

# Neplodnost kod muškaraca

## Male Infertility

**DINKO HAUPTMAN, ZORAN ZIMAK, DOMINIC VIDOVIĆ, ŽELJKO KAŠTELAN**

Klinika za urologiju, KBC Zagreb

**SAŽETAK** \_\_\_\_ Muška neplodnost definira se kao nemogućnost ostvarivanja trudnoće kod para nakon godinu dana redovitih spolnih odnosa bez zaštite, a odgovorna je za približno polovicu slučajeva neplodnosti. Uzroci mogu biti različiti i uključuju poremećaje u stvaranju spermija (oligozoospermija, azoospermija), poremećaje u građenju i pokretljivosti spermija, hormonske disbalanse, genetske abnormalnosti, stečena stanja poput varikokele, infekcija, trauma ili posljedice kirurških zahvata. Na plodnost značajno utječu i vanjski čimbenici kao što su pušenje, alkohol, stres, pretilost, izloženost toksinima ili povišenoj temperaturi testisa. Dijagnostički postupak temelji se na detaljnoj anamnezi, fizikalnom pregledu i osnovnom spermogramu koji procjenjuje volumen, koncentraciju, pokretljivost i morfologiju spermija. U slučaju abnormalnih nalaza provode se dodatne pretrage poput hormonskih analiza, ultrazvuka, genetskih testiranja ili testova fragmentacije DNA spermija. Liječenje ovisi o uzroku: kod hormonskih poremećaja primjenjuju se lijekovi koji stimuliraju ili reguliraju hormonalnu os, kod varikokele kirurška korekcija može poboljšati parametre spermija, a kod infekcija rabi se antibiotska terapija. Ako konzervativne metode nisu učinkovite, parovima su dostupne metode potpomognute oplodnje, poput intrauterine inseminacije (IUI), in vitro oplodnje (IVF) ili intracitoplazmatske injekcije spermija (ICSI). Prevencija i poboljšanje fertiliteta uključuju zdrav stil života – izbjegavanje štetnih navika, regulaciju tjelesne težine, uravnoteženu prehranu i redovitu tjelesnu aktivnost. Pravovremena dijagnostika i individualizirani terapijski pristup ključni su za povećanje vjerojatnosti za očuvanje ili povratak muške plodnosti.

**KLJUČNE RIJEČI:** muška neplodnost, azoospermija, varikokela, kariogram, mikroleucije Y kromosoma

**SUMMARY** \_\_\_\_ Male infertility is defined as the inability of a couple to achieve pregnancy after one year of regular unprotected sexual intercourse. Male infertility is responsible for approximately half of all infertility cases. Its causes are diverse and include disorders in sperm production (oligospermia, azoospermia), disorders in sperm structure and motility, hormonal imbalances, genetic irregularities, acquired conditions such as varicocele, infections, trauma, or the aftereffects of surgical procedures. External factors such as smoking, alcohol, stress, obesity, toxin exposure or elevated testicular temperature also significantly impact fertility. The diagnostic process is based on detailed patient history, a physical examination and basic spermogram to assess sperm volume, concentration, mobility and morphology. In case of abnormal findings, additional tests such as hormonal analyses, ultrasound, genetic testing or sperm DNA fragmentation tests are conducted. Treatment depends on the origin: hormonal disorders require drugs to stimulate or regulate the hormonal axis, surgical correction can improve sperm parameters following varicocele, and antibiotic therapy is administered for infections. If conservative methods are not successful, couples have access to assisted reproductive technology, such as intrauterine insemination (IUI), in vitro fertilization (IVF) or intracytoplasmic sperm injection (ICSI). Prevention and improvement of fertility involve a healthy lifestyle - avoiding harmful habits, maintaining weight control, a balanced diet and regular physical activity. Timely diagnosis and an individualized therapeutic approach are key to increasing the likelihoods of preserving or repairing male fertility.

**KEY WORDS:** male infertility, azoospermia, varicocele, karyogram, Y chromosome microdeletions



### Uvod

Svjetska zdravstvena organizacija definira neplodnost kao nemogućnost ostvarivanja trudnoće unutar jedne godine redovitih nezaštićenih spolnih odnosa. Prema podacima iz europskih i svjetskih centara za reprodukciju, prevalencija se kreće između 10 % i 18 %, pri čemu muški čimbenik sudjeluje u etiologiji u 40 – 50 % slučajeva (1). Muška neplodnost je složeni javnozdravstveni problem koji nije ograničen samo na medicinske posljedice, već ima dalekosežne psihosocijalne i demografske utjecaje. Neplodnost nikako nije isključivo „ženski problem” i multidisciplinarni pristup postaje sve važniji (2).

Muška neplodnost izaziva tjeskobu, osjećaj nesigurnosti i nerijetko vodi do narušavanja partnerskih odnosa, što dodatno povećava potrebu za ranom dijagnostikom, kvali-

tetnom terapijom i psihološkom podrškom. Sa starenjem stanovništva i promjenama reproduktivnog ponašanja problematika muške plodnosti poprima novu dimenziju javnozdravstvenog prioriteta (3).

Provođene su znanstvene studije koje su pokazale kako kvaliteta spermija opada s godinama. Nadalje, skupina autora iz Izraela je zabilježila opadanje broja spermija u populaciji. Sve ovo navodi na promišljanje što sve može utjecati na kvalitetu spermija i kako možemo utjecati na poboljšanje plodnosti (4).

### Epidemiologija i javnozdravstveni značaj

Analizom suvremenih epidemioloških studija dolazi se do podatka da je svjetska prevalencija muške neplodnosti u stalnom porastu. Razlike postoje među regijama, socijalnim

skupinama te su uvjetovane okolišnim i životnim čimbenicima. Značajan je i porast sekundarne neplodnosti koja se javlja nakon prethodno ostvarene trudnoće, što ukazuje na važnost stalnog praćenja muške reproduktivne funkcije (5, 6).

Vrijedno je istaknuti kako trendovi pokazuju smanjenje ukupnog broja spermija u populaciji zapadnih zemalja u proteklih 40 godina, što neki autori nazivaju „križaljkom suvremene andrologije”. Ovi podatci upućuju na nužnost fokusiranih mjera primarne prevencije, ali i na jačanje infrastrukture za dijagnostičku i terapijsku obradu parova koji planiraju trudnoću (7, 8).

## Etiologija muške neplodnosti

Etiologija muške neplodnosti izrazito je kompleksna i često multifaktorijalna. Razlozi se najčešće dijele prema anatomskoj lokalizaciji u predtestikularne, testikularne i posttestikularne uzroke te sužavaju prema specifičnim uzrocima (9).

### Predtestikularni uzroci

Ovi uzroci uključuju poremećaje osi hipotalamus-hipofiza-gonade. Hipogonadotropni hipogonadizam nastaje zbog centralnih poremećaja, dok stečeni oblici uključuju tumore hipofize, traume, infekcije i lijekove koji utječu na hormonski status (10, 11). Endokrine bolesti poput šećerne bolesti, bolesti štitnjače te hiperprolaktinemije također uzrokuju sekundarni hipogonadizam s posljedično smanjenom spermatogenezom.

### Testikularni uzroci

Najčešći testikularni uzroci su varikokela, kriptorhizam, infekcije, autoimuni orhitis te genetski sindromi. Varikokela je najčešća promjena koja se dijagnosticira kod neplodnih muškaraca, a patofiziološki se povezuje sa stagnacijom krvi, hipertermijom te oksidativnim stresom (12, 13). Kriptorhizam ili nespušteni testis je često razlog neplodnosti ako se kirurškim putem na vrijeme ne učini spuštanje i fiksacija testisa u skrotumu. Kriptorhizam povećava rizik ne samo neplodnosti već i karcinoma testisa. Genetski uzroci uključuju Klinefelterov sindrom (47, XXY), Y kromosomske mikroleucije, mutacije CFTR gena i kongenitalnu bilateralnu odsutnost vas deferensa (14, 15, 16).

Infekcije poput zaušnjaka (mumps orhitis), epididimitisa, klamidijjskih i gonokoknih infekcija mogu uzrokovati ireverzibilna oštećenja parenhima testisa i epididimisa te posljedičnu azoospermiju.

### Posttestikularni uzroci

Oni uključuju prepreke u transportu spermija: prirodene ili stečene opstrukcije ejakulatornih kanala, sjemenovoda i uretre. Paraneoplastične i autoimune bolesti mogu dovesti do razvoja antitijela na spermije i okluzije.

### Vanjski i okolišni čimbenici

Među najvažnijima su profesionalna izloženost toksinima i teškim metalima, pretilost, pretjerana konzumacija alkohola, pušenje, psihoaktivne supstancije, izlaganje toplini i elektromagnetskim poljima (17, 18). U posljednjim godinama naglašava se utjecaj „endokrinih disruptora” – kemikalija iz okoliša koje utječu na hormonsku ravnotežu. U tijeku su i istraživanja utjecaja mikroplastike na kvalitetu spermija koja je, nažalost, sveprisutna u hrani i vodi (19).

### Idiopatska neplodnost

U čak 30 % muškaraca uzrok ostaje nepoznat, unatoč iscrpnoj obradi. Idiopatska neplodnost može biti posljedica još nepoznatih genetskih, imunoloških ili epigenetskih čimbenika.

## Genetska podloga muške neplodnosti

Genetska dijagnostika postala je ključna u algoritmu obrade muške neplodnosti, osobito kod azoospermije i teških oblika oligozoospermije. Najpoznatiji kromosomski poremećaj je Klinefelterov sindrom. Može se raditi o klasičnom tipu ili mozaicizmu. Vjerojatnost za izolaciju spermija veća je kod mlađih muškaraca i blažom kliničkom izraženosti (20, 21, 22). Mikroleucije Y kromosoma, osobito regije AZF, odgovorne su za prekid spermatogeneze. Razlikujemo AZFa, AZFb i AZFc regiju. Ako postoje genske promjene u AZFa i AZFb regiji, vjerojatnost za izolaciju spermija je minimalna ili nikakva. Kod promjena AZFc regije vjerojatnost za izolaciju spermija je 50 %. Genska mutacija na CFTR genu dijagnosticira se kod muškaraca s cističnom fibrozom kao i kod obostrane odsutnosti vas deferensa te je povezana i s blažim fenotipovima (23, 24).

Preporučuje se rutinska genetska analiza kod oboljelih s azoospermijom ili teškim oblicima oligozoospermije, osobito prije uključivanja u postupke MPO-a radi mogućeg prijenosa abnormalnosti na potomstvo. Prema smjernicama, preporuka za testiranje kariotipa odnosi se na muškarce s koncentracijom spermija manjom od 10 milijuna/mL, dok se testiranje mikroleucija Y kromosoma savjetuje kod onih s koncentracijom manjom od 5 milijuna/mL.

## Dijagnostika

Procjena neplodnog muškarca uključuje nekoliko razina – detaljnu anamnezu, fizikalni pregled te laboratorijsku i slikovnu obradu.

### Anamneza i klinički pregled

Važno je uzeti detaljnu anamnezu o trajanju neplodnosti, seksualnoj funkciji, ranijim bolestima, operacijama, ozljedama, uzimanju lijekova ili droga, izlaganju toksinima, egzogenim anaboličkim steroidima, ranijim upalama ili preboljelim spolno prenosivim bolestima. Psihološke aspekte potrebno je evaluirati već tijekom ovog dijela, osobito kod

parova s duljim trajanjem neplodnosti. Preporuka je da u ambulantu dolaze parovi zajedno (25).

Klinički pregled uključuje procjenu sekundarnih spolnih osobina, volumen testisa, prisutnost varikokele, palpaciju funikulusa i prostate.

### Analiza sjemena (spermiogram)

Osnovna i prva dijagnostička metoda je analiza ejakulata prema važećim smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije (volumen, broj, pokretljivost, morfologija, vitalnost). Normalne vrijednosti su: volumen  $\geq$  1,5 ml, koncentracija  $\geq$  15 milijuna/ml, ukupni broj  $\geq$  39 milijuna, progresivna pokretljivost  $\geq$  32 %, normalna morfologija  $\geq$  4 % (26, 27).

Potrebna su minimalno dva spermiograma u razmaku od mjesec dana za potvrdu nalaza uz apstinenciju 3 – 5 dana. Abnormalnosti uključuju oligozoospermiju, astenozoospermiju, teratozoospermiju i azoospermiju (potpuni izostanak spermija).

### Hormonalna obrada

Hormonalna procjena uključuje određivanje FSH-a, LH-a, ukupnog testosterona, prolaktina i TSH-a prema kliničkim pokazateljima. Nalazi povišenog FSH-a i LH-a s niskim testosteronom ukazuju na primarni testikularni uzrok, dok snižene vrijednosti FSH-a i LH-a sugeriraju sekundarne poremećaje.

### Dodatni testovi

- Ultrazvuk testisa i skrotuma: procjena volumena, varikokele, tumora ili cisti
- Transrektalni ultrazvuk prostate i sjemenih vezikula kod sumnje na posttestikularnu opstrukciju
- Genetski testovi: kariotipizacija, mikrodelecije Y kromosoma, CFTR analiza kod određenih oblika
- Mikrobiološka obrada ejakulata ili urinokultura
- Imunološki testovi: antispermijaska antitijela, posebice kod idiopatske neplodnosti ili poslije operacija.

## Liječenje muške neplodnosti

Liječenje ovisi o uzroku neplodnosti, dobi partnerice/parova, realnim reproduktivnim ciljevima i nalazu ejakulata.

### Opći principi

- Promjena životnog stila: smanjenje stresa, zdrava prehrana, prestanak pušenja, alkohola i psihoaktivnih tvari, izbjegavanje radiofrekventnih polja i kemikalija
- Kontrola kroničnih bolesti (šećerna bolest, bolesti štitnjače)
- Izbjegavanje anaboličkih steroida i rekreacijskih droga.

### Farmakološko liječenje

Kod hipogonadotropnog hipogonadizma u terapiju se uvode gonadotropini ili GnRH, kod hiperprolaktinemije u terapiju se uvode dopaminski agonisti, antibioticima se provo-

di liječenje infekcija, dok se kod poremećaja rada štitnjače uvode hormoni (28).

Dodatci prehrani (vitamini C, E, cink, selen, omega-3 kiseline, L-karnitin) imaju adjuvantnu ulogu, ali rezultati nisu jednoznačno potvrđeni u velikim studijama. Nejasne su preporučene potrebne koncentracije u dnevnoj upotrebi. Uloga dodatka prehrani je snižavanje koncentracije slobodnih radikala koji dodatno narušavaju kvalitetu spermija ili čak dovode do DNK fragmentacije.

### Kirurška terapija

- Varikokela: povećava broj, pokretljivost i morfologiju spermija, osobito kod mladih bolesnika. Liječenje varikokele može biti kirurško (otvorena operacija, laparoskopska, mikrokirurška) ili se može provoditi embolizacijom. Uspjeh liječenja je različit, a najbolje rezultate pokazala je mikroskopska operacija varikokele uz stopu recidiva od svega 1 %.
- Kirurška korekcija opstrukcija vas deferensa i ejakulatornih kanala koja omogućuje prirodno začeće (29).

### Azoospermija

Najteži oblik neplodnosti je potpuni izostanak spermija u sjemenu koji se definira kao azoospermija, a javlja se u općoj populaciji u 1 %, dok se u neplodnih muškaraca javlja u 10 – 20 % slučajeva. Azoospermija može biti opstruktivna (OA) i neopstruktivna (NOA). Značajan broj pacijenata nema drugih bolesti koje bi mogle utjecati na plodnost, štoviše, imaju uredan fizikalni pregled te endokrine, genetske i biokemijske laboratorijske pretrage, tj. ne postoji muški faktor koji bi objasnio patološki nalaz sjemena. U bolesnika s dijagnosticiranom azoospermijom mogu se rabiti različite tehnike, poput perkutane aspiracije sperme (PESA), mikrokirurške aspiracije epididimisa (MESA), aspiracije sperme iz testisa (TESA), ekstrakcije spermija iz testisa (TESE) i mikrokirurška ekstrakcija spermija testisa (mTESE). Najbolja stopa izvlačenja sperme postiže se tehnikama TESE i mTESE, a najčešći histološki nalaz kod ovih pacijenata je "mješovita atrofija", prisutnost normalnih sjemenih tubula pomiješanih s atrofičnim tubulima.

### Klasična TESE procedura (otvorena biopsija testisa)

Klasični TESE obično se izvodi kao ambulanti postupak. Nakon pripreme operativnog polja i lokalne anestezije radi se incizija kože i potkožnog tkiva te ekspozicija testisa. Zatim slijedi incizija tunike albuginee na trima različitim dijelovima (gornji, srednji i donji) kako bi se povećala mogućnost pozitivnih nalaza izolacije spermija. Pacijenti se otpuštaju iz bolnice isto poslijepodne. Trebali bi mirovati nekoliko dana, a potpuni oporavak očekuje se za 14 dana.

Odmah nakon uzimanja tkiva testisa embriolog započinje mikrodisekciju tkiva u sterilnim uvjetima u uređaju za ste-

rilnu obradu materijala (engl. *laminar flow*). Svaki komad tkiva podijeljen je na dva dijela. Prvi dio uranja se u kriomedij kao priprema za postupak dubokog zamrzavanja, a drugi dio priprema se za detaljnu patohistološku pretragu. Tkivo za duboko zamrzavanje programirano se zamrzava i pohranjuje u posudu s tekućim dušikom. Tkivo za patohistološku analizu (PHD) fiksira se i boji hematoksilin-eozinom i imunohistokemijski (IHC), zatim se radi detaljna patohistološka analiza. PHD se opisuje s pomoću Johnsen International Scoring Systema za analizu stupnja očuvanja spermatogeneze, 0 – 10. Nula je najlošija vrijednost i znači da je nađeno samo fibrotično tkivo, a deset je najbolja vrijednost i znači punu spermatogenezu. Što je viši rezultat, veća je vjerojatnost za uspješnu intracitoplazmatsku injekciju spermija/postupke *in vitro* oplodnje (ICSI/IVF) – idealno je da je rezultat devet i deset. Kako bi se izbjegle neočekivane genetske abnormalnosti, u postupku ICSI-ja/IVF-a treba rabiti samo spermije, a ne spermatide. Imunohistokemijsko bojenje vrlo je važno jer je kod ovih pacijenata vjerojatnost neoplazije zametnih stanica *in situ* (GCNIS) sto puta veća.

### **mTESE procedura**

Mikrokiruršku ekstrakciju spermija iz testisa (mTESE) prvi je opisao Schlegel 1999. godine kao napredni mikrokirurški tretman potpomognut operativnim mikroskopom za izolaciju spermija u muškaraca s NOA-om. Neka nedavna istraživanja sugeriraju da je mTESE 1,5 puta bolji za pronalazak spermija od klasičnog TESE-a. Također je dvostruko učinkovitiji od aspiracije testisa (TESA) u kontroliranim ispitivanjima. Spermatogeneza ne pokazuje homogenost u svim dijelovima testisa, štoviše, većina sjemenih tubula u NOA-i ne pokazuje normalnu stratifikaciju i broj zametnih stanica, već samo male, tanke tubule koje ne sadrže spermije ili bilo koji oblik normalne spermatogeneze. Međutim, pod mikroskopskim povećanjem 20 – 25 puta s preciznom mikrodisekcijom lakše se identificiraju sjemeni tubuli s punom spermatogenezom. Ovi tubuli su veći i najneprozirniji na mikroskopskom izgledu, stoga se razlikuju od okolnih tubula. S pomoću invertnog mikroskopa može se odmah analizirati prisutnost spermija. To je dovelo do identifikacije spermija kod 63 % muškaraca koji su rabili tehniku mTESE, u usporedbi s 45 % korištenjem klasične tehnike TESE u izvornoj publikaciji. Međutim, obje su metode napredovale tijekom godina i napravljene su brojne studije koje ih uspoređuju. Corona i dr. 2019. proveli su sustavni pregled i meta-analizu te nisu pronašli razlike kada je mTESE uspoređen s klasičnim TESE-om (46[43;49] % za TESE u odnosu na 46[42;49] % za mTESE) i općenito se može reći da su slični sa stopom pronalaska spermija oko 50 %. Uvijek se postavlja pitanje koja je metoda bolja za koje pacijente, tj. koji pacijenti mogu imati koristi od postupka mTESE. Mnogi čimbenici kao što su dob pacijenta, razina hor-

mona, volumen testisa i prethodni kirurški zahvati utječu na izbor postupka. Ako TESE nije rezultirao zadovoljavajućom stopom pronalaska spermija, možemo pokušati s mTESE-om, ali čak ni mTESE ne može pomoći u izolaciji spermija u pacijenata s teško oštećenim testisima poput pacijenata s Klinefelterovim sindromom. Kako bismo razjasnili koja je tehnika bolja, potrebna nam je dovoljno snažna i dobro osmišljena prospektivna, multicentrična i randomizirana kontrolirana studija za usporedbu mTESE-a s TESE-om kod muškaraca s NOA-om (30).

### **Nadomjesna terapija hormonima**

Gotovo svi pacijenti s NOA-om imaju abnormalne nalaze spolnih hormona. Kod većine njih razine FSH-a su visoke, dok su razine LH-a i razine testosterona normalne, ali za one s nižim razinama testosterona pomoćna hormonska terapija može biti od pomoći. Husein i dr. u prospektivnoj, multicentričnoj studiji u 42 bolesnika s NOA-om i histopatološkom dijagnozom zastoja sazrijevanja ili hipospermatogeneze, korišten je klomifen citrat tijekom 3 – 9 mjeseci u dozi od 25 mg/d do 75 mg/d. Analize sjemena pokazale su da se kod 64,3 % muškaraca koncentracija spermija povećala na prosječnih 3,8 milijuna/mL. Uz klomifen citrat mogu se rabiti inhibitori aromataze, ovisno o omjeru testosteron/estradiol (T:E2). Primjerice, ako je T:E2 bio < 10, savjetuje se 1 mg anastrozola dnevno. Muškarcima s neadekvatnim odgovorom na testosteron mogu se dati dodatne injekcije humanoga korionskoga gonadotropina (HCG) u dozi od 1500 IU supkutano dva ili tri puta tjedno. Ovisno o patohistološkim nalazima tijekom prethodnoga klasičnog postupka TESE, nekim pacijentima bi mogla koristiti supstitucija od 150 IU humanoga rekombinantnoga folikulostimulirajućega hormona (rFSH) dva ili tri puta tjedno nekoliko mjeseci prije izvođenja novog postupka mTESE, osobito ako su razine FSH-a normalne i PHD rezultat upućuje na zaustavljanje spermatogeneze na razini spermatida. Međutim, nedavno objavljeni radovi pokazali su proturječne rezultate. Stoga treba biti oprezan pri odlučivanju koju terapiju dati bolesniku.

### **Medicinski potpomognuta oplodnja (MPO)**

Za brojne nepopravljive uzroke, poput genetskih poremećaja, teških testikularnih oštećenja ili idiopatskih slučajeva, preporučuju se metode potpomognute oplodnje:

- Intrauterina inseminacija (IUI) kod blage oligozoospermije ili ejakulacijskih poremećaja
- *In vitro* oplodnja (IVF) kod težih oblika uz minimalan broj spermija
- Intracitoplazmatska injekcija spermija (ICSI) kod teških oblika azoospermije ili slabije pokretljivosti kada nije moguće ostvariti oplodnju drugim metodama.

Uspješnost MPO-a kod muške neplodnosti ovisi o uzroku i iskustvu centra, a kreće se od 20 % do 60 % po ciklusu ovisno

o odabranoj metodi i pridruženim ženskim čimbenicima.

### Donacija spermija

Ako nije moguće pronaći vitalne spermije niti operacijom niti stimulacijom, razmatra se donacija spolnih stanica i postupci umjetne oplodnje. Ovaj oblik liječenja u RH nije moguć te parovi odlaze u inozemstvo gdje to legislativa dozvoljava.

### Psihosocijalni aspekti

Psihološki stres, osjećaj umanjenja osobne vrijednosti i narušeni partnerski odnosi česti su kod muškaraca s neplodnosti. Skrb zahtijeva multidisciplinarni pristup uključujući psihološko savjetovanje, podršku para i grupe za potporu. Rano uključivanje stručnjaka za mentalno zdravlje olakšava cijeli terapijski proces i podiže uspješnost planiranih terapija.

### Preporuke i novosti u liječenju

Najnovije smjernice naglašavaju ranu obradu te interdisciplinarni pristup. Uključivanje androloga, urologa, genetičara i stručnjaka za reproduktivnu medicinu standard je u vodećim centrima. Razvoj novih usmjerenih lijekova, genetske terapije, primjena matičnih stanica te napredne metode procjene DNA fragmentacije spermija predstavljaju budućnost dijagnostike i terapije.

### Zaključak

Muška neplodnost je izuzetno kompleksan fenomen s višestrukim uzrocima, zahtijeva detaljnu procjenu i personalizirani terapijski pristup. Moderna medicina omogućuje u više od 85 % slučajeva pronalazak odgovarajućeg rješenja, uz uvjet multidisciplinarnih skrbi i psihološke potpore. Genetsko testiranje, rano prepoznavanje rizika i individualan plan skrbi donose najbolje reproduktivne ishode, a predstojeća istraživanja i inovacije obećavaju još veće uspjehe u budućnosti.

## LITERATURA

1. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen, 6th Edition, 2021. Dostupno na: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030787> (Pristupljeno: 12. kolovoza 2025.)
2. Krausz C, Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility. *Nat Rev Urol.* 2018 Jun;15(6):369-384. doi: 10.1038/s41585-018-0003-3.
3. Dong S, Chen C, Zhang J, Gao Y, Zeng X, Zhang X. Testicular aging, male fertility and beyond. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Oct 13;13:1012119. doi: 10.3389/fendo.2022.1012119. eCollection 2022. PMID: 36313743
4. Gaskins AJ, Chavarro JE. Diet and fertility: a review. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Apr;218(4):379-389. doi: 10.1016/j.ajog.2017.08.010. Epub 2017 Aug 24. PMID: 28844822
5. Fraser LR. New insights into possible causes of male infertility. *Hum Reprod.* 1999 Sep;14 Suppl 1:38-46. doi: 10.1093/humrep/14.suppl\_1.38.
6. DeCherney AH. Health policy in reproduction. *Semin Reprod Med.* 2013 May;31(3):187. doi: 10.1055/s-0033-1336598. Epub 2013 Apr 22. PMID: 23609148
7. Rooney KL, Domar AD. The relationship between stress and infertility. *Dialogues Clin Neurosci.* 2018 Mar;20(1):41-47. doi: 10.31887/DCNS.2018.20.1/klrooney.PMID: 29946210
8. Marić T, Fučić A, Aghayanian A. Environmental and occupational exposures associated with male infertility. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2021 Jun 28;72(3):101-113. doi: 10.2478/aiht-2021-72-3510.PMID: 34187108
9. Starc A, Trampuš M, Pavan Jukić D, Rotim C, Jukić T, Polona Mišček A. Infertility and Sexual Dysfunctions: A Systematic Literature Review. *Acta Clin Croat.* 2019 Sep;58(3):508-515. doi: 10.20471/acc.2019.58.03.15.
10. Macas E, Suchanek E, Grizelj V, Simunic V, Puharić I. [Fertilization in vitro in the treatment of male infertility]. *Jugosl Ginekol Perinatol.* 1986 Jan-Apr;26(1-2):3-6. PMID: 3796052
11. Hauptman D. Androloški pacijent (muška neplodnost) – prikaz slučaja. Studeni 2018. Dostupno na: [https://www.plivamed.net/aktualno/clanak/14193/Androloški-pacijent-muska-neplodnost-prikaz-slucaja.html?plivamed\[bid\]=84](https://www.plivamed.net/aktualno/clanak/14193/Androloški-pacijent-muska-neplodnost-prikaz-slucaja.html?plivamed[bid]=84). (Pristupljeno: 12. kolovoza 2025.)
12. Sharma A, Minhas S, Dhillo WS, Jayasena CN. Male infertility due to testicular disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Jan 23;106(2):e442-e459. doi: 10.1210/clinem/dgaa781.PMID: 33295608
13. Štefanac I. Liječenje neplodnosti: diplomski rad. Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, 2021. Dostupno na: <https://repozitorij.unizg.hr/object/mef:4482> (Pristupljeno: 12. kolovoza 2025.)
14. Choy JT, Eisenberg ML. Male infertility as a window to health. *Fertil Steril.* 2018 Oct;110(5):810-814. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.08.015. PMID: 30316415
15. Bellver J, Donnez J. Introduction: Infertility etiology and offspring

- health. *Fertil Steril*. 2019 Jun;111(6):1033-1035. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.04.043.PMID: 31155112
16. Cairo Consensus Workshop Group. The current status and future of andrology: A consensus report from the Cairo workshop group. *Andrology*. 2020 Jan;8(1):27-52. doi: 10.1111/andr.12720. Epub 2019 Dec 5.PMID: 31692249
  17. Mustač L. Mikrodelecije Y kromosoma u neplodnih muškaraca: diplomski rad, 2019. Sveučilište u Rijeci, Fakultet biotehnologije i razvoja lijekova. Dostupno na: <https://zir.nsk.hr/object/biotechri:330> (Pristupljeno: 12. kolovoza 2025.)
  18. Dhikhirullahi O, Zhang Z. Male infertility. *Syst Biol Reprod Med*. 2025 Dec;71(1):416-438. doi: 10.1080/19396368.2025.2548492. Epub 2025 Sep 30.PMID: 41027459
  19. Taitson PF, Mourthé A Filho, Rodrigues LMF. Treating male infertility. *JBRA Assist Reprod*. 2022 Aug 8;17(6):351-352.PMID: 35939554
  20. McKinnon CJ, Joglekar DJ, Hatch EE et al. Male personal heat exposures and fecundability: A preconception cohort study. *Andrology*. 2022 Nov;10(8):1511-1521. doi: 10.1111/andr.13242. Epub 2022 Aug 11.PMID: 35924639
  21. Kefelja L. Muška neplodnost: diplomski rad, Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, 2019. Dostupno na: <https://repository.medri.uniri.hr/object/medri:3247> (Pristupljeno: 12. kolovoza 2025.)
  22. Šplajt T. Genetika muške neplodnosti : diplomski rad, Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, 2023. Dostupno na: <https://zir.nsk.hr/object/medri:7874> (Pristupljeno: 12. kolovoza 2025.)
  23. Benvin A. Humana reprodukcija: od fiziologije do muške neplodnosti: diplomski rad, Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, 2021. Dostupno na: <https://dabar.srce.hr/en/object/medri:4639> (Pristupljeno: 12. kolovoza 2025.)
  24. Hanulak J. Hormonski disbalans kao uzrok neplodnosti muškaraca: diplomski rad, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek, 2018. Dostupno na: <https://repositorij.mefos.hr/object/mefos:690> (Pristupljeno: 12. kolovoza 2025.)
  25. Pan MM, Hockenberry MS, Kirby EW, Lipshultz LI. Male Infertility Diagnosis and Treatment in the Era of In Vitro Fertilization and Intracytoplasmic Sperm Injection. *Med Clin North Am*. 2018 Mar;102(2):337-347. doi: 10.1016/j.mcna.2017.10.008. Epub 2017 Dec 24.PMID: 29406062
  26. Agarwal A, Baskaran S, Parekh N et al. Male infertility. *Lancet*. 2021 Jan 23;397(10271):319-333. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32667-2. Epub 2020 Dec 10.PMID: 33308486
  27. Malina A, Błaszkiwicz A, Owczarż U. Psychosocial aspects of infertility and its treatment. *Ginekol Pol*. 2016;87(7):527-31. doi: 10.5603/GP.2016.0038.PMID: 27504947
  28. Brannigan RE, Hermanson L, Kaczmarek J, Kim SK, Kirkby E, Tanrikut C. Updates to Male Infertility: AUA/ASRM Guideline (2024). *J Urol*. 2024 Dec;212(6):789-799. doi: 10.1097/JU.0000000000004180. Epub 2024 Aug 15.PMID: 39145501
  29. Chen G, Kathrins M, Ohlander S, Niederberger C. Medical management of male infertility: now and future. *Curr Opin Urol*. 2023 Jan 1;33(1):10-15. doi: 10.1097/MOU.0000000000001056. Epub 2022 Nov 3.PMID: 36325880
  30. Hamada A, Esteves SC, Nizza M, Agarwal A. Unexplained male infertility: diagnosis and management. *Int Braz J Urol*. 2012 Sep-Oct;38(5):576-94. doi: 10.1590/s1677-55382012000500002.



#### ADRESA ZA DOPISIVANJE:

doc. dr. sc. Dinko Hauptman, dr. med.  
 Klinika za urologiju, KBC Zagreb  
 Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb  
 e-mail: dinko.hauptman@gmail.com

#### PRIMLJENO/RECEIVED:

25. rujna 2025./September 25, 2025

#### PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

7. prosinca 2025./December 7, 2025

