

היחידה להפריה חוץ גופית

אי פריון הגבר: אבחון וטיפול

כ- 15% מזוגות לא יהרו לאחר שנה של יחסי מין לא מוגנים סביב הביוך. מתוכם, בעית הפריון מקורה בגבר בלבד בכ- 20% מהזוגות, וב-40%-30% נוספים, קיימת בעית פריון בגבר ובאשה. הפתופיזיולוגיה (טבלה 1) והאתיולוגיות לאי פריון הגבר הינן רבות ומגוונות (טבלה 2). הצורך לברר את הסיבה לאי הפריון נובע מהעובדה שחלק מהסיבות הפיכות (כמו מצב לאחר זקטומיה או היפוגונדוטרופיק היפוגונדיזם), חלקן לא הפיכות ומכתיבות הפניה לטיפול הפריה חוץ גופית או שימוש בזרע תורם, וחלקן מערבות מצבים מסכני חיים (כמו גידולי אשך) או נובעות מהפרעות גנטיות היכולות לעבור בתורשה לצאצא.

בירור אי פוריות הגבר:

במסגרת הבירור של זוגות אי-פוריים בנוסף לבירור של בת הזוג, על בן הזוג לעבור בירור ראשוני מינימלי שיקלול: (1) תחקור רבייתי שיברר את תזמון ותדירות יחסי המין, משך אי הפריון והיסטוריה של מחלות המועברות מינית (סיפיליס). תשאול לגבי היסטוריה של מחלות ילדות (חזרת) או הפרעות לעיכוב בהתפתחות מינית/גדילה. בירור לנוכחות מחלות סיסטמיות (כמו סוכרת ומחלות דרכי נשימה עליונות- קרטגנר) או ניתוחים קודמים (במפשעות) אשכים, כמו אשכים תמירים, היפוספדיאס ובקעים). בירור לגבי חשיפה לתרופות/אלכוהול וחומרים רעילים העלולים לפגוע בתפקוד האשכים. כמו-כן יש לברר לנוכחות סיפור משפחתי של בעיות פריון. (2) שתי בדיקות זרע (ספרמוגרם) עוקבות בהפרש של 1-2 שבועות.

בכל מצב בו קיימת בעיה בבירור הראשוני, או לחליפין בזוגות עם אי פריון בלתי מוסבר, או זוגות שממשיכים לסבול מאי-פריון למרות טיפול שלכאורה פתר את הבעיה בבת בזוג, יש להרחיב את הבירור הראשוני בבן הזוג, להשלים בדיקה גופנית ובהתאם לממצאים לשקול הפניה לבדיקות נוספות כפי שיפורטו בהמשך.

הבדיקה הגופנית תכלול בדיקה כללית עם דגש על מבנה גוף, פיזור שיער, התפתחות שדים (גינקומסטיה) ובדיקת הגניטליה: בדיקת הפין ומיקום פתח השופכה (היפוספדיאס), מישוש גודל ומירקם האשכים, האפידידימיס והוז-דפרנס ובדיקה לנוכחות וריקוצלה. חומרת הוריקוצלה מתחלקת ל-3 דרגות:

דרגה 1- ניתן למשש הרחבת ורידים רק לאחר ולסלבה.

דרגה 2- ניתן למשש הרחבת ורידים ללא ולסלבה.

דרגה 3- ניתן לראות את הרחבת הורידים (bag of warm).

כמו-כן ביצוע בדיקה רקטלית להערכת גודל ומירקם בלוטת הערמונית.

בדיקת הזרע הינה אבן הפינה להערכה המעבדתית של אי פריון הגבר. הבדיקה בוחנת מספר פרמטרים של הזרמה (טבלה 3- ערכים נורמלים ונומנקלטורה של הפרעות בבדיקת זרע). הבדיקה מבוצעת לאחר 2 עד 7 ימי הימנעות מקיום יחסי מין כשהגבר מאונן ופולט לתוך כוסית נקיה. על הבדיקה להגיע למעבדה תוך שעה מהנתינה תוך הקפדה על חשיפתה לטמפרטורות שבין 25°C ל- 37°C . איבחון אזואוספרמיה יבוצע רק לאחר סירכוז מהיר של הזרמה והעדר זרעונים במישקע. מבין כל הפרמטרים הנבדקים, בדיקת המורפולוגיה מצויה בהתאמה הגבוהה ביותר לשיעור ההריון ובדיקת המורפולוגיה בשיטת Kruger יכולה לחזות שיעורי הפריה ירודים ב- IVF וצורך בטיפול ב- Intracytoplasmic sperm injection (ICSI).

בדיקת post coital test (PCT) הינה בדיקה המיועדת לבחון את טיב הריר הצוארי ונוכחות התנהגות תאי הזרע בריר. הבדיקה איננה אמורה להחליף בדיקת זרע. 2 עד 8 שעות לאחר קיום יחסי- מין סביב הביוך, בת הזוג מגיעה לבדיקה שבמהלכה נבדק הפקטור הצוארי ע"י מיפתח הפה החיצון של הצואר, כמות הריר, צמיגותו ונוכחות ferning. כמו-כן נלקחות דגימות מהפורניקס האחורי ותעלת הצואר לצורך בדיקה מיקרוסקופית לנוכחות זרעונים. נוכחות < 10 זרעונים בתנועה קדימה מעידה על ספירות גבוהה לספרמוגרם תקין, מאידך נוכחות של > 10 זרעונים, תנועה לקויה, או העדר זרעונים בדגימה לא משקפים את איכות הזרמה בגבר ויש צורך בביצוע ספרמוגרם.

הערכה אנדוקרינית (הורמונלית) תתבצע בנוכחות: (1) זרמה לקויה ובמיוחד כאשר ריכוז הזרעונים קטן מ- 10^6 10^8 לסמ"ק; (2) בנוכחות הפרעות בתיפקוד מיני; או (3) בנוכחות ממצאים קליניים המכוונים לאנדוקרינופטיה (ציר). ההערכה הראשונית המינימלית תכלול בדיקת דם ל- FSH וטסטוסטרון. בנוכחות רמת טסטוסטרון נמוכה, יש לבצע

בדיקת דם ל-LH ו-total & free testosterone. בדיקת פרולקטין תתבצע בנוכחות הפרעות בזיקפה, או בנוכחות ממצאים המכוונים לאדנומה היפופיזרית. המצבים הקליניים השונים והפרופיל ההורמונלי התואם מופיעים בטבלה 4.

בדיקת שתן לאחר אוננות לנוכחות תאי זרע, מבוצעת במצבים המחשידים ל retrograde ejaculation. הבדיקה מתבקשת בנוכחות נפח זירמה הקטן מ-1 סמ"ק, ולאחר שנשלל מצב של היפוגונדוטרופיק היפוגונדיזם או CBAVD (congenital bilateral agenesis of the vas deferens). להזכיר, שרוב רובה של הזירמה נתרמת ע"י הפרשות של בלוטות העזר הזכריות, שכל אחת מהן מאופיינת ע"י הפרשת סמנים ביוכימיים לזירמה המעידים של תיפקוד הבלוטה (האפידידימיס-קרניטין, שלפוחיות הזרע-פרוקטוז ופרוסטגלנדינים והערמונית- acid phosphatase ואבץ).

אולטרסאונד (בדיקת על-שמע) של האשכים נדרש בעיקר לברור ממצאים לא ברורים בבדיקה פיזיקלית. זאת כיוון שאת מרבית הפתולוגיות בשק האשכים, כולל וריקוצלה, ספרמטוצלה, מסות אשכיות ועוד, ניתן לאבחן בבדיקה הפיזיקלית. מאידך, סונר טרנסרקטלי מקנה מידע נוסף לגבי גודל הערמונית, סוגר צואר שלפוחית השתן, ה- seminal vesicle (קוטר קדמי-אחורי נורמלי קטן מ-1.5 ס"מ) וה- ejaculatory ducts. הרחבה של האחרונים יכולה להעיד על חסימה דיסטלית למוצא הזרעונים.

בדיקת נוגדנים לזרע תישקל במצבים המעלים סיכון להיווצרותם, כמו במצבי חסימה, היסטוריה של זיהום גניטלי, טראומה קודמת לאשך או ניתוחי אשכים. הבדיקה תתבקש בנוכחות isolated asthenospermia, אגלוטינציה של זרעונים או PCT פתולוגי.

בדיקת חיוניות הזרעונים (viability) מתבצעת באופן שיגרתי במסגרת בדיקת הספרמוגרם. חשיבותה עולה בנוכחות זרעונים ללא תנועה, על מנת להבדיל בין זרעונים מתים לחיים. הבדיקה הנפוצה הינה eosin nigrosin הצובעת את הזרעונים המתים. במידה שמטרת הבדיקה הינה לבחור את הזרעונים החיים לביצוע ICSI, אזי יש להשתמש בבדיקת ה- hypo-osmotic swelling test (HOST) השומרת על חיוניות הזרעונים. ב-HOST הזרעונים החיים הם אלה המשנים צורה בסביבה היפואוסמוטית.

ההפרעות הגנטיות השכיחות המשפיעות על פריון הגבר כוללות:

1. הפרעות כרומוזמליות מצויות ב-7% מגברים לא פוריים, והשכיחות עולה באופן הפוך לריכוז הזרעונים בזירמה (טבלה 5). בעוד שבמרבית המקרים קיימת Sex chromosomal aneuploidy (בעיקר תסמונת Klinefelter: 47xxy), מצויות גם אבנורמליות אחרות כמו טרנסלוקציות, inversions ואחרות.

2. הפרעות בכרומוזום Y מסוג microdeletions מצויות ב-10% עד 15% מגברים עם אזואוספרמיה או אוליגוספרמיה קשה. על הזרוע הארוכה של כרומוזום Y מצויים אזורים הקרויים AZFa, AZFb ו-AZFc שחסרים בהם קשורים להפרעות בספרמטוגנזיס. בעוד שחסרים ב-AZFa קשורים בד"כ להיסטולוגיה אשכית של sertoli-cell-only, חסרים ב-AZFc קשורים בד"כ להיפוספרמטוגנזיס. אולם לאור מהלך צפוי של התדרדרות בייצור זרע בגברים עם חסרים ב-AZFc - יש להמליץ לגברים אלה על הקפאת זרע לשימור פריון עתידי.

3. מוטציות בגן ל- cystic fibrosis (CF) המצוי על כרומוזום 7. בעוד שמרבית הגברים הסובלים מ-CF יסבלו גם מ-CBAVD רק ל-2/3 מהגברים עם CBAVD תימצא גם מוטציה בגן ל-CF. בדיקות גנטיות מומלצות לגברים עם אזואוספרמיה או אוליגוזואוספרמיה קשה (פחות מ- 5×10^6 זרעונים בסמ"ק). להדגיש, שבמצבי נשאות ל-CF יש להפנות גם את בת הזוג לייעוץ גנטי על מנת למנוע הולדת צאצא חולה ב-CF.

בדיקות נוספות הבוחנות את האינטרקציה בין הזרעונים לריר הצוארי או את האינטרקציה בין הזרעונים לביצית (sperm-zona pellucida (ZP) binding, ZP-induced acrosome reaction, and sperm-ZP penetration) אינן בשימוש נפוץ.

הטיפול באי פריון הגבר

לאחר קביעת האבחנה (טבלה 1 ו-2) יש לפעול ב-2 מישורים:

1) ניסיון טיפול לגבר במטרה לשפר את כמות ואיכות הזרמה

2) טיפול משולב בבני הזוג באמצעים הקיימים היום (תוך שילוב טכניקות מתקדמות כמו IUI, IVF, ICSI) על מנת להשיג הריון.

הטיפול במקרים של **אזואוספרמיה** הוא אחת משלוש אפשרויות: גברים עם אזואוספרמיה על רקע היפוגונדוטרופיק היפוגונדיזם יטופלו בזריקות של 2500 HCG יחידות פעמיים בשבוע תוך מעקב של רמות סטטוסטרון בדם. עם העלייה ברמות סטטוסטרון יש להוסיף זריקות של 75 FSH יחידות, 3 פעמים בשבוע עד להופעת זרעונים בזרמה. לגברים עם אזואוספרמיה על רקע חסימתי (נורמוגונדוטרופיק נורמוגונדיזם) ניתן להציע ניתוחים להפקת זרע מהאפידידימיס (MESA או PESA) או מהאשך (TESA או TESE) עם שיעורי הצלחה בהפקת זרע של כ- 90%. מאידך, לגברים עם אזואוספרמיה לא חסימתית (היפוגונדוטרופיק היפוגונדיזם) ניתן להציע ניתוחים להפקת זרע מהאשך עם שיעור הצלחה של כ- 50%.

גברים עם **retrograde ejaculation** ניתן להציע טיפול תרופתי המעודד antegrade ejaculation (למשל עם Desipramine 50 mg כל יומיים) ע"י חיזוק שוער צואר שלפוחית השתן. לחליפין, לאחר טיפול להבססת שתן (למשל, ע"י סודה לשתיה או נטילת אוריקל- שקית 3 פעמים ביום, למשך יומיים, טרם מתן הזרע), ניתן לסרכז את השתן שהתקבל לאחר אוננות, להפיק ממנו תאי זרע ולהשביחם. עפ"י איכות הזרע שיופק, ניתן להפרות את בת הזוג ע"י הזרעות עם וללא תרופות להשראת ביוץ, FVI או ICSI.

הטיפול בגברים עם **OTA**, המהווים את עיקר אוכלוסית הגברים המבקרים במרפאות לפריות הגבר הינו מורכב וקונטרברסיאלי. עיקר הבעייתיות שבטיפול נובעת מהעובדה, שבנוסף לעובדה שקשה לנטרל את הפקטור של בת הזוג, חסרים מחקרים מבוקרים ותקפים המוכיחים השפעה מטיבה של סוג טיפול מסוים על שיעור ההריון. לכן, עיקר הטיפולים המוצעים הינם אמפיריים.

הרציונל העומד מאחורי אפשרויות הטיפול השונות הינו:

- הפסקת הימנעות מחשיפה לתרופות (כמו סולפלזין, בטא-בלוקרים, סטרואידים אנבוליים, כמותרפיה ועוד) המשפיעות על כמות ואיכות הזרמה, הימנעות מחשיפה לקרינה או קוטלי עשבים\ חרקים.
- הפסקת עישון: ניקוטין מפחית את היכולת האנטי-אוקסידטיבית של נוזל הזרמה.
- הימנעות משתית אלכוהול: אלכוהול מדכא ספרמטוגנזיס.
- הימנעות מלבישת בגדים צמודים\הדוקים לגוף: חום ידוע כפוגע בספרמטוגנזיס לכן יש לדאוג לצינון שק האשכים (תחתוני בוקסר).
- קיום יחסי מין 2-3 פעמים בשבוע במטרה להפחית את אוכלוסית תאי הזרע הזקנים (senile) בזרמה.
- טיפול אנטיאוקסידנטי: ע"י מתן ויטמינים C או E.
- טיפול אמפירי באנטיביוטיקה (דוקסיציקלין, אריתרומיצין או קווינולונים). בעיקר בגברים עם לויקוספרמיה (זרמה עם מעל מיליון WBC בסמ"ק).
- בחשד לפעילות ביולוגית ירודה של הגונדוטרופינים האנדוגניים על רקמת האשך הוצע טיפול באנטי-אסטרוגנים (קלומיפן ציטרט וטמוקסיפן), גונדוטרופינים אקסוגניים (FSH או hMG). מטרת הטיפול הינה להגביר למקסימום את תפקוד תאי הסרטולי והליידיג תוך האצת תהליך הספרמטוגנזיס.
- וריקוצלה: בעוד שקיים יכוח מתמשך בספרות על יעילות הטיפול בוריקוצלה, מקובל לטפל בגברים עם OTA ווריקוצלה המאובחן קלינית ע"י ניתוח או באמצעות צינטור ורידי האשך. לציין, שהימצאות וריקוצלה אולטראסונוגרפי שלא נישא קלינית כנראה שהינה מימצא ללא משמעות קלינית וללא אינדיקציה לטיפול. הפרוטוקול ביחידתנו הוא טיפול ניתוחי במקרי וריקוצלה חד צדדי והפניה לצינטור ורידי האשך במקרי וריקוצלה דו-צדדי או בהישנות הוריקוצלה לאחר ניסיון ניתוחי.

לסיכום

בסקירה לעיל הצגנו את הנקודות העיקריות בבירור ובטיפול בגבר הלא-פורה. הושם דגש על הבדיקות ההכרחיות הנדרשות במסגרת בירור אי פריון והאינדיקציות להרחבת הבירור לגבר. ברצוני לחזור ולהדגיש שבמקביל לבירור וטיפול באי-פריון הגבר, ועל מנת להשיג הריון, יש לברר ולטפל בשני בני הזוג במקביל במסגרות המתאימות, כיוון שב 2/3 מהזוגות קיימת בעיית פריון בבת-הזוג הדורשת התייחסות וטיפול.

Table 1: Pathophysiology and presentation of male infertility

Abnormal sperm quality (20-50%):	Abnormal semen analysis with mainly dysfunctional spermatozoa
Azoospermia (1-15%):	There are no spermatozoa in the semen, owing to 1st or 2nd testicular failure or genital tract obstruction
Immunological infertility (3-25%):	Sperm function is impaired by a coating of Ab's
Ineffective infertility (0.5-5%):	Coitus is ineffective, owing to asynchronous timing, physical disability, anatomical abnormality, erectile or ejaculatory dysfunction
Sperm dysfunction (0-25%):	Normal semen analysis with occult sperm dysfunction

Table 2: Etiology of abnormal semen quality

Idiopathic	The majority
Congenital	Cryptorchidism
Environmental	Alcoholism, marijuana, cocaine, anabolic steroid abuse
Acquired	Varicocele, infection, unilateral obstruction, torsion, orchitis
Genetic	Autosomal abnormalities, sex chromosome mosaics, Y deletions
Iatrogenic	Sulphasalazine, radiotherapy, chemotherapy, testosterone injections
Systemic disease	Thyrotoxicosis, fever, uremia, DM
Immunological	Immune orchitis
Occupational	Herbicides, pesticides, heat at work

Table 3: Normal semen variables (WHO)

Volume	> 2.0 ml
pH	7.2- 8.0
Sperm concentration	> 20 millions/ml
Motility	> 50% with forward progression within 60 min
Morphology	> 30% normal forms (WHO) >14% (Kruger)
WBC	< 1 million/ml
Immunobead test	< 20% of sperm bound to particles
Mixed antiglobulin Reaction (MAR)	<10% of sperm bound to particles

Nomenclature

Normozoospermia	normal ejaculate
Oligozoospermia	sperm concentration of < 20 millions/ml
Asthenozoospermia	< 50% spermatozoa with forward progression
Teratozoospermia	< 30% spermatozoa with normal morphology (WHO) < 14% (Kruger)
OTA	disturbances of all three variables
Azoospermia	no spermatozoa in the ejaculate
Aspermia	no ejaculate

Table 4:

<u>Clinical condition</u>	<u>FSH</u>	<u>LH</u>	<u>Testosterone</u>	<u>Prolactin</u>
Normal spermatogenesis	Normal	Normal	Normal	Normal
Hypogonadotropic hypogonadism	Low	Low	Low	Normal
Abnormal spermatogenesis	High/ normal	Normal	Normal	Normal
Complete testicular failure/Hypergonadotropic hypogonadism	High	High	Normal/low	Normal
Prolactin-secreting Tumor	Normal/ low	Normal/ low	Low	High

