Etiologija muške neplodnosti

Tonković, Ivan

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:495738

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Ivan Tonković

Etiologija muške neplodnosti

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2018.

Diplomski rad izrađen je u KBC – Zagreb, na Klinici za ženske bolesti i porode Petrova pod vodstvom prof. dr. sc. Mire Kasuma i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

Popis kratica

KS	Klinefelterov sindrom
FSH	Folikularno stimulirajući hormon
LH	Luteinizirajući hormon
AR	Androgeni receptor
CAIS	Kompletna androgena neosjetljivost
PAIS	Parcijalna androgena neosjetljivost
MAIS	Minimalna androgena neosjetljivost
CBAVD	Kongenitalna bilateralna odsutnost sjemenovoda
CF	Cistična fibroza
HHO	Hipotalamno – hipofizna osovina
GnRH	Gonadotropni otpuštajući hormon
AD	Autosomno dominantno
AR	Autosomno recesivno
ASA	Antispermalna protutijela
DM	Dijabetes
TBC	Tuberkuloza
T	Testosteron
PRL	Prolaktin
TESE	Ekstrakcija sperme iz testisa
IVF	In vitro fertilizacija
ICSI	Intracitoplazmatska injekcija sperme

Sadržaj

1. Sažetak

2. Summary

3. Uvod

4. Anatomija

4.1. Unutarnji muški spolni organi

4.1.1. Testis (sjemenik)

4.1.2. Epididymis (pasjemenik)

4.1.3. Ductus deferns (sjemenovod)

4.1.4. Glandula vesiculosa (sjemenski mjehurić)

4.1.5. Prostata (predstojna žlijezda)

4.1.6. Bulbouretralna žlijezda

4.2. Vanjski muški spolni organi

4.2.1. Scrotum (mošnje)

4.2.2. Penis (muški spolni ud)

4.2.3. Urethra masculina (muška mokraćna cijev)

5. Obrada muške neplodnosti

5.1. Anamneza

5.2. Klinički pregled

5.3. Spermiogram

5.4. Dodatni testovi provjere funkcije spermija

5.5. Hormonske pretrage

5.6. Tehničke pretrage

5.7. Pojašnjenje pojmova

6. Uzroci neplodnosti

6.1. Pretestikularni uzroci neplodnosti

6.1.1. Hipogonadotropni hipogonadizam

6.1.2. Hipergonadotropni hipogonadizam

6.1.3. Kallmanov sindrom

6.1.4. Mutacije gena za FSH i LH

6.1.5. Mutacije gena za LH i FSH receptore

6.2. Testikularni uzroci neplodnosti

6.2.1. Genetski poremećaji

6.2.1.1. Numericke kromosomske anomalije

6.2.1.1.1. Klinefelterov sindrom

6.2.1.1.2. Interseksualnost

6.2.1.2. Strukturne kromosomske anomalije

6.2.2. Poremećaji koji utječu na funkciju spermija

6.2.2.1. Globozoospermija

6.2.2.2. Primarna cilijarna diskinezija

6.2.3. Poremećaj osjetljivosti na adrogene i poremećaj njihovih receptora

6.2.3.1. Nesenzitivnost na androgene

6.2.3.2. Manjak 5-alfa-reduktaze

6.2.4. Kriptorhizam

6.2.5. Varikokela

6.3. Posttestikularni uzroci neplodnosti

6.3.1. Opstrukcija ejakulatornog duktusa

6.3.2. Kongenitalna bilateralna odsutnost sjemenovoda

6.3.3. Funkcionalni i mehanički poremećaji ejakulacije

6.3.3.1. Retrogradna ejakulacija

6.3.3.2. Ozljeda kralježnične moždine

6.3.3.3. Niske abdominalne ili zdjelične operacije

6.3.3.4. Dijabetes

6.4. Imunološki uzroci neplodnosti

6.5. Infektivni (upalni) uzročnici neplodnosti

6.6. Štetni utjecaj okoliša

7. Liječenje

8. Zahvale

9. Literatura

10. Životopis

1. Sažetak

Etiologija muške neplodnosti

Ivan Tonković

Etiologija muške neplodnosti je danas iznimno važna tema kojoj su mnoge znanstvene skupine posvetile svoj rad. Napretkom medicinske tehnologije, promatranjem promjena na molekularnoj razini te mogućnošću vrlo detaljne analize DNA otvorena su nova područja u otkrivanju uzroka neplodnosti u muškaraca. Samim time, stvorena je mogućnost adekvatnijeg i uspješnijeg liječenja oboljelih pacijenata. Ovaj pregledni rad prikazuje anatomiju muškog spolnog sustava, uzroke neplodnosti u muškaraca po skupinama (pretestikularni, testikularni, posttestikularni, infekcijski, imunološki i okolišni uzroci) te se dotiče obrade neplodnosti i današnjim mogućnostima liječenja u kratkim crtama a radi dobivanja šire, cjelovitije slike o kompletnom postupku sa samim pacijentom. Najčešće je uzrok infertilnosti u muškaraca idiopatski te čini čak 30%. Slijedi varikokela (15%), hipogonadizam (10,1%, a najčešći uzrok je Klinefelterov sindrom), kriptorhizam (8,4%), infertilnost zbog liječenja maligne bolesti (7,8%)... Dobro uzeta anamneza i kvalitetno napravljen klinički pregled usmjeravaju daljnji postupak sa oboljelima te omogućuju racionalniju primjenu dodatnih dijagnostičkih postupaka i testova. Sve prethodno navedeno se radi s ciljem izlječenja pacijenta jer je mnogo potencijalno reverzibilnih uzroka neplodnosti poput manjka određenih hormona, prisutnosti raznih (kirurški riješivih) opstrukcija, spermalne autoimunosti, nekih koitalnih poremećaja, reverzibilnih intoksikacija i tako dalje. Na kraju, ako su svi medikamentozni i ostali načini liječenja bili neuspješni, ostaje mogućnost zanošenja visoko sofisticiranim metodama medicinski potpomognute oplodnje te se na taj način mnogim muškarcima daje prilika za postizanjem očinstva.

Ključne riječi: neplodnost, muškarci, uzroci

2. Summary

Etiology of male infertility

Ivan Tonković

The etiology of male infertility is today an extremely important topic for which many scientific groups have devoted their work. By advancing medical technology, by observing changes at the molecular level and the possibilities of very detailed DNA analysis, new areas are being opened to detect the causes of infertility in males. In this way, opportunities for more adequate and successful treatment of patients are created. This review describes the anatomy of the male sex system, the causes of infertility in men by groups (pretesticular, testicular, posttesticular, infectious, immune and environmental causes) and dealing with infertility treatment and current treatment options in order to obtain wider, more complete image of the procedure with the patient. The most common cause of infertility in men is idiopathic (even up to 30%). After that comes varicocele (15%), hypogonadism (10.1%, most common cause is Klinefelter's syndrome), cryptorhism (8.4%), infertility because of the treatment of malignant diseases (7.8%)... Good medical history and well-taken physical exam directs further procedures and enables more rational application of additional diagnostic procedures and tests. All of the above is intended because there are many potentially reversible causes of infertility such as deficiency of certain hormones, presence of various (surgically soluble) obstructions, sperm autoimmunity, some coital disorders, reversible intoxications and so on. In the end, if all medications and other treatments were unsuccessful, remains possibility of using highly sophisticated methods of medically assisted fertilization, which provide the opportunity for paternity for many men.

Keywords: infertility, males, causes

3. Uvod

Tema ovog diplomskog rada je etiologija muške neplodnosti. Muška neplodnost zasigurno spada u jedan od najvećih zdravstvenih problema današnjice te je iznimno važno razumjeti uzroke kako bi se moglo pristupiti adekvatnom liječenju pogođenih muških osoba. Otprilike 15% parova ne može začeti dijete u godinu dana pokušavanja, stoga traže stručnu pomoć. Jedan od osam parova suočava se s problemima kad pokušava začeti prvo dijete, a jedan od šest parova kad pokušavaju začeti iduće dijete. 3 % žena nikada ne zatrudni, a 6% žena ne može imati onoliko djece koliko bi htjele. Neplodnost se obično manifestira ukoliko oba partnera imaju smanjenu plodnost, budući da u određenim slučajevima plodna partnerica može nadoknaditi problem subfertilnog muškarca. Fokus ovog preglednog diplomskog rada će biti uzroci (etiologija) muške neplodnosti, a bit će i navedene pojedinosti anatomije muškog spolnog sustava radi boljeg razumijevanja samih patoloških procesa koji dovode do neplodnosti. U posebnim poglavljima govoriti će se o osnovnim principima u dijagnostičkoj evaluaciji, prognostičkim faktorima te o današnjim mogućnostima liječenja.

4. Anatomija

Muški spolni i reproduktivni sustav sastoji se od dva dijela; unutarnjih i vanjskih spolnih i reproduktivnih organa. U unutarnje muške spolne organe ubrajaju se: testis (sjemenik), epididymis (pasjemenik), ductus deferens (sjemenovod), glandula vesiculosa (sjemenski mjehurić), prostata (predstojna žlijezda) i bulbouretralna žlijezda. U vanjske muške spolne organe spadaju: scrotum (mošnje), penis (muški spolni ud) i urethra masculina (muška mokraćna cijev).

4.1. Unutarnji muški spolni organi

4.1.1. Testis (sjemenik)

Testis (sjemenik) je glavni muški spolni organ. U njemu se umnožavaju i sazrijevaju spermiji (muške spolne stanice). Također, u njemu se luče i muški spolni hormoni (testosteron i njegovi derivati). Parna je žlijezda, veličine oko 5 centimetara. Obuhvaća ga kožna vreća odnosno scrotum (mošnja). Mošnja sa sjemenicima visi slobodno između nogu, ispred i između bedara, a ispod penisa. Sjemenik ima dva kraja – gornji i donji (extremitas superior et inferior), dva ruba – prednji i stražnji (margo anterior et posterior) i dvije strane – medijalnu i lateralnu (facies medialis et lateralis). Neposredno na njega (osim na mjestima na kojima se nalazi pasjemenik) priliježe tunica vaginalis testis (vaginalna ovojnica). Ispod vaginalne ovojnice nalazi se tunica albuginea (vezivna ovojnica). Vezivna ovojnica u potpunosti obavija testis, a u njenom se dubokom sloju nalazi mnoštvo krvnih žila, tzv. tunica vasculosa (vaskularna ovojnica). Od vaskularne ovojnice, sa stražnje strane sjemenika, polaze pregrade koje ga dijele u režnjiće. Režnjići sjemenika čine njegov parenhim. Krvna opskrba dolazi preko testikularne arterije (ogranak abdominalne aorte). U sjemeniku testikularna arterija anastomozira sa

sjemenovodnom arterijom i kremasteričnom arterijom. Venska odvodnja ide preko pampiniformnog spleta preko dviju testiklarnih vena do donje šuplje vene (desno) i lijeve bubrežne vene (lijevo). Sjemenik je inerviran simpatičkim živcima koji polaze od Th 10, Th 11 i Th 12 razina kralježnične moždine. Preko živčanog sjemeničnog spleta, kojeg tvore ogranci tih živaca, simpatički tonus regulira otvorenost žila, odnosno prokrvljenost testisa. (1)

4.1.2. Epididymis (pasjemenik)

Nalazi se na stražnjem rubu sjemenika. Sastoji se od glave, tijela i repa. Rep dosjemenika se bez jasne granice nastavlja u sjemenovod. U pasjemeniku se završava proces sazrijevanja spermija te se po završetku tog procesa spermiji prenose prema sjemenovodu. (1)

4.1.3. Ductus deferens (sjemenovod)

Započinje nejasno odvojen od repa pasjemenika te se proteže do baze prostate u kojoj prelazi u ejakulatorni kanal. S obzirom na duljinu njegova toka, dijelovi sjemenovoda mogu se podijeliti u četiri dijela – skrotalni, funikularni (dio koji prolazi kroz sjemenski snop), ingvinalni (preponski, kroz preponski kanal) i zdjelični dio. Opskrbljuje se sjemenovodnom arterijom koja anastomozira s testiukularnom arterijom. Venska krv odlazi prema pampiniformnom venskom spletu. Inerviran je hipogastričnim simpatičkim spletom koji potiče njegovu kontrakciju, odnosno izbacivanje sperme. (1)

4.1.4. Glandula vesiculosa (sjemenski mjehurić)

Smješten je lateralno od završnog dijela sjemenovoda na stražnjoj stjenci mokraćnog mjehura. U njemu se nalazi izvijugana cijev duljine oko 15 centimetara. Izvodni kanal navedene žlijezde spaja se sa sjemenovodom i tako čine zajednički izvodni kanal

(ejakulatorni duktus). Iz sjemenskog mjehurića se izlučuje najveća količina ukupnog sjemenskog volumena prilikom orgazma (alkalna tekućina bez spermija). (1)

4.1.5. Prostata (predstojna žlijezda)

Predstojna žlijezda smještena je u medijanoj ravnini ispod mjehura, ispred rektuma i iza pubične simfize. Kroz nju prolazi početni dio mokraćne cijevi te ejakulatorni vodovi koji se otvaraju u mokraćnu cijev. Žljezdani sekret se preko prostatnih kanalića ulijeva u mišićni dio uretre. Taj sekret je mliječan i rijedak i čini otprilike 20 % ukupnog volumena ejakulata. Predstojna žlijezda se krvlju opskrbljuje preko donje mjehurne arterije i srednje rektalne arterije (obje su ogranci unutarnje ilijačne arterije). Inervirana je preko hipogastričnog simpatičkog živčanog spleta čija aktivnost dovodi do istiskivanja sekreta u mokraćnu cijev. (1)

4.1.6. Bulbouretralna žlijezda

Parna je žlijezda koja se nalazi u urogenitalnoj mišićnoj pregradi. Kratki dio izvodne cijevi se pruža paralelno s mokraćnom cijevi kroz spužvasto tijelo penisa te se naposlijetku otvara na donju stranu mokraćne cijevi. Njen sekret također čini manji dio ukupnog volumena ejakulata. (1)

4.2. Vanjski muški spolni organi

4.2.1 Scrotum (mošnje)

4.2.2 Mošnje su kožna vreća koja sadrži sjemenike. Nalazi se ispod i iza muškog spolnog uda, između bedara. S prednje strane nalazi se izbočenje (raphe scroti) kojemu s unutarnje strane odgovara vezivna pregrada (septum scroti) koja odvaja skrotalnu šupljinu u dva nepotpuno odvojena dijela – svaki dio za

po jedan testis. Sastoji se od kože i potkože, a u potkoži se nalazi glatko

mišićje (m. dartos). Krvna opskrba dolazi od perinealne (međične) arterije, a manji dio i od kremasterične arterije. Živčana opskrba polazi od L1 – L3 dijela kralježnične moždine. (1)

4.2.3 Penis (muški spolni ud)

Penis je cijev kojom se izlučuju mokraća i ejakulat. Nalazi se ispred skrotuma i visi između bedara. Čine ga tri glavna dijela: korijen, tijelo i glava. Korijen je kavernoznim tijelima pričvršćen na donju granu pubične kosti. Tijelo mu se sastoji od erektilnih tijela, točnije od dva kavernozna tijela i jednog spužvastog tijela koje se nalazi ispod kavernoznih. Kaverne predstavljaju proširene vaskularne prostore koji su na jednoj strani u komunikaciji s arterijama, a s druge s venulama. Glavu predstavlja zadebljanje penisa na čijem se vrhu nalazi vanjsko ušće mokraćne cijevi. Učvršćen je dvjema svezama – fundiformnim penilnim ligamentom i suspenzornim penilnim ligamentom. Arterijska opksrba dolazi najvećim dijelom preko unutarnje pudendalne arterije (ogranak unutarnje ilijačne arterije), dok je duboka penilna arterija (parna) odgovorna za postizanje erekcije jer opskrbljuje unutrašnjost erektilnih tijela. Vanjska pudendalna arterija (ogranak femoralne arterije) manjim dijelom opskrbljuje penis. Venska krv preko tri glavna puta završava naposljetku u unutarnjoj ilijačnoj veni. Muški spolni ud (koža i glava) inerviran je dorzalnim penilnim živcem (ogranak pudendalnog živca). Erektilna tijela inervira sakralni dio parasimpatičkog sustava, dok su arterije erektilnih tijela inervirane iz hipogastričkog simpatičkog spleta. (1)

4.2.4 Urethra masculina (muška mokraćna cijev)

Nalazi se između mokraćnog mjehura i vrha glave muškog spolnog uda. U njen početni dio ulijevaju se ejakulatorni vodovi pa služi, osim za izbacivanje mokraće, i za izbacivanje ejakulata. Zbog svoje velike duljine dijeli se na četiri dijela – preprostatični

(dio unutar mokraćnog mjehura), prostatični (3 centimetra kroz prostatu, tu se ulijevaju ejakulatorni kanalići), membranski (kroz urogenitalnu dijafragmu, sadrži unutarnji sfinkter) i spužvasti dio (dio mokraćne cijevi u spužvastom tijelu, najduži dio - oko 15 centimetara). Krvna opskrba odvija se arterijama koje irigiraju tvorbe kroz koje mokraćna cijev svojom dužinom prolazi. (1)

5. Obrada muške neplodnosti

5.1. Anamneza

Prilikom anamneze važno je pacijenta upitati o prethodnim i sadašnjim bolestima poput: dijabetesa, neuroloških, urinarnih, respiratornih bolesti, eventualno preboljenjim zaušnjacima, o upalama poput orhitisa, uretritisa i epididimitisa. Važan podatak može dati informacija o preboljenoj tuberkulozi, nekim spolno prenosivim infekcijama, skrotalnoj traumi ili torziji testisa. Pacijenta treba upitati o korištenju alkohola, opojnih droga i anabolika, o pušenju... Treba ispitati eventualnu izloženost pesticidima, herbicidima i fungicidima. Važno je znati je li pacijent primao kemoterapiju. Bitno je saznati o pacijentovim seksualnim navikama – učestalost odnosa, postoji li erektilna disfunkcija i tako dalje. Važan izvor informacija za daljnje usmjeravanje pregleda su pacijentove eventualne prethodne operacije. Mogući uzroci infertilnosti mogu biti: određene vrste anestezije, biopsija testisa, urinarna kateterizacija, hipospadija i epispadija, vazektomija, operacija hernije, lumbalna simpatektomija nakon limfadenektomije i niz drugih operacija i zahvata.

5.2. Klinički pregled

Klinički pregled u pacijenata koji se obrađuju radi neplodnosti treba se sastojati od dva glavna dijela – opće pregleda i genitalnog pregleda. Prilikom općeg pregleda uzimaju se tjelesne mjere (visina, težina, određuje se stupanj pretilosti), gleda se postoje li znaci ginekomastije ili drugi znakovi estrogenog djelovanja. Potrebno je obratiti pozornost na eventualni eunuhoidizam i virilizaciju te odrediti spolne karakteristike po Marshall – Tanneru. Potom se radi genitalni pregled gdje se gledaju penis (deformacije, hipo/epispadija, ožiljci, veličina), sjemenici (veličina, volumen, smještaj, konzistencija,

turgor), pasjemenici, sjemenovod, prostata, eventualna prisutnost varikokele te područje ingvinuma.

5.3. Spermiogram

Prilikom rađenja spermiograma analiziraju se: volumen (> 1,5 ml), pH (>7,2), koncentracija (>15 milijuna/ml), ukupni broj spermija (>39 milijuna), pokretljivost (ukupna >40%, progresivna >32%), morfologija (>4% normalnih), vitalnost (>58% živih) i koncentracija leukocita (<1 milijun/ml). (2)

5.4. Dodatni testovi provjere funkcije spermija

Ako nakon svega navedenog nije poznat uzrok infertilnosti rade se dodatni testovi koji uključuju: određivanje protuspermalnih protutijela, akrosoma i akrosomske reakcije, hiperaktivacije pokretljivosti spermija, testovi penetracije spermija i zone pelucide, hipoosmotično oticanje repa spermija, testovi vezanja spermija i zone pelucide, *immunobead* test i *post – coital* test, morfologija po strogim kriterijima te kompjutorski potpomognuta analiza spermija (CASA).

5.5 Hormonske pretrage

U sklopu obrade infertilnosti muškaraca potrebno je napraviti određene hormonske pretrage koje mogu upućivati na hipogonadotropni hipogonadizam (<folikularno stimulirajući hormon, <luteinizirajući hormon, <testosteron, >prolaktin), hipergonadotropni hipogonadizam (>FSH, >LH, >SHBG, <T), distalnu opstrukciju (FSH, LH i T normalni, a prisutna azoospermija uz uredne testise).

5.6. Tehničke pretrage

Važno mjesto u dijagnostičkoj evaluaciji zauzimaju i tehničke pretrage budući da mogu otkriti niz stanja koja uzrokuju mušku infertilnost. Ultrazvuk testisa je važan alat u dijagnosticiranju uzroka neplodnosti jer može pokazati postoji li tumor testisa, prostate ili

seminalnih mjehurića te eventualno neke opstrukcije. Skrotalna termografija se radi zbog sumnje na supkliničku varikokelu. Dopler i obojeni dopler mogu poslužiti kao dodatak ili alternativa skrotalnoj termografiji. Biopsija testisa se izvodi radi pretrage sperme i radi ekstrakcije sperme iz testisa.

5.7. Pojašnjenje pojmova

Azoospermija – označava nedostatak spermija u ejakulatu. Postoji opstruktivna (produkcija spermija je adekvatna, ali postoji neka distalna prepreka) i neopstruktivna (poremećaj u samoj produkciji spermija).

Astenospermija – termin koji označava poremećaj motiliteta spermija.

Teratozoospermija – ovaj pojam se odnosi na poremećaj morfologije spermija.

Oligoastenoteratozoospermija – poremećaj motiliteta, morfologije i koncentracije sperme u ejakulatu. Ta multipla abnormalnost sperme je najčešća prisutna u pacijenata koji imaju varikokelu.

Aspermija – „suhi“ ejakulat. Uopće ne postoji propulzivno izbacivanje tekućine nakon orgazma.

6. UZROCI NEPLODNOSTI

Infertilitetom se označava nemogućnost zanošenja uz redovne snošaje jedne do dvije godine bez kontracepcije uz fekundabilitet od 20 – 25%. (3)

Ženski faktor je uzrok u 40 – 55 % (anovulacija, oštećenja maternice i jajovoda, cervikalni, imunološki, idiopatski uzroci), kombinirani faktori u 10 %, dok je muški faktor uzrok nemogućnosti začeća u 30 – 50 % slučajeva.

Ugrubo se uzroci muške infertilnosti mogu svrstati u nekoliko kategorija: kongenitalne ili stečene urogenitalne abnormalnosti, genetske abnormalnosti, imunološki faktori, endokrinološki poremećaji, maligniteti urogenitalnog sustava, povišena skrotalna temperatura (posljedica varikokele) i infekcije urinarnog sustava. (3)

S obzirom na razinu oštećenja/oboljenja uzroke infertilnosti u muškaraca možemo podijeliti na pretestikularne (HHO i ostale endokrinopatije), testikularne (poremećaji spermiogeneze), posttestikularne (oštećenja provodnih kanala), potom infekcije, imunološki uzroci (mogu dijelovati na više razina) te štetno djelovanje okoliša.

U 30 % slučajeva ne nađe se niti jedan od navedenih uzroka – idiopatska muška infertilnost. U tih muškaraca ne nalazi se ni jedna bolest ili stanje koje utječe na fertilitet. Također, njihovi su fizikalni, endokrini, genetski i biokemijski laboratorijski nalazi u potpunosti uredni. No, ipak, analiza sjemena u muškaraca koji boluju od idiopatske infertilnosti, može pokazati određene patološke nalaze. Pretpostavlja se da je idiopatska infertilnost multifaktorijalne naravi, odnosno da se radi o doprinosu nekoliko uzroka, uključujući endokrine poremećaje zbog zagađenja okoliša, potom reaktivnog djelovanja spojeva kisika te genetskih i epigenetskih poremećaja.

Tablica 1: Uzroci muške infertilnosti i postotak distribucije Prema: Andrology, In: Nieschlag E, Behre HM and Nieschlag S (eds). Male reproductive health and dysfunction, U: Male reproductive health and dysfunction (2010), uz dopuštenje Springer Verlag: Berlin.

Diagnosis	**Unselected patients (n=12,945)**	**Azoospermic patients (n=1,446)**
All	100%	11.2%
Infertility of known (possible) cause	42.6%	42.6%
Maldescended testes	8.4	17.2
Varicocele	14.8	10.9
Sperm autoantibodies	3.9	-
Testicular tumour	1.2	2.8
Others	5.0	1.2
Idiopathic infertility	30.0	13.3
Hypogonadism	10.1	16.4
Klinefelter's syndrome (47, XXY)	2.6	13.7
XX male	0.1	0.6
Primary hypogonadism of unknown cause	2.3	0.8
Secondary (hypogonadotropic) hypogonadism	1.6	1.9
Kallmann syndrome	0.3	0.5
Idiopathic hypogonadotropic hypogonadism	0.4	0.4
Residual after pituitary surgery	< 0.1	0.3
Late-onset hypogonadism	2.2	-
Constitutional delay of puberty	1.4	-

Others	0.8	0.8
General/systemic disease	2.2	0.5
Cryopreservation due to malignant disease	7.8	12.5
Testicular tumour	5.0	4.3
Lymphoma	1.5	4.6
Leukaemia	0.7	2.2
Sarcoma	0.6	0.9
Disturbance of erection/ejaculation	2.4	-
Obstruction	2.2	10.3
Vasectomy	0.9	5.3
Cystic fibrosis (CBAVD)	0.5	3.0
Others	0.8	1.9

6.1. Pretestikularni uzroci

6.1.1. Hipogonadotropni hipogonadizam

Karakteriziran je sniženim otpuštanjem GnRH i posljedično niskim razinama cirkulirajućih FSH i LH što dovodi do poremećaja u sekreciji androgena i spermatogeneze u sjemenicima. (4)

Uzrok smanjenom otpuštanju hipotalamičnog oslobađajućeg hormona mogu biti kongentialne nepravilnosti, razne ciste, infarkcije, povrede te tumori. Smanjeno otpuštanje FSH i LH iz hipofize uzrokuju razni hipofizni tumori te hipopituitarizam koji može biti idiopatski, jatrogeno uzrokovan te postoperacijski.

6.1.2. Hipergonadotropni hipogonadizam

Muškarci s hipergonadotropnim hipogonadizmom mogu se podijeliti u dvije grupe: oni koji imaju povišene razine gonadotropina, niske razine testosterona i tešku oligospermiju

ili azoospermiju (testikularna disfunkcija) i one koji imaju povišen FSH, normalan LH i testosteron (funkcija Leydigovih stanica očuvana) i oligospermiju ili azoospermiju. Najpoznatiji primjer je Klinefelterov sindrom (47, XXY). Pacijenti osim problema s infertilnošću imaju i poremećaje ponašanja i kognicije te kardijalne poremećaje, a povišen je i rizik za karcinom dojke. (5,6,7)

O Klinefelterovom sindromu više je rečeno u odjeljku 6.2.1.1.1.

Uzroci primarne disfunkcije spolnih stanica najčešće su postpubertalni virusni ili bakterijski orhitisi, kemoterapeutski lijekovi, okolišni toksični spojevi te idiopatski. (8)

6.1.3. Kallmannov sindrom

Nastaje zbog izostanka migracije neurona koji otpuštaju GnRH prema olfaktornom režnju tijekom razvoja. Navedeni sindrom može biti X vezan, AD i AR. U pacijenata oboljelih od KS pubertet se pojavljuje s odgodom ili se uopće ne pojavljuje. Fenotipski imaju malene, atrofične testise i kratki spolni ud. Osim infertilnosti, česti simptom je i anosmija. Nužna je hormonska nadomjesna terapija gonadotropinima jer omogućavaju spermatogenezu, a time i fertilnost. (9)

Unatoč oligospermiji, većina tih pacijenata postaje fertilna bez potrebe za primjenom neke od metoda asistirane reprodukcije.

6.1.4. Mutacije gena za FSH i LH

Širok je fenotipski raspon; od potpunog izostanka virilizacije do blažih oblika hipogonadizma. Budući da LH djeluje na Leydigove stanice (stimulira ih na proizvodnju androgena), nastati će manjak androgenih hormona što dovodi do povezanih poremećaja u razvoju spolnih organa i njihove funkcije. (10)

Mutacije koje uzrokuju poremećaje u FSH su rjeđe. Obično su oboljeli subfertilni, a u infertilnih muškaraca su takve mutacije vrlo rijetko nađene. (11)

6.1.5. Mutacije gena za LH i FSH receptore

LH i FSH receptori posreduju u djelovanju gonadotropina na Leydigove i Sertolijeve stanice. Mutacije tih receptora su jako rijetke, no ukoliko postoje, također uzrokuju hipogonadizam. Na drugu stranu, postoji i prekomjerna aktivacija receptora koja dovodi do preuranjenog puberteta, ali ne i infertilnosti kasnije u životu. Manje se zna o FSH receptorima –mutacije tog receptora su izuzetno rijetke te su potrebna daljnja istraživanja. (12, 13)

6.2. Testikularni uzroci

6.2.1. Genetski poremećaji

Genetska podloga kao uzrok infertilnosti u muškaraca, iako se zasad o njoj relativno malo zna, vjerojatno predstavlja jedno od najvažnijih aspekata muške neplodnosti. S razvojem molekularnih tehnologija ovo područuje je doživjelo pravu eksploziju, iako je translacija tog znanja na kliničku primjenu relativno spora. Genetski defekti povezani s neplodnosti u muškaraca postoje na svim razinama genetskih informacija; od nukleotida, pojedinih gena, kromosoma te epigenetskih modifikacija. (14)

6.2.1.1. Numeričke kromosomske anomalije

6.2.1.1.1. Klinefelterov sindrom

Najčešći nalaz što u neopstruktivnoj azoospermiji je 47, XXY, to jest Klinefelterov sindrom (KS). (15, 16, 17, 18)

Većina KS je nemozaična, iako se u određenom broju pacijenata može vidjeti i mozaičnost (46,XY stanice i 47, XXY stanice u raznim omjerima). Mozaici imaju manje izraženu sliku i velik broj ih je fertilan. Dodatni X kromosom je odgovoran (nepoznat

mehanizam) za mnoge aspekte KS, poput spermatogenetske i androgenske disfunkcije do mentalnih poteškoća. (19)

Prekobrojni X kromosom može potjecati i od majke i od oca. Postoji velika raznolikost u kliničkoj prezentaciji osoba s KS. U teškom obliku postoji disfunkcija produkcije androgenih hormona (potpuni manjak Leydigovih stanica) što dovodi do izostanka virilizacije, ginekomastije i visokog rasta. Sjemenici postaju atrofični, prožeti fibroznim tkivom i sklerozom te je mala šansa da bi zavijeni tubuli mogli proizvoditi spermu. Na drugu stranu, postoje oblici KS u kojima je produkcija testosterona zadovoljavajuća te njihov vanjski izgled nimalo ne sugerira da možda postoji problem. Stoga se njima dijagnoza postavi obično u trenutku kad se istražuje uzrok neplodnosti. Libido i erektilna funkcija su im većinom očuvani. (20)

No, bez obzira na kojem se području kliničkog spektra nalazili, velika većina KS ima male testise koji se otkriju prilikom rutinskih pregleda. FSH i LH su im povišeni budući da se na taj način pokušava nadomjestiti disfunkcija androgeneze i spermatogeneze. (21, 22)

6.2.1.1.2. Interseksualnost

Trenutno je interseksualnost podijeljena u 4 glavne kategorije: ženski pseudohermafroditizam, miješana ili čista gonadalna disgeneza, pravi hermafroditizam i muški pseudohermafroditizam. (23)

Interseksualnost nastaje kao posljedica strukturnih ili brojčanih kromosomskih poremećaja, genetskih defekata, hormonskih i gonadalnih poremećaja te poremećaja u samim spolnim organima. Miješana gonadalna disgeneza je najčešći poremećaj u ovoj skupini poremećaja. Nastaje zbog kromosomskog defekta, a u većini slučajeva radi se o

mozaicima 45, X / 46, XY. No, 33 % pacijenata ima normalni kariotip što upućuje na to da postoje još neki, do sad neistraženi, faktori osim aneuploidije spolnih kromosoma. Sjemenici nemaju spolne stanice, a kad su smješteni intraabdominalno, povećan je rizik za razvoj karcinoma, stoga ih se kirurški uklanja. (24)

6.2.1.2. Strukturne kromosomske anomalije

Brojčano najznačajniji poremećaj iz ove skupine anomalije je mikrodelecija Y kromosoma. Y kromosom sadrži regiju koja se naziva „male specific Y“ (MSY). Ta regija čini čak 95 % cijelog kromosoma Y. Velika većina produkata gena s tog podučja Y kromosoma sudjeluje u izuzetno kompleksnom procesu spermatogeneze. (25)

Kad se dogodi mikrodelecija, ukoliko je pogođen gen važan za optimalnu produkciju sperme, nastat će kliničke posljedice koje se očituju infertilnošću.

6.2.2. Poremećaji koji utječu na funkciju spermija

6.2.2.1. Globozoospermija

U prijevodu znači „spermiji s okruglom glavom“. Predstavlja teški oblik teratozoospermije. Glava spermija se prikazuje ogrulom jer ne postoji akrosom. Globozoospermija može biti kompletna i inkompletna. Kompletna se očituje infertilnošću, dok se s parcijalnom može postići očinstvo. (26)

6.2.2.2. Primarna cilijarna diskinezija

Uzrokuje abnormalnosti spermija zbog ultrastrukturalnog defekta koji pogađa cilije, odnosno flagele. Ti pacijenti se prezentiraju bronhiektazijama te infertilnošću zbog poremećaja koji zahvaćaju rep spermija što utječe na njihovu pokretljivost. Kartagenerov sindrom je jedan od najpoznatijih sindroma koji se očituju cilijarnom diskinezijom.

Uzrokovan je mutacijom gena za dinein. (27)

Dinein je dio repa spermija te je njegov manjak nađen u više od 50 % oboljelih od navedenog sindroma.

6.2.3. Poremećaj osjetljivosti na adrogene i poremećaj njihovih receptora

6.2.3.1. Nesenzitivnost na androgene

Androgeni su neophodni za spermatogenezu, odnosno reprodukciju u muškaraca te za normalni razvoj muških osoba. Postoje 3 glavna klinička fenotipa koji su obilježeni neosjetljivošću na androgene: kompletna, parcijalna i minimalna androgena neosjetljivost. Kompletna neosjetljivost na androgene još se naziva i testikularnom feminizacijom. To su fenotipski žene, a genotipski muškarci (46, XY) zbog toga što im nedostaje funkcionalni receptor za androgene. (28)

Najčešće se radi o točkastoj mutaciji gena za AR što dovodi do gubitka funkcije proteina, produkta tog gena, odnosno samog receptora. Njihove cirkulirajuće razine testosterona su vrlo visoke, ali zbog neosjetljivost ciljnih tkiva, nema maskulinizacije. Također je povišena razina luteinizirajućeg hormona. Osobe s navedenim sindromom još se naziva i pseudohermafroditima (genotipski muškarci s fenotipskim izgledom žene). Pacijenti s kompletnom neosjetljivošću na androgene imaju slabo razvijene labije, slijepu vaginu te zbog proizvodnje anti-Mullerovog hormona (AMH) iz labijalnih ili abdominalnih testisa, nisu razvijeni maternica, jajnici i jajovodi. Ti pacijenti su sterilni, a procjenjuje se da se sindrom pojavljuje 2 – 5 / 100 000 novorođenih. (29)

Parcijalna neosjetljivost na androgene nastaje zbog mutacije gena za AR koja uzrokuje promjene u osjetljivosti na androgene varijabilnog stupnja. Pacijenti s parcijalnom neosjetljivošću za androgene (PAIS) prezentiraju se spektrom kongenitalnih

genitourinarnih defekata poput hipospadije, mikrofalusa, kriptorhizma, ginekomastije te infertilitetom. Vanjske genitalije mogu biti ženskog izgleda s diskretnom klitoromegalijom pa sve do muškog izgleda s nešto manjim skrotumom i falusom. Oboljeli od tog sindroma razvijaju infertilnost zbog izostanka normalno razvoja muškog spolnog sustava (unutarnjeg i vanjskog). U nešto manje teškim kliničkim slučajevima rana i kontinuirana primjena testosterona može popraviti šanse za postizanje fertilnosti. (30)

Minimalna neosjetljivost na androgene (MAIS) očituje se također širokim spektrom promjena na pacijentima te se oni međusobno mogu dosta razlikovati. Pacijenti s MAIS – om mogu imati azoospermiju, ginekomastiju, mikropenis te mogu biti infertilni. Određene mutacije uzrokuju promjene u funkciji AR što dovodi do blagih funkcionalnih poteškoća koje u određenim slučajevima mogu biti nadvladane visokim dozama androgena. (31)

6.2.3.2. Manjak 5 alfa – reduktaze

Očituje se blago povišenom razinom testosterona i jako sniženom razinom ili potpunim manjkom dihidrotestosterona. Stoga se organi ovisni o DHT ne razvijaju normalno. Ti pacijenti obično imaju adekvatno produkciju sjemena da mogu začeti trudnoću, ali često, zbog njihovih genitourinarno-anatomskih poremećaja, može biti potrebna intrauterina inseminacija. (32)

6.2.4. Kriptorhizam

Kriptorhizam ili poremećaj u spuštanju sjemenika pojavljuje se u oko 3 % terminski rođenih muških novorođenčadi. Prevalencija se smanjuje na oko 1 % sa 6 mjeseci starosti djeteta. Može postojati bilateralno ili unilateralno nespušteni sjemenik. U vrijeme kad se pristupa operaciji 80% sjemenika je dostupno palpaciji u ingvinalnom kanalu, a

20% je nepalpabilno. Nepalpabilni sjemenici mogu biti locirani intraabdominalno, mogu biti atrofični ili uopće ne postojati. Palpabilni sjemenici koji se nisu spustili do skrotuma mogu se nalaziti unutar ingvinalnog kanala, mogu biti retraktilni - što znači da se vraćaju u ingvinalni kanal (u određenim uvjetima, na primjer: na hladnoću - djelovanjem kremasteričnog mišića). Također, lokacija sjemenika može biti i ektopična. Nakon spuštanja sjemenika kroz ingvinalni kanal, sjemenik završava na nekom neuobičajenom mjestu poput međice, korijena penisa, površinske ingvinalne vrećice... Prilikom spuštanja testisa postoje dvije glavne faze. Prva faza se očituje spuštanjem testisa iz abdomena prema ingvinalnom prstenu. Druga faza se očituje spuštanjem sjemenika od ingvinalnog prstena prema mošnjama te se smatra da je ta faza regulirana androgenima. Kriptorhizam se obično pojavljuje kao samostalni defekt. Ukoliko se ne izvrši kirurško spuštanje testisa u mošnje, oboljelim pacijentima prijeti veći rizik za razvoj maligniteta i infertilnosti. (33)

6.2.5. Varikokela

Varikokela predstavlja dilataciju pampiniformnog venskog pleksusa. Obično se javlja kao unilateralna lezija (lijevo u 75-95% slučajeva) , iako se može pojaviti i bilateralno, a kao izolirana desnostrana lezija je vrlo rijetka. (34)

Varikokelu se povezuje sa smanjenjem veličine sjemenika, poremećenom kvalitetom sperme i abnormalnom funkcijom Leydigovih stanica. (35)

Varikokelektomija je naširoko prihvaćen način liječenja tog uzroka infertilnosti jer rezultira poboljšanjem parametara sperme u velikom postotku muškaraca što dovodi do većeg broja spontano začetih trudnoća. Razlog zbog kojeg se varikokela češće pojavljuje na lijevoj strani je 10 centimetara duži tok lijeve unutarnje spermatične

vene prema renalnoj veni od desne koja utječe u donju šuplju venu (stoga je povišen hidrostatski tlak pa venska krv zaostaje šireći vene). Također jedan od razloga je i kut (skoro 90 stupnjeva) pod kojim navedena vena ulazi u renalnu venu. Važna je i inkompetencija ili odsutnost valvularnog mehanizma u nastanku varikokele. (36)

Posebnu ulogu ima i dilatacija vanjske kremasterične vene što se mora uzeti u obzir prilikom operacijskog zahvata. Unatoč brojnim istraživanjima, točan mehanizam na koji varikokela negativno utječe na spermatogenezu nije definitivno potvrđen. Radovi koji proučavaju utjecaj hipoksije i djelovanje reaktivnih spojeva kisika možda budu mogli dati točan odgovor u doglednoj budućnosti. Predviđanje hoće li osoba nakon varikokelektomije pokazati poboljšanja u analizi sjemena ili neće za sada je ograničeno, iako je taj operacijski zahvat i dalje zlatni standard u tretmanu infertilnih muškaraca s varikokelom. Trenutno su poznata četiri negativna prediktora koja mogu ukazati na to kako će osoba reagirati na varikokelektomiju: visoki preoperativni FSH, ukupan broj spermija po ejakulatu manji od 50 milijuna, motilitet spermija manji od 60 % i atrofija sjemenika.

6.3. Posttestikularni uzroci

6.3.1. Opstrukcija ejakulatornog duktusa

Jedna od najčešćih abnormalnosti koja se svrstava u ovu kategoriju uzroka infertilnosti u muškaraca je opstrukcija ejakulatornog duktusa. Opstrukcija ejakulatornog duktusa je identificirana kao uzrok muške infertilnosti još 1960.-tih godina. (37)

Postavljanje dijagnoze opstrukcije ejakulatornog duktusa može biti teško s obzirom na veliku varijaciju u prezentaciji tih bolesnika. Pri fizikalnom pregledu uglavnom se nalaze normalni sjemenici te su hormonski nalazi uredni. Analiza sjemena varira, no najčešće

se otkrije mali volumen i azoospermija ili slab motilitet te ponekad nekrospermija. Ejakulatorni duktus može biti opstruiran zbog kongenitalnih ili stečenih uzroka. Doprinosi ukupnom broju infertilnih muškaraca od 1 do 5 % (38)

U stečene uzroke opstrukcije ejakulatornog duktusa spadaju infekcije (spolno prenosive bolesti, prostatitis i prostatični apscesi, tuberkuloza), tumori, kamenci ejakulatornog duktusa, uretralna kateterizacija kao jatrogena trauma te ostale transuretralne procedure. (39, 40, 41)

U kongenitalne uzroke opstrukcije ubrajaju se atrezija ejakulatornog duktusa, stenoza, utrikularna, Müllerova i Wolffova cista (42), a određeni broj slučajeva može biti i genetski uzrokovan (neke mutacije CFTR gena koje uzrokuju minor varijantu cistične fibroze). (43)

Nakon što se posumnja u opstrukciju ejakulatornog dukutsa treba napraviti daljnju evaluaciju. Danas se koristi transrektalni ultrazvuk da identificira mjesto i stupanj opstrukcije.Prema *„screening“* studijama prilikom kojih je analizirana prostata, pokazalo se da čak 5% muške populacije ima cistu ejakulatornog duktusa, iako ne uzrokuju sve neplodnost. (44)

Također, potrebno je napraviti biopsiju testisa da se potvrdi normalna spermatogeneza te se radi vazografija radi utvrđivanja mjesta opstrukcije.

Značenje ovog ne tako čestog uzroka je u tome da je potencijalno reverzibilan s obzirom na mogućnost transuretralne resekcije mjesta opstrukcije.

6.3.2. Kongenitalna bilateralna odsutnost sjemenovoda

CBAVD je uzrok infertilnosti u 1 % muškaraca te čak 6 % onih koji imaju opstruktivnu azoospermiju. (45, 46)

CBAVD ima dvije genetske podloge: jedna uključuje mutacije u genima koji su odgovorni za nastanak cistične fibroze, a druga uključuje nepoznati genetski mehanizam koji kontrolira diferencijaciju mezonefritičkog duktusa. (47, 48)

Sjemenik je pri fizikalnom pregledu normalne veličine, glava pasjemenika je uvijek prisutna i puna je tekućine iz testisa. Tijelo i rep pasjemenika se također mogu pronaći. Sjemenovodi su odsutni obostrano prilikom palpacije, a također su i sjemeni mjehurići odsutni ili atrofični. Ejakulat se sastoji samo od prostatične tekućine. Za razliku od CF, pankreatična i plućna funkcija su uredne

6.3.3 Funkcionalni i mehanički poremećaji ejakulacije

6.3.3.1. Retrogradna ejakulacija

U prošlosti se radilo relativno puno Y-V plastika vrata mjehura. Ta operacija je rađena u mnogim stanjima poput urinarnih infekcija, vezikoureteralnog refluksa, enureze i tako dalje, a nije pokazivala dobre rezultate, stoga je ta operacijska tehnika za navedene dijagnoze napuštena. (49)

No, kao posljedica izvedenih operacije često je zaostajala retrogradna ejakulacija prema mjehuru zbog inkompetencije njegova vrata.

6.3.3.2. Ozljede kralježnične moždine

Većina povreda kralježnične moždine događa se mladim muškarcima. Uspoređujući kompletne visoke i niske ozljede, istraživači su došli do zaključka da samo 4% onih s visokom ozljedom može ejakulirati naspram 18% onih s ozljedom caude equine. (50)

Oni s visokom ozljedom imaju netaknuti ejakulatorni refleks, ali su ostali bez konekcija s višim centrima. Niske ozljede (ispod S2 – S4) također ostavljaju ejakulatorni refleks intaktnim te je u većem broju slučajeva moguća propulzivna ejakulacija. Nedostatak

propulzivne ejakulacije i prisutnost retrogradne ejakulacije sugerira da postoji nepotpuna i/ili nekoordinirana stimulacija centara kralježnične moždine zaduženih za ejakulatorni refleks.

6.3.3.3. Niske abdominalne i zdjelične operacije

Osim očitih posljedica radikalne prostatektomije i cistektomije na ejakulatornu funkciju, postoje i određene druge operacije u retroperitoneumu i zdjelici koje mogu ozljediti simpatičke i parasimpatičke živce. Gornji hipogastrični pleksus može biti oštećen prilikom operacija rektuma i drugih, nešto rjeđih, zdjeličnih operacija što dovodi do pojave retrogradne ejakulacije. Nakon radikalnih rektalnih operacija ejakulatorna disfunkcija pojavljuje se u 36 – 60 % slučajeva. (51)

6.3.3.4. Dijabetes

U osoba oboljelih od dijabetesa tipa 1 u 87% nalazi se disfunkcija mokraćnog mjehura, erektilna disfunkcija u 35 – 75%. (52)

Ejakulatorna disfunkcija se nešto rjeđe nalazi, ali i prikrivena je erektilnom disfunkcijom. Pretpostvlja se da poremećaj ejakulacije (retrogradnu ejakulaciju i anejakulaciju) ima 40% muškaraca s dijabetesom tipa 1. U određenom broju slučajeva, pogotovo u onih s retrogradnom ejakulacijom, može se dati neki od simpatomimetika. U osoba koje pate od anejakulacije, simpatomimetici mogu pomoći, ali će najčešće biti potrebno uzeti spermu kirurškim putem iz sjemenika ili elektroejakulacijom.

6.4. Imunološki uzroci neplodnosti

Imunološka infertilnost je uzrokovana abnormalnim imunosnim odgovorom na spermu. I stanična i humoralna imunost imaju ulogu u ovom obliku autoimunosti. Nedostatak kontroliranih eksperimenata i kompleksnost imunološkog odgovora glavni su razlozi za,

za sada dosta površno, poznavanje ovog područja.

Autoimunost prema spolnim stanicama ima dvije glavne forme; sjemenik-specifični i antispermatski oblik. (53)

Sjemenik-specifični antigeni su obično potencirani infekcijom, najčešće mumps orhitisom. Ovaj oblik autoimunosti uzrokuje tešku, generaliziranu upalu sjemenika s posljedičnom destrukcijom intersticijskih i epitelijalnih komponenti.

Antispermatska protutijela usmjerena su prema zametnom epitelu što dovodi do specifičnog smanjenja same produkcije sperme.

Čak do 12 % muškaraca podvrgnutih evaluaciji infertilnosti ima antispermalna protutijela (ASA). (54)

ASA se mogu naći u seminalnoj plazmi, serumu i vezana direktno na spermu. Produkcija protutijela može biti primarna i sekundarna – ovisno o događaju koji je doveo do imunosne aktivacije. (55)

Primarni uzrok je idiopatski, odnosno nepoznati događaj dovodi do aktivacije protutijela. Sekundarni uzroci aktivacije protutijela su posttraumatski, infektivni, termalni ili opstruktivni koji su doveli do prezentacije autoatigena imunosnom sustavu (detaljniji pikaz u Tablici 2).

Jednom kad se stvore autoantitijela, infertilnost može nastati jednostavno zbog smanjenja broja spermija. ASA mogu dijelovati na motilitet spermija, njihovo prodiranje kroz ženski spolni sustav i sposobnost da oplode jajnu

stanicu. Kada je više od 50 % spermija povezano s protutijelima, značajno se smanjuje vjerojatnost prodiranja spermija kroz cervikalnu sluz. (56)

Sposobnost ASA da uzrokuju spontani pobačaj se pretpostavlja, ali za sada još uvijek nije definitivno dokazana. (57, 58, 59)

Iako su ASA prisutna u mnogim slučajevima infertilnosti uzrokovanom abnormalnim imunosnim odgovorom, u velikom broju muškaraca i nisu pronađena što sugerira da vjerojatno postoji i stanično posredovan autoimunosni odgovor. (60, 61)

Tablica 2: stanja povezana s aktivacijom ASA Prema: L. Lipshultz, et. Al. U: Infertility in the Male 4th ed., Immunologic Infertility (2009) Uz dopuštenje: Cambridge BBS

Obstruction
Vasectomy and reversal Idiopathic
Idiopathic epididymal obstruction
Ejaculatory duct obstruction
Congenital absence of the vas deferens
Inflammation
Orchitis
Venereal disease
Prostatitis
Cancer
Thermal
Varicocele
Cryptorchidism
Hot baths, tubs
Trauma
Coital
Torsion

Testis biopsy
Oral, rectal exposure
Genetic
Thymic maldevelopment
HLA-B28 haplotype

6.5. Infektivni (upalni) uzročnici

Normalno je muški genitalni trakt proksimalnije od uretre sterilan.

Infekcije mogu biti bakterijske ili virusne i očituju se u akutnom, kroničnom ili subkliničkom obliku. Infekcije uzrokuju infertilnost na nekoliko načina; utječu na spermatogenezu, uzrokuju disfunkciju spermija, dovode do opstrukcija kanalnog sustava i inhibiraju funkciju akcesornih žlijezda.

6.5.1. Uretritis

Infekcije mogu afektirati nekoliko lokacija u genitourinarnom traktu. Najčešće sijelo infekcija je uretra. Infekcije uretre se dijele na gonokokne i negonokokne (više na Slici 1). Bolesnici mogu imat simptome poput pečenja, poteškoća mokrenja, iscjetka, ali često ostaju i asimptomatski.

6.5.2. Prostatitis

Infekcije prostate se dijele na četiri glavna oblika: akutni bakterjski prostatitis, kronični bakterijski prostatitis, kronični nebakterijski prostatitis/kronični zdjelični bolni sindrom i asimptomatska upala prostate. Utjecaj prostatitisa na infertilnost u muškaraca je kontroverzna. Postoji niz oprečnih istraživanja, no zasad je najvjerojatniji zaključak Pasqualottoa i suradnika koji tvrde da najviše utjecaja na neplodnost ima kronični

nebakterijski prostatitis, odnosno kronični zdjelični bolni sindrom zbog razvoja oksidativog stresa radi prostatične upale. (64)

U svakom slučaju, daljnja istraživanja ovog područja su potrebna.

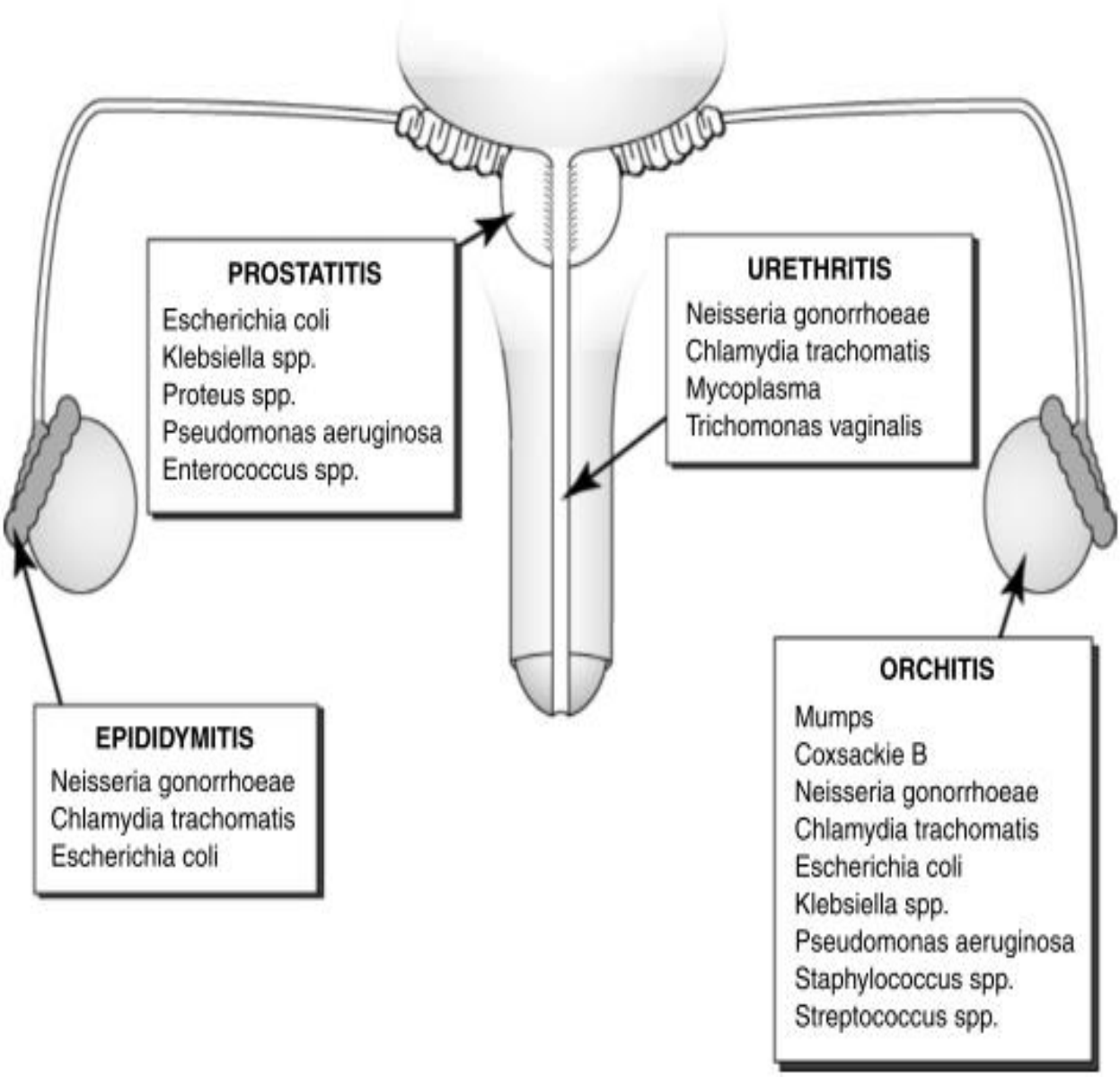
6.5.3. Epididimitis

Epididimitis je jedan od najčešćih uzroka akutnog skrotuma. Očituje se unilateralnim oticanjem mošnji i boli. U muškaraca mlađih od 35 godina najčešći uzročnici su C. trachomatis ili N. gonorrhoeae, dok je u muškaraca starijih od 35 godina najčešći uzročnik E. Coli. (65)

Nekoliko je autora dokazalo da u slučaju akutnog epididimitisa postoji prolazni poremećaj motiliteta i broja spermija, no s pravovremenom antibiotskom terapijom poremećena funkcija spermija se obično normalizira. (66, 67)

6.5.4. Orhitis

Najčešći uzrok su virusne infekcije do kojih dolazi hematogenim širenjem. Paramyxovirus koji uzrokuje zaušnjake može uzrokovati i orhitis u dječaka postpubertalne dobi u čak 20 % slučajeva. 5 – 6 dana nakon nastanka parotitisa se pojavljuje bolnost u sjemenicima i oteklina, no u 40 % slučajeva orhitis bude subklinički. Danas, zbog cjepiva, opasnost od orhitisa i nije tako velika, iako treba upozoravati na moguće posljedice zbog rastuće antivakcinalne propagande. Testikularna atrofija se pojavljuje u 30 – 50 % pacijenata s preboljelim mumps orhitisom, stoga infertilnost može biti dugoročna posljedica. (68)



Slika 1: Mjesta i uzročnici infekcija genitourinarnog sustava. Prema L. Lipshultz, et. Al. U: Infertility in the Male 4th ed., The effect of genital tract infection and inflammation (2009) Uz dopuštenje : BBS Cambridge

6.6. Štetni učinak okolišnih kemikalija i lijekova

Mnogo okolišnih faktora utječe na fertilnost muškaraca. Postoji mnoštvo istraživanja provedenih za puno okolišnih faktora poput raznih endogenih disruptora, debljine, kemijskih spojeva s estrogenim djelovanjem, pušenja cigareta, abususa alkohola, ekscesivnog korištenja mobilnih telefona, lijekova itd... Endogeni disruptori su danas ubikvitarni. Nalaze se u malim količinama u hrani kao posljedica korištenja pesticida i fungicida. Nalaze se u plastičnim bocama i drugim često korištenim stvarima, u insekticidima i raznim otapalima. Kemijski spojevi s estrogenim djelovanjem, metil bromid, metil klorid, DDT i drugi spojevi iz pesticida te ftalati imaju direktno gonadotoksično djelovanje. Lijekovi, alkohol i druge supstance koje se često koriste također mogu utjecati na reproduktivni sistem interferirajući s HHO, direktnim gonadotoksičnim djelovanjem, promjenama u erektilnoj, ejakulatornoj i seksualnoj funkciji. Kemoterapeutici mogu uzrokovati ireverzibilno oštećenje sjemenika, stoga treba svima ponuditi mogućnost pohranjivanja sperme prije liječenja.

Alkohol – ekscesivno pijenje alkohola kroz duži vremenski period rezultira erektilnom disfunkcijom, smanjenim libidom i ginekomastijom. Također djeluje na HHO uzrokujući testikularnu disfunkciju. (69)

Nema dokaza da umjereno pijenje alkohola utječe na fertilnost.

Marihuana – smanjuje broj, pokretljivost i morfologiju spermija. (70)

Kokain uzrokuje erektilnu disfunkciju, a amfetamin smanjeni libido. (71)

Mobilni telefoni – recentne in vitro i in vivo studije su pokazale da postoji smanjenje broja, pokretljivosti, vijabilnosti i poremećaj morfologije spermija. Ne zna se jesu li ti efekti klinički značajni i pojavljuju li se zbog topline koju stvaraju uređaji ili zbog elektromagnetskog djelovanja. (72, 73, 74)

Sildenafil i vardenafil – randomizirana, dvostruko slijepa, s placebom kontrolirana studija Jarvija i suradnika pokazala je da kronično korištenje (svaki dan kroz 6 mjeseci) navedenih lijekova ne uzrokuju promjene u parametrima spermija. (75)

Pušenje cigareta – u muškaraca uzrokuje smanjenje produkcije sperme, motiliteta i poremećaj morfologije. (76, 77)

Istraživanja su pokazala da sinovi majki koje su pušile u trudnoći imaju smanjene sjemenike te da im je 25 % smanjena količina sperme, a i morfologija i motilitet su također bili narušeni više nego u kontrolnoj skupini. (78)

U dimu cigarete ima više od 4000 spojeva, a više od 30 njih su mutageni i/ili karcinogeni. Nikotin i njegov topljivi metabolit, kotinin, mogu prijeći krvno – testikularnu barijeru i uzrokovati smanjenje motiliteta spermija. (79)

Kadmij štetno djeluje na Sertollijeve stanice, a uzrokuje i nekrozu tkiva što sve utječe na smanjenje fertilnosti. (80)

Većina mehanizama preko kojih dim cigarete djeluje na kvalitetu sjemena ostaje nepoznata, iako zasigurno postoji veliki broj molekula koje štetno djeluju na fertilitet muškaraca.

7. Liječenje

Liječenje muške neplodnosti je izuzetno široko područje koje nadilazi temu ovog rada. Ukratko će biti spomenuti neki od mogućih modaliteteta liječenja. U liječenju infertilnosti mjesto zauzimaju medikamenti, kirurški postupci te naposljetku metode za potpomognutu oplodnju. Medikamentozno liječenje ovisi o razini oštećenja. U slučaju pretestikularne disfunkcije, ovisno o dijagnozi, primjenjuju se: GnRh, FSH, LH, tamoksifen, inhibitori aromataze, aminoglutemid, testolakton, bromokriptin... Ukoliko je poremećaj na razini sjemenika, primjenjuju se: androgeni, glukokortikoidi, inhibitori fosfodiesteraze i prostaglandin sintetaze, blokatori mastocita... Ako se radi posttestikularnom oštećenju, mogu se primjenjivati: antibiotici, antioksidansi, arginin, kalikrein i tako dalje.

U određenim stanjima kirurško liječenje je metoda izbora. Ponajprije se tu radi o varikokelektomiji te reanastomoziranju određenih struktura. Relativno često se izvodi i transuretralna resekcija opstruiranog odvodnog kanala Još se radi i elektroresekcija seminalnih mjehurića. Kad specifično liječenje nije indicirano ili je bilo neuspješno, treba započeti s inseminacijom kroz tri do šest ciklusa, a nakon toga dolaze u obzir IVF i ICSI. (81)

8. Zahvale

Zahvaljujem svom mentoru, prof. dr. sc. Miri Kasumu, na velikoj pomoći pri pisanju ovog diplomskog rada te obitelji i bližnjima koji su mi bili velika podrška tijekom studija.

9. Literatura

1 – Krmpotić Nemanić J, Marušić A. Systema genitalia. U Krmpotć Nemanić J, Marušić A. Anatomija čovjeka. Zagreb: Medicinska naklada; 2007. Str. 376 - 389

2 – Tobergte DR, Curtis S. Infertility in the Male 4th ed. U:Evaluation of sperm function - L. Lipshultz, et. al., (Cambridge, 2009) BBS. Vol. 53, Journal of Chemical Information and Modeling. 2013.

3 – WHO, WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. 2000, Cambridge University Press: Cambridge.

4 - Seminara SB , Oliveira LM , Beranova M , Hayes FJ , Crowley WF . Genetics of hypogonadotropic hypogonadism . J Endocrinol Invest 2000 ; 23 : 560 –5

5 - Bojesen A , Juul S , Birkebaek NH , Gravholt CH. Morbidity in Klinefelter syndrome: a Danish register study based on hospital discharge diagnoses . J Clin Endocrinol Metab 2006 ; 91 : 1254 –60.

6 - Simm PJ , Zacharin MR. Th e psychosocial impact of Klinefelter syndrome: a year review . J Pediatr Endocrinol Metab 2006 ; 19 : 499 –505.

7 - Weiss JR , Moysich KB , Swede H. Epidemiology of male breast cancer . Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005 ; 14 : 20 –6

8 - Sokol RZ. Environmental toxins and male fertility. In: Kandeel F , ed. Male Reproductive Dysfunction: Pathophysiology and Treatment . New York, NY : Informa Healthcare , 2007 : 203–7

9 - Sigman M. Assisted reproductive technics for the treatment of male factor infertility . R I Med J 1991 ; 74 : 591 –6

10- Huhtaniemi I. Th e Parkes lecture. Mutations of gonadotrophin and gonadotrophin receptor genes: what do they teach us about reproductive physiology? J Reprod Fertil 2000 ; 119 : 173 –86

11 - Layman LC , Porto AL , Xie J , et al . FSH beta gene mutations in a female with partial breast development and a male sibling with normal puberty and azoospermia . J Clin Endocrinol Metab 2002 ; 87 : 3702 –7

12 - Gromoll J , Simoni M , Nordhoff V , et al . Functional and clinical consequences of mutations in the FSH receptor . Mol Cell Endocrinol 1996 ; 125 : 177 –82.

13 - Song GJ , Park YS , Lee HS , et al . Mutation screening of the FSH receptor gene in infertile men . Mol Cells 2001 ; 12 : 292 –7.

14 - Tobergte DR, Curtis S. Infertility in the Male 4th ed. - L. Lipshultz, et. al., (Cambridge, 2009) BBS. Vol. 53, Journal of Chemical Information and Modeling. 2013. P264

15 -] Barr ML. Th e natural history of Klinefelter's syndrome . Fertil Steril 1966 ; 17 : 429 –41.

16 - Becker KL , Hoff man DL , Underdahl LO , Mason HL. Klinefelter's syndrome: clinical and laboratory fi ndings in 50 patients . Arch Intern Med 1966 ; 118 : 314 –21.

17 - Oates RD. Clinical and diagnostic features of patients with suspected Klinefelter syndrome . J Androl 2003 ; 24 : 49 –50.

18 - Visootsak J , Graham JM . Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies . Orphanet J Rare Dis 2006 ; 1 : 42 .

19 - Visootsak J , Graham JM . Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies . Orphanet J Rare Dis 2006 ; 1 : 42 .

20 - Yoshida A , Miura K , Nagao K , et al . Sexual function and clinical features of patients with Klinefelter's syndrome with the chief complaint of male infertility . Int J Androl 1997 ; 20 : 80 –5.

21 - Tomasi PA , Oates R , Brown L , Delitala G , Page DC. Th e pituitary–testicular axis in Klinefelter's syndrome and in oligo-azoospermic patients with and without deletions of the Y chromosome long arm . Clin Endocrinol (Oxf) 2003 ; 59 : 214 –22.

22 - Aksglaede L , Andersson AM , Jorgensen N , et al . Primary testicular failure in Klinefelter's syndrome: the use of bivariate luteinizing hormone–testosterone reference charts . Clin Endocrinol (Oxf) 2007 ; 66 : 276 –81

23 - Tobergte DR, Curtis S. Infertility in the Male 4th ed. - L. Lipshultz, et. al., (Cambridge, 2009) BBS. Vol. 53, Journal of Chemical Information and Modeling. 2013. P149

24 - Wegner HE , Ferszt A , Wegner RD , Dieckmann KP. Mixed gonadal dysgenesis: a rare cause of primary infertility. Report of 2 cases and review of the literature . Urologe A 1994 ; 33 : 342 –6.

25 - Jobling MA , Tyler-Smith C. Th e human Y chromosome: an evolutionary marker comes of age . Nat Rev Genet 2003 ; 4 : 598 –612.

26 - Dam AH , Koscinski I , Kremer JA , et al . Homozygous mutation in SPATA16 is associated with male infertility in human globozoospermia . Am J Hum Genet 2007 ; 81 : 813 –20

27 - Zuccarello D , Ferlin A , Cazzadore C , et al . Mutations in dynein genes in patients aff ected by isolated non- syndromic asthenozoospermia . Hum Reprod 2008 23 : 1957 –62

28 - Griffi n JE , McPhaul MJ , Russell LD , Wilson JD. Th e androgen resistance syndromes: Steroid 5 alpha reductase-2 defi ciency, testicular feminization and related disorders. In: Scriver CS , Beaudet AL , Sly WS , Valle D , eds. Th e Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases . New York, NY : McGraw-Hill , 2001 : 4117 –46.

29 - Bangsboll S , Qvist I , Lebech PE , Lewinsky M. Testicular feminization syndrome and associated gonadal tumors in Denmark . Acta Obstet Gynecol Scand 1992 ; 71 : 63 –6.

30 - Tobergte DR, Curtis S. Infertility in the Male 4th ed. - L. Lipshultz, et. al., (Cambridge, 2009) BBS. Vol. 53, Journal of Chemical Information and Modeling. 2013. 258 p.

31 - McPhaul MJ , Marcelli M , Tilley WD , et al . Molecular basis of androgen resistance in a family with a qualitative abnormality of the androgen receptor and responsive to high-dose androgen therapy . J Clin Invest 1991 ; 87 : 1413 –21.

32 - Wilson JD , Griffi n JE , Russell DW. Steroid 5α-reductase 2 defi ciency . Endocr Rev 1993 ; 14 : 577 –93

33 - . Tobergte DR, Curtis S. Infertility in the Male 4th ed. - L. Lipshultz, et. al., (Cambridge, 2009) BBS. Vol. 53, Journal of Chemical Information and Modeling. 2013. 1689-1699 p.

34 - Saypol DC , Lipshultz LI , Howards SS . Varicocele. In: Lipshultz LI , Howards SS , eds. Infertility in the Male , 1st edn. New York, NY: Churchill Livingstone , 1983

35 - World Health Organization . Th e infl uence of varicocele on parameters in a large group of men presenting to infertility clinics . Fertil Steril 1992 ; 57 : 1289 –93.

36 - Comhaire F , Monteyne R , Kunnen M . Th e value of scrotal thermography as compared with selective retrograde venography in the internal spermatic vein for the diagnosis of “subclinical” varicocele . Fertil Steril 1976 ; 27 : 694 –8.

37 - Girgis SM , Etriby A , El-Hefnawy H , Kahil S . Aspermia: a survey of 49 cases. Fertil Steril 1968 ; 19 : 580 –8

38 - Schlegel PN. Management of ejaculatory duct obstruction. In: Lipshultz LI, Howards SS, eds. Infertility in the Male, 3rd edn. St. Louis, MO: Mosby Year Book, 1997

39 - Pryor JP , Hendry WF . Ejaculatory duct obstruction in subfertile males: analysis of 87 patients . Fertil Steril 1991 ; 56 : 725 –30.

40 – Meacham RB , Hellerstein DK , Lipshultz LI . Evaluation and treatment of ejaculatory duct obstruction in the infertile male . Fertil Steril 1993 ; 59 : 393 –7.

41 – Hellerstein DK , Meacham RB , Lipshultz LI . Transrectal ultrasound and partial ejaculatory duct obstruction in male infertility . Urology 1992 ; 39 : 449 –52

42 – Mayersak JS . Urogenital sinus-ejaculatory duct cyst: a case report with a proposed clinical classifi cation and review of the literature . J Urol 1989 ; 142 : 1330 –2.,

43 – Meschede D , Dworniczak B , Behre HM , et al . CFTR gene mutations in men with bilateral ejaculatory-duct obstruction and anomalies of the seminal vesicles . Am J Hum Genet 1997 61 : 1200 –2

44 – Kim ED , Onel E , Honig SC , Lipshultz LI . Th e prevalence of cystic abnormalities of the prostate involving the ejaculatory ducts as detected by transrectal ultrasound . Int Urol Nephrol 1997 ; 29 : 647 –52.

45 – Grangeia A , Niel F , Carvalho F , et al . Characterization of cystic fi brosis conductance transmembrane regulator gene mutations and IVS8 poly(T) variants in Portuguese patients with congenital absence of the vas deferens . Hum Reprod 2004 ; 19 : 2502 –8.

46 – Ferlin A , Raicu F , Gatta V , Zuccarello D , Palka G , Foresta C. Male infertility: role of genetic background . Reprod Biomed Online 2007 ; 14 : 734 –45

47 – McCallum T, Milunsky J, Munarriz R, et al. Unilateral renal agenesis associated with congenital bilateral absence of the vas deferens: Phenotypic fi ndings and genetic considerations. Hum Reprod 2001; 16 : 282 –8.

48 – Southern KW. Cystic fi brosis and formes frustes of CFTR-related disease . Respiration 2007; 74 : 241

49 – Ochsner MG , Burns E , Henry HH. Incidence of retrograde ejaculation following bladder neck revision as a child . J Urol 1970 ; 104 : 596 –7

50 – Bors E , Comarr AE. Neurological disturbances of sexual function with special reference to 529 patients with spinal cord injury . Urol Surv 1960 ; 10 : 191 –222

51 - Rees PM , Fowler CJ , Maas CP. Sexual function in men and women with neurological disorders . Lancet 2007 ; 369 : 512 –25

52 - Vinik AI , Maser RE , Mitchell BD , Freeman R . Diabetic autonomic neuropathy . Diabetes Care 2003 ; 26 : 1553 –79

53 - Turek PJ , Lipshultz LI. Immunologic infertility . Urol Clin North Am 1994 ; 21 : 447 –68

54 - Hendry WF , Morgan H , Stedronska J. Th e clinical signifi cance of antisperm antibodies in male subfertility . Br J Urol 1977 ; 49 : 757 –62

55 - Hendry WF. Th e signifi cance of antisperm antibodies: measurement and management . Clin Endocrinol (Oxf) 1992 ; 36 : 219 –21

56 - Fjallbrant B. Cervical mucus penetration by human spermatozoa treated with anti-spermatozoal antibodies from rabbit and man . Acta Obstet Gynecol Scand 1969 ; 48 : 71 –84.

57 - Johnson LV , Calarco PG. Mammalian preimplantation development: the cell surface . Anat Rec 1980 ; 196 : 201 –19.

58 - Menge AC , Fleming CH. Detection of sperm antigens on mouse ova and early embryos . Dev Biol 1978 ; 63 : 111 –17.

59 - O'Rand MG. Th e presence of sperm-specifi c surface isoantigens on the egg following fertilization . J Exp Zool 1977 ; 202 : 267 –73.

60 - Walsh TJ , Joyner BD. Evaluation of the pediatric patient with a non-traumatic acute scrotum . AUA Update Series 2005 ; 24 : Lesson 12, 97 .

61 – Anderson MJ , Dunn JK , Lipshultz LI , Coburn M . Semen quality and endocrine parameters aft er acute testicular torsion . J Urol 1992 ; 147 : 1545 –50

62 – Bar-Chama N , Goluboff E, Fisch H. Infection and pyospermia in male infertility: is it really a problem? Urol Clin North Am 1994 ; 21 : 469 –75.

63 - Anderson DJ . Th e eff ect of genital tract infection and infl ammation on male infertility. In: Lipshultz LI , Howards SS , eds. Infertility in the Male , 3rd edn. St. Louis, MO: Mosby Year Book, 1997 : 326–35.

64 - Pasqualotto FF , Sharma RK , Potts JM , et al . Seminal oxidative stress in patients with chronic prostatitis . Urology 2000 ; 55 : 881 –5.

65 - 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 : 421 –32

66 - Berger RE , Alexander ER , Harnisch JP , et al. Etiology, manifestations and therapy of acute epididymitis: prospective study of 50 cases . J Urol 1979 ; 121 : 750 –4.

67 - Weidner W , Garbe C , Weissbach L , et al. Initial therapy of acute unilateral epididymitis using ofl oxacin. II. Andrological fi ndings. Urologe A 1990 ; 29 : 277 –80.

68 - McCormick WM , Rein MF. Prostatitis, epididymitis, and orchitis . In: Mandell G , Bennett J , Dolin R , eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles of Infectious Disease , 6th edn. Philadelphia, PA: Churchill- Livingstone , 2005

69 - Buff um J. Pharmacosexology: the eff ects of drugs on sexual function-a review . J Psychoactive Drugs 1982 ; 14 : 5

70 - Nudell DM, Monoski MM, Lipshultz Li. Common medications and drugs: how they aff ect male fertility . Urol Clin North Am 2002 ; 29 : 965 –73

71 - Nudell DM, Monoski MM, Lipshultz Li. Common medications and drugs: how they aff ect male fertility . Urol Clin North Am 2002 ; 29 : 965 –73

72 - Agarwal A , Deepinder F , Sharma RK , Ranga G , Li J . Eff ect of cell phone usage on semen analysis in men attending infertility clinic: an observational study . Fertil Steril 2008 ; 89 : 124 –8.

73 - Erogul O , Oztas E , Yildirum I , et al . Eff ects of electromagnetic radiation from a cellular phone on human sperm motility: an in vitro study . Arch Med Res 2006 ; 37 : 840–3 .

74 - Wdowiak A , Wdowiak L , Wiktor H . Evaluation of the eff ect of using mobile phones on male fertility . Ann Agric Environ Med 2007 ; 14 : 169–72

75 - Jarvi K, Dula E, Drehobl M, et al . Daily vardenefi l for 6 months has no detrimental eff ects on semen characteristics or reproductive hormones in men with normal baseline levels . J Urol 2008; 179 : 1060 –5

76 - Omu AE , Dashti H , Mohammed AT , Mattappallil AB . Cigarette smoking causes impairment of spermatozoal quality: Andrological and biochemical evaluation . Med Prin Pract 1998 ; 7 : 47 –53.

77 - Kunzle R , Mueller MD , Hanggi W , et al . Semen quality of male smokers and nonsmokers in infertile couples . Fertil Steril 2003 ; 79 : 287 –91

78 - Jensen K , Jorgensen N , Punab M , et al . Association of in utero exposure to maternal smoking with reduced semen quality and testes size in adulthood: a cross-sectional study of 1,770 young men from the general population in fi ve European countries. Am J Epidemiol 2004 ; 159 : 49 –58.

79 - Pacifi ci R , Altieri I , Gandini L , et al . Nicotine, cotinine, and trans-3-hydroxycotinine levels in seminal plasma of smokers: eff ect on sperm parameters. Th er Drug Monitor 1993 ; 15 : 358 –63

80 – Li LH, Heindel JJ. Sertoli cell toxicants. In: Korach KS, ed. Reproduction and Developmental Toxicology. New York, NY: Marcel Dekker, 1998 : 655 – 91

81 - Tournaye, Curr Opin Obstet Gynecol 18:2006, 253.

10. Životopis

OSOBNE INFORMACIJE:

Ivan Tonković

33000 Virovitica, (Hrvatska)

Datum rođenja: 29.10.1993.

OBRAZOVANJE I OSPOSOBLJAVANJE:

- 2012.-2018. Medicinski fakultet u Zagrebu
- 2008.-2012. Prirodoslovno - matematička gimnazija Petra Preradovića Virovitica
- 2000.-2008. Osnovna škola Vladimir Nazor Virovitica

MATERINSKI JEZIK: hrvatski
OSTALI JEZICI: engleski

OSOBNE VJEŠTINE:

1. KOMUNIKACIJSKE VJEŠTINE:

- visoke komunikacijske vještine stečene tijekom studijskog obrazovanja, seminarskih izlaganja, sudjelovanjem na okruglim stolovima s različitim temama, radom s pacijentima u bolnicama
- otvoren i komunikativan
- pristupačan
- prilagodljiv komunikaciji u timskom radu
- argumentirano iznošenje svojih tvrdnji
- sposobnost rješavanja konflikata komunikacijom te postizanje dogovora

2. ORGANIZACIJSKE VJEŠTINE:

- samostalan
- poznavanje organizacije

3. POSLOVNE VJEŠTINE:

- sposobnost javnog istupanja i prezentiranja
- dobro nošenje u napetim odnosima i pod pritiskom
- prilagodljiv svim uvjetima
- sposoban upravljati vremenom
- sposobnost pregovaranja
- uporan, strpljiv i snalažljiv

- odgovoran

INFORMATIČKA ZNANJA:

- dobro upravljanje Microsoft Office paketom (Word, Excel, PowerPoint,...)
- internet
- e-mail

VOZAČKA DOZVOLA:

- položena B kategorija i mogućnost korištenja vlastitog automobila
- položena B kategorija za upravljanje brodom

DODATNE INFORMACIJE:

KONFERENCIJE, CERTIFIKATI I SUDJELOVANJA:

2018. certifikat s radionice LA&HA instituta (primjena lasera u ginekologiji, dermatologiji i estetici) Portorož, Slovenija

2017. certifikat napredne radionice „Estetski i dermatološki tretmani s Nd:YAG i Er:YAG laserima“ Ljubljana, Slovenija

2017. certifikat s tečaja „neposredno održavanje života“ (ILS), Zagreb

2017. sudjelovanje na I. međunarodnom kongres o humanoj reprodukciji, XI. hrvatskom kongresu o ginekološkoj endokrinologiji, humanoj reprodukciji i menopauzi i IV. kongresu hrvatskog društva kliničkih embriologa s međunarodnim sudjelovanjem, Brijuni

2015. sudjelovanje na X. hrvatskom kongresu o ginekološkoj reprodukciji i menopauzi s međunarodnim sudjelovanjem, Brijuni

2015. certifikat s tečaja „osnovno održavanje života“ (BLS), Zagreb

2013. sudjelovanje na IX. hrvatskom kongresu o ginekološkoj endokrinologiji, humanoj reprodukciji i menopauzi, Brijuni

STIPENDIJA: stipendist Virovitičko-podravske županije (Opće bolnice Virovitica) zbog uspješnosti tijekom studiranja