

## Férfi eredetű meddőség

PÁSZTOR NORBERT

### Bevezetés

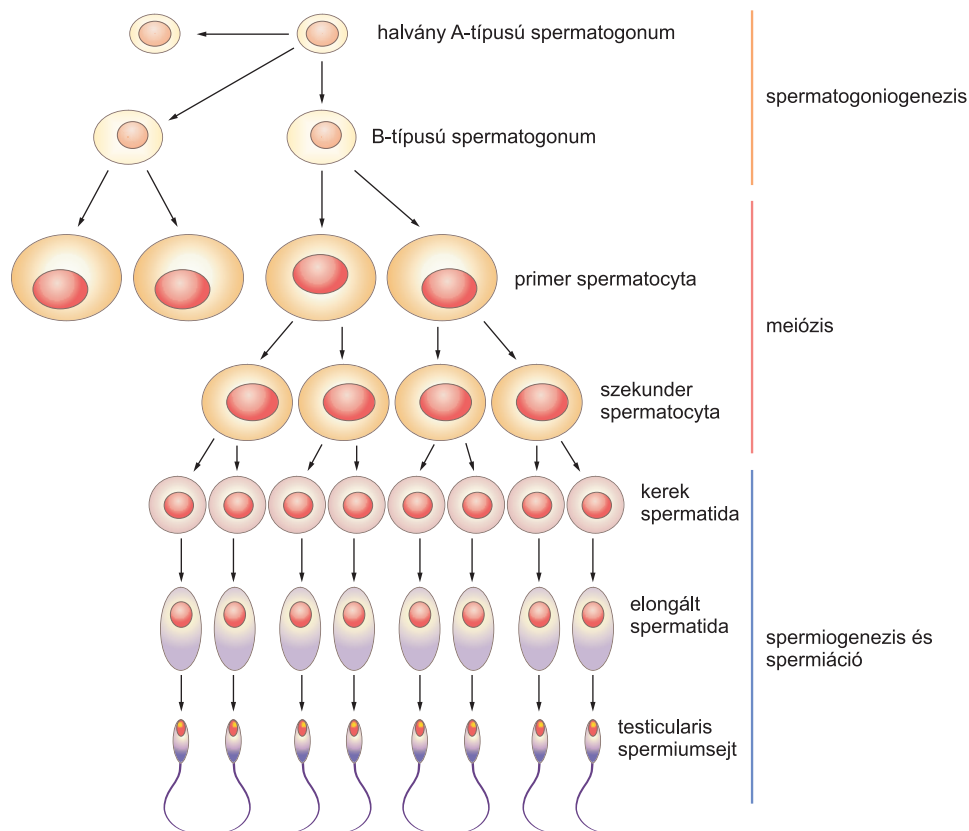
Egy pár gyermektelenségének hátterében akár 40–50%-ban a férfi reprodukciós funkcióinak zavara áll, emiatt az andrológiai kivizsgálás az első vizsgálatok között kell, hogy megtörténjen. Jelenlegi becslések szerint minden hetedik férfi találkozik a csökkent nemzőképesség problémájával és ez az arány a gyermekvállalás későbbre tolódásával, a 40 év feletti férfiak növekvő arányával várhatóan növekedni fog (1). Ebben a fejezetben a férfi meddőség témáját foglaljuk össze az élettani működéstől a gyakorlati teendőig.

### A férfireprodukció élettana

#### Spermatogenezis

A here szövettani szerkezet szerint és funkcionálisan is két részre osztható. A herecsatornácskákban történik a spermatogenezis, mely folyamat során a spermatogonium őssejtekből spermiumok képződnek, ebben a folyamatban kulcsszerepet játszanak a Sertoli-sejtek. A here intersticiális részeiben találhatóak a Leydig-sejtek, melyek többek között a tesztoszteron produkcióért felelősek.

A spermatogenezis kiinduló sejtjei az úgynevezett halvány A-típusú spermatogoniumok, melyek a folyamat első szakaszát jelentő spermatogoniogenezis során proliferáción mennek át és 16 naponként két, úgynevezett B-típusú spermatogoniummá differenciálódnak (2). A B-típusú őssejtekből meiotikus osztódás során primer spermatocyták, szekunder spermatocyták, majd végül a haploid kromoszóma szerkezetű kerek spermatidák alakulnak ki. A folyamat következő lépése a spermiogenezis, mely során a kerek spermatidákból elongált spermataida alakon keresztül testicularis spermiumok keletkeznek. Ezek a sejtek ezt követően a spermiáció folyamatával a herecsatornácskák lumenébe kerülnek (2). A spermatogenesis folyamatáról a *8.1. ábra* mutat áttekintést. Az az idő, amely a spermatogonium proliferációjától a spermiációig tart, tehát amely szükséges a hímvarsejtek képződéséhez, összesen 74 nap.



**8.1.ábra.** A hímivarsejt képződésének folyamata

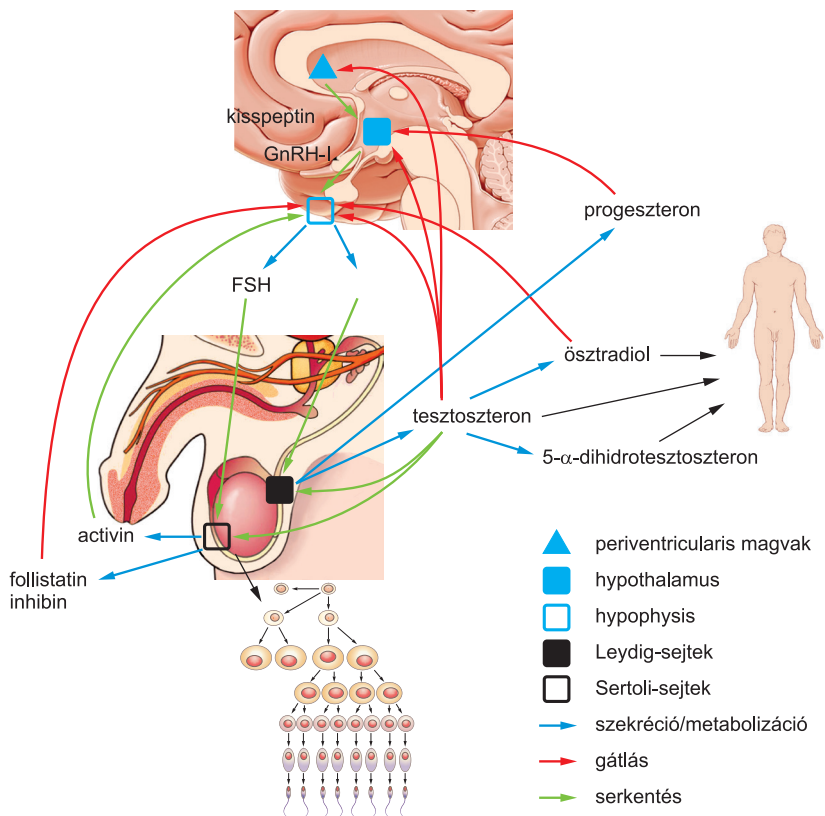
Normális esetben a herék folyamatos, nagy volumenű spermiumképzésre képesek, egy here percnként 25 000 hímivarsejt termelésére is alkalmas (2). Egy halvány A-típusú spermatogoniumból 16 elongált spermatida keletkezhet, az egy ősejtől származó sejtek cytoplasmahíddal egymással összeköttetésben állnak. A ténylegesen keletkezett sejtek számát a folyamat során bekövetkező apoptózis aránya befolyásolja, mivel a spermatocyták 30-40%-ából a sejtek degenerációja miatt nem keletkeznek kerek spermatida. A here spermiumtermelése valamelyest függ az életkortól, fiatalokban a hímivarsejt termelés megindulásakor, majd idős korban az egy nap alatt termelt hímivarsejtek száma a reprodukciós életszakasz maximumához viszonyítva igazoltan kevesebb (2).

A hímivarsejtek termelődésének folyamatában kulcsszerepet játszanak a Sertoli-sejtek, melyek a germinális epitheliumban helyezkednek el, annak megközelítőleg 35–40%-át teszik ki. Fontos, hogy ezeknek a sejteknek a mennyisége nagyjából 15 éves korig növekszik, utána változatlan, felnőttkorban mitotikusan inaktívak. A számuk meghatározza a here

végző volumenét és a hímivarsejt termelő képességét, egy ilyen sejt ugyanis meghatározott számú spermium előalakkkal áll kapcsolatban (3). A magzati életben az úgynevezett elő Sertoli-sejtek részt vesznek a későbbi herecsatornácskák kialakításában (4). A Sertoli-sejtek feladatai rendkívül sokrétűek. Dajkasejteként koordinálják a spermatogenezis folyamatát, majd a spermiációt. Sejt közötti kapcsolatok révén létrehozzák a vér-here gátat, mely megvédi a haploid kromoszómaszerkezetű, immunogén ivarsejteket és előalakokat az immunfolyamatoktól. A Sertoli-sejtek jelentős részt vállalnak a herecsatornácskákban lévő folyadék összetevőinek termelésében, a csatornácskákban lévő nyomás és folyamatos folyadékáramlás fenntartásában (4).

## A hímivarsejt-produkció hormonális szabályozása

A here funkciójának szabályozása a hypothalamus–hypophysis–here-tengelyen keresztül történik. A pubertás során többek között a központi idegrendszer periventriculáris magvaiban és nucleus arcuatusában megindul a kisspeptin neurotranszmitter pulztilis produkciója, mely a KISS1R (korábban GPR54) receptoron keresztül felelős a hypothalamus sejtjeinek gonadotropin-releasing hormon-I (GnRH-I) szekréciójáért. A kisspeptin-KISS1R-rendszer működése esszenciális a nemi érés létrejöttében, illetve a felnőttkorban a normál gonadotropin és androgén hormon elválasztásában (5). A hypothalamic GnRH szabályozza az agyalapi mirigy luteinizáló hormon (LH) és a folliculusstimuláló hormon (FSH) szekrécióját. A GnRH és az LH pulztilis felszabadulása a kisspeptin-rendszer pulztilis működésével áll szoros összefüggésben. Az LH elválasztása rövid féléletideje (60 perc) miatt az FSH-hoz viszonyítva kifejezettebb pulztilitást mutat, napi 8–20 szekréciós csúcspont jellemző. Bár a GnRH-I lényegében egyedüli hormonnaként szabályozza a két gonadotropin elválasztását, a hormonszekréció amplitúdójának és a pulztilitás frekvenciájának változásával a hypothalamus képes az LH és az FSH termelődésének külön szabályozására (6). Az LH és az FSH hatásait specifikus receptorok közvetítik. Az LH hatását elsősorban a Leydig-sejteken fejti ki, melyek már a magzati életben felelősek a tesztoszteron produkciójáért. Születésig ez a hormonális aktivitás lecsökken, majd születést követően fiúcsesemőkben a tesztoszteronszint emelkedni kezd, csúcát a 1–3 hónapos életkorban éri el, majd a 6. élethónapra ismételten lecsökken. Ez az úgynevezett mini-pubertás vélhetően erőteljes hatással bír a here növekedésére és későbbi funkciójára (7). A pubertás után a herében a szérumszintnél jelentősen magasabb tesztoszteronkoncentráció mérhető, mely a spermiumtermelés legfontosabb lokális regulátora. Az intratesticularis tesztoszteron az FSH-val együtt szabályozza a Sertoli-sejtek funkcióját, illetve a spermatogoniogenezist. Fontos, hogy a hímivarsejt termelés szabályozása a meiotikus fázisba belépő spermatogoniumok számán, illetve az apoptosishoz áldozatul eső sejtek arányán keresztül történik. A hormonális szabályozásban a Sertoli-sejtek által termelt ac-



8.2. ábra. A here működésének hormonális szabályozása

visszacsatolás
 tivin az FSH termelésére pozitív hatással bír, míg a negatív visszacsatolás egyrészt a tesztoszteron végzi mind a kisspeptin rendszer neuronjain, a hypothalamus GnRH-termelő sejtjein, illetve az agyalapi mirigy gonadotropin szekretáló sejtjein. A Sertoli-sejtek által termelt inhibin és follistatin, valamint a tesztoszteronból a perifériás szövetekben keletkező ösztradiol elsősorban az agyalapi mirigy funkcióját gátolja. A szteroid szintézis folyamata során a Leydig-sejtekben termelő progesteron szintén a hypothalamikus működésre hat gátló módon. A hereműködés hormonális szabályozását áttekintő módon a 8.2. ábra szemlélteti.

## A mellékhere működése

A here hímivarsejtjei a Sertoli-sejtek által szekretált folyadékkal az efferens csatornácákon keresztül a mellékhere fejének csatornájába sodródnak. A herét elhagyó spermiumok

önálló fertilizációra nem képesek, ez a képesség a mellékhere csatornájában való haladásuk során, egy érési folyamat eredményeképpen jelenik meg. A mellékhere corpusának sejtjeiben termelt és szekretált P34H-protein befedi a spermium acrosomájának megfelelő sejtfelszínt, és így kulcsfontosságú szerepet játszik a zona pellucidához való kapcsolódásban. A mellékhere csatornájának teljes hossza eléri az 5–6 métert. Igazolt, hogy legalább a mellékhere testének középső régiójáig el kell jutnia egy hímivarsejtnek ahhoz, hogy megtermékenyítésre képes legyen, illetve a fertilizációs képessége a mellékherében való előrehaladása során folyamatosan nő (8). A hímivarsejtek áthaladási ideje 2–11 nap között változik. Ez alatt az időszak alatt a spermium mozgásra képessé válik, és a mellékhere által szekretált faktorok hatására javul a hímivarsejt mozgáskoordinációja. A kóros formák abszorpciója miatt növekszik a normál morfológiájú spermiumok aránya. Feltételezhető, hogy a férfi meddőség bizonyos eseteiért a mellékhere diszfunkciója felelős (8). A mellékhere funkcióit a 8.1. táblázat foglalja össze.

## Spermiumfunkció és fertilizáció

Az ejaculatio során a spermiumok a ductus deferens–ductus ejaculatorius–urethra útvonalon hagyják el a mellékherét. Az ondó az ejaculatiót követően egy nagy viszkozitású állagot vesz fel a vesicula seminálisok által hozzáadott semenogelin-I protein hatására. Ekkor a spermiumok immobilizált állapotban vannak, mely immobilizáció a prostatából szekretált prostataspecifikus antigén nevezetű fehérje proteolitikus működésének következtében megszűnik, ahogy az ejaculatum elfolyósodása előrehalad. Az elfolyósodást követően a hímivarsejtek a cervix nyákjába penetrálnak, majd az uterus úrén és a petevezetőn keresztül a petesejt felé haladnak. A spermium előrehaladásáért részben a hímivarsejt saját mozgása felelős, melyben kulcsfontosságú az ép farokrész, illetve a farokrész középrészében elhelyezkedő energiatermelő mitochondriumok zavartalan működése. Bizonyos esetekben a mitochondriumok elégtelen funkciója a spermium immotilitását, ezáltal infertilitást okoz. A női traktusban való előrehaladás közben megtörténik a hímivarsejt kapacitációja, mely során a sejtmembrán szerkezete megváltozik, a koleszteroltartalma csökken, így a membrán fluiditása nő. A hímivarsejtek egyes fehérjéinek lokalizációja és foszforilációja módosul, az intracelluláris pH- és kalcium-szint növekszik (9). Ezek a változások a hímivarsejt úgynevezett hiperaktivált állapotát hozzák létre, mely során a spermium mozgása megváltozik, igen széles, kanyargós, kevésbé progresszív mozgásmintát vesz fel. Ennek a mozgásmintának a következtében a spermium képes lesz a petevezető epitheliumától eltávolodni, növekszik a petesejtkomplexszel való találkozás esélye, és megnövekedett tolóerőt biztosít a petesejt körüli rétegeken, elsősorban a cumulus oophoruson való áthaladáshoz. A hiperaktivált spermiumok aránya összefüggést mutat a megtermékenyítő képességgel.

8.1. táblázat. A mellékhere funkciói

Motilitás	Fertilizáció	Ozmolaritás szabályozás	Antioxidáns kapacitás	Immunvédelem	Raktározás
Motilitásfokozó faktorok szekréciója	Javuló zona pellucida kötési képesség	L-karnitin, myo-inositol, glicerofoszfokolin szekréció	Szuperoxid-dizmutáz, glutation-peroxidáz szekréció	Vér-mellékhere gát	
Javuló spermiummotilitás	Javuló acrosoma-reakció képesség	Spermiumtúlélés javítása a női traktusban	Felszabaduló acrosinenzimek gátlása (acrosin inhibitor)	Immunszuppresszív faktorok szekréciója	
Érett spermium mozgásminták	Javuló fúziós képesség			Komplementreguláló fehérjék szekréciója	
	Javuló embrióminőség			Alacsony macrophag és komplementszint	
	Fokozott kromatin-kondenzáció				
	Növekvő normál morfológiatarány				

A fertilizáció során az intakt acrosomával bíró hímivarsejtek áthaladnak a granulosa sejtek által alkotott cumulus oophoruson, majd a zona pellucidához kötődnek. A kötődés két fő lépésből áll. A primer kötődés során a hímivarsejt fejének anterior régiója részben a P34H proteinen keresztül a zona pellucida ZP3 fehérjéhez kapcsolódik, mely a spermiumban elindítja az acrosoma reakciót (9). Az acrosoma reakció folyamán az acrosoma és a hímivarsejt fejrészének sejtmembránja egyesül, szolubilis proteázok szabadulnak fel, melyek a zona pellucidát bontják. A folyamat következtében a hímivarsejt primer kötődése megszűnik, melyet a spermium részéről a proacrosin fehérje, míg a zona pellucida részéről a ZP2 fehérje által biztosított szekunder kötődés vált fel.

Mivel a petesejthez való közvetlen kapcsolódásban a hímivarsejt fejének acrosoma mögötti régiója játszik szerepet, csak olyan, a perivitellinaris térbe jutott spermium képes a megtermékenyítésre, melynél az acrosoma reakció már lezajlott. A két sejt fúziójában kulcsszerepet játszik a spermium részéről az IZUMO protein, mely a petesejt Juno receptorához kötődve indítja el a fúzió folyamatát (9).

## Andrológiai alapvizsgálat

Az andrológiai alapvizsgálat a kórtörténet megismeréséből, a fizikális vizsgálatból és az ondóvizsgálatból áll. Amennyiben az első vizsgálatok során valamilyen eltérés igazolódik, további diagnosztikus lépések lehetnek szükségesek.

### *Anamnézis*

A kórtörténet kikérdezése során érdemes rákérdezni a családi anamnézisben szereplő esetleges öröklődő betegségekre vagy fertilitási problémákra, mely esetleg a páciens testvérét is érinti. Fontosak lehetnek a korábbi műtétek, betegségek, esetleg daganatos megbetegedések, amelyek kemoterápiát vagy irradációt igényeltek. Jelentősséggel bírnak a hereleszállás esetleges problémái, illetve annak kezelési módja és időpontja. A krónikus betegségekre szedett gyógyszerek, illetve életmódi tényezők (munkahelyi körülmények, dohányzás, alkoholfogyasztás) szintén negatívan befolyásolhatják a fertilitást. Androgénhiányra utalhat a borotválkozási frekvencia csökkenése, a gyérülő szőrnövekedés, az általános teljesítmény csökkenése. Dokumentálni szükséges a gyermektelenség időtartamát, az esetleges korábban létrejött terhességeket, a szexuális együttlétek gyakoriságát, esetleges merevedési zavar vagy ejaculatio praecox jelenlétét. Jelentősek lehetnek a korábbi, genitáliákat érintő infekciók, vagy bizonyos generalizált tünetekkel jelentkező fertőző betegségek, mint pl. a mumps. Gyakori felső légúti fertőzések háttérben a fertilitást is érintő cysticus fibrosis gén mutációja állhat.

## Fizikális vizsgálat

A fizikális vizsgálat lényegében az orvos–beteg-találkozás első pillanatától megkezdődik, hiszen az elégtelen tesztoszterontermelés, a hypogonadismus jellemzői már szinte rögtön észrevehetőek. A hypogonadismus lehet primer, mikor a pubertás nem megy végbe, vagy szekunder, mikor a tesztoszteronszint csökkenése a lezajlott pubertás után következik be. A fizikális jelek ugyanakkor jelentősen függenek a hypogonadismus fennállásának időtartamától. Az androgén deficiencia általános fizikális következményeit a 8.2. táblázat foglalja össze.

A herék vizsgálata alapvető fontosságú. A spermiumtermelés mértéke összefüggést mutat a herék nagyságával, mivel azok térfogatának kb. 85%-a a reprodukciós funkcióban részt vesz. Egészséges, európai férfiak esetében a herék egyenkénti átlagos volumene 18 ml, nagyjából 12-30 ml közötti térfogat tekinthető normálisnak. A herék nagyságának legegyszerűbb mérési módszere az orchidométer alkalmazása, de pontosabb térfogat számolható

**8.2. táblázat.** A primer és a szekunder androgénhiány általános fizikai következményei

	Primer (pubertás nem jelentkezik)	Szekunder (pubertást követően)
Testalkat	Magas, eunuchoid alkat: a karok fesztávolsága meghaladja a testmagasságot; a lábak hossza meghaladja a törzs hosszát; női jellegű testzsír eloszlás; gynecomastia	Női jellegű testzsíreloszlás; gynecomastia
Izomzat	Alulfejlett izomzat	Atrófizálódó izomzat, csökkenő teljesítőképesség
Csontozat	Osteoporosis, patológiás törések	Osteoporosis, patológiás törések
Csontvelő	Csökkent haemopoiesis, mérsékelt fokú anaemia	Csökkent haemopoiesis, mérsékelt fokú anaemia
Hangmélység	Hangmutáció elmaradása	Mutáció után nincs változás
Haj és szőrzet	Egyenes frontális hajvonallal; hajritkulás, kopaszodás nincs; gyér vagy hiányzó arcszőrzet; horizontális vonalú szeméremszőrzet	Gyérülő arcszőrzet, ritkábban szükséges borotválkozás
Bőr	Faggyútermelés és acnék hiánya, száraz bőr; periorbitalis és periorális ráncosodás; sápadtság	Csökkent faggyútermelés, acnék hiánya; sápadtság
Hímvesző, szexuális teljesítmény	Infantiliss hímvesző; libidó hiánya	A hímvesző mérete változatlan; merevedési zavar; csökkent libidó
Prostata	Alulfejlett	Atrófiás
Here	Kis térfogat, hereleszállási zavar gyakori	Csökkent térfogat és turgor





**8.3. ábra.** A Prader-féle orchidométer

vizsgálat során bizonyos esetekben hereleszállási zavarra is fény derülhet, mely további diagnosztikai eljárásokat von maga után.

A mellékhere a here mögött helyezkedik el, általában puha tapintatú. Köteges mellékhere korábbi gyulladásnak lehet a következménye. Főleg a mellékhere fejben gyakran tapintható néhány milliméter nagyságú spermatokele, mely jelenlegi ismereteink szerint a fertilitást nem befolyásolja. A scrotum képleteinek megítélése kapcsán sor kerül a varicokele jelenlétének és mértékének meghatározására. A vizsgálatot Valsalva-manőver során is javasolt elvégezni. A varicokele súlyossága 4 fokozatban határozható meg, melyet a 8.3. táblázat mutat be. A ductus deferens jelenlétét a tapintás során szintén ellenőrizni kell.

#### *Az ondó analízise*

A férfi természetes megtermékenyítő képességét az ejaculatum és a benne lévő hímivar-sejtek kvantitatív és kvalitatív vizsgálatával lehet megítélni, mely leletet spermogramnak nevezzük. Az eredmények interpretálásánál számításba kell venni, hogy az ondó minősége

**8.3. táblázat.** A varicokele súlyosságának klinikai beosztása

Szubklinikai	Sem nyugalomban, sem Valsalva-manőver alatt nem tapintható, viszont Doppler ultrahang vizsgálattal diagnosztizálható
Grade I.	Csak Valsalva-manőver alatt tapintható, nyugalomban nem
Grade II.	Nyugalomban, Valsalva-manőver nélkül is tapintható
Grade III.	Nyugalomban tapintható és látható

függ az ejaculatum leadásának módjától (különbözik nemi aktus kapcsán, vagy a laboratóriumi szobában leadott minta), függhet az önmegtartóztatás idejétől, illetve egyéb faktoroktól, mint pl. évszak, fizikai vagy pszichés stressz, kimerültség. Figyelembe kell venni, hogy a spermiumtermelés egyébként is mutat bizonyos szintű oszcillációt, mely során az összes ejakulált spermium és a spermium koncentráció tekintetében két ondóminta között akár 300%-os különbség is fennállhat (9). Emiatt lényegében egy spermioqram alapján nem lehet a férfi reprodukciós képességét biztonsággal megítélni, főleg az alsó referencia érték alatti, vagy akörül mozgó eredmények esetén kettő, vagy akár három ondóminta analízise is szükséges, a vizsgálatok között minimum 3 hetes eltéréssel.

#### *Az ejaculatum makroszkópos vizsgálata*

A gyakorlatban az ondómintát minimum kettő, maximum hét, de általában 3–5 nap szexuális önmegtartóztatást követően, maszturbációval kell produkálni egy megfelelő tárolóedénybe. Ritka esetekben, pl.: gerinc sérült betegeknél elektroejaculatio is szükséges lehet, vagy a maszturbáció sikertelensége esetén az ondó szexuális aktus során speciális, nem toxikus óvszerbe is gyűjthető. Javasolt a minta leadása az andrológiai laboratóriumhoz tartozó, erre a célra kialakított szobában. Az ejaculatum feldolgozásig tartó tárolása szobahőmérsékleten (20–37 fok között) kívánatos. Amennyiben a páciens az ondómintát otthonról hozza, a mintát 1 órán belül a laboratóriumba kell juttatni, szintén megfelelő hőmérsékleten szállítva. Az ejaculatum normál esetben 15–60 perc alatt elfolyósodik, ezt követően a minta laboratóriumi vizsgálatát meg kell kezdeni. Az ondó makroszkópos

#### **8.4. táblázat.** A fertilis férfiak spermioqram eredményeinek percentil táblázata (11)

Paraméter	Percentilis								
	2,5	5*	10	25	50	75	90	95	97,5
Ejaculatum volumene (ml)	1,2	1,5	2	2,7	3,7	4,8	6	6,8	7,6
Teljes spermiumszám (millió/ ejaculatum)	23	39	69	142	255	422	647	802	928
Spermiumkoncentráció (millió/ml)	9	15	22	41	73	116	169	213	259
Teljes motilitás (%)	34	40	45	53	61	69	75	78	81
Progresszív motilitás (%)	28	32	39	47	55	62	69	72	75
Non-progresszív motilitás (%)	1	1	2	3	5	9	15	18	22
Immotilis spermium (%)	19	22	25	31	39	46	54	59	65
Vitalitás (%)	53	58	64	72	79	84	88	91	92
Normál morfológia (%)	3	4	5,5	9	15	24,5	36	44	48

\*: a még normálként elfogadott alsó referenciaérték

vizsgálata a térfogat, szín, szag, viszkozitás, pH, elfolyósodás<sup>10</sup> megítéléséből áll (10). A normál ejaculatum makroszkópos jellemzőit a 8.4. táblázat<sup>10</sup> tartalmazza.

#### *Az ejaculatum mikroszkópos vizsgálata*

A mikroszkópos vizsgálat során meghatározásra kerül a minta spermium koncentrációja, mely az ondó teljes térfogatának ismeretében megadja az ejaculatum teljes spermiumszámát is. A hímivarsejteket mozgásuk alapján három csoportba sorolhatjuk. Progresszívan mozgó spermiumok: aktív előrehaladó mozgást végző sejtek vagy egyenes vonalban, vagy nagy körben haladva, a haladási sebességtől függetlenül. Non-progresszívan mozgó spermium: olyan mozgásmintájú hímivarsejt, mely előrehaladást nem mutat. Immotilis spermium: semmiféle mozgást nem végez. A progresszívan és a non-progresszívan mozgó spermiumok arányának összege adja a teljes-, vagy összmotilitást. A megtermékenyítésben a progresszívan mozgó spermiumoknak van szerepe, az ejaculatum teljes progresszívan mozgó spermiumszáma az ondó teljes spermiumszámának és a progresszívan mozgó spermiumok arányának szorzata.

Esetlegesen megfigyelhető aggregáció, mely a hímivarsejtek nem specifikus kapcsolódása az ejaculatumban lévő egyéb sejtekhez, vagy sejttörmelékhez. Megfigyelhető lehet agglutináció, mely során a hímivarsejtek egymáshoz tapadnak, és ez spermium-ellenes antitestek jelenlétére utalhat. Az agglutináció fokozata 1-től 4-ig terjedhet, mely fokozat növekedése esetén a spermiumok motilitása jelentős károsodást szenved (10).

Amennyiben a progresszív motilitás 40% alatt marad, javasolt a hímivarsejtek életképességét ellenőrizni valamilyen típusú vitalitás-teszttel. A spermiumok életképessége festési eljárással (eozin teszt, eozin-nigrozin teszt), vagy funkcionális teszttel (hipoozmotikus duzzasztási teszt) vizsgálható. Az ép membránnal rendelkező hímivarsejtek száma jelentőséggel bír a megtermékenyülés szempontjából (10). A hipoozmotikus duzzasztási teszt során azonosított és élőknek minősített hímivarsejt további asszisztált reprodukciós eljárás céljára (intracytoplasmic sperm injection – ICSI) felhasználható.

További festési eljárások után kerül sor a spermiumok morfológiai megítélésére. Korábbi tanulmányok során megtörtént azoknak a hímivarsejtek az azonosítása és morfológiai jegyeinek megfigyelése, melyek a megtermékenyítésben jó eséllyel részt vehetnek. Ilyen spermiumokat vagy posztkoitálisan az endocervicalis csatorna felső szakaszának nyákjából, vagy a zona pellucida felszínéről nyertek (10). Mind *in vitro* és *in vivo* igazolták az összefüggést a normál morfológiájú spermiumsejtek aránya és a terhesség létrejöttének esélye között. A morfológiai defektusok előfordulása igazoltan összefügg a fokozott DNS-fragmentációval, a strukturális kromoszómaeltérések gyakoriságával, az aneuploidiak előfordulásával, illetve a hímivarsejt kromatinjának éretlenségével (10).

Az ejaculatumban normál esetben is előfordulhatnak a hímivarsejtektől eltérő sejtek, melyek leggyakrabban epithelsejtek, spermium-előalakok (spermatocyták, spermatidák), illetve leukocyták. Ez utóbbi két sejttípus alkotja az úgynevezett kereksejtek csoportját

mikroszkópos megjelenésük alapján. Amennyiben a kereksejt-koncentráció az elfogadott 1 millió/ml koncentrációt meghaladja a mintában, a sejtek típusának meghatározása javasolt. A fehérvérsejtek közül az ondóban a peroxidázt termelő neutrofil granulocyták fordulnak elő legnagyobb számban, így ezek peroxidáz-teszt segítségével egyszerűen azonosíthatók és koncentrációjuk kiszámolható. Az ondóban lévő kereksejtek teljes száma tájékoztatást nyújthat esetleges gyulladós folyamatról, vagy a spermium-előalakok felszaporodása esetén a here spermiumtermelését érintő károsodásról.

### *Normál spermiogram*

A normál spermiogram értékeinek meghatározása Cooper és munkatársainak tanulmányának eredményein alapszik (11). Ebben a vizsgálatban összegezték a korábbiakban megjelent 5 publikáció 8 országból származó eredményeit. Többek között olyan férfiak spermiogramját elemezték, akik partnere 12 hónapon belül terhes lett, így definíció szerint meddőség nem állt fenn. Összesen 1953 páciens sikerült ebbe a csoportba beválogat-

### **8.5. táblázat.** A normál ejakulatum makroszkópos jellemzői, illetve a normál spermiogram referenciaértékei (10)

Ejakulatum	
Szín	homogén, szürkés-fehér, fehéres-sárgás
Szag	jellegzetes
Viszkozitás	lecsöppenés előtt 2 cm-nél kevesebb nyúlás
pH	7,2-8,0
Elfolyósodási idő	< 60 perc
Térfogat	1,5 (1,4-1,7)* ml
Cink tartalom	≥ 2,4 μmol/ejakulatum
Fruktóz tartalom	≥ 13 μmol/ejakulatum
Neutrális-alfa-glükozidáz tartalom	≥ 20 mU/ejakulatum
Teljes spermium szám	39 (33-46)* millió/ejakulatum
Spermium koncentráció	15 (12-16)* millió/ml
Teljes motilitás	40 (38-42)* %
Progresszív motilitás	32 (31-34)* %
Vitalitás	58 (55-63)* %
Normál spermium morfológia	4 (3-4)* %
Peroxidáz-pozitív leukocyták	< 1 millió/ml
MAR-teszt (kötő spermiumok aránya)	< 50 %
Immunobead teszt (kötő spermiumok aránya)	< 50 %

\*: 95% konfidenciaintervallum

niuk, mely alapján a spermamparamétereknek az eloszlása vizsgálhatóvá vált, így percentilis táblázat megalkotására nyílt lehetőség. A spermogram eredményeinek eloszlását Cooper és munkatársainak munkája alapján a 8.4. táblázat foglalja össze. Az 5 percentilhez tartozó adatoknál állapították meg azt a referenciahatárt, mely felett egy spermogram eredménye megfelelőnek tekinthető. Amennyiben ezeknek a biztosan nem infertilis férfiaknak az eredményeit nem válogatott, tehát az infertilis pácienseket is tartalmazó férfipopuláció eredményeihez hasonlították, a spermamparaméterek eloszlása szignifikáns eltérést mutatott. Az alsó referenciaértékeknél rosszabb spermogram esetén javasolt a férfi további vizsgálata, illetve a terápiás lépések megtétele. Ajánlott azonban figyelembe venni, hogy az alsó érték sem jelent konkrét választóvonalat a fertilis és az infertilis férfiak csoportja között. Ugyanakkor az alsó referenciaértéknek megfelelő eredmény esetén érdemes a pácienset tájékoztatni, hogy bár további kivizsgálás nem indokolt, a terhesség létrejöttének esélye az átlaghoz képest mégis valamilyen mértékben csökkent. A normál spermogram jellemzőit a 8.5. táblázat tartalmazza. Amennyiben minden spermamparaméter normál értékű, az alsó referencia érték feletti, akkor normozoospermia áll fenn.

### *Kóros spermogram*

Amennyiben az ejaculatum valamely jellemzője a normálistól eltér, vagy valamelyik spermamparaméter az alsó referenciaértéket nem éri el, férfi eredetű infertilitás áll fenn és további vizsgálatok szükségesek. A kóros spermaeredmények nomenklatúráját a 8.6. táblázat foglalja össze.

## Andrológiai célvizsgálatok


Férfi infertilitás igazolását követően az andrológiai alapvizsgálatot célvizsgálatok követik a meddőség okának tisztázása érdekében. A kivizsgálás során felmerülő célvizsgálatokat és indikációs körüket a 8.7. táblázat mutatja be.

### Képkalkotó vizsgálatok

#### *Scrotalis ultrahangvizsgálat (UH)*

Kóros spermogram esetén minden esetben javasolt scrotalis UH elvégzése, mely lényegében mellékhatás nélkül, költséghatékony módszer a herék képkalkotására. Az infertilis férfiak akár felében valamilyen UH-eltérés igazolható, illetve nagyjából 0,4%-ukban a vizsgálatok heredaganatra derítenek fényt. A scrotalis UH során célszerű a következő paraméterek vizsgálata:

8.6. táblázat. A kóros spermogram nomenklatúrája

Kóros eltérés megnevezése	Definíció	Vizsgálat során kapott lelet
Aspermia	A húgycsőben nem távozik ejakulátum	Nincs vizsgálható minta
Hypospermia	Az ejakulátum térfogata alsó referenciaérték alatti	< 1,5ml ejakulátum
Haemospermia (haemospermia)	Vörösvértestek az ejakulátumban	Véres vagy vöröses-barnás ejakulátum, mikroszkóposan vörösvértestek
Leukospermia (leukocytospermia, pyospermia)	Normálértéknél több fehérvérsejt az ejakulátumban	Sárga és purulens szagú ejakulátum, mikroszkóposan sok fehérvérsejt, pH 8 feletti
Oligozoospermia	Spermiumkoncentráció (vagy teljes spermiumszám) az alsó referenciaérték alatti	Spermiumkoncentráció < 15 millió/ml, teljes spermiumszám < 39 millió/ejakulátum
Asthenozoospermia	A progresszív motilitás az alsó referenciaérték alatti	Progresszívan mozgó spermiumok aránya < 32%
Teratozoospermia	A normál morfológiájú spermiumok aránya az alsó referenciaérték alatti	Normál morfológiájú spermiumok aránya < 4%
Oligoasthenozoospermia	A spermiumkoncentráció (vagy teljes spermiumszám) ÉS a progresszív motilitás az alsó referenciaérték alatti	Spermiumkoncentráció < 15 millió/ml, teljes spermiumszám < 39 millió/ejakulátum ÉS progresszívan mozgó spermiumok aránya < 32%
Oligoasthenoteratozoospermia (OAT-szindróma)	A spermiumkoncentráció (vagy teljes spermiumszám) ÉS a progresszív motilitás ÉS a normál morfológiájú spermiumok aránya az alsó referenciaérték alatti	Spermiumkoncentráció < 15 millió/ml, teljes spermiumszám < 39 millió/ejakulátum ÉS progresszívan mozgó spermiumok aránya < 32% ÉS normál morfológiájú spermiumok aránya < 4%
Cryptozoospermia	Natív mintában nem, csak centrifugálás után látható spermium az ejakulátumban	Vízszerű ejakulátum, néhány spermium található a centrifugálás utáni üledékben
Azoospermia	Nincs spermium az ejakulátumban	Vízszerű ejakulátum, spermium a centrifugálás utáni üledékben sem látható
 Non-motile azoospermia	Az immotilis, nem élő spermiumok magas aránya az ejakulátumban	Vitalitásvizsgálat során az élő spermiumok aránya < 56%
Agglutináció	Motilis spermiumok egymáshoz tapadása	Fej-fej, fark-farok, fej-farok összetapadású spermiumsejtek, megtartott rezgő jellegű mozgás

## 8.7. táblázat. Andrológiai célvizsgálatok és indikációjuk

Célvizsgálat	Indikáció
Scrotalis ultrahang	minden infertilis férfi
Transrectalis ultrahang	ondóúti obstrukció gyanúja; prostata eltérés gyanúja; vas deferens congenitalis hiánya
Hasi-kismedencei MRI	prostata eltérés gyanúja; heredaganat gyanúja; hereleszállási zavar
Koponya / sella MRI	hypophysis adenoma gyanúja, hypogonadotrop hypogonadizmus
FSH, teljes tesztoszteron, SHBG	minden infertilis férfi
LH, prolaktin, ösztadiol	alacsony teljes tesztoszteron
szabad tesztoszteron	alacsony teljes tesztoszteron + alacsony SHBG
Inhibin B	FSH mellett a herefunkció megítélése obstruktív azoospermia rekonstrukciós műtéte előtt
TSH	pajzsmirigy betegség gyanúja; metabolikus szindróma
GnRh-teszt	ismeretlen eredetű hypogonadotrop hypogonadizmus
hCG-teszt	anorchia, vagy komplett here atrófia gyanúja
Karyotipizálás	nemi differenciálódás zavarai; örökletes kromozómaeltérések családi előfordulása; partner habituális vetélése; spermiumkoncentráció < 5 millió /ml (< 10 millió/ml)
Y kromoszóma mikrodeléció vizsgálat	azoospermia, vagy spermiumkoncentráció < 1 millió /ml (< 5 millió/ml)
Génmutáció vizsgálata (DNS szekvenálás)	Vas deferens congenitalis kétoldali, vagy egyoldali aplasiája (CBAVD, CUAVD); Kallmann-szindróma,
Peroxidáz-teszt, pánleukocita marker immuncitokémiai festés	1 millió/ml feletti kereksejt koncentráció az ejakulátumban
Mikrobiológiai mikroszkópos vizsgálat, tenyésztés, nukleinsav amplifikációs teszt	1 millió/ml feletti peroxidáz pozitív sejt koncentráció az ejakulátumban; asszisztált reprodukciós eljárásban részt vevő férfiak
Eozin-nigrozin teszt	necrozoospermia
Hypoozmotikus duzzasztás teszt	necrozoospermia; testicularis spermiummal végzett ICSI
Postcoitális teszt	cervicalis eredetű meddőség gyanúja
In vitro penetrációs tesztek	(negatív postcoitális teszt esetén); klinikai gyakorlatban már nem használt
Spermium - zona pellucida kötési tesztek	(zona pellucida kötődési zavar gyanúja); klinikai gyakorlatban már nem használt

## 8.7. táblázat. Andrológiai célvizsgálatok és indikációjuk (folytatás)

Célvizsgálat	Indikáció
Hyaluronsav kötési próba (HBA)	zona pellucida kötődési zavar gyanúja; spermium szelekció asszisztált reprodukcióhoz
DNS fragmentáció mérés	ismeretlen eredetű meddőség; rekurrens sikertelen asszisztált reprodukció; ismeretlen eredetű habituális vetélés
Cink mérése az ejakulátumban	prostata szekréciós funkció eltéréseinek gyanúja
Fruktóz mérése az ejakulátumban	ductus ejaculatoriusok elzáródása; vas deferens congenitalis hiánya (CBAVD); androgén hiány; részleges retrográd ejakuláció
Neutrális alfa-glukozidáz mérése az ejakulátumban	melékhere obstrukció; vas deferens congenitalis hiánya (CBAVD)
Reaktív oxigéngyökök mérése	fokozott reaktív oxigéngyök terhelés gyanúja
MAR-teszt	immunológiai eredetű meddőség gyanúja, friss mintán
Direkt Immunobead-teszt	immunológiai eredetű meddőség gyanúja, mosott mintán
Indirekt Immunobead-teszt	immunológiai eredetű meddőség gyanúja, mosott mintán 10% alatti motilitás esetén

1. Heretérfogat: bár kellő gyakorlat után a herék volumene fizikális vizsgálat kapcsán is megítélhető, a scrotalis UH során a térfogat pontosan számítható. Az 50%-nál nagyobb mért heretérfogat-differencia a kisebb herének atrófiáját valószínűsíti.
2. A herék szerkezete: normál esetben a herék szerkezete homogén, egyedül alkalmanként a rete testis hyperechogen csíkozottsága azonosítható. Amennyiben a here szövetében hypoechogen képlet látható, az felvetheti intratesticularis cysta, tályog, haematoma lehetőségét. Kiemelést érdemel, hogy infertilis férfiak esetében a heretumor kockázata fokozott, így minden hypo-, hyper- vagy vegyes echogen képlet esetén a here rosszindulatú folyamatának kizárása szükséges tumormarker-vizsgálatokkal és kismedencei MRI-vizsgálattal (12). A scrotalis UH folyamán javasolt nyilatkozni a here microlithiasisának jelenlétéről vagy hiányáról. Amennyiben microlithiasis (hyperechogen szemcsézettség) igazolódik, annak fokozatától függően UH-utánkövetés vagy szövettani mintavétel javasolt biopszia útján. Microlithiasis esetén fokozott a kockázat rosszindulatú heredaganat kialakulására. A herék vizsgálata során diagnosztizálható lehet intratesticularis varicocele, mely szintén szerepet játszhat a spermiumtermelés csökkenésében. Obstrukcióra utalhat a tubularis ectasia jelenléte, mely a here efferens csatornáinak tágulata és csipkeszerű hypoechogen rajzolatot mutat kimutatható áramlás nélkül. Gyakran társul intratesticularis cystával, illetve spermatokelel (12).



3. Mellékherék: a tüneteken túl mind az akut és krónikus mellékhere-gyulladás valószínűsíthető UH-vizsgálat során. Benignus eltérésként gyakran spermatokele igazolható, mely önmagában a fertilitást nem befolyásolja. Az infertilitás obstruktív eredetére utalhat a mellékhere farki részének kifejezett keskenyedése, heterogén massa a mellékhere állományában, a mellékhere cisztikus vagy tubuláris tágulata. Alkalmanként a here-mellékhere fúzió zavara is valószínűsíthető.
4. Varicocele: a herevisszér előfordulása a meddő férfiak között gyakoribb a fertilis populációhoz viszonyítva. Color Doppler UH segítségével az eltérés 97% szenzitivitással és 94% specificitással diagnosztizálható. A gyakorlatban az UH-vizsgálat sokszor a tapintási lelet megerősítésére, illetve a műtéti indikáció alátámasztására szolgál. A színkódolt UH-vizsgálatot Valsalva-manőver alatt is javasolt elvégezni. Kórosnak minősül, amennyiben a plexus pampiniformis vénáinak átmérője legalább 3 mm nagyságú, vagy a hasprés alatt nagyobbra tágul. Ilyenkor a vénákban retrográd áramlás jelenik meg. A reflux mértéke 3 fokozatba sorolható: 1. fokozat: reflux csak Valsalva-manőver alatt látható, 2. fokozat: intermittáló spontán reflux látható, 3. fokozat: folyamatos spontán reflux áll fenn (13). A vénás rendszer jellegzetessége miatt varicocele jellemzően a bal oldalon vagy mindkét oldalon található. Amennyiben izolált jobb oldali varicocele igazolódik, további vizsgálatok szükségesek kismedencei vagy hasi térfoglaló folyamat irányába.
5. Egyéb: az UH során egyéb eltérés is igazolódhat, mint pl. hydrocele. Amennyiben a herezacskóban here nem található, indokolt lehet az inguinalis csatorna, illetve a has-kismedence régió UH-vizsgálata is.

#### *Transrectalis ultrahangvizsgálat (TRUS)*

Obstruktív eredetű infertilitás gyanúja esetén indokolt lehet TRUS elvégzése. A vizsgálat során intraprosztatikus cysták, illetve a ductus ejaculatoriusok tágulata igazolhatja az ondóúti elzáródást. A vesicula seminalisok tágulata szintén obstrukcióra, hypoplasiája pedig a vas deferens congenitalis hiányára utalhat. Normálnál kisebb prostatatérfogat hypogonadismus jele lehet.


#### *Mágneses rezonancia vizsgálat (MRI)*

A férfi infertilitás kivizsgálásában az UH mellett az MRI csak kiegészítő eszközként szerepel. Segítségével pontosíthatók a prostata eltérései, szerepet kaphat rejtett heréjűség esetén a le nem szállt here azonosításában, illetve rosszindulatú heredaganatok gyanúja esetén a tumor kiterjedésének és a kismedencei-hasi nyirokcsomóstátusz meghatározásában.

## Hormonvizsgálatok

### *Alaphormon-vizsgálatok*

Jelenleg nincs világszerte egységes konszenzus a szükséges minimális hormonális kivizsgálással kapcsolatban, de széles körben elfogadott, hogy kóros spermioqram esetén, vagy amennyiben egyéb vizsgálatok endokrin kórkép fennállását valószínűsítik, hormon-szintmérés elvégzése indokolt. Az alapvetően vizsgálandó két hormon az FSH és a totál tesztoszteron, de a gyakorlatban a vizsgálat kiegészíthető az LH, prolaktin, ösztadiol, SHBG mérésével (14). A pajzsmirigy alulműködésére utaló klinikai tünetek jelenléte vagy metabolikus szindróma fennállása esetén a TSH-szint mérése is indokolt lehet.

- **Testoszteron, szabad tesztoszteron, bioaktív tesztoszteron:** A tesztoszteron produkció kifejezett ciklikus napi ritmust mutat, a reggeli szérumkoncentráció 20-40%-kal magasabb, mint az esti órákban mérhető. Emiatt alapvetően a hormonvizsgálat elvégzésének ideje a reggeli órákban (7-11 óra közt) javasolt. Hosszú, kimerítő fizikai igénybevétel, krónikus betegségek, stressz, bizonyos gyógyszerek a tesztoszteron szintjét csökkenteni tudják. A hormon jelentős része SHBG-hez, valamint gyengén a szérumalbuminhoz kötött, csak mintegy 2%-a szabad. Az albuminhoz kötött és a szabadon keringő frakció képes aktív biológiai hatás kifejtésére. A szabad tesztoszteron szint jól korrelál a totál tesztoszteron szinttel, így külön mérése, vagy kalkulációja csak speciális esetekben indokolt. Ismert, hogy a szérum tesztoszteron szintje, főleg a szabad tesztoszteron koncentrációja csökken az életkor előrehaladtával. A 8 nmol/l alatti totál szérum tesztoszteron kórosnak minősül, és hypogonadismust jelent, 8–12 nmol/l közötti eredmény határérték, a teendőket a klinikai tünetek és az egyéb hormoneredmények határozzák meg, 12 nmol/l vagy fölötti érték teendőt nem igényel.
- **Luteinizáló hormon (LH):** az LH jelentős pulzatilitása miatt a különböző időpontokban mért értékek akár 100%-ot meghaladó variabilitást mutathatnak, így több hormonmérésre is szükség lehet. A here csökkent működése (primer hypogonadismus) esetén az LH koncentrációja és elválasztásának frekvenciája növekedést mutat, hypergonadotrop hypogonadismus áll fenn. Az agyalapi mirigy kórállapota esetén (szekunder hypogonadismus) az LH-szint alacsony lesz, mely elégtelenül stimulálja a Leydig-sejtek tesztoszterin ukcióját, így hypogonadotrop hypogonadismus diagnosztizálható. Ebben az esetben a fizikális vizsgálat és az egyéb hormoneredmények tükrében koponya MRI-vizsgálat szóba jön. Amennyiben az LH normál tartományban van, a tesztoszteronszint viszont alacsony, normogonadotrop hypogonadismusról van szó.
- **Folliculusstimuláló hormon (FSH):** a hosszabb féléletidő miatt az FSH-elválasztás pulzatilitása mérsékeltebb az LH-szekréciónál, így egy mérési eredmény minden esetben elégséges. Az FSH szintje jól korrelál a herében folyó spermiumter-

meléssel. Amennyiben az FSH magas, és súlyos oligozoospermia vagy azoospermia áll fenn, primer herekárosodás vélemezhető. Kis heretérfogat (< 6 ml), azoospermia és emelkedett FSH jellemző Klinefelter-szindrómában. Az FSH-emelkedés mértéke jól mutatja az őssejtek nélküli, csak Sertoli-sejteket tartalmazó herecsatornácskák arányát. A spermatogenesis meiózis utáni szakasza FSH-tól nem függ, így ezt a késői stádiumot érintő kórképek esetén az FSH koncentrációja eltérést nem fog mutatni.

- **Ösztradiol:** az ösztradiol negatív visszacsatolással szerepet játszik a here működésének szabályozásában. Egyes esetekben a tesztoszteronkoncentráció csökken, míg az intratesticularis ösztradioltermelés növekedést mutat. A két hormon szérumszintarányának csökkenése (tesztoszteron/ösztradiol) a here spermiumtermelésének súlyos károsodását reprezentálja (14).
- **Prolaktin:** bizonytalan etiológiájú meddőség, merevedési zavar, libidócsökkenés hátterében az agyalapi mirigy hormontermelő adenómája állhat. Az eltérést gynecomastia és galactorrhoea kísérheti. Az eredmények interpretálásánál azonban figyelembe kell venni, hogy a prolaktinszintet számos, főleg a pszichiátriai kezeléseknél használt gyógyszer, illetve a stressz is emeli. A meghatározás során a biológiai inaktív makroprolaktin mérése és az aktív hormon visszanyerési százaléka ismertetése is szükséges. Amennyiben magas aktív prolaktin igazolódik, sella MRI-vizsgálat javasolt.


### *Speciális hormonvizsgálatok*

Speciális hormonvizsgálatok és provokációs tesztek szükségessége a betegek csak kis hányadánál merül fel, amikor az alaphormonok vizsgálatai a normálistól eltérnek, de ennek az eltérésnek az oka nem tisztázott.

- **Gonadotropin releasing hormon (GnRh)-teszt:** maga a GnRh a perifériás vérben rutinszerűen nem mérhető. A GnRH-teszt javallata hypogonadotrop hypogonadismus, azaz ismeretlen eredetű alacsony LH- és FSH-szint. Használatával a kórállapot hypothalamicus vagy hypophysis eredete különíthető el, amennyiben ez szükséges. 100 g GnRH beadását követően 30–45 perccel ép agyalapi mirigy esetén az LH-szint legalább háromszorosára, az FSH-szint legalább másfélszeresére növekszik. Amennyiben az eredmény továbbra is kétes, GnRH-pumpa-teszt végezhető, mely pulzatilis GnRH-adagolást jelent 36 óra–7 nap közötti időtartamban. Hypothalamicus kórállapot esetén a gonadotrop hormonok koncentrációjának emelkedése detektálható.
- **Humán choriogonadotropin (hCG)-teszt:** amennyiben képkeltő eljárásokkal here jelenléte sem a scrotumban, sem a kismedencében és a hasúrban sem identifikálható, a hCG-teszt további eszközt jelent a cryptorchizmus és a valódi anorchia, vagy esetleg a komplett hereatrófia elkülönítésében. A hCG-nek LH jellegű hatása van.

A teszt során egy alap tesztoszteronszint-mérés, majd 5000 NE hCG intramuscularis adása történik. Ezt követően 2-3 nappal ismételt tesztoszteronszint-ellenőrzés történik. Amennyiben a tesztoszteronszint nem változik, az anorchia vagy teljes hereatrófia mellett szól. Másfélszeresnél kisebb emelkedés a here jelenlétét, de primer hypogonadismust igazol. Normál működésű here esetén a tesztoszteronszint emelkedése 1,5–2,5-szeres közötti érték, míg szekunder hypogonadismus esetén az emelkedés 2,5-szeresnél nagyobb.

## Genetikai vizsgálatok

Kromoszómaabnormalitás igazolható a férfi infertilitás megközelítőleg 5–6%-ában, de azoospermias páciensek között ez a gyakoriság 15–17%-ra emelkedik (15). Emiatt a genetikai vizsgálatok gyakran képezik az andrológiai kivizsgálás részét. Nincs teljesen egységes álláspont arra vonatkozóan, hogy milyen súlyosságú oligozoospermia esetén indokolt genetikai vizsgálat. Egy korábbi tanulmány alapján non-struktív azoospermia esetén 16,7%, 5 millió/ml alatti spermiumkoncentráció esetén 9,7%, 5–10 millió/ml koncentráció között 4,3%, míg 10–20 millió/ml koncentráció között 0,5% volt a kromoszómák számbeli vagy strukturális eltéréseinek aránya (16). Ezek alapján vagy 5 millió/ml, vagy 10 millió/ml alatt javasolják a kromoszómavizsgálat elvégzését. A genetikai vizsgálatok jelentőségét mutatják a súlyos oligozoospermiaik esetében végzett ICSI kapcsán kapott eredmények. Az ICSI útján fogant gyermekekben a nemi kromoszómák aneuploidiaja háromszoros, az autoszomális kromoszómák eltérése pedig 5,7-szeres növekedést mutatott (15).

### *Karyotipizálás*

Kromoszómaanalízis javasolt a nemi differenciálódás zavaraiiban, súlyos oligozoospermia, vagy azoospermia esetén, pozitív családi anamnézis, illetve a partner habituális vetélése miatt. A kromoszómaeltérések lehetnek a nemi kromoszómák numerikus eltérései (pl. 47XXY – Klinefelter-szindróma) vagy szerkezeti eltérések, úgymint transzlokáció, inverzió, inszerció, gyűrű kromoszómák, vagy a szabályos szerkezet nélküli, úgynevezett marker kromoszómák. A karyotipizálás céljára a vérből nyert lymphocyták használhatók fel legkényelmesebben.

- Konvencionális kromoszómaanalízis: a citogenetikai analízis során a metafázisban gátolt osztódó sejtek festése, majd fénymikroszkópos vizsgálata történik. A módszer időigényes, a kromoszómák számszerű eltérésén túl 5–10 megabázis nagyságú deléción vagy duplikáción detektálható.
- Fluoreszcens in situ hibridizáció (FISH): a molekuláris citogenetika alapvizsgálatának minősül. Fluorokrómmal jelzett, ismert szerkezetű DNS-részletek párosítása

történik a vizsgálandó DNS-hez. A kapcsolódás létrejöttét a fluoreszkáló régiók detektálása bizonyítja, melyek így megadják a kérdéses DNS-szakasz szerkezetét. A vizsgálat előnye, hogy sejtkultúra létrehozása nélkül alkalmazható, illetve 20–100 kilobázis nagyságú szakaszok azonosíthatók. A módszerrel így a kisméretű kromoszómarészletek deléciójával járó kórképek (pl. Prader–Willi-szindróma) célszerűen vizsgálhatók.

- Multicolor FISH vagy spektrális karyotipizálás: a FISH-módszeren alapszik, de minden kromoszómának más színe van, így komplex interkromoszomális eltérések diagnosztikájára is alkalmas.
- Komparatív genom hibridizáció (CGH): egy egészséges egyéntől nyert kromoszómára a páciens és egy kontroll DNS párosítása történik. Mind a három DNS különböző színnel jelölt. A kötődés után nyert színösszetétel jellemzi az egészséges mintára kötött kontroll és páciens DNS arányát, mely alapvetően a páciens DNS-szerkezetétől függ. A módszer előnye, hogy a teljes genom vizsgálható egyetlen hibridizáció során, korábban nem ismert DNS-szakasz kimutatására is alkalmas. Sejttenyésztet nem igényel. Kb. 2 megabázis nagyságú szakasz vizsgálható.
- Array CGH: a hibridizáció nem kromoszómákra történik, hanem fixált DNS-fragmentumokra. A módszerrel 100 kilobázis alatti deléciók és duplikációk is azonosíthatók.

#### *Y-kromoszóma mikrodeléció vizsgálata*

Az Y kromoszóma hosszú karjának 3 releváns régiójának vizsgálata. A vizsgálat alapvetően polimeráz láncreakcióval (polymerase chain reaction – PCR) történik, mellyel a klinikailag jelentős mikrodeléciók több, mint 95%-a igazolható.

#### *Direkt DNS-szekvenálás*

A direkt DNS-szekvenálással egy specifikus gén mutációja vizsgálható. Az egyik leggyakrabban diagnosztizált gén a CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), melynek ellenőrzése a vasdeferenssek kétoldali veleszületett hiánya esetén indokolt. A férfi meddőség diagnosztikájában a KAL1-, GnRHR- és a KISS1R-gének vizsgálata merülhet fel Kallmann-szindróma esetén. Az SHBG-gén, az ösztrogén-receptor-gének (ESR1, ESR2) mutációi játszhatnak szerepet súlyos oligozoospermia létrejöttében (15).

## Mikrobiológiai vizsgálatok

Jelenlegi ismeretek alapján nem teljesen egyértelmű a férfi genitális traktus fertőzéseinek hatása a spermiumok minőségére, illetve a férfi reprodukciós funkcióinak összes-

ségére. A genitális traktus infekciója az esetleges tüneteken túl az ejaculatum vizsgálata során merül fel.

#### *Az ejaculatum fehérvérsejt-koncentrációjának meghatározása*




Amennyiben a kereksejtek koncentrációja a spermaanalízis során magas (> 1 millió / ml), az ejaculatum fehérvérsejt-koncentrációjának meghatározása javasolt.

- Peroxidáz-teszt: a vizsgálat a peroxidázenzimet termelő neutrofil granulocyták kimutatására szolgál, melyek az ondóban a leggyakrabban előforduló fehérvérsejtek. A teszt során használt reagensek két fő összetevője a hidrogén-peroxid ( $H_2O_2$ ), illetve az ortho- vagy paratoluidin. A granulocyták által termelt peroxidázenzim hatására a hidrogén-peroxidból oxigén szabadul fel, mely oxidálja a toluidinmolekulát. Az így keletkező végtermék a peroxidázt termelő sejtet, tehát a granulocytát barnás színűre festi. Mikroszkóp alatt a peroxidáz pozitív sejtek száma és koncentrációja megítelhető. A módszer gyors és könnyen kivitelezhető. Hátránya, hogy segítségével nem mutathatók ki azok a granulocyták, melyek már korábban aktiválódtak, és szekretáltak peroxidáz-tartalmukat. Ezért nem mutathatók ki az egyéb típusú fehérvérsejtek (lymphocyták, macrophagok, monocyták), melyek nem tartalmaznak peroxidázenzimet. Hátrányai ellenére a klinikai gyakorlatban ez a vizsgálati módszer terjedt el. Az 1 millió/ml vagy afeletti peroxidáz pozitív sejtkoncentráció ondóúti infekciót bizonyít.
- Pánleukocytá (CD45) marker immuncitokémiai festés: a CD45 antigént minden humán fehérvérsejt expresszálja. Az elsődlegesen használt CD45-ellenes monoclonális antitest ezekhez az antigénekhez kötődik, mely kötődés egy másodlagos, az elsődleges antitest elleni antitesttel és festékreagenssel kimutatható. A teszt során a CD45 pozitív sejtek, tehát a fehérvérsejtek vörösre festődnek, a leukocyták koncentrációja meghatározható. A módszer a peroxidáz-teszthez képest komplikáltabb, így a gyakorlatban kevésbé terjedt el. Normál határérték egyelőre nem került megállapításra, bár az ondóban lévő összes fehérvérsejt száma az ondóúti gyulladás súlyosságával összefüggésben állhat.

#### *Kórokozó kimutatása az ejaculatumból*

Amennyiben az ondóban a fehérvérsejtek koncentrációja határérték feletti, az ejaculatum mikrobiológiai vizsgálata javasolt. Ezen kívül Magyarországon törvényileg asszisztált reprodukciós eljárásra csak igazoltan infekciómentes ondóminta használható fel, így a reprodukciós központokban az ejaculatum mikrobiológiai vizsgálata rutin vizsgálatnak minősül.

- Mikroszkópos vizsgálat: férfiak esetében Neisseria gonorrhoea-fertőzés Gram-festést követően 90–95%-os szenzitivitással kimutatható. Natív kenetben Trichomonas vaginalis szintén vizsgálható.

- Tenyésztés: a húgy- és a dóutak tipikus, nem szexuális úton terjedő kórokozói általában **gramnegatív** ériumok (pl.: Escherichia coli), melyek tenyésztéssel kimutathatóak. Szintén tenyésztési eljárás szükséges az Ureaplasma urealyticum  és a Mycoplasma hominis kimutatásához. A gyakorlatban tenyésztési módszerrel történik a Trichomonas vaginalis kimutatása is.
- Nukleinsav amplifikációs teszt: a Chlamydia trachomatis kimutatásának legmagasabb szenzitivitású módszere, mely a tenyésztéses eljárásokhoz képest magas specificitással is rendelkezik. A módszer PCR-technikát tartalmaz, és fluoreszcens módon megjelölt reagens segítségével a Chlamydia-fertőzés órákon belül kimutatható. Férfiaknál Chlamydia vizsgálatára a húgycsöből vett kenet, az ondó, illetve az első ürített vizelet első 20 milliliterje használható (17). A módszer birtokában tenyésztési módszerek, valamint direkt Chlamydia-antigén-kimutatási eljárások, pl. enzim immunoassay, direkt fluoreszcens antitestvizsgálat nem javasolt az elégtelen diagnosztikus pontosság miatt (17).
- Chlamydia-gyorsteszt: a Chlamydia LPS antigénjének vagy genitális kenetből, vagy vizeletből való immunkromatográfiás kimutatásán alapul. Előnye, hogy laborháttér nélkül, a páciens saját maga alkalmazhatja, gyors, ugyanakkor férfiak esetében 99%-os specificitás mellett a teszt szenzitivitása 20–41% között változik (17). A legújabb molekuláris gyorsteszt a nukleinsav amplifikációs módszert alkalmazza, rendelőkben egy asztali készülékkel az eredmény magas pontossággal 90 percen belül megkapható.

### *Spermiumfunkciós tesztek*

A természetes fogantatás rendkívül komplex, precíz, lépésenként haladó folyamatot kíván a spermiumsejt részéről. A hímivarsejt egyes funkcióinak megítélésére speciális tesztek használhatóak, melyek célja egyrészt a fertilizáció elmaradás okának tisztázása, másrészt asszisztált reprodukciós technikák során a terhesség elérésének optimalizálása.

### *Vitalitás-tesztek*

Ezen tesztek célja az immotilis spermiumok magas aránya esetén azok életképességének vizsgálata.

- Eozin-nigrozin teszt: a nem élő sejtek sérült sejtmembránján az egyébként membrán-impermeábilis festékanyagok szabadon a spermium belsejébe léphetnek. A teszt során ilyen célra az eozin kerül felhasználásra, mely a halott hímivarsejtek fejrészébe belépve azokat vörösre, vagy sötét rózsaszínre festi. Az élő sejtek intakt membránjuk miatt nem festődnek. A nigrozin növeli a spermiumok és a háttér közti kontrasztot, mely könnyebbé teszi a vizsgálat értékelését. A teszt csak eozin felhasználásával is elvégezhető (eozin-teszt).
- Hipoozmotikus duzzasztás teszt (hypo-osmotic swelling test – HOST): hipoozmotikus környezetben a folyadékbeáramlás miatt az ép sejtmembránnal rendelkező,

tehát élő spermiumsejtek alakváltozást mutatnak. A módszer két célból alkalmazható. Diagnosztikus cél esetén a spermiumokat 30 percre hipoozmotikus oldatba helyezük, mely alatt az élő hímivarsejtek farokrésze megduzzad, az alakváltozás stabilizálódik, így lehetővé válik a vitális sejtek koncentrációjának meghatározása. A duzzasztás akkor is alkalmazható, ha a vizsgálat célja egy élő spermium azonosítása asszisztált reprodukciós eljárásban (ICSI) való felhasználáshoz. Ilyenkor legalább 10 másodpercre, de maximum 5 percre kerülnek a hímivarsejtek a tesztoldatba. Ez alatt a rövid idő alatt már a sejt farokrészének változása, így az életképesség megítélhető. Ezt követően az azonosított spermium felhasználható. Necrozoospermia esetén a hipoozmotikus duzzasztás szignifikánsan javítja az ICSI eredményeit mind ejakulált, mind testicularis hímivarsejt felhasználása esetén (18).

- Lézerasszisztált immotilis spermiumszelekció (laser assisted immotile sperm selection – LAISS): a nem mozgó hímivarsejt farokrészvégehez lött lézersugár hatására élő spermium esetén a farokrész azonnal elkezd felcsavarodni. Segítségével a HOST-módszerhez hasonlóan, de annál gyorsabban, egyszerűbben lehet ICSI-hez élő spermiumot kiválasztani, azonban a módszer egyelőre költségigénye miatt nem terjedt el (19).
- ATP/MgSO<sub>4</sub>-teszt: ATP adására az immotilis spermiumok egy része visszanyeri mozgását, melyek asszisztált reprodukciós eljárásra felhasználhatóak.

### *Spermium–cervixnyák interakció tesztek*

A spermium és cervixnyák közötti interakció vizsgálatával megítélhetőek egyrészt a hímivarsejtek cervixnyákban való túlélése, illetve az előrehaladásuk mértéke. A spermium előrehaladása javarészt a farokrész funkciójának épségétől függ. Előfordulhat, hogy a farokrész működésének károsodása csak a viszkózusabb cervixnyákban jelentkezik, mely meggátolja a spermium kellő előrehaladását. A nyákban mutatott motilitás a hímivarsejt hidrodinamikai jellemzőitől is függ, mivel a kóros fejrészrel rendelkező spermiumok előrehaladása a viszkózusabb környezetben akadályozott.

- Posztkoitális teszt (PCT): A vizsgálat tájékoztatást nyújthat esetleges spermiumellenes antitestek jelenlétéről is. A tesztet lehetőleg a partner ovulációja előtti napra javasolt időzíteni, 2 nap önmegtartóztatás után. Az esti órákban a pár szexuális együttléte során hüvelybe történő ejaculatio szükséges. A nyák katéterrel való kiszívása az endocervicalis csatornából másnap, 9–14 órával a coitus után történik meg. Mikroszkóp alatt meghatározásra kerül a nyákban lévő spermiumok koncentrációja, illetve mozgásmintája. Amennyiben spermium a nyákban nem látható, a teszt „negatív”, és a meddőség hátterében cervicalis tényező merül fel. Amennyiben helyben rezgő, nem haladó spermiumok láthatóak, az eredmény „abnormális”, a nyákban vagy a spermiumok felszínén lévő spermiumellenes antitestek lehetősége merül fel. Amennyiben a mikroszkópos kiértékelés során a nyákban bármennyi progressz-



szívan előrehaladó spermium látható, a teszt „pozitív”, és a meddőséget okozó cervicalis faktor vagy spermiumellenes antitestek jelenléte nem valószínű. A PCT a kivizsgálási protokollokból az elmúlt években a legtöbb meddőségi centrumban kikerült, mivel a teszt elvégzése a terhességi arányt nem növelte, illetve a teszt eredményével az elért terhességek száma nem mutatott összefüggést (20).

- Egyszerűsített *in vitro* penetrációs teszt: ezeknek a vizsgálatoknak az elvégzése általában negatív PCT-eredményt követően volt javasolt. A teszt során a kivizsgálás alatt álló férfi hímivarsejtjeinek penetrációját vizsgálják középidős cervixnyákban. Tárgylemezre fedőlemezzel borított cervixnyákot csöppentenek, mely mellé 1-1 csepp ejakulátum kerül. 30 perc múlva a nyák mikroszkópos vizsgálata történik. Az eredmény „normál”, ha a hímivarsejtek cervixnyákba történő penetrációja látható, és legalább 90%-uk progresszív motilitás mutat. „Gyenge” az eredmény, amennyiben a spermiumok a nyákba csak részlegesen (kb. 10 spermiumhossz) penetrálnak. Ez a spermium–cervixnyák interakció problémáját veti fel. Az eredmény „abnormális”, ha a spermiumok a nyákba nem lépnek be, hanem a határán felgyülemlekednek, vagy ha a nyákba penetrálnak, de immotilissá válnak, illetve helyben rezgő mozgást végeznek. Az ilyen eredmény spermiumellenes antitestek jelenlétét jelezheti.
- Kremer-teszt: a teszt során a spermiumok penetrációs képessége vizsgálható cervixnyákkal töltött kapilláris csövekben. Két óra elteltével megítélhető a migráció során megtett távolság, a penetrációs denzitás, mely 1 és 4,5 cm távolságnál a spermiumok számát vizsgálja, a migráció redukciója, mely a penetrációs denzitás csökkenésének jellemzője, valamint az előrehaladó spermiumok száma.
- Penetrak-teszt: penetrációs teszt szarvasmarha standardizált cervixnyákjában.

A PCT visszaszorulásával az *in vitro* penetrációs tesztek jelentősége is csökkent, jelenleg nincs szerepük a rutin andrológiai kivizsgálásban

#### *Spermium–zona pellucida interakció tesztek*

A spermium zona pellucidához való kötődése és azon történő áthaladása a fertilizáció szempontjából fontos lépés, melynek vizsgálatára több módszert fejlesztettek ki.

- Hemi-zona teszt: két részre szeparált zona pellucida egyik felével a páciens, másik felével kontroll spermiumsejteket inkubálnak. A vizsgálat kiértékelése a zona pellucidához kötött hímivarsejtek számán alapszik.
- Spermium–zona pellucida kötési próba: a zona pellucidát különböző fluorescens festékekkel megjelölt páciens és kontroll spermiumsejtekkel inkubálják. A kiértékelés a kötött hímivarsejtek aránya alapján történik. Amennyiben a vizsgált páciens részéről nem, vagy csak kevés hímivarsejt kötődés jön létre, spermium defektus valószínűsíthető. A két zona pellucida kötési próbának a klinikai gyakorlatban jelenleg nincs szerepe.

- Hyaluronsav kötési próba (HBA): a zona pellucida kötési próbák egyszerűbb és könnyebben kivitelezhető módja a HBA. Az oocytát körbevevő hyaluronsav-molekulák a hímivarsejtek természetes szelekciójában vesznek részt. Csak érett, a felszínén hyaluronsav-receptorral rendelkező spermium képes elérni a petesejtet. A hyaluronsav-kötő spermiumok normál morfológiájúak, magas szintű DNS integritással rendelkeznek és alacsony az aneuploidiák aránya (21). A teszt során a spermiumok a fejrészükkel a hyaluron-sav-cseppekhez kötődnek. Az eredmény akkor normális, ha a hímivarsejtek legalább 60%-a kötődik. Alacsonyabb kötődés éretlen, sérült DNS-t nagyobb valószínűséggel tartalmazó spermiumokat jelez. Kóros eredmény esetén az inszemináció sikerességének jelentősen csökken az esélye, így más asszisztált reprodukciós technika alkalmazása javasolt. A módszer ICSI-vel való kombinációja az úgynevezett fiziológiás ICSI (Physiological Intra-Cytoplasmic Sperm Injection – PICSI), mely során a fertilizációra a hyaluronsav-kötést mutató spermiumot használják fel. Ugyanakkor az elméleti megfontolásokkal szemben az így szelektált spermiumok felhasználásával végzett asszisztált reprodukciós eljárások eredményei nem egyértelműek (21). A szelekciónak bizonyos adatok alapján a hyaluronsav-kötő spermiumok kórosan csökkent aránya esetén lehet haszna (22).
- Acrosoma-státusz fluoreszcens vizsgálata: jó motilitású hímivarsejtek acrosomájának vizsgálata fluoreszcens festékkel. Segítségével megítélhető az intakt acrosomával, az acrosoma-reakción átesett és az abnormális acrosomával rendelkező spermiumok aránya.
- Indukált acrosoma-reakció-teszt: kalcium-ioncsatornán keresztül indukált acrosoma-reakció (acrosome reaction after ionophore challenge – ARIC) során megítélhető az abnormális, a spontán vagy a korai acrosoma-reakció.
- Hörcsögpete penetrációs teszt (Hamster Oocyte Penetration Test – HOPT): a teszt során az acrosoma-reakción átesett hímivarsejt fúziós képességének vizsgálata történik aranyhörcsög zona pellucida-mentes petesejtjén. Ugyanakkor a hörcsögpetesejttel való sikertelen fúzió ellenére a spermium egy humán petesejtet mégis sok esetben képes volt megtermékenyíteni. Igen alacsony predikciós értéke miatt a HOPT már nem része az andrológiai kivizsgálásnak.

## A spermium morfológiájának speciális vizsgálatai

- Motile sperm organelle morphology examination (MSOME): az asszisztált reprodukciós eljárások között jelentős hányadot foglal el az ICSI, melynek eredményességét az esetlegesen fennálló teratozoospermia negatívan befolyásolhatja. A megfelelő spermium kiválasztását szolgálhatja egyrészt a már korábban említett PICSI-módszeren túl a MSOME. A módszer során 6000-szeres nagyításban megítélésre

kerül a mozgó spermium sejtmagjának alakja és vakuolum tartalma (23). Az így, morfológiailag kiválasztott spermiummal az ICSI elvégezhető (intracytoplasmic morphologically selected sperm injection – IMSI).

- Polarizált fénymikroszkópos vizsgálat: a fertilizáció során a hímivarsejt szolgáltatja a centriolákat, melyek a kezdeti sejtsztódások mitotikus központjaként funkcionálnak. A centriolák polarizált fénymikroszkóp alatt vizsgálva hozzájárulnak a hímivarsejt fejénél látható kettős fénytöréshez. A kettős fénytörést ezen kívül befolyásolja a spermium DNS fragmentációjának mértéke, illetve az acrosoma-reakció megtörténte. A fénytörés alapján kiválasztott spermiummal végzett ICSI esetén nagyobb fertilizációs ráta és jobb embrióminőség várható (19).

## A spermium örökítő anyagának vizsgálatai

Az 1980-as évektől kezdve a molekuláris biológiai vizsgálmódszerek fejlődésével lehetővé vált a hímivarsejt örökítő anyagának rutinszerű laboratóriumi vizsgálata.

### *Spermium DNS-fragmentáció mérése*

A spermium DNS-fragmentáció mérésének helye a klinikai gyakorlatban jelenleg még nem meghatározott, összefüggése a reprodukciós kimenetellel nem teljesen egyértelmű (24).

- Spermiumkromatin szerkezeti teszt (sperm chromatin structure assay – SCSA): a vizsgálat során első lépésben a DNS denaturálása, majd ezt követően akridin narancs festése történik. A teszt során 5000–10 000 sejtet vizsgálnak. Lézer flow citometria során az egyszálú, fragmentált DNS vörösre, a kétszálú, ép DNS zöldre festődik. A vörös színű festődés aránya adja meg a DNS fragmentációs indexet (DFI). Az SCSA során a magas DNS-festődést (High DNS Stainability – HDS) mutató szakaszok aránya is mérhető, melyek az éretlen spermiumokra jellemzőek. 27–30% feletti DFI esetén csökkent a terhesség létrejöttének esélye (25).
- Comet assay: a DNS-szál történéseinek kimutatására alkalmas fluoreszcens mikroszkópos módszer. Jelentősége az alacsony sejtszámú mintáknál mutatkozik, képes kifejezni a DNS-károsodás mértékét nem proliferálható sejtekben. A teszt során 200–300 sejt lizációja történik, a megfelelő ionizált környezetben a töredezett DNS-szálak egy üstökös csóvájához hasonló képet adnak, amely fluoreszcens intenzitása a DNS-töredezettséggel összefüggést mutat.
- TUNEL assay (terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling): a töredezett szakaszok fluoreszcens dUTP (2'-dezoxiuridin-trifoszfát) nukleotiddal kerülnek megjelölésre.
- Spermiumkromatin diszperziós teszt (sperm chromatin dispersion – SCD): a spermiumok lizációját követően a fluorokrómmal jelölt DNS kilép a sejtből a környe-

zetébe. Ez a kilépés egy fényudvar jellegű, fluoreszcens mikroszkóppal detektálható képet hoz létre, melynek nagysága a DNS sérültségétől függ. Minél nagyobb a DNS-fragmentáció mértéke, a fényudvar nagysága annál kisebb. A technikán alapuló kit Halosperm néven kapható, mellyel adott mintában a DNS-fragmentáció mértéke a klinikai gyakorlatban is könnyen meghatározható.

#### *Spermium nukleoproteinek vizsgálata*

A hímivarsejt képződése során a spermatida sejtmagjának hisztontartalma normál esetben legalább 85%-ban protaminra cserélődik. Az így létrejövő DNS-kondenzáció következtében az örökítő anyag védettebb lesz a károsító tényezőkkel szemben. Az spermium elégtelen érése alatt a hiszton–protamin arány emelkedett maradhat, mely jelezheti az elégtelen kondenzációt, és így hozzájárulhat az infertilitáshoz.

- anilinkékfestés: az anilinkék festékanyag kötődik azokhoz a hisztonrészekhez, melyek protaminra való lecserélődése nem történt meg. A teszt során, minél nagyobb a festékanyag kötődésének mértéke, annál kisebb a kondenzáció, és annál nagyobb a DNS-károsodás létrejöttének kockázata.

#### *Spermium-mitochondrium DNS-vizsgálata*

A mitokondriális DNS olyan fehérjéket kódol, melyek részt vesznek a hímivarsejt mozgásának megvalósításában. Bizonyos alacsony motilitással járó esetek hátterében a mitokondriális DNS mutációja igazolható.

#### *Az ejaculatum nem sejtes összetevőinek vizsgálata*

Az ondó volumenének kb. 10%-a származik a heréből, illetve a mellékheréből. A térfogat nagyjából 65%-a a vesicula seminalisok, 25%-a a prostata, míg a 1%-a egyéb mirigyek szekréta. Bizonyos szekretált molekulák mennyisége az ondóban mérhető, és ezek jellemzik az azt termelő mirigy funkcióját. Az ejaculatum lényegesebb összetevőinek normál mennyisége a 8.5. táblázatban látható.

- A prostata szekretoros kapacitásának megítélése: a prostata működését mutatja az ejaculatum cink, citromsav, lipid,  $\gamma$ -glutamil-transzpeptidáz, valamint savas foszfát tartalma. A prostata váladéka alapvetően savas kémhatású. Ezek közül szükség esetén legkönnyebben a cink mennyisége mérhető spektrofotometriás módszerrel.
- A vesicula seminalisok szekretoros funkciójának megítélése: a fruktóz és bizonyos prosztaglandinok, citokinek jellemzők a vesicula seminalisok működésére. Az ejaculatumban lévő fruktóz a hímivarsejtek mozgásához szükséges energiát szolgáltatja. Spektrofotometriás módszerrel a mennyisége szintén megmérhető, az erre szolgáló kit a kereskedelmi forgalomban megtalálható. Alacsony fruktózsint mérhető a ductus ejaculatoriusok elzáródásakor, a vasdeferensek oldali veleszületett hiánya esetén, androgénhiányban vagy részleges retrográd ejaculatio kapcsán.

- A mellékhere szekretoros funkciójának megítélés: a mellékhere többek között l-karinitint, glicerofoszfokolint, valamint neutrális alfa-glukozidázt szekretál. Ez utóbbi mérése jó szenzitivitással és specifitással utalhat a mellékhere működésének károsodására. A szükséges kit a kereskedelmi forgalomban megvásárolható. Csökken a mennyisége a mellékheréket érintő obstrukció vagy a vasdeferensek veletlenné válása miatt.
- Reaktív oxigéngyökök kimutatása: a reaktív oxigéngyökök közé tartozik többek között a szuperoxid-anion, hidrogén-peroxid, hidroxil- és hidroxiperoxil-gyökök, nitrogén-monoxid. Az ejakulátumban lévő reaktív vegyületeket a spermiumok, illetve a jelenlévő fehérvérsejtek termelik. Amennyiben termelődésük növekszik, vagy az eliminációjukért felelős molekularendszerek kapacitása csökken, sérülhet a hímivarsejtek lipid, fehérje és örökítő anyag tartalma. A reaktív oxigéngyökök mértéke kemolumineszcens módszerrel kimutatható.

## Immunológiai vizsgálatok

Az ondó mikroszkópos vizsgálata során igazolt agglutináció lehet az egyik jele a spermiummellenes antitestek jelenlétének. Ugyanakkor az agglutináció hiánya nem zárja ki az antitestek jelenlétét. Nagyobb méretük miatt IgM típusú molekulák csak ritkán vannak jelen az ejakulátumban, míg az IgG és kifejezettebben az IgA típusú antitestek rendelkeznek nagyobb klinikai jelentőséggel. Az immunológiai eredet a spermiumsejteken lévő antitestek direkt kimutatásával, vagy spermium mentes váladékokban (ondóváladék, szérum, cervicalis nyák) lévő antitestek indirekt kimutatásával igazolható.

- Mixed antiglobulin reaction – MAR-teszt: friss ondóminta esetén alkalmazható. A tesztre IgA- vagy IgG-molekulákkal fedett latexrészecskék vagy vörösvértestek használhatóak. Az összekevert mintához kötőmolekulaként adott IgG- vagy IgA-ellenes antitestek hatására az IgA-val, IgG-vel fedett hímivarsejtek a tesztrészecskékkel agglutinációt hoznak létre. Amennyiben a spermiumok több, mint 50%-a agglutinációt alkot, a természetes megtermékenyítés esélye szignifikánsan csökkent.
- Direkt immunobead-teszt: a teszt során mosott spermiumsejtek kerülnek vizsgálatra. Az IgG- és IgA-ellenes antitestekkel fedett részecskék a motilis spermiumok felszínéhez kötődnek. Amennyiben a motilis hímivarsejtek több, mint 50%-ához tesztrészecske kötődik, az immunológiai eredetű meddőség diagnózisa felállítható.
- Indirekt immunobead-teszt: spermiummentes váladékhoz (ondóváladék, szérum) antitest-mentes donor hímivarsejt adása történik. A váladékban lévő spermiummellenes antitestek a donor spermiumsejtek felszínéhez kötődnek. Ezt követően direkt immunobead-teszttel a kötött antitestek kimutathatók.

## Szövetteni vizsgálatok és sebészi spermiumnyerés

Nem obstruktív azoospermiák esetében a sebészi spermiumnyerés diagnosztikus és egyben terápiás jelentőséggel bír.

- **Diagnosztikus herebiopszia:** a herékből lokális vagy általános anesztézia mellett végzett műtét során biopsziás minta vétele történik egy 2-3 cm nagyságú scrotalis metszésből. Általában egy kb. 3 x 3 x 3 mm-es herecsövet eltávolítása javasolt, az adekvát szövetteni vizsgálathoz minimum 100 herecsatornácska vizsgálata szükséges (26).
- **Finomtű-biopszia:** műtéti beavatkozás nélkül transcutan punkcióval történő herecsövetnyerés. Az alacsonyabb hatékonyság és az esetleges herevérzések miatt ritkán használt módszer.

A csak diagnosztikus célból végzett beavatkozások indikációs köre rendkívül leszűkült, a jelenlegi gyakorlatban fontos az esetlegesen fellelhető spermiumok kinyerése, melyek asszisztált reprodukciós módszerekhez (ICSI) felhasználhatóak. A herebiopszia, valamint a műtétes spermiumnyerés indikációit a 8.8. táblázat foglalja össze. A műtéti beavatkozást megelőzően célszerű az olyan kórállapotok kizárása, melyek biztosan a spermiumnyerés kudarcával járnak (pl. AZF mikrodélécio egyes fajtái) a főlegesen végzett operáció elkerülése érdekében.

- **Konvencionális sebészi spermiumnyerés (testicular sperm extraction – TESE):** a herékből a herebiopszával megegyező módon, a szem ellenőrzése mellett történik szövet kinyerése.

**8.8. táblázat.** A sebészi spermiumnyerés és a herebiopszia főbb indikációi

Sebészi spermiumnyerés indikációi
1. Obstruktív azoospermia Kivitelezhetetlen rekonstrukció Rekonstrukciós műtét során a herekárosodás kizárása
2. Non-obstruktív azoospermia Hypergonadotrop Normogonadotrop Klinefelter-szindróma
Herebiopszia indikációja neoplasia kizárására
1. Súlyos fokú here microlithiasis
2. Ellenoldali heredaganat
3. Cryptorchismus

- Mikroszkópos sebészi spermiumnyerés (microsurgical testicular sperm extraction – mTESE): a hímivarsejtek kinyerése operatív mikroszkóppal, a spermiumot nagy valószínűséggel tartalmazó herecsatornácskák azonosításával történik. Jelenleg ez a spermiumnyerés legkorszerűbb módszere, mivel a sikeressége felülmúlja a konvencionális módszert eredményességét (26).
- Mikroszkópos spermiumnyerés a mellékheréből (microsurgical epididymal sperm aspiration – MESA): a hímivarsejtek mellékheréből való kinyerése operatív mikroszkóppal.
- Spermiumaspiráció a heréből (testicular sperm aspiration – TESA, testicular fine needle aspiration – TEFNA): a FNA-hoz hasonlóan percutan történik a here punkciója és aspirációval a spermiumnyerés. Eredményessége a TESE és mTESE mögött elmarad, így nem ajánlott nem obstruktív azoospermiában nem javasolt.
- Spermiumaspiráció a mellékheréből (percutaneous epididymal sperm aspiration – PESA): percutan történik a mellékehere punkciója és aspirációval a spermiumnyerés.

## Andrológiai kórképek

Amennyiben az ejaculatum paraméterei a meghatározott alsó referenciértéket nem érik el, férfi eredetű meddőségről van szó. A kivizsgálás célja a meddőség hátterében meghúzódó, az abnormális spermiumtermelődést, vagy elégtelen spermiumfunkciót okozó kórkép felderítése.

## Genetikai rendellenességek

Normál spermigram esetén a genetikai rendellenességek aránya 1% alatti, míg a súlyos oligozoospermiás és a nem obstruktív azoospermiás esetek 15–20%-ában azonosítható genetikai eltérés. Ezért ilyen esetekben a páciens genetikai vizsgálata elengedhetetlen.

### *Klinefelter-szindróma*

A fiú újszülöttek között az eltérés incidenciája 0,1–0,2%, ugyanakkor a meddőséggel küzdő férfiak körében az előfordulása ennek tízszerese. Súlyos oligozoospermiás esetben 0,6%, míg azoospermia esetében 10–12% a Klinefelter-szindróma esélye. A páciensek 80–90%-a 47,XXY kariotípussal rendelkezik, a fennmaradó hányadban 48,XXXYY, 48,XXYY, 47,XXY/46,XY mozaik és egyéb kromoszóma-eltérések igazolhatóak. A kromoszóma-eltérések klinikai manifesztációját az androgén receptor polimorfizmusa is befolyásolja. Az esetek kb. 60%-ában a szám feletti X kromoszóma anyai eredetű, kb. 40%-ban apai ere-

detű, míg kis arányban a megtermékenyülést követően alakul ki az aneuploidia (27). A Klinefelter-szindrómás betegekre jellemző az átlag feletti testmagasság, törzsnél hosszabb lábak, a testmagasságot meghaladó karfeszítávolság, 40%-ban gynecomastia, nőies csípő, hízásra való hajlam, ritkás testszőrzet, bár az arcszőrzet az esetek 20%-ában normális mértékű lehet. Kis, kemény herék (< 4 ml) tapinthatóak. A betegek 60%-ának péniszmérete normális. Gyakrabban előfordulnak tanulási nehézségek, csökkenő libidó, osteoporosis, cukorbetegség, metabolikus szindróma. Hypergonadotrop hypogonadismus igazolható alacsony tesztoszteron, magas LH és kifejezetten emelkedett FSH mellett. Az ösztradiol és SHBG szintén emelkedett. Mozaikos esetekben súlyos oligozoospermia előfordulhat, de azoospermia jellemző. A biztos diagnózis karyotipizálással állítható fel. A herék szövettani szerkezete progresszív hialinizációt, fibrózist, össejt-degenerációt mutat, mely Sertoli-cell only-szindrómában végződik. Fontos, hogy főleg a pubertást követő időszakban fokális spermiumtermelés ezekben a betegekben is előfordul, így operatív mikroszkóp alatt testicularis spermiumkinyerés (mTESE) végzése célszerű. A beavatkozás akár 70%-os sikerarányal bírhat (27), így a spermiumnyerés elvégzése profilaktikusan is megfontolandó, elsősorban 16–30 éves kor között (28), de gyermekvállalási igény esetén mindenképpen javasolt. Az így nyert hímvarsejtek asszisztált reprodukcióra (ICSI) felhasználhatóak, de 6,3%-ban diploid kromoszómaszerkezetet hordozhatnak, a gyermekekben a nemi kromoszómák eltérése mellett számítani kell a 18-as és 21-es triszómiák gyakoribb előfordulására (27). Klinefelter-szindrómás apától, asszisztált reprodukció útján fogant preembrióknál preimplantációs genetikai diagnosztika indokolt lehet. Spermiumnyerést követően a Klinefelter-szindrómás férfi élethosszig tartó hormonszubsztitúciót és gondozást igényel, mely az andrológus vagy az endokrinológus feladata.

### *XYY-szindróma*

A 47,XYY kariotípus előfordulása 0,1% körülire tehető. A páciensek relatíve későn kerülnek orvoshoz, átlagosan 17 éves korban, mivel a fenotípusuk általában normális. Viselkedési és tanulási problémák gyakoribbak lehetnek. Súlyos oligozoospermia vagy azoospermia tapasztalható. Normál vagy emelkedett tesztoszteronszint mellett emelkedett FSH mérhető. A diagnózist a karyotipizálás eredménye erősíti meg. A here szöveti szerkezetére Sertoli-cell only-szindróma vagy spermiumérési zavar lehet jellemző. Az ejaculatumban vagy azoospermia esetén mTESE útján nyert spermiumok asszisztált reprodukcióra (ICSI) felhasználhatók.

### *XX férfi-szindróma*

Előfordulása nagyjából 0,005–0,01%. Az apai hímvarsejtek képződésének meiotikus fázisában az Y kromoszómán található, férfi irányba történő differenciálódásért felelős szakaszok (sex determinig region of the Y – SRY) az X kromoszómára kerülnek át, mely karyotipizálással igazolható. Ugyanakkor az AZF-szakasz hiányzik, így a betegeknél



azoospermia áll fenn. Fenotípus jegyeik és laboratóriumi vizsgálati eredményeik nagyjából megegyeznek a Klinefelter-szindrómában tapasztaltakkal. A heréből mTESE kapcsán sem lehet spermiumot nyerni, így a beavatkozás elvégzése alapvetően nem indokolt.

### *Noonan-szindróma*

Előfordulása 0,002–0,01%-ra tehető. A sejtátvitelben szerepet játszó mitogénaktivált protein-kináz (MAPK) kaszkád elemeit kódoló génekben történik a mutáció, mely férfiakban és nőkben is egyaránt előfordul. A diagnózist vagy multigén- vagy sorozatos single-gén- vagy teljes genomszekvenálás erősíti meg. Jellemző az alacsony testmagasság, késői pubertás, hereleszállási zavar, átlag alatti hereméret. A jellegzetes arckifejezést a mérsékelt ptosis, hypertelorismus, alacsonyan ülő fülek, széles orrgyök adják. Jellemző lehet még a rövid, széles nyak, cubitus valgus, a szegycsont és a szív fejlődési eltérései. A betegek spermavizsgálati eredménye az azoospermiától normozoospermiáig terjedhet. Asszisztált reprodukciós eljárások előtt genetikai konzultáció szükséges a kórkép autoszomális domináns öröklődése miatt.

### *Cysticus fibrosis*

A mucoviscidosis előfordulása az európai populációban 0,03% körülire tehető. A betegség autoszomális recesszív módon öröklődik, a mutáció egy, a kloridion-transzportban szerepet játszó ioncsatornát kódoló génszakaszon (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator – CFTR) jelentkezik. A mutáció DNS-szekvenálással kimutatható. Homozygota állapotban a mutáció következtében az ioncsatorna működése károsodik, így a tüdőben, illetve a hasnyálmirigyben viszkózus váladék szekretálódik. A CFTR az egyik legnagyobb méretű gén, melynek közel 2000 fajta mutációja ismert (27). Szerencsére ezeknek csak kisebb része jár a cysticus fibrosis manifesztációjával. A kedvezőbb fajtájú mutációt hordozó férfiaknál az ondóutak fejlődési rendellenessége jelenhet meg. A vasdeferensek hiánya (congenital bilateral absence of the vas deferens – CBAVD), nem átjárható vagy vakon végződő ductusdeferensek, a vesicula seminalisok hiánya vagy hypoplasiája, illetve a mellékhere csatornájának vagy a ductus ejaculatoriusok elzáródása igazolható (27). A CBAVD az obstruktív azoospermiás esetek kb. 2%-át teszik ki (29).

### *Testis expressed 11 (TEX11) génmutáció*

A TEX11 az X-kromoszóma hosszú karján elhelyezkedő gén, melyet kizárólag spermatoцитák és spermatidák expresszálnak. A mutáció DNS-szekvenálással kimutatható. A gén olyan fehérjét kódol, mely szerepet játszik a DNS reparációjában, illetve a kromoszómák hosszanti párosodásának kialakításában. A TEX11 mutációja esetében azoospermia jellemző. A here szövettani vizsgálatok a spermiumok érési folyamatának megállása (maturation arrest) látható (27). A pácienseknél jelentkező nem obstruktív azoospermia

miatt TESE vagy mTESE jön szóba, de jelenleg nincs adat arra vonatkozólag, hogy a beavatkozás milyen sikerarányjal jár.

### *Y-kromoszóma mikrodeléció*

Az Y kromoszóma hosszú karján található azoospermia faktor régió szakaszának (AZF) génjei 14 olyan fehérjét kódolnak, melyek fontos szerepet játszanak a spermatogenezisben (27). Ezek a gének az AZF-régió kisebb, úgynevezett „a”, „b” és „c” régióiba szerveződnek. Az AZF mikrodeléció felelős a nem obstruktív azoospermias esetek 8–12%-áért, illetve a súlyos oligozoospermias esetek 3–7%-áért (30). Amennyiben a spermiumkoncentráció 5 millió/ml feletti, az eltérés előfordulási valószínűsége jelentősen lecsökken (0,7%) (30). A deléció érinthet kombináltan több, vagy csak egy régiót, de az, hogy mely régió törlődik, befolyásolja az infertilitás súlyosságát. Az AZFa- és AZFabc-deléció Sertoli-cell only-szindrómával jár. Az AZFb-deléció következménye korai spermiumérési zavar, míg AZFbc következménye szintén Sertoli-cell only-szindróma. Az AZFc-régió komplett vagy parciális deléciója esetén a spermiumtermelés bizonyos szintig megtartott lehet (27). Az AZFc-régió mikrodeléciója a leggyakoribb, a klinikailag jelentőséggel bíró AZF-mikrodeléciók 60%-át teszi ki. Az AZFc-mikrodelécióval bíró páciensek 70%-ában az ejaculatum 1 millió/ml alatti spermiumkoncentrációban tartalmaz hímivarsejteket (27). Az AZFc-szakasz speciális deléciója az úgynevezett gr/gr deléció, mely az AZFc-régió felének kiesésével jár. Az oligozoospermias férfiak megközelítőleg 4%-ánál igazolható ez a típusú eltérés (30). Azoospermia esetén a mikrodeléció helyének prognosztikai jelentősége van, így TESE elvégzése előtt az AZF-régió molekuláris genetikai vizsgálata célszerű. Az AZFa- vagy AZFb-régiókat érintő deléciók esetén a heréből való spermiumnyerés esélye lényegében nulla, így a beavatkozás elvégzése fölösleges. Amennyiben az azoospermias férfi AZFc-régiójában igazolódott mikrodeléció, mTESE során az esetek 50–60%-ában gyűjthető hímivarsejt (27). Azt ugyanakkor figyelembe kell venni, hogy ilyen esetekben az aneuploid spermiumok aránya magasabb, így a terhesség létrejöttének esélye ICSI esetén is alacsony (kb. 10%). Amennyiben a párnak fiúgyermek lesz, a genetikai probléma és a későbbi infertilitás az Y-kromoszómával együtt az utódba is átöröklődik. Az asszisztált reprodukciós eljárás elindítása előtt erről a tényről a meddő pár felvilágosítása célszerű.

### *Egyéb genetikai kórképek*

Ritka előfordulásuk, illetve a ritkán felmerülő gyermekvállalási igény miatt a kevert gonad dysgenesis, a gonadotropin-receptorokat érintő mutációk, az androgén inszenzitivitás kórképei stb. tekintetében egyéb szakkönyvekre utalunk.

## Endokrinológiai kórképek

### *Kallmann-szindróma*

A Kallmann-szindróma háttérében leggyakrabban a KAL1 vagy a FGFR1 (fibroblast growth factor receptor 1) gén deléciója, illetve mutációja áll, így a kórkép a genetikai betegségek csoportjába is besorolható lenne. Azonban elsősorban a hormonális működésben jelentkezik eltérés, mely hormonális terápiával kezelhető, a páciensek fertilitása átmenetileg visszaállítható. Emiatt célszerűbb a betegséget endokrinológiai kórképként kezelni. Előfordulása 0,2%, a betegek között ötször több a férfi, mint a nő. Az öröklődése lehet X-hez kötött (KAL1 mutáció esetén), autoszomális domináns (FGFR1 génmutáció esetén), vagy autoszomális recesszív. Ritkább esetekben a betegség kialakulásáért egyéb gén károsodásai is felelősek lehetnek, de a páciensek közel felében a mutáció helye ismeretlen marad. Az embrionális fejlődési szakaszban a GnRH-szekretáló neuronok az olfactoricus régióból a basalis hypothalamicus régióba vándorolnak. Amennyiben ez a migráció zavart szenved, a helyes lokalizáció hiánya miatt elmarad az agyalapi mirigy GnRh-n keresztüli szabályozása, hypogonadotrop állapot alakul ki. A Kallmann-szindróma mindig a szaglózérék hiányával (anosmia) jár. Amennyiben az egyébként megfelelő anatómiai lokalizációban lévő GnRH-szekretáló neuronok aktivációjának elmaradása okozza a hypogonadotrop állapotot, a szaglás megtartott, és a kórképet izolált hypogonadotrop hypogonadismusnak nevezzük (IHH) (31). Mindkét esetben jellemző az elmaradt vagy inkomplett pubertás. A fizikális vizsgálat során kis, 3 ml körüli herék igazolhatóak, de gyakori a hereleszállási zavar, az alulfejlett hímvessző, prostata, hypoplasiás és hypopigmentált scrotum. Jellemző az eunuchoid testalkat, nőies zsíreloszlás, gyér test- és arcszőrzet, a haj- és szeméremszőrzet egyenes vonala. Elmaradhat a hang mutációja és hormonszubsztitúció nélkül a betegeknél súlyos osteoporosis alakul ki. Kallmann-szindrómát kísérhet halláscsökkenés, ajak- és szájpadhasadék, illetve unilateralis veseagenesia. A hormonvizsgálatok során az LH, FSH, tesztoszteron, ösztadiol alacsony koncentrációja igazolódik. Kétséges esetben GnRH-teszt végezhető. A kivizsgálás részét képezheti scrotalis, kismedencei és hasi ultrahangvizsgálat hereleszállási zavar, illetve egyoldali vesehiány gyanúja esetén. Javasolt oszteodenzitometria.

A Kallmann-szindróma és IHH alapvető kezelése a tesztoszteronszubsztitúció. Gyermekvállalási igény esetén azonban a tesztoszteron adása nem jön szóba, a hormonpótlást fel kell függeszteni. A kezelés egyik, csak speciális centrumokban elérhető lehetősége egy minipumpa, mely 2 óránként 5–20 µg GnRh-t ad le. A másik lehetőség a humán choriogonadotropin (hCG) kezelés, mely olyan esetekben jöhet szóba, ahol a pubertás részlegesen megtörtént. A gyakorlatban a legtöbbször azonban kombinált gonadotropinkezelés szükséges. Hetente 2–3 alkalommal 1000–2500 IU hCG injekció javasolt intramuscularisan, mely monoterápia általában 3–6 hónapig tart (31, 32). Ezt követően, de a hCG adásával egy időben is elkezdhető az FSH adása, mely lehet humán menopausalis gona-

drotropin vagy rekombináns FSH (recFSH). Adagolása hetente 2–3 alkalommal subcutan, 75–225 IU dózisban javasolt. Figyelembe kell venni, hogy a spermiumtermelés beindulásához és a hereméret normalizálódásához hosszú távú kezelés szükséges, mely 12–18 hónapig is eltarthat. A betegek kb. 80%-ában spermiumtermelés elérhető, ezt követően asszisztált reprodukciós technika alkalmazható, de spontán terhesség is létrejöhet (31). A későbbi, ismételt gyermekvállalási igény lehetősége miatt a nyert spermiumok fagyasztása ésszerű lehetőség. A kezelés eredményessége pozitív korrelációt mutat a heremérettel és a kiindulási inhibin B-koncentrációval, míg az anamnézisben szereplő hereleszállási zavar, illetve a minipubertás elmaradása az eredményességet negatívan befolyásolja.


### *Hypopituitarismus*

Az agyalapi mirigy működésének károsodása leggyakrabban a régió daganatos megbetegedéseinek és sokszor az ahhoz kapcsolódó tumorelles terápianak az eredménye, de a gyakorlatban perinatalis károsodás, illetve traumás eredet is szerepelhet az anamnézisben. A betegek javarésze már kivizsgált és hosszú távú endokrinológiai gondozásban részesül, mely kezelés része a tesztoszteronpótlás. A betegek alapvetően emiatt is azoospermiasok. Amennyiben gyermekvállalási igény felmerül, a tesztoszteronsubstitúció elhagyását követően a Kallmann-szindróma kapcsán leírt kombinált gonadotropinstimulációs kezelés javasolt. A kezelés jó eredménnyel kecsegtet, főleg akkor, ha a hypopituitarismus a pubertás után alakult ki, és a herékben a hímivarsejt-termelés már korábban megjelent.

### *Hyperprolactinaemia*

A prolaktin az agyalapi mirigy elülső lebenyében termelődik, szekréciójának szabályozását a hypothalamus nucleus arcuatusában lévő dopamin termelő neuronok végzik. Az agyalapi mirigy vénás rendszerébe került dopamin szupprimálja a prolaktin gén expresszióját és a prolaktin elválasztását. A prolaktin fiziológias szerepe vélhetően sokrétű, a magas prolaktinszint azonban a kisszeptin-rendszeren keresztül a GnRh elválasztását akadályozza. Ugyanígy zavart szenved az LH és az FSH szekréciója is (33). Mérsékelt fokú hyperprolactinaemia létrejöhet fizikai vagy pszichés stressz hatására, mely férfiakban fertilitási problémát lényegében nem okoz. Kifejezetten magas prolaktinszint hátterében azonban az agyalapi mirigy prolactinomája, gyógyszerhatás (antidepresszánsok, hisztaminreceptor-blokkolók, antiepileptikumok), valamint a hypophysisnyél sérülése állhat. Szintén magas prolaktinszint mérhető krónikus veseelégtelenség vagy hypothyreosis esetében. Férfiak esetében a klinikailag releváns hyperprolactinaemia az androgénhiány tüneteivel (8.2. táblázat), csökkent libidóval és merevedési zavarokkal jár. Nagy macroprolactinomák fejfájást és látászavarokat okozhatnak. Gynecomastia és galactorrhoea csak ritkán jelentkezik tünetként. A prolaktinszint a nap bármely szakában mér-

**8.9. táblázat.** Hyperprolactinaemiát okozó lehetséges kórképek a mért prolaktinszint függvényében

Kórállapot	Mérhető prolaktinszint (mIU/l)
Normál tartomány	100–500
Stresszindukált	< 1000
Microprolactinoma	< 5000
Macroprolactinoma	5000 
Gyógyszerindukált	< 2000
Hypophysisnyél-károsodás	< 3000
Idiopathiás	< 2000

hető, és a diagnózis felállításához egy mérés általában elegendő, de a makroprolaktin meghatározása mindenképpen szükséges (34). Prolactinoma esetén a szérum prolaktinszint rendszerint korrelál a tumor méretével. A mért prolaktinkoncentráció alapján következtetni lehet a háttérben álló problémára, melyet a 8.9. táblázat foglal össze (35). Azonban csak a prolaktinszint alapján a fennálló eltérést biztonsággal megnevezni nem lehet. Amennyiben a prolaktinszint a normálérték kétszeresét meghaladja, sella MRI javasolt. A kezelésben első választandó szer a dopaminantagonista bromocriptin, melyet lehetséges mellékhatásai miatt 1,25 mg/nap kezdő, majd emelkedő dózisban érdemes adagolni. Bromocriptin intolerancia esetén quinagolid adható, szintén emelkedő dózisban. A kezelés első időszakában 1–2, majd 3–6 havonta célszerű a prolaktinszint ellenőrzése. A kezelés hosszútávon folytatható, prolactinoma esetén rendszerint a daganat regresszióját okozza, de sikertelen kezelés esetén, vagy kifejezett neurológiai tünetek miatt esetenként idegsebészeti beavatkozásra lehet szükség.

*Egyéb endokrinológiai kórképek*

Ritka előfordulásuk, illetve bizonyos esetekben csak ritkán felmerülő gyermekvállalási igény miatt a Prader–Willi-szindróma, a Bardet–Biedl-szindróma, a Laurence–Moon-szindróma, a cerebellaris ataxiával vagy congenitalis adrenalis hypoplasiával járó hypogonadismusok, izolált LH- vagy FSH-hiány stb. tekintetében egyéb szakkönyvekre utalunk.

**A hereműködés zavarai**

A here működési zavara értelemszerűen a spermiogenesis valamilyen szintű károsodásával jár. Háttérben öröklött és szerzett eltérések egyaránt állhatnak. Súlyos esetekben hímvarsejt nem található az ondóban, úgynevezett nem obstruktív azoospermia alakulhat ki.

## Hereleszállási zavarok

A here leszállási zavarai az egyik leggyakoribb, nemi szerveket érintő eltérés a fiú újszülöttek között, előfordulása 2–5% közé tehető, az esetleges koraszülés mértékével előfordulása arányosan növekszik. Az első élethónapokban az esetek javarészában a here spontán leszállása várható (30). Amennyiben ez nem történik meg, 80%-ban a here az inguinalis csatorna valamely részében tapintható, míg 20%-ban a hasürben helyezkedik el. Az eltérés gyakrabban társul az endokrin rendszert érintő betegségekkel, hasfalzáródási rendellenességekkel, primer hereműködési zavart okozó genetikai kórképekkel. Valószínűsíthetően a korai magzati életben a fiú magzatot érő környezeti károsító tényezők szintén hozzájárulhatnak a kórkép kialakulásához, melynek etiológiája jelenleg az esetek 85%-ában ismeretlen (32). A csecsemőkor folyamán fennmaradó hereleszállási zavar műtéti korrekciója javasolt az első (36) vagy a második (30) életév során. A korábbi években alkalmazott hormonális kezelés alacsonyabb sikeraránya és magas recidívaaránya miatt mára kikerült a terápiás gyakorlatból. Az anamnézisben szereplő egyoldali hereleszállási zavar esetén a gyermeknemzés esélye lényegében megegyezik az ilyen problémával nem rendelkező férfiak esélyeivel (89,7% vs. 93,7%) (30,36), de a terhesség létrejöttéig eltelt idő megnyúlhat (30). Kétoldali hereleszállási zavar esetén azonban a spermiumtermelés sok esetben súlyosan károsodott, a gyermeknemzés esélye ezeknél a férfiaknál 35–53%-ra csökkent (30), azonkívül a hasürben lévő herében a malignus tumorok kialakulásának kockázata sokszorosára emelkedett. Anorchia vagy bilateralis cryptorchismus elkülönítésére LH, FSH, tesztoszteronmeghatározás, kétes esetben hCG-teszt végezhető. Kétoldali, gyermekkorban nem korrigált cryptorchismus műtéti korrekciója célszerű, míg egyoldali rejtett heréjűség esetén a retineált here tumorprevenció céljából végzett eltávolítása a fertilitást nem befolyásolja (36).

## Varicokele

A varicokele lényegében a funiculus spermaticus plexus pampiniformis vénáinak abnormális dilatációja és kanyarulatossága, melyet a vér visszafelé áramlása okoz. Kialakulásának oka vélhetően a vénás billentyűk hiánya, vagy elégtelen működése. Fizikális vizsgálattal az esetek döntő többségében a varicokele baloldalon tapintható, de venográfiás vizsgálatok során 80,8%-ban kétoldali eltérést igazoltak (37). Az epidemiológiai adatok alátámasztják a férfi meddőség és a herevisszeresség bizonyos kapcsolatát. A teljes felnőtt férfipopulációban az előfordulása 15% körülire tehető, míg primer infertilitással jelentkező férfiak között 35–44%, szekunder infertilitással jelentkező férfiak között 45–81% a gyakorisága (38), mely egyébként támogatja a varicokele hereműködésre gyakorolt negatív hatásának

progresszív jellegét. Ugyanakkor a biztosan fertilis férfiak 16%-ánál varicocele szintén igazolható, illetve grade 1–3 varicokelével diagnosztizált férfiak 45–65%-ának a spermogramja normál eredményt mutatott (39). Összefüggés mutatható ki a spermiumtermelés károsodása és a varicocele súlyossági fokozata között (8.3. táblázat) (38). Valószínűsíthetően a kóros vénás áramlás miatt a herében felszaporodó reaktív oxigénradikálok koncentrációja megnövekszik, míg a teljes antioxidáns kapacitás csökken. A két folyamat miatt a herét kifejezett oxidatív stressz éri. A fokozott oxidatív stressz közvetlenül és közvetve károsítja a spermatogoniumokat, azok apoptózisát elősegíti (38). Egyéb lehetséges magyarázatok is léteznek a varicocele spermiumtermelésre gyakorolt negatív hatására. Emelkedik a scrotalis hőmérséklet, a magas vénás nyomás miatt testicularis ischaemiás környezet alakul ki, károsodik a Sertoli-sejtek és a Leydig-sejtek működése, a vesében és a mellékvesében termelődő metabolitok a retrográd áramlással elérik és károsítják a herét, illetve a here visszerezessége emelheti a spermiumellenes antitestek képződésének kockázatát (38). Klinikai (grade 1-3) varicocele, pathozoospermia és mással nem magyarázható infertilitás esetén a varicocele műtéti korrekciója javasolt (30, 38). Műtét szintén szóba jöhet olyan nem obstruktív azoospermia esetén, mely hátterében varicokelén kívül egyéb kórok nem igazolható (38). A lehetséges műtéti megoldásokat és a recidíva arányát a 8.10. táblázat mutatja be. A legkorszerűbb, mikroszkópos műtéti technikák egyelőre csak egyes intézményekben elérhetőek, azonban a kedvező eredmények és a ritkább szövődményráta miatt lehetőség szerint a betegeket célszerű ilyen centrumokba irányítani. Megfelelő beteganyagban végzett sikeres műtétet követően 6–12 hónappal átlagosan 12,3–14,1 millió/ml spermium koncentráció, 10,8–15,7% összmotilitás növekedés várható (38, 40). A műtétet követően 6 hónappal a herét érő oxidatív stressz, a spermium DNS-fragmentáció szignifikáns csökkenése figyelhető meg (38). Megfelelően válogatott férfiak esetében a herevisszeresség műtéti megoldása a legújabb analízisek alapján a spontán fogantatás valószínűségét is emeli (38).

#### 8.10. táblázat. A varicocelectomia egyes műtéti megoldásainak recidívaarányai (38)

Műtéttechnika	Recidívaarány
Nyitott-magas retroperitonealis lekötés	14,9%
Laparoszkópia	4,3%
Nyitott inguinalis műtét	2,6%
Mikroszkópos inguinalis vagy subinguinalis műtét	1,0%
Embolizáció	12,7%

## Sertoli-cell only-szindróma (SCO)

Az SCO alapvetően egy szövettani diagnózis, mely háttérében több kóreredit állhat. Nem obstruktív azoospermiák esetén végzett biopsziás minták szövettani vizsgálata során ivarsejtek nem láthatóak, csak Sertoli-sejtek. Az elváltozás lehet komplett, mely teljes infertilitással jár vagy fokális, amikor egyes tubulusokban bizonyos mértékű spermiogenesis megtalálható, ezekben az esetekben azoospermia vagy változó súlyosságú oligoasthenoteratozoospermia diagnosztizálható. Az elváltozás érintheti csak az egyik, vagy mindkét herét. Fokális SCO esetén asszisztált reprodukciós technikával (mTESE és ICSI) terhesség elérhető. SCO-t okozhatnak többek között genetikai rendellenességek (pl. AZF-mikrodeléción), súlyos környezeti ártalmak, hereleszállási zavar, sugárkezelés, kemoterápia, vírusinfekciók. A Leydig-sejtek funkciója általában zavartalan, így a hypogonadismus tünetei nem láthatóak, a herék volumene átlag alatti, de általában a normál tartományban mérhetőek. Emelkedett FSH jellemző, melynek mértéke arányban áll az SCO súlyosságával.

## Spermaérési zavarok (spermatogenic arrest)

Szintén szövettani diagnózis, háttérében szintén számos ok állhat, pl. AZF-mikrodeléción, kiegyensúlyozott autoszomális kromoszómaeltérések, toxikus ártalmak, súlyos máj- vagy vesebetegségek. A kórkép esetében a spermiogenesis megreked az érés valamely szakaszában (spermatogoniumok, spermatocyták, kerek spermatidák). Az elváltozás érintheti csak az egyik, vagy mindkét herét. Komplett spermaérési zavar esetén azoospermia látható, míg részleges zavar kapcsán azoospermia, vagy változó súlyosságú oligoasthenoteratozoospermia igazolható. A herevolumen általában normál tartományban mérhető. Főleg a késői szakaszban jelentkező érési blokádnál az FSH és az inhibin B szint szintén normál tartományban lehet. A diagnózis felállításához és az obstruktív eredetű pathozoospermiától való elkülönítéséhez a here biopsziás mintájának szövettani vizsgálata szükséges. Elongált és egyes esetekben kerek spermatidák kinyerésével (mTESE) és felhasználásával ICSI során terhesség elérhető (41).

## Globozoospermia

Globozoospermia esetén a spermiogenesis során a Golgi-apparátus a képződő spermiumokban nem alakul acrosomává. A mikroszkópos vizsgálattal 1-es típusú globozoospermia esetén 99-100%-ban kerek fejű hímvarsejtek láthatóak, míg a 2-es típusban az acrosoma eltérése a sejtek 80%-át érinti. Előfordulása az infertilis férfiak között 0,1%-ra tehető (42). Az 1-es típusban az acrosoma hiánya miatt természetes fogantatás nem jön



létre, 2-es típus esetén terhesség spontán módon is létrejöhet. A kórkép hátterében valószínűleg autoszomális recesszív módon öröklődő génmutáció állhat. Asszisztált reprodukciós technikával (ICSI) terhesség a ciklusok 30–59%-ában elérhető, a beavatkozás sikerességét az oocyta asszisztált aktivációja jelentős mértékben elősegíti (42).

## Immunológiai meddőség



A magzati életben és a pubertás előtt az immunrendszer kialakulásakor a szervezetben spermiumsejtek nincsenek jelen, így azokat az immunitásért felelős sejtek a későbbiekben idegen sejtekként azonosíthatják. A hímivarsejtek immunválasz elleni védelmét a vér-herre és a vér-mellékhere gát, illetve lokális immunszuppresszív faktorok biztosítják. Ezek sérülése vagy diszfunkciója esetén a férfi szervezetében saját spermiumellenes antitestek keletkeznek, melyek általában IgA vagy IgG osztályba tartoznak és az ejakulátumban kimutathatóak. Spermium-ellenes autoantitest a vizsgálati módszertől függően az infertilis férfiak nagyjából 5–15%-ánál igazolható (43). Az antitestek korlátozzák a hímivarsejtek mozgását, a spermium kapacitását, acrosoma reakcióját, zona pellucida kötődését, zona reakcióját, illetve a további folyamatokra, úgymint gamétafüzió, embrióosztódás és -fejlődés is negatív hatással bírhat (43, 44). Az ondóban lévő spermiumellenes autoantitestek kimutatására a MAR-teszt és az immunobead-tesztek használatosak. Mivel bizonyos mértékben autoantitestek fertilis férfiak ondójában is kimutathatóak, klinikailag jelentősnek tekinthető az eltérés, ha az immuntesztek során a spermiumok legalább 50%-a érintett. Immunológiai eredetű férfimeddőség esetén az immunszuppresszív kezelés gyakorlati haszna nem igazolt, illetve az alacsony sikerarány miatt inszemináció sem célszerű. A meddő pár kezelésében IVF, illetve elsősorban ICSI jön szóba, mivel ilyen esetekben a spermium-ellenes autoantitestek a terhességi rátát nem befolyásolják (44).

## Orchitis

A here gyulladással járó betegségeinek oka lehet bakteriális, illetve vírusinfekció. Kezelése bakteriális eredet esetén antibiotikum, míg vírusfertőzés esetén alapvetően tüneti. A reguláris védőoltás bevezetésével a mumps eredetű orchitisek előfordulása lecsökkent. A fertőzések során a kórokozó a here sejteinek direkt károsodását idézi elő, illetve a gyulladással járó folyamatok és a megnövekedett intratesticularis nyomás indirekt módon is sejtpusztulást okoznak. A hereszövet károsodása lényegében irreverzibilis, súlyos esetben terhesség asszisztált reprodukciós technikával érhető el. Azoospermia esetén TESE vagy mTESE javasolt, mert fokálisan a spermio genesis megmaradása várható.

## Az ondóutak betegségei

### Az ondóutak gyulladásai

A gyulladós folyamatok során a kórokozó vagy annak szekréuma direkt módon károsíthatja a hímivarsejteket, míg a fehérvérsejtek aktivációjával megnövekszik a reaktív oxigéngyökök koncentrációja, mely negatívan hat a spermiumok funkciójára. Csökken az ondó volumene, ugyanakkor növekszik a viszkozitása és a pH-ja. A gyulladás hosszútávon ondóúti elzáródást, így obstruktív azoospermiát okozhat (45). Az infekció lokalizációja alapján elkülöníthető urethritis, prostatitis, vesiculitis (prostatovesiculitis) és epididymitis. Leggyakoribb kórokozók az *Escherichia coli*, *Enterococcusok*, *Staphylococcusok*, *Corynebacteriumok*, anaerob baktériumok, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* (45). Sok esetben az anamnézis vagy a fizikális vizsgálat során markáns eltérés nem azonosítható. Az ejaculumban emelkedett kereksejtszám, peroxidáz-teszttel 1 millió/ml feletti leukocytakonzentráció igazolható. A kórokozó identifikálásához további mikrobiológiai vizsgálat szükséges, mely során az ondóban 1000 CFU/ml-t elérő baktériumszám tekinthető infekció szempontjából szignifikánsnak. A fertőzés sokszor csak heteken át tartó antibiotikus kezeléssel gyógyítható. A kontrolleredmények értékelésénél figyelembe kell venni, hogy maga az antibiotikum-terápia is átmenetileg csökkentheti a spermigram eredményeit.

### Obstrukciók

Az ondóutak elzáródása a mellékherétől a ductus ejaculatoriusokig tartó szakaszon fordulhat elő, mely az azoospermiás esetek megközelítőleg 40%-áért felelős (46). Lehetséges okait a 8.11. táblázat összegzi. Fizikális vizsgálattal a herék volumene normális, az ejaculatum mennyisége csak a ductus ejaculatoriusokat érintő obstrukció esetén csökkent. Komplet kétoldali elzáródás obstruktív azoospermiával jár. Kétoldali részleges elzáródás változó mértékű oligozoospermiát, vagy astheno-teratozoospermiát okozhat, míg egyoldali elzáródás esetén a spermigram normális is lehet. A hormonvizsgálatok eltérést szintén nem mutatnak.

Invazivitása és potenciális szövődményei miatt a ductus deferens kontrasztanyag fel-töltésével járó vazográfia már csak igen ritka esetben képezi az andrológiai kivizsgálás részét. Az obstrukció helyére egyéb vizsgálati eredményekből lehet következtetni. Amennyiben az elzáródás a ductus ejaculatoriusokat érinti, hypospermia (< 1,5ml), az ondó alacsony fruktóz tartalma (<13  $\mu$ mol/ejakulátum) és transrectalis ultrahang vizsgálattal legalább az egyik oldalon dilatált ( $\geq$  15mm) vesicula seminalis jellemző. Veleszületett kétoldali vagy egyoldali vas deferens hiány esetén az ondó mennyisége kevés, pH-ja alacsony (< 7), az

ejakulátumban fruktóz nem mutatható ki, mely a vesicula seminalisok gyakran társuló elzáródásával magyarázható (46). CBAVD, CUAVD és idiopathiás mellékhere-obstrukció gyanúja esetén a CFTR-gén mutációjának vizsgálata javasolt (46). Normál mennyiségű ejaculatum, fruktózkoncentráció, de a neutrális alfa-glükózidáz csökkent koncentrációja is ( $< 20$  mU/ejakulátum) a mellékhere szintjén jelentkező obstrukciót valószínűsít. Az ondóúti elzáródások terápiájában a rekonstrukciós műtétek kiemelt szerepet játszanak, mivel hosszútávon segítik a természetes fogantatás létrejöttét. A sikeres műtéti beavatkozás azonban nem jár minden esetben a fertilitás teljes mértékű visszanyerésével, mivel az elzáródás fennállásának idejével arányosan növekszik a spermiumellenes autoantitestek létrejöttének, illetve a here és mellékhere károsodásának esélye. Emiatt a rekonstrukciós műtétek előtt vagy a műtét során mindkét heréből biopszia végzése javasolt (46). Megfelelő beteganyagban és műtétechnikával végzett vaso-epididymostomiák rekonstrukciós sikeressége 30–90% között mozog mintegy 20–50%-os terhességi aránnyal, míg a vaso-vasostomiák 70–95%-a műtétilag sikeresnek ítéhető és 36–92%-os terhességi arány várható (46). A ductus ejaculatoriusok obstrukciója esetén az ejaculatorius ductusok transurethralis rezekciója (transurethral resection of the ejaculatory ducts – TURED) javasolt. Amennyiben rekonstrukciós műtét nem jön szóba, TESE vagy mTESE és asszisztált reprodukciós beavatkozás (ICSI) célszerű.

### 8.11. táblázat. Az ondóutak obstrukciójának lehetséges okai az elzáródás helyének függvényében

Mellékhere
Korábbi epididymitis
Korábbi sebészeti beavatkozások (hydrocele műtét, egyéb mellékherét érintő műtétek)
Ductus deferens occlusióját másodlagosan kísérő obstrukció
Mellékhere veleszületett részleges vagy komplett hiánya
Young-szindróma
Ductus deferens
Veleszületett kétoldali vas deferens hiány (CBAVD)
Veleszületett egyoldali vas deferens hiány (CUAVD)
Korábbi vasectomia
Inguinalis régióban végzett korábbi műtét szövődménye
Korábbi vasographia szövődménye
Ductus ejaculatorius
A vesicula seminalis vagy a prostata cystái
Korábbi infekció
Trauma
Korábbi periprostatikus műtétek

## Retrográd ejaculatio

Retrograd ejaculatio során az ondó az ejaculációs mechanizmusok károsodása miatt részben vagy egészben a húgyhólyagba kerül. Okai között gyógyszer mellékhatás, idegrendszeri betegségek, sérülések, periprostaticus műtétek szerepelnek. A vizsgálat során az ejaculatum volumene jelentős mértékben csökkent, viszont a posztejaculációs vizeletből hímivarsejtek kimutathatók. A vizeletből kinyert spermiumok asszisztált reprodukciós kezelésre (intrauterin inszemináció, IVF-ICSI) felhasználhatóak. A vizelet alkalizálása előtte való napon 1–4 g nátrium-bikarbonát (szódabikarbóna) 3 x 1 per os fogyasztásával megoldható (47). A feldolgozás során a posztmaszturbációs vizelet centrifugálása (300 x g/10perc) után az üledék inszeminációra vagy *in vitro* fertilizációra felhasználható (48).

## A környezeti tényezők hatása a férfi fertilitásra

A környezeti tényezők több hatásmechanizmussal gátolhatják a spermiumok termelődését. A károsítás lehet pretesticularis, testicularis és posttesticularis (32). Pretesticularis szinten a hereműködés hormonális szabályozása károsodik pl. ösztrogénhatású vegyületek expozíciója esetén. Testicularis szinten a károsodás érheti a Leydig-, a Sertoli-sejteket (pl. lágyítóként használt ftalátvegyületek, a festékgyártás során keletkező nitrogéntartalmú aromás vegyületek), valamint a spermatogoniumokat (pl.: bizonyos kemoterápiás szerek, irradiáció, hő, nehézfémek, rovarirtók). Posttesticularis a károsodás, ha a hímivarsejtek a heréből eltávozva a mellékherében károsodnak (pl. gossypol). Dohányzás esetén a szervezet reaktív oxigéngyök és egyéb toxin terhelése magasabb, mely DNS-károsodást idézhet elő a hímivarsejtben, illetve valamelyest csökken a spermiumkoncentráció és motilitás. A dohányzás fertilitáscsökkentő hatása még kifejezettebb, ha egyéb negatív tényezők is fennállnak (pl. foglalkozási ártalom). Az alkohol direkt herekárosító hatással rendelkezik, a túlzott fogyasztással társuló májbetegség és alultápláltság szintén csökkenti a fertilitást. Az ülő életmód (pl. sofőrök) a herék hőmérsékletének emelkedése miatt szintén negatív hatással bír a spermiumtermelésre.

## Idiopathiás férfi meddőség

Ismeretlen eredetű a meddőség, ha a lehetséges okok vizsgálata során olyan eltérés nem igazolódott, mely az infertilitást magyarázná. Az esetek kb. 30%-a sorolható ebbe a csoportba (49). Az ismeretlen etiológia miatt kórállapot kezelése is csak empirikus alapokon nyugodhat.

- hCG-kezelés: a placebo-kontrollált, randomizált, prospektív tanulmányok normál LH, FSH, tesztoszteron szint esetén nem igazolták a hCG kezelés hatásosságát (32,49).
- FSH-kezelés: a korábbi vizsgálatok és metaanalízisek során az FSH-kezelés kedvező hatással bírhat idiopathiás, mérsékelt fokú férfi infertilitás esetén. Jelenleg nem rendelkezünk a terápia dózísára vonatkozó egységes állásponttal. Az eddig alkalmazott kezelési módszerek: 150 IU hetente 3-szor, 100 IU kétnaponta, 150 IU minden nap, 300 IU minden nap. A kezelés 3, esetleg 4 hónapig való folytatása javasolt (50). A terápia hatására szignifikáns emelkedés igazolódott a spontán létrejött terhességek tekintetében, míg nem találtak különbséget az ICSI vagy intrauterin inszemináció sikerességében (50).
- Antiösztrogén (klomifén-citrát, tamoxifen) kezelés: a hatóanyagok antiösztrogén jellemzői miatt az ösztrogén negatív feedback hatásának gátlásával az LH és az FSH emelkedése, így a hereműködés stimulációja érhető el. A klomifén-citrát 50mg/nap, míg a tamoxifen általában 10-30mg/nap dózisban alkalmazható, a kezelés minimum 12 hétig javasolt (49). A korábbi tanulmányok metaanalízise alapján a kezeléssel szignifikánsan növelhető a spermiumkoncentráció, a motilitás, illetve a spontán létrejött terhességek aránya (51).
- Antioxidánsok: a reaktív oxigéngyökök semlegesítésével az antioxidánsok javíthatják a spermiumfunkciót és a terhességi arányt. A jelenleg férfimeddőség kezelése céljából hozzáférhető készítmények általában több hatóanyagot tartalmaznak. Ezek közül az E-vitamin, karnitin, koenzim-Q10, arginin, melyek kapcsán leginkább igazolták a spermiumtermelésre és az esetleges spontán terhességre kifejtett pozitív hatást (32, 49).
- Kallikrein, pentoxifillin,  $\alpha$ -receptor-blokkolók, akupunktúra, herék hűtése: az elvégzett tanulmányok nem igazolták a hatásosságukat (30, 32).

## IRODALOM

1. Ramasamy R. et al.: Male biological clock: a critical analysis of advanced paternal age. *Fertil. Steril.* 2015, 103(6):1402–1406.
2. Amann R. P.: The cycle of the seminiferous epithelium in humans: a need to revisit? *J. Androl.* 2008, 29(5):469–87.
3. Zhengwei Y. et al.: Stereological evaluation of human spermatogenesis after suppression by testosterone treatment: heterogeneous pattern of spermatogenic impairment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998, 83(4):1284–1291.
4. Chojnacka K., Zarzycka M., Mruk D. D.: Biology of the Sertoli Cell in the Fetal, Pubertal, and Adult Mammalian Testis. *Results. Probl. Cell. Differ.* 2016, 58:225–251.

5. Clarke S. A., Dhillon W. S.: Kisspeptin across the human lifespan:evidence from animal studies and beyond. *J. Endocrinol.* 2016, 229(3):R83–98.
6. Maggi R. et al.: GnRH and GnRH receptors in the pathophysiology of the human female reproductive system. *Hum. Reprod. Update.* 2016, 22(3). pii: dmV059.
7. Kuiri-Hänninen T., Sankilampi U., Dunkel L.: Activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in infancy: minipuberty. *Horm. Res. Paediatr.* 2014, 82(2):73–80.
8. Sullivan R., Mieusset R.: The human epididymis: its function in sperm maturation. *Hum. Reprod. Update.* 2016, 22(5):574–587.
9. Alvarez C. et al.: Biological variation of seminal parameters in healthy subjects. *Hum. Reprod.* 2003, 18(10):2082–2088.
10. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen – Fifth edition Geneva, WHO Press, 2010.
11. Cooper T. G. et al.: World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum. Reprod. Update* 2010, 16(3): 231–245.
12. Mittal P. K. et al.: Role of Imaging in the Evaluation of Male Infertility. *Radiographics.* 2017, 37(3):837–854.
13. Ammar T., Sidhu P. S., Wilkins C. J.: Male infertility: the role of imaging in diagnosis and management. *Br. J. Radiol.* 2012, 85 Spec No 1:S59–68.
14. Ring J. D., Lwin A. A., Köhler T. S.: Current medical management of endocrine-related male infertility. *Asian J. Androl.* 2016, 18(3):357–363.
15. O’Flynn O’Brien K. L., Varghese A. C., Agarwal A.: The genetic causes of male factor infertility: a review. *Fertil. Steril.* 2010, 93(1):1–12.
16. Vincent M. C. et al.: Cytogenetic investigations of infertile men with low sperm counts: a 25-year experience. *J. Androl.* 2002, 23(1):18–22, discussion 44–45.
17. Meyer T.: Diagnostic Procedures to Detect Chlamydia trachomatis Infections. *Microorganisms.* 2016, 4(3). pii: E25.
18. Sallam H. et al.: The use of a modified hypo-osmotic swelling test for the selection of viable ejaculated and testicular immotile spermatozoa in ICSI. *Hum. Reprod.* 2001, 16(2):272–276.
19. Simopoulou M. et al.: Improving ICSI: A review from the spermatozoon perspective. *Syst Biol Reprod Med.* 2016, 62(6):359–371.
20. Pavone M. E., Hirshfeld-Cytron J. E., Kazer R. R.: The progressive simplification of the infertility evaluation. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2011, 66(1):31–41.
21. Beck-Fruchter R., Shalev E., Weiss A.: Clinical benefit using sperm hyaluronic acid binding technique in ICSI cycles: a systematic review and meta-analysis. *Reprod. Biomed. Online.* 2016, 32(3):286–298.
22. Mokánszki A. et al.: Is sperm hyaluronic acid binding ability predictive for clinical success of intracytoplasmic sperm injection: PICSI vs. ICSI? *Syst. Biol. Reprod. Med.* 2014, 60(6):348–354.
23. Bartoov B., Berkovitz A., Eltes F.: Selection of spermatozoa with normal nuclei to improve the pregnancy rate with intracytoplasmic sperm injection. *N. Engl. J. Med.* 2001, 345(14):1067–1068.

24. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. The clinical utility of sperm DNA integrity testing: a guideline. *Fertil. Steril.* 2013, 99(3):673–677.
25. Rex A. S., Aagaard J., Fedder J.: DNA fragmentation in spermatozoa: a historical review. *Andrology.* 2017, 5(4):622–630.
26. Dohle G. R., Elzanaty S. van Casteren N. J.: Testicular biopsy: clinical practice and interpretation. *Asian J. Androl.* 2012, 14(1): 88–93.
27. Flannigan R., Schlegel P. N.: Genetic diagnostics of male infertility in clinical practice. *Best Pract Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2017, pii:S1521–6934(17):30068.
28. Franik S. et al.: Klinefelter syndrome and fertility: sperm preservation should not be offered to children with Klinefelter syndrome. *Hum. Reprod.* 2016, 31(9):1952–1959.
29. Donat R. et al.: The incidence of cystic fibrosis gene mutations in patients with congenital bilateral absence of the vas deferens in Scotland. *Br. J. Urol.* 1997, 79(1):74–77.
30. Jungwirth A. et al.: Guidelines on male infertility. *European Association of Urology.* 2015.
31. Dwyer A. A., Raivio T., Pitteloud N.: Gonadotrophin replacement for induction of fertility in hypogonadal men. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015, 29(1):91–103.
32. Nieschlag E., Behre H. M., Nieschlag S. (eds.): *Andrology.* 3rd Edition. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2010.
33. Donato J. Jr, Frazão R.: Interactions between prolactin and kisspeptin to control reproduction. *Arch. Endocrinol. Metab.* 2016, 60(6):587–595.
34. Melmed S. et al.: Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011, 96(2):273–88.
35. Tulassay Zs. (szerk.): *A belgyógyászat alapjai 1–2.* Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2015.
36. Lee P. A., Houk C. P.: Cryptorchidism. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2013, 20(3):210–216.
37. Gat Y. et al.: Varicocele: a bilateral disease. *Fertil. Steril.* 2004, 81:424–29.
38. Jensen C. F. S. et al.: Varicocele and male infertility. *Nat. Rev. Urol.* 2017, 14(9):523–533.
39. Damsgaard J. et al.: Varicocele Is Associated with Impaired Semen Quality and Reproductive Hormone Levels: A Study of 7035 Healthy Young Men from Six European Countries. *Eur. Urol.* 2016, 70(6):1019–1029.
40. Baazeem A. et al.: Varicocele and male factor infertility treatment: a new meta-analysis and review of the role of varicocele repair. *Eur. Urol.* 2011, 60(4):796–808.
41. Tanaka A. et al.: Fourteen babies born after round spermatid injection into human oocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA,* 2015, 112 (47):14629–14634.
42. Chansel-Debordeaux L. et al.: Reproductive outcome in globozoospermic men: update and prospects. *Andrology.* 2015, 3(6):1022–1034.
43. Kokcu A. et al.: A panoramic view to relationships between reproductive failure and immunological factors. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2012, 286(5):1283–1289.
44. Zini A. et al.: Anti-sperm antibody levels are not related to fertilization or pregnancy rates after IVF or IVF/ICSI. *J. Reprod. Immunol.* 2011, 88(1):80–84.
45. La Vignera S. et al.: Markers of semen inflammation: supplementary semen analysis? *J. Reprod. Immunol.* 2013, 100(1):2–10.

46. Wosnitzer M. S., Goldstein M.: Obstructive azoospermia. *Urol. Clin. North. Am.* 2014, 41(1):83–95.
47. Cohen B. et al.: Efficacy of urine alkalization by oral administration of sodium bicarbonate: a prospective open-label trial. *Am. J. Emerg. Med.* 2013, 31(12):1703–1706.
48. Zhao Y. et al.: Successful management of infertility due to retrograde ejaculation using assisted reproductive technologies: a report of two cases. *Arch. Androl.* 2004, 50(6):391–394.
49. Garg H., Kumar R.: Empirical Drug Therapy for Idiopathic Male Infertility: What is the New Evidence? *Urology.* 2015, 86(6):1065–1075.
50. Attia A. M., Abou-Setta A. M., Al-Inany H. G.: Gonadotrophins for idiopathic male factor subfertility. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013, (8):CD005071.
51. Chua M. E. et al.: Revisiting oestrogen antagonists (clomiphene or tamoxifen) as medical empiric therapy for idiopathic male infertility: a meta-analysis. *Andrology.* 2013, 1(5):749–757.