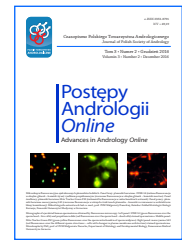




Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

# NIEDROŻNOŚĆ DRÓG WYPROWADZAJĄCYCH PLEMNIKI JAKO PRZYCZYNA NIEPŁODNOŚCI U MĘŻCZYZN

## OBTURATION OF SEMINAL DUCTS AS A CAUSE OF MALE INFERTILITY

Elżbieta Oszukowska<sup>1,2</sup>, Renata Walczak-Jędrzejowska<sup>3</sup>, Katarzyna Marchlewska<sup>3</sup>,  
Marek Lipiński<sup>1</sup>, Waldemar Różański<sup>1</sup>, Jolanta Słowikowska-Hilczar<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Oddział Urologii Ogólnej, Onkologicznej i Czynnościowej, II Klinika Urologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi, <sup>2</sup>Poradnia Andrologii i Endokrynologii Płodności, Uniwersytecki Szpital im. Wojskowej Akademii Medycznej – Centralny Szpital Weteranów w Łodzi, <sup>3</sup>Zakład Endokrynologii Płodności, Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Autor do korespondencji/corresponding author: Elżbieta Oszukowska, Oddział Urologii Ogólnej, Onkologicznej i Czynnościowej, II Klinika Urologii Uniwersytetu medycznego w Łodzi, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika, 93-513 Łódź, ul. Pabianicka 62, tel. 42 689 52 11, e.oszukowska@tlen.pl

Otrzymano/received: 12.10.2016 r. Zaakceptowano/accepted: 08.12.2016 r.



Elżbieta Oszukowska – dr n. med., absolwentka Akademii Medycznej w Łodzi, lekarz, specjalista urolog *Fellow of the European Board of Urology (FEBU)* i androlog kliniczny certyfikowany przez Europejską Akademię Andrologii (EAA, ang. *European Academy of Andrology*) i Polskie Towarzystwo Andrologiczne (PTA). Lekarz Oddziału Urologii Ogólnej, Onkologicznej i Czynnościowej, II Kliniki Urologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. M. Kopernika w Łodzi oraz Poradni Andrologii i Endokrynologii Płodności, Uniwersyteckiego Szpitala im. Wojskowej Akademii Medycznej – Centralny Szpital Weteranów w Łodzi. Członek

zespołu Polskiego Centrum Kształcenia Klinicznego EAA w Łodzi. Współwykonawca polskich i europejskich projektów badawczych. Pierwszy autor i współautor 40 publikacji naukowych. Członek PTA, Międzynarodowego Towarzystwa Andrologicznego (ISA, ang. *International Society of Andrology*), EAA, Polskiego Towarzystwa Urologicznego oraz Komisji Andrologii Komitetu Biologii Rozrodu Polskiej Akademii Nauk. Praca zawodowa i naukowa autorki związana jest z badaniami nad spermatogenezą i płodnością męską.

Elżbieta Oszukowska – MD, PhD, graduated from the Medical University in Lodz, is the specialist in urology, Fellow of the European Board of Urology (EABU) and clinical andrologist certified by the European Academy of Andrology (EAA) and the Polish Society of Andrology. Works in Department of General, Oncologic and Functional Urology, II Clinic of Urology Medical University in Lodz, Nicolaus Copernicus Hospital in Lodz and the Outpatient Clinic of Andrology and Reproductive Endocrinology, University Hospital – Military Memorial Medical Academy – Central Veterans' Hospital in Lodz. Member of the Polish Society of Andrology, the International Society of Andrology (ISA), the EAA, Polish Society of Urology and Commission of Andrology in the Reproductive Biology Sciences Committee of the Polish Academy of Science. Her professional and scientific work is associated with research on spermatogenesis and male fertility.

## Streszczenie

Obustronna, całkowita niedrożność dróg wyprowadzających nasienie jest jedną z przyczyn azoospermii i niepłodności mężczyzny. U mężczyzny z niedrożnością jednostronną płodność może być niezaburzona lub mocno upośledzona z powodu znacznie obniżonej liczby plemników w nasieniu. Przyczyny niedrożności dróg wyprowadzających nasienie mogą mieć podłoże genetyczne (mukowiscydoza, aplazja nasieniowodów), wrodzone (zaburzenia rozwojowe gruczołu krokowego) lub nabyte (zmiany pozapalne w najądrzach, gruczole krokowym, wazektomia, plastyka przepuklin pachwinowych). W diagnostyce niedrożności dróg wyprowadzających nasienie wykorzystuje się ogólne badanie nasienia, badania biochemiczne plazmy nasienia (stężenie fruktozy, kwasu cytrynowego, aktywność obojętnej  $\alpha$ -glukozydazy), diagnostykę genetyczną, obrazową oraz diagnostykę infekcji. Leczenie w zależności od przyczyny może polegać na wykorzystaniu technik rozrodu wspomaganego, chirurgicznego odtworzenia ciągłości dróg nasiennych lub terapii infekcji.

**Słowa kluczowe:** płodność, nasienie, niepłodność męska, niedrożność dróg wyprowadzających nasienie, zapalenie gruczołu krokowego

## Abstract

Bilateral seminal duct obstruction leads to azoospermia and male infertility. In men with unilateral obstruction fertility may be unaffected or may be heavily impaired because of a reduced sperm cells number in the semen. Causes of seminal ducts obstruction may be genetic (cystic fibrosis, aplasia of the vas deferens), congenital (malformations of the prostate gland) or acquired (post inflammatory changes in the epididymis, prostate, vasectomy, inguinal hernia repair). Diagnosis of duct obstruction is made after semen analysis, seminal plasma biochemical tests (fructose and citric acid concentration, neutral  $\alpha$ -glucosidase activity), genetics test, imaging or diagnostics of infection. Obstruction treatment depends on the cause and may involve the use of assisted reproduction techniques, surgical restoration of ducts patency or infection therapy.

**Key words:** fertility, semen, male infertility, seminal ducts obstruction, prostate inflammation

## Skróty / Abbreviations

CBAVD – wrodzony obustronny brak nasieniowodów (ang. *congenital bilateral absence of the vas deferens*), CF – zwłóknienie torbielowate – mukowiscydoza (ang. *cystic fibrosis*), CFTR – gen odpowiedzialny za regulację przewodnictwa przez błonowy w zwłóknieniu torbielowatym (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), CUAVD – wrodzony jednostronny brak nasieniowodu (ang. *congenital unilateral absence of the vas deferens*), FSH – hormon folikulotropowy (ang. *follicle-stimulating hormone*), ICSI – wstrzyknięcie plemnika do cytoplazmy komórki jajowej (ang. *intracytoplasmic sperm injection*), i.m. – domięśniowo (łac. *intramuscularis*), IL – interleukina (ang. *interleukin*), IVF – zapłodnienie pozaustrojowe (ang. *in vitro fertilization*), MESA – mikrochirurgiczna aspiracja plemników z najądrzy (ang. *microsurgical epididymal sperm aspiration*), NAG – obojętne  $\alpha$ -glukozydazy (ang. *neutral  $\alpha$ -glucosidase*), PCR – łańcuchowa reakcja polimerazy (ang. *polymerase chain reaction*), p.o. – doustnie (łac. *per os*), RFT – reaktywne formy tlenu (ang. *reactive oxygen species*), TESE – pobranie plemników z jąder (ang. *testicular sperm extraction*), TURED – przezcewkowa elektroresekcja przewodów wytryskowych (ang. *transurethral resection of the ejaculatory ducts*), USG – ultrasonografia (ang. *ultrasonography*), WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

## Niedrożności dróg wyprowadzających nasienie

Niepłodność pozajądrowa może być spowodowana obustronną, przejściową lub stałą niedrożnością dróg wyprowadzających nasienie, może mieć podłoże nabyte lub wrodzone (Behre i wsp., 2010). W niniejszej pracy przedstawiono etiologię niedrożności dróg wyprowadzających nasienie jako przyczyny niepłodności u mężczyzn wraz z postępowaniem diagnostycznym i terapeutycznym.

Niedrożność może mieć charakter jedno- lub obustronny, wrodzony (np. aplazja nasieniowodów, zespół Younga) lub nabyty (zapalenie najądrza, pęcherzyków nasiennych, gruczołu krokowego). Niedrożność jatrogena może być następstwem operacji (plastyka przepukliny pachwinowej, szczególnie w dzieciństwie), zabiegów endoskopowych w okolicy wzgórka nasiennego (przecięcie zastawki cewki tylnej), wazografii, zabiegów

pozyskiwania plemników z najądrzy, czy przypadkowego przecięcia przewodu najądrza w czasie zabiegu wycięcia torbieli nasiennej. Obustronna wazektomia jest zabiegiem prowadzącym do zamierzonej obustronnej niedrożności dróg wyprowadzających nasienie w celu antykoncepcji (Engelmann i Gralla, 2010) (tabela 1.).

**Obraz kliniczny.** Całkowita obustronna niedrożność dróg wyprowadzających nasienie prowadzi do azoospermii i niepłodności. Można ją podejrzewać u mężczyzny z azoospermia i prawidłową objętością jąder oraz prawidłowymi poziomami we krwi hormonu folikulotropowego (FSH, ang. *follicle-stimulating hormone*) i inhibiny B (Andersson i wsp., 2004). Należy jednak pamiętać, że u mężczyzny z prawidłową objętością jąder i prawidłowymi poziomami FSH przyczyną azoospermii może być zatrzymanie spermatogenezy prowadzące do braku wytwarzania plemników.

Niedrożność jednostronna może przebiegać bezobjawowo, gdy czynność plemnikotwórcza jądra i drożność

Tabela 1. Przyczyny niedrożności dróg wyprowadzających nasienie

<b>Sieć jądra</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>wrodzona niedrożność</li> <li>zmiany pozapalne lub pourazowe</li> </ul>
<b>Najądrze</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>wrodzona niedrożność</li> <li>ostre lub przewlekłe zapalenia najądrza (obecne lub przebyte)</li> <li>przecięcie/uszkodzenie przewodu najądrza (rzadko)</li> </ul>
<b>Nasieniowód</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>wrodzona niedrożność</li> <li>hipoplazja lub aplazja nasieniowodu wraz z ogonem najądrza</li> <li>wazektomia</li> <li>wazografia środkiem cieniującym</li> <li>plastyka przepukliny pachwinowej</li> </ul>
<b>Przewody wytryskowe</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>wrodzone torbiele (łagiewki sterczowej) gruczołu krokowego</li> <li>agenezja pęcherzyków nasiennych</li> <li>zapalenie gruczołu krokowego</li> <li>uraz</li> <li>iatrogenne (pooperacyjne, przewlekłe cewnikowanie pęcherza moczowego)</li> </ul>

Table 1. Causes of obstruction of seminal ducts

<b>Rete testis</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>congenital obstruction</li> <li>postinflammatory or posttrauma obstruction</li> </ul>
<b>Epididymis</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>congenital obstruction</li> <li>acute or chronic epididymitis (present or past)</li> <li>incision/damage of the epididymis tubule (rare)</li> </ul>
<b>Vas Deferens</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>congenital obstruction</li> <li>hipoplasia or aplasia of the deferent duct and distal epididymis</li> <li>vasectomy</li> <li>vasography with irritant contrast media</li> <li>herniotomy</li> </ul>
<b>Ejaculatory duct</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>congenital cysts (utricular cysts) of prostate gland</li> <li>agenesis of seminal vesicles</li> <li>inflammation of prostate gland (prostatitis)</li> <li>trauma</li> <li>iatrogenic (postoperative, chronic catheterization of the urinary bladder)</li> </ul>

dróg wyprowadzających nasienie po stronie przeciwnej są prawidłowe. Natomiast częściowa obustronna niedrożność, w zależności od nasilenia, może manifestować się różnym nasileniem zmian w nasieniu aż do obecności pojedynczych plemników w nasieniu (łac. *cryptozoospermia*). Niedrożność przewodu najądrza i nasieniowodu nie wpływa na objętość ejakulatu. Natomiast niedrożność na poziomie przewodów wytryskowych zwykle łączy się z obniżeniem objętości ejakulatu (objętość <1,5 mL – łac. *parvispermia*). Zaburzenia struktury przewodów najądrzy (ścienienie lub stwardnienie) oraz aplazję nasieniowodów można rozpoznać podczas badania przedmiotowego. W badaniu ultrasonograficznym (USG, ang. *ultrasonography*) można uwidocznic zmiany torbielowe najądrzy (Isidori i Lenzi, 2008), zaburzenia morfologiczne pęcherzyków nasiennych i niekiedy przewodów wytryskowych.

W diagnostyce różnicowej duże znaczenie mają badania biochemiczne plazmy nasienia. Markerem czynności najądrzy jest obojętna  $\alpha$ -glukozydaza (NAG, ang. *neutral  $\alpha$ -glucosidase*), pęcherzyków nasiennych – fruktoza, gruczołu krokowego – kwas cytrynowy i cynk (Björndahl, 2010). W przypadku obustronnej niedrożności dystalnej części najądrzy lub nasieniowodów stężenie NAG w nasieniu jest znacząco obniżone (norma >20 U/ejakulat), a stężenia fruktozy (norma  $\geq 13 \mu\text{mol/ejakulat}$ ) i kwasu cytrynowego (norma  $\geq 52 \mu\text{mol/ejakulat}$ ) są w granicach wartości prawidłowych. W przypadku niedrożności przewodów wytryskowych znacząco obniżone będą stężenia zarówno NAG, jak i fruktozy, a stężenie kwasu cytrynowego będzie prawidłowe. Wyniki oznaczeń biochemicznych plazmy nasienia są zwykle niejednoznaczne w przypadkach częściowej lub jednostronnej niedrożności. Ostateczne rozpoznanie niedrożności dróg wyprowadzających nasienie można postawić u chorego z azoospermią po potwierdzeniu pełnej prawidłowej spermatogenezy w biopsji jądra (Dohle i wsp., 2012).

## Mukowiscydoza

Mukowiscydoza – zwłóknienie torbielowate (CF, ang. *cystic fibrosis*) jest to najczęstsza autosomalna recesywna choroba populacji białej (częstość 1:3000) (O'Sullivan i Freedman, 2009), a nosicielstwo mutacji występuje u około 4% populacji (Massie i Delatycki, 2013). Mukowiscydoza spowodowana jest przez mutację w genie odpowiedzialnym za regulację przewodnictwa przez błonowego (*CFTR*, ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). Gen ten zbudowany jest z 230 000 par zasad, 27 eksonów i znajduje się w chromosomie 7 (7q31.2). Od czasu poznania jego dokładnej budowy w 1989 r. opisano ponad 2000 mutacji (<http://www.genet.sickkids.on.ca>). Gen *CFTR* koduje białko zbudowane z 1480 aminokwasów, które jest przez błonowym kanałem jonów chlorkowych. W Europie środkowej najczęstszą mutacją prowadzącą do rozwoju mukowiscydozy jest mutacja *pF508del*, która odpowiada za ok. 70% przypadków choroby. Mutacja ta polega na utracie trzech par zasad, co powoduje brak w białku aminokwasu fenyloalaniny (Fraser-Pitt i O'Neil, 2015; Pizzo i wsp., 2014). Za pozostałe 10–15% przypadków choroby odpowiada ok. 10 innych mutacji (najczęściej *R117H* i *W1282X*) (Jalalirad i wsp., 2004; Kerem i wsp., 1997). Z powodu wielkości genu i różnorodności mutacji w rutynowej diagnostyce wykrywa się ok. 85% mutacji. W przypadkach szczególnych można dokonać sekwencjonowania całego genu. Niestety nie wykazano silnej korelacji pomiędzy genotypem a kliniczną manifestacją choroby (Kerem i Kerem, 1996). Prawdopodobnie inne geny modyfikują obraz kliniczny w mutacji *CFTR*.

Białko kodowane przez gen *CFTR* jest obecne w największej ilości w nabłonku dróg oddechowych. W przypadku całkowitej dysfunkcji tego białka wydzielina produkowana przez nabłonek dróg oddechowych jest nadmiernie gęsta, co prowadzi do niedrożności oskrzelików



i oskrzeli, nawracających ciężkich zakażeń bakteryjnych, postępującej dysfunkcji płuc oraz niewydolności prawokomorowej serca. Od nasilenia zaburzeń w układzie oddechowym i krążenia zależy długość przeżycia chorego. U 85% chorych jednocześnie występuje niewydolność trzustki. Smólkowa niedrożność jelit jest ciężkim objawem CF u noworodków (*Fraser-Pitt i O'Neil, 2015*).

**Obraz kliniczny.** W mukowiscydozie wewnątrzmosznowy odcinek nasieniowodu jest zwykle nieobecny lub hipoplastyczny, pozbawiony światła, podobnie jak trzon i ogon najądrza. Głowa najądrza jest zwykle powiększona, może zawierać struktury torbielowate. Ponadto obserwuje się zaburzenia struktury pęcherzyków nasiennych, hipoplazję, poszerzenie, zmiany torbielowate. Zaburzona czynność pęcherzyków nasiennych prowadzi u wszystkich chorych mężczyzn z CF do występowania niskiej objętości nasienia. Jednak u niektórych chorych nie można jednoznacznie stwierdzić miejsca obturacji (*Wilschanski i wsp., 1996*).

Większość chorych z CF ma prawidłowe jądra z niezaburzoną spermatogenezą. Zwykle są to chorzy z łagodnym przebiegiem choroby, bez niewydolności trzustki i z nieznacznymi zaburzeniami płucnymi. Na ogół chorzy ci są heterozygotami (*de Braekeleer i Férec, 1996*).

Postępowanie diagnostyczne obejmuje badanie ogólne nasienia oraz oznaczenie w plazmie nasienia stężeń NAG i fruktozy. Obserwuje się niższą objętość nasienia, niższe pH i niższe stężenia fruktozy i NAG w ejakulacie oraz azoospermie. Aplazja nasieniowodu może być wykryta podczas badania przedmiotowego. W badaniu USG można stwierdzić zmiany w obrębie głowy i trzonu najądrza czy pęcherzyków nasiennych (*Isidori i Lenzi, 2008*).

Prawidłowa spermatogeneza może być potwierdzona w badaniu histopatologicznym biopsji jądra. Biopsja jądra może być wykonana jako biopsja terapeutyczna z pozyskiwaniem i zamrażaniem plemników do procedur zapłodnienia pozaustrojowego IVF (ang. *in vitro fertilization*) po uprzedniej diagnostyce genetycznej partnerki.

**Leczenie.** Bardziej skuteczne metody leczenia i opieki nad chorymi z CF spowodowały wydłużenie średniego czasu przeżycia. Obecnie w Europie średni czas przeżycia chorych wynosi ok. 30 lat, dlatego większy odsetek chorych osiąga dojrzałość płciową i wykazuje chęć posiadania potomstwa.

Mukowiscydoza jest chorobą autosomalną recesywną i może pojawić się u potomstwa, gdy partnerka jest heterozygotą (tj. zdrowym nosicielem mutacji). W populacji białej bezobjawowe nosicielstwo mutacji *CFTR* zdarza się często, wynosi ok. 4% (*Massie i Delatycki, 2013*) i dlatego konieczna jest diagnostyka genetyczna partnerki przed przystąpieniem pary do programu IVF. Jeżeli u kobiety nie wykryto mutacji i w rodzinie nie ma przypadków mukowiscydozy, to ryzyko pojawienia się tej choroby u dziecka wynosi ok. 0,5%. Ryzyko to można określić precyzyjnie po wykonaniu pełnego sekwencjonowania genu *CFTR*. W przypadku gdy u partnerki obecna jest mutacja *CFTR*, to ryzyko pojawienia się mukowiscydozy

u potomstwa wzrasta do 50%<sup>1</sup>. Niepłodna para obciążona mutacją w genie *CFTR* przed rozpoczęciem leczenia niepłodności powinna zostać skonsultowana przez lekarza genetyka wraz z rozważeniem wskazań do wykonania badań prenatalnych. Trudną sytuacją jest żądanie przez niepłodną parę leczenia niepłodności pomimo wysokiego ryzyka pojawienia się u potomstwa mukowiscydozy (*Meschede i wsp., 1997b; Popli i Stewart, 2007*). Lekarz zobowiązany jest do przedstawienia i wyjaśnienia ciężkich następstw choroby dziedzicznej u potomstwa.

## Wrodzony brak nasieniowodów

Wrodzony obustronny brak nasieniowodów (CBAVD, ang. *congenital bilateral absence of the vas deferens*) występuje u chorych z poronnymi postaciami CF i rzadziej występującymi mutacjami. Wykazano także, że polimorfizm w intronie 8 genu *CFTR* (IVS8-5T) jest przyczyną CBAVD w 13–44% przypadków. Polimorfizm ten polega na obecności 5, 7 lub 9 reszt tymidynowych, opisywany jest jako 5T, 7T lub 9T. Występowanie wariantu 7T lub 9T jest neutralne, natomiast wariant 5T jest przyczyną utraty exonu 9 w nici mRNA (*Rave-Harel i wsp., 1997*). Prowadzi to do zmian konformacyjnych i powstania nieprawidłowego funkcjonalnie białka. Ponadto znaczenie takiego polimorfizmu jest „tkankowo” zależne i może wywierać negatywny wpływ tylko w przewodzie najądrza i nasieniowodzie. Penetracja 5T zależy dodatkowo od polimorfizmu innego odcinka genu *CFTR* – powtórzeń TG, których zwykle jest od 8 do 13. Wykazano, że u mężczyzn z CBAVD i obecnością 5T częściej występuje większa liczba powtórzeń TG (TG12 lub TG13) niż u zdrowych (*Disset i wsp., 2005; Yu i wsp., 2012*). Współwystępowanie 5T z 12 lub 13 powtórzeniami TG zwiększa ryzyko rozwoju CBAVD. Dlatego coraz częściej 5T uważane jest za „słabą” mutację, a nie za polimorfizm<sup>2</sup>. Oznaczenie tej mutacji powinno być zawsze wykonane w rutynowej diagnostyce genetycznej. Chorzy z pełnoobjawową CF zwykle są nosicielami dwu „ciężkich” mutacji, natomiast chorzy z CBAVD zwykle są heterozygotami, tj. nosicielami „ciężkiej” i „lekkiej”. W grupie mężczyzn z CBAVD u 75% wykazano występowanie dwóch mutacji (w tym 5T), a u pozostałych 15% stwierdzono tylko 5T (*Dörk i wsp., 1997; Yu i wsp., 2012*). Jednak w rutynowej diagnostyce genetycznej częstość wykrywania mutacji jest niższa. U ok. 10–20% chorych z CBAVD nie znajduje się żadnej zmiany w genie *CFTR* (*Rave-Harel i wsp., 1995; de Braekeleer i Férec, 1996*). Współwystępowanie zaburzeń rozwoju nerek (jednostronny niedorozwój, ektopowe

1 Dziedziczenie wg praw Mendla; mężczyzna chory (homozygota recesywna), kobieta zdrowa nosicielka (heterozygota); stosunek fenotypów w pokoleniu F1 1:1: dwoje osobników zdrowych, którzy są nosicielami – heterozygoty) i dwoje osobników chorych, którzy są homozygotami recesywnymi (przyp. red.)

2 Polimorfizm ma miejsce wtedy, gdy częstość występowania wariantu genu w populacji wynosi ponad 1% (*Karki i wsp., Med Genom, 2015, 8:37. doi: 10.1186/s12920-015-0115*) (przyp. red.)

położenie, nerka podkowiasta) nie zwiększa ryzyka nosicielstwa mutacji w genie *CFTR*.

Reasumując, CBAVD jest chorobą o heterogennej etiologii i może wystąpić jako izolowane zaburzenie lub jako jeden z objawów w przebiegu mukowiscydozy.

**Obraz kliniczny.** U mężczyzn z CBAVD zaburzenia anatomiczne i parametry nasienia są podobne jak u mężczyzn z CF. Obserwuje się niższą objętość nasienia, niższe pH i niższe stężenia fruktozy i NAG w ejakulacie oraz azoospermie. U ok. połowy chorych mężczyzn objawy ze strony górnych dróg oddechowych (przewlekłe zapalenia oskrzeli, zatok bocznych nosa, zapalenia płuc w dzieciństwie) nie są nasilone i mają stabilny charakter.

**Leczenie.** Spermatogeneza u chorych z CBAVD jest zwykle prawidłowa. Zakwalifikowanie chorego do pobrania plemników z jądra lub najądrza i technik rozrodu wspomaganego musi być poprzedzone badaniami genetycznymi pary w celu oceny ryzyka wystąpienia mukowiscydozy u potomstwa. Paradoksalnie bardzo trudną jest sytuacja, gdy u mężczyzny z CBAVD nie wykryto żadnej mutacji, a partnerka jest nosicielką mutacji. Wówczas ryzyko rozwoju mukowiscydozy u potomstwa nadal jest wysokie, gdyż mężczyzna prawdopodobnie jest nosicielem mutacji, która nie została wykryta. Większość laboratoriów europejskich wykonuje badanie jedynie 30–50 najczęstszych mutacji *CFTR* powodujących mukowiscydozę. Niestety w Polsce w warunkach komercyjnych zwykle badane są jedynie 1–2 „najczęstsze” mutacje z najczęściej występujących (*delta F508*, *R117H*, *W1282X*), co nie wyjaśnia przyczyny CBAVD, a chorych utwierdza w przekonaniu o braku nosicielstwa mutacji i pełnym zdrowiu. Natomiast konieczne wydaje się oprócz badania najczęstszych mutacji, także badanie polimorfizmu 5T/7T/9T oraz liczby powtórzeń TG.

## Jednostronny brak nasieniowodu

Wrodzony jednostronny brak nasieniowodu (CUAVD, ang. *congenital unilateral absence of the vas deferens*) zwykle nie powoduje niepłodności i większość chorych nie zgłasza się z tego powodu do lekarza. Przeważnie w CUAVD dochodzi do jednostronnej aplazji części wewnątrzmosznowej nasieniowodu i rozpoznanie może być przypadkowo postawione w czasie wykonywania wazektomii. U mężczyzn z CUAVD przyczyną azoospermii może być niedrożność dróg wyprowadzających nasienie po stronie przeciwnej. Niekiedy u mężczyzn z CUAVD występują towarzyszące wady układu moczowego (najczęściej agenezja nerki) (*Drake i Quinn, 1996*).

## Obustronna niedrożność przewodów wytryskowych w gruczole krokowym

Przewód wytryskowy łączy pęcherzyk nasienny i nasieniowód z ujściem na wzgórku nasiennym, przebiega

wewnątrz gruczołu krokowego i służy odprowadzaniu wydzieliny pęcherzyków nasiennych i plemników do cewki moczowej. Niedrożność przewodów wytryskowych może wystąpić we wrodzonych wadach gruczołu krokowego (torbiel z przewodów Müllera, torbiel pośrodkowa stercza) lub zaburzeniach nabytych jako powikłanie po zapaleniu gruczołu krokowego (zwapnienia, torbiele pozapalne) (*Fisch i wsp., 2006*). W przypadkach wrodzonych przewodów wytryskowe mogą uchodzić do zatoki moczowo-płciowej lub być całkowicie niedrożne z powodu ucisku przez torbiel pośrodkową (*Elder i Mostwin, 1984*). U niektórych chorych mężczyzn występują także mutacje w genie *CFTR* (*Meschede i wsp., 1997a*).

**Obraz kliniczny.** W obustronnej niedrożności przewodów wytryskowych obserwuje się charakterystyczny obraz nasienia: azoospermia, objętość ejakulatu <1,5 mL i kwaśne pH nasienia (<7). W przezodbytniczym badaniu USG można zobaczyć poszerzone pęcherzyki nasienne (zwykle o średnicy >15 mm) lub samą przyczynę zablokowania przewodów wytryskowych (*Isidori i Lenzi, 2008*). Chorzy oprócz niepłodności mogą nie mieć innych objawów, a w przyczynach nabytych mogą mieć objawy obserwowane w zapaleniu gruczołu krokowego (np. hematospermia).

**Leczenie.** Leczenie niedrożności przewodów wytryskowych zależy od etiologii. Wykonanie przezcewkowej resekcji wzdórka nasiennego (TURED ang. *transurethral resection of the ejaculatory ducts*) może spowodować otwarcie zatoki lub torbieli stercza i doprowadzić do poprawy parametrów nasienia i odsetka uzyskanych ciąż (*Kadioglu i wsp., 2001*).

Powikłaniem po TURED może być wytrysk wsteczny lub wsteczny refluks moczu do przewodów wytryskowych i nasieniowodów. Jednak mimo to TURED uważany jest za metodę z wyboru. Alternatywą dla TURED może być przezodbytnicze nakłucie i opróżnienie torbieli pod kontrolą USG lub pozyskanie plemników z najądrza lub jądra.

## Zespół Younga

Zespół Younga to współwystępowanie azoospermii obturacyjnej i przewlekłego zapalenia oskrzeli. Pomimo podobieństwa objawów zespół ten nie jest formą ani CF, ani CBAVD (*Handelsman i wsp., 1984*). Azoospermia w zespole Younga spowodowana jest zablokowaniem przewodów najądrza poprzez masy białkowe. Niepłodność w tym zespole rozwija się wraz z wiekiem i wielu młodych chorych posiada potomstwo. Wydaje się, że początkowo drożny przewód najądrza ulega stopniowemu zablokowaniu poprzez zbyt gęstą wydzielinę. W zespole Younga nie obserwuje się żadnych anomalii rozwojowych układu moczowo-płciowego. Poziomy gonadotropin we krwi, fruktozy i NAG w nasieniu oraz wielkość jąder są prawidłowe. U mężczyzn z zespołem Younga znacznie częściej obserwuje się zaburzenia ruchliwości plemników oraz

upośledzoną ruchliwość rzęsek w nabłonku rzęskowym głowy i trzonu najądrza oraz dróg oddechowych (Wilton i wsp., 1991). Przyczyną tego zespołu jest zaburzenie budowy centralnej pary centriol i ramion dyneinowych. Prowadzi to do pogorszenia ruchliwości plemników *in vivo*, mimo że w warunkach *in vitro* częstość wychyleń bocznych witki jest prawidłowa. Ponadto stwierdza się upośledzoną czynność nabłonka w najądrzu i drogach oddechowych (zbyt powolne oczyszczanie ze śluzu), co jest prawdopodobnie przyczyną zablokowania przewodu najądrza masami białkowymi (Wilton i wsp., 1991).

Mężczyźni z zespołem Younga zwykle skarżą się na przewlekły kaszel, nadmierną produkcję wydzieliny oskrzelowej i przewlekające się zapalenia oskrzeli od wczesnego dzieciństwa. Natomiast ogólny stan zdrowia oraz czynność płuc i trzustki są dobre. Nieznana jest częstość występowania tego zespołu, jak i przyczyny jego powstawania.

Leczenie chirurgiczne, polegające na wykonaniu zespolenia omijającego miejsce niedrożności, przynosi tylko czasową poprawę. Wykorzystanie plemników pobranych z jądra lub najądrza do rozrodu wspomaganego może być jedyną formą leczenia.

### Inne niegenetyczne przyczyny niedrożności dróg wyprowadzających nasienie

Do niedrożności dróg wyprowadzających nasienie może prowadzić zamierzone przecięcie nasieniowodów (wazektomia wykonywana w celach antykoncepcyjnych) lub obustronne uszkodzenie nasieniowodów lub najądrzy w przebiegu innych operacji. W takiej sytuacji należy chorego przed leczeniem operacyjnym poinformować o ryzyku utraty płodności i możliwości zamrożenia plemników. Do niedrożności nasieniowodu może także dojść po plastyce przepukliny pachwinowej, szczególnie w dzieciństwie. Niedrożność może też występować w sieci jądra (łac. *rete testis*) lub na poziomie kanałików wyprowadzających jądra (łac. *ductuli efferentes*). Najczęściej jest ona następstwem wad wrodzonych, urazu lub zapalenia.

**Leczenie.** U mężczyzn z niedrożnością przewodu najądrza i prawidłową spermatogenezą można wykonać zespolenie nasieniowodowo-najądrzowe (łac. *vasoepididymostomia*), a u mężczyzn z niedrożnością nasieniowodu zespolenie nasieniowodowo-nasieniowodowe (łac. *vasovasostomia*). Powodzenie operacji zależy od pierwotnej przyczyny niepłodności oraz techniki operacyjnej (Belker i wsp., 1991; Elzanaty i wsp., 2012; Schroeder-Printzen i wsp., 2003). Techniki mikrochirurgiczne wykazują wyższość nad technikami rozrodu wspomaganego pod względem liczby uzyskanych ciąż i kosztów leczenia (Pasqualotto i wsp., 2004; Kolettis i wsp., 1997). Chory przed zabiegiem chirurgicznym powinien być poinformowany, że nawet w przypadku odtworzenia drożności dróg wyprowadzających nasienie płodność może być nadal ograniczona

z innych powodów (np. przeciwciał przeciwplemnikowych) lub niedrożność może pojawić się ponownie. Operacje odtwórcze powinny być wykonywane w technice mikrochirurgicznej w wyspecjalizowanych ośrodkach, które wykonują wiele tego typu operacji (Elzanaty i wsp., 2012).

W przypadkach gdy odtworzenie ciągłości dróg wyprowadzających nasienie jest niemożliwe, można pobrać plemniki drogą nakłucia najądrza (MESA, ang. *microsurgical epididymal sperm aspiration*) lub jądra (TESE, ang. *testicular sperm extraction*) i wykorzystać je do zapłodnienia pozaustrojowego metodą wstrzyknięcia plemnika do cytoplazmy komórki jajowej (ICSI, ang. *intracytoplasmic sperm injection*) (Jungwirth i wsp., 2015). Plemniki uzyskane z najądrza lub jądra mogą zostać zamrożone i przechowywane w celu wykonania kolejnej próby ICSI (Kliesch i wsp., 2010). Skuteczność w pozyskiwaniu plemników za pomocą biopsji cienkoigłowej jądra lub najądrza jest niska (Tournaye, 1999).

### Infekcje w męskim układzie płciowym

Infekcje w męskim układzie płciowym mogą prowadzić do niepłodności nie tylko w mechanizmie powstawania niedrożności dróg wyprowadzających nasienie. Obecność infekcji i zapalenia w gruczołach płciowych dodatkowych prowadzi do uszkodzenia plemników bezpośrednio poprzez drobnoustroje lub ich toksyny (Diemer i wsp., 2000, 2003b; Filipiak i wsp., 2015; de Francesco i wsp., 2011; Jędrzejczak i wsp., 2005) oraz dodatkowo poprzez lokalnie produkowane cytokiny. Szkodliwe działanie cytokin na ruchliwość i czynność plemników oraz czynność komórek Leydiga w jądrach było obserwowane w badaniach doświadczalnych i klinicznych (Diemer i wsp., 2003a; Pellati i wsp., 2008; Sanocka i wsp., 2004). W infekcji dochodzi także do zwiększonego wytwarzania reaktywnych form tlenu (RFT, ang. *reactive oxygen species*), które niekorzystnie wpływają na czynność plemników (Aitken i wsp., 2010; Frączek i wsp., 2007, 2016; Walczak-Jędrzejowska, 2015).

Choroby weneryczne, a szczególnie rzeżączka, były w przeszłości główną przyczyną zakażeń układu moczowo-płciowego i niepłodności obturacyjnej. Obecnie infekcje *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma spp* i *Ureaplasma urealyticum* oraz bakteriami gram ujemnymi są najczęstszą przyczyną tego stanu (Pickard i wsp., 2016; Weidner i wsp., 1999a). Zakażenie dróg wyprowadzających nasienie zwykle zaczyna się od zakażenia cewki moczowej (łac. *urethritis*), a następnie może objąć gruczoł krokowy (łac. *prostatitis*) wraz z pęcherzykami nasienymi (łac. *vesiculitis*) oraz najądrze (łac. *epididymitis*) i jądro (łac. *orchitis*).

W grupie młodych mężczyzn główną przyczyną zapalenia najądrza są infekcje przenoszone drogą płciową – *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* (Weidner i wsp., 1999a). Natomiast w grupie mężczyzn starszych częściej



stwierdza się zakażenie *Escherichia coli* lub *Pseudomonas aeruginosa*. Ostre zapalenia najądrza manifestuje się obrzękiem najądrza, nasiloną bolesnością przy badaniu palpacyjnym oraz gorączką. W badaniu USG zwykle znajduje się powiększone, obrzęknięte najądrze (Pilatz i wsp., 2013). W przewlekłym zapaleniu najądrza, które rozwija się u ok. 15% chorych, nasilone procesy włóknienia mogą spowodować niedrożność przewodu najądrza (Gimenes i wsp., 2014). Niedrożność dróg wyprowadzających nasienie po obustronnym zapaleniu najądrzy obserwuje się u ok. 20% chorych z azoospermią obturacyjną (Ludwig, 2008). U chorych z zapaleniem najądrza obserwuje się różnie nasilone zaburzenia budowy morfologicznej plemników oraz zwiększoną liczbę makrofagów w nasieniu. Dodatni wynik posiewu nasienia występuje jedynie w ok. 50% przypadków (Tracy i wsp., 2008).

Zapalenie jądra zwykle rozwija się jako następstwo nieleczzonego lub leczonego niewłaściwie zapalenia najądrza. Manifestuje się nasilonym obrzękiem i bolesnością jądra z najądrzem oraz gorączką. Natomiast przewlekłe podostre zapalenie jądra u większości chorych może przebiegać bezobjawowo i może spowodować włóknienie i hialinizację kanalików plemnikotwórczych oraz zatrzymanie spermatogenezy. Następtwem może być także niedrożność kanalików wyprowadzających jądra. W biopsjach jąder od niepłodnych mężczyzn często obserwowano lokalne nacieki limfocytarne wokół kanalików, w których obecna była uszkodzona spermatogeneza (Schuppe i wsp., 2008).

Zapalenie najądrza i/lub jądra zwykle poprzedzane jest przez zapalenie gruczołu krokowego. Zapalenie stercza może przebiegać jako ostre bakteryjne zapalenie (typ I – leukocyty i bakterie obecne są w moczu, występuje gorączka i nasilone dolegliwości bólowe, zaburzenia oddawania moczu); przewlekłe zapalenie (typ II – stan przewlekły, z okresami zaostrzeń i remisji, bez nasilonych objawów klinicznych, leukocyty i drobnoustroje występują w wydzielinie i moczu po masażu stercza oraz w nasieniu); przewlekłe niebakteryjne zapalenie (typ IIIa – leukocyty obecne w wydzielinie po masażu stercza i nasieniu, brak bakterii w nasieniu i moczu; typ IIIb – zapalenie widoczne tylko w badaniu histopatologicznym) lub bezobjawowe zapalenie (typ IV – leukocyty i bakterie obecne w wydzielinie po masażu stercza i w nasieniu, brak objawów klinicznych) (Nickel, 1998). Obecność w wydzielinie po masażu stercza powyżej 10–15 leukocytów w polu widzenia lub w moczu po masażu powyżej 3 leukocytów w polu widzenia uważa się za wystarczające do postawienia rozpoznania zapalenia gruczołu krokowego (Weidner i wsp., 1999b). Ostremu, jak i przewlekłemu zapaleniu gruczołu krokowego może towarzyszyć zapalenie pęcherzyków nasiennych. W badaniu przedmiotowym zwraca uwagę obniżenie spoistości i „ciastowata” konsystencja gruczołu krokowego i pęcherzyków nasiennych. W przewlekłym stanie zapalnym w ultrasonografii często obserwuje się w gruczole krokowym niehomogenną strukturę i zwapnienia o różnym nasileniu

i wielkości, torbiele wewnątrz gruczołu, powiększenie i asymetrię gruczołu, powiększenie lub torbiele pęcherzyków nasiennych. Charakterystycznym objawem zapalenia pęcherzyków nasiennych jest obecność erytrocytów w nasieniu (ang. *hematospermia*) (Furuya i wsp., 1999; Munkelwitz i wsp., 1997). W każdym przypadku w nasieniu występuje zwiększona liczba leukocytów i/lub bakterii.

U chorych z zaburzeniem płodności zakażenie w układzie płciowym często przebiega ze skąpyimi objawami podmiotowymi lub bezobjawowo. W wywiadzie chorzy czasem podają przebytą infekcję lub zakażenie chorobą przenoszoną drogą płciową. Badaniem stawiającym ostateczne rozpoznanie jest badanie mikrobiologiczne ejakulatu, wydzieliny gruczołu krokowego po masażu i/lub wymazu z cewki moczowej. Obecność w nasieniu powyżej 1000 kolonii bakterii gram ujemnych w 1 mL lub obecność *Ureaplasma urealyticum* pozwala na postawienie rozpoznania zapalenia o podłożu bakteryjnym (Weidner i wsp., 1999b). Należy pamiętać, że nie ma możliwości wykrycia w posiewie nasienia infekcji *Chlamydia trachomatis*. W celu potwierdzenia takiej infekcji można badać występowanie specyficznych przeciwciał IgA w plazmie nasienia (Mazzoli i wsp., 2007) lub wykrywać DNA bakterii za pomocą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR, ang. *polymerase chain reaction*). Wykazano jednak, że występowanie przeciwciał anty-chlamydowych nie zawsze towarzyszy aktualnej infekcji wykrywanej za pomocą PCR. Dlatego diagnostyka genetyczna uważana jest obecnie za „złoty standard”. Niezależnie od badań mikrobiologicznych, immunologicznych i genetycznych występowanie w nasieniu powyżej 1 mln/mL leukocytów uważa się za patognomiczne dla infekcji dróg wyprowadzających nasienie (WHO, 2010). Ostatnio wprowadzono oznaczanie w plazmie nasienia nowych markerów zapalenia takich jak stężenie elastazy granulocytarnej czy interelukiny 8 (IL-8, ang. *interleukin 8*) (Jungwirth i wsp., 2015; Penna i wsp., 2007).

W infekcjach układu płciowego zwykle obserwuje się zwiększoną lepkość, zmniejszenie objętości i zwiększone pH ejakulatu oraz obniżenie stężenia markerów biochemicznych czynności dodatkowych gruczołów płciowych w plazmie nasienia. W zapaleniu najądrzy obserwuje się obniżenie stężenia obojętnej  $\alpha$ -glukozydazy, przy zapaleniu gruczołu krokowego obniża się stężenie kwasu cytrynowego i cynku, a przy zapaleniu pęcherzyków nasiennych obniża się stężenie fruktozy w plazmie nasienia (WHO, 2010). W przewlekłych zapaleniach gruczołu krokowego, które zwykle łączą się z upośledzeniem jego funkcji sekrecyjnej, obserwuje się wydłużenie czasu upłynięcia nasienia. Czas upłynięcia nasienia zwykle wynosi ok. 15–30 min i nie powinien przekraczać 60 min (WHO, 2010). Proces upłynięcia nasienia jest zależny od aktywności endogennych enzymów proteolitycznych wydzielanych głównie przez gruczoł krokowy. Wydłużenie czasu upłynięcia nasienia może być przyczyną zaburzenia ruchliwości plemników. Ruchliwość

i czynność plemników obniża się, gdy w plazmie nasienia występują podwyższone stężenia cytokin prozapalnych, szczególnie IL-6 i IL-8 (Walczak-Jędrzejowska i wsp., 2015)

Lekocytospermia powoduje obniżenie odsetka prawidłowo zbudowanych plemników (Aziz i wsp., 2004; Menkveld i Kruger, 1998; Sharma i wsp., 2001). Obserwuje się nieprawidłową strukturę plemników, zaburzenie budowy i czynności akrosomu oraz integralności chromatyny plemnikowej, a także zwiększenie odsetka plemników z resztkową cytoplazmą. Zaburzenia kształtu główki plemnika, jak i obecność dużych kropli cytoplazmatycznych, prawdopodobnie związane jest z zaburzoną funkcją komórek Sertoliego oraz uszkodzeniami DNA (Aziz i wsp., 2004; Menkveld i Kruger, 1998; Menkveld i wsp., 2003).

**Leczenie.** Celem leczenia infekcji jest eradykacja patogenu, obniżenie koncentracji leukocytów i cytokin w plazmie nasienia oraz poprawa parametrów nasienia (Hamada i wsp., 2011; Pajovic i wsp., 2013). Leczenie zakażeń w męskim układzie płciowym powinno być celowane w oparciu o antybiogram (Pickard i wsp., 2016). Długość leczenia uzależniona jest od miejsca zakażenia (najkrócej trwa w izolowanym zakażeniu cewki moczowej, najdłużej w zakażeniu gruczołu krokowego). W zakażeniu *Chlamydia trachomatis* lekami z wyboru są makrolidy (azytromycyna) lub teracykliny (doksycyklina 2 × 100 mg/dz p.o.). Infekcje *Ureaplasma urealyticum* mogą być leczone tetracycliną (dawkowanie jak powyżej) lub erytromycyną (2 g/dz p.o.). Zakażenie *Neisseria gonorrhoeae* może być leczone cefalosporynami III generacji: cefiksym (400 mg p.o.) lub ceftriakson (500 mg i.m. jednorazowo) lub azytromycyną. Skuteczność leczenia fluorochinolonami jest niepewna ze względu na zwiększającą się oporność bakterii. Niepowikłane zapalenie najądrza może być leczone ceftriaksonem (500 mg i.m. jednorazowo) w połączeniu z doksycyliną (2 × 100 mg/dz p.o. przez 10 dni) lub fluorochinolonami: ofloksacyną (300 mg 2 × dz przez 10 dni) lub lewofloksacyną (500 mg/dz p.o. przez 10 dni).

Ostre zapalenie stercza powinno być leczone przez co najmniej 4 tygodnie szerokowidmowymi penicylinami, cefalosporynami III generacji lub fluorochinolonami w połączeniu z aminoglikozydami. W najcięższych przypadkach leczenie musi być uzupełnione nadłownym odprowadzeniem moczu (Jungwirth i wsp., 2015; Weidner i wsp., 2008). Przewlekłe zapalenie stercza może być leczone fluorochinolonami przez 4–6 tyg. (Weidner i wsp. 1999b, 2008). W przypadkach niepowodzenia leczenia można zastosować długotrwałe podawanie trimetoprimu (50 mg/dz) lub nitrofurantoiny przez 3–6 miesięcy. W przypadku przewlekłego zapalenia typu III (niebakteryjnego) nie ma leczenia przyczynowego. W 4 do 8 tyg. po zakończeniu leczenia należy ocenić jego skuteczność. Samo zastosowanie antybiotyków w wielu przypadkach nie jest wystarczająco skuteczne i często łączone jest z lekami immunomodulującymi, fitoterapią czy lekami przeciwzapalnymi w zależności

od indywidualnego stanu mężczyzn (Magistro i wsp., 2016). Należy pamiętać, że antybiotykoterapia może prowadzić do przejściowego pogorszenia parametrów nasienia i płodności poprzez bezpośredni negatywny wpływ na proces spermatogenezy i czynność plemników (Khaki, 2015). Ponadto konieczna jest jednoczesna diagnostyka infekcji u partnerki i ewentualne jej leczenie.

## ■ Piśmiennictwo

- Aitken R.J., De Iulius G.N., Finnie J.M., Hedges A., McLachlan R.I.: Analysis of the relationships between oxidative stress, DNA damage and sperm vitality in a patient population: development of diagnostic criteria. *Hum Reprod.* 2010, 25, 2415–2426. doi: 10.1093/humrep/deq214. PMID: 20716559.
- Andersson A.M., Petersen J.H., Jorgensen N., Jensen T.K., Skakkebaek N.E.: Serum inhibin B and follicle-stimulating hormone levels as tools in the evaluation of infertile men: significance of adequate reference values from proven fertile men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004, 89, 2873–2879. doi: 10.1210/jc.2003-032148. PMID: 15181071.
- Aziz N., Agarwal A., Lewis-Jones I., Sharma R.K., Thomas A.J. Jr: Novel association between specific sperm morphological defects and leukocytospermia. *Fertil Steril.* 2004, 82, 621–627. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.02.112. PMID: 15374705.
- Behre H.M., Nieschlag E., Weidner W., Wieacker P.: Diseases of seminal ducts. W: *Andrology. Male reproductive health and dysfunction.* Nieschlag E., Behre H.M., Nieschlag S. (red.) Springer-Verlag, Heidelberg, Berlin 2010, 273–288.
- Belker A.M., Thomas A.J., Fuchs E.F.: Results of 1,469 microsurgical reversals by vasovasostomy study group. *J Urol.* 1991, 145, 505–511. PMID: 1997700.
- Björndahl L.: Basic semen analysis and laboratory quality for clinicians. W: *Clinical Andrology. EAU/ESAU Course Guidelines.* Björndahl L., Giwercman A., Tournaye H., Weidner W. (red.) Informa UK, 2010, 28–38.
- de Braekeleer M., Férec C.: Mutations in the cystic fibrosis gene in men with congenital bilateral absence of the vas deferens. *Mol Hum Reprod.* 1996, 2, 669–677. doi: 10.1093/molehr/2.9.669 PMID: 9239681.
- Diemer T., Hales D.B., Weidner W.: Immuno-endocrine interactions and Leydig cell function: the role of cytokines. *Andrologia* 2003a, 35, 55–63. PMID: 12558529.
- Diemer T., Huwe P., Ludwig M., Hauck E.W., Weidner W.: Urogenital infections sperm motility. *Andrologia*, 2003b, 35, 283–287. doi: 10.1046/j.1439-0272.2003.00556.x. PMID: 14535856.
- Diemer T., Huwe P., Michelmann H.W., Mayer F., Schiefer H.G., Weidner W.: E. coli induced alterations of human spermatozoa: an electron microscopy analysis. *Int J Androl.* 2000, 23, 178–186. doi: 10.1046/j.1365-2605.2000.00224.x. PMID: 10844544.
- Disset A., Michot C., Harris A., Buratti E., Claustres M., Tuffery-Giraud S.: A T3 allele in the CFTR gene exacerbates exon 9 skipping in vas deferens and epididymal cell lines and is associated with Congenital Bilateral Absence of Vas Deferens (CBAVD). *Hum Mutat.* 2005, 25, 1, 72–81. doi: 10.1002/humu.20115. PMID: 15580565
- Dohle G.R., Elzanaty S., van Casteren N.J.: Testicular biopsy: clinical practice and interpretation. *Asian J Androl.* 2012, 14, 88–93. doi: 10.1038/aja.2011.57. PMID: 22157985.
- Dörk T., Dworniczak B., Aulehla-Scholz C., Wieczorek D., Böhm I., Mayerova A. i wsp.: Distinct spectrum of CFTR gene mutations in congenital absence of vas deferens. *Hum Genet*, 1997, 100, 365–377. PMID: 9272157.
- Drake M.J., Quinn F.M.: Absent vas deferens and ipsilateral multicystic dysplastic kidney in a child. *Br J Urol* 1996, 77, 756–757. PMID: 8689131.
- Elder J.S., Mostwin J.L.: Cyst of the ejaculatory duct/urogenital sinus. *J Urol.* 1984, 132, 768–771. PMID: 6471229.
- Elzanaty S., Dohle G.R.: Vasovasostomy and predictors of vasal patency: a systematic review. *Scand J Urol Nephrol.* 2012, 46(4), 241–246. doi: 10.3109/00365599.2012.669790. PMID: 22452615.



- Engelmann U., Gralla O.: Vasectomy and refertilization. W: *Andrology. Male reproductive health and dysfunction*. Nieschlag E., Behre H.M., Nieschlag S. (red.). Springer-Verlag, Heidelberg, Berlin, 2010, 565–576.
- Filipiak E., Marchlewska K., Oszkowska E., Walczak-Jedrzejowska R., Swierczynska-Cieplucha A. *i wsp.*: Presence of aerobic microorganisms and their influence on basic semen parameters in infertile men. *Andrologia* 2015, 47, 826–831. doi: 10.1111/and.12338. PMID: 25209133.
- Fisch H., Lambert S.M., Goluboff E.T.: Management of ejaculatory duct obstruction: etiology, diagnosis, and treatment. *World J Urol.* 2006, 24, 604–610. doi: 10.1007/s00345-006-0129-4. PMID: 17077974.
- de Francesco M.A., Negrini R., Ravizzola G., Galli P., Manca N.: Bacterial species present in the lower male genital tract: a five-year retrospective study. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2011, 16, 47–53. doi: 10.3109/13625187.2010.533219. PMID: 21091298.
- Fraser-Pitt D., O'Neil D.: Cystic fibrosis - a multiorgan protein misfolding disease. *Future Sci OA.* 2015, 1(2). doi: 10.4155/fso.15.57. PMID: 28031875.
- Frączek M., Hryhorowicz M., Gill K., Zarzycka M., Gaczarzewicz D., Jedrzejczak P. *i wsp.*: The effect of bacteriospermia and leukocytospermia on conventional and nonconventional semen parameters in healthy young normozoospermic males. *J Reprod Immunol.* 2016, 118, 18–27. doi: 10.1016/j.jri.2016.08.006. PMID: 27606568.
- Frączek M., Szumala-Kakol A., Jedrzejczak P., Kamieniczna M., Kurpisz M.: Bacteria trigger oxygen radical release and sperm lipid peroxidation in vitro model of semen inflammation. *Fertil Steril.* 2007, 88(4 Suppl), 1076–1085. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.12.025. PMID: 17383646.
- Furuya S., Ogura H., Saitoh N., Tsukamoto T., Kumamoto Y., Tanaka Y.: Hematospermia: an investigation of the bleeding site and underlying lesions. *Int J Urol.* 1999, 6, 539–547. doi: 10.1046/j.1442-2042.1999.611110.x. PMID: 10585119.
- Gimenes F., Souza R.P., Bento J.C., Teixeira J.J., Maria-Engler S.S., Bonini M.G., Consolaro M.E.: Male infertility: a public health issue caused by sexually transmitted pathogens. *Nat Rev Urol.* 2014, 11, 672–87. doi: 10.1038/nrurol.2014.285. PMID: 25330794.
- Hamada A., Agarwal A., Sharma R., French D.B., Ragheb A., Sabanegh E.S. Jr.: Empirical treatment of low-level leukocytospermia with doxycycline in male infertility patients. *Urology* 2011, 78, 1320–1325. doi: 10.1016/j.urolgy.2011.08.062. PMID: 22137697.
- Handelsman D.J., Conway A.J., Boylan L.M., Turtle J.R.: Young's syndrome. Obstructive azoospermia and chronic sinopulmonary infections. *N Engl J Med.* 1984, 10, 3–9. doi: 10.1056/NEJM198401053100102. PMID: 6689737.
- Isidori A.M., Lenzi A.: Scrotal ultrasound: morphological and functional atlas. Forum Service Editore s.r.l., Genua, 2008.
- Jalalirad M., Houshmand M., Mirfakhraie R., Goharbari M.H., Mirzajani F.: First study of CF mutations in the CFTR gene of Iranian patients: detection of DeltaF508, G542X, W1282X, A120T, R117H, and R347H mutations. *J Trop Pediatr.* 2004, 50(6), 359–361. DOI: 10.1093/tropej/50.6.359. PMID: 15537723.
- Jędrzejczak P., Frączek M., Szumala-Kakol A., Taszarek-Hauke G., Pawelczyk L., Kurpisz M.: Consequences of semen inflammation and lipid peroxidation on fertilization capacity of spermatozoa in vitro conditions. *Int J Androl.* 2005, 28, 275–283. doi: 10.1111/j.1365-2605.2005.00547.x. PMID: 16128987.
- Jungwirth A., Diemer T., Dohle G.R., Giwercman A., Kopa Z., Krausz C. *i wsp.*: Guidelines on Male Infertility. Tournaye H. European Association of Urology (EAU), 2015.
- Kadioglu A., Cayan S., Tefekli A., Orhan I., Engin G., Turek P.J.: Does response to treatment of ejaculatory duct obstruction in infertile men vary with pathology? *Fertil Steril.* 2001, 76(1), 138–142. PMID: 11438332.
- Kerem B., Chiba-Falek O., Kerem E.: Cystic fibrosis in Jews: frequency and mutation distribution. *Genet Test.* 1997, 1(1), 35–39. DOI: 10.1089/gte.1997.1.35. PMID: 10464623.
- Kerem B., Kerem E.: The molecular basis for disease variability in cystic fibrosis. *Eur J Hum Genet.* 1996, 4, 65–73. PMID: 8744024.
- Khaki A.: Assessment on the adverse effects of Aminoglycosides and Flouroquinolone on sperm parameters and male reproductive tissue: A systematic review. *Iran J Reprod Med.* 2015, 13 (3), 125–134. PMID: 26000002.
- Kliesch S., Kamischke A., Cooper T.G., Nieschlag E.: Cryopreservation of human spermatozoa. W: *Andrology. Male reproductive health and dysfunction*. Nieschlag E., Behre HM, Nieschlag S (red.). Springer-Verlag, Heidelberg, Berlin, 2010, 505–520.
- Kolettis P.N., Thomas A.J. Jr: Vasoepididymostomy for vasectomy reversal: a critical assessment in the era of intracytoplasmic sperm injection *J Urol.* 1997, 158, 467–470. PMID: 9224325.
- Ludwig M.: Diagnosis and therapy of acute prostatitis, epididymitis and orchitis. *Andrologia* 2008, 40, 76–80. doi: 10.1111/j.1439-0272.2007.00823.x. PMID: 18336454.
- Magistro G., Wagenlehner F.M., Grabe M., Weidner W., Stief C.G., Nickel J.C.: Contemporary Management of Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome. *Eur Urol.* 2016, 69(2), 286–297. doi: 10.1016/j.eururo.2015.08.061. PMID: 26411805.
- Massie J., Delatycki M.B.: Cystic fibrosis carrier screening. *Paediatric respiratory reviews.* 2013, 14 (4), 270–275. doi: 10.1016/j.prrv.2012.12.002. PMID: 23466339.
- Mazzoli S., Cai T., Rupealta V., Gavazzi A., Castricchi Pagliai R., Mondaini N., Bartoletti R.: Interleukin 8 and anti-chlamydia trachomatis mucosal IgA as urogenital immunologic markers in patients with C. trachomatis prostatic infections. *Eur Urol.* 2007, 51, 1385–1393. doi: 10.1016/j.eururo.2006.10.059. PMID: 17107749.
- Menkveld R., Huwe P., Ludwig M., Weidner W.: Morphological sperm alternations in different types of prostatitis. *Andrologia* 2003, 35, 288–293. doi: 10.1046/j.1439-0272.2003.00574.x. PMID: 14535857.
- Menkveld R., Kruger T.F.: Sperm morphology and male urogenital infections. *Andrologia* 1998, 30 (suppl 1), 49–53. doi: 10.1111/j.1439-0272.1998.tb01382.x. PMID: 9629443.
- Meschede D., Dworniczak B., Behre H.M., Kliesch S., Claustres M., Nieschlag E., Horst J.: CFTR gene mutations in men with bilateral ejaculatory-duct obstruction and anomalies of the seminal vesicles. *Am J Hum Genet.* 1997a, 61, 1200–1202. doi: 10.1086/301606. PMID: 9345100.
- Meschede D., Nieschlag E., Horst J.: Assisted reproduction for infertile couples at high genetic risk: An ethical consideration. *Bioethical Ethics.* 1997b, 2, 4–6. PMID: 9572415.
- Munkelwitz R., Krasnokutsky S., Lie J., Shah S.M., Bayshtok J., Khan S.A.: Current perspectives on hematospermia: A review. *J Androl.* 1997, 18, 6–14. doi: 10.1002/j.1939-4640.1997.tb01870.x. PMID: 9089062.
- Nickel J.C.: Prostatitis: Myths and realities. *Urology.* 1998, 51, 362–366. PMID: 9510337.
- O'Sullivan B.P., Freedman S.D.: Cystic fibrosis. *Lancet.* 2009, 373, 1891–904. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60327-5. PMID: 19403164.
- Pajovic B., Radojevic N., Vukovic M., Stjepcevic A.: Semen analysis before and after antibiotic treatment of asymptomatic chlamydia- and ureaplasma-related pyospermia. *Andrologia.* 2013, 45, 266–271. doi: 10.1111/and.12004. PMID: 22897222.
- Pasqualotto F.F., Lucon A.M., Sobreiro B.P., Pasqualotto E.B., Arap S.: The best infertility treatment for vasectomized men: assisted reproduction or vasectomy reversal? *Rev. Hosp. Clin. Fac Med.Sao Paulo.* 2004, 59(5), 312–315. doi: /S0041-87812004000500016. PMID: 15543406.
- Pellati D., Mylonakis I., Bertoloni G., Fiore C., Andrisani A., Ambrosini G. *i wsp.*: Genital tract infections and infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008, 140(1), 3–11. doi: 10.1016/j.ejogrb.2008.03.009. PMID: 18456385.
- Penna G., Mondaini N., Amuchastegui S., Innocenti S., Carini M., Giubilei G. *i wsp.*: Seminal plasma cytokines and chemokines in prostate inflammation: Interleukin 8 as a predictive biomarker in CP/CPPS and benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2007, 51, 524–533. doi: 10.1016/j.eururo.2006.07.016. PMID: 16905241.
- Pickard R., Bartoletti R., Bjerkklund-Johansen T.E., Bonkat G., Bruyère F., Çek M. *i wsp.*: EAU guidelines on urological infections. European Association of Urology (EAU), 2016.
- Pilatz A., Wagenlehner F., Bschleipfer T., Schuppe H.C., Diemer T., Linn T. *i wsp.*: Acute epididymitis in ultrasound: results of a prospective study with baseline and follow-up investigations in 134 patients. *Eur J Radiol.* 2013, 82, 762–768. doi: 10.1016/j.ejrad.2013.08.050. PMID: 24094645.

- Pizzo L., Fariello M.I., Lepanto P., Aguilar P.S., Kierbel A.: An image analysis method to quantify CFTR subcellular localization. *Mol Cell Probes*. 2014, 28(4), 175–180. doi: 10.1016/j.mcp.2014.02.004. PMID: 24561544.
- Popli K., Stewart J.: Infertility and its management in men with cystic fibrosis: review of literature and clinical practices in the UK. *Hum Fertil (Camb)*. 2007, 10, 217–21. doi: 10.1080/14647270701510033. PMID: 18049957.
- Rave-Harel N., Kerem E., Nissim-Rafinia M., Madjar I., Goshen R., Augarten A. i wsp.: The molecular basis of partial penetrance of splicing mutations in cystic fibrosis. *Am J Hum Genet*. 1997, 60, 87–94. PMID: 8981951.
- Rave-Harel N., Madgar I., Goshen T., Nissim-Rafinia M., Zaidni A., Rahat A. i wsp.: CFTR haplotype analysis reveals genetic heterogeneity in the etiology of congenital bilateral aplasia of the vas deferens. *Am J Hum Genet*, 1995, 56, 1359–1366. PMID: 8981951.
- Sanocka D., Fraczek M., Jedrzejczak P., Szumata-Kakol A., Kurpisz M.: Male genital tract infection: an influence of leukocytes and bacteria on semen. *J Reprod Immunol*. 2004, 62, 111–124. doi: 10.1016/j.jri.2003.10.005. PMID: 15288187.
- Schroeder-Printzen I., Diemer T., Weidner W.: Vasovasostomy. *Urol Int*, 2003, 70(2), 101–107. doi: 68182. PMID: 12592037.
- Schuppe H.C., Meinhardt A., Allam J.P., Bergmann M., Weidner W., Haidl G.: Chronic orchitis a neglected cause of male infertility? *Andrologia* 2008, 40, 84–91. doi: 10.1111/j.1439-0272.2008.00837.x.
- Sharma R.K., Pasqualotto E.A., Nelson D.R., Thomas A.J. Jr, Agarwal A.: Relationship between seminal white blood cell counts and oxidative stress in men treated at an infertility clinic. *J Androl* 2001, 22, 575–583. doi: 10.1002/j.1939-4640.2001.tb02217.x. PMID: 11451354.
- Tournaye H.: Surgical sperm recovery for intracytoplasmic sperm injection: which method is to be preferred? *Hum Reprod*. 1999, Suppl 1, 71–81. PMID: 10573025.
- Tracy C.R., Steers W.D., Costabile R.D.: Diagnosis and management of epididymitis. *Urol Clin North Am*, 2008, 35:101–108. doi: 10.1016/j.ucl.2007.09.013. PMID: 18061028.
- Walczak-Jędrzejowska R.: Stres oksydacyjny a niepłodność męska. Część I: czynniki wywołujące stres oksydacyjny w nasieniu / Oxidative stress and male infertility. Part I: factors causing oxidative stress in semen. *Postępy Androl Online*. 2015, 2, 5–15. [przełgądany: 20/05/2016 r.]. Dostępny w: <http://www.postepyandrologii.pl>
- Weidner W., Krause W., Ludwig M.: Relevance of male accessory gland infection for subsequent fertility with special focus on prostatitis. *Hum Reprod Update*, 1999a, 5, 421–432. doi: 10.1093/humupd/5.5.421. PMID: 10582781.
- Weidner W., Ludwig M., Brähler E., Schiefer H.G.: Outcome of antibiotic therapy with ciprofloxacin in chronic bacterial prostatitis. *Drugs*. 1999b, 58 Suppl 2, 103–106. PMID: 10553717.
- Weidner W., Wagenlehner F.M.E., Marconi M., Pilatz A., Pantke K.H., Diener T.: Acute bacterial prostatitis and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: Andrological implications. *Andrologia*, 2008, 40, 105–112. doi: 10.1111/j.1439-0272.2007.00828.x. PMID: 18336460.
- World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. 5<sup>th</sup> ed. World Health Organization Press, Geneva 2010.
- Wilschanski M., Corey M., Durie P., Tullis E., Bain J., Asch M. i wsp.: Diversity of reproductive tract abnormalities in men with cystic fibrosis. *JAMA*, 1996, 276, 607–608. doi:10.1001/jama.1996.03540080029022. PMID: 8773631.
- Wilton L.J., Teichtahl H., Temple-Smith P.D., Johnson J.L., Southwick G.J., Burger H.G. i wsp.: Young's syndrome (obstructive azoospermia and chronic sinobronchial infection): A quantitative study of axonemal ultrastructure and function. *Fertil Steril*, 1991, 55, 144–151. PMID: 1986955.
- Yu J., Chen Z., Ni Y., Li Z.: CFTR mutations in men with congenital bilateral absence of the vas deferens (CBAVD): a systemic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2012, 27(1), 25–35. doi: 10.1093/humrep/der377. PMID: 22081250.