

Humana reprodukcija: od fiziologije do muške neplodnosti

Benvin, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:440967>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-26**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Ana Benvin

HUMANA REPRODUKCIJA: OD FIZIOLOGIJE DO MUŠKE NEPLODNOSTI

Diplomski rad

Rijeka, 2021.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Ana Benvin

HUMANA REPRODUKCIJA: OD FIZIOLOGIJE DO MUŠKE NEPLODNOSTI

Diplomski rad

Rijeka, 2021.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Dean Markić, dr. med.

Diplomski rad ocijenjen je dana 28.06.2021. na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc. dr. sc. Stanislav Sotošek, dr. med.

2. izv. prof. dr. sc. Romano Oguić, dr. med.

3. izv. prof. dr. sc. Josip Španjol, dr. med.

Rad sadrži 33 stranice i 33 literaturna navoda.

Zahvaljujem se svom mentoru, izv. prof. dr. sc. Deanu Markiću, dr. med koji je uvijek nesebično dijelio svoje znanje sa mnom i bio je dostupan pomoći u svakom trenutku.

Hvala mojim roditeljima na neizmjernoj ljubavi, strpljenju i podršci koju su mi pružali tijekom studija.

Hvala svim prijateljima koji su mi svakodnevno bili oslonac i vjerovali u mene kada ja nisam.

Sadržaj

1. UVOD	1
2. SVRHA RADA	2
3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU	3
3.1. Anatomija muškog spolnog sustava	3
3.2. Fiziologija muškog spolnog sustava.....	6
3.2.1. Spermatogeneza.....	8
3.2.2. Oplodnja	9
3.3. Muška neplodnost.....	10
3.3.1. Epidemiologija	10
3.3.2. Etiologija	10
3.3.3. Dijagnostika.....	16
3.3.4. Liječenje	20
4. RASPRAVA	24
5. ZAKLJUČAK	26
6. SAŽETAK	27
7. SUMMARY	28
8. LITERATURA	29
9. ŽIVOTOPIS	33

Popis skraćenica i akronima

a. - arterija (lat. *arteria*)

v. - vena (lat. *vena*)

vv. - vene (lat. *venae*)

gl. - žlijezda (lat. *glandula*)

GnRH - gonadotropin-oslobađajući hormon (engl. *gonadotropin-releasing hormone*)

FSH - folikul-stimulirajući hormon (engl. *follicle-stimulating hormone*)

LH - luteinizirajući hormon (engl. *luteinizing hormone*)

cAMP - ciklički adenzin monofosfat (engl. *cyclic adenosine monophosphate*)

SHBG - globulin koji veže spolne hormone (engl. *sex hormone binding globulin*)

WHO - Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization*)

hCG - humani korionski gonadotropin (engl. *human chorionic gonadotropin*)

CBAVD - urođena obostrana agenezija duktusa deferensa (engl. *congenital bilateral absence of the vas deferens*)

IVF - in vitro fertilizacija (engl. *in vitro fertilization*)

ICSI - intracitoplazmatska injekcija spermija (engl. *intracytoplasmic sperm injection*)

TSH - tiroidni stimulirajući hormon (engl. *thyroid-stimulating hormone*)

PCT - postkoitalni test (engl. *postcoital test*)

NICE - engl. *National Institute for Health and Care Excellence*

IUI - intrauterina inseminacija (engl. *intrauterine insemination*)

1. UVOD

Reprodukcijske funkcije muškarca možemo raščlaniti u tri glavne skupine: spermatogeneza, odnosno stvaranje spermija, regulacija muških reproduktivnih funkcija pomoću različitih hormona i izvođenje muškog spolnog čina (1). Svaka od ovih funkcija moguća je zahvaljujući cjelovitosti anatomskih struktura te ujednačenosti fizioloških procesa u organizmu.

Jedan od najvećih zdravstvenih problema današnjice zasigurno je neplodnost, koja zbog brojnih mogućih etioloških čimbenika zahtjeva multidisciplinarni pristup u dijagnostici i liječenju. Prema WHO (engl. *World Health Organization*), definirana je kao nemogućnost začeca nakon najmanje godine dana nezaštićenih spolnih odnosa (2,3). Svjetska istraživanja pokazuju da je između 8% i 12% parova reproduktivne dobi neplodno (4). Poznato je da je u 35% slučajeva uzrok neplodnosti žena, u 30% muškarac, a u 20% slučajeva uzrok su i žena i muškarac istodobno. Kod preostalih 15% partnera uzrok neplodnosti nije otkriven unatoč detaljnoj dijagnostičkoj obradi. Poražavajuća je činjenica da tek polovica pogođenih parova potraži liječničku pomoć, a uzroci najvjerojatnije leže u psihološkim, socijalnim i religijskim aspektima (3).

2. SVRHA RADA

Cilj ovog preglednog rada je prikazati značajke humane reprodukcije s glavnim osvrtom na problem muške neplodnosti, od epidemioloških karakteristika do mogućnosti liječenja. Naime, sterilitet je jedan od najvećih globalnih zdravstvenih izazova današnjice, a muški faktor odgovoran je za 30% slučajeva. S obzirom na to da se o ovom stanju rijetko govori, važno je ukazati da pravovremenom dijagnozom i tehnikama liječenja u mnogim slučajevima može doći do uspješne oplodnje.

3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

3.1. Anatomija muškog spolnog sustava

Muški spolni sustav sastoji se od unutarnjih i vanjskih spolnih organa. Unutarnji spolni organi su sjemenik (lat. *testis*), nadsjemenik (lat. *epididymis*), sjemenovod (lat. *ductus deferens*), sjemeni mjehurić (lat. *vesicula seminalis*) i predstojna žlijezda (lat. *prostata*). Vanjske muške spolne organe čine spolni ud (lat. *penis*) i mošnja (lat. *scrotum*) (5). Kroz prostatu i penis prolazi mokraćna cijev (lat. *urethra masculina*), koja je zajednički izvodni kanal za mokraću i spermu (6).

Muška spolna žlijezda (sjemenik) je parna, složena tubulozna žlijezda, smještena u skrotumu (6). Premda leži izvan tjelesnih šupljina, pribraja se u unutarnje spolne organe jer im po svom prvotnom položaju tijekom razvoja i pripada (5). Razvitak sjemenika započinje visoko uz stražnju trbušnu stijenku u retroperitonealnom prostoru. Sekundarno dolazi do spuštanja (lat. *descensus testis*), koje ga prije rođenja dovodi u definitivno ležište u skrotumu (6). Takav položaj povezan je s funkcijom sjemenika da proizvodi muške spolne stanice. Za njihov razvitak optimalna je temperatura koja vlada u skrotumu, a ona je za 2-6°C niža nego u trbušnoj šupljini (5). Površinu muške spolne žlijezde prekriva čvrsta vezivna čahura (lat. *tunica albuginea*). Na stražnjem rubu, od čahure se u unutrašnjost organa izbočuje nastavak građen od vezivnog tkiva (lat. *mediastinum testis*), od kojega se na sve strane pružaju tanke vezivne pregrade (lat. *septula testis*), koje dijele parenhim u oko 250 režnjića (lat. *lobuli testis*). Režnjići su izgrađeni od veoma dugačkih (30-70 cm) i zavijenih kanalića (lat. *tubuli seminiferi contorti*) čiju stijenku izgrađuje tanki vezivni sloj i zametni epitel (5). Iz stanica zametnog epitela razvijaju se zrele muške spolne stanice, spermiji. Sjemenik je ujedno i endokrina žlijezda koja stvara muški spolni hormon testosteron (6). Za prehranu sjemenika zaslužna je testikularna arterija (lat. *a. testicularis*), koja je parna visceralna grana

abdominalne aorte. Vene sjemenika tvore pampiniformni pleksus (lat. *plexus pampiniformis*) iz kojeg nastaje testikularna vena (lat. *v. testicularis*) (7).

Nadsjemenik je parni organ smješten uz rub sjemenika na kojeg se prisanja s gornje i stražnje strane (5). Sastoji se od glave (gornji i širi dio), tijela i repa (uski i dugački dio) koji potom prelazi u sjemenovod (7). Kanalići nadsjemenika otvaraju se u određenim razmacima u jedan veći kanal (lat. *ductus epididymidis*), koji je najvažnije spremište spermija. U njemu prevladava kisela reakcija koja muške spolne stanice čini aktivno nepokretnim. Nadsjemenik opskrbljuju ogranci testikularne arterije i arterije duktus deferentis (lat. *a. ductus deferentis*), a vene ulaze u pampiniformni pleksus koji se nastavlja u testikularnu venu (5).

Sjemenovod je glavni izvodni kanal sjemenika (6). To je cjevasti organ duljine oko 50 cm koji počinje na kraju repa nadsjemenika, a u neposrednoj blizini donjeg pola sjemenika (5,7). U trbušnu šupljinu ulazi kroz preponski kanal te sa stražnje strane mokraćnog mjehura pristupa na stražnju stranu prostate gdje i završava spajanjem s odvodnim kanalom sjemenog mjehurića (5,6). Od spoja vodi ejakulatorni duktus (lat. *ductus ejaculatorius*) u mokraćnu cijev). Sjemenovod prehranjuje *a. ductus deferentis* koja je grana *a. iliace interne*. Venska krv odlazi u *plexus venosus vesicalis* te potom u *v. iliacu internu* (5).

Sjemeni mjehurić je parna žlijezda smještena između fundusa mokraćnog mjehura i rektuma. Nastavlja se u izvodni kanal, *ductus excretorius*, koji se spaja sa sjemenovodom te tako nastaje ejakulatorni kanal. Produkt žlijezde je alkalični sekret koji ulazi u sastav sperme (7). Arterije sjemenog mjehurića ogranci su *a. vesicalis inferior* i *a. rectalis medie*, a vene vode u *plexus venosus vesicalis* (5).

Predstojna žlijezda svojim oblikom i veličinom odgovara kestenu (6). Smještena je između mokraćnog mjehura i dijafragme urogenitale (7). Kroz rektum je dostupna palpaciji te se na taj način na njoj mogu ustanoviti određene patološke promjene (promjena oblika i/ili veličine) (6). Prostata je građena od 30-50 razgranjenih tubuloalveolarnih žlijezda, raspoređenih

radijarno oko prostatičnog dijela uretre. Odvodni kanalići (lat. *ductuli prostatici*) otvaraju se u uretru zajedno s *ductus ejaculatorii* (5). Sekret sjemenih mjehurića i predstojne žlijezde zajedno sa spermijima formira gustu, ljepljivu i mliječnu sjemenu tekućinu, sperm, u kojoj se muške spolne stanice samostalno kreću (6). Ogranci za prostatu dolaze iz *a. vesicalis inferior* i *a. rectalis medie*, a vene ulaze u *plexus venosus prostaticus*, iz kojega krv dolazi u *v. iliacu internu* (5).

Penis je vanjski muški spolni organ na kojemu razlikujemo dva dijela. *Pars fixa* čini korijen (lat. *radix penis*) koji je smješten površno od perinealne membrane, a *pars libera* čine tijelo (lat. *corpus penis*) i glavić penisa (lat. *glans penis*) (7). Osnovu penisa čine tri erektilna tijela: desni i lijevi *corpus cavernosum penis* te neparni *corpus spongiosum penis*, u kojemu je smještena mokraćna cijev. Eretilna tijela obavijena su fascijama i površno prekrivena kožom (5). Na površini kavernoznih tijela nalazi se čvrsta vezivna ovojnica (lat. *tunica albuginea*), koja u njihovu unutrašnjost šalje vezivne tračke (lat. *trabeculae corporum cavernosorum*) obložene endotelom (5,7). Na taj način dolazi do formacije međusobno spojenih šupljina (kaverna) u koje se izravno otvaraju ogranci arterija (6). Podražaji parasimpatikusa dovode do opuštanja glatkih mišića u stijenkama arterija i u trabekulama, što omogućuje veći priljev krvi u šupljine kavernoznog tijela i nastanak erekcije. Između ostalog, dolazi i do proširivanja šupljina i povećanja obujma kavernoznih tijela za tri do četiri puta. Pritiskom ispunjenih kaverni komprimiraju se vene koje odvede krv iz kavernoznih tijela, što također doprinosi erekciji (5). Spongiozno tijelo slične je građe kao kavernožno, samo su šupljine manje, a arterije se u njih otvaraju preko kapilara, što dovodi do erekcije slabijeg intenziteta i ostavlja mokraćnu cijev prohodnom za prolaz sperme (5,6). Arterija penisa, *a. penis*, terminalno se dijeli u *a. profunda penis* i *a. dorsalis penis*, a vensku krv odvede *v. dorsalis penis* i *vv. dorsales penis superficiales* (7).

Muška mokraćna cijev, osim što služi pražnjenju mokraćnog mjehura ujedno je i odvodna cijev za spermu. Započinje unutarnjim otvorom (lat. *ostium urethrae internum*) na fundusu mokraćnog mjehura, a završava na vrhu glavića penisa vanjskim otvorom (lat. *ostium urethrae externum*). Prema smještaju, na njoj se razlikuju tri dijela: *pars prostatica* (prolazi vertikalno kroz prostatu), *pars membranacea* (prolazi kroz *diaphragmu urogenitale*) i *pars spongiosa* (uložen u *corpus spongiosum penis*). U početni odsječak spongioznog dijela ulijeva se parna bulbouretralna žlijezda (lat. *gl. bulbourethralis*) (Cowperi) veličine graška, čiji je slabo alkaličan sekret sličan sluzi (5,7).

Mošnja je kožna i fibroznomišićna vreća koja je vezivnom pregradom, *septum scroti*, podijeljena u desnu i lijevu polovicu. U svakoj polovici smješteni su sjemenik, nadsjemenik i donji dio sjemene vrpce (lat. *funiculus spermaticus*). Nalazi se ispod simfize, a ispred gornjeg dijela bedra (5,7). Za irigaciju su zaslužne *a. pudenda externa superficialis* i skrotalne grane od *a. pudenda interna* (7).

3.2. Fiziologija muškog spolnog sustava

Uloga muškarca u humanoj reprodukciji je proizvodnja funkcionalne muške spolne stanice, spermija (3). Taj proces pod nadzorom je osovine hipotalamus-hipofiza-testis (8). Pulsatilnim oslobađanjem GnRH (engl. *gonadotropin-releasing hormone*) iz hipotalamusa, koji putem portalne cirkulacije dopijeva u prednji režanj hipofize, stimulira se proizvodnja dvaju glikoproteinskih hormona: FSH (engl. *follicle-stimulating hormone*) i LH (engl. *luteinizing hormone*). Navedeni hormoni na ciljna tkiva u testistima djeluju uglavnom tako što aktiviraju sustav drugog glasnika cAMP (engl. *cyclic adenosine monophosphate*), a on pak u tim ciljnim stanicama aktivira specifične enzimske sustave (1). Mehanizam pulsatilnog otpuštanja GnRH nije u potpunosti razjašnjen, ali poznato je da dovodi do povećanja broja receptora za GnRH na gonadotropnim stanicama hipofize. Ukoliko je otpuštanje tog hormona kontinuirano ili

postoji njegov egzogeni izvor (primjerice u slučajevima uzimanja analoga GnRH kod farmakološke kastracije), takvo će stanje dovesti do smanjenja broja receptora za GnRH te posljedično i smanjenog izlučivanja FSH i LH, što će u konačnici rezultirati smanjenom produkcijom testosterona i spermatozoida (3). Kao i GnRH, FSH i LH se također pulsatilno otpuštaju u perifernu cirkulaciju. FSH djeluje na Sertolijeve stanice poticanjem spermatogeneze i sinteze hormona, prvenstveno inhibina. Vezanjem FSH na membranu Sertolijevih stanica stimulira se proizvodnja metabolita esencijalnih za prehranu i sazrijevanje germinativnih stanica, za rast i razvoj *tubula seminifera* tijekom organogeneze kao i za inicijaciju spermatogeneze u pubertetu. Izlučivanjem hormona inhibina, Sertolijeve stanice negativnom povratnom spregom djeluju na hipofizu i sekreciju FSH. LH se veže na receptore Leydigeovih stanica stimulirajući steroidogenezu i produkciju testosterona. Postoje dokazi koji sugeriraju da FSH može sekundarno stimulirati proizvodnju testosterona u Leydigeovim stanicama pomoću oslobađanja aktivacijskih hormona iz Sertolijevih stanica (3,8).

Testosteron je androgeni hormon, produkt muške spolne žlijezde. Više od 95% nastaje u testisima, a ostatak u nadbubrežnim žlijezdama (9). Normalna koncentracija testosterona u krvi iznosi od 250-1000 ng/dL (10-40 nmol/L) s najvišom razinom između šest i osam sati ujutro (3,9). Najveći dio ovog hormona vezan je za SHBG (engl. *sex hormone binding globulin*), dok je manji, slobodno cirkulirajući dio odgovoran za biološku aktivnost. Testosteron učinak ostvaruje pomoću svojih aktivnih metabolita, estradiola i dihidrotestosterona koji je ujedno i najpotentniji androgen (3). U sjemenicima muškog zametka, testosteron se počinje stvarati već u sedmom tjednu embrionalnog života. Zaslužan je za razvoj muških spolnih osobina, uključujući stvaranje penisa i skrotuma, a također uzrokuje i razvoj predstojne žlijezde, sjemenih mjehurića i muških spolnih kanala istodobno potiskujući stvaranje ženskih spolnih organa. U posljednja dva do tri mjeseca trudnoće, poticaj za spuštanje testisa u skrotum upravo je izlučivanje veće količine testosterona (1).

Putem mehanizma negativne povratne sprege s hipotalamusom i hipofizom, testosteron sam regulira vlastitu proizvodnju. Naime, izlučen iz sjemenika kao odgovor na LH, recipročno koči lučenje LH iz prednjeg režnja hipofize. Najveći dio inhibicije posljedica je izravnog učinka testosterona na hipotalamus, pri čemu se smanjuje lučenje GnRH. Stoga, kada koncentracije testosterona postanu prevelike, automatska negativna povratna sprega djelujući preko hipotalamusa i adenohipofize smanjuje njegovu količinu na potrebnu razinu. Nasuprot tome, nedostatak testosterona omogućuje sekreciju veće količine GnRH iz hipotalamusa čime se ujedno poveća lučenje FSH i LH iz adenohipofize te posljedično i lučenje testosterona iz testisa (1,3).

3.2.1. Spermatogeneza

Spermatogeneza je proces stvaranja muških spolnih stanica, spermija, iz primordijalnih zametnih stanica (10). Odvija se u sjemenim kanalićima testisa tijekom aktivnog spolnog života. Cijelo razdoblje spermatogeneze, od spermatogonija do spermija, u prosjeku traje oko 74 dana. Stimulirana gonadotropnim hormonima prednjeg režnja hipofize, prosječno počinje u dobi od 13 godina i nastavlja se većim dijelom života, iako se znatno smanjuje u starijoj životnoj dobi (1).

Na bazalnoj membrani sjemenih kanalića nalaze se Sertolijeve stanice, koje okružuju primordijalne zametne stanice u razvoju (spermatogonije) pružajući im hranjive tvari i stimulirajuće čimbenike (11). Morfološki se razlikuju dvije vrste spermatogonija, spermatogoniji A i spermatogoniji B (3). Stanice tipa A podvrgavaju se ograničenom broju mitotičkih dioba kako bi stvorile stanične klonove. Posljednja stanična dioba stvara spermatogonije B koje se potom mitotički dijele i rastu i postaju primarni spermatociti (12,13). Iz primarnog spermatocita prvom mejotičkom diobom nastaju dva sekundarna

spermatocita sa 46 kromosoma. Iz njih, drugom mejotičkom diobom, nastaju četiri spermatide s 23 kromosoma (3,11).

Kako bi došlo do oplodnje, spermatida prolazi morfološke i funkcijske promjene u svrhu nastajanja spermija. Taj proces naziva se spermiogeneza. Promjene se sastoje od formiranja vrata i repa spermija, redukcije citoplazme te formiranja akrosoma koji sadrži vezikule ispunjene litičkim enzimima namijenjenim za razgradnju vanjskog sloja jajne stanice. Nastali spermij putem tubula dolazi do repa nadsjemenika gdje se pohranjuje do trenutka ejakulacije (3,11).

Glavnina sperme sastoji se od tekućine iz sjemenih mjehurića (oko 60%). U njihovom sekretu prisutni su fruktoza, proteaze i prostaglandini. Uloga proteaza i prostaglandina nije do kraja razjašnjena, no izgledno je da sudjeluju u procesu koagulacije sperme. Fruktoza je glavni izvor energije za pokretanje spermija. U sastav sperme još ulaze tekućina iz prostate (oko 30%), tekućina i spermiji iz sjemenovoda (oko 10%) te male količine tekućine iz mukoznih žlijezda, napose bulbouretralnih žlijezda. Prosječan pH sperme iznosi otprilike 7,5 što je neophodno za puferiranje kiselog sadržaja vagine (1,3).

3.2.2. Oplodnja

Nakon odlaganja u vratu maternice, spermiji prodiru kroz cervikalnu sluz i putuju kroz maternicu do mjesta oplodnje u jajovodu (11). Unutar ženskog reproduktivnog trakta podvrgavaju se procesu kapacitacije koji uključuje epitelnu interakciju između spermija i sluznice jajovoda. Za to se vrijeme iz plazmatske membrane uklanja glikoproteinski omotač i bjelančevine sjemene tekućine. Samo kapacitirani spermiji mogu prodrijeti kroz *coronu radiatu* (granuloza stanice oko oocite) i potaknuti akrosomsku reakciju koju karakterizira otpuštanje enzima potrebitih za prodiranje spermija kroz *zonu pellucidu* jajne stanice. Kad se spermij veže za *zonu pellucidu*, mijenja se njezina propusnost kako bi se onemogućilo

prodiranje drugih spermija u jajnu stanicu, dolazi do oslobađanja enzima, penetracije u citoplazmu jajne stanice, fuzije spermija i oocite te naposljetku i oplodnje (11,12).

3.3. Muška neplodnost

Neplodnost je definirana kao nemogućnost postizanja trudnoće nakon godine dana nezaštićenih spolnih odnosa. U slučaju da trudnoća nikada nije ostvarena, riječ je o primarnom sterilitetu, a kada postoji anamnestički podatak o prethodnim trudnoćama, govorimo o sekundarnom sterilitetu (3).

3.3.1. Epidemiologija

Smatra se da je oko 48,5 milijuna parova diljem svijeta neplodno. Prema istraživanjima, ovo stanje pogađa 30 milijuna muškaraca (14). U 35% slučajeva uzrok neplodnosti je žena, a u 30% muškarac. U 20% slučajeva zahvaćeni su i muškarac i žena istovremeno, dok u preostalih 15% parova uzrok neplodnosti nije pronađen (3).

3.3.2. Etiologija

Uzroke neplodnosti u muškaraca možemo podijeliti u 3 osnovne skupine: pretestikularni, testikularni i posttestikularni uzroci (3).

Pretestikularni uzroci neplodnosti

Pretestikularni uzroci neplodnosti većinski su endokrinološke etiologije. Bilo koje stanje koje uzrokuje poremećaj u radu osi hipotalamus-hipofiza može dovesti do pojave hipogonadizma, što je klinički sindrom obilježen smanjenom produkcijom testosterona, spermija ili oboje (3). Primarni, odnosno hipergonadotropni hipogonadizam javlja se kao posljedica testikularne

patologije, dok je sekundarni, hipogonadotropni hipogonadizam rezultat insuficijencije GnRH ili sekrecije gonadotropina (15).

Kallmanov sindrom rijedak je genetički poremećaj koji se manifestira deficijencijom GnRH, anosmijom, kriptorhidizmom i odsutnim ili zakašnjelim početkom puberteta. Nasljeđuje se autosomno dominantno, autosomno recesivno ili X-vezano (3). Ovaj entitet u uskoj je vezi s idiopatskim hipogonadotropnim hipogonadizmom u kojem je osjet njuha očuvan (16).

Do insuficijencije hipofize, a posljedično i do hipogonadotropnog hipogonadizma dovode infekcije, zračenje, tumori, infarkt te kirurški zahvati na toj žlijezdi (3).

U slučaju povećanog unosa testosterona (zbog povećanja mišićne mase) ili povećane koncentracije endogenog testosterona (kongenitalna adrenalna hiperplazija, tumori) negativna povratna sprega kojom testosteron regulira rad hipofize dovodi do hipogonadotropnog hipogonadizma (3).

Prekomjerna tjelesna težina ima nepovoljan učinak na fertilnu sposobnost muškarca jer dovodi do poremećene razine reproduktivnih hormona, smanjene kvalitete sperme, povećanog lučenja hormona iz masnog tkiva, a važnu ulogu igraju i spolni, genetski i toplinski mehanizmi (17).

Testikularni uzroci neplodnosti

Testikularni uzroci neplodnosti povezani su s patološkim promjenama u testisu, a najčešće su ireverzibilne prirode. Mogu biti kongenitalni ili stečeni (3).

Klinefelterov sindrom (47, XXY) najčešći je poremećaj spolnih kromosoma s incidencijom od 1:600 muške novorođenčadi (18). Nastaje zbog nerazdvajanja X kromosoma u mejotičkoj diobi, a ukoliko do nerazdvajanja dođe u kasnijim mitozama oplodene oocite, nastat će mozaični tip Klinefelterovog sindroma karakteriziran blažim fenotipom (3,18). Sindrom je karakteriziran malim testisima, ginekomastijom, visokim rastom, varikozitetima donjih

ekstremiteta, debljinom, osteoporozom, šećernom bolesti i neplodnošću. Pacijenti kod kojih je prisutna ginekomastija, imaju povećan rizik od nastanka raka dojke. Intelektualne poteškoće rijetko su izražene (3,18,19). U ovih pojedinaca zamjećuje se povišena razina FSH jer proces spermatogeneze nije moguć budući da su *tubuli seminiferi* testisa zamijenjeni vezivnim tkivom. U nekim je slučajevima očuvana proizvodnja testosterona pa LH može, ali i ne mora biti povišen, zbog čega su sekundarne spolne karakteristike kod tih osoba najčešće razvijene. Ponekad se biopsijom testisa mogu naći otočići tubula s pokretnim spermijima što muškarcima s Klinefelterovim sindromom omogućuje potomstvo pomoću metoda asistiranе oplodnje (3).

Sindrom Noonan sličnih je obilježja kao Turnerov sindrom u žena. U kliničkoj slici prisutan je kriptorhidizam, nizak rast, atrofija testisa, širok vrat (lat. *pterygium colli*), hipertelorizam, *cubitus valgus* i srčane malformacije, najčešće pulmonalna stenoza i hipertrofija ventrikularnog septuma (3,19). Vrijednosti FSH i LH su povišene, a potomstvo nije ostvarivo (3).

Od kromosomskih poremećaja koji uzrokuju neplodnost valja još napomenuti mikrodelecije Y kromosoma (prisutne kod 4% oligospermičnih i 18% azospermičnih muškaraca) te XYY sindrom (3,18).

Kriptorhizam je najčešći genitalni poremećaj prisutan pri rođenju (20). To je stanje u kojem nije došlo do spuštanja jednog ili oba testisa u skrotum. U slučaju da do spuštanja testisa ne dođe do šestog mjeseca života, izrazito je mala vjerojatnost da će se to dogoditi prirodnim putem u kasnijem razdoblju. Podjela kriptorhičnih testisa je na palpabilne (80%) i nepalpabilne (20%). Palpabilan testis može se naći ekstrakanalikularno tj. izvan ingvinalnog kanala, kanalikularno ili je ektopičan. Nepalpabilan testis u većini je slučajeva smješten intraabdominalno ili ga pak nema (engl. *vanishing testis syndrome*). Važnost kriptorhizma u svakodnevnoj liječničkoj praksi je povećana incidencija neplodnosti u kasnijoj životnoj dobi

(3). Dva su moguća uzroka steriliteta kod ovog stanja. Prvi je nemogućnost adekvatnog procesa spermatogeneze zbog anatomskog smještaja testisa izvan skrotuma. Također, muškarci s kriptorhizmom imaju loš odgovor na stimulaciju GnRH i niže bazalne razine LH i testosterona (18). Kod muškaraca s jednostranim kriptorhizmom prisutna je azoospermija u 15% slučajeva, a kod onih s obostranim kriptorhizmom u 42%. Oligospermija se nalazi u 30% pacijenata. Poznato je da je kriptorhizam rizični faktor za nastanak tumora testisa (najčešće seminoma) stoga je od iznimne važnosti prepoznati i liječiti ovo stanje na vrijeme. Terapija može biti hormonska i kirurška. U hormonskom liječenju upotrebljavaju se GnRH i hCG (engl. *human chorionic gonadotropin*). Kirurško liječenje (orhidopeksija) može se provesti otvorenim kirurškim pristupom ili laparoskopijom. Izrazito je učinkovito i preporučeno ga je učiniti između 6. i 18. mjeseca djetetova života zbog histoloških promjena u zametnom epitelu koje se primjećuju nakon druge godine života (azoospermija u oko 40% slučajeva) (3).

Varikocela je definirana kao abnormalno proširenje vena u pampiniformnom pleksusu sjemene vrpce. Predstavlja najčešći reverzibilni uzrok muške neplodnosti (21). Lijevostrana varikocela češća je od desnostrane iz razloga što desna spermatična vena ulazi u donju šuplju venu pod malim kutom, a lijeva spermatična vena pod pravim kutom ulazi u lijevu renalnu venu, što dovodi do povišenog hidrostatskog tlaka (3,21). Točan mehanizam kojim varikocela može uzrokovati neplodnost još uvijek nije razjašnjen. Patogeneza nastanka složena je i multifaktorijalna s nekoliko mehanizama koji djeluju sinergistički. Smatra se da oksidativni stres ima središnju ulogu. Ostali mogući patofiziološki mehanizmi koji sudjeluju u nastanku varikocela te posljedično i pojavi neplodnosti uključuju hipertermiju skrotuma, hipoksiju, refluks bubrežnih i nadbubrežnih metabolita, hormonsku neravnotežu i stvaranje antispermijskih antitijela (21). U spermogramu se može naći snižena koncentracija spermija i slabije pokretni spermiji (3). Postoje tri stupnja varikocela. Varikocela prvog stupnja palpabilna je samo prilikom Valsalvinog manevra, varikocela palpabilna tijekom stajanja

karakteristika je varikokele drugog stupnja, a varikocela trećeg stupnja vidljiva je kroz kožu skrotuma (11). Ultrazvučni pregled color-Dopplerom potvrđuje dijagnozu. Modaliteti liječenja su nekirurški (perkutana embolizacija varikoznih spermatičnih vena) i kirurški (ligacija spermatičnih vena) (3).

Od virusnih bolesti, orhitis uzrokovan virusom mumpsa prisutan je u oko 30% zaraženih muškaraca. Oštećena endokrina i egzokrina funkcija testisa posljedica je jakog intersticijskog edema. Važno je napomenuti da je zbog otkrića cjepiva ova bolest danas gotovo iskorijenjena (3).

Pacijentima koji zbog malignih tumora moraju primiti kemoterapiju preporuča se krioprezervacija spermija prije početka terapije i kontracepcija do dvije godine po završetku liječenja zbog činjenice da kemoterapija dovodi do aneuploidije autosomnih i spolnih kromosoma te smanjene spermatogeneze (3).

Razni vanjski čimbenici i stil života mogu u negativnom smislu utjecati na proces spermatogeneze. Neki od njih su lijekovi (posebice antibiotici poput tetraciklina, gentamicina, eritromicina i nitrofurantoina), endokrini disruptori (ftalati, bisfenoli, pesticidi, usporivači gorenja), kadmij, arsen, teški metali (olovo, živa) te izlaganje toplini (kupke, sauna). U opasnosti od razvoja neplodnosti su i profesionalni vozači, biciklisti te osobe koje konzumiraju alkohol, cigarete, marihuanu i kokain (3,22).

Posttestikularni uzroci neplodnosti

Ovi uzroci podrazumijevaju sva stanja koja ometaju odvodnju spermija od mjesta proizvodnje do uretre. Uzroci mogu biti na razini kanalnog sustava, funkcije spermija, ejakulacije ili erekcije, a dijele se na kongenitalne ili stečene. Opstrukcija duktusa deferensa može biti kongenitalna, kao što je u slučaju CBAVD (engl. *congenital bilateral absence of the vas deferens*) ili stečena (trauma, infekcija, vazektomija) (3).

Najčešći kongenitalni uzrok opstruktivne azoospermije je CBAVD, koji se često povezuje sa cističnom fibrozom (3). Reproduktivne značajke cistične fibroze uključuju azoospermiju i kiseli (pH < 7,2) ejakulat smanjenog volumena (< 2 ml) (23). S obzirom na to da je spermatogeneza uglavnom očuvana, IVF (engl. *in vitro fertilization*) metodom moguće je ostvariti potomstvo uz oprez da se na potomke ne prenesu genetske abnormalnosti (3).

Infekcije, poglavito epididimitis, najčešći su stečeni uzrok opstrukcije izvodnih kanala. *N. gonorrhoeae* i *C. trachomatis* prevladavaju po učestalosti u spolno aktivnih muškaraca. (3) Ostale najčešće zastupljene infekcije muškog urogenitalnog sustava uz epididimitis su akutni i kronični prostatovezikulitis i uretritis. Istraživanje koje su proveli liječnici iz Kliničke bolnice Sveti Duh u Zagrebu pokazalo je da su najčešći izolirani uzročnici u neplodnih pacijenata bili *Enterococcus*, *E. coli*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* i *Mycoplasma hominis*. Prema novijim saznanjima, infekcije muškog urogenitalnog sustava uzrokuju sekretornu disfunkciju epididimisa, prostate i sjemenih vezikula, što posljedično dovodi do promjena kiselosti i volumena sjemene plazme, kao i koncentracije cinka, kisele fosfataze, limunske kiseline te fruktoze. Rezultat ovih zbivanja smanjenje je broja i pokretljivosti spermija. Kod kroničnog prostatitisa neplodnost je uzrokovana oksidativnim stresom koji oštećuje akrosomsku aktivnost spermija (24). Pod uvjetom da je upala na vrijeme prepoznata i da je liječenje započeto primjerenim antibioticima, oštećenje je moguće svesti na najmanju moguću mjeru (3).

Kartagenerov sindrom vrsta je primarne cilijarne diskinezije, a karakteriziran je zrcalnim smještajem unutarnjih organa (lat. *situs inversus totalis*), čestim infekcijama respiratornog sustava i neplodnošću (25). Ovdje je riječ o poremećaju funkcije spermija zbog poremećaja u strukturi dineinskih veza zbog čega rep spermija gubi pokretljivost. Iako nepokretni, spermiji su sposobni za oplodnju oocite pomoću ICSI (engl. *intracytoplasmic sperm injection*) (3). Antispermijska protutijela pronađena su u otprilike 10% neplodnih muškaraca, a nastaju

uslijed prekida barijere krv-testis, najčešće zbog vazektomije ili posttestikularne opstrukcije. Utječu na plodnost djelovanjem na penetraciju spermija kroz cervikalnu sluz, kapacitaciju i akrosomsku reakciju te na penetraciju spermija kroz *zonu pellucidu* oocite (3).

Stanja u kojima dolazi do denervacije (šećerna bolest, multipla skleroza, ozljede kralježnične moždine, kirurški zahvati u retroperitoneumu, transverzalni mijelitis) dovode do funkcijskog oštećenja peristaltike sjemenovoda i smanjenog tonusa unutarnjeg sfinktera mokraćne cijevi, što za posljedicu ima neuspješnu emisiju ili retrogradnu ejakulaciju. U terapiji retrogradne ejakulacije koriste se alfa agonisti, triciklički antidepressivi i antihistaminici koji povećavaju tonus glatke muskulature vrata uretre (3).

Eretilna disfunkcija karakterizirana je nemogućnošću postizanja ili održavanja erekcije optimalne za zadovoljavajuću spolnu aktivnost (3). Iako to stanje nije životno ugrožavajuće, u znatnoj mjeri može narušiti socijalno i psihofizičko zdravlje muškarca što u konačnici dovodi do osjećaja manje vrijednosti, povlačenja u sebe i izbjegavanje kontakata s osobama suprotnog spola (26). Erekcija je fenomen za čije je postizanje potrebna usklađena funkcija endokrinog, vaskularnog te centralnog i perifernog živčanog sustava, a uzroke njezine disfunkcije možemo raščlaniti na psihogene ili organske. U današnje vrijeme, dobre rezultate u liječenju daju inhibitori enzima fosfodiesteraze tipa 5 (sildenafil, tadalafil i vardenafil) koji uz vakuum naprave i konstriksijske prstenove predstavljaju prvu liniju liječenja. Drugoj liniji liječenja pripadaju intrakavernozne injekcije i intrauretralni pripravci alprostadila, a treću liniju čine penilne proteze (3).

3.3.3. Dijagnostika

Glavnina evaluacije muške neplodnosti zasniva se na kvalitetno uzetoj anamnezi i fizikalnom pregledu. Ostatak počiva na analizi sjemena i hormonskog statusa, a po potrebi se proširuje i na dodatne dijagnostičke pretrage (3).

Anamneza

Pri razgovoru s pacijentom, od izrazite je važnosti uzeti detaljnu anamnezu koja se fokusira na sve moguće čimbenike koji mogu utjecati na plodnost u muškarca (27).

Pri prikupljanju informacija o seksualnoj anamnezi, u obzir treba uzeti trajanje i učestalost nezaštićenih spolnih odnosa, prethodna začeća i upotrebu kontracepcijskih metoda, pobačaje i prethodno liječenje neplodnosti. Neophodna su pitanja koja procjenjuju pacijentov neuroendokrini status jer ponekad u tome leži jedini uzrok neplodnosti (27). Muškarca također treba ispitati o sistemskim bolestima (neurološke bolesti, šećerna bolest, febrilna stanja), kongenitalnim bolestima (Klinefelterov sindrom, cistična fibroza), kirurškim zahvatima u abdomenu, zdjelici i ingvinalnim regijama te transuretralnim zahvatima. Uzimanje nekih lijekova, poput alfa blokatora, spironolaktona, cimetidina, androgena i estrogena može nepovoljno djelovati na spermatogenezu, erekciju i ejakulaciju. Supresivni učinak na spermatogenezu također ima i kronično izlaganje ionizirajućem zračenju, visokoj temperaturi i duhanskom dimu (3).

Fizikalni pregled

Fizikalni pregled sastavni je dio evaluacije neplodnosti (27). Njime procjenjujemo visinu, širinu ramena i bokova, dlakavost pubične regije, mišićnu masu, dubinu glasa i prisutnost ginekomastije. Inspekcijom i palpacijom testisa pomoću Praderovog orhidometra utvrđujemo volumen (normalan iznosi 20 mL) i konzistenciju testisa te moguću prisutnost varikokele (3,28). Palpacijom predstojne žlijezde potrebno je isključiti cistu, karcinom ili upalu. Prilikom pregleda penisa tragamo za hipospadijom, fimozom ili Peyronijevom bolešću (3).

Analiza ejakulata

Analiza ejakulata ili spermioogram jedan je od prvih dijagnostičkih koraka prilikom obrade muške neplodnosti. Postupak je jednostavan i bezbolan, a rezultati su brzo dostupni zbog čega je ova pretraga uvrštena u rutinsku procjenu plodnosti muškaraca (29).

Ejakulat se dobiva masturbacijom u široku posudu, ejakulacijom u poseban nespermicidni kondom ili prekinutim snošajem. Prikupljeni uzorak pohranjuje se na temperaturi od 20°C do 37 °C, a preporučeno ga je analizirati unutar jednog sata. Kako bi se dobio kvalitetan uvid u spermatogenezu, potrebna su dva do tri uzorka uzeta u razmaku od tri do četiri tjedna. Kvaliteta sjemena najbolja je nakon tri do četiri dana apstinencije te je stoga najbolje dati ejakulat u tom razdoblju (3,30).

Pri makroskopskom pregledu ejakulata evaluira se količina (normalno ≥ 2 ml), boja (prozirno bijela), miris (miris kestenovog cvijeta), prisutnost koaguluma (u slučaju da nije prisutan može upućivati na disfunkciju sjemenih mjehurića), likvefakcija, pH (normalno 7-8) i viskoznost (3).

Citomorfološkom analizom određuje se pokretljivost (normalno $> 50\%$) i koncentracija (normalno ≥ 20 mil./ml) spermija. Uz to, određuje se i morfologija spermija na osnovu izgleda glave, vrata i repa. Za određivanje pokretljivosti u upotrebi je sustav ocjenjivanja A, B, C, D. „A“ definira brzu i progresivnu pokretljivost, „B“ spore i slabo progresivne spermije, „C“ pokretne, ali neprogresivne spermije i „D“ nepokretne spermije. Ako je spermij nepokretan, ne znači nužno da nije i vijabilan, jer nepokretnost može biti posljedica ultrastrukturnih promjena u repu spermija, dok je sama stanica živa i može se koristiti za IVF metode. Fruktaza je u ejakulatu normalno prisutna u koncentraciji od 120-450 mg/dl, a njenim se određivanjem dobije uvid u sekretornu aktivnost sjemenih mjehurića. Smanjene koncentracije ili pak odsutnost fruktoze govori u prilog opstrukciji, upali, androgenoj deficijenciji ili ageneziji mjehurića (3).

Na temelju odstupanja određenih vrijednosti spermograma od normale razlikujemo nekoliko različitih dijagnoza. Azoospermija označava odsustvo spermija u ejakulatu. Oligozoospermija predstavlja smanjenu koncentraciju spermija (< 20 mil./ml), a astenoospermija je dijagnoza smanjene pokretljivosti spermija ($< 50\%$ pokretnih). Oligoastenoospermija označava kombinaciju smanjenog broja i smanjene pokretljivosti spermija. Teratoospermija predstavlja stanje poremećene morfologije spermija ($< 14\%$ spermija je normalne građe), a nekroospermija označava pojavu mrtvih spermija u ejakulatu (3,29).

Analiza hormonskog statusa

Određivanje hormonskog statusa vrši se samo u slučaju kada je količina ejakulata manja od 1,5 ml, ako je koncentracija spermija manja od 10 mil./ml, ukoliko je prisutna erektilna disfunkcija i smanjen libido te kod sumnje u postojanje endokrinopatije druge žlijezde. Rutinski se određuje jutarnja razina testosterona i FSH, a u slučaju abnormalnog nalaza obrada se proširuje na određivanje LH, TSH (engl. *thyroid-stimulating hormone*), trijodtironina, tiroksina i prolaktina. Ukoliko su FSH i LH povišeni, uzrok problema je u testisu gdje se najvjerojatnije radi o primarnom hipogonadizmu (hipergonadotropni hipogonadizam). Na posttestikularnu etiologiju neplodnosti upućuju normalne razine FSH i LH (normogonadotropni hipogonadizam). Pri niskim vrijednostima FSH i LH uzroke treba tražiti na razini hipotalamusa ili hipofize te tada govorimo o sekundarnom hipogonadizmu (hipogonadotropni hipogonadizam) (3). Povišeni prolaktin povezan je sa seksualnom disfunkcijom i niskom razinom testosterona u serumu, a obično ukazuje na prisutnost adenoma hipofize (11).

Dodatne dijagnostičke pretrage

Određivanje spermijских antitijela u serumu ili onih vezanih na spermije indicirano je u slučajevima kada postoji poremećaj pokretljivosti spermija, prisutnost aglutinacije spermija, kada je uzrok neplodnosti nerazjašnjen te u muškaraca koji imaju CBAVD ili kod kojih je učinjena vazektomija (3).

Nazočnost više od milijun leukocita po mililitru ejakulata govori u prilog upali urogenitalnog sustava, no važnost pozitivnih kultura brisa uretre, ejakulata ili urinokultura za sada nije u potpunosti razjašnjena (3).

Od ostalih testova može se učiniti elektronska mikroskopija spermija u svrhu otkrivanja ultrastrukturnih promjena, kromosomsko testiranje (u slučaju prisustva azoospermije ili oligospermije te malih atrofičnih testisa s povišenim FSH), PCT (engl. *postcoital test*) interakcije spermija i cervikalne sluzi radi procjene penetrabilnosti spermija te testovi vijabilnosti (3,11). Biopsija testisa izvodi se ukoliko je moguće istovremeno izolirati morfološki uredne i vijabilne spermije koji će se moći koristiti za metode asistirane oplodnje (3).

Kod rutinske radiološke obrade neplodnosti indiciran je ultrazvuk abdomena, transrektalni ultrazvuk te ultrazvuk i color-Doppler skrotuma (3).

3.3.4. Liječenje

Pri započinjanju liječenja treba zapamtiti da neplodnost utječe na oba partnera te da ne liječimo samo muškarca, ženu ili pak laboratorijski nalaz. Iz tog razloga, ovom je problemu potrebno pristupiti obrađujući muškarca i ženu istovremeno, a u liječenje treba uključiti multidisciplinarni tim sastavljen od urologa, ginekologa, endokrinologa, dermatovenerologa i citologa (3).

Terapijski pristup može biti nekirurški i kirurški, a u današnje vrijeme sve veći značaj kao modalitet liječenja zauzimaju metode asistirane oplodnje. Ako se prethodne metode ne pokažu uspješnima, u obzir treba uzeti i posvajanje djeteta (3).

Uz spomenute terapijske mogućnosti ne treba zaboraviti i na opće mjere kojima se može poboljšati kvaliteta sjemenske tekućine. Promjena načina života (poput prestanka pušenja, konzumacije alkohola i redukcije tjelesne mase) može pozitivno utjecati na kvalitetu sperme. NICE (engl. *National Institute for Health and Care Excellence*) smjernice navode da muškarci s indeksom tjelesne mase većim od 29 kg/m² vjerojatno imaju smanjenu plodnost. Zdrava i raznovrsna prehrana također je važna, ne samo zbog utjecaja na opće zdravlje, već i zbog poboljšanja proizvodnje i kvalitete sperme. Preporuke su da se u prehranu uključe nutrijenti poput cinka (poboljšava pokretljivost spermija), vitamina C (sprječava aglutinaciju sperme), arginina (potreban za produkciju sperme), vitamina E (poboljšava plodnost), i koenzima Q10 (poboljšava kvalitetu, količinu i pokretljivost spermija) (15).

U osnovi pretestikularnih uzroka neplodnosti nalazi se hormonska neravnoteža. Ta se stanja uspješno liječe hormonskim nadomjesnim liječenjem ili pak kirurškim pristupom u slučajevima kada se radi o tumorima koji luče androgene i estrogene hormone ili prolaktin (3). Kod hipogonadotropnog hipogonadizma indicirana je primjena testosterona. Na terapiju humanim korionskim gonadotropinom pozitivno reaguju pacijenti sa sekundarnim hipogonadizmom. Također, moguća je primjena rekombinantnog FSH, a primjena agonista dopamina dovodi do redukcije hiperprolaktinemije (11,31).

Kod nekih kromosopatija, koje su odgovorne za neplodnost na testikularnoj razini, dovoljna je primjena hormonskog nadomjesnog liječenja, ali ponekad je potrebno pribjeći IVF metodama uz oprez da se na potomstvo ne prenesu kromosomske anomalije. Torzija testisa neće ostaviti posljedice na spermatogenezu ukoliko se kirurškom liječenju pristupi unutar šest sati od početka simptoma (3).

Najviše mogućnosti liječenja postoji kod posttestikularno uzrokovane neplodnosti, pogotovo kod opstrukcije odvodnih kanala. Skrotalne vazovazostomije izvode se nakon vazektomije, a ingvinalne vazovazostomije nakon jatrogenog oštećenja sjemenovoda kod operacije ingvinalne kile. Važno je naglasiti da postizanje trudnoće nakon vazovazostomija ovisi o vremenu koje je proteklo od početka opstrukcije. Što je prošlo više vremena, to je i sekundarna opstrukcija na razini nadsjemenika vjerojatnija (3). Prva linija u liječenju opstrukcije ejakulatornih vodova je TURED (engl. *transurethral resection of the ejaculatory ducts*), odnosno transuretralna elektroresekcija ejakulatornih vodova koja se izvodi dok se na resekcijskoj plohi ne pojavi sjemena tekućina (3,11). Navedeni modaliteti liječenja omogućuju postizanje trudnoće fiziološkim putem, no ako oni zakažu primjenjuju se metode asistirane oplodnje (3).

Pojam asistirane oplodnje predstavlja manipulaciju spermijem, oocitom ili oboje. Ovisno o tome odvija li se proces u maternici ili u kontroliranim laboratorijskim uvjetima, razlikujemo *in vivo* i *in vitro* postupke asistirane oplodnje (3).

IUI (engl. *intrauterine insemination*), to jest intrauterina inseminacija *in vivo* je postupak pri kojem se posebnim kateterom u maternicu unose prethodno obrađeni spermiji (odvojeni od sjemene plazme) (3). Sjemena tekućina obrađuje se u laboratorijskim uvjetima centrifugiranjem i ispiranjem spermija. Krajnji je cilj odvojiti najpokretnije spermije i u malom ih volumenu (0,5-1 ml) unijeti u maternicu (32). Indikacije za primjenu ove metode su anatomske abnormalnosti zbog kojih je onemogućen adekvatan unos sjemena u vaginu (retrogradna ejakulacija, erektilna disfunkcija i hipospadija), abnormalnosti cervikalne sluzi, sterilitet nepoznatog uzroka i dispareunija (3).

Jedan od najčešćih i najuspješnijih oblika medicinski asistirane oplodnje je *in vitro* fertilizacija (32). U tom se postupku koriste laboratorijski uvjeti za oplodnju oocite spermijem. Hiperstimulacijom jajnika te aspiracijom pod kontrolom ultrazvuka dobivaju se

oocite koje se potom inkubiraju sa spermijima. Embriji se kultiviraju tri dana nakon što dođe do oplodnje te se prenose u maternicu. U 20% do 30% prenesenih embrija dolazi do implantacije i trudnoće (3).

ICSI (engl. *intracytoplasmic sperm injection*), odnosno intracitoplazmatska injekcija spermija predstavlja inserciju jednog spermija u citoplazmu oocite uz pomoć igle (32). Indikacije za upotrebu ove metode su smanjena fertilna sposobnost spermija, mali broj spermija te prethodni neuspjeli pokušaji IVF. Nedostatak zahvata je visoka cijena (3).

Kako bi metode asistirane oplodnje bile uspješno izvedene, potrebni su vijabilni spermiji koji se mogu dobiti aspiracijom sjemenih mjehurića, aspiracijom iz sjemenovoda, perkutanom aspiracijom iz nadsjemenika, mikrokirurškom aspiracijom iz nadsjemenika, aspiracijom iz sjemenika i mikrokirurškom ekstrakcijom iz sjemenika. Perkutane tehnike su financijski isplativije i kraće traju, ali mikrokirurškim postupcima se može dobiti veća količina spermija koja je spremna za krioprezervaciju i sljedeće cikluse IVF (3).

4. RASPRAVA

Neplodnost je zasigurno jedan od najznačajnijih javnozdravstvenih problema današnjice od kojeg pati između 8% i 12% parova reproduktivne dobi. Zbog širokog etiološkog spektra zahtjeva multidisciplinarni pristup u dijagnostici i liječenju (2,4). Brojni socijalni, religijski i psihološki aspekti razlog su što tek polovica parova potraži liječničku pomoć (3).

Par koji neuspješno pokušava začeti često će biti preplavljen osjećajem frustracije i razočaranja, a nerijetko se mogu razviti i psihološki problemi poput anksioznosti, depresije i promjena uzrokovanih stresom. Odgovor na neplodnost ovisit će o osobinama pojedinca, a faktori koji na to utječu su prilagodljivost, podrška okoline, očekivanja od strane društva i znanje o reproduktivnim procesima (33).

Liječenje neplodnosti izrazito je kompleksan postupak pod utjecajem velikog broja čimbenika, a nerijetko je i veliko fizičko i emocionalno opterećenje za parove koji prolaze kroz taj postupak. Neki od najvažnijih faktora su dob para (pogotovo žene), uzrok koji je doveo do neplodnosti i njeno trajanje. Stres je također jedan od čimbenika koji se ne smije previdjeti, a može biti uzrokovan samom neplodnošću, terapijskim postupcima ili njihovim neuspjehom (33).

Metode asistirane oplodnje predstavljaju skup kliničkih i laboratorijskih tehnika manipulacije spermijem i/ili oocitom koje se koriste u liječenju neplodnih parova u kojih se terapijske metode samog uzroka steriliteta nisu pokazale uspješnima (3,33). Liječenje neplodnosti ovim modalitetom izvor je dodatne frustracije koja može negativno djelovati na psihičko stanje para. Najčešće zastupljeni psihološki problemi kod parova koji prolaze kroz proces asistirane oplodnje su depresija i anksioznost, s prevalencijom kod muškaraca od 7,4%. Navedena stanja, osim što svojom kliničkom slikom otežavaju pacijentima liječenje neplodnosti, pridonose češćem negativnom ishodu asistirane oplodnje. Smatra se da je glavni uzrok

psiholoških problema i lošijeg ishoda liječenja stres, koji je pokretač, ali i posljedica nemogućnosti oplodnje (33).

Iz navedenog proizlazi da je dostupnost psihološke pomoći neplodnim parovima jednako važna kao i dostupnost nekirurških i kirurških tehnika liječenja ili metoda asistiranе oplodnje.

5. ZAKLJUČAK

Reprodukcijske funkcije muškarca mogu se raščlaniti u tri glavne skupine: spermatogeneza (stvaranje spermija), hormonska regulacija muških reproduktivnih funkcija i izvođenje muškog spolnog čina. Svaka od ovih karakteristika moguća je zahvaljujući cjelovitosti anatomskih struktura te ujednačenosti fizioloških procesa u organizmu.

Neplodnost, definirana kao nemogućnost začeća nakon godine dana nezaštićenih spolnih odnosa globalno zahvaća između 8% i 12% parova, od čega je muškarac odgovoran za 30% slučajeva.

Uzroci steriliteta mogu biti pretestikularni, testikularni i posttestikularni. Pretestikularni uzroci endokrinološke su naravi, a posljedica su poremećaja u radu osi hipotalamus-hipofiza. Testikularni uzroci uglavnom su ireverzibilni te mogu biti kongenitalni i stečeni. Posttestikularni uzorci također mogu biti kongenitalni i stečeni, a obuhvaćaju sva stanja koja ometaju odvodnju spermija od testisa do mokraćne cijevi.

U dijagnostici muške neplodnosti većinski dio informacija o uzroku mogu pružiti kvalitetno uzeta anamneza i fizikalni pregled. Ostatak podataka može se dobiti analizom sjemena odnosno spermogramom i analizom hormonskog statusa. Po potrebi mogu se učiniti i drugi testovi (kromosomsko testiranje, postkoitalni test, testovi vijabilnosti spermija, elektronska mikroskopija spermija), a sve s ciljem pronalaska reverzibilnih uzroka neplodnosti koji se mogu uspješno liječiti.

Liječenje se sastoji od nekirurških i kirurških tehnika te metoda asistirane oplodnje. Ako navedene metode nisu dale rezultata, u obzir treba uzeti posvajanje djeteta. No, uza sve navedene načine liječenja pacijentu treba pristupiti holistički te pružiti i psihološku pomoć, ukoliko je ona potrebna.

6. SAŽETAK

Spermatogeneza, hormonska regulacija muških reproduktivnih funkcija i izvođenje muškog spolnog čina tri su glavne skupine reproduktivnih funkcija muškarca koje su moguće zahvaljujući integritetu anatomskih struktura i ujednačenosti fizioloških procesa u organizmu. Neplodnost je definirana kao nemogućnost začeca nakon najmanje godine dana nezaštićenih spolnih odnosa, a globalno zahvaća između 8% i 12% parova, od čega je muški faktor odgovoran za trećinu slučajeva. Poremećaj plodnosti očituje se na tri osnovne razine, a to su pretestikularna, testikularna i posttestikularna razina. Pretestikularni uzroci neplodnosti endokrinološke su naravi gdje dolazi do poremećaja osi hipotalamus-hipofiza s posljedičnom smanjenom produkcijom testosterona ili spermija. Testikularni uzorci povezani su s patološkim promjenama u testisu (kromosomski poremećaji, kriptorhizam, varikocela). Posttestikularni uzroci podrazumijevaju sva stanja koja ometaju odvodnju spermija od mjesta proizvodnje do uretre. Glavnina evaluacije muške neplodnosti zasniva se na kvalitetno uzetoj anamnezi i fizikalnom pregledu. Ostatak počiva na analizi sjemena i hormonskog statusa te se po potrebi proširuje i na dodatne dijagnostičke pretrage (kromosomsko testiranje, postkoitalni test, biopsija testisa), a sve s ciljem pronalaska reverzibilnih uzroka neplodnosti koji se mogu uspješno liječiti. Terapijski pristup može biti nekirurški i kirurški, a u današnje vrijeme sve veći značaj kao modalitet liječenja zauzimaju metode asistirane oplodnje. Ako se navedene metode ne pokažu uspješnima, u obzir treba uzeti i posvajanje djeteta. Pacijentima treba pružiti i psihološku pomoć, ukoliko je ona potrebna.

Ključne riječi: fiziologija, metode asistirane oplodnje, muška neplodnost

7. SUMMARY

Spermatogenesis, hormonal regulation of male reproductive functions and performance of the male sexual act are the three main groups of male reproductive functions that are possible due to the integrity of anatomical structures and the uniformity of physiological processes in the body. Infertility is defined as the inability to conceive after one year of unprotected intercourse. It globally affects between 8% and 12% of couples, of which the male factor is responsible for a third of cases. Fertility disorder manifests itself at three basic levels: pretesticular, testicular and posttesticular. Pretesticular causes of infertility are endocrinological where there is a disorder of the hypothalamic-pituitary axis with a reduced production of testosterone or sperm. Testicular causes are associated with pathological changes in the testis (chromosomal disorders, cryptorchidism, varicocele). Posttesticular causes include all conditions that interfere with the drainage of sperm from the site of production to the urethra. The majority of the evaluation of male infertility is based on a well-taken medical history and physical examination. Other tests are analysis of semen and hormonal status, and if necessary additional diagnostic tests are performed (chromosomal testing, postcoital test, testicular biopsy), all with the aim of finding reversible causes of infertility that can be successfully treated. The therapeutic approach can be non-surgical and surgical, and nowadays assisted reproductive technology is becoming increasingly important as a treatment modality. If these methods are not proven successful, child adoption should also be considered. Patients should also be provided with psychological assistance, if needed.

Keywords: assisted reproductive technology, male infertility, physiology

8. LITERATURA

1. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. 13. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2017.
2. Urology of Indiana [Internet]. Male Infertility. [citirano 21.5.2021.]. Dostupno na: <https://www.urologyin.com/conditions/male-infertility>.
3. Gršković A, Dimec D. Sterilitet. U: Fučkar Ž, Španjol J i sur. Urologija II. (specijalni dio). Rijeka: Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci; 2013. p. 271-87.
4. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. Clin Biochem. [Internet]. 2018 [citirano 21.5.2021.]; 62:2-10. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29555319/>.
5. Križan Z. Kompendij anatomije čovjeka. 3. izd. 3. dio, Pregled građe grudi, trbuha, zdjelice, noge i ruke: za studente opće medicine i stomatologije. Zagreb: Školska knjiga; 1997. p. 182-95.
6. Bobinac D, Dujmović M. Osnove anatomije. Rijeka: Glosa; 2003. p. 126-29.
7. Bobinac D, Marić I, Zoričić Cvek S. Anatomija trbušne i zdjelice šupljine, urogenitalni sustav. U: Fučkar Ž, Španjol J i sur. Urologija I. (opći dio). Rijeka: Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci; 2013. p. 27-68.
8. Majzoub A, Sabanegh E Jr. Testosterone replacement in the infertile man. Transl Androl Urol. [Internet]. 2016 [citirano 5.6.2021.]; 5(6):859-865. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5182223/>.
9. Šimić N. Spolni hormoni i seksualna želja. Medica Jadertina [Internet]. 2009 [citirano 5.6.2021.]; 39(1-2):5-12. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/37768>.
10. Gilbert SF. Developmental Biology. 6th edition. [Internet] Sunderland: Sinauer Associates; 2000 [citirano 5.6.2021.]; Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10095/>.

11. Albala DM., Morey AF, Gomella LG, Stein JP. Oxford American Handbook of Urology. 1st edition. New York, NY: Oxford University Press; 2011. p. 465-481.
12. Sadler TW. Langman's Medical Embriology. 12th edition. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
13. Mescher AL. Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas. 13th edition. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2013.
14. Agarwal A, Mulgund A, Hamada A, Chyatte MR. A unique view on male infertility around the globe. *Reprod Biol Endocrinol*. [Internet]. 2015 [citirano 5.6.2021.]; 13:37. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4424520/>.
15. Leaver RB. Male infertility: an overview of causes and treatment options. *Br J Nurs*. [Internet]. 2016 [citirano 10.6.2021.]; 25(18):S35-S40. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27734725/>.
16. National Organization for Rare Disorders (NORD) [Internet]. Kallmann Syndrome. [citirano 15.6.2021.]. Dostupno na: <https://rarediseases.org/rare-diseases/kallmann-syndrome/>
17. Kasum M, Anić-Jurica S, Klepac-Pulanić T, Juras J, Žužul K, Čehić E. Influence of male obesity on fertility. *Acta clinica Croatica* [Internet]. 2016 [citirano 10.6.2021.]; 55.(2.):301-308. Dostupno na: <https://doi.org/10.20471/acc.2016.55.02.18>.
18. Brugh VM 3rd, Lipshultz LI. Male factor infertility: evaluation and management. *Med Clin North Am*. [Internet]. 2004 [citirano 15.6.2021.]; 88(2):367-85. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15049583/>.
19. Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S. *Andrology: Male Reproductive Health and Dysfunction*. 3rd edition. Springer-Verlag; 2010.
20. Kolon TF, Herndon CD, Baker LA, Baskin LS, Baxter CG, Cheng EY et al. Evaluation and treatment of cryptorchidism: AUA guideline. *J Urol*. [Internet]. 2014 [citirano 20.6.2021.]; 192(2):337-45. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24857650/>.

21. Jensen CFS, Østergren P, Dupree JM, Ohl DA, Sønksen J, Fode M. Varicocele and male infertility. *Nat Rev Urol*. [Internet]. 2017 [citirano 20.6.2021.]; 14(9):523-533. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28675168/>.
22. Marić T, Fučić A, Aghayanian A. Okolišna i profesionalna izloženost povezana s muškom neplodnošću. *Arh Hig Rada Toksikol*. [Internet]. 2021 [citirano 20.6.2021.]; 72(2):113-113. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/258899>.
23. Dimitriadis F, Adonakis G, Kaponis A, Mamoulakis, Takenaka A, Sofikitis N. Pre-testicular, testicular, and post-testicular causes of male infertility. In: Simoni M., Huhtaniemi I. *Endocrinology of the Testis and Male Reproduction*. *Endocrinology*. [Internet]. Berlin: Springer; 2017 [citirano 20.6.2021.]; p. 1-47. Dostupno na: https://doi.org/10.1007/978-3-319-29456-8_33-2.
24. Parazajder J. Muška neplodnost povezana s urogenitalnim infekcijama. *Medicus* [Internet]. 2006 [citirano 20.6.2021.]; 15:299-302. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/18157>.
25. Genetic and Rare Diseases Information Center [Internet]. Kartagener syndrome. [citirano 23.6.2021.]. Dostupno na: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/6815/kartagener-syndrome>.
26. Gršković A, Dimec D. Ereksijska disfunkcija. U: Fučkar Ž, Španjol J i sur. *Urologija II*. (specijalni dio). Rijeka: Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci; 2013. p. 259-69.
27. Agarwal A, Gupta S, Sharma R. *Andrological Evaluation of Male Infertility: A Laboratory Guide*. 1st edition. Springer International Publishing Switzerland; 2016.
28. Esteves SC, Miyaoka R, Agarwal A. An update on the clinical assessment of the infertile male. *Clinics (Sao Paulo)*. [Internet]. 2011 [citirano 24.6.2021.]; 66(4):691-700. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21655766/>.
29. Meštrović T. Spermogram. *Pliva Zdravlje* [Internet]. [citirano 24.6.2021.]. Dostupno na: <https://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/17207/Spermogram.html>.

30. Jedrejčić K, Banković Radovanović P, Honović L. Spermogram - prikaz novih smjernica WHO i promjene u izradi. Glasnik pulske bolnice [Internet]. 2013 [citirano 24.6.2021.]; 10(10):26-29. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/130677>.
31. Knežević M. Liječenje muške neplodnosti. Pliva Zdravlje [Internet]. [citirano 24.6.2021.]. Dostupno na: <https://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/23627/Lijecenje-muske-neplodnosti.html>.
32. Vrčić H. Medicinski pomognuta oplodnja. Pliva Zdravlje [Internet]. [citirano 25.6.2021.]. Dostupno na: <https://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/30334/Medicinski-pomognuta-oplodnja.html#39737>.
33. Friščić T, Kušević Z. Najčešći psihološki problemi kod parova u procesu potpomognute oplodnje. Socijalna psihijatrija [Internet]. 2013 [citirano 25.06.2021.]; 41(2):99-108. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/111271>.

9. ŽIVOTOPIS

Ana Benvin rođena je 11. listopada 1995. godine u Rijeci gdje završava Osnovnu školu Vladimir Gortan nakon koje upisuje opći smjer u Prvoj sušačkoj hrvatskoj gimnaziji. Po završetku gimnazijskog obrazovanja upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, kojeg završava u akademskoj godini 2020./2021. Za vrijeme studija aktivno sudjeluje na Hrvatskom kongresu debljine, Hrvatskom kongresu kliničke citologije, Riječkim danima primarne zdravstvene zaštite, Kongresu hitne medicine i Kongresu prehrane i kliničke dijetoterapije.