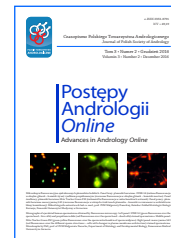




Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

REKOMENDACJE DOTYCZĄCE POSTĘPOWANIA W MĘSKIEJ NIEPŁODNOŚCI GUIDELINES ON MALE INFERTILITY

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

Tłumaczenie i przygotowanie wersji polskiej/Translation and elaboration of Polish version:
Piotr Świniarski¹, Jan Karol Wolski², Jolanta Słowikowska-Hilczer³

¹ Kliniczny Oddział Urologii i Onkologii Urologicznej, 10 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką w Bydgoszczy; ² Przychodnia Lekarska „Novum” w Warszawie, Klinika Nowotworów Układu Moczowego, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie; ³ Zakład Endokrynologii Płodności, Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Autor do korespondencji/corresponding author: Jolanta Słowikowska-Hilczer, Zakład Endokrynologii Płodności, Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Sterlinga 5, 91-425 Łódź, tel.: 42 633 07 05, jolanta.slowikowska-hilczer@umed.lodz.pl

Otrzymano/received: 29.07.2016 r. • Zaakceptowano/accepted: 15.11.2016 r.



© European Association of Urology 2015

Skróty / Abbreviations

AR – receptor androgenowy (ang. *androgen receptor*), ART – technika rozrodu wspomaganego medycznie (ang. *assisted reproductive technique*), AZF – czynnik ulegający delecji w azoospermii (ang. *azoospermic factor*), CAIS – zespół całkowitej niewrażliwości na androgeny (ang. *complete androgen insensitivity syndrome*), 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 błonę w zwłóknieniu torbielowatym (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), CFU – jednostka tworząca kolonię (ang. *colony forming unit*), CIS – rak *in situ* (łac. *carcinoma in situ*), CMV – wirus cytomegalii (łac. *Cytomegalovirus*), CNV – liczba kopii określonej sekwencji DNA (ang. *copy number variants*), CPPS – przewlekły zespół bólowy miednicy (ang. *chronic pelvic pain syndrome*), CT – tomografia komputerowa (ang. *computed tomography*), EAA – Europejska Akademia Andrologii (ang. *European Academy of Andrology*), EAU – Europejskie Towarzystwo Urologiczne (ang. *European Association of Urology*), EMB – medycyna oparta na faktach (ang. *evidence-based medicine*), EMQN – europejska sieć do spraw jakości molekularnych badań genetycznych (ang. *European Molecular Genetics Quality Network*), EPS – wydzielina prostaty po masażu (ang. *expressed prostatic secretion*), FISH – fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ* (ang. *fluorescence in situ hybridization*), FSH – hormon folikulotropowy (ang. *follicle-stimulating hormone*), GnRH – hormon uwalniający gonadotropiny (ang. *gonadotropin-releasing hormone*), GR – stopień rekomendacji (ang. *grade of recommendation*), hCG – ludzka gonadotropina kosmówkowa (ang. *human chorionic gonadotropin*), HIV – ludzki wirus niedoboru odporności immunologicznej (ang. *human immunodeficiency virus*), hMG – ludzka gonadotropina menopauzalna (ang. *human menopausal gonadotropin*), ICSI – wstrzyknięcie plemnika do cytoplazmy komórki jajowej (ang. *intracytoplasmic sperm injection*), IHH – idiopatyczny hipogonadyzm hipogonadotropowy (ang. *idiopathic hypogonadotropic hypogonadism*), IL – interleukina (ang. *interleukin*), ISSM – Międzynarodowe Towarzystwo Medycyny Seksualnej (ang. *International Society for Sexual Medicine*), ITGCN – wewnątrzkanalikowy nowotwór z komórek pęciowych (ang. *intratubular germ cell neoplasia*), ITGCNU – wewnątrzkanalikowy nowotwór jądra z komórek pęciowych typu niesklasyfikowanego (ang. *intratubular germ cell neoplasia of unclassified type*), IVF – zapłodnienie pozaustrojowe (ang. *in vitro fertilization*), LE – poziom wiarygodności dowodu naukowego (ang. *level of evidence*), LH – hormon luteinizujący (ang. *luteinizing hormone*), LOH – hipogonadyzm późny (ang. *late onset hypogonadism*), MAGI – infekcja męskich gruczołów dodatkowych (ang. *male accessory gland infection*), MAIS – zespół łagodnej niewrażliwości na androgeny (ang. *mild androgen insensitivity syndrome*), MAR – mieszana reakcja z przeciwciałami przeciwko globulinie (ang. *mixed antiglobulin reaction*), MESA – mikrochirurgiczna aspiracja plemników

z najądrzy (ang. *microsurgical epididymal sperm aspiration*), MeSH – główne tytuły medyczne (ang. *Medical Subject Headings*), MRI – rezonans magnetyczny (ang. *magnetic resonance imaging*), m-TESE – mikrochirurgiczne pobranie plemników z jąder (ang. *microsurgical testicular sperm extraction*), NAT – test kwasów nukleinowych (ang. *nucleic acid testing*), NGS – sekwencjonowanie nowej generacji (ang. *next generation sequencing*), NIH – Narodowy Instytut Zdrowia (ang. *National Institute of Health*), NOA – azoospermia nieobturacyjna (ang. *non-obstructive azoospermia*), OA – azoospermia obturacyjna (ang. *obstructive azoospermia*), OAT – oligoastenoteratozoospermia: zaburzenie liczby, ruchliwości i morfologii plemników (ang. *oligoasthenoteratozoospermia*), PAIS – zespół częściowej niewrażliwości na androgeny (ang. *partial androgen insensitivity syndrome*), PE – przedwczesny wytrysk (ang. *premature ejaculation*), PESA – przezskórna aspiracja plemników z najądrzy (ang. *percutaneous epididymal sperm aspiration*), PGD – przedimplantacyjna diagnostyka genetyczna (ang. *preimplantation genetic diagnosis*), RCT – randomizowane, kontrolowane badania kliniczne (ang. *randomised controlled trial*), RN – ruch niepostępowy plemników (ang. *non-progressive sperm motility*), RP – ruch postępowy plemników (ang. *progressive sperm motility*), SHBG – globulina wiążąca hormony płciowe (ang. *sex hormone binding globulin*), SSRI – selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (ang. *selective serotonin reuptake inhibitor*), TDS – zespół dysgenезji jąder (ang. *testicular dysgenesis syndrome*), TGCT – guz jądra z komórek płciowych (ang. *testicular germ cell tumour*), TESE – pobranie plemników z jąder (ang. *testicular sperm extraction*), TM – mikrozwapnienia w jądrach (ang. *testicular microlithiasis*), TRUS – ultrasonografia przezodbytnicza (ang. *transrectal ultrasound*), TURED – przezcewkowa elektroresekcja przewodów wytryskowych (ang. *transurethral resection of the ejaculatory ducts*), WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

Spis treści

1. WPROWADZENIE	21
1.1. Cel	21
1.2. Historia publikacji	21
1.3. Skład Panelu Ekspertów	21
2. METODOLOGIA	21
3. REKOMENDACJE	22
3A. MĘSKA NIEPŁODNOŚĆ	22
3A.1. Epidemiologia i etiologia	22
3A.1.1. Czynniki prognostyczne	22
3A.1.2. Rekomendacje dotyczące epidemiologii i etiologii niepłodności u mężczyzn	23
3A.2. Diagnostyka	23
3A.2.1. Badanie nasienia	23
3A.2.1.1. Częstość wykonywania badania nasienia	24
3A.2.2. Rekomendacje dotyczące diagnostyki męskiej niepłodności	24
3B. PIERWOTNE USZKODZENIE SPERMATOGENEZY	24
3B.1. Etiologia	24
3B.2. Diagnostyka	25
3B.2.1. Badanie nasienia	25
3B.2.2. Badania hormonalne	25
3B.2.3. Biopsja jądra	25
3B.3. Wnioski i rekomendacje dotyczące postępowania w niewydolności jąder	25
3C. ZABURZENIA GENETYCZNE W NIEPŁODNOŚCI	26
3C.1. Zaburzenia chromosomalne	26
3C.1.1. Zaburzenia chromosomów płciowych (zespół Klinefeltera i jego warianty (47,XXY; mozaicyzm 46,XY/47,XXY))	26
3C.1.2. Zaburzenia autosomalne	27
3C.1.3. Zaburzenia chromosomalne plemników	27
3C.2. Wady genetyczne	27
3C.2.1. Zaburzenia genetyczne związane z chromosomem X a męska niepłodność	27
3C.2.2. Zespół Kallmanna	27
3C.2.3. Łagodna forma niewrażliwości na androgeny	27
3C.2.4. Inne zaburzenia chromosomu X	28
3C.3. Chromosom Y a męska niepłodność	28
3C.3.1. Kliniczne implikacje mikrodelecji chromosomu Y	28
3C.3.1.1. Badania diagnostyczne w kierunku mikrodelecji chromosomu Y	28
3C.3.1.2. Poradnictwo genetyczne dla pacjentów z delecjami regionu AZF chromosomu Y	28
3C.3.1.3. Chromosom Y: delecja gr/gr	29
3C.3.1.4. Defekty autosomalne z ciężkimi zaburzeniami fenotypowymi i niepłodnością	29
3C.3.2. Wady chromosomu Y	28
3C.3.3. Wady chromosomu X	28
3C.4. Mutacje prowadzące do mukowiscydozy a niepłodność męska	29
3C.4.1. Jednostronny lub obustronny brak/nieprawidłowości nasieniowodów i wady nerek	30
3C.4.2. Nieznane zaburzenia genetyczne	30
3C.4.3. Fragmentacja DNA w plemnikach	30

3C.4.4. Poradnictwo genetyczne przy procedurze ICSI	30
3C.5. Wnioski i zalecenia dotyczące postępowania w zaburzeniach genetycznych w męskiej niepłodności	30
3D. AZOOSPERMIA OBTURACYJNA	31
3D.1. Klasyfikacja	31
3D.1.1. Niedrożność przewodów wewnątrzjądrowych	31
3D.1.2. Niedrożność przewodów najądrzy	31
3D.1.3. Niedrożność nasieniowodów	31
3D.1.4. Niedrożność przewodów wytryskowych	31
3D.1.5. Niedrożność czynnościowa dystalnych części przewodów wyprowadzających plemniki	32
3D.2. Diagnostyka	32
3D.2.1. Wywiad kliniczny	32
3D.2.2. Badanie przedmiotowe	32
3D.2.3. Badanie nasienia	32
3D.2.4. Poziomy hormonów	32
3D.2.5. Ultrasonografia	32
3D.2.6. Biopsja jądra	32
3D.3. Postępowanie terapeutyczne	32
3D.3.1. Niedrożność przewodów wewnątrzjądrowych	32
3D.3.2. Niedrożność przewodów najądrzy	32
3D.3.3. Niedrożność części proksymalnej nasieniowodu	33
3D.3.4. Niedrożność części dystalnej nasieniowodu	33
3D.3.5. Niedrożność przewodów wytryskowych	33
3D.4. Wnioski i rekomendacje w azoospermii obturacyjnej	33
3E. ŻYLAKI POWRÓZKA NASIENNEGO	33
3E.1. Klasyfikacja	33
3E.2. Diagnostyka	34
3E.3. Podstawowe informacje	34
3E.3.1. Żylaki powrózka nasiennego a płodność	34
3E.3.2. Warikocелеktomia	34
3E.4. Postępowanie terapeutyczne	34
3E.5. Wnioski i rekomendacje dotyczące postępowania w żylakach powrózka nasiennego	35
3F. HIPOGONADYZM	35
3F.1. Epidemiologia i etiologia	35
3F.2. Idiopatyczny hipogonadyzm hipogonadotropowy: etiologia, diagnostyka i leczenie	35
3F.3. Hipogonadyzm hipergonadotropowy: etiologia, diagnostyka i leczenie	36
3F.4. Wnioski i rekomendacje dotyczące postępowania w hipogonadyzmie	36
3G. WNĘTROSTWO	36
3G.1. Etiologia i patofizjologia wnętrstwa	36
3G.1.1. Częstość występowania wnętrstwa	37
3G.1.2. Patofizjologia zaburzeń zstępowania jąder	37
3G.1.2.1. Degeneracja komórek płciowych	37
3G.1.2.2. Wnętrostwo a męska płodność	37
3G.1.2.3. Nowotwory z komórek płciowych	37
3G.2. Postępowanie terapeutyczne	37
3G.2.1. Leczenie hormonalne	37
3G.2.2. Leczenie chirurgiczne	37
3G.3. Wnioski i rekomendacje dotyczące postępowania we wnętrstwie	38
3H. IDIOPATYCZNA NIEPŁODNOŚĆ MĘSKA	38
3H.1. Postępowanie terapeutyczne	38
3H.1.1. Leczenie empiryczne	38
3H.2. Rekomendacje dotyczące postępowania w idiopatycznej męskiej niepłodności	38
3I. MĘSKA ANTYKONCEPCJA	38
3I.1. Wazektomia	39
3I.1.1. Techniki chirurgiczne	39
3I.1.2. Powikłania	39
3I.1.3. Niepowodzenie wazektomii	39
3I.1.4. Poradnictwo	39

3I.2. Odwrócenie wazektomii	39
3I.2.1. Czas od wazektomii	39
3I.2.2. Tubulo-wazo-wazostomia	39
3I.2.3. Mikrochirurgiczne odwrócenie wazektomii a zabiegowe pobranie plemników z najądrzy lub jąder i procedura ICSI.	39
3I.3. Wnioski i zalecenia w męskiej antykoncepcji	40
3J. INFEKCJE MĘSKICH GRUCZOŁÓW DODATKOWYCH A NIEPŁODNOŚĆ	40
3J.1. Badania diagnostyczne	40
3J.1.1. Badanie nasienia	40
3J.1.1.1. Badania mikrobiologiczne	40
3J.1.1.2. Leukocyty	40
3J.1.1.3. Jakość plemników	41
3J.1.1.4. Zmiany w plazmie nasienia	41
3J.1.1.5. Dysfunkcja wydzielnicza dodatkowych gruczołów płciowych	41
3J.1.1.6. Wolne rodniki tlenowe	41
3J.1.2. Postępowanie terapeutyczne	41
3J.2. Zapalenie najądrzy	41
3J.2.1. Diagnostyka	41
3J.2.1.1. Badanie nasienia	41
3J.2.2. Postępowanie terapeutyczne	41
3J.3. Wnioski i rekomendacje dotyczące postępowania w infekcjach męskich gruczołów dodatkowych	42
3K. ZMIANY NOWOTWOROWE Z KOMÓREK PŁCIOWYCH I MIKROZWAPNIENIA W JĄDRACH.	42
3K.1. Zmiany nowotworowe z komórek płciowych a męska niepłodność	42
3K.2. Rak jądra z komórek płciowych a funkcja reprodukcyjna	42
3K.3. Mikrozwapnienia w jądrach	42
3K.4. Rekomendacje dotyczące postępowania w zmianach nowotworowych z komórek płciowych i mikrozwapnieniach w jądrach	43
3L. ZABURZENIA WYTRYSKU	43
3L.1. Klasyfikacja i etiologia	43
3L.1.1. Brak wytrysku	43
3L.1.2. Brak orgazmu	43
3L.1.3. Wytrysk opóźniony	43
3L.1.4. Wytrysk wsteczny	43
3L.1.5. Wytrysk osłabiony	43
3L.1.6. Wytrysk przedwczesny	43
3L.2. Diagnostyka	44
3L.2.1. Wywiad kliniczny	44
3L.2.2. Badanie fizykalne	44
3L.2.3. Badanie moczu po wytrysku	44
3L.2.4. Badania mikrobiologiczne	44
3L.2.5. Dodatkowe testy diagnostyczne	44
3L.3. Postępowanie terapeutyczne	44
3L.3.1. Leczenie przyczynowe	45
3L.3.2. Leczenie objawowe	45
3L.3.2.1. Wytrysk przedwczesny	45
3L.3.2.2. Wytrysk wsteczny	45
3L.3.2.3. Brak wytrysku	45
3L.4. Wnioski i rekomendacje dotyczące postępowania w zaburzeniach wytrysku	45
3M. KRIOPREZERWACJA NASIENIA	45
3M.1. Wskazania do przechowywania nasienia	46
3M.2. Środki ostrożności i techniki krioprezerwacji nasienia	46
3M.2.1. Proces zamrażania i rozmrażania nasienia	46
3M.2.2. Krioprezerwacja nasienia z małą liczbą plemników	46
3M.2.3. Badanie w kierunku infekcji i zapobieganie krzyżowej kontaminacji	46
3M.2.4. Środki ostrożności w celu zapobiegania utracie przechowywanego materiału	47
3M.2.5. Pozostawione próbki nasienia	47
3M.3. Aspekty biologiczne	47
3M.4. Wnioski i rekomendacje dotyczące krioprezerwacji nasienia	47
4. PIŚMIENICTWO	48
5. KONFLIKT INTERESÓW	54

1. WPROWADZENIE

1.1. Cel

Grupa ekspertów ds. męskiej niepłodności Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU, ang. *European Association of Urology*) przygotowała niniejsze Rekomendacje, aby pomóc urologom i innym specjalistom z pokrewnych dziedzin w leczeniu męskiej niepłodności. Urolodzy są specjalistami, którzy zwykle początkowo są odpowiedzialni za ocenę mężczyzny, gdy podejrzewa się niepłodność, niemniej jednak niepłodność może być wieloczynnikowym schorzeniem wymagającym multidyscyplinarnej oceny.

1.2. Historia publikacji

Po raz pierwszy wytyczne EAU dotyczące męskiej niepłodności zostały opublikowane w 2001 r., następnie uaktualniono cały tekst w 2004, 2007, 2010, 2013 i 2014 r.

W wersji z 2015 r. tekst wytycznych został znacząco zredukowany, tak że tylko kluczowe informacje są włączone i przeredagowane zgodnie z wzorem nieonkologicznych wytycznych EAU, dzięki czemu wszystkie wytyczne mają podobny format.

Dostępna jest krótka wersja wytycznych w formie kieszonkowej (ang. *Pocket Guidelines*), zarówno w formie drukowanej, jak i elektronicznej w postaci aplikacji na urządzenia mobilne, zawierająca kluczowe zalecenia w „Rekomendacjach dotyczących postępowania w męskiej niepłodności”. Ta skrócona wersja może wymagać od użytkownika porównania z wersją pełnotekstową. Panel Ekspertów ds. męskiej niepłodności opublikował serię artykułów naukowych w periodyku EAU „European Urology” (*Dohle i wsp.*, 2005, 2012b; *Jungwirth i wsp.*, 2012). Osobne rekomendacje dotyczące wazektomii zostały opublikowane w 2012 r. Wszystkie powyższe artykuły są dostępne do wglądu i pobrania do osobistego użytku na stronie internetowej EAU: <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>.

Niniejszy dokument był recenzowany przed publikacją.

1.3. Skład Panelu Ekspertów

Panel Ekspertów tworzących wytyczne EAU w zakresie męskiej niepłodności (ang. *The Male Infertility Guidelines Panel*) składa się z urologów, endokrynologów i ginekologów specjalizujących się w andrologii i posiadających doświadczenie w diagnostyce i leczeniu męskiej niepłodności.

2. METODOLOGIA

Wykorzystane źródła piśmiennictwa zostały ocenione w zależności od poziomu wiarygodności dowodu naukowego (LE, ang. *level of evidence*) (tabela A), dzięki czemu zalecenia zawierają także stopień rekomendacji (GR, ang. *grade of recommendation*) (tabela B). W obecnej wersji angielskiej „Rekomendacji dotyczących postępowania

w męskiej niepłodności” EAU z 2015 r. wszystkie informacje na temat LE i GR zostały usunięte dla zachowania zwięzłości tekstu. Znajdują się one na początku pełnej wersji Rekomendacji EAU i zostały utworzone zgodnie z klasyfikacją Oksfordzkiego Centrum do spraw oceny poziomu dowodów naukowych w medycynie (ang. *Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence*)¹.

Zalecenia zawarte w tych wytycznych są oparte na systemowym przeglądzie literatury przeprowadzonym przez członków Panelu Ekspertów. Słownictwo z bazy z głównych tytułów medycznych (MeSH, ang. *Medical Subject Headings*, nagłówki dotyczące tematyki medycznej) zostało użyte wraz z przeglądem tekstów zawierających kombinację terminów „męska niepłodność” (ang. *male infertility*) i takich jak: „diagnoza” (ang. *diagnosis*), „epidemiologia” (ang. *epidemiology*), „badania” (ang. *investigations*), „leczenie” (ang. *treatment*), „uszkodzenie spermatogenezy” (ang. *spermatogenic failure*), „zaburzenia genetyczne” (ang. *genetic abnormalities*), „niedrożność” (ang. *obstruction*), „hipogonadyzm” (ang. *hypogonadism*), „żyłaki powrózka nasiennego” (ang. *varicocele*), „wnętrostwo” (ang. *cryptorchidism*), „rak jądra” (ang. *testicular cancer*), „zakażenie męskich gruczołów dodatkowych” (*male accessory gland infection*), „idiopatyczny” (ang. *idiopathic*), „antykoncepcja” (ang. *contraception*), „zaburzenia wytrysku” (ang. *ejaculatory dysfunction*) i „krioprezewacja” (ang. *cryopreservation*).

Dla wersji z 2014 r. poszukiwaniami objęto lata 2012 i 2013 z datą odciążenia na wrzesień 2013 r. Bazy *Embase*, *Medline* i *Cochrane Central Register of Controlled Trials* zostały przeszukane z ograniczeniem do artykułów o charakterze przeglądowym (ang. *review*), metaanaliz i metaanaliz randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych (RCT, ang. *randomised controlled trial*). Po usunięciu danych zduplikowanych zidentyfikowano 447 pozycji, z których 5 publikacji zostało wyselekcjonowanych do włączenia.

Celem podawania GR jest zapewnienie przejrzystego związku pomiędzy odpowiednimi dowodami naukowymi a daną rekomendacją.

Tabela A. Poziomy wiarygodności dowodu naukowego

Poziom wiarygodności	Typ dowodu
1a	dowody uzyskane z metaanalizy badań z randomizacją
1b	dowody uzyskane w co najmniej jednym badaniu z randomizacją
2a	dowody uzyskane z jednego dobrze zaprojektowanego badania z grupą kontrolną, bez randomizacji

¹ Ze względu na osobne tłumaczenie poszczególnych rekomendacji EAU do wersji polskiej dołączone zostały tabele A i B oraz tekst je wyjaśniający z poprzedniej edycji „Rekomendacji dotyczących postępowania w męskiej niepłodności” (przyj. tłumaczy).

Poziom wiarygodności	Typ dowodu
2b	dowody uzyskane z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania innego typu, <i>quasi</i> -eksperymentalnego
3	dowody uzyskane z dobrze zaprojektowanego badania nieeksperymentalnego, takiego jak badania porównawcze, badania korelacji i opisy przypadków
4	dowody uzyskane z raportów komisji ekspertów, opinii lub doświadczeń klinicznych szanowanych autorytetów naukowych

Tabela B. Stopnie rekomendacji

Stopień rekomendacji	Charakter zaleceń
A	na podstawie badań klinicznych dobrej jakości i spójności, w tym co najmniej jednego badania randomizowanego, skierowanego na konkretne zalecenia
B	na podstawie prawidłowo przeprowadzonych badań klinicznych, jednak bez randomizowanych badań klinicznych
C	utworzone pomimo braku dobrej jakości badań klinicznych

Trzeba zaznaczyć, że kiedy rekomendacje są przygotowywane, nie istnieje ustalony związek pomiędzy LE a GR. W szczególności dostępność badań randomizowanych będących podstawą rekomendacji nie musi automatycznie oznaczać, że ta rekomendacja otrzyma stopień A, jeśli w tych badaniach znajdują się ograniczenia metodologiczne lub badania nie mają zgodnych wyników. Odwrotnie, brak popierających badań o wysokim LE nie musi od razu wykluczać rekomendacji z poziomu A, w sytuacji gdy rekomendacja wynika z niepodważalnych wyników badań klinicznych. Ponadto mogą mieć miejsce sytuacje wyjątkowe, w których rekomendacja nie może zostać poparta badaniami, ponieważ badania takie nie mogą zostać przeprowadzone, na przykład z powodów etycznych lub innych. W takich przypadkach uważa się, że jednoznaczne rekomendacje są pomocne czytelnikowi. Jeśli kiedykolwiek taka sytuacja ma miejsce, to zaznaczono to w tekście z uwagą „uaktualnione na podstawie zgody zespołu”. Jakość LE jest bardzo istotnym czynnikiem, ale musi uwzględniać równowagę między korzyściami i stratami, wartościami i preferencjami oraz kosztami, kiedy ustalany jest GR.

Biuro wytycznych EAU nie przeprowadza analiz kosztów, ani nie zawsze może uwzględniać lokalne czy narodowe warunki. Jednakże, jeśli informacje na dany temat są dostępne, zespół ekspertów bierze je pod uwagę.

3. REKOMENDACJE

3A. MĘSKA NIEPŁODNOŚĆ

Definicja

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*): „niepłodność to niemożność uzyskania spontanicznej ciąży w ciągu jednego roku przez seksualnie aktywną, niestosującą antykoncepcji parę” (WHO, 2000).

3A.1. Epidemiologia i etiologia

Około 15% par nie uzyskuje ciąży w ciągu jednego roku i szuka pomocy medycznej w zakresie leczenia niepłodności. Jedna na osiem par ma trudności w poczęciu pierwszego dziecka, zaś jedna na sześć par ma trudności w poczęciu kolejnego dziecka; 3% kobiet pozostaje mimowolnie bezdzietnych, podczas gdy 6% kobiet posiadających przynajmniej jedno dziecko nie może mieć tyle dzieci, ile by pragnęła (Greenhall i Vessey, 1990). Niepłodność dotyczy zarówno mężczyzn, jak i kobiet. W 50% par mimowolnie bezdzietnych męski czynnik niepłodności jest diagnozowany razem z nieprawidłowymi parametrami nasienia. Płodna partnerka może kompensować zaburzenia płodności mężczyzny, więc niepłodność zwykle manifestuje się, jeśli oboje partnerzy mają obniżoną płodność. Męska płodność może być efektem:

- wrodzonych lub nabytych zaburzeń układu moczowo-płciowego,
- nowotworów,
- zakażeń układu moczowo-płciowego,
- podwyższonej temperatury moszny (np. jako wynik żyłaków powrózka nasiennego),
- zaburzeń endokrynych,
- zaburzeń genetycznych,
- czynników immunologicznych.

W ok. 30–40% przypadków nie stwierdza się czynników męskiej niepłodności (męska niepłodność idiopatyczna). U mężczyzn tych nie stwierdza się w wywiadzie schorzeń wpływających na płodność i mają oni prawidłowe wyniki badania fizykalnego oraz badań endokrynologicznych, genetycznych i biochemicznych, chociaż badanie nasienia może ujawnić patologiczne wyniki w spermogramie (patrz rozdział 3A.2.1). Tabela 1 podsumowuje główne przyczyny męskiej niepłodności. Męska niepłodność idiopatyczna jest prawdopodobnie powodowana przez kilka czynników, włączając w to zaburzenia endokrynologiczne jako wynik działania zanieczyszczeń środowiska, reaktywnych form tlenu lub genetycznych i epigenetycznych anomalii.

3A.1.1. Czynniki prognostyczne

Czynniki prognostyczne dla męskiej niepłodności to:

- czas trwania niepłodności,
- pierwotna lub wtórna niepłodność,
- wyniki badania nasienia,
- wiek i stan płodności partnerki.

Tabela 1. Przyczyny męskiej niepłodności i czynniki z nią związane oraz ich procentowy rozkład u 10 469 pacjentów (Nieschlag i wsp., 2010)

Diagnoza	Pacjenci nieselekcjonowani (n = 12 945)	Pacjenci z azoospermia (n = 1 446)
Wszyscy	100,0	11,2
Niepłodność z powodu znanej (możliwej) przyczyny	42,6	42,6
niezstąpione jądra	8,4	17,2
żylaki powrózka nasiennego	14,8	10,9
przeciwciała przeciwplemnikowe	3,9	–
guz jądra	1,2	2,8
inne	5,0	1,2
Niepłodność idiopatyczna	30,0	13,3
Hipogonadyzm	10,1	16,4
zespół Klinefeltera 47,XXY	2,6	13,7
mężczyzna 46,XX	0,1	0,6
pierwotny hipogonadyzm o nieznanym przyczynie	2,3	0,8
wtórny (hipogonadotropowy) hipogonadyzm	1,6	1,9
zespół Kallmanna	0,3	0,5
idiopatyczny hipogonadyzm hipogonadotropowy	0,4	0,4
skutek operacji przysadki	<0,1	0,3
inne	0,8	0,8
hipogonadyzm późny	2,2	–
konstytucjonalne opóźnienie dojrzewania płciowego	1,4	–
Choroby ogólne / układowe	2,2	0,5
Nowotwory złośliwe	7,8	12,5
guzy jądra	5,0	4,3
chłoniaki	1,5	4,6
białaczka	0,7	2,2
mięsaki	0,6	0,9
Zaburzenia erekcji/ejakulacji	2,4	–
Niedrożność dróg wyprowadzających plemniki	2,2	10,3
wazektomia	0,9	5,3
mukowiscydoza (CBAVD)	0,5	3,1
inne	0,8	1,9

CBAVD – wrodzony obustronny brak nasieniowodów

Kumulacyjny wskaźnik ciąży wynosi 27% u niepłodnych par w ciągu 2 lat obserwacji, gdy oligozoospermia jest pierwotną przyczyną niepłodności (Snick i wsp., 1997).

Wiek partnerki jest najważniejszą pojedynczą zmienną wpływającą na wynik procedury rozrodu wspomaganego (Rowe, 2006). W porównaniu z kobietą w wieku 25 lat potencjał płodności kobiety w wieku 35 lat jest obniżony do 50%, w wieku 38 lat do 25% i mniej niż 5% w wieku powyżej 40 lat. Jednak w wielu zachodnich krajach kobiety odkładają pierwszą ciążę do czasu zakończenia edukacji i rozpoczęcia pracy zawodowej².

3A.1.2. Rekomendacje dotyczące epidemiologii i etiologii niepłodności u mężczyzn

REKOMENDACJE	GR
Aby określić przyczynę niepłodności, oboje partnerzy powinni być diagnozowani jednocześnie.	C
W trakcie diagnostyki i leczenia obniżonej płodności u mężczyzn musi być także określony stan płodności partnerki, gdyż może to wpływać na ostateczny wynik leczenia niepłodności pary (Greenhall i Vessey, 1990).	B
Urolog/androlog powinien zbadać każdego mężczyznę zgłaszającego problemy z płodnością pod kątem zaburzeń w układzie moczowo-płciowym. Zalecenie to ma zastosowanie do wszystkich mężczyzn, u których zdiagnozowano nieprawidłowe parametry nasienia. Postawienie diagnozy (nawet jeśli jest to niepłodność idiopatyczna) jest niezbędne po to, aby rozpocząć odpowiednie leczenie (leki, operacja lub rozród wspomagany).	C

GR – stopień rekomendacji

3A.2. Diagnostyka

3A.2.1. Badanie nasienia

Wywiad chorobowy i badanie fizykalne są standardowym postępowaniem u wszystkich mężczyzn, włączając w to podstawowe badanie nasienia. Kompleksowe badanie andrologiczne jest wskazane, jeśli badanie nasienia wykazało nieprawidłowości w porównaniu do wartości referencyjnych (tabela 2). Ważne decyzje lecznicze są oparte na wyniku badania nasienia, dlatego tak istotne jest wystandaryzowanie całej procedury laboratoryjnej. Analiza nasienia została wystandaryzowana przez WHO i rozpowszechniona poprzez publikację 5. edycji podręcznika *WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen* (podręcznik WHO na temat oceny i procedur badania ludzkiego nasienia) (WHO, 2010)³. Istnieje powszechny konsensus, że współczesna seminologia musi być przeprowadzana zgodnie z powyższymi wytycznymi.

² Obecnie należy również brać pod uwagę wiek mężczyzny, który może mieć wpływ na płodność partnerską. Sugerowany *advanced paternal age*: >35 r.ż. lub >45 r.ż. (Sharma i wsp.: *Reprod Biol Endocrinol.* 2015, 13:35. doi: 10.1186/s12958-015-0028-x. PMID: 25928123 (przyp. red.)

³ Rekomendacje dotyczące podstawowej oceny seminologicznej na podstawie WHO, 2010 ukazały się w języku polskim: Walczak-Jędrzejowska R. (red): *Podstawowe badanie nasienia wg standardów Światowej Organizacji Zdrowia z roku 2010. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Andrologicznego i Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych.* Krajowa Izba Diagnostów Laboratoryjnych, Warszawa 2016 (przyp. red.)

Tabela 2. Dolne granice wartości referencyjnych (5. centyl i 95% przedział ufności) dla parametrów nasienia

Parametr	Dolna granica referencyjna (zakres)
Objętość nasienia (mL)	1,5 (1,4–1,7)
Całkowita liczba plemników (10 ⁶ /ejakulat)	39 (33–46)
Koncentracja plemników (10 ⁶ /mL)	15 (12–16)
Całkowita ruchliwość plemników (RP + RN) (%)	40 (38–42)
Ruch postępowy plemników (%)	32 (31–34)
Żywotność plemników (plemniki żywe) (%)	58 (55–63)
Morfologia plemników (formy prawidłowe) (%)	4 (3,0–4,0)
Pozostałe umowne wartości graniczne	
pH	>7,2
Leukocyty peroksydazo-dodatnie (10 ⁶ /mL)	<1,0
Badania dodatkowe	
MAR test (ruchliwe plemniki związane z cząsteczkami lateksu) (%)	<50
Immunobead test (test wiązania immunologicznego) (ruchliwe plemniki związane z kuleczkami poliakrylamidowymi) (%)	<50
Cynk (μmol/ejakulat)	≥2,4
Fruktoza (μmol/ejakulat)	≥13
Glukozydaza obojętna (mIU/ejakulat)	≤20

MAR – mieszana reakcja z przeciwciałami przeciwko globulinie, RP – ruch postępowy plemników, RN – ruch niepostępowy plemników

3A.2.1.1. Częstość wykonywania badania nasienia

Jeśli wyniki badania nasienia są prawidłowe, zgodnie z kryteriami WHO jeden test jest wystarczający. Jeśli wyniki są nieprawidłowe w co najmniej dwóch badaniach, wskazana jest dalsza diagnostyka andrologiczna. To ważne, aby dokonać różnicowania pomiędzy niższymi stanami:

- oligozoospermia: koncentracja plemników <15 mln/mL,
- astenozoospermia: <32% plemników wykazujących ruch postępowy,
- teratozoospermia: <4% plemników o prawidłowej budowie.

Często występują jednocześnie wszystkie trzy zaburzenia, co definiuje się jako oligoastenoteratozoospermie (OAT, ang. *oligoasthenoteratozoospermia*). W przypadku azoospermii, jak i w ekstremalnych przypadkach oligozoospermii (koncentracja plemników <1 mln/mL) istnieje większa częstość występowania niedrożności dróg wyprowadzających plemniki i wad genetycznych.⁴

⁴ Patrz *Oszukowska i wsp.*: Postępy Androl Online. 2016, 3(2), 6–15 (przyj. red.)

3A.2.2. Rekomendacje dotyczące diagnostyki męskiej niepłodności

Rekomendacje	GR
Zgodnie z kryteriami WHO badania andrologiczne są wskazane, aby postawić diagnozę, gdy wyniki badania nasienia są nieprawidłowe w co najmniej 2 testach.	A*
Zalecana jest diagnostyka i ocena obniżonej płodności u mężczyzn zgodnie z podręcznikiem WHO na temat standardowego badania nasienia oraz diagnostyki i postępowania u niepłodnych mężczyzn (WHO, 2000).	C
Badanie nasienia powinno być przeprowadzone zgodnie z wytycznymi podręcznika WHO na temat laboratoryjnych procedur badania nasienia (ang. <i>WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen</i>) (5. edycja) (WHO, 2010).	A*
Podręcznik WHO na temat badania nasienia podaje wartości referencyjne w oparciu o płodność mężczyzn, w związku z czym wartości te nie mogą klasyfikować mężczyzn jako niepłodnych.	A

GR – stopień rekomendacji, WHO – Światowa Organizacja Zdrowia, * podwyższenie GR za zgodą Panelu Ekspertów

3B. PIERWOTNE USZKODZENIE SPERMATOGENEZY

Niewydolność jąder może być konsekwencją pierwotnego uszkodzenia spermatogenezy spowodowanego przez inne przyczyny niż schorzenia podwzgórza i przysadki lub niedrożność dróg wyprowadzających plemniki. Jest to najczęściej występująca forma obniżonej płodności męskiej. Niedomoga czynności jąder może mieć różne przyczyny i klinicznie przyjmuje formy ciężkiej postaci OAT lub azoospermii nieobturacyjnej (NOA, ang. *non-obstructive azoospermia*).

3B.1. Etiologia

Przyczyny niewydolności jąder są przedstawione w tabeli 3.

Tabela 3. Przyczyny niewydolności jąder

Czynniki	Przyczyny
Wrodzone	– brak jąder (łac., ang. <i>anorchia</i>) – dysgeneza jąder/wnętrostwo – wady genetyczne (nieprawidłowy karyotyp, delecje chromosomu Y)
Nabyte	– urazy – skręt jądra – zmiany pozapalne, szczególnie świnkowe zapalenie jąder – czynniki egzogenne (leki, zwłaszcza cytotoksyczne lub anaboliczne, napromienienie, podwyższona temperatura) – choroby układowe (marskość wątroby, niewydolność nerek) – guz jądra – żylaki powrózka nasiennego – operacje mogące uszkadzać unaczynienie jądra i prowadzące do jego zaniku
Idiopatyczne	– nieznana etiologia – nieznana patogenezą

3B.2. Diagnostyka

Rutynowa diagnostyka składa się z badania nasienia i oceny hormonalnej pacjenta. Inne badania mogą być wymagane zależnie od indywidualnych okoliczności.

Typowe informacje uzyskane z wywiadu i badania fizykalnego pacjenta z niewydolnością jąder to:

- wnetrostwo (jedno- lub obustronne),
- skręt jądra,
- infekcje układu moczowo-płciowego,
- uraz jąder,
- ekspozycja na toksyny środowiskowe,
- leki działające toksycznie na jądra, w tym anaboliki,
- ekspozycja na promieniowanie lub środki cytotoksyczne,
- rak jądra,
- brak jąder,
- nietypowe wtórne cechy płciowe,
- ginekomastia,
- nieprawidłowa objętość jąder i/lub ich konsystencja,
- żylaki powrózków nasiennych.

3B.2.1. Badanie nasienia

W NOA badanie nasienia wykazuje prawidłową objętość ejakulatu i azoospermie po odwirowaniu. Zalecane jest odwirowanie nasienia przy 3000 g przez 15 min i ocena w mikroskopie z kontrastem fazowym w powiększeniu 200-krotnym. Wszystkie próbki nasienia powinny być wybarwione i powtórnie sprawdzone pod mikroskopem (WHO, 2010).

3B.2.2. Badania hormonalne

U pacjentów z niewydolnością jąder zwykle obecny jest hipogonadyzm hipergonadotropowy, z wysokim poziomem hormonu folikulotropowego (FSH, ang. *follicle-stimulating hormone*) i hormonu luteinizującego (LH, ang. *luteinizing hormone*) oraz czasem z niskim poziomem testosteronu we krwi. Generalnie poziom FSH koreluje z liczbą spermatogonii. Gdy spermatogonia są nieobecne lub ich liczba jest znacznie zmniejszona, wówczas poziom FSH jest zwykle podwyższony. Jeśli natomiast liczba spermatogonii jest prawidłowa, ale występuje zatrzymanie dojrzewania (ang. *maturation arrest*) na poziomie spermatocytów lub spermatyd, wtedy poziom FSH jest w granicach normy. Jednakże dla poszczególnych pacjentów poziom FSH nie może dokładnie prognozować stanu spermatogenezy, gdyż mężczyźni z histologicznie potwierdzonym zatrzymaniem spermatogenezy mogą mieć prawidłowe wartości FSH i jądra o prawidłowej objętości, wciąż mając azoospermie (Hauser i wsp., 1995; Martin-du-Pan i Bischof, 1995).

3B.2.3. Biopsja jądra

Biopsja jądra może być częścią procedury wstrzyknięcia plemnika do cytoplazmy komórki jajowej (ICSI, ang. *intracytoplasmic sperm injection*) u pacjentów z potwierdzonym NOA. Pobranie plemników z jąder (TESE, ang.

testicular sperm extraction) jest techniką z wyboru. Spermatogeneza może być zlokalizowana ogniskowo, co oznacza, że u ok. 50% mężczyzn z NOA plemniki mogą być znalezione i użyte w procedurze ICSI. Większość autorów rekomenduje pobranie kilku próbek tkanki jądrowej. Istnieje dodatnia korelacja pomiędzy obrazem histologicznym tkanki pobranej w biopsji diagnostycznej jądra a szansą na znalezienie dojrzałych komórek spermatogenezy podczas zabiegowego pobrania plemników z jąder i ICSI (Abdel-Meguid, 2012; Colpi i wsp., 2005; Kim i wsp., 1997). Nie ustalono jednakże dotychczas wartości referencyjnych dla poziomów FSH i inhibiny B oraz wielkości jąder, które wskazywałyby na obecność plemników w jądrach (skuteczne pobranie plemników z jąder). Gdy mamy do czynienia z całkowitą mikrodelecją regionu AZFa i AZFb – czynnika ulegającego delecji w azoospermii (ang. *azoospermic factor*) chromosomu Y, prawdopodobieństwo zabiegowego wydobycia plemników wynosi prawie zero, dlatego wówczas zabieg TESE jest przeciwwskazany. Mikrochirurgiczne TESE (m-TESE) podnosi skuteczność pobrań w stosunku do klasycznego TESE i dlatego powinno być preferowane w ciężkich przypadkach NOA (Deruyver i wsp., 2014; Marconi i wsp., 2012; Schlegel, 1999; Schwarzer i wsp., 2013). Istnieją doniesienia o skutecznym zabiegowym wydobyciu plemników nawet w takich przypadkach jak zespół samych komórek Sertoliego typu II (WHO, 2000).

Wyniki ICSI są gorsze, gdy stosuje się plemniki pobrane z jąder mężczyzn z NOA w porównaniu do zastosowania plemników z nasienia uzyskanego na drodze ejakulacji, a także plemników pobranych od mężczyzn z azoospermia obturacyjną spowodowaną niedrożnością przewodów wyprowadzających plemniki (OA, ang. *obstructive azoospermia*) (Ben-Yosef i wsp., 1999; Borges i wsp., 2002; Ghanem i wsp., 2005; Gil Salom, 2004; Schwarzer i wsp., 2003). Współczynnik urodzeń jest niższy w NOA vs OA (19% vs 28%) (Vernaev i wsp., 2003).

- ICSI ma znacząco niższy współczynnik zapłodnień i implantacji zarodków.
- Zdrowie noworodków oceniane parametrami okołoporodowymi, występowanie większych wad i aberracji chromosomalnych w dużej grupie dzieci urodzonych po zastosowaniu plemników nieuzyskanych z ejakulatu są porównywalne do dzieci urodzonych po zastosowaniu plemników uzyskanych z ejakulatu (Belva i wsp., 2011).

3B.3. Wnioski i rekomendacje dotyczące postępowania w niewydolności jąder

WNIOSKI	LE
Uszkodzona spermatogeneza jest zwykle powiązana z podwyższonym poziomem FSH we krwi.	3
Plemniki są stwierdzane u ok. 50% pacjentów z NOA.	2a
Ciąże i żywe urodzenia mogą być uzyskane u ok. 30–50% par z NOA, gdy plemniki są stwierdzane w biopsjach z jąder.	3

REKOMENDACJE	GR
Mężczyźni, którzy są kandydatami do zabiegowego pobrania plemników z jąder, muszą przejść odpowiednią diagnostykę genetyczną.	A
Biopsja jądra jest najlepszą procedurą do postawienia diagnozy histopatologicznej i pobrania plemników w czasie jednego zabiegu. Plemniki muszą być zamrożone (krioprezervacja) do wykorzystania w procedurze ICSI.	A
Dla pacjentów z NOA, u których stwierdzono plemniki w bioptatach z jąder, procedura ICSI z wykorzystaniem świeżych lub mrożonych plemników jest jedyną opcją terapeutyczną.	A
Pacjentom z NOA można zaproponować TESE z krioprezervacją plemników do wykorzystania w procedurze ICSI (Hauser i wsp., 2005).	A
Aby zwiększyć szanse na zabiegowe uzyskanie plemników u pacjentów z NOA, powinno się stosować TESE (techniką mikrochirurgiczną lub wielopunktową).	A

FSH – hormon folikulotropowy, GR – stopień rekomendacji, ICSI – wstrzyknięcie plemnika do cytoplazmy komórki jajowej, LE – poziom wiarygodności dowodu naukowego, NOA – azoospermia nieobturacyjna, niezwiązana z niedrożnością dróg wyprowadzających plemniki, TESE – pobranie plemników z jąder

3C. ZABURZENIA GENETYCZNE W NIEPŁODNOŚCI

Wszyscy urolodzy zajmujący się andrologią muszą znać zaburzenia genetyczne powiązane z niepłodnością, dzięki czemu mogą udzielać właściwych porad parom poszukującym leczenia niepłodności. Mężczyznom ze znacznie obniżoną liczebnością plemników może być zaofiarowana realna szansa na ojcostwo poprzez wykorzystanie technik zapłodnienia pozaustrojowego (IVF, ang. *in vitro fertilization*), ICSI oraz zabiegowego pobrania plemników z jąder w przypadku azoospermii. Jednakże plemniki niepłodnych mężczyzn wykazują wyższą częstość aneuploidii, strukturalnych zaburzeń chromosomalnych i uszkodzeń DNA, co niesie ryzyko przeniesienia zaburzeń genetycznych na następne pokolenie. Wprowadzie obecna rutynowa praktyka kliniczna obejmuje skryning genomu DNA z próbek krwi obwodowej, to możliwe jest badanie zaburzeń chromosomalnych w plemnikach i może być ono przeprowadzane w wybranych przypadkach (Carrell, 2008).

3C.1. Zaburzenia chromosomalne

Zaburzenia chromosomalne mogą być ilościowe (np. trisomia) lub strukturalne (np. inwersja lub translokacja). W badaniu opartym na 11 publikacjach, w których oceniano 9766 niepłodnych mężczyzn, częstość występowania zaburzeń chromosomalnych wynosiła 5,8% (Johnson, 1998). Z tego zaburzenia chromosomów płciowych stanowiły 4,2%, a chromosomów autosomalnych 1,5%. W 3 innych badaniach częstość tych zaburzeń wynosiła 0,38% u 94 465 męskich noworodków, z czego u 131 (0,14%) wystąpiły zaburzenia chromosomów płciowych, a u 232 (0,25%) chromosomów autosomalnych (Johnson, 1998). Częstość występowania zaburzeń chromosomalnych

wzrasta wraz z nasileniem niewydolności jąder. Pacjenci z liczbą plemników <5 mln/mL wykazują 10-krotnie wyższą częstość występowania (4%) głównie autosomalnych zaburzeń strukturalnych w porównaniu z populacją ogólną (Clementini i wsp., 2005; Vincent i wsp., 2002). Mężczyźni z NOA są w grupie najwyższego ryzyka, zwłaszcza zaburzeń dotyczących chromosomów płciowych.

Opierając się na częstości występowania zaburzeń chromosomalnych u pacjentów z różną koncentracją plemników, należy stwierdzić, że badanie kariotypu jest wskazane u pacjentów z azoospermią lub oligozoospermią (koncentracja plemników <10 mln/mL) (Vincent i wsp., 2002). Ostatnie doniesienia sugerują ograniczenie badania kariotypu do mężczyzn z NOA celem zapobiegania niepomyślnym wynikom ciąży (Dul i wsp., 2012). Jeśli w rodzinie występowały spontaniczne poronienia, niedorozwój lub upośledzenie umysłowe, badanie kariotypu powinno zostać wykonane niezależnie od wyników koncentracji plemników.

3C.1.1. Zaburzenia chromosomów płciowych (zespół Klinefeltera i jego warianty (47,XXY; mozaicyzm 46,XY/47,XXY))

Zespół Klinefeltera⁵ jest najczęstszym zaburzeniem chromosomów płciowych (Davila Garza i Patrizio, 2013; Johnson, 1998). Dorośli mężczyźni z zespołem Klinefeltera mają małe, twarde jądra pozbawione komórek rozrodczych. Fenotyp jest zróżnicowany od prawidłowej wirylicacji do objawów niedoboru androgenów, włączając w to żeński typ owłosienia, skąpe owłosienie ciała oraz długie kończyny górne i dolne z powodu opóźnionego zamknięcia nasad kości długich. U pacjentów z zespołem Klinefeltera czynność komórek Leydiga jest zwykle uszkodzona (Wang i wsp., 1975). Poziom testosteronu może być prawidłowy lub niski, poziom estradiolu prawidłowy lub podwyższony, zaś poziom FSH podwyższony. Libido jest często prawidłowe pomimo niskiego poziomu testosteronu, ale suplementacja androgenów może być konieczna wraz z postępującym wiekiem.

Obecność komórek rozrodczych i produkcja plemników są zróżnicowane u mężczyzn z zespołem Klinefeltera i mozaicyzmem (46,XY/47,XXY). W plemnikach uzyskanych od tych osób wykazano metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, ang. *fluorescence in situ hybridization*) większą częstość zaburzeń chromosomów płciowych i autosomalnej aneuploidii (disomia 13, 18 lub 21 chromosomu), a w związku z tym podniesiono kwestię prawidłowości chromosomalnej zarodków powstałych w wyniku procedury ICSI (Staessen i wsp., 2003).

Plemniki 24,XY stwierdzono u 0,9% i 7,0% pacjentów z zespołem Klinefeltera i mozaicyzmem (Chevret i wsp., 1996; Martini i wsp., 1996) oraz u 1,36–25% mężczyzn z kariotypem 47,XXY (Cozzi i wsp., 1994; Estop i wsp., 1998; Foresta i wsp., 1998; Guttenbach i wsp., 1997).

⁵ Patrz Purwin i Słowikowska-Hilczner: Postępy Androl Online. 2015, 2(2), 12–24 (przypr. red.)

U pacjentów z azoospermią TESE (lub m-TESE) może być zaproponowane jako opcja terapeutyczna, gdyż plemniki mogą być uzyskane w ok. 30% przypadków. Wiele zdrowych dzieci zostało urodzonych po zastosowaniu metody ICSI bez przedimplantacyjnej diagnostyki genetycznej (PGD, ang. *preimplantation genetic diagnosis*), a o poczęciu płodu 47,XXY doniesiono raz (*Davila Garza i Patrizio, 2013*). Jednakże w badaniu 113 zarodków uzyskanych z procedury ICSI w połączeniu z PGD u par, gdzie mężczyzna miał zespół Klinefeltera, wykazano znacząco mniejszą liczbę prawidłowych zarodków w porównaniu z grupą kontrolną (54% vs 77,2%) (*Guttenbach i wsp., 1997*). Z powodu znaczącego wzrostu zaburzeń chromosomów płciowych i autosomalnych w zarodkach pacjentów z zespołem Klinefeltera powinno się rozważać PGD lub amniocentezę.

U mężczyzn z zespołem Klinefeltera wymagana jest kontrola lekarska (w miarę możliwości co rok) i terapia zastępcza androgenami, która powinna się rozpocząć, kiedy tylko zostaną rozwiązane kwestie płodności i gdy poziom testosteronu znajduje się w zakresie typowym dla hipoandrogenizmu.

3C.1.2. Zaburzenia autosomalne

Poradnictwo genetyczne powinno być zaproponowane wszystkim parom poszukującym terapii z powodu niepłodności (włączając IVF/ICSI), gdy partner ma zaburzenia autosomalne w kariotypie. Najczęstszymi zaburzeniami autosomalnymi diagnozowanymi w kariotypie są translokacje robertsonowskie⁶, translokacje wzajemne⁷, inwersje paracentryczne⁸ i chromosomy markerowe⁹. Ważne jest, aby szukać zmian strukturalnych chromosomów, ponieważ istnieje wówczas większe ryzyko wystąpienia aneuploidii lub nie zrównoważonych zaburzeń chromosomalnych u płodu. Podobnie jak w zespole Klinefeltera, analiza plemników metodą FISH dostarcza dokładniejszej oceny ryzyka przeniesienia wady na potomka, chociaż rozpowszechnienie tego testu genetycznego jest znacznie ograniczone z powodu niewielkiej dostępności do laboratoriów wykonujących tę analizę.

Kiedy IVF/ICSI jest przeprowadzane u mężczyzn z translokacjami, powinny być wykonane PGD lub amniocenteza.

6 Translokacja robertsonowska polega na przemieszczeniu się ramienia długiego jednego chromosomu na ramię długie innego chromosomu w miejscu centromeru, ma miejsce utrata ramion krótkich chromosomów pomiędzy którymi nastąpiła translokacja, całkowita liczba chromosomów zmniejsza się o jeden (przyp. red.)

7 Translokacja wzajemna polega na wzajemnej wymianie odcinków pomiędzy dwoma chromosomami, struktura tych dwóch chromosomów po translokacji zmienia się, natomiast całkowita liczba chromosomów pozostaje niezmienną (przyp. red.)

8 Inwersja chromosomowa paracentryczna ma miejsce podczas pęknięcia chromosomu w dwóch miejscach, następnie powstały fragment chromosomu nie zawierający centromeru zostaje ponownie wbudowany do chromosomu ale w formie odwróconej o 180° (przyp. red.)

9 Chromosom markerowy jest małym, dodatkowym chromosomem odmiennym morfologicznie od pozostałych, identyfikacja tego chromosomu odbywa się za pomocą klasycznego badania cytogenetycznego, z kolei jego pochodzenie i znaczenie kliniczne związane z fenotypem badanego wymaga diagnostyki molekularnej, np. fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH)

3C.1.3. Zaburzenia chromosomalne plemników

Plemniki mogą być zbadane pod kątem stanu ich chromosomów przy użyciu wielobarwnego FISH, zarówno u mężczyzn z prawidłowym kariotypem, jak i zaburzonym. Aneuploidia plemnika, zwłaszcza aneuploidia chromosomów płciowych, jest związana z poważnym uszkodzeniem spermatogenezy (*Gianaroli i wsp., 2005; Johnson, 1998; Pang i wsp., 2005; Tempest i Martin, 2009*), jak i z translokacjami (*Baccetti i wsp., 2005*). Analiza FISH plemnika jest wskazana tylko w wyjątkowych przypadkach andrologicznych, takich jak np. duże główki plemników (ang. *macrocephalic sperm head syndrome*) (*Tempest i Martin, 2009*).

3C.2. Wady genetyczne

3C.2.1. Zaburzenia genetyczne związane z chromosomem X a męska niepłodność

Każdy mężczyzna ma tylko jeden chromosom X. Schorzenia recesywne związane z chromosomem X ujawniają się u mężczyzn. Wada będzie przekazana córkom, ale nie synom.

3C.2.2. Zespół Kallmanna

U pacjentów z zespołem Kallmanna występuje hipogonadyzm hipogonadotropowy i brak węchu (łac., ang. *anosmia*), ale mogą oni prezentować także inne objawy kliniczne, włączając w to asymetrię twarzy, rozszczep podniebienia, daltonizm, głuchotę, wnetrostwo i jednostronną aplazję nerki. Ten zespół może być spowodowany mutacją w genie *Kalig-1* (na chromosomie X) lub w kilku innych genach autosomalnych i powinien być wykryty badaniem genetycznym (*Baccetti i wsp., 2005; Tempest i Martin, 2009*).

Spermatogeneza może być względnie łatwo wywołana za pomocą terapii hormonalnej (*Miyagawa i wsp., 2005*), dlatego zalecane jest przesiewowe badanie genetyczne przed tą terapią, chociaż jest ono ograniczone niedoborem specjalistycznych laboratoriów genetycznych oferujących takie testy. Leczenie gonadotropinami w większości przypadków pozwala na naturalne poczęcie, nawet u mężczyzn ze względnie małą liczbą plemników w nasieniu. Dlatego identyfikacja odpowiedniego genu (powiązanego z chromosomem X, autosomalnego dominującego lub recesywnego) może pomóc w zapewnieniu lepszego poradnictwa genetycznego oraz w lepszej ocenie ryzyka transmisji wady na potomka.

3C.2.3. Łagodna forma niewrażliwości na androgeny

Gen receptora androgenowego (*AR*, ang. *androgen receptor*) znajduje się na długim ramieniu chromosomu X. Mutacje w genie *AR* mogą skutkować zespołem częściowej (*PAIS*, ang. *partial androgen insensitivity syndrome*) lub całkowitej niewrażliwości na androgeny (*CAIS*, ang. *complete androgen insensitivity syndrome*). Cechy fenotypowe *CAIS* to żeńskie zewnętrzne narządy płciowe i brak owłosienia łonowego (tzw. zespół Morrisa). W *PAIS* fenotypy kształtują się od

dominującego fenotypu żeńskiego, poprzez obojnacze narządy płciowe, do dominującego fenotypu męskiego z małym prąciem (ang. *micropenis*), spodziectwem kroczowym i wnetrostwem. Ten ostatni fenotyp jest także nazywany zespołem Reifensteina. W skrajnych formach niewrażliwości na androgeny nie ma ryzyka transmisji schorzenia, gdyż dotknięci nim mężczyźni nie mogą mieć własnych biologicznie dzieci przy zastosowaniu współczesnych technologii. U pacjentów z łagodną formą niewrażliwości na androgeny (MAIS, ang. *mild androgen insensitivity syndrome*) niepłodność jest pierwszym, a nawet jedynym objawem. Zaburzenia AR powodujące niepłodność w przypadku nieobecności jakichkolwiek zaburzeń genitalnych zdarzają się rzadko i tylko kilka mutacji genu AR opisano u niepłodnych (*Ferlin i wsp., 2006; Gottlieb i wsp., 2005; Rajender i wsp., 2007; Tincello i wsp., 1997*) i płodnych mężczyzn (*Giwerzman i wsp., 2000b*).

3C.2.4. Inne zaburzenia chromosomu X

Nadspodziewanie duża liczba genów specyficznych dla jąder lub z wzbogaconym wzorcem ekspresji została zidentyfikowana na chromosomie X w porównaniu do chromosomów autosomalnych, a w szczególności nadmierna jest reprezentacja genów premeiotycznych (*Wang, 2004*). Jednakże do tej pory tylko kilka genów zostało zbadanych w badaniach przesiewowych małych populacji i żaden z nich nie wydaje się być znaczącym w męskiej niepłodności (*Nuti i Krausz, 2008; Stouffs i wsp., 2009*). Z drugiej strony, ostatnie dwa niezależne badania wykazały znacząco wyższy poziom delecji w chromosomie X u mężczyzn z defektem spermatogenezy w stosunku do mężczyzn z normozoospermia (*Krausz i wsp., 2012; Tuttmann i wsp., 2011*).

3C.3. Chromosom Y a męska niepłodność

Mikrodelecje na chromosomie Y¹⁰ obejmują regiony AZFa, AZFb i AZFc (czynnik ulegający delecji w azoospermii, ang. *azoospermic factor*) (*Vogt i wsp., 1996*). Klinicznie istotne delecje polegają na częściowym lub w większości przypadków całkowitym braku jednego lub więcej regionów AZF i są najczęściej występującą genetyczną molekularną przyczyną krytycznej oligozoospermii i azoospermii (*Krausz i Degl'Innocenti, 2006*). W każdym regionie AZF jest kilka potencjalnych genów spermatogenezy (*Skaletsky i wsp., 2003*). Delecje powstają *en bloc* (m.in. usuwają więcej niż jeden gen), dlatego nie jest możliwe określenie roli pojedynczego genu w regionie AZF oraz nie jest jasne, czy wszystkie geny tego regionu uczestniczą w spermatogenezie. Delecje, które usuwają tylko jeden gen, były stwierdzane tylko w regionie AZFa i dotyczą genu *USP9Y*. Badania te sugerują, że gen *USP9Y* jest najprawdopodobniej „regulatorem” (ang. *fine tuner*) produkcji plemników, ale badanie przesiewowe ukierunkowane na ten gen nie jest zalecane (*Tyler-Smith i Krausz, 2009*).

3C.3.1. Kliniczne implikacje mikrodelecji chromosomu Y

Kliniczne znaczenie mikrodelecji na ramieniu długim chromosomu Y (Yq) można podsumować następująco:

- mikrodelecje Yq nie są stwierdzane u mężczyzn z normozoospermia, co dowodzi, że istnieje jasna relacja przyczynowo-skutkowa pomiędzy delecjami chromosomu Y a uszkodzeniem spermatogenezy (*Krausz i wsp., 2003*),
- największa częstość występowania delecji w chromosomie Y jest stwierdzana u mężczyzn z azoospermia (8–12%) oraz oligozoospermia (3–7%),
- delecje są niezwykle rzadkie (ok. 0,7%), gdy koncentracja plemników jest >5 mln/mL,
- delecje AZFc są najbardziej powszechne (65–70%), następnie delecje regionów AZFb, AZFb+c i AZFa+b+c (25–30%), z kolei delecje AZFa są rzadkie (5%),
- całkowite usunięcie regionu AZFa jest związane z poważnymi zmianami w jądrach (zespół samych komórek Sertoliego), podczas gdy całkowite usunięcie regionu AZFb jest związane z zatrzymaniem spermatogenezy. Całkowite usunięcie regionu AZFc powoduje zróżnicowany fenotyp od azoospermii do oligozoospermii,
- klasyczna (całkowita) delecja AZF nie powoduje ryzyka wnetrostwa lub raka jądra (*Krausz i Degl'Innocenti, 2006*).

Swoistość wspomnianej powyżej korelacji genotypu z fenotypem oznacza, że analiza delecji chromosomu Y ma podwójną wartość diagnostyczną i prognostyczną dla możliwości uzyskania plemników z jąder (*Krausz i Degl'Innocenti, 2006*).

3C.3.1.1. Badania diagnostyczne w kierunku mikrodelecji chromosomu Y

Wskazania do przeprowadzenia badań przesiewowych w kierunku delecji regionu AZF są oparte na liczbie plemników: azoospermia i ciężka oligozoospermia (liczba plemników <5 mln/mL). Dzięki wytycznym Europejskiej Akademii Andrologii (EAA, ang. *European Academy of Andrology*) (*Krausz i wsp., 2014*) oraz programowi zewnętrznej kontroli jakości EAA/EMQN – europejskiej sieci do spraw jakości molekularnych badań genetycznych (ang. *European Molecular Genetics Quality Network*) (<http://www.emqn.org/emqn/>) badanie Yq stało się bardziej rzetelne i wiarygodne w laboratoriach ze zróżnicowanymi standardami badań genetycznych. Wytyczne EAA podają zestaw starterów (ang. *set of primers*) pozwalający na wykrywanie >95% klinicznie istotnych delecji.

3C.3.1.2. Poradnictwo genetyczne dla pacjentów z delecjami regionu AZF chromosomu Y

Po rozpoczęciu jakakolwiek delecja chromosomu Y jest automatycznie przekazywana męskiemu potomkowi i dlatego poradnictwo genetyczne jest wówczas obowiązkowe. W większości przypadków ojciec i syn mają tą samą mikrodelecję (*Krausz i wsp., 2014*), ale wyjątkowo

10 Patrz *Wiland i Kurpisz*. W: Układ płciowy męski. Badania kliniczne i doświadczalne. Red. M. Piasecka. Wyd. Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, Szczecin 2013, 48–57 (przyp. red.)

syn może mieć ją w większej skali (*Stuppia i wsp., 1998*). Zakres uszkodzenia spermatogenezy (pomiędzy azoospermią a oligozoospermią) nie może być całkowicie przewidziany u syna z powodu różnorodnego tła genetycznego i możliwości wpływu potencjalnie toksycznych czynników środowiskowych na funkcje reprodukcyjne. Znacząca liczba plemników męczyzny z całkowitą delecją AZFc jest nullisomiczna w zakresie chromosomów płciowych (*le Bourhis i wsp., 2000; Siffroi i wsp., 2000*), co wskazuje na potencjalne ryzyko rozwinięcia u potomka zespołu Turnera 45,X0 i innych fenotypowych anomalii związanych z mozaicyzmem chromosomów płciowych, w tym także obojnaczych narządów płciowych (*Patsalis i wsp., 2002*). Pomimo teoretycznego ryzyka zaburzeń dzieci męczyzn dotkniętych mikrodelecją Yq są fenotypowo normalne (*Krausz i wsp., 2012; Simoni i wsp., 2004*). Może to być spowodowane obniżonym wskaźnikiem implantacji i wyższym ryzykiem spontanicznego poronienia zarodka zawierającego kariotyp 45,X0. Gdy zastosowane jest ICSI z użyciem plemników męczyzny z mikrodelecją chromosomu Y, konieczna jest długotrwała obserwacja męskich potomków ze szczególnym uwzględnieniem stanu ich płodności, rozważona powinna być również krioprezewacja ich plemników w młodym wieku.

3C.3.1.3. Chromosom Y: delecja gr/gr

Nowy typ delecji Yq, znany jako delecja gr/gr, został opisany w regionie AZFc (*Repping i wsp., 2003*). Delecja ta usuwa połowę genów zawartych w region AZFc, wpływając na liczbę genów wielokrotnie powtórzonych w mapie tego regionu. Ten typ delecji skutkuje 2,5–8-krotnie większym ryzykiem wystąpienia oligozoospermii (*Krausz i wsp., 2014; Giachini i wsp., 2008; Navarro-Costa i wsp., 2010; Stouffs i wsp., 2011*). Częstość delecji gr/gr u pacjentów z oligozoospermią wynosi ok. 4%.

Według czterech metaanaliz delecja gr/gr jest istotnym czynnikiem ryzyka upośledzonej produkcji plemników (*Navarro-Costa i wsp., 2010; Stouffs i wsp., 2011*). Warto podkreślić, że zarówno częstość delecji gr/gr, jak i ich ekspresja fenotypowa różnią się pomiędzy różnymi grupami etnicznymi, w zależności od struktury chromosomu Y. Na przykład, w niektórych grupach haploidalnych delecja Y jest stała i wydaje się, że nie ma negatywnego wpływu na spermatogenezę. W rezultacie rutynowe badania przesiewowe w kierunku delecji gr/gr są wciąż kwestią dyskusyjną, zwłaszcza w tych laboratoriach, które obsługują zróżnicowane etnicznie i geograficznie populacje. Duże, wielośrodkowe badanie wykazało, że delecja gr/gr jest potencjalnym czynnikiem ryzyka nowotworów jądra wywodzących się z komórek płciowych (*Nathanson i wsp., 2005*). Dane te jednak wymagają dalszego potwierdzenia w badaniach klinicznych z grupą kontrolną na etnicznie i geograficznie powiązanych populacjach. Dla poradnictwa genetycznego warto wspomnieć, że częściowa delecja AZFc (gr/gr i b2/b3) może predysponować do całkowitej delecji AZFc w kolejnym pokoleniu (*Zhang i wsp., 2007*).

3C.3.1.4. Defekty autosomalne z ciężkimi zaburzeniami fenotypowymi i niepłodnością

Kilka dziedzicznych defektów autosomalnych jest związanych z ciężkimi lub znaczącymi nieprawidłowościami ciała i niepłodnością. Należą do nich m.in. zespół Pradera-Williego, zespół Bardeta-Biedla, zespół Noonan, dystrofia miotoniczna, dominujący zespół wielotorbielowości nerek, niedobór 5- α -reduktazy itd. Pacjenci z tymi wadami są dobrze znani lekarzom zwykle już od dzieciństwa. Problem płodności musi być prowadzony w kontekście całościowej opieki nad takim mężczyzną i po rozważeniu, czy taka para ma możliwość opieki nad dzieckiem.

3C.4. Mutacje prowadzące do mukowiscydozy a niepłodność męska

Zwłóknienie torbielowate – mukowiscydoza (CF, ang. *cystic fibrosis*) jest śmiertelnym autosomalnym, recesywnym schorzeniem. Jest najczęstszą genetyczną chorobą rasy kaukaskiej; 4% populacji jest nosicielem mutacji genu odpowiedzialnego za regulację przewodnictwa przez błonowego w mukowiscydozie (*CFTR*, ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) zlokalizowanego na ramieniu krótkim chromosomu 7 (7p). Gen ten koduje białko błonowe, które funkcjonuje jako kanał jonowy oraz wpływa na powstawanie przewodów wytryskowych, pęcherzyków nasiennych, nasieniowodów i 1/3 dystalnej części przewodu najądrza.

Wrodzony obustronny brak nasieniowodów (CBAVD, ang. *congenital bilateral absence of vas deferens*) jest związany z mutacją genu *CFTR* i występuje u ok. 2% męczyzn z OA zgłaszających się do kliniki w Edynburgu w Wielkiej Brytanii (*Donat i wsp., 1997*). Częstość występowania CBAVD wśród męczyzn z OA różni się w poszczególnych krajach. Kliniczna diagnoza braku nasieniowodów jest łatwa do przeoczenia i wszyscy mężczyźni z azoospermią powinni być bardzo szczegółowo przebadani, by wykluczyć CBAVD, zwłaszcza u tych z objętością nasienia <1,5 mL i pH <7,0. Około 1500 mutacji jest w wykazie bazy *CFTR* (<http://www.genetsickkids.on.ca/cftr/>). Najczęściej znajduwanymi są mutacje F508, R117H, W1282X, ale częstość ich występowania oraz obecność innych mutacji zależą w dużym stopniu od pochodzenia etnicznego pacjenta (*Chillon i wsp., 1995; de Braekeleer i Ferec, 1996*). Biorąc pod uwagę znaczenie funkcjonalne wariantów DNA (allel 5T) w niekodującym regionie *CFTR* (*Chillon i wsp., 1995*), uważa się je obecnie raczej za umiarkowanie nasilone mutacje genu *CFTR* niż polimorfizm, a także sugeruje się, że powinny być badane u każdego pacjenta z CBAVD. Ponieważ coraz więcej mutacji jest zdefiniowanych i poszukiwanych, prawdopodobnie u prawie wszystkich męczyzn z CBAVD znajdzie się jakąś mutację. Testowanie w kierunku wszystkich znanych mutacji nie jest jednak uzasadnione, ponieważ wiele z nich ma znikomą częstość występowania w poszczególnych populacjach. Rutynowe badanie poprzez analizę panelu mutacji jest zwykle ograniczone do najbardziej popularnych mutacji występujących w danych populacjach. Jeśli druga z kolei

mutacja z rutynowego panelu dla danej populacji nie jest potwierdzona, to – ponieważ jest to choroba recesywna – zaleca się, aby kolejnym krokiem analizy było bezpośrednie sekwencjonowanie całego genu. Mężczyźni z CBAVD zwykle mają umiarkowanie nasilone objawy kliniczne CF (np. w wywiadzie infekcje układu oddechowego). Kiedy mężczyzna ma CBAVD, wtedy ważnym jest zbadanie również jego partnerki w kierunku mutacji CF. Jeśli kobieta ma potwierdzone nosicielstwo mutacji *CFTR*, para powinna bardzo starannie rozważyć, czy w procedurze ICSI korzystać z plemników partnera, jako że ryzyko posiadania potomstwa z CF lub CBAVD będzie wynosiło 50% zależnie od typu mutacji występujących u rodziców. Jeśli partnerka nie jest nosicielem znanych mutacji, ryzyko bycia nosicielem nieznanymi mutacji wynosi ok. 0,4%.

3C.4.1. Jednostronny lub obustronny brak/ nieprawidłowości nasieniowodów i wady nerek

Jednostronny brak nasieniowodu jest zwykle związany z brakiem nerki po tej samej stronie i prawdopodobnie ma inne uwarunkowanie genetyczne (*Augarten i wsp., 1994*). W związku z tym u tych pacjentów badanie przesiewowe w kierunku mutacji genu *CFTR* nie jest wskazane. Mężczyźni z jednostronnym brakiem nasieniowodu są zwykle płodni i stan ten jest najczęściej stwierdzany jako przypadkowe znalezisko w klinikach wykonujących wazektomię. Badanie przesiewowe w kierunku mutacji genu *CFTR* jest wskazane u mężczyzn z jednostronnym brakiem nasieniowodu i prawidłowymi nerkami.

W przypadku jedno- i obustronnego braku nasieniowodów powinno być wykonane badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej. Wyniki mogą się kształtować od jednostronnego braku nasieniowodu z brakiem nerki po tej samej stronie do obustronnych zaburzeń nasieniowodów i nerek, takich jak np. nerka miednicza (*Drake i Quinn, 1996*).

3C.4.2. Nieznane zaburzenia genetyczne

Biorąc pod uwagę olbrzymią liczbę genów zaangażowanych w męską spermatogenezę, jest wysoce prawdopodobne, że idiopatyczne formy zaburzeń spermatogenezy są spowodowane mutacjami lub polimorfizmem w tych genach (*Nuti i Krausz, 2008*). Jednakże pomimo intensywnych badań nad nowymi czynnikami genetycznymi żadne klinicznie istotne mutacje genów czy polimorfizmy (z wyjątkiem tych związanych z chromosomem Y) nie zostały dotychczas zidentyfikowane (*Krausz i Giachini, 2007; Nuti i Krausz, 2008; Tuttmann i wsp., 2007*). Wprowadzenie nowych metod analitycznych dostarczyło dowodów na znaczenie wariantów liczby kopii określonej sekwencji DNA (CNV, ang. *copy number variants*) (*Krausz i wsp., 2012; Tuttmann i wsp., 2011*). Oczekuje się również dalszych postępów w diagnostyce andrologicznej dzięki metodzie sekwencjonowania nowej generacji (NGS, ang. *next generation sequencing*). Metoda ICSI jest stosowana, aby umożliwić ojcostwo mężczyznom z poważnie uszkodzoną spermatogenezą w sytuacjach

wcześniej uznawanych za beznadziejne, gdzie tylko kilka plemników może być pozyskanych. Dało to asumpt do rozważań, czy takie dzieci mogą rodzić się z wadami, ponieważ ICSI umożliwia plemnikowi z defektem pominięcie naturalnego procesu selekcyjnego w żeńskich drogach rodnych i otocze komórki jajowej.

U dzieci z ICSI istnieje większe ryzyko powstania *de novo* aberracji chromosomów płciowych (ok. 3-krotnie większe w stosunku do spontanicznego poczęcia) i dziedziczenia od ojca zaburzeń strukturalnych chromosomów. Leczenie z wykorzystaniem techniki rozrodu wspomaganego medycznie (ART, ang. *assisted reproductive technique*) jest związane z większym ryzykiem wad układu sercowo-naczyniowego, mięśniowo-szkieletowego, moczowo-płciowego i pokarmowego oraz porażenia mózgowego (*Eshre, 2007; Davies i wsp., 2012; van Steirteghem i wsp., 2002*).

3C.4.3. Fragmentacja DNA w plemnikach

U mężczyzn z oligozoospermia częściej występują uszkodzenia DNA w plemnikach. Powoduje to mniejsze szanse na naturalne poczęcie i zwiększa ryzyko wczesnej utraty ciąży (poronienia) (*Zini i Sigman, 2009*).

3C.4.4. Poradnictwo genetyczne przy procedurze ICSI

Parom od początku powinno się przedstawić pełną informację o możliwym ryzyku zaburzeń u ich dziecka, tak by pomóc im w decyzji, czy mają kontynuować procedurę ICSI. Jeśli istnieje konflikt pomiędzy życzeniami pary a interesem przyszłego dziecka, etycznie poprawne może być wstrzymanie terapii. Gdy wiadomo, że oboje partnerów są nosicielami defektów (np. mutacji *CFTR*), wtedy jest nawet do 50% szans na to, że u dziecka rozwiną się objawy kliniczne choroby. Wielu z klinicystów i osób z personelu klinik niepłodności może uważać kontynuację procedur ART za nieetyczną, gdyż w ich mniemaniu nad pragnieniami pojedynczej pary przeważa obowiązek opieki nad przyszłym dzieckiem i interes społeczny. Jeśli jest konflikt, którego nie można rozwiązać porozumieniem, interes przyszłego dziecka prawdopodobnie będzie miał pierwszeństwo przed interesem pary. Para także powinna rozważyć diagnostykę przedimplantacyjną.

3C.5. Wnioski i zalecenia dotyczące postępowania w zaburzeniach genetycznych w męskiej niepłodności

WNIOSKI	LE
Nowe spojrzenie na genetyczne podstawy niepłodności i pojawienie się procedury ICSI wymaga dobrego zrozumienia genetyki przez klinicystów i ogół społeczeństwa.	3
Zaawansowanie diagnostyki pozwoli na identyfikowanie genetycznych podstaw większej liczby schorzeń oraz na tańsze diagnozowanie znanych już schorzeń. Dla niektórych z tych zaburzeń terapia genu może być rozwiązaniem w przyszłości.	2a

WNIOSKI	LE
U mężczyzn z uszkodzeniem spermatogenezy częstość występowania nieprawidłowości chromosomalnych jest większa, osiągając najwyższą częstość u pacjentów z NOA.	1b
Delecje AZF są wyraźnymi przyczynami upośledzenia spermatogenezy z diagnostyczną i prognostyczną wartością dla procedury TESE.	1a
Delecje AZF będą automatycznie przekazane synom.	1a
Delecja gr/gr została potwierdzona jako znaczący czynnik ryzyka upośledzenia produkcji plemników, jednak konieczne są dalsze dowody na jej znaczenie prognostyczne w rozwoju raka jądra wywodzącego się z komórek płciowych.	2b

REKOMENDACJE	GR
Z diagnostycznego punktu widzenia standardowa analiza kariotypu powinna być proponowana wszystkim mężczyznom z uszkodzoną spermatogenezą (liczba plemników <10 mln/mL), którzy szukają leczenia niepłodności poprzez IVF.	B
Poradnictwo genetyczne jest obowiązkowe u par z nieprawidłowościami genetycznymi stwierdzonymi w klinicznym lub genetycznym badaniu i u pacjentów będących nosicielami (potencjalnie) dziedzicznych schorzeń.	A
Wszyscy mężczyźni z zespołem Klinefeltera wymagają długoterminowej opieki endokrynologicznej i zwykle terapii zastępczej androgenami.	A
Badanie w kierunku mikrodelecji chromosomu Y nie jest konieczne u mężczyzn z OA (z prawidłowym poziomem FSH), gdy planowane jest ICSI, gdyż spermatogeneza powinna być prawidłowa.	A
Mężczyźni z poważnie uszkodzoną spermatogenezą (liczba plemników <5 mln/mL) powinni być badani w kierunku mikrodelecji Yq, zarówno z powodów diagnostycznych, jak i prognostycznych. Pacjenci z mikrodelecjami Yq powinni być objęci poradnictwem genetycznym.	A
Jeśli wykryto całkowitą mikrodelecję AZFa lub AZFb, m-TESE nie powinno być wykonywane, gdyż jest bardzo mało prawdopodobne, aby jakiegokolwiek plemniki zostały znalezione.	A
Jeśli mężczyzna z mikrodelecją Yq i jego partnerka chcą się poddać procedurze ICSI, powinni zostać poinformowani, że mikrodelecje zostaną przekazane synom, ale nie córkom.	A
Kiedy mężczyzna ma nieprawidłowości strukturalne nasieniowodów (jedno- lub obustronny brak), on i jego partnerka powinni być poddani badaniu w kierunku mutacji genu CFTR.	A

AZF – czynnik ulegający delekcji azoospermii, CFTR – gen odpowiedzialny za regulację przewodnictwa przez błonowego w zwłóknieniu torbielowatym – mukowiscydozie, FSH – hormon folikulo-tropowy, GR – stopień rekomendacji, ICSI – wstrzyknięcie plemnika do cytoplazmy komórki jajowej, IVF – zapłodnienie pozaustrojowe, LE – poziom wiarygodności dowodu naukowego, m-TESE – mikrochirurgiczne pobranie plemników z jąder, NOA – azoospermia nieobturacyjna, OA – azoospermia obturacyjna, TESE – pobranie plemników z jąder

3D. AZOOSPERMIA OBTURACYJNA

Azoospermia obturacyjna występuje, gdy z powodu upośledzenia drożności przewodów wyprowadzających plemniki (obturacji, obstrukcji) brak jest plemników i komórek spermatogenezy w nasieniu oraz moczu pobranym po wytrysku. Azoospermia obturacyjna jest mniej powszechna niż NOA i ujawnia się u ok. 15–20% mężczyzn z azoospermią. Mężczyźni z OA mają prawidłowy poziom FSH, prawidłowej wielkości jądra i powiększone najądrza. Czasami nieobecne są nasieniowody. Niedrożność u pierwotnie płodnych mężczyzn pojawia się często na poziomie najądrzy.

3D.1. Klasyfikacja

3D.1.1. Niedrożność przewodów wewnątrzjądrowych

Niedrożność przewodów wewnątrzjądrowych stwierdza się u ok. 15% mężczyzn z OA. Postać wrodzona jest rzadsza niż nabyta (pouzapalna lub pourazowa).

3D.1.2. Niedrożność przewodów najądrzy

Niedrożność przewodów najądrzy jest najpowszechniejszą przyczyną OA, dotyczącą 30–67% pacjentów z azoospermią (Hendry, 1997; Hendry i wsp., 1983; Jequier, 1985; Pierik i wsp., 1998). Wrodzona postać zwykle manifestuje się jako CBAVD, która jest związana z co najmniej jedną mutacją w genie CFTR w 82% przypadków (Oates i Amos, 1994). Wrodzone formy niedrożności przewodów najądrzy mogą się łączyć z przewlekłą infekcją zatokowo-płucną (zespół Younga) (Handelsman i wsp., 1984). Najpowszechniejsze wśród nabytych postaci są obturacje wtórne do ostrych (np. rzeżączkowych) lub subklinicznych (np. chłamydiowych) zapaleń najądrzy (Schoysman, 1990; Silber i Grotjan, 2004). Innymi przyczynami mogą być urazy lub interwencje chirurgiczne (Jarvi i wsp., 1998; Matthews i wsp., 1995).

3D.1.3. Niedrożność nasieniowodów

Niedrożność nasieniowodów powstała po ich przecięciu (wazektomia) jest najczęstszym powodem nabytej przeszkody w drogach wyprowadzających plemniki (McVicar i wsp., 2005). Szacunkowo 2–6% mężczyzn prosi o zabieg odwrócenia wazektomii (tzw. wazo-wazostomię). Obturacja nasieniowodów może się pojawić po operacjach naprawczych przepuklin (Borovikov, 1995; Shin i wsp., 2005). Najczęstszą wrodzoną przyczyną niedrożności nasieniowodów jest CBAVD, z często towarzyszącą CF. Jednostronna agenezja lub częściowy defekt nasieniowodu są związane z anomaliami dróg wyprowadzających plemniki (80%) lub agenezją nerki (26%) (Schlegel i wsp., 1996) (patrz rozdział 3C).

3D.1.4. Niedrożność przewodów wytryskowych

Niedrożność przewodu wytryskowego jest stwierdzana w 1–3% przypadków z OA (Hendry, 1997). Torbielowate przeszkody są zwykle wrodzone (np. torbiel przewodów

Müllera lub torbiel zatoki moczowo-płciowej/przewodu wytryskowego) i zazwyczaj znajdują się pośrodkowo. W wadach zatoki moczowo-płciowej jeden lub oba przewody wytryskowe uchodzą do torbieli (Elder i Mostwin, 1984), a w wadach przewodów Müllera przewody wytryskowe są umiejscowione bocznie i uciśnięte przez torbiel (Schuhrke i Kaplan, 1978). Torbiele położone w prostatie nie po środku lub bocznie są rzadkie (Surya i wsp., 1988). Pozapalna niedrożność przewodów wytryskowych jest zwykle wtórna do zapalenia cewki i stercza (Schroeder-Printzen i wsp., 2000a). Wrodzona lub nabyta całkowita niedrożność przewodów wytryskowych jest często związana z małą objętością nasienia, obniżoną zawartością lub brakiem fruktozy w nasieniu oraz kwaśnym pH. Pęcherzyki nasienne są przeważnie poszerzone (przednio-tylny wymiar >15 mm) (Kuligowska i wsp., 1992; Schroeder-Printzen i wsp., 2000a).

3D.1.5. Niedrożność czynnościowa dystalnych części przewodów wyprowadzających plemniki

Niedrożność czynnościowa dystalnych części przewodów wyprowadzających plemniki może być związana z lokalną neuropatią (Colpi i wsp., 1987). Ta nieprawidłowość jest często związana z dysfunkcją urodynamiczną. Upośledzony transport plemników może mieć przyczynę idiopatyczną lub bywa związany z przyjmowaniem leków z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI, ang. *selective serotonin reuptake inhibitor*).

3D.2. Diagnostyka

3D.2.1. Wywiad kliniczny

Wywiad chorobowy powinien zostać przeprowadzony zgodnie z sugestiami zawartymi w rozdziale diagnostyka niepłodnych mężczyzn (3A.2).

3D.2.2. Badanie przedmiotowe

Badanie przedmiotowe powinno zostać przeprowadzone zgodnie z sugestiami zawartymi w rozdziale diagnostyka niepłodnych mężczyzn. Następujące objawy mogą wskazywać na OA:

- przynajmniej jedno jądro ma objętość >15 mL, chociaż mniejsza objętość także może być stwierdzana u niektórych pacjentów z OA i współistniejącą częściową niewydolnością jądra,
- powiększone i twarde najądrza,
- guzki wyczuwalne w najądrzu lub nasieniowodzie,
- nieobecność lub częściowa atrezja nasieniowodów.

3D.2.3. Badanie nasienia

Przynajmniej dwa badania nasienia muszą być przeprowadzone w odstępie 2–3 miesięcy zgodnie z wytycznymi WHO (patrz rozdział 3A.2). Azoospermia oznacza niemożność wykrycia plemników po odwirowaniu nasienia w mikroskopie świetlnym w 400-krotnym powiększeniu. Gdy objętość nasienia jest mała, powinno się poszukiwać plemników w moczu po ejakulacji. Brak plemników i niedojrzałych

komórek płciowych w rozmazie nasienia sugeruje całkowitą niedrożność dróg wyprowadzających plemniki.

3D.2.4. Poziomy hormonów

Poziom FSH w surowicy krwi może być prawidłowy, ale nie wyklucza to jądrowej przyczyny azoospermii. Wartości FSH są prawidłowe u 40% mężczyzn z pierwotnym uszkodzeniem spermatogenezy. Inhibina B wydaje się mieć większą wartość predykcyjną dla oceny prawidłowej spermatogenezy (Pierik i wsp., 1998).

3D.2.5. Ultrasonografia

Dodatkiem do badania fizykalnego może być ultrasonografia moszny, która bywa pomocna w szukaniu objawów obturacji (np. poszerzona sieć jądra, powiększone najądrze z ogniskami torbielowatymi lub brak nasieniowodów) i może demonstrować objawy dysgenezy jąder (np. niehomogenna struktura jądra, mikrozwapnienia), z czym związany jest wewnątrzkanalikowy nowotwór z komórek płciowych (ITGCN, ang. *intratubular germ cell neoplasia*). Dla pacjentów z małą objętością nasienia i u których podejrzewa się dystalną niedrożność kluczowa jest ultrasonografia przezodbytnicza (TRUS, ang. *transrectal ultrasound*). Diagnostyka inwazyjna, włączając w to biopsję jąder, eksplorację moszny i ocenę dystalnych dróg wyprowadzających plemniki, jest wskazana u pacjentów z OA, u których podejrzewa się nabytą niedrożność. Operacje eksploracyjne i rekanalizacja (przywrócenie drożności przewodu) powinny być przeprowadzone jednocześnie.

3D.2.6. Biopsja jądra

W szczególnych przypadkach może być wskazana biopsja jądra, w celu wykluczenia uszkodzenia spermatogenezy. Biopsja jądra powinna być połączona z pozyskaniem plemników z tkanki jądra do krioprezewacji (np. TESE).

3D.3. Postępowanie terapeutyczne

3D.3.1. Niedrożność przewodów wewnątrzjądrowych

Tylko TESE pozwala na pozyskanie plemników z jąder u pacjentów z niedrożnością przewodów wewnątrzjądrowych, dlatego jest ono rekomendowane w takich przypadkach.

3D.3.2. Niedrożność przewodów najądrzy

Mikrochirurgiczna aspiracja plemników z najądrzy (MESA, ang. *microsurgical epididymal sperm aspiration*) (Silber i wsp., 1988) jest wskazana u mężczyzn z CBAVD. Przeszkórna aspiracja plemników z najądrzy (PESA, ang. *percutaneous epididymal sperm aspiration*) i TESE również można brać pod uwagę (Esteves i wsp., 2011). Zazwyczaj jedna procedura MESA dostarcza wystarczająco dużo plemników do kilku prób ICSI (Schroeder-Printzen i wsp., 2000b) i daje wysoki wskaźnik zapłodnień i ciąży (van Peperstraten i wsp., 2006). U pacjentów z azoospermia spowodowaną nabytą obturacją przewodów najądrzy zaleca

się mikrochirurgiczną rekonstrukcją przewodu, gdzie preferowaną techniką jest mikrochirurgiczne zespolenie przewodu najądrza z nasieniowodem (ang. *vasoepididymostomy*) (Chan i wsp., 2005). Rekonstrukcja może być przeprowadzona jedno- lub obustronnie. Częstość występowania cięż jest zwykle większa po obustronnej rekonstrukcji przewodów najądrzy. Anatomiczna rekanalizacja po zabiegu może nastąpić dopiero po 3–18 miesiącach. Przed zabiegiem (i we wszystkich przypadkach, gdzie rekanalizacja jest niemożliwa) plemniki z najądrzy powinny być zaaspirowane i poddane krioprezerwacji do wykorzystania w ewentualnej procedurze ICSI (Schroeder-Printzen i wsp., 2000b). Wskaźnik drożności po zabiegu wynosi 60–87%, zaś kumulacyjny wskaźnik cięż 10–43% (Mangoli i wsp., 2008; Matthews i wsp., 1995). Wskaźnik sukcesu rekanalizacji przewodów najądrzy może być obniżony przez przedoperacyjne i śródoperacyjne wyniki badań.

3D.3.3. Niedrożność części proksymalnej nasieniowodu

Niedrożność części proksymalnej nasieniowodu po wazektomii wymaga leczenia mikrochirurgicznego (patrz rozdział 3G). Wazo-wazostomia jest także wymagana w rzadkich przypadkach proksymalnej niedrożności nasieniowodów. Nieobecność plemników w śródoperacyjnie pobranym płynie z nasieniowodów sugeruje obecność wtórnej niedrożności przewodów najądrzy, zwłaszcza gdy płyn nasienny z proksymalnego końca nasieniowodu ma wygląd „pasty do zębów”. Wówczas wskazana jest mikrochirurgiczna tubulo-wazostomia.

3D.3.4. Niedrożność części dystalnej nasieniowodu

Z reguły jest niemożliwa korekta obszernych, obustronnych defektów nasieniowodów, powstających podczas niezamierzonego wycięcia nasieniowodu w czasie operacji przepukliny we wczesnym dzieciństwie lub podczas orchidopeksji (Kolettis i Thomas, 1997). W tych przypadkach TESE/MESA lub aspiracja plemników z proksymalnej części nasieniowodów (Ruiz-Romero i wsp., 1994) może pozwolić na znalezienie plemników do krioprezerwacji, aby zastosować je w przyszłości w procedurze ICSI.

3D.3.5. Niedrożność przewodów wytryskowych

Leczenie niedrożności przewodów wytryskowych zależy od jej etiologii. Przewodowa elektroresekcja przewodów wytryskowych (TURED, ang. *transurethral resection of the ejaculatory ducts*) (Schroeder-Printzen i wsp., 2000a) może być zastosowana w przypadku rozległej, pozapalnej obturacji oraz gdy jeden lub oba przewody wytryskowe uchodzą do wewnątrzsterczowej torbieli pośrodkowej. Resekcja może usunąć część wzgórek nasiennego. W przypadkach niedrożności z powodu wewnątrzsterczowej torbieli pośrodkowej wymagane jest nacięcie lub wycięcie ściany torbieli. Śródoperacyjny TRUS czyni procedurę bezpieczniejszą. Jeśli ocena dystalnych dróg nasiennych jest przeprowadzona w czasie zabiegu, podanie barwnika w postaci błękitu metylenowego do nasieniowodów może

pomóc udokumentować drożność przewodów wyprowadzających plemniki. Sukces chirurgicznego leczenia niedrożności przewodów wytryskowych jest ograniczony, jeśli bierze się pod uwagę liczbę spontanicznych cięż, dlatego powinno się rozważać wykonanie procedury aspiracji plemników i ICSI, które mają podobną skuteczność. Powikłania po TURED to wytrysk wsteczny z powodu uszkodzenia szyi pęcherza moczowego i refluks moczu do przewodów wytryskowych, pęcherzyków nasiennych i nasieniowodów. Alternatywą dla TURED są MESA, TESE, aspiracja plemników z proksymalnej części nasieniowodów, aspiracja z pęcherzyków nasiennych pod kontrolą ultrasonografii oraz bezpośrednia aspiracja z torbieli. Plemniki mogą być wtedy pozyskane z części przedprzeszkodą w drogach je wyprowadzających (Fisch i wsp., 2006).

3D.4. Wnioski i rekomendacje w azoospermii obturacyjnej

WNIOSKI	LE
Niedrożność (obturatoria) dróg wyprowadzających plemniki powinna być podejrzewana u pacjentów z azoospermia lub ciężką oligozoospermia oraz prawidłowa wielkością jąder i prawidłowymi parametrami endokrynologicznymi.	3

REKOMENDACJE	GR
W azoospermii spowodowanej niedrożnością przewodów najądrzy do standardowych procedur należą wazo-wazostomia i tubulo-wazostomia.	B
Techniki pozyskiwania plemników, takie jak MESA, TESE i PESA, mogą być zastosowane dodatkowo. Metody te powinny być wdrożone tylko wtedy, gdy możliwa jest krioprezerwacja pobranego materiału.	B
W azoospermii spowodowanej niedrożnością przewodów najądrzy powinna zostać wykonana mikrochirurgiczna aspiracja plemników z dojścia przez mosznę i ich krioprezerwacja. Jeśli to możliwe, powinna być wykonana mikrochirurgiczna rekonstrukcja przewodów najądrzy. Wyniki mikrochirurgii rekonstrukcyjnej zależą od przyczyny i lokalizacji przeszkody oraz od doświadczenia chirurga.	B

GR – stopień rekomendacji, LE – poziom wiarygodności dowodu naukowego, MESA – mikrochirurgiczna aspiracja plemników z najądrzy, PESA – przeszskórna aspiracja plemników z najądrzy, TESE – pobranie plemników z jąder

3E. ŻYLAKI POWRÓZKA NASIENNEGO

Żylaki powrózka nasiennego (łac., ang. *varicocele*) są częstą nieprawidłowością, która może być związana z następującymi stanami andrologicznymi:

- zaburzeniem wzrostu i rozwoju jądra po tej samej stronie,
- objawami bólowymi i uczuciem dyskomfortu,
- obniżoną płodnością,
- hipogonadyzmem.

3E.1. Klasyfikacja

Poniższa klasyfikacja żylaków powrózka nasiennego (WHO, 2000) jest pomocna w praktyce klinicznej:

- subkliniczne: niebadalne palpacyjnie, niewidoczne w spoczynku, ani podczas próby Valsalvy, ale mogą być wykazane w specjalnych testach (badanie ultrasonograficzne z użyciem Dopplera),
- I stopień: badalne palpacyjnie tylko w czasie próby Valsalvy,
- II stopień: badalne palpacyjnie w spoczynku, ale niewidoczne,
- III stopień: widoczne i badalne palpacyjnie w spoczynku.

3E.2. Diagnostyka

Diagnostyka żylaków powrózka nasiennego jest przeprowadzana poprzez badanie fizykalne i powinna być potwierdzona w badaniu *Color Duplex* (WHO, 2000). W centrach, gdzie stosuje się leczenie zstępującą lub wstępującą skleroterapią lub embolizacją, diagnoza dodatkowo potwierdzana jest badaniem rentgenowskim.

3E.3. Podstawowe informacje

3E.3.1. Żyłki powrózka nasiennego a płodność

Żyłki powrózka nasiennego są zaburzeniem obecnym u 11,7% dorosłych mężczyzn i u 25,4% mężczyzn z nieprawidłowymi wynikami badania nasienia (WHO, 1992). Dokładny związek pomiędzy obniżoną płodnością męską a żylakami powrózka nasiennego jest nieznanym,

ale ostatnie metaanalizy wykazują, że zwykle następuje poprawa jakości nasienia po leczeniu operacyjnym żylaków (Agarwal i wsp., 2007). Warikocelktomia może odwrócić uszkodzenia DNA nasienia (Zini i Dohle, 2011).

3E.3.2. Warikocelktomia

Leczenie żylaków powrózka nasiennego było tematem debat przez kilka dekad. Wydany w 2009 roku przegląd Cochrane nie wykazał dowodów na to, że leczenie żylaków powrózka nasiennego poprawia szanse pary na poczęcie (Evers i wsp., 2009). W ostatnich metaanalizach czterech RCT dotyczących warikocelktomii u mężczyzn z klinicznymi objawami żylaków, oligozoospermia i niepłodnością niewytłumaczalną inną przyczyną pojawił się trend przychylny leczeniu chirurgicznemu żylaków (Baazeem i wsp., 2011). Chociaż leczenie żylaków u niepłodnych mężczyzn może być skuteczne, jednak jego zastosowanie w wieku młodzieńczym niesie znaczące ryzyko niepotrzebnego leczenia, gdyż większość nastolatków z żylakami powrózka nasiennego nie będzie miało w późniejszym życiu żadnych problemów z uzyskaniem ciąży (Ding i wsp., 2012).

3E.4. Postępowanie terapeutyczne

Dostępnych jest kilka metod w leczeniu żylaków powrózka nasiennego (tabela 4). Obecnie uważa się, że mikrochirurgiczna warikocelktomia jest najskuteczniejsza i związana

Tabela 4. Częstość występowania nawrotów i powikłań związanych z leczeniem żylaków powrózka nasiennego

Leczenie	Referencje	Nawroty/ przetrawanie [%]	Powikłania
Skleroterapia wstępująca	Tauber i Johnsen, 1994	9	wskaźnik powikłań 0,3–2,2%; atrofia jądra, krwiak moszny, zapalenie najądrza, rumień po lewej stronie moszny
Skleroterapia wsteczna	Sigmund i wsp., 1987	9,8	uczulenie na środek kontrastowy, ból w boku, przetrwałe zapalenie zakrzepowe żył, perforacja naczynia
Embolizacja wsteczna	Lenk i wsp., 1994; Seyferth i wsp., 1981	3,8–10	ból z powodu zakrzepowego zapalenia żył, krwawienie, krwiak, zakażenie, perforacja żyły, wodniak, powikłania radiologiczne (np. uczulenie na kontrast), złe umieszczenie lub przemieszczenie spirali, krwotok zaotrzewnowy, zwłóknienie, zwężenie moczowodu
Operacje otwarte			
Dostęp mosznowy		–	atrofia jądra, uszkodzenie tętnicy z ryzykiem niedokrwienia i zgorzeli jądra, krwiak moszny, wodniak pooperacyjny
Dostęp pachwinowy	Ivanissevich, 1960	13,3	możliwość pominięcia gałęzi żyły jądrowej
Wysokie podwiązanie	Palomo, 1949	29	5–10% wodniak jądra (<1%)
Mikrochirurgia z dostępu przez kanał pachwinowy lub poniżej pierścienia powierzchownego kanału pachwinowego	Goldstein i wsp., 1992; Jungwirth i wsp., 2001	0,8–4	pooperacyjny wodniak jądra, uraz tętnicy, krwiak moszny
Laparoskopia	Miersch i wsp., 1995; Tan i wsp., 1995	3–7	uraz tętnicy jądrowej i naczyń limfatycznych, uszkodzenie jelit, naczyń i nerwów, zator płucny, zapalenie otrzewnej, krwawienie, ból pooperacyjny w prawym ramieniu (z powodu rozciągnięcia przepony podczas odmy otrzewnowej), odma moszny, zakażenie rany

z najmniejszym ryzykiem wystąpienia niekorzystnych następstw spośród wszystkich technik warikocelktomii (Ding i wsp., 2012).

3E.5. Wnioski i rekomendacje dotyczące postępowania w żylakach powrózka nasiennego

WNIOSKI	LE
Aktualne informacje wspierają hipotezę, że obecność żylaków powrózka nasiennego u niektórych mężczyzn jest związana z postępującym uszkodzeniem jąder od okresu młodzieńczego, czego konsekwencją jest obniżenie płodności.	2a
Chociaż leczenie żylaków powrózka nasiennego u nastolatków może być skuteczne, to istnieje znaczące ryzyko zastosowania leczenia bez potrzeby.	3
Leczenie żylaków powrózka nasiennego może być skuteczne u mężczyzn z suboptymalnymi parametrami nasienia, klinicznymi żylakami i niepłodnością niewytłumaczalną innymi przyczynami.	1a

REKOMENDACJE	GR
Leczenie żylaków powrózka nasiennego jest zalecane u nastolatków z postępującym uszkodzeniem jądra udokumentowanym serią badań fizykalnych.	B
Brak jest dowodów na korzyści wynikające z leczenia żylaków powrózka nasiennego u niepłodnych mężczyzn, u których parametry nasienia są prawidłowe, lub u mężczyzn z subklinicznymi żylakami. W takich sytuacjach leczenie żylaków powrózka nasiennego nie może być zalecane.	A
Leczenie żylaków powrózka nasiennego powinno być rozważane w przypadku obecności żylaków dających objawy kliniczne, oligozoospermii, niepłodności trwającej >2 lat i niepłodności pary niewytłumaczalnej innymi przyczynami.	A

GR – stopień rekomendacji, LE – poziom wiarygodności dowodu naukowego

3F. HIPOGONADYZM

Hipogonadyzm charakteryzuje się upośledzoną czynnością jąder, co może wpływać na spermatogenezę i/lub biosyntezę testosteronu. Objawy hipogonadyzmu zależą od stopnia niedoboru androgenów i od tego, czy niedobór ten powstał przed, czy po rozwoju wtórnych cech płciowych.

3F.1. Epidemiologia i etiologia

Męski hipogonadyzm w zależności od etiologii i patogenezы można podzielić na trzy główne kategorie:

- 1) pierwotny (hipergonadotropowy) z powodu uszkodzenia jąder,
- 2) wtórny (hipogonadotropowy) spowodowany niewydolnością wydzielniczą hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH, ang. *gonadotropin-releasing hormone*) i/lub samych gonadotropin (FSH, LH),
- 3) niewrażliwością na androgeny (oporność organów docelowych).

Tabela 5. Schorzenia związane z męskim hipogonadyzmem*

Pierwotny (hipergonadotropowy) hipogonadyzm (uszkodzenie jąder)

- brak jąder (łac. *anorchia*)
- niezstąpione jądra
- zespół Klinefeltera
- mikrodelecje chromosomu Y
- zaburzenia ilościowe i strukturalne chromosomów
- urazy, skręt jądra, zapalenie jądra
- jatrogenne (operacje, leki, promieniowanie lub leki cytostatyczne)
- czynniki zewnętrzne (toksyny, podwyższona temperatura, zagrożenia związane z wykonywaną pracą)
- choroby układowe (marskość wątroby, niewydolność nerek)
- guz jądra
- żylaki powrózka nasiennego
- idiopatyczne np. hipogonadyzm późny (LOH)

Wtórny (hipogonadotropowy) hipogonadyzm (wtórna niewydolność jąder)

- wrodzony
- idiopatyczny hipogonadyzm hipogonadotropowy (IHH)
- z prawidłowym powonieniem (normoosmiczny)
- hipoosmiczny/anosmiczny (zespół Kallmanna)
- nabyty – guzy w niższych regionach:
- międzymózgowie (łac. *craniopharyngioma* lub *meningioma*)
- podwzgórze lub przysadka
- zespół pustego siodła
- choroba ziarniniakowa
- złamania podstawy czaszki
- ogniska niedokrwienne lub krwotoczne w okolicy podwzgórzowej
- hiperprolaktynemia
- leki/sterydy anaboliczne, radioterapia

Niewrażliwość tkanek obwodowych na androgeny

- zespół niewrażliwości na androgeny (zespół feminizujących jąder)
- zespół Reifensteina

IHH – idiopatyczny hipogonadyzm hipogonadotropowy, LOH – hipogonadyzm późny, *modyfikacja wg *Nieschlag i wsp., 2010*

Najczęstsze przyczyny zawierające się w powyższych grupach podano w tabeli 5 (patrz także rozdział 3C).

3F.2. Idiopatyczny hipogonadyzm hipogonadotropowy: etiologia, diagnostyka i leczenie

Idiopatyczny hipogonadyzm hipogonadotropowy (IHH, ang. *idiopathic hypogonadotrophic hypogonadism*) charakteryzuje się niskimi poziomami gonadotropin i steroidów płciowych, jednocześnie brakiem anatomicznych lub funkcjonalnych zaburzeń osi podwzgórze–przysadka–gonada (*Bianco i Kaiser, 2009*). Idiopatyczny hipogonadyzm hipogonadotropowy może być izolowaną sytuacją lub może być powiązany z anosmią/hipoosmią (zespół Kallmanna). Czynniki genetyczne powodujące deficyt gonadotropin mogą działać na poziomie podwzgórzka lub

przysadki. Z wrodzonym hipogonadyzmem mogą być stwierdzone w ok. 30% przypadków mutacje genetyczne (autosomalne lub związane z chromosomem X) (*Bianco i Kaiser, 2009*), dlatego chorzy ci powinni przejść przesiewowe badania genetyczne przed przystąpieniem do procedur rozrodu wspomaganego (*Krausz, 2009*). Nabyty hipogonadyzm hipogonadotropowy może być spowodowany niektórymi lekami, hormonami, sterydami anabolicznymi lub guzami. W razie podejrzenia guza wskazana jest tomografia komputerowa (CT, ang. *computed tomography*) lub rezonans magnetyczny (MRI, ang. *magnetic resonance imaging*) okolicy siodła tureckiego oraz dokładne badania endokrynologiczne. Prawidłowy poziom androgenów, a w konsekwencji rozwój wtórnych cech płciowych (w przypadkach początku hipogonadyzmu przed okresem dojrzewania płciowego) i stan eugonadalny mogą być osiągnięte poprzez podanie androgenów. Jednakże stymulacja produkcji plemników wymaga terapii ludzką gonadotropiną kosmówkową (hCG, ang. *human chorionic gonadotropin*) w połączeniu z FSH, rekombinowanym lub uzyskanym z moczu FSH, albo ludzką gonadotropiną menopauzalną (hMG, ang. *human menopausal gonadotropin*). Jeśli hipogonadyzm hipogonadotropowy jest pochodzenia podwzgórzowego, alternatywą dla leczenia hCG jest pulsacyjne podawanie GnRH. U pacjentów, u których rozwinął się hipogonadyzm przed dojrzewaniem płciowym i którzy nie byli leczeni gonadotropinami lub GnRH (*Schopohl i wsp., 1991*), uzyskanie plemników może trwać ok. 1–2 lata.

3F.3. Hipogonadyzm hipergonadotropowy: etiologia, diagnostyka i leczenie

Wiele schorzeń u mężczyzn jest związanych z hipogonadyzmem hipergonadotropowym (tabela 5, patrz także rozdział 3C). Większość z wymienionych w tabeli 5 dotyczy jedynie funkcji plemnikotwórczej jąder, w związku z czym tylko poziom FSH jest podwyższony. Jednakże u mężczyzn z niepłodnością większe jest również ryzyko powstania upośledzenia funkcji komórek Leydiga (*Andersson i wsp., 2004*). Mężczyźni z zespołem Klinefeltera często mają wysokie poziomy LH i wraz z wiekiem rozwija się u nich hipoandrogenizm (*Lanfranco i wsp., 2004*). Obniżenie poziomu testosteronu we krwi obserwuje się po rozszerzonej biopsji jądra w procedurze TESE/ICSI, co rodzi pytania o potrzebę długoterminowej obserwacji endokrynologicznej tych pacjentów (*Manning i wsp., 1998*). Diagnostyka laboratoryjna hipogonadyzmu hipergonadotropowego jest oparta na wysokim poziomie FSH, obniżonym poziomie testosteronu i podwyższonym poziomie LH w surowicy krwi (*Krausz, 2009*). Poziom testosteronu powinien być oceniany w zależności od stężenia globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG, ang. *sex hormone binding globulin*). Na podstawie wartości stężeń testosteronu całkowitego, albumin i SHBG można obliczyć testosteron wolny i biodostępny. Z powodu zmienności poziomu testosteronu w ciągu dnia próbki krwi powinny być pobrane przed godziną 10 rano.

Generalnie nie powinno się podawać androgenów pacjentom, którzy rozważają rodzicielstwo lub w przypadku niepłodności męskiej. Testosteron hamuje produkcję FSH i LH w przysadce, dlatego terapia zastępcza nie powinna być stosowana w niepłodności. U otyłych mężczyzn niskie poziomy testosteronu mogą być spowodowane konwersją testosteronu do estradiolu poprzez enzym aromatazę (*Finkelstein, 1998*). U tych pacjentów oprócz redukcji masy ciała pomocne mogą być anti-estrogeny i inhibitory aromatazy, które podnoszą poziomy FSH i LH, a przez to potencjalnie poprawiają jakość nasienia. Do zastosowania klinicznego dostępne są preparaty testosteronu w postaci iniekcji, doustne i przezskórne (*Krausz, 2009*). Sprawdź także „Rekomendacje EAU dotyczące męskiego hipogonadyzmu” (ang. *EAU Guidelines on Male Hypogonadism*) (*Dohle i wsp., 2012a*).

3F.4. Wnioski i rekomendacje dotyczące postępowania w hipogonadyzmie

WNIOSKI	LE
Pacjenci z objawami pierwotnego lub wtórnego hipogonadyzmu, którzy nie rozważają rodzicielstwa, są kandydatami do terapii substytucyjnej testosteronem.	1b

REKOMENDACJE	GR
Skuteczne leczenie farmakologiczne w celu uzyskania płodności jest możliwe u mężczyzn z hipogonadyzmem hipogonadotropowym.	A*
Terapia zastępcza testosteronem jest całkowicie przeciwwskazana w leczeniu męskiej niepłodności (powadzi do niskich poziomów FSH i LH) (<i>Nieschlag i wsp., 1992</i>).	A*

FSH – hormon folikulotropowy, GR – stopień rekomendacji, LE – poziom wiarygodności dowodu naukowego, LH – hormon luteinizujący, *podniesienie GR po konsensusie Panelu Ekspertów

3G. WNĘTROSTWO

Wnętrostwo jest najczęściej spotykanym wrodzonym zaburzeniem męskich narządów płciowych i występuje u 2–5% męskich noworodków, zależnie od wieku płodowego (wnętrostwo występuje znacznie częściej u wcześniaków) i wieku po urodzeniu. W wieku 3 miesięcy częstość występowania wnętrostwa zmniejsza się spontanicznie do 1–2%. Około 20% niezstąpionych jąder nie można zbadać palpacyjnie, gdyż mogą być zlokalizowane w jamie brzusznej.

3G.1. Etiologia i patofizjologia wnętrostwa

Etiologia wnętrostwa jest wieloczynnikowa, włączając w to zakłócenia regulacji hormonalnej i kilka defektów genetycznych. Sugerowano, że wnętrostwo może być częścią tzw. zespołu dysgenезji jąder (TDS, ang. *testicular dysgenesis syndrome*), który jest zaburzeniem rozwojowym gonad spowodowanym wpływami środowiskowymi i/lub genetycznymi w okresie wczesnej ciąży. Poza wnętrostwem na TDS składają się spodziectwo, ograniczona

płodność, wzrost ryzyka nowotworzenia i dysfunkcja komórek Leydiga (*Skakkebaek i wsp., 2001*).

3G.1.1. Częstość występowania wnetrostwa

W populacji kaukaskiej wnetrostwo występuje trzykrotnie częściej w porównaniu do Afroamerykanów. Wcześniaki mają wyższą częstość występowania wnetrostwa niż noworodki urodzone w terminie. W badaniach brytyjskich częstość występowania wnetrostwa wynosiła 2,7% w grupie ponad 3000 chłopców ważących >2,5 kg i 21% u wcześniaków z masą urodzeniową <2,5 kg. W wieku 3 miesięcy spontaniczne zstępowanie jąder obserwowano u większości chłopców i częstość występowania wnetrostwa zmniejszyła się do 0,9% i 1,7%, odpowiednio dla grup >2,5 kg i <2,5 kg (*Heyns i Hutson, 1995*).

3G.1.2. Patofizjologia zaburzeń zstępowania jąder

3G.1.2.1. Degeneracja komórek płciowych

Degeneracja komórek rozrodczych w niezstąpionych jądrach jest zauważalna po pierwszym roku życia. Zmiany degeneracyjne są różne, zależnie od umiejscowienia jądra (*Gracia i wsp., 1995*). W czasie drugiego roku życia liczba komórek rozrodczych zmniejsza się. U 10–45% pacjentów można stwierdzić całkowitą utratę komórek rozrodczych. Dlatego zaleca się wczesne leczenie chirurgiczne, by zachować spermatogenezę, zwłaszcza w przypadkach obustronnego wnetrostwa. Leczenie chirurgiczne jest najskuteczniejszą i najbardziej niezawodną metodą sprowadzenia jąder do moszny. Leczenie hormonalne preparatem hCG było szeroko stosowane w przeszłości, ale obecnie rezygnuje się z niego ze względu na nasiloną apoptozę komórek rozrodczych po zastosowaniu tego preparatu (*Ritzen, 2008*).

3G.1.2.2. Wnetrostwo a męska płodność

Parametry nasienia u mężczyzn z wnetrostwem w wywiadzie są zwykle nieprawidłowe (*Yavetz i wsp., 1992*). Leczenie chirurgiczne w pierwszym lub drugim roku życia może mieć pozytywny wpływ na płodność w przyszłości (*Wilkerson i wsp., 2001*). Jednakże brak jest definitywnego dowodu na protekcyjny efekt wczesnej orchidopeksji. Wskaźnik ojcostwa u mężczyzn z jednostronnym wnetrostwem w wywiadzie jest prawie taki sam (89,7%) jak u mężczyzn bez wnetrostwa (93,7%). U mężczyzn z jednostronnym wnetrostwem ojcostwo jest niezależne od wieku wykonania orchidopeksji czy też od położenia jądra przed zabiegiem lub jego wielkości (*Miller i wsp., 2001*). Jednakże jednostronne wnetrostwo może skutkować redukcją potencjału płodności, a co za tym idzie dłuższym czasem do uzyskania ciąży. U mężczyzn z obustronnym wnetrostwem oligozoospermia stwierdzana jest w 31%, a azoospermia w 42% przypadków. W przypadkach obustronnego wnetrostwa współczynnik ojcostwa wynosi tylko 35–53%. W przypadkach obustronnego wnetrostwa i azoospermii orchidopeksja wykonana nawet w dorosłym życiu może doprowadzić do pojawienia się plemników w ejakulacie (*Giwerzman i wsp., 2000b*).

3G.1.2.3. Nowotwory z komórek płciowych

Wnetrostwo jest czynnikiem ryzyka raka jądra i jest związane z mikrozwapnieniami jąder i wewnątrzkanalikowym nowotworem jądra z komórek płciowych typu niesklasyfikowanego (ITGCNU, ang. *intratubular germ cell neoplasia of unclassified type*), wcześniej nazywanym *carcinoma in situ* (CIS) jądra. W 5–10% przypadków raka jądra w wywiadzie występuje wnetrostwo (*Giwerzman i wsp., 1989*). Ryzyko rozwoju guza jąder z komórek płciowych (TGCT, ang. *testicular germ cell tumour*) jest 3,6–7,4 razy większe niż w ogólnej populacji i guz ten pojawi się u 2–6% mężczyzn z wnetrostwem w wywiadzie (*Giwerzman i wsp., 1989*). W jednym z badań wykazano, iż orchidopeksja przeprowadzona przed okresem dojrzewania płciowego zmniejsza ryzyko raka jądra (*Pettersson i wsp., 2007*). Jednak to i inne podobne badania są oparte na retrospektywnych danych i nie wykluczają możliwości, że chłopcy, którzy przechodzą wczesną lub późną orchidopeksję, reprezentują grupy o różnej patogenezie niezstąpionych jąder.

3G.2. Postępowanie terapeutyczne

3G.2.1. Leczenie hormonalne

Ludzka gonadotropina kosmówkowa lub GnRH były szeroko stosowane w przeszłości do leczenia wnetrostwa w dzieciństwie. Chociaż 15–20% niezstąpionych jąder przesuwano do moszny podczas leczenia hormonalnego, to 20% z nich cofała się później do pierwotnej lokalizacji, co spowodowało, że leczenie hormonalne nie jest już dłużej zalecane.

3G.2.2. Leczenie chirurgiczne

Wskaźnik powodzenia leczenia chirurgicznego niezstąpionych jąder wynosi 70–90% (*Jones, 1995*). Jeśli powrózek nasienny lub naczynia powrózka są zbyt krótkie do prawidłowej mobilizacji jądra i umieszczenia go w mosznie, wówczas można wykonać etapową orchidopeksję (zabieg Fowler–Stephensona) przy pomocy otwartej operacji, laparoskopii lub mikrochirurgii. Optymalny wiek do przeprowadzenia orchidopeksji jest wciąż kwestią dyskusyjną. Niektóre retrospektywne badania wykazały, że wczesne leczenie (w ciągu pierwszych 2 lat życia) ma korzystny wpływ na zachowanie przyszłej płodności (*Hadziselimovic i wsp., 2007*), podczas gdy ostatnie randomizowane badanie wykazało, że zabieg wykonany w 9. miesiącu życia skutkował częściowym nadrobieniem wzrostu jądra do 4. roku życia w porównaniu do zabiegu wykonanego w 3. roku życia (*Kollin i wsp., 2012*). Wyniki jasno wskazują, że wczesnie wykonany zabieg ma korzystny wpływ na wzrost jądra. Objętość jądra jest pośrednim miernikiem aktywności spermatogenezy, w związku z czym możliwe, że orchidopeksja wykonana we wczesnym wieku może polepszać przyszłą spermatogenezę.

W wieku dorosłym niezstąpione jądro nie powinno być usuwane, gdyż wciąż produkuje testosteron. Co więcej, jak wskazano powyżej, korekcja obustronnego wnetrostwa, nawet w wieku dorosłym może prowadzić

do produkcji plemników u pacjenta z wcześniejszą azoospermia (*Giwerzman i wsp., 2000a*). Uszkodzenie naczyń krwionośnych jest najpoważniejszym powikłaniem orchidopeksji i może spowodować atrofię jądra w 1–2% przypadków. W grupie mężczyzn z niewyczuwalnymi palpacyjnie jądrami, u których jądra sprowadzono dzięki wystarczająco długim pęczkom naczyniowym pozwalającym umieścić je w mosznie, wskaźnik pooperacyjnej atrofi wynosił 12%. Pooperacyjna atrofia jądra po etapowej orchidopeksji występuje aż u 40% pacjentów (*Jones, 1995*).

3G.3. Wnioski i rekomendacje dotyczące postępowania we wnętrostwie

WNIOSKI	LE
Wnętrostwo ma wieloczynnikowe podłoże i może być spowodowane czynnikiem genetycznym oraz zaburzeniami endokrynologicznymi we wczesnym okresie ciąży.	3
Wnętrostwo jest często związane z dysgenezą jąder i jest czynnikiem ryzyka niepłodności i GCT.	2b
O ile wciąż dyskusyjne jest, czy wczesne leczenie chirurgiczne może zapobiec utracie komórek płciowych, to w randomizowanym badaniu wykazano, że poprawia ono wzrost jąder u chłopców leczonych w 9. miesiącu życia w porównaniu do tych, którzy mają kilka lat w czasie zabiegu.	3
Prawdopodobieństwo ojcostwa u mężczyzn z jednostronnym wnętrostwem jest prawie takie samo jak u mężczyzn bez wnętrostwa.	3
Obustronne wnętrostwo znacząco zmniejsza prawdopodobieństwo ojcostwa.	3

REKOMENDACJE	GR
Leczenie hormonalne wnętrostwa u dorosłych nie jest zalecane.	A
Wczesna orchidopeksja (6.–12. miesiąc życia) może być korzystna dla rozwoju jąder w wieku dorosłym.	B
Jeśli operacyjna korekcja niezstąpionych jąder ma miejsce w wieku dorosłym, zaleca się w czasie zabiegu wykonanie biopsji jądra celem wykrycia ITGCNU (wcześniej nazywanego CIS).	B

CIS – rak *in situ*; GCT – guz wywodzący się z komórek płciowych, GR – stopień rekomendacji, ITGCNU – wewnątrzkanalikowy nowotwór z komórek płciowych typu niesklasyfikowanego, LE – poziom wiarygodności dowodu naukowego

3H. IDIOPATYCZNA NIEPŁODNOŚĆ MĘSKA

Brak widocznych przyczyn niepłodności jest stwierdzany u przynajmniej 44% niepłodnych mężczyzn (*Pierik i wsp., 2000*).

3H.1. Postępowanie terapeutyczne

3H.1.1. Leczenie empiryczne

W idiopatycznej niepłodności męskiej stosuje się szeroki wachlarz empirycznego leczenia farmakologicznego

(*Foresta i wsp., 2004*). Jednakże istnieje niewiele dowodów naukowych na skuteczność tego sposobu leczenia. Cytrynian klomifenu i tamoksifen są powszechnie stosowane w idiopatycznym OAT, ale brak jest dowodów na ich korzystny wpływ. Ostatnia metaanaliza raportuje pewną poprawę jakości nasienia i współczynnika spontanicznych ciąży (*Chua i wsp., 2013*). Androgeny, hCG/hMG, bromokryptyna, alfa-blokery, kortykosteroidy i suplementacja magnezu nie są skuteczne w leczeniu OAT. Podanie gonadotropin (hCG/HMG/rFSH) może być korzystne u wybranych pacjentów (*Chua i wsp., 2013*). Analiza Cochrane wykazała, że mężczyźni przyjmujący doustne antyoksydanty mają znaczący wzrost wskaźnika żywych urodzeń w procedurze IVF w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej (*Showell i wsp., 2011*). Rola antyoksydantów w naturalnym poczęciu wymaga dalszych badań (*Ross i wsp., 2010*).

3H.2. Rekomendacje dotyczące postępowania w idiopatycznej męskiej niepłodności

REKOMENDACJE	GR
Zachowawcze leczenie medyczne męskiej niepłodności jest zalecane tylko w przypadkach hipogonadyzmu hipogonadotropowego.	A

GR – stopień rekomendacji

3I. MĘSKA ANTYKONCEPCJA

Rzeczywistość męskiej antykoncepcji jest istotna, gdyż prawie 40% kobiet ma niezaspokojoną potrzebę planowania rodziny, zaś ok. 80 mln kobiet każdego roku ma niezamierzoną lub niechcianą ciążę (*WHO, 2010*). Trzy z czterech metod antykoncepcji męskiej stosowane są od setek lat (prezerwatywy, okresowa abstynencja i stosunek przerywany). Typowy wskaźnik niepowodzeń w pierwszym roku stosowania tradycyjnych męskich metod antykoncepcji jest wysoki (stosunek przerywany 19%, okresowa abstynencja 20%, prezerwatywy 3–14%) w stosunku do wskaźnika niepowodzeń nowoczesnych, odwracalnych żeńskich metod antykoncepcji, który wynosi 0,1–3% (*Handelsman i Waites, 2006b*). Metody antykoncepcji dla mężczyzn powinny być akceptowalne, tanie, odwracalne i skuteczne. Metodą, która mogłaby być najbardziej ogólnodostępna klinicznie, jest męska antykoncepcja hormonalna bazująca na supresji gonadotropin i substytucji testosteronu dla podtrzymania męskich funkcji seksualnych oraz mineralizacji kości i zapobiegania utracie masy mięśniowej (*Matthiesson i McLachlan, 2006*). Rozwijane i testowane były różne układy antykoncepcyjne, włączając w to monoterapię testosteronem, kombinacje androgen/progestagen, testosteron z analogami GnRH oraz selektywne modulatory receptorów androgenowych i progestagenowych. Istnieją rasowe różnice w odpowiedzi na te same androgeny. Jednakże kombinacja testosteronu z progestagenami powoduje całkowitą supresję spermatogenezy u wszystkich ras, a jej skuteczność jest porównywalna

z żeńskimi metodami hormonalnymi (*Handelsman i Waites, 2006a*).

31.1. Wazektomia

Wazektomia jest skuteczną metodą trwałe męskiej sterylizacji chirurgicznej (*Schwingl i Guess, 2000*). Obszerne wytyczne dotyczące wazektomii zostały opublikowane przez EAU w 2012 r. Przed wazektomią para powinna być wyczerpująco poinformowana o korzyściach i ryzyku, szczególnie że australijska ankieta telefoniczna wykazała, że 9,2% respondentów żałuje wykonania wazektomii (*Holden i wsp., 2005*).

31.1.1. Techniki chirurgiczne

Dostępne są różne techniki wazektomii. Najmniej inwazyjna jest technika bez użycia noża (ang. *no-scalpel vasectomy*), która ma także niski odsetek powikłań (*Li i wsp., 1991; Nirapathpongporn i wsp., 1990*). Najskuteczniejszą techniką zamknięcia dróg nasieniowych jest koagulacja światła nasieniowodu i interpozycja powięziowa jego zakończeń (*Barone i wsp., 2004; Sokal i wsp., 2004a, 2004b*). Większość technik może być przeprowadzona bezpiecznie w znieczuleniu miejscowym w ambulatorium.

31.1.2. Powikłania

Wazektomia nie zmienia znacząco spermatogenezy i funkcji komórek Leydiga. Objętość ejakulatu pozostaje niezmienną. Potencjalne skutki układowe wazektomii, włączając w to miażdżycę, nie zostały udowodnione, a także brak jest dowodów na znaczący wzrost częstości występowania jakichkolwiek chorób. Nie wykryto zwiększenia częstości występowania raka stercza u mężczyzn poddanych wazektomii (*Bernal-Delgado i wsp., 1998; Schwingl i Guess, 2000*). Ostre miejscowe powikłania związane z wazektomią to krwiak, infekcja rany i zapalenie najądrzy, które występują w maksymalnie 5% przypadków. Pacjent przed wykonaniem zabiegu musi zostać poinformowany także o potencjalnych odległych powikłaniach (np. przewlekłym bólu jąder) (*Christiansen i Sandlow, 2003*).

31.1.3. Niepowodzenie wazektomii

Jeśli zastosowano skuteczną technikę okluzji nasieniowodu, ryzyko rekanalizacji po wazektomii powinno być <1% (*Nirapathpongporn i wsp., 1990*). Pacjenci powinni zostać poinformowani przed zabiegiem, że chociaż rzadko, ale istnieje możliwość rekanalizacji po dłuższym czasie (*Verhulst i Hoekstra, 1999*). Po 3 miesiącach po wazektomii nie powinno się stwierdzać ruchliwych plemników w nasieniu. Obecność przetrwałych w nasieniu, ruchliwych plemników jest oznaką niepowodzenia wazektomii i zabieg należy powtórzyć. Urologzy sugerują, aby uznać pacjentów z obecnością <100 000/mL nieruchomych plemników w pojedynczej próbce nasienia w okresie ≥3 miesięcy po wazektomii za oczyszczonych (ang. *special clearance*), ale jest to wciąż dyskusyjne (*Korthorst i wsp., 2010*).

31.1.4. Poradnictwo

Poradnictwo dotyczące wazektomii musi poruszyć następujące aspekty:

- wazektomia powinna być traktowana jako nieodwracalna,
- wazektomia jest związana z niskim wskaźnikiem powikłań, jednakże jest to operacja z wyboru, dlatego nawet niewielkie ryzyko musi być wyjaśnione, gdyż mężczyźni (i ich partnerki) powinni być dobrze poinformowani przed wyrażeniem zgody na zabieg,
- wazektomia może się nie udać, chociaż współczynnik niepowodzeń jest niski,
- pary powinny być poinformowane o konieczności kontynuacji innej, skutecznej metody antykoncepcji aż do czasu potwierdzenia braku plemników w nasieniu,
- wszystkie dostępne dane wskazują, że wazektomia nie jest związana z żadnym poważnym długoterminowym efektem ubocznym,
- wazektomia polegająca na koagulacji i interpozycji powięziowej wydaje się być najskuteczniejszą techniką.

31.2. Odwrócenie wazektomii

Opublikowano szeroki zakres wskaźników skuteczności chirurgicznego odwrócenia wazektomii (do 90%), zależnie od czasu od wazektomii i refertylizacji, rodzaju wazektomii, np. z otwartymi (ang. *open-ended*) lub zamkniętymi zakończeniami nasieniowodów, rodzaju zabiegu odwrócenia wazektomii (wazo-wazostomia lub wazo-epidydimostomia) i czy odwrócenie jest jedno-, czy obustronne. Powinny być stosowane techniki mikrochirurgiczne (*Schroeder-Printzen i wsp., 2003*).

31.2.1. Czas od wazektomii

Wazo-wazostomia skutkuje wskaźnikiem drożności do 90%. Im dłuższy okres czasu od wazektomii do odwrócenia, tym niższy wskaźnik ciąży. W badaniu 1469 mężczyzn, którzy przeszli mikrochirurgiczne odwrócenie wazektomii, wskaźnik drożności i ciąży wynosił odpowiednio 97% i 76% w grupie z przedziałem czasowym do 3 lat od wazektomii; 88% i 53% dla 3–8 lat; 79% i 44% dla 9–14 lat oraz 71% i 30% dla okresu >15 lat (*Belker i wsp., 1991*).

31.2.2. Tubulo-wazo-wazostomia

Szansa na wtórną niedrożność przewodów najądrzy po wazektomii wzrasta wraz z czasem. Po 10 latach od wazektomii 25% mężczyzn ma zablokowane najądrza. Jeśli wystąpi wtórna przeszkoda na poziomie najądrzy, wówczas należy zastosować tubulo-wazostomię do odwrócenia wazektomii (patrz rozdział 3D) (*Chan i wsp., 2005*).

31.2.3. Mikrochirurgiczne odwrócenie wazektomii a zabiegowe pobranie plemników z najądrzy lub jąder i procedura ICSI

Odwrócenie wazektomii jest związane ze stosunkowo niższym kosztem i jednocześnie wyższym wskaźnikiem urodzeń w porównaniu z pozyskaniem plemników z najądrzy lub jąder i wykonaniem procedury

ICSI (*Esteves i wsp., 2011; Cook i wsp., 2004; Heidenreich i wsp., 2000; Pavlovich i Schlegel, 1997*). Pozyskanie plemników w ICSI musiałyby mieć skuteczność 81% ciąży na jeden cykl, by osiągnąć taką samą efektywność kosztową co odwrócenie wazektomii.

3I.3. Wnioski i zalecenia w męskiej antykoncepcji

WNIOSKI	LE
Wazektomia jest uważana za złoty standard męskiego udziału w antykoncepcji.	1
Wszystkie dostępne dane wskazują, że wazektomia nie jest związana z żadnym poważnym, długoterminowym działaniem ubocznym.	1b
Ciąża jest wciąż możliwa po udanym odwróceniu wazektomii.	2a
Metody męskiej antykoncepcji inne niż wazektomia są związane z wysokim wskaźnikiem niepowodzeń lub wciąż są eksperymentalne (np. metody hormonalne).	3

REKOMENDACJE	GR
Wazektomia najlepiej spełnia kryteria męskiego udziału w antykoncepcji pod względem skuteczności, bezpieczeństwa i działań ubocznych. Koagulacja i interpozycja powięziowa są najskuteczniejszymi technikami.	A
Pacjenci szukający porady na temat wazektomii muszą być poinformowani o metodach chirurgicznych, ryzyku niepowodzenia, odwracalności metody, konieczności antykoncepcji po zabiegu aż do czasu zniknięcia plemników z nasienia oraz ryzyku powikłań.	A*
Mikrochirurgiczne odwrócenie wazektomii jest metodą odzyskania płodności obciążoną niskim ryzykiem powikłań i metodą opłacalną.	B
MESA/PESA/TESE i ICSI powinny być zarezerwowane dla pacjentów po nieskutecznym odwróceniu wazektomii.	A
Dla par pragnących ciąży, aspiracja plemników z najądrzy i ICSI są leczeniem drugiego rzutu w wybranych przypadkach, gdy wazo-wazostomia okazała się nieskuteczna.	B

GR – stopień rekomendacji, LE – poziom wiarygodności dowodu naukowego, ICSI – wstrzyknięcie plemnika do cytoplazmy komórki jajowej, MESA – mikrochirurgiczna aspiracja plemników z najądrzy, PESA – przezskórna aspiracja plemników z najądrzy, TESE – pobranie plemników z jąder, *podniesiono po konsensusie Panelu Ekspertów

3J. INFEKCJE MĘSKICH GRUCZOŁÓW DODATKOWYCH A NIEPŁODNOŚĆ

Zakażenia męskiego układu moczowo-płciowego są potencjalnie uleczalnymi przyczynami męskiej niepłodności (*Purvis i Christiansen, 1993; Weidner i Krause, 1999; WHO, 2010*). WHO uważa zapalenie cewki moczowej, stercza, jąder i najądrzy za infekcję męskich gruczołów dodatkowych (MAGI, ang. *male accessory gland infection*). Jednakże brak jest konkretnych danych, które by potwierdzały, że te schorzenia mają negatywny wpływ na jakość nasienia i ogólnie na męską płodność.

3J.1. Badania diagnostyczne

3J.1.1. Badanie nasienia

Badanie nasienia (patrz rozdział 3A.2) wskazuje, czy gruczoł krokowy jest częścią uogólnionej MAGI, i dostarcza informacji o jakości nasienia. Dodatkowo badanie leukocytów w nasieniu pozwala rozróżnić pomiędzy zapalnym a niezapalnym przewlekłym zespołem bólowym miednicy (CPPS, ang. *chronic pelvic pain syndrome*) – klasyfikacja zapaleń gruczołu krokowego Narodowego Instytutu Zdrowia¹¹ (NIH, ang. *National Institute of Health*): NIH IIA w porównaniu z NIH 3B.

3J.1.1.1. Badania mikrobiologiczne

Po wykluczeniu zakażenia cewki moczowej lub pęcherza obecność peroksydazo-dodatnich leukocytów w koncentracji $>10^6$ na mililitr ejakulatu wskazuje na proces zapalny w układzie płciowym. W tym przypadku powinno się wykonać posiew w kierunku powszechnie występujących patogenów układu moczowego. Koncentracja patogenów układu moczowego w ilości $>10^3$ CFU – jednostka tworząca kolonię (ang. *colony forming unit*) na mililitr w ejakulacie wskazuje na znaczącą bakteriospermie. Czas od oddania nasienia może wpływać na pozytywny wynik posiewu nasienia i możliwość izolowania różnych szczepów mikroorganizmów (*Liversedge i wsp., 1996*). Do tej pory nie został opracowany idealny test na *Chlamydia trachomatis* w nasieniu (*Taylor-Robinson, 1997*). W odróżnieniu od badań serologicznych u kobiet testy z przeciwciałami przeciwko *Chlamydia trachomatis* w płazmie nasienia nie wskazują na infekcję, o ile nie użyje się specyficznych dla danego typu metod (*Taylor-Robinson, 1997*).

Ureaplasma urealyticum jest patogenem tylko w wysokich stężeniach ($>10^3$ cfu/mL ejakulatu). Nie więcej niż w 10% próbek nasienia stwierdza się *Ureaplasma* w stężeniu powyżej tego poziomu (*Weidner i wsp., 1991*). Gdy używa się materiału takiego jak nasienie, normalna kolonizacja bakteryjna cewki moczowej utrudnia wyjaśnienie infekcji urogenitalnych powiązanych z *Mycoplasma* (*Taylor-Robinson, 1996*).

3J.1.1.2. Leukocyty

Kliniczne znaczenie podwyższonej koncentracji leukocytów w nasieniu jest kontrowersyjne (*Aitken i Baker, 1995*). Infekcja jest wykazywana tylko przez zwiększoną koncentrację leukocytów. Chociaż leukocytospermia jest oznaką zapalenia, nie jest koniecznie związana z bakteryjną czy wirusową infekcją (*Trum i wsp., 1998*). Według klasyfikacji WHO leukocytospermia jest stwierdzana przy koncentracji leukocytów $>10^6$ /mL. Tylko dwa badania analizowały zmiany koncentracji leukocytów w nasieniu u pacjentów z udowodnionym zapaleniem gruczołu krokowego (*Krieger i wsp., 1996; Weidner i wsp., 1991*). Oba badania stwierdziły więcej leukocytów

11 Nazwa dotyczy amerykańskiego Narodowego Instytutu Zdrowia (przyp. red.)

u mężczyzn z zapaleniem stercza w porównaniu do tych bez zapalenia (CPPS, typ NIH 3B).

3J.1.1.3. Jakość plemników

Szkodliwy efekt przewlekłego zapalenia prostaty na gęstość, ruchliwość i morfologię plemników jest szeroko dyskutowany (Weidner i Krause, 1999). Badania przedstawiają sprzeczne dane i nie potwierdziły, że przewlekłe zapalenie stercza ma decydujący wpływ na zmianę podstawowych parametrów nasienia (Christiansen i wsp., 1991; Giamarellou i wsp., 1984; Leib i wsp., 1994).

3J.1.1.4. Zmiany w plazmie nasienia

Elastaza w plazmie nasienia jest biochemicznym wskaźnikiem aktywności leukocytów z polimorficznymi jądrami w ejakulacie (Weidner i Krause, 1999; Wolf, 1995; Wolf i wsp., 1991), z sugerowanym poziomem odcięcia ok. 600 ng/mL (Weidner i Krause, 1999). W proces zapalny są włączone różne cytokiny, które mogą wpływać na funkcję plemników. Kilka badań oceniało związek pomiędzy stężeniem interleukiny (IL, ang. *interleukin*), leukocytami i funkcją plemników (Dousset i wsp., 1997; Huleihel i wsp., 1996; Shimonovitz i wsp., 1994), ale żadne korelacje nie zostały stwierdzone. Gruczoł krokowy jest głównym miejscem wytwarzania IL-6 i IL-8 w plazmie nasienia. Cytokiny, zwłaszcza IL-6, odgrywają ważną rolę w procesie zapalnym męskich gruczołów dodatkowych (Zalata i wsp., 1995). Jednakże podwyższone stężenie cytokin nie zależy od liczby leukocytów w wydzielinie prostaty uzyskanej po masażu (EPS, ang. *expressed prostatic secretion*) (Alexander i wsp., 1998).

3J.1.1.5. Dysfunkcja wydzielnicza dodatkowych gruczołów płciowych

Infekcja dodatkowych gruczołów płciowych może upośledzać ich czynność wydzielniczą. Obniżone stężenia kwasu cytrynowego, fosfatazy i cynku oraz niska aktywność α -glutamyl-transferazy są wskaźnikami zaburzonych parametrów wydzielniczych stercza (Weidner i Krause, 1999). Obniżone stężenie fruktozy wskazuje na upośledzenie funkcji pęcherzyków nasiennych (Comhaire i wsp., 1980; Weidner i wsp., 1991).

3J.1.1.6. Wolne rodniki tlenowe

Ilość wolnych rodników tlenowych może być podwyższona w przewlekłych infekcjach urogenitalnych związanych ze zwiększoną liczbą leukocytów (Depuydt i wsp., 1996), niemniej jednak ich znaczenie biologiczne w zapaleniu gruczołu krokowego pozostaje niejasne (Weidner i Krause, 1999).

3J.1.2. Postępowanie terapeutyczne

Leczenie przewlekłego zapalenia stercza jest zwykle ukierunkowane na zniesienie objawów (Schaeffer, 2006; Wagenlehner i wsp., 2008). Celami terapii w zaburzeniach parametrów nasienia wywołanych zapaleniem gruczołów dodatkowych są:

- redukcja lub eradykacja mikroorganizmów w wydzielinie stercza i nasieniu,
- normalizacja parametrów zapalnych (np. leukocytów) i wydzielniczych,
- poprawa parametrów nasienia w celu przeciwdziałania osłabieniu płodności (Weidner i wsp., 1998).

Tylko terapia antybiotykowa przewlekłego bakteryjnego zapalenia stercza (NIH II) powoduje ulgę w objawach, eradykację mikroorganizmów i zmniejszenie komórkowych oraz humoralnych parametrów zapalnych w wydzielinach urogenitalnych. Chociaż antybiotyki mogą poprawić jakość nasienia (Weidner i wsp., 1998), brak jest dowodów, że leczenie przewlekłego zapalenia stercza zwiększa prawdopodobieństwo poczęcia dziecka (Comhaire i wsp., 1986; Weidner i Krause, 1999).

3J.2. Zapalenie najądrzy

Zapalenie najądrzy powoduje jednostronny ból i obrzęk, zwykle o ostrym początku. Pośród seksualnie aktywnych mężczyzn poniżej 35. roku życia zapalenie najądrzy jest najczęściej spowodowane *Chlamydia trachomatis* lub *Neisseria gonorrhoea* (Berger, 1984; Berger i wsp., 1979). Zapaleniu najądrzy przeniesionemu drogą płciową zwykle towarzyszy zapalenie cewki moczowej. Zapaleniu najądrzy wywołanemu innymi niż współżycie przyczynami towarzyszy zakażenie dróg moczowych i występuje częściej u mężczyzn powyżej 35. roku życia (Weidner i wsp., 1987).

3J.2.1. Diagnostyka

3J.2.1.1. Badanie nasienia

Badanie nasienia zgodnie z kryteriami WHO może wykazać przetrwały stan zapalny. Obserwowane jest przejściowe obniżenie liczby plemników i ich ruchu postępowego (Berger, 1984; National guideline..., 1999; Weidner i Krause, 1999). Posiew nasienia może pomóc zidentyfikować patogenne mikroorganizmy. W przypadku obustronnego zapalenia najądrzy należy obserwować, czy nie rozwija się zwężenie przewodów najądrzy, oraz czy nie zmniejsza się liczba plemników i pojawia azoospermia (patrz rozdział 3D).

3J.2.2. Postępowanie terapeutyczne

Terapia antybiotykowa jest wskazana, zanim dostępne będą wyniki posiewu.

Leczenie zapalenia najądrzy prowadzi do:

- mikrobiologicznego wyleczenia infekcji,
- poprawy objawów klinicznych,
- profilaktyki potencjalnych uszkodzeń jąder,
- profilaktyki przenoszenia się choroby,
- zmniejszenia potencjalnych powikłań (np. niepłodności lub przewlekłego bólu).

Pacjenci z zapaleniem najądrzy spowodowanym (lub podejrzanym) przez *Neisseria gonorrhoea* lub *Chlamydia trachomatis* powinni zostać poinstruowani o konieczności

skierowania partnerów seksualnych do badania i ewentualnego leczenia (*Skakkebaek, 1978*).

3J.3. Wnioski i rekomendacje dotyczące postępowania w infekcjach męskich gruczołów dodatkowych

WNIOSKI	LE
Zapalenie cewki moczowej (łac. <i>urethritis</i>) i zapalenie gruczołu krokowego (łac. <i>prostatitis</i>) nie są jasno powiązane z męską niepłodnością.	3
Leczenie antybiotykowe prowadzi zwykle tylko do erydakcji mikroorganizmów; nie ma ono pozytywnego wpływu na zmiany zapalne i nie może cofnąć deficytów funkcjonalnych czy też defektów anatomicznych.	2a
Chociaż leczenie antybiotykowe w infekcjach męskich gruczołów dodatkowych może poprawić jakość nasienia, niekoniecznie zwiększa prawdopodobieństwo poczęcia.	2a

REKOMENDACJE	GR
Pacjenci z zapaleniem najądrzy spowodowanym (lub podejrzanym) przez <i>Neisseria gonorrhoeae</i> lub <i>Chlamydia trachomatis</i> powinni być poinstruowani o konieczności skierowania partnerów seksualnych do badania i leczenia.	B

GR – stopień rekomendacji, LE – poziom wiarygodności dowodu naukowego

3K. ZMIANY NOWOTWOROWE Z KOMÓREK PŁCIOWYCH I MIKROZWAPNIENIA W JĄDRACH

3K.1. Zmiany nowotworowe z komórek płciowych a męska niepłodność

Guz jądra wywodzący się z płodowych komórek płciowych jest najczęstszym nowotworem złośliwym wśród mężczyzn rasy kaukaskiej w wieku 15–40 lat i dotyczy ok. 1% mężczyzn z obniżoną płodnością. Ryzyko wystąpienia TGCT różni się zależnie od grupy etnicznej i kraju. Największa zapadalność na TGCT występuje u rasy kaukaskiej i zmienia się od 10 przypadków na 100 000 mężczyzn (np. w Dani czy Norwegii) do 2/100 000 (np. w Finlandii i krajach bałtyckich) na rok. Ogólnie rzecz biorąc, nasieniaki i nowotwory nienasieniakowate są poprzedzone przez *carcinoma in situ* jądra, inaczej ITGCNU, stan, który nieleczony może ostatecznie rozwinąć się w inwazyjny nowotwór (*von der Maase i wsp., 1986; Skakkebaek, 1978*). Najbardziej przekonującym dowodem na powszechne obniżenie męskiego potencjału reprodukcyjnego jest wzrost częstości występowania raka jądra obserwowany w krajach zachodnich (*Jacobsen i wsp., 2000*). W prawie wszystkich krajach z rzetelnymi rejestrami nowotworów odnotowano wzrost częstości występowania raka jądra (*Huyghe i wsp., 2003*). Wnętrostwo i spodziectwo są związane ze zwiększonym ryzykiem raka jądra, a mężczyźni z wnętrostwem i/lub spodziectwem znajdują się częściej pośród chorych z rakiem jądra. Mężczyźni z dysgenetycznymi jądrami mają zwiększone

ryzyko rozwoju raka jądra w wieku dorosłym. Nowotwory te powstają z przednowotworowych komórek płciowych gonocytów lub komórek CIS (*Giwerzman i wsp., 1988*). Mikrozwapnienia jąder widziane w badaniu ultrasonograficznym mogą być związane z TGCT i CIS jądra.

3K.2. Rak jądra z komórek płciowych a funkcja reprodukcyjna

Mężczyźni z TGCT mają obniżoną jakość nasienia, nawet przed zdiagnozowaniem nowotworu (*Petersen i wsp., 1999*). Orchidektomia u tych mężczyzn prowadzi do azoospermii, ale przed usunięciem zajętego guzem jądra w ejakulacie mogą być obecne plemniki. Dlatego powinno się rozważyć krioprezervację nasienia przed orchidektomią (patrz rozdział 3M). Leczenie TGCT może skutkować dodatkowym pogorszeniem jakości nasienia (*Eberhard i wsp., 2004*). Oprócz uszkodzenia spermatogenezy u pacjentów z TGCT dochodzi do dysfunkcji komórek Leydiga, nawet w przeciwnym jądrze (*Willemse i wsp., 1983*). Przez to ryzyko hipogonadyzmu może być podwyższone u mężczyzn leczonych z powodu TGCT. Pomiary poziomu testosteronu, SHBG, LH i estradiolu sprzed leczenia mogą pomóc przewidywać wystąpienie hipogonadyzmu po leczeniu. Mężczyźni, którzy chorują na TGCT i mają poziom androgenów w dolnych granicach normy, powinni pozostawać pod długoterminową obserwacją ze względu na ryzyko rozwinięcia hipogonadyzmu związanego z wiekiem (*Nord i wsp., 2003*). Ryzyko hipogonadyzmu jest największe u pacjentów z TGCT, u których zastosowano ≥ 3 cykle chemioterapii lub radioterapii węzłów chłonnych zaotrzewnowych. Ryzyko to jest najwyższe 6–12 miesięcy po leczeniu. Ponieważ może być pewna poprawa w czynności hormonalnej komórek Leydiga, dlatego sugeruje się oczekiwanie nawet 2 lata z rozpoczęciem zastępczej terapii androgenowej do czasu, aż pacjent będzie przejawiał stałe objawy niedoboru testosteronu (*Eberhard i wsp., 2008*). Ryzyko niskiego libido i zaburzeń erekcji jest także podwyższone u pacjentów z TGCT (*Eberhard i wsp., 2009*). W przypadku azoospermii można pobrać z jąder plemniki przed leczeniem, aby zapewnić pacjentowi możliwość rozrodu¹² (Onco-TESE) (*Schrader i wsp., 2003*).

3K.3. Mikrozwapnienia w jądrach

Mikrozwapnienia (TM, ang. *testicular microlithiasis*) wewnątrz miąższu jądra mogą być stwierdzone u 0,6–9% mężczyzn kierowanych na badanie ultrasonograficzne jąder (*von Eckardstein i wsp., 2001; Parra i wsp., 1996; Peterson i wsp., 2001; Thomas i wsp., 2000*). Chociaż rzeczywista częstość ich występowania w populacji ogólnej jest nieznana, to prawdopodobnie jest niska. Jednakże wykrycie TM w badaniu ultrasonograficznym jest powszechne u mężczyzn z TGCT, wnętrostwem, dysgenezją gonad, niepłodnością, skrętem jądra i atrofią, zespołem Klinefeltera, hipogonadyzmem, zaburzeniami rozwoju płciowego, żyłakami powrózka nasiennego,

12 Dotyczy pobrania plemników z jąder przed chemioterapią (przypp. red.)

torbielami najądrzy, mikrozwapnieniami płucnymi i chłoniakami typu non-Hodgkin. Częstość występowania TM wydaje się być większa przy użyciu aparatów z sondami wysokiej częstotliwości (*Pierik i wsp., 1999*). Związek pomiędzy TM a niepłodnością jest niejasny, ale prawdopodobnie zależy od dysgenezy jąderek, gdzie zdegenerowane komórki złączają się do światła kanałków jądra, a komórki Sertoliego nie są w stanie zfagocytować ich pozostałości. W konsekwencji powstaje TM. Mikrozwapnienia są znajdowane w jądrach zagrożonych przemianą nowotworową. Raportowana częstość TM u mężczyzn z TGCT wynosi 6–46% (*Derogee i wsp., 2001; Giwercman i wsp., 1991; Miller i Sidhu, 2002*). Dlatego TM powinno być rozpatrywane jako zmiana przednowotworowa. Biopsje jąder u mężczyzn z TM ujawniły większą częstość występowania CIS, zwłaszcza u mężczyzn z obustronnymi TM (*de Gouveia Brazao i wsp., 2004*). Jednakże TM jest stwierdzane najczęściej u mężczyzn z łagodnymi zmianami, a samo TM nie jest zmianą złośliwą. Dalsze badania nad związkiem pomiędzy TM a CIS wymagają biopsji jąder w liczniejszej grupie mężczyzn bez objawów TGCT. Natomiast mężczyźni, u których stwierdzano w badaniu ultrasonograficznym TM i którzy mają zwiększone ryzyko wystąpienia TGCT, powinni mieć zaferowaną biopsję jąder celem poszukiwania CIS. Do pacjentów z wysokim ryzykiem TGCT należą mężczyźni z niepłodnością i obustronnym TM, atroficzne jądra, niezstąpione jądra, TGCT w wywiadzie i TGCT w przeciwległym jądrze (*van Casteren i wsp., 2009*).

3K.4. Rekomendacje dotyczące postępowania w zmianach nowotworowych z komórek płciowych i mikrozwapnieniach w jądrach

REKOMENDACJE	GR
Tak jak wszyscy mężczyźni, pacjenci z TM, a także ci bez szczególnych czynników ryzyka (patrz poniżej), powinni być zachęceni do przeprowadzania samobadania jąder, gdyż sprzyja to wczesnemu wykryciu TGCT.	B
Biopsja jąder powinna być oferowana mężczyznom z TM, którzy należą do jednej z następujących grup ryzyka: niepłodność i obustronne TM, jądra atroficzne, jądra niezstąpione, TGCT w wywiadzie lub TGCT w przeciwległym jądrze.	B
Jeśli wyniki uzyskane w badaniu fizykalnym lub ultrasonograficznym są podejrzane, u pacjentów z TM i towarzyszącymi zmianami powinna być rozważona rewizja chirurgiczna z biopsją jąder lub usunięcie jądra (orchidektomia).	B
Biopsja jąder, okresowa kontrola ultrasonograficzna, rutynowe sprawdzenie biochemicznych markerów nowotworowych lub tomografia komputerowa jamy brzusznej i/lub miednicy są nieuzasadnione u mężczyzn z izolowanymi TM i bez towarzyszących czynników ryzyka (jak np. niepłodność, wnetrostwo, rak jądra, atrofia jądra).	B
Mężczyźni z TGCT należą do grupy zwiększonego ryzyka rozwoju hipogonadyzmu i dysfunkcji seksualnych, dlatego powinni pozostawać pod obserwacją.	B

GR – stopień rekomendacji, TGCT – guz jądra z komórek płciowych, TM – mikrozwapnienia w jądrach

3L. ZABURZENIA WYTRYSKU

Zaburzenia wytrysku (ejakulacji) nie są powszechnymi, ale jednak ważnymi przyczynami męskiej niepłodności.

3L.1. Klasyfikacja i etiologia

3L.1.1. Brak wytrysku

Brak wytrysku (ang. *anejaculation*) to całkowity brak prawidłowego lub wstecznego wytrysku. Jest on spowodowany zaburzeniem emisji nasienia, składającego się m.in. z wydzielin pęcherzyków nasiennych i stercza, do cewki moczowej (*Buvat, 1984*). Prawdziwy brak wytrysku jest zwykle związany z prawidłowym uczuciem orgazmu. Prawdziwy brak wytrysku jest zawsze związany z dysfunkcją obwodowego lub ośrodkowego układu nerwowego lub z działaniem leków (*Wang i wsp., 1996*) (tabela 6).

3L.1.2. Brak orgazmu

Brak orgazmu (ang. *anorgasmia*) to niemożność osiągnięcia orgazmu, która może prowadzić do braku wytrysku. Anorgazmia jest często pierwotnym stanem, którego przyczyną jest zwykle psychologiczna.

3L.1.3. Wytrysk opóźniony

W opóźnionej ejakulacji potrzebna jest nietypowa stymulacja prącia we wzwodzie do osiągnięcia orgazmu z wytryskiem. Opóźniona ejakulacja może być umiarkowaną formą anorgazmii. Przyczyny opóźnionej ejakulacji są psychologiczne, organiczne – np. częściowe uszkodzenie rdzenia kręgowego (*Pryor, 1997*), jatrogenne uszkodzenie unerwienia prącia (*Yachia, 1994*) lub farmakologiczne – np. SSRI, leki przeciwnadciśnieniowe lub przeciwpsychotyczne (*Rudkin i wsp., 2004*).

3L.1.4. Wytrysk wsteczny

Wytrysk wsteczny jest całkowitym lub czasami częściowym brakiem prawidłowego (zstępującego) wytrysku w wyniku przesuwania się nasienia wstecz poprzez szyję do światła pęcherza moczowego. Chory doświadcza prawidłowego lub zmniejszonego uczucia orgazmu. Przyczyny wstecznego wytrysku można podzielić na neurogenne, farmakologiczne, cewkowe lub związane z niesprawnością szyi pęcherza moczowego (tabela 6).

3L.1.5. Wytrysk osłabiony

Wytrysk osłabiony (asteniczny) charakteryzuje się zmniejszoną fazą wyrzutową, ale z prawidłową fazą emisyjną. Uczucie orgazmu jest zmniejszone i nie ma typowych rytmicznych skurczów związanych z ejakulacją. Asteniczna ejakulacja zwykle nie zaburza jakości nasienia.

3L.1.6. Wytrysk przedwczesny

Międzynarodowe Towarzystwo Medycyny Seksualnej przyjęło pierwszą opartą na faktach (EBM, ang. *evidence-based medicine*) definicję wytrysku przedwczesnego (PE, ang. *premature ejaculation*), który jest problemem przez

Tabela 6. Etiologia anejakulacji i wstecznego wytrysku

Neurogenne	Farmakologiczne
uraz rdzenia kręgowego	leki przeciwnadciśnieniowe
uszkodzenia ogona końskiego	antagoniści $\alpha 1$ -adrenoceptorów
stwardnienie rozsiane	leki przeciwpsychotyczne i przeciwdepresyjne
neuropatie autonomiczne (cukrzyca)	alkohol
limfadenektomia zaotrzewnowa	
sympatektomia lub chirurgia aortalno-biodrowa	
chirurgia kolorektalna i odbytnicza	
choroba Parkinsona	
Cewkowe	Niesprawność szyi pęcherza
ektopowe poszerzenie moczowodu (łac. <i>ureterocele</i>)	wrodzone wady/dysfunkcje trójkąta pęcherza moczowego
zwężenie cewki moczowej	wycinowanie pęcherza moczowego
zastawka cewki lub przerost wzgórka nasiennego	resekcja szyi pęcherza (przy przezcewkowym usunięciu prostaty)
wrodzony niedobór β -hydroksylazy dopaminy	prostataktomia

całe życie: „Wytrysk przedwczesny to męska dysfunkcja seksualna polegająca na ejakulacji, która zawsze lub prawie zawsze pojawia się w ciągu lub około jednej minuty od rozpoczęcia penetracji pochwy, oraz niezdolność do odroczenia wytrysku w trakcie wszystkich lub prawie wszystkich penetracji pochwy, a także negatywne konsekwencje osobiste takie jak cierpienie, zakłopotanie, frustracja i/lub unikanie seksualnych sytuacji intymnych”. Wytrysk przedwczesny może być wyłącznie organiczny (np. związany z zapaleniem stercza) lub psychogeny, związany z konkretnym partnerem lub nie, a także mogą mu towarzyszyć zaburzenia erekcji. Nie wpływa on na płodność, pod warunkiem, że ejakulacja odbywa się w pochwie.

3L.2. Diagnostyka

Diagnostyka obejmuje poniższe zalecane procedury.

3L.2.1. Wywiad kliniczny

Pacjent powinien być dokładnie sprawdzony pod kątem cukrzycy, neuropatii, urazów, infekcji urogenitalnych, przebytych zabiegów i przyjmowanych leków. Szczególna uwaga powinna być zwrócona na charakterystykę mikcji i ejakulacji (obecność nocnych polucji, możliwość ejakulacji w określonych sytuacjach oraz pierwotne lub nabyte zaburzenia), jak również aspekty psychoseksualne.

3L.2.2. Badanie fizykalne

Przeprowadza się badanie narządów płciowych i odbytu, włączając w to ocenę gruczołu krokowego, odruchu opuszkowo-jamistego i napięcia zwieracza odbytu.

3L.2.3. Badanie moczu po wytrysku

Badanie moczu po ejakulacji i odwirowaniu służy do określenia, czy występuje całkowity lub częściowy wytrysk wsteczny.

3L.2.4. Badania mikrobiologiczne

Posiewy moczu z początkowego i środkowego strumienia moczu, wydzieliny stercza oraz moczu po masażu stercza wykonuje się w celu znalezienia infekcji gruczołu krokowego. W przypadku zwiększonej liczby leukocytów w nasieniu zalecany jest także posiew nasienia lub markery biochemiczne zakażenia (*Abdel-Hamid i wsp., 2001*).

3L.2.5. Dodatkowe testy diagnostyczne

Dodatkowe testy diagnostyczne mogą zawierać:

- badania neurofizjologiczne (wywołanie odpowiedzi opuszkowo-jamistej i potencjałów somatosensorycznych nerwu grzbietowego),
- badania w kierunku neuropatii autonomicznych,
- ocenę psychoseksuologiczną,
- wideocystometrię,
- cystoskopię,
- ultrasonografię przezodbytniczą,
- uroflowmetrię,
- stymulację wibracyjną prącia.

3L.3. Postępowanie terapeutyczne

Niepłodność spowodowana zaburzeniami ejakulacji jest rzadko leczona w oparciu o etiologię. Leczenie zwykle opiera się na pozyskaniu plemników do ich zastosowania w procedurach rozrodu wspomaganego. Następujące aspekty powinny być brane pod uwagę przy wyborze leczenia:

- wiek pacjenta i jego partnerki,
- problemy psychologiczne pacjenta i jego partnerki,
- życzenia pary i akceptacja różnych procedur wspomagających płodność,
- towarzyszące patologie,
- konsultacje psychoseksualne.

3L.3.1. Leczenie przyczynowe

Jeśli to możliwe, jakiegokolwiek leczenie farmakologiczne wpływające na ejakulację powinno być wstrzymane. W bolesnych wytryskach może być stosowana tam-sulozyna łącznie z leczeniem przeciwdepresyjnym (*Demyttenaere i Huygens, 2002*). Powinno się wdrożyć leczenie zakażeń urogenitalnych (np. w przypadku bolesnych wytrysków) (*Abdel-Hamid i wsp., 2001*). Dapoksetyna jest lekiem z grupy SSRI, który został wprowadzony do terapii PE (*McMahon i wsp., 2011*), gdyż wydaje się, że jest to zaburzenie zależne od poziomu serotoniny. Psychoterapia jest zwykle mało efektywna.

3L.3.2. Leczenie objawowe

3L.3.2.1. Wytrysk przedwczesny

Wytrysk przedwczesny może być leczony za pomocą dapoksetyny lub miejscowych środków znieczulających celem wydłużenia czasu wewnątrzpochwowego opóźnienia wytrysku, terapii behawioralnej i/lub psychoterapii.

3L.3.2.2. Wytrysk wsteczny

W przypadku braku urazów rdzenia kręgowego, anomalii anatomicznych cewki moczowej lub działania środków farmakologicznych powinno się zastosować leki indukujące prawidłowy (zstępujący) wytrysk (tabela 7). Alternatywnie można pacjenta zachęcić do ejakulacji przy wypełnionym pęcherzu celem lepszego zamknięcia szyi pęcherza moczowego (*Crich i Jacquier, 1978*).

Tabela 7. Leki w wytrysku wstecznym

Lek	Dawka	Źródło
Siarczan efedryny	10–15 mg 4× dziennie	<i>Gilja i wsp., 1994</i>
Midodryna	5 mg 3× dziennie	<i>Jonas i wsp., 1979</i>
Maleinian bromfeniraminny	8 mg 2× dziennie	<i>Schill, 1990</i>
Imipramina	25–75 mg 3× dziennie	<i>Brooks i wsp., 1980</i>
Desipramina	50 mg co 2-gi dzień	<i>Hendry, 1998</i>

Isolacja plemników z moczu po orgazmie do zastosowania w ART jest zalecana, gdy:

- leczenie farmakologiczne jest nieskuteczne lub nie jest tolerowane z powodu działań ubocznych,
- pacjent ma uraz rdzenia kręgowego,
- leczenie farmakologiczne wywołujące wytrysk wsteczny nie może być przerwane.

Jeśli uzyskane plemniki nie są zadowalającej jakości do inseminacji domacicznej, para powinna zostać poddana procedurom *in vitro* wspomaganego rozrodu (np. ICSI).

W przypadku niewystarczającej terapii lekowej techniki pobrania plemników z jąder (TESE lub PESA) lub najądrzy (MESA) można wykorzystać do wspomaganego rozrodu.

3L.3.2.3. Brak wytrysku

Leczenie farmakologiczne anejakulacji wywołanej limfadenektomią i neuropatią oraz terapia psychoseksualna w leczeniu anorgazmii nie są zbyt skuteczne. W tych wszystkich przypadkach oraz u mężczyzn z urazem rdzenia kręgowego wibrostymulacja (np. stymulacja prącia wibratorem) jest metodą pierwszego rzutu. Wibrostymulacja wywołuje odruch wytrysku, do którego niezbędna jest czynność nienaruszonego segmentu lędźwiowo-krzyżowego rdzenia kręgowego (*Brindley, 1981*). Jeśli jakość nasienia jest słaba lub dochodzi do wytrysku wstecznego, para może przystąpić do programu IVE. Jeśli wibrostymulacja zawiodła, elektro-ejakulacja może być terapią z wyboru (*Elliott i wsp., 1994*). Jeśli elektro-ejakulacja jest nieskuteczna lub nie może zostać przeprowadzona, plemniki mogą być pozyskane poprzez aspirację z nasieniowodów (*Waldinger, 2002*) (patrz rozdział 3D) lub poprzez wypłukanie z dróg wyprowadzających plemniki (*Jankowicz i wsp., 2001*). Można także zastosować TESE (*Abdel-Hamid i wsp., 2001; Maurer i wsp., 2001*). Można uniknąć anejakulacji po operacji z powodu raka jądra lub totalnej resekcji odbytnicy z tkankami otaczającymi dzięki jednostronnej limfadenektomii lub zachowaniu nerwów autonomicznych (*Maurer i wsp., 2001*).

3L.4. Wnioski i rekomendacje dotyczące postępowania w zaburzeniach wytrysku

WNIOSKI	LE
Zaburzenia ejakulacji mogą być leczone z wysoką skutecznością przy zastosowaniu szerokiego spektrum leków i stymulacji fizycznej.	3
REKOMENDACJE	GR
Leczenie przyczynowe powinno być proponowane przed pozyskaniem plemników i przeprowadzeniem procedury rozrodu wspomaganego.	B
Wytrysk przedwczesny może być skutecznie leczony z zastosowaniem miejscowych kremów anestetycznych lub SSRI.	A
U mężczyzn z urazem rdzenia kręgowego wibrostymulacja lub elektro-ejakulacja są skutecznymi metodami pozyskania plemników.	B

GR – stopień rekomendacji, LE – poziom wiarygodności dowodu naukowego, SSRI – selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny

3M. KRIOPREZERWACJA NASIENIA

Krioprezewacja jest to przechowywanie materiału biologicznego w ujemnych temperaturach, np. -80°C lub -196°C (punkt wrzenia ciekłego azotu), w których procesy biochemiczne metabolizmu komórkowego są

spowolnione lub przerwane. W temperaturze -196°C reakcje biochemiczne, które doprowadzają do śmierci komórki, zatrzymują się.

3M.1. Wskazania do przechowywania nasienia

Przechowywanie nasienia jest dostępne w wielu klinikach z następujących wskazań:

- przed potencjalnie sterylizującą chemioterapią (*Saito i wsp., 2005*) lub radioterapią z powodu raka lub niezłośliwych schorzeń,
- przed operacjami, które mogą ingerować w płodność (np. operacje szyi pęcherza moczowego u młodszych mężczyzn lub usunięcie jądra u mężczyzn z nowotworami jąder lub przed wazektomią lub operacjami zmiany płci),
- postępujące pogarszanie się jakości nasienia w wyniku choroby, która związana jest z ryzykiem wystąpienia azoospermii (takich jak np. makrogruczolak przysadki, czaszkogardlak, zespół pustego siodła, przewlekła neuropatia, niekontrolowana cukrzyca i stwardnienie rozsiane),
- paraplegia, gdy nasienie zostało uzyskane na drodze elektro- ejakulacji lub poprzez stymulację wibracyjną prącia,
- psychogenna anejakulacja, gdy uzyskano nasienie przez elektro- ejakulację lub procedury zabiegowe pozyskania plemników (np. TESE),
- po leczeniu gonadotropinami, które zastymulowało spermatogenezę u mężczyzn z hipogonadyzmem hipogonadotropowym,
- nieobturacyjna azoospermia (NOA), gdy szansa na znalezienie plemników przy zastosowaniu m-TESE wynosi ok. 50%.

Krioprezerwacja może być stosowana do plemników uzyskanych poprzez TESE, dzięki czemu unika się powtórzenia procedur pozyskiwania plemników i niepotrzebnej hiperstymulacji partnerki:

- w każdej sytuacji, w której plemniki zostały uzyskane poprzez procedury zabiegowego pozyskania plemników (np. po nieudanej operacji odwrócenia wazektomii lub w niektórych przypadkach niedrożności przewodów najdrzy nie podlegających operacji),
- do przechowywania nasienia dawców, dlatego że krioprezerwacja redukuje ryzyko transmisji infekcji od dawców nasienia. Zgodnie z Dyrektywą 2004/23/WE Parlamentu Europejskiego i Rady Unii Europejskiej oraz Dyrektywą Komisji Europejskiej 2006/17/WE świeże nasienie nie może być używane do donacji dla innych osób niż partnerka.

3M.2. Środki ostrożności i techniki krioprezerwacji nasienia

3M.2.1. Proces zamrażania i rozmrażania nasienia

Stosowane obecnie techniki krioprezerwacji nie są optymalne, ponieważ w ich wyniku oraz w wyniku przedłużonego przechowywania powstają uszkodzenia komórek. Większość uszkodzeń powstaje podczas

zamrażania i rozmrażania. Głównymi przyczynami uszkodzeń podczas zamrażania są formujące się kryształki lodu i odwodnienie komórek, co rozrywa ścianę komórkową i organelle wewnątrzkomórkowe. Po rozmrożeniu nasienia znacząco pogarsza się morfologia, ruchliwość i żywotność plemników, a także zwiększają się uszkodzenia DNA plemników (*Askari i wsp., 1994; Chohan i wsp., 2004; Desrosiers i wsp., 2006; Donnelly i wsp., 2001*). Kolejne zaburzenia mogą być spowodowane przez zanieczyszczenie próbek nasienia mikroorganizmami i wysokim stężeniem wolnych rodników tlenowych (*Agarwal i Said, 2005; Smith i Steinberg, 1973*). Aby zredukować powstawanie kryształków lodu, dodaje się tzw. roztwór krioprezerwacyjny przed zamrażaniem. Różne roztwory krioprezerwacyjne są dostępne komercyjnie; większość zawiera glicerol i albuminy w różnych proporcjach.

W czasie prób zredukowania uszkodzeń spowodowanych zamrażaniem i rozmrażaniem nasienia opracowano kilka technik, włączając w to:

- metodę jednostopniowego zamrażania (*Grischenko i wsp., 2003; Sherman i Bunge, 1953*): próbka jest trzymana w fazie gazowej przez 10 min przed zanurzeniem w ciekłym azocie,
- metodę powolną lub wielostopniową (*Sawada i wsp., 1967*): próbka jest stopniowo schładzana w fazie gazowej przez ok. 40 min. W tym celu stosuje się programowalne automatyczne urządzenie zamrażające, które schładza próbkę w tempie $1-10^{\circ}\text{C}/\text{min}$.

Od możliwości laboratorium zależy zastosowanie danej metody. Za każdym razem, gdy stosowane są techniki zamrażania, powinno się je testować przy użyciu nasienia dawcy i oceniać po rozmrożeniu, a także powinny regularnie podlegać programowi kontroli jakości. Prawdopodobieństwo przeżycia plemników zmniejsza się wraz z powtarzaniem procesu zamrażania i rozmrażania. Maksymalny czas przechowywania żywych ludzkich plemników nie jest znany.

3M.2.2. Krioprezerwacja nasienia z małą liczbą plemników

Standardowa krioprezerwacja w słomkach jest efektywną metodą przechowywania dużej ilości próbek nasienia (np. w programie dawstwa nasienia). W micro-TESE można pozyskać tylko kilka plemników, dlatego jest kwestią wyboru, czy zamrozić tkankę jądra i poszukiwać plemniki po rozmrożeniu tkanki, czy zamrozić pojedyncze plemniki. Jeśli plemniki są zamrożone w słomkach, może być trudne znalezienie jakichkolwiek plemników po rozmrożeniu. Zamiast tego nasienie powinno być zamrażane w peletkach (*Bahadur i wsp., 2002*) lub pojemnikach (*Hallak i wsp., 1998*).

3M.2.3. Badanie w kierunku infekcji i zapobieganie krzyżowej kontaminacji

Przechowywanie nasienia w słomkach jest stosowane powszechnie. Duża ilość słomek jest przechowywana

w metalowych zbiornikach, gdzie słomki są zanurzone w ciekłym azocie. Zanieczyszczenie bakteriologiczne łaźni ciekłego azotu skutkuje zanieczyszczeniem zewnętrznej strony wszystkich słomek (Clarke, 1999). Najpowszechniejszą ochroną jest stosowanie tzw. wysoce bezpiecznie zamkniętych słomek. Zgodnie z europejskimi dyrektywami 2004/23 i 2006/17 próbki powinny być sprawdzane pod kątem obecności wirusów zapalenia wątroby typu B i C oraz ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV, ang. *human immunodeficiency virus*). W przypadku donacji nasienia nie od partnera, próbki są badane pod kątem *Chlamydia trachomatis* poprzez test kwasów nukleinowych (NAT ang. *nucleic acid testing*) i kiły, jak również przeprowadzane są badania genetyczne, czyli kariotyp, oraz badania w kierunku zaburzeń genetycznych najczęściej występujących w populacji, do której należy dawca. Do czasu uzyskania wyników testów próbki muszą być przechowywane w odrębnych naczyniach kwarentanowych (przechowywanie izolowane). Jeśli używa się otwartych słomek (np. w celach wtryfikacji), niektóre laboratoria stosują dodatkowe środki ochronne w postaci podwójnego opakowania słomek przed zamrożeniem, chociaż jest to bardziej kosztowne. Niektóre centra badają próbki nasienia także pod kątem wirusa cytomegalii (CMV, łac. *Cytomegalovirus*) i przechowują pozytywne i negatywne próbki oddzielnie. Rozważane są kwestie etyczne dotyczące przechowywania próbek nasienia mężczyzn HIV- lub HBV/HCV-pozytywnych przed chemioterapią z powodu nowotworu. Niektóre kliniki mają osobne pojemniki dla próbek HIV-pozytywnych. Jednakże sukces terapii antyretrowirusowych powoduje wzrost liczby mężczyzn HIV-pozytywnych, którzy pragną przechować nasienie. Istnieje także obawa o przekazanie wirusa HIV dzieciom poczętym przy użyciu nasienia HIV-pozytywnego, gdyż techniki płukania nasienia zawodzą w ok. 5% przypadków.

3M.2.4. Środki ostrożności w celu zapobiegania utracie przechowywanego materiału

Każde laboratorium podejmujące się długoterminowego przechowywania ludzkiego materiału biologicznego powinno mieć procedury, które chronią przed przypadkową utratą materiału spowodowaną uszkodzeniem pojemników do przechowywania. Jest to szczególnie ważne dla nasienia przechowywanego przed chemioterapią potencjalnie uszkadzającą płodność, gdyż może nie być możliwości pozyskania plemników od tych pacjentów w późniejszym czasie.

3M.2.5. Pozostawione próbki nasienia

Może minąć kilka lat zanim przechowywane próbki nasienia mężczyzn z chorobą nowotworową lub w innych trudnych sytuacjach będą mogły być wykorzystane. Możliwe jest, że w tym czasie właściciele niektórych próbek nasienia stracą kontakt z ośrodkiem lub umrą, pozostawiając próbki „sieroty”. Takie sytuacje mogą stwarzać poważne problemy.

3M.3. Aspekty biologiczne

Krioprezewacja powoduje pogorszenie jakości nasienia. Po tym, jak próbka zostanie rozmrożona, ruchliwość (O'Connell i wsp., 2002) i morfologia plemników (Watson, 1995; Woolley i Richardson, 1978) są gorsze, włączając w to uszkodzenia mitochondriów akrosomalnych i witki plemnika (Donnelly i wsp., 2001). Zamrażanie nasienia obniża ruchliwość plemników o 31%, a aktywność mitochondrialną o 36% oraz powoduje zaburzenia morfologiczne 37% plemników (Grischenko i wsp., 2003). W rozmrożonej próbce nasienia najlepiej skorelowana ze zdolnością plemników do zapłodnienia w procedurze IVF jest ich ruchliwość. Dalsza poprawa zdolności plemników do zapłodnienia może być osiągnięta przez selekcję subpopulacji plemników z najlepszą ruchliwością i integralnością DNA, a następnie zamrażanie tych plemników z plazmą nasienia (Bahadur i wsp., 2002).

3M.4. Wnioski i rekomendacje dotyczące krioprezewacji nasienia

WNIOSKI	LE
Celem krioprezewacji nasienia jest umożliwienie skorzystania z technik wspomaganego rozrodu w przyszłości.	1b
Techniki krioprezewacji nasienia nie są optymalne i potrzebne są przyszłe starania do udoskonalenia wyników bankowania nasienia.	3

REKOMENDACJE	GR
Krioprezewacja nasienia powinna być proponowana wszystkim mężczyznom, którzy są kandydatami do chemioterapii, radioterapii lub zabiegów chirurgicznych, które mogą zaburzać spermatogenezę lub powodować zaburzenia ejakulacji.	A
Jeśli wskazana jest biopsja jąder, zdecydowanie proponuje się krioprezewację nasienia.	A
Jeśli krioprezewacja nie jest dostępna lokalnie, pacjenci powinni być pouczeni o możliwości przesłania próbek nasienia lub udania się do najbliższego ośrodka krioprezewacji przed rozpoczęciem terapii.	C
Zgoda na krioprezewację nasienia powinna zawierać zapis życzeń pacjenta dotyczących postępowania z próbkami nasienia w razie jego śmierci lub niemożności skontaktowania się z nim.	C
Środki ostrożności powinny być podjęte w celu zapobiegania transmisji infekcji wirusowych, przenoszonych drogą płciową lub jakichkolwiek innych, z przechowywanego materiału dawcy na biorcę oraz dla zapobiegania skażeniu przechowywanych próbek nasienia. Do środków tych zalicza się badanie pacjenta, zastosowanie szybkich testów diagnostycznych i kwarentanny próbek do czasu uzyskania wyników. Próbki nasienia od mężczyzn, którzy są HIV- lub HBV/HCV-pozytywni, nie powinny być przechowywane w tym samym pojemniku co próbki nasienia od mężczyzn, którzy zostali zbadani i są wolni od zakażenia.	C

GR – stopień rekomendacji, HBV – wirus zapalenia wątroby typu B, HCV – wirus zapalenia wątroby typu C, HIV – ludzki wirus niedoboru odporności immunologicznej, LE – poziom wiarygodności dowodu naukowego

4. PIŚMIENICTWO

- Abdel-Meguid T.A.: Predictors of sperm recovery and azoospermia relapse in men with nonobstructive azoospermia after varicocele repair. *J Urol*. 2012, 187 (1), 222–226.
- Abdel-Hamid I.A., El Naggar E.A., El Gilany A.H.: Assessment of as needed use of pharmacotherapy and the pause-squeeze technique in premature ejaculation. *Int J Impot Res*. 2001, 13 (1), 41–45.
- Agarwal A., Deepinder F., Cocuzza M., Agarwal R., Short R.A., Sabanegh E. *i wsp.*: Efficacy of varicolectomy in improving semen parameters: new meta-analytical approach. *Urology*. 2007, 70 (3), 532–538.
- Agarwal A., Said T.M.: Oxidative stress, DNA damage and apoptosis in male infertility: a clinical approach. *BJU Int*. 2005, 95 (4), 503–507.
- Aitken R.J., Baker H.W.: Seminal leukocytes: passengers, terrorists or good samaritans? *Hum Reprod*. 1995, 10 (7), 1736–1739.
- Alexander R.B., Ponniah S., Hasday J., Hebel J.R.: Elevated levels of proinflammatory cytokines in the semen of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology*. 1998, 52 (5), 744–749.
- Andersson A.M., Jørgensen N., Frydelund-Larsen L., Rajpert-De Meyts E., Skakkebaek N.E.: Impaired Leydig cell function in infertile men: a study of 357 idiopathic infertile men and 318 proven fertile controls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004, 89 (7), 3161–3167.
- Askari H.A., Check J.H., Peymer N., Bollendorf A.: Effect of natural antioxidants tocopherol and ascorbic acids in maintenance of sperm activity during freeze-thaw process. *Arch Androl*. 1994, 33 (1), 11–15.
- Augarten A., Yahav Y., Kerem B.S., Halle D., Laufer J., Szeinberg A. *i wsp.*: Congenital bilateral absence of vas deferens in the absence of cystic fibrosis. *Lancet*. 1994, 344 (8935), 1473–1474.
- Baaeeem A., Belzile E., Ciampi A., Dohle G., Jarvi K., Salonia A. *i wsp.*: Varicocele and male factor infertility treatment: a new meta-analysis and review of the role of varicocele repair. *Eur Urol*. 2011, 60 (4), 796–808.
- Baccetti B., Collo del G., Marzella R., Moretti E., Piomboni P., Scapigliati G. *i wsp.*: Ultrastructural studies of spermatozoa from infertile males with Robertsonian translocations and 18, X, Y aneuploidies. *Hum Reprod*. 2005, 20 (8), 2295–2300.
- Bahadur G., Ling K.L., Hart R., Ralph D., Wafa R., Ashraf A. *i wsp.*: Semen quality and cryopreservation in adolescent cancer patients. *Hum Reprod*. 2002, 17 (12), 3157–3161.
- Barone M.A., Irsula B., Chen-Mok M., Sokal D.C.: Effectiveness of vasectomy using cautery. *BMC Urol*. 2004, 4, 10.
- Belker A.M., Thomas A.J. Jr, Fuchs E.F., Konnak J.W., Sharlip I.D.: Results of 1,469 microsurgical vasectomy reversals by the Vasovasostomy Study Group. *J Urol*. 1991, 145 (3), 505–511.
- Belva F., de Schrijver F., Tournaye H., Liebaers I., Devroey P., Haentjens. *i wsp.*: Neonatal outcome of 724 children born after ICSI using non-ejaculated sperm. *Hum Reprod*. 2011, 26 (7), 1752–1758.
- Ben-Yosef D., Yogev L., Hauser R., Yavetz H., Azem F., Yovel I. *i wsp.*: Testicular sperm retrieval and cryopreservation prior to initiating ovarian stimulation as the first line approach in patients with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod*. 1999, 14 (7), 1794–1801.
- Berger R.E.: Epididymitis. W: Sexually Transmitted diseases, in sexually transmitted diseases. Red. K.K. Holmes, P.A. Mardh, P.F. Sparling. McGraw-Hill, New York 1984, 650–662.
- Berger R.E., Alexander E.R., Harnisch J.P., Paulsen C.A., Monda G.D., Ansell J. *i wsp.*: Etiology, manifestations and therapy of acute epididymitis: prospective study of 50 cases. *J Urol*. 1979, 121 (6), 750–754.
- Bernal-Delgado E., Latour-Pérez J., Pradas-Arnal F., Gómez-López L.I.: The association between vasectomy and prostate cancer: a systematic review of the literature. *Fertil Steril*. 1998, 70 (2), 191–200.
- Bianco S.D., Kaiser U.B.: The genetic and molecular basis of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Nat Rev Endocrinol*. 2009, 5 (10), 569–576.
- Borges E. Jr., Rossi-Ferragut L.M., Pasqualotto F.F., dos Santos D.R., Rocha C.C., Iaconelli A Jr.: Testicular sperm results in elevated miscarriage rates compared to epididymal sperm in azoospermic patients. *Sao Paulo Med J*. 2002, 120 (4), 122–126.
- Borovikov A.: Treatment of large vasal defects. W: Surgery of male infertility. Red. M. Goldstein. WB Saunders, Philadelphia 1995, 77–95.
- de Braekeleer M., Ferec C.: Mutations in the cystic fibrosis gene in men with congenital bilateral absence of the vas deferens. *Mol Hum Reprod*. 1996, 2 (9), 669–677.
- Brindley G.S.: Reflex ejaculation under vibratory stimulation in paraplegic men. *Paraplegia*. 1981, 19 (5), 299–302.
- Brooks M.E., Berezin M., Braf Z.: Treatment of retrograde ejaculation with imipramine. *Urology*. 1980, 15 (4), 353–355.
- Buvat J.: Glossaire. Disruptions in ejaculation. W: Ejaculation and its disruptions. Red. J. Buvat, P. Jouannet. SIMEP, Lyon-Villeurbanne 1984, 9.
- Carrell D.T.: The clinical implementation of sperm chromosome aneuploidy testing: pitfalls and promises. *J Androl*. 2008, 29 (2), 124–133.
- van Casteren N.J., Looijenga L.H., Dohle G.R.: Testicular microlithiasis and carcinoma in situ overview and proposed clinical guideline. *Int J Androl*. 2009, 32 (4), 279–287.
- Chan P.T., Brandell R.A., Goldstein M.: Prospective analysis of outcomes after microsurgical intussusception vasoepididymostomy. *BJU Int*. 2005, 96 (4), 598–601.
- Chevret E., Rousseaux S., Monteil M., Usson Y., Cozzi J., Pelletier R. *i wsp.*: Increased incidence of hyperhaploid 24,XY spermatozoa detected by three-colour FISH in a 46,XY/47,XXY male. *Hum Genet*. 1996, 97 (2), 171–175.
- Chillon M., Casals T., Mercier B., Bassas L., Lissens W., Silber S. *i wsp.*: Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. *N Engl J Med*. 1995, 332 (22), 1475–1480.
- Chohan K.R., Griffin J.T., Carrell D.T.: Evaluation of chromatin integrity in human sperm using acridine orange staining with different fixatives and after cryopreservation. *Andrologia*. 2004, 36 (5), 321–326.
- Christiansen C.G., Sandlow J.I.: Testicular pain following vasectomy: a review of postvasectomy pain syndrome. *J Androl*. 2003, 24 (3), 293–298.
- Christiansen E., Tollefsrud A., Purvis K.: Sperm quality in men with chronic abacterial prostatovesiculitis verified by rectal ultrasonography. *Urology*. 1991, 38 (6), 545–549.
- Chua M.E., Escusa K.G., Luna S., Tapia L.C., Dofitas B., Morales M.: Revisiting oestrogen antagonists (clomiphene or tamoxifen) as medical empiric therapy for idiopathic male infertility: a meta-analysis. *Andrology*. 2013, 1 (5), 749–757.
- Clarke G.N.: Sperm cryopreservation: is there a significant risk of cross-contamination? *Hum Reprod*. 1999, 14 (12), 2941–2943. [no abstract]
- Clementini E., Palka C., Iezzi I., Stuppia L., Guanciali-Franchi P., Tiboni G.M.: Prevalence of chromosomal abnormalities in 2078, infertile couples referred for assisted reproductive techniques. *Hum Reprod*. 2005, 20 (2), 437–442.
- Colpi G.M., Casella F., Zanollo A., Ballerini G., Balerna M., Campana A. *i wsp.*: Functional voiding disturbances of the ampullo-vesicular seminal tract: a cause of male infertility. *Acta Eur Fertil*. 1987, 18 (3), 165–179.

- Colpi G.M., Piediferro G., Nerva F., Giacchetta D., Colpi E.M., Piatti E.: Sperm retrieval for intra-cytoplasmic sperm injection in non-obstructive azoospermia. *Minerva Urol Nefrol.* 2005, 57 (2), 99–107.
- Comhaire F.H., Rowe P.J., Farley T.M.: The effect of doxycycline in infertile couples with male accessory gland infection: a double blind prospective study. *Int J Androl.* 1986, 9 (2), 91–98.
- Comhaire F.H., Verschraegen G., Vermeulen L.: Diagnosis of accessory gland infection and its possible role in male infertility. *Int J Androl.* 1980, 3 (1), 32–45.
- Cook L.A., Van Vliet H.A., Pun A., Gallo M.F.: Vasectomy techniques for male sterilization: systematic Cochrane review of randomized controlled trials and controlled clinical trials. *Hum Reprod.* 2004, 19 (11), 2431–2438.
- Cozzi J., Chevret E., Rousseaux S., Pelletier R., Benitz V., Jalbert H. *i wsp.*: Achievement of meiosis in XXY germ cells: study of 543 sperm karyotypes from an XY/XXY mosaic patient. *Hum Genet.* 1994, 93 (1), 32–34.
- Crich J.P., Jequier A.M.: Infertility in men with retrograde ejaculation: the action of urine on sperm motility, and a simple method for achieving ante-grade ejaculation. *Fertil Steril.* 1978, 30 (5), 572–576.
- Davies M.J., Moore V.M., Willson K.J., van Essen P., Priest K., Scott H. *i wsp.*: Reproductive technologies and the risk of birth defects. *N Engl J Med.* 2012, 366 (19), 1803–1813.
- Davila Garza S.A., Patrizio P.: Reproductive outcomes in patients with male infertility because of Klinefelter's syndrome, Kartagener's syndrome, round-head sperm, dysplasia fibrous sheath, and 'stump' tail sperm: an updated literature review. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2013, 25 (3), 229–246.
- Demyttenaere K., Huygens R.: Painful ejaculation and urinary hesitancy in association with antidepressant therapy: relief with tamsulosin. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2002, 12 (4), 337–341.
- Depuydt C.E., Bosmans E., Zalata A., Schoonjans F., Comhaire F.H.: The relation between reactive oxygen species and cytokines in andrological patients with or without male accessory gland infection. *J Androl.* 1996, 17 (6), 699–707.
- Derogee M., Bevers R.F., Prins H.J., Jonges T.G., Elbers F.H., Boon T.A.: Testicular microlithiasis, a premalignant condition: prevalence, histopathologic findings, and relation to testicular tumor. *Urology.* 2001, 57 (6), 1133–1137.
- Deruyver Y., Vanderschueren D., van der Aa F.: Outcome of microdissection TESE compared with conventional TESE in nonobstructive azoospermia: a systematic review. *Andrology.* 2014, 2 (1), 20–24.
- Desrosiers P., Légaré C., Leclerc P., Sullivan R.: Membranous and structural damage that occur during cryopreservation of human sperm may be time-related events. *Fertil Steril.* 2006, 85 (6), 1744–1752.
- Ding H., Tian J., Du W., Zhang L., Wang H., Wang Z.: Open non-microsurgical, laparoscopic or open microsurgical varicocelectomy for male infertility: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BJU Int.* 2012, 110 (10), 1536–1542.
- Dohle G., Arver S., Bettocchi C., Jones T.H., Kliesch S., Punab M.: Guidelines on male hypogonadism. European Association of Urology, Paris 2012a.
- Dohle G.R., Colpi G.M., Hargreave T.B., Papp G.K., Jungwirth A., Weidner W.:EAU guidelines on male infertility. *Eur Urol.* 2005, 48 (5), 703–711.
- Dohle G.R., Diemer T., Kopa Z., Krausz C., Giwercman A., Jungwirth A.: European Association of Urology guidelines on vasectomy. *Eur Urol.* 2012b, 61 (1), 159–163.
- Donat R., McNeill A.S., Fitzpatrick D.R., Hargreave T.B.: The incidence of cystic fibrosis gene mutations in patients with congenital bilateral absence of the vas deferens in Scotland. *Br J Urol.* 1997, 79 (1), 74–77.
- Donnelly E.T., McClure N., Lewis S.E.: Cryopreservation of human semen and prepared sperm: effects on motility parameters and DNA integrity. *Fertil Steril.* 2001, 76 (5), 892–900.
- Dousset B., Husset F., Daudin M., Bujan L., Foliguet B., Nabet P.: Seminal cytokine concentrations (IL-1beta, IL-2, IL-6, sR IL-2, sR IL-6), semen parameters and blood hormonal status in male infertility. *Hum Reprod.* 1997, 12 (7), 1476–1479.
- Drake M.J., Quinn F.M.: Absent vas deferens and ipsilateral multicystic dysplastic kidney in a child. *Br J Urol.* 1996, 77 (5), 756–757.
- Dul E.C., Groen H., van Ravenswaaij-Arts C.M., Dijkhuizen T., van Echten-Arends J., Land J.A.: The prevalence of chromosomal abnormalities in subgroups of infertile men. *Hum Reprod.* 2012, 27 (1), 36–43.
- Eberhard J., Ståhl O., Cohn-Cedermark G., Cavallin-Ståhl E., Giwercman Y., Rylander L. *i wsp.*: Sexual function in men treated for testicular cancer. *J Sex Med.* 2009, 6 (7), 1979–1989.
- Eberhard J., Ståhl O., Cwikiel M., Cavallin-Ståhl E., Giwercman Y., Salmonson E.C. *i wsp.*: Risk factors for post-treatment hypogonadism in testicular cancer patients. *Eur J Endocrinol.* 2008, 158 (4), 561–570.
- Eberhard J., Ståhl O., Giwercman Y., Cwikiel M., Cavallin-Ståhl E., Lundin K.B. *i wsp.*: Impact of therapy and androgen receptor polymorphism on sperm concentration in men treated for testicular germ cell cancer: a longitudinal study. *Hum Reprod.* 2004, 19 (6), 1418–1425.
- von Eckardstein S., Tsakmakidis G., Kamischke A., Rolf C., Nieschlag E.: Sonographic testicular microlithiasis as an indicator of premalignant conditions in normal and infertile men. *J Androl.* 2001, 22 (5), 818–824.
- Elder J.S., Mostwin J.L.: Cyst of the ejaculatory duct/urogenital sinus. *J Urol.* 1984, 132 (4), 768–771.
- Elliott S.: Treatment of anejaculation. W: Treating male infertility: new possibilities. Red. G.M. Colpi, M. Balerna. Karger AG, Basel 1994, 240–254.
- ESHRE Capri Workshop Group. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in 2006: evidence and evolution. *Hum Reprod Update.* 2007, 13 (6), 515–526.
- Esteves S.C., Miyaoka R., Agarwal A.: Sperm retrieval techniques for assisted reproduction. *Int Braz J Urol.* 2011, 37 (5), 570–583.
- Estop A.M., Munné S., Cieply K.M., Vandermark K.K., Lamb A.N., Fisch H. *i wsp.*: Meiotic products of a Klinefelter 47,XXY male as determined by sperm fluorescence in-situ hybridization analysis. *Hum Reprod.* 1998, 13 (1), 124–127.
- Evers J.H., Collins J., Clarke J.: Surgery or embolisation for varicoceles in subfertile men. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009, 1, CD000479.
- Ferlin A., Vinanzi C., Garolla A., Selice R., Zuccarello D., Cazzadore C. *i wsp.*: Male infertility and androgen receptor gene mutations: clinical features and identification of seven novel mutations. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006, 65 (5), 606–610.
- Finkelstein J.: Androgens and bone metabolism. W: Testosterone: action, deficiency, substitution. Red. E. Nieschlag, H.M. Behre. Springer Verlag, Berlin 1998, 187–207.
- Fisch H., Lambert S.M., Goluboff E.T.: Management of ejaculatory duct obstruction: etiology, diagnosis, and treatment. *World J Urol.* 2006, 24 (6), 604–610.
- Foresta C., Bettella A., Spolaore D., Merico M., Rossato M., Ferlin A.: Suppression of the high endogenous levels of plasma FSH in infertile men are associated with improved Sertoli cell function as reflected by elevated levels of plasma inhibin B. *Hum Reprod.* 2004, 19 (6), 1431–1437.
- Foresta C., Galeazzi C., Bettella A., Stella M., Scandellari C.: High incidence of sperm sex chromosomes aneuploidies in two patients with Klinefelter's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998, 83 (1), 203–205.
- Ghanem M., Bakr N.I., Elgayaar M.A., el Mongy S., Fathy H., Ibrahim A.H.: Comparison of the outcome of intracytoplasmic sperm injection in obstructive and non-obstructive azoospermia in the first cycle: a report of case series and meta-analysis. *Int J Androl.* 2005, 28 (1), 16–21

- Giachini C., Laface I., Guarducci E., Balercia G., Forti G., Krausz C.: Partial AZFc deletions and duplications: clinical correlates in the Italian population. *Hum Genet.* 2008, 124 (4), 399–410.
- Giamarellou H., Tympanidis K., Bitos N.A., Leonidas E., Daikos G.K.: Infertility and chronic prostatitis. *Andrologia.* 1984, 16 (5), 417–422.
- Gianaroli L., Magli M.C., Cavallini G., Crippa A., Nadalini M., Bernardini L. *i wsp.*: Frequency of aneuploidy in sperm from patients with extremely severe male factor infertility. *Hum Reprod.* 2005, 20 (8), 2140–2152.
- Gil Salom M.: [Spermatic recovery techniques for intracytoplasmic spermatozoid injection (ICSI) in male infertility]. *Arch Esp Urol.* 2004, 57 (9), 1035–1046.
- Gilja I., Parazajder J., Radej M., Cvitković P., Kovacić M.: Retrograde ejaculation and loss of emission: possibilities of conservative treatment. *Eur Urol.* 1994, 25 (3), 226–228.
- Giwercman A., Bruun E., Frimodt-Møller C., Skakkebaek N.E.: Prevalence of carcinoma in situ and other histopathological abnormalities in testes of men with a history of cryptorchidism. *J Urol.* 1989, 142 (4), 998–1001.
- Giwercman A., Hansen L.L., Skakkebaek N.E.: Initiation of sperm production after bilateral orchiopexy: clinical and biological implications. *J Urol.* 2000a, 163 (4), 1255–1256.
- Giwercman A., Kledal T., Schwartz M., Giwercman Y.L., Leffers H., Zazzi H. *i wsp.*: Preserved male fertility despite decreased androgen sensitivity caused by a mutation in the ligand-binding domain of the androgen receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000b, 85 (6), 2253–2259.
- Giwercman A., Müller J., Skakkebaek N.E.: Carcinoma in situ of the undescended testis. *Semin Urol.* 1988, 6 (2), 110–119.
- Giwercman A., Müller J., Skakkebaek N.E.: Prevalence of carcinoma in situ and other histopathological abnormalities in testes from 399 men who died suddenly and unexpectedly. *J Urol.* 1991, 145 (1), 77–80.
- Goldstein M., Gilbert B.R., Dicker A.P., Dwosh J., Gnecco C.: Microsurgical inguinal varicocelectomy with delivery of the testis: an artery and lymphatic sparing technique. *J Urol.* 1992, 148 (6), 1808–1811.
- Gottlieb B., Lombroso R., Beitel L.K., Trifiro M.A.: Molecular pathology of the androgen receptor in male (in)fertility. *Reprod Biomed Online.* 2005, 10 (1), 42–48.
- de Gouveia Brazao C.A., Pierik F.H., Oosterhuis J.W., Dohle G.R., Looijenga L.H., Weber R.F.: Bilateral testicular microlithiasis predicts the presence of the precursor of testicular germ cell tumors in subfertile men. *J Urol.* 2004, 171 (1), 158–160.
- Gracia J., González N., Gómez M.E., Plaza L., Sánchez J., Alba J.: Clinical and anatomopathological study of 2000, cryptorchid testes. *Br J Urol.* 1995, 75 (6), 697–701.
- Greenhall E., Vessey M.: The prevalence of subfertility: a review of the current confusion and a report of two new studies. *Fertil Steril.* 1990, 54 (6), 978–983.
- Grischenko V.I., Dunaevskaya A.V., Babenko V.I.: Cryopreservation of human sperm using rapid cooling rates. *Cryo Letters.* 2003, 24 (2), 67–76.
- Guttenbach M., Michelmann H.W., Hinney B., Engel W., Schmid M.: Segregation of sex chromosomes into sperm nuclei in a man with 47,XXY Klinefelter's karyotype: a FISH analysis. *Hum Genet.* 1997, 99 (4), 474–477.
- Hadziselimovic F., Hocht B., Herzog B., Buser M.W.: Infertility in cryptorchidism is linked to the stage of germ cell development at orchidopexy. *Horm Res.* 2007, 68 (1), 46–52.
- Hallak J., Hendin B.N., Thomas A.J. Jr, Agarwal A.: Investigation of fertilizing capacity of cryopreserved spermatozoa from patients with cancer. *J Urol.* 1998, 159 (4), 1217–1220.
- 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, 310 (1), 3–9.
- Handelsman D., Waites G.M.: Hormonal male contraception. W: *Andrology for the clinician.* Red. W. Schill, F. Comhaire, T. Hargreave. Springer Verlag, Berlin 2006a, 520–524
- Handelsman D., Waites G.M.: Traditional methods. W: *Andrology for the clinician.* Red. W. Schill, F. Comhaire, T. Hargreave. Springer Verlag, Berlin 2006b, 122–124.
- Hauser R., Temple-Smith P.D., Southwick G.J., de Kretser D.: Fertility in cases of hypergonadotropic azoospermia. *Fertil Steril.* 1995, 63 (3), 631–636.
- Hauser R., Yogev L., Amit A., Yavetz H., Botchan A., Azem F. *i wsp.*: Severe hypospERMATogenesis in cases of nonobstructive azoospermia: should we use fresh or frozen testicular spermatozoa? *J Androl.* 2005, 26 (6), 772–778.
- Heidenreich A., Altmann P., Engelmann U.H.: Microsurgical vasovasostomy versus microsurgical epididymal sperm aspiration/testicular extraction of sperm combined with intracytoplasmic sperm injection. A cost benefit analysis. *Eur Urol.* 2000, 37 (5), 609–614.
- Hendry W.F.: Azoospermia and surgery for testicular obstruction. W: *Male infertility.* Red. T.B. Hargreave. Springer Verlag, Berlin 1997.
- Hendry W.F.: Disorders of ejaculation: congenital, acquired and functional. *Br J Urol.* 1998, 82 (3), 331–341.
- Hendry W.F., Parslow J.M., Stedronska J.: Exploratory scrototomy in 168 azoospermic males. *Br J Urol.* 1983, 55 (6), 785–791.
- Heyns C.F., Hutson J.M.: Historical review of theories on testicular descent. *J Urol.* 1995, 153 (3 Pt 1), 754–767.
- Holden C.A., McLachlan R.I., Cumming R., Wittert G., Handelsman D.J., de Kretser D.M. *i wsp.*: Sexual activity, fertility and contraceptive use in middle-aged and older men: Men in Australia, Telephone Survey (MATeS). *Hum Reprod.* 2005, 20 (12), 3429–3434.
- Huleihel M., Lunenfeld E., Levy A., Potashnik G., Glezerman M.: Distinct expression levels of cytokines and soluble cytokine receptors in seminal plasma of fertile and infertile men. *Fertil Steril.* 1996, 66 (1), 135–139.
- Huyghe E., Matsuda T., Thonneau P.: Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review. *J Urol.* 2003, 170 (1), 5–11.
- Ivanissevich O.: Left varicocele due to reflux; experience with 4,470 operative cases in forty-two years. *J Int Coll Surg.* 1960, 34, 742–55.
- Jacobsen R., Bostofte E., Engholm G., Hansen J., Olsen J.H., Skakkebaek N.E. *i wsp.*: Risk of testicular cancer in men with abnormal semen characteristics: cohort study. *BMJ.* 2000, 321 (7264), 789–792.
- Jankowicz E., Drozdowski W., Pogumirski J.: Samoistna neuropatia autonomiczna (pandysautonomia). *Neurol Neurochir Pol.* 2001, 35 (3), 439–452.
- Jarvi K., Zini A., Buckspan M.B., Asch M., Ginzburg B., Margolis M.: Adverse effects on vasoepididymostomy outcomes for men with concomitant abnormalities in the prostate and seminal vesicle. *J Urol.* 1998, 160 (4), 1410–1412.
- Jequier A.M.: Obstructive azoospermia: a study of 102 patients. *Clin Reprod Fertil.* 1985, 3 (1), 21–36.
- Johnson M.D.: Genetic risks of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counseling and screening. *Fertil Steril.* 1998, 70 (3), 397–411.
- Jonas D., Linzbach P., Weber W.: The use of Midodrin in the treatment of ejaculation disorders following retroperitoneal lymphadenectomy. *Eur Urol.* 1979, 5 (3), 184–187.
- Jones P.F.: Approaches to orchidopexy. *Br J Urol.* 1995, 75 (6), 693–636.

- Jungwirth A., Giwercman A., Tournaye H., Diemer T., Kopa Z., Dohle G. *i wsp.*: European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012, update. *Eur Urol.* 2012, 62 (2), 324–332.
- Jungwirth A., Gögüs C., Hauser G., Gomahr A., Schmeller N., Aulitzky W. *i wsp.*: Clinical outcome of microsurgical subinguinal varicocelectomy in infertile men. *Andrologia.* 2001, 33 (2), 71–74.
- Kim E.D., Gilbaugh J.H., Patel V.R., Turek P.J., Lipshultz L.I.: Testis biopsies frequently demonstrate sperm in men with azoospermia and significantly elevated follicle-stimulating hormone levels. *J Urol.* 1997, 157 (1), 144–146.
- Kolettis P.N., Thomas A.J.: Vasoepididymostomy for vasectomy reversal: a critical assessment in the era of intracytoplasmic sperm injection. *J Urol.* 1997, 158 (2), 467–470.
- Kollin C., Stukenborg J.B., Nurmio M., Sundqvist E., Gustafsson T., Söder O. *i wsp.*: Boys with undescended testes: endocrine, volumetric and morphometric studies on testicular function before and after orchidopexy at nine months or three years of age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012, 97 (12), 4588–4595.
- Korthorst R.A., Consten D., van Rooijen J.H.: Clearance after vasectomy with a single semen sample containing < than 100 000 immotile sperm/mL: analysis of 1073 patients. *BJU Int.* 2010, 105 (11), 1572–1575.
- Krausz C.: Genetic aspects of male infertility. *European Urological Review.* 2009, 3 (2).
- Krausz C., Degl'Innocenti S.: Y chromosome and male infertility: update, 2006. *Front Biosci.* 2006, 11, 3049–3061.
- Krausz C., Forti G., McElreavey K.: The Y chromosome and male fertility and infertility. *Int J Androl.* 2003, 26 (2), 70–75.
- Krausz C., Giachini C.: Genetic risk factors in male infertility. *Arch Androl.* 2007, 53 (3), 125–133.
- Krausz C., Giachini C., Lo Giacco D., Daguin F., Chianese C., Ars E. *i wsp.*: High resolution X chromosome-specific array-CGH detects new CNVs in infertile males. *PLoS One.* 2012, 7 (10), e44887.
- Krausz C., Hoefsloot L., Simoni M., Tüttelmann F.: EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: state-of-the-art 2013. *Andrology.* 2014, 2 (1), 5–19.
- Krieger J.N., Berger R.E., Ross S.O., Rothman I., Muller C.H.: Seminal fluid findings in men with nonbacterial prostatitis and prostatodynia. *J Androl.* 1996, 17 (3), 310–318.
- Kuligowska E., Baker C.E., Oates R.D.: Male infertility: role of transrectal US in diagnosis and management. *Radiology.* 1992, 185 (2), 353–360.
- Lanfranco F., Kamischke A., Zitzmann M., Nieschlag E.: Klinefelter's syndrome. *Lancet.* 2004, 364 (9430), 273–283.
- Le Bourhis C., Siffroi J.P., McElreavey K., Dadoune J.P.: Y chromosome microdeletions and germinal mosaicism in infertile males. *Mol Hum Reprod.* 2000, 6 (8), 688–693.
- Leib Z., Bartoov B., Eltes F., Servadio C.: Reduced semen quality caused by chronic abacterial prostatitis: an enigma or reality? *Fertil Steril.* 1994, 61 (6), 1109–1116.
- Lenk S., Fahlenkamp D., Glied V., Lindeke A.: Comparison of different methods of treating varicocele. *J Androl.* 1994, 15 Suppl: 34S–37S.
- Li S.Q., Goldstein M., Zhu J., Huber D.: The no-scalpel vasectomy. *J Urol.* 1991, 145 (2), 341–344.
- Liversedge N.H., Jenkins J.M., Keay S.D., McLaughlin E.A., Al-Sufyan H., Maile L.A. *i wsp.*: Antibiotic treatment based on seminal cultures from asymptomatic male partners in in-vitro fertilization is unnecessary and may be detrimental. *Hum Reprod.* 1996, 11 (6), 1227–1231.
- von der Maase H., Rørth M., Walbom-Jørgensen S., Sørensen B.L., Christophersen I.S., Hald T. *i wsp.*: Carcinoma in situ of contralateral testis in patients with testicular germ cell cancer: study of 27 cases in 500 patients. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986, 293 (6559), 1398–1401.
- Mangoli V., Dandekar S., Desai S., Mangoli R.: The outcome of ART in males with impaired spermatogenesis. *J Hum Reprod Sci.* 2008, 1 (2), 73–76.
- Manning M., Jünemann K.P., Alken P.: Decrease in testosterone blood concentrations after testicular sperm extraction for intracytoplasmic sperm injection in azoospermic men. *Lancet.* 1998, 352 (9121), 37.
- Marconi M., Keudel A., Diemer T., Bergmann M., Steger K., Schuppe H.C. *i wsp.*: Combined trifocal and microsurgical testicular sperm extraction is the best technique for testicular sperm retrieval in “low-chance” nonobstructive azoospermia. *Eur Urol.* 2012, 62 (4), 713–739.
- Martin-du-Pan R.C., Bischof P.: Increased follicle stimulating hormone in infertile men. Is increased plasma FSH always due to damaged germinal epithelium? *Hum Reprod.* 1995, 10 (8), 1940–1945.
- Martini E., Geraedts J.P., Liebaers I., Land J.A., Capitano G.L., Ramaekers F.C. *i wsp.*: Constitution of semen samples from XYY and XXY males as analysed by in-situ hybridization. *Hum Reprod.* 1996, 11 (8), 1638–1643.
- Matthews G.J., Schlegel P.N., Goldstein M.: Patency following microsurgical vasoepididymostomy and vasovasostomy: temporal considerations. *J Urol.* 1995, 154 (6), 2070–2073.
- Matthiesson K.L., McLachlan R.I.: Male hormonal contraception: concept proven, product in sight? *Hum Reprod Update.* 2006, 12 (4), 463–482.
- Maurer C.A., Z'Graggen K., Renzulli P., Schilling M.K., Netzer P., Büchler M.W.: Total mesorectal excision preserves male genital function compared with conventional rectal cancer surgery. *Br J Surg.* 2001, 88 (11), 1501–1505.
- McMahon C.G., Porst H.: Oral agents for the treatment of premature ejaculation: review of efficacy and safety in the context of the recent International Society for Sexual Medicine criteria for lifelong premature ejaculation. *J Sex Med.* 2011, 8 (10), 2707–2725.
- McVicar C.M., O'Neill D.A., McClure N., Clements B., McCullough S., Lewis S.E. *i wsp.*: Effects of vasectomy on spermatogenesis and fertility outcome after testicular sperm extraction combined with ICSI. *Hum Reprod.* 2005, 20 (10), 2795–2800.
- Miersch W.D., Schoeneich G., Winter P., Buszello H.: Laparoscopic varicocelectomy: indication, technique and surgical results. *Br J Urol.* 1995, 76 (5), 636–638.
- Miller F.N., Sidhu P.S.: Does testicular microlithiasis matter? A review. *Clin Radiol.* 2002, 57 (10), 883–890.
- Miller K.D., Coughlin M.T., Lee P.A.: Fertility after unilateral cryptorchidism. Paternity, time to conception, pretreatment testicular location and size, hormone and sperm parameters. *Horm Res.* 2001, 55 (5), 249–253.
- Miyagawa Y., Tsujimura A., Matsumiya K., Takao T., Tohda A., Koga M. *i wsp.*: Outcome of gonadotropin therapy for male hypogonadotropic hypogonadism at university affiliated male infertility centers: a 30-year retrospective study. *J Urol.* 2005, 173 (6), 2072–2075.
- Nathanson K.L., Kanetsky P.A., Hawes R., Vaughn D.J., Letrero R., Tucker K. *i wsp.*: The Y deletion gr/gr and susceptibility to testicular germ cell tumor. *Am J Hum Genet.* 2005, 77 (6), 1034–1043.
- National guideline for the management of epididymo-orchitis. Clinical Effectiveness Group (Association of Genitourinary Medicine and the Medical Society for the Study of Venereal Diseases). *Sex Transm Infect.* 1999, 75 (Suppl 1), 51–53.
- Navarro-Costa P., Gonçalves J., Plancha C.E.: The AZFc region of the Y chromosome: at the crossroads between genetic diversity and male infertility. *Hum Reprod Update.* 2010, 16 (5), 525–542.

- Nieschlag E., Behre H.M., Nieschlag S.: Andrology. Male reproductive health and dysfunction. Springer Verlag, Berlin 2010.
- Nieschlag E., Wang C.C., Handelsman D.J., Swerdloff R.S., Wu F.C.: Guidelines for the use of androgens in men. WHO, Geneva 1992.
- Nirapathpongporn A., Huber D.H., Krieger J.N.: No-scalpel vasectomy at the King's birthday vasectomy festival. *Lancet*. 1990, 335 (8694), 894–895.
- Nord C., Bjørø T., Ellingsen D., Mykletun A., Dahl O., Klepp O. *i wsp.*: Gonadal hormones in long-term survivors 10 years after treatment for unilateral testicular cancer. *Eur Urol*. 2003, 44 (3), 322–328.
- Nuti F., Krausz C.: Gene polymorphisms/mutations relevant to abnormal spermatogenesis. *Reprod Biomed Online*. 2008, 16 (4), 504–513.
- Oates R.D., Amos J.A.: The genetic basis of congenital bilateral absence of the vas deferens and cystic fibrosis. *J Androl*. 1994, 15 (1), 1–8.
- O'Connell M., McClure N., Lewis S.E.: The effects of cryopreservation on sperm morphology, motility and mitochondrial function. *Hum Reprod*. 2002, 17 (3), 704–709.
- Palomo A.: Radical cure of varicocele by a new technique; preliminary report. *J Urol*. 1949, 61 (3), 604–607.
- Pang M.G., Kim Y.J., Lee S.H., Kim C.K.: The high incidence of meiotic errors increases with decreased sperm count in severe male factor infertilities. *Hum Reprod*. 2005, 20 (6), 1688–1694.
- Parra B.L., Venable D.D., Gonzalez E., Eastham J.A.: Testicular microlithiasis as a predictor of intratubular germ cell neoplasia. *Urology*. 1996, 48 (5), 797–799.
- Patsalis P.C., Sismani C., Quintana-Murci L., Taleb-Bekkouche F., Krausz C., McElreavey K. *i wsp.*: Effects of transmission of Y chromosome AZFc deletions. *Lancet*. 2002, 360 (9341), 1222–1224.
- Pavlovich C.P., Schlegel P.N.: Fertility options after vasectomy: a cost-effectiveness analysis. *Fertil Steril*. 1997, 67 (1), 133–141.
- van Peperstraten A., Proctor M.L., Johnson N.P., Philipson G.: Techniques for surgical retrieval of sperm prior to ICSI for azoospermia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006, (3), CD002807.
- Petersen P.M., Skakkebaek N.E., Rørth M., Giwercman A.: Semen quality and reproductive hormones before orchiectomy in men with testicular cancer. *J Clin Oncol*. 1999, 17 (3), 941–947.
- Peterson A.C., Bauman J.M., Light D.E., McMann L.P., Costabile R.A.: The prevalence of testicular microlithiasis in an asymptomatic population of men 18 to 35 years old. *J Urol*. 2001, 166 (6), 2061–2064.
- Pettersson A., Richiardi L., Nordenskjöld A., Kaijser M., Akre O.: Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. *N Engl J Med*. 2007, 356 (18), 1835–1841.
- Pierik F.H., Dohle G.R., van Muiswinkel J.M., Vreeburg J.T., Weber R.F.: Is routine scrotal ultrasound advantageous in infertile men? *J Urol*. 1999, 162 (5), 1618–1620.
- Pierik F.H., van Ginneken A.M., Dohle G.R., Vreeburg J.T., Weber R.F.: The advantages of standardized evaluation of male infertility. *Int J Androl*. 2000, 23 (6), 340–346.
- Pierik F.H., Vreeburg J.T., Stijnen T., de Jong F.H., Weber R.F.: Serum inhibin B as a marker of spermatogenesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998, 83 (9), 3110–3114.
- Pryor J.: Erectile and ejaculatory problems in infertility. W: Male infertility. Red. T.B. Hargreave. Springer Verlag, Berlin 1997, 319–336.
- Purvis K., Christiansen E.: Infection in the male reproductive tract. Impact, diagnosis and treatment in relation to male infertility. *Int J Androl*. 1993, 16 (1), 1–13.
- Rajender S., Singh L., Thangaraj K.: Phenotypic heterogeneity of mutations in androgen receptor gene. *Asian J Androl*. 2007, 9 (2), 147–179.
- Repping S., Skaletsky H., Brown L., van Daalen S.K., Korver C.M., Pyntikova T. *i wsp.*: Polymorphism for a 1.6-Mb deletion of the human Y chromosome persists through balance between recurrent mutation and haploid selection. *Nat Genet*. 2003, 35 (3), 247–251.
- Ritzen E.M.: Undescended testes: a consensus on management. *Eur J Endocrinol*. 2008, 159, Suppl 1, S87–90.
- Robinson A.J., Grant J.B., Spencer R.C., Potter C., Kinghorn G.R.: Acute epididymitis: why patient and consort must be investigated. *Br J Urol*. 1990, 66 (6), 642–645.
- Ross C., Morriss A., Khairy M., Khalaf Y., Braude P., Coomarasamy A. *i wsp.*: A systematic review of the effect of oral antioxidants on male infertility. *Reprod Biomed Online*. 2010, 20 (6), 711–723.
- Rowe T.: Fertility and a woman's age. *J Reprod Med*. 2006, 51 (3), 157–163.
- Rudkin L., Taylor M.J., Hawton K.: Strategies for managing sexual dysfunction induced by antidepressant medication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004, (4), CD003382.
- Ruiz-Romero J., Sarquella J., Pomerol J.M.: A new device for microsurgical sperm aspiration. *Andrologia*. 1994, 26 (2), 119–120.
- Saito K., Suzuki K., Iwasaki A., Yumura Y., Kubota Y.: Sperm cryopreservation before cancer chemotherapy helps in the emotional battle against cancer. *Cancer*. 2005, 104 (3), 521–524.
- Sawada Y., Ackerman D., Behrman S.J.: Motility and respiration of human spermatozoa after cooling to various low temperatures. *Fertil Steril*. 1967, 18 (6), 775–781.
- Schaeffer A.J.: Clinical practice. Chronic prostatitis and the chronic pelvic pain syndrome. *N Engl J Med*. 2006, 355 (16), 1690–1698.
- Schill W.B.: Pregnancy after brompheniramine treatment of a diabetic with incomplete emission failure. *Arch Androl*. 1990, 25 (1), 101–104.
- Schlegel P.N.: Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod*. 1999, 14 (1), 131–135.
- Schlegel P.N., Shin D., Goldstein M.: Urogenital anomalies in men with congenital absence of the vas deferens. *J Urol*. 1996, 155 (5), 1644–1648.
- Schopohl J., Mehlretter G., von Zumbusch R., Eversmann T., von Werder K.: Comparison of gonadotropin-releasing hormone and gonadotropin therapy in male patients with idiopathic hypothalamic hypogonadism. *Fertil Steril*. 1991, 56 (6), 1143–1150.
- Schoysman R.: Vaso-epididymostomy – a survey of techniques and results with considerations of delay of appearance of spermatozoa after surgery. *Acta Eur Fertil*. 1990, 21 (5), 239–245.
- Schrader M., Müller M., Sofikitis N., Straub B., Krause H., Miller K.: "Onco-tese": testicular sperm extraction in azoospermic cancer patients before chemotherapy-new guidelines? *Urology*. 2003, 61 (2), 421–425.
- Schroeder-Printzen I., Diemer T., Weidner W.: Vasovasostomy. *Urol Int*. 2003, 70 (2), 101–107.
- Schroeder-Printzen I., Ludwig M., Köhn F., Weidner W.: Surgical therapy in infertile men with ejaculatory duct obstruction: technique and outcome of a standardized surgical approach. *Hum Reprod*. 2000a, 15 (6), 1364–1368.
- Schroeder-Printzen I., Zumbé J., Bispink L., Palm S., Schneider U., Engelmann U. *i wsp.*: Microsurgical epididymal sperm aspiration: aspirate analysis and straws available after cryopreservation in patients with non-reconstructable obstructive azoospermia. MESA/TESE Group Giessen. *Hum Reprod*. 2000b, 15 (12), 2531–2535.

- Schuhrike T.D., Kaplan G.W.: Prostatic utricle cysts (mullerian duct cysts). *J Urol.* 1978, 119 (6), 765–767.
- Schwarzer J.U., Fiedler K., Hertwig I., Krüsmann G., Würfel W., Schleyer M. *i wsp.*: Sperm retrieval procedures and intracytoplasmic spermatozoa injection with epididymal and testicular sperms. *Urol Int.* 2003, 70 (2), 119–123.
- Schwarzer J.U., Steinfatt H., Schleyer M., Köhn F.M., Fiedler K., von Hertwig I. *i wsp.*: No relationship between biopsy sites near the main testicular vessels or rete testis and successful sperm retrieval using conventional or microdissection biopsies in 220 nonobstructive azoospermic men. *Asian J Androl.* 2013, 15 (6), 795–798.
- Schwingl P.J., Guess H.A.: Safety and effectiveness of vasectomy. *Fertil Steril.* 2000, 73 (5), 923–936.
- Seyferth W., Jecht E., Zeitler E.: Percutaneous sclerotherapy of varicocele. *Radiology.* 1981, 139 (2), 335–340.
- Sherman J.K., Bunge R.G.: Observations on preservation of human spermatozoa at low temperatures. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1953, 82 (4), 686–688.
- Shimonovitz S., Barak V., Zacut D., Ever-Hadani P., Ben Chetrit A., Ron M. *i wsp.*: High concentration of soluble interleukin-2 receptors in ejaculate with low sperm motility. *Hum Reprod.* 1994, 9 (4), 653–655.
- Shin D., Lipshultz L.I., Goldstein M., Barmé G.A., Fuchs E.F., Nagler H.M. *i wsp.*: Herniorrhaphy with polypropylene mesh causing inguinal vasal obstruction: a preventable cause of obstructive azoospermia. *Ann Surg.* 2005, 241 (4), 553–558.
- Showell M.G., Brown J., Yazdani A., Stankiewicz M.T., Hart R.J.: Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011, 1, CD007411.
- Siffroi J.P., Le Bourhis C., Krausz C., Barbaux S., Quintana-Murci L., Kanafani S. *i wsp.*: Sex chromosome mosaicism in males carrying Y chromosome long arm deletions. *Hum Reprod.* 2000, 15 (12), 2559–2562.
- Sigmund G., Bühren W., Gall H., Lenz M., Thon W.: Idiopathic varicoceles: feasibility of percutaneous sclerotherapy. *Radiology.* 1987, 164 (1), 161–168.
- Silber S.J., Balmaceda J., Borrero C., Ord T., Asch R.: Pregnancy with sperm aspiration from the proximal head of the epididymis: a new treatment for congenital absence of the vas deferens. *Fertil Steril.* 1988, 50 (3), 525–528.
- Silber S.J., Grotjan H.E.: Microscopic vasectomy reversal 30 years later: a summary of 4010, cases by the same surgeon. *J Androl.* 2004, 25 (6), 845–859.
- Simoni M., Bakker E., Krausz C.: EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of y-chromosomal microdeletions. State of the art 2004. *Int J Androl.* 2004, 27 (4), 240–249.
- Skakkebaek N.E.: Carcinoma in situ of the testis: frequency and relationship to invasive germ cell tumours in infertile men. *Histopathology.* 1978, 2 (3), 157–170.
- Skakkebaek N.E., Rajpert-De Meyts E., Main K.M.: Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod.* 2001, 16 (5), 972–978.
- Skaletsky H., Kuroda-Kawaguchi T., Minx P.J., Cordum H.S., Hillier L., Brown L.G. *i wsp.*: The male-specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes. *Nature.* 2003, 423 (6942), 825–837.
- Smith K.D., Steinberger E.: Survival of spermatozoa in a human sperm bank. Effects of long-term storage in liquid nitrogen. *JAMA.* 1973, 223 (7), 774–777.
- Snick H.K., Snick T.S., Evers J.L., Collins J.A.: The spontaneous pregnancy prognosis in untreated subfertile couples: the Walcheren primary care study. *Hum Reprod.* 1997, 12 (7), 1582–1588.
- Sokal D., Irsula B., Chen-Mok M., Labrecque M., Barone M.A.: A comparison of vas occlusion techniques: cauterly more effective than ligation and excision with fascial interposition. *BMC Urol.* 2004a, 4 (1), 12.
- Sokal D., Irsula B., Hays M., Chen-Mok M., Barone M.A.: Vasectomy by ligation and excision, with or without fascial interposition: a randomized controlled trial [ISRCTN77781689]. *BMC Med.* 2004b, 2, 6.
- Staessen C., Tournaye H., van Assche E., Michiels A., van Landuyt L., Devroey P.: PGD in 47,XXY Klinefelter's syndrome patients. *Hum Reprod Update.* 2003, 9 (4), 319–330.
- van Steirteghem A., Bonduelle M., Devroey P., Liebaers I.: Follow-up of children born after ICSI. *Hum Reprod Update.* 2002, 8 (2), 111–116.
- Stouffs K., Lissens W., Tournaye H., Haentjens P.: What about gr/gr deletions and male infertility? Systematic review and metaanalysis. *Hum Reprod Update.* 2011, 17 (2), 197–209.
- Stouffs K., Tournaye H., Liebaers I., Lissens W.: Male infertility and the involvement of the X chromosome. *Hum Reprod Update.* 2009, 15 (6), 623–637.
- Stuppia L., Gatta V., Calabrese G., Guanciali Franchi P., Morizio E., Bombieri C. *i wsp.*: A quarter of men with idiopathic oligo-azoospermia display chromosomal abnormalities and microdeletions of different types in interval 6 of Yq11. *Hum Genet.* 1998, 102 (5), 566–570.
- Surya B.V., Washecka R., Glasser J., Johanson K.E.: Cysts of the seminal vesicles: diagnosis and management. *Br J Urol.* 1988, 62 (5), 491–493.
- Tan S.M., Ng F.C., Ravintharan T., Lim P.H., Chng H.C.: Laparoscopic varicocelelectomy: technique and results. *Br J Urol.* 1995, 75 (4), 523–528.
- Tauber R., Johnsen N.: Antegrade scrotal sclerotherapy for the treatment of varicocele: technique and late results. *J Urol.* 1994, 151 (2), 386–390.
- Taylor-Robinson D.: Evaluation and comparison of tests to diagnose Chlamydia trachomatis genital infections. *Hum Reprod.* 1997, 12 (11 Suppl), 113–120.
- Taylor-Robinson D.: Infections due to species of Mycoplasma and Ureaplasma: an update. *Clin Infect Dis.* 1996, 23 (4), 671–682.
- Tempest H.G., Martin R.H.: Cytogenetic risks in chromosomally normal infertile men. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2009, 21 (3), 223–227.
- Thomas K., Wood S.J., Thompson A.J., Pilling D., Lewis-Jones D.I.: The incidence and significance of testicular microlithiasis in a subfertile population. *Br J Radiol.* 2000, 73 (869), 494–497.
- Tincello D.G., Saunders P.T., Hargreave T.B.: Preliminary investigations on androgen receptor gene mutations in infertile men. *Mol Hum Reprod.* 1997, 3 (11), 941–943.
- Trum J.W., Mol B.W., Pannenkoek Y., Spanjaard L., Wertheim P., Bleker O.P. *i wsp.*: Value of detecting leukocytospermia in the diagnosis of genital tract infection in subfertile men. *Fertil Steril.* 1998, 70 (2), 315–319.
- Tuttelmann F., Rajpert-De Meyts E., Nieschlag E., Simoni M.: Gene polymorphisms and male infertility – a meta-analysis and literature review. *Reprod Biomed Online.* 2007, 15 (6), 643–658.
- Tuttelmann F., Simoni M., Kliesch S., Ledig S., Dworniczak B., Wieacker P. *i wsp.*: Copy number variants in patients with severe oligozoospermia and Sertoli-cell-only syndrome. *PLoS One.* 2011, 6 (4), e19426.
- Tyler-Smith C., Krausz C.: The will-o'-the-wisp of genetics – hunting for the azoospermia factor gene. *N Engl J Med.* 2009, 360 (9), 925–927.
- Verhulst A.P., Hoekstra J.W.: Paternity after bilateral vasectomy. *BJU Int.* 1999, 83 (3), 280–282.
- Vernaev V., Tournaye H., Osmanagaoglu K., Verheyen G., van Steirteghem A., Devroey P.: Intracytoplasmic sperm injection with testicular spermatozoa is less successful in men with nonobstructive azoospermia than in men with obstructive azoospermia. *Fertil Steril.* 2003, 79 (3), 529–533.
- Vincent M.C., Daudin M., De M.P., Massat G., Mieusset R., Pontonnier F. *i wsp.*: Cytogenetic investigations of infertile men with low sperm counts: a 25-year experience. *J Androl.* 2002, 23 (1), 18–22.

- Vogt P.H., Edelman A., Kirsch S., Henegariu O., Hirschmann P., Kiesewetter F. *i wsp.*: Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. *Hum Mol Genet.* 1996, 5 (7), 933–943.
- Wagenlehner F.M., Diemer T., Naber K.G., Weidner W.: Chronic bacterial prostatitis (NIH type II), diagnosis, therapy and influence on the fertility status. *Andrologia.* 2008, 40 (2), 100–104.
- Waldinger M.D.: The neurobiological approach to premature ejaculation. *J Urol.* 2002, 168 (6), 2359–2367.
- Wang P.J.: X chromosomes, retrogenes and their role in male reproduction. *Trends Endocrinol Metab.* 2004, 15 (2), 79–83.
- Wang C., Baker H.W., Burger H.G., De Kretser D.M., Hudson B.: Hormonal studies in Klinefelter's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1975, 4 (4), 399–411.
- Wang R., Monga M., Hellstrom W.J.: Ejaculatory dysfunction. W: Male infertility: clinical investigation. Cause, evaluation and treatment. Red. F.H. Comhaire. Chapman Hall, London 1996, 205–221.
- Watson P.F.: Recent developments and concepts in the cryopreservation of spermatozoa and the assessment of their post-thawing function. *Reprod Fertil Dev.* 1995, 7 (4), 871–891.
- Weidner W., Jantos C., Schiefer H.G., Haidl G., Friedrich H.J.: Semen parameters in men with and without proven chronic prostatitis. *Arch Androl.* 1991, 26 (3), 173–183.
- Weidner W., Krause W.: Orchitis. W: Encyclopedia of reproduction. Red. E. Knobil, J.D. Neill. Academic Press, San Diego 1999, 92–95.
- Weidner W., Krause W., Ludwig M.: Relevance of male accessory gland infection for subsequent fertility with special focus on prostatitis. *Hum Reprod Update.* 1999, 5 (5), 421–432.
- Weidner W., Krause W., Schiefer H.G., Brunner H., Friedrich H.J.: Ureaplasma infections of the male urogenital tract, in particular prostatitis, and semen quality. *Urol Int.* 1985, 40 (1), 5–9.
- Weidner W., Ludwig M., Miller J.: Therapy in male accessory gland infection – what is fact, what is fiction? *Andrologia.* 1998, 30, Suppl 1, 87–90.
- Weidner W., Schiefer H.G., Garbe C.: Acute nongonococcal epididymitis. Aetiological and therapeutic aspects. *Drugs.* 1987, 34 Suppl 1, 111–117.
- Wilkerson M.L., Bartone F.F., Fox L., Hadziselimovic F.: Fertility potential: a comparison of intra-abdominal and intracanalicular testes by age groups in children. *Horm Res.* 2001, 55 (1), 18–20.
- Willemsse P.H., Slijffer D.T., Sluiter W.J., Schraffordt Koops H., Doorenbos H.: Altered Leydig cell function in patients with testicular cancer: evidence for bilateral testicular defect. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1983, 102 (4), 616–624.
- Wolff H.: The biologic significance of white blood cells in semen. *Fertil Steril.* 1995, 63 (6), 1143–1157.
- Wolff H., Bezold G., Zebhauser M., Meurer M.: Impact of clinically silent inflammation on male genital tract organs as reflected by biochemical markers in semen. *J Androl.* 1991, 12 (5), 331–334.
- Woolley D.M., Richardson D.W.: Ultrastructural injury to human spermatozoa after freezing and thawing. *J Reprod Fertil.* 1978, 53 (2), 389–394.
- WHO. Reproductive health strategy. Reproductive Health Research World Health Organisation, Geneva. Adopted at the 57th World Health Assembly. 2004
- WHO. The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. World Health Organization. *Fertil Steril.* 1992, 57 (6), 1289–1293.
- WHO. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen, in 5th edn. 2010.
- WHO. WHO Manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. Cambridge University Press, Cambridge 2000.
- Yachia D.: Our experience with penile deformations: incidence, operative techniques, and results. *J Androl.* 1994, 15, Suppl., 63S–68S.
- Yavetz H., Harash B., Paz G., Yogev L., Jaffa A.J., Lessing J.B. *i wsp.*: Cryptorchidism: incidence and sperm quality in infertile men. *Andrologia.* 1992, 24 (5), 293–297.
- Zalata A., Hafez T., van Hoecke M.J., Comhaire F.: Evaluation of beta-endorphin and interleukin-6 in seminal plasma of patients with certain andrological diseases. *Hum Reprod.* 1995, 10 (12), 3161–3165.
- Zhang F., Lu C., Li Z., Xie P., Xia Y., Zhu X. *i wsp.*: Partial deletions are associated with an increased risk of complete deletion in AZFc: a new insight into the role of partial AZFc deletions in male infertility. *J Med Genet.* 2007, 44 (7), 437–444.
- Zini A., Dohle G.: Are varicoceles associated with increased deoxyribonucleic acid fragmentation? *Fertil Steril.* 2011, 96 (6), 1283–1287.
- Zini A., Sigman M.: Are tests of sperm DNA damage clinically useful? Pros and cons. *J Androl.* 2009, 30 (3), 219–229.

5. KONFLIKT INTERESÓW

Wszyscy członkowie Panelu Ekspertów EAU opracowującego „Rekomendacje dotyczące męskiej niepłodności” dostarczyli oświadczenia na temat wszystkich relacji, które mogłyby być odebrane jako konflikt interesów. Informacja ta jest oficjalnie dostępna na stronie internetowej EAU. Przygotowanie rekomendacji było finansowane przez EAU. Nie były zaangażowane żadne zewnętrzne środki finansowania i wsparcia. EAU jest organizacją non-profit, a finansowanie zostało ograniczone do wydatków na działalność administracyjną, koszty podróży i spotkań. Nie opłacano honorariów, ani innych wydatków.