

A férfimeddség kezelése, korszerű gyógyszeres terápiák és új mikrosebészeti mütéti technikák

Kopa Zsolt dr.

**Doktori értekezés
Tézisfüzet**

Budapest, 2025



Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke	1
Bevezetés	3
Célkitűzések	3
1. A férfimeddség gyógyszeres kezelési lehetőségei.....	3
2. A férfimeddség új mikrosebészeti kezelése.....	4
3. A heretumorok fertilitási hatásai, szervmegtartó heretumor-mikrosebészet	5
4. Herevisszér-tágulat új megközelítése	6
1. A férfimeddség gyógyszeres kezelési lehetőségei	6
1.1 Hormonális terápia	7
Módszer.....	7
Eredmények.....	7
Megbeszélés	8
1.2 Nem-hormonális kezelés, antioxidánsok a férfimeddség kezelésében	8
Módszer.....	8
Eredmények.....	8
Megbeszélés	9
1.3 Spermiumfunkcionális tesztek jelentősége a nemzőképesség-zavarok kezelésében	10
1.3.1 A spermium DNS-fragmentáció (SDF) szerepe a férfiak nemzőképességében ...	10
Módszer.....	11
Eredmények.....	11
Megbeszélés	11
1.3.2 Intervenciók hatása a spermium DNS fragmentációjára	12
Módszer.....	12
Eredmények.....	12
Megbeszélés	13
2. Azoospermia: a férfiak nemzőképességének legsúlyosabb eltérése	13
Diagnosztika.....	14
2.1 Elzáródásos eredetű azoospermia: korszerű diagnosztika és sebészi rekonstrukciós lehetőségek	14
2.1.1 Lokalizáció	15
a. Rete testis szintű elzáródás.....	15
b. Mellékhere-elzáródás	15
c. Ondóvezeték-elzáródás	15
d. Ondókilövellő-csatorna elzáródása	15
2.1.2 Mikrosebészeti rekonstrukciós műtétek.....	15
1. Vaso-epididymostomia, tubulo-vasostomia.....	15
2. Vaso-vasostomia.....	16
3. Sebészi spermiumnyerés elzáródásos eredetű azoospermia esetén - Tesztikuláris sebészi spermiumnyerés (Testicular sperm extraction – TESE)	17
3.1 Perkután sebészi spermiumnyerési módszerek	18
3.2 Mikrosebészeti tesztikuláris tű-aspirációs biopszia (micro Testicular Needle Aspiration Biopsy – mTNAB).....	18
2.2 Nem elzáródásos eredetű azoospermia: a spermiumnyerés mikrosebészeti lehetőségei	18
2.2.1 Perkután spermium aspiráció heréből – TESA (Testicular sperm aspiration)	19

2.2.2 Műtéti spermiumnyerés heréből (Testicular sperm extraction – TESE, herebiopszia, konvencionális TESE – cTESE)	19
2.2.3 Mikrosebészeti spermiumnyerési technikák NOA esetén	19
2.2.4 Módosított mikrosebészeti technikák NOA esetén	20
2.2.4.1 Mini microTESE (mini-incision microTESE)	20
2.2.4.2 Single Seminiferous Tubule Technique (SST)	20
2.3 A spermiumnyerés sikerességének előrejelzése NOA esetén	20
Módszer.....	21
Eredmények.....	22
Megbeszélés	23
3. A heredaganatok szerepe a férfimedddőségben	23
3.1 Mikrosebészeti szervmegtartó műtétek nem tapintható heredaganatok esetén	24
Módszer.....	24
Eredmények.....	25
Megbeszélés	27
4. Herevisszér-tágulat	27
5. Összefoglalás	29
6. Köszönetnyilvánítás	30

Rövidítések jegyzéke

HH	-	hipogonadotrop hipogonadizmus
CHH	-	kongenitális hipogonadotrop hipogonadizmus (congenital hypogonadotropic hypogonadism)
AHH	-	szerzett hipogonadotrop hipogonadizmus (acquired hypogonadotropic hypogonadism)
hCG	-	humán koriogonadotropin
FSH	-	follikulus stimuláló hormon
LH	-	luteinizáló hormon
mTESE	-	mikrosebészeti tesztikuláris spermiumnyerés (microdissection Testicular Sperm Extraction)
MAR	-	asszisztált reprodukció (Medically Assisted Reproduction)
EAU	-	Európai Urológus Társaság (European Association of Urology)
NOA	-	nem-elzáródásos eredetű azoospermia (Non-Obstructive Azoospermia)
SRR	-	spermiumtalálási esély (Sperm Retrieval Rate)
ROS	-	reaktív oxigén szabadgyökök (Reactive Oxigene Species)
RS	-	reduktív stressz állapot
DNS	-	dezoxi-ribonukleinsav
RCT	-	randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat (Randomised Controlled Trial)
SDF	-	spermium DNS fragmentáció (Sperm DNA Fragmentation)
SSB	-	DNS egy szálát érintő töredezettség (DNA single strand break)
DSB	-	DNS mindkét szálát érintő töredezettség (DNA double strand break)
COMET	-	DNS száltöréseinek kimutatására alkalmas fluoreszcens mikroszkópos módszer (single-cell gel electrophoresis)
IVF	-	in-vitro fertilizáció
ICSI	-	intracitoplazmatikus spermium injekció (Intracitoplasmic Sperm Injection)
HPV	-	humán papilloma-vírus
BMI	-	testtömeg-index (Body Mass Index)
SCSA	-	spermium DNS szerkezeti stabilitás fluoreszcens festéses vizsgálata (Sperm Chromatin Structure Assay)
SCD	-	spermium kromatin-diszperziós teszt (Sperm Chromatin Dispersion)
OA	-	elzáródásos-eredetű azoospermia (Obstructive Azoospermia)
MRI	-	mágneses rezonancia vizsgálat (Magnetic Resonance Imaging)
fMRI	-	funkcionális MRI
DWI	-	diffúzió-gátlásos MRI (Diffusion-weighted MRI)
tT	-	összes tesztoszteron (total Testosterone)
TSH	-	thyreidea stimuláló hormon
AZF	-	azoospermia faktor (Azoospermia Factor)
PCR	-	polimeráz láncreakció (Polimerase Chain Reaction)
CFTR	-	cisztás fibrózis transzmembrán konduktancia regulátor (cystis Fibrosis Conductance Regulator)
DA-LIVE	-	kettős tűs, longitudinális, intussuszcpciós epididymo-vasosztómia (Double-Armed Longitudinal Intussusception Vaso-Epididymostomy)
SA-LIVE	-	egy tűs, longitudinális, intussuszcpciós epididymo-vasosztómia (Single-Armed Longitudinal Intussusception Vaso-Epididymostomy)
TESE	-	tesztikuláris spermiumnyerés (Testicular Sperm Extraction)

TESA	-	perkután tesztikuláris spermium aspiráció (Percutan Testicular Sperm Aspiration)
PESA	-	perkután epididmális spermium aspiráció (Percutan Epididymal Sperm Aspiration)
mTNAB	-	Mikrosebészeti tesztikuláris tű-aspirációs biopszia (micro Testicular Needle Aspiration Biopsy)
pH	-	vegyhatás
cTESE	-	konvencionális tesztikuláris spermiumnyerés (conventional Testicular Sperm Extraction)
SST	-	egyres herecsatorna-eltávolítási technika (Single Seminiferous Tubule Technique)
DECIDE-AI	-	Mesterséges intelligencia alapú döntéstámogató és döntéshozó rendszer (Decision support systems driven by Artificial Intelligence)
AI	-	mesterséges intelligencia (Artificial Intelligence)
PRL	-	prolaktin
AMH	-	anti-Müller hormon (anti-Mullerian Hormone)
mL	-	milliliter
ITGCNIS	-	intratesztikuláris csírasejtes „in-situ” neoplasia (IntraTesticular Germ Cell Neoplasia In-Situ)
GLM	-	Generalizált Lineáris Modell (Generalised Linear Model)
ReLU	-	egyenirányított lineáris egység (Rectified Linear Unit)
ADAM	-	adaptív momentum becslés (Adaptive Moment Estimation)
IU	-	Nemzetközi Egység (International Unit)
ROC	-	vevő működési karakterisztika (Receiver Operating Characteristic)
AUC	-	görbe alatti terület (Area Under Curve)
TDS	-	Tesztikuláris Diszgenézis Szindróma (Testicular Dysgenesis Syndrome)
mpMRI	-	multiparametrikus MRI
AFP	-	alfa fetooprotein (Alpha Fetoprotein)
CT	-	komputer tomográfia
FSE	-	gyorsfagyasztott szövettani metszet (Frozen Section Examination)
WHO	-	Világ Egészségügyi Szervezet (World Health Organisation)
ASA	-	spermium-ellenes antitestek (Anti-sperm Antibodies)

Bevezetés

Az emberi faj fennmaradásának alapfeltétele az új generációk születése. A XX-XXI. század fordulóján a szülési kedv világszerte jelentős változásokon ment keresztül. Az 1950-ben regisztrált, egy anyára jutó átlagosan 4,8 gyermekszám mára globálisan 2,4-re csökkent. A folyamat különösen kifejezett a fejlett, iparosodott országokban, ahol erős népességsökkenés látható napjainkban, míg a legmagasabb termékenységi mutatók a világ legszegényebb régióira jellemzők. Ezzel párhuzamosan az első gyermek vállalásakor jellemző életkor mind a nők, mind a férfiak esetében folyamatosan kitolódik, azonban a biológiai reprodukciós kapacitás változatlan: 35 éves kor felett a női petefészkek-tartalék és a férfi nemzőképesség is jelentősen csökkenni kezd.

A gyermekvállalási szándék megjelenésekor a fogamzás egyébként sem minden esetben történik meg, a fenti tényezők pedig növelik a nehezített gyermekvállalás arányait. A WHO meghatározása szerint meddő párkapcsolatról beszélünk, ha rendszeres, védekezés nélküli szexuális együttlét mellett, egy éven belül nem következik be terhesség (35 éves női életkor felett az időhatár 6 hónapra csökken) (1). Európában minden hatodik, Magyarországon minden ötödik pár érintett. Míg korábban a nehezített fogamzásért elsődlegesen a női tényezőket tartották felelősnek, ma már bizonyított, hogy az esetek több mint felében férfieredetű vagy férfit is érintő ok áll a háttérben (2).

A férfimeddség andrológiai vonatkozásainak kutatása és kezelése ezért kiemelt jelentőségű. Dolgozatom célja a férfimeddség diagnosztikájában és terápiájában bekövetkezett legfontosabb változások áttekintése, különös tekintettel a fejlődés hazai tendenciáira, valamint lehetséges további irányaira.

Célkitűzések

1. A férfimeddség gyógyszeres kezelése

A férfimeddség kezelésében alapvetően sebészi és gyógyszeres lehetőségek állnak rendelkezésre. Míg a sebészi módszerek az elmúlt évtizedekben jelentős fejlődésen mentek át, a gyógyszeres terápia területén kevés evidencia-alapú stratégia áll rendelkezésünkre. A diagnosztikai módszerek rohamos fejlődése egyre több információt nyújt, azonban a gyógyszeres kezelési lehetőségek ezt az ütemet egyelőre nem követik.

1.1 A gyógyszeres terápiák hormonális és nem-hormonális csoportba sorolhatók. Evidenciaalapú adatok jelenleg kizárólag a szekunder hipogonadizmus hormonkezelésének hatékonyságát támasztják alá, minden egyéb hormonális beavatkozás indikáción túli („off-label”) vagy kísérleti jellegű (3). Hazánkban eddig nem állt rendelkezésre ebben a betegcsoportban érdemi adatbázis a korszerű, nemzőképesség-javító hormonkezelésekről.

1.2 A nem-hormonális gyógyszeres terápia elméleti alapját a reaktív oxigén szabadgyökök túlzott jelenléte képezi, amely oxidatív stresszt okozva károsíthatja a spermiumokat és funkciójukat. Számos nemzetközi tanulmány foglalkozott antioxidáns kezelési lehetőségekkel, ugyanakkor a hatékonyságuk és limitációik pontos megítélése további összegzésre szorul (2, 3, 4).

1.3 Az elmúlt években bizonyíték szintű tény lett, hogy a férfiak termékenysége a klasszikus spermamparaméterek alapján nem ítélni meg. Ezért egyre nagyobb szerepet kapnak a funkcionális vizsgálatok, különösen a spermium DNS-fragmentációs (SDF) teszt, amely 2021-ben elsőként került be a bizonyítékokon alapuló nemzetközi irányelvekbe. Bár önmagában ez sem alkalmas a termékeny és terméketlen férfiak egyértelmű elkülönítésére, mégis ma az egyetlen evidenciaalapú funkcionális vizsgálat (2).

Kutatási céljaim a következők voltak:

1.1 Hormonális kezelés

- **Hazai adatbázis létrehozása szekunder hipogonadizmusban szenvedő férfiak kezelési eredményeiről.**
- **A Magyarországon elérhető hormonkészítmények alkalmazásával kezelési protokoll kidolgozása és annak hatékonysági vizsgálata.**

1.2 Nem-hormonális kezelés

- **Szisztematikus áttekintés és összefoglaló készítése a nem-hormonális terápiák hatékonyságáról és korlátairól, a nemzetközi szakirodalom alapján.**

1.3 Funkcionális diagnosztika

- **A spermium DNS-fragmentáció (SDF) klinikai jelentőségének értékelése.**
- **Meta-analízisek végzése a DNS-fragmentáció okairól és az intervenciók hatékonyságáról.**

2. A férfimeddség új mikrosebészeti kezelése

Az 1 éven belül spontán terhességet okozó férfiak ejakulátuma 23 és 928 millió közötti spermiumot tartalmaz, a medián érték 255 millió. Ez is jól mutatja, hogy a férfi termékenység széles határok között mozoghat. A klasszikus spermaparaméterek (koncentráció, motilitás, morfológia) bármilyen kombinációban csökkenhetnek. A legsúlyosabb esetben az ejakulátumban egyáltalán nincs hímivarsejt: ez az állapot az azoospermia, amely diagnózis csak két, centrifugátumot is ellenőrző, azonos eredményt adó vizsgálat után mondható ki, a WHO kritériumrendszerének megfelelően. Diagnosztikai kihívást jelent, hogy az azoospermiának tartott esetek kb. 35%-ában nagyobb tapasztalatú centrumban mégis kimutatható kevés számú spermium, így a laboratóriumi gyakorlat és a standardizált spermaanalízis kiemelt fontosságú (1).

Az azoospermia az általános populáció mintegy 1%-át, a meddő pároknak viszont 15–20%-át érinti, okait három fő csoportba soroljuk:

1. **Pretestikuláris tényezők:** endokrinológiai okok, mint hipogonadotrop hipogonadizmus, hiperprolaktinémia vagy androgén-rezisztencia. Ezek jellemzően kezelhetők és reverzibilisek.
2. **Tesztikuláris okok:** primer hereműködési zavarok, mint varikokele, cryptorchizmus, heretorzio következményei, gyulladással járó károsodás (pl. mumpsz orchitis), genetikai eltérések, heredaganatok, toxin- vagy gyógyszerhatások, valamint idiopátiás azoospermia. Ezek többnyire irreverzibilisek, kivéve a varikokele eseteit.
3. **Poszttestikuláris tényezők:** ejakulációs zavarok (anejakuláció, retrográd ejakuláció, késői vagy korai magömlés), valamint a reproduktív traktus elzáródásai (mellékhere, ondóvezeték, ondókilövellő csatorna). Ezek többsége sebészileg kezelhető (1, 2).

Az 1996 óta külön kategóriaként kezeljük az obstruktív- és a nem-obstruktív eredetű azoospermiát (OA és NOA), amely a kezelési stratégia meghatározása szempontjából alapvető jelentőségű (3, 4).

A korszerű terápiás lehetőségek közül kiemelkednek a mikrosebészeti eljárások. A rekonstrukciós mikrosebészet révén bizonyos esetekben helyreállítható a természetes fogamzóképeség, míg a spermiumnyerési technikák lehetővé teszik hímivarsejtek kinyerését asszisztált reprodukciós programok számára.

Kutatási céljaim a következők voltak:

- **Az azoospermia korszerű mikrosebészeti kezelési módszereinek hazai bevezetése.**
- **A rekonstrukciós mikrosebészeti technikák fejlesztése és finomítása a sikerarány növelése és szövődmények csökkentése érdekében.**
- **A mikrosebészeti spermiumnyerés magyarországi bevezetése és rutinszerű alkalmazásának kialakítása, a hatékonyság felmérése.**
- **Kevésbé invazív, ugyanakkor hatékony mikrosebészeti alternatívák meghonosítása.**

3. A heretumorok fertilitási hatásai, szervmegtartó heretumor-mikrosebészet

A here rosszindulatú daganatainak incidenciája az elmúlt négy évtizedben megduplázódott, jelenleg 3–11/100.000 közötti. Bár a hererák az összes malignus betegségnek csupán 2%-át és az újonnan felfedezett daganatok 0,5%-át teszi ki, a 15–40 éves férfiak körében ez a leggyakoribb malignus kórkép. Észak-európában a regiszterek alapján az előfordulás már platót mutat, azonban a nyugati, iparosodott országokban a tendencia továbbra is emelkedő.

Kezelési szempontból a here malignus daganatainak prognózisa kedvező: korai stádiumban az ötéves túlélési arány meghaladja a 95%-ot. A standard terápia a radikális hereeltávolítással, magas szemikasztrációval kezdődik. Ez ugyanakkor funkcionális, fizikális és pszicho-szociális morbiditással jár. A szövettani és a stádium-meghatározó vizsgálatok függvényében további sebészeti beavatkozások, illetve kemo- vagy sugárterápia válhat szükségessé. Ezek azonban mellékhatásokkal járhatnak: a retroperitoneális nyirokcsomó-disszekció gyakran ejakulációs zavart, a kemoterápia a Sertoli- és Leydig-sejtek működését károsíthatja, és hosszú távon kardiovaszkuláris, illetve pulmonális szövődményekkel is számolni kell (1, 2).

Külön entitást képeznek a nem tapintható heretumorok. Ezek többnyire kisméretű elváltozások, amelyek véletlenszerűen kerülnek felismerésre, elsősorban fertilitási kivizsgálás vagy herepanasz miatt végzett ultrahang diagnosztika során. Klasszikusan ezek kezelése is a radikális hereeltávolítás volt, azonban újabban, szigorú indikációs kritériumok mellett a szervmegtartó, mikrosebészeti műtét is szóba jöhet. Az intraoperatív gyorsfagyasztott patológiai vizsgálat gyakorlott szakember kezében közel 100%-os biztonsággal képes megkülönböztetni a malignus és benignus elváltozásokat. Klinikai vizsgálatok szerint az ilyen, nem tapintható heretumorok kb. 80%-a jóindulatú, így a here radikális eltávolítása ezekben az esetekben indokolatlan túlkezelésnek tekinthető. Ez különösen érvényes gyermekkorban és pubertás előtt, amikor a benignus elváltozások aránya még magasabb.

Kutatási céljaim a következők voltak:

- **A nem tapintható heretumorok esetén, szigorú indikációs kritériumok alapján, a szervmegtartó mikrosebészeti műtéti technika hazai bevezetése.**
- **A módszer eredményességének és biztonságosságának felmérése.**
- **A funkcionális és onkológiai eredmények összehasonlítása a klasszikus, radikális műtéti stratégiákkal.**

4. Herevisszér-tágulat új megközelítése

A varikokele az ondózsínór vénás fonatának (plexus pampiniformis) kóros tágulata, amely a vénás elfolyás károsodásához és reflux kialakulásához vezet. Ennek következtében a

hereállományban hőmérséklet-emelkedés, hypoxia, oxidatív stressz és toxikus metabolitok felszaporodása jelentkezhethet, amelyek rontják a Sertoli- és Leydig-sejtek működését. A folyamat negatívan befolyásolja a spermatogenezist és a spermiumok minőségét, valamint a tesztoszterontermelést is. Varikokele esetén a vér-here gát integritása is sérülhet, amit a spermium-ellenes antitestek (anti-sperm antibodies, ASA) emelkedett szintje jelez. Ez tovább erősíti a varikokele és a fertilitási zavar közötti kapcsolatot.

A varikokele előfordulási aránya a férfi populációban kb. 15%, primer infertilitás esetén 35%, míg szekunder infertilitás esetén akár 80% is lehet. Ez teszi a herevisszér-tágulatot a férfi meddőségi kivizsgálások során talált leggyakoribb elváltozássá. Klinikai jelentősége túlmutat a fertilitási zavarokon, hiszen fájdalmat is okozhat, valamint hosszú távon hipogonadizmushoz vezethet (1, 2).

Kutatási céljaim a következők voltak:

- **A herevisszér-tágulatok műtéti indikációinak naprakész, bizonyítékokon alapuló áttekintése.**
- **Az arany standarddá vált mikrosebészeti kezelés bemutatása.**

1. A férfimeddség gyógyszeres kezelési lehetőségei

Bevezetés

A férfimeddség gyógyszeres kezelése a reprodukív medicina fontos, ugyanakkor jelenleg is még gyermekcipőben járó területe, pedig világszerte párok millióit érintené. A diagnosztikai lehetőségek rohamos fejlődése – a molekuláris genetikai vizsgálatoktól a korszerű endokrinológiai és metabolikus elemzésekig – lehetővé tette, hogy a férfimeddség hátterének egyre nagyobb aránya azonosítható legyen. Ezzel párhuzamosan megnyílt az út a kezelés fejlődésének irányába, mind gyógyszeres, mind műtéti vonalon. Látható, hogy ez utóbbi valóban forradalmi változásokon ment át az utóbbi évtizedekben, de a gyógyszeres terápiákról ugyanez nem mondható el. A leghatékonyabb a célzott, patofiziológián alapuló kezelés lenne, aminek fejlődése még sok lehetőséget rejt magában a jövő andrológusai számára. A gyógyszeres kezelés azonban ma is fontos szerepet tölt be a reverzibilis funkcionális zavarok esetében, ahol az endokrin szabályozás, a spermatogenezis, az oxidatív stressz vagy a gyulladás modulálása érdemben javíthatja a reprodukív kimenetelt.

A modern farmakoterápia arzenálja széles: a hormonális stimuláló készítményektől a szelektív receptor-modulátorokon és enzimgátló módszereken át egészen a legújabb célzott metabolikus vagy immunmoduláns megközelítésekig. Külön említést képez ebben a terápiában az antioxidánsok szerepe: bár számos kezelés eredményessége igazolható, a bizonyítékszint heterogén, és a pontos indikációk, illetve a terápiás algoritmusok definiálása továbbra is folyamatosan fejlődő terület. Emiatt a gyógyszeres kezelés nem különálló elemként, hanem komplex, multidiszciplináris gondozás részeként értelmezendő.

A fejezet célja, hogy áttekintést adjon a férfimeddség gyógyszeres kezelési lehetőségeiről, és főként eredményeink tükrében mutassa be a korrekt indikációkat, hatásmechanizmusokat, elérhető bizonyítékokat és a korlátokat.

1.1 Hormonális terápia

Módszer

A centrális hipogonadizmus (hipogonadotrop hipogonadizmus – HH) bizonyítékok alapján kezelhető betegség a fertilitás vonatkozásában. Több típusát különböztetjük meg: lehet örökölt (congenital hypogonadotropic hypogonadism – CHH), ill. szerzett (acquired hypogonadotropic hypogonadism – AHH). A CHH elsősorban Kallman szindróma formájában, vagy mint idiopátiás szekunder hipogonadizmus jelentkezik. A szerzett eltérés a kiváltó tényező kezelésével orvosolható. (3)

Felnőttkorban a spermatogenezis beindítására, vagy pubertás- és adolescens korban lévő fiúk kezelésére a klasszikus terápia a gonadotropinpótlás, ami humán koriogonadotropin (hCG), és ennek FSH-val (follikulus stimuláló hormon) történő kombinációja. Hatása kettős: 1. a Leydig sejtek LH (luteinizáló hormon) receptorain keresztül serkenti az endogén tesztoszterontermelést, illetve 2. az FSH Sertoli sejtekre gyakorolt proliferatív hatása révén javítja a spermatogenezist. Ezzel a terápiával az esetek döntő többségében a hímvarsejt-képzés beindítható, különösen pubertás után jelentkező zavar, és nagyobb kiindulási herevolumen esetén. (4)

Eredmények

Centrumunk eredményeit 2022-ben ismertettük először. Hazánk első andrológiai vonatkozású HH adatbázisában 2012 január és 2021 december között 49, gyermekigény miatt vizsgált férfinél diagnosztizáltunk hipogonadotrop hipogonadizmust, 37 esetben kongenitális-, 12 esetben szerzett eredetű eltérést. Az öröklődő HH csoportban 28 eset volt izolált, 3 Kallman szindróma, 3 panhipopituitarizmus, 2 hipofízis hipoplázia és egy esetben 21-hidroxiáz-hiány. A szerzett eltérések között 7 betegnél hipofízis makroadenoma miatti műtét, 1 kraniofaringeoma és 4 esetben anabolikus szteroid abúzus szerepelt kórokként. A gonadotropin szintek alacsonyak voltak, az átlagos FSH kiinduláskor 0,60 IU/l. (0,1-1,47 IU/L), míg az LH 0,62 IU/l. (0,01-1,90 IU/l.), a total tesztoszteron 80%-ban szubnormális (8,00 nmol/l alatti), átlagosan 6,66 nmol/l. volt.

A spermamparamétereket, a hormonszinteket és a terhességi rátát vizsgáltuk elsődleges célkitűzésként. A betegek hCG (a hazai lehetőségek következtében hetente 250 ug) és rekombináns FSH (hetente 3x75, ill. 3x150 NE) kombinációs kezelésben részesültek, kontrollvizsgálat 3 havonta történt. Kiinduláskor a férfiak 70%-ában igazoltunk azoospermiát, 10%-ban kriptozoospermiát, súlyos oligo-astheno-teratozoospermiát 16,7%-ban, míg astheno-teratozoospermiát 3,3%-ban.

Az azoospermiás esetekben 85,7%-os sikerarányt értünk el a kezeléssel, ami a spermiumok megjelenését jelenti az ejakulátumban. Az azoospermiás esetek 9,5%-a került a normozoospermia laboratóriumi diagnózis kategóriájába. A spermiumok megjelenésének első időpontja itt átlagosan 7 hónap volt. Egy év utáni sikertelen hormonkezelés 3 esetben volt (14,3%), ezeknél a betegeknél mikrosebészeti tesztikuláris spermiumnyerést (mTESE) végeztünk, 100%-os sikerességi aránnyal, így tehát végül minden azoospermiás betegnél sikerült spermiumot izolálni. A nem-azoospermiás csoportba tartozó betegek 88,9%-a szignifikáns spermakép-javulást mutatott, 33,3% normozoospermiássá vált.

A nyomon követés során 7 beteg (23,3%) kapcsolatában spontán létrejött terhességből összesen 10 gyermek született. A 23, spontán fogamzást elérni nem tudó beteg esetében 10 ciklus mesterséges megtermékenyítési eljárás (Medically Assisted Reproduction – MAR) után 5 terhesség alakult ki, így a 30 kezelt betegnél összesen 15 gyermek született a vizsgálat ideje alatt (az összefoglaló írásakor 10 MAR ciklus még folyamatban volt) (2).

Megbeszélés

Az arany standard gonadotropinpótló kezelés időtartama 1-, max. 2 év lehet, a hosszabb távú terápia a szakmai irányelvek által nem javasolt. A korábban idézett metaanalízisben az átlagos terápiás időtartam 18 hónap volt, saját anyagunkban a spermiumok megjelenése átlagosan 7 hónap után következett be. Az újabb klinikai vizsgálatok a kombinált kezelés indítását igazolták előnyösebbnek. Klinikai vizsgálatunk során a magas sikerességi arány bizonyítja a korai diagnózis és az adekvát terápia fontosságát, terápiás protokollunk helyességét (2).

Egyéb hormonális terápiák vonatkozásában le kell szögezzük, hogy a tesztoszteronkezelés a férfimeddség eseteiben szigorúan ellenjavallt (5). A gonadotropin-terápia, különösen a follikulus-stimuláló hormon az utóbbi években külön figyelmet kapott, mint a spermatogenezis fokozásának potenciális eszköze. A legfrissebb adatokról, lehetséges ajánlásokról az Európai Urológus Társaság (EAU) webinárján számoltam be 2024 őszén. Ennek alapján, az evidenciákat tekintve az FSH-kezelés javíthatja a spermiumminőséget, a spontán terhességi arányt és a MAR eredményeit, idiopátiás infertilitás esetén. Az FSH emelt (magas) dózisú használata nem ajánlott rutinszerűen idiopátiás infertilitásban vagy nem-elzáródásos eredetű azoospermia (NOA) esetén mTESE előtt. A hormonális stimuláció előkezelésként növelheti a spermiumtalálás esélyeit (sperm retrieval rate – SRR) eugonadotrop férfiaknál, de hipergonadotrop betegeknél nem javasolt, klinikai vizsgálatokon kívül. Bár az FSH-kezelés javíthatja a spermiumparamétereket és esetleg a terhességi arányokat, a jelenlegi bizonyítékok kis mintaszámú, eltérő protokollokkal végzett tanulmányokon alapulnak

1.2 Nem-hormonális kezelés, antioxidánsok a férfimeddség kezelésében

Bevezetés

Mivel nemzőképesség-zavar esetén magasabb lehet a reaktív oxigén szabadgyökök (Reactive Oxygen Species - ROS) szintje, empirikus módon, világszerte széles körben alkalmaznak antioxidáns étrendkiegészítőket. Az elmúlt évtizedben a klinikai vizsgálatok során is kiemelt figyelem irányult a férfimeddség empirikus antioxidáns kezelésére. A legtöbb tanulmányban javulást figyeltek meg a klasszikus spermiumparaméterekben (spermiumkoncentráció, mozgékonyság és morfológia), a kombinációkat vizsgáló tanulmányok java része is javulást mutatott ezekben, de ellentmondásos eredmények is napvilágot láttak. A DNS-károsodás és a terhességi arány vizsgálata sokkal kisebb számban történt, és a publikált tanulmányok jelentős korlátai is megfigyelhetők voltak (6).

Módszer

Az Európai Urológus Társaság Férfimeddségi Irányelv-bizottságaként 2019-ben szisztematikus áttekintést végeztünk és tettünk közzé az idiopátiás férfimeddség empirikus antioxidáns kezeléséről (6).

Eredmények

Az 59 bevont tanulmány (56 randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat - RCT és 3 nem-RCT) alapján a koenzim Q10 szignifikánsan javította a spermiumkoncentrációt, a spermiumok motilitását és a normál morfológiát, az L-karnitin leginkább a motilitást, kevésbé a spermiumkoncentrációt. Az antioxidánsokat és a placebót összehasonlító vizsgálatok alacsony és nagyon alacsony evidenciaszintet mutattak. A terhességi arányokat 33 tanulmány elemezte, amelyekben a terhességek száma nagyon alacsony volt, így korrekt statisztikai elemzés nem

volt végezhető. Az élve születési arányt csak 6 tanulmányban vizsgálták, és a kevés megerősített eredmény nem érte el a statisztikai szignifikancia szintjét.

Egy korábbi Cochrane szisztematikus áttekintés 61 tanulmány adatait dolgozta fel, amelyekben 6.264 csökkent nemzőképességű férfi szerepelt, és 18 különböző antioxidáns hatóanyagot használtak. Csak néhány közlemény számolt be terhességi arányokról, 11 kisebb beteglétszámú publikáció eredményei alapján (786 párból 105 klinikai terhesség) arra a következtetésre jutottak, hogy az antioxidánsok alacsony evidencia szint szerint javíthatják a klinikai terhességi arányokat.

Csak 7, viszonylag kis tanulmány közölt adatokat az élve születési arányokról. A ráta javulására vonatkozó evidencia szintje alacsony volt, sőt, amikor kizárták a magas torzítási kockázatú tanulmányokat, nem találtak evidenciát az arány növekedésére. A komoly torzítási kockázat miatt a jelenlegi bizonyítékok nem egyértelműek az antioxidáns kezelés hatékonyságára a klinikai terhességi- és élve születési arány tekintetében. A vetéléseket csak három tanulmány elemezte, nagyon alacsony esetszámmal. Nem figyeltek meg különbséget az antioxidáns kezelés (1-13%) és a placebo, vagy kezelés nélküli csoport (2%) között, nagyon alacsony evidencia szintje mellett.

Mellékhatások tekintetében 10 kisebb és közepes méretű tanulmány eredményei alapján az antioxidánsok növelhetik az enyhe gyomor-bélrendszeri panaszok előfordulását a placebohoz vagy kezelés nélküli csoporthoz képest, nagyon alacsony evidenciával (6).

Megbeszélés

Az oxidatív stressz fertilitásra gyakorolt negatív hatása tényszerű megállapítás. Ennek hátterében fontos a reaktív oxigén szabadgyökök szerepe is. A reaktív oxigénszármazékok természetes módon keletkeznek a szervezetben, és elengedhetetlenek a megtermékenyítési folyamat több lépésében. Azonban a túltermelés és az egyensúlyhiány oxidatív stresszhez, valamint a fehérjék-, lipidek- és a DNS károsodásához vezethet, különösen magas ROS koncentráció esetén, mivel a spermiumok nem képesek megakadályozni vagy kijavítani („repair” mechanizmus hiánya) a sérüléseket. Ezzel szemben a petesejt részben képes lehet a károsodások helyreállítására. Az oxidatív-reduktív egyensúly azonban a másik oldal felé is felborulhat, az ilyenkor kialakuló reduktív stressz állapot is jelentősen káros hatású a fertilitásra és az embriófejlődésre is (7).

A kezelések hatékonyságáról közölt adatok meglehetősen ellentmondásosak, jelentek meg egyértelmű hasznosságot-, és a klinikai hatás hiányát igazoló publikációk, és szignifikáns káros hatást mutató tanulmányok is (8). Sajnos nagyon kevés az olyan vizsgálat, ahol a terhességi- és az élve születési arány szempontjából végezték az elemzést. Az eltérő eredményesség irányította a figyelmet az oxidáns- és antioxidáns egyensúly biokémiai jellemzőinek alaposabb vizsgálatára a spermiumok működésében. Valójában az optimális funkcióhoz kiegyensúlyozott redox-státusz szükséges. Az oxidatív stressz jól ismert és leírt, ezzel szemben a túlzott antioxidáns-expozíció kevéssé ismert reduktív stresszt (RS) eredményezhet, amely szintén káros hatással van a spermiumok működésére és a férfi termékenységre, sőt, negatívan befolyásolhatja az embrió fejlődését is. A reduktív stresszt ugyanolyan veszélyesnek tartjuk, mint az oxidatív stresszt, a RS különböző kórképek, például rák, kardiomiopátia vagy vér-agy gát diszfunkció okaként is szerepelhet. Az „antioxidáns paradoxon” igazolja, hogy a különböző antioxidánsok pro- és antioxidáns hatása erősen függ azok koncentrációjától, és hogy az antioxidánsok nagyobb dózisu bevitelük akár toxikus is lehet, a megfelelő szinergista összetevők nélkül. A hatékony kezeléshez szükséges lenne tehát minden egyes páciens aktuális, egyéni redox-szintjének ellenőrzésére. Jelenleg problémát jelentenek a vizsgálatot végző készülékek és a laboratóriumi módszerek közötti eltérések, a prognózisra

vonatkozó evidenciák alacsony minősége, valamint a normál redox-szintek és határértékek hiánya. Ezek miatt a ma érvényes szakmai irányvonalak és ajánlások szerint a ROS mérések alkalmazása a spermaparaméterekkel és a ROS termékenységre gyakorolt hatásaival kapcsolatos orvosi következtetések levonására kutatási célú tesztnak tekinthető. Ugyanezek a tényezők akadályozzák a bizonyítékokon alapuló, megfelelő és hatékony antioxidáns terápia beállítását, miközben igazolást nyert, hogy az antioxidánsok túladagolása is redukzív stressz állapotot eredményezhet (5).

Összegzésként elmondható, hogy az oxidáns- és antioxidáns rendszerek kiegyensúlyozott működése elengedhetetlen a normális spermiumfunkcióhoz és a férfi termékenységhoz. Az empirikus antioxidáns kezelés széles körben alkalmazott módszer a szabadgyökök káros hatásainak elkerülése érdekében. A klinikai vizsgálatok többsége, amely az antioxidáns kezelés hatását elemzi, szignifikáns összefüggést mutatott ki az antioxidáns étrend-kiegészítők és néhány standard spermaparaméter javulása között, néhányan a DNS-fragmentációs index csökkenéséről is beszámoltak. Nagyon kevés tanulmány mutatott javulást a terhességi- és az élve születési arányokban, ezek az eredmények pedig a limitációk miatt nem meggyőzőek. Nem léteznek irányelvek a megfelelő hatóanyag, az adagolás és a kezelési időtartam meghatározására. Úgy tűnik, hogy az oxidatív stressz szerepe a férfimedddőségben túlbecsült, a páciensek széles körben használnak antioxidáns kombinációkat, sokszor kontrollálatlan dózissal. Mivel az antioxidánsok nemcsak előnyös hatásokkal bírnak, és a túladagolás redukzív stressz állapotot eredményezhet, amely szintén káros a termékenységre, és súlyos betegségeket is okozhat, így ajánlott lenne a kezelés megkezdése előtt az aktuális egyéni redox-státusz felmérése (9). Ezért az antioxidáns kezelést körültekintőbben kell előírni, és a pácienseket tájékoztatni kell az empirikus antioxidáns kezelésekre pozitív eredményeinek alacsony evidenciájáról, az adagolás és a kezelési időtartam ismeretlenségéről, valamint az antioxidánsok túladagolásának kockázatáról. A jövőbeli kutatásoknak meg kell határozniuk a leghatékonyabb komponenseket, a megfelelő adagokat és kezelési időtartamokat, valamint a terhességi- és élve születési arányokat kell elsődleges célkitűzésként vizsgálniuk, a megfelelő tanulmánytervezés mellett.

1.3 Spermiumfunkcionális tesztek jelentősége a nemzőképesség-zavarok kezelésében

1.3.1 A spermium DNS-fragmentáció (SDF) szerepe a férfiak nemzőképességében

Bevezetés

A DNS-integritás elengedhetetlen a megtermékenyítéshez és az embrió normális fejlődéséhez. A férfiak nemzőképesség-zavaraiban magasabb a sérült (fragmentált) DNS aránya, a magas SDF-érték csökkent természetes fogamzási esélyt jelent és az asszisztált reprodukciós eljárások sikeressége is alacsonyabb ilyenkor, valamint magasabb a vetélések kockázata. A DNS fragmentáció esetén megkülönböztetünk a DNS egy-, vagy mindkét szálát érintő töredezettséget (single- és double strand break, SSB és DSB). A celluláris javító mechanizmus szempontjából fontos ez a felosztás, ugyanis a kettős hélix egy szálát érintő töredezettség jól javítható ezek által. A kettős szál töredezettsége súlyosabb eltérés, javítása sokkal komplexebb folyamatot igényel (homológ rekombináció, vagy non-homológ végű egyesülés – non-homologous end joining), következményei is súlyosabbak: kromoszómavesztéshez, kromoszóma fragmentációhoz és átrendeződéshez vezethetnek. A kijavítatlan kettős szálú töredezettség a genetikai információ elvesztésével is járhat, kromoszómaaberrációkat, genom instabilitást okozhat. Az egy szálát érintő fragmentáció kettős szálú töredezettséghez vezethet, amennyiben nem kerül kijavításra (10).

Újabban a magas- és alacsony DNS károsodással bíró spermiumok aránya (COMET score) a férfimedddőség diagnózisában értékes információ, a lombikeljárások (in-vitro

fertilizáció - IVF és intracitoplazmatikus spermium injekció - ICSI) utáni élve születések előrejelzésében is hasznos lehet.

Módszer

Centrumunkban két szisztematikus áttekintő tanulmányt és metaanalízist végeztünk egyrészt a DNS fragmentáció rizikótényezőiről, másrészt a károsodást csökkentő beavatkozásokról (10, 11).

Eredmények

Az SDF rizikófaktorai és azok hatásai

Összességében 26.901 publikációt találtunk, a szelekciós kritériumok alkalmazása után végül 191 közlemény bizonyult alkalmasnak metaanalízisünkbe. Az áttekintett közlemények több mint 200 rizikótényezőt vizsgáltak. Analízisünk alapján az egészségügyi kóros állapotok közül a varikokele és a glükóz-intolerancia bizonyultak a leginkább negatív hatásúnak az SDF vonatkozásában. A herevisszér-tágulat a férfiak körülbelül 15%-ában fordul elő, a meddő párok férfi tagjait vizsgálva ez az arány azonban szignifikánsan magasabb. Megfelelő indikációk esetén mikrosebészeti műtéttel a nemzőképesség általában javítható.

A daganatos betegségek közül a heretumorok gyakorolták a legnagyobb hatást az SDF-re. Heredaganat esetén ezért minden esetben fel kell ajánlani a termékenységi tanácsadást és a fertilitási prezervációt, még a kezelés megkezdése előtt!

Az infekciók tekintetében kevés tanulmány foglalkozik konkrét kórokozók hatásával, az utóbbi időben a humán papillomavírus (HPV) és a Chlamydia trachomatis jelentőségét írták le.

Az életmódbeli tényezők közül a dohányzás bizonyult a legjelentősebb rizikófaktornak. Az alkoholfogyasztás és a testtömeg-index (BMI) dóziszfüggő hatást mutattak. Metaanalízisünkben az ejakulációs absztinencia időtartama nem volt szignifikáns befolyásoló tényező. Az apai életkor hatása egyértelmű, 35–39 éves korban már emelkedik a DNS fragmentáció, metaanalízisünk szerint ez 50 év felett jelentkezik szignifikánsan (10, 12, 13, 14).

Megbeszélés

A jelenlegi andrológiai szakmai irányelvek szerint a férfimeddségi esetek kb. 30%-a idiopátiás, azaz a klasszikus spermiumparaméterek alapján nem magyarázható. Ez az arány tizenöt éve még 60% körüli volt, az andrológiai diagnosztika fejlődése révén a közeli jövőben ennek további csökkenésére számítunk. Az egyik lehetséges komponens, ami az idiopátiás esetek hátterében állhat, a magasabb DNS-fragmentáció, amelyet számos tényező okozhat, beleértve az apoptózist, a kromatin-átalakulást, a reaktív oxigénszármazékok hatását vagy az exogén tényezőket, mint az életmód, a környezeti hatások és az infekciók (15, 16).

A DNS fragmentációs vizsgálatnak azonban - bár jelenleg már irányelvi evidencia szinttel bír - több limitációja ismert. Sajnos a mai napig nem került leírásra az arany standard vizsgáló módszer. Direkt és indirekt technikákat alkalmaznak a laboratóriumok, a leggyakrabban használt direkt módszer a Tunel- (Terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick- end labeling) és az alkalikus Comet (nuclear DNA separation in an electric field) assay, az indirekt eljárások közül leggyakoribb az SCSA (Sperm Chromatin Structure Assay) és az SCD (Sperm Chromatin Dispersion) mérés. A másik erős limitáció a határértékek kérdése. Egyértelműen elfogadott, arany standard határérték jelenleg nincs. A WHO legutóbbi kézikönyve szerint a vizsgálatokat végző laboratóriumok kell(ene) határértékeket kialakítaniuk, mind a fertilitás, mind a vetélés vonatkozásában. Hazánkban a legnagyobb vizsgálatszámú dolgozó laboratórium még 20.000-et meghaladó esetszám mellett sem tud ilyen határértéket (cut-off) megállapítani. Nemzetközi szinten is referenciaértékekkel dolgozunk, a SDF jelenleg elfogadott referenciaértéke a 25%, tehát az ez

alatti eredményeket tekintjük optimálisnak. A magasabb fragmentáltság esetén alacsonyabbnak ítéljük a spontán fogamzás esélyét, nem ajánlunk homológ inszeminációt, és a klinikai adatok szerint ilyenkor gyakoribbak a vetélések. Az 50%-os referenciaérték feletti fragmentációs index esetén az IVF kezelések sikeressége is elmarad az átlagostól (10, 11).

1.3.2 Intervenciók hatása a spermiumok DNS fragmentációjára

Módszer

Ebben a metaanalízisünkben az intervenciók hatékonyságát vizsgáltuk az SDF csökkentésére. Összesen 36.531 közleményt találtunk, amelyek közül 86 cikkben szerepelt 8.000 beteget meghaladó adatbázis (11).

Eredmények

Tanulmányunk az SDF szignifikáns javulását mutatta ki herevisszér-tágulat műtétek után, teljes összhangban a korábbi eredményekkel. Dózisfüggőséget is megfigyeltünk, amikor a varikokele súlyosságát (II. vagy III. fokozat) vettük figyelembe. A legkifejezettebb javulás az SDF-ben hat hónap után volt megfigyelhető, ami enyhe romlást mutatott tizenkét hónapnál. A varikokelektomia kedvező hatását az SDF értékekre széles körben tanulmányozták, és számos metaanalízis is alátámasztotta ezt a termékenységi paraméterek vonatkozásában is, amikor korrekt indikációs kritériumok szerint a varikokele a meddőség okaként volt azonosítható. A varikokele műtét az egyik legjobban tanulmányozott beavatkozás, amely a metaanalízisek szerint átlagosan 6%-kal csökkenti az SDF értékét.

Az antioxidáns kezelések és az SDF változása közötti kapcsolatot továbbra is behatóan vizsgálják, mivel az eredmények igen eltérőek, és jótékony hatásuk nem egyértelmű. Tanulmányunkban, függetlenül mono-, vagy kombinált antioxidáns terápiától, hatásuk klinikailag nem volt releváns, bár minden esetben statisztikailag szignifikáns javulást figyeltünk meg a spermiumparaméterek tekintetében. Más populációkkal összehasonlítva a kezelt meddő férfiak SDF értékei jobbák voltak, mint a kezeletleneké, ugyanakkor még mindig rosszabbak a termékeny egyének értékeihez képest, még kezelés után is. Ismételten ki kell hangsúlyozni, hogy az antioxidánsok alkalmazásának egyik kihívása, hogy nem ismert az antioxidáns és prooxidáns szintek közötti egyensúly egy adott személyben; így előfordulhat mind oxidatív, mind redukzív stressz, amit jelenleg a klinikai gyakorlatban nem lehet korrekten mérni. Ráadásul az antioxidánsok tartós alkalmazása paradox módon összefüggésbe hozható az oxidatív stressz növekedésével, ugyanakkor nincs olyan, klinikailag bizonyított antioxidáns kezelési protokoll, amely javítaná a termékenységet.

A jelenlegi vizsgálati módszerek hátránya, hogy az oxidatív stressz közvetett hatásait – főként a reaktív oxigénradikálok által okozott károsodásokat, mint például a nukleinsavak-, lipidek- vagy fehérjék sérülése – statikusan mérik, nem pedig dinamikusan. Ezek a mérések csak a mintára alkalmazhatók; így érvényességük komplex élőlényekre, például humán vonatkozásban, erősen megkérdőjelezhető. Ez is magyarázhatja, hogy metaanalízisünk szerint a statisztikailag szignifikáns javulás ellenére sem volt klinikailag releváns változás a kezelés után. Az antioxidánsok szerepét tehát széles körben tanulmányozták az SDF vonatkozásában is, azonban jelenleg nem áll rendelkezésre olyan evidencia, miszerint bármely antioxidáns-kezelés is javítaná a termékenységet.

Az FSH-kezelés ígéretesebb beavatkozásnak tűnik. Már korábban is felmerült, hogy ez a terápia a hipogonadotrop hipogonadizmuson kívül más esetekben is hasznos lehet. Az FSH-nak több szerepe is van a spermatogenezisben, beleértve az androgénreceptor expressziójának stimulációját, amely növeli a Sertoli-sejtek endogén tesztoszteron iránti érzékenységét. Tesztoszteron nélkül a spermatogenezis nem teljes, és a meiózis szakaszában le is áll. Tanulmányunkban az FSH-kezeléssel nagyobb javulást figyeltünk meg, mint az antioxidánsokkal, bár a klinikai relevancia szintjét ez sem érte el. Az eredményeket itt is

óvatosan kell értelmezni, mivel a nagy heterogenitás az intervenciók és a bevont populáció közötti különbségekből és a potenciális zavaró tényezők nagy számából ered, és nem lehet teljesen kiküszöbölni.

Az életmódváltoztatás terén mutatták az adatok a legnagyobb eltérést, voltak olyan tanulmányok, amelyek kizárólag testmozgásra épültek, és voltak, amelyek a testmozgást antioxidánsokkal egészítették ki, és olyanok is, ahol diétás változtatásokat is bevezettek. Ennek eredményeként nem lehetett határozott következtetéseket levonni, bár enyhe statisztikai javulások megfigyelhetők voltak. Egyértelműen hatékony intervenció a magas intenzitású, intervallumos edzés, amely a SDF-t akár 15%-kal is javíthatja. Az étrendi módosítások szintén javasoltak, de ezek hatékonyságára vonatkozóan kevés adat áll rendelkezésre. A lehetséges életmódbeli beavatkozások közül a dohányzás abbahagyása is igen hatásos, mivel a dohányosok SDF-je 9,2%-kal magasabb (11).

Megbeszélés

Eredményeink tovább erősítik a korszerű indikációs kritériumok alapján végzett varikokelektomia előnyeit, azonban kevésbé meggyőzőek még az alaposan tanulmányozott beavatkozások, például az életmódbeli változtatások, az antioxidánsok vagy az FSH-kezelés esetében, amelyek közül az utóbbi tűnik a legígéretesebbnek. Az életmódváltás hatékonyságának kérdése nem lehet vitatott, itt valószínűleg a vizsgálatok heterogenitása magyarázza a talált eredményeket.

2. Azoospermia: a férfiak nemzőképességének legsúlyosabb eltérése

Azoospermia a hímivarsejtek teljes hiánya az ejakulátumban és annak centrifugátumában, legalább 2 vizsgálat alapján (17). Ez a férfi infertilitás legsúlyosabb formája. Az általános férfi populáció mintegy 1%-át érinti, míg meddő párok esetén előfordulási gyakorisága 15–20% közé tehető. Az azoospermia 1996 óta két alcsoportba sorolható: elzáródásos (obstruktív eredetű azoospermia, OA) és nem-elzáródásos (non-obstruktív eredetű azoospermia, NOA), teljesen eltérő etiológiai háttérrel és terápiás megközelítéssel.

Az azoospermia hátterében álló okok három fő csoportba oszthatók:

- Pre-tesztikuláris eredetű tényezők közé tartoznak a különféle endokrinológiai zavarok: a centrális hipogonadizmus, hiperprolaktinémia, androgénrezisztencia, illetve a másodlagos hereműködési elégtelenség.
- Tesztikuláris okok a primer herefunkciós zavarokat jelentik: herevisszér-tágulat, hereleszállási rendellenességek, heretorzió, vírusos heregyulladás (mumpsz orchitis), toxikus ártalmak, gyógyszer mellékhatások, genetikai eltérések, heredaganatok és az idiopátiás forma szerepelnek.
- Poszt-tesztikuláris eredetű azoospermiát ejakulációs zavarok és a reproduktív traktus különböző szintjein kialakuló elzáródások okozhatnak.

A diagnosztikai algoritmus elsődleges célja az obstruktív és non-obstruktív formák elkülönítése, mivel a terápiás stratégiák alapvetően különböznek. A pontos kórtörténet, a fókuszált fizikális vizsgálat, valamint az endokrinológiai, genetikai és képalkotó (ultrahangos) vizsgálatok együttesen segítik a pontos etiológiai beazonosítást, ezáltal a célzott kezelési terv felállítását.

Diagnosztika

Kiemelt fontosságú a kórtörténet részletes felvétele, minden okot ki kell deríteni, ami azoospermia hátterében állhat. Az azoospermia vonatkozásában nagy szerepet játszik az ondóváladék volumene és vegyhatása, mivel ezek alapján sokszor következtetni lehet egy esetleges ondóúti elzáródásra. A fizikális vizsgálat során pontosan dokumentálni kell a herék volumenét és helyzetét (Prader-féle orchidometer, ultrahangos vizsgálattal pontosítva), a mellékherék státuszát, az ondóvezetékek tapinthatóságát, a herevisszér-tágulatokat, a pénisz épségét, és főként infekció gyanúja esetén a rektális digitális vizsgálatot. Azoospermia esetén a szkrotális ultrahangvizsgálat a fizikális vizsgálat részét képezi, a herék, mellékherék, ondózsínór, ondóvezeték státuszát rögzíteni kell, különösen fókuszálva az azoospermia lehetséges kórokaira. A prosztatata és az ondóhólyagok vizsgálata történhet transzabdominális-, vagy transzrektális ultrahang segítségével. A mágneses rezonancia vizsgálat (Magnetic Resonance Imaging – MRI) az andrológiai diagnosztikában ritkán kerül alkalmazásra, mivel az ultrahang kiválóan alkalmas a szkrotum vizsgálatára, az erősebb szöveti felbontás miatt itt jobban használható, kitűnően mutatja az anatómiai variációkat, prosztatikus cisztákat, ondóhólyag-eltéréseket. Legújabban a funkcionális MRI (fMRI) vizsgálat jelent meg, elsősorban az OA-NOA differenciálásában, a diffúzió-gátlás alkalmazása (Diffusion-weighted MRI - DWI) újabb ígéretes módszernek látszik. Az endokrinológiai alapvizsgálat az FSH (folliculus stimuláló hormon), LH (lutinizáló hormon), prolaktin és a teljes tesztoszteron (total testosterone – tT) szintjének ellenőrzését jelenti, kóros eredmény további hormonvizsgálatokat tehet szükségessé (leggyakrabban TSH – thyreoida stimuláló hormon, Inhibin B). A genetikai diagnosztika során a citogenetikai vizsgálat (kariotipizálás) a nemi- (gonoszomális) és a testi (autoszomális) kromoszómák numerikus- és strukturális épségét ellenőrzi, minden azoospermia esetén kötelező az elvégzése. Az Y kromoszóma hosszú karján elhelyezkedő azoospermia faktor régiók (AZFa, -b és -c) mikrodélécióinak vizsgálata azoospermia esetén szintén kötelező (PCR - polimeráz láncreakció – polimerase chain reaction technikával). A mikrodéléció következtében a spermatogenezis szabályozásában fontos szerepet játszó régiók teljesen- vagy részlegesen hiányozhatnak. Fontos kihangsúlyozni, hogy ezek az eltérések fiú utódban 100%-os biztonsággal öröklődnek, általában még súlyosabb formában. Az ondóvezetékek tapintási rendellenessége, ill. egy- vagy kétoldali hiánya esetén a CFTR (cisztás fibrózis transzmembrán konduktancia regulátor) gén mutációinak ellenőrzése szükséges, kóros lelet esetén a partner vizsgálata is esszenciális (2, 19, 20).

2.1 Elzáródásos eredetű azoospermia: korszerű diagnosztika és sebészi rekonstrukciós lehetőségek

Az elzáródásos eredet sajnálatosan a ritkább előfordulású azoospermia csoport, hátterében az obstrukció leggyakrabban a mellékhere, az ondóvezeték (ductus deferens), vagy a kilövellő csatorna (ductus ejaculatorius) szintjén lokalizálódik, ritkábban a herecsatorna-rendszer (rete testis) szintjében. Eredete lehet kongenitális (pl. ondóvezeték-, vagy ondóhólyag fejlődési rendellenesség), infekciós (főként uro-genitális lokalizációban), traumás, gyakori a iatrogén ártalom, de okozhatja heretorzió is, és lehetséges funkcionális kiváltó ok: szklerózis multiplex, gerincvelő-sérülés.

A kezelés elsődleges célja a mikrosebészeti rekonstrukció, amelyhez a pontos anatómiai lokalizáció meghatározása elengedhetetlen. Mikrosebészeti technikákkal kizárólag az ondóvezeték herezacskóban futó szakaszán, illetve a mellékherében kialakult elzáródások kezelhetők hatékonyan (17).

2.1.1 Lokalizáció

a. Rete testis szintű elzáródás

A Rete testis szintű elzáródás esetén nem végezhető rekonstrukciós műtét, ilyenkor a sebészi spermiumnyerés és mélyfagyasztás, ill. asszisztált reprodukció jelenti a kezelést.

b. Mellékhere-elzáródás

A mellékhere-obstrukció során a herék tapintási és ultrahangos megjelenése jellemzően normális marad. A mellékhere azonban tágult, kiszélesedett, gyakran látható a fej és a test megnövekedett átmérője. Ultrahangvizsgálat során spermatokele jelenléte, valamint a herében látható tubuláris tágulat szintén az obstrukcióra utaló jelek.

c. Ondóvezeték-elzáródás

A gyakorlatban a ductus deferens szintjén kialakuló obstrukció leggyakoribb oka a korábban fogamzásgátlás céljából végzett kétoldali vazektómia. Az ilyen beavatkozásokon átesett férfiak 10-20%-a később, újabb gyermekvállalási szándékkal jelentkezik andrológiai vizsgálatra. A vazektómia helye tapintható, általában kisebb, granulóma-szerű elváltozás formájában ismerhető fel, klasszikusan mellékhere-tágulattal társul, amely a megváltozott nyomásviszonyok következménye. Hasonló károsodás fordulhat elő sebészi beavatkozások szövődményeként, elsősorban lágyéksérv-műtétek kapcsán is, különösen hálóimplantátummal végzett műtétek esetén.

d. Ondókilövellő-csatorna elzáródása

Ritkán a ductus ejaculatorius obstrukciója esetén is létrejöhet azoospermia, kb. ez teszi ki az összes elzáródás 5%-át. Okozhatja trauma, lehet iatrogén, állhat a háttérben infekció, de előfordulhat (kongenitális) prosztitikus ciszta következtében is. Transzuretrális reszekció során az elzáródás felszabadítható, de számolni kell a recidíva gyakori előfordulásával, így sokszor ebben a kórképben is a tesztikuláris spermiumnyerés lesz a kezelés.

2.1.2 Mikrosebészeti rekonstrukciós műtétek

Mikrosebészeti rekonstrukciós műtét tehát elsősorban a mellékhere- és az ondóvezeték szintjén kialakult obstrukció esetén jöhet szóba.

1. Vaso-epididymostomia, tubulo-vasostomia

Ez a műtét a legnagyobb kihívás az andrológiai mikrosebészeti eljárások között (2). Meg kell jegyezzük, a dolgozat megírásakor Magyarországon csak a mi centrumunkban történt ilyen műtét, azt is egy sebész végezte (személyemben). Hazánk mérete és lakosságának aránya révén az esetszámok eleve alacsonyabbak, mint a legtöbb, az USA-ból és Kínából származó közleményekben. Figyelembe véve, hogy az azoospermiás esetek a meddőségi vizsgálatok során kb. 15%-ban fordulnak elő, újabban ezeknek 80%-a NOA, csak kb. 20%-ban obstruktív az eredet, aminek pedig kb. fele vazektómia utáni elzáródás, érthető, hogy tubulo-vasostomia esetében érdemi statisztikákat magyarországi anyagunkban nem tudunk végezni.

Az elmúlt években a klasszikus műtéti technika jelentősen megváltozott. A makrosebészeti eljárásokat felváltó mikrosebészeti procedúrák fejlődése során az arany standard beavatkozás 2 rétegű, 2 karú/2 tűs („double-armed”), longitudinális, „intussuscepciós epididymo-vasostomia” (DA-LIVE) módszer lett. Újabban az állatmodelleken végzett egyszerűsített mikrosebészeti tubulo-vasostomiát végezzük, az előzőhöz hasonló

eredményességgel. Ez a 2 rétegű, 1 karú/1 tűs („single-armed”), longitudinális, „intussuscepció” rekonstrukciós műtét (SA-LIVE) keltette fel érdeklődésemet, majd állatmodellen végzett műtétek után sikerült ezt a technikát bevezetni a hazai humán mikrosebészeti gyakorlatba (2). Azóta is ezt a módszert használjuk leginkább. Az első ilyen beavatkozás 2013-ban történt, azóta 6 publikáció alapján a sikerességi arány 55%-83%, ami megegyezik a korábbi 2 karú technika eredményességével. A műtétet követő terhességi arány a sikeresség százalékának kb. fele. A műtét sikerességét a multivariábilis analízisek alapján elsősorban az életkor és a testtömeg-index befolyásolja.

Szkrotális, 3 cm hosszú, hosszanti metszésből tárjuk fel, és emeljük elő a herét, felkeressük az igazoltan elzárt mellékherét, majd annak farki része felett kipreparáljuk az ondóvezetékét. Miután azt átvágtuk, a here felőli csonkot lekötjük. Amennyiben szükséges a felső ondóutak átjárhatóságának ellenőrzése, előzetes hólyagkatéter felhelyezése után, branülön át metilénkék festéket juttatunk az ondóvezeték proximális csonkjába, és ellenőrizzük, megjelenik-e a kék szín a vizeletben. Operációs mikroszkóp alatt (20-25x nagyítás) a mellékhere csatornáit nézzük át, az elzáródás helye mögötti rendszer tágulatát keressük. E felett megnyitjuk a mellékhere tunica albuginea-ját (fehér borék), majd kipreparálunk egy tágult csatornát, és azt szabaddá tesszük. DA-LIVE műtét esetén a csatornába, az anasztomózis helyén 2 db mikrosebészeti, két tűs, 10/0 prolene öltést helyezünk be, úgy, hogy csak a tűk kerülnek a csatorna falába. SA-LIVE típusú beavatkozás során öltések nélkül folytatjuk a műtétet. Ezután szemészeti szikével a tubulust hosszanti irányban megnyitjuk (DA-LIVE műtét esetén a két öltés között), majd a kiömlő váladékot 26G vénakanül használatával aspiráljuk. A minta egy részét a helyszínen, mikroszkóp alatt ellenőrizzük, hogy megfelelő mennyiségű hímivarsejtet tartalmaz-e, a minta többségét mélyfagyasztásra küldjük. Ezután az ondóvezeték proximális, szabadon lévő csonkját a megnyitott csatornához vezetjük, majd 8/0 prolene öltéssel a mellékhere tunica albuginea-jához fixáljuk. Markertollal az ondóvezeték csonkján az anasztomózis 4 pontját (2-, 5-, 7- és 11 óra irányában) bejelöljük. A SA-LIVE technikánál a csatornán ejtett nyílás mediális oldalán 10/0 mikrosebészeti prolene öltést helyezünk be a disztális irányból indulva, majd az öltést a ductus deferens mediális, alsó jelölt pontján (5 óra iránya), kívülről befelé, ezt követően pedig a mediális, felső jelölésnél (2 óra iránya) belülről-kifelé átvezetjük. Ugyanezt az eljárást a laterális oldalon is elvégezzük, majd a két fonalat egymás után megcsomózzuk. Az anasztomózis külső rétegét 8/0 mikrosebészeti öltésekkel zárjuk. A „tunica albuginea”-t 6/0 tova futó öltéssel zárjuk be, majd a herét visszahelyezve rétegesen zárjuk a sebet, a bőrvarrat intrakután, 5/0, felszívódó, tova futó. DA-LIVE műtétnél az előzetesen a tubulusba helyezett 10/0 öltésekkel képezzük az anasztomózist, a két darab két tűs öltéssel a 4 anasztomózispontot kötjük össze, közeliakat a közeliakhoz, távoliakat a távoliakhoz technikával.

2. Vaso-vasostomia

Leggyakrabban korábbi, fogamzásgátlási céllal végzett vazektómia után, ismételt gyermekigény miatt kéri a férfiak az ondóvezeték szintjén létrejött elzáródás kezelését, előfordul azonban iatrogén ártalom következtében kialakult obstrukció is. Művi meddővé tétel utáni gyermekigény esetén a legköltséghatékonyabb kezelési módszer a mikrosebészeti rekonstrukció. Korábban makrosebészeti eljárásokat alkalmaztak, jelenleg az arany standard a mikrosebészeti technika, újabban robot-asszisztált műtéteket is végeznek, bár ezekről még nem áll rendelkezésre elegendő tapasztalat és evidencia (2).

A mikrosebészeti beavatkozás megfelelő képzettséget és gyakorlatot, valamint kompetens asszisztenciát is igényel. A nagy nagyítás mellett kell precíz mikroöltéseket behelyezni, feszülésmentes, nem szivárgó, 2 rétegű anasztomózist képezve.

Gyakorlatunkban a kétoldali, 2 rétegű, belül 4 pontos, ún. „microdot” technikát alkalmazzuk. A behatolás szkrotális, hosszanti metszésből történik, felkeressük a „ductus deferens”-t, izoláljuk, ellátó ereit megtartva, majd speciális approximátort helyezünk fel. Ezt követően operációs mikroszkóp alatt a heges, lezárt szakaszt reszekáljuk, majd a proximális- és a disztális vég felől is kanülálással ellenőrizzük az átjárhatóságot. A disztális csonkból váladékmintát veszünk, amelyet a helyszínen mikroszkóposan ellenőrzünk. A váladékban látott spermiumok mennyiségét és minőségét a „Silber-score” rendszerrel értékeljük (a váladékban talált spermiumok mennyiségének és minőségének osztályozása), ennek alapján határozzuk meg, „vaso-vasostomia”, vagy „vaso-epididymostomia” műtétet kell, végezzünk. A „vaso-vasostomia” során markertollal bejelöljük mindkét csonkon az egymással szemben elhelyezkedő anasztomózispontokat, majd 10/0, vagy 8/0 mikrosebészeti, csomós öltéseket használva, kívülről befelé, az ellenoldalon belülről kifelé helyezzük be az öltéseket, hogy a csomók kívülre kerüljenek. A 4 öltés és a csomók felhelyezése után az első réteg elkészült, az approximátor megfelelő forgatásával, 8/0 csomós öltésekkel a második, felületes réteget is anasztomozáljuk. Ezután az egyesített ondóvezetékét visszahelyezzük, a sebet rétegesen zárjuk, majd az ellenoldalon ugyanezt a műveletet hajtjuk végre. A szkrotum bőrét intrakután, felszívódó, tovafuló 5/0 varratsorral zárjuk.

Az eredményesség vonatkozásában egy új metaanalízis szolgáltatja a legpontosabb adatokat. Ez a közlemény 5.069 publikáció szelektálása után alkalmas 95 tanulmányt elemez, a makroszkópos, a mikrosebészeti és a robot-asszisztált technikát hasonlítja össze. A mikrosebészeti beavatkozásokkal kapcsolatban 56 publikáció 11.487 műtétének eredménye alapján az átlagos sikerességet (spermium megjelenése az ejakulátumban) 87,5%-osnak (60,55-99,5%) találta. Negyvenöt közlemény 9.285 műtétje alapján a spontán terhességek aránya 47,4% volt (14,35-91,0%). Tizennégy vizsgálat közölt adatokat a szövődményekről, 1.560 műtét során ez az arány 3,4% volt (2,0-5,4%). A sikerességet leginkább befolyásoló faktor a két műtét között eltelt idő, a 10 éven túl végzett rekonstrukciók esetében nagyobb volt a hibaarány. A rekonstrukció esetleges ismétlése negatív prediktor volt. A kétoldali műtét eredményesebbnek bizonyult az egyoldalival szemben. Spermagranulóma jelenléte, ill. a Silber-féle grádus erősebb értéke pozitív prediktív tényező. A magasabb életkor, a dohányzás és a szövődmények megjelenése rosszabb eredményhez vezetett.

Ha a sikerességet a három műtéti technikát összehasonlítva elemezzük, megállapítható, hogy az a robot-asszisztált módszernél volt a legmagasabb (bár alacsony esetszám mellett), szorosán ezt követte a mikrosebészeti eredményesség. A makroszbészeti módszer sikeressége ezektől jelentősen elmaradt. A terhességi ráta vonatkozásában a robotműtétek eredményét nem lehetett még lemérni, a mikrosebészeti módszer pedig sikeresebb volt a makroszbészetinél. A legalacsonyabb szövődményráta a makroszkópos műtétekről került jelentésre, ennél magasabb volt a mikrosebészeti, a legmagasabb pedig a robot-sebészeti eljárások után.

Összességében megállapíthatjuk, hogy jelenleg továbbra is a mikrosebészeti „vaso-vasostomia” az arany standard műtét, kitűnő eredményességgel. A terhességi ráta kb. fele a sikerességi aránynak, de a spontán terhesség elmaradása esetén ilyenkor már a jobb esélyt nyújtó, ejakulált spermiumokkal lehet asszisztált reprodukciós eljárást végezni (2).

3. Sebészi spermiumnyerés elzáródásos eredetű azoospermia esetén - Tesztikuláris sebészi spermiumnyerés (Testicular sperm extraction – TESE)

Utolsó opcióként konvencionális TESE műtét is végezhető OA esetén, sikeressége természetesen 100%. Csak akkor kerülhet rá sor, ha a rekonstrukció és a MESA műtét nem megvalósítható. Szövettani vizsgálat és mélyfagyasztás minden esetben kötelező.

3.1 Perkután sebészi spermiumnyerési módszerek

Mivel a találati arány biztos (100%), a sebészi spermiumnyerés OA esetén akár perkután módszerekkel is történhet: heréből- (Percutan Testicular Sperm Aspiration – TESA), vagy mellékheréből (Percutan Epididymal Sperm Aspiration - PESA). Mindkét módszer kevésbé invazív, de kevésbé hatékony is, mélyfagyasztás céljára nem ad elegendő mintát, szövettani analízisre is alkalmatlan.

Gyakorlatunkban, amikor ilyen beavatkozásra kényszerülünk, újkeletű, mikrosebészeti módosított technikát alkalmazunk.

3.2 Mikrosebészeti testikuláris tű-aspirációs biopszia (micro Testicular Needle Aspiration Biopsy – mTNAB)

A beavatkozás lokális anesztéziában is végezhető. Előzetesen egy 18G vénakanült összekötünk egy 10 ml-es fecskendővel, a jobb eredményesség érdekében mi a fecskendőben vákuumot hozunk létre. Ezután operációs mikroszkóp alatt a tűt beszurjuk a herébe. Amikor a fehér burkon (tunica albuginea) áthatolunk, a létrehozott vákuum segítségével és a tű egyidejű kihúzásával egy herecsatorna kerül a szkrotális bőrfelszínre. Mikroszipesz használatával a tubulust megfogjuk, kihúzzuk, majd eltávolítjuk. A minta spermiumtartalma a helyszínen mikroszkóposan ellenőrizhető, igény szerint a punkció több lokalizációban ismételtető. A módszer alkalmas spermiumnyerésre, kiváltja a nyílt, konvencionális TESE műtétet, a perkután műtétéknél nagyobb volumenű mintát tud biztosítani. Hátránya, hogy vakon történnek a punkciók, így az intratesztikuláris vérzés, esetleges hematokele kialakulásának kockázata nagyobb. A műtét előtt, a vaszkularizáció ellenőrzésére végzett ultrahangvizsgálat jelentősen csökkenti a vérömleny kialakulásának rizikóját.

Az obstruktív azoospermia sikeres kezelése tehát részletes kivizsgálást, az elzáródás lokalizációjának és egyéb jellemzőinek gondos felmérését és a páciens igényeinek figyelembevételét célozza. Bár a mikrosebészeti rekonstrukció és a spermiumnyerés egyaránt eredményes lehet, a választott kezelési stratégia az adott páciens preferenciáitól is függ (2).

2.2 Nem-elzáródásos eredetű azoospermia: a spermiumnyerés sebészi lehetőségei

A non-obstruktív azoospermia a férfiak nemzőképességzavarának legsúlyosabb esete, a spermiumok hiánya, klasszikusan normális ejakulátum volumen és pH mellett igazolható, és mko. here mérete kisebb ($<15 \text{ cm}^3$), az FSH szintje emelkedett (ez andrológiai szempontból $>7,9 \text{ IU/l}$ értéket jelent), a tesztoszteron általában alacsonyabb ($<12 \text{ nmol/l}$) és gyakoribbak a korábbi here fejlődési rendellenességek és a genetikai eltérések is (18, 19, 20).

Bár a kórkép lényege a hímivarsejtképzés súlyos zavara, ill. hiánya, az esetek 30-60%-ában mégis van spermium a heré(k)ben. Az ún. fokális spermatogenezis ténye 1993-ban került leírásra. Ez a hímivarsejt-készlet azonban nem jelenik meg az ondóban, aminek oka ilyenkor nem elzáródás, hanem a spermiumok igen alacsony tubulusonkénti mennyisége. Ezáltal a fokális spermatogenezis során kialakuló kevés spermium vagy nem jut el a mellékheréig, vagy nem éli túl a mellékhere szintjét. A több száz kanyarulat csatorna közül 1-2 működik csak megfelelően, tehát zajlik bennük olyan szintű spermatogenezis, ami lehetővé teszi ivarsejt előfordulását. A fokális spermatogenezis igazolására műtéti eljárás végzendő: testicularis spermiumnyerés (testicular sperm extraction – TESE), de újabban ennek mikrosebészeti technikája (mTESE). Az eltávolított mintákban a here kanyarulat csatornáinak szövettani vizsgálata ad végleges eredményt a spermatogenezisre vonatkozólag. Ki kell emelnünk, hogy bár NOA esetén a korszerű sebészi technikák alkalmazásával (mikrosebészeti eljárás) már

megközelítőleg 60%-os spermiumnyerési eséllyel számolhatunk, az izolált spermiumok azonban általában károsodott funkcióval bírnak. Ennek megfelelően az embriófejlődés gyengébb, az implantációs arány csökkent, a terhességi ráta alacsonyabb (21).

2.2.1 Perkután spermium aspiráció heréből - TESA (Testicular sperm aspiration)

A TESA (Testicular Sperm Aspiration) eljárást 1993-ban írták le, először diagnosztikus céllal. A minimálisan invazív technika során vékony tűvel (18–22 G) szúrják meg a herét, majd az aspirátumból mechanikai feldolgozással igyekeznek spermiumot nyerni. Bár kezdetben széles körben elterjedt, de alacsony spermiumnyerési arányt mutatott, így mára ritkán alkalmazzák. Előnye ugyanakkor a kis költség, egyszerű kivitelezhetőség és csekély szövődmenykokockázat (hematokele, átmeneti fájdalom).

2.2.2 Műtéti spermiumnyerés heréből (Testicular sperm extraction – TESE, herebiopszia, konvencionális TESE – cTESE)

A konvencionális TESE (cTESE) során nyílt műtéttel történik a herebiopszia, amely lehetővé teszi nagyobb mennyiségű szövet eltávolítását, valamint hisztopatológiai vizsgálat és krioprezerváció elvégzését is. A spermiumnyerési arány e módszerrel szignifikánsan meghaladja a TESA eredményességét (22, 23).

A 2000-es évektől alkalmazott multifokális (bifokális és trifokális) TESE eljárások során több lokalizációból történik mintavétel, amely szignifikánsan növeli a sikerességet. Trifokális technika esetén 3 helyről (felső, középső és alsó pólus) veszünk mintát. A spermiumnyerési arány 30–40% közé tehető, szemben a cTESE 11–20%-os eredményességével. Ugyanakkor e módszerek „vak” biopsziának minősülnek: átlagosan 720 mg szövet kerül eltávolításra, sok esetben feleslegesen (21).

2.2.3 Mikrosebészeti spermiumnyerési technikák NOA esetén

A fenti módszerek hiányosságai vezettek el a mikroszkópos nagyítás alatt végzett mikrodisszekciós herebiopszia (microTESE) technikájának kidolgozásához (1998), amely lehetővé teszi a spermatogenezisre alkalmas területek célzott azonosítását és a hereállomány jobb megkímélését. Az irodalmi adatok szerint a spermiumnyerés eredményessége 16-45% között mozgott a cTESE műtétekkel és 42,9-63% között a mikrosebészeti eljárásokkal. Manapság a mikrodisszekciós TESE már arany standardnak tekinthető, eredményessége saját anyagunkban közel 60% (2, 24).

A műtéti eljárás során a burkok megnyitását követően a tunica albugineát 20-25x nagyítás mellett vizsgálták, így ugyanis a közvetlenül alatta futó erek jól felismerhetők. Mikroszikkével a herén kb. 300 fokos, equatoriális, transzverzális metszést ejtünk, kikerülve az ereket. A hereállományt így megnyitva, a szeptumok között haladunk tovább, hogy minél több tubulus váljon láthatóvá, a vérzés lemosásához sóoldatos öblítést alkalmazunk. A vérzéscsillapításhoz bipoláris kautert használunk, a tubulusok között megkeressük azokat, amelyek fejlett germinális sejteket tartalmazóknak tűnnek. Ezek szélesebbek, kevésbé átlátszóak, fehéresebb színűek, míg a szklerotikus tubulusok átmérője jóval kisebb. Mivel a szklerotikus tubulusokban szövettanilag Sertoli Cell Only szindróma valószínűsíthető, csak az épnek tűnők hálózatából távolítunk el mintát. Ezt, azonnal feldolgozva, embriológus ellenőrzi a spermiumok jelenlétét. A tunica albugineát 6/0, tova futó öltésekkel zárjuk. Irodalmi adatok szerint a mikrodisszekció során mintánként 9,4 mg szövetben átlagosan 160.000 spermiumot találtak, míg a multifokális random TESE során 740 mg-ban átlagosan 64.000-et.

2.2.4 Módosított mikrosebészeti technikák NOA esetén

A mTESE műtétek – ugyanúgy, mint bármely másik andrológiai mikrosebészeti beavatkozás - nem tekinthetők minimálisan invazívnak, ezek igenis, komoly invazivitással járnak, az operációs mikroszkóp az érintett struktúrák mérete miatt jelent elsősorban előnyt. A műtétek során a minél kisebb invazivitásra kell, törekedjünk, kisebb metszés kisebb szöveteltávolítást, kisebb mértékű parenchymakárosodást eredményez, kevésbé hegesedik, és alacsonyabb inflammációs veszéllyel jár. A NOA páciensek nagy része hipergonadotrop hipogonadizmussal kerül kórismézésre, így a kisebb invazivitas az androgéntermelés kímélése révén is előnyös. Persze az elsődleges cél a spermium nyerése, minden további törekvésünk csak ezt követően jelentkezhet (25).

2.2.4.1 Mini microTESE (mini-incision microTESE)

A technika első leírása 2015-ben történt. A módszer lényege, hogy a tunica albugineát haránt irányban, equatoriálisan, de sokkal szűkebben nyitjuk meg. Operációs mikroszkóp 10-30x nagyítása mellett tekintjük át a hereszövetet, és keresünk szélesebb átmérőjű tubulusokat, így 5-15g méretű szövetrészeket távolítunk el. Itt is abszolút szükségszerű a biológus helyszíni jelenléte, hiszen, ha a mikroszkópos ellenőrzés során nem látunk megfelelő spermiumokat (>5 motilis-, vagy immotilis), a beavatkozást konvertálni kell mikrodisszekciós TESE műtétté. A beavatkozásokat centrumunkban az eredeti technikai leírás alapján végezzük, de minden esetben törekszünk arra, hogy ne csak a felületes réteget vizsgáljuk át, hanem a tubulusok között mélyebbre is haladva keressünk szélesebb csatornákat. A tunica albuginea zárását tofafutó, 6/0, bevonatos Polyglycolic Acid, sodrott, felszívódó varratsorral zárjuk. A burkok zárására tofafutó, 5/0 sodrott, felszívódó varratsort használunk, míg a bőrt intracutan 5/0 öltéssorral zárjuk (2).

2.2.4.2 Single Seminiferous Tubule Technique (SST)

Nyílt, még kevésbé invazív, mikrosebészeti műtéti technika. A herét feltárva operációs mikroszkóp alatt avaszkuláris területet keresünk, majd 26G szárnyas tűvel punkciót végzünk, a burok megnyitása nélkül. A mikrocspesz egyik szárának hegyét a punkció nyílásába helyezzük, majd óvatosan tágítjuk, amíg a tubulus részlete megjelenik a nyílásban. Ekkor a mikrocspesz segítségével azt megfogjuk, és óvatosan kihúzzuk, eltávolítjuk. A helyszínen végzett mikroszkópos vizsgálat során győződünk meg esetleges további csatornák kivételének szükségességéről. Több lókuszbán is elvégezhetjük a beavatkozást. Mivel a nyílás nagyon kicsi, záróöltésre nincs szükség, gyakorlatunkban monopoláris kauterizációval látjuk el.

Minimálisan invazív mikrosebészeti technika, ahol a tunica albuginea incíziójára nincs szükség, érsérülés veszélyével nem jár, parenchymakárosodást sem okoz, a here mélyebb rétegeit azonban így nem tudjuk elérni. Olyan esetekben indikált elsősorban, amikor nagyobb esélyt látunk spermiumnyerésre. Mélyfagyasztásra is tudunk mintát küldeni, de nagy limitációja, hogy hisztopatológiai vizsgálat ebből a behatolásból nem lehetséges (2).

2.3. A spermiumnyerés sikerességének előrejelzése NOA esetén

Bevezetés

A non-obstruktív azoospermia esetén alkalmazott mikrosebészeti spermiumnyerés jelenleg a legjobb esélyt kínálja a fokális spermatogenezis felismerésére. Azonban nem áll rendelkezésre olyan megbízható klinikai vagy laboratóriumi paraméter, amely előre tudná jelezni a beavatkozás eredményességét. Az életkor, hormonprofil, genetikai eltérések vagy

molekuláris biomarkerek önmagukban nem bizonyultak elégségesnek. A preoperatív biopszia sem javasolt, mivel egyszeri mintavétellel a spermatogenezis hiányának kimutatása nem megbízható, ráadásul invazív eljárásról van szó. Az utóbbi években számos matematikai modell és prediktív képlet született a spermiumnyerési sikeresség előrejelzésére, ám ezek pontossága nem haladja meg a 60%-ot.

Módszer

2022-ben kezdett, prospektív tanulmányunk célja egy mesterséges intelligencián alapuló modell kifejlesztése, amely nem-invazív, preoperatív paramétereket integrálva lenne képes megfelelő pontossággal megjósolni az egyéni spermiumnyerés sikerességének esélyét. Fontos szempont volt, hogy a módszer a klinikai gyakorlatban alkalmazható legyen, lehetővé téve a műtéti döntéshozatal, és az embriológusokkal történő terápiás tervezés segítségét.

Post-hoc elemzést végeztünk a Semmelweis Egyetem Urológiai Klinika Andrológiai Centrumában (Budapest, Magyarország), intézményi engedélyszámmal: 79270/AOURO/2024. A tanulmány a DECIDE-AI (Decision support systems driven by Artificial Intelligence) ellenőrzőlista alapján készült.

A 2019 és 2022 között, meddő párkapcsolat miatt andrológiai vizsgálatra jelentkezett, nem-elzáródásos eredetű azoospermiával (NOA) diagnosztizált férfiak adatait, előre meghatározott kérdések alapján gyűjtöttük össze, prospektív módon. A vizsgálatba bevont betegek később mTESE műtéten estek át, sebészi spermiumnyerés céljából. Kizárási kritériumokat nem állítottunk fel. A NOA diagnózisa a kórtörténet, a fizikai vizsgálat, az ultrahangos képalkotás, a spermaanalízis, valamint az endokrin- és genetikai vizsgálatok alapján történt. A kórtörténet felvétele során a primer meddőséget a WHO meghatározása szerint diagnosztizáltuk. A spermaanalízis a „WHO Laboratóriumi kézikönyv az emberi ondó vizsgálatához és feldolgozásához, 6. kiadás” alapján készült. A fizikális vizsgálat során a here volumenének pontos felmérése Prader-féle orchidométerrel történt, de rögzítettük a férfiak reprodukív státuszát, és annak minden eltérését. Az ultrahangos képalkotással megerősítettük a here becsült térfogatát, strukturális eltérések után kutattunk a herékben és a nemi szervekben. A laboratóriumi vizsgálatok a szexhormonokra összpontosítottak, amelyek a meddőséggel összefüggő here-, agyalapi mirigy- és hipotalamuszfunkciókat tükrözik. A genetikai tesztek a kariotipizálás mellett molekuláris genetikai vizsgálatot (Y kromoszóma mikrodéléción) is tartalmaztak. A mesterséges intelligencia (Artificial Intelligence – AI) rendszer felhasználói és fejlesztői neurális hálózatok területén jártas mérnökök voltak.

A hormonvizsgálatokhoz reggel, éhgyomori állapotban vettünk vérmintát. A hormonális paraméterek mérését két laboratóriumban végeztük: az egyik prolaktin (PRL), follikulus-stimuláló hormon (FSH), luteinizáló hormon (LH) és össz-tesztoszteron (tT) szinteket, a másik anti-Müller hormon (AMH) és inhibin B szinteket határozott meg.

Minden beteg, aki a vizsgálatban részt vett, ugyanazon sebész által végzett microTESE műtéten esett át, andrológiai központunkban. A helyszíni feldolgozás során több mintából egy kis részt vizsgálunk. Néhány csepp fiziológiás sóoldatot hozzáadva, mechanikus maceráció történik a mikroszkópos vizsgálat előtt. A spermiumok jelenlétét, látóterenkénti számát és alapvető tulajdonságait 400-szoros nagyítás alatt értékeljük. A szövettani feldolgozás részeként egy-egy mintát vizsgálunk oldalanként. A nagyobb méretű biopátumot Stieve-féle fixáló oldatban küldjük (koncentrált formalin (200 mL), telített higany-klorid vizes oldata (760 mL) és jégcet (40 mL) keveréke). A szövetek rögzítésére Bouin-oldatot használunk, és hematoxillin-eozint festőanyagként. A Johnsen- és Bergmann-Kliesch pontszámot minden mintára kiszámítjuk, az értéket külön jelezzük. Minden esetben immun-hisztokémiai markerekkel vizsgáljuk az intratesztikuláris csírasejtes „in-situ” neoplasia (ITGCNIS) jelenlétét

(a metszeteket 10 évig, a blokkokat 30 évig őrzik, újravizsgálati- és jogi célokból). A legfontosabb és legnagyobb volumenű hereszöveti frakciókat fiziológias sóoldatba, vagy az ART központ által biztosított tápoldatba helyezük, és a pár által választott asszisztált reprodukciós központba küldjük.

A spermiumnyerést pozitívnak tekintjük, ha a mintákban spermium, vagy asszisztált reprodukció céljára felhasználható elongált spermátida van jelen.

A preoperatív, nem invazív változók hatásának modellezésére, a spermiumnyerési ráta (SRR) végső előrejelzésére Generalizált Lineáris Modell (GLM) paradigmát alkalmaztunk, nem normál eloszlású hibák esetén. Az eredmény dichotóm volt, ahol az SRR értéke 0 vagy 1 lehetett, azaz találtunk-e spermiumot vagy sem. Ha a spermiumnyerés pozitív volt, akkor $SRR = 1$, ha negatív, akkor $SRR = 0$. A kapcsolódó valószínűségek (P) jelölése: $P(SRR_k = 1) = \pi_k$, $P(SRR_k = 0) = 1 - \pi_k$.

A logit modellek illesztése során megállapítottuk, hogy a lineáris logit modellek nem bizonyultak elegendőnek az említett változók és a spermiumnyerés kapcsolatának magyarázatára. Ezért a következő nem-lineáris logit modellstruktúrákat választottuk ki és becsültük lépésről lépésre ($Y = „SRR”$): $Y = \beta_{1234}(x_1 : x_2 : x_3 : x_4) + \beta_{11}x_1^2 + \beta_{22}x_2^2 + \beta_{33}x_3^2 + \beta_{44}x_4^2 + \epsilon$, ahol az első tag tartalmazza az összes változók szorzatát, és a modellt négyzetes tagokkal egészítettük ki. Több lépésen át történő változók kizárása és módosítása után a következő modellhez jutottunk: $Y = \beta_{1234}(x_1 : x_2 : x_3 : x_4) + \beta_{11}x_1^2 + \beta_{22}x_2^2 + \beta_{33}x_3^2 + \beta_{44}x_4^2 + \beta_{13}x_1x_3 + \beta_{23}x_2x_3 + \beta_{12}x_1x_4 + \beta_{34}x_3x_4 + \epsilon$, amit MODEL.1-nek neveztünk.

A MODEL.1 által biztosított, előre jelzett valószínűségek alapján egyik küszöbérték sem bizonyult elégségesnek az 1-esek és 0-ák megbízható megkülönböztetéséhez. Ezért az adatok további elemzésére egyszerű neurális háló architektúrát hoztunk létre, a Keras keretrendszer használatával. A neurális háló az érdeklődési körbe tartozó eredeti és kombinált változókon (négyzetek, szorzatok) alapult, amelyeket a logit modellstruktúrából nyertünk. Az elérhető adatok mennyisége alapján egyszerű architektúrát terveztünk: egy 256 egységből álló sűrű réteget, amelyet egy ReLU (Rectified Linear Unit) aktivációs réteg követett, majd egy 128 egységből álló sűrű- és végül egy szigmoid aktivációs réteg. Mivel bináris osztályozási feladatot végeztünk, a bináris kereszt-entropiát választottuk a veszteségfüggvény értékelésére. Az epizódok számát (a modell tanulási képességének további javíthatóságát jellemző paraméter) fokozatosan növeltük 10-ről 250-re. Az adaptív momentum becslés (ADAM) optimalizálót használtuk a tanulási folyamat optimalizálására. Az adatok 70%-át a modell betanítására, a fennmaradó 30%-ot pedig validálásra használtuk.

Eredmények

A vizsgálati időszakban 196 műtét adatait dolgoztuk fel. A páciensek átlagéletkora a műtétek idején 36,2 év ($\pm 6,9$) volt. A műtétek 34,2%-át csak a jobb, 17,3%-át csak a bal here érintésével, 48,5%-át pedig bilaterálisan végeztük. Az átlagos herevolumen jobb oldalon 10 cm^3 (± 5), bal oldalon 9 cm^3 (± 5) volt. Összesen 117 műtét (SRR: 59,7%) zárult pozitív eredménnyel.

A műtét időpontjához legközelebb mért hormonértékeket használtuk fel a számításokhoz, a laboratóriumi mérési alsó határ alatti értékeket nullának vettük. Az átlagos FSH-szint $24,5 \text{ IU/l}$ ($\pm 16,45$), LH-koncentráció $9,58 \text{ IU/l}$ ($\pm 7,39$), tT $11,49 \text{ nmol/l}$ ($\pm 5,88$), és az AMH $3,83 \text{ ng/ml}$ ($\pm 4,08$) volt. Inhibin B értéket 118 esetben tudtunk értékelni ($n=118$, átlag: $36,23 \pm 49,72 \text{ pg/ml}$).

A logit modellben a tT bizonyult a legjelentősebb prediktornak, amelyet az AMH, az AMH^2 , az FSH^2 és az AMH:LH követett. Az LH², az FSH:tT és az FSH:LH kevésbé voltak

jelentősek, de bizonyos mértékben mégis hozzájárultak az előre jelzés pontosságához, 0,50, 0,66 és 0,75 küszöbértékeket alkalmaztunk, amelyek közül az utóbbi illeszkedett legjobban. Ennek ellenére a pozitív és negatív spermiumnyerés nem volt kellően megkülönböztethető.

A neurális hálózat ezen változók alapján került létrehozásra. A modell 150 „epoch” után teljesített a legjobban. Ebben az esetben az előre jelzett valószínűségek jobban elkülönültek, mint az előző logit modell esetében. Az ábra azt is mutatja, hogy a modell pontosabban jelezte előre a pozitív spermiumnyerést, mint a negatívát.

A tréning során létrehozott modell pontossága 86% volt, és az ROC-görbe mutatta a validáció eredményét. Az alatti terület (AUC) értéke 0,85 volt, ami azt jelzi, hogy a modell képes volt bizonyos jellemzőket kinyerni az adatokból, és a modell által levont következtetések nem véletlenszerűek voltak. Az AUC magas értéke azt mutatta, hogy a modell helyesen rangsorolta a pozitív és negatív mintákat az előre jelzett valószínűségek alapján. A modellkiválasztási eljárás egyik eredménye az volt, hogy a legjobb modell, amelyben minden változó szignifikáns volt, az eredeti változók nem-lineáris függvényeit (szorzatait) tartalmazta. Konkrétan a MODEL.1 az x_1 , x_4 , x_1^2 , x_2x_4 , x_2x_3 , x_3x_4 , $x_1x_2x_3$, $x_1x_2x_4$ változókból állt. Ezért ezeknek a változóknak a használata indokolt volt, és jól illeszkedett egy neurális hálózathoz. Az 1-esekhez és 0-ákhoz tartozó valószínűségek jobban elkülönültek. Továbbá, 0-s valószínűség nem haladta meg a 0,5-es küszöböt. (In Press)

Megbeszélés

Az elmúlt években számos próbálkozás történt a NOA betegek spermiumnyerési esélyének előrejelzésére, beleértve a klinikai adatokat, hormonális változókat, képalkotó technikákat, molekuláris markereket és biopsziás szövettani vizsgálatokat. Ennek ellenére a műtét várható sikerességének előre jelzésére eddig nem volt megbízható módszer. Célunk ezért az volt, hogy egy eddigiéknél pontosabb, kizárólag nem-invazív, preoperatív változókon alapuló modellt hozzunk létre. Először egy lineáris logisztikus regressziós modellt készítettünk az endokrin változók és fizikális paraméterek, valamint a herevolumenek alapján, majd egyszerű neurális hálót építettünk, de egyik sem bizonyult elegendőnek az eredeti változók segítségével történő előre jelzéshez. A modelleket statisztikailag értékeltük, és alkalmas nem-lineáris függvényeket azonosítottunk az eredeti változókból, amelyek kombinációját használtuk ezután. A legfontosabb változó a totál tesztoszteron szintje volt. Ezek a nem-lineáris változók 86%-os pontossággal tették lehetővé az SRR pozitív és negatív esetek elkülönítését. Tudomásunk szerint ma ez az endokrin változókat felhasználó modellek közül az egyik legmagasabb pontosság. Ennek ellenére a modell jelenleg csak a páciensek informált döntéséhez használható. Célunk ezzel is az azoospermias férfiak kezelésének eredményesebbé tétele, valamint a beavatkozásokhoz társuló szövődmények kockázatának minimalizálása.

Külön kiemelendő, hogy a projekt során munkacsoportunk létrehozott egy GIT-HUB Repozitóriumot, forráskód-támogatással és nemzetközi hozzáféréssel, ami a továbbiakban rendszeresen használható.

A fent részletezett műtéti eljárásokat szintén magam végeztem először Magyarországon, és vezetem be a mindennapi hazai gyakorlatba.

3. A heredaganatok szerepe a férfimedddőségben

A spermatogenezis zavara és a nemzőképesség csökkenése nem csupán a születésszámot érinti, hanem a férfiak jövőbeni egészségi állapotával is szoros összefüggést mutat. Egyre több bizonyíték utal arra, hogy a fertilitási eltérések a szív- és érrendszeri

betegségek, valamint a rosszindulatú daganatok kialakulásának fokozott kockázatával társulnak. Ma már több olyan gén is ismert, amely egyaránt kapcsolatba hozható a miokardiális infarktus és a különböző ráktípusok megjelenésével. Fontos hangsúlyozni, hogy ezek a genetikai és epigenetikai elváltozások nemcsak a férfiakra jelentenek veszélyt, hanem a következő generációk egészségére is hatással lehetnek.

A csírasejtek különösen sérülékenyek: korlátozott regenerációs kapacitással és alacsony antioxidáns védelemmel rendelkeznek, így fokozottan kitettek a környezeti ártalmak és egészségtelen életmódbeli tényezők okozta oxidatív károsodásnak. Ez az oxidatív stressz növeli a „de novo” csíravonali mutációk és epimutációk kialakulásának veszélyét, amelyek hosszú távon karcinogén folyamatokat is elindíthatnak.

A heredaganatok és a férfi infertilitás közös patofiziológiai háttérrel rendelkeznek. A Tesztikuláris Diszgenézis Szindróma (TDS) alapfogalma Dániából származik, közös patofiziológián alapul. Az új nomenklatúra használata segít az érintett férfiak egészségügyi rendszerben tartásában és így életminőségük és élethosszuk javításában. Ez sarkalt 2013-ban a TDS használatának bevezetésére és adatbázis kialakítására a hazai andrológiai gyakorlatban. A szindróma öt jellemző komponense közül – hipospadiázis, hereleszállási zavar, Leydig- és Sertoli-sejt diszfunkció, valamint a hererák – már kettő együttes fennállása esetén is diagnosztikus értékű. Ezek a kórképek tehát nemcsak egymással hozhatók összefüggésbe, hanem közös hátterük az embrionális fejlődés zavarában, az ösztrogén- és antiandrogén hatások fokozódásában, illetve a genetikai és epigenetikai tényezők és környezeti ártalmak komplex kölcsönhatásaiban keresendő.

A heredaganatok különösen nagy mértékben érintik a spermatogenezist: míg más tumorok esetén az esetek 12–30%-ában figyelhető meg spermaanalízisbeni eltérés, heretumor esetén ez az arány eléri az 50%-ot. A kezelések – legyenek sebészi, kemoterápiás vagy sugárterápiás jellegűek – további kockázatot jelentenek a nemzőképességre. A radikális hereeltávolítás (magas szemikasztráció), a retroperitoneális nyirokcsomó-disszekció (ejakulációs zavar), valamint a kemoterápia okozta Leydig- és Sertoli-sejt károsodás mind jelentős funkcionális következményekkel járnak, nem beszélve az onkológiai kezelésekről hosszú távú, kardiovaszkuláris és pulmonális szövődményeiről.

A férfimeddség tehát az általános egészségi állapot potenciális indikátora és a rák korai biomarkere lehet. Az életminőséget jelentős mértékben befolyásolja, számottevő pszichés következménnyel és nagyon sok esetben szexuális diszfunkcióval jár. (26, 27) A férfiak nemzőképesség-zavara jól meghatározott kockázati tényező a hererák szempontjából is. Ezt támasztják alá az etiopatológiai megállapítások, a hisztológiai rákmegelőző elváltozásokkal való megjelenés, és a népességalapú bizonyítékok. Átfogó kockázatértékelés szükséges minden férfimeddségi páciens esetében, amely magában foglalja a kórtörténet korrekelt felvételét, a herezacskó ultrahangvizsgálatát, a spermaanalízis WHO kritériumok szerinti elvégzését, és legújabban a multiparametrikus MRI-t (mpMRI), ill. az új biomarkerek vizsgálatát. A termékenység megőrzése (fertilítási prezerváció) a daganatos betegek esetében kulcsfontosságú. A korai felismerés és beavatkozás jobb eredményeket ad, és természetesen szervezett után követés is szükséges (26).

3.1 Mikrosebészeti szervmegtartó műtétek nem tapintható heredaganatok esetén

Módszer

A nem tapintható heretumorok esetében a diagnosztika teljes mértékben megegyezik a klasszikus heretumor kórismézési folyamatával. Mivel az eltérés nem tapintható, eleve képzhető, szkrotális színes Doppler ultrahangvizsgálattal kerül felfedezésre. Kötelező a

tumormarkerek vizsgálata (alfa-fötóprotein - AFP, β -humán koriogonadotropin - beta-hCG, laktát-dehidrogenáz – LDH), és a később benignusnak igazolt eltérések esetében a kiterjedés CT (mellkas-, has-, kismedence) ellenőrzése. Az ultrahangvizsgálat kitűnő, 96,6%-os szenzitivitással bír heretumorok esetében, specificitása azonban már nem ilyen tökéletes, 44,4%. Újabban ezért a kontrasztanyagossal ultrahangos vizsgálat (contrast-enhanced ultrasound) és az ultrahangos elasztográfia is szerepet kapott a diagnózis pontosításában, legújabbban a multiparametrikus MRI vizsgálat hasznosságáról közöltek ígéretes adatokat. A nemzőképesség vizsgálata és a fertilitási prezerváció a következő lépés, az itt talált eltérések függvényében további andrológiai vizsgálatok jöhetnek szóba (hormontükör, genetikai kivizsgálás, DNS-fragmentáció, stb.).

Az indikációs kritériumok igen szigorú betartása kötelező: csak szoliter elváltozás esetén jöhet szóba szervmegtartó műtét, amikor is a tumormarkerek kivétel nélkül negatívak, az elváltozás jól körülírt, nem infiltratív jellegű, 2 cm-nél kisebb, ill. mérete nem haladja meg a hereállomány 20%-át, és eltávolításával a here vérkeringése megtartható.

A nem-tapintható heretumorok mikrosebészeti reszekciója inguinális metszésből történik, az ondózsínort kivevő cső megőrzésével, előemeljük és izoláljuk. A herét a szkrotumból előhúzzuk, teljesen szabaddá tesszük, felkészülve az esetleges magas szemikasztráció végzésének szükségességére. A tunica vaginalis megnyitásával jutunk a heréhez. A korábban ultrahanggal, teljes pontossággal lokalizált és dokumentált elváltozás szintjében a tunica albugineaán elektrokauterrel ejtünk metszést, melynek alakja és hossza a tumor elhelyezkedésének és méretének függvénye. Intraoperatív ultrahang is használható. A hereállományban preparálva, mikrosebészeti csipesszel, ill. bipoláris koagulációval keressük fel az elváltozást, majd gondosan kivevő csővel, és egészen („in toto”) eltávolítjuk, majd a tumorágyból biopsziát (2 minta) veszünk. A preparátumot azonnal gyorsfagyasztott szövettani vizsgálatra (frozen section examination – FSE) küldjük, ami kb. 30-40 percet vesz igénybe. Addig a tunica albugineaát 6/0 tovaftató prolén öltéssel, a burkokat egy rétegben, 5/0 tovaftató varrattal zárjuk. Amennyiben benignus eltérést véleményez a patológus, a herét a herezacskóba visszahelyezzük, gondos vérzéscsillapítás mellett szubkután öltéseket helyezünk be, majd csomós bőrvarratokat. Malignus eltérés esetén klasszikus, radikális szemikasztráció végzendő. Amennyiben az elváltozást azoospermia kíséri, egy ülésben mindkét oldali mikrosebészeti spermiumnyerési (onco(m)TESE) műtétet is végzünk. (2)

Eredmények

Hazánkban a nem-tapintható tumorok szervmegtartó mikrosebészeti műtétjét 2013 decemberében, centrumunkban kezeltük be, irányításommal. 2013 végétől 2017 nyaráig OP-C12 (OPTOMIC, Madrid, Spain), majd 2017-től Opmi Vario 700 (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Germany) operációs mikroszkópot használunk, megfelelő mikrosebészeti eszköztárral. Minden esetben a reszekált tumort gyorsfagyasztott metszet formájában vizsgálták a Semmelweis Egyetem II. Patológiai intézetében (FSE módszer). Eredményeink első közzététele során 2013 decembere és 2021 márciusa között 38 betegnél végeztünk – a korábban ismertetett, szigorú indikációs kritériumok alapján – mikrosebészeti tumorreszekciót, nem tapintható hereeltérés miatt. A férfiak átlag életkora 36,2 év volt (20-59 év között). A műtétek száma évente átlagosan 4,6 volt (2-9 között). A herék volumenét ultrahangos eljárással mértük meg: a jobb oldali herevolumen 3- és 30 cm³ között változott, átlagosan 14,2 cm³ volt, míg a bal oldali here volumene 3- és 20 cm³ között változva, átlagosan 13,8 cm³ volt. A nem tapintható hereelváltozások között 36 egy oldali- (95%) és 2 bilaterális volt (5%), a léziók átlagos mérete 8,5 mm, 2- és 19 mm között változott. Tesztikuláris mikrolitiázist 14 esetben rögzítettünk (37%).

Fertilitási vizsgálat 25 esetben történt, ők meddő párkapcsolat miatt jelentkeztek andrológiai vizsgálatra, 13 betegnél a nem tapintható heretumor urológiai-, ill. andrológiai ultrahangos szűrővizsgálat során derült ki. Húsz betegnél (80%) találtunk nemzőképesség-csökkenést a WHO szerinti spermaanalízis során: 5 férfinél (20%) oligo-asthenoteratozoospermiát-, 15 esetben (60%) azoospermiát igazoltunk. Az azoospermiás esetekben a mikrosebészeti tumorreszekció mellett mikrodisszekciós tesztikuláris spermium extrakciót is végeztünk (mélyfagyasztásos háttérrel), ahol a spermiumnyerés 7 esetben volt pozitív (47%). A 20 csökkent fertilitású beteg közül 1 esetben (5%) igazoltunk genetikai eltérést (47,XXY – Klinefelter szindróma). A hormonvizsgálatok közül kiemelt jelentőségű FSH átlagosan 17,7 IU/l. (3,4 – 44,7 IU/l. között változóan), a szérum teljes tesztoszteron szintjének átlaga 10,5 nmol/l. volt (3,6 – 19,3 nmol/l. között).

A nem tapintható eltéréseket a korábbi igen részletes és pontos ultrahangos vizsgálattal lokalizáltuk, így mindegyik elváltozást sikerült megtalálni a beavatkozás során. A reszekciót követő, intraoperatív patológiai vizsgálat (gyorsfagyasztott metszet) 97,5%-ban egyezett, egy esetben bizonyult eltérőnek (2,6%) a végleges szövettani vélemény szempontjából: az FSE során seminomának leírt eltérést a teljes patológiai vizsgálatot követően Leydig sejtes tumornak találták, ebben az esetben a műtétet az FSE alapján radikálissá konvertáltuk. A hisztopatológiai eredmények szerint a 38 beteg műtete során eltávolított, nem tapintható tumor 7 esetben volt malignus (18%), míg 31 esetben benignusnak bizonyult (82%). A hét rosszindulatú daganat között 5 esetben seminomát (az összes beteg 13%-a, a malignus esetek 71%-a): 4 betegnél pT1-, és 1 esetben pT2 stádium igazolódott. Egy esetben in situ carcinomát (TGCNIS) (az összes beteg 3%-a, a malignus esetek 14%-a) és 1 esetben teratoma adultumot (az összes beteg 3%-a, a malignus esetek 14%-a) találtunk. A benignus hereelváltozások tehát az összes eset 82%-át adták: leggyakrabban Leydig sejtes tumort és bevérzett cisztát találtunk (5-5 eset, az összes beteg ~13-13%-a, a jóindulatú eltérések ~16-16%-a). Négy esetben igazoltuk a here adenomatoid tumorát (az összes beteg ~10%-a, a jóindulatú eltérések ~13%-a), 3-3 esetben (az összes beteg ~8-8%-a, a jóindulatú eltérések ~10-10%-a) találtunk Leydig sejtes- és Sertoli sejtes nodulust, epidermoid cisztát, ill. fibrózist, 2 betegnél (az összes beteg ~5%-a, a jóindulatú eltérések ~6%-a) Sertoli sejtes tumor (sex cord stroma tumor) fordult elő, valamint 1-1 esetben (az összes beteg és a jóindulatú eltérések egyaránt ~3%-a) igazolódott Morgagni hydatoid, Myxoid Schwannoma és ruptúrált hematoma.

A legutóbbi adatfeldolgozás során centrumunkban 2014 januárja és 2024 márciusa között összesen 64 nem-tapintható heredaganatot diagnosztizáltunk. Az előzetes diagnosztikai eljárás során 5 beteg esetében közvetlen radikális orchiectómiát végeztünk, mivel a daganat mérete megnőtt, vagy az elváltozás ez idő alatt tapinthatóvá vált. Ötvenkilenc beteg felelt meg a heredaganat-reszekció kritériumainak, így szervmegtartó mikrosebészeti beavatkozást végeztünk. A betegek átlagéletkora 37,1 év volt (19–54 év között). A daganatok átlagos maximális átmérője 8,9 mm volt. Az elváltozások gyakoribbak voltak a jobb oldalon (61%), mint a bal oldalon (39%). Ultrahangvizsgálat alapján 18 esetben (30,5%) intratesticularis mikrolitiázissal társult a daganat. Preoperatív spermiumanalízist 26 betegnél végeztünk, és 26-ból 25-nél (96%) kóros eredményt igazoltunk. Minden műtétet ugyanaz az andrológiai mikrosebész végezte. Az intraoperatív szövettani vizsgálat (impresziós kenet és gyorsfagyasztott metszet) minden esetben megtörtént. Intraoperatív szövettani vizsgálat malignitás gyanúját erősítette meg 8 esetben (13,6%), náluk azonnali radikális hereeltávolítást végeztünk. A végleges szövettani vizsgálat során további 3 betegnél (5,1%) igazoltak malignitást, akiknél második lépésben orchiectómiát hajtottunk végre. Negyvennyolc beteg (81,3%) esetében volt benignus az elváltozás, így sikerült a herét megőrizni a daganat mikrosebészeti eltávolításával és az intraoperatív szövettani vizsgálattal.

Megbeszélés

[Ide írhat]

A herék nem-tapintható tumorai esetén elsősorban a szervmegtartó műtét jelent előnyt napjainkban. Az indikáció felállításánál nagy gondossággal kell eljárunk! Reproductív korú betegeknél, a műtét előtt a fertilitás teljes körű kivizsgálása szükséges, a spermaanalízist a WHO érvényben lévő előírása alapján kell, végezzük. Kóros eltérés esetén a szükséges endokrinológiai és genetikai vizsgálatoknak is meg kell történni, és a fertilitási prezervációt (mélyfagyasztás) is kell végezni, még a műtéti beavatkozást megelőzően. A szervmegtartó műtétek mikrosebészeti technikával végezhetőek a legjobb eredményességgel és a legkevesebb szövődémmel (<6%). A behatolás a radikális hereeltávolításhoz hasonlóan inguinális metszésből történik, az elváltozást már a műtét előtt korrekten lokalizálni kell ultrahangvizsgálattal, de előfordulhat, hogy intraoperatív ultrahang használata is szükséges a tumor elhelyezkedésének pontos behatárolására. Nem tapintható tumorok esetén a végső szövettani diagnózis az esetek kb. 80%-ában jóindulatú eltérést igazol. Szervmegtartó műtét után kifejezetten fontos a lehetséges távoli kiterjedés képalkotó ellenőrzése, a herék rendszeres ultrahangos kontrollja, a beteg hosszú távú andrológiai nyomon követése.

A szervmegtartó aspektus funkcionális előnyökkel jár: megóvjaa a nemzőképesség mellett a here hormontermelő képességét, ritkábban alakul ki hipogonadizmus, kevesebb esetben szorulnak a betegek később tesztoszteronpótlásra. Hasznos továbbá a módszer szexuális-, és pszicho-szociális szempontból is, de a férfi test-imázs megőrzésének aspektusából is. (26, 27) A közép- és hosszú távú után követés során nem tapasztalható sem lokális-, sem távoli recidívák előfordulása. Természetesen a heredaganatok esetén az onkológiai szempont az elsődleges. A nem-tapintható herelézióknál azonban az esetek döntő többségében az elváltozás jóindulatú, így lehetséges a here megtartására törekvő kezelés. Míg korábban az ilyen daganatok az érintett here elvesztésével jártak, a kellő elővigyázatosság mellett, az új koncepció lehetővé teszi a szerv funkcióinak; fertilitási és endokrinológiai szerepének megtartását, és előnyös az esztétikai és pszichés szempontok tekintetében is. Az EAU szakmai irányelvei a herék szervmegtartó műtéteit csak specializált (andrológiai mikrosebészeti) centrumokban javasolják végezni (2).

E felismerések vezettek arra, hogy munkacsoportommal bevezettük a mikrosebészeti, szervmegtartó műtéti eljárások alkalmazását a nem tapintható heredaganatok kezelésében.

4. Herevisszér-tágulat

A varikokele az ondósinór vénás kötegének (plexus pampiniformis) kóros tágulata, melynek következtében a vénás funkció károsodik, és különböző mértékű reflux alakul ki az érintett visszerekben. Ennek eredményeként hőmérséklet-emelkedés, hipoxia, oxidatív stressz, valamint toxikus metabolitok felhalmozódása lép fel, amelyek károsíthatják a Sertoli- és Leydig-sejtek működését, ezáltal csökkentve a spermiumok termelését és minőségét, ill. a tesztoszteronszintézist. A herevisszér-tágulat során megbomolhat a vér-here gát épsége, amit a felszaporodott spermium-ellenes antitestek (Anti Sperm Antibodies – ASA) szintje igazol (28).

A varikokele előfordulása általános férfipopulációban 15%, primer infertilitás esetén 35%, szekunder esetben 80%. Ez a leggyakrabban talált elváltozás férfiak szubfertilitásának vizsgálatakor, bár sok esetben nem ez a nemzőképesség-zavar egyértelmű kóroka. A herevisszértágulat azonban negatívan befolyásolhatja a fertilitást, fájdalmat is okozhat és hosszú távon hipogonadizmushoz vezethet.

A jelenlegi andro/urológiai szakmai irányelvek a fizikális vizsgálat alapján történő kórismézést javasolják (Dubin-Aleamar rendszer), azonban több, bevált ultrahangos osztályozás létezik (pl. a Hirsch, vagy a legutóbbi, Sarteschi/Ligouri kritériumok), a legújabb európai

közlemények is rutinszerűen ajánlják a szürkeárnyalatos- és a színes Doppler-ultrahang használatát a diagnózis felállításához (28).

A mai szakmai irányelvek szerint a varikokele kezelésének fertilitási indikációja a legalább egy (de inkább 2) éve meddő párkapcsolat, amikor a herevisszér-tágulat tapintható, és mellette legalább egy klasszikus spermaparaméter károsodott, valamint nincs női meddőségi faktor. Célszerű figyelembe venni a partner életkorát, ill. legfőképpen petefészek-tartalékát. Újabban a fertilitási indikációk közé tartozik a terápiarezisztens, magas DNS-fragmentációs érték melletti varikokele is. Külön indikáció a visszér-tágulatból származó fájdalom. Vitatott a nem-elzáródásos eredetű azoospermia, ill. a hipogonadizmus mellett igazolt herevisszér-tágulat műtétének indokoltsága. Fontos kiemelni, hogy a rendelkezésre álló bizonyítékok szintje és a bevont tanulmányok minősége jelenleg kevés ahhoz, hogy a varikokele kezelését NOA esetén gyakorlatként vezessük be. Ugyanakkor, specifikus esetekben, részletes konzultáció és beleegyezés után, a műtéti terápia alternatív lehetőségé vált ilyenkor is.

A terápia vonatkozásában több sebészi- (mikrosebészeti, laparoszkópos, nyílt műtéti) és intervenciós radiológiai megközelítés (antegrád- és retrográd szklerotizáció) ismert. A különböző műtéti beavatkozások és a behatolás szintjének kérdésében a nemzetközi szakmai irányelvek kivétel nélkül a mikrosebészeti, szubinguinális ligaturát ajánlják arany standardként. Meg kell jegyezni, hogy a sebész jártassága e tekintetben mérvadó, mikrosebészeti rutin híján a következő választandó technika a laparoszkópos műtét, majd a nyílt műtéti, szubinguinális beavatkozás. A műtét várható eredményességének legfőbb előre jelzője az új indikációs kritériumok szigorú betartása (29).

A mikrosebészeti műtéti eljárás során 3 cm hosszú, harántirányú, szubinguinális metszésből tárjuk fel az ondózsínort. Ennek a behatolásnak az előnye, hogy nem kell megnyitni az obliquus externus izom aponeurozist, így ritkább a műtét utáni fájdalom, több véna köthető le, gyorsabb a sebgyógyulás. A feltárást megkönnyíti az ún. Farabeuf-féle retraktorok használata, a Camper- és a Scarpa-féle fasciát elektrokauter segítségével nyitjuk meg, az ondózsínór előemelését Babcock fogóval végezzük. A kiemelt ondózsínór alá műanyag csíkot helyezünk, majd a fascia spermatica megnyitása után, operációs mikroszkóp alatt 10-20x-os nagyítást alkalmazunk, mikrosebészeti kéziműszerekkel az ondóvezetékot izoláljuk, eltartjuk. Az artéria és a nyirokerek elkülönítése is kruciális kérdés, ez adja a mikroszkópos technika igazi előnyeit: a jobb eredményességet és a kevesebb szövődmenyt. Intraoperatív Doppler vizsgálattal egyszerűen azonosíthatjuk az artériákat, és könnyebben különíthetjük el azokat. A tágult vénák ligatúráját végezhetjük lekötésekkel, ill. klipekkel is, fém kliprakó segítheti és gyorsíthatja a beavatkozást. A jelenlegi ajánlások szerint a here előemelése nem javasolt, nem jelent előnyt.

Az indikált varikokele műtét után a spermaparaméterek posztoperatív javulása a 6-7. hónap után várható, majd egy ideig ezen a szinten stagnálnak, azonban később általában romlanak. Magasabb grádusú eltérés esetén jobb a klasszikus spermaparaméterek javulásának esélye, fiatalabb pácienseknél a tesztoszteronszint emelkedése nagyobb arányú.

A herevisszér-tágulatok kezelésének indikációjában tehát az új kritériumok szigorú betartása ajánlott. Az arany standard a mikrosebészeti, szubinguinális műtét. A javulás mértéke egyre inkább prediktálható, legújabban endokrin- és különböző spermaparaméterek alapján, így betegeink esélyét tovább tudjuk javítani az áhított gyermekáldás eléréséhez.

Az utóbbi években jelentős szemléletváltás ment végbe: a bizonyítékalapú orvoslás elveinek megfelelően a kezelési indikációk erősen szigorodtak. Intézményünkben a korszerű irányelvek figyelembevételével jelentősen csökkentettük a műtétek számát, így a korábbi beavatkozások mintegy tizedére szorítottuk vissza az operációs gyakoriságot. Ezzel

párhuzamosan a mikrosebészeti szubinguinális varikokelektómiát végezzük, amelynek alacsony szövődmenyrátája és magas hatékonysága révén, az új indikációs kritériumokkal együtt lehetőséget ad arra, hogy a ténylegesen kezelésre szoruló betegek érdemi javulást tapasztaljanak fertilitási kilátásaikban.

5. Összefoglalás

A természetes fogamzóképeség csökkenése nem csupán biológiai jelenség, hanem jelentős pszichés, párkapcsolati és társadalmi következményekkel is jár. Az elmúlt évtizedekben a férfi fertilitás globális romlását igazoló adatok, valamint a krónikus betegségek, környezeti hatások és életmódbeli tényezők szerepének felismerése újra a figyelem középpontjába helyezte a férfi reprodukív egészséget.

Az elmúlt években jelentős előrelépés történt a férfi fertilitás kutatásában és kezelésében. A diagnosztikai és terápiás technológiák gyors fejlődése új módszerek bevezetését tette lehetővé, amelyek különösen a legsúlyosabb nemzőképeség-zavarok esetén hoztak áttörést. Munkánk célja ezen innovációk kialakítása, bevezetése, tesztelése és gyakorlati alkalmazása volt, melyek eredményei négy fő területen valósultak meg.

1. Gyógyszeres terápia fejlesztése

- **Nemzetközi és hazai együttműködésben vizsgáltuk a hormonális kezelések hatékonyságát, saját protokollt alakítva ki a centrális hipogonadizmus kezelésére.**
- **Folyamatosan bővülő adatbázist hoztunk létre a terápiás eredmények dokumentálására.**
- **Metaanalízissel értékeltük az antioxidáns étrendkiegészítők szerepét a férfi fertilitásban.**
- **Nagyszabású, nemzetközileg is jelentős vizsgálatokat végeztünk a spermium funkció, a spermium DNS-fragmentáció területén, feltérképezve a befolyásoló tényezőket és a lehetséges beavatkozások eredményességét.**

2. Sebészi kezelések fejlesztése és bevezetése

- **Hazánkban elsőként vezettük be a legkorszerűbb mikrosebészeti technikákat a férfimeddség kezelésében.**
- **Új, minimálisan invazív beavatkozásokat is kidolgoztunk a legsúlyosabb esetek ellátására.**
- **Működő, mesterséges intelligenciát alkalmazó szoftvert fejlesztettünk a nem-elzáródásos azoospermiában a spermiumnyerés előrejelzésére, statisztikusokkal és matematikusokkal együttműködve.**
- **Andrológiai GIT-HUB Repozitóriumot alakítottunk ki, forráskód-támogatással, nemzetközi elérhetőség mellett, a nem-elzáródásos eredetű azoospermiák spermiumnyerési esélyeinek pontosabb megítélése céljából.**

3. Heredaganatok és fertilitás

- **Bemutattuk a heredaganatok szerepét a férfiak nemzőképeségében.**

- **Európában is úttörőnek számító szervmegtartó mikrosebészeti technikát vezettünk be a nem-tapintható heredaganatok kezelésében, kivételesen nagy beteganyagon igazolva eredményességét.**

4. Herevisszér-tágulatok korszerű megközelítése

- **Összefoglaltuk a kórkép jelentőségét, és új indikációs kritériumokat határoztunk meg a mikrosebészeti beavatkozások számára.**
- **Lehetővé vált a leginkább profitáló betegcsoport célzott kiválasztása.**

Mіндеzen fejlesztések hozzájárultak a férfimeddség korszerű diagnosztikájának és sebészi kezelésének hazai elterjedéséhez. Az új módszereket nemcsak alkalmaztuk, hanem oktattuk is: ma már országos szinten több központban zajlik érdemi andrológiai mikrosebészet, amelyhez intézetünk továbbra is referenciapontot jelent, különösen a rekonstrukciós beavatkozások terén. Nemzetközi szinten, évente rendezett, nagy érdeklődést kiváltó, egy hetes mikrosebészeti tanfolyamokon végzünk képzéseket, mint az Európai Andrológiai Akadémia referenciacentruma.

Az elért eredmények igazolják, hogy a hazai andrológia nemzetközi mércével mérve is innovatív, fejlődő terület, amelynek központi eleme az új technikák bevezetése és a magas szintű gyakorlati alkalmazása.

6. Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom Frang Dezső Professzor Úrnak, aki urológussá válásom vezéralakja volt, majd egyetemi végzésemet követően a klinika igazgatójaként támogatott pályám indításában. Köszönöm Papp György Professzor Úrnak, hogy megismertetett az andrológiával, munkacsoportjában részese lehettem a hazai andrológia fejlődésének, és bevitt a nemzetközi andrológia körforgásába.

Hálával tartozom Romics Imre Professzor Úrnak, a klinika korábbi igazgatójának, aki 2009-ben visszahívott a klinikára, segítségével és támogatásával tudtuk létrehozni a jelenlegi Andrológiai Centrumot.

Köszönöm Nyirády Péter Professzor Úrnak, a Semmelweis Egyetem Urológiai Klinika igazgatójának baráti támogatását és ösztönzését, nem csak a betegellátó és tudományos munkában, hanem a mindennapok szintjén is. Köszönöm, hogy mindig számíthattam, számíthatok rá.

Köszönöm munkacsoportomnak, csapatomnak, az AndroTeam-nek szeretetét, és hogy minden vonatkozásban segítették munkámat támogatásukkal. Külön köszönet Molnárné Kedves Ildikónak, aki immár 25. éve elválaszthatatlan asszisztensnőként velem van jóban-rosszban. Köszönöm korábbi és jelenlegi PhD és TDK hallgatóimnak a tudományos munkában nyújtott segítséget.

Köszönöm az Urológiai Klinika és 1999-2009 közötti munkahelyem dolgozóinak segítségét, támogatását.

Köszönetemet szeretném kifejezni Bokor József Professzor Úrnak, akivel közös munkánk tudományos értékét nagyban emelte, matematikai és statisztikai segítségükkel a legkorszerűbb platformot sikerült kialakítani a férfimeddség gyógyításában. Köszönet Sipos Miklós Tanár Úrnak, és a Semmelweis Egyetem Asszisztált Reprodukciós Centrum dolgozóinak, a komplex meddségi ellátásban nyújtott munkájukért és segítségükért.

Kiemelt köszönettel tartozom Krausz Csilla Professzor Asszonynak nemzetközi és tudományos támogatásáért, barátságáért. Köszönöm Wolfgang Weidner, Gert Dohle, Nikolas Sofikitis és Hermann Behre professzorok támogatását, a nemzetközi andrológiában nyújtott segítségét, a sok közös munkát.

Szeretnék köszönetet mondani családomnak, akik szerető támogatása nélkül nem jutottam volna el idáig. Sajnálom, hogy édesapám már nem tudta ezt megélni.

A téziszüzethez kapcsolódó irodalom jegyzéke a munkásság alapján

1. Jungwirth A, Diemer T, **Kopa Z**, Krausz C, Minhas S, Tournaye H. EAU Guidelines on Male Infertility. Arnhem, Hollandia: European Association of Urology (EAU); 2019. 48 p.
2. **Kopa Z**. Az andrológia jelene és jövője. Magyar Tudomány. 2023;184(4):454-64. p.11.
3. **Kopa Z**, Riesz P, Ruzs A. Male infertility. In: Nyirády P, editor. Textbook of Urology. Budapest: Semmelweis Kiadó; 2016. p. 193-202.
4. **Kopa Z**. Andrológiai kivizsgálás meddő párkapcsolatokban. In: Papp Z, editor. A nőgyógyászat kézikönyve. Budapest: Medicina Könyvkiadó; 2016. p. 330-4.
5. **Kopa Z**, Keszthelyi M. Antioxidánsok szerepe a férfimeddőség kezelésében 2020-ban. Magyar Andrológia. 2020;25(2):51-6.
6. Omar MI, Pal RP, Kelly BD, Bruins HM, Yuan Y, Diemer T, Krausz C, Tournaye H, **Kopa Z**, Jungwirth A, et al. Benefits of empiric nutritional and medical therapy for semen parameters and pregnancy and live birth rates in couples with idiopathic infertility: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol. 2019;75(4):615-25.
7. **Kopa Z**, Keszthelyi M, Sofikitis N. Administration of antioxidants in the infertile male: when it may have a beneficial effect? Curr Pharm Des. 2021;27(23):2665-8.
8. Agarwal A, Finelli R, Panner Selvam MK, Leisegang K, Majzoub A, Tadros N, Ko E, Parekh N, Henkel R, Durairajanayagam D, **Kopa Z**, et al. A global survey of reproductive specialists to determine the clinical utility of oxidative stress testing and antioxidant use in male infertility. World J Mens Health. 2021;39(3):470-88.
9. **Kopa Z**, Keszthelyi M. Antioxidánsok szerepe a férfimeddőség kezelésében 2020-ban. Magyar Andrológia. 2020;25(2):51-6.
10. Szabó A, Váncsa S, Hegyi P, Váradi A, Forintos A, Filipov T, Ács J, Ács N, Szarvas T, Nyirády P, **Kopa Z**. Lifestyle-, environmental-, and additional health factors associated with an increased sperm DNA fragmentation: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biol Endocrinol. 2023;21:5. doi: 10.1186/s12958-023-01054-0.
11. Szabó A, Váncsa S, Hegyi P, Kóti T, Ács J, Hermánné RJ, Ács N, Szarvas T, Nyirády P, **Kopa Z**. Assessing the efficacy of varicocelelectomy, antioxidants, FSH treatment, and lifestyle modifications on sperm DNA fragmentation: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2025;15(1):10118. doi: 10.1038/s41598-025-93267-z.
12. Szabó A, Nyirády P, **Kopa Z**. Impact of lifestyle and environmental factors on fertility. Curr Opin Urol. 2025;35(6):685-90. doi: 10.1097/MOU.0000000000001339.
13. Máté G, Balló A, Szántó Á, **Kopa Z**, Török A. Meddőségi kezelésben részt vevő nők és férfiak életviteli szokásainak felmérése. Orv Hetil. 2024;165(36):1423-32. doi: 10.1556/650.2024.33124.

14. Keszthelyi M, Gyarmathy VA, Kaposi A, **Kopa Z**. The potential role of central obesity in male infertility: body mass index versus waist to hip ratio as they relate to selected semen parameters. *BMC Public Health*. 2020;20:307.
15. **Kopa Z**. Férfimeddség. In: Nyirády P, Rurik I, editors. *Urológia a háziorvosi gyakorlatban*. Budapest: SpringMed Kiadó; 2017. p. 295-308.
16. Justice ED, Fricker J, Ross JDC, **Kopa Z**, Skerlev M, Patel R. The 2024 European guideline on the management of epididymo-orchitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2025. doi: 10.1111/jdv.20865.
17. Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, Diemer T, **Kopa Z**, Dohle G, Krausz C, EAU Working Group on Male Infertility. 2012 European Association of Urology guidelines on male infertility: the 2012 update. *Eur Urol*. 2012;62(2):324-32.
18. Takács T, **Kopa Z**. Testicularis Dysgenesis Syndroma – mi az aktualitás? *Magyar Andrológia*. 2022;27(2):49-55.
19. Vargha J, Bata A, Takacs T, **Kopa Z**. Sperm content in Y chromosome AZFb microdeletions. *Eur Urol*. 2021;79(Suppl):S695.
20. **Kopa Z**, Kámory E, Fodor F, Csókay B, Tisza T, Kovács R, Papp G. Kromoszóma abnormitások és CFTR gén mutációk vizsgálata oligozoospermia maximális és azoospermia esetén. *Magyar Andrológia*. 2005;10(2):51-5.
21. **Kopa Z**. A mikrosebészet története, andrológiai mikrosebészet. *Magyar Andrológia*. 2016;21(1):3-6.
22. Papp G, Rajczy K, Bernard A, **Kopa Z**. Testicular sperm aspiration (first Hungarian results). *Acta Chir Hung*. 1998;37(3-4):195-9.
23. Papp G, Rajczy K, Bernárd A, **Kopa Z**. A direkt sebészi spermiumnyerés (SMART) első hazai andrológiai eredményei. *Magyar Andrológia*. 1998;3(3):89-91.
24. Corona G, Minhas S, Giwercman A, Bettocchi C, Dinkelman-Smit M, Dohle G, Fusco F, Kadioglou A, Kliesch S, **Kopa Z**, et al. Sperm recovery and ICSI outcomes in men with non-obstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019;25(6):733-57.
25. Vargha J, **Kopa Z**. A sebészi spermiumnyerés, konvencionális sebészi spermiumnyerés és a mikrosebészeti spermiumnyerés szövődményeinek összehasonlítása. *Magyar Andrológia*. 2022;27(2):56-60.
26. Juhász A, **Kopa Z**, Matuszka B, Forrai J. A férfimeddség andrológiai és pszichológiai vonatkozásainak átfedései a történelmi korszakok során. *Kaleidoscope: Művelődés-, Tudomány- és Orvostörténeti Folyóirat*. 2024;14(29):80-98.
27. **Kopa Z**. A merevedési zavarok korszerű szemlélete. *Háziorvos Továbbképző Szemle*. 2024;29(9):546-9.
28. **Kopa Z**, Takács T. A herevisszér-tágulatok kezelése 2021-ben. *Magyar Andrológia*. 2020;25(3):84-8.

29. Takács T, Szabó A, **Kopa Z**. Recent trends in the management of varicocele. *J Clin Med*. 2025;14(15):5445. doi: 10.3390/jcm14155445.