



e-ISSN 2353-8791

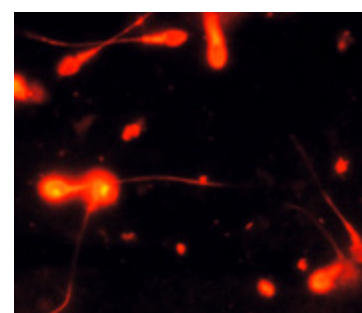
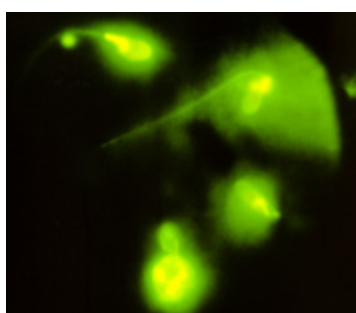
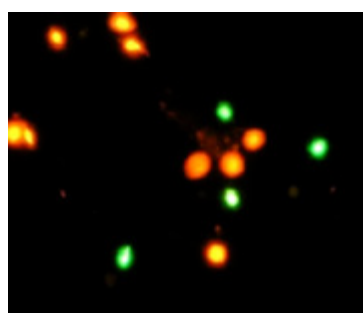
ICV = 49,19

Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego
Journal of Polish Society of Andrology

Tom 3 • Numer 2 • Grudzień 2016
Volumin 3 • Number 2 • December 2016

Postępy Andrologii *Online*

Advances in Andrology *Online*



Mikroskopia fluorescencyjna ejakulowanych plemników ludzkich. Panel lewy: plemniki barwione: SYBR-14 (zielona fluorescencja w obrębie główek – komórki żywe) i jodkiem propidionowym (czerwona fluorescencja w obrębie główek – komórki martwe). Panel środkowy: plemniki barwione Mito Tracker Green FM (zielonożółta fluorescencja w mitochondriach wstawek). Panel prawy: plemniki barwione merocyjaniną 540 (czerwona fluorescencja w różnych strukturach plemnika – komórki ze zmianami w architekturze błony komórkowej). Mikrofotografie autorstwa dr hab. n. med., prof. PUM Małgorzaty Piaseckiej, Katedra i Zakład Histologii i Biologii Rozwoju, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Micrographs of ejaculated human spermatozoa obtained by fluorescence microscopy. Left panel: SYBR 14 (green fluorescence over the sperm head – live cells) and propidium iodide (red fluorescence over the sperm head – dead cells) stained spermatozoa. Middle panel: Mito Tracker Green FM (green-yellow fluorescence over the sperm mitochondria of sperm midpiece). Right panel: merocyanine 540 (red fluorescence over the different sperm structures – cells with changes in plasma membrane architecture) stained spermatozoa. Micrographs by PhD, prof. of PUM Małgorzata Piasecka, Department of Histology and Developmental Biology, Pomeranian Medical University in Szczecin.

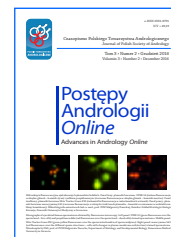


Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>



KOMITET REDAKCYJNY

Redaktor naczelny:

dr hab. n. med., prof. nadzw. PUM *Małgorzata Piasecka*, Szczecin

Zastępca redaktora naczelnego:

prof. dr hab. n. med. *Jolanta Słowikowska-Hilczner*, Łódź

Redaktor pomocniczy:

dr n. med. *Kamil Gill*, Szczecin

Sekretarz redakcji:

dr n. med. *Agnieszka Kolasa-Wołosniuk*, Szczecin

Skarbnik redakcji:

dr hab. n. med. *Renata Walczak-Jędrzejowska*, Łódź

Członkowie komitetu redakcyjnego:

dr n. med. **Szymon Bakalczuk**, Lublin

dr n. med. **Leszek Bergier**, Kraków

prof. dr hab. n. biol. **Barbara Bilińska**, Kraków

prof. dr hab. n. med. **Barbara Darewicz**, Białystok

Prof., MD, PhD **Aleksander Giwercman**, Malmö, Sweden

PhD **Yvonne Lundberg Giwercman**, Malmö, Sweden

Prof., PhD (UPE/NMMU) and PhD (US) **Gerhard Van der Horst**, Republika Południowej Afryki (Bellville, Republic of South Africa)

prof. dr hab. n. med. **Grzegorz Jakiel**, Warszawa

prof. dr hab. n. med. **Piotr Jędrzejczak**, Poznań

dr hab. n. med., prof. UMK **Roman Kotzbach**, Bydgoszcz

prof. dr hab. n. med. **Krzysztof Kula**, Łódź

lek. med. **Robert Kulik**, Warszawa

prof. dr hab. n. med. **Maria Laszczyńska**, Szczecin

dr hab. n. med. **Grzegorz Ludwikowski**, Bydgoszcz

prof. dr hab. n. med. **Marek Mędraś**, Wrocław

MD, PhD, DMSc **Ewa Rajpert-De Meyts**, Kopenhaga, Dania (Copenhagen, Denmark)

dr n. med. **Aleksandra Robacha**, Łódź

dr n. med. **Maria Szarras-Czapnik**, Warszawa

Adres redakcji:

Katedra i Zakład Histologii i Biologii Rozwoju

Wydział Nauk o Zdrowiu

Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

71-210 Szczecin ul. Żołnierska 48

tel. 91 48 00 917, 91 48 00 908

e-mail: mpiasecka@ipartner.com.pl

Projekt graficzny:

Agnieszka Hilczner

Waldemar Jachimczak

Małgorzata Piasecka

Jolanta Słowikowska-Hilczner

Korekta języka polskiego:

Wojciech Markowski

Korekta języka angielskiego:

Małgorzata Piasecka

Jolanta Słowikowska-Hilczner

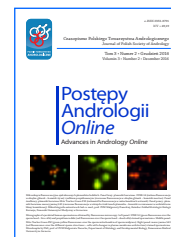
Kamil Gill

Skład i łamanie:

Waldemar Jachimczak



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online**Advances in Andrology Online**<http://www.postepyandrologii.pl>

SPIS TREŚCI

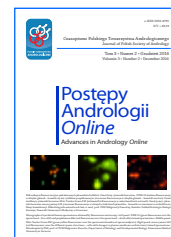
CONTENTS

Tom 3
Volumin 3
Strony 1–93
Pages 1–93
Grudzień 2016
December 2016

O czasopiśmie / About Journal	4
Artykuły poglądowe / Review	
<i>Elżbieta Oszukowska, Renata Walczak-Jędrzejowska, Katarzyna Marchlewska, Marek Lipiński, Waldemar Różański, Jolanta Słowikowska-Hilczner</i> Niedrożność dróg wyprowadzających plemniki jako przyczyna niepłodności u mężczyzn Obturation of seminal ducts as a cause of male infertility	6
Rekomendacje medyczne Medical recommendation – <i>Jolanta Słowikowska-Hilczner</i>	16
<i>A. Jungwirth (Przewodniczący), T. Diemer, G.R Dohle, B. A. Giwercman, Z. Kopa, C. Krausz, H. Tournaye</i> Rekomendacje dotyczące postępowania w męskiej niepłodności Guidelines on Male Infertility <i>Tłumaczenie i przygotowanie wersji polskiej</i> <i>Translation and elaboration of Polish version:</i> <i>Piotr Świniarski, Jan Karol Wolski, Jolanta Słowikowska-Hilczner</i>	17
Sprawozdanie i streszczenia wykładów z Konferencji Polskiego Towarzystwa Andrologicznego – 18. Dzień Andrologiczny	55
Report and abstracts of lectures from Symposium of scientific training of the Polish Society of Andrology – 18 th Day of Andrology	69
Konferencja Polskiego Towarzystwa Andrologicznego – 19. Dzień Andrologiczny Symposium of scientific training of the Polish Society of Andrology – 19 th Day of Andrology	86
Instrukcje dla autorów / Instructions for authors	87
Recenzenci prac opublikowanych w 2016 r. / Reviewers in 2016	93



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online**Advances in Andrology Online**<http://www.postepyandrologii.pl>

Wersja elektroniczna czasopisma jest wersją pierwotną. Informacje zawarte w czasopiśmie są udostępniane na zasadzie *Open Access* – dostęp do informacji naukowej jest bezpłatny i nieograniczony.

The electronic version of the journal is a original version. Access to scientific information published in the journal is free and unlimited (*Open Access*).

O CZASOPIŚMIE ABOUT THE JOURNAL

Zaburzenia męskiego układu płciowego dotyczą osób w różnym wieku i w większości przypadków prowadzą do niepłodności, która nabrała już rangi choroby cywilizacyjnej. Najczęściej identyfikowanymi nieprawidłowościami są hipogonadyzm, zaburzenia seksualne, wady rozwojowe narządów płciowych, nowotwory jąder i prostaty. Ze względu na specyficzne i coraz bardziej zanieczyszczone środowisko antropogeniczne dotyczą one głównie społeczeństw rozwiniętych, w tym również Polski, i stanowią istotny oraz narastający problem medyczny, społeczny, demograficzny, a także zdrowia publicznego. Nauka, która zajmuje się fizjologią i zaburzeniami męskiego układu płciowego w aspekcie nauk podstawowych i klinicznych, to andrologia. Ponieważ jest to młoda dziedzina nauki, jeszcze do niedawna niezadowolający stan wiedzy ograniczał możliwości diagnostyki oraz leczenia zaburzeń męskiego układu płciowego. Jednak w ostatnich latach obserwuje się niezwykle dynamiczny rozwój andrologii, szczególnie molekularnej, spowodowany wprowadzeniem nowych metod badawczych z zakresu biochemii, biologii i genetyki molekularnej. Andrologia staje się dziedziną interdyscyplinarną integrującą wiedzę z różnych dyscyplin medycznych i naukowych. Informacje związane z tymi zagadnieniami z trudem docierają do lekarzy i osób zainteresowanych w naszym kraju, ponieważ jest niewiele literatury w języku polskim, a wykłady wygłaszane podczas konferencji nie zawsze wyczerpująco wyjaśniają wątpliwości dotyczące m.in. postępowania diagnostycznego, terapeutycznego, rekomendacji czy też proponowanych algorytmów. Stąd też potrzeba stworzenia czasopisma prezentującego wiedzę andrologiczną lekarzom różnych specjalności, diagnostom laboratoryjnym i przedstawicielom nauk podstawowych. Czasopismo „Postępy Andrologii Online” powstało z inicjatywy Polskiego Towarzystwa Andrologicznego, które zainteresowane jest integracją środowiska osób zajmujących się różnymi aspektami męskiego układu

płciowego, uzupełnieniem i poszerzeniem ich wiedzy, a także poprawą opieki zdrowotnej nad mężczyznami w naszym kraju.

Celem czasopisma jest: 1) dostarczenie istotnych informacji na temat fizjologii i patologii męskiego układu płciowego, 2) propagowanie praktycznej wiedzy andrologicznej kierowanej do szerokich kręgów odbiorców, 3) wymiana poglądów i opinii na temat zagadnień klinicznych oraz wyników badań doświadczalnych oraz 4) przekazywanie informacji dotyczących konferencji i kursów o tematyce andrologicznej.

Proponowana tematyka czasopisma to: 1) andrologia kliniczna z uwzględnieniem etiopatogenezy, diagnostyki i leczenia m.in. zaburzeń rozwojowych, niepłodności i procesów starzenia mężczyzn, 2) nowatorskie metody diagnostyczne, 3) andrologia doświadczalna rozwijająca się w oparciu o nauki podstawowe oraz 4) inne interdyscyplinarne tematy związane z dziedziną andrologii.

Czasopismo kierowane jest do lekarzy specjalności bezpośrednio lub pośrednio związanych z andrologią, m.in. urologów, endokrynologów, ginekologów, pediatrów, ale także do lekarzy rodzinnych spotykających się z coraz częstszym problemem niepłodności partnerskiej i problemami starzejących się mężczyzn. Ponadto naszą intencją jest zdobycie zainteresowania diagnostów laboratoryjnych odgrywających istotną rolę w prawidłowym postępowaniu terapeutycznym opartym na szerokim panelu testów i badań, których wdrożenie wciąż wymaga odpowiednich i wyczerpujących szkoleń z diagnostyki andrologicznej, w tym seminologicznej. Mamy nadzieję, że nasze czasopismo wzbudzi również zainteresowanie biologów zajmujących się czynnością męskiego układu płciowego w ramach nauk podstawowych, a także lekarzy weterynarii oraz innych osób, które znajdą informacje poszerzające ich wiedzę i kształtujące opinię z zakresu szeroko pojętych nauk andrologicznych.

Zachęcamy Państwa do publikowania prac oryginalnych, kazuistycznych i krótkich komunikatów, jak również prac poglądowych, opracowanych w kondensacyjnej, dydaktycznej i przystępnej formie. W pracach tych autorzy powinni przedstawiać aktualny stan wiedzy światowej oraz swoje opinie. Chcemy, aby czasopismo spełniało rolę informatora i przewodnika w dziedzinie andrologii oraz stanowiło forum dyskusyjne. Ponadto, zapraszamy do publikowania artykułów będących

tłumaczeniem publikacji ukazujących się w języku angielskim, które przedstawiają istotne postępy w andrologii.
<http://www.postepyandrologii.pl>

Małgorzata Piasecka
redaktor naczelny

Jolanta Słowikowska-Hilczer
przewodnicząca
Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Disorders of the male reproductive system relate to people of different ages and in most cases lead to infertility, which has already acquired a rank of a disease associated with the progress of civilization. The most frequently identified irregularities are hypogonadism, sexual dysfunction, genital malformations, testicular or prostate cancer. Due to the specific and increasingly polluted anthropogenic environment they concern mainly developed societies, including Poland, and are an important and growing medical, social, demographic and public health problem. A science that deals with the physiology and with disorders of the male reproductive system in terms of the basic and clinical science is andrology. As this is a young field of science, until recently an unsatisfactory state of knowledge limited the possibilities of the diagnostics and treatment of the disorders of the male reproductive system. However, in recent years there has been a very dynamic development of andrology, especially in the molecular aspect, due to the introduction of new methods of research in the field of biochemistry, biology and molecular genetics. Andrology is becoming an interdisciplinary field which integrates knowledge from various medical and scientific disciplines. Information related to these issues reach doctors and interested people in our country with difficulty, because there is few publications in Polish. Lectures given during conferences also do not always fully explain the doubts concerning diagnostic and therapeutic proceedings, recommendations or proposed algorithms. Hence, the need for a journal presenting the knowledge of andrology to the doctors of various specialties, laboratory diagnosticians and representatives of the basic science. The journal „Progress in Andrology *Online*” is an initiative of the Polish Society of Andrology, which is interested in the integration of people involved in different aspects of the male reproductive system, supplement and broadening their knowledge, as well as the improvement of health care for men in our country.

The aim of the journal is: 1) to provide relevant information about the physiology and pathology of the male reproductive system, 2) the promotion of practical andrological knowledge directed to broad audiences, 3) to exchange views and opinions on issues of clinical and

experimental results, and 4) to provide information on conferences and courses on the subject of andrology.

The proposed themes of the journal are: 1) clinical andrology including etiopathogenesis, diagnostics and treatment of developmental disorders, infertility and men's aging, 2) innovative diagnostic methods, 3) experimental andrology developing on the basis of the basic sciences and 4) other interdisciplinary topics related to the field of andrology.

The journal is directed to physicians with specialty directly or indirectly related to andrology, including urologists, endocrinologists, gynecologists, pediatricians, but also to family doctors facing the increasingly common problem of couple infertility and problems of aging men. Moreover, our intention is to get the interest of laboratory diagnosticians playing an important role in keeping the correct therapeutic proceedings, based on a broad panel of tests and studies. Their implementation still requires proper and comprehensive training in andrological diagnostics, including seminological one.

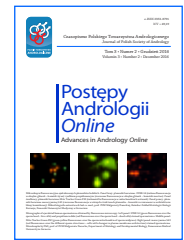
We hope that our magazine will also raise the interest of biologists dealing with the functions of the male reproductive system in the framework of basic sciences, as well as veterinarians and others who will find information expanding their knowledge and shaping opinion in the range of broad sciences of andrology. We encourage you to publish original papers, case reports and short announcements, as well as review papers, worked out in the concentrated, didactic and accessible form. In these articles authors should present the current state of the global knowledge as well as their own opinions. We want the journal to act as an informer and a guide in the field of andrology and become a forum for discussion. In addition, we invite you to publish articles that are translations of publications appearing in the English language, which present significant progress in andrology.

Małgorzata Piasecka
Editor in chief

Jolanta Słowikowska-Hilczer
President
of Polish Society of Andrology



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online**Advances in Andrology Online**<http://www.postepyandrologii.pl>

NIEDROŻNOŚĆ DRÓG WYPROWADZAJĄCYCH PLEMNIKI JAKO PRZYCZYNA NIEPŁODNOŚCI U MĘŻCZYZN

OBTURATION OF SEMINAL DUCTS AS A CAUSE OF MALE INFERTILITY

Elżbieta Oszukowska^{1,2}, Renata Walczak-Jędrzejowska³, Katarzyna Marchlewska³,
Marek Lipiński¹, Waldemar Różański¹, Jolanta Słowikowska-Hilcher³

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

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

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



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

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

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

Streszczenie

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

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

Abstract

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

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

Skróty / Abbreviations

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

Niedrożności dróg wyprowadzających nasienie

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

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

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

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

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

Tabela 1. Przyczyny niedrożności dróg wyprowadzających nasienie

Sieć jądra
- wrodzona niedrożność - zmiany pozapalne lub pourazowe
Najądrze
- wrodzona niedrożność - ostre lub przewlekłe zapalenia najądrza (obecne lub przebyte) - przecięcie/uszkodzenie przewodu najądrza (rzadko)
Nasieniowód
- wrodzona niedrożność - hipoplazja lub aplazja nasieniowodu wraz z ogonem najądrza - wazektomia - wazografia środkiem cieniującym - plastyka przepukliny pachwinowej
Przewody wytryskowe
- wrodzone torbiele (łagiewki sterczowej) gruczołu krokowego - agenезja pęcherzyków nasiennych - zapalenie gruczołu krokowego - uraz - iatrogenne (pooperacyjne, przewlekłe cewnikowanie pęcherza moczowego)

Table 1. Causes of obstruction of seminal ducts

Rete testis
- congenital obstruction - postinflammatory or posttrauma obstruction
Epididymis
- congenital obstruction - acute or chronic epididymitis (present or past) - incision/damage of the epididymis tubule (rare)
Vas Deferens
- congenital obstruction - hipoplasia or aplasia of the deferent duct and distal epididymis - vasectomy - vasography with irritant contrast media - herniotomy
Ejaculatory duct
- congenital cysts (utricular cysts) of prostate gland - agenesis of seminal vesicles - inflammation of prostate gland (prostatitis) - trauma - iatrogenic (postoperative, chronic catheterization of the urinary bladder)

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

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

Mukowiscydoza

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

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

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

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

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

Postępowanie diagnostyczne obejmuje badanie ogólne nasienia oraz oznaczenie w plazmie nasienia stężeń NAG i fruktozy. Obserwuje się niższą objętość nasienia, niższe pH i niższe stężenia fruktozy i NAG w ejakulacie oraz azoospermie. Aplazja nasieniowodu może być wykryta podczas badania przedmiotowego. W badaniu USG można stwierdzić zmiany w obrębie głowy i trzonu najądrza czy pęcherzyków nasiennych (*Isidori i Lenzi, 2008*). Prawidłowa spermatogeneza może być potwierdzona w badaniu histopatologicznym biopsji jądra. Biopsja jądra może być wykonana jako biopsja terapeutyczna z pozyskiwaniem i zamrażaniem plemników do procedur zapłodnienia pozaustrojowego IVF (ang. *in vitro fertilization*) po uprzedniej diagnostyce genetycznej partnerki.

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

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

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

■ Wrodzony brak nasieniowodów

Wrodzony obustronny brak nasieniowodów (CBAVD, ang. *congenital bilateral absence of the vas deferens*) występuje u chorych z poronnymi postaciami CF i rzadziej występującymi mutacjami. Wykazano także, że polimorfizm w intronie 8 genu *CFTR* (IVS8-5T) jest przyczyną CBAVD w 13–44% przypadków. Polimorfizm ten polega na obecności 5, 7 lub 9 reszt tymidynowych, opisywany jest jako 5T, 7T lub 9T. Występowanie wariantu 7T lub 9T jest neutralne, natomiast wariant 5T jest przyczyną utraty exonu 9 w nici mRNA (*Rave-Harel i wsp., 1997*). Prowadzi to do zmian konformacyjnych i powstania nieprawidłowego funkcjonalnie białka. Ponadto znaczenie takiego polimorfizmu jest „tkankowo” zależne i może wywierać negatywny wpływ tylko w przewodzie najądrza i nasieniowodzie. Penetracja 5T zależy dodatkowo od polimorfizmu innego odcinka genu *CFTR* – powtórzeń TG, których zwykle jest od 8 do 13. Wykazano, że u mężczyzn z CBAVD i obecnością 5T częściej występuje większa liczba powtórzeń TG (TG12 lub TG13) niż u zdrowych (*Disset i wsp., 2005; Yu i wsp., 2012*). Współwystępowanie 5T z 12 lub 13 powtórzeniami TG zwiększa ryzyko rozwoju CBAVD. Dlatego coraz częściej 5T uważane jest za „słabą” mutację, a nie za polimorfizm². Oznaczanie tej mutacji powinno być zawsze wykonane w rutynowej diagnostyce genetycznej. Chorzy z pełnoobjawową CF zwykle są nosicielami dwu „ciężkich” mutacji, natomiast chorzy z CBAVD zwykle są heterozygotami, tj. nosicielami „ciężkiej” i „lekkiej”. W grupie mężczyzn z CBAVD u 75% wykazano występowanie dwóch mutacji (w tym 5T), a u pozostałych 15% stwierdzono tylko 5T (*Dörk i wsp., 1997; Yu i wsp., 2012*). Jednak w rutynowej diagnostyce genetycznej częstość wykrywania mutacji jest niższa. U ok. 10–20% chorych z CBAVD nie znajduje się żadnej zmiany w genie *CFTR* (*Rave-Harel i wsp., 1995; de Braekeleer i Férec, 1996*). Współwystępowanie zaburzeń rozwoju nerek (jednostronny niedorozwój, ektopowe

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

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

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

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

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

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

Jednostronny brak nasieniowodu

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

Obustronna niedrożność przewodów wytryskowych w gruczole krokowym

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

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

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

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

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

Zespół Younga

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

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

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

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

Inne nienagetyczne przyczyny niedrożności dróg wyprowadzających nasienie

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

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

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

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

■ Infekcje w męskim układzie płciowym

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

■ Piśmiennictwo

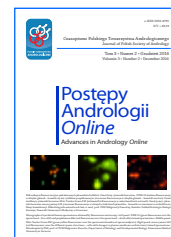
- Aitken R.J., De Iulius G.N., Finnie J.M., Hedges A., McLachlan R.I.: Analysis of the relationships between oxidative stress, DNA damage and sperm vitality in a patient population: development of diagnostic criteria. *Hum Reprod.* 2010, 25, 2415–2426. doi: 10.1093/humrep/deq214. PMID: 20716559.
- Andersson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

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

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



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online**Advances in Andrology Online**<http://www.postepyandrologii.pl>

REKOMENDACJE MEDYCZNE

MEDICAL RECOMMENDATION

Rekomendacje medyczne (zwane inaczej wytycznymi lub zaleceniami) są dokumentem, który tworzony jest w celu zapewnienia jednolitego postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w danej dziedzinie medycyny. Takie dokumenty stosowane były w medycynie podczas całej jej historii. Jednak w przeciwieństwie do wcześniejszych zaleceń, które oparte były często na tradycyjnych praktykach, niesprawdzonych teoriach i irracjonalnych wierzeniach, nowoczesne wytyczne medyczne oparte są na aktualnych danych uzyskanych w badaniach naukowych, co nazywane jest medycyną opartą na dowodach (EBM, ang. *evidence based medicine*). Rekomendacje są formułowane przez uznanych specjalistów z danej dziedziny i powstają jako konsensus ich opinii na dany temat.

Andrologia jest dziedziną medycyny, która powstała na pograniczu endokrynologii, urologii, medycyny rozrodu, seksuologii i pediatrii, dlatego rekomendacje odnośnie postępowania w zaburzeniach andrologicznych są często tworzone w ramach różnych specjalizacji. Europejska Akademia Andrologii (EAA, ang. *European Academy of Andrology*), której zadaniem jest m.in. kształcenie w dziedzinie andrologii, poleca lekarzom andrologom oraz kandydatom do zdobycia tytułu androloga klinicznego zapoznanie się z Rekomendacjami

Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU, ang. *European Association of Urology*). Przedstawiciele EAA i EAU wypracowali bowiem wspólny program nauczania tematyki andrologicznej.

W 2015 r. ukazało się nowe, zaktualizowane wydanie Rekomendacji EAU. Aby ułatwić polskim lekarzom zapoznanie się z tymi Rekomendacjami, Polskie Towarzystwo Andrologiczne (PTA) podjęło się ich tłumaczenia na język polski. Dotychczas zostały przetłumaczone rekomendacje odnośnie postępowania w męskim hipogonadyzmie, zaburzeniach seksualnych u mężczyzn i w męskiej niepłodności oraz postępowania w zakażeniach układu płciowego. Polskie wersje Rekomendacji EAU będą się ukazywały w częściach w czasopiśmie „Postępy Andrologii Online”, a także będą umieszczone na stronie internetowej PTA. Mamy nadzieję, że Rekomendacje podniosą wiedzę i umiejętności lekarzy zajmujących się problemami andrologicznymi w Polsce, a także będą pomocne w wyjaśnieniu często kontrowersyjnych zagadnień.

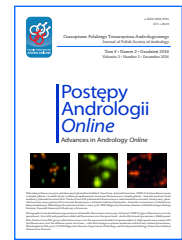
Prof. dr hab. n. med. Jolanta Słowikowska-Hilczer
Przewodnicząca
Polskiego Towarzystwa Andrologicznego



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-Hilcher³

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-Hilcher, 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-hilcher@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.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. Warikokelektomia	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 wnętrza	36
3G.1.1. Częstość występowania wnętrza	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 wnętrzu	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. PIŚMIENNICTWO	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 kieszonek (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 anglojęzycznej „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*), „żylaki powrózka nasiennego” (ang. *varicocele*), „wnętrostwo” (ang. *cryptorchidism*), „rak jądra” (ang. *testicular cancer*), „zakażenie męskich gruczołów dodatkowych” (ang. *male accessory gland infection*), „idiopatyczny” (ang. *idiopathic*), „antykontracepcja” (ang. *contraception*), „zaburzenia wytrysku” (ang. *ejaculatory dysfunction*) i „krioprezervacja” (ang. *cryopreservation*).

Dla wersji z 2014 r. poszukiwaniami objęto lata 2012 i 2013 z datą odcięcia 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” (przyp. 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 endokrynnych,
- 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 spermioGramie (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 nieselekcjo- nowani (n = 12 945)	Pacjenci z azoo- spermią (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 nieznanej 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 poniższymi 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 (przyp. 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	– nieznaną etiologią – nieznaną 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-Yosefi 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 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 biopsjach 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 zaoferowana 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 azoospermia lub oligozoospermia (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 (przyp. 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 niezrównoważonych 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 z 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, wnetrstwo 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 krocowym i wnętrstwem. 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 wzrostałym 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 (Nutti 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; Tuttleman i wsp., 2011).

3C.3. Chromosom Y a męska niepłodność

Mikrodelecje na chromosomie Y¹⁰ obejmują regiony AZFa, AZFb i AZFc (czynniki ulegające 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 wnętrstwa 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 poczęciu 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 (przyt. red.)

syn może mieć ją w większej skali (*Stuppia i wsp., 1998*). Zakres uszkodzenia spermatogenezy (pomiędzy azoospermia a oligozoospermia) 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 krioprezervacja 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 oligozoospermia 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 wielotorbielowatości 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 ⅓ 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 azoospermia 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 jakaś mutacja. 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 umiarkowane 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 nieznanych 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; Tuttleman 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; Tuttleman 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 genowa może być rozwiązaniem w przyszłości.	2a

WNIOSKI	LE
U mężczyźn 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 delecji azoospermii, CFTR – gen odpowiedzialny za regulację przewodnictwa przez błonowy 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 – mikrokirurgiczne 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 (pozapalna 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. chłamydiovych) 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-wazostomie). 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 anomaliasami 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 krioprezervacji (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 ciąż (van Peperstraten i wsp., 2006). U pacjentów z azoospermia spowodowaną nabytą obturacją przewodów najądrzy zaleca

się mikrochirurgiczną rekonstrukcję 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 ciąż 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 ciąż 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. Przecewkowa 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 wzgórk 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 ciąż, 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 przed przeszkodą 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 prawidłową 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. Żyłaki powrózka nasiennego a płodność

Żyłaki 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). Warikokektomia może odwrócić uszkodzenia DNA nasienia (Zini i Dohle, 2011).

3E.3.2. Warikokektomia

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 warikokektomii u mężczyzn z klinicznymi objawami żylaków, oligozoospermii 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 warikokektomia 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 poniższych 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 podwzgórza lub

przysadki. Z wrodzonym hipogonadyzmem mogą być stwierdzane 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 anty-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 najsukceszniejszą 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 wnętrstwie

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 wnętrstwem jest prawie takie samo jak u mężczyzn bez wnętrstwa.	3
Obustronne wnętrstwo znacząco zmniejsza prawdopodobieństwo ojcostwa.	3

REKOMENDACJE	GR
Leczenie hormonalne wnętrstwa 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 ITGNCU (wcześniej nazywanego CIS).	B

CIS – rak *in situ*; GCT – guz wywodzący się z komórek płciowych, GR – stopień rekomendacji, ITGNCU – 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 spon-tanicznych 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

Rozwój metod męskiej antykoncepcji jest istotny, 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 trwałej 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 nasiennych 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 niezmieniona. 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 nasieniowodów, 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. Urologi 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-epidydymostomia) 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 i 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 zaniknięcia 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 nie skuteczna.	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. INFЕКCJE 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 przenoszonemu 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 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 erydykacji 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 nieleczone 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 rejestracjami 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 rozwinienia 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 stwierdzane 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 nasienneo,

12 Dotyczy pobrania plemników z jąder przed chemioterapią (przyp. 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 kanałików 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; Giwerzman 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 zaoferowaną 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 wydzieliny 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 przyczyna 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	wynicowanie pęcherza moczowego
zastawka cewki lub przerost wzgórka nasienne	resekcja szyi pęcherza (przy przezcewkowym usunięciu prostaty)
wrodzony niedobór β -hydroksylazy dopaminy	prostatektomia

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, jakiekolwiek 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 (*Crish 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 bromfeniraminu	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 wibrostimulacja (np. stymulacja prącia wibratorem) jest metodą pierwszego rzutu. Wibrostimulacja 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 IVF. Jeśli wibrostimulacja 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 wibrostimulacja lub elektro-ejakulacja są skutecznymi metodami pozyskania plemników.	B

GR – stopień rekomendacji, LE – poziom wiarygodności dowodu naukowego, SSRI – selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu 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 nie-złośliwych 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. makrogruczołak 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 powtarzania 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 najądrzy 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 słómkach 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 słómkach, 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 słómkach 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 kwartantowych (przechowywanie izolowane). Jeśli używa się otwartych słomek (np. w celach witryfikacji), 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 kwarantanny próbek do czasu uzyskania wyników. Próbkę nasienia od mężczyzny, 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., Collodel 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 varicocelelectomy 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., Hussonnet F., Daudin M., Bujan L., Foliguet B., Nabet P.: Seminal cytokine concentrations (IL-1 β , IL-2, IL-6, sIL-2, sIL-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., Kovacik M.: Retrograde ejaculation and loss of emission: possibilities of conservative treatment. *Eur Urol.* 1994, 25 (3), 226–228.
- Giwerzman 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.
- Giwerzman 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.
- Giwerzman A., Kledal T., Schwartz M., Giwerzman 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.
- Giwerzman A., Müller J., Skakkebaek N.E.: Carcinoma in situ of the undescended testis. *Semin Urol.* 1988, 6 (2), 110–119.
- Giwerzman 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., Yorgev 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 vasopididymostomy 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 bacterial 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., Capitanio 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-Bekkouché 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., Skakkebaek 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., Morris 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., Pomeroy 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-teste": 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.
- Siffoi 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., Bähren 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 varicolectomy: 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., Pannekoek 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.
- Vernaeve 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.

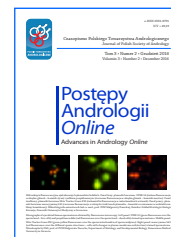
- Vogt P.H., Edelmann A., Kirsch S., Henegariu O., Hirschmann P., Kiesewetter F. i wsp.: Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. *Hum Mol Genet.* 1996, 5 (7), 933–943.
- Wagenlehner F.M., Diemer T., Naber K.G., Weidner W.: Chronic bacterial prostatitis (NIH 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.
- Willemse 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., Yogeve 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.



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online**Advances in Andrology Online**<http://www.postepyandrologii.pl>

KONFERENCJA POLSKIEGO TOWARZYSTWA ANDROLOGICZNEGO 18. DZIEŃ ANDROLOGICZNY

Gdańsk 30.09.–01.10.2016
www.pta2016.pl

Sprawozdanie

W dniach 30. września do 01. października 2016 r. w Hotelu Novotel Marina w Gdańsku odbyła się Konferencja 18. Dzień Andrologiczny organizowana przez Polskie Towarzystwo Andrologiczne (PTA). Organizacją tego wydarzenia zajęło się Biuro Organizacji Konferencji Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu przy współpracy Komitetu Organizacyjnego Sympozjum pod przewodnictwem dr n. med. Mariusza Łukaszuka i Komitetu Naukowego pod przewodnictwem prof. dr hab. n. med. Jolanty Słowikowskiej-Hilczer.

Spotkanie poprzedziły warsztaty pt. „Kryteria zasadności interwencji seksuologicznej: między normą a patologią” prowadzone przez dr n. med. Roberta Kowalczyka kierownika Zakładu Seksuologii Wydziału Psychologii i Nauk Humanistycznych Krakowskiej Akademii im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego.

Konferencję rozpoczęło powitanie wygłoszone przez Przewodniczącą Polskiego Towarzystwa Andrologicznego prof. Jolantę Słowikowską-Hilczer. Wręczono statuetkę i dyplom Członka Honorowego Polskiego Towarzystwa Andrologicznego prof. Ewie Rajpert-DeMeyts z *Department of Growth and Reproduction, Copenhagen University Hospital (Rigshospitalet), Denmark*. Wręczono również Nagrodę Młodych Polskiego Towarzystwa Andrologicznego im. Prof. Michała Bokińca, którą w tym roku otrzymała dr Marta Olszewska z Zakładu Biologii Rozrodu i Komórek Macierzystych Instytutu Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu. Ze względu na to, że Laureatka nie mogła osobiście uczestniczyć w Konferencji, przedstawiła pracę za pośrednictwem *Skype'a*. Dr hab. n. med. Renata Walczak-Jędrzejowska poinformowała o zakończeniu prac

nad Rekomendacjami PTA i Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych (KIDL) pt. „Podstawowe badanie nasienia wg standardów Światowej Organizacji Zdrowia z roku 2010”. Prof. Jolanta Słowikowska-Hilczer przedstawiła lekarzy, którzy w 2016 r. uzyskali tytuł androloga klinicznego Europejskiej Akademii Andrologicznej (EAA, ang. *European Academy of Andrology*) oraz poinformowała o ukazaniu się polskiej wersji rekomendacji Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU, ang. *European Association of Urology*) na temat hipogonadyzmu męskiego i zaburzeń seksualnych u mężczyzn w czasopiśmie „Postępy Andrologii Online”. Prof. dr hab. n. med. Piotr Jędrzejczak przedstawił zasady przyznawania Certyfikatu PTA z andrologii klinicznej. Dr hab. n. med., prof. nadzw. PUM Małgorzata Piasecka omówiła aktualną sytuację czasopisma „Postępy Andrologii Online”.

Oprócz wykładowców z Polski część naukową Konferencji uhonorowali swoją obecnością goście zagraniczni prof. Ewa Rajpert-DeMeyts z Danii, prof. Gerhard Van der Horst i prof. Stefan Du Plessiss z RPA, prof. Aleksander Giwercman ze Szwecji, prof. Frederick Wu i dr Gulam Bahadur z Wlk. Brytanii. Tematyka Konferencji obejmowała problemy męskiej niepłodności oraz zagadnienia urologiczne i endokrynologiczne istotne w andrologii, a także osiągnięcia w badaniach podstawowych dotyczących fizjologii i patologii męskiego układu płciowego. Przedstawiano także wyniki własnych badań w postaci krótkich prezentacji.

Spotkanie zakończyło się zaproszeniem dr hab. Małgorzaty Kotuli-Balak i dr Leszka Bergiera na Konferencję – 19. Dzień Andrologiczny Polskiego Towarzystwa Andrologicznego w 2017 r. w Krakowie.

Streszczenia wykładów

Katarzyna Dziendzikowska¹, Agata Krawczyńska²,
 Michał Oczkowski¹, Tomasz Królikowski¹,
 Andrzej P. Herman², Joanna Bochenek², Anna Lankoff^{3, 4},
 Marcin Kruszewski^{4, 5}, Joanna Gromadzka-Ostrowska¹

WPLYW NANOCZĄSTEK SREBRA NA PARAMETRY OBRONY ANTYOKSYDACYJNEJ W GONADACH SAMCÓW SZCZURÓW WISTAR

¹ Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie; ² Instytut Fizjologii i Żywienia Zwierząt im. Jana Kielanowskiego PAN w Jabłonie; ³ Instytut Chemii i Techniki Jądrowej w Warszawie; ⁴ Zakład Radiobiologii i Immunologii, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach; ⁵ Zakład Biologii Molekularnej i Badań Translacyjnych, Instytut Medycyny Wsi im. Witolda Chodźki w Lublinie; katarzyna_dziendzikowska@sggw.pl

Nanocząstki metali, w tym w szczególności nanocząstki srebra (AgNPs, ang. *silver nanoparticles*), są jednymi z najpowszechniej wykorzystywanych nanomateriałów. Nanocząstki srebra ze względu na silne działanie antibakteryjne są szeroko stosowane w procesie wytwarzania produktów higieny osobistej, urządzeń służących do przechowywania i przetwarzania żywności, czy też w narzędziach medycznych. Ze względu na coraz większe rozpowszechnienie AgNPs w codziennym życiu konieczne jest sprawdzenie efektów ich oddziaływania na organizmy żywe. Celem badań było określenie wpływu jednorazowego podania AgNPs na wybrane parametry obrony antyoksydacyjnej w gonadach samców szczurów Wistar.

Doświadczenie przeprowadzono na 84 dorosłych samcach szczurów Wistar podzielonych na cztery grupy: grupę kontrolną oraz 3 grupy eksperymentalne otrzymujące dożylnie AgNPs o średnicy 20 nm odpowiednio w dawce 5 mg/kg m.c. (grupa AgI), 10 mg/kg m.c. (grupa AgII) lub 200 nm AgNPs w dawce 5 mg/kg m.c. (grupa AgIII). Po 24 godzinach oraz 7 i 28 dniach od iniekcji zwierzęta usypiano i po skrwawieniu pobierano gonady. Ekspresję genów enzymów obrony antyoksydacyjnej, w tym dysmutazy ponadtlenkowej (Sod1, ang. *superoxide dismutase*), peroksydazy glutationowej 1 i 4 (Gpx1, Gpx4, ang. *glutathione peroxidase 1 and 4*), katalazy (Cat, ang. *catalase*), transferazy S-glutathionowej pi1 (Gstp1, ang. *glutathione S-transferase pi 1*) oraz ekspresję genu oksygenazy hemowej 1 (Ho1, ang. *heme oxygenase 1*) z wyizolowanego materiału oznaczano metodą z wykorzystaniem łańcuchowej reakcji polimerazy w czasie rzeczywistym (real-time PCR, ang. *polymerase chain reaction*).

U zwierząt narażonych na działanie AgNPs po 28 dniach od ekspozycji, w porównaniu do grupy kontrolnej, stwierdzono wzrost ekspresji badanych genów, w tym Ho1 w grupach AgI, AgII i AgIII ($p \leq 0,01$), Cat w grupie AgIII ($p \leq 0,05$), Gpx4 w grupie AgI i AgIII ($p \leq 0,01$), Gstp1 w grupie AgII i AgIII ($p \leq 0,05$) oraz Sod1 w grupie AgI i AgIII ($p \leq 0,05$). Uzyskane wyniki wskazują, że cząstki srebra mogą zaburzać równowagę oksydacyjną w gonadach, co z kolei może mieć wpływ na procesy regulujące funkcje reprodukcyjne samców.

Badania zostały sfinansowane przez Polsko-Norweski Fundusz Badań, Nr projektu PNR-F-122-AI-1/.

Monika Frączek¹, Magdalena Hryhorowicz², Kamil Gill³,
 Marta Zarzycka⁴, Dariusz Gączarzewicz⁵, Piotr Jędrzejczak⁶,
 Barbara Bilińska⁴, Małgorzata Piasecka³, Maciej Kurpisz¹

WPLYW BAKTERIOSPERMII I LEUKOCYTOSPERMII NA KONWENCJONALNE I NIEKONWENCJONALNE PARAMETRY SEMINOLOGICZNE

¹ Instytut Genetyki Człowieka, Polska Akademia Nauk w Poznaniu; ² Zakład Biochemii i Biotechnologii, Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu; ³ Katedra i Zakład Histologii i Biologii Rozwoju, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie; ⁴ Zakład Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie; ⁵ Zakład Biotechnologii i Hodowli Zwierząt, Zachodniopomorski Uniwersytet Techniczny w Szczecinie; ⁶ Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu; monika.fraczek@igcz.poznan.pl

Zakażenia układu moczowo-płciowego są narastającym problemem w andrologii klinicznej. Najnowsze doniesienia potwierdzają znaczne rozpowszechnienie występowania drobnoustrojów w nasieniu (mimo braku klinicznych wykładników infekcji) w liczbie patologicznej przekraczającej 1×10^4 CFU – *colony-forming unit*/mL (Hou i wsp.: Fertil Steril. 2013, 100, 1261–1269). W ostatnich latach wzrosła też liczba prac eksperymentalnych potwierdzających szkodliwy wpływ poszczególnych szczepów bakteryjnych, zarówno patogennych, jak i potencjalnie patogennych, na dojrzałe gamety męskie (Frączek i Kurpisz: Folia Histochem Cytobiol. 2015, 53, 201–217). Wniknięcie czynnika infekcyjnego zwykle indukuje odpowiedź immunologiczną i migrację leukocytów do miejsca stanu zapalnego. Jednakże rola i konsekwencje kliniczne wysokiej liczby leukocytów w nasieniu, w obecności czynnika infekcyjnego (leukocytospermia współwystępująca z bakteriospermią) bądź jego braku (izolowana leukocytospermia), wciąż pozostają niewyjaśnione. Celem badań była analiza wpływu bezobjawowej bakteriospermii i/lub leukocytospermii na konwencjonalne (standardowa analiza nasienia) i niekonwencjonalne (struktury subkomórkowe plemników) parametry nasienia zdrowych mężczyzn w wieku reprodukcyjnym.

Badania wykazały obniżenie standardowych parametrów nasienia, dotyczących koncentracji plemników, ich ruchliwości i budowy morfologicznej, zarówno w ejakulatach z bakteriospermią, jak i leukocytospermią. Ponadto, analiza parametrów subkomórkowych ujawniła, że główny mechanizm toksycznego działania bakterii na gamety męskie związany jest z indukcją procesu apoptozy. Świadczą o tym liczne nieprawidłowości w plemnikach, obejmujące jednocześnie wzrost błonowej translokacji fosfatydyloseryny i fragmentacji DNA oraz spadek potencjału mitochondrialnego w plemnikach żywych, u mężczyzn z bakteriospermią. Badania wykazały

również negatywny wpływ leukocytospermii na inne niekonwencjonalne parametry plemników, zwłaszcza procesy peroksydacyjne błon komórkowych i aktywność oksydoredukcyjną mitochondriów, co mogło być związane ze stresem oksydacyjnym w nasieniu.

Przedstawione wyniki badań wskazują na możliwość bezpośredniego oddziaływania mediatorów zapalnych w nasieniu na parametry subkomórkowe gamety męskiej, ważne dla jej funkcji biologicznej. Wartość tych badań może być istotna dla opracowania nowych algorytmów diagnostyczno-terapeutycznych infekcji bakteryjnych w układzie moczowo-płciowym mężczyzn.

Piotr Jędrzejczak

ANTYKONCEPCJA MĘSKA – AKTUALNE PROBLEMY

Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu; piotrjdrzejczak@gmail.com

Wraz z dynamicznym wzrostem populacji światowej oraz liczby niepożądanych ciąż istnieje pilna potrzeba wprowadzenia skutecznych środków antykoncepcji dla mężczyzn. Prowadzone dotychczas badania nad zastosowaniem środków hormonalnych, głównie opartych o testosteron wraz z gestagenami, dają podstawę opracowania skutecznego, w pełni odwracalnego i akceptowalnego leku antykoncepcyjnego. Działanie tych dwóch składników opiera się na hamowaniu wydzielania obu gonadotropin, zapewniając skuteczne hamowanie spermatogenezy, jednocześnie systemowa aktywność androgena jest zapewniana przez składnik testosteronowy badanych preparatów. Na przeszkodzie zastosowania środków antykoncepcyjnych dla mężczyzn stoi jednak zmniejszone zainteresowanie koncernów farmakologicznych wspieraniem powyższych badań.

W chwili obecnej czynione są intensywne próby zastosowania substancji farmakologicznych blokujących etapy spermatogenezy, aktywności plemników lub ich zdolności do połączenia się z komórką jajową. Wśród tych badań na uwagę zasługuje zastosowanie JQ1 (tieno-triazolo-1,4-diazepina) hamującego dojrzewanie plemników na etapie spermatocytów/spermatyd. Potencjalne szanse na użycie u mężczyzn w celu zahamowania tworzenia gamet ma antagonist (BMS-189453) receptora kwasu retinowego (RAR, ang. *retinoic acid receptor*). Z kolei adjudyna ma szanse zastosowania z uwagi na jej efekt hamujący dojrzewanie gamet w jądrze. Warto także wspomnieć o badaniach nad znalezieniem inhibitorów podjednostek CatSper (specyficzny dla plemników kanał Ca^{2+}) zapewniających hamowanie kapacytacji plemników. Wyzwania, jakie stoją przed wprowadzeniem niehormonalnych środków antykoncepcyjnych u mężczyzn, to przede wszystkim dopracowanie odpowiedniej aplikacji leku oraz zapewnienie bezpieczeństwa stosowania preparatów. Niemniej jednak gotowość do zastosowania antykoncepcji przez mężczyzn oceniana w różnych krajach świata jest wysoka, stąd też jest głęboki sens kontynuowanie tych badań.

Grzegorz Jakiel

ROLA ANDROLOGA W KLINICE LECZENIA NIEPŁODNOŚCI

I Klinika Położnictwa i Ginekologii CMKP, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. prof. W. Orłowskiego, Warszawa; grzegorz.jakiel1@o2.pl

Andrologia zgodnie z definicją przyjętą przez Polskie Towarzystwo Andrologiczne (PTA, ang. *Polish Society of Andrology*) jest dziedziną nauk medycznych, która zajmuje się fizjologią i zaburzeniami męskiego układu płciowego w aspekcie nauk podstawowych, diagnostyki i terapii. Określenie androlog oznacza osobę prowadzącą badania lub po prostu posiadającą wiedzę w zakresie andrologii.

Praca w klinice leczenia niepłodności wymaga uprawnień zawodowych w dziedzinie leczenia lub diagnostyki laboratoryjnej. Osoby mające te uprawnienia wykonują jeden z dwóch koncesjonowanych zawodów – lekarza lub diagnosty laboratoryjnego. Niezależnie od posiadanej wiedzy lub uprawnień nadanych przez towarzystwa krajowe lub zagraniczne, np. PTA czy Europejską Akademię Andrologii (EAA, ang. *European Academy of Andrology*) – warunek przynależności zawodowej w rozumieniu polskich przepisów jest niezbędny.

Diagnosta laboratoryjny zatrudniony w specjalistycznym centrum leczenia niepłodności powinien wykonywać badanie nasienia w sposób zgodny z instrukcją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) z 2010 r. oraz dodatkowe testy specjalistyczne, takie jak ocena fragmentacji DNA plemników, ocena zdolności wiązania hialuronianów, ocena obecności autoprzeciwciał w ejakulacie. Praca w klinice leczenia niepłodności wymaga zwykle znajomości różnorodnych technik selekcji plemników, które wykonuje się w trakcie zaawansowanych technik zapłodnienia *in vitro*: np. precyzyjna selekcja plemnika uwzględniająca kryteria morfologiczne – technika IMSI (docytoplazmatyczna iniekcja plemnika wybranego pod względem morfologicznym, ang. *intracytoplasmic morphologically selected sperm injection*) lub selekcja męskich komórek rozrodczych z wykorzystaniem aneksyny lub kwasu hialuronowego (HBA, ang. *hyaluronan binding assay*). Rola diagnosty laboratoryjnego jest komplementarna, ale nie jest wymienna w stosunku do lekarza androloga, a szczegółowe umiejętności z zakresu diagnostyki laboratoryjnej nie są lekarzowi niezbędne w codziennej pracy.

Lekarz androlog jest członkiem zespołu terapeutycznego kliniki i w chwili obecnej zwykle posiada kwalifikacje opisane w programie specjalizacji w zakresie endokrynologii ginekologicznej i rozrodczości. Kwalifikacje te powinny zostać poszerzone o specjalistyczną wiedzę andrologiczną.

Czynnik męski według współczesnej wiedzy odpowiada za połowę przypadków niepłodności. Do zadań lekarza androloga pracującego w zespole kliniki leczenia niepłodności należy ocena płodności mężczyzny w oparciu o dostępne techniki diagnostyczne oraz

zaplanowanie leczenia. Pierwszym krokiem jest ocena możliwości leczenia przyczynowego. Obok czynników andrologicznych wymagana jest tutaj ocena potencjału płodnościowego partnerki. W przypadku braku takiej możliwości lub niepowodzenia leczenia przyczynowego lekarz androlog powinien zaproponować metodę wspomagania rozrodu dostosowaną do potrzeb leczonej pary. W proponowanym planie leczenia powinien zostać bezwzględnie uwzględniony potencjał płodnościowy partnerki oraz odpowiedź na następujące pytania:

1. Czy konieczne jest zapłodnienie *in vitro* lub być może metoda inseminacji domacicznej daje wystarczającą szansę sukcesu?
2. Czy konieczna jest mikromanipulacja (metoda wprowadzona przez Palermo do leczenia czynnika męskiego)?
3. Czy konieczna jest selekcja plemników?
4. Czy możliwe jest użycie plemników ejakulowanych (czy konieczne jest pobranie gamet z jądra lub najądrza)?
5. Czy należy pacjenta przygotować farmakologicznie przed ewentualną punkcją?
6. Czy kondycja pacjenta stanowi wskazanie do przedimplantacyjnej diagnostyki genetycznej (PGD, ang. *preimplantation genetic diagnosis*)?

Udział androloga pozwala na indywidualizację postępowania i w konsekwencji poprawę efektywności leczenia. Wydaje się, że optymalne jest łączenie wiedzy andrologicznej z ginekologiczną, stąd idea specjalizacji w zakresie endokrynologii ginekologicznej i andrologii jest niewątpliwie warta rozważenia. Sekcja Andrologii Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego będzie współdziałała z PTA na rzecz szerokiego wprowadzania przedstawionego powyżej modelu w życie.

Joanna Jurewicz¹, Michał Radwan², Danuta Ligocka³,
Wojciech Hanke¹

WPŁYW EKSPOZYCJI NA FTALANY NA PŁODNOŚĆ MĘŻCZYZN

¹Zakład Epidemiologii Środowiskowej, Instytut Medycyny Pracy w Łodzi; ²Klinika Leczenia Niepłodności, Szpital "Gameta", Rzgów;
³Biuro Zapewnienia Jakości, Instytut Medycyny Pracy w Łodzi;
joannaj@imp.lodz.pl

Na początku XXI w. niepłodność dotyczyła 15–20% par w krajach rozwiniętych w porównaniu do 7–8% w latach 60. XX w. Czynniki męskie miały udział w ponad połowie przyczyn niepłodności. Przeprowadzona przez Carlsen i wsp. (*Carlsen i wsp.*: BMJ. 1992, 305, 609–613) analiza 61 badań prowadzonych w latach 1938–1991 dowiodła, że jakość i liczba plemników ulegały przez kolejne lata zmniejszeniu. Na podstawie wyżej opisanych analiz sformułowano hipotezy, że obserwowane obniżenie płodności mężczyzn może być związane z czynnikami środowiskowymi powszechnie występującymi w życiu człowieka, m.in. takimi jak: ftalany, parabeny

czy bisfenol A. Celem badania była ocena wpływu narażenia na ftalany na jakość nasienia.

Do badania kwalifikowani byli mężczyźni, którzy zgłosili się do poradni leczenia niepłodności w celach diagnostycznych z prawidłową liczbą plemników (>15 mln/mL) (WHO z 2010 r., ang. *World Health Organization*). Wśród badanych został przeprowadzony wywiad, który obejmował dane dotyczące cech społeczno-demograficznych, stylu życia i pracy zawodowej. Kwestionariusz zawierał również szczegółowe pytania na temat zdrowia pacjenta, które mogą mieć potencjalny wpływ na jakość nasienia oraz przebyte choroby. W próbkach moczu badanych mężczyzn oznaczane były pierwszo i/lub drugorzędowe metabolity ftalanów, których stężenie w moczu odzwierciedlało narażenie na następujące ftalany: dietylu (DEP), monoetylu (MEP), ftalanu di(2-etylo- heksylu) (DEHP), 5-OH-mono(2-etyloheksylu) (5-OH-MEHP), mono(2-etyloheksylu) (MEHP), diizobutyli (DBP), monobutyli (MBP), benzylobutyli (BBzP), monobenzyli (MBzP), diizononyli (DINP) oraz monoizononyli (MINP). Analiza została wykonana metodą chromatografii cieczowej z tandemową spektrometrią mas (LC–MS/MS, ang. *tandem mass spectrometry*).

W prezentowanym badaniu wykazano negatywny wpływ metabolitów ftalanów w moczu na ruchliwość plemników (5-OH-MEHP, MEHP, MINP), parametry ruchu weryfikowane komputerową analizą (CASA, ang. *computer aided sperm analysis*) (MBP), stężenie testosteronu (MEHP). Ekspozycja na ftalany wpływała również na wzrost nieprawidłowości w morfologii plemników, np. nieprawidłowości wstawki (5OH MEHP, MBzP), odsetek plemników z uszkodzeniami DNA (MBP, MEHP) oraz aneuploidii w plemnikach (MBP, MEP, MBzP). Ekspozycja na ftalany może wpływać na płodność mężczyzn. Jednak konieczne jest potwierdzenie tej zależności w większych badaniach kohortowych.

Dariusz Kałka

MEDYCZYNY POZYTYWIZM CZYLI SEKS I SERCE W ŻYCIU MĘŻCZYZNY

Pracownia Kardioseksuologii, Katedra Patofizjologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu; dariusz.kalka@gmail.com

Zgodnie z definicją mianem zaburzeń erekcji (ED, ang. *erectile dysfunction*) określa się trwałą niezdolność do osiągnięcia i/lub utrzymania erekcji wystarczającej do prowadzenia satysfakcjonującej aktywności płciowej (objawy muszą utrzymywać się przez minimum 3 miesiące, chyba że ED jest powiązane z urazem lub zabiegiem chirurgicznym). Szacuje się, że w Polsce problem ten dotyczy 3 mln mężczyzn, a w populacji z chorobami układu sercowo-naczyniowego dotyka blisko 80% pacjentów. Istnieją bezpośrednie związki pomiędzy ED a chorobami sercowo-naczyniowymi (CVD, ang. *cardio-vascular disease*). Ponadto, ED wynikające z dysfunkcji

śródbłonna naczyniowego oraz miażdżycy tętnic prącia mogą być pierwszym i jedynym objawem CVD z jej ostrymi powikłaniami. Stan ten determinowany jest przez średnicę naczyń krwionośnych, ponieważ tętnice prącia są mniejsze i wcześniej dochodzi w nich do upośledzenia przepływu krwi niż w większych naczyniach wieńcowych (Montorsi i wsp.: Eur. Urol. 2003; 44, 360–364). Ponadto, zarówno ED, jak i CVD charakteryzują się wspólnymi modyfikowalnymi czynnikami ryzyka, takimi jak: nadciśnienie tętnicze, otyłość, cukrzyca, hiperlipidemia, palenie tytoniu i siedzący tryb życia.

Aktywność seksualna, w szczególności u pacjentów z CVD, postrzegana jest często jako zachowanie mogące doprowadzić do powikłań groźnych dla życia. Przeczą temu badania, które wykazują, że u większości chorych po zawale serca aktywność seksualna niesie znikome ryzyko powikłań i może być prowadzona praktycznie bez żadnych ograniczeń. Wydatek energetyczny podczas tego typu aktywności należy do grupy wydatków co najwyżej średnich, które jedynie w stopniu umiarkowanym mobilizują układ sercowo-naczyniowy do pracy, dzięki czemu ryzyko zgonu w jej trakcie jest względnie niskie (Levine i wsp.: Circulation 2012; 125(8), 1058–1072).

Zgodnie z rekomendacjami Europejskiego Towarzystwa Urologicznego z 2015 r. inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE5, ang. *phosphodiesterase type 5*), obok urządzeń podciśnieniowych i rokującego duże nadzieje, leczenia zogniskowaną falą uderzeniową o niskiej energii i niskiej częstotliwości (LESWT, ang. *low energy shock-wave therapy*), stanowią terapię pierwszego rzutu ED. Terapia drugiego rzutu ED polega na bezpośrednim podaniu leków rozkurczających naczynia do ciał jamistych, a terapia trzeciego rzutu na implantacji protezy prącia (Hatzimouratidis i wsp. 2015, <http://uroweb.org/guideline/male-sexual-dysfunction/>).

Dominika Kochman¹, Katarzyna Marchlewska¹,
Renata Walczak-Jędrzejowska¹, Jolanta Słowikowska-
Hilcher¹, Krzysztof Kula¹, Stefan du Plessis²,
Renette Blignaut³, Gerhard van der Horst⁴

PORÓWNANIE OCENY MORFOLOGII PLEMNİKÓW METODĄ MANUALNĄ I WSPOMAGANĄ KOMPUTEROWO

¹Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności, Uniwersytet Medyczny w Łodzi; ²Division of Medical Physiology, Stellenbosch University; ³Department of Statistics and Population Studies; ⁴Department of Medical Bioscience, University of the Western Cape, Republika Południowej Afryki; kochmandominika@gmail.com

Ocenę morfologii plemników można wykonać za pomocą dwóch metod: manualnej oraz wspomaganą komputerowo (CASMA, ang. *computer aided sperm morphology analysis*). Oprócz odsetka plemników nieprawidłowych w nasieniu można wyliczyć wskaźniki wielokrotnych defektów plemnika. Należą do nich: 1) wskaźnik teratozoospermii (TZI, ang. *teratozoospermia index*), który

określa współistnienie defektów główki, wstawki, witki oraz obecności nadmiaru resztkowej cytoplazmy w nieprawidłowym plemniku (uśredniona liczba defektów); 2) wskaźnik deformacji plemnika (SDI, ang. *sperm deformity index*), który określa średnią liczbę defektów strukturalnych plemnika przypadającą na plemnik niezależnie od jego budowy morfologicznej (nieprawidłowy i prawidłowy), oraz 3) wskaźnik anomalii wielokrotnych (MAI, ang. *multiple anomalies index*), czyli średnia liczba defektów główki, wstawki i witki plemnika przypadająca na nieprawidłowy plemnik. Celem pracy była analiza zgodności dwóch metod oceny morfologii plemników, manualnej i CASMA, oraz ocena wskaźników wielokrotnych defektów plemnika jako czynników predykcyjnych jakości nasienia.

W badaniu oceniono nasienie 76 pacjentów wg WHO (ang. *World Health Organization*) z 2010 r. Preparaty do oceny morfologii plemników wybarwione metodą Papanicolaou oceniane były manualnie oraz za pomocą CASMA (w każdym przypadku 300 plemników). Dodatkowo w 51 przypadkach przeprowadzono szczegółową analizę wskaźników wielokrotnych defektów plemnika. Wyliczane wskaźniki korelowano z innymi parametrami nasienia (odsetek plemników z prawidłową morfologią, żywych, z ruchem postępowym i całkowitym).

Analizy Blanda i Altmana, a także regresji Passinga i Babloka wykazały statystyczną zgodność wyników oceny morfologii plemników uzyskanych metodą manualną i CASMA ($p = 0,48$). Wykazano wysoce istotne ujemne korelacje (r_s , współczynnik korelacji rang Spearmana) między analizowanymi wskaźnikami a odsetkiem plemników o prawidłowej morfologii ($p < 0,0005$, $r_s = -0,47$ dla TZI; $p < 0,0000$, $r_s = -0,76$ dla SDI; $p < 0,0001$, $r_s = -0,53$ dla MAI) przy zastosowaniu CASA, jak i metody manualnej ($p < 0,008$, $r_s = -0,37$ dla TZI; $p < 0,0001$, $r_s = -0,52$ dla SDI; $p < 0,0002$, $r_s = -0,50$ dla MAI). Podobnie istotne ujemne korelacje uzyskano między wskaźnikami a odsetkami ruchliwych plemników.

Rodzaj stosowanej metody oceny (manualna lub CASMA) nie ma wpływu na wynik badania morfologii plemników. Odwrotnie proporcjonalna zależność występuje pomiędzy wartościami analizowanych wskaźników wielokrotnych defektów plemnika a odsetkami plemników z prawidłową morfologią i ruchliwością. Wyliczanie tych wskaźników podczas podstawowego badania nasienia wydaje się zasadne.

Małgorzata Kotula-Balak, Laura Paradyk,
Alicja Kamińska, Anna Hejmej, Barbara Bilińska

KOMÓRKI LEYDIGA W ŚWIETLE NAJNOWSZYCH BADAŃ

Zakład Endokrynologii, Instytut Zoologii, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie; malgorzata.kotula-balak@uj.edu.pl

W gonadach ssaków rozwijają się dwie populacje komórek Leydiga: populacja płodowa oraz populacja dorosła, która

funkcjonuje przez całe życie samca. Co ciekawe, u knura opisano dodatkową populację komórek Leydiga tzw. perinatalną (Geiger i wsp.: *Reprod Domest Anim.* 1999, 17, 65–67). U tego gatunku liczba komórek Leydiga oraz poziom produkowanych przez nie estrogenów są znacząco wyższe niż u innych ssaków. Poszczególne populacje komórek różnią się pod względem morfologicznym, biochemicznym, a także pełnią odrębne funkcje. Estrogeny produkowane w komórkach Leydiga oddziałują na tkanki poprzez jądrowe receptory estrogenowe (ER; ang. *estrogen receptors*). Badania z ostatnich lat wskazują na zaangażowanie położonego na błonie komórkowej receptora estrogenowego związanego z białkiem G (GPER, ang. *G protein-coupled estrogen receptor*) w przekaz sygnału przez estrogeny. Natomiast nierozwiązany pozostaje problem udziału receptorów pokrewnych do receptorów estrogenowych (ERR, ang. *estrogen-related receptors*) w kontroli działania męskiego układu rozrodczego i poszczególnych komórek gonady. Rola estrogenów w funkcjonowaniu komórek Leydiga także nie jest w pełni poznana. Badania wskazują, iż hormony te regulują takie procesy komórkowe, jak: różnicowanie, proliferacja, apoptoza czy transformacja nowotworowa. Rozwój Leydigiomy może zostać zahamowany przez podanie steroidów, które hamują proliferację i obniżają aktywność aromatazy w tych komórkach (Panza i wsp.: *Am J Pathol.* 2016, 186, 1328–1339). W ostatnich latach podejmowane są próby wyjaśnienia podstawowych mechanizmów działania środowiskowych estrogenów (ksenoestrogenów) i ich udziału w endogennej sygnalizacji estrogenowej. W komórce Leydiga ksenoestrogeny mogą modyfikować aktywność receptorów wiążących estrogeny na drodze genowej i niegenowej przez modulację działania różnych czynników transkrypcyjnych oraz białek kluczowych w syntezie steroidów. Możliwe jest też oddziaływanie związków estrogennych z receptorami dla innych ligandów, np. receptorem węglowodorów aromatycznych (AHR, ang. *aryl hydrocarbon receptor*) (Zarzycka i wsp.: *Theriogenology.* 2016, 86, 674–686). W wyniku wymienionych oddziaływań dochodzi do zakłócenia równowagi hormonalnej wymaganej do prawidłowego funkcjonowania układu rozrodczego.

Badania finansowane z projektu SONATA BIS5 2015/18/E/NZ4/00519 z Narodowego Centrum Nauki

Michał Kunicki

PRZEBIEG ZAPŁODNIENIA POZAUSTROJOWEGO U PAR Z CZYNNIKIEM MĘSKIM

Klinika Leczenia Niepłodności INVICTA, Warszawa; mkunicki@op.pl

Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) niepłodność definiowana jest jako brak ciąży po okresie roku współżycia bez stosowania jakiejkolwiek metody antykoncepcji. Dane

epidemiologiczne szacują, że może dotyczyć ok. 15% par. Wśród przyczyn niepłodności znaczącą rolę przypisuje się czynnikowi męskiemu. Według niektórych źródeł może on stanowić 25–50% przyczyn. Najważniejsze 4 grupy niepłodności męskiej można określić jako: pierwotne (jądrowe), wtórne (przedjądrowe), obstrukcyjne (pozajądrowe) i idiopatyczne. Niepłodność męska ma często złożoną etiologię, a blisko połowa przyczyn pozostaje nierozpoznana mimo wykonania badań hormonalnych, immunologicznych, obrazowych oraz przeprowadzenia badania andrologicznego. Jakość nasienia nadal jest podstawową metodą służącą do oceny męskiej płodności i jednym z czynników pozwalających przewidywać szansę na zaiszcie w ciążę. Obecnie w ocenie nasienia stosuje się kryteria WHO z 2010 r. Nieprawidłowe wyniki seminogramu są klasyfikowane jako oligozoospermia (O), astenozoospermia (A), teratozoospermia (T), kombinacja tych nieprawidłowości oraz brak plemników w ejakulacji – azoospermia. W przypadku obecności czynnika męskiego zastosowanie opisanej w 1992 r. docytoplazmatycznej iniekcji plemnika do komórki jajowej (ICSI, ang. *intracytoplasmatic sperm injection*) ma przewagę nad zastosowaniem konwencjonalnej/klasycznej procedury zapłodnienia pozaustrojowego (IVF, ang. *in vitro fertilization*). Zastosowanie tej metody w przypadkach azoospermii, kryptozoospermii czy teratozoospermii pozwoliło na uzyskanie maksymalnych szans na zapłodnienie. Przyjmuje się, że ICSI jest wskazane, jeśli całkowita liczba ruchliwych plemników wynosi <1 mln/mL. ICSI jest wykonywane również wtedy, gdy plemniki uzyskiwane są z jąder/najądrzy w przypadku braku ich w ejakulacji (azoospermia). Należy jednak podkreślić, że wyniki porównujące klasyczne IVF z ICSI w przypadku obecności izolowanej teratozoospermii (wg ścisłych kryteriów Krugera <4% form prawidłowych plemników) są sprzeczne. W ostatnim okresie uważa się, że lepszym czynnikiem predykcyjnym w uzyskaniu ciąży klinicznej niż ocena parametrów zgodnie z klasyfikacją WHO jest całkowita liczba ruchliwych plemników (TMSC, ang. *total motile sperm count*). Parametr ten ma również być korzystniejszy w przypadku stosowania procedury ICSI.

Maria Laszczyńska, Aleksandra Rył, Katarzyna Kaczmarczyk

CZY NARZĄDY UKŁADU PŁCIOWEGO MĘŻCZYZN I KOBIET STARZEJĄ SIĘ PODOBNI?

Katedra i Zakład Histologii i Biologii Rozwoju, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie; maria@laszczynska.pl

Narządy układu płciowego żeńskiego, w warunkach fizjologicznych, starzeją się inaczej aniżeli narządy układu płciowego męskiego. U kobiet fizjologiczna menopauza, wyznaczona hormonalnie, jest granicą, po której obserwuje się postępujące w czasie zmiany zachodzące

w jajnikach, jajowodach i w macicy. W jajnikach kobiet po menopauzie zmienia się morfologia i funkcja. Nie mogą one już pełnić swojej funkcji rozrodczej i w pełni hormonalnej. Obserwuje się w nich brak pęcherzyków jajnikowych oraz brak podziału na korę i rdzeń. W jajnikach występują ciała białawe, jak również pojawiają się nabłonkowe cysty inkluzyjne. W jajowodach kobiet po menopauzie obserwowane zmiany morfologiczne dotyczą głównie komórek nabłonka, które są niższe, mniej urzęsione i atroficzne. Zmiany te mogą wskazywać na występowanie w jajowodach zmian wstecznych i stopniową utratę funkcji narządu. Z kolei w macicy kobiet po menopauzie zachodzą zmiany morfologiczne w postaci zaników w endometrium i miometrium. Jednak indeks proliferacyjny komórek ściany trzonu macicy (Ki-67) pozostaje niezmienny, co pozwala wnioskować, że endometrium w procesie starzenia się kobiety jest nadal tkanką gotową do pełnienia swojej roli w procesie rozrodu, np. po stymulacji hormonalnej. U mężczyzn termin andropauza został wprowadzony na zasadzie analogii do menopauzy występującej u kobiet. Termin ten jest jednak w świecie naukowym krytykowany i odrzucany. U mężczyzn, w warunkach fizjologicznych, starzenie się jądra, najądrza i prostaty przebiega stopniowo. Mężczyzna może zachować płodność do późnej starości, chociaż z wiekiem dochodzi do upośledzenia czynności hormonalnej jąder i do zaburzenia spermatogenezy oraz płodności. W jądrach starzejących się mężczyzn dochodzi do zmian morfologicznych w komórkach nabłonka plemnikotwórczego i w komórkach Leydiga. W najądrzu również obserwuje się zmiany w nabłonku. W prostacie mężczyzn po 45. r.ż. może dochodzić do łagodnego wzrostu prostaty, wzrasta również ryzyko zachorowania na raka tego narządu. Nie można również zapomnieć, że na fizjologiczne starzenie się narządów układu płciowego męskiego i żeńskiego mogą mieć wpływ choroby wynikające z genetycznych predyspozycji, określonego stylu życia oraz oddziaływania czynników środowiskowych w minionych fazach życia.

wzrostu włosów i ich wymiany podlegają regulacji przez wiele hormonów, w tym androgeny (A, ang. *androgen*), przy czym efekty ich działania różnią się w zależności od okolicy ciała (Inoue i wsp.: *Mol Cell Endocrinol.* 2012, 362, 19–28, Inui i wsp.: *Exp Dermatol.* 2013, 22, 168–171). U mężczyzn A, obecne w wysokich stężeniach, stymulują wzrost włosów na twarzy, w okolicy nadłonowej i na klatce piersiowej. Natomiast w obrębie skóry głowy mogą wywoływać łysienie. Niższe stężenia A, u obu płci, pobudzają mieszki włosowe okolicy pachowej i dolnej okolicy łonowej (Elsner i wsp.: *Br J Dermatol.* 2012, 166, 2–5). Badania ostatnich lat wskazują, że mieszki włosowe różnych regionów ciała człowieka reagują na A, dzięki ekspresji receptorów androgenowych (AR, ang. *androgen receptor*) w komórkach brodawki włosa (DPC, ang. *dermal papilla cells*) (Yip i wsp.: *Australas J Dermatol.* 2011, 52, 81–88). Ekspresja AR oraz aktywność 5 α -reduktazy typu II jest znacznie wyższa w komórkach brodawki włosów brody oraz okolic podlegających łysieniu androgenowemu (Słominski i wsp.: *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013, 137, 107–123, Westagata i wsp.: *Intern J Cosmet Sci.* 2013, 35, 329–336). Łysienie androgenowe (AGA, ang. *androgenic alopecia*) występuje u większości mężczyzn rasy kaukaskiej po 40. r.ż. Istotą schorzenia jest miniaturyzacja mieszków włosowych pod wpływem A, u osób predysponowanych genetycznie. W AGA dochodzi, w obrębie mieszka włosowego, do zmiany interakcji między DPC a keratynocytami (Lai i wsp.: *Arch Dermatol Res.* 2012, 304, 499–510). Wysokie poziomy A indukują utratę właściwości proliferacyjnych i apoptozę DPC, zwiększoną ekspresję markerów stresu oksydacyjnego, np. białko szoku termicznego-27 (HSP-27, ang. *heat shock protein-27*), dysmutazę ponadtlenkową, katalazę (Baththa i wsp.: *J Invest Dermatol.* 2008, 128, 1088–1094). Następuje skrócenie fazy anagenu i przekształcenie mieszków włosów ostatecznych do mieszków włosów pierwotnych (mieszkowych) i tworzenia włosów krótszych, cieńszych i odbarwionych (Baththa i wsp.: *J Invest Dermatol.* 2008, 128, 1088–1094).

Mariola Marchlewicz¹, Ewa Duchnik², Magdalena Boer², Małgorzata Piasecka³

ZRÓŻNICOWANE DZIAŁANIE ANDROGENÓW NA WŁOSY MĘŻCZYZN

¹ Zakład Dermatologii Estetycznej, ² Katedra i Klinika Chorób Skórnych i Wenerycznych, ³ Katedra i Zakład Histologii i Biologii Rozwoju, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie; mariola.marchlewicz@pum.edu.pl

Utrata włosów i ich siwienie są związane z zaawansowanym wiekiem i bywają źródłem obniżenia jakości życia mężczyzn. Mieszki włosowe stanowią unikalną strukturę podlegającą ciągłemu procesowi wzrostu, inwolucji i spoczynku (Rossi i wsp.: *Dermatol Ther.* 2016, online; Mirmirani i wsp.: *Mauritas.* 2015, 80, 58–62). Procesy

Urszula Marzec-Wróblewska¹, Paweł Łakota², Grzegorz Ludwikowski³, Adam Buciński¹

AFLATOKSYNY W NASIENIU POLSKICH MĘŻCZYZN

¹ Katedra i Zakład Biofarmacji, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy; ² Katedra Biochemii i Biotechnologii Zwierząt, Pracownia Inżynierii Komórki, Uniwersytet Technologiczno-Przyrodniczy w Bydgoszczy; ³ Zakład Medycyny Rozrodu i Andrologii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy; u.marzec@cm.umk.pl

W przeprowadzonym badaniu określono zawartość aflatoksyn w nasieniu polskich mężczyzn. Z pięciu przebadanych aflatoksyn (AF) obecność co najmniej jednej z nich stwierdzono w 58 z 60 prób nasienia: AFB1 – w 80%, AFB2 – w 10%, AFG1 – w 72%, AFG2 i AFM1 – w blisko

40% prób. Koncentracja wszystkich przebadanych aflatoksyn w nasieniu mężczyzn zdrowych była niższa niż w próbach nasienia pochodzących od mężczyzn ze stwierdzoną obniżoną jakością nasienia, choć statystycznie istotnie różnice stwierdzono tylko dla aflatoksyn G1 i G2. W ramach badania stwierdzono również wyższy poziom aflatoksyn w nasieniu mężczyzn spożywających kawę, palących wyroby tytoniowe i mieszkających na terenach wiejskich. Zgodnie z naszą wiedzą jest to pierwsze badanie określające poziom aflatoksyn w nasieniu europejskich mężczyzn. Na jego podstawie można stwierdzić, że aflatoksyny mogą niekorzystnie wpływać na męską płodność, nawet w niewielkich stężeniach.

Marcin Matuszewski, Wojciech Połom

LECZENIE NIEPŁODNOŚCI – UDZIAŁ UROLOGA

Klinika Urologii, Gdański Uniwersytet Medyczny; matmar@gumed.edu.pl

Leczenie niepłodności optymalnie powinno odbywać się w ramach wielospecjalistycznych zespołów. W Polsce tradycyjnie ich tworzenie opiera się na pracy andrologów, ginekologów i endokrynologów. W takich zespołach urolog może pełnić wartościową rolę pomocniczą, zwłaszcza w zakresie zabiegów diagnostycznych i leczniczych. Jednak ze względu na ugruntowane przekonanie w pacjentach, ale też i w lekarzach rodzinnych, że mężczyzna w razie problemów zdrowotnych związanych z narządami płciowymi powinien udać się do urologa, lekarze urologów mają ogromne znaczenie w ramach wstępnej analizy możliwych przyczyn osłabienia płodności i w ukierunkowaniu pacjentów na dalsze etapy leczenia. Co więcej, należy brać pod uwagę, że w Polsce ze względu na uwarunkowania ekonomiczne i polityczno-swiatopoglądowe po pomoc do urologa zgłaszają się także pacjenci, u których nie można zastosować technik wspomaganego zapłodnienia.

W wykładzie zostaną omówione zagadnienia – na podstawie rekomendacji Europejskiego Towarzystwa Urologicznego z 2016 r. (EAU, ang. *European Association of Urology*) – które mogą i powinny być przedmiotem analizy urologa w trakcie badania i konsultacji pacjenta w kierunku zaburzeń płodności: 1) dysgeneza jąder z uwzględnieniem obecności mikrozapni w jądrach, 2) żyłki powrózka nasiennego, 3) infekcje gruczołów dodatkowych w męskim układzie płciowym, 4) zaburzenia drożności dróg nasiennych – wrodzony brak nasieniowodów (CBAVD, ang. *congenital bilateral absence of the vas deferens*), CUAVD (ang. *congenital unilateral absence of the vas deferens*), torbiel przewodu Mullera, torbiel przewodów wytryskowych, 5) technika TURED (ang. *transurethral resection of ejaculatory duct*), 6) postępowanie z chorymi z guzem jądra i 7) zaburzenia wytrysku.

Marek Mędras

SUBSTANCJE WSPOMAGAJĄCE WYSIŁEK FIZYCZNY A UKŁAD PODWZGÓRZE – PRZYSADKA MÓZGOWA – GONADY

Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu; Zakład Medycyny Sportu, Akademia Wychowania Fizycznego, Wrocław; m.medras@gmail.com

Osoby uprawiające sport wyczynowy, a także rekreacyjnie zaangażowane w aktywność fizyczną często stosują preparaty mające na celu zwiększenie wydolności i siły mięśniowej. W większości są to związki hormonalne, które bezpośrednio lub pośrednio modyfikują czynność układu podwzgórze–przysadka mózgowa–gonady. Najczęściej stosowany jest testosteron i jego pochodne. W wykładzie analizowany będzie problem powstającego w tej sytuacji hipogonadyzmu w kontekście oceny czynności układu podwzgórze–przysadka mózgowa–gonady, funkcji egzo- i endokrynnej gonad oraz ewentualnego postępowania lekarskiego.

Michał Oczkowski¹, Katarzyna Dziendzikowska, Joanna Gromadzka-Ostrowska¹, Małgorzata Stachoń¹, Jacek Wilczak¹, Tomasz Królikowski¹, Remigiusz Mruk¹, Johan Ørvreik², Magdalena Kowalska³, Marcin Kruszewski⁴, Anna Lankoff^{3,4}

WPŁYW SPALIN BIOPALIW DRUGIEJ GENERACJI NA WYBRANE PARAMETRY HORMONELNEJ REGULACJI ROZRODU U ZWIERZĄT MODELOWYCH

¹ Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie (SGGW); ² Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway; ³ Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach; ⁴ Instytut Chemii i Techniki Jądrowej w Warszawie; michal_oczkowski@sggw.pl

Spaliny powstałe w wyniku spalania olejów napędowych są istotnym źródłem zanieczyszczeń powietrza, a silniki wysokoprężne są największym źródłem cząstek stałych obecnych w atmosferze. W związku z ograniczaniem emisji zanieczyszczeń przez silniki Diesla zwiększa się zainteresowanie stosowaniem biopaliw. Celem badań było określenie wpływu biopaliwa drugiej generacji SHB20 (z 20% dodatkiem biokomponentów) na wybrane parametry hormonalne zaangażowane w regulację funkcji rozrodczych u zwierząt modelowych.

Doświadczenie przeprowadzono na 42 dorosłych szczurach samcach Fischer 344, które podzielono na 3 grupy: kontrolną oraz dwie eksperymentalne: SHB20+DPF (DPF, filtr cząstek stałych, ang. *diesel particulate filter*) i SHB20-DPF (bez filtra). Zwierzęta grup eksperymentalnych poddawano inhalacji powietrzem zawierającym spaliny z paliwa SHB20 (1,5% v/v) w komorach inhalacyjnych zawierających (lub nie) filtr DPF. Po 7 i 28 dniach doświadczenia połowę zwierząt z każdej grupy poddano eutanazji i pobrano krew oraz gonady do dalszych analiz. Metodą ELISA (ang. *enzyme-linked immunosorbent assay*)

wykonano oznaczenia hormonów w osoczu krwi: testosteronu (T, ang. *testosterone*), dihydrotestosteronu (DHT, ang. *dihydrotestosterone*) i hormonu luteinizującego (LH, ang. *luteinizing hormone*). W gonadach oznaczono poziom 17 β -estradiolu (E2), T, DHT oraz poziom białek: receptora androgenowego (AR, ang. *androgen receptor*), estrogenowego typu α i β (ER α , ER β , ang. *estrogen receptor type α and β*) oraz aromatazy (Aro, ang. *aromatase*).

Zaobserwowano istotny wzrost stężenia T i DHT w osoczu, DHT w gonadach oraz stężenia białek Aro i ER α po 7 dniach inhalacji w grupie SHB20-DPF w porównaniu do grupy kontrolnej. Nie wykazano zmian w badanych parametrach po 28-dniowej ekspozycji zwierząt na spaliny.

Narażenie zwierząt na emisję spalin z biopaliwa drugiej generacji ma wpływ na zaburzenie wewnątrzwydzielniczej funkcji gonad, co może być związane z oddziaływaniem węglowych nanocząstek oraz/lub związków chemicznych zawartych w gazowej frakcji spalin.

Projekt finansowany z programu Polsko-Norweska Współpraca Badawcza Pol-Nor / 201040/72/2013.

Paweł Osemlak^{1,2}

ZASTOSOWANIE PROTEZ JĄDROWYCH U CHŁOPCÓW

¹ Katedra i Klinika Chirurgii i Traumatologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie; ² Uniwersytecki Szpital Dziecięcy im. Prof. Antoniego Gębali w Lublinie; posem1@poczta.onet.pl

Brak jądra może być spowodowany w okresie rozwojowym wadą w postaci agenezji, aplazji lub atrofii, albo koniecznością usunięcia jądra z powodu skrętu i martwicy, pourazowego uszkodzenia lub nowotworu. Brak jądra lub jąder u chłopca stanowi wskazanie do implantacji protezy oraz ścisłego nadzoru urologa i endokrynologa dziecięcego. Problem stosowania implantów u chłopców z brakiem jądra jest sporadycznie poruszany w piśmiennictwie (w przeciwieństwie do wieku dorosłego), dlatego celem badań autorskich było odpowiedzenie na pytanie: jakie są odległe wyniki leczenia i w jakim wieku należy wykonywać operację?

Analizie poddano materiał Kliniki Chirurgii i Traumatologii Dziecięcej w Lublinie obejmujący chłopców, którym implantowano protezy jąder od 2000 do 2010 r. Określono wiek, w którym wykonywano operację, przyczynę braku jądra oraz wynik kosmetyczny we wspólnej ocenie lekarza, pacjenta i rodziców.

W okresie 11 lat w Klinice wykonano operację wszczepienia protezy jądra u 245 chłopców. W ponad 70% przypadków byli oni w okresie niemowlęcym i przedszkolnym. Wskazaniem do operacji u 65% badanych był brak jądra spowodowany wadą rozwojową, a u 20% usunięcie skręconej i martwiczej gonady. Pozostali chłopcy mieli usunięte jądro z powodu urazu lub nowotworu. Protezę implantowaną we wczesnym dzieciństwie wymieniano 1 raz (na ostateczną) po zakończeniu wzrostu drugiego

jądra, a w części przypadków 2-krotnie – przed i po ukończeniu okresu dojrzewania ze względu na dużą dysproporcję wielkości jądra i protezy. Dobry wynik leczenia (proteza położona nisko w mosznie, porównywalna wielkością z jądrem) uzyskano w 97% przypadków. U pozostałych 3% pacjentów proteza była położona w górnej części moszny albo uległa uszkodzeniu w wyniku urazu.

Na podstawie przeprowadzonej analizy wyciągnięto wniosek, że możliwie wczesna implantacja protezy jądra (przy jego braku – w okresie niemowlęco-przedszkolnym, a po jego utracie – w ciągu kilku miesięcy) daje dobre wyniki odległe, ponieważ implant działa w sposób pozytywny, stymulując worek mosznowy do wzrostu.

Ewa Pastuszek^{1,2}, Mariusz Łukaszuk², Krzysztof Łukaszuk^{1,2}

METODY OZNACZANIA FRAGMENTACJI DNA PLEMNİKÓW

¹ Zakład Pielęgniarstwa Położniczo-Ginekologicznego, Gdański Uniwersytet Medyczny; ² Kliniki i Medyczne Laboratoria Diagnostyczne INVICTA, Gdańsk; ewa_pastuszek@gumed.edu.pl

Podstawowa diagnostyka męskiej niepłodności opiera się na analizie mikroskopowej nasienia, jednakże żaden z badanych w ten sposób parametrów nie odnosi się bezpośrednio do jakości DNA plemników, przez co przewidywanie potencjału płodności może być utrudnione. Szacuje się, że aż ok. 15% pacjentów z prawidłowym wynikiem standardowej oceny seminologicznej może wykazywać obniżony potencjał do zapłodnienia.

Integralność DNA plemników warunkuje właściwe przekazywanie informacji genetycznej potomstwu, w związku z czym parametr ten wydaje się być obiecującym markerem męskiej niepłodności oraz dobrym czynnikiem prognostycznym w metodach rozrodu wspomaganego. Podwyższony poziom fragmentacji DNA plemników może być związany z apoptozą, zaburzeniami na etapie spermatogenezy, stresem oksydacyjnym, infekcjami oraz narażeniem na działanie substancji chemicznych bądź czynniki fizyczne (promieniowanie elektromagnetyczne lub podwyższeniem temperatury w okolicach jąder).

Dotychczas opracowano wiele metod służących do oceny stopnia fragmentacji DNA plemników, które znalazły zastosowanie w praktyce klinicznej. Metody te cechują się różną czułością i umożliwiają badanie wielu aspektów uszkodzeń DNA. Najczęściej stosowanymi metodami są badanie chromatyny plemnikowej za pomocą testu SCSA (ang. *sperm chromatin structure assay*), badanie metodą TUNEL (ang. *terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick end labeling*), test kometkowy (COMET, ang. *the single cell gel electrophoresis assay*) oraz Halo-test (SCD, ang. *sperm chromatin dispersion test*). Każdy z tych testów umożliwia oszacowanie ilościowego ogólnego stanu DNA, lecz nie jest w stanie wskazać specyficznej sekwencji DNA, która uległa zmianie. Techniki te zapewniają ograniczone informacje

na temat charakteru uszkodzeń DNA i nie obrazują w pełni dokładnej etiologii i patogenezы utraty integralności DNA. Niemniej jednak, wiele badań pokazuje, że istnieje istotny związek między skutecznością zapłodnienia a wynikami badania fragmentacji DNA plemników. Zaburzenia w DNA plemników mogą uniemożliwić proces zapłodnienia, powodować degenerację zarodka, prowadzić do poronienia lub przyczyniać się do rozwoju wad wrodzonych oraz nowotworów u potomstwa.

Michał Rabijewski

NAJNOWSZE ZALECENIA DOTYCZĄCE HIPOGONADYZMU U MĘŻCZYZN

Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny; mrabijewski@wum.edu.pl

Hipogonadyzm u mężczyzn jest spowodowany obniżeniem wydzielania i działania testosteronu. Hipogonadyzm dzielimy na pierwotny (spowodowany zaburzeniami funkcji jąder), wtórny (choroby układu podwzgórzowo-przysadkowego) oraz obwodowy (spowodowany polimorfizmem genu dla receptora androgenowego). W ostatnich latach rozróżnia się również hipogonadyzm późny (LOH, ang. *late onset hypogonadism*), obserwowany u starszych mężczyzn i związany z nieznacznym obniżaniem się stężenia testosteronu z wiekiem, wobec czego jego objawy uważane są często za element starzenia. Objawy niedoboru testosteronu zależą od wieku chorych, przyczyny i jego nasilenia. U młodych mężczyzn hipogonadyzm należy różnicować z opóźnionym dojrzewaniem, natomiast u starszych pacjentów charakterystycznymi objawami LOH jest brak myśli seksualnych, brak porannych wzwodów i zaburzenia wzwodu. Niedobór testosteronu wpływa negatywnie na jakość życia, aspekty seksualne oraz powoduje i nasila zaburzenia metaboliczne (cukrzyca, otyłość, miażdżycy i osteoporozy). Wiąże się też z 3-krotnie wyższą ogólną śmiertelnością, spowodowaną także chorobami układu krążenia. W leczeniu hipogonadyzmu należy uwzględnić wiek chorych i jego przyczynę. U młodych pacjentów priorytetem jest uzyskanie lub utrzymanie prawidłowej spermatogenezy, natomiast u starszych mężczyzn stosuje się leczenie zastępcze testosteronem, które jest bezpieczne, dobrze tolerowane, zmniejsza objawy hipogonadyzmu i poprawia jakość życia. Opublikowane niedawno zalecenia Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU, *European Association of Urology*) dotyczące rozpoznawania i leczenia hipogonadyzmu u mężczyzn dostarczają praktycznych rekomendacji, jak postępować w przypadku pierwotnego oraz związanego z wiekiem niedoboru testosteronu. Omawiają one dokładnie wskazania, przeciwwskazania i objawy uboczne terapii oraz kładą szczególny nacisk na potencjalny wpływ testosteronu na gruczoł krokowy i ryzyko chorób serca. Jest to szczególnie istotne u mężczyzn z LOH, ponieważ u tych chorych

obserwujemy niespecyficzne objawy kliniczne, brakuje również powszechnie akceptowanej dolnej normy stężenia testosteronu.

Ewa Rajpert-De Meyts

ZABURZENIA FUNKCJI KOMÓREK LEYDIGA W ZESPOLE DYSGENEZJI JĄDER

Department of Growth and Reproduction and EDMaRC, Copenhagen University Hospital (Rigshospitalet), Kopenhaga, Dania; erm@rh.dk

Komórki Leydiga (KL) są głównym źródłem androgenów u mężczyzn od rozwoju płodowego do starości. W ludzkich jądrach KL występują jako trzy odrębne populacje: płodowe KL, które są niezbędne do maskulinizacji rozwijającego się płodu, niemowlęce KL podczas „mini-puberty” oraz dojrzałe KL u dorosłych, odpowiedzialne za utrzymanie funkcji rozrodczych w okresie dorosłości. Ciężkie zaburzenia sygnalizacji androgenów (np. mutacje receptora androgenowego) często prowadzą do zaburzeń rozwoju płci (DSD), natomiast bardziej łagodne zaburzenia funkcji KL odgrywają ważną rolę w patogenezie zespołu dysgenезji jąder (TDS). Do tego zespołu zalicza się zaburzenia sytemu rozrodczego, które są związane z nieprawidłowym wczesnym rozwojem jąder, w tym nowotwory komórek rozrodczych występujące u młodych mężczyzn (*seminoma* albo *nonseminoma*, wywodzące się z tzw. neoplazji komórek rozrodczych *in situ/carcinoma in situ*), wnetrostwo, łagodne typy spodziectwa oraz zaburzenia spermatogenezy z atrofią jądra i obecnością zmian dysgenetycznych (*Skakkebaek i wsp.*: Hum Reprod. 2001, 16, 972–978; *Hoei-Hansen i wsp.*: J Pathol. 2003, 200, 370–374). U pacjentów z zaburzeniami TDS bardzo często występują duże skupiska KL (*micronodules*) oraz towarzyszący im wzrost stosunku hormonu luteinizującego/testosteronu. Występowanie KL jest szczególnie zaznaczone u pacjentów z guzami wydzielającymi hCG (ludzka gonadotropina kosmówkowa, ang. *human chorionic gonadotropin*) (*Holm i wsp.*: J Pathol. 2003, 199, 378–386). Obecność hiperplazji KL w biopsjach jąder u pacjentów z jednostronnymi guzami jądra, w połączeniu z ich profilami hormonów (testosteron i hormon luteinizujący), pomaga przewidzieć wcześniejsze występowanie hipogonadyzmu u tych pacjentów (*Tarsitano i wsp.*: nowe dane). Hiperplastyczne mikroskupiska KL są heterogenne i zawierają komórki w różnych etapach dojrzewania, różniące się ekspresją DLK1 (ang. *delta-like homolog 1* – marker komórek progenitorowych i niedojrzałych) lub INSL3 (insulinopodobny peptyd 3, ang. *insulin-like peptide 3* – marker prawidłowych dojrzałych KL) (*Lottrup i wsp.*: Hum Reprod. 2014, 29, 1637–1650). Hiperplastyczne KL zawierają również znamienne mniej kryształów Reinke (*Sorensen i wsp.*: nowe dane). Nasze badania globalnej ekspresji genów w microdissekowanych hiperplastycznych KL w porównaniu z płodowymi i dojrzałymi KL ujawniły nowe markery dojrzewania KL, analiza ich

profilu ekspresji wskazuje, że zmiany w funkcji i morfologii KL zaobserwowane u pacjentów z TDS są związane ze zwiększoną odnową KL typu dorosłego niż z przetrwaniem populacji płodowej KL (*Lottrup i wsp.*: nowe dane).

Aleksandra Rosiak^{1,4}, Kamil Gill¹, Monika Frączek³,
Joanna Jakubik¹, Maciej Kurpisz³, Rafał Kurzawa^{2,4},
Małgorzata Piasecka¹

DOJRZAŁOŚĆ CHROMATYNY PLEMNİKÓW W ZALEŻNOŚCI OD WIEKU MĘŻCZYZN

¹ Katedra i Zakład Histologii i Biologii Rozwoju; ² Zakład Zdrowia Prokreacyjnego, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie; ³ Instytut Genetyki Człowieka, Polska Akademia Nauk w Poznaniu; ⁴ VitroLive Centrum Ginekologii i Leczenia Niepłodności, Szczecin; rosiak.aleksandra@yahoo.com

Po 35. r.ż. mężczyzn obniżają się standardowe parametry seminologiczne oraz wzrasta liczba zmian molekularnych chromatyny plemnika (np. zaburzenia integralności, protaminacji i kondensacji chromatyny). Opinie jednak na temat wpływu wieku mężczyzn na parametry plemników są niejednoznaczne i kontrowersyjne (*Sharma i wsp.*: *Reprod Biol Endocrinol.* 2015, 13, 35). Celem pracy była ocena dojrzałości chromatyny ejakulowanych plemników mężczyzn (n = 1042) za pomocą testu z chromomycyną A3 (CMA3), błękitem aniliny (AB), błękitem toluidyny (TB) oraz metodą TUNEL (ang. *terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick end labeling assay*).

Mężczyźni ≥40. r.ż. nie różnili się istotnie (p > 0,05) od mężczyzn <40. r.ż. koncentracją plemników (mediana: 40,30 vs. 35,35 mln/mL), całkowitą liczbą plemników w ejakulacie (mediana: 115,20 vs. 115,50 mln), ruchem całkowitym (mediana: 57,50 vs. 59,00%), morfologią (mediana: 4,00 vs. 4,00%), żywotnością (mediana: 69,00 vs. 68,00%), koncentracją leukocytów (mediana: 0,00 vs. 0,00 mln/mL) i komórek okrągłych (mediana: 0,10 vs. 0,16 mln/mL) (wg WHO, 2010). Natomiast badani różnili się objętością ejakulatu (mediana: 3,00 vs. 3,5 mL) oraz odsetkiem komórek TUNEL-pozytywnych, (mediana: 20,25 vs. 12,30%), AB-pozytywnych, (mediana: 15,00 vs. 13,00%) oraz TB-pozytywnych (mediana: 17,00 vs. 14,00%). Nie stwierdzono istotnych różnic między badanymi grupami w przypadku odsetka komórek CMA3-pozytywnych (mediana: 16,00 vs. 17,00%). Wiek badanych korelował ujemnie istotnie z całkowitą liczbą plemników w ejakulacie, morfologią plemników, ruchliwością oraz koncentracją leukocytów (odpowiednio, $r_s = -0,092$, $r_s = -0,163$, $r_s = -0,106$, $r_s = -0,096$), natomiast dodatnio z indeksem teratozoospermii, komórkami AB, TB oraz TUNEL-pozytywnymi (odpowiednio, $r_s = 0,116$, $r_s = 0,088$, $r_s = 0,148$, $r_s = 0,229$). Z kolei protaminacja chromatyny plemników nie korelowała istotnie z wiekiem badanych.

Uzyskane wyniki sugerują, że w badanej grupie mężczyzn po 40. r.ż. występuje brak istotnych zmian w standardowych parametrach seminologicznych, natomiast

może dochodzić do zaburzeń molekularnych chromatyny plemników wyrażających się nieprawidłowościami jej struktury i kondensacji.

Iwona Rotter¹, Aleksandra Ryl², Katarzyna Kaczmarczyk² CZY MĘŻCZYZNA 50+ POWINIEN PRZYJMOWAĆ SUPLEMENTACJĘ MAGNEZU I CYNKU?

¹ Samodzielna Pracownia Rehabilitacji Medycznej; ² Katedra i Zakład Histologii i Biologii Rozwoju, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie; iwrot@wp.plb

Magnez (Mg) jest kofaktorem ponad 300 różnych klasy enzymów w organizmie człowieka. Głównym rezerwarem Mg są kości, gdzie zgromadzone jest 64% całkowitego Mg. Niedobór Mg sprzyja powstawaniu insulinooporności i cukrzycy typu 2, zaburzeń gospodarki lipidowej, nadciśnienia tętniczego, a także zespołu metabolicznego (*Swaninathan*: *Clin Biochem Rev.* 2003, 24, 47–66; *Huang i wsp.*: *Nutr J.* 2012, 13, 41). Biorąc pod uwagę fakt, że hipogonadyzm związany z wiekiem częściej występuje u mężczyzn z zaburzeniami metabolicznymi, wydaje się, że hipomagnezemia może sprzyjać wystąpieniu niedoboru testosteronu. *Maggio i wsp.* (*Int J Androl.* 2011, 34, 594–600) badając starszych mężczyzn, wykazali dodatnią korelację między stężeniem Mg a stężeniem hormonów anabolicznych, w tym testosteronu całkowitego (TT). Badania *Cinar i wsp.* (*Biol Trace Elem Res.* 2011, 149, 18–23) udowadniają, że suplementacja Mg korzystnie wpływa na stężenie TT i wolnego testosteronu (FT). Wzrost stężenia testosteronu związany ze wzrostem stężenia Mg jest intensywniejszy u osób, które jednocześnie z suplementacją Mg podejmują aktywność fizyczną (*Maggio i wsp.*: *Int J Endocrinol.* 2014, 2014, 525249).

Cynk (Zn) bierze udział w steroidogenezie, sprzyja dojrzewaniu plemników, a jako inhibitor 5α-reduktazy reguluje stężenie powstającego z testosteronu dihydrotestosteronu, którego nadmiar przyczynia się do rozrostu prostaty (*Fahim i wsp.*: *Andrology.* 1993, 25, 369–775; *Croxford i wsp.*: *J Nutr.* 2011, 141, 359–365). Publikowane badania wykazują, że niedobór Zn sprzyja obniżeniu stężenia testosteronu, zaburzeniom płodności, zmniejszeniu liczby i spadkowi żywotności plemników (*Prasad*: *Mol Med.* 2008, 14, 353–357; *Yamaguchi i wsp.*: *Proc Natl Sci USA.* 2009, 30, 10859–10864). *Prasad* (2008) zaobserwował, że suplementacja Zn u starszych mężczyzn z niewielkim niedoborem TT przyczyniła się do wzrostu stężenia TT.

W badaniach autorskich u mężczyzn między 50. a 75. r.ż. wykazano statystycznie istotne związki między stężeniem Mg a TT, natomiast dla cynku takich związków nie stwierdzono. Wydaje się, że u mężczyzn powyżej 50. r.ż. suplementacja Mg może być uzasadniona, zwłaszcza w przypadku występowania zaburzeń metabolicznych, natomiast zasadność suplementacji Zn wymaga pogłębienia badań.

Waldemar Różański

WŁASNE DOŚWIADCZENIA W IMPLANTACJI PROTEZY CIAŁ JAMISTYCH PRĄCIOWYCH

II Klinika Urologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi; waldemar.rozanski@umed.lodz.pl

Zaburzenia erekcji (ED, ang. *erectile dysfunction*) to utrzymująca się niezdolność do uzyskania i utrzymania pełnego wzwodu prącia pozwalającego na satysfakcjonujące odbycie stosunku. Zaburzenia erekcji to druga po przedwczesnym wytrysku seksualna dolegliwość zgłaszana przez mężczyzn (Lindan: N Engl. J Med. 2007, 357, 762–774). Porst i Sharlip (Standard Practice in Sexual Medicine. 2006, 43–48) donoszą, że zaburzenia erekcji w zależności od wieku chorego występują z różnym nasileniem: u mężczyzn między 30–39 r.ż. dotyczą 2–28,9% badanych, z kolei między 70–80 r.ż. aż 41,9–83% mężczyzn.

Lekami doustnymi pierwszego rzutu w leczeniu zaburzeń wzwodu prącia u mężczyzn są inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE5, ang. *phosphodiesterase type 5*): sildenafil (Viagra), Vardenafil (levitra), tadalafil (Cialis). Inne obecnie stosowane sposoby leczenia zaburzeń wzwodu prącia to: podawanie do ciał jamistych preparatów Caverject (Alprostadil), stosowanie urządzeń próżniowych w celu wywołania wzwodu prącia, w przypadku nieskutecznego leczenia farmakologicznego zaburzeń erekcji metodą z wyboru jest wszczepienie protezy ciał jamistych (Bettolchi: J Sex Med. 2010, 7, 304–309; Minervini: BJU Int. 2006, 97, 129–133). Powikłania mogące wystąpić po wszczepieniu protez ciał jamistych to: zakażenie/zropienie i konieczność wymiany protezy, uszkodzenie techniczne protezy, nieszczelność protezy, uszkodzenie podczas przelotów samolotem z prędkością ponaddźwiękową, dostanie się do protezy pęcherzyków powietrza, erozja ciał jamistych, erozja cewki moczowej (Henry: J Urol. 2005, 173, 89–92; Carson: Int J Impot Res. 2003, 15, 139–146).

Do oceny funkcji seksualnych u chorych z zaburzeniami erekcji stosowane są standaryzowane kwestionariusze: IIEF-5 (ang. *International Index of Erectile Function*) lub SHIM (ang. *Sexual Health Inventory for Men*). Porównano długość prącia u chorych leczonych iniekcjami (papaweryna, fentolamina, prostaglandyna E1) z chorymi, u których wszczepiono protezę ciał jamistych po 6 tygodniach, 6 i 12 miesiącach od zabiegu. Zaobserwowano skrócenie długości prącia u chorych ze wszczepionymi protezami ciał jamistych w porównaniu z leczonymi iniekcjami. Długość prącia po iniekcjach wynosiła 13,2 ± 0,4 cm, z kolei długość prącia po wszczepieniu protezy: po 6 tygodniach wynosiła 12,4 ± 0,3 cm, po 6 miesiącach 12,5 ± 0,3 cm, po 12 miesiącach 12,5 ± 0,4 cm. W ocenie według formularza SHIM jakość życia seksualnego po wszczepieniu protezy ciał jamistych pomimo skrócenia długości prącia jest zadawalająca. Porównywano chorych leczonych z powodu cukrzycy (n = 84) i poddanych prostatektomii radykalnej (n = 96). Obserwacje 12-miesięczne były następujące: u trzech chorych wystąpiło zakażenie

protezy, u jednego chorego miała miejsce erozja protezy do cewki i u jednego chorego wystąpiły problemy z wypełnianiem protezy, niestwierdzone podczas wszczepiania do ciał jamistych. Średnie długości prącia dla wszystkich chorych, podane na podstawie kwestionariuszy, były następujące: IIEF-5 przed zabiegiem 8,2 ± 4,0 cm, po zabiegu 20,6 ± 2,7 cm; EDITS po zabiegu 72,2 ± 20,7 cm (Antonini i wsp.: Int J Impot Res. 2016, 28, 2–8).

Od 2013 r. do 2015 r. w II Klinice Urologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wszczepiono protezy trzem chorym, u których wcześniej wykonano prostatektomie radykalną. Ocenę jakości życia seksualnego u tych chorych przeprowadzono z zastosowaniem kwestionariusza IIEF-5 oraz SHIM. Odpowiadając na pytania zawarte w kwestionariuszu IIEF, wszyscy chorzy podawali brak lub sporadyczne występowanie erekcji oraz brak możliwości odbycia stosunku płciowego z partnerką. Po wszczepieniu protezy tylko jeden chory podał, że odbywane stosunki są satysfakcjonujące w ponad połowie razy. Dwaj pozostali po wszczepieniu protez ciał jamistych są w pełni usatysfakcjonowani z odbywanych stosunków płciowych z partnerkami. Odpowiadając na pytania zawarte w kwestionariuszu SHIM, dwaj chorzy podali pełną satysfakcję z odbywanych stosunków płciowych. Jeden chory stwierdził, że stosunek po wszczepieniu protezy ciał jamistych przynosi większą satysfakcję partnerce niż jemu.

Jolanta Słowikowska-Hilczner

REKOMENDACJE DOTYCZĄCE POSTĘPOWANIA W ZESPOLE KLINEFELTERA

Zakład Endokrynologii Płodności, Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności, Uniwersytet Medyczny w Łodzi; Jolanta.slowikowska-hilczner@umed.lodz.pl

Najpowszechniejszą (0,1–0,2% noworodków płci męskiej) uwarunkowaną genetycznie przyczyną niepłodności oraz hipogonadyzmu hipergonadotropowego u mężczyzn jest zespół Klinefeltera. Rozwija się na skutek aberracji liczbowej chromosomów X (najczęściej 47,XXY). W dzieciństwie i we wczesnym okresie dojrzewania płciowego czynność układu podwzgórze–przysadka–jądra jest zwykle prawidłowa. Od środkowego okresu dojrzewania (stadium GIII wg klasyfikacji Tannera) rozwija się obraz kliniczny hipogonadyzmu hipergonadotropowego na skutek postępującej degeneracji struktury i upośledzenia czynności jąder (Wikström i Dunkel: Horm Res. 2008, 69, 317–326). Fenotyp jest zróżnicowany, począwszy od niemalże prawidłowego do znacznie odbiegającego od normy. Fenotyp u noworodków z zespołem Klinefeltera jest z reguły prawidłowy męski. Często jedyną kliniczną cechą są małe jądra, które najczęściej są identyfikowane dopiero po okresie dojrzewania płciowego. Pacjenci z tym zespołem są najczęściej niepłodni, jednakże w około połowie przypadków możliwe jest znalezienie

plemników w jądrach (*Rohayem i wsp.*: *Andrology*. 2015, 3, 5, 868–875), a także mają większe ryzyko zachorowania m.in. na raka piersi, zespół metaboliczny, choroby układu krążenia, osteopenię/osteoporozę, choroby autoimmunologiczne. Dodatkowo występują w zróżnicowanym stopniu zaburzenia poznawcze, społeczne, behawioralne oraz trudności w nauce. Rekomendowana jest wczesna diagnostyka w kierunku tego zespołu, aby odpowiednio wcześniej wdrożyć postępowanie terapeutyczne i prewencyjne przeciwko chorobom towarzyszącym (*Aksglaede i wsp.*: *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2013, 163C, 1, 55–63; *Purwin i Słowikowska-Hilczner*: *Postępy Andrologii Online*. 2015, 2, 2, 12–24; *Nieschlag i wsp.*: *Andrology*. 2016, 4, 3, 545–549).

Paweł Wiechno

NISKIE STĘŻENIE TESTOSTERONU U MĘŻCZYZN Z CHOROBAJĄ NOWOTWOROWĄ

Klinika Nowotworów Układu Moczowego, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa; wiechno@gmail.com

Zachorowanie na nowotwór złośliwy i proces jego leczenia mogą prowadzić do wystąpienia niedoboru testosteronu z towarzyszącymi objawami. Przeanalizowano dane z piśmiennictwa oraz dane autorskie dotyczące rozpowszechnienia niedoboru testosteronu u mężczyzn leczonych z powodu nowotworu złośliwego oraz skutków zdrowotnych tego stanu.

Ryzyko niedoboru testosteronu u pacjentów w wiele lat po leczeniu nowotworu zarodkowego jądra wynosi 5–25%, jednak ponad 10 lat od orchidektomii stężenia testosteronu nie odbiegają od typowych dla zdrowej populacji. Wyższe są odsetki hipogonadyzmu po uwzględnieniu hipogonadyzmu skompensowanego, a zaburzenie to utrzymuje się przewlekłe (*Nord i wsp.*: *Eur Urol*. 2003, 44, 322–328). W skład obrazu klinicznego wchodzi, poza zmniejszeniem objętości tkanki hormonalnie czynnej, także uszkodzenie komórek Leydiga przez cisplatynę (*Berger i wsp.*: *Br J Cancer*. 1996, 73, 1108–1114). Negatywny wpływ hipogonadyzmu na stan pacjenta poddanego jednostronnej orchidektomii został potwierdzony. Brak jest badań oceniających efekty suplementacji testosteronu w tej grupie mężczyzn. Rak stercza to przykład nowotworu zależnego od androgenów. Wskazaniem do kastracji chirurgicznej bądź farmakologicznej jest przerzutowy rak stercza (*Parker i wsp.*: *Ann Oncol*. 2015, 26, suppl. 5, 69–77). Ponadto dołączenie hormonoterapii do radioterapii radykalnej u mężczyzn o wysokim ryzyku progresji przynosi korzyści w przeżyciach całkowitych (*D'Amico i wsp.*: *JAMA*. 2008, 299, 289–295). Leczenie wiąże się jednak z ryzykiem wystąpienia zaburzeń gospodarki lipidowej, cukrzycy, utraty masy kostnej oraz incydentów sercowo-naczyniowych (*Mottet i wsp.*: *Guidelines on Prostate Cancer*. European

Association of Urology, 2015). Odsetek mężczyzn z niedoborem testosteronu w schyłkowej fazie choroby ocenia się na 40–90%. Niedobór testosteronu u tych pacjentów jest elementem zespołu wyniszczenia nowotworowego (*Fuoco: Ecancermedicallscience*. 2015, 9, 561).

Niedobory testosteronu oraz zaburzenia osi przysadka–gonada są częste u mężczyzn chorych na nowotwory złośliwe. Niedobory androgenów wiążą się z istotnymi efektami klinicznymi upośledzającymi jakość życia mężczyzn.

Jan Karol Wolski^{1,2}, Grzegorz Kapuściński¹, Katarzyna Koziol¹, Adriana Strzałkowska¹, Martyna Ignaszak¹, Jan Lewandowski¹, Robert Wyban¹, Marta Izdebska-Książek¹, Marta Radziejewicz-Pigiel¹, Ewa Stachowiak¹, Karina Gawron¹, Katarzyna Klimczewska¹, Karolina Kubiak¹, Karolina Leśniewska¹, Sylwia Trubacz¹, Hanna Marszał¹, Marcin Ligaj³, Dariusz Starczewski¹, Bogdan Biarda¹, Piotr Lewandowski¹

M-TESE – NASZE DOŚWIADCZENIE W LATACH 2012–2016

¹ Przychodnia Lekarska Novum, Warszawa; ² Klinika Nowotworów Układu Moczowego, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa; ³ Zakład Patologii, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa; jkwolski@op.pl

W 1999 r. Schlegel po raz pierwszy opisał biopsję jąder z wykorzystaniem mikroskopu operacyjnego (M-TESE, ang. *microsurgical testicular sperm extraction*) u mężczyzn z azoospermia nieobstrukcyjną (NOA, ang. *nonobstructive azoospermia*), z negatywnymi biopsjami w przeszłości, z intencją pozyskania plemników do wspomaganego rozrodu (IVF-ICSI, ang. *in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection*). Autorzy zastosowali tę technikę z sukcesem po raz pierwszy w Polsce w październiku 2012 r.

Celem przeprowadzonych badań była ocena skuteczności biopsji M-TESE – pozyskanie plemników do procedury IVF-ICSI. Biopsje M-TESE wykonano u niehomogennej grupy 108 mężczyzn z NOA; wiek 17–44 (średnia: 32. r.ż.). Dla 14 mężczyzn M-TESE była pierwszą biopsją. Spośród nich 11 prezentowało zespół Klinefeltera 47, XXY; 2 zaburzenia rozwoju płciowego 46, XY (DSD, ang. *disorders of sex development*) i 1 niedrożność przewodów wytryskowych (post-TURED, ang. *transurethral resection of ejaculatory duct*). U 89 mężczyzn M-TESE była drugą biopsją, a u 5 trzecią. U wszystkich pacjentów przed biopsją przeprowadzano hormonalną stymulację spermatogenezy (6–12 tygodni, androgen + antyestrogen z dodatkiem wazodilatatorów oraz pierwiastków śladowych i witamin) (*Adamopoulos i wsp.*: *Fertil Steril*. 1995, 64, 818–824). Monitorowano poziomy hormonu luteinizującego (LH, ang. *luteinizing hormone*), folikulotropowego (FSH, ang. *follicle-stimulating hormone*) i testosteronu. Wszystkie procedury M-TESE były wykonywane

w znieczuleniu ogólnym, jako „chirurgia jednego dnia”. Wykorzystano mikroskopy operacyjne Seiler Evolution XR6, Carl Zeiss S7, Leica M860 2×2, zastosowano 20–25-krotne powiększenie. Z obu gonad pobierano wycinki z 3 poziomów. Każdy wycinek umieszczano w ciekłym azocie (–196°C) do ewentualnego przyszłego IVF z poprzedzającą oceną doraźną pod kątem obecności plemników. Ponadto wykonywano rutynowe badanie histologiczne.

Plemniki stwierdzono u 28 z 95 pacjentów (29,5%), natomiast nie znaleziono ich w przypadku zespołu Klinefeltera i DSD. Uzyskano 16 ciąż, zanotowano 6 poronień i urodziło się 6 dzieci z wykonanych 37 procedur IVF. Uzyskane wyniki wskazują, że biopsja jąder przy użyciu mikroskopu operacyjnego zwiększa szansę na znalezienie plemników u mężczyzn z nieobstrukcyjną azoospermia i pozwala na włączenie ich do protokołu IVF-ICSI.

Jan Karol Wolski

PREPARATY WITAMINOWE I MIKROELEMENTY W TERAPII NIEPŁODNOŚCI MĘSKIEJ

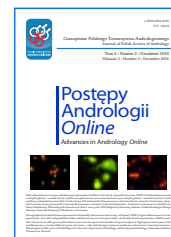
Przychodnia Lekarska Novum, Warszawa; jkwolski@op.pl

W ciągu ostatniego półwiecza obserwuje się wzrastający udział czynnika męskiego w bezdzietności pary. Ocenia się, że do 50% niepowodzeń w rozrodzie leży po stronie mężczyzny.

Obok wad rozwojowych układu moczowo-płciowego, żyłaków powrózka nasiennego, niedrożności dróg wyprowadzających nasienie, neurogennych zaburzeń ejakulacji większość przypadków męskiej niepłodności stanowią zaburzenia spermatogenezy i czynności plemników. Czynniki zewnętrzne, jak palenie tytoniu, otyłość prosta, zanieczyszczenie środowiska, stany zapalne w obrębie układu moczowo-płciowego, sprzyjają występowaniu stresu oksydacyjnego. Jest to znacząca przyczyna uszkadzająca plemniki, oceniana na 30–80%. Męskie komórki rozrodcze są bardzo wrażliwe na działanie reaktywnych form tlenu, które są efektem stresu oksydacyjnego. Błona komórkowa plemnika zawiera duże ilości nienasyconych kwasów tłuszczowych, które podlegają procesowi utleniania, a w cytoplazmie znajduje się małe stężenie enzymów neutralizujących reaktywne formy tlenu. Podaż doustna witamin i mikroelementów (witaminy A, E, C, B; selen, cynk, miedź, chrom) może wpływać na poprawę jakości nasienia poprzez redukcję stresu oksydacyjnego, związanego z poziomem reaktywnych form tlenu. Liczne publikacje wykazują korzyść z zastosowania takiej terapii. Ostatnia analiza Cochrane z 2014 r. (*Showell i wsp.*: Cochrane Database Syst Rev. 2014) stwierdza, że istnieją dowody choć relatywnie niskiej jakości w przypadku czterech małych randomizowanych kontrolowanych badań. Sugerują one, że suplementacja antyoksydantów u mężczyzn z obniżoną płodnością wpływa korzystnie na jakość nasienia i może poprawić liczbę żywych urodzeń. Potrzebne są zatem dalsze, duże, dobrze zaprojektowane badania randomizowane z kontrolą placebo preparatów specjalnie skonstruowanych do leczenia niepłodności męskiej.



Journal of Polish Society of Andrology
Advances in Andrology Online
<http://www.postepyandrologii.pl>



SYMPOSIUM OF SCIENTIFIC TRAINING OF THE POLISH SOCIETY OF ANDROLOGY – 18th DAY OF ANDROLOGY

Gdansk 30.09.–01.10.2016
www.pta2016.pl

Report

The Conference of the Polish Society of Andrology – 18th Day of Andrology took place on September 30th – October 1st, 2016 in the Hotel Novotel Marina in Gdansk. The event was organized by the Conference Office from the Karol Marcinkowski Medical University in Poznan in cooperation with the Local Organizing Committee chaired by Dr. Mariusz Łukaszuk and the Scientific Committee chaired by Prof. Jolanta Słowikowska-Hilczer.

The Conference was preceded by a workshop entitled: “The criteria for the legitimacy of sexological intervention: between norm and pathology” conducted by Dr. Robert Kowalczyk, head of the Department of Sexology at the Faculty of Psychology and Human Sciences of the Andrzej Frycz Modrzewski Academy in Cracow.

The Conference was started by the greeting delivered by the Polish Society of Andrology President Prof. Jolanta Słowikowska-Hilczer. Prof. Ewa Rajpert-DeMeyts from the Department of Growth and Reproduction, Copenhagen University Hospital (Rigshospitalet) in Denmark was awarded a statuette and a diploma of the Polish Society of Andrology Honorary Member. Dr. Marta Olszewska from the Department of Reproductive Biology and Stem Cells, Institute of Human Genetics, Polish Academy of Sciences in Poznan, was awarded the Polish Society of Andrology Prize of Young Scientists named by Prof. Michał Bokinić. Due to the fact that the winner could not attend the Conference, she presented her work through the Skype.

Dr. hab. Renata Walczak-Jędrzejowska announced the completion of work by Polish Society of Andrology and the National Chamber of Laboratory Diagnosticians

on Polish Recommendations: “The basic semen analysis according to the standards of the World Health Organization in 2010”. Prof. Jolanta Słowikowska-Hilczer presented medical doctors, who in 2016 received the title of clinical andrologist from the European Academy of Andrology (EAA). She announced also publication of the Polish version of the European Association of Urology (EAU) recommendations on male hypogonadism and male sexual dysfunction in the journal “Advances in Andrology Online”. Prof. Piotr Jędrzejczak introduced the rules of the Polish Society of Andrology Certificate of clinical andrology. Prof. Małgorzata Piasecka discussed the current situation of the journal “Advances in Andrology Online”.

Apart from the Polish lecturers the scientific part of the Conference was honored with the presence of foreign guests: Prof. Ewa Rajpert-DeMeyts from Denmark, Prof. Gerhard van der Horst and Prof. Stefan Du Plessiss from South Africa, Prof. Aleksander Giwercman from Sweden, Prof. Frederick Wu and Dr. Gulam Bahadur from the United Kingdom. The topics of the Conference included problems of male infertility, urological and endocrinological issues important in andrology, as well as achievements in the basic research on physiology and pathology of the male reproductive system. The results of current andrological research were presented in the form of short oral presentations.

The meeting ended with the invitation to the Polish Society of Andrology Conference – 19th Day of Andrology in 2017 in Krakow given by Dr. hab. Małgorzata Kotula-Balak and Dr. Leszek Bergier.

Abstracts of lectures

Dennis S. Arokoyo¹, Ibukun P. Oyeyipo², Stefan S. Du Plessis², Yapo . G Aboua¹

REPRODUCTIVE PARAMETERS IN STZ-INDUCED DIABETIC MALE WISTAR RATS: BENEFICIAL ROLE OF AQUEOUS LEAVE EXTRACT OF *BASELLA ALBA*

¹ Faculty of Health and Wellness Sciences, Cape Peninsula University of Technology; ² Division of Medical Physiology, Faculty of Medicine and Health Sciences, Stellenbosch University, Tygerberg, Republic of South Africa; abouay@cput.ac.za

The aim of this study was to investigate the effects of streptozotocin-induced diabetes mellitus on Wistar rat sperm parameters and the possible role and mechanism of aqueous *Basella alba* leave extract on such effects. Forty mature male Wistar rats between 8–10 weeks of age were divided in four experimental groups (n = 10), namely; Healthy Control (Group A, oral normal saline 0.5 mL/100g daily), Diabetic Control (Group B, oral normal saline 0.5 mL/100 g daily), Healthy Treatment (Group C, Extract 200 mg/kg daily by gavage) and Diabetic Treatment (Group D, Extract 200 mg/kg daily by gavage). Diabetes was induced in groups B and D with a single intraperitoneal injection of streptozotocin (55 mg/kg). Fasting blood sugar and body weights were recorded during the 4 weeks treatment period. All animals were sacrificed at the end of treatment and blood samples, testes, and epididymis were collected and assayed. Weights (body, testes, epididymis) were measured, a semen analysis performed and serum gonadal hormone levels assessed. The results showed a significant ($p < 0.05$) decrease in body weight as well as testicular and epididymal weight in the untreated diabetic rats when compared to the healthy control. However, the relative organ weight of the epididymis (expressed as a % of bodyweight) was not affected by diabetes. There was a significant ($p < 0.0001$) increase in the relative testicular weights of both diabetic groups when compared to healthy controls. Likewise, sperm concentration, percentage viability and morphology, were all significantly ($p < 0.0001$) reduced in the untreated diabetic rats compared to the control rats. This improved significantly ($p < 0.05$) in the diabetic rats treated with the plant extract. The effect of diabetes and treatment with *Basella alba* on sperm motility was not statistically significant. However, the untreated diabetic group showed significant increases in serum testosterone ($p = 0.0002$) and luteinizing hormone ($p < 0.0001$) when compared to any of the other three groups. There was no significant effect on serum follicle stimulating hormone levels. We concluded from these findings that an aqueous extract of *Basella alba* played a major role in ameliorating some of the male reproductive complications caused by diabetes mellitus.

Gulam Bahadur

IMPROVING IUI PREGNANCY RATES WHILE OVERCOMING MALE FACTOR INFERTILITY

Reproductive Medicine Unit, North Middlesex University Hospital, London, United Kingdom; bahadur.g@gmail.com

Intrauterine insemination (IUI) has been a poorly practised and preferentially in favour of more expensive IVF (*in vitro* fertilization) treatment, which have greater associated risks and complexity. It is becoming more apparent that IUI if practised efficiently can provide equally good pregnancy rates, and benefit a global subfertile population who cannot access IVF facilities. The added costs necessary to achieve one additional healthy child in the IVF-SET (IVF-single embryo transfer) group compared with IUI-COH (IVF-controlled ovarian hyperstimulation) was €43,375 while the Cochrane reviews dismiss multiple birth rate concerns in the IUI procedure.

Often the limitation of IUI is defined by the availability of motile progressive sperm and the field has been severely restricted, thereby allowing the liberal use of ICSI procedures. In clinical settings one of the most patient requests is for improving the man's semen quality for which there is no established or tangibly proven procedure. There never has been consensus on optimal abstinence for subfertile men because the WHO 2010 reference range if 2–7 days is derived from fertile males in a number of countries over three continents. We introduced the concept of 'consecutive ejaculate' as a way of profiling subfertile men treatment and with a view to increasing the number of motile progressive sperm for insemination. We concluded, there was a significant improvement in the sperm motility, progression and morphology associations with no detriment to the sperm concentration in the consecutive ejaculate. Concentrations of rapid grade (Grade A) spermatozoa were significantly higher in the consecutive ejaculate. Favourable semen characteristics in consecutive ejaculates with short abstinence in subfertile men suggests this needs to be routinely investigated, as it could have a profound alteration in the management of the couple's subfertility investigation. While some clinics occasionally ask for a consecutive ejaculate it was surprising that semen parameters with very short abstinence were never published. In our work we introduced the idea of 'consecutive ejaculates' having an abstinence of under 30 minutes. Newer data elsewhere on sperm with shorter abstinence times suggest lowered DNA fragmentation rates along with other favourable molecular markers, although it would be early to speculate of the clinical benefits of a pregnancy outcome (Bahadur *et al.*: Reprod Biomed Online. 2016, 32, 323–328).

Following a number of changes such as IUI stimulation protocols away from clomid towards hMG (human menopausal gonadotropin), coupled with the use of 'consecutive ejaculates' our clinics have made progressive improvements over the years to shift pregnancy rates

from around 7% per cycle to around 20% per cycle, with almost 25–33% of the cohort becoming pregnant. It appears the biggest determinant in the success of IUI is the clinical management of the patient. Generally clinics need a database to allow a real time monitoring of the progress of the IUI programme. We assert that the male patient be exhaustively assessed on a case by case basis to enable simpler low cost treatment option IUI treatment to be realistic and effective (Bahadur *et al.*: Hum Reprod. 2016, 31, 1141–1146).

Katarzyna Dziendzikowska¹, Agata Krawczyńska², Michał Oczkowski¹, Tomasz Królikowski¹, Andrzej P. Herman², Joanna Bochenek², Anna Lankoff^{3, 4}, Marcin Kruszewski^{4, 5}, Joanna Gromadzka-Ostrowska¹

IMPACT OF SILVER NANOPARTICLES ON THE PARAMETERS OF ANTIOXIDANT DEFENSE IN THE TESTIS OF MALE WISTAR RATS

¹ Warsaw University of Life Sciences – SGGW, Faculty of Human Nutrition and Consumer Science, Department of Dietetics, Division of Nutrition Physiology, Warsaw; ² The Kielanowski Institute of Animal Physiology and Nutrition of Polish Academy of Sciences, Laboratory of Molecular Biology, Jabłonna; ³ Institute of Nuclear Chemistry and Technology, Centre for Radiobiology and Biological Dosimetry, Warsaw; ⁴ Jan Kochanowski University, Institute of Biology, Department of Radiobiology and Immunology, Kielce; ⁵ Institute of Rural Health, Department of Molecular Biology and Translational Research, Lublin, Poland; katarzyna_dziendzikowska@sggw.pl

Metal nanoparticles, in particular silver nanoparticles (AgNPs) are among the most widely used nanomaterials. Silver nanoparticles because of its strong antibacterial effect are extensively used in personal care products, storing and processing of foods or in medical utilities. Due to the increasing prevalence of AgNPs in everyday life it is necessary to examine the effects of their impact on living organisms. The aim of the study was to determine the effect of a single administration of AgNPs on selected parameters of antioxidant defense in the testis of male Wistar rats.

The experiment was conducted on 84 adult male Wistar rats were divided into four groups: a control group and 3 experimental groups receiving intravenously AgNPs (20 nm of diameter) at a dose of 5 mg/kg body weight (AgI group) or 10 mg/kg body weight (AgII group), or AgNPs (200 nm of diameter) at a dose of 5 mg/kg body weight (AgIII group). 24 hours, 7 days, and 28 days after the single injection, the animals were anesthetized and the testis were dissected. The antioxidant defense genes expression: superoxide dismutase (*Sod1*), glutathione peroxidase 1 and 4 (*Gpx1*, *Gpx4*), catalase (*Cat*), glutathione S-transferase pi 1 (*Gstp1*) and gene expression of heme oxygenase 1 (*Ho1*) in the testis were determined using polymerase chain reaction (real-time PCR) method.

The results indicated increase of gene expression (when comparing with control groups), including *Ho1* in AgI, AgII and AgIII groups ($p \leq 0,01$), *Cat* in AgIII

group ($p \leq 0,05$) *Gpx4* in AgI and AgIII groups ($p \leq 0,01$), *Gstp1* in AgII and AgIII groups ($p \leq 0,05$) and *Sod1* in AgI and AgIII groups ($p \leq 0,05$).

The work was funded by the Polish-Norwegian Research Fund, Project No PNR-F-122-AI-1/.

Monika Frączek¹, Magdalena Hryhorowicz², Kamil Gill³, Marta Zarzycka⁴, Dariusz Gączarzewicz⁵, Piotr Jędrzejczak⁶, Barbara Bilińska⁴, Małgorzata Piasecka³, Maciej Kurpisz¹

INFLUENCE OF BACTERIOSPERMIA AND LEUKOCYTOSPERMIA ON CONVENTIONAL AND NONCONVENTIONAL SEMEN PARAMETERS

¹ Institute of Human Genetics, Polish Academy of Sciences, Poznań; ² Department of Biochemistry and Biotechnology, Poznań University of Life Sciences; ³ Department of Histology and Developmental Biology, Pomeranian Medical University, Szczecin; ⁴ Department of Endocrinology, Institute of Zoology, Jagiellonian University, Cracow; ⁵ Department of Animal Reproduction, Biotechnology and Environmental Hygiene, West Pomeranian University of Technology, Szczecin; ⁶ Division of Infertility and Reproductive Endocrinology, Poznań University of Medical Sciences, Poland; monika.fraczek@igcz.poznan.pl

Urogenital tract infections are a growing problem in clinical andrology. Recent reports have demonstrated a wide range of microorganisms detected at the level of significant bacteriospermia ($>10^4$ CFU – colony-forming unit/mL) without clinical symptoms (Hou *et al.*: Fertil Steril. 2013, 100, 1261–1269). There are an increasing number of experimental studies which confirm the harmful effect of individual bacterial strains, both pathogenic and potentially pathogenic, on mature male gametes (Frączek and Kurpisz: Folia Histochem Cytobiol. 2015, 53, 201–217). Invasion of bacteria into the male genital tract is associated with massive infiltration of activated leukocytes. However, clinical consequences of an increased number of seminal leukocytes in the presence or absence of an infectious agent (leukocytospermia coexisting with bacteriospermia and isolated leukocytospermia, respectively) still remain unexplained. The aim of the study was to analyse the influence of asymptomatic bacteriospermia and/or leukocytospermia on conventional (standard semen analysis) and nonconventional (subcellular changes of sperm) semen parameters in healthy males at the reproductive age.

Both bacteriospermia and leukocytospermia had a deleterious effect on standard semen parameters including sperm cells concentration, motility and morphology. The results of sperm membrane integrity, mitochondrial activity and DNA fragmentation have revealed that bacteria mainly participate in the intrinsic apoptotic sperm death mechanisms. This was evidenced by simultaneous increase in phosphatidylserine externalization, decrease in mitochondrial transmembrane potential, and increase in DNA fragmentation, in semen samples with bacteriospermia. Results

also showed a negative influence of leukocytes on sperm membrane lipid peroxidation and oxidoreductive capability of sperm mitochondria. In this context, oxidative stress may play a relevant role in diminished sperm conventional parameters during leukocytospermia.

In summary, the obtained results indicate the possibility of direct effect of both inflammatory mediators, bacteria and leukocytes, on subcellular parameters of male gamete, important for its biological function. The value of these observations may be important for the development of new algorithms for diagnosis and treatment of bacterial infections in the urogenital tract.

Aleksander Giwercman¹, Sigrid Isaksson¹,
Carolina Bogefors¹, Mariusz Kitlinski²

YOUNG MALE CANCER SURVIVORS – CURED BUT NOT HEALTHY

¹Department of Translational Medicine, Lund University, Malmö;

²Department of Cardiology, Skane University Hospital, Malmö, Sweden; aleksander.giwercman@med.lu.se

Thanks to the improvements of cancer therapy the survival rates for some of the most common malignant diseases of young age have increased significantly exceeding 95% for testicular germ cell cancer (TC) patients and 80% of childhood cancer (CC). However, recent data indicate that both TC and CC survivors (TCS, CCS) are at increased risk of long term morbidity and mortality. These adverse long term effects might be caused by a negative effect of cancer and its treatment on testicular function leading to hypogonadism (HG) and subsequently to serious diseases linked HG. The aim of our study was to: a) Estimate the prevalence of biochemical signs of HG among TCS and CCS; b) Identify disease – and treatment related factors predicting increased risk of HG; c) Elucidate whether there was an association between HG and signs of low bone mineral density, metabolic and cardiovascular disease.

Ninety-two TCS, 131 CCS (mean age 40 and 36 years, respectively; mean follow-up time 9.2 and 25 years, respectively) and a corresponding number of age-matched controls were included. Fasting morning blood samples were analyzed for total testosterone (TT) and luteinizing hormone (LH). The odds ratios (OR) for hypogonadism, defined as ongoing androgen replacement or TT <10 nmol/L and/or LH >10 IU/L, were calculated for TCS and CCS, and for subgroups defined by diagnosis and treatment. Bone mineral density was assessed by means of DEXA scan. Fasting plasma glucose and insulin were determined and in a selected subgroup of not anthracycline treated CCS and controls, two dimensional echocardiography was performed. HG was found in 25% of CCS and 36% of TCS, and was related to treatment modality. The risk of impaired insulin sensitivity and low bone mineral density were increased in patients with HG. Even

those CCS who were not given anthracyclines, presented with signs of impaired cardiac function.

Follow-up of TCS and CCS should include assessment of endocrine and metabolic function as well as investigation of bone mineral density. Measures to treat and prevent long term morbidity may be warranted in significant proportion of these young men.

Gerhard van der Horst¹, Eduard Sanchez²

TRACKING SPERM MOVEMENT IN FOUR DIMENSIONS AND MODELS FOR SPERM FUNCTIONALITY

¹Department of Medical Bioscience, University of the Western Cape, Republic of South Africa; ²Microptic SL, Barcelona, Spain; gvdhorst7@gmail.com

Basic semen analysis performed by means of either manual or Computer Aided Semen Analysis (CASA) is the first step in evaluating the quality of a semen sample but neither predict fertility outcome. The emphasis in male fertility research during the last decade has shifted to relate sperm function to both fertilization outcome as well as live birth outcome. The aim of our research was, firstly, to demonstrate the development and application of new quantitative, objective automated sperm functional tests such as sperm cervical mucous penetration (SCMP), hyperactivation (HA), vitality (Vit), hypo-osmotic swelling (HOS), and the acrosome reaction (AR) assay using CASA technology. Secondly, it is important to develop new approaches to contribute to our understanding of sperm function and its relationship to fertility. Laser based studies showed that sperm of most species swim in a helix. Our hypothesis is that reconstructed 3D/4D tracks from 2D tracks will provide new insights on sperm motility patterns and their relationship to fertility.

All the above sperm functional tests (SCMP, HA, VIT, HOS, AR) were tested/performed on human sperm using standard or modified protocols. SCA (Sperm Class Analyzer) CASA software was developed to accurately measure the different sperm parameters for each test objectively for potential fertility as obtained in the relevant literature (SCMP >5 mln sperm/ejaculate; HA > 20% of motile population; Vit and HOS >58% and for AR at least a difference of 15% between initial acrosome intact and acrosome reacted). Application of these newly developed CASA sperm functional tests showed good discrimination between good and poor sperm samples.

The most applicable kinematic parameters to formulate the 3D helix construction are amplitude of lateral head displacement (ALH, radius of helix), straight line velocity (VSL, distance from the first point to last point of track) and beat cross frequency (BCF, frequency of average path velocity/curvilinear velocity – VAP/VCL). This will describe the “distance between the 2D peaks” and as a first approximation we used VSL/(BCF/2).

The results obtained from this initial modelling showed that it is possible to construct 3D tracks from 2D CASA tracks. By simply changing any of the kinematic parameters ALH, BCF or VSL we can model spherical helices of almost any type. Furthermore, three new parameters derived from the helix model relate to length as a function of speed and curvature and torsion as components of the helix.

In conclusion, it is possible to measure several important sperm functional aspects objectively and routinely using CASA. In addition construction of 3D/4D sperm motility tracks may add important new perspectives to the meaning of sperm motility patterns. The important challenge in future is that we need to relate all these aspects to live birth outcome.

Piotr Jędrzejczak

MALE CONTRACEPTION – CURRENT PROBLEMS

Department of Infertility and Reproductive Endocrinology, Medical University in Poznań, Poznań, Poland; piotrjdrzejczak@gmail.com

Unwanted pregnancy is a major global problem and with increasing world population there is a tremendous need for the development of effective male contraceptive method. Among all the approaches undertaken for the development of new male contraceptives, hormonal methods are potentially closest to a possible clinical application. The hormonal approach to male contraception is based on the suppression of gonadotropins leading to reversible inhibition of the spermatogenetic process. Supplementation with androgen is required to maintain physiological levels of testosterone and consequently androgen-dependent physiological functions.

Current strategy focuses on the administration of testosterone with a progestin. It was confirmed that sperm suppression achieved through such regimens may provide efficient contraceptive protection. One of the main obstacle for the development of hormonal male contraception is, that no major drug company has shown interest in leading this project to a market that does not seem profitable. In addition to approaches based on the hormonal compounds, there is a need to develop non-hormonal methods by identifying novel targets for contraceptive intervention. The goal may be either to inhibit spermatogenesis or to render sperm non-functional. The small molecule JQ1 (thieno-triazolo-1,4-diazepine) was designed as a prototype that effects at the level of spermatocyte to spermatid maturation. Vitamin A metabolism has long been considered as a target for male contraception. Retinoic acid receptor (RAR) antagonist (BMS-189453) causes a failure of spermatid alignment and sperm release. Adjudin is another potential compound for inhibiting sperm maturation at the testicular level. CatSper (sperm-specific Ca^{2+} channel) is essential for sperm capacitation. Studies for the development of

pharmaceutical CatSper antagonist have been reported. Many observations would suggest that if new contraceptives for men were available, many couples worldwide would use them, so there is a need for future research.

Grzegorz Jakiel

THE ROLE OF ANDROLOGIST IN THE INFERTILITY CLINIC

Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Centre for Postgraduate Education, Clinical Hospital named prof. W. Orłowski, Warsaw, Poland; grzegorz.jakiel1@o2.pl

According to Polish Society of Andrology (PTA) definition, andrology is the area of the medical science responsible for the physiology and the pathology of male reproductive system in aspects of basic science, diagnostics and therapy. The andrologist is defined as a person conducting researches or simply having knowledge in the area of andrology.

Person working in the infertility clinics must be licensed in the one of two regulated by law professions: medical doctor or laboratory diagnostician. The law regulation is obligatory and completely independent from different certification: Polish one e.g. PTA certificate, as well as international e.g. European Academy of Andrology (EAA).

The laboratory diagnostician working in the infertility clinic should be able to perform the semen investigation according to World Health Organization (WHO 2010) recommendations and concomitant specialty tests as hyaluronan binding assay (HBA), MAR test and DNA sperm fragmentation test. The sperm selection methods for assisted reproductive technologies (ART) as intracytoplasmic morphologically selected sperm injection (IMSI), the annexine selection and physiological intracytoplasmic sperm injection (PISCI) are also necessary competencies. The professional role of the laboratory diagnostician is complementary to the medical doctor responsibility but not exchangeable. The expertise in the laboratory practice is not essential in daily medical practice.

The medical doctor – andrologist is the member of the medical team of the infertility clinic and have the qualifications according to requirements for gynecology endocrinology and reproduction medicine. The qualifications should be enlarge by the specialty andrology knowledge.

Male factor is responsible for the half of the cases of the couple infertility in accordance to the actual data. The andrologist should be able to predict the male fertility based on diagnostic procedures and to manage the treatment in case of infertility. The first step is the analysis of the possibility for the casual treatment. The female fertility potential should be also consider. In case of the impossible causal treatment or the lack of success, the andrologist should propose ART method adapted to the needs of the treated couple. The proposed treatment plan

need to be based on the female fertility potential and answers of following questions:

1. Is the *in vitro* fertilization (IVF) necessary or maybe intrauterine insemination (IUI) is adequate for clinical status?
2. Is the micromanipulation necessary?
3. Is the sperm selection necessary?
4. Is the usage of the ejaculated sperms possible or microsurgical epididymal sperm aspiration (MESA) or testicular sperm aspiration (TESA) must be performed?
5. Is the pharmacological pretreatment necessary before sperm retrieval?
6. Is the medical status of patient indication for pre-implantation genetic diagnosis (PGD)?

The presence of andrologist in the therapeutic team allows to personalize the treatment and to reach the more effective results. The optimal situation is the andrologist with the gynecological background. The specialty in gynecological endocrinology and andrology could be considered.

Joanna Jurewicz¹, Michał Radwan², Danuta Ligocka³,
Wojciech Hanke¹

PHTHALATE EXPOSURE AND MALE FERTILITY

¹ Department of Environmental Epidemiology, Nofer Institute of Occupational Medicine, Lodz, Poland; ² Department of Gynecology and Reproduction, "Gameta" Hospital, Rzgów, Poland; Bureau of Quality Assurance, Nofer Institute of Occupational Medicine, Lodz, Poland; joannaj@imp.lodz.pl

During the past decades a possible degradation in human semen quality has been debated intensively and has become an important public health issue. A controversial review article of 61 studies analyzing sperm concentrations in fertile men and in men of unknown fertility published between 1938 and 1990 by *Carlsen* and coworkers (*Carlsen et al.*: BMJ. 1992, 305, 609–613) showed a significant decrease in sperm concentrations and in semen volume. Although a tendency to decreasing semen quality over time has not been firmly established to date, such a possibility had raised new concerns about man made environmental endocrine disrupting factors such as phthalates, parabens, synthetic pyrethroids, bisphenol A which might affect human fertility. The aim of the study was to assess the association of phthalate metabolites levels in urine with semen parameters (sperm concentration, motility, morphology, CASA parameters – computer aided sperm analysis), sperm chromatin structure, sperm aneuploidy and reproductive hormones.

The study population consisted of 329 men who were attending an infertility clinic and had normal semen concentration (> 15 mln/mL) (WHO 2010, World Health Organization). Participants were interviewed and provided a semen sample. The phthalate metabolites were analyzed in the urine using a procedure based on the tandem mass spectrometry method (LC–MS/

MS). The analyzed metabolites provided information about the exposure of men on the following phthalate: diethyl phthalate (DEP), monoethyl phthalate (MEP), di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP), mono-(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate (5-OH-MEHP), mono-(2-ethylhexenyl) phthalate (MEHP), diisobutyl phthalate (DBP), mono-n-butyl phthalate (MBP), benzyl butyl phthalate (BBzP), monobenzyl phthalate (MBzP), diisononyl phthalate (DINP), monoisononyl phthalate (MINP).

Urinary phthalate metabolites levels were significantly associated with a decrease in sperm motility (5-OH-MEHP, MEHP, MINP), CASA parameters (MBP), testosterone level (MEHP) and with an increase in sperm DNA damage (MBP) and sperm aneuploidy (MBzP, MBP, MEHP, MEP). In view of the importance of human reproductive health and the widespread usage of phthalates, it is important to further investigate these correlations.

Dariusz Kałka

MEDICAL POSITIVISM – SEX AND HEART IN A MAN'S LIFE

Cardiosexology Unit, Department of Pathophysiology Wrocław Medical University, Poland; dariusz.kalka@gmail.com

Erectile dysfunction (ED) describes the prolonged inability to obtain and/or keep an erection sufficient enough to have satisfying sexual activity (the symptoms must last for minimum three months, unless ED is linked to trauma or a surgical procedure). It is estimated that 3 mln men in Poland are affected by ED and in the population of patients suffering from cardiovascular diseases (CVD) almost 80% are affected. Erectile dysfunction is directly associated with and CVD. Moreover, ED caused by dysfunction of the endothelium as well as atherosclerosis of penile arteries can be the first and only symptom of CVD with its severe complications. This situation is determined by the diameter of vessels – penile arteries are smaller and therefore blood flow impairment occurs earlier than in larger coronary arteries (*Montorsi et al.*: Eur. Urol. 2003; 44: 360–364). Moreover, ED as well as CVD are characterized by the same modifiable risk factors such as: arterial hypertension, obesity, diabetes, hyperlipidemia, tobacco smoking and a sedentary lifestyle.

Sexual activity, especially in patients with CVD is often regarded as risky behaviour which could lead to life-threatening complications. However, opposed studies revealed evidence that in the majority of patients after myocardial infarction, sexual activity has a minimal risk of complications and can be performed without any limitations. The energetic input during this type of activity belongs to the group of medium input, which mobilize the cardiovascular system to moderate work, what makes that the risk of death during sexual activity is reasonably small (*Levine et al.*: Circulation 2012; 125 (8), 1058–1072).

According to the guidelines of the European Association of Urology from 2015, phosphodiesterase inhibitors type 5 (PDE5) together with vacuum erection devices and promising high hopes and treatment with low energy shock-wave therapy (LESWT), make up the first line treatment of ED. The administration of vasorelaxing agents directly into the corpus cavernosum belongs to the second-line treatment and third line treatment is composed of the implantation of a penile prosthesis (Hatzimouratidis *et al.*: 2015, <http://uroweb.org/guideline/male-sexual-dysfunction/>).

Dominika Kochman¹, Katarzyna Marchlewska¹,
Renata Walczak-Jędrzejowska¹, Jolanta Słowikowska-
Hilczek¹, Krzysztof Kula¹, Stefan du Plessis²,
Renette Blignaut³, Gerhard van der Horst⁴

COMPARISON OF MANUAL AND COMPUTER AIDED SPERM MORPHOLOGY ANALYSIS

¹ Department of Andrology and Reproductive Endocrinology, Medical University of Lodz, Poland ² Division of Medical Physiology, Stellenbosch University, South Africa ³ Department of Statistics and Population Studies, University of the Western Cape, ⁴ Department of Medical Bioscience, University of the Western Cape, South Africa; kochmandominika@gmail.com

Sperm morphology assessment can be done in two ways: manual and Computer Aided Sperm Morphology Analysis (CASMA). During general semen analysis, both manual sperm morphology and its indices are calculated: 1) teratozoospermia index (TZI), which defines the coexistence of head, midpiece, tail defects and excess residual cytoplasm in abnormal spermatozoa (mean number of defects), 2) sperm deformity index (SDI), the number of the defects divided by the total number of normal and abnormal spermatozoa (mean number of defects) and 3) multiple anomalies index (MAI), the mean number of head, midpiece and tail defects per abnormal spermatozoon,

The aim of the research was to compare manual sperm morphology analysis versus CASMA and to evaluate sperm morphology indices as sperm quality predicting factors.

During the research 76 semen samples were examined according to WHO (World Health Organization) 2010. They were stained with the Papanicolaou method (modified for staining spermatozoa) and examined using both manual and CASMA analysis (300 spermatozoa per patient). A detailed analysis of morphology and its indices was performed in 51 samples. Calculated indices were also compared with other semen parameters, such as vitality, progressive motility and total motility.

Bland and Altman analyses, as well as Passing and Bablok regressions confirmed that there is no significant differences between manual sperm morphology analysis and CASMA ($p = 0,48$). Highly significant correlation coefficients (r_s , rank Spearman correlation coefficient)

between calculated indices versus the percentage normal sperm morphology were respectively established ($p < 0.0005$, $r_s = -0,47$ for TZI; $p < 0.0000$, $r_s = -0,76$ for SDI; $p < 0.0001$, $r_s = -0,53$ for MAI) in CASMA and manual analysis ($p < 0.008$, $r_s = -0,37$ for TZI; $p < 0.0001$, $r_s = -0,52$ for SDI; $p < 0.0002$, $r_s = -0,50$ for MAI).. Similarly significant, negative correlations were obtained between measurements and sperm motility.

The choice of diagnostic method (manual vs. CASMA) does not affect the outcome of sperm morphology evaluation. There is inversely proportional correlation between morphology sperm indices and percentages of sperm cells with normal morphology and motility. According to this, calculating the indices during general semen analysis is recommended.

Małgorzata Kotula-Balak, Laura Pardyak,
Alicja Kaminska, Anna Hejmej, Barbara Bilińska

LEIDIG CELLS IN THE LIGHT OF RECENT RESEARCH

Department of Endocrinology, Institute of Zoology, Jagiellonian University in Krakow, Poland; malgorzata.kotula-balak@uj.edu.pl

Two populations of Leydig cells develop in the gonads of mammals: fetal Leydig cells population and adult Leydig cells population that exists during the male life-time. Interestingly, in a boar the additional population of Leydig cells, perinatal one, has been described (Geiger *et al.*: *Reprod Domest Anim.* 1999, 17, 65–67). In that species the number of Leydig cells as well as the level of secreted estrogens are significantly higher in comparison to other mammals. The particular populations of Leydig cells have distinct morphology, biochemistry and functions. Estrogens secreted by Leydig cells have an effect on tissues by nuclear estrogen receptors (ER). Recent studies indicate the involvement of membrane estrogen receptor associated with G protein (GPER) in the signal transmission by estrogens. On the other hand, the involvement of estrogen-related receptors (ERR) in estrogen signaling in the male reproductive system and specific testicular cells is an unresolved issue. The role of estrogens in the Leydig cell function is also not fully understood. Research suggests that these hormones regulate such cellular processes as differentiation, proliferation, apoptosis and tumor transformation. The development of Leydigoma can be inhibited by administration of steroids, which inhibit proliferation and reduce aromatase activity in these cells (Panza *et al.*: *Am J Pathol.* 2016, 186, 1328–1339). In recent years, attempts are made to explain basic mechanisms of environmental estrogens (xenoestrogens) action and their participation in endogenous estrogen signaling. In Leydig cell, xenoestrogens can modify the activity of receptors binding estrogens through both genomic and non-genomic mechanisms by modulation of action of transcription factors and

proteins important for steroidogenesis. Also, the interaction of estrogenic compounds with receptors for other ligands such as aryl hydrocarbon receptor (AHR) is possible (Zarzycka *et al.*: *Theriogenology*. 2016, 86, 674–686). As a result, disturbances of hormonal balance required for the proper functioning of reproductive system are induced.

Supported by a grant project SONATA BIS5 2015/18/E/NZ4/00519 from the National Science Centre

Michał Kunicki

THE IVF AND MALE FACTOR INFERTILITY

INVICTA Fertility and Reproductive Center, Warsaw, Poland; mkunicki@op.pl

As defined by the World Health Organization (WHO), infertility is defined as the absence of pregnancy after a year of sexual intercourse without the use of any contraceptive method. Epidemiological data estimate that may affect approximately 15% of couples. Among the causes of infertility significant role attributed to male factor. According to some data may constitute from 25% to 50% of the causes. The most important group of male infertility can be defined as: primary secondary, obstructive and idiopathic. Male infertility is often a complex etiology and nearly half of the causes are undiagnosed despite performing, many hormonal, immunological, tests and sonography examinations. Sperm quality is still the primary method used to assess male fertility and one of the factors for predicting the chance of pregnancy. In 2010, the WHO defined new reference values for sperm parameters to discriminate between normal and abnormal semen samples. Abnormal semen are classified as oligozoospermia (O), asthenozoospermia (A), teratozoospermia (T), a combination of the these parameters and lack of spermatozoa in ejaculate – azoospermia. In the presence of male factor, described in 1992 intracytoplasmic sperm injection (ICSI), has an advantage over the use of conventional /classical procedures of *in vitro* fertilization (IVF) Application of this method in cases of azoospermia, or cryptozoospermia, teratozoospermia allowed to obtain the maximum chance of fertilization. It is understood that ICSI is indicated when the total number of motile sperm is <1 mln/mL. Additionally ICSI is performed in cases where the spermatozoa are derived from the testis/epididymis in azoospermia. It should be emphasized, that the results of comparing the classical IVF with ICSI in the presence of isolated teratozoospermia (according Kruger's strict criteria: 4% normal sperm forms) are contradictory. In the last period, it is believed that a better predictor of getting clinical pregnancy is the total number of motile sperm count (TMSC). This parameter is also better predictor for ICSI outcomes than the parameters in accordance with the WHO classification.

Maria Laszczyńska, Aleksandra Rył,
Katarzyna Kaczmarczyk

DO SEX ORGANS OF WOMEN AND MEN GROW OLD IN A SIMILAR WAY?

Department of Histology and Developmental Biology, Pomeranian Medical University in Szczecin, Poland; maria@laszczynska.pl

Female sex organs grow old in physiological conditions in a different way than their male equivalents. In women physiological menopause, determined by hormonal decline, marks the beginning of progressive changes in the ovaries, fallopian tubes and uterus. The ovarian morphology and function alter in postmenopausal women. The ovaries lose their ability to perform the reproductive function. They lack ovarian follicles and the division into cortex and medulla. Instead, *corpora albicantia* and epithelial inclusion cysts can be observed. Morphological changes in the fallopian tubes of postmenopausal women mainly affect epithelial cells, which are shorter, less ciliated, and atrophic. These changes may suggest that there are retrograde lesions in the fallopian tubes, and that this organ gradually loses its function. Morphological changes in the uterus of postmenopausal women, on the other hand, include atrophic lesions in the endometrium and myometrium. However, the proliferation index of the cells of the wall of the body of the uterus (Ki-67) remains unchanged, which allows concluding that endometrium is still ready to play its role in the reproductive process, e.g. after hormonal stimulation. Male menopause is a term introduced on the analogy of menopause in women. Still, it is criticized and rejected by scientific circles. In men, physiological aging of testes, epididymis and prostate progresses gradually. Although, testes tend to lose their hormonal function and spermatogenesis gets disturbed with time, men can retain fertility to the old age. In the testes of aging men, we observe morphological alterations in the seminiferous epithelial and Leydig's cells. In the epididymis there are also epithelial changes. Men over 45 years of age can suffer from benign prostatic hyperplasia, and are more likely to develop prostate cancer. We should not forget that physiological ageing of male and female sex organs may overlap with diseases resulting from genetic predisposition, specific lifestyle and environmental factors.

Yvonne Lundberg Giwercman

FSH-TREATMENT OF INFERTILE MEN

Department of Translational Medicine, Lund University, Malmö, Sweden; yvonne.giwercman@med.lu.se

The adult testis has two functions – producing testosterone and spermatogenesis. These processes are regulated by the pituitary hormones follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH). Apart from its anabolic and extra gonadal actions, testosterone

is also stimulating spermatogenesis via its action on Sertoli cells. The cells are also the target of FSH, and thus both hormones regulate spermatogenesis in a similar indirect fashion (*Huhtaniemi: Hormones*, 2015, 14, 468–478). The isolated effect of FSH on human spermatogenesis is largely unknown. While it is well known that treatment with gonadotropins is effective in subjects with hypogonadotrophic hypogonadism, restoring normal spermatogenesis, attempts to utilize FSH in men with poor spermatogenesis have shown contradicting results and since the classical biochemical picture in male infertility is high FSH, treatment with FSH may be regarded as of no use. However, recent placebo controlled studies have shown that supra physiological doses (300 IU every 2nd day for 4–5 month) are needed to significantly increase sperm counts instead of 75 or 150 IU for 3 months (*Paradisi et al.: Andrologia* 2014, 46, 1067–1072). The question is if all men benefit from FSH-treatment? Genetic studies have shown that in men hypophysectomized due to pituitary tumor, thus lacking FSH and LH, but with an FSH receptor (FSHR) activating mutation, spermatogenesis is normal (*Gromoll et al.: J Clin Endocrinol Metab.* 1996, 81, 1367–1370). This finding indicates that despite testosterone deficiency, as a consequence of absent LH, spermatogenesis can be ongoing. Nevertheless, also men with *inactivating* FSHR mutation can have relatively normal spermatogenesis (*Tapanainen et al.: Nat Genet* 1997;15:205–206). Thus, taken together, strong FSH stimulation seems to be able to compensate for the lack of testosterone and vice versa. Whether polymorphisms, which by definition are genetic variants found in at least 1% of the population can modify FSH action and treatment is an exciting topic and could possibly provide new insight into the role of FSH treatment of male infertility. Two frequently studied polymorphisms in the FSHR gene are A307T and N680S (*Simoni et al.: J Clin Endocrinol Metab.* 1999, 84, 751–755). In a case-control study from Italy, 70 men with oligozoospermia were treated with FSH for 3 months. Only those who were carriers of S680 had improved sperm parameters (*Selice et al.: Int J Androl.* 2011, 34, 306–312), indicating that to be effective, FSH therapy would need stratification according to genotype. Another study showed that men with a certain rare FSH beta subunit could benefit from FSH treatment (*Grigorova et al.: J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E1534–1541). In conclusion, whether FSH treatment of male infertility is efficient, and for whom, is still an open question and prospective studies warranted.

Developmental Biology, Pomeranian Medical University, Szczecin, Poland; mariola.marchlewicz@pum.edu.pl

Hair loss and their graying are associated with advanced age and are supposed to be source of decreased quality of life. Hair follicles are the unique structure that is subject to a continuous process of growth, involution and rest (*Rossi et al.: Dermatol Ther.* 2016, online; *Mirmirani et al.: Mauritas.* 2015, 80, 58–62). The processes of hair growth and their exchange are regulated by many hormones, including androgens, wherein their effects differ depending on the area of the body (*Inoue et al.: Mol Cell Endocrinol.* 2012, 362, 19–28, *Inui et al.: Exp Dermatol.* 2013; 22, 168–171). In men, androgens present in high concentrations, stimulate hair growth on the face, suprapubic area and chest. However, in the skin of the head, they can cause alopecia. A lower concentrations of androgens, in both sexes, stimulate hair follicles of axillary and lower pubic regions (*Elsner et al.: Br J Dermatol.* 2012, 166, 2–5). Recent studies indicate that the hair follicles of the various areas of the human body react to androgens by the expression of the androgen receptor (AR) in the hair papilla cells (DPC, dermal papilla cells) (*Yip et al.: Australas J Dermatol.* 2011, 52, 81–88). AR expression and activity of 5 α -reductase type II is much higher in the hair papilla cells of the beard area and regions that are subject to androgenic alopecia (*Slominski et al.: J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013, 137, 107–123, *Westgate et al.: Intern J Cosmet Sci.* 2013, 35, 329–336). Androgenic alopecia (AGA) occurs in the majority of Caucasian men over 40 years of age. The essence of disease is the miniaturization of hair follicles under the influence of androgens, in people genetically predisposed. In the process of AGA in the hair follicle occur the change of interaction between the DPC and keratinocytes (*Lai et al.: Arch Dermatol Res.* 2012, 304, 499–510). High levels of androgens induce a loss of proliferative properties and apoptosis of DPC, increased expression of oxidative stress markers, like heat shock protein-27 (HSP-27), superoxide dismutase, catalase (*Bathta et al.: J Invest Dermatol.* 2008, 128, 1088–1094). The shorter anagen phase is observed as well as transforming the final hair follicles to the primary hair follicles and formation the shorter, thinner and discolored hair (*Makrantonaki et al.: Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2009, 16, 240–245).

Mariola Marchlewicz¹, Ewa Duchnik², Magdalena Boer², Małgorzata Piasecka³

DIFFERENTIATED ACTION OF ANDROGENS ON MEN'S HAIR

¹ Department of Aesthetic Dermatology, ² Chair and Department of Skin and Venereal Diseases, ³ Department of Histology and

Urszula Marzec-Wróblewska¹, Paweł Łakota², Grzegorz Ludwikowski³, Adam Buciński¹

AFLATOXINS IN THE SEMEN OF POLISH MEN

¹Department of Biopharmacy, Nicolaus Copernicus University in Torun, Collegium Medicum in Bydgoszcz; ²Department of Animal Biochemistry and Biotechnology, University of Science and Technology, Bydgoszcz; ³Department of Clinical Andrology,

Nicolaus Copernicus University in Torun, Collegium Medicum in Bydgoszcz, Poland; u.marzec@cm.umk.pl

The study verified the presence of aflatoxins in semen of Polish men. Of the five examined aflatoxins (AF), the presence of at least one was in 58 out of the 60 samples: AFB₁ – 80%, AFB₂ – 10%, AFG₁ – 72%, AFG₂ and AFM₁ – nearly 40% of samples. Concentrations of all examined aflatoxins in the semen of fertile men were lower than in semen of infertile men, but the difference was significant only for AFG₁ and AFG₂. This study also indicated that consumption of coffee, tobacco smoking and rural domiciled might increase in concentration of aflatoxins in human semen. For the first time, the concentrations of aflatoxins in semen of European men were determined. The obtained findings suggest that aflatoxins, even at low concentrations, may have a detrimental effect on male fertility.

Marcin Matuszewski, Wojciech Połom

MALE INFERTILITY – THE UROLOGIST PERSPECTIVE

Department of Urology, Medical University in Gdańsk, Gdańsk, Poland; matmar@gumed.edu.pl

Infertility treatment should be undertaken within a multidisciplinary team. In Poland they are usually created by efforts of andrologists, gynecologists and endocrinologists. Urologist may play a vital additional role in such a team, especially as far as diagnostic and therapeutic surgical procedures are concern. What is more, due to a very deeply based opinion among patients as well as among family doctors about the crucial role of urology in the medical issues connected with male reproductive organ, doctors of this specialty are very often consulted and their opinions are very important in the preliminary stage of infertility consultation and treatment. It should be also taken into account that in Poland some political, religious and economic issues cause that some patients coming to see the urologist are not able to count on assisted fertilization techniques.

A lecture will include information about what should be analyzed by the urologist when consulting an infertile male patient. The following issues will be discussed on the basis of European Association of Urology (ECA) guidelines, 2016: 1) testicular dysgenesis syndrome with an importance of microcalcinosis of the testis, 2) varicocele, 3) infections of the male accessory glands, 4) semen tract obstruction (CBAVD – congenital bilateral absence of the vas deferens, CUAVD – congenital unilateral absence of the vas deferens, Muller duct cyst, ejaculatory duct cyst), 5) TURED technique (transurethral resection of ejaculatory duct), 6) strategy for testicle cancer patients and 7) ejaculation disorders.

Marek Mędraś

ERGOGENIC AGENTS AND THE HYPOTHALAMO-PITUITARY-GONADAL AXIS

Department of Endocrinology, Diabetology and Isotope Therapy, Medical University of Wrocław; Department of Sports Medicine, University of Physical Education, Wrocław, Poland; m.medras@gmail.com

Professional and recreational athletes often use substances that are to enhance sport performance. These are mainly hormones that either directly or indirectly affect the hypothalamo-pituitary-gonadal axis. Testosterone and its derivatives belong to the best known and the most available agents for doping purposes. The problem of the anabolic steroids-induced hypogonadism and the medical approach to such cases will be analysed in the lecture.

Michał Oczkowski¹, Katarzyna Dziendzikowska, Joanna Gromadzka-Ostrowska¹, Małgorzata Stachoń¹, Jacek Wilczak¹, Tomasz Królikowski¹, Remigiusz Mruk¹, Johan Øvrevik², Magdalena Kowalska³, Marcin Kruszewski⁴, Anna Lankoff^{3,4}

INFLUENCE OF DIESEL ENGINE EXHAUST FROM COMBUSTION OF SECOND GENERATION BIODIESEL FUELS ON SELECTED PARAMETERS OF HORMONAL REGULATION OF REPRODUCTION IN ANIMAL MODEL

¹Faculty of Human Nutrition and Consumer Science, Warsaw University of Life Sciences (SGGW), Poland; ²Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway; ³University named Jan Kochanowski in Kielce; ⁴Institute of Nuclear Chemistry and Technique in Warsaw, Poland; michal_oczkowski@sggw.pl

Exhaust emissions resulting from the combustion of diesel fuels are an important source of air pollution, and diesel engines are the largest source of solid particles present in the atmosphere. Due to the necessity to reduce emissions from diesel engines the interest in the use of biofuels is increased. Therefore the aim of the study was to determine the effect of second-generation biofuels SHB20 (with a 20% addition of bio-components) on selected hormonal parameters involved in the regulation of reproductive function in animal model.

The experiment was conducted on 42 adult male Fischer 344 rats. The animals were divided into three groups: control and two experimental: SHB20+DPF (DPF, with diesel particle filter) and SHB20-DPF (no filter). Animals from experimental groups were inhaled air with the exhaust from the SHB20 fuel (1.5% v/v) in whole body inhalation chambers containing (or not) DPF. After 7 and 28 days of experiment half of the animals from each group were euthanized and blood and the testis were taken for further analysis. Plasma hormone levels of testosterone (T), dihydrotestosterone (DHT), and luteinizing hormone (LH) were determined using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). In

the testis 17 β -estradiol (E2), T, DHT levels and protein levels of androgen receptor (AR), estrogen receptor type α and β (ER α , ER β) and aromatase (Aro) were also analyzed.

A statistically significant increase in the serum T and DHT concentration as well as intratesticular DHT and protein level of Aro and ER α were observed 7 days after inhalation in SHB20-DPF group compared with the control group. There were no significant changes in the analyzed parameters after 28-day exposure.

The exposure of animals to diesel engine emission from second generation biodiesel fuel influences on the hormonal regulation of testicular function, which may be associated with the action of carbon nanoparticles and/or chemical compounds from the gaseous phase of diesel emission. *This work was supported by Polish-Norwegian Research Programme; Pol-Nor/201040/72/2013.*

Paweł Osemlak^{1,2}

APPLICATION OF TESTICULAR PROSTHESES IN BOYS

¹The Chair and Clinical Department of Pediatric Surgery and Traumatology, Medical University of Lublin; ²University Pediatric Hospital named Prof. Antoni Gębala in Lublin, Poland; posem1@poczta.onet.pl

Lack of the testis may be caused in developmental age by anomaly in the form of agenesis, aplasia or atrophy, or the necessity of removing the testis because of torsion and necrosis, traumatic injury or tumor. Lack of the testis or testes in a boy is an indication for implantation of the prosthesis and the strict supervision of a pediatric urologist and endocrinologist. The problem of the use of implants in boys with a lack of testis is now rarely discussed in the literature (in contrast to adulthood). The aim of the studies was to answer to the question what are the long-term results of treatment and at what age operations should be performed.

The author analyzed material of the Clinical Department of Pediatric Surgery and Traumatology in Lublin, which consisted of boys who were implanted testicular prostheses from 2000 to 2010. The age at which the operation was performed, the reason for the absence of testis and cosmetic results (in the common judgment of the physician, the patient and the parents) were determined.

During 11 years in our Department 245 boys underwent implantation of testicular prosthesis. In more than 70% they were in infant and pre-school age. Indications for surgery resulted from lack of the testis caused by anomaly in 65% of cases, and from removing the testis because of torsion and necrosis in 20%. In the rest of boys orchidectomy had been previously performed because of injury or tumor. The prosthesis which had been implanted in early childhood was exchanged one time (for the final prosthesis) after completion of growth

of the second testis, and in some cases 2 times – before and after puberty because of the large disparity in size between the testis and the prosthesis. Good outcome (prosthesis lies low in the scrotum, comparable in size with the testis) was achieved in 97% of cases. In the rest 3% of patients prosthesis was located at the top of the scrotum or was damage due to trauma.

The analysis gave conclusion that implantation of the prosthesis as early as possible (i.e. in lack of testis due to anomaly – during infant-preschool age, and due to orchidectomy because of torsion or tumor – in a few months) gives good long-term results because the implant works in a positive way, stimulating the scrotum to grow.

Ewa Pastuszek^{1,2}, Mariusz Łukaszuk²,
Krzysztof Łukaszuk^{1,2}

METHODS FOR DETERMINATION OF SPERM DNA FRAGMENTATION

¹ Department of Obstetrics and Gynecological Nursing, Faculty of Health Sciences, Medical University of Gdansk; ² INVICTA Fertility and Reproductive Center, Gdansk, Poland; ewa_pastuszek@gumed.edu.pl

Diagnosis of male infertility has traditionally relied upon microscopic assessment to determine human semen quality. However, none of these parameters addresses sperm DNA integrity and their clinical value in predicting fertility is questionable. Moreover, approximately 15% of patients with male factor infertility demonstrate normal spermiograms.

Sperm DNA integrity is required for accurate transmission of paternal genetic information and has been increasingly recognized as a promising biomarker of male infertility and a prognostic test for assisted reproductive techniques (ART) outcomes. There are many possible causes of sperm DNA damage including abortive apoptosis, oxidative stress associated with male genital tract infection, exposure to chemicals and defects of spermiogenesis. Physical factors such as exposure to electromagnetic radiation or scrotal heating can also induce DNA damage in spermatozoa.

Multiple methods used to measure DNA strand breaks have been developed and applied in clinical practice. The current range of sperm DNA tests measure different aspects of DNA damage and have different sensitivities. The most common DNA integrity tests are the sperm chromatin structure assay (SCSA), TUNEL method (the terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick end labeling assay), the single cell gel electrophoresis assay (COMET), and Halo-test (SCD, the sperm chromatin dispersion test). Each of these tests provides a semi-quantitative estimate of the general state of DNA but does not provide an indication of specific DNA sequences that might be affected. These techniques provide limited information on the nature of the DNA

lesions detected, and none of them can fully depict the exact etiology and pathogenesis of impairment of sperm DNA integrity. Nonetheless, numerous studies utilizing the above techniques for assessing sperm DNA integrity support the existence of a significant association between sperm DNA damage and pregnancy outcomes. DNA damage in the male germline is associated with poor fertilization rates following *in vitro* fertilization, defective preimplantation embryonic development, and high rates of miscarriage and morbidity in the offspring, including childhood cancer.

Michał Rabijewski

RECENT GUIDELINES ON MALE HYPOGONADISM

Department of Internal Diseases, Diabetology and Endocrinology, Warsaw Medical University, Warsaw, Poland; mrabijewski@wum.edu.pl

Hypogonadism in men is caused by the reduced secretion and action of testosterone, and is divided into primary (disorders of gonadal function), secondary (hypothalamo-pituitary axis disorders), and peripheral (androgen receptors polymorphism). In recent years it is also recognized late onset hypogonadism (LOH) observed in older men, because testosterone levels decrease slightly as a process of ageing: signs and symptoms caused by this decline can be considered a normal part of ageing. Testosterone plays a crucial role in the development and maintenance of male reproductive and sexual functions, body composition, bone health, and behaviour. Signs of testosterone deficiency depend on the age of patients, causes and its severity. In young male hypogonadism should be differentiated with delayed puberty while in older men the most characteristic symptoms of testosterone deficiency are: lack of sexual thoughts, no morning erections and erectile dysfunctions. Testosterone deficiency negatively affects the quality of life, sexuality and increases metabolic disorders (diabetes, obesity, atherosclerosis and osteoporosis). Hypogonadism is also associated with a 3-fold higher overall mortality and mortality subsidiary of cardiovascular diseases. In the treatment of hypogonadism we should take into account patients' age and his cause. In young men is a priority to achieve or maintain spermatogenesis while in older men we use testosterone replacement therapy, which is safe, well tolerated, reduces symptoms of hypogonadism, and improves quality of life. Recently published guidelines of the European Association of Urology (EAU) on the diagnosis and treatment of male hypogonadism, with the aim to provide practical recommendations on how to deal with primary hypogonadism and ageing-related decline in testosterone in male patients, as well as the treatment of testosterone deficiencies. These recommendations thoroughly discuss the indications for therapy, contraindications, side effects, and pay special attention

to the potential impact of the therapy on the prostate and cardiovascular risk. This is particularly important in men with LOH because of the lack of specific symptoms, and not established lower reference limit of testosterone level.

Ewa Rajpert-De Meyts

IMPAIRED LEYDIG CELL FUNCTION IN TESTICULAR DYSGENESIS SYNDROME

Department of Growth and Reproduction and EDMaRC, Copenhagen University Hospital (Rigshospitalet), Copenhagen, Denmark; erm@rh.dk

Leydig cells (LC) are the main source of androgen in the male throughout development and adult life. LC occur in the human testis as three distinct populations: fetal LC which are essential for masculinisation of the developing fetus, neonatal LC during mini-puberty, and adult LC, which are responsible for maintenance of the reproductive function in adulthood. Severe developmental disruption of androgen signalling (e.g. androgen receptor mutations) often leads to a disorder of sex development (DSD), while milder impairments of the LC function are suspected to play an important role in the pathogenesis of testicular dysgenesis syndrome (TDS). This syndrome comprises reproductive disorders that are linked to poor development of the testis, including testicular germ cell tumours (TGCT) of young adults (associated with germ cell neoplasia *in situ*/carcinoma *in situ*, cryptorchidism, mild hypospadias and impaired spermatogenesis, with small testis size and presence of dysgenic features (Skakkebaek *et al.*: Hum Reprod. 2001, 16, 972–978; Hoei-Hansen *et al.*: J Pathol. 2003, 200, 370–374). A very common feature in patients with TDS disorders is LC hyperplasia and presence of large LC clusters (micronodules), associated with increased luteinizing hormone/testosterone ratio, which may be exacerbated by hCG (human chorionic gonadotropin) secretion in a subset of TGCT (Holm *et al.*: J Pathol. 2003, 199, 378–386)). The presence of these nodules in testicular biopsies of patients with unilateral TGCT, in combination with their reproductive hormone profiles, can predict earlier appearance of hypogonadism in these men (Tarsitano *et al.*: new data). Micronodules are heterogeneous and contain LC at different maturation stages, distinguished by mutually exclusive expression of DLK1 (a marker of progenitor and immature LCs) or INSL3 (insulin-like peptide 3 – a marker of normal adult LC) (Lottrup *et al.*: Hum Reprod. 2014, 29, 1637–1650), and different content of Reinke crystals (Sørensen *et al.*, new data). Our analysis of the global gene expression in microdissected LC micronodules in comparison to fetal and adult LC populations revealed several novel LC maturation markers, and the profiles suggest that the changes in LC morphology and function observed in patients with TDS are linked to the increased adult LC renewal rather than the persistence of foetal cell population (Lottrup *et al.*, new data).

Stefan S. du Plessis

ROLE AND EFFECT OF REACTIVE OXYGEN SPECIES IN MALE REPRODUCTION

Division of Medical Physiology, Faculty of Medicine and Health Sciences, Stellenbosch University, Tygerberg, Republic of South Africa; ssdp@sun.ac.za

Reactive oxygen species (ROS) play an important role in male fertility. Overproduction of ROS has been associated with a variety of male fertility complications, including leukocytospermia, varicocele and idiopathic infertility. The subsequent oxidative insult to spermatozoa can manifest as insufficient energy metabolism, lipid peroxidation and DNA damage, leading to loss of motility and viability. However, various studies have demonstrated that physiological amounts of ROS play important roles in the processes of spermatozoa maturation, capacitation, hyperactivation and acrosome reaction. It is therefore crucial to realize and define the delicate redox balance in order for a better understanding of both the positive and negative effects of ROS production on fertilizing ability. This presentation will discuss the role of ROS in male reproduction and explore the impact and contribution of various lifestyle factors. Finally, possible treatment options, the latest in ROS diagnostics and reference values will be alluded to.

Iwona Rotter¹, Aleksandra Ryl², Katarzyna Kaczmarczyk²

SHOULD MEN OVER 50 YEARS OF AGE TAKE MAGNESIUM AND ZINC SUPPLEMENTATION?

¹Department of Medical Rehabilitation; ²Department of Histology and Developmental Biology, Pomeranian Medical University in Szczecin, Poland; iwrot@wp.pl

Magnesium (Mg) is a cofactor for over 300 various enzymes in a human organism. It is mainly accumulated in bones, which is where 64% of the total Mg can be found. Mg deficiency favors the development of insulin resistance and type 2 diabetes, as well as lipid metabolism disorders, hypertension, and metabolic syndrome (Swaninathan: Clin Biochem Rev. 2003, 24,47–66; Huang *et al.*: Nutr J. 2012, 13, 41). Considering that age-related hypogonadism is more common in men with metabolic disorders, **hypomagnesemia seems to have the potential of contributing to testosterone deficiency**. In their study of elderly men, Maggio *et al.* (Int J Androl. 2011, 34, 594–600) demonstrated a positive correlation between the levels of Mg and anabolic hormones, including total testosterone (TT). Cinar *et al.* (Biol Trace Elem Res. 2011, 149, 18–23) found evidence for a positive impact of Mg supplementation on TT and free testosterone (FT) levels. The increase in the level of testosterone was higher in those men who combined Mg supplementation with physical activity (Maggio *et al.*: Int J Endocrinol. 2014, 2014, 525249).

Zinc (Zn) is involved in steroidogenesis, creates favorable conditions for spermatozoa to mature and, as a 5 α -reductase inhibitor, it regulates the concentration of dihydrotestosterone – a derivative of **testosterone** – whose surfeit plays a part in prostatic hyperplasia (Fahim *et al.*: Andrology. 1993, 25, 369–775; Croxford *et al.*: J Nutr. 2011, 141, 359–365). Available studies show that Zn deficiency is associated with a decrease in the testosterone level, fertility problems, and the decline in the number and vitality of spermatozoa (Prasad: Mol Med. 2008, 14, 353–357; Yamaguchi *et al.*: Proc Natl Sci USA. 2009, 30, 10859–10864). According to Prasad (2008), Zn supplementation in elderly men with a slight TT deficiency improves TT levels.

Our study of men between 50 and 75 years of age revealed a statistically significant relationship between Mg and TT levels, however, a similar connection between Mg and Zn was not observed. Mg supplementation seems justified in men over 50 years of age, especially those with metabolic disorders. More in-depth analysis is needed to find out whether supplementation with Zn is equally reasonable.

Waldemar Rózański

OWN EXPERIENCE IN THE IMPLANTATION OF PENILE PROTHESIS

II Department of Urology, Medical University of Lodz, Poland; waldemar.rozanski@umed.lodz.pl

Erectile dysfunction (ED) is defined as persistent inability to achieve and maintain a full erection of the penis allowing for satisfactory intercourse. Erectile dysfunction is the second, after the premature ejaculation, sexual ailment reported by men (Lindan: N Engl. J Med. 2007, 357, 762–774). According to Porst and Sharlip (Standard Practice in Sexual Medicine. 2006, 43–48) erectile dysfunction intensity varies depending on the age of the patient and is reported from 2% to 28.9% in the population of males between 30–39 year and from 41.9% to 83% in males between 70–80 year. The risk factors for ED include cardiovascular disease, sedentary lifestyle, obesity, smoking, hypercholesterolemia, metabolic disorders, diabetes, and iatrogenic damage after surgery on the pelvic organs (urological, surgical) (Lee: BJU Int. 2011, 107, 956–960).

First-line oral medications administered in erectile dysfunction in men are phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors: sildenafil (Viagra), vardenafil (Levitra), tadalafil (Cialis). Other modes of treatment that are commonly used include alprostadil (Caverject) injections into the corpora cavernosa of the penis and the use of vacuum to induce penile erection. In case of drug treatment insufficiency the treatment of choice is the implantation of corpora cavernosa prosthesis (Bettolchi: J Sex Med. 2010,

7, 304–309; *Minervini*: BJU Int. 2006, 97, 129–133). Complications that may occur after corpora cavernosa prosthesis implantation are following: infection and further need to replace the prosthesis, technical damage of the prosthesis, leakage of prosthesis, damage during aircraft flights at supersonic speed, getting bubbles to the prosthesis, corpora cavernosa erosion, urethral erosion (*Henry*: J Urol. 2005, 173, 89–92; *Carson*: Int J Impot Res. 2003, 15, 139–146).

Two standardized questionnaires are commonly used to assess the sexual quality of life in patients with erectile dysfunction: IIEF-5 (International Index of Erectile Function) and SHIM (International Index of Erectile Function). Comparison of the length of the penis in patients treated with injections (papaverine, phentolamine, prostaglandin E1) with the subjects who underwent corpora cavernosa prosthesis implantation was carried out after 6 weeks, 6 and 12 months after surgery. Shortening of the penis in patients with implanted corpora cavernosa prosthesis compared to those treated with injections has been observed. The length of the penis after injection was 13.2 $\pm$ 0.4 cm. The length of the penis after prosthesis implantation was: after 6 weeks 12.4 $\pm$ 0.3 cm; after 6 months 12.5 $\pm$ 0.3 cm and after 12 months 12.5 $\pm$ 0.4 cm. According to the SHIM questionnaire the quality of sexual life after implantation of the corpora cavernosa prosthesis is satisfactory, despite penis shortening. Patients with diabetes ($n = 84$) and after radical prostatectomy ($n = 96$) were compared. The findings of 12 month-observations were following: prosthesis infection took place in third patients, prosthesis erosion occurred in one patient, problems with the filling of the prosthesis (not observed during implantation) was noted in one patient. The average length of the penis of examined patients, obtained on the basis of questionnaires, were following: IIEF-5 – before surgery 8.2 $\pm$ 4.0 cm, after treatment 20.6 $\pm$ 2.7 cm; EDITS after treatment 72.2 $\pm$ 20.7 cm (*Antonini et al.*: Int J Impot Res. 2016, 28, 2–8).

From 2013 to 2015 in the 2nd Department of Urology of Medical University in Lodz prostheses were implanted in three patients after radical prostatectomy. Evaluation of the sexual quality of life in patients with erectile dysfunction was performed on the basis of IIEF-5 and SHIM questionnaire. Responding to the IIEF questionnaire, all patients reported no or sporadic occurrence of erection and lack of sexual activity with a partner. After prosthesis implantation, only one patient reported that his relations are satisfactory in more than half times. The other two patients were fully satisfied with sexual intercourses with partners after prosthesis implantation. Responding to the SHIM questionnaire, two patients reported full satisfaction of intercourse to be completed. One patient stated that the intercourse after prosthesis implantation brings greater satisfaction his partner than himself.

Aleksandra Rosiak^{1,4}, *Kamil Gill*¹, *Monika Frączek*³, *Joanna Jakubik*¹, *Maciej Kurpisz*³, *Rafał Kurzawa*^{2,4}, *Małgorzata Piasecka*¹

EFFECTS OF INCREASED MALE AGE ON SPERM CHROMATIN MATURITY

¹Department of Histology and Developmental Biology, ²Department of Procreative Health, Pomeranian Medical University, Szczecin; ³Institute of Human Genetics Polish Academy of Sciences, Poznan; ⁴VitroLive Fertility Clinic, Szczecin, Poland; rosiak.aleksandra@yahoo.com

Abnormal standard semen parameters as well as molecular changes of sperm chromatin can appear with increasing male age (> 35 y). However, the influence of paternal age on semen parameters are still unclear and controversial (*Sharma et al.*: Reprod Biol Endocrinol. 2015, 13, 35). The study was designed to comprehensive evaluate of sperm chromatin maturity ($n = 1042$) by means of chromomycin A3 (CMA3), aniline blue (AB), toluidine blue (TB) and TUNEL (terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick end labeling) assay.

The men ≥ 40 and < 40 y did not differ significantly in sperm concentration (median: 40.30 vs. 35.35 mln/mL), total sperm count (median: 115.20 vs. 115.50 mln), its total motility (median: 57.50 vs. 59.00%), morphology (median: 4.00 vs. 4.00%), vitality (median: 69.00 vs. 68.00%), concentration of leucocytes (median: 0.00 vs. 0.00 mln/mL) and round cells (median: 0.10 vs. 0.16 mln/mL) (according to WHO, 2010). However, there were differences in volume of ejaculate (median: 3.00 vs. 3.50 mL), percentages of TUNEL-positive (median: 20.25 vs. 12.30%), AB-positive, (median: 15.00 vs. 13.00%) and TB-positive (median: 17.00 vs. 14.00%) sperm cells. There was no difference in percentage of CMA3-positive sperm cells (median: 16.00 vs. 17.00%). Total sperm count, sperm morphology, motility and leucocyte concentration negatively correlated with the male age (respectively, $r_s = -0.092$, $r_s = -0.163$, $r_s = -0.106$, $r_s = -0.096$). Positive correlations were found between teratozoospermia index, AB-positive cells, TB-positive cells and TUNEL-positive cells (respectively, $r_s = 0.116$, $r_s = 0.088$, $r_s = 0.148$, $r_s = 0.229$). Although CMA3-positive cells did not correlate with age.

Obtained data suggest no significant changes in standard semen characteristics of studied men ≥ 40 y, whereas molecular sperm chromatin abnormalities expressing as its abnormal structure and condensation can appear.

Bongekile Skosana, *Suzel M. Hattingh*, *Ingrid Webster*, *Amanda Lochner*, *Gerhard van der Horst*, *Yapo Guillaume Aboua*, *Stefan S Du Plessis*

OBESITY-RELATED TESTICULAR HISTOLOGICAL CHANGES EXPLAINED BY PROTEOMICS

Division of Medical Physiology, Faculty of Medicine and Health Sciences, Stellenbosch University, Republic of South Africa; bts@sun.ac.za

Obesity has become widespread (*Cabler et al.*: Asian J Androl. 2010, 12, 480–489) and has been linked to male infertility, where it results in poor sperm quality (*Du Plessis et al.*: Nat Rev Urol. 2010, 7, 153–161) and changes in the structure and function of reproductive organs. Mechanisms through which these changes occur are still open to further explanation. By using proteomics, this study aims to quantify differentially expressed proteins within the testes of obese male rats, making it possible for mechanisms of disease development to be further elucidated.

Forty male Wistar rats (200–220 g) were equally and randomly divided into two groups: control animals fed normal rat chow and a diet group fed a high caloric diet. After sixty weeks, animals were sacrificed by euthanasia. Testes were excised and prepared for histological and proteomic analysis. Proteomics was performed using an Orbitrap Mass Spectrometer (LC-MS/MS). Proteins with ≥ 2 unique peptides were quantified; a 1.5 fold change in expression and p value < 0.05 were considered significant.

In histological sections, seminiferous tubules of obese animals showed degeneration of the pseudostratified epithelial layer, evidenced by reductions in epithelial height (95.85 ± 1.442 vs. 71.44 ± 1.101 ; $p < 0.0001$) and increased luminal diameter (147.7 ± 2.976 vs. 196.3 ± 3.477 , $p < 0.0001$). Proteomic data showed significant fold increases in oxidative stress related proteins, namely glutathione peroxidase 3 (2.2), and inflammation-related proteins including Fibronectin 1 (3.3). Metallothionein-3, a negative regulator of cell development, showed a 1.5 fold increase compared to control. Histone H1.1, expressed by pachytene spermatocytes, was overexpressed in obese animals.

Structural changes in the testes of obese male rats can be attributed oxidative stress, resulting in inflammatory processes that lead to damage of cellular structures. Cell development is dysregulated due to the overproduction of Metallothionein-3, prohibiting proper growth and survival. The overexpression of Histone H1.1 may point towards an arrest of some germ cells at the pachytene spermatocyte stage, as histological observations show less cells reaching spermatid stage.

Obesity causes structural changes within male testes, which proteomic data shows to be related to oxidative stress and inflammation, resulting in damage to organ structures and male germ cells.

Jolanta Słowikowska-Hilczer

RECOMMENDATIONS CONCERNING KLINEFELTER'S SYNDROME

Department of Andrology and Reproductive Endocrinology, Medical University of Lodz, Lodz, Poland; jolanta.slowikowska-hilczer@umed.lodz.pl

The most common (0.1–0.2% male newborns) genetic cause of infertility and hypergonadotropic hypogonadism

in men is Klinefelter's syndrome. It develops as a result of numerical aberrations of chromosome X (usually 47, XXY). In childhood and early puberty function of the hypothalamic-pituitary-testes axis is usually correct. From the middle of puberty (GIII stage by Tanner's classification) clinical hypergonadotrophic hypogonadism develops due to the progressive degeneration of the structure and impaired testicular function (*Wikström and Dunkel*: Horm Res. 2008, 69, 317–326). The phenotype is diverse, ranging from almost normal to far below normal. Phenotype in neonates with Klinefelter's syndrome are usually normal male. Often the only clinical feature are small testes, which are usually identified only after puberty. Patients with this syndrome are mostly infertile, but in about half the cases, it is possible to find spermatozoa in the testes (*Rohayem et al.*: Andrology. 2015, 3, 5, 868–875). A higher risk includes also breast cancer, metabolic syndrome, cardiovascular disease, osteopenia / osteoporosis, autoimmune diseases. In addition there are in varying degrees cognitive, social, behavioral and learning difficulties. Early diagnosis is recommended to implement early therapy and prevention against associated diseases (*Aksglaede et al.*: Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2013 163C, 1, 55–63; *Purwin and Słowikowska-Hilczer*: Advances in Andrology Online 2015 2, 2, 12–24; *Nieschlag et al.*: Andrology. 2016, 4, 3, 545–549).

Paweł Wiechno

LOW TESTOSTERONE LEVELS IN MEN WITH CANCER

Uro-Oncology Department, Memorial Cancer Centre named Maria Skłodowska-Curie, Warsaw, Poland; wiechno@gmail.com

Cancer and its treatment can lead to testosterone deficiency with associated symptoms. Data from the literature and our own data on prevalence of testosterone deficiency in men treated for malignant disease and its health effects were analyzed.

The risk of testosterone deficiency in patients after the treatment of testicular cancer is between 5% and 25%, but more than 10. years after orchiectomy testosterone levels do not differ from those for the healthy population. Higher percentage of compensated hypogonadism is observed and that state is quite chronic (*Nord et al.*: Eur Urol. 2003, 44, 322–328). The clinical image includes, in addition to obvious reduction of the volume of hormonally active tissue, also damage of Leydig cells caused by cisplatin (*Berger et al.*: Br J Cancer. 1996, 73, 1108–1114). It is confirmed, that hypogonadism affects patient's well-being after unilateral orchiectomy. There are no studies on the results of testosterone supplementation in this group of men. Prostate cancer is an example of the androgen dependent tumour. Indication for surgical or pharmacological castration is metastatic prostate cancer (*Parker et al.*: Ann Oncol. 2015, 26, suppl.

5, 69–77). Moreover, adjuvant hormone therapy combined with radical radiotherapy in men with high risk of progression is beneficial regarding the overall survival (D'Amico *et al.*: JAMA. 2008, 299, 289–295). However, such a treatment is associated with the risk of lipid disorders, diabetes, bone loss and cardiovascular events (Mottet *et al.*: Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology, 2015). The percentage of men with testosterone deficiency in end-stage of cancer is estimated at 40–90%. Testosterone deficiency in these patients is a component of the cachexia (Fuoco: Ecantermedicalscience. 2015, 9, 561).

Testosterone deficiency and disorders of the pituitary-gonadal axis are common among men suffering from cancer. Androgen deficiency is associated with significant clinical effects impairing the men's quality of life.

Jan Karol Wolski^{1,2}, Grzegorz Kapuściński¹, Katarzyna Kozioł¹, Adriana Strzałkowska¹, Martyna Ignaszak¹, Jan Lewandowski¹, Robert Wyban¹, Marta Izdebska-Książek¹, Marta Radziejewicz-Pigiel¹, Ewa Stachowiak¹, Karina Gawron¹, Katarzyna Klimczewska¹, Karolina Kubiak¹, Karolina Leśniewska¹, Sylwia Trubacz¹, Hanna Marszał¹, Marcin Ligaj³, Dariusz Starczewski¹, Bogdan Biarda¹, Piotr Lewandowski¹

M-TESE – OUR EXPERIENCE IN THE YEARS 2010–2016

¹Medical Clinic Novum, Warsaw, Poland; ² Uro-Oncology Department, Memorial Cancer Center named Maria Skłodowska-Curie, Warsaw, Poland; ³ Pathology Department, Memorial Cancer Center named Maria Skłodowska-Curie, Warsaw, Poland; jkwolski@op.pl

In 1999 Schlegel was first described testicular biopsy with the use of the operating microscope (M-TESE, microsurgical testicular sperm extraction) in men with non-obstructive azoospermia (NOA), with negative biopsies in the past, with the intention of obtaining sperm to assisted reproduction IVF-ICSI (fertilization *in vitro*-intracytoplasmic sperm injection). The authors apply this technique successfully for the first time in Poland in October 2012. The objective of our studies was to evaluate the effectiveness of a biopsy of the M-TESE – sperm obtaining for IVF-ICSI.

Biopsies M-TESE was performed in nonhomogenic group of 108 men suffering from the NOA; age 17–44 (average 32 yr). M-TESE was the first biopsy for 14 men. Klinefelter syndrome 47 XXY, disorders of sex development 46, XY (DSD) and post-transurethral resection of ejaculatory ducts (post-TURED) were found in 11, 2 and 1 subject (respectively) out of these 14. M-TESE was the second biopsy in 89 men and was third biopsy in 5 subjects. In all patients, hormonal stimulation of spermatogenesis (6–12 weeks, androgen + antiestrogen with vasodilators, trace elements and vitamins) was carried out before the biopsy (Adamopoulos *et al.*: Fertil Steril. 1995, 64, 818–824). The levels of luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH) and testosterone were

monitored. All M-TESE was performed under general anesthesia, as a “one day surgery”. Microscopes Seiler Evolution XR6, Carl Zeiss S7, Leica M860 2 x 2 (20–25x) were used. From both gonads sampled slices with 3 levels. Each slice was placed in liquid nitrogen (–196°C) to the future IVF with prior ad hoc assessment for the presence of sperm. Moreover, routine histological examination was performed.

The sperm cells were found in 28 out of 95 patients (29.5%) but were not observed in men with Klinefelter syndrome and with DSD. Achieved 16 pregnancies, 6 miscarriages were recorded and 6 children were born from 37 performed IVF procedures. Our results indicate, that testicular biopsy by using the operating microscope increases the chance of finding sperm in men with non-obstructive azoospermia and allows for enrolling the men in IVF-ICSI procedure.

Jan Karol Wolski

VITAMINS AND MICRONUTRIENT IN THE TREATMENT OF MALE INFERTILITY

Medical Clinic Novum, Warsaw, Poland; kwolski@op.pl

In the last 50 years is observed the increasing participation of the male factor in childlessness. It is estimated that up to 50% of the failures in reproduction lies with the man. Next to the urogenital malformations, varicocele, choked roads out semen, neurogenic ejaculation disorders most cases of male infertility are abnormal spermatogenesis and sperm. External factors, such as smoking, obesity, simple, environmental pollution, inflammation within the genitourinary system conducive to the occurrence of oxidative stress. This is a significant cause of the damaging sperm, estimated at 30–80%. The male generative cells are very sensitive to the effects of reactive oxygen species, which are associated with oxidative stress. Sperm cell membrane contains high amounts of unsaturated fatty acids, which are subject to oxidation, and in the cytoplasm is low levels of neutralizing enzymes.

Supply of oral vitamins and micronutrients (vitamins A, E, C, B, selenium, zinc, copper, chromium) may improve sperm quality by reducing oxidative stress associated with the level of reactive oxygen species. Many publications show a benefit from the use of this therapy. Most recent Cochrane analysis of 2014 (Shewell *et al.*: Cochrane Database Syst Rev. 2014) states that there is evidence though relatively low quality in the case of four small randomized controlled trials. They suggest that antioxidant supplementation in men with reduced fertility beneficial effects on semen quality and can improve the number of live births. We need therefore further large, well designed, double randomized placebo control trials using commercial products specially designed for the treatment of male infertility.

Frederick C.W. Wu

FUNCTIONAL CHANGES IN THE HYPOTHALAMIC-PITUITARY-TESTICULAR (HPT) AXIS IN AGEING MEN – LONGITUDINAL DATA FROM THE EUROPEAN MALE AGEING STUDY (EMAS)

Andrology Research Unit, Division of Endocrinology, Diabetes & Gastroenterology, School of Medical Sciences, Faculty of Biology, Medicine and Health, University of Manchester, Manchester, United Kingdom; frederick.wu@manchester.ac.uk

Ageing is associated with multi-level alterations in the hypothalamic-pituitary-testicular (HPT) axis function affecting both the steroidogenic and gametogenic compartments. It is not clear how this aligns with the clinical scenario of symptomatic older men presenting with low or low normal testosterone. Whether the clinico-pathological constructs of hypogonadism, long established in young patients, can be translated to underpin the management of the burgeoning number of middle aged and older men being referred for possible androgen deficiency, is also uncertain.

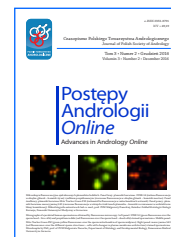
I will present prospective follow-up data in the observational cohort of >3,000 men from the European Male Ageing Study (EMAS), which describe the natural history of two divergent tracks of HPT axis dysfunctional that underlie the age-related decline in testosterone (T), based on the physiological classification of hypogonadotrophic (secondary) or hypergonadotrophic (primary) ‘hypogonadism’.

The main findings are: the vast majority of men in the general population do not become hypogonadal during ageing. Obesity is associated with the development of sexual symptoms with chronic but reversible hypothalamic/pituitary suppression (equivalent to secondary ‘hypogonadism’) independent of age, commonly affecting middle-aged rather than elderly men. In contrast, the less common equivalent of primary ‘hypogonadism’ found mainly in men over 70 year of age show a more severe phenotype with sexual and physical symptoms, insulin resistance and co-morbidity compatible with either androgen deficiency or general health deterioration. It is also relatively common to encounter elevated luteinizing hormone (LH) with normal testosterone in ageing men – this can be considered to be a state of compensatory ‘eugonadism’ since they do not have definite features of androgen deficiency, but amongst them will be a small minority who eventually transitions to primary ‘hypogonadism’.

It is important to be reminded that epidemiological associations cannot differentiate between the co-linear symptoms of androgen deficiency and the non-specific features of ageing-related disability and chronic illness or infer causality in the presence of borderline low testosterone levels. Nevertheless, our data can improve our understanding of the aetiology and potential clinical significance of the age-related changes in the HPT axis thereby informing current clinical practice.



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online**Advances in Andrology Online**<http://www.postepyandrologii.pl>

KONFERENCJA POLSKIEGO TOWARZYSTWA ANDROLOGICZNEGO – 19. DZIEŃ ANDROLOGICZNY SYMPOSIUM OF SCIENTIFIC TRAINING OF THE POLISH SOCIETY OF ANDROLOGY – 19th DAY OF ANDROLOGY Kraków, 17–18.11.2017; www.pta2017.pl

Szanowni Państwo,

Mamy zaszczyt i przyjemność zaprosić na Konferencję Polskiego Towarzystwa Andrologicznego – 19. Dzień Andrologiczny, która odbędzie się w dniach 17–18 listopada 2017 r. w Krakowie w hotelu Qubus.

Konferencja będzie kolejną okazją do spotkania i wysłuchania polskich i zagranicznych ekspertów w zakresie andrologii, ale także urologii, endokrynologii, medycyny rozrodu, diagnostyki laboratoryjnej i biologii rozrodu, co pozwoli na poszerzenie wiedzy i ułatwi zdobywanie umiejętności koniecznych w diagnostyce i leczeniu chorych z problemami męskiego układu płciowego.

Myśl przewodnia konferencji koncentruje się wokół zdrowia i płodności mężczyzn, dlatego poruszana będzie problematyka etiopatogenezy, diagnostyki i leczenia zaburzeń w tym zakresie.

Zapraszamy do udziału nie tylko członków Polskiego Towarzystwa Andrologicznego, ale również wszystkich zainteresowanych andrologią kliniczną i doświadczalną. Intencją organizatorów jest wymiana doświadczeń i zainicjowanie współpracy w środowisku interdyscyplinarnym.

Mamy nadzieję, że konferencja stworzy Państwu możliwości płynące ze współpracy lekarzy klinicystów, diagnostów i badaczy reprezentujących nauki podstawowe. Bogaty program naukowo-szkoleniowy przyczynił się do sukcesu poprzednich Dni Andrologicznych, których coroczna organizacja stała się już tradycją.

Mamy nadzieję, że tak będzie i tym razem w Krakowie.

Prof. dr hab. *Jolanta Słowikowska-Hilczer*
Przewodnicząca Komitetu Naukowego

Prof. dr hab. *Barbara Bilińska*
Przewodnicząca Komitetu Organizacyjnego

Dear Sir or Madam,

We have the honour and pleasure to invite you to the Conference of the Polish Society of Andrology – 19th Day of Andrology, which will be held in November 17–18, 2017 in Cracow at the Qubus Hotel.

The conference will be the next opportunity to meet and listen to Polish and foreign experts in the field of andrology, but also urology, endocrinology, reproductive medicine, laboratory diagnostics and reproductive biology that will enhance your knowledge and help acquire the necessary skills in the diagnosis and treatment of patients with problems of the male reproductive system.

The conference will focus on the health and fertility of men, especially pathogenesis, diagnosis and treatment of disorders in this regard.

We invite not only the members of the Polish Society of Andrology but also anyone interested in clinical and experimental andrology. The intention of the organizers is to exchange experiences and initiate interdisciplinary collaboration.

We hope that the conference will create the possibility of cooperation among clinicians, diagnosticians and researchers representing the basic sciences. A rich scientific program contributed to the success of previous Days of Andrology that annual organization has already become a tradition.

We hope that it will be the same in Cracow.

Prof. *Jolanta Słowikowska-Hilczer*
President of Polish Society of Andrology

Prof. *Barbara Bilińska*
President of Organizing Committee

10[♂]

DZIEŃ ANDRO LOGICZNY

Kraków, 17-18 listopada 2017 r.



www.pta2017.pl



19th DAY OF ANDROLOGY

**Conference
of the Polish Society
of Andrology**

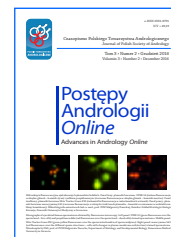
Cracow, 17-18 November 2017

WWW.PTA2017.PL





Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online**Advances in Andrology Online**<http://www.postepyandrologii.pl>

INSTRUKCJE DLA AUTORÓW

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Informacje ogólne

Czasopismo „Postępy Andrologii Online” jest periodykiem ukazującym się co 6 miesięcy (półrocznik) w wersji elektronicznej. Czasopismo publikuje prace z zakresu fizjologii i patologii męskiego układu płciowego. Tematyka obejmuje zarówno zagadnienia kliniczne (etiopatogeneza, diagnostyka i terapia zaburzeń), jak i wyniki badań doświadczalnych. Czasopismo przyjmuje prace oryginalne, poglądowe oraz kazuistyczne. Ponadto będą zamieszczane listy do Redakcji, streszczenia i tłumaczenia publikacji anglojęzycznych, informacje o działalności Polskiego Towarzystwa Andrologicznego, komunikaty informujące o konferencjach naukowych oraz sprawozdania i streszczenia prezentacji z kongresów i konferencji naukowych w Polsce i zagranicą.

Zasady recenzowania prac

Nadsyłane manuskrypty wstępnie ocenia Komitet Redakcyjny czasopisma. Manuskrypty niekompletne lub przygotowane w stylu niezgodnym z zasadami podanymi poniżej Redakcja odsyła Autorom bez oceny merytorycznej. Pozostałe artykuły zostają zarejestrowane i są następnie przekazywane do oceny dwóm niezależnym recenzentom, z zachowaniem anonimowości autorów pracy i recenzentów. Przyjęcie pracy odbywa się na podstawie pozytywnych opinii obydwóch recenzentów. W przypadku rozbieżnych opinii Redakcja prosi o opinię trzeciego recenzenta. Autorzy zobowiązani są odnieść się do uwag recenzentów w ciągu 3 tygodni od daty otrzymania recenzji. Wszelka korespondencja z Autorami odbywa się drogą e-mailową.

Konflikt interesów

W pracy powinny być ujawnione wszelkie zobowiązania finansowe między Autorami i firmą, której produkt ma istotne znaczenie w nadesłanej pracy. Informacje te nie będą ujawniane recenzentom i nie wpłyną na decyzję o opublikowaniu pracy. Po akceptacji manuskryptu

informacje o źródłach finansowania powinny być umieszczone w stopce na pierwszej stronie manuskryptu.

Informacje o prawach autorskich

Autor/autorzy przesyłając manuskrypt wraz z ilustracjami i tabelami, automatycznie i nieodpłatnie przenosi/przenoszą na „Postępy Andrologii Online” i Polskie Towarzystwo Andrologiczne wszelkie prawa autorskie do wydawania oraz rozpowszechniania nadesłanych materiałów we wszystkich znanych formach i na wszystkich znanych polach eksploatacji, bez ograniczeń terytorialnych i językowych, pod warunkiem, że materiały te zostaną zaakceptowane do publikacji. Publikacja w całości ani żadna z jej części nie może być powielana, ani upowszechniana w jakikolwiek mechaniczny lub elektroniczny sposób bez pisemnej zgody Redaktora Naczelnego.

Ochrona danych osobowych

Nazwiska i adresy e-mail wprowadzane do serwisu czasopisma „Postępy Andrologii Online” będą wykorzystywane wyłącznie do celów publikacji ich prac i nie będą udostępniane do żadnych innych celów.

Sposób przygotowania manuskryptu

Nadsyłane prace mogą być pisane w **języku polskim** lub **angielskim**.

Wszystkie prace odnoszące się do badań na ludziach lub zwierzętach muszą być zaakceptowane przez odpowiednią Komisję Etyczną. Informacja o zgodzie właściwej Komisji Etycznej na przeprowadzenie badania i świadomej zgodzie pacjentów na udział w badaniu powinna znaleźć się w rozdziale „Materiał i metody” w każdej pracy. Autorzy opisów przypadków są zobowiązani do nieujawniania personaliów opisywanych pacjentów, a w przypadku fotografii umożliwiających identyfikację pacjenta zawsze należy uzyskać pisemną zgodę pacjenta na publikację jego wizerunku.

Liczbowe wartości i symbole wszystkich wielkości winny być podane wg międzynarodowego układu jednostek SI.

W manuskrypcie należy używać 12-punktowego fontu **Times New Roman**, z zachowaniem **1,5-punktowego odstępu** między wierszami i marginesami 2,5 cm z każdej strony. Strony należy numerować kolejno, zaczynając od tytułowej. Numery stron należy umieszczać w dolnym, prawym rogu każdej strony. Należy zachować następujący **układ**: strona tytułowa (osobna strona), stosowane skróty (osobna strona), streszczenie i słowa kluczowe (do 5) w języku polskim i angielskim (osobna strona), tekst podstawowy, piśmiennictwo, podpisy rycin i tabel, materiał ilustracyjny.

Strona tytułowa powinna zawierać: stopień naukowy, imię i nazwisko autora (autorów) wraz z afiliacją, adres e-mail, kontaktowy numer telefonu każdego autora (należy podkreślić nazwisko autora do korespondencji), tytuł artykułu i skróconą wersję tytułu (w języku polskim i angielskim) (40 znaków ze spacjami).

Spis skrótów należy podać w języku polskim i angielskim w jednym akapicie, według kolejności alfabetycznej np.:

hESC – ludzkie embrionalne komórki macierzyste (ang. *human embryonic stem cells*); RFT – reaktywne formy tlenu (ang. *reactive oxygen species*); RT-PCR – łańcuchowa reakcja polimerazy z wykorzystaniem odwrotnej transkryptazy (ang. *reverse transcription polymerase chain reaction*); itd.

Skróty użyte w tekście podstawowym po raz pierwszy należy podać w pełnym brzmieniu. Nie należy rozpoczynać zdania od skrótu.

Streszczenie powinno zawierać najistotniejsze informacje wprowadzające czytelnika w publikowaną tematykę oraz wnioski końcowe (do 250 wyrazów). Nie należy używać skrótów.

Tekst podstawowy

Artykuł poglądowy powinien zawierać przegląd informacji z danej tematyki. Zaleca się uwzględnienie prac publikowanych w ostatnich 5–10 latach (ok. 60%) oraz w latach wcześniejszych (ok. 40%). Dopuszczalna liczba pozycji piśmiennictwa to 70. W manuskrypcie autorzy powinni zawrzeć własne przemyślenia, opinie i wnioski, a istotne informacje przedstawić w postaci schematów, tabel i rycin. Ponadto, artykuł mogą wzbogacić wyniki badań autorskich. Liczba stron manuskryptu łącznie z tabelami i rycinami nie powinna być większa niż 20.

Artykuł oryginalny powinien zawierać opis własnych badań klinicznych lub doświadczalnych Autorów. Powinien składać się z takich podrozdziałów jak: Wstęp, Materiał i Metody, Wyniki, Dyskusja, Podsumowanie. Dopuszczalna liczba pozycji piśmiennictwa to 20. Liczba stron manuskryptu łącznie z tabelami i rycinami nie powinna być większa niż 20.

Praca kazuistyczna to krótka forma publikacji prezentująca ciekawe przypadki kliniczne i ich omówienie

oparte na własnych doświadczeniach praktyka klinicyisty i doświadczeniach innych autorów. Streszczenie nie powinno przekraczać 150 wyrazów, Wstęp powinien zawierać nie więcej niż dwa krótkie akapity, Materiał i Metody nie powinny być podzielone na podrozdziały, a Wyniki, Dyskusja i Podsumowanie powinny stanowić jeden rozdział. Liczba rycin i tabel ograniczona do 2–3, piśmiennictwa do 10. Liczba stron manuskryptu nie powinna być większa niż 10.

Komunikat to krótka praca oryginalna zawierająca wstępne, ale istotne wyniki badań. W tego typu publikacjach streszczenie nie powinno przekraczać 150 wyrazów, Wstęp powinien zawierać nie więcej niż dwa krótkie akapity, Materiał i Metody nie powinny być podzielone na podrozdziały, a Wyniki, Dyskusja i Podsumowanie powinny stanowić jeden rozdział. Liczba rycin i tabel ograniczona do 2–3, piśmiennictwa do 10. Liczba stron manuskryptu nie powinna być większa niż 10.

Artykuł będący tłumaczeniem publikacji z języka angielskiego powinien dotyczyć najnowszych i istotnych pozycji piśmiennictwa anglojęzycznego. Należy dołączyć zgodę redaktora naczelnego czasopisma, w którym artykuł został opublikowany i autora na tłumaczenie artykułu. Streszczenie artykułu powinno zawierać treść istotną do przekazania dla czytelników polskich (do 250 wyrazów).

List do Redakcji jest formą wyrażenia swojej opinii, a jednocześnie głosem w dyskusji na temat współczesnych zjawisk w świecie medycyny i nauki. Dopuszczalna liczba stron manuskryptu nie większa niż 3.

Piśmiennictwo należy podać w kolejności alfabetycznej, nie wprowadzając kolejnych numerów. Każdą pozycję piśmiennictwa należy zapisywać od nowej linii. Należy podać nazwisko autora (autorów) pisane kursywą z inicjałami imion, po których stawiana jest kropka. Jeśli jest do sześciu autorów, należy przytoczyć wszystkich. Powyżej tej liczby należy podać pierwszych sześciu autorów z dopiskiem i wsp. Tytuły periodyków powinny być skracane zgodnie ze sposobem przyjętym w Index Medicus (Medline).

Oto przykłady, jak należy cytować książkę: 1) w całości, 2) fragment konkretnego rozdziału wraz z podaniem numerów stron, 3), 4) oryginalną pracę naukową, 5) oryginalną pracę naukową w czasopiśmie elektronicznym (data przeglądu i adres URL) i 6) stronę internetową (nazwa strony – materiału źródłowego, adres URL i datę wejścia na stronę):

1. Semczuk M., Kurpisz M. (red.): Andrologia. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2006.
2. Woźniak W., Bruska M., Kromer P.: Pęcherzyki nasienne, gruczoł krokowy i gruczoły cewkowo-opuszkowe. W: Andrologia. Red. M. Semczuk, M. Kurpisz. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2006, 94–89.
3. Bungum M., Bungum L., Giwercman A.: Sperm chromatin structure assay (SCSA): a tool in diagnosis and treatment of infertility. Asian J Androl. 2011, 13, 69–75.

4. Kobori Y., Suzuki K., Iwahata T., Shin T., Sadaoka Y., Sato R. i wsp.: Improvement of seminal quality and sexual function of men with oligoasthenoteratozoospermia syndrome following supplementation with L-arginine and Pycnogenol®. Arch Ital Urol Androl. 2015, 87, 190–193. doi: 10.4081/aiua.2015.3.190. PMID: 26428638
5. Walczak-Jędrzejowska R.: Stres oksydacyjny a niepłodność męska. Część I: czynniki wywołujące stres oksydacyjny w nasieniu / Oxidative stress and male infertility. Part I: factors causing oxidative stress in semen. Postępy Androl Online. 2015, 2, 5–15. [przeglądany: 07.10.2015 r.]. Dostępny w: <http://www.postepyandrologii.pl>
6. Wiley Online Library <http://onlinelibrary.wiley.com/enhanced/doi/10.1111/andr.12051/>, data wejścia 07.10.2015 r.

Cytowane w tekście piśmiennictwo należy podać alfabetycznie w **okrągłych nawiasach, wymieniając pierwszego autora i podając rok publikacji**, np. (Bungum i wsp., 2011; Cheng i wsp., 2011).

Nazwiska autorów prac wprowadzone w tekście powinny być napisane kursywą, np.

„Według Bungum i wsp. (2011) należy wprowadzić określony algorytm leczenia niepłodności męskiej w zależności od standardowych parametrów seminologicznych i wyników otrzymanych na podstawie testu z wykorzystaniem oranżu akrydyny ujawniającego zaburzenia kondensacji chromatyny plemników (SCSA)...”

Materiał ilustracyjny obejmuje ryciny (wykresy, diagramy, zdjęcia, schematy) oraz tabele opatrzone tytułami i podpisami. W przypadku rycin zarówno tytuł, jak i opis powinny być umieszczone pod rycinami, a w przypadku tabel nad tabelami. Tytuł tabeli należy wytluszczyć. Podpisy rycin i tabel oraz ich tytuły, a także informacje wewnętrzne na rycinach i w tabelach należy podać w języku polskim i angielskim (dotyczy prac w języku polskim). Ryciny i tabele powinny być opatrzone numerami zgodnie z kolejnością odniesień w tekście. Osobną numerację posiadają ryciny i osobną tabele (numery arabskie). Skrót Ryc. (pisany kursywą) wprowadzamy w podpisie pod rycinami, natomiast w tytule tabeli nie stosujemy skrótu Tab., lecz Tabela. Nie stosujemy w tekście podstawowym skrótów ryc. lub tab., lecz rycina lub tabela.

Mikrofotografie mikroskopowe powinny posiadać wewnętrzną skalę, a stosowane symbole, strzałki lub litery muszą być wyraźnie uwidocznione na tle. Zdolność

rozdzielcza mikrofotografii nie powinna być mniejsza niż 300 dpi. Stosowane znaki do opisu danej ryciny powinny być ujednolicone w całym artykule.

Stosowane oznaczenia i skróty na rycinach i w tabelach powinny być wyjaśnione w opisie rycin i tabel, niezależnie do ich rozwinięcia w tekście podstawowym.

Uwaga: pojedyncze ryciny bądź ryciny złożone z kilku zdjęć, wykresów, diagramów lub schematów należy zintegrować z wewnętrznymi oznaczeniami.

Rozmiary rycin i tabel: szerokość rycin i tabel powinna wynosić **17,3 cm** lub **8,3 cm**, natomiast ich długość nie powinna przekraczać **24,5 cm**. Tekst będzie składany dwukolumnowo, dlatego też szerokość rycin i tabel nie może przekraczać szerokości jednego lub dwóch łamów, z kolei długość może być dowolna, ale nie większa niż długość łamu; wielkość powierzchni zadrukowanej na stronie formatu A4 będzie wynosiła **24,7 cm/17,5 cm**.

■ Przesyłanie prac do Redakcji

Prace należy przesłać elektronicznie na adres redaktora naczelnego: mpiasecka@ipartner.com.pl

Tekst podstawowy, piśmiennictwo oraz podpisy rycin i tabel powinny być umieszczone w jednym pliku (Word), natomiast każda rycina (format CDR, TIF, JPG) i tabele (Word) w osobnych plikach. Tytuł pliku zawierający tekst manuskryptu powinien zawierać nazwisko autora do korespondencji oraz pierwsze słowa tytułu artykułu, natomiast tytuły plików zawierające ryciny i tabele, obok nazwiska autora, powinny zawierać numery rycin i tabel.

Do pracy należy dołączyć oświadczenie, że m.n. praca nie została opublikowana lub skierowana do publikacji w innym czasopiśmie, została zaaprobowana przez wszystkich współautorów (**wymagane są podpisy wszystkich autorów**) oraz zostały ujawnione wszelkie źródła finansowania (oświadczenie dostępne na stronie internetowej <http://www.postepyandrologii.pl>).

■ Inne uwagi

Prace będą publikowane w kolejności otrzymywania, jednak redakcja zastrzega sobie prawo zmian uzasadnionych treścią drukowanego numeru. Ponadto zastrzega sobie prawo wprowadzenia poprawek stylistycznych i dotyczących mianownictwa oraz stosowanych skrótów bez uzgodnienia z autorem.

■ General information

The journal “Advances in Andrology Online” is a periodical appearing every 6 months (half-yearly) in the electronic version. The journal publishes papers in the field

of physiology and pathology of the male reproductive system. Topics include both clinical issues (pathogenesis, diagnosis and treatment of disorders), as well as the experimental results. The journal accepts original papers, review articles and case reports. In addition there will

be published letters to the editor, abstracts, and translations of English-language information about the activities of the Polish Society of Andrology, announcements about scientific conferences and reports and summaries of presentations from congresses and conferences in Poland and abroad.

■ Peer review process

Submitted manuscripts are initially examined by the Editorial Committee of the journal. The manuscripts that are incomplete or not prepared according to the rules below will be sent back to authors without further review. Other articles are registered and then sent to two independent reviewers for evaluation, maintaining the anonymity of authors and reviewers. The manuscript is accepted for publication on the basis of positive opinions of both reviewers. In case of disagreement, the Editorial Board asks the third reviewer for an opinion. The authors are obliged to refer to the reviewers' comments within three weeks of the receipt of the review. All correspondence with the authors is carried out via e-mail.

■ Conflict of interest

Authors are obliged to disclose any financial arrangements between authors and a company, whose product has the significant impact on the submitted paper. This information will not be shared with the reviewers and will not affect the decision to publish the paper. After the manuscript is accepted information about the sources of financing should be placed in the footer on the first page of the manuscript.

■ Copyright information

By submitting the manuscript electronically, along with illustrations and tables, the Author/ authors confirm that they automatically, free of charge, transfer to "Advances in Andrology Online" and the Polish Society of Andrology any copyright allowing publication and dissemination of the submitted materials, in all available forms and fields of exploitation, without territorial and language restrictions, if the materials are accepted for publication. Neither the manuscript as a whole, nor any part of it, will be published or disseminated elsewhere in any mechanical or electronic means without the written consent of the Editor-in-Chief.

■ Privacy statement

The names and email addresses entered in the "Advances in Andrology Online" service will be used exclusively for

publication purposes and will not be made available for any other purpose.

■ Manuscript preparation

Submitted manuscripts may be written in Polish or English. All manuscripts related to the research involving human subjects or animal experimentation must be approved by the relevant Ethics Committee. Information about the consent of the relevant Ethics Committee to conduct the research and a statement that all subjects have given informed consent to participate in it, should be included in the chapter "Materials and methods" in every manuscript. The authors agree not to publish any personal details of presented patients, and in case of photographs enabling to identify the patient, there is always a written consent of the patient needed for the publication of his/her image.

Numerical values and symbols of all sizes should be given by the international system of units SI.

The manuscript should use 12-point **Times New Roman** font, while maintaining **1.5-point** line spacing and margins of 2.5 cm on each side. Pages should be numbered consecutively, starting with the title. The page numbers should be placed in the lower right corner of each page. Keep the following **layout**: title page (separate page), abbreviations (separate page), abstract and keywords (up to 5) in Polish and English (separate page), body text, references, captions, figures and tables, illustrations.

The title page should contain: a degree, the name of the author (authors) and affiliation, email address, each authors' contact phone number (name of the author for correspondence should be stressed), article title and an abbreviated version of the title (in Polish and English) (40 characters with spaces).

List of abbreviations should be given in Polish and English in one paragraph, in alphabetical order, e.g.:

hESC – human embryonic stem cells; ROS – reactive oxygen species; RT-PCR – reverse transcription polymerase chain reaction; etc. The abbreviations used in the main file for the first time should be given in full. Do not begin a sentence with an abbreviation.

The **abstract** should contain the most important information introducing the reader to the published topic and its conclusions (up to 250 words). Do not use abbreviations.

Main file

Review article should include an overview of the subject published in the last 5–10 years (60%) and in the previous years (40%). The permissible number of references is 70. In the manuscript authors should conclude their own thoughts, opinions and conclusions, and the relevant information should be presented in the form of diagrams, tables and figures. Moreover the article may be enriched with the results of author's own research.

Number of pages of the manuscript, including tables and figures, should not be more than 20.

Original research papers should include a description of authors' own clinical or experimental studies. It should consist of subsections such as: Introduction, Material and Methods, Results, Discussion, Summary. The permissible number of references is 20. The number of pages of the manuscript, including tables and figures should not be more than 20.

Case report is a short form of publication that presents interesting clinical cases and discussion based on clinician's practice own experience and experience of other authors. The abstract should not exceed 150 words, Introduction should contain no more than two short paragraphs, Material and Methods should not be divided into sections, and Results, Discussion and Conclusion should be in one chapter. The number of figures and tables should be reduced to 2–3 and references to 10. The number of pages of the manuscript should not be more than 10.

Communication article is a short original paper containing preliminary but important results. In this type of publications summary should not exceed 150 words, Introduction should contain no more than two short paragraphs, Material and Methods should not be divided into sections, and Results, Discussion and Conclusion should be in one chapter. The number of figures and tables is reduced to 2–3, references to 10. The number of pages of the manuscript should not be more than 10.

Article which is the translation of English language publication should concern the most recent and significant items in the English-speaking literature. It should be accompanied by a consent of the editor-in-chief of the journal in which the article was published and the authors of the translation of the article. The summary of the article should include content which is important to provide for Polish readers (up to 250 words).

Letter to the Editor is a form of expressing one's opinion, which is at the same time a voice in the discussion on contemporary phenomena in the world of medicine and science. The permissible number of pages of the manuscript is no more than 3.

References should be given in the alphabetical order, not by entering the serial numbers. Each reference shall be entered on a new line. Please provide the name of the author (s) in italics with initials, after which there is the dot. If there are up to six authors, please cite all. Above this number the first six authors should be given with a note et al. The titles of journals should be abbreviated in accordance with the Index Medicus (Medline).

Here are examples of how to cite the book: 1) as a whole, 2) a fragment of a specific chapter, together with the page numbers, 3) the original scientific paper, 4) original scientific paper in the electronic journal (data viewing and URL) and 5) website (page name – the source material, the URL and date of entry to the site):

1. *Semczuk M., Kurpisz M. (ed.): Andrologia. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2006.*

2. *Woźniak W., Bruska M., Kromer P.: Pęcherzyki nasienne, gruczoł krokowy i gruczoły cewkowo-opuszkowe. In: Andrologia. Ed. M. Semczuk, M. Kurpisz. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2006, 94–89.*
3. *Bungum M., Bungum L., Giwercman A.: Sperm chromatin structure assay (SCSA): a tool in diagnosis and treatment of infertility. Asian J Androl. 2011, 13, 69–75.*
4. *Shin T., Sadaoka Y., Sato R. et al.: Improvement of seminal quality and sexual function of men with oligoasthenoteratozoospermia syndrome following supplementation with L-arginine and Pycnogenol®. Arch Ital Urol Androl. 2015, 87, 190–193. doi: 10.4081/aiua.2015.3.190. PMID: 26428638*
5. *Walczak-Jędrzejowska R.: Stres oksydacyjny a niepłodność męska. Część I: czynniki wywołujące stres oksydacyjny w nasieniu / Oxidative stress and male infertility. Part I: factors causing oxidative stress in semen. Postępy Androl Online. 2015, 2, 5–15. [viewed: 07.10.2015]. Available: <http://www.postepyandrologii.pl>*
6. Wiley Online Library <http://onlinelibrary.wiley.com/enhanced/doi/10.1111/andr.12051/>, date of entry: 07.10.2015

References quoted in the text should be given alphabetically **in parentheses, listing the first author and giving the year of publication**, for example. (*Bungum et al.*, 2011; *Cheng et al.*, 2011). The names of the authors of articles entered in the text should be written in italics, for example. "According to *Bungum et al.* (2011) to enter a specific algorithm for the treatment of male infertility, depending on the standard seminological parameters and the results obtained on the basis of a test using Acridine Orange revealing abnormal chromatin condensation in sperm (SCSA)..."

Illustrative material includes figures (graphs, diagrams, pictures, outlines) and tables provided with the titles and captions. In the case of figures both the title and description should be placed under the drawings, in the case of tables above the tables. The title of the table should be bolded. Captions of figures and tables and their titles, as well as inside information on figures and in tables should be given in Polish and English (for work in Polish). Figures and tables should be numbered consecutively according to the order in which they are mentioned in the text. Figures and tables should be provided separately (Arabic numbers). Shortcut *Fig.* (in italics) is entered in the caption under the figures, while the title of the table does not use a shortcut *Tab.* but *Table*. We do not use in the main text abbreviations *fig.* or *tab.*, but *the figure* or *table*.

Photomicrographs should have internal microscopic scale and used symbols, arrows, or letters must be clearly visible against the background. Capability of photomicrographs resolution should not be less than 300 dpi. Characters used to describe the given figure should be harmonized throughout the article.

Symbols and abbreviations used in figures and tables should be explained in the description of figures and tables, regardless of their development in the main text.

Note: the individual figures or figures made from several images, charts, graphs or diagrams should be integrated with internal markings.

Size of figures and tables: the width of figures and tables should be 17.3 cm or 8.3 cm, and their length should not exceed 24.5 cm. The text will be set in two columns, and therefore the width of figures and tables should not exceed the width of one or two columns, in turn it can be of any length, but not more than the length of the column; the size of the surface of the printed page A4 will amount to 24.7 cm / 17.5 cm.

Sending the manuscript to the editorial office

The manuscripts should be sent electronically to the editor-in-chief's email address:

mpiasecka@postepyandrologii.pl

Main text, writings and signatures of figures and tables should be placed in a single file (Word), and each

figure (CDR, TIF, JPG format) and tables (Word) in separate files. The title of the file containing the text of the manuscript should contain the name of the author for correspondence, and the first words of the article's title. The titles of the files containing figures and tables, next to the author's name, should include the numbers of figures and tables.

The manuscript must be accompanied by a statement that among other things work has not been published or directed for publication in another journal, it has been approved by all co-authors (**signatures of all the authors are required**), and that all funding sources have been disclosed (statement available on the website:

<http://www.postepyandrologii.pl>).

Other comments

Papers will be published in the order they are received, but the Editorial Board reserves the right to change the content of the printed number. In addition, it reserves the right to make stylistic corrections and those concerning nomenclature and abbreviations used without the consent of the author.

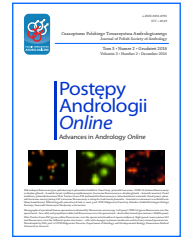


Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>



RECENZENCI PRAC OPUBLIKOWANYCH W 2016 R. REVIEWERS IN 2016

Katarzyna Bajszczyk
Monika Frączek
Kamil Gill
Sylwia Głąbowska
Piotr Jędrzejczak
Agnieszka Kolasa
Michał Kupś
Marek Lipiński
Elżbieta Oszukowska
Małgorzata Piasecka
Mariusz Słojewski
Jan Karol Wolski