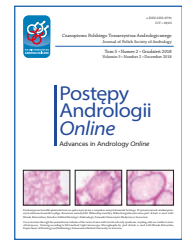




Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>

BAKTERIOSPERMIA I JEJ WPŁYW NA PARAMETRY NASIENIA MĘŻCZYŹN

BACTERIOSPERMIA AND ITS INFLUENCE ON HUMAN SEMEN PARAMETERS

Marcin Radko, Andrzej Bogdanowicz, Tomasz Syryło

Klinika Urologii Ogólnej, Czynnościowej i Onkologicznej, Wojskowy Instytut Medyczny z Centralnym Szpitalem Klinicznym Ministerstwa Obrony Narodowej w Warszawie

Autor do korespondencji/corresponding author: Marcin Radko, Klinika Urologii Ogólnej, Czynnościowej i Onkologicznej, Wojskowy Instytut Medyczny z Centralnym Szpitalem Klinicznym Ministerstwa Obrony Narodowej w Warszawie, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, tel.: +48 261 817 321, e-mail: mradko@wim.mil.pl

Otrzymano/received: 3.12.2018 r. Zaakceptowano/accepted: 31.12.2018 r.

DOI: 10.26404/PAO_2353-8791.2018.08



Marcin Radko – absolwent Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Lekarz, specjalista urolog *Fellow of the European Board of Urology* (FEBU) i androlog kliniczny certyfikowany przez Europejską Akademię Andrologii (EAA, ang. *European Academy of Andrology*) i Polskie Towarzystwo Andrologiczne. Starszy asystent w Klinice Urologii Ogólnej, Czynnościowej i Onkologicznej Wojskowego Instytutu Medycznego z Centralnym Szpitalem Klinicznym w Warszawie. Odbył liczne staże oraz kursy z zakresu diagnostyki i leczenia niepłodności i urologii w Polsce, Belgii i Szwajcarii. Specjalizuje się w diagnostyce i leczeniu zaburzeń płodności męskiej. Członek Polskiego Towarzystwa Urologicznego, Polskiego Towarzystwa Andrologicznego i Europejskiego Towarzystwa Andrologicznego.

Marcin Radko – M.D., graduate of the Faculty of Medicine at Collegium Medicum of the Jagiellonian University in Cracow. Specialist in urology, Fellow of the European Board of Urology (FEBU) and clinical andrologist certified by the European Academy of Andrology (EAA) and the Polish Society of Andrology. A senior assistant at the Department of General, Functional and Oncology Urology at the Military Institute of Medicine in Warsaw. He completed numerous internships and courses in the diagnosis and treatment of infertility and urology in acknowledged facilities in Poland, Belgium and Switzerland. Specializes in the diagnosis and treatment of male fertility disorders. Member of the Polish Society of Urology, Polish Society of Andrology and European Association of Urology.

Streszczenie

Bakteriospermia bezobjawowa definiowana jest jako obecność bakterii w nasieniu bez klinicznych objawów zakażenia układu płciowego męskiego. Spośród licznych czynników środowiskowych, które mogą wpływać na jakość nasienia, a zatem na płodność mężczyzny, zakażenie dróg wyprowadzających nasienie uznawane jest za jeden z najistotniejszych. Z dostępnego piśmiennictwa wynika, że nawet 15% przypadków dotyczących zaburzeń płodności może być spowodowane bakteriospermią. Ostre, objawowe zapalenie w obrębie układu płciowego męskiego wymaga częstych interwencji lekarskich. Niemniej jednak, pacjenci z zaburzonymi parametrami nasienia bez klinicznych

objawów zapalenia nadal pozostają niediagnozowani. Co więcej, często bagatelizowany jest negatywny wpływ bakteriospermii na parametry seminologiczne, która może powodować: 1) zmianę barwy, zapachu i pH nasienia, 2) aglutynację i agregację plemników, 3) uszkodzenie ich błony komórkowej, akrosomu, mitochondriów, 4) wzrost fragmentacji plemnikowego DNA, i w konsekwencji, 5) obniżenie ruchliwości i żywotności męskich gamet. Istotny wydaje się fakt, iż najczęściej bezobjawowe zakażenia układu płciowego męskiego dotyczą więcej niż jednego narządu. Patofizjologiczne mechanizmy wpływu bakterii na jakość nasienia i płodność są złożone i wynikają z bezpośredniego lub pośredniego działania patogenów, cytokin i reaktywnych form tlenu zarówno na męskie gamety, jak i proces spermatogenezy.

Słowa kluczowe: bakteriospermia, infekcje, męski układ płciowy, nasienie, męska płodność

Abstract

Asymptomatic bacteriospermia is defined as the presence of bacteria in the semen without evident clinical symptoms of infection in the male genital tract. Among many environmental factors that can affect the quality of the semen, and finally the male fertility, infection of the male reproductive system is considered as one of the most important factor. Recent studies show that up to 15% of cases of male infertility can result from bacteriospermia. Acute, symptomatic male genital tract infections require frequent medical interventions. In contrast, patients with disturbed seminological parameters without clinical symptoms of infection and inflammation are in many cases left undiagnosed. The negative bacteriospermic effect on the semen quality is frequently neglected, however bacterial infections can cause: 1) changes in the color, smell and pH of semen, 2) sperm agglutination and aggregation, 3) damage of sperm cellular membrane, acrosome, mitochondria, 4) increase in sperm DNA fragmentation, and finally, 5) reduced sperm motility and vitality. It is also important to note that most often asymptomatic infections of the male genital tract concern more than one organ. The pathophysiological mechanisms of bacterial impact on semen are complex and result from direct or indirect action of pathogens, cytokines and reactive oxygen species on spermatozoa as well as spermatogenesis.

Key words: bacteriospermia, infections, male reproductive tract, semen, male fertility

Skróty / Abbreviations

ASA – przeciwciała przeciwplemnikowe (ang. *anti-sperm antibodies*); CFU – jednostki tworzące kolonie (ang. *colony forming units*); EAU – Europejskie Towarzystwo Urologiczne (ang. *European Association of Urology*); MAR – mieszana reakcja antyglobulinowa (ang. *mixed antiglobulin reaction*); MDA – dialdehyd malonowy (ang. *malondialdehyde*); NAG – obojętna- α -glukozydaza (ang. *neutral- α -glucosidase*); sIL-8 – nasienna interleukina 8 (ang. *seminal interleukin 8*); PCR – łańcuchowa reakcja polimerazy (ang. *polymerase chain reaction*); PSA – antygen specyficzny dla stercza (ang. *prostate specific antigen*); PPL – leukocyty peroksydazo dodatnie (ang. *peroxidase-positive leukocytes*); RFT – reaktywne formy tlenu (ang. *reactive oxygen species*); TRUS – przezodbytnicza ultrasonografia (ang. *trans rectal ultrasonography*); USG – ultrasonografia (ang. *ultrasonography*); WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

Plemniki powstają w wyniku spermatogenezy zachodzącej w kanalikach nasiennych jąder. U człowieka proces ten trwa średnio 74 dni. W jego przebiegu z komórek germinalnych w wyniku podziałów mitotycznych oraz mejozy powstają spermatydy, które w procesie spermiogenezy przekształcają się w plemniki i są uwalniane do światła kanalików nasiennych wraz z płynem kanalikowym produkowanym przez komórki Sertolego (komórki podporowe). Okres ten jest wyjątkowo wrażliwy na czynniki infekcyjne, reaktywne formy tlenu, temperaturę, wpływ hormonalny oraz toksyny. W procesie spermatogenezy dochodzi też do wstępnej selekcji plemników. Większość zróżnicowanych komórek rozrodczych uwolniona z komórek Sertolego przechodzi do światła kanalików nasiennych, inne niedojrzałe i nieprawidłowe oraz ciała resztkowe fagocytowane są przez komórki podporowe (*Nieschlag i wsp., 2010*). Następnie plemniki przechodzą z kanalików nasiennych krętych do kanalików prostych, dalej do sieci jądra, przewodników odprowadzających jądra i przewodu najądrza, gdzie ma miejsce ich dojrzewanie. W trakcie wytrysku w wyniku skurczów perystaltycznych nasieniowodu plemniki wraz z płynem

najądrza, bogatym w obojętną- α -glukozydazę (NAG, ang. *neutral- α -glucosidase*), trafiają do bańki nasieniowodu. W tym miejscu do składu nasienia jest dołączana objętościowo duża frakcja płynu pęcherzykowego. Ta mieszanina poprzez przewód wytryskowy jest wtłaczana do części sterczowej cewki moczowej i wraz z kwaśną wydzieliną stercza przez cewkę błoniastą, opuszkową i gąbczastą trafia do ujścia zewnętrznego cewki moczowej (*Nieschlag i wsp., 2010; Walocha i wsp., 2006*).

Na każdym z etapów migracji plemnika niekorzystny wpływ na skład nasienia i jakość plemników mogą mieć bakterie, wirusy i grzyby (*Hannachi i wsp., 2018*). Ich obecność, nazywana w przypadku bakterii bezobjawową bakteriospermią, często nie daje żadnych objawów klinicznych poza negatywnym wpływem na jakościowe i ilościowe parametry nasienia i płodność mężczyzny.

Epidemiologia i rozpoznanie

Od lat 90. XX wieku infekcje układu płciowego męskiego są zaliczane do czynników wpływających na męskie

funkcje reprodukcyjne (Rowe i wsp., 1993). Stan, w którym stężenie patogenów w drogach wyprowadzających nasienie wynosi minimum 1000 jednostek tworzących kolonię (CFU, ang. *colony forming unit*) / mL ejakulatu, określany jest jako bakteriospermia. Za istotną bakteriospermię uważa się wynik posiewu CFU $\geq 10^4$ /mL. Nie dotyczy to metod jakościowych, gdzie obecność materiału DNA (np. izolowanego z *Chlamydia*, *Neisseria*) metodami molekularnymi nie wymaga innego potwierdzenia i jest wskazaniem do podjęcia leczenia. Uważa się, że ok. 15% przypadków męskiej niepłodności jest spowodowane skąpoobjawowym zakażeniem dróg wyprowadzających nasienie (Noruziyan i wsp., 2013; Pellati i wsp., 2008). Większość powstałych zakażeń w obrębie dróg moczowych oraz dróg wyprowadzających nasienie następuje w sposób wstępujący od ujścia zewnętrznego cewki moczowej.

O ile diagnostyka bakteryjnego zapalenia stercza jest dokładnie omawiana w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU, ang. *European Association of Urology*), które zalecają pobranie moczu ze środkowego strumienia celem wykonania posiewu oraz badań mikrobiologicznych kolejnych próbek moczu wg schematu Mearsa–Stameya, o tyle w przypadku zakażeń innych elementów anatomicznych wchodzących w skład dróg wyprowadzających nasienie niezbędne staje się wykonanie badania mikrobiologicznego nasienia.

Rozpoznanie bakteriospermii musi opierać się na rzetelnych wynikach badania mikrobiologicznego. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) określa dokładne zasady pobrania nasienia, które należy przekazać pacjentowi (Rowe i wsp., 1993). Mężczyzna kierowany w celu wykonania badania mikrobiologicznego z nasienia powinien zostać dokładnie poinstruowany o zasadach oddania mikrobiologicznie „możliwie najczystszej” próbki nasienia: ma on oddać bezpośrednio przed masturbacją mocz, następnie dokładnie umyć ręce i prącie ciepłą wodą z mydłem, dokładnie osuszyć jednorazowym ręcznikiem i wreszcie oddać nasienie do jałowego pojemnika, nie dotykając jego wewnętrznych ścianek. Badanie mikrobiologiczne powinno obejmować bakterie tlenowe, bez-tlenowe, *Ureaplasma*, *Mycoplasma* oraz drożdże. Zalecaną metodą jest zarówno hodowla (w kierunku bakterii tlenowych, beztlenowych i grzybów), jak i metody molekularne, zwłaszcza łańcuchowa reakcja polimerazy (PCR, ang. *polymerase chain reaction*) (Noruziyan i wsp., 2013; Weidner i wsp., 2010). Wskazany jest wcześniejszy kontakt ze współpracującym laboratorium mikrobiologicznym, które dostarcza niezbędne pojemniki i podłoża. Niektóre z metod wymagają również ostrożności w zakresie transportu i przechowywania (materiału klinicznego nie wolno mrozić, wskazane przechowywanie w temp. 4–8°C).

W jednym z retrospektywnych badań oceniano wartość dodatnich posiewów nasienia u pacjentów z niepłodnością i leukocytozpermiją. Spośród przypadków z leukocytozpermiją tylko 12,8% zawierało znaczące liczby

kolonii bakteryjnych. Mieszane Gram-dodatnie patogeny, bez żadnego dominującego szczepu, znaleziono w 70,9% z tych próbek. Natomiast izolowane patogeny Gram-ujemne stwierdzono tylko w 11,6% (Rusz i wsp., 2012). W Polsce liczba opublikowanych danych epidemiologicznych jest dość uboga. Wynika to z niewielkiej wciąż liczby zlecanych posiewów nasienia u par z problemem niepłodności. W jednej z warszawskich klinik zajmujących się tym zagadnieniem zebrano w latach 2005–2012 dane pochodzące od ok. 2,5 tys. pacjentów. Znamienne dodatnie wyniki posiewów (tj. CFU $\geq 10^4$ /mL) stwierdzono u 47% chorych. Jedynie w 3,6% uzyskano jałowe wyniki posiewów nasienia. Wśród czynników etiologicznych najczęstszymi były: *Enterococcus faecalis* (22,0%), *Corynebacterium spp.* (12,0%), *Ureaplasma urealyticum* (7,1%), *Escherichia coli* (4,0%), *Streptococcus* α -hemolityczny (4,0%), *Mycoplasma hominis* (2,0%), *Proteus mirabilis* (1,7%), *Streptococcus durans* (1,7%). Szczepy *Staphylococcus koagulazo-ujemny*, *Morganella morgani*, *Klebsiella spp.*, *Gardnerella*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus* γ -hemolityczny wykazano w niespełna 1% badań mikrobiologicznych (Kalota i wsp., 2012).

Zgodnie z rekomendacjami WHO (2010) klasyczne kryteria diagnostyczne zakażenia dróg wyprowadzających nasienie obejmują: 1) badanie podmiotowe: zgłaszane objawy wskazujące na infekcje dróg moczowych, zapalenie najądrzy i jąder i/lub choroby przenoszone drogą płciową, 2) badanie przedmiotowe: zmiany w badaniu palpacyjnym w obrębie jąder, najądrzy, nasieniowodów i/lub odchylenia od normy w badaniu *per rectum* w obrębie stercza; badania obrazowe – ultrasonograficzne (USG, ang. *ultrasonography*) moszny oraz przezodbytnicza ultrasonografia (TRUS, ang. *trans rectal ultrasonography*) wykazujące możliwe zmiany pozapalne, ropień pośrodkowy stercza czy zastoinowe pęcherzyki nasienne, 3) cechy ejakulatu: obecność bakterii patogennych, leukocytoza, zwiększona lepkość, wzrost pH, wzrost objętości nasienia (duże objętości nasienia wskazują na wzmożoną czynność autokrynną zapalnie zmienionych gruczołów dodatkowych) i/lub zmiany markerów biochemicznych płynu nasiennego.

■ Badanie podmiotowe i przedmiotowe

Dość często zdarza się, że przedstawione powyżej kryteria diagnostyczne nie są spełnione. Objawy kliniczne w przypadku przewlekłego zakażenia dróg wyprowadzających nasienie rzadko są obecne. Pacjenci zgłaszający się do poradni urologicznej, andrologicznej czy poradni zaburzeń płodności często nie zgłaszają jakichkolwiek dolegliwości związanych z układem moczowo-płciowym. Należy jednak zwrócić uwagę na wywiad: przebyte zapalenie jąder czy najądrzy, gruczołu krokowego, zapalenie cewki moczowej i pęcherza, a także współistniejące choroby cywilizacyjne (np.: otyłość, zaburzenia lipidowe, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze).

W badaniu fizykalnym pewne zmiany mogą sugerować istnienie przewlekłego stanu zapalnego: 1) tkliwość, dyskomfort, podczas palpacyjnego badania moszny i jąder, 2) bolesny lub tkliwy, powiększony, rozpulchniony, „ciastowatej”, „galaretowatej” spistości stercza, z obecnością obfitej wydzieliny z cewki moczowej po badaniu *per rectum*, 3) wyczuwalne palpacyjnie torbiele lub ropnie najądrzy części mosznowej powrózka nasiennego.

W toku badania przedmiotowego niezbędnym narzędziem jest aparat USG zaopatrzony w sondę doodbytniczą. W badaniu TRUS o stanie zapalnym dotyczącym stercza mogą świadczyć: 1) asymetria objętości płatów, 2) hipoechogenność mogąca wskazywać na obrzęk, 3) hiperechogenność świadcząca o istnieniu blizn i kalcyfikacji, 4) dylatacja okołosterczowych splotów naczyniowych. Ponadto na proces zapalny obejmujący pęcherzyki nasienne wskazuje jedno lub obustronne powiększenie pęcherzyków nasiennych, co wywołane może być obrzękiem i uciskiem na przewody wytryskowe (ich częściową lub całkowitą niedrożnością), a niekiedy obecnością ropnia czy torbieli stercza (*Pellati i wsp., 2008*).

Obrazowanie TRUS okolic stercza i pęcherzyków nasiennych może w niektórych przypadkach nasuwać podejrzenie zlokalizowanego stanu zapalnego (*La Vignera i wsp., 2008*). Często jednak nie będzie możliwe dokładne ustalenie lokalizacji bezobjawowego zakażenia dróg wyprowadzających nasienie, gdyż z wyjątkiem stercza i pęcherzyków nasiennych są one strukturalnie jednym i ciągłym narządem tubularnym. Tak więc migracja patogenów w ich obrębie jest w zasadzie swobodna. Z kolei w badaniu USG moszny często można stwierdzić obecność torbieli nasiennych czy też ropni najądrza lub powrózka nasiennego, których etiologia może być pourazowa lub zapalna. Wśród pacjentów z oporną na leczenie bakteriospermią takie zmiany w badaniu USG moszny mogą być wskazaniem do ich operacyjnej resekcji lub skleroterapii z użyciem np. 5% roztworu fenolu lub doksycyliny (*East i DuQuesnay, 2007*).

Badanie ogólne nasienia

Badanie ogólne nasienia dostarcza informacji, które mogą sugerować m.in. stan zapalny w obrębie dróg wyprowadzających nasienie. Zmiany te mogą być zauważalne podczas makroskopowej oceny nasienia, jak również w badaniu mikroskopowym (rycina 1).

Badanie makroskopowe

Barwa i zapach

Nasienie w naturalnych i fizjologicznych warunkach ma kolor lekko szary i opalizujący. Natomiast czerwono-brązowe zabarwienie nasienia może świadczyć o hematospermii (obecność erytrocytów w ejakulacie), co potwierdza często badanie mikroskopowe. Żółtawe zabarwienie i nieprzyjemny, „rybi” zapach mogą

przemawiać za bakteriospermią (*PTA i KIDL, 2016; Weidner i wsp., 2010, WHO, 2010*).

Objętość nasienia i skład plazmy nasiennej

Około 70% objętości nasienia pochodzi z pęcherzyków nasiennych. Wydzielina ta jest zasadowa i zawiera oprócz fruktozy dużo prostaglandyn oraz seminogelinę. Kolejne ok. 25% objętości ejakulatu wytwarzane jest przez gruczoł krokowy. Wydzielina ta jest kwaśna i bogata w jony cynku, kwas cytrynowy, antygen specyficzny dla stercza (PSA, ang. *prostate specific antigen*) oraz kwaśną fosfatazę. Tylko niewielka frakcja nasienia pochodzi z kanalików nasiennych (a raczej z najądrza) – ta frakcja powinna zawierać duże stężenia NAG, L-karnityny i glicerofosfocholiny. Zmniejszenie stężenia tych składników wskazuje kolejno na dysfunkcję pęcherzyków nasiennych, stercza bądź najądrza. Z kolei oligospermia, czyli objętość nasienia poniżej 1,5 mL, może sugerować zaporową przyczynę odpływu wydzieliny z pęcherzyków nasiennych. Potwierdzenia należy poszukiwać w badaniu TRUS, w którym zaobserwować można torbiele/ropnie pośredkowe stercza, zastoinowe pęcherzyki nasienne, złogi w ich obrębie pęcherzyków lub przewodów wytryskowych, agenezję pęcherzyków nasiennych (*Nieschlag i wsp., 2010; Robaire i wsp., 2010; Weidner i wsp., 2010*).

pH ejakulatu

Prawidłowe pH nasienia powinno wynosić 7,2–8,2¹. Wartości wykraczające poza tę normę powinny zwrócić uwagę analizującego badanie, gdyż wartość: >8,2 wskazuje na stan zapalny w obrębie gruczołu krokowego natomiast <7,2 sugeruje zapalenie w obrębie pęcherzyków nasiennych bądź zaburzenie wydzielania zasadowej wydzieliny pęcherzyków nasiennych, szczególnie ze współistniejącą oligospermią (*Gangal i Prakash, 2012; PTA i KIDL, 2016; WHO, 2010*).

Lepkość i upłynnienie nasienia

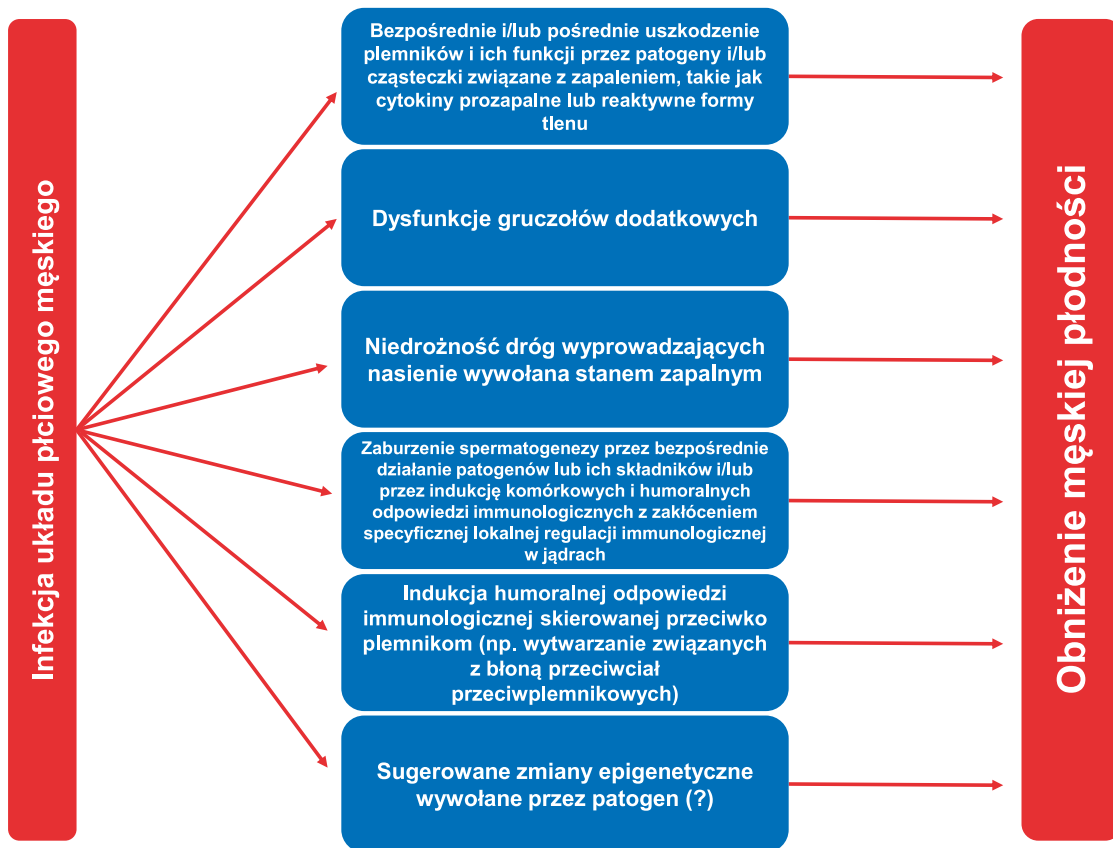
W stanach zapalnych upłynnienie nasienia (fizjologicznie występujące do 60 min) jest wydłużone lub nie występuje wcale, a lepkość nasienia jest znacznie podwyższona (*Gangal i Prakash, 2012; PTA i KIDL, 2016; WHO, 2010*). Skorelowana jest ona ze stężeniem dialdehydu malonowego (MDA, ang. *malondialdehyde*), który jest produktem końcowym peroksydacji lipidów i potencjalnym markerem stresu oksydacyjnego. Stężenia MDA w płynie nasiennym są ujemnie skorelowane z ruchliwością plemników u chorych z zakażeniem w obrębie dróg wyprowadzających nasienie (*Collodel i wsp., 2015*). W stanach zapalnych, w których stwierdza się wzrost lepkości nasienia, obserwuje się hamujące działanie jonów cynku, które: 1) blokują izomeryzację cytrynianu do izocytrynianu w początkowych fazach cyklu Krebsa, 2)

1 pH prawidłowe: 7,2–8,2

pH niejednoznaczne: 8,3–8,6

pH nieprawidłowe: <7,2 i >8,6

Według *Gangal i Prakash (2012)* (przyp. red.)



Ryc. 1. Kliniczne konsekwencje zakażenia układu płciowego męskiego (wg Schuppe i wsp., 2017)

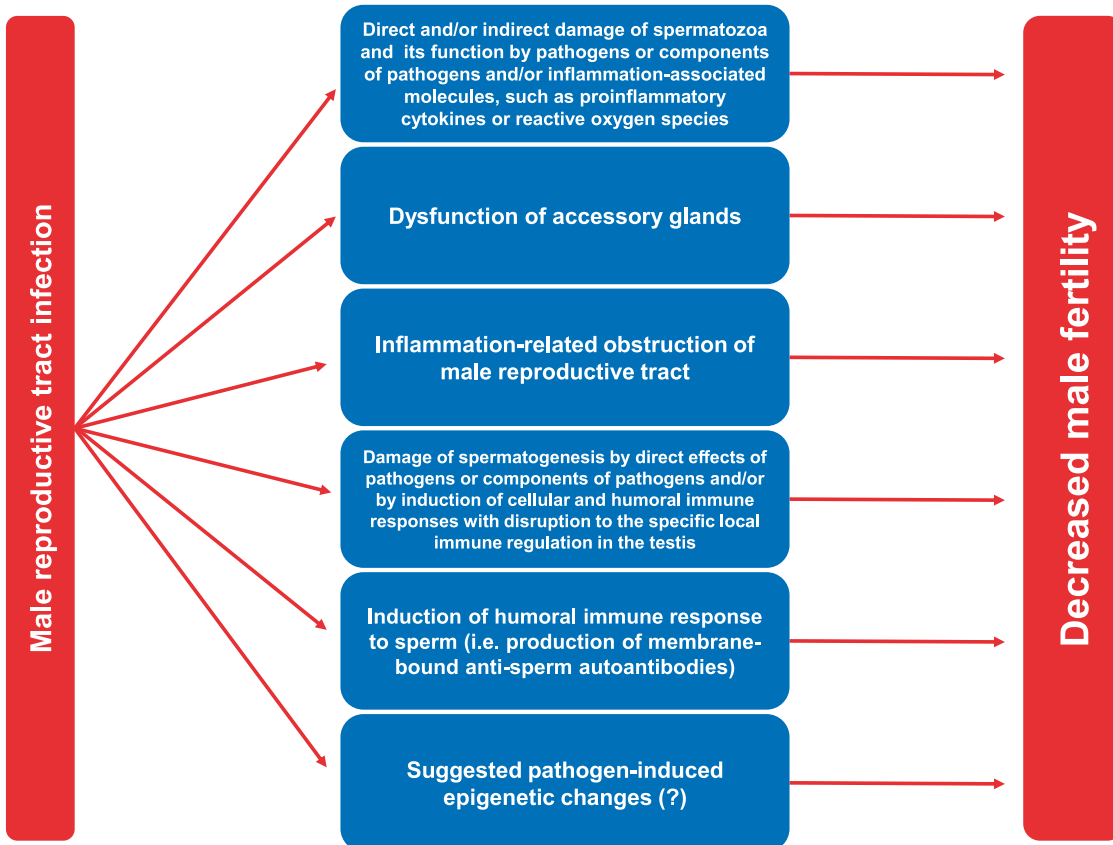


Fig. 1. Clinical effects of male reproductive tract infection (according to Schuppe et al., 2017)

powodują inhibicję enzymu akonitazy mitochondrialnej – zjawisko to prowadzi do akumulacji cytrynianu w płynie nasiennym, który stanowi ważny substrat energetyczny dla plemników, 3) blokują sterczową kalikreinę, w tym PSA. W chwili zmieszania się wydzieliny sterczowej z wydzieliną pęcherzyków nasiennych w trakcie wytrysku lepkość nasienia jest podwyższona. Wynika to z faktu inhibicyjnego działania jonów Zn^{2+} na związane z nim kalikreiny oraz aktywności seminogelin pochodzących z płynu pęcherzykowego. W ciągu kilku minut po ejakulacji dochodzi do uwolnienia kalikrein i związania się jonów Zn^{2+} z seminogelinami, które mają większe powinowactwo do Zn^{2+} . Tym samym obserwuje się inaktywację seminogelin i aktywację kalikrein prowadzącą do upłynnienia nasienia (Costello i Franklin, 2016; Haase i Maret, 2010; Yoshida i wsp., 2008).

Badanie mikroskopowe

Agregacja i aglutynacja plemników

Agregacja to tworzenie skupisk nieruchliwych lub poruszających się plemników i ich przywieranie do pasm śluzu, innych komórek oraz elementów niekomórkowych. Natomiast aglutynacja oznacza sklejanie się ze sobą ruchomych plemników w skupiska, co obniża ich ruchliwość. Nasilenie aglutynacji *in vitro* obserwowano szczególnie w obecności *E.coli* (Piasecka i wsp., 2014; Weidner i wsp., 2010). Ta cecha nasienia może również świadczyć o immunologicznych przyczynach niepłodności – występowaniu przeciwciał przeciwplemnikowych (ASA, ang. *anti-sperm antibodies*). Ich obecność potwierdzona w badaniach mieszanych reakcji antyglobulinowych (MAR, ang. *mixed antiglobulin reaction*) ma wg niektórych autorów niewielkie znaczenie w procesie diagnostyczno-leczniczym u pacjentów z zakażeniem w obrębie dróg wyprowadzających nasienie (Weidner i wsp., 2010).

Ruchliwość, morfologia plemników

Obecność bakteriospermii wpływa na podstawowe parametry nasienia, nasilając szczególnie procesy doprowadzające do uszkodzenia integralności błony komórkowej plemników. Liczne mechanizmy wywołane działaniem układu immunologicznego aktywowanego czynnikami infekcyjnymi działają uszkadzająco na plemniki, doprowadzając do zwiększenia ilości reaktywnych form tlenu (RFT, ang. *reactive oxygen species*), co skutkuje translokacją (eksternalizacją) fosfatydyloseryny błony komórkowej (jaka jest obserwowana podczas apoptozy komórkowej), zmniejszeniem potencjału błony mitochondrialnej, zaburzeniem struktury i integralności błony komórkowej plemników (Fraczek i wsp., 2013, 2014, 2015, 2016; La Vignera i wsp., 2013; Lotti i Maggi, 2013; Sanocka i wsp., 2004; Weidner i wsp., 2013). Negatywny, bezpośredni wpływ na ruchliwość został wykazany w badaniach *in vitro* polegających na inkubacji nasienia z różnymi mikroorganizmami, w tym z *Enterobacter aerogenes*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Bacteroides ureolyticus*

Pseudomonas aeruginosa, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Candida albicans* (Berkas i wsp., 2008; Fraczek i wsp., 2012, 2014).

Hannachi i wsp. (2018) wykazali, że u chorych z bakteriospermią głównymi zaburzonymi parametrami była koncentracja i ruchliwość plemników. Chociaż badanie to nie wykazało istotnego wpływu na morfologię i żywotność plemników, należy zwrócić uwagę na fakt, że najczęściej hodowanym patogenem była *Ureaplasma urealyticum* (45,7%), *Streptococcus* i *Staphylococcus* (po 20,3%) oraz Gram-ujemne pałeczki (12,9%).

Zeyad i wsp. (2018) wykazali, że bakteriospermia miała znaczący negatywny wpływ na koncentrację, ruchliwość i kondensację chromatyny plemników. Co więcej, autorzy doszli do wniosku, że obecność bakteriospermii ma znaczący niekorzystny wpływ na powodzenie procedury zapłodnienia pozaustrojowego.

Obecność leukocytów

Przyjęta górna granica referencyjna dla leukocytów to $<10^6$ /mL. W znacznej mierze są to leukocyty peroksydazo dodatnie (PPL, ang. *peroxidase-positive leukocytes*). Obecność większej liczby leukocytów (leukocytospermia) w nasieniu świadczy o zakażeniu, lecz nieco komplikując sprawy – wartości poniżej górnej granicy normy wcale zakażenia nie wykluczają, natomiast powyżej górnej granicy normy tego zakażenia nie potwierdzają. Zgodnie z powszechnie przyjętą teorią dynamika zakażenia układu moczowo-płciowego obejmuje 3 fazy. Wkrótce po inwazji patogenów do dróg wyprowadzających nasienie będą one obecne w nasieniu. Po pewnym czasie bakteriospermii towarzyszy leukocytospermia. W trzeciej fazie w nasieniu obserwowana jest izolowana leukocytospermia (bez obecności bakterii) (Weidner i wsp., 2013). Niezaprzeczalnie leukocyty powodują zwiększenie narażenia plemników na silny stres oksydacyjny w wyniku zwiększenia ilości RFT. Pojawiają się sugestie, że bardziej specyficznym markerem stanu zapalnego jest obecność w nasieniu cytokin, szczególnie interleukiny 8 (sIL-8, ang. *seminal interleukin 8*). Cytokina ta wydaje się szczególnie specyficznym i czułym markerem leukocytospermii oraz bezobjawowego zakażenia dróg wyprowadzających nasienie. Pacjenci z leukocytospermią mają średnio ok. trzykrotnie wyższe stężenia nasiennej sIL-8 (Lotti i Maggi, 2013; Schuppe i wsp., 2017).

Podsumowanie

Zakażenia dróg wyprowadzających nasienie mają negatywny wpływ na jakość nasienia i w konsekwencji zdolność plemników do zapłodnienia, pomimo braku występowania klinicznych objawów. Patofizjologiczne mechanizmy z tym związane mogą wynikać z bezpośredniego lub pośredniego uszkodzenia zarówno męskich gamet, jak i spermatogenezy przez patogeny, cytokiny i RFT (rycina 1) (Schuppe i wsp., 2017).

W wielu przypadkach – w obecności bakterii – ma miejsce zjawisko agregacji pomiędzy patogenami a plemnikami oraz liczne ich defekty strukturalne (Lee i wsp., 2013; Weidner i wsp., 2010). Spośród wielu gatunków bakterii, które mogą niekorzystnie oddziaływać na plemniki, najczęstszymi są: *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* i *Ureaplasma urealyticum*. W badaniach *in vitro* *E. coli* gwałtownie przywiera do ludzkich plemników, powodując ich aglutynację. To skutkuje spadkiem ruchliwości plemników, która zmniejsza się wyraźnie w miarę upływu czasu, głównie w wyniku poważnych defektów morfologicznych męskich komórek rozrodczych. Zmiany te obejmują błonę komórkową i akrosom. W dalszej kolejności ma miejsce znaczny spadek potencjału błonowego mitochondriów, zmniejszenie żywotności plemników i integralności ich DNA (Fraczek i wsp., 2012, 2016; Piasecka i wsp., 2014). Nieprawidłowości te mogą być również efektem niekorzystnej aktywności leukocytów w nasieniu powodujących m.in. stres oksydacyjny (Fraczek i wsp., 2014, 2016; La Vignera i wsp., 2013; Lotti i Maggi, 2013; Sanocka i wsp., 2004; Weidner i wsp., 2013).

Z kolei uszkodzenie spermatogenezy, w przypadku infekcji układu płciowego męskiego, może wiązać się z nieodwracalną inicjacją komórkowej i humoralnej odpowiedzi immunologicznej i zaburzeniem specyficznej lokalnej immunosupresji na terenie gonady męskiej zapobiegającej reakcjom autoimmunologicznym na antygeny post-mejotycznych komórek germinalnych (rycina 1). Niewątpliwie konsekwencją stanu zapalnego dróg wyprawiających nasienie może być niepłodność męska, której patogenezą jest złożona i wieloczynnikowa (Noruziyan i wsp., 2013; Schuppe i wsp., 2017).

■ Piśmiennictwo

Berkas M., Aydın S., Yilmaz Y., Cecen K., Bozkurt H.: Sperm motility changes after coincubation with various uropathogenic microorganisms: An *in vitro* experimental study. *Int Urol Nephrol*. 2008, 40, 383–389. doi: 10.1007/s11255-007-9289-4.

Collodel G., Moretti E., Micheli L., Menchiar A., Moltoni L., Cerretani D.: Semen characteristics and malondialdehyde levels in men with different reproductive problems. *Andrology*. 2015, 3, 280–286. doi: 10.1111/andr.297.

Costello L.C., Franklin R.B.: A comprehensive review of the role of zinc in normal prostate function and metabolism; and its implications in prostate cancer. *Arch Biochem Biophys*. 2016, 611, 100–112. doi: 10.1016/j.abb.2016.04.014. PMID: 27132038.

East J., DuQuesnay D.: Sclerotherapy of idiopathic hydroceles and epididymal cysts: a historical comparison trial of 5% phenol versus tetracycline. *West Indian Med J*. 2007, 56 (6), 520–525.

Fraczek M., Hryhorowicz M., Gaczarzewicz D., Szumala-Kakol A., Kolanowski T.J., Beutin L. i wsp.: Can apoptosis and necrosis coexist in ejaculated human spermatozoa during *in vitro* semen bacterial infection? *J Assisted Reprod Genet*. 2015, 32, 771–779. doi: 10.1007/s10815-015-0462-x. PMID: 25808020.

Fraczek M., Hryhorowicz M., Gill K., Zarzycka M., Gaczarzewicz D., Jędrzejczak P. i wsp.: The effect of bacteriospermia and leukocytospermia on conventional and nonconventional semen parameters in healthy young normozoospermic males. *J Reprod Immunol*. 2016, 118, 18–27.

Fraczek M., Piasecka M., Gaczarzewicz D., Szumala-Kakol A., Kazienko A., Lenart S. i wsp.: Membrane stability and mitochondrial activity of human-ejaculated

spermatozoa during *in vitro* experimental infection with *Escherichia coli*, *Staphylococcus haemolyticus* and *Bacteroides ureolyticus*. *Andrologia*. 2012, 44 (5), 315–329. doi: 10.1111/j.1439-0272.2012.01283.x. PMID: 22348773.

Fraczek M., Szumala-Kakol A., Dworacki G., Sanocka D., Kurpisz M.: *In vitro* reconstruction of inflammatory reaction in human semen: effect on sperm DNA fragmentation. *J Reprod Immunol*. 2013, 100 (1), 76–85.

Fraczek M., Wiland E., Piasecka M., Boksa M., Gaczarzewicz D., Szumala-Kakol A. i wsp.: Fertilizing potential of ejaculated human spermatozoa during *in vitro* semen bacterial infection. *Fertil Steril*. 2014, 102 (3), 711–719. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.06.002. PMID: 25044081.

Gangal S., Prakash V.: Introduction to Semen Analysis. W: Study of Assisted Reproductive Technologies and Clinical Embryology. Red. P. Talwar. Jaypee Brothers Medical Publishers, New Delhi 2012, 161–165.

Haase H., Maret W.: The Regulatory on Signaling Functions of Zinc Ions in Human Cellular Physiology. W: Cellular and Molecular Biology of Metals. Red. R.K. Zalups, J. Koropatnick. Taylor & Francis Group, Broken Sound Parkway 2010, 182–203.

Hannachi H., Elloumi H., Hamdoun M., Kacem K., Zhioua A., Bahri O.: Bacteriospermia: Effects on semen parameters. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2018, 46 (6), 518–523. doi: 10.1016/j.gofs.2018.03.014. PMID: 29786533.

Kalota H., Małyżko M., Wójtowicz M.: Badanie bakteriologiczne nasienia: Zbędna diagnostyka czy zaniedbany standard? Sympozjum naukowo-szkoleniowe Polskiego Towarzystwa Andrologicznego – 14 Dzień Andrologiczny. Łódź 2012.

La Vignera S., Calogero E.A., Arancio A., Castiglione R., De Grande G., Vicari E.: Transrectal ultrasonography in infertile patients with persistently elevated bacteriospermia. *Asian J Androl*. 2008, 10 (5), 731–740.

La Vignera S., Condorelli R.A., Vicari E., Tumino D., Morgia G., Favilla V. i wsp.: Markers of semen inflammation: Supplementary semen analysis? *J Reprod Immunol*. 2013, 100, 2–10.

Lee J.S., Kim K.T., Lee H.S., Yang K.M., Seo J.T., Choe J.H.: Concordance of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in infertile couples: Impact on semen parameters. *Urology*. 2013, 81, 1219–1224.

Lotti F., Maggi M.: Interleukin 8 and the male genital tract. *J Reprod Immunol*. 2013; 100, 54–65.

Nieschlag E., Behre M., Nieschlag S.: *Andrology: Male reproductive health and dysfunction*. 3rd edn. Springer-Verlag, Berlin–Heidelberg 2010.

Noruziyan Z., Rogharian R., Hosseinzadeh S., Golbang N., Hossein M., Esfahani N.: Possible role of *Chlamydia trachomatis* in the male partner of infertile couples. *Comp Clin Pathol*. 2013, 22, 421–424. doi: 10.1007/s00580-012-1426-5.

Pellati D., Mylonakis I., Bertoloni G., Fiore C., Andrisani A., Ambrosini G. i wsp.: Genital tract infections and infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008, 140, 3–11.

Piasecka M., Fraczek M., Gaczarzewicz D., Gill K., Szumala-Kakol A., Kazienko A. i wsp.: Novel morphological findings of human sperm removal by leukocytes in *in vivo* and *in vitro* conditions: preliminary study. *Am J Reprod Immunol*. 2014, 72, 348–358. doi: 10.1111/aji.12284. PMID: 24974907.

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Andrologicznego i Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych. Podstawowe badanie nasienia wg standardów Światowej Organizacji Zdrowia z roku 2010. Krajowa Izba Diagnostów Laboratoryjnych, Warszawa 2016.

Robaire B., Chan P., Amann R.P., Amory J.K., Bailey J.L., Bremner W.J. i wsp.: *Handbook of andrology*. American Society of Andrology. 2nd edn. Allen Press Inc., Lawrence 2010.

Rowe P.J., Comhaire F.H., Hargreave T.B., Mellows H.J.: *WHO Manual for Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple*. Cambridge Univ. Press, Cambridge 1993.

Rusz A., Pilatz A., Wagenlehner F., Linn T., Diemer Th., Schuppe H.C. i wsp.: Influence of urogenital infections and inflammation on semen quality and male fertility. *World J Urol*. 2012, 30, 23–30. doi: 10.1007/s00345-011-0726-8

Sanocka D., Fraczek M., Jędrzejczak P., Szumala-Kakol A., Kurpisz M.: Male genital tract infection: an influence of leukocytes and bacteria on semen. *J Reprod Immunol*. 2004, 62, 111–124.

- Schuppe H.C., Pilatz A., Hossain H., Diemer T., Wagenlehner F., Weidner W.:* Urogenital infection as a risk factor for male infertility. *Dtsch Arztebl Int.* 2017, 114 (19), 339–346. doi: 10.3238/arztebl.2017.0339. PMID: 28597829.
- Verze P., Cai T., Lorenzetti S.:* The role of the prostate in male fertility, health and disease. *Nature Reviews* 2016, 7, 379–386.
- Walocha J., Skawina A., Gorczyca J.:* Anatomia prawidłowa człowieka – medycyna. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2006.
- Weidner W., Diemer T., Wagenlehner F.:* Male infertility in chronic urogenital infections and inflammation with special reference to ejaculate findings. *Clinical Andrology – EAU/ESAU Course Guidelines, Informa UK* 2010
- Weidner W., Pilatz A., Diemer Th., Schuppe H.C., Rusz A., Wagenlehner F.:* Male urogenital infections: impact of infection and inflammation on ejaculate parameters. *World J Urol.* 2013, 31, 717–723. doi: 10.1007/s00345-013-1082-7.
- World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. 5th ed. World Health Organization Press, Geneva 2010.
- Yoshida K., Kawano N., Yoshiike M., Yoshida M., Iwamoto T., Morisawa M.:* Physiological roles of semenogelin I and zinc in sperm motility and semen coagulation on ejaculation in humans. *Mol Hum Reprod.* 2008, 14 (3), 151–156. doi: 10.1093/molehr/gan003. PMID: 18203809.
- Zeyad A., Hamad M., Amor H., Hammadeh M.E.:* Relationships between bacteriospermia, DNA integrity, nuclear protamine alteration, sperm quality and ICSI outcome. *Reprod Biol.* 2018, 18 (1), 115–121. doi: 10.1016/j.repbio.2018.01.010. PMID: 29449095.