

# VODIČI ZA PROCENU I LEČENJE MUŠKOG INFERTILITETA

A. Jungwirth, T. Diemer, G. R. Dohle, A. Giwercman, Z. Kopa, C. Krausz, H. Tournaye

## Definicija

„Infertilitet predstavlja nesposobnost seksualno aktivnog para, koji ne koristi kontracepciju tokom jedne godine, da začne potomstvo“ (WHO, 2000). Oko 15% parova zatraži pomoć zbog infertiliteta. Manje od 5% ne može da ima potomstvo.

## Prognostički faktori

Glavni faktori koji utiču na prognozu infertiliteta su:

- Dužina trajanja infertiliteta
- Primarni ili sekundarni infertilitet
- Rezultati analize semene tečnosti
- Starost i fertilitet ženskog partnera

Kao urogenitalni ekspert, urolog treba pregledati sve muškarce sa problemom fertiliteta zbog urogenitalnih abnormalnosti, kako bi dao odgovarajući savet ili tretman.

## Dijagnoza

Pri postavljanju dijagnoze muškog fertiliteta treba obratiti pažnju na brojne poremećaje (Tabela 1). Uporedno ispitivanje ženskog partnera se preporučuje, iako su nađene abnormalnosti kod muškarca, od kad je WHO pokazala da u 1 od 4 parova koji se leče zbog fertiliteta, i muškarac i žena imaju patološki nalaz.

**Tabela 1: Razlozi koji utiču na muški infertilitet**

- Kongenitalni faktori (kriptorhizam i testikularna disgenezija, kongenitalno odsustvo vas deferensa);
- Stečene urogenitalne abnormalnosti (obstrukcije, torzija testisa, tumori testisa, orhitis);
- Infekcije urogenitalnog trakta;
- Povišena temperatura skrotuma (posledica varikokele);
- Endokrina oboljenja;
- Genetičke abnormalnosti;
- Imunološki faktori;
- Sistemske bolesti;
- Egzogeni faktori (lekovi, toksini, zračenje, stil života);
- Idiopatski (u 40–50% slučajeva)

## Analiza semene tečnosti

Analiza semene tečnosti je osnov za donošenje važnih odluka vezano za tretman. Analiza semene tečnosti se mora sprovesti u odgovarajućim laboratorijama (Tabela 2).

<b>Tabela 2: Donje referentne vrednosti (95% interval poverenja) karakteristika semene tečnosti</b> <i>WHO, 5th edn, 2010</i>	
<b>Parametar</b>	<b>Donja referentna vrednost</b>
Volumen semene tečnosti (ml)	1.5 (1.4–1.7)
Ukupan broj spermatozoida (10 <sup>6</sup> po ejakulatu)	39 (33–46)
Broj spermatozoida (10 <sup>6</sup> po ml)	15 (12–16)
Ukupna pokretljivost (progresivna i ne-progresivna, %)	40 (38–42)
Progresivna pokretljivost (%)	32 (31–34)
Vitalnost (žive spermatozoe, %)	58 (55–63)
morfologija spermatozoida (normalne forme, %)	4 (3.0–4.0)
<b>Ostale vrednosti</b>	
pH	≥ 7.2
Peroksidaza pozitivni leukociti (10 <sup>6</sup> po ml)	< 1.0
MAR test (pokretljive spermatozoe sa graničnim partikulama, %)	< 50
„Immunobead“ test (pokretljive spermatozoe sa graničnim perlama, %)	< 50
Semeni cink (μmol/ejakulat)	≥ 2.4
Semena fruktoza (μmol/ejakulat)	≥ 13
Semena neutralna glukozydaza (μU/ejakulat)	≥ 20

### Frekvencija izvođenja analize semene tečnosti

Ukoliko su vrednosti u okviru referentnih vrednosti po WHO kriterijumima, jedan test je dovoljan. Ukoliko su rezultati abnormalni analizu treba ponoviti. Važno je napraviti razliku između oligozospermije (manje od 15 miliona spermatozoida/ml), astenozospermije (manje od 40% pokretnih spermatozoida) i teratozospermije (manje od 4% normalnih formi). Često se sve tri forme nađu istovremeno oligo-asteno-teratozospermija (OAT) sindrom. U retkim slučajevima OAT sindroma (manje od 1 milion spermatozoida/ml), kao i kod azospermije, nađena je povećana incidencija genetskih abnormalnosti i opstrukcija muškog genitalnog trakta.

### Ispitivanje hormonalnog statusa

Endokrine malformacije su češće u muškaraca sa inferilitetom, u odnosu na opštu populaciju ali ipak, veoma retke. Hormonski skrining treba ograničiti na: folikulostimulirajući hormon (FSH), luteinizirajući hormon (LH) i testosteron u slučaju abnormalnih nalaza analize semene tečnosti. Kod muškaraca sa azospermijom ili OAT, važno je napraviti razliku između opstruktivnog i neopstruktivnog uzroka. Na opstrukciju treba posumljati ukoliko je nivo FSH normalan i ako postoji bilateralno normalan volumen testisa. Međutim, 29% muškaraca sa normalnim vrednostima FSH imaju abnormalnu spermatogenezu.

### Hipergonadotropni hipogonadizam (povišen FSH/LH)

Poremećena spermatogeneza udružena sa povećanim nivoima gonadotropina, je čest problem i ukazuje na primarno testikularno oštećenje. Najčešći uzroci:

- Kongenitalni: Klinefelter-ov sindrom, anorhija, kriptorhizam, mikrodelecija Y hromozoma.
- Stečeni: nakon orhitisa, torzije testisa, tumora testisa, sistemskih bolesti, citotoksične terapije.

### Hipogonadotropni hipogonadizam (deficit FSH/LH)

Niske vrednosti gonadotropina nastale zbog disfunkcije hipofize ili hipotalamusa, su retke, nastaju kao rezultat:

- Kongenitalnih anomalija-idiopatski hipogonadotropni hipogonadizam, Kalmanov sindrom;
- Stečene abnormalnosti – stečena oboljenja hipotalamusa/hipofize (tumor, granulomatozna oboljenja, hiperprolaktinemija);
- Egzogeni faktori– lekovi (anabolički steroidi, gojaznost, zračenje).

Ukoliko nije poznat uzrok hipogonadotropnog hipogonadizma neophodno je sprovesti MR ili CT hipofize.

### Mikrobiološka ispitivanja

Indikacije za mikrobiološko ispitivanje su sledeće: abnormalni nalaz urina, infekcija urinarnog trakta, infekcija muških akcesornih žlezda (MAGI) i seksualno prenosive bolesti (STDs). Klinička značajnost nalaza leukocita u uzorku semene tečnosti još uvek nije utvrđena. Ipak, u kombinaciji sa malim volumenom ejakulata ovo može ukazati na parcijalnu opstrukciju ejakulatornih kanala uzrokovanu hroničnom infekcijom prostate ili semenih kesica. Infekcija genitalnog trakta može dovesti do nastanka spermatotoksičnih slobodnih kiseoničnih radikala. Opstrukciju genitalnog trakta mogu izazvati i Gonoreja i Hlamidija trahomatis.

### Genetska evaluacija

Značajan broj androgenih poremećaja fertiliteta koji su opisani kao idiopatski muški infertilitet ustvari ima genetsko poreklo. Značajan broj tih oboljenja može se otkriti uzimanjem detaljne anamneze i analizom kariotipa. Ovo daje doprinos kada je u pitanju postavljanje dijagnoze bolesti ali i kada je u pitanju genetsko savetovanje. Kasnije može biti od značaja za ICSI („intracytoplasmic sperm injection“), jer poremećaj fertiliteta i mogući genetski defekt može biti prenet na potomstvo.

Hromozomske abnormalnosti su češće kod muškaraca sa OAT i azospermijom. Najčešća hromozomska abnormalnost je Klinefelterov sindrom (47XXY), u 10% muškaraca sa azospermijom. Klinefelterov sindrom karakteriše hipergonadotropni hipogonadizam, povremeno se nađe evnuhoidni fenotip i ginekomastija. Oba testisa su manja i prisutna je tubularna skleroza. U oko 60% svih pacijenata, smanjenje testosterona ide sa godinama i zahteva androgenu nadoknadu. Kariotipizacija se preporučuje za sve muškarce koji su kandidati za ICSI sa nalazom OAT.

Kod muškaraca sa slabijim kvalitetom semene tečnosti se mogu naći hromozomske translokacije i delecije, što može dovesti do spontanog pobačaja i kongenitalnih malformacija ploda. U slučajevima azospermije i ozbiljne OAT, delecije u AZF (azospermic factor) regionu Y hromozoma se mogu naći, tako da se testiranje savetuje. U ovoj grupi pacijenata prevalencija delecije Y hromozoma iznosi oko 5%. Postojanje delecije Y hromozoma znači da će defek biti prenet na muško potomstvo i da će sinovi biti infertilni.

Kada se sprovodi ICSI zbog postavljene dijagnoze CBAVD („congenital bilateral absence of the vas deferens“) oba partnera treba testirati na mutaciju CFTR („cystic fibrosis transmem-

brane regulator“) gena. Pored toga što izaziva cističnu fibrozu (CF), ovaj gen je povezan sa CBAVD; 85% svih muškaraca sa dijagnostikovanom CBAVD ima jenu ili dve CFTR genske mutacije. U slučaju kada partner ima CFTR mutaciju, postoji šansa od 25% da dete ima CF ili CBAVD. Genetsko savetovanje je obavezno u ovim slučajevima.

## Ultrazvuk

Ultrazvuk se najčešće koristi za utvrđivanje intraskrotalnih defekata. Colour-Doppler ultrazvuk skrotuma može detektovati varikocelu u oko 30% infertilnih muškaraca. Tumori testisa se mogu naći u 0.5% infertilnih muškaraca, mikrokalcifikacije testisa (potencijalno premalnigne lezije) u oko 2–5% infertilnih muškaraca, posebno u pacijenata sa istorijom kriptorhizma. Transrektalni ultrazvuk (TRUS) je indikovano kod muškaraca sa malim volumenom ejakulata (manje od 1.5 ml) kako bi se isključila opstrukcija ejakulatornih kanala.

## Biopsija testisa

Biopsija testisa se sprovodi kod pacijenata sa neopstruktivnom azospermijom koji su odlučili da se podvrgnu ICSI. Savetuje se da se tkivo koje sadrži spermatozoide, krioprezervira za sledeće pokušaje ICSI. Indikacije za sprovođenje biopsije testisa kod infertilnih muškaraca su ograničene na pacijente sa azospermijom, prisutnim normalnim volumenom testisa i normalnim vrednostima FSH. Biopsija ima za cilj da utvrdi razliku između insuficijencije testisa i opstrukcije muškog genitalnog trakta.

## Patološke klasifikacije:

- Odsustvo seminifernih kanalića (Tubularna skleroza)
- Prisustvo samo sertolijevih ćelija (Sertoli cell only syndrome)
- „maturation arrest“ spermatogeneza stala na različitim nivoima
- Hipospermatogeneza– svi tipovi ćelija do spermatozoida su prisutni, međutim postoji različito smanjenje u broju reproduktivnih spermatogonija.

Može se naći carcinom in situ testisa, naročito kod muškaraca sa faktorima rizika za tumore germinativnih ćelija testisa (muški infertilitet, kriptorhizam, atrofija testisa i istorija tumora testisa) kao i mikrokalcifikacije testisa.

## Lečenje

### Savetovanje

Često faktori određenog načina života mogu dovesti do lošeg kvaliteta semene tečnosti: npr. teški pušači, upotreba alkohola, anaboličkih steroida, ekstremni sport, povećanje temperature skrotuma termo vešom, sauna i profesionalnom izloženošću izvorima toplote. Određeni lekovi mogu uticati na spermatogenezu.

### Medicinski (hormonski) tretman

Ne postoje studije koje su potvrdile primenu hormonske terapije kao što je HMG (human menopausal gonadotrophin), HCG (human chorionic gonadotrophin), andogeni, anti-estrogeni (clomiphene i tamoxifen), inhibitori prolaktina (bromocriptine) i steroidi, dovode do poboljšanja stopa trudnoća partnerki

muškaraca sa idiopatskim OAT. Međutim, pojedini primarni endokrini poremećaji mogu biti lečeni medikamentozno:

- Smanjen nivo testosterona: supstitucija testosteronom, koja može imati negativni uticaj na spermatogenezu. Terapija antiestrogenima može biti bolja alternativa za supstituciju (Tamoxifen 10 mg)
- Hipogonadotropni hipogonadizam: započeti sa HCG 1500 IU sc 3 puta nedeljno, i dodati HMG ili rFSH 75–150 IU im tri puta nedeljno, nakon 6 meseci, ako je azospermija i dalje prisutna.
- Hiperprolaktinemija, agonisti dopamina.

U pacijenata sa spermatičnim autoantutelimima visoke doze kortikosteroida mogu biti od koristi, ali se ne preporučuju zbog ozbiljnih neželjenih efekata.

## Hirurški tretman

### Varikokele

U kliničkoj andrologiji tretman varikocela je kontraverzna tema. Postoje dokazi koji ukazuju da nakon uspešnog tretmana varikokele dolazi do poboljšanja u parametrima semene tečnosti. Trenutna saznanja podržavaju hipotezu da u pojedinih muškaraca prisustvo varikokele dovodi do progresivnog oštećenja testisa od adolescencije na dalje, što dovodi do smanjenja fertiliteta. Iako, tretman varikokele u adolescentnih muškaraca može biti efikasan, postoji rizik od „over-treatment“ pošto je veliki broj neoperisanih dečaka kasnije fertilan tokom života. Kohranova meta-analiza svih randomizovanih studija koje su se bavile lečenjem varikocela u infertilnih muškaraca nije pokazala benefit od ligature varikocela. Ova meta analiza je

uključila i muškarce sa normalnom semenom tečnošću i one sa subkliničkom varikocelom, i u ovoj seriji nije pokazan benefit od tretmana. Međutim, kod muškaraca sa sub-normalnim vrednostima parametara spermograma, kliničkom varikocelom ili inače, neobjašnjivim razlogom infertiliteta, operacija varikokele može biti efikasna.

### Mikrohirurgija/epididimovasotomija

Može je primeniti samo urolog koji ima iskustvo u mikrohirurgiji. S obzirom na ograničenu efikasnost kada je u pitanju stopa trudnoće (20–30%), savetuje se kombinacija vazo-epididimostomije sa mikrohirurškom aspiracijom spermatozoida iz epididima (MESA), i krioprezervacijom za ICSI. Indikacija za vazo-epididimostomiju je opstrukcija na nivou epididimisa u prisustvu normalne spermatogeneze (testikularna biopsija).

### Vasovasostomija

Može biti makroskopska i mikroskopska, ova druga je efikasnija u poboljšanju stope trudnoće. Verovatnoća začeća je obrnuto proporcionalna dužini obstrukcije i iznosi manje od 50% nakon 8 godina. Ostali važni prognostički faktori su kvalitet semene tečnosti nakon procedure i starost partnera. Okvirno u 15% muškaraca koji su podvrgnuti vasovasostomiji dolazi do pogoršanja kvaliteta semene tečnosti, azospermije ili ekstremne oligospermije u okviru 1 godine. Smanjen kvalitet semene tečnosti i postojanje antiteta na spermatozoide onemogućavaju spontanu trudnoću, tako da je indikovana asistirana reprodukcija.

## MESA

MESA u kombinaciji sa ICSI je indikovana u muškaraca sa opstruktivnom azospermijom kada se rekonstrukcija (vasovasostomija, vaso-epididimostomija) ne može primeniti ili kada je bila bezuspešna. Alternativa bi bila PESA (perkutana aspiracija spermatozoida iz glave epididimisa). Ukoliko MESA i PESA ne uspeju, treba učiniti biopsiju testisa kako bi se dobio spermatozoid (TESE) za ICSI.

## TESE

U oko 50% muškaraca sa ne-opstruktivnom azospermijom (NOA), spermatozoidi se mogu naći u testisu za ICSI. Većina autora predlaže da se uzme više uzoraka tkiva testisa. Uočava se dobra koleracija između histološkog nalaza biopsije i nalaženja zrelih spermatozoida tokom njihovog preuzimanja i ICSI. Ne postoji jasna veza između kvaliteta obezbeđenih spermatozoida i koncentracije FSH, inhibin B ili testikularne zapremine. U slučaju AZFa i AZFb mikrodelecija spermatozoidi se ne mogu obezbediti. Ekstrakcija spermatozoida je tehnika izbora i ima mogućnost ponavljanja. Mikrohiruska ekstrakcija spermatozoida može da poboljša stope obezbeđivanja spermija.

## *Transuretralna incizija ejakulatornog duktusa ili srednje linije prostatične ciste*

Distalna opstrukcija genitalnog trakta je najčešće uzrokovana infekcijama prostatične uretre i akcesornih žlezda ili cistom u srednjoj liniji prostate. Terapija transuretralnom incizijom ciste ili ejakulatornog duktusa može dovesti do poboljšanja kvaliteta semene tečnosti i ponekad dovodi do spontane fertilizacije. Dugotrajni rezultati su nažalost razočaravajući.

## Seksualna disfunkcija

Lečenje seksualne disfunkcije, videti EAU Vodiče za seksualnu disfunkciju

### *Poremećaji ejakulacije*

Retrogradna ejakulacija i anejakulacija mogu nastati:

- Kod neuroloških bolesti: multipla skleroza, DM neuropatija, povrede kičmene moždine;
- Nakon operacije prostate, operacije vrata mokraćne bešike, simpatektomija i retroperitonealna hirurgija kao što je limfadenektomija kod tumora testisa;
- Tokom terapije antidepresivima.

Često uzrok retrogradne ejakulacije se ne može otkriti. Dijagnoza se zasniva na medicinskoj istoriji i laboratoriji i mikroskopskom pregledu urina. Treba posumnjati na retrogradu ejakulaciju ukoliko je volumen ejakulata mali (parcijalna retrogradna ejakulacija). Lečenje retrogradne ejakulacije se zasniva na otklanjanju uzroka oboljenja ili prikupljanju spermatozoida iz post-koitalnog urina.

Anejakulacija se može lečiti vibrostimulacijom ili elektroejakulacionim tehnikama. Moguće je izazvati ejakulaciju u oko 90% pacijenata sa traumatskim oštećenjem kičmenog stuba. Međutim, kvalitet ejakulata je često loš, sa malim brojem pokretnih spermatozoida. Ovo su razočaravajući rezultati kada je u pitanju uloga asistiranе reprodukcije u vidu intrauterine inseminacije, u pacijenata sa povredama kičmenog stuba te je često neophodna in vitro fertilizacija i ICSI.