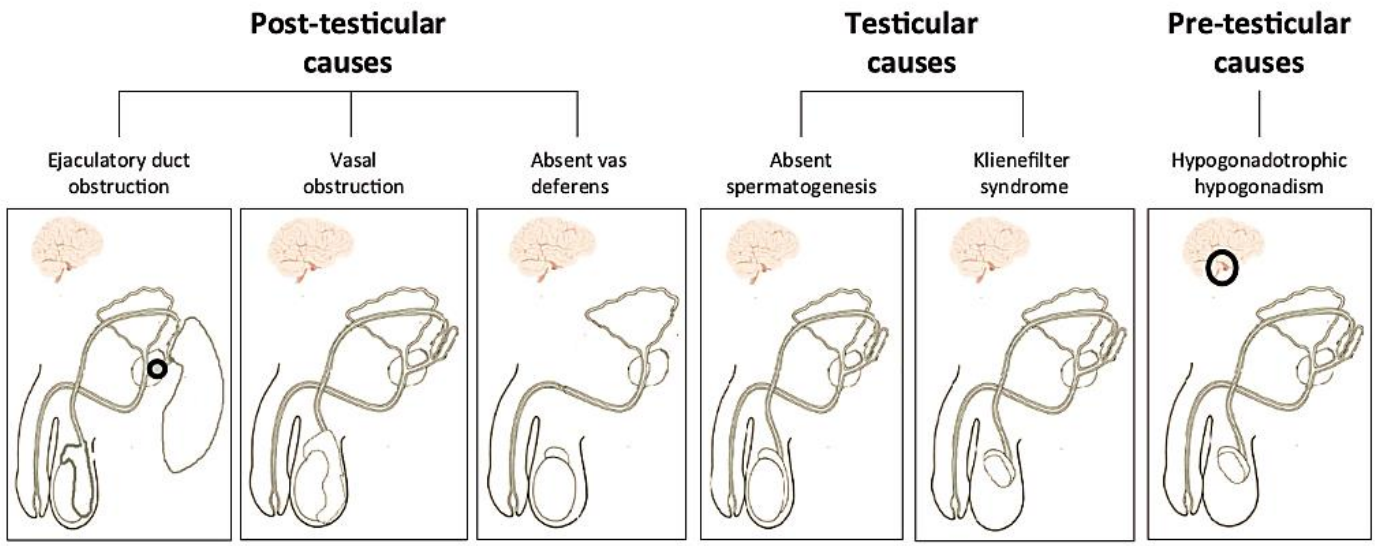
أسباب انعدام النطاف غير الانسدادي NOA:

- **المستوى قبل الخصيوي hypogonatropic hypogonadism:**
  - **وراثية:** كالمان - برادر ويلي - قصور النخامى الشامل.
  - **انتانية وارتشاحية:** الساركوئيد– السل - الفطار الكرواني– السفلس - داء النوسجات - داء ترسب الأصبغة الدموية.
  - **مناعية.**
  - **رضية:** أذية دماغية.
  - **جهازية:** قصور الكلوي المزمن، تشمع الكبد، نقص المناعة المكتسب، الداء النشواني، فقر الدم المنجلي.
  - **الطبية:** الستيروئيدات البانية، الجراحة على النخامى.
  - **تنشؤية:** أورام النخامة الوظيفية والغير وظيفية، الورم القحفي البلعومي.

- **المستوى الخصيوي hypergonadotropic hypogonadism:**
  - **وراثية:** كلاينفلنتر– نونان- عوز 5 ألفا ريدوكتاز، الحثل العضلي، الغياب الخلقي *ل*لخلايا الانتاشية sertoli cell only synd.
  - **تطورية:** التعرض للديتيل سيلبسترول، الخصية الهاجرة، التعرض للمواد السامة للأقناد.
  - **إنتانية:** النكاف.
  - **رضية:** رض أو انفتال الخصية.
  - **طبية:** الأفيونات، الكحول، كيتوكونازول، سبيرنولاكتون، سيميتيدين، معالجة شعاعية وكيميائية.
  - **أورام الخصية.**
  - **دوالي الحبل المنوي.**

التفريق السريري بين الأسباب الانسدادية والغير انسدادية:

- **القصة السريرية:**
  - تأخر بلوغ: قصور موجهات الأقناد أو كلاينفلنتر.
  - قصة عمل جراحي سابق: انعدام نطاف انسدادي.
  - نكاف: غير انسدادي.
  - انتانات تنفسية متكررة: يونغ.
  - الداء الليفي الكيسي: غياب الأسهر ثنائي الجانب.
  - قصة تناول أدوية قصة معالجة شعاعية أو كيماوية، قصة انتانات بولية أو تناسلية
- **الفحص السريري:**
  - بوضعية الوقوف والاستلقاء الظهري، بدرجة حرارة الغرفة.
  - علامات تأخر البلوغ: طول الأطراف-السمنة– التثدي- انعدام حاسة الشم-توزع ونوعية الأشعار-الصفات الجنسية الثانوية.
  - فحص الجهاز التكاثري: ندبة عمل جراحي سابق- آفات جلدية ناتجة عن الإنتانات المنتقلة بالجنس، حجم الخصية صغير يوحي بأسباب غير انسدادية كمتلازمة كلاينفنتر ks، طبيعي حجم ٢٠ سم وطول ٤ سم آفات انسدادية، أفات كتلية، دوالي الحبل المنوي.
  - المس الشرجي: ضخامة الحويصل المنوي تشير لانسداد القناة الدافقة، التهاب البروستات آفة انسدادية.



Testis	**Normal**	**Normal**	**Normal**	**Normal**	**Small, firm**	**Small, soft**
Epididymis	**Full**	**Full**	**Absent or full**	**Normal collapsed**	**Normal collapsed**	**Normal collapsed**
Vas Deferens	**Felt**	**Beaded?**	**Absent**	**Felt**	**Felt**	**Felt**
2 ry Sex Characters	**Adult**	**Adult**	**Adult**	**Adult**	**Diminished**	**Absent**
FSH	**Normal**	**Normal**	**Normal**	**High**	**High**	**low**
Testosterone	**Normal**	**Normal**	**Normal**	**Normal**	**low**	**low**
Genetics	**Normal**	**Normal**	**CFTR gene defect**	**± Y chromosome microdeletions**	**Karyotype: XXY**	**Normal**
Others	**DRE: Full SV, small volume ejaculate**	**History of STDs or Vasectomy**	**Absent SV, small volume ejaculate (if bilateral)**	**—**	**± Gynaecomastia and small volum ejaculate**	**Other endocrinopathy**

الوسائل المخبرية للتفريق بين الأسباب الانسدادية والغير انسدادية:

تحليل السائل المنوي:

يجرى ٣ مرات على الأقل على مدى ٦ أشهر بعد الامتناع عن الجماع لمدة ٤٨ ساعة، يتم فحص العينة بعد تثفيلها.

انعدام النطاف غير الانسدادي: غالباً حجم سوي <١,٥ مل، ph سوي <٧,٢ (مما يدل على سلامة الحويصل المنوي و نفوذية القناة الدافقة)، قد يترافق مع نقص في حجم السائل المنوي كما في حالات نقص التستوسترون.

انعدام النطاف الانسدادي: قلة في الحجم، نقص الـ ph، نقص الفركتوز تشير إلى انسداد القناة الدافقة أو غياب الحويصل المنوي. يدخل في التشخيص التفريقي مع القذف الرجع ويشخص بإجراء تحليل لعينة بول بعد القذف حيث يلاحظ وجود نطاف مما ينفي انعدام النطاف، وهو حالة تنتج عن خلل في التعصيب الودي لعنق المثانة مما يؤدي لضعف مقاومتها للضغط العالي المطبق عليها من عضلات الحوض أثناء القذف. وتتضمن الأسباب الدوائية: حاصرات ألفا، مضادات الذهان، حاصرات العقد العصبية، أما الجراحية: استئصال العقد اللمفية الحوضية، استئصال البروستات عبر الاحليل، أذية الحبل الشوكي، السكري طويل الأمد.

الدراسة الهرمونية:

- السمنة الشديدة: نقص تستوسترون، زيادة الاستراديول، تثبيط الـ FSH والـ LH وبالتالي نقص اصطناع التستوسترون.
- فرط البرولاكتين: تثبيط الـ GnRH وبالتالي نقص الـ FSH والـ LH
- العنانة، انخفاض الشهوة الجنسية، واضطراب الساحة البصرية في حالة انعدام النطاف تدل على برولاكتينوما.

الجدول 9-1: التحاليل الهرمونية في انعدام النطاف.

مستوى الإصابة	قبل الخصيوي	الخصيوي	بعد الخصيوي
قيمة الـ FSH	منخفض	مرتفع	طبيعي
قيمة الـ LH	منخفض	مرتفع أو على الحد الأعلى الطبيعي	طبيعي
قيمة التوستسترون	منخفض غياب مظاهر الرجولة	منخفض	طبيعي

الاختبارات التشخيصية في انعدام النطاف:

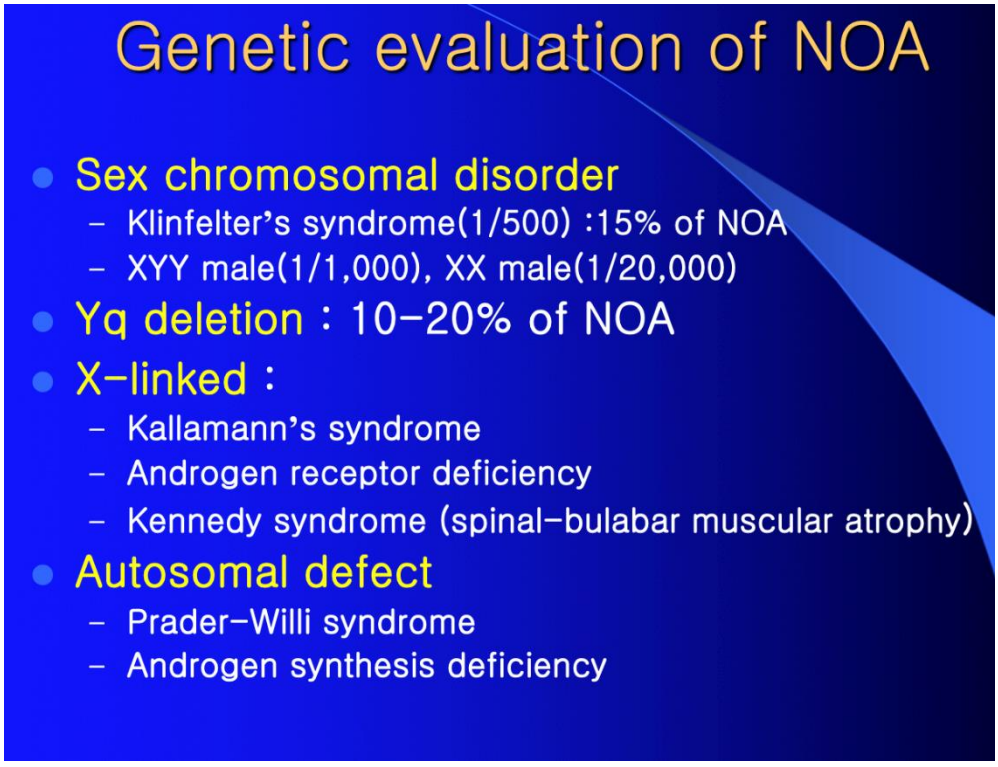
الوسائل الشعاعية:

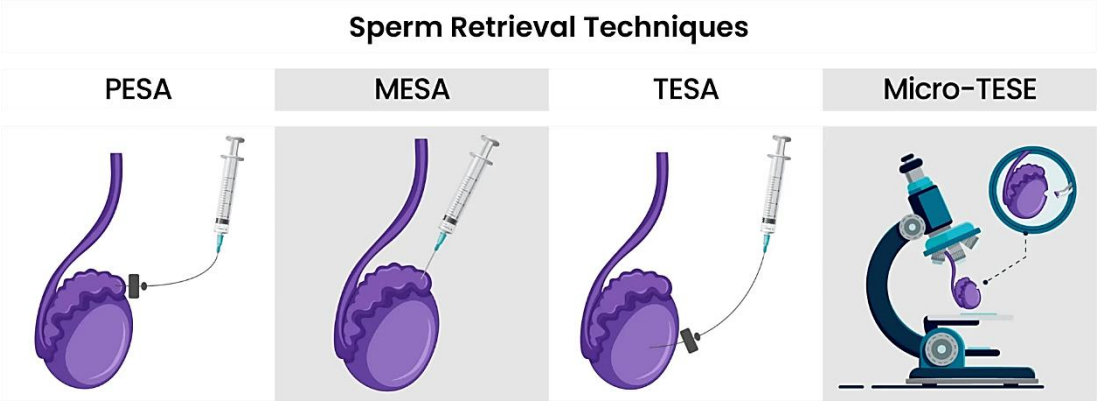
التصوير بالأمواج فوق الصوتية:

- الصفن: حجم الخصية، التشوهات البنيوية للبربخ، الدوالي المنوية، الكتل داخل الصفن.
- عبر المستقيم: ضخامة البروستات، توسع الحويصل المنوي
- ايكو كليتين: يستطب في حالات غياب الأسهر ثنائي الجانب مع سلبية طفرة CFTR، يلاحظ ٢٠% عسر تصنع كلية.

الاختبارات الوراثية:

يستطب في: انعدام النطاف الغير انسدادي المترافق مع شذوذات سريرية (فقدان شم،تأخر عقلي..)، وعند جميع الأزواج في حالة العقم الذكري قبل اجراء icsi.





خزعة الخصية:

- **تشخيصية:** في الحالات التي لا يمكن فيها التمييز بين انعدام النطاف الانسدادي وغير الانسدادي بناء على المعايير السريرية والتحاليل المخبرية، وللكشف عن الخباثة.
- **علاجية:** قطف النطاف في الـ ICSI.

الفحص النسيجي للعينة قد يكشف: نقص في تشكل الأعراس الذكرية، توقف النضج المتأخر، توقف النضج الباكر، متلازمة sertoli cell only، تصلب الانابيب المنوية. وهو إجراء غير مستطب بشكل روتيني، لكونها لا تعطي دليل حاسم على توافر النطاف، قد تؤدي الى إزالة بؤر تكوين الحيوانات المنوية النادرة مما يعرض محاولات الاسترجاع المستقبلية للخطر.

تدبير انعدام النطاف:

انعدام النطاف الانسدادي:

التصحيح الجراحي لمنطقة الانسداد:

- مفاغرة أسهر-أسهر: النفوذية 100% - الحمل 63%.
- مفاغرة أسهر-بربخ: النفوذية 50-80% - الحمل 43%.

الجراحة المجهرية لإعادة تصنيع الأسهر بعد الربط تعتمد بشكل أساسي على وجود سوابق جراحية، درجة الخصوبة السابقة، سن الشريكة ودرجة الخصوبة لديها حيث قد يستغرق عودة النطاف للسائل المنوي حوالي عام أو أكثر، وتتضمن الخيارات الجراحية:

- **استئصال القناة الدافقة عبر الاحليل TURED:** في حالات انسداد القناة الدافقة الخلقي (انذار أفضل بعد المعالجة، تحسن ١٠٠٪ في معايير السائل المنوي مع ٦٦٪ نسبة نجاح

الحمل) أو المكتسب (تحسن ٣٦٪ فقط في معايير السائل المنوي مع نسبة نجاح حمل١٢,٥٪).

- **استخراج النطاف و الحقن المجهري داخل السيتوبلازما ICSI** هو الخط الأول في علاج غياب الأسهر ثنائي الجانب.

- **انعدام النطاف غير الانسدادي:**

العلاج الدوائي:

- قصور الأقناد الثانوي الناتج عن قصور موجهات الأقناد:
  تتم المعالجة بالتعويض الخارجي لل FSH وال LH:
  - ✓ hCG١٠٠٠-٢٥٠٠ وحدة دولية مرتين في الاسبوع حتى عودة مستويات التستوسترون للمستويات الطبيعية (قد يستغرق ٦-١٢ شهر).
  - ✓ إضافة FSHالمأشوب بجرعة ٧٥ - ١٠٠ وحدة دولية ٣ مرات في الأسبوع لتحفيز تشكل النطاف، وقد تستغرق عودة تشكل النطاف فترة زمنية تصل لسنتين.
  - ✓ GnRH بشكل نبضي، غير مستخدم بشكل شائع، باهظ الثمن.
  - ✓ التستوسترون غير موصى به.
- قصور الاقناد الأولي: كلوميفين سيترات - موجهات الأقناد - مثبطات الأروماتاز، العلاج تجريبي واستخدامها نقطة خلافية حتى الآن.

استخراج النطاف وتقنيات الاخصاب المساعد ICSI – IVF:

العلاج الأكثر فعالية، وتعتبر التقنية المفضلة هي micro-tese للتخفيف من الأذية الوعائية واحتمال تشكل ورم دموي وزيادة نسبة نجاح استخراج النطاف، يتم استئصال عدة بؤر من الأنابيب المنوية وتعالج لاستخراج النطاف، يتم تحديد الأنابيب الوظيفية بالفحص المجهري (قطر أكبر وأكثر تظليل من الأنابيب المتليفة أو الانابيب الحاوية على خلايا سيرتولي فقط).

تشمل المؤشرات التنبؤية الجيدة لاستخدام تقنية Micro-TESE في استخراج النطاف: النمط البؤري لمتلازمة خلايا سيرتولي فقط، توقف النضج في المرحلة المتأخرة، نقص تشكل النطاف (على عكس توقف النضج أو خلية سيرتولي -متلازمة فقط)، بالإضافة لوجود نطاف حية مرئية في الأنابيب المنوية ضمن خزعة الخصية.

الفصل العاشر: سوء الوظيفة الانتصابية

مقدمة:

الضعف الجنسي هو حالة شائعة مرتبطة بمجموعة متنوعة من عوامل الخطورة. تعرف العنانة أو ضعف الانتصاب بعدم القدرة على حدوث الانتصاب أو الحفاظ عليه بصلابة ومدة كافية لإتمام الجماع، وذلك بشكل دائم أو متقطع لمدة 3 شهور، بعد استبعاد الضعف الجنسي الناجم عن الجراحة والرضوض.

وبائياً:

تعد العنانة حالة شائعة تصيب الرجال بكافة الأعمار ولكنها تزداد مع التقدم في السن. وهي بازدياد من 152 مليون حالة بعام 1995 ويتوقع أن تصبح 322 مليون حالة مع حلول 2025.

نسبة الضعف الجنسي عند المرضى تصل إلى 2-9% بعمر بين 40 و59. وتصل الي 20-40% بعمر بين 60 و69. وقد تكون أكثر بسبب عدم الإفصاح عن المشكلة بسبب خصوصية الحالة.

آلية حدوث الانتصاب:

يحدث الانتصاب نتيجة تآزر عدة عوامل عصبية وعائية وتحت تأثير العوامل الهرمونية والنفسية. تشكل غدة القضيب المصدر الأكثر أهمية للإشارات العصبية المسؤولة عن بدء الفعل الجنسي حيث تحتوي على نهايات عصبية حسية تتفعل بالتمسيد أثناء الجماع وتنقل الإحساس الى الضفيرة العجزية ومنها إلى مراكز غير محددة في الدماغ.

إن للتحريض النفسي دوراً كبيراً لاتمام الفعل الجنسي على الرغم من أن بعض الدراسات على الحيوانات أثبتت أن الدماغ لا علاقة له في إتمام الفعل الجنسي.

ينجم الانتصاب أو النعوظ عن السيالات العصبية نظيرة الودية التي تعبر من الجزء العجزي للنخاع عبر الأعصاب الحوضية وصولاً إلى القضيب بعد التنبيه الجسدي والنفسي الملائم. يعتقد أن هذه الألياف على عكس بقية الألياف نظيرة الودية تقوم بتحرير أوكسيد النتريك NO، بالإضافة للأستيل كولين.

يقوم أوكسيد النتريك بتفعيل أنزيم الغوانيليل فيزداد تشكل غوانيزين أحادي الفوسفات الحلقي الذي يعمل على إرخاء شرايين القضيب والشبكة الترابيقية من الألياف العضلية الملساء في النسيج الناعظ ضمن الجسمين الكهفيين والاسفنجي، ومع ارتخاء العضلات الملساء الوعائية يتدفق الدم الى القضيب مما يؤدي الى تحرير NO بشكل أكثر وزيادة التوسع الوعائي.

يتألف النسيج الناعظ من أشباه الجيوب الكهفية التي تكون فارغة نسبياً في حالات الراحة، ولكنها تتوسع بشكل كبير حين يزداد تدفق الدم الشرياني مع انسداد نسبي للعود الوريدي، بالإضافة لذلك يكون النسيج الناعظ وخصوصاً الجسمان الكهفيان محاطاً بغلاف ليفي قوي مما يسبب ارتفاع الضغط ضمن أشباه الجيوب عند تدفق الدم الشرياني، والنتيجة حدوث الانتصاب.

تعد الجملة العصبية الودية مسؤولة عن القذف.

الآلية المرضية:

تنقسم أسباب العنانة وضعف الانتصاب إلى أسباب جسدية عضوية وأخرى نفسية. تنقسم الأسباب العضوية بدورها إلى أسباب هرمونية وعائية كهفية عصبية أو دوائية. بالإضافة إلى أن الذكور المصابون بضعف جنسي ناجم عن سبب عضوي يكونون قلقين بشأن الانتصاب، مما يؤدي إلى تفاقم الأعراض.

الأسباب العصبية:

قد تكون مركزية وقد تكون محيطية. تتضمن الأسباب المركزية: التصلب اللويحي، باركنسون، وإصابات النخاع الشوكي. أما المحيطية تنجم عن الجراحات الحوضية مثل استئصال البروستات.

الأسباب الهرمونية:

مثل: نقص هرمون التوستسترون وقصور الغدة التناسلية وفرط نشاط أو قصور الدرق وفرط البرولاكتين. يسبب نقص هرمون التوستسترون ضعف الانتصاب أثناء النوم وضعف الانتصاب الصباحي ونقصاً في الرغبة الجنسية.

الأسباب الوعائية:

تكون ناجمة عن نقص في التدفق الشرياني الذي قد ينجم عن الأمراض القلبية الوعائية، ارتفاع الشحوم، تصلب الشرايين والسكري والتدخين، تؤدي هذه العوامل لخلل بوظيفة البطانة الوعائية وإنتاج الـ NO.

العامل النفسي:

تركز النظريات على العوامل السلوكية والإدراكية والنفسية فمن العوامل المؤهبة عدم كفاية الثقافة الجنسية، الاعتداء الجنسي، التربية الصارمة، ومشاكل العلاقات، بالإضافة إلى بعض العوامل المؤيدة مثل عدم القدرة على طلب المساعدة الطبية وضعف الصحة الجنسية.

الأسباب الكهفية:

تأذي الغلالة البيضاء المحيطة بالنسيج الناعظ (كسر القضيب) - تأذي الأوعية وبالتالي ضعف الانتصاب.

علاقة ضعف الانتصاب بالعقم:

قد يؤدي الانتصاب غير الكافي لحدوث الفعل الجنسي إلى حدوث العقم، وهو يعد سبباً نادراً للعقم حسب منظمة الصحة العالمية. يشكل العقم بحد ذاته عبئاً نفسياً على الذكر وبالتالي فهو يسهم بالضعف الجنسي. قد يعاني الذكور المصابون ببعض الأمراض الجهازية القلبية الوعائية أو الغدية من الضعف الجنسي عضوي المنشأ. يرتبط الضعف الجنسي أيضاً بالأورام سواء كانت حميدة أو خبيثة. وهناك علاقة وثيقة بين بعض الأدوية مثل خافضات الضغط والضعف الجنسي وكذلك مضادات الذهان والاكتئاب والعلاج الكيماوي.

طرق التشخيص

يمكن تشخيص ضعف الانتصاب بإجراء إحدى الاستبيانات التالية والتي تعتمد على القصة المرضية والسلوك الجنسي والنفسي:

- المؤشر الدولي لوظيفة الانتصاب IIEF
- حساب درجة الصلابة EHS
- الصحة الجنسية لدى الذكور SHIM
- الفحص الفيزيائي

الفحوصات المخبرية:

يتم طلب بعض التحاليل المخبرية تبعاً للشكاية والقصة المرضية. يمكن إجراء ما يلي بشكل روتيني: السكر الصيامي أو الخضاب الغلوكوزي - بروفايل الشحوم - التوستسترون الكلي.

ويمكن إجراء بعض التاليل الإضافية تبعاً لحالة المريض، مثل PSA في حالة الشك بأمراض البروستات - البرولاكتين - LH - FSH - TSH.

وضع التشخيص:

إن تشخيص العنانة هو تشخيص سريري عادةً، ولكن أحياناً نحتاج إلى بعض الفحوص والاستقصاءات المتقدمة. مثلاً فإن اختبار الصلابة وانتصاب القضيب الليلي قد يفرق بين الضعف النفسي المنشأ والضعف العضوي.

يجرى التصوير بالأمواج فوق الصوتية الحركية (دوبلر) بعد حقن الجسمين الكهفيين بمادة البروستاديل للتحقق من حالة الأوعية الدموية، والذي يميز أيضاً بين الضعف الجنسي العضوي والنفسي.

يستطب تصوير الشرايين كم في تصوير الاستحيائي الباطن في حالة الضعف الجنسي الحديث التالي لرض في العجان أو الحوض.

التدبير والمعالجة:

بالإضافة إلى تحسين جودة الانتصاب (العلاج المتخصص للضعف الجنسي)، من المهم أيضاً تدبير عوامل الخطورة المسببة له مثل التدخين والسمنة وفرط شحميات الدم، عدم مقاومة الأنسولين والداء السكري، وقصور الغدد التناسلية وضغط الدم غير المضبوط. سيحسن تدبير عوامل الخطر تلك استجابة المرضى لعلاج الضعف الجنسي وهي كذلك مهمة من أجل الصحة العامة وجودة الحياة لهؤلاء المرضى.
على الرغم من أن معظم حالات الضعف الجنسي تعتبر وعائية، إلا أنه يوجد أسباب أخرى. يجب أن يكون الطبيب على دراية باستراتيجيات العلاج المختلفة. إذا تم تشخيص ضعف الانتصاب الوعائي، يُقترح اتباع نهج علاجي متدرج على ثلاث خطوط.

خيارات العلاج:

1. معالجة عوامل الخطر المحددة والأسباب:

- **نمط الحياة: التشخيص الأساسي:**

يجب أن نركز بالتشخيص على إبراز أي عوامل خطر يمكن عكسها. يجب أن ننصح المريض بشأن أسلوب الحياة أو تعديل عوامل الخطر، قبل أو بالتزامن مع أي تدخل علاجي. يجب التركيز بشكل خاص على فقدان الوزن والنصح بالإقلاع عن التدخين. العديد من المتابعين أكدوا أن أفضل النتائج السريرية تحققت عند معالجة الإمراضيات المسببة لأمراض للقلب والأوعية الدموية أو اضطرابات الاستقلاب مثل مرض السكري وارتفاع ضغط الدم.

- **الأسباب الهرمونية:**

كما ذكرنا سابقاً، قد يتم تضمين التحاليل المخبرية في التشخيص وذلك بحسب الأعراض أو عوامل الخطر. السبب الهرموني الأكثر شيوعًا للضعف الجنسي هو قصور الغدد التناسلية الأساسي.
إذا تم تشخيص هذه الحالة، ونفي باقي الأسباب المحتملة الأخرى لقصور الخصية، يستطب العلاج بمكملات التستوستيرون TS. على أي حال، يجب المراقبة والتقييم السريري للمرضى الذين تم إعطاؤهم TS: ارتفاع الهيماتوكريت واضطرابات الكبد أو البروستات. يبقى علاج TS محط للجدل في مرضى سرطان البروستات، وهو مضاد استطباب في المرضى الذين يعانون من مرض قلبي غير مستقر.

- **الضعف الجنسي الشرياني الرضي:**

عند المرضى الشباب المصابين بضعف الانتصاب الرضي نتيجة لرض على العجان أو إصابة الحوض، فإن إعادة تكوين الأوعية الدموية للقضيب تحصل بمعدل نجاح 60٪ -70٪. الآفة الشريانية يجب تأكيدها عن طريق تصوير الشرايين الاستحيائية الانتقائية. يتطلب وجود مفاغرات وعائية طرفية جانبية أو طرفية طرفية بين الشرسوفي السفلي وشريان ظهر القضيب؛ هذه هي الحالة الوحيدة التي يكون فيها إعادة توعية القضيب مطلوبة.

- **الضعف الجنسي النفسي:**

في حالات معينة حيث تكون المشكلة النفسية هي العامل الأساسي للعنانة يوصى بالاستشارة النفسية الجنسية. العلاج النفسي الجنسي وحده، أو المترافق مع مثبطات PDE-5 قد تحسن بشكل ملحوظ معدلات رضى المرضى والشركاء.

2. علاج الضعف الجنسي:

يعتمد العلاج النوعي للضعف الجنسي على طريقة تدريجية التي تبدأ بالعلاج الفموي (علاج الخط الأول) متبوعًا بالعلاج الموضعي (علاج الخط الثاني). التداخل الجراحي بوضع زرعات للقضيب (علاج الخط الثالث) وذلك في الحالات التي تفشل فيها المعالجة بالخطين الأولين من العلاج.

على أي حال، من المهم أن تتم المناقشة مع المرضى فيما يتعلق بخطوط العلاج الثلاث تلك وأخذ تفضيلات المريض بعين الاعتبار. على سبيل المثال، قد يجد بعض المرضى العلاج الموضعي، على الرغم من أنه من الإجراءات الغازية، أكثر موثوقية من العلاج عن طريق الفم، والمرضى الذين يفشلون في الاستجابة للعلاج عن طريق الفم قد يرغب البعض منهم بالعلاج باستخدام زرعات للقضيب لأنهم لا يحبون العلاج الموضعي.

الخط الأول للعلاج

1. العوامل الفموية:

مثبطات PDE-5 تمثل حجر الأساس في علاج الضعف الجنسي. تعمل مثبطات PDE-5 في الجسم الكهفي مما يؤدي إلى استرخاء العضلات الملساء للجيوب الوعائية وبالتالي زيادة تدفق الدم إلى القضيب. تم تطوير العديد من الأدوية على سنوات (سيلدينافيل - تادالافيل - فاردينافيل - أفانافيل). كل واحد منهم لديه خصائص حركية دوائية محددة التي تمكن من المقاربة العلاجية الشخصية لكل مريض. حتى الآن، لا توجد بيانات موثوقة متاحة لمقارنة الفعالية والتحمل بين أنواع مثبطات PDE-5. لذلك، اختيار الدواء يعتمد على عوامل مختلفة: تواتر الجماع والتحمل وتفضيل المرضى.
على أي حال، يجب ملاحظة أن للأفانافيل أقل معدل لحدوث الآثار السلبية.
فعالية مثبطات PDE-5 تم إثباتها لعلاج الضعف الجنسي على نطاق واسع في الأدب الطبي. نتيجة لذلك، فإنها تمثل بلا منازع الخط الأول لعلاج الضعف الجنسي.
التأثيرات الجانبية الشائعة تشمل الصداع واحمرار الوجه والألم عضلي والذي يعد أثر جانبي نادر ولكنه مهم. أثر جانبي آخر نادر لكنه مهم وهو الانتصاب المستمر والذي مناقشة المريض حوله.
قبل وصف مثبطات PDE-5 من الضروري التأكد من أن المريض لا يتناول مشتقات النترات، وذلك بسبب تأثيراتها الخافضة للضغط والتي يمكن تعزيزها بهذه الحالة. من المهم أيضاً نصح المرضى حول أهمية تناول هذه الأقراص على معدة فارغة لتحقيق أفضل النتائج.

2. العلاج بالموجات الصدمية خارج الجسم منخفضة الكثافة:

(Li-ESWT): قدم Li-ESWT حلولاً جديدة لعلاج الضعف الجنسي. كان لتطبيقه تأثير كبير على نطاق واسع في المجتمع الذكوري العقد الماضي. يعتمد هذا العلاج الفيزيائي على انتقال موجات الصدمة منخفضة الكثافة مما يحفز الجسم الكهفي تحفيزاً مناسبًا لتحسين التوعية الدموية في أنسجته.
تشمل مزايا هذا الخط: التحمل، وقلة الآثار الجانبية، وقلة مضادات الاستطباب. ومع ذلك، وعلى الرغم من الأدلة الحديثة التي دعمت فعاليته في علاج الضعف الجنسي، فإن وجود بروتوكول علاج خاص ومؤشر محدد على كمية الطاقة التي سيتم تطبيقها على القضيب لا يزال قضية مفتوحة. ومع ذلك فمن الجدير بالذكر أن Li-ESWT غير معتمد حاليًا من قِبل إدارة الغذاء والدواء الامريكية (FDA) وأن استخدامه يعتبر تجريبيًا في الوقت الحاضر.

الخط الثاني للعلاج:

1. الحقن داخل الجسم الكهفي (الشكل 12.1)

المرضى الذين لا يستجيبون للعلاج الفموي قد يكونون مرشحين لحقن العوامل المنشطة للأوعية داخل الجسم الكهفي. يتحقق الانتصاب بعد 15-20 دقيقة من إجراء الحقن .
يمثل ألبروستاديل الكهفي (Caverject ™) حتى الآن الدواء الوحيد المعتمد لـ ICI. بدلاً عن ذلك، يمكن أن يؤخذ في عين الاعتبار العلاج المركب من مختلف العوامل (بابافيرين ، فينتولامين ، والبيتيد المعوي الفعال في الأوعية الدموية.
في حين أن معدل الفعالية > 70٪، فإن المحددات الرئيسية للحقن هي الآثار الجانبية الكبيرة، فعلى سبيل المثال فإن معدل التسرب قد يصل إلى 68 ٪ في بعض الأحيان.
أكثر من 50٪ من المرضى يعانون من آلام في القضيب وانتصاب طويل الأمد / تليف في الجسم الكهفي. علاوة على ذلك، وعلى الرغم من تصميم أقلام خاصة أوتوماتيكية لتبسيط استخدام الدواء، يبقى التطبيق الذاتي محدودية رئيسية للعلاج.
في الواقع، التدريب الكافي مطلوب دائمًا للسماح للمرضى بتطبيق ICI والبراعة اليدوية الجيدة إلزامية.

الشكل 10-1: الحقن داخل الجسم الكهفي.

2. البروستاديل الموضعي أو داخل الإحليل:

نظرًا لقيود الـ ICIs، تم استكشاف طرق بديلة بهدف نشر العلاج بـ(ألبروستاديل) للضعف الجنسي.
تم في السنوات الأخيرة اقتراح طريقتان بديلتان للتطبيق عبر الإحليل: الحبيبات الطبية (Muse ™) والكريم (Vitaros ™).
على الرغم من أنه قد تم إثبات وجود ميزة واضحة للتطبيق داخل الإحليل على الـ ICI، من حيث كونه إجراء أقل غزواً وآثار جانبية، إلا أنه يبدو أن فعالية الإعطاء داخل الإحليل لا يمكن مقارنتها بتلك الخاصة بـ ICI. لذلك وحتى الآن، يمثل ألبروستاديل داخل الإحليل بديلاً لـ ICI في حالة المرضى الذين يفضلون إجراء غازٍ أقل وذلك على الرغم من أنه أقل فعالية.

3. جهاز التفريغ (VED ؛ مضخة تفريغ) (الشكل 12.2):

عبارة عن جهاز شفط يسمح بخلق ضغط سلبي داخل الجسم الكهفي والذي، جنباً إلى جنب مع وجود حلقة مرنة في قاعدة القضيب، قد يمثل حل لعلاج الضعف الجنسي. ومع ذلك ماتزال فعالية VED محل نزاع، مع معدلات رضا عند المرضى تتراوح بين 27٪ إلى 94٪ حسب اختلاف الدراسات. أضعف نقطة في هذا العلاج تتمثل بمعدل التسرب، والذي يمكن أن يصل إلى 64٪.

تتمثل المحدوديات الرئيسية لتلك الطريقة بالآثار الجانبية (الألم والخدر والكدمات) التي يمكن أن تحدث فيما يصل إلى 30٪ من الحالات. حتى الآن، الاستطباب الرئيسي لاستخدام VED هو المرضى الأكبر سنًا ذوو الاتصال الجنسي غير المتكرر، مما يتطلب حلًا خالٍ من الأدوية للضعف الجنسي بسبب الأمراض المصاحبة الرئيسية.

الشكل 10-2: جهاز الضغط السلبي.

الخط الثالث للعلاج

زرع القضيب الاصطناعي

يعتبر زرع القضيب الاصطناعي هو الحل لعلاج الضعف الجنسي المعند على العلاج أو للمرضى الراغبين في ذلك. يوجد نوعين من مختلفين من زرعات القضيب الاصطناعية حالياً:

النوع شبه الصلب:

يتكون من اثنين من الأسطوانات المرنة المزروعة في الجسم الكهفي. يبدو القضيب بعد الغرس ثابتاً بشكل دائم ولكن يمكن تبديله يدويًا بين حالة انتصاب أو الاسترخاء. مزايا هذه الفئة من الغرسات بساطة الاستخدام والموثوقية الميكانيكية طويلة المدى. (الشكل 12.3)

النوع نفخ:
قطعتين أو ثلاث قطع مكونة من نظام هيدروليكي (الاسطوانة والمضخة والخزان). كل المكونات مخفية بالكامل. مزايا هذه الفئة من الغرسات هي الأداء "الطبيعي"، القدرة على الانتقال من ارتخاء كامل إلى انتصاب وإمكانية إخفاء الزرع. من ناحية أخرى، فإنها تمثل خطر فشل ميكانيكي تراكمي لمدة 5 سنوات بحوالي 5٪. (الشكل 12.4)

الشكل 10-3: النوع الصلب.

الشكل 10-4: النمط النفخ.

من المضاعفات الرئيسية المعروفة فيما يتعلق بزرعات القضيب: الاجتياز الجسمي Corporal crossover، تمزق الجسم (قاصي وداني)، أذية الاحليل، بروز الاسطوانة من الحشفة أو صماخ الإحليل أو القسم القاصي من القضيب (بسبب تأذي الغلالة البيضاء)، تنخر الحشفة، تشكل ورم دموي، الإنتان.
بغض النظر عن الاستطباب، فإن زرع القضيب الاصطناعي وصل إلى واحدة من أعلى معدلات الرضا (تصل إلى 95٪) بين علاجات الضعف الجنسي. يمثل زرع القضيب الاصطناعي حلاً فعالاً لعلاج المرضى الذين لا يستجيبون للعلاجات الأقل غزواً للضعف الجنسي.

ملخص:

- الضعف الجنسي هو حالة شائعة يمكن أن تؤثر على الرجال من جميع الأعمار.
- كان معدل انتشار الضعف الجنسي لدى الرجال الذين تقل أعمارهم عن 40 عامًا بين ١٪ و 9٪.
- قد يكون الضعف الجنسي مسؤولاً عن 2.3٪ من حالات العقم عند الذكور.
- عادة ما يكون الضعف الجنسي مشكلة متعددة العوامل مع عوامل الخطر العضوية والنفسية.
- يمكن تدبير معظم حالات الضعف الجنسي، ويعتمد اختيار العلاج على شدة المشكلة.
- يمكن تدبير حالات الضعف الجنسي الخفيفة بشكل محافظ باستخدام PDE-5s وLi-ESWT ؛ تتطلب الحالات المتوسطة علاجًا موضعيًا بالICIs
- الحالات الشديدة تتطلب جراحة زرع القضيب.

الفصل الحادي عشر: الإجهاد التأكسدي: دوره، التقييم والتدبير.

مقدمة

منذ الملاحظة الرائدة من قبل MacLeod بأن الحيوانات المنوية البشرية تنتج أنواع من الأكسجين ذات قدرة التفاعلية (ROS) والتي تسبب إجهاد التأكسدي.

بسبب التركيب الخاص جداً للغشاء البلازمي الحيوانات المنوية والحاوي على كمية عالية جداً من الأحماض الدهنية متعددة عدم الاشباع، تكون تلك الحيوانات شديدة الحساسية تجاه الجهد التأكسدي os.

لذلك، اعتبر الجهد التأكسدي OS مساهم رئيسي في العقم عند الذكور من خلال تأثيراته الإمراضية المساهمة في التسبب في الإصابة بأذية الخصية أو دوالي الخصية cryptochidism أو حتى التهابات وإنتانات الأعضاء التناسلية الذكرية. هذه الحدثيات المؤكسدة ستؤدي في النهاية إلى خلل في الحيوانات المنوية متجسداً بخلل بأشكالها، وحركتها، سلامة حمضها النووي. على الرغم من أنه لم يتم قبول المعيار الأخير (الحمض النووي) بشكل عام معاملاً للتشخيص من قبل لجنة الممارسة التابعة للجمعية الأمريكية للطب التناسلي [2008].

ولأن الأساليب الحالية لا تتنبأ بشكل موثوق بنتائج العلاج، ولم تثبت القيمة السريرية لعلاج تلف الحمض النووي للحيوانات المنوية الضعيفة، لذلك، وجب الوصول لفهم أكثر لعلاقة الجهد التأكسدي بأذية DNA الحيوانات المنوية وإمراضيته ونتائج ذلك والتدبير الملائم.

بيولوجيا الأكسدة والإرجاع، التنفس الهوائي، وظيفة الميتوكوندريا المتطورة في ظل انخفاض الأكسجين:

تطورت الحياة في بيئة منخفضة الأكسجين والتي يسيطر فيها ثاني أكسيد الكربون والنيتروجين، مؤدية إلى ظروف اختزال خفيفة بحيث وفرت مصدر طاقة للكائنات الحية وحيدة الخلية الأولية. كان الأكسجين أنذاك منتجًا ثانويًا سامًا لعملية التنفس الهوائي تلك، مما أدى إلى أكسجة المحيط الحيوي.

أدى هذا إلى تحول في البيئة والانتقال إلى حالة أكثر أكسجة، والذي استلزم تطور التنفس الهوائي. سمح التطور اللاحق للميتوكوندريا بتطور التنفس الهوائي من خلال الفسفرة المؤكسدة، والتي يتم فيها تحويل السكريات البسيطة والأحماض الدهنية طويلة السلسلة إلى أدينوز ثلاثي الفوسفات ATP.

في هذا السياق، يتضمن التنفس الهوائي سلسلة من تفاعلات الأكسدة والارجاع وما يتبعها من نقل الإلكترونات عبر سلسلة من المعقدات البروتينية والمعروف باسم (سلسلة نقل الإلكترون)، مما يوفر ازدياد كبير من توافر ATP، مما سمح بتطور الحياة متعددة الخلايا. تطورت الميتوكوندريا كمنظم أساسي لِ مختلف الوظائف البيولوجية، بما فيها التمايز الخلوي والنمو، وإطلاق الإشارات، اصطناع الهرمونات الستيروئيدية ، وموت الخلايا المبرمج. لاحقاً، أصبح للميتوكوندريا الحمض النووي الخاص بها (mtDNA) والمسؤول عن نسخ 13 بروتينًا مهمًا في الفسفرة المؤكسدة. كنتيجة متناقضة لِلتنفس الهوائي، نسبة صغيرة من الإلكترونات تسربت من المعقد البروتيني الأول والثالث في الغشاء الداخلي للميتوكوندريا ، مولدةً جزيء شديد التفاعل فوق أكسيد (O2.2)-). تم استقلابه لاحقاً إلى بيروكسيد الهيدروجين (H2O2) والهيدروكسيل (OH−)، وكلها مصنفة تحت المصطلح الشامل ROS {الجذور الأكسجينية الحرة} .

تم اكتشاف ROS في الكيمياء منذ أكثر من 100 عام، ولاحقاً وجد أن جميع تفاعلات الأكسدة المتعلقة بالجزيئات العضوية تتوسط فيها أنواع مختلفة من ROS. ثم وجد أنها تتواسط بتعديل جميع النظم البيولوجية، إضافةً إلى الشيخوخة وأمراض مختلفة. لاحقاً، وجد أن ROS تتوسط في العديد من الوظائف البيولوجية، لا سيما كإشارات جزيئية، مُنظَّمةً بالعديد من الهرمونات والسيتوكينات.
بتركيزات مناسبة، تعتبر (ROS) كمفاتيح لتفاعلات فسفرة /نزع الفسفرة (الأكسدة والاختزال) في العديد من وظائف الخلية الأساسية. ومع ذلك، فإن ROS شديدة التفاعل وتؤذي الدهون (على وجه التحديد أغشية الخلايا والميتوكوندريا)، الحموض الأمينية وعديدات الببتيد والكربوهيدرات.
يؤدي الإنتاج المفرط ل ROS إلى الإجهاد التأكسدي OS، مما يؤدي إلى إتلاف بنى الخلايا، وخاصة الأحماض الدهنية غير المشبعة (على سبيل المثال، الأغشية الخلوية وأغشية الميتوكوندريا) والبروتينات، بما في ذلك الحمض النووي، والموت الخلوي المبرمج. لاحقاً، اعتبر إنتاج ROS والإجهاد التأكسدي OS محفزاً رئيسياً للشيخوخة، وكذلك عامل مهم ووسيط للعديد من الأمراض المزمنة بما في ذلك أمراض القلب والأوعية الدموية ، وداء السكري ، والعديد من الأورام الخبيثة ، وهشاشة العظام.
بسبب القدرة السميّة ل ROS، طورت مضادات الأكسدة antioxidants حماية وتعديل لتلك الفعالية السميّة ل ROS. يشمل ذلك مضادات الأكسدة الداخلية الرئيسية، مثل الكاتلاز، الجلوتاثيون بيروكسيديز، أفراد من عائلة فائق الأكسيد ديسموتاز (على سبيل المثال، SOD1، SOD2، SOD3) ، بيروكسيريدوكسين ، جلوتاريدوكسين و ثيوريدوكسين thioredoxins.
بالإضافة إلى ذلك، مضادات الأكسدة الخارجية وهي أساسية في البيولوجيا وتشمل: المغذيات الدقيقة مثل الفيتامينات أ (والبيتا كاروتينات الأخرى)، C ، و E ، والجلوتامين ، والعديد من المغذيات النباتية (على سبيل المثال ، البوليفينول) ، وكذلك عوامل متممة هامة مثل الزنك والسيلينيوم (تشارك في الوظائف الأنزيمية).

بيولوجيا الأكسدة والاختزال في التكاثر الذكري

تعد ROS وسيط أساسي للوظيفة الإنجابية للذكور عندما تكون ضمن التراكيز الفزيولوجية المناسبة. وهذا يشمل تكثيف الكروماتين خلال عملية تكوين الحيوانات المنوية، والنضج في البربخ، ظواهر ما بعد القذف مثل فرط النشاط، والسعة capacitation، والتفاعل الأكروزومي، وكذلك اندماج البويضات من خلال منطقة ارتباط الحيوانات المنوية.
يتم إنتاج المستويات المنخفضة من ROS من الحيوانات المنوية نفسها في الغالب، على وجه الخصوص H2O2 ، وكذلك من الكريات البيض (في الغالب العدلات منها) داخل الجهاز التناسلي الذكري.
ينتج عن الجهد التأكسدي OS العديد من العواقب السيئة على عدة عمليات، بما فيها تكوين الحيوانات المنوية غير الطبيعي، وأكسدة الدهون، وتفتيت الحمض النووي، واختلال وظائف الميتوكوندريا بفعل H2O2 المفرط، وتغيير طبيعة الإنزيمات، وتقليل القدرة المضادة للأكسدة.

العقم عند الذكور والإجهاد التأكسدي

الوبائيات والعوامل المسببة:

تشمل الأسباب الشائعة للعقم عند الذكور دوالي الخصية (أحادية الجانب أو ثنائي)، والتهابات الجهاز التناسلي، والإنتانات، وانسداد الأقنية. ومع ذلك، قد تصنف نسبة كبيرة (40٪ - 90٪) على أنها مجهولة السبب، والتي يتم تعريفها على أنها عدم قدرة الذكر على تلقيح شريكته بشكل روتيني معتاد بسائل منوي ونظام صماوي وتحليل جيني طبيعي.

بغض النظر عن السبب المتهم، تم كشف وجود الإجهاد التأكسدي OS في السائل المنوي في 30٪ - 80٪ من الرجال العقيمين. كما تبين وجود إجهاد تأكسدي مفرط في الغالبية العظمى من الحالات عند الرجال المصابين بالعقم مجهول السبب. المصدران المهمان لـ ROS في السائل المنوي هما: من الحيوانات المنوية نفسها (بما في ذلك المنويات والخلايا المنتشة) والكريات البيض (في الغالب العدلات).

لذلك، فإن أبرز أسباب الإجهاد التأكسدي OS في الجهاز التناسلي الذكري والسائل المقذوف: زيادة عدد الكريات البيض في السائل المنوي، دوالي الخصية، المنويات، والحيوانات المنوية غير الناضجة. يمتد التأثير إلى أبعد من ذلك، حيث يشمل إمراضيات جهازية مرتبطة بالشيخوخة، السمنة والمتلازمة الاستقلابية ومرض السكري.

ترتبط ROS الخارجية المرتبطة بالعقم عند الذكور بنمط الحياة غير الصحي والتعرض البيئي. فهي شائعة في البيئة الصناعية الحديثة ونمط الحياة الغربي. وكذلك في حال سوء التغذية حيث استهلاك الطعام مفرط الحريرات وخيارات التغذية السيئة، ونمط الحياة الكسول، وزيادة السمنة واضطرابات الاستقلاب، والتدخين واستهلاك الكحول والتعرض لمبيدات الحشرات، والتعرض الخارجي لهرمون الاستروجين والتسمم بالمعادن الثقيلة والأعواز الغذائية والتقدم بالعمر.

اصطناع النطاف:

تعتبر عملية تكوين الحيوانات المنوية الوظيفة الأساسية للخصيتين، التي من خلالها توفر خلايا سيرتولي الغذاء والدعم لعملية تطور الحيوانات المنوية من الخلايا المنتشة. إن بيولوجيا الأكسدة والارجاع المتوازنة أمر بالغ الأهمية في التنظيم الفزيولوجي وعملية تكوين الحيوانات المنوية.

يرتبط الجهد التأكسدي OS بتوليد الأمشاج غير الطبيعية مع كروماتين معاد تشكيله بشكل سيء، مما يؤدي إلى حيوانات منوية غير طبيعية مرتبطة بنسبة عالية من تفتيت الحمض النووي. وترتبط هذه الحيوانات المنوية غير الطبيعية أيضًا بموت الخلايا المبرمج الذي ينتج عنه زيادة ملحوظة في توليد H2O2.

مع قدرة منخفضة للتوسط في إصلاح تكسرات شرائط الحمض النووي التي تحدث بشكل طبيعي أثناء تكوين الحيوانات المنوية، تصبح هذه الخلايا في النهاية عرضة لموت الخلايا المبرمج المعتمد على ROS.

جودة المني في السائل المقذوف:

اعتُمدت جودة السائل المنوي كمؤشر القدرة الإخصابية لدى الذكر " على النحو الذي عُرّفت به من قبل منظمة الصحة العالمية WHO". تضمنت النسخة الأخيرة المنشورة في عام 2010 قيم ومجالات مخبرية مرجعية وتقنيات تشخيصية تمكن من التفسير السريري للنتائج.

يركز ذلك على قيم تحليل السائل المنوي الأكثر أهمية، بما في ذلك التركيز، الحركة، والحيوية (حيوية الحيوانات المنوية)، وتركيز الكريات البيض. علاوة على ذلك، فإن جودة السائل المنوي المقذوف تتعلق بمكونات البلازما المنوية، خاصة مجموعة البروتينات والأحماض الأمينية المناسبة، متضمنة كذلك السيتوكينات المختلفة، وكذلك الدهون والأيونات والهرمونات.
بالإضافة إلى ذلك، يشمل ذلك مضادات الأكسدة مثل SOD ، والكاتلاز ، والجلوتاثيون بيروكسيديز ، والمغذيات الدقيقة الخارجية، الفيتامينات أ ، ج ، هـ ، النحاس ، الزنك ، متمم إنزيم Q10 ، ويوبيكوينول.
ينشأ OS في الجهاز التناسلي والبلازما المنوية بسبب عدم التوازن بين ROS والسعة الكلية المضادة للأكسدة (TAC) ويصبح ضارًا جدًا لبنية الحيوانات المنوية ووظيفتها وقدرتها على الإخصاب. يترافق هذا مع انخفاض تركيز الحيوانات المنوية، وحركتها، وحيويتها والأشكال المورفولوجية الطبيعية، وكذلك مع نتائج سلبية على المقاييس الوظيفية متضمنة عملية تكثيف الكروماتين (أثناء تكوين الحيوانات المنوية) وسلامة الحمض النووي، إمكانات غشاء الميتوكوندريا (MMP) والتي تعكس خلل وظيفي في الميتوكوندريا، وفرط النشاط، وتفعيل قنوات شوارد الكالسيوم، capacitation، وتفاعل أكروسوم، والارتباط بالبويضة.

آليات الأذية التأكسدية والواسمات الجزيئية

فوق أكسدة الدهون:

الغشاء البلازمي للحيوانات المنوية أكثر غنى بالحموض الدهنية عديدة عدم الاشباع (PUFA)، وخاصة أوميغا 3 PUFA حمض الدوكوساهيكسانويك (DHA)، عند المقارنة بمعظم الخلايا الجسدية. هذه الروابط المزدوجة بين ذرات الكربون خاصة أكثر عرضة للتلف التأكسدي من خلال lipid peroxidation. علاوة على ذلك، توجد مساحة كبيرة نسبيًا حول رأس وذيل هذه الخلايا المتطاولة. بالإضافة إلى ذلك، لدى الحيوانات المنوية القليل من السيتوبلازما مقارنة بمعظم الخلايا الأخرى، مما يقلل من تراكيز الدفاعات المضادة للأكسدة داخلية المنشأ.
على الرغم من أن أكسدة الأوكسيستيرول ترتبط بالسعة الفزيولوجية عن طريق إزالة الكوليسترول من غشاء الحيوانات المنوية، فإن أكسدة PUFAs خلال مساحة السطح الكبيرة نسبيًا تجعل الحيوانات المنوية معرضة بشكل خاص لبيروكسيد الدهون الضار تحت تأثير OS.
على الرغم من أن الحيوانات المنوية تزيل بشكل فعال البيروكسيدات المفرطة من غشاء الخلية، إلا أنه عندما تكون هذه العمليات مُثقَلة بأكسدة الدهون سينتج عن ذلك بسرعة تلف غشاء الميتوكوندريا، مما يؤدي إلى فقدان ATP داخل الخلايا ويؤدي بدوره إلى مزيد من ضعف حركية الحيوانات المنوية.
ينتج عن عملية أكسدة الدهون (LPO) بدء تفاعل متسلسل جذري داخل PUFA، ينتج عنه جذور دهنية شديدة التفاعل وسامة، والتي تشمل جزيئات مختلفة مثل الألدهيدات. تشمل المنتجات النهائية لـ LPO العديد من الجزيئات ذات السمية الجينية والمطفرة والتي تعتبر واسمات لل OS مثل malondialde hyde (MDA) و 4-hydroxy-2-alkenals و 2-alkenals ، وهي مطفرة وسامة للجينات.

أذية الكروماتين وتكسر ال DNA:

بالإضافة إلى LPO، فإن سلامة الحمض النووي للحيوانات المنوية تكون معرضة بشكل خاص لـ OS. يعتبر ضرر الحمض النووي سمة أساسية من سمات عيوب الحيوانات المنوية التي يسببها ROS.

يمكن أن تكون الأضرار إما بسبب الأكسدة المباشرة للحمض النووي التي تسبب تكسر الحمض النووي أو بسبب غير مباشر بواسطة المنتجات النهائية من LPO مثل malondialdehyde (MDA)، 4-hydroxy-2-alkenals ، أو alkenals-2 ، وهي كما أسلفنا مطفرة وسامة للجينات.

يتجسد تلف الحمض النووي الناجم عن OS بنضوج شاذ للحيوانات المنوية ، وتفتيت الحمض النووي، والموت الخلوي المبرمج. إن عواقب زيادة تكسر الحمض النووي مهمة للغاية. وتشمل عدم القدرة على اندماج الصبغيات بعد اختراق البويضات (يسبب العقم)، وحدوث الإجهاض في حال حدث الإخصاب وكذلك اضطرابات عديدة في النسل بسبب انتقال هذا الضرر الجيني إلى النسل.

ضعف الميتوكوندريا:

بالإضافة إلى كونها مصدرًا بارزًا لـ (ROS) داخلية المنشأ، ومهمة للوظيفة الفزيولوجية تحت حالة تنظيم الأكسدة والاختزال المستقرة، فإن الميتوكوندريا حساسة بشكل خاص تجاه الأذى الناجم عن ROS.

علاوة على ذلك، عند الخضوع لـ OS، تصبح الميتوكوندريا مصدرًا مهمًا لتوليد ROS المفرط، وبالتالي المزيد من تفاقم OS. وهكذا، فإن خلل الميتوكوندريا هو على حد سواء نتيجة وسبب لـ OS، مؤدية لخلل خلوي وظيفي. وبسبب هيكلها الدائري والحماية الأقل لحمضها النووي الجيني (mtDNA) مقارنة بالحمض النووي الخلوي، فإن حمضها النووي بالتالي أكثر حساسية لما يصل إلى 100 مرة تجاه ROS.

التشخيص السريري للإجهاد التأكسدي في خصوبة الذكور:

خلال العقود الماضية، تم تطوير عدة تقنيات لتحديد ROS وOS. تعتمد هذه التقنيات على مبادئ مختلفة. لسوء الحظ، فقط التقنيات التي تم تطويرها في السنين الأخيرة تم التحقق من صحتها ليؤخذ بها سريرياً. لذلك، لا توجد حتى الآن قيم نهائية مقبولة عالميًا.

التلألؤ (التألق) الكيميائي:

من بين الأنواع المختلفة من اللمعان، اللمعان الكيميائي، وهو انبعاث الضوء بعد حدوث تفاعل كيميائي معين. من المحتمل أن تكون التقنيات القائمة على استخدام اللمعان الكيميائي أقدم التقنيات المستخدمة في طب الذكورة لتحديد كمية الـ ROS المتوفرة في السائل المنوي. تعتمد هذه التقنيات على انبعاث الضوء كنتيجة التفاعل الكيميائي لـ ROS مع مسبار مصدر للتألق الكيميائي يؤدي إلى حالة إثارة إلكترونية.

يحدث انبعاث الفوتون (الضوء) نتيجة لانتقال إلكترون من الحالة المثارة الإلكترونية إلى سوية طاقة أقل.

يمكن الكشف عن الضوء وتحديد كميته بحساسية شديدة باستخدام أجهزة الكشف الضوئية.

على الرغم من وجود العديد من المركبات التي تمتلك خاصية التألق، فإن المركبات الأكثر استخداماً ككواشف تألق كيميائي في طب الذكورة هي لومينول ولوسيجينين (الشكل 13.1)، حيث تكون الكفاءة الكمية لهذين المركبين ميكرولتر (أينشتاين / مول) و 0.02 ميكرولتر على التوالي.

لكن، بالمقارنة مع التألق الحيوي، وهو شكل من أشكال التألق الكيميائي حيث ينبعث الضوء من متعضٍ حي وله كفاءة تبلغ حوالي 90٪، بينما التألق الكيميائي باستخدام لومينول أو لوسيجينين تمتلك كفاءة كمية تبلغ حوالي 1٪ -2٪ فقط. حتى الآن حدود الكشف عن اللمعان الكيميائي المباشر لمثل هذه حول 10–18 مول. بينما يتفاعل اللومينول مع العديد من ROS المنتجة داخل وخارج الخلية بما في ذلك H2O2 وO2، وOH، فإن اللوسيجينين أكثر نوعية لفوق الأكسيد خارج الخلية. ومع ذلك، يفضل الباحثون على نطاق واسع استخدام اللومينول بسبب حساسيته، والتي يمكن تعزيزها باستخدام بيروكسيداز الفجل كمحفز. من ناحية أخرى، يبدو أن luminol chemilumi nescence يتم توليده في ظل ظروف كيميائية مختلفة، ولذلك، فإن هذا النظام عرضة للعديد من التدخلات.

لذلك، يبحث العلماء عن أنظمة اختبار بديلة للتأكد من وجود ROS في السائل المنوي وإنتاجها من قبل الحيوانات المنوية والكريات البيض. أشارت العديد من التقارير إلى فائدة المتألقات الكيميائية في كشف ROS وبالتالي تعرض خلايا الحيوانات المنوية لـ OS. تشير هذه التقارير أيضاً إلى أن مرضى قلة النطاف لديهم مستويات ROS في السائل المنوي أعلى بشكل عام من الأشخاص الذين لديهم تحليل نطاف طبيعي.

حاول Argawal التحقق من صحة اختبار الإنارة باستخدام luminol كمسبار مضيء وقيمة حدية محسوبة بقيمة 102.2 106 / s / RLU حيوان منوي للتمييز بين المرضى والمتبرعين الخصيبين. الاختبار لديه حساسية 76.4٪ ونوعية 53.3٪ موجبة وقيم تنبؤية سلبية تبلغ 82.1٪ و 44.5٪ على التوالي.

بسبب المشاكل المذكورة مع نظام الاختبارذلك والتباين الكبير في القيم التي تم الحصول عليها، فإن الهدف حالياً هو تطوير أنظمة اختبار أكثر قوة لتحديد ROS و OS، ولكن في نفس الوقت يجب أن يكون المسبار شديد التفاعل ونوعياً. بالإضافة إلى ذلك، يجب أن تكون هذه الاختبارات أيضًا ميسورة التكلفة بالنسبة للمرضى وسريعة.

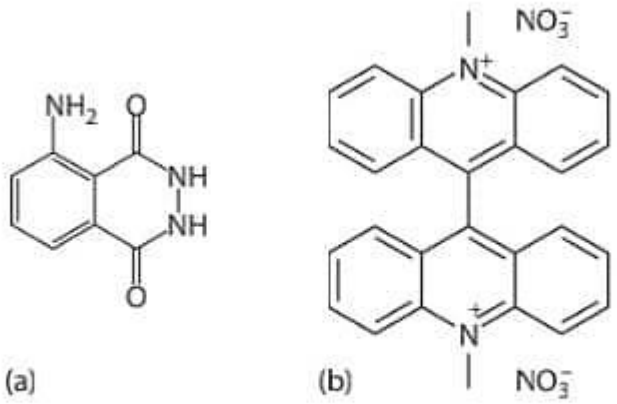


FIGURE 13.1 Structural formulas of luminol (a) and lucigenin (b).

الشكل 11-1: الصيغة الكيمائية لكل من اللومينول واللوسيجين.

التألق الضوئي:

على عكس اللمعان الكيميائي، حيث ينتج انبعاث الضوء هنا عن تفاعل كيميائي، التألق هو الانبعاث الضوئي بواسطة مادة أثيرت بالضوء (أو موجات مغناطيسية كهربائية) وتصدر فوتونات عادة أطول موجةً، وبالتالي أقل طاقة، من الطول الموجي الذي تم امتصاصه. تتم إثارة الحالات الإلكترونية للجزيء بالفوتونات (الشكل 13.2) وانتقالات الإلكترون المؤدية إلى الإضاءة.

عادة ما يتم استخدام تقنيات الاضاءة، على سبيل المثال، لاكتشاف وتحديد مواقع بروتينات معينة (التألق المناعي) أو الكروموسومات أو أهداف على RNA (التألق في الموقع الهجين [FISH]).

يعد ثنائي هيدرو إيثيديوم (DHE) أو هيكسيل ثلاثي فينيل فوسفونيوم (MitoSOX Red) المجسات الأكثر استخدامًا لتحديد ROS في التشخيص في الطب الذكوري ، وكلاهما نوعي لفوق الأكسيد. بينما DHEهو عبارة عن مسبار غير مشحون ذو نفاذية غشاء يكتشف بشكل عام إنتاج فوق الأكسيد، MitoSOX Red هو كاتيوني، قابل للذوبان في الدهون مشتق من DHE يستهدف على وجه التحديد إنتاج فوق الأكسيد في الميتوكوندريا.

في 63 حالة عقم تم اختيارها عشوائياً من مرضى عقيمين من نوع nonleukocytospermic، كان اللمعان الكيميائي المعتمد على اللومينول مرتبطًا ارتباطًا وثيقًا (r = 0.576) مع عدد الكريات البيض في المني، ولكن أقل بكثير (r = 0.296) من ROS داخل الخلايا (النطاف)، يتم تحديد إنتاجها عن طريق اختبار DHE. من جهة أخرى، كان تكسر الحمض النووي للحيوانات المنوية مترافقاً بشكل إيجابي وقوي بإنتاج ROS داخل الخلايا في حين أن الارتباط مع إنتاج ROS المنوي أضعف بكثير. هذا يدل على أن OS المنوي له تأثير أقل على تكسير الحمض النووي للحيوانات المنوية من إنتاج ROS داخل الخلايا بواسطة الخلايا المنتشة الذكرية نفسها. ذلك يجعل إنتاج ROS داخل الخلايا مؤشراً محتملاً أكثر أهمية لتشخيص العقم عند الذكور من ROS خارج الخلية في السائل المنوي.

من حيث المبدأ، أكد هذه النتيجة Zandieh et al الذي لخص ذلك إلى أن ضرر ROS داخل الخلايا والحمض النووي للحيوانات المنوية أعلى في مرضى العقم مقارنة مع الشواهد. بينما Henkel et al استخدم المجهر المضيء للتعرف على الحيوانات المنوية إيجابية ROS. استخدم محفوظ وآخرون قياس تدفق الخلايا للكشف عن خلايا الحيوانات المنوية إيجابية ROS وأوصوا بذلك لتحديد إنتاج ROS داخل الخلايا.

إلى جانب المزايا العامة لهذه الطريقة، فإن هذا الإجراء ليس فقط أكثر نوعية لتحديد إنتاج ROS في الحيوانات المنوية الحية، ولكنه إلى جانب ذلك يتطلب عددًا أقل من الحيوانات المنوية مقارنة بعملية اكتشاف ROS في البلازما المنوية.

على الرغم من حقيقة أن قياس التدفق الخلوي يعد طريقة منهجية قوية ويستخدم بشكل روتيني للتشخيص السريري، والإنتاج داخل الخلوي لـ ROS في الحيوانات المنوية يُقترح أنه المصدر الرئيسي لـ ROS وفي حالات الدوالي، إلا أنه لم يتم تقييم ROS داخل الخلايا بشكل كلي حتى الآن.

قد يكون أحد الأسباب المحتملة لذلك هو أن المسبار يحفز تفكيك، وبالتالي تقديم معلومات نوعية عن إنتاج فوق الأكسيد وليس البيانات الكمية. لذلك، لا توجد قيم فاصلة مُقتَرحة لتحديد المرضى الذين يعانون من ارتفاع إنتاج ROS داخل الخلايا.

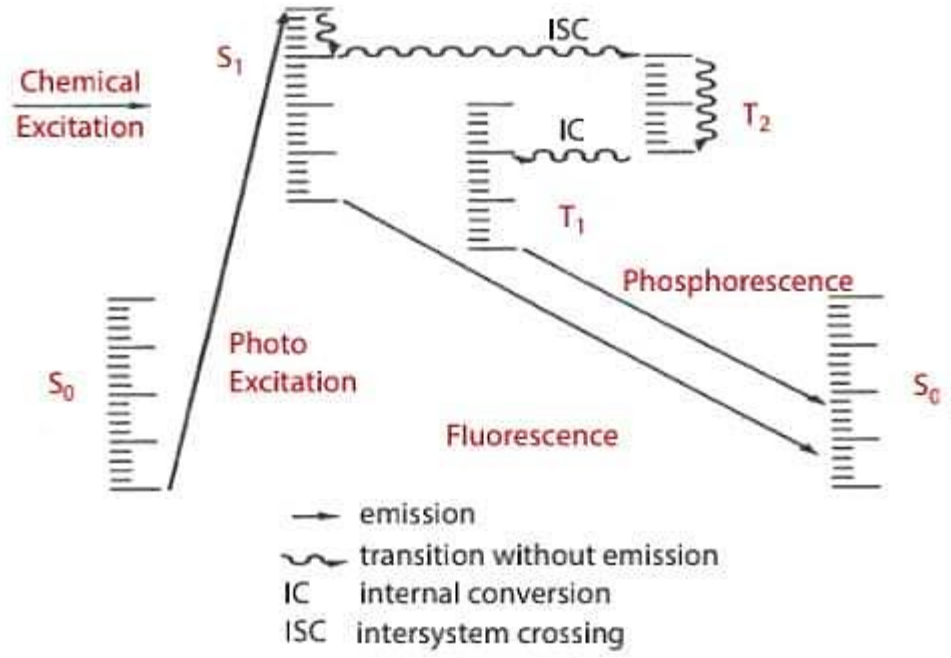


FIGURE 13.2 Jablonski diagram illustrating photo excitation of a molecule resulting in fluorescence or phosphorescence. For fluorescence, the light is emitted immediately after excitation, and in phosphorescence, the slower re-emission of light is due to excited electrons trapped in a so-called "triplet state" with only "forbidden" transitions available. Hence, the release of the energy by the electrons returning to the low-energy singlet state in form of light emission takes longer.

الشكل 11-2: مخطط توضيحي للتألق الضوئي.

المواد التفاعلية لحمض الثيوباربيتوريك (TBARS):

بما أن OS ناتج عن خلل توازن بين المؤكسدات ومضادات الأكسدة لصالح المؤكسدات التي تتفاعل مع الدهون الغشائية للغشاء البلازمي وتنتج malondialdehyde (MDA) كمنتج نهائي مطفر للغاية في عملية أكسدة الدهون. يمكن الكشف عن MDA وتحديد كميته باستخدام اختبار مواد حمض الثيوباربيتوريك التفاعلية TBARS.

لهذا الاختبار أهمية في التحري عن مستويات OS عن طريق معايرة تراكيز MDA في مختلف مجالات الطب، بما في ذلك طب الذكورة، حيث تم العثور على مستويات أعلى من MDA عند مرضى العقم.

بالإضافة إلى ذلك، هناك علاقة إيجابية قوية بين مستويات MDA المنوية وتكسر الحمض النووي للحيوانات المنوية، وذلك واسم ثبت بوضوح أنه معيار تنبؤي لـ الإخصاب في الجسم الحي وفي المختبر، وتم إثبات ذلك.

اختبار Nitroblue Tetrazolium (NBT):

يُعرف Nitroblue tetrazolium (NBT) باكتشاف الكريات البيض متعددة النوى في المرضى الذين يعانون من مرض الورم الحبيبي المزمن لأكثر من خمسة عقود. يتفاعل ملح ترازوليوم المصفر القابل للذوبان في الماء والنفاذ في الغشاء مع فوق الأكسيد الخلوي لتشكيل فورمازان أزرق داكن إلى أرجواني، التي يمكن قياسها بالطيف الضوئي (سبيكتروفوتومتر) أو ملاحظتها مجهرياً. يمكن ملاحظة هذا أيضًا في الحيوانات المنوية.

Esfandiari et al كانوا أول من عمل في هذا الاختبار من خلال تحليل عينات السائل المنوي، حيث لاحظوا وجود روابط إيجابية قوية لكريات الدم البيضاء إيجابية NBT مع مستويات ROS بالسائل المنوي، مثل التي يتم تحديدها عن طريق (اللومينول – اللمعان الكيميائي).

في عام 2010، Tunc et al طور اختبارًا قائمًا على القياس الطيفي (سبيكتروفوتومتر) في دراسة صغيرة شملت 21 رجلاً خصيب و 36 رجلاً عقيم وتم حساب قيمة حدية قدرها 24 ميكروغرام فورمازان / 107 حيوان منوي لتحديد مرضى العقم. نظراً لبساطته وتكلفته منخفضة، Amarasekara et al. اقترح هذا الاختبار كوسيلة تشخيص فعالة ومناسبة من حيث التكلفة، وخاصة في البلدان النامية.

ومع ذلك، فإن القيمة الحدية المحسوبة هي 42.02 ميكروغرام من فورمازان / 107حيوان منوي وتختلف بشكل كبير عن القيمة التي حددها تونك وآخرون. في الآونة الأخيرة، Gosalvez et al قام بتقييم مجموعة أدوات تعتمد على قياس الألوان والمتاحة تجارياً للاختبار.

يشير هؤلاء المؤلفون إلى أن البلازما المنوية هي الجزء الأكثر أهمية لإنتاج فوق الأكسيد أكثر حتى من الحيوانات المنوية لأنه لم يتم التمكن من اكتشاف فوق الأكسيد في الحيوانات المنوية إلا في 32٪ من عينات السائل المنوي. اقترح المؤلفون أيضاً أن هذا الاختبار يعتبر اختبارًا مباشرًا لتحديد ال OS المنوي وتأثير العلاج المضاد للأكسدة.

من جهة أخرى، انتقد Aitken هذا الاختبار لأن NADH / NADPH، أو أي إنزيم قادر على تقليل الصبغة لهذه المادة، يمكن أن يشير إلى إيجابية كاذبة ل ROS. ومن ثم، فإن اختبار NBT لن يقيس OS.

علاوة على ذلك، فيما يتعلق بافتراض أن NBT سيكون قادر على اكتشاف إنتاج ROS داخل الهيولى في الحيوانات المنوية فإن اكتشاف ذلك في الخلايا التي تملك كمية محدودة للغاية من السيتوبلازما أمر مشكوك فيه. على العكس من ذلك، Gosalvez et al. ذهب إلي أن هذا الاختبار يستخدم على نطاق واسع على مدى عقود وما إذا كانت أنشطة P450 و b5ريدكتاز ستكون موجودة في البلازما المنوية.

رغم ذلك يبدو أن هناك عدداً من الأسئلة حول صحة هذا الاختبار وبساطته لا تزال بحاجة إلى إجابة، ذهب De Jonge إلى نقطة أنه يجب إزالة الحيوانات المنوية من بلازما السائل المنوي بأسرع وقت ممكن حتى تتمكن الخلايا المنتشة الذكرية من تخصيب البويضات بنجاح.

يجب أن يكون أي اختبار ممكن الإجراء على المرضى الذين يعانون من OS المنوي بشكل موثوق وفعال وسريع ومناسب التكلفة، والذين يمكن معالجتهم بعد ذلك بشكل فعال، إما بتقنيات الإنجاب المساعدة (ARTs) أو باستخدام العلاج المضاد للأكسدة للزوجين حتى يحدث الحمل في الجسم الحي.

جهد الأكسدة والارجاع (MiOXSYS):

في الآونة الأخيرة، Agarwal et al. قدم طريقة جديدة لكشف OS في السائل المنوي باستخدام نظام MiOXSYS. هذه الطريقة تختلف عن الطرق التي تكلمنا عنها سابقاً لأنها تقيس OS مباشرة كجهد إلكتروكيميائي للأكسدة والإرجاع (ORP).

هذه الطريقة هي تقنية تعتمد على المقياس الغلفاني، حيث يقيس نظام MiOXSYS نقل الإلكترونات من الأجسام المرجعة (المعطية للإلكترون؛ مضادات الأكسدة) إلى المؤكسدات (آخذات الإلكترون).

الفرق الكهروكيميائي بين المرجعات والمؤكسدات (ROS) تسمى السعة التأكسدية الإرجاعية أو ORP، ويتم قياسها بالملي فولت (mV) ويتم حسابها وفقًا للمعادلة Nernst المعادلة:

$$E(ORP) = \frac{E - RT}{nF \ln\left(\left[\text{Red/Ox}\right]\right)}$$

where:

E°: standard reduction potential
R: universal gas constant
T: absolute temperature
n: number of moles of exchanged electrons
F: Faraday's constant
Red: concentration of reduced species
Ox: concentration of oxidized species.

حيث:

E °: إمكانية الارجاع القياسية

R: ثابت الغاز عالمي

T: درجة الحرارة المطلقة

n: عدد مولات الإلكترونات المتبادلة

F: ثابت فاراداي

Red: تركيز الأنواع المرجَعة

Ox: تركيز الأنواع المؤكسَدة.

عند قيمة حدية تبلغ 1.36 مللي فولت / مليون حيوان منوي / مل، يمكن أن تحدد ORP بشكل واضح عينات السائل المنوي الطبيعية وعينات السائل المنوي غير الطبيعية بحساسية 69.6٪، ونوعية 83.1٪، قيمة تنبؤية إيجابية 85.3٪، والقيمة التنبؤية السلبية 65.9٪.
أظهر الاختبار موثوقية مراقب داخلي تزيد عن 0.97. بالإضافة إلى ذلك، تفي بمتطلبات التقييم السريري لأنها سريعة وموثوقة وجيدة التكلفة. يحتاج قياس ال ORP 30 ميكرولتر فقط من السائل المنوي ويستغرق حوالي 3-5 دقائق، مما يسمح بتقييم OS السائل المنوي أثناء استجواب المريض من قبل الطبيب.

تدبير الإجهاد التأكسدي OS

تتوسط العديد من الإمراضيات المحددة جيداً والمرتبطة بـ OS بسوء وظيفة الإنجاب. لذلك، التقييم التشخيصي المناسب ضروري في جميع الذكور المصابين بالعقم لتحديد أي تشخيص ذي صلة.

يمكن تصحيح العديد من هذه الاضطرابات في جهاز التناسل باستخدام الخيارات العلاجية أو الجراحية الحالية المستندة إلى الأدلة التي تعمل على تحسين الخصوبة لدى هؤلاء الرجال والنساء. وتقلل أنواع ROS ذات الصلة. بشكل هام، تزيد المعالجة بمضادات الأكسدة في هذه الأمراض بشكل عام من قاعدة الأدلة، على الرغم من أنه لم يتم بعد تقييم الجرعات والمدة اللازمة للعلاج. ذلك يتضمن: دوالي الخصية، والتهابات وإنتانات الجهاز التناسلي، وكثرة الكريات البيض.

تشير الدلائل إلى أن فقدان الوزن واعتماد نمط الحياة المناسب الذي يحسن السمنة والمتلازمة الاستقلابية وبالتالي العقم المرتبط بها بسبب ال OS، بالإضافة إلى إمكانية الحد من تأثير الشيخوخة على الجهاز التناسلي الذكري.

على أي حال، يتطلب دور العلاج بمضادات الأكسدة كعامل مساعد في الإمراضيات المحددة جيداً مزيداً من البحث.

1. نمط الحياة والغذاء:

تعمل العديد من عوامل الحياة على زيادة إنتاج ROS الداخلي والخارجي، مما يؤثر سلباً على التكاثر الذكري والصحة العامة والتكون السليم. تشغل التغذية مجال دراسة معقد يتطلب فهماً كبيراً لتنظيم الطاقة، الفيزيولوجيا المرضية لمسارات الإجهاد الخلوي، تأثير الجراثيم، الوراثة، والتعبيرات اللاجينية، ودور البولي فينولات المشتقة من النبات.
الدفاعات المضادة للأكسدة الذاتية غير كافية للقضاء تماماً على جميع ROS وبذلك تكون مضادات الأكسدة الخارجية من خلال المصادر الغذائية مهمة. بالإضافة إلى ذلك، يمكن لبعض مضادات الأكسدة، في ظل تفاعل أيونات معدنية معينة، أن تسبب OS.
إن الدور المثالي للعناصر الغذائية ومضادات الأكسدة والمكملات المختلفة ليس واضحاً في الوقت الحالي ويتطلب بحث أكبر في الموضوع.

يحدث OS الناجم عن التغذية عن طريق زيادة الحمل المؤكسد وخفض إمدادات مضادات الأكسدة وتوليدها. هذا يمكن أن يحدث في الفزيولوجيا الطبيعية أو من خلال الالتهابات وعوامل الأكسدة. وهذا يشمل التعديلات اللاجينية من خلال OS.
الأهم من ذلك، OS المرتبط بالطعام، على وجه الخصوص من خلال ارتفاع سكر الدم الحاد أو فرط شحميات الدم، وكذلك التأثر من خلال طرق الطهي عالية الحرارة، مما يؤدي إلى الالتهاب وOS.
عندما يكون ذلك مستمراً، يمكن أن يُحدِث هذا إجهاد خلوي مزمن وحدوث الأمراض المزمنة المتعددة. لذلك، فإن المدخول الغذائي من المغذيات الدقيقة والكبيرة وطرق التحضير تتطلب النظر في طريقة اجراءها.
ترتبط الكربوهيدرات، وخاصة السكريات مثل الغلوكوز والفركتوز والسكروز، ارتباطاً وثيقاً ب OS وتصلب الشرايين. تثير الوجبات التي تحتوي على الكربوهيدرات الزائدة OS بعد الأكل، أكثر من الوجبات الغنية بالدهون. تفرط الأنظمة الغذائية الغنية بالطاقة وبالدهون، وخاصة الأحماض المشبعة والدهنية غير المشبعة، في تكوين ROS بشكل منهجي وتعطل أو تقلل القدرة الأنزيمية ونشاط مضادات الأكسدة غير الأنزيمية. استهلاك البروتين أقل وضوحاً، ولكن لا يبدو أن المدى الطويل يسبب OS. على أي حال، يتم تنشيط البروتينات عن طريق الأكسدة ولاحقاً تعدل بدورها استجابات البكتيريا لـ OS.
ينتج عن الكحول إنتاج ROS، لا سيما من خلال الاستقلاب الخلوي والذي ينتج عنه إنتاج الأسيتاليد من خلال عملية إزالة السمية، وتغيير الاستقلاب، وعلى وجه الخصوص، أداء الميتوكوندريا.
علاج السمنة وتحسين الوزن هو شيء مهم.
الأطعمة التي تقلل من Os، وكذلك تحسين معايير خصوبة الذكور، تشمل مجموعة متنوعة من الفاكهة والخضروات والزيوت النباتية والمكسرات والبذور إلى جانب الأحماض الدهنية غير المشبعة (خاصة أوميغا 3 الحموض الدهنية المتعددة عدم المشبعة) ومضادات الأكسدة والمغذيات الدقيقة ذات الصلة. أوميغا٣ أحماض دهنية طويلة السلسلة معروفة جيدًا بتنظيم المناعة، وتقليل الالتهاب، وOS.
أظهر استخدام الألياف انخفاضاً ملحوظاً في OS والالتهاب. يشبه المدخول الغذائي المناسب حمية البحر الأبيض المتوسط، والذي يرتبط بانخفاض OS جنبًا إلى جنب مع تحسن معايير خصوبة الذكور. إضافة إلى الحد من تناول السعرات الحرارية بدون تحريض نقص المغذيات من خلال تقييد السعرات الحرارية وجد أن ذلك يقلل بشكل كبير من OS وعلامات الالتهاب.
هذا يعزز الوظيفة الخلوية، ويقلل من تراكم الضرر التأكسدي، ويؤدي إلى زيادة طول العمر لدى البشر. على الرغم من أن النظام الغذائي الفردي يحمل نتيجة مثالية، إلا أن الإرشادات الحالية مطلوبة للتدبير المناسب للأمراض المزمنة المختلفة.
تعتمد هذه على العديد من التعاون القطاعي، بما في ذلك أساليب الزراعة والحصاد، وسلسلة التوريد والمحافظة، والاقتصاديات ذات الصلة، السياسات الحكومية المحلية والوطنية والعالمية، والثقافة والأنثروبولوجيا ذات الصلة.

2. المكملات الغذائية ومضادات الأكسدة:

تساعد مضادات الأكسدة في تنظيم بيولوجيا الأكسدة والارجاع والدفاع ضد OS من خلال الآليات الأنزيمية وغير الأنزيمية. تشمل الأنزيمات الداخلية عائلة SOD و CAT و peroxidases.

يتم التوسط في التفاعلات غير الأنزيمية، على سبيل المثال، بواسطة الفيتامينات والمعادن وكذلك المغذيات النباتية المختلفة.
من الواضح بشكل متزايد أن العلاج بمضادات الأكسدة الخارجية مفيد في تحسين صفات السائل المنوي، على الرغم من أن انواع مضادات الأكسدة المناسبة، بما في ذلك مدة وجرعة العلاج بها، لا تزال كذلك قيد الدراسة. أثبتت بيانات التحليل التلوي أن الوارد الغذائي الغني بمضادات الأكسدة يقلل من جميع أسباب المراضة والوفيات. يرتبط هذا بشكل خاص بزيادة المستويات الدموية من ألفا وبيتا كاروتين، إجمالي مشابهات الكاروتين، حمض الأسكوربيك (فيتامين ج) وفيتامين ه والزنك والسيلينيوم، zeaxanthin ولوتين. يمكن منع LPO في الغالب عن طريق مضادات الأكسدة المحبة للدهون.
هذا يشمل بشكل خاص فيتامينات أ و بيتا كاروتينات ذات الصلة، وفيتامين E. يتم تناولها لتحسين نتائج الخصوبة في حالة تراكم OS، ولا سيما LPO. كميات قليلة من مضادات الأكسدة الدهنية هذه في الجهاز التناسلي والبلازما المنوية تؤثر سلبًا على تركيز الحيوانات المنوية وحركتها وأشكالها.

يمكن أيضاً تحسين إنتاج الأندروجين باستخدام مضادات الأكسدة في سياق OS، بما في ذلك السيلينيوم، الإنزيم المساعد Q10(CoQ10)، و N-acetyl-cysteine، إضافة للتحسن المرافق في صفات الحيوانات المنوية.

3. طب الأعشاب: مضادات الأكسدة:

برزت أهمية المغذيات النباتية للتوسط في العديد من الفوائد البيولوجية من خلال القدرة الكبيرة المضادة للأكسدة. تحوي المغذيات النباتية مركبات غنية بالنشاط المضاد للأكسدة (مركبات الفلافونويد والبولي فينول ومركبات الكاتشين). وقد ارتبط هذا بانخفاض OS الجهازي، وكذلك في الجهاز التناسلي.
تثبت الدراسات الحشدية والطولية بشكل متزايد الفائدة من المدخول العالي للأغذية المشتقة من النباتات في الوقاية من ومعالجة السمنة والفيزيولوجيا المرضية للاستقلاب ذات الصلة بذلك، والمراضة والوفيات. المستخلصات العشبية المرافقة مع خفض OSفي السائل المنوي: تريبولوس تيريستيس ، أستراكانثا لونجيفوليا ، بوليكاربيا، كوربوزا.

Eurycoma longifolia Jack ، Cardiospermum halicacabum ، Vitis vinifera ، Origanum majo rana ، Syzygium aromaticum ، Nigella sativa ، Lycium barbarum

يرتبط تناول المركبات الفينولية بشكل خاص بتقليل الأمراض القلبية الوعائية والسكري من النمط الثاني والأورام الخبيثة المختلفة. ومع ذلك، فإن الآليات الجزيئية معقدة، تتوسطها عدة مسارات مختلفة بشكل مباشر وغير مباشر. قد يشمل ذلك تعديل الجينات وتنظيم عامل النسخ في مختلف شلالات الإشارات الخلوية، والتي تشارك بشكل خاص في بقيا الخلية وموت الخلايا المبرمج.
يتميز البوليفينول بشكل جيد بأنه مشتق نباتي مضاد للأكسدة.
هناك دليل حول نشاط مؤكسد خفيف ينتج عنه استجابة خلوية مفيدة وقد تعدل الإشارات بين الميتوكوندريا والشبكة الإندوبلازمية ذات الصلة بتنظيم الطاقة الخلوية وتوليد ROS.

ينظم البوليفينول أيضًا إنتاج الايكوسكانويد الذي يمارس نشاطاً مضاداً للالتهاب. لذلك تم استخدام هذه المركبات بشكل متزايد بسبب فائدتها في الأمراض المزمنة المتواسطة بالآلية الالتهابية. مركبات الفلافونويد قادرة على التفاعل مع فوق الأكسيد والجذور الدهنية المؤكسدة وتعديلها، وحماية الهياكل الخلوية، والعكس بالعكس قد تولد H2O2 مع عواقب سامة للخلايا. كمجموعة فلافونيدات، تمتلك الأنثوسيانين نشاطًا مضادًا للالتهاب ومضادًا للأكسدة، يتم التوسط فيه جزئيًا من خلال تعديل العوامل النووية ك NF-kβ.

خاتمة:

ROS هي منظمات مهمة في فزيولوجيا الخلايا والأنسجة، بما في ذلك التكاثر والخصوبة عند الذكور.
الحيوانات المنوية البشرية تنتج ROS، وهو أمر أساسي للخصوبة؛ ومع ذلك، ROS هي أيضاً ضرورية لتكوين الحيوانات المنوية وتكوين الستيرويد.
ROS المفرط أو انخفاض قدرة مضادات الأكسدة يؤدي إلى OS، متواسطةً بذلك في الأمراض المزمنة والعقم عند الذكور. وهذا بسبب خيارات نمط الحياة السيئة، مثل سوء التغذية، وعدم الحركة، نمط الحياة والسمنة المرتبطة بها. عوامل أخرى تشمل التبغ والتدخين، واستهلاك الكحول، والملوثات البيئية، والمواد المسببة لاضطرابات الغدد الصماء. علاوة على ذلك، ينتج OS من خلال أمراض الجهاز التناسلي الموضعية، بما في ذلك الالتهابات والانتانات، وكريات الدم البيضاء، ودوالي الخصية، وأمراض جهازية بما فيها ذلك السمنة والمتلازمة الاستقلابية ومرض السكري.
يعطل ROS خصوبة الذكور من خلال LPO على أغشية الخلايا والميتوكوندريا ومن خلال تلف البروتين في الهياكل الجزيئية بما في ذلك الحمض النووي.
يعد تكسر الحمض النووي واختلال وظائف الميتوكوندريا من النتائج المهمة لذلك، ومن ثم كأسباب أخرى لـ OS.
لم يتم تحديد OS في الجهاز التناسلي الذكري بعد بشكل دقيق، وتشمل التقنيات حالياً اختبارات chemilumines cence و fluorescence و TBARS و NBT على السائل المقذوف. بشكل أكثر في الآونة الأخيرة، تم تحديد ORP عبر MiOXYS لتحديد ORP في السائل المنوي، ولكن هذا يتطلب مزيد من التحقق.
تدبير OS ليس واضحاً أيضاً بشكل جيد، ومع ذلك، العلاج الغذائي المناسب، والمغذيات الدقيقة والمكملات الغذائية واعتبارات العلاج بالنباتات موصى بها للتطبيق قصير المدى لتقليل OS وما يلحقه من تكسر الحمض النووي بشكل منهجي وكذلك في خصوبة الذكور.

الفصل الثاني عشر : العلاج الدوائي للعقم

مقدمة:

إن نسبة انتشار العقم هي حوالي 15٪ من الأزواج بعد 12 شهراً من الجماع المنتظم وغير المحمي مما يسبب ضغوطاً نفسية كبيرة للزوجين. % 50منها هي عوامل ذكرية تشمل قائمة واسعة من الأسباب الهرمونية والتشريحية. من الصعب التعامل مع العقم عند الذكور نظراً لعدم تجانس مسبباته وعلى الرغم من الجهود المضنية لتحديد السبب الكامن وراء العقم الذكري فإن حوالي 25٪ - 50٪ من الحالات تظل مجهولة السبب. مما يدفعنا إلى العلاج الطبي التجريبي لأن الأدلة لا تزال غير حاسمة بالإضافة لعدم وجود توصيات واضحة للتعامل بشكل كامل مع المسببات الأساسية للعقم الذكري مجهول السبب

السيطرة الهرمونية على تكوين النطاف:

يتم ذلك من خلال نظام معقد متكامل عبر محور (الوطاء- النخامة- الغدد التناسلية). يتم افراز GNRH بشكل نبضي والذي يؤثر على النخامة وبالتالي افراز LH المسؤول عن تحفيز خلايا لايدغ وافراز التوستيسترون بالإضافة لإفراز FSH الذي يحرض خلايا سيرتولي الداعمة لتكون النطاف، بالإضافة لهذا المحور يوجد العديد من الهرمونات المؤثرة في تكوين النطاف بما في ذلك هرمون (البرولاكتين والنمو والدرق).

استراتيجية العلاج الهرموني في العقم الذكري

قصور المناسل ناقص الموجهات (ثانوي)

هو نقص GNRH أو FSH و LH وبالتالي نقص التوستسترون وبالتالي ضعف تكوين النطاف وقد يكون بسب خلقي أو مكتسب. وتشمل الاسباب (مجهول السبب – متلازمة كالمن - فرط برولاكتين دم - صدمة - التشعيع - المنجلي - التمارين العنيفة -الكحول - والعقاقير غير المشروعة).

يتم العلاج من خلال GNRH أو حاثات الأقناد (FSH. LH) أو TRT التوستسترون.

العلاج بـ GNRH

يعتبر العلاج الأكثر شيوعاً بين الرجال الراغبين بالإنجاب. يعطى بشكل نبضاني من خلال التسريب بالمضخة المحمولة بجرعة (100-400 نانوغرام /كغ) كل ساعتين. وفي دراسة تمت على 42 حالة تم فيها العلاج بـ GNRH نبضاني تم اثبات تكون النطاف عند 94 %من الحالات وحدوث حمل في 72 %من الحالات.

وعلى الرغم من فائدة هذا العلاج إلا أنه لم يلقى قبول واسع لأنه باهظ الثمن ومعيق للنشاط اليومي بسبب استخدام المضخة. ممكن مشاركته مع حاثات الأقناد 75 (FSH. LH. HCG) وحده ثلاث مرات بالأسبوع.

يمكن إعطاء مُعدِّلات مستقبلات هرمون الاستروجين الانتقائية (SERM) أو هرمون التستوستيرون بالإضافة إلى جرعة منخفضة من HCG للرجال الذين يعانون من قصور الغدد التناسلية الذين لا يزالون يرغبون في الحفاظ على خصوبتهم في نفس الوقت للاستفادة من TRT التوستسترون.

يمكن استخدام (IUI) و (ICSI) لتحقيق الحمل في الأزواج الذين يعاني شركاؤهم من الذكور من قصور الغدد التناسلية الثانوي. في الرجال الذين يعانون من فقد النطاف المستمر على الرغم من العلاج الهرموني لفترة طويلة من الزمن يعتبر استخراج الحيوانات المنوية من الخصية (TESE) خيارًا صالحاً لحمل ناجح.

فرط بروﻻكتين الدم

العلاج من خلال مشابهات الدوبامين:

- بروموكربتين 2.5ملغ لمدة 16 أسبوع. تم تجربة العلاج على 10 حالات والنتيجة انخفاض البرولاكتين في 9حالات وحدث زيادة بمقدار 8 اضعاف في حركية النطاف
- كابرغولين 1ملغ مرتين أسبوعيا لمدة 4 أسابيع، تمت السيطرة من خلال كابرغولين على 86%من حالات فرط البرولاكتين. تتضمن الأعراض الجانبية للعلاج: دوخة صداع غثيان وانخفاض ضغط.

يوصى بالعلاج باستخدام مشابهات الدوبامين لتقليل مستوى البرولاكتين وحجم الورم. هذا يؤدي إلى استعادة وظائف الغدد التناسلية اللاحقة لأولئك المرضى الذين يعانون من الورم الحميد الدقيق العرضي أو الورم الكبير.

معدلات مستقبلات الاستروجين الانتقائية

تقوم سترات الكلوميفين بتثبيط التلقيم الراجع السلبي على مستوى الوطاء والنخامية وبالتالي تعزيز إفراز النخامية لـ LH وFSH ، مما يؤدي إلى زيادة التستوستيرون وتكوين الحيوانات المنوية على التوالي لذلك لا ينصح به للرجال الذين يعانون بالفعل من زيادة موجهة الغدد التناسلية.

سترات الكلوميفين هي الأكثر استخداماً عند الذكور مع انخفاض هرمون التستوستيرون. الآثار الجانبية المبلغ عنها هي الصداع والتثدي والطفح الجلدي وتضخم الخصية والاضطرابات البصرية والدوخة والعجز الجنسي وانخفاض الرغبة الجنسية. على الرغم من تصنيف كل هذه الآثار على أنها آثار جانبية غير خطيرة فقد تم الإبلاغ عن الانسداد الرئوي والتخثر الوريدي لدى الرجال الذين يتناولون سترات كلوميفين.

قبل إدخال المعالجة المعيضة، كانت مضادات الاستروجين مثل سترات الكلوميفين وتاموكسيفين تستخدم بشكل رئيسي كخيار علاج للعقم عند الذكور مجهول السبب بسبب تكلفته المنخفضة وسهولة استخدامه.

استناداً إلى مسح الجمعية الأمريكية لجراحة المسالك البولية فإن سترات الكلوميفين هي الدواء الأكثر وصفاً من قبل أطباء البولية مقارنة بأطباء المسالك البولية في العلاج التجريبي للعقم عند الذكور مجهول السبب.

تمت دراسة جرعات تتراوح من 25 إلى 50 ملغ / يوم من سترات الكلوميفين على نطاق واسع في عدد من التجارب وأظهرت فعالية سترات الكلوميفين في علاج قلة النطاف الشديدة وفقدان النطاف والعقم عند الذكور مجهول السبب. استخدم سترات كلوميفين 25 ملغ يوميا لمدة 3 أشهر على 25 رجلا يعانون من قلة النطاف الشديدة (المجموعة 1) و40 رجلا يعانون من قلة النطاف المعتدلة (المجموعة 2) لوحظ تحسن كبير في متوسط عدد الحيوانات المنوية في المجموعة 1 (من 3.84 مليون / مل إلى 8.2 مليون / مل) والمجموعة 2 (من 13.04 مليون / مل إلى 23.55 مليون / مل).

تعتبر الزيادة بأكثر من 200 نانوغرام / ديسيلتر في إجمالي هرمون التستوستيرون بعد 6 أشهر من العلاج استجابة كيميائية حيوية ناجحة لسترات كلوميفين. تم استخدام سترات الكلوميفين للرجال الذين يعانون من فقدان النطاف غير الانسدادي. أظهر العلاج المركب بسترات الكلوميفين ومضادات الأكسدة نتائج مفيدة في علاج نقص الخصوبة مجهولة السبب.

مثبطات الأروماتاز

Aromatase هو إنزيم السيتوكروم p450 ، وهو المسؤول عن تحويل هرمون التستوستيرون إلى استراديول والأندروستينديون إلى الإسترون. يخفض مثبط الأروماتاز من إنتاج الإستروجين المحيطي ونظراً لأن الإستراديول يحدث تلقيم سلبي للنخامة، فإن ذلك يسمح بنبضات GnRH أكثر مما يؤدي إلى زيادة إنتاج FSHوإفرازه. يؤدي هذا الإجراء إلى زيادة تكوين الحيوانات المنوية داخل خلايا سيرتولي .

على عكس سترات الكلومفين التي تسبب ارتفاع مستوى هرمون التستوستيرون دون التأثير على مستوى الإستروجين. لذلك، يوصى به بشدة للرجال المصابين بالعقم الذين يعانون من انخفاض توستسترون.

الغونادوتروبين

إن دور gonadotropins في عقم الذكور مجهول السبب أقل مقارنة في الرجال المصابين بقصور الغدد التناسلية. يعيد تكوين الحيوانات المنوية الطبيعي مع التحسين اللاحق للنتائج الإنجابية.

يشمل العلاج: العلاج الأحادي hCG أو العلاج المركب (hMGs / FSH). نادراً ما تستخدم FSH في علاج نقص الخصوبة مجهول السبب. الآثار الجانبية المبلغ عنها عند استخدام الغونادوتروبين قليلة مثل التثدي الخفيف وتتراجع عند التوقف عن تناول الأدوية.

العلاجات الهرمونية الأخرى

هرمون النمو

تم إجراء عدد قليل جداً من الدراسات حول استخدام هرمون النمو لعقم الذكور. في دراسة على 14 رجلاً مصابًا بقلة النطاف مع خصائص هرمونية طبيعية، أدى العلاج لمدة 6 أشهر لهرمون النمو 1.5 وحدة دولية / يوم إلى تحسن ملحوظ في كل من عدد الحيوانات المنوية والحجم ولم يلاحظ أي اختلاف كبير في حركة الحيوانات المنوية.

العلاج بالتستوستيرون الخارجي: الخطأ الكبير!

يتسبب التستوستيرون الخارجي في تثبيط التلقيم الراجع السلبي للنخامة وتثبيط تخليق التستوستيرون الداخلي. على الرغم من تأثير استخدام التستوستيرون في نتائج الإنجاب، لا يزال العديد من الأطباء يصفون هذا الدواء معتقدين أنه علاج لعقم الذكور.

الفصل الثالث عشر: مقاربة نمط الحياة والعقم الذكري

مقدمة:

تتأثر الخصوبة بالعديد من العوامل. يرتبط انخفاض جودة السائل المنوي في جميع أنحاء العالم على مدى العقود الماضية بزيادة عمليات تبني أسلوب الحياة غير المناسبة التي لها تأثير ضار على تكاثر الذكور، وتشمل هذه المكونات البيئية، والمهنية، والغذائية. يبدو أن نمط الحياة له تأثير كبير على انخفاض القدرة التناسلية للذكور.

مع تدهور الصحة العامة للرجال في العقود الأخيرة، يميل الرجال إلى ارتفاع معدلات المراضة والوفيات مقارنة بالإناث. تشير الدلائل إلى أنه يمكن تحسين حالة خصوبة الذكور من خلال تغييرات نمط الحياة. تؤدي العادات الغذائية السيئة وأنماط الحياة الخاملة إلى انتشار السمنة، مما يؤثر بشكل مباشر وغير مباشر في الوظائف التناسلية الذكرية من خلال تأثر الغدد الصماء، والمناعة، وعدم انتظام الاستقلاب

أدت الثقافة الحديثة و التكنولوجيا إلى زيادة كبيرة في التعرض للإشعاع غير المؤين المرتبط بالهواتف المحمولة وأجهزة الكمبيوتر وشبكة Wi-Fi، مع تأثير سلبي على البيئة الدقيقة للخصية وتنظيم الغدد الصماء التي تؤثر سلباً على تكوين الحيوانات المنوية. يتفاقم هذا من خلال زيادة استخدام الإشعاع المؤين في الفحوصات والعلاجات الطبية. نظراً لكون الخصيتين خارجيتين وسطحيتين، فهي أكثر عرضة للتلف الإشعاعي من الأنسجة الأخرى، كما أنها حساسة للغاية للإشعاع المؤين.

زيادة درجة حرارة كيس الصفن والإجهاد الحراري للأعضاء التناسلية يؤثران بشكل أكبر على تكوين الحيوانات المنوية. إن الإلزام بالحفاظ على نمط حياة حديث سريع الخطى يؤدي إلى ضغوط جسدية ونفسية تؤثر على الصحة الإنجابية الطبيعية.

علاوة على ذلك، فإن القلق المتزايد من تعاطي المخدرات واستخدام العقاقير غير المشروعة يؤثر بشكل أكبر على خصوبة الذكور. يؤدي التدخين، ومضغ التبغ، والإفراط في استهلاك الكحول، والقنب، والعقاقير الترفيهية الأخرى إلى تدهور سريع في جودة وصحة خصوبة الرجال

تنظيم الوزن: العلاج الغذائي والنشاط البدني

لقد ظهر انخفاض كبير في معايير خصوبة الذكور في العقود الأخيرة، لا سيما في البلدان الغربية والصناعية. يرتبط هذا ارتباطاً وثيقاً بتفشي السمنة الناتج عن سوء التغذية وأنماط الحياة التي تتسم بقلة الحركة.

السمنة: زيادة السمنة الحشوية

يتم تعريف السمنة سريرياً بزيادة مشعر كتلة الجسم عن 30 (BMI) كجم / م 2. إن زيادة BMI والسمنة الحشوية (البطنية) المتزايدة ترتبط بزيادة المراضة والوفيات. وهذا يشمل زيادة خطر الإصابة بالعديد من الأمراض المزمنة غير السارية، مثل أمراض القلب والأوعية الدموية والسكري نمط 2. ترتبط السمنة أيضاً بالأمراض المرافقة مثل فرط شحميات الدم وفرط التوتر وارتفاع السكر في الدم.

علاوة على ذلك، فإن السمنة هي حالة من السمية الدهنية تتميز بإصابة مزمنة في الجهاز الخلوي وخلل في الأنسجة. الخلل الأساسي المرتبط بالسمنة هو الخلل الاستقلابي. على الرغم من وجود بعض البيانات المتضاربة حول نقص الخصوبة الناجم عن السمنة، إلا أن نسبة كبيرة من الرجال الذين يخضعون للتقييم والعلاج يعانون من السمنة المفرطة. تم الإبلاغ عن انخفاض جودة السائل المنوي لدى الأفراد الذين يعانون من زيادة الوزن والسمنة. كما تم العثور على معدلات أعلى لفقد النطاف وقلة النطاف عند الذكور الذين يعانون من السمنة المفرطة مقارنة بأصحاب الوزن الطبيعي

تشير التقديرات إلى أن هناك انخفاضاً بنسبة 12٪ في فرصة نجاح الحمل من قبل الشريك الذكر مقابل كل زيادة قدرها 3 كجم / م 2 في مؤشر كتلة الجسم. ترتبط السمنة عموماً بانخفاض تركيز الحيوانات المنوية وإجمالي عدد الحيوانات المنوية، والحركة، والحيوية، والشكل الطبيعي، والأهم من ذلك سلامة الحمض النووي

تعمل السمنة على تعديل نظام الغدد الصماء بشكل سلبي وهذا يشمل انخفاض هرمون التستوستيرون (الكلي والحر)، والبروجسترون، والغلوبيولين المرتبط بالهرمونات الجنسية (SHBG)، مع زيادة هرمون الاستروجين والأنسولين واللبتين والبرولاكتين. بالإضافة إلى ذلك، فإن الآليات الفيزيائية في ضعف التكاثر الذكري الناجم عن السمنة تشمل ضعف الانتصاب وزيادة درجة حرارة كيس الصفن.

تعتبر السمنة عند الذكور أيضاً خطراً على انخفاض معدلات المواليد الأحياء باستخدام تقنيات الإنجاب المساعدة. قد يكون للآباء البدينين تأثير ضار على الأبناء، بما في ذلك الأيض والصحة الإنجابية، التي تنتقل من خلال تلف الحمض النووي والتعديلات فوق الجينية بوساطة جينوم الحيوانات المنوية.

تشير البيانات التجريبية والمراقبة إلى أن فقدان الوزن يمكن أن يحسن نوعية السائل المنوي السيئة لدى الذكور الذين يعانون من زيادة الوزن والسمنة. يساعد النظام الغذائي وفقدان الوزن الناجم عن ممارسة الرياضة على تحسين معايير الحيوانات المنوية ونتائج خصوبة الرجال. أظهر برنامج إنقاص الوزن لمدة 14 أسبوعاً لدى الرجال الذين يعانون من السمنة المفرطة تحسنًا كبيراً في متغيرات الحيوانات المنوية المختلفة، بما في ذلك الحركة التقدمية، والحركة الساكنة، والشكل، وتفتت الحمض النووي، ولكن ليس تركيز الحيوانات المنوية. استناداً إلى الدليل البشري المحدود المتاح، يبدو أن فقدان الوزن يحسن جودة السائل المنوي لدى الذكور الذين يعانون من السمنة المفرطة.

قد تكون جراحة علاج البدانة لإنقاص الوزن بشكل كبير مفيدة في كثير من الرجال الذين يعانون من السمنة المفرطة والعقم. على الرغم من أن جراحة البدانة قد تحسن المعايير الهرمونية، إلا أن هناك القليل من الأدلة التي تشير إلى تحسن في مقايسات الحيوانات المنوية.

علاوة على ذلك، تتطلب الفوائد المتوسطة والطويلة المدى مزيدًا من التدقيق، فضلاً عن التأثير على خصوبة الذكور بسبب نقص المغذيات المصاحب لها. يمكن أن تكون مثبطات الأروماتاز خياراً أفضل للتحكم الهرموني الذي قد يحسن تكوين الحيوانات المنوية ونوعية الحيوانات المنوية، بوساطة تثبيط تحول هرمون التستوستيرون إلى الإستروجين. قد يقدم الميتفورمين أيضاً فائدة للذكور الذين يعانون من السمنة.

سوء المدخول الغذائي والعلاج الغذائي

يعتبر المدخول الغذائي الكافي والمناسب أمراً بالغ الأهمية لتكوين الحيوانات المنوية وتكوين الستيروئيد. ارتبطت النظم الغذائية الغربية الحديثة بانخفاض جودة السائل المنوي. يتميز هذا النظام الغذائي بكونه كثيف الطاقة وقليل المغذيات، ونسبة عالية من السكر والكربوهيدرات المكررة الأخرى، والأطعمة المصنعة، والدهون غير المواتية، واللحوم الحمراء. إن زيادة تناول الأطعمة والمشروبات المحلاة بالسكر، وإجمالي الدهون، والأحماض الدهنية المشبعة والمتحولة، واللحوم الحمراء، واللحوم المصنعة، والأطعمة التي تحتوي على فول الصويا، والكحول كلها عوامل تؤثر على خصوبة الرجال.

تزداد الحالة الغذائية سوءاً بسبب انخفاض استهلاك الفواكه والخضروات والألياف الغذائية والأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة (الأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة، وخاصة الأوميغا 3 من الأسماك) ومضادات الأكسدة المختلفة والعوامل المساعدة ذات الصلة (مثل الفيتامينات A و C و D و E والفولات والسيلينيوم والزنك والليكوبين) التي تزيد من مخاطر العقم.

على الرغم من وجود ارتباطات واضحة بين المدخول الغذائي السيء، وزيادة السمنة، والتعرض البيئي المرتبط بالعقم عند الذكور، لا توجد حالياً إرشادات غذائية واضحة لتحسين جودة الحيوانات المنوية لدى الذكور. تشير الدلائل إلى أن التغذية المتعددة هي أكثر فائدة لتقليل الوزن والمخاطر المرافقة من مكمل غذائي واحد.

تتضمن التغذية المرتبطة بتحسين الوزن تناول كميات أكبر من الأطعمة الغنية بالأحماض الدهنية الأحادية المشبعة والأدوية غير المشبعة المتعددة PUFA ، وتحديداً أوميغا 3 PUFAs ومضادات الأكسدة والمغذيات الدقيقة والمواد الكيميائية النباتية الأخرى. يتم تحقيق ذلك من خلال نظام غذائي غني بالفواكه والخضروات والمأكولات البحرية والزيوت والمكسرات والبذور.

ترتبط الأنماط الغذائية للأطعمة الغنية بمضادات الأكسدة أيضاً بنتائج أفضل للخصوبة، وخاصة الغنية بالكاروتين والفولات والفيتامينات C و D و E والسيلينيوم والزنك والليكوبين.

يؤدي الالتزام بهذه الحميات الصحية إلى تعديل معايير الحيوانات المنوية على الأقل بشكل إيجابي. زيادة الالتزام بالنظام الغذائي المتوسطي يحسن معايير خصوبة الرجال. الرجال الذين يلتزمون بشكل وثيق بالنظام الغذائي المتوسطي كانت لديهم معايير تحليل السائل المنوي أفضل بكثير لتركيز الحيوانات المنوية، العدد الإجمالي للحيوانات المنوية، الحركة الكلية، الحركة التقدمية، ومورفولوجيا الحيوانات المنوية .

يهيمن تناول كميات كبيرة من الفواكه والخضروات والأسماك والحبوب الكاملة على النظام الغذائي المتوسطي مما يرتبط أيضاً بجودة السائل المنوي الأعلى.

تحديد السعرات الحرارية

تحديد السعرات الحرارية هو إحداث انخفاض في إجمالي الطاقة أو السعرات الحرارية دون أن يؤدي إلى سوء التغذية. يرتبط تحديد السعرات بشكل إيجابي مع إطالة عمر البالغين، على الرغم من أن الآليات لا تزال غير مفهومة بشكل جيد.

التمارين المناسبة والنشاط الرياضي:

يمكن أن تؤدي التمارين المفرطة إلى تعديل توازن طاقة الجسم بشكل سلبي وتؤثر سلباً على تنظيم الوظائف الإنجابية، وعلى وجه التحديد يمكن لركوب الدراجات الهوائية لأكثر من خمس ساعات في الأسبوع أن يقلل بشكل كبير من تركيز الحيوانات المنوية، وإجمالي عدد الحيوانات المنوية، والحركة. من ناحية أخرى، فإن المستويات المنخفضة إلى المعتدلة من الأنشطة البدنية تساعد على القدرة على الإنجاب.

تظهر الدراسات بالفعل أن النشاط البدني المعتدل يؤدي إلى تركيز أفضل للحيوانات المنوية، وإجمالي عدد الحيوانات المنوية، والحركة، والتشكل مقارنة بالرجال المشاركين في الرياضات التنافسية الشاقة أو الرياضيين النخبة. أظهر الرجال النشطون بدنيًا الذين يمارسون الرياضة لمدة ساعة واحدة ثلاث مرات في الأسبوع تحسناً في مستوى الحيوانات المنوية مقارنةً بالرجال الذين يمارسون تمارين رياضية متكررة وشاقة.

في دراسة أجريت في الجسم الحي على ذكور الفئران البدينة، تم إثبات أن النظام الغذائي المصحوب بالتمارين الرياضية المعتدلة يعزز كل من حركية الحيوانات المنوية وكذلك التشكل ويقلل من تلف الحمض النووي للحيوانات المنوية.

دور المكملات الغذائية والطب البديل

المكملات الغذائية ومضادات الأكسدة

تعتبر الحالة التغذوية والعادات الغذائية اعتبارات سريرية مهمة في عقم الذكور، وقد امتد هذا ليشمل المغذيات الدقيقة. تشمل المغذيات الدقيقة الأساسية لخصوبة الذكور السيلينيوم والزنك والمنغنيز والنحاس والحديد. ترتبط المغذيات الدقيقة على وجه التحديد ببيولوجيا الأكسدة، حيث تتوسط نشاط مضادات الأكسدة. يساهم نقص (أو زيادة) هذه المغذيات الدقيقة في عقم الذكور.

إن الهدف الرئيسي منها هو زيادة مضادات الأكسدة، مع الحفاظ على تركيز الفزيولوجي المناسب للوظائف البيولوجية. يمكن توفير مضادات الأكسدة الخارجية من خلال النصائح الغذائية المناسبة فيما يتعلق بالفواكه والخضروات الغنية بمضادات الأكسدة والمغذيات النباتية والمكملات الغذائية المحددة.

من المهم معرفة أن مضادات الأكسدة هذه تحتاج إلى الوصول إلى تراكيز عالية في الجهاز التناسلي لتحسين تكوين الحيوانات المنوية. ثبت أن زيادة استهلاك المواد الغذائية ومضادات الأكسدة والمغذيات الدقيقة القائمة على التغذية والمكملات تقلل من تلف الحمض النووي للحيوانات المنوية. وهذا بدوره يحسن نتائج الإخصاب ويقلل من خطر حدوث مضاعفات أثناء الحمل، والإجهاض التلقائي أو المتكرر، وكذلك العيوب الوراثية في النسل. بالإضافة إلى ذلك، يحسن استهلاك مضادات الأكسدة نتائج المساعدة على الإنجاب بما يصل إلى أربعة أضعاف.

علاوة على ذلك، فإن مكملات مضادات الأكسدة تحسن النتائج التناسلية للذكور، ويبدو أن هذا الأمر متعدد العوامل، إذ تتحسن معايير الحيوانات المنوية العددية (بما في ذلك تلف الحمض النووي)، والتغيرات الداخلية الجهازية (على سبيل المثال، قصور الغدد التناسلية وفرط أنسولين الدم).

تشمل مضادات الأكسدة الشائعة المستخدمة بمفردها أو بشكل جماعي والمتعلقة بالإنجاب ما يلي: فيتامين أ (كاروتين)، فيتامينات ب، فيتامينات ج وه، أنزيم Q10، إل كارنيتين، حمض ألفا ليبويك، الجلوتاثيون، N- أسيتيل سيستين، سيلينيوم، زنك، ونحاس.

الأهم من ذلك، أن التأثيرات المتوسطة والطويلة المدى لمكملات مضادات الأكسدة غير معروفة جيداً، وكذلك الجرعة المثلى وأشكال المكملات الصيدلانية. ومع ذلك، فإن التجارب السريرية المعشاة ذات الشواهد مطلوبة لمزيد من التقييم لتحري سلامة وفعالية إضافات مضادات الأكسدة، خاصة من حيث الجرعة وطول مدة العلاج، وذلك للتطبيق في العقم عند الذكور.

حالياً، تشير الدلائل بقوة إلى الفائدة السريرية للمكملات الغذائية للاستخدام على المدى القصير. يجب أن يؤخذ في الاعتبار أن أي علاج مضاد للأكسدة يعتمد على تقييم سريري شامل. بالإضافة إلى ذلك، يجب التحقيق في عوامل الخطر البيئية والاجتماعية والمهنية لتكوين الحيوانات المنوية المثلى وإنتاج السائل المنوي.

العلاج بالنباتات

العلاج بالنباتات، وهو استخدام المستخلصات العشبية (الأدوية النباتية) للتطبيق العلاجي، إذ يُستفاد من المركبات الغذائية والطبية التي تعدل الأنشطة البيولوجية والفزيولوجية. تعتمد نسبة كبيرة من سكان العالم على الأدوية التقليدية والعشبية جنباً إلى جنب، مع تشجيع منظمة الصحة العالمية (WHO) للتحري عن الأدوية العشبية واستخدامها. تم استخدام ودراسة العديد من النباتات المتعلقة بالخلل التناسلي الذكري، بما في ذلك ضعف الرغبة الجنسية، وعدم القدرة على الانتصاب والقذف، ومعايير الحيوانات المنوية.

توفر المغذيات النباتية جزيئات مختلفة تقدم خيارات علاجية واسعة، من خلال أنشطة مضادات الأكسدة وتتطلب مزيداً من الاستقصاء خاصة في مجال عقم الذكور.

الحد من تعاطي المخدرات الترويحية

إن أضرار تدخين التبغ على الصحة العامة معترف بها عالمياً، مع وجود أدلة تشير إلى تأثيرها السلبي على خصوبة الذكور. تقترح منظمة الصحة العالمية أن أكثر من ثلث الذكور البالغين في العالم يدخنون حالياً.

تم التعرف على أكثر من 4700 مادة كيميائية، بما في ذلك المعادن الثقيلة، والهيدروكربونات العطرية متعددة الحلقات، والمواد الكيميائية المسببة للطفرات في دخان التبغ. تسبب هذه العوامل أذيةً في مختلف معاملات الحيوانات المنوية، بما في ذلك التركيز، والحركة، والحيوية، والتشكل الطبيعي. يُقترح أن يتسبب التدخين في إحداث شذوذ في بنية الحيوانات المنوية أيضاً. يؤدي نقص الأكسجة الناجم عن التدخين إلى إعاقة تكوين الحيوانات المنوية، وتكون هذه التأثيرات أكثر حدة في مرضى دوالي الخصية. يبدو أن التدخين ضار أيضًا بنشاط الكرياتينين كيناز في الحيوانات المنوية، مما يعيق توازن طاقة الحيوانات المنوية.

استهلاك الكحول له أيضاً العديد من الآثار الضارة على الصحة الإنجابية للذكور، مثل تدهور عوامل الحيوانات المنوية، وانخفاض الرغبة الجنسية، وحتى تحريض ضمور الخصية. يرتبط الكحول أيضًا بالتلف التدريجي لمورفولوجيا الحيوانات المنوية وحركتها.

يعتبر الرجال المدمنون على الكحول المصابون بسرطان النطاف اكتشافًا نادراً (12٪ فقط من الرجال في دراسة ما)، في حين أن معظم مدمني الكحول قد يعانون من قلة في تعداد النطاف.

يجب التأكيد على الإقلاع عن التدخين وتقليل استهلاك الكحول بشكل كبير وتسهيل ذلك من خلال التثقيف والدعم والمراقبة. يجب أن يشمل ذلك نهجًا وقائيًا لتثبيط التعرض لدخان التبغ واستهلاك الكحول من أجل الصحة العامة وتحسين القدرة الإنجابية.

التوعية والحد من المخاطر المهنية والبيئية

التعرض المفرط للحرارة

يعد التنظيم الحراري الكافي داخل الجهاز التناسلي الذكري أمراً بالغ الأهمية لخصوبة الذكور. إن عملية تكوين الحيوانات المنوية عملية حساسة لدرجة الحرارة. تتطلب درجة حرارة مثالية تقارب 2 درجة مئوية أخفض من درجة حرارة الجسم. يضعف ارتفاع درجة حرارة كيس الصفن من تكوين الحيوانات المنوية من خلال الإجهاد الحراري للأعضاء التناسلية.

اختلال الغدد الصماء

إن المواد المسببة لاضطرابات الغدد الصماء هي مواد كيميائية قد تتداخل مع الوظيفة الفيزيولوجية الهرمونية الطبيعية عند تناول جرعات معينة في الرحم أو الأطفال أو البالغين. على وجه التحديد، في تكاثر الذكور، تركز المواد المسببة لاضطرابات الغدد الصماء على المواد الكيميائية التي تشمل هرمون الاستروجين، ومعدلات مستقبلات هرمون الاستروجين، ومضادات الأندروجين.

تتضمن المخاطر البيئية الهامة المرتبطة بالعقم عند الذكور تلك الغنية بالمواد الطبيعية والاصطناعية التي تسبب اختلال الأندوكرين. تشتمل المركبات التي تحتوي على هذه الخصائص البيولوجية على مبيدات الآفات (على سبيل المثال، الفوسفات العضوي، والكلور العضوي، ومبيدات الأعشاب ثنائية البيبيريدل) والملوثات الاصطناعية بما في ذلك بشكل بارز ثنائي الفينول أ(BPA) ، والديوكسينات، والفثالات، والميتات السامة. يكون التعرض لهذه المواد عادةً من خلال الأم أثناء نمو الجنين ومن خلال المصادر الغذائية في الغالب عند الأطفال والبالغين.

إن الإمدادات الغذائية والتغذوية هي وسيلة في النظام الغذائي الحديث للتعرض المفرط لمؤثرات الغدد الصماء الخارجية. وهي مشتقة بشكل خاص من منتجات الألبان واللحوم وفول الصويا.

تؤثر العوامل البيئية المسببة لاختلال الغدد الصماء، وخاصة المبيدات الحشرية، سلبًا على جودة السائل المنوي من خلال تعطل الستيرويد، مما يؤدي إلى انخفاض القدرة على الإنجاب.

يرتبط استهلاك الفاكهة والخضروات التي تحتوي على بقايا منخفضة من تلوث مبيدات الآفات الزراعية مقارنة بمخلفات مبيدات الآفات العالية بتحسين جودة السائل المنوي.

على وجه التحديد، يعمل الفوسفات العضوي، والكلور العضوي، ومبيدات الأعشاب ثنائية البيبيريدل على التأثير السلبي على تكوين الحيوانات المنوية.

علاوة على ذلك، يبدو أن التعرض داخل الرحم لمضادات الغدد الصماء يعدل بشكل سلبي تطور الغدد التناسلية الذكرية. تم إثبات ذلك بشكل أكبر من خلال النماذج القائمة على الملاحظة والنماذج التجريبية لدى البالغين المصابين باضطرابات إنجابية، بما في ذلك انخفاض عدد الحيوانات المنوية جنبًا إلى جنب مع زيادة خطر الإصابة بسرطان الخصية. كما ارتبطت التغيرات فوق الجينية بالتعرض داخل الرحم لمركبات الاستروجين.

الإشعاعات المؤينة

يبدو أن للخصيتين عند الإنسان حساسية، مع تعافٍ ضعيف لتكوين الحيوانات المنوية بعد العلاج الإشعاعي مقارنة بالقوارض بسبب توقف الخلايا الجذعية للحيوانات المنوية عند نقطة التمايز. يجب تقديم المشورة للمرضى بشأن حفظ الحيوانات المنوية بالتبريد وخيارات المساعدة على الإنجاب قبل العلاج. يقع تأثير الأشعة فوق البنفسجية بشكل خاص على غشاء الخلية، ويغير نفاذية الغشاء، ويؤدي إلى تلف الحمض النووي أثناء النوم. وقد ثبت أن هذا العلاج له آثار ضارة على الحيوانات المنوية البشرية.

الإشعاعات غير المؤينة

يمكن أن يحدث التعرض للإشعاع غير المؤين من خلال الترددات الراديوية (RF) من عدة مصادر، بما في ذلك استخدام الهواتف المحمولة، والواي فاي، والبلوتوث، والسخانات العازلة للتحريض والعازل عالي التردد، وهوائيات البث، والرادارات النبضية عالية الطاقة. تتزايد المخاوف بشأن الآثار الخطرة المحتملة للموجات الكهرومغناطيسية RF (EMW) المنبعثة من هذه الأجهزة على صحة الإنسان.

قد تؤدي هذه الإشعاعات إلى صعوبة في التركيز، والتعب، والصداع وزيادة وقت رد الفعل وتغيير في نمط مخطط كهربية الدماغ، واضطراب في النوم. يؤثر أيضاً سلباً على جودة السائل المنوي لدى الرجال عن طريق تقليل حجم السائل المنوي، وتركيز الحيوانات المنوية، والقدرة على الحركة، والقدرة على البقاء، وبالتالي إضعاف خصوبة الذكور. تحدث هذه الآثار الضارة للترددات اللاسلكية على خصوبة الذكور من خلال آثارها الحرارية وغير الحرارية.

نظرًا لأن الخصية تعتمد بشكل أساسي على التوصيل السطحي بدلاً من تدفق الدم للتحكم في درجة الحرارة، فقد تمتص طاقة EMW أكثر من الأعضاء الأخرى. ينتج عن هذا ارتفاع في درجة حرارة الخصية، مما يضر بتكوين الحيوانات المنوية. تؤثر الترددات اللاسلكية تأثيراً غير حراري، وإنما بسبب تأثيرها على غشاء الخلية. يؤدي هذا في النهاية إلى تعطيل تكاثر الخلايا ويزيد من موت الخلايا المبرمج.

قد يؤدي التعرض المتزايد لـ RF-EMW إلى تجزئة الحمض النووي للحيوانات المنوية وتغييرات جينية.

قد يتسبب التعرض المزمن لـ RF-EMW إلى أذية في خلايا Leydig، وبالتالي انخفاض مستوى هرمون التستوستيرون الذي قد يكون له تأثير مباشر على تكوين الحيوانات المنوية.

الإجهاد النفسي

يعد الإجهاد النفسي مساهماً رئيسياً في العقم عند الذكور ويرتبط بضعف معايير السائل المنوي. من منظور الغدد الصماء، من المحتمل أن يؤدي الإجهاد النفسي إلى رفع هرمونات الشده، والكورتيزول، والنورادرينالين. يؤدي هذا أيضًا إلى تحفيز جذور الأكسجين الحرة داخل الخلايا، مما يؤثر على الهياكل المجهرية الخلوية ويؤدي إلى استجابات التهابية.

قد يؤثر هذا أيضًا بشكل مباشر على الوظائف الإنجابية للذكور من خلال عمل الغلوكوكورتيكويد المعدل على خلايا لايدغ، وقمع تخليق الأندروجين، وتحريض موت الخلايا المبرمج. قد تؤدي هذه الزيادة الناتجة عن الإجهاد في مستويات الغلوكوكورتيكويد إلى خفض مستويات هرمون التستوستيرون دون التأثير على مستويات LH، بينما في الإجهاد المزمن، يكون الانخفاض واضحًا في كل من مستويات موجهة الغدد التناسلية.

من الواضح أن هناك حاجة إلى زيادة كبيرة في الأبحاث التي تركز على آليات العقم النفسي المرتبط بالإجهاد عند الذكور.

الإجراءات الجراحية لتدبير قلة أو انعدام النطاف الانسدادي

المفاغرة الأسهرية

هي العمل الجراحي المعاكس لقطع الاسهرين.

الاستطبابات:

استعادة الخصوبة، عند بعض المرضى المختارين اللذين يعانون من متلازمة الألم بعد قطع الأسهر بعد فشل الاجراءات المحافظة.

الإجراء:

يمكن أن تجرى المفاغرة الأسهرية مع أو بدون استخدام مجهر جراحي. يكون الشق عادة علوي في كيس الصفن بالنسبة لعيوب قطع الأسهر أو يتم اللجوء إلى إحداث شق إربي في حال الاشتباه بآفة أبعد.

يتم وضع خيوط التثبيت وعزل الأسهر مع التأكيد على تحديد الاتصال بين الجزء السليم والجزء الرتقي من الأسهر، ثم نقوم بربط السويقة الوعائية المحيطة في هذا المكان. يتم قطع القطعة المتضررة من الأسهر حتى الوصول للعضلية السليمة ورؤية لمعة نافذة. يجب فحص السائل الأسهري بحثاً عن الحيوانات المنوية المتحركة وحفظها بالتبريد في حال الرغبة بذلك.

التقنيات الرئيسية المستخدمة حالياً في المفاغرة هي مفاغرة من طبقتين، مفاغرة بطبقة واحدة معدلة، وطريقة ميكرودوت متعدد الطبقات. يستخدم في المفاغرة ذات الطبقتين خيوط النايلون 10-0 لإعادة تقريب الغشاء المخاطي و9-0 خيوط النايلون لإغلاق الطبقات العضلية المصلية.

النتائج:

يمكن قياس نجاح هذا الإجراء باستخدام كل من معدلات النفوذية ومعدلات الحمل. إن الهدف النهائي هو حمل قابل للحياة، والذي يتطلب أيضاً تقصي أي عوامل عقم أنثوية يحتمل أن تكون موجودة.

بعد الجراحة:

يجرى فحص السائل المنوي بعد شهر،3 أشهر و6 أشهر. يمكن استخدام مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية لتقليل الالتهاب وفي حال غياب النطاف في تحليل السائل المنوي بعد شهرين من الجراحة.

إن **مضاعفات** هذا الإجراء نادرة ولكنها قد تشمل تكوين ورم دموي، إنتان، وضمور الخصية بسبب تضرر التروية الدموية في الخصية.

يتم تقديم المشورة للمرضى بعد العملية الجراحية لتجنب القذف لمدة 3 أسابيع وارتداء دعم لكيس الصفن أو ملابس داخلية داعمة. يعد فقد النطاف الثانوي بعد هذا الإجراء أمراً نادراً وهي من المضاعفات التي يمكن تخفيفها بالحفظ بالتبريد.

المفاغرة الأسهرية البربخية

هو إجراء صعب تقنياً ويترك للحالات التي يمكن للمفاغرة الأسهرية أن تفشل فيها باستعادة النفوذية بسبب بقاء عيب علوي أو انسداد. يتطلب الإجراء مهارة وخبرة تقنية جيدة باختيار المكان المناسب للمفاغرة وباستخدام المجهر الجراحي.

الاستطبابات:

انعدام النطاف الانسدادي بسبب انسداد بربخي أو أسهري قريب.

إن قطع الأسهر البعيد هو من أشيع أسباب انسداد البربخ ولكن الانسداد قد ينتج من انتان، رض، أذية خارجية أو قد يكون مجهول السبب. يمكن إجراء هذه المفاغرة في حالة كانت آلية الانسداد أو موقعه غير واضحة، وذلك في مريض انعدام نطاف مع تكون نطاف كامل بخزعة الخصية دون وجود أجزاء من النطاف في السائل الأسهري وبمعدل نجاح 85% باليد الخبيرة.

إن نتائج النفوذية والحمل أخفض في حال اجراء مفاغرة أسهرية بربخية مقارنة بالمفاغرة الأسهرية، لذلك المفاغرة الاسهرية البربخية تجرى فقط في حال غياب النطاف أو أجزاء النطاف مجهرياً. يزداد احتمال الحاجة لمفاغرة أسهرية بربخية لمعاكسة قطع الأسهر بازدياد فترة الانسداد.

الاجراء:

يتطلب اجراء مفاغرة أسهرية بربخية مجهراً جراحياً بتكبير مناسب للأنابيب البربخية ولمعة الأنبوب. تنضح الحيوانات المنوية أثناء العبور خلال البربخ، لذلك يجب اختيار النبيب البربخي البعيد الأكثر اتساعاً لإجراء المفاغرة. إذا كان مستوى الانسداد غير واضح، يمكن ثقب النبيب بإبرة 10-0 أو احداث شق وبزل السائل للفحص المجهري قبل تحضير المفاغرة.

إذا كان السائل لا يحتوي على حيوانات منوية، يجب إغلاق موقع البزل بمخثر ثنائي القطب وبدأ مفاغرة على بعد بضعة ملليمترات قريبة من الأنبوب. والأهم من ذلك إذا لم يكن هناك حيوانات منوية في السائل، يجب تكرار هذه التقنية حتى يتم اكتشاف أنبوب مناسب.

النتائج

يعد هذا الإجراء صعباً تقنياً ويتطلب خبرة واسعة في الجراحة المجهرية للحصول على أفضل النتائج. في حالة فشل هذا الإجراء، يمكن تكراره مع رشف الحيوانات المنوية من البربخ في وقت الجراحة أو رشف الحيوانات المنوية من البربخ دون إعادة بناء لاحقة. يلاحظ تراجع فرص النجاح كلما ازدادت فترة قطع الأسهر.

بعد الجراحة

المضاعفات المحتملة: هي ذاتها مضاعفات المفاغرة الأسهرية، بالإضافة إلى بعض المضاعفات نادرة وتشمل ورم دموي، وذمة كيس الصفن، ألم الخصية، إصابة شرايين الخصية التي تؤدي إلى ضمور الخصية.

إن الرعاية والتعليمات بعد العملية الجراحية هي ذاتها كما في المفاغرة الأسهرية.

قطع القنوات الدافقة عبر الإحليل

يجرى لِعلاج العُقم أو الألم الناجم عن انسداد على مستوى القنوات الدافقة. إن انسداد القنوات الدافقة EDO هو سبب نادر لقلة النطاف وانعدام النطاف. قد يكون الانسداد مكتسباً بسبب إنتان، جراحة سابقة عبر الإحليل، ابقاء قثطرة بولية او سرطان بروستات، أو بسبب خلقي كرتق أو تضيق القناة الدافقة، كيسة قناة مولر، كيسة قناة وولف.

اختبارات ما قبل الجراحة

غالبًا ما يكون EDO غير عرضي، ويتم اكتشافه من خلال الحجم المنخفض للسائل المنوي، فقد النطاف أو قلة النطاف بتحليل السائل المنوي. ومع ذلك، يمكن أن تشمل الأعراض المصاحبة آلام ما بعد القذف، تدمي السائل المنوي، وانخفاض حجم السائل المنوي.

يتطلب تشخيص EDO إجراء الفحوص المخبرية والربط مع التصوير، أن يبين تحليل السائل المنوي وجود فقد النطاف أو قلة النطاف، حجم السائل المنوي المنخفض (<1.0 مل)، ودرجة الحموضة <7، وغياب الفركتوز. ومع ذلك، قد يتظاهر الانسداد الجزئي بحجم سائل منوي طبيعي إلى منخفض وعدد حيوانات منوية طبيعي لمنخفض ولكن غالبًا ما تكون حركتها منخفضة وسكر الفركتوز منخفض.

استخدام الايكو عبر المستقيم والذي أخذ مكان تصوير الحويصلات المنوية الظليل، حيث قد يدل توسع القناة الدافقة أكثر من 2.3مم أو الحويصل المنوي أكثر من 1.5سم على انسداد في القناة الدافقة. لكن تعد نوعية هذا الإجراء منخفضة وهناك نسبة ايجابية كاذبة مرتفعة.

الإجراء

يتم إجراؤه باستخدام منظار قطع Fr 24 وكاوي كهربائي بشكل عروة. يتم استئصال الأكيمة المنوية verumontanum إما في خط الوسط أو بشكل جانبي بتيار قطع نقي لتقليل أثر الطاقة الحرارية على فتحات القناة الدافقة. يستمر القطع حتى سيلان سائل أبيض حليبي يتدفق من القنوات الدافقة، مع الحرص على تجنب إصابة المستقيم أو المصرة العضلية.

تتضمن التقنيات المساعدة المستخدمة للمساعدة في تحديد العمق المناسب من القطع الحقن الموجه بالـ TRUS لصباغ الانديغو كارمن في SVs، الرشف بإبرة المنظار وفحص سائل القنوات الدافقة.

ما بعد الجراحة:

تشمل وضع قثطرة في مجرى البول أثناء العملية، والذي عادة ما يتم الحفاظ عليها حول الجراحة ثم لفترة وجيزة. يتم إخراج المرضى بشكل عام في ذات اليوم بعد تجربة تبويل. يُنصح بعدم القذف لمدة 7 إلى 10 أيام بعد الجراحة، الإشارة الى أنه عند استئناف النشاط الجنسي، قد يعاني المريض من تدمي مني محدد لذاته. يتم اجراء تحليل للسائل المنوي لاحقًا لتقييم عودة الحيوانات المنوية للقذف.

المضاعفات:

تحدث في حوالي 20 ٪ من المرضى. تشمل المضاعفات الأكثر شيوعاً تدمي المني المحدد لذاته والبيلة الدموية والتهابات المسالك البولية. تشمل المضاعفات الأكثر خطورة التهاب البربخ وتلوث القذف بالبول بسبب إعادة تدفق البول إلى القنوات الدافقة أو القذف الرجعي. هناك أيضاً خطر إصابة عنق المثانة أو المستقيم أثناء قطع البروستات، على الرغم من أن هذه المضاعفات نادرة للغاية.

الإجراءات الجراحية لتدبير قلة أو انعدام النطاف اللانسدادي

إجراءات استرجاع الحيوانات المنوية

التقنيات:

الرشف المجهري للحيوانات المنوية من البربخ (MESA) ورشف الحيوانات المنوية من البربخ عن طريق الجلد (PESA) مفيدة في استخراج الحيوانات المنوية من الرجال المصابين بمستوى البربخ أو بعده.

إن إضافة المجهر يزيد من دقة الإجراء لأنه يمكّن من اختيار الأنابيب المحددة، والتي يمكن أن تؤدي إلى جودة أعلى في استخراج الحيوانات المنوية. ومع ذلك، فإن MESA يتطلب زيادة الوقت والنفقات والخبرة اللازمة لاستخدام مجهر.

في الرجال الذين يعانون من انعدام نطاف لا انسدادي NOA، أو OA على مستوى القنوات الصادرة:

يمكن استخراج الحيوانات المنوية مباشرة من الخصية لاستخدامها في الحقن المجهري وأطفال الأنابيب. تشمل خيارات استخراج الحيوانات المنوية من الخصية (TESE) ما يلي:

إجراء خزعة عن طريق الجلد أو خزعة مفتوحة. يتم إجراء رشف الحيوانات المنوية من الخصية (TESA) بشكل مشابه لـ PESA، ويتضمن الرشف عن طريق الجلد من برانشيم الخصية. لكن الرجال الذين يعانون من NOA لديهم إنتاج غير منتظم للحيوانات المنوية في جميع أنحاء الخصية، مما يؤدي إلى معدلات نجاح منخفضة مع TESA.

يوفر استخراج الحيوانات المنوية من الخصية (TESE) طرقًا للحصول على الحيوانات المنوية مع معدلات استخراج مرتفعة لدى الرجال المصابين بانعدام نطاف لا انسدادي.

يستخدم لإجراء الخزعة عن طريق الجلد لاستخراج أنسجة الخصية إبرة قياس 14 إلى 18. يتم استخراج المزيد من الأنسجة من خلال TESA، مما يوفر فرصة أكبر لاسترداد ناجح.

استخراج الحيوانات المنوية من الخصية بالتسليخ المجهري (mTESE) يقدم أعلى معدل نجاح بين طرق استرجاع الحيوانات المنوية. فالمجهر الجراحي يسمح بخزعات انتقائية من الأنابيب التي من المرجح أن تحتوي على الحيوانات المنوية مع الحفاظ على البرانشيم الكافي لوظيفة الغدد الصماء. يسمح اجراء mTESE بالرؤية المباشرة للأوعية الدموية في الخصية، مما يقلل من خطر أذية الأوعية الدموية في الخصية والورم الدموي أثناء العملية.

النتائج

إن الحيوانات المنوية المأخوذة من الأسهر تكون قد خضعت لعملية النضج الكاملة أثناء العبور عبر البربخ ويمكن استخدامها في IUI إذا تم استرجاع عدد كافٍ من الحيوانات المنوية. إن الحيوانات المنوية البربخية تكون قد خضعت إلى مستويات متفاوتة من النضج وبالتالي يمكن استخدامها في التلقيح بواسطة IVF ولكن سيكون الإجراء أكثر فائدة بالحقن المجهري ICSI.

ما بعد الجراحة

تشمل مضاعفات استخراج الحيوانات المنوية من الخصية ورم دموي، العدوى، وتلف التروية الدموية في الخصية مع قصور الغدد التناسلية الناتج. تم الإبلاغ عن أن mTESE يتضمن معدل منخفض لحدوث الورم الدموي وضمور الخصية وقصور الغدد التناسلية مقارنة بـ TESE.

الفصل الخامس عشر: بنوك النطاف

مقدمة:

عندما يتعلق الأمر بالحفاظ على خصوبة الذكر فإن الحفظ بالتجميد للحيوانات المنوية البشرية يعد أمراً بالغ الأهمية. حيث وجد أن الحيوانات المنوية يمكن أن تحافظ على حركتها في ظل الظروف الباردة.

أصبح الحفظ بالتبريد أمراً أساسياً بعد تطوير التلقيح الاصطناعي والحاجة المتزايدة إلى التخزين طويل الأمد للحيوانات المنوية. تقارب نسبة نجاح الإخصاب المساعد (IVF – ICSI) باستخدام النطاف المجمدة نسبة نجاح الإلقاح المساعد المعتمدة على نطاف طازجة، وذلك بمعدل حدوث حمل 50% تقريباً.

لمحة عن تطور تجميد النطاف:

بدأ التقدم نحو حفظ الحيوانات المنوية بالتبريد في عام 1949 باستخدام الجلسرين. في عام 1953، تم تسجيل أول ولادة بشرية حية بواسطة النطاف المجمدة (الحيوانات المنوية المذابة). حيث تم تخزين الحيوانات المنوية مؤقتًا في الجليد الجاف قبل إذابته واستخدامه في التلقيح الصناعي. وفي عام 1964 مهّد إدخال النيتروجين السائل الطريق لافتتاح أول بنك للحيوانات المنوية.

والآن بالرغم من طرق التخزين الحديثة فإن استخدام أبخرة النيتروجين السائل سمح بتخزين طويل الأمد يمتد لعقود ويمكن أن يؤدي إلى نتائج خصوبة ناجحة.

يمكن تقسيم مستخدمي بنك الحيوانات المنوية إلى فئتين:

- مجموعة المانحين الذاتية (الحفظ الذاتي).
- مجموعة المانحين الغيريين الذين يعتبرون آباءً بديلين لشركاء الأزواج الذين يعانون من مشاكل العقم الذكري أو للنساء العازبات اللاتي يخططن للإنجاب.

استطبابات استخدام تجميد النطاف:

A. مرضى الأورام (الاستطباب الأشيع): بسبب الأذية الشديدة التي يسببها العلاج الكيماوي والعلاج الشعاعي على الجهاز التناسلي (انعدام أو قلة النطاف).

B. بعض الأمراض كالذئبة الحمامية والتصلب المتعدد.

C. أمراض المسالك البولية وإصابات الحبل الشوكي وبعض حالات ضعف القذف.

D. مرضى عوز المناعة المكتسب.

تخزين النطاف عند مرضى السرطانات:

يشكل مرضى السرطانات النسبة الأكبر من مستخدمي بنوك النطاف. يجريه حوالي 10% من الذكور المصابين بالسرطانات تحت سن الـ 45. أشيع السرطانات المعنية من أورام الجهاز التناسلي هو ورم الخصية. ومن الأورام الأخرى: هودجكن، لا هودجكن، أورام النسج الرخوة وغيرها.

نسبة كبيرة من هؤلاء المرضى يعانون من نقص تعداد في النطاف، كما تكون جودة السائل المنوي سيئة عندهم حيث يمتلك 90% منهم أشكالاً شاذة وغير طبيعية للنطاف و70% منهم لديه نقص بحركة النطاف. لذلك فغالباً يتم جمع عدة عينات من السائل المنوي لمرضى السرطان، وعدد هذه العينات يعتمد على جودة النطاف وتعدادها ونوع السرطان وكذلك الحالة الصحية للمريض.

آلية تأثير سرطان الخصية على الخصوبة:

تشير بعض التقارير أن العقم عند الذكور المصابين بسرطان الخصية يعود لأذية بدئية فيها ويدعم هذه التقارير أن نسبة مرتفعة من خزعات الخصية عند الذكور العقيمين تبدي cis و50% منها قد تتحول لسرطان خصية غاز.

يؤثر السرطان على الخصوبة بآليتين:

A. تأثير موضعي:

- تخريب الورم وغزوه للأنابيب المنوية ولحمة الخصية.
- تخريب الورم للحاجز الدموي مما يؤدي لتشكيل أضاد تجاه النطاف.

B. تأثير جهازي:

- إفراز السايتوكينات والانترلوكينات، وقد تفرز بعض الأورام هرمونات كالـ HCG، حيث قد تؤثر جميعها بشكل سلبي على تشكيل النطاف.
- عوامل جهازية أخرى، مثل: ارتفاع الحرارة، الاستجابة المناعية، سوء التغذية، وغيرها.

كل هذه العوامل قد تسبب شذوذات صبغية بالخلايا المنتشة وأذية للنطاف حتى قبل البدء بالعلاج.

تعتمد درجة تأثر عملية إنتاج النطاف بعد الإصابة بشكل أساسي على نوعية السائل المنوي قبل حدوث الإصابة السرطانية والعلاج الكيميائي والشعاعي، كما تعتمد على الصنف الدوائي المستعمل وعلى نوع الورم ومدة العلاج، حيث سجلت الابيضاضات أسوأ النتائج بينما كانت أفضل النتائج تسجل عند مرضى سرطان البروستات.

ولأنه لا يمكن التنبؤ بأن فقد النطاف المسبَّب بالإصابة الورمية أو العلاج الكيميائي والشعاعي هو أمر دائم أم مؤقت، فإن عملية تخزين النطاف تعد خياراً سهلاً وفعالاً لدى هؤلاء المرضى.

تخزين النطاف لدى صغار السن المصابين بالسرطانات:

يجب أن يقدم هذا الخيار للأطفال بعمر 12 سنة أو أكثر. كيفية الحصول على النطاف في هذه الحالة:

- في حال كان الذكر بالغاً جنسياً فعملية الحصول على النطاف تكون بالاستمناء.
- أما في حال عدم القدرة على الاستمناء نلجأ للتحفيز الاهتزازي أو القذف الكهربائي.
- و قد نضطر لاستخدام TESE أو الحصول على النطاف من البربخ.

يمكن استخدام النطاف المخزنة قبل بدء العلاج السرطاني حتى بعد 20 عام من التخزين. لكن حوالي 20% فقط من المرضى الذين لجؤوا إلى هذه الطريقة أعاد استخدام النطاف المخزنة.

يواجه موضوع تخزين النطاف لدى صغار السن العديد من الاعتبارات الأخلاقية والقانونية التي يجب مناقشتها مع المريض ووالديه ومناقشة جميع الحالات الممكنة لاستخدام هذه النطاف مستقبلاً وضرورة التخلص منها في حال وفاة المريض إلا بحالة وصاية أو موافقة قانونية على استخدامها.

تخزين النطاف لدى الأطفال تحت سن البلوغ:

تبرز مشكلة الحصول على نطاف أحادية الصيغة إذا لم يكن الذكر قد وصل إلى سن البلوغ بعد. يعتبر زرع الخلايا الجذعية المنوية طريقة جديدة من الخيارات التجريبية المتاحة، حيث يوجد بحث مستمر في هذا المجال. أمكن عزل الخلايا الجذعية المنوية من الخصية وحفظها بنجاح بالتبريد على أن يتم زرعها في الخصية مرة أخرى حيث من المتوقع أن تقوم بإعادة تشكيل الأنابيب المنوية والبدء في تكوين النطاف. يستثنى منهم الأشخاص المعرضين لنكس الورم أو تطوير ورم جديد، مع وجود خطورة إمكانية تلف هذه الخلايا.

تخزين النطاف لدى مرضى عوز المناعة المكتسب:

يمكن اللجوء إلى تخزين النطاف لدى الرجال الذين يعانون من مشاكل في الخصوبة والمصابين بعوز المناعة المكتسب. تخضع العينات لعملية طرد مركزي وغسل متكررة وبطرق ومواد خاصة للتخلص من البلازما المنوية وتقليل الحمل الفيروسي قدر الإمكان وذلك بعد إخضاعهم لبرامج معالجة بمضادات الفيروسات القهقرية. على أن يجرى فحص للعينات قبل استخدامها واستبعاد الإيجابية منها.

طرق وتقنيات تخزين النطاف:

يتم الحصول على النطاف من أجل عملية التجميد بعدة طرق:

- الاستمناء، وهو الأفضل والأبسط في حال إمكانيته.
- عندما لا يكون الاستمناء ممكناً يوجد عدة طرق أخرى:

- الطرق غير الغازية كالتنبيه الاهتزازي للقضيب أو التنبيه الكهربائي للأعصاب المسؤولة عن القذف.
- الطرق الغازية كرشف النطاف من البربخ أو الخصية أو خزعة الخصية.

تخزين النطاف المجموعة بالقذف:

نحصل على أفضل النتائج في قطف النطاف بعد مرور 2-7 أيام على الراحة والامتناع عن الاستمناء، وذلك في الحالات المرضية التي لا تستوجب بدء علاج السرطان بشكل فوري. تجمع النطاف في حاويات واسعة الفوهة، عقيمة، وبدون استعمال المزلقات التجارية أو اللعاب، يمكن استعمال مزلقات خاصة تمنح للمريض من المخبر المختص فقط.

التقنيات المخبرية:

إضافة الـ Test-yolk buffer:

يتم استعمال test-yolk buffer في هذه العملية وهو دارئة تضاف لعينة النطاف تحتوي على جنتامايسين، حموض أمينية نوعية، بروتين صفار البيض، والديكستروز. وهو يستعمل على نطاق واسع لما له من تأثير إيجابي على النطاف:

1. فهو يعدل نسبة فوسفوليبيد/ كولسيترول في العينة.
2. يطيل عمر النطاف.
3. عودة نسبة أكبر من النطاف للحركة بعد الإسالة (إلغاء التجميد).
4. زيادة قدرة النطاف على إنجاز تفاعل جسيم طرفي فعال عند التلامس مع البيضة، أي زيادة قدرة النطاف على الإلقاح.
5. تقليل الأذية المحدثة بالجذور الأوكسجينية الحرة ROS.

خطوات العملية:

يتم بعد إسالة العينة تقييم المظهر والحجم واللزوجة ودرجة الحموضة متبوعاً بالتحليل المجهري للحيوانات المنوية لتقييم العدد والحركية. ثم يتم إجراء تحليل الكتروني رقمي مساعد بالكمبيوتر Computer assessed semen analyze أو CASA اختصاراً.

بعد التقييم يتم إضافة الدارئ TYB بحجم 25% من حجم عينة النطاف بطريق عقيمة ويمزج برفق لمدة 5 دقائق، ثم يعاد إضافة 25% أخرى وتمزج وهكذا لأربع مرات حتى يصبح حجم الـ TYB المضاف مساوياً لحجم العينة البدئية للنطاف.

تقسم بعدها العينة إلى ثلاثة أقسام:

1. عينة فحص بدئية تدرس العدد والحركية واللزوجة والعيوشية...إلخ
2. العينة الأساسية التي ستحفظ وتقسم إلى أجزاء متساوية توزع على فيالات ليتم تجميدها.
3. عينة إضافية ولنسميها العينة التجريبية هي إحدى العينات التي ستخضع للتجميد والتي سيتم فحصها للتأكد من النتائج.

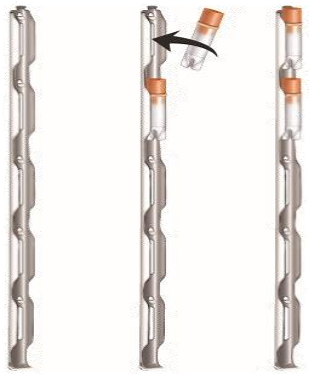


FIGURE 17.5 Proper placement of cryovials into cryocanes.

الشكل 15-1: حاويات السائل المنوي وكيفية وضعها في الحاملات

الشكل 15-2: الجهاز المستخدم لرج عينات السائل المنوي بعد كل إضافة لل TYB

يتم تعريض الفيالات للبرودة لمدة ساعة ونصف، ثم توضع في حاويات للتجميد تغطى بكم خاص عازل وتعرض لحرارة (- 20 سيلسيوس) لمدة 8 دقائق، ثم لحرارة (- 80 سيلسيوس) لمدة ساعتين، ثم تقلب وتوضع في النتروجين السائل (حرارة - 196 سيلسيوس) وتبقى ضمنها.

بعد 24 ساعة يتم إخراج العينة التجريبية لإجراء الفحص عليها. توضع في حاضنة بحرارة 37 مئوية لمدة 20 دقيقة ويجب خلط محتويات الفيال بشكل جيد قبل الفحص المجهري للعينة، ويتم تحليل العينة رقميا بواسطة الـ CASA.

الشكل 15-3: كيفية وضع الحاملات التي تحتوي على عينات النطاف ضمن خزان التبريد

الشكل 15-4: الحاضنة التي تضبط على درجة حرارة 37 مئوية لإسالة عينات السائل المنوي المجمدة

الشكل 15-5: برنامج التحليل الرقمي للنطاف CASA

إن أهم نقطة هي تحديد نسبة النطاف المتحركة من العينة وحساب عددها لمعرفة كم من المرات يتوجب على المريض تكرار هذه العملية حتى يصل لعدد نطاف مقبول ومجدي للتجميد، حيث عندما يكون العدد:

- مليون أو أقل فهذا مساوي لـ 0 عملية إلقاح (أي غير مجد).
- 3.75-7.49 مليون يساوي ربع عملية إلقاح (نحتاج إلى تكرار هذه العملية 4 مرات).
- 7.5-7.49 مليون يساوي نصف عملية إلقاح (نحتاج لتكرار هذا الإجراء مرتين).
- 15-20 مليون يكفي لإلقاح كامل.

ملاحظات:

- قد تواجه عملية جمع النطاف وتخزينها بعض الصعوبات كإيجاد بنك نطاف في منطقة قريبة والحاجة إلى السفر أو الإحراج والإرهاق الذي يشعر به المريض أثناء عملية الجمع لذلك يتم العمل حديثاً على ابتكار مجموعة أدوات لجمع العينات في المنزل ثم إرسالها إلى البنك.
- عند الحاجة للسرعة ببدء العلاج لدى مرضى السرطانات يمكن أخذ عينات السائل المنوي بعد الامتناع عن القذف لمدة 24 إلى 48 ساعة فقط، وأظهرت الدراسات أن جودة السائل المنوي مماثلة لتلك المأخوذة بعد الامتناع عن القذف لأكثر من 48 ساعة.
- يجب الأخذ بعين الاعتبار أن بعد إذابة العينة سنحصل على 50% من عدد النطاف قبل التجميد، لذلك فعند تجميد 10 مليون نطفة سنحصل على 5 مليون منها بعد الإذابة، لذلك يتم تقرير طريقة الالقاح المثلى (IUI\ ICSI\ IVF) بناءً على عدد النطاف النهائي.
- إن أكثر ما يتأثر بعد الإذابة هو حركية النطاف، ويعتمد ذلك على تجهيزات المخابر والطاقم الخبير إلى حد ما، لكن العامل الأهم المؤثر عليها هو التبريد بحد ذاته ((أذية جدار الخلايا، إنتاج مفرط لـ ROS وLPO lipid peroxidation، زيادة تلف الحمض النووي وغيرها...)).

يمكن تقليل هذه التأثيرات السلبية عن طريق:

A. إضافة بعض العوامل المضادة للأكسدة.

B. كما تم تطوير وسائل جديدة للحفظ بالتبريد وهي الـ Vitrification وتعني التجميد فائق السرعة للخلايا بغمرها بالنتروجين السائل مقارنة بالتبريد البطيء، ولوحظ معدلات أقل لأذية الخلايا وتشكيل بلورات الجليد داخلها وأذية الغشاء مما ساهم بالحصول على سائل منوي بخصائص أفضل ونطاف بجودة أعلى.

C. أعطى حفظ النطاف بسائل منوي صنعي نتائج أفضل، وذلك لما يحتويه الطبيعي منه على نسب عالية من الجذور الأكسجينية الحرة ROS.

تخزين أنسجة الخصية:

من الممكن أن يتم أخذ خزعات من الخصية تحتوي على خلايا جذعية للحيوانات المنوية لأطفال قبل سن البلوغ ممن أصيبوا بالسرطانات ومن المتوقع أن تتأثر الخصوبة لديهم، ليتم إعادة زرعها من جديد سواء في خصية الشخص نفسه بعد الشفاء أو تطوير حيوانات منوية منها في المختبر.

التحديات والتوجهات المستقبلية:

إن حفظ النطاف هو الطريقة الوحيدة للحفاظ على خصوبة الذكر بحالة تشخيص سرطانات أو أمراض مناعة ذاتية أو قصور غدد دائم وغيرها.

وهو لا يزال إجراءً تجريبياً لدى الأطفال فيما يخص موضوع إعادة زرع أنسجة الخصية فيها بعد استكمال العلاج...

ختاماً:

يعتبر تخزين النطاف إجراءً آمناً وحلاً ممتازاً خاصة في حال تطوير آلياته وطرائقه والتسهيلات التي تتيح جمع العينات في المنزل ونسب النجاح المرتفعة للإخصاب المساعد باستخدام هذه النطاف للذكور المعرضين لفقد الخصوبة.

الفصل السادس عشر: حقن النطاف داخل الرحم (IUI)

مقدمة:

هو إجراء يتم فيه معالجة النطاف ثم إعادة حقنها داخل تجويف الرحم مباشرة. ومع ذلك فإن استخدام حقن النطاف داخل الرحم IUI كخط علاجي لم يتم البدء فيه إلا منذ مدة قصيرة. يجب عدم استعمال حقن النطاف داخل الرحم IUI في حالات العقم غير المفسر والعقم متوسط الدرجة لدى الذكور كخط علاجي أول، حسب توصيات NICE. على عكس ذلك قدمت HFEA في الولايات المتحدة بيانات بحدوث حمل بنسبة 13 % لكل دورة عند استخدام الـ IUI.

يتم استخدام هذا الإجراء بناء على الفرضية التي تقترح أن وضع عدد كبير من النطاف داخل السبيل التناسلي مباشرة يعزز احتمالية الحمل.

المتطلبات الاساسية لتطبيق الـ IUI

1. دورات إباضية.
2. نفوذية إحدى أنبوبي فالوب على الأقل أو كليهما.
3. حقن عدد كاف من الحيوانات المنوية المتحركة.
4. عدم وجود إنتان فعال في عنق الرحم أو داخل الرحم أو الحوض.

متى نبدأ IUI ؟

تم تطوير عدة نماذج تطبيقية ثم التنبؤ بنسبة نجاح كل نموذج تطبيقي للحقن ضمن الرحم باستخدام برامج الحاسوب، فقد تم تطوير 10 نماذج، لكن واحداً منها فقط تم اعتماده، وكان النموذج المحقق لأعلى فرصة حدوث حمل بين ناقصي الخصوبة.

تشمل المتغيرات:

1. عمر الانثى – مدة نقص الخصوبة.
2. التاريخ التوليدي.
3. إحالة الطبيب العام أو الأخصائي.
4. العقم (ذكري – أنثوي – غير مفسر).
5. آلية العقم (بوقي – رحمي – اندومتريوز).
6. وجود تحريض إباضة من عدمه.
7. نسبة الحركة التقدمية للنطاف في تحليل السائل المنوي.

العوامل المؤثرة على نجاح الحقن داخل الرحم

عمر الرجل والمرأة

تعد الدراسات حول تأثير عمر الذكور صعبة وقليلة، حيث تبدأ معايير السائل المنوي في الانخفاض بعد سن 35 عاماً، وترتبط زيادة عمر الذكور بانخفاض حجم السائل المنوي وحركة الحيوانات المنوية وشكلها، ولكن ليس تركيز الحيوانات المنوية. إن عمر الإناث هو الأكثر أهمية في احتمالية حدوث الحمل في تجربة الـ IUI. إن حدوث أذية في الحمض النووي لدى الرجال المتقدمين في السن يزيد من خطر انتقال العديد من العيوب الوراثية النووية.

جودة السائل المنوي

ليس هنالك إجماع على توحيد المعايير القياسية لعينات السائل المنوي عالمياً. في الآونة الأخيرة، تم إجراء مراجعة منهجية لـ 20 ورقة مختارة، وكانت النتيجة: تم اعتبار تعداد الحيوانات المنوية المتحركة بعد التحضير والغسيل (IMC) عاملاً تنبؤياً مهماً.

إذ تم تحديد قيمة حدية قدرها مليون نطفة متحركة في ثمان دراسات من أصل 20 دراسة، وتم تحديد قيمة حدية قدرها بين 1 -2 نطفة متحركة في 4 دراسات، أما في 5 دراسات أخرى فقد كانت القيمة الحدية قدرها 5 ملايين نطفة متحركة.

وبمقارنة تكلفة الحقن ضمن الرحم IUI بكل من الـ IVF – ICSI، وجد أن الحقن داخل الرحم ذو تكلفة أقل ونتائج أفضل في حال كان عدد الحيوانات المنوية المتحركة قبل التحضير والغسيل (TMSC) أكبر من 3 مليون. أما في حال كان أقل من 3 مليون يصبح عندها الخيار الاول والأفضل هو الـ ICSI.

تم وضع معايير واضحة لأشكال النطاف في 11 دراسة من أصل 15 دراسة؛ وكانت النتيجة: تم تحديد نسبة الأشكال الطبيعية للنطاف بـ 4% كقيمة حدية، وتم تعيين قيمة عددية للأشكال الطبيعية للنطاف بقيمة 5 مليون نطفة في 5 أوراق بحثية، وبقيمة 10 ملايين نطفة في 4 أوراق بحثية أخرى.

معدل كتلة الجسم لدى الإناث BMI

ننصح بتخفيض الوزن للنساء البدينات قبل البدء في إجراء الـ IUI وذلك تجنباً للمشاكل التوليدية والولادية المصاحبة لارتفاع الوزن خلال الحمل.

استخدامات الحقن ضمن الرحم IUI

1. حالات العجز الجنسي (مثل تشنج المهبل الشديد أو العنانة وضعف القذف).
2. حالات العقم الناجمة عن العامل العنقي (مناعي الآلية، أو بسبب الإنتانات المنتقلة بالجنس).
3. حالات العقم غير المفسر.
4. حالات العقم الذكري خفيف الدرجة.
5. الحالات الخفيفة من الاندومتريوز.

جمع الحيوانات المنوية:

يجب الامتناع عن الجماع لمدة 3 أيام ويتم جمع العينة في أنبوب عقيم. ومن المهم فصل الحيوانات المنوية في السائل المنوي عن مفرزات البروستات. هناك طريقتان شائعتان لمعالجة النطاف بعد الجمع، ولم تظهر المراجعة المنهجية للتجارب العشوائية فرقاً إحصائياً مهماً بينهما، لكن وجد أن عدد الحيوانات المنوية المتحركة في الطريقة الثانية أعلى منه في الطريقة الأولى، لذلك تم تفضيل هذه الطريقة عند الذكور الذين يعانون من قلة عدد النطاف أو ضعف بحركية النطاف.

إن الحد الأدنى للحركة الكلية بعد الغسيل مختلف عليه، إلا أن العدد الموصى به هو 5 – 10 ملايين نطفة متحركة. في حال كان التعداد أقل من 3 – 5 مليون نطفة متحركة، فإن معدل الحمل سيكون <1% في كل دورة، وفي هذه الحالات يتم التوجه نحو الـ ICSI.

توقيت الحقن:

يتم كشف دفقة الـ LH في الدم قبل 36 ساعة من الإباضة وفي البول قبل 24 ساعة منها. يمكن إخصاب البويضة خلال مدة أقصاها 24 ساعة بعد الإباضة. تستمر قدرة النطاف على الإخصاب حتى 48 ساعة من دخولها السبيل التناسلي الأنثوي.

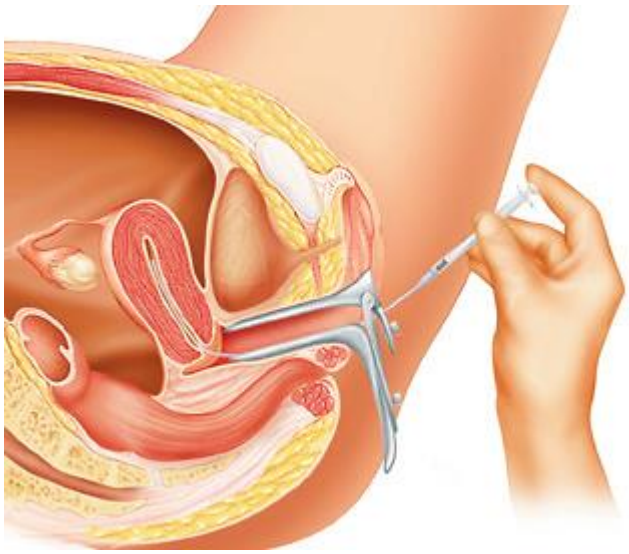
- **في حال لم يتم إعطاء محرض إباضة:** في هذه الحالة لابد من تحديد موعد الإباضة قبل إجراء الحقن وذلك بمعايرة قيمة الـ LH في البول الصباحي أو عبر مراقبة الإباضة بالإيكو المهبلي.
- **أما في حال الدورات المحرضة:** يعتبر الكلوميفين سيترات الخط الأول في التحريض. وفي حال فشلها نلجأ للتحريض بالليتروزول أو حقن موجهات الأقناد، إذ يعتبر الليتروزول مفضلاً على موجهات الأقناد نظراً لتكلفته الأقل وسهولة استخدامه، وللتقليل من مخاطر الحمل المتعدد.

طريقة استخدام محرضات الإباضة:

- الكلوميفين بجرعة 100 ملغ لمدة 5 أيام متتالية تبدأ من اليوم 3 أو 5 للدورة الطمثية.
- الليتروزول بجرعة 5 ملغ لمدة 5 أيام متتالية من اليوم 3 – 7 من الدورة الطمثية.

التجهيزات اللازمة لإجراء الحقن ضمن الرحم

1. عينة نطاف محضرة.
2. منظار مهبلي.
3. سيرنغ معقم مع قثطرة.
4. قثطرة للحقن مكونة من البولي ايتيلين معدة للاستخدام مرة واحدة.



الشكل 16-1: تقنية الـ IUI

مقارنة بين الحقن لمرة واحدة والحقن مرتين:

يترافق الحقن لمرتين مع فائدة ضعيفة وتزايد لعدد زيارات المريض والتكلفة الإجمالية والتوتر والجهد المبذول، في مقابل أن معدل حدوث الحمل لا يتغير في كلتا الحالتين. يتم استخدام المنظار المهبلي Speculum لرؤية أفضل للعنق. تصل النطاف بعد الحقن إلى نفير فالوب خلال أقل من 5 دقائق.

يجب أن نؤكد على ضرورة استلقاء المريضة بعد الحقن بوضعية تراندلنبرغ لمدة 10 دقائق من أجل زيادة فرصة الحمل.

العناية بعد إجراء الـ IUI:

- تستأنف المريضة نشاطها الطبيعي بعد العملية.
- تزداد الرطوبة بعد العملية بسبب مخاط عنق الرحم الرخو والمائي وهذا لا يعني أن عينة النطاف قد رفضت للخارج ولهذا يجب طمانة المريضة.
- قد يحدث ألم بطني أو عدم راحة، عندها يمكن وضع المريضة على اسيتامينوفين.
- قد يحدث بعض النزف.
- لا مشكلة بحدوث الجماع بعد العملية في حال الرغبة بذلك، ولكن في حال وجود ألم حوضي بسبب تضخم المبيض الناجم عن التحريض بالكلوميفين أو شادات الأقناد هنا يكون الجماع ممنوعاً.

عدد مرات الحقن المطلوبة:

تنخفض معدلات حدوث الحمل بعد المرة الثالثة للحقن بغض النظر عن طريقة التحريض المستعملة. تقترح الجمعية الأوروبية حالياً إجراء الحقن 3 – 6 مرات كحد أعلى وهذا يعتمد على سبب العقم.

فيروس الورم الحليمي البشري والـ IUI

من المعروف أن فيروس الـ HPV يتسبب في عبء صحي عالمي خطير بسبب السرطانات المرتبطة به وما قد يسببه من نقص الخصوبة غير المبرر وفقدان الحمل المبكر. كانت النساء إيجابيات الفيروس أقل عرضة للحمل 6 مرات من النساء سلبيات الفيروس. قد وجد أن تلوث السائل المنوي بفيروس الورم الحليمي البشري يمثل عامل خطر لخلل الخصوبة عند الذكور وبالتالي يمكن أن يؤثر على نتائج الـ IUI. حيث يؤثر على الحمض النووي للنطفة إضافة لانخفاض الحركة التقدمية للحيوانات المنوية. ولهذا فإن تحري الـ HPV في السائل المنوي يجب أن يكون جزءاً من الفحص الروتيني في استشارة العقم لدى الأزواج.

الخلاصة:

- يمكن اللجوء إلى الحقن داخل الرحم AIH Artificial insemination كخط علاجي أول في حالات العقم غير المفسر وحالات العقم الخفيف الى المتوسط عند الذكور.
- يُعرّف العقم الخفيف إلى متوسط الدرجة بوجود أكثر من مليون حيوان منوي متحرك بعد عملية الغسل، أو أن متوسط الحركة الكلية للحيوانات المنوية أكبر من 10 مليون.
- تعد فترة العقم وعمر الأنثى عاملين شديدي الأهمية في اتخاذ قرار بشأن البدء بـ IUI.
- تتأثر نتائج الـ IUI أيضاً بمقاييس أخرى مثل:
  - عمر الذكور
  - عدد الجريبات التي تم الحصول عليها بعد تحريض المبيض
  - بروتوكول تحريض المبيض
  - توقيت وعدد التلقيح في كل دورة، إلخ.
- تتعدد الاختلاطات الناجمة عن برامج الحقن داخل الرحم، ويجب محاولة تجنبها قدر الإمكان باستخدام بروتوكولات تحريض مضبوطة وخفيفة الشدة، والمراقبة بالموجات فوق الصوتية أو التحاليل الحيوية.
- أصبح فحص الفيروس الحليمي البشري في عينات السائل المنوي إجراءً مهماً في تحري أسباب العقم.

الفصل السابع عشر: حقن النطاف داخل السيتوبلازما (ICSI)

المقدمة:

قد لا تتمكن النطفة لعدة أسباب من اختراق الطبقة الخارجية للبويضة بسبب ثخانة تلك الطبقة أو ضعف النطفة وعدم قدرتها على اختراقها. عندها يمكن اللجوء لتقنية حقن النطاف ضمن الهيولى وفيه يتم حقن نطفة واحدة بشكل مباشر ضمن هيولى البويضة.

رفع ظهور الحقن المجهري للنطاف ICSI من فرصة الرجال الذين يعانون من درجة عالية من العقم الذكري في أن يكونوا آباء بيولوجيين حقيقيين.

نلجأ لتقنية طفل الأنبوب IVF في حالات العقم الأنثوي أو غير المفسر مع سائل منوي طبيعي، حيث توضع 50 ألف نطفة بجوار البويضة. أما في حالات خلل السائل المنوي نلجأ لحقن النطاف داخل ستوبلازما البويضة ICSI وذلك باستخدام الماصة المجهرية لحقن نطفة وحيدة ضمن البويضة.

استطبابات الحقن المجهري ICSI

1. إن الاستطباب الرئيسي لإجراء الحقن المجهري هو وجود ضعف شديد في مناسب السائل المنوي:
   - قلة النطاف الشديدة (أقل من 5 ملايين حيوان منوي متحرك / مل)،
   - ضعف النطاف الشديد (أقل من 5 ٪ من الحركة التقدمية)،
   - ووجود تشوهات شديدة (أقل من 4 ٪ من التشكل الطبيعي وفقًا لمعايير كروجر).
2. الذكور الذين يحتاجون إلى استخراج الحيوانات المنوية جراحيًا.
3. الحيوانات المنوية المحفوظة بالتبريد.
4. عند وجود ارتفاع في عيار الأجسام المضادة للحيوانات المنوية.
5. الفشل المتكرر للتلقيح الصناعي IVF.
   - قد يكون الحقن المجهري أفضل من التلقيح الاصطناعي في الحالات التي تعاني من زيادة تفتيت الحمض النووي للحيوانات المنوية (SDF).
6. الحاجة لاختبارات جينية قبل عملية الزرع للكشف عن عيوب الجين.
7. الحالات التي تتطلب للنضج في المختبر IN VITRO MATURATION (IVM) وفي حال البويضات المذابة بالتبريد بسبب المنطقة الشفافة الصلبة التي تجعل اختراق الحيوانات المنوية لها صعبًا للغاية.
8. البويضات ذات النوعية الرديئة، وفي حال وجود عدد قليل من البويضات المسترجعة.

خطوات الـ ICSI

أولاً - تحضير الأمشاج:

تحضير الحيوانات المنوية:

تحضر عينات السائل المنوي الجيدة باستخدام التثفيل، أما العينات السيئة فتغسل في وسط غسل الحيوانات المنوية فقط، ويتم استخدام أنابيب مخروطية الشكل. قد تكون هناك حاجة إلى اللجوء إلى قذف ثان أو ثالث إذا لم تتم مشاهدة نطاف في العينة.

يجب إجراء تقييم شامل للمريض الذكر بما في ذلك تحليل السائل المنوي وإجراء استشارة بولية. قد يوصى بإجراء اختبارات إضافية لدى الذكور الذين يعانون من قلة نطاف شديدة أو فقد نطاف. إجراء اختبارات الداء الليفي الكيسي لدى المرضى الذين لديهم فقد نطاف بسبب غياب أو ضمور الأسهر. توصي الجمعية الامريكية للطب التناسلي ASRM بإجراء تنميط نووي للرجال الذين يعانون من فقد النطاف غير الانسدادي أو قلة النطاف الشديدة (أقل من 5 ملايين نطفة\مل).

عادة يتم الحصول على النطاف من السائل المنوي الذي يتم قذفه. الاسترداد الجراحي للنطاف من الخصيتين أو من الجهاز التناسلي هو علاج فعال للرجال الذين يعانون من فقد النطاف أو ضعف القذف أو علاج السرطان. لا توجد أدلة كافية عن أفضلية أي طريقة لكن يفضل استخراج النطاف من البربخ إذا كان ذلك ممكناً لانخفاض خطر حدوث مضاعفات كأذية النسيج الخصيوي. يمكن تجنب الاسترجاع المتكرر للنطاف عن طريق الحفظ بالتبريد.

آليات تحضر الأمشاج:

- TESE: وهي استخراج النطاف من الخصية عن طريق الخزعة.
- TESA: وهي الحصول على النطاف من الخصية عن طريق الشفط بالابرة الدقيقة.
- PESA: وتعني الحصول على النطاف من البربخ عن طريق الجلد.
- MESE: وتعني الحصول على النطاف من البربخ بالجراحة المجهرية.
- يتجاوز الحقن المباشر للنطاف الانتقاء الطبيعي وبالتالي يمكن أن يؤدي لإدخال جينوم أبوي معيب.

قطف البيوض:

يتم الحصول على البيوض بنفس الطريقة المستخدمة في الـ IVF، إذ يتم البدء بالتحريض من اليوم الخامس وبجرعات متفاوتة تبعاً لمخزون المبيض. تفجير الإباضة عند الحصول على جريبين على الأقل بقطر 18 ملم أو أكبر. قطف البيوض بشكل موجه بالتصوير الصدوي بعد 34- 36 ساعة من حقن الـ HCG.

يمكن الدخول بإبرة البزل عبر المهبل تحت التركين العام عبر رتج دوغلاس ويتم قطف البويضات من الجريبات من خلال إبرة موصولة بجهاز شفط ثم يتم نقلها إلى مختبر طفل الأنبوب للتحقق منها وغسلها من الدم.

ثانياً - الإلقاح ونقل المضغة:

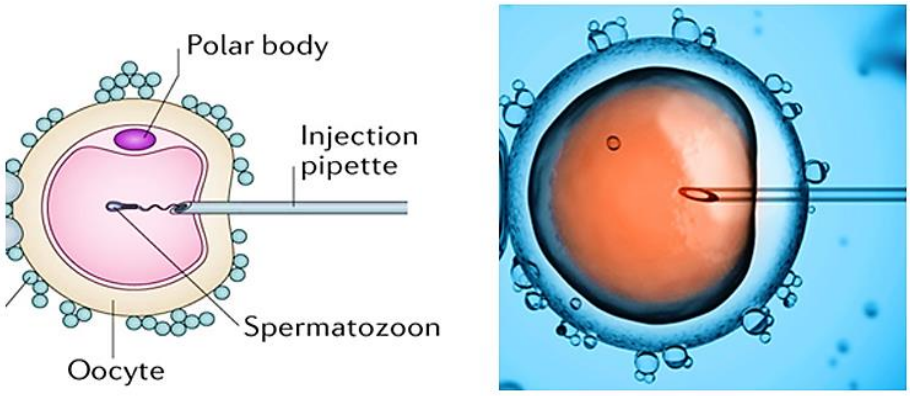
توضع البويضات في وسط زراعة مناسب وبدرجة حرارة 37 وحموضة ثابتة ومضبوطة وتحضن لمدة 2-6 ساعات قبل التلقيح. يتم فحص البويضات للتأكد من نضجها واكتمالها، تكون البويضات في مرحلة الانقسام المنصف الثاني. يجرى الإلقاح عند ظهور الجسيم القطبي الأول. يتم نقل المضغة إلى الرحم في اليوم الثاني أو الثالث أو الخامس من الإلقاح إلى تجويف الرحم على بعد 2 سم من القعر بتوجيه صدوي بالإيكو البطني. عدد الأجنة المنقولة يتعلق بالعمر وجودة الجنين ويتراوح من 2-5 أجنة.

ثالثاً - المتابعة:

يتم دعم الطور الأصفري بـ 200ملغ بروجسترون مهبلي ثلاث مرات يومياً بدءاً من يوم قطف البويضات وحتى 8 أسابيع حملية.

تقنية الـ ICSI

- تتطلب التقنية استخدام أدوات متطورة وطبيب أجنة مدرب.
- يجب الحفاظ على درجة حرارة ودرجة حموضة ثابتتين لتجنب تعطل المغازل النووية.
- يتم استخدام مجهر مع بصريات عالية الجودة.
- يجب وضع المجهر على طاولة مضادة للاهتزاز ضمن منطقة هادئة في المختبر.
- ويجب أن يكون مزوداً بأنظمة حقن ذات سيرنغات دقيقة.
- يتم دفع ماصة حقن تحتوي على نطفة بلطف عبر المنطقة الشفافة الى مركز البويضة عند الالقاح.



الشكل 17-1 تقنية الـ ICSI

الإجراءات الإضافية الحديثة في المخابر:

1. تنشيط البويضات AOA:

عندما يكون هناك استطباب محدد مثل فشل الإخصاب السابق عندها يجب اللجوء إلى تنشيط البويضات الاصطناعي AOA. تقسم الإجراءات إلى: التحفيز الميكانيكي عبر الرشف السيتوبلازمي أثناء حقن الحيوانات المنوية - التحفيز الكهربائي والكيميائي بواسطة أيون الكالسيوم.

2. التفقيس المساعد AH:

يستطب عادة في: حالات الشيخوخة – احتياطي المبيض المنخفض – ارتفاع FSH – تسمك المنطقة الشفيفة – تصلب المنطقة الشفيفة بعد الحفظ بالتبريد – فشل الزرع المتكرر.

يتم في هذه الطريقة إحداث ثقوب في المنطقة الشفيفة بإحدى الطرق التالية: المواد الكيميائية – ترقيق كيميائي للمنطقة الشفيفة بحمض Tyrode، حفر جزئي للمنطقة الشفيفة، مناورات بيزو (حركة اهتزازية من إبرة ينتجها نبضات كهرضغطية).

3. الطرق المتخصصة في اختيار الحيوانات المنوية:

- Zech: يعتمد على اختيار الحيوانات المنوية بحيث تكون النطاف الطافية ذات معدلات تشظي أقل في الحمض النووي.
- تيشن: يعتمد فصل الحيوانات المنوية على الشحنة الكهربية فالحيوانات المنوية سالبة الشحنة تعني تلف أقل للحمض النووي.
- طريقة زيتا: تعتمد على شحنة سطح الحيوانات المنوية، حيث تمتلك الحيوانات المنوية الناضجة شحنة كهربائية من 16 إلى –20 mV.

4. حقن الحيوانات المنوية التي تم اختيارها شكلياً داخل الهيولى IMSI:

قد يكون للتكبير المجهري العالي دور في تحسين اختيار الحيوانات المنوية دون الإضرار بها. حيث يستبعد التكبير العالي النطاف غير الناضجة مع الكروماتين غير الناضج. يتم إجراء IMSI باستخدام مجهر عالي بصريات الطاقة وباستخدام التصوير الرقمي الذي يسمح بتكبير الحيوانات المنوية لدرجة تصل إلى 6000 مرة، مقارنة بـ 400 مرة مع الحقن المجهري التقليدي ICSI.

5. طرق غير باضعة لاختيار الأجنة Embryoscopy:

تعتمد على السماح للتصوير الفوتوغرافي بالمراقبة المتكررة المستمرة للأجنة وتصميم العديد من الخوارزميات المورفولوجية لاختيار الأجنة ذات نتائج الزرع الأفضل.

6. فحص اختلال الصيغة الصبغية PGT:

كان يتم إجراؤه في الأصل عن طريق خزعة الجنين في مرحلة الانقسام باستخدام التهجين التألقي بالفلوروسين FISH؛ لكن قل استخدام هذه التقنية لأنه لا يتم تحليل كل الكروموسومات. والأهم من ذلك أنها تتم في اليوم الثالث من الخلايا المتكاثرة الجنينية. لذلك حالياً يتم اللجوء إلى فحص خاص بأطفال الأنابيب (ISTS)، حيث تؤخذ خزعة من الأديم الظاهر للكيسات الأريمية في اليوم الخامس. ويتم استخدام الليزر لإجراء فتحة صغيرة في المنطقة الشفيفة ZP ويتم رشف ثلاثة خلايا من الأديم الظاهر بشكل معتدل من كل الكيسة الأريمية.

7. زراعة بطانة الرحم الذاتية:

يتم أخذ خزعة بطانة الرحم بعد 5 إلى 12 يوم من الإباضة في الدورة السابقة للزرع. ثم يتم عزل وتجميد الخلايا اللحمية والغدية. وتتم إذابة العينة واستخدامها في ذات يوم حقن HCG ليتم إنتاج بعض سيتوكينات الخلايا المحببة - عامل محفز GM-CSF من خلايا بطانة الرحم والتي تعد من عوامل النجاح الرئيسية.

8. مناورات على بطانة الرحم:

إحداث أذية موضعية في بطانة الرحم في المرحلة اللوتينية من الدورة التي تسبق الحقن لتحسين فرص نجاح الزرع في حالات العقم غير المفسر. يمكن إجراء تشطيب بطانة الرحم عن طريق خزعة أو تنظير الرحم. ووجد أن خزعة بطانة الرحم أكثر فعالية من تنظير الرحم. تفترض هذه النظرية ان الخدش الميكانيكي لبطانة الرحم يسبب تعديل التعبير الجيني لبعض عوامل الغرس (على سبيل المثال، جليكودلين أ).

9. شهادة العينة:

إن الخطأ في التعرف على عينة بيولوجية يمكن أن يكون في الواقع كارثة للمرضى والعيادة وطاقم العيادة في مركز التلقيح الاصطناعي IVF، لذلك تم تطوير الأنظمة باستخدام قارئ الرمز الشريطي الالكتروني.

10. مقاييس جودة المختبر:

جودة الهواء، الضوء، ويمكن أن تؤثر درجة الحرارة في مختبر التلقيح الاصطناعي على تطوير الجنين.

نتائج ما بعد الحقن:

معدل نجاح الانغراس في أجنة الـ ICSI أقل. كان لدى أجنة الـ ICSI معدل أعلى لحدوث التشوهات الهيكلية (لاسيما الإحليل التحتي). يبدو أن الحقن المجهري يزيد من خطر حدوث المشيمة أحادية الكوريون. تم متابعة الأطفال المولودين لمدة 22 عام وكانت النتائج النفسية ومراحل البلوغ والفحص العصبي ومعدلات الجراحة متشابهة مع اطفال الـ IVF. يبدو أن نسبة الذكور إلى الإناث أقل في الـ ICSI.

إن البيانات المتعلقة بوظيفة الغدد الصماء الانجابية بعد البلوغ محدودة ولكنها مطمئنة بشكل عام. أدت 30 % من دورات الـ ICSI إلى ولادة حية. يحسن الـ ICSI معدل الخصوبة لأكثر من 80 % في الأزواج الذين لديهم عقم ذكري.

المضاعفات:

تشمل مضاعفات الحقن المجهري متلازمة فرط تحريض المبيض (OHSS)، الحمل خارج الرحم، الحمل المتعدد، ومضاعفات الفترة المحيطة بالولادة، والآثار الجانبية للأدوية، ومضاعفات العملية الجراحية.

- **فرط استثارة المبيض OHSS:** هو اختلاط علاجي المنشأ يسببه تأثير الـ HCG، ويقدر معدل حدوث OHSS بـ 0.4٪ - 10٪.
- يحدث **الحمل المتعدد** كتأثير جانبي لتقنيات الإخصاب المساعد وله مخاطر على الأم والجنين. ولهذا أوصت الجمعية الأمريكية للتكاثر والطب (ASRM) وجمعية تقنيات الإنجاب المساعد (SART) بنقل ما لا يزيد عن اثنين من الأجنة لدى المريضات الشابات (أقل من 35 سنة).
- **الحمل خارج الرحم** يمكن رؤيته بشكل أكثر تكراراً عند استخدام ART، أظهرت حالات الحمل بعد التلقيح الاصطناعي نسب أعلى من الاختلاطات الطبية، مثل سكري الحمل أو انسمام الحمل.
- انفتال المبيض مفرط التحريض من المضاعفات النادرة التي تحدث بنسبة 0.08٪ - 0.13٪.
- المضاعفات المتعلقة بإجراءات استرجاع البويضات: النزيف وخراج المبيض، الناسور الحالبي المهبلي.

نتائج الفترة المحيطة بالولادة بعد تقنيات الإخصاب المساعد

أجريت بعض الدراسات للمقارنة بين نتائج IVF وICSI في فترة ما حول الولادة ولمتابعة التطور الفيزيولوجي والنفسي للأطفال المولودين بإحدى هاتين الطريقتين. كانت نتائج هذه الدراسات السابقة مطمئنة، مشيرة إلى أن الأطفال المولودين بعد الحقن المجهري أو التلقيح الاصطناعي لديهم نفس الإدراك والحركة واللغة والتنمية كأولئك الذين ولدوا بعد الحمل دون مساعدة.