

Muška neplodnost povezana s urogenitalnim infekcijama

Male Infertility and Urogenital Infections

Josip Parazajder

Zavod za urologiju

Opća bolnica "Sveti Duh"

10000 Zagreb, Sveti Duh 64

Sažetak Najčešće infekcije muškoga reproduktivnog sustava su akutni i kronični prostatovezikulitis, epididimitis i uretritis. Do sada su iznesena kontroverzna zapažanja kliničara o utjecaju urogenitalne infekcije na fertilitet muškaraca. Prema novijim istraživanjima infekcije muškoga reproduktivnog sustava uzrokuju disfunkciju sekretorne aktivnosti prostate, sjemenih vezikula i epididimisa, što dovodi do promjena volumena i kiselosti sjemene plazme, kao i koncentracije cinka, limunske kiseline, kisele fosfataze te fruktoze, što ima za posljedicu smanjenje broja i pokretljivosti spermija. Oksidativni stres kod kroničnog prostatitisa oštećuje akrosomsku aktivnost spermija te uzrokuje neplodnost muškaraca. Kasne posljedice preboljelih upala sjemenog trakta uzrokuju opstrukcije u sjemenim kanalima i dovode do oligospermije ili azospermije.

Ključne riječi: neplodnost, urogenitalne infekcije

Summary The most common male genital infections are prostatovesiculitis, epididymitis and urethritis. The opinions of clinicians about the impact of UGI on male fertility are still controversial. According to the latest research, UGI impair secretory activity of prostate, seminal vesicles and epididymis, which leads to the change in the volume and acidity of seminal plasma, and to changes in the concentration of zinc, citric acid, acid phosphatase and fructose thus reducing sperm quality. Oxidative stress in chronic prostatitis can inhibit acrosome reaction and decrease functional capacity of spermatozoa. Chronic and acute infection can cause partial or complete obstruction of seminal ducts with oligospermia or azospermia.

Key words: infertility, urogenital infections

Najčešće infekcije muškoga reproduktivnog sustava su akutni i kronični prostatovezikulitis, epididimitis i uretritis. Kontroverzna su zapažanja kliničara o utjecaju urogenitalne infekcije (UGI) na fertilitet muškaraca.

Prostatovezikulitis

Prostatitis nalazimo u 25% uroloških bolesnika te je jedna od najčešćih dijagnoza u urološkoj praksi. Smatra se da 30–50% muškaraca bar jednom u životu oboli od prostatitisa (1).

Simptomi prostatitisa su perinealna bol, dizurija, erekcijska disfunkcija i bolna ejakulacija. Najčešći uzročnici su *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, enterokoki, *Chlamydia trachomatis* i urogenitalne mikoplazme. Put infekcije je uzlazni uretralni, hematogeni i limfogeni.

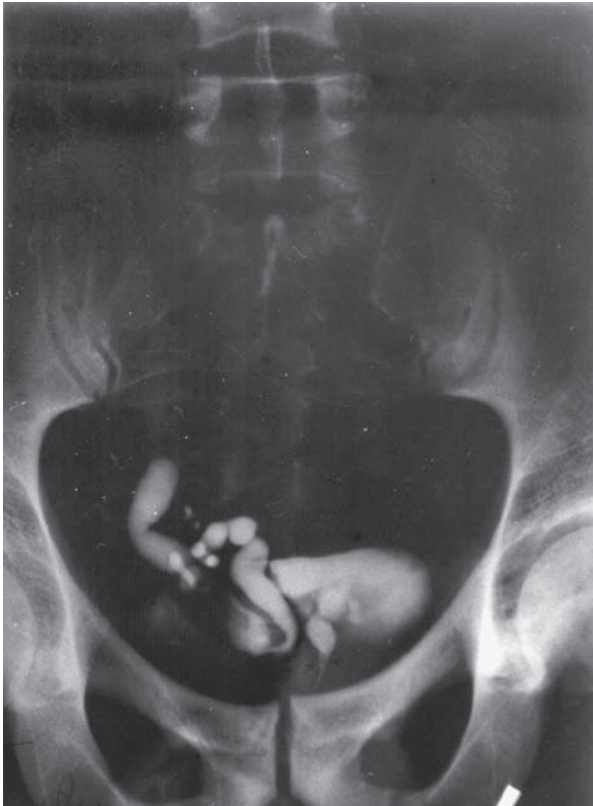
Dijagnostika prostatitisa počiva na rektalnom pregledu, ehosonografiji te analizi PSA (prostate specific antigen) i

bakteriološkom pregledu obriska uretre i urina, eksprimata prostate, ejakulata te spermiograma u kojem često nalazimo leukocitospermiju.

Prema NIH (National Institutes of Health) prostatitis dijeleimo na akutni i kronični bakterijski, kronični abakterijski, kroničnu neupalnu ili upalnu zdjeličnu bol te asimptomatski upalni prostatitis.

Akutni i kronični prostatitis uzrokuje disfunkciju sekretorne aktivnosti prostate, a ako se radi o istodobnom vezikulitisu, i disfunkciju sekrecije sjemenih vezikula. Mijenja se volumen i kiselost ejakulata te koncentracija fruktoze, cinka, limunske kiseline i kisele fosfataze, gama-glutamil transferaze i muramidaze. Sve ovo ima za posljedicu smanjenje broja i pokretljivosti spermija te stvaranje antitijela na spermije.

Kronični prostatovezikulitis kod određenog broja bolesnika dovodi do opstrukcije ejakulatornih vodova i azospermije (2) (slika 1).



Slika 1. Vezikulografija. Okluzija ejakulatornog voda desno, a ekskretornog voda lijevo.

Poznato je da *E. coli* direktno oštećuje spermije *in vitro*, a inseminacija *in vitro* nije uspješna ako je prisutna infekcija *Chlamydom trachomatis*.

Liječenje akutnog ili kroničnog prostatitisa ima za svrhu eradikaciju uzročnika, normalizaciju broja leukocita u ejakulatu te poboljšanje parametara spermiograma. Provodi se antibioticima ciljano prema bakteriološkom nalazu eksprimata ili ejakulata. Nestanak bakterija i leukocita iz eksprimata i/ili ejakulata puno puta ne dovodi do poboljšanja fertiliteta.

Zbog djelovanja oksidativnog stresa na kapacitaciju spermija ne dolazi do poboljšanja fertiliteta iako nalazimo poboljšanje parametara u spermiogramu (3). Kapacitacija spermija podrazumijeva funkcionalnu sposobnost spermija da se vežu za jajašce i prodru u njega (4). Visokoreaktivni oksidirajući agensi ili slobodni radikali koji nastaju kod kroničnog prostatitisa nađeni su u 20–40% infertilnih muškaraca (5). Osim kapacitacije oštećuju i motilitet spermija, morfologiju pa čak i gensku strukturu spermija te dovode do stvaranja antitijela na vlastite spermije (6, 7). Generatori ROS-a (Reactive Oxygen Species) su: upala, leukociti, bakterije, virusi, gljive, zatim pesticidi i estrogini (iz hrane), teški metali (profesionalne bolesti) kao i opstrukcije u sjemenom traktu, dijagnostičke ili terapijske instrumentalne manipulacije te urogenitalna trauma (8).

Patofiziološko djelovanje slobodnih radikala poticano je upalnim citokinima, interleukinima, leukocitima. Dolazi do

pada koncentracije nezasićenih masnih kiselina u membrani spermija te porasta koncentracije zasićenih lipida, što uzrokuje smanjenu propusnost membrane i redukciju akrosomske aktivnosti spermija. Izostaje liza membrane ovuma i prodor spermija u jajnu stanicu (9). U plodnoj spermi nalazimo visoku koncentraciju nezasićenih masnih kiselina, a u neplodnoj nisku.

Smanjenje fertiliteta neće se dogoditi kod svakog muškarca oboljelog od prostatitisa, nego to ovisi o genskoj strukturi osobe kod koje će se razviti ovaj proces.

Terapijski se problem sastoji u tome da sterilizacija ejakulata antibioticima neće automatski popraviti i fertilnu sposobnost ejakulata, budući da antibiotici ne mogu popraviti anatomsku štetu djelovanja ROS-a na membranu spermija. Uspjeh liječenja antioksidansima također je ograničen jer intracelularni antioksidansi ne djeluju na membranu spermija, a iz sjemenne plazme nisu uvijek djelotvorni (10).

Epididimitis

Akutna upala epididimisa manifestira se otokom, boli i povišenom temperaturom. Najčešći put infekcije je kanalikularni iz uretre i prostate iako može biti hematogen i limfogen. Uzrokuju ga bakterije iz urina i ejakulata. U mladih muškaraca najčešći uzročnici su *Chlamydia trachomatis*, gonokok, a u starijih *Escherichia coli* i ostali uzročnici infekcija mokraćnog sustava. Liječenje se sastoji u elevaciji skrotuma, mirovanju i antibioticima dva do tri tjedna. Svrha je liječenja eradikacija bakterija, nestanak simptoma, prevencija razvitka kroničnog epididimitisa.

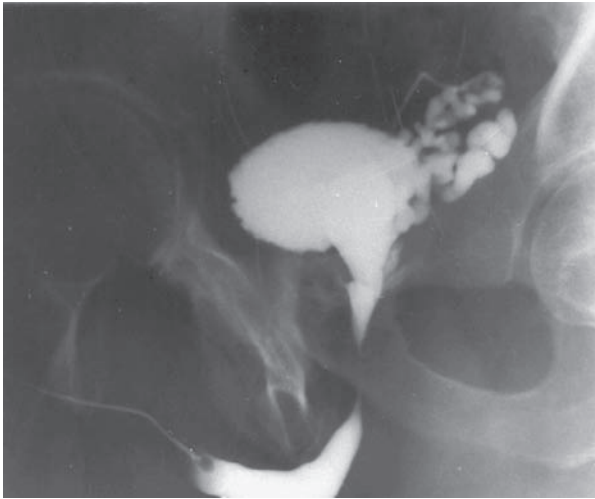
Akutni epididimitis ima za posljedicu pad broja i pokretljivosti spermija te stvaranje antitijela na vlastite spermije. Kod kroničnog epididimitisa nalazimo pad koncentracije L-karnitina, alfa-glukozidaze što negativno utječe na fertilitet ejakulata. Zbog oštećenja hematotestikularne barijere dolazi do imunosnog odgovora te razvoja imobilizirajućih ili citotoksičnih antitijela na vlastite spermije. Najteža posljedica kroničnog epididimitisa je opstrukcija na repu epididimisa. Ako je jednostrana, posljedica je oligoastenospemija, a ako je obostrana, azospermija. Uklanjanje opstrukcije na repu epididimisa moguće je mikrokirurškim zahvatom – epididimovazostomijom. Uspjeh u uspostavljanju prohodnosti je 50–70% slučajeva bilo da se radi latero-lateralna ili termino-terminalna anastomoza sjemenovoda i korpusa epididimisa (11).

Uretritis

Akutni uretritis očituje se polakisurijom, algurijom te ejakulatornim tegobama i uretorejom. Uzrokovan je najčešće *Chlamydom trachomatis*, *Ureaplasmom urealyticum* i gonokokom. Liječi se empirijski ili ciljano antibioticima prema antibiogramu i bakteriološkom nalazu obriska uretre.

Kronični uretritis često dovodi do strikture uretre, što ima za posljedicu opstruktivne smetnje pri mokrenju, a zbog povišenja tlaka u stražnjoj uretri nastaje tzv. ureteropropa-

tični ili uretroejakulatorni refluks urina i bakterija u prostatu i sjemene vezikule (slika 2). Popratne pojave su prostatitis i vezikulitis koji svojim razvitkom mogu uzrokovati negativne posljedice na fertilitet muškaraca.



Slika 2. Uretrografija. Struktura membranozne uretre s refluksom kontrasta u lijevu vezikulu seminalis

Prikaz rezultata

Analizirajući urogenitalne infekcije kod 250 infertilnih bolesnika liječenih posljednjih 5 godina u Zavodu za urologiju Opće bolnice „Sveti Duh“, dobili smo sljedeće rezultate (tablica 1):

50 bolesnika (20%) bilo je infertilno zbog urogenitalne infekcije, 30 ih je imalo prostatitis, 15 epididimitis, a u 5 je bio prisutan upalni oblik sindroma kronične zdjelične boli.

Tablica 1. Zastupljenost urogenitalne infekcije u infertilnih bolesnika liječenih posljednjih 5 godina u Zavodu za urologiju Opće bolnice „Sveti Duh“, Zagreb

Urogenitalna infekcija	Bolesnici (n)
Prostatitis	30
Epididimitis	15
Upalni oblik sindroma kronične zdjelične boli	5
Bez dokazane urogenitalne infekcije	200

Najčešći izolirani uzročnici urogenitalne infekcije (tablica 2) u naših infertilnih bolesnika bili su: *Enterococcus*, *E. coli*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* i *Mycoplasma hominis*.

Tablica 2. Uzročnici urogenitalne infekcije infertilnih bolesnika liječenih posljednjih 5 godina u Zavodu za urologiju Opće bolnice „Sveti Duh“, Zagreb

Uzročnici	Bolesnici (n)
<i>Enterococcus</i>	30
<i>E. coli</i>	10
<i>Chlamydia trachomatis</i>	10
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	
<i>Mycoplasma hominis</i>	

Zaključak

Urogenitalne infekcije imaju važan negativan učinak na fertilitetnu sposobnost muškaraca. Bilo da se radi o akutnoj ili kroničnoj upali, infekcija mijenja biokemijski sastav sjemenne plazme, a time vitalnost i morfologiju spermija.

Oksidativni stres kod kronične upale prostate negativno utječe na funkcionalni kapacitet spermija. Stvaranje anti-tijela na vlastite spermije zbog infekcije i opstrukcije u sjemenim putovima dodatni je negativni čimbenik plodne sposobnosti ejakulata.

Literatura

1. PAVONE-MALACUSO M. Chronic prostatitis syndrome: A common but poorly understood condition. PART I. EAU, EBU, UPDATE SERIES 2007; 5: 1-15.
2. EAU Guidelines on male infertility. Male accessory gland infections. EAU Health care office. Arnhem, Netherland, Gelderland bv. 2004.
3. PASQUALOTTO FF, SHARMA RK, NELSON DR, THOMAS AS, AQARWAL A. Relationship between oxidative stress, semen characteristics and clinical diagnosis in men undergoing infertility investigation. *Fertil. Steril* 2000; 73: 459-64.
4. RUBALA D. Značajke ejakulata u profesionalnih vozača (Mag. rad). Zagreb: Medicinski fakultet; 1999.
5. COMHAIRE FH, MAHMOUD AM, DEPUYDT CE, ZALATA AA, CHRISTOPHE AB. Mechanisms and effects of male genital tract infections on sperm quality and fertilising potential; The andrologist's viewpoint. *Hum Reprod Update*: 2004; 5: 393-8.
6. SALEH RA, AGARWAL A. Oxidative stress and male infertility: From research bench to clinical practice. *J. Androl* 2002; 23: 737-52.
7. POTTS JM, P PASQUALOTTO FF. Seminal oxidative stress in patients with chronic prostatitis. *Andrologia* 2003; 35: 304-8.
8. DEPUYDT A, MAHMOUD K, EVERAERT K. Infection/inflammation of the male genital tract as a cause of abnormal spermatozoa. U: Shill NB, Comhaire F, Hergreave T. ur. *Andrology for the clinician*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 2006, 322-5.
9. SHEWEITA SA, TIHMISANY AM, AL SAWOF H. Mechanisms of male infertility: Role of oxidants. *Curr Drug Metab* 2005; 6:495-501.
10. SKAU PA, FALSTAND J. Do bacterial infections cause reduced ejaculate quality? A metaanalysis of antibiotic treatment of male infertility. *Behavioral Ecology* 2002; 14: (1) 40-47.
11. PARAZAJDER J. Evaluacija dijagnostičkih parametara kod opstruktivnih azoospermija (disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet; 1992.