

Utjecaj debljine i pušenja na kvalitetu sjemena muškaraca Splitsko-dalmatinske županije

Vučko, Zara

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:997517>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-26**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Zara Vučko

**UTJECAJ DEBLJINE I PUŠENJA NA KVALITETU SJEMENA MUŠKARACA
SPLITSKO-DALMATINSKE ŽUPANIJE**

Diplomski rad

Akademska godina:

2023./2024.

Mentor:

Izv. prof. dr. sc. Jelena Marušić, dr. med.

Split, rujan 2024.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Definicija i epidemiologija neplodnosti.....	2
1.1.1. Uzroci neplodnosti	2
1.2. Muška neplodnost	2
1.2.1. Etiologija muške neplodnosti.....	2
1.2.2. Predtestikularna neplodnost.....	3
1.2.2.1. Hipergonadotropni hipogonadizam.....	3
1.2.2.2. Hipogonadotropni hipogonadizam.....	4
1.2.3. Testikularna neplodnost	5
1.2.3.1. Kriptorhizam	5
1.2.3.2. Genske abnormalnosti.....	6
1.2.3.3. Varikokela.....	7
1.2.4. Posttestikularna neplodnost	7
1.2.4.1. Opstrukcija duktusa deferensa	8
1.2.4.2. Poremećaji ejakulacije	8
1.2.5. Dijagnostika neplodnosti	9
1.2.5.1. Anamneza i fizikalni pregled	9
1.2.5.2. Slikovna dijagnostika.....	9
1.2.5.3. Endokrinološka obrada.....	9
1.2.5.4. Spermogram	10
1.3. Rizični čimbenici životnog stila muške neplodnosti	14
1.3.1. Debljina.....	14
1.3.2. Pušenje	16
1.3.3. Kemikalije iz okoliša	16
1.3.4. Neionizirajuće elektromagnetsko zračenje	17
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	18
2.1. Cilj istraživanja.....	19
2.2. Hipoteze istraživanja.....	19
3. ISPITANICI I POSTUPCI	20
3.1. Ispitanici.....	21
3.2. Metode prikupljanja podataka i promatrani parametri	21
3.3. Statistička obrada podataka	21
4. REZULTATI	22

5. RASPRAVA.....	33
6. ZAKLJUČCI.....	36
7. POPIS LITERATURE.....	38
8. SAŽETAK.....	43
9. SUMMARY	45
10. ŽIVOTOPIS	47

POPIS KRATICA KORIŠTENIH U RADU:

WHO – engl. *World Health Organization*, Svjetska Zdravstvena Organizacija

FSH – folikulo-stimulirajući hormon

LH – luteinizirajući hormon

GnRH – engl. *Gonadotropin-Releasing Hormone*, hormon oslobađanja gonadotropina

TSH – tiroidni stimulirajući hormon

UZV CD – ultrazvuk s color dopplerom

TRUS – transrektalni ultrazvuk

BMI – engl. *Body Mass Index*, indeks tjelesne mase (ITM)

1. UVOD

1.1. Definicija i epidemiologija neplodnosti

Neplodnost, koja po definiciji Svjetske Zdravstvene Organizacije (engl. *World Health Organization, WHO*) označava nemogućnost postizanja trudnoće nakon 12 mjeseci ili više redovitih nezastićenih spolnih odnosa, postaje sve češći problem modernog društva (1). Ovome u prilog govori podatak da svaki sedmi par u razvijenim zemljama ima probleme s neplodnošću, dok ta brojka doseže čak 25% u zemljama u razvoju (2). U Republici Hrvatskoj se godišnje liječi i do 12 tisuća parova, dok se s neplodnošću ili umanjenom plodnošću suočava oko 80 tisuća parova (3). Neplodnost može biti primarna ili sekundarna. Ona je primarna kada trudnoća nikada nije bila ostvarena, dok se kod parova s barem jednom prethodnom trudnoćom dijagnosticira sekundarna neplodnost (1).

1.1.1. Uzroci neplodnosti

Neplodnost vezana uz ženski čimbenik čini oko 30% svih slučajeva, dok je čak u 40% slučajeva riječ o izoliranoj muškoj neplodnosti. Petina slučajeva nalazi uzrok i u muškarcu i u ženi, dok je 10% neplodnost nepoznatog uzroka (3). Razne bolesti reproduktivnog i endokrinološkog sustava, kao i neki genetski poremećaji, široko su istraženi uzroci neplodnosti. Danas se naglašava važnost i utjecaj okolišnih čimbenika na neplodnost. Istraživanja pokazuju da smanjena tjelesna aktivnost koja zajedno s nezdravim životnim navikama dovodi do povećanja tjelesne mase, kao i konzumacija duhana, mogu utjecati na neplodnost (4). Također se sve više pozornosti daje i mogućem negativnom utjecaju stresa kao posljedica modernog načina života (5).

1.2. Muška neplodnost

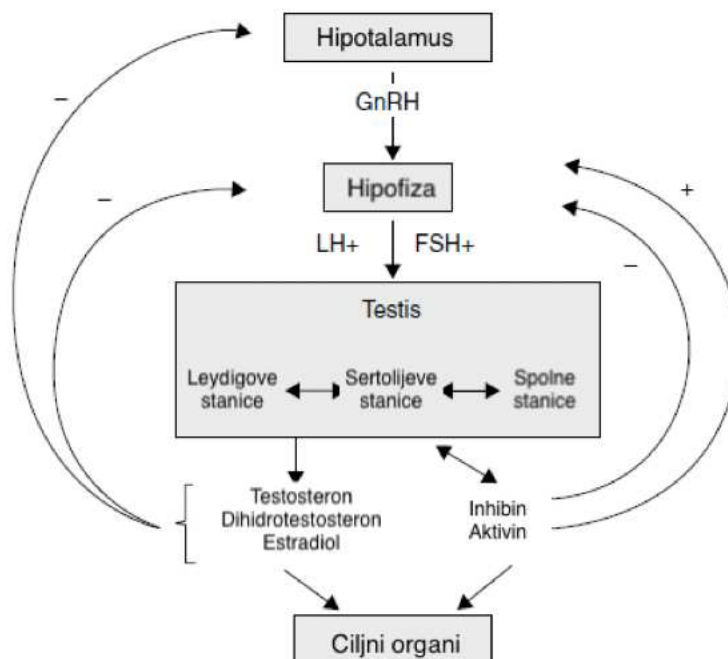
1.2.1. Etiologija muške neplodnosti

Uzroci muške neplodnosti mogu se podjeliti na predtestikularne, testikularne i posttestikularne. U 30% slučajeva radi se o idiopatskoj muškoj neplodnosti (3).

1.2.2. Predtestikularna neplodnost

Predtestikularna neplodnost označava nemogućnost začeća zbog poremećaja rada hipotalamus-hipofiza-testis osi (slika 1). Ona ima ključnu ulogu u razvoju gonada, stimulaciji sinteze testosterona kao i pokretanju spermatogeneze. Poremećaji u navedenim procesima dovode do smanjene proizvodnje spolnih hormona odnosno do hipogonadizma. On se pak dijeli u dvije kategorije:

- hipergonadotropni hipogonadizam
- hipogonadotropni hipogonadizam (6).



Slika 1. Hipotalamus-hipofiza-testis os

(Preuzeto i prilagođeno prema: Nadri F, Khavanin A, Mazaheri Z, Soleimanian A. Effect of noise pollution on male fertility (Review). J Occup Health Epidemiol 2016;5:53-62)

1.2.2.1. Hipergonadotropni hipogonadizam

Hipergonadotropni ili primarni hipogonadizam je poremećaj nastao zbog abnormalne funkcije gonada što za posljedicu ima smanjenu razinu testosterona. Prevalencija ovog oblika hipogonadizma je 12,3:1000 muškaraca.

Uzroci poremećaja mogu biti urođeni ili stečeni. Klinefelterov sindrom je najčešća kongenitalna bolest koja dovodi do ovog poremećaja, dok je od stečenih najčešće riječ o starijoj dobi muškarca, izloženosti kemoterapiji i radioterapiji te infekciji zaušnjacima.

Glavne karakteristike primarnog hipogonadizma su snižena koncentracija testosterona uz povećanu koncentraciju folikulo-stimulirajućeg hormona (engl. *follicle-stimulating hormone, FSH*) i luteinizirajućeg hormona (engl. *luteinizing hormone, LH*). Smanjena razina androgena dovodi do smanjenog libida, erektilne disfunkcije, centralne pretilosti, smanjenja mišićne mase.

Dijagnoza se postavlja određivanjem razine testosterona, FSH, LH i inhibina B kao i provođenjem kariotipizacije. Nalaz porasta FSH i LH osjetljivi je od nalaza pada testosterona.

Liječenje se provodi supstitucijskom terapijom testosteronom koja ublažava simptome bolesti, ali nikada neće dovesti do povratka plodnosti pojedinca (6,7).

1.2.2.2. Hipogonadotropni hipogonadizam

Hipogonotropni ili sekundarni hipogonadizam razvija se kao posljedica kongenitalnog poremećaja ili stečene bolesti koje zahvaćaju hipotalamus i/ili hipofizu, te zahvaća do 1:86000 muškaraca. Karakteriziran je odsutnom ili neadekvatnom sekrecijom gonadotropin-oslobađajućeg hormona (engl. *Gonadotropin-Releasing Hormone, GnRH*).

Najčešći genetski poremećaji koji dovode do hipogonadotropnog hipogonadizma su Kallmanov sindrom te Prader-Willi sindrom, dok stečeni oblici mogu biti posljedica lijekova, traume ili infekcije hipofize, hiperprolaktinemije itd.

Dijagnoza se postavlja kliničkom evaluacijom, laboratorijskim testovima te slikovnom dijagnostikom. Ukoliko se radi o kongenitalnom obliku bolesti ili ako je poremećaj nastao u preadolescentnom razdoblju, nalazimo izostanak razvoja sekundarnih spolnih karakteristika specifičnih za to razdoblje. Početak bolesti u odrasloj dobi prezentira se raznim kliničkim slikama. Najčešće nalazimo smanjen libido, poremećaje erekcije, porast tjelesne težine uz smanjenje mišićne mase, osteoporozu te depresiju (6).

Laboratorijska obrada je nužna za razlikovanje sekundarnog od primarnog hipogonadizma, te zahtjeva određivanje razina FSH i LH koji bi trebali biti sniženi. Ponekad se radi GnRH test stimulacije. Ukoliko je došlo do porasta hormona hipofize nakon intravenskog unosa GnRH, radi se o sekundarnom hipogonadizmu. Daljnja obrada zbog otkrivanja drugih uzroka poremećaja uključuje određivanje razine prolaktina, željeza, kortizola kao i slikovnu dijagnostiku hipofizealne regije (8,9).

Liječenje se provodi supstitucijskom terapijom testosteronom ili gonadotropinima. Nadomjesna terapija gonadotropinima može uspostaviti spermatogenezu te zbog toga ona ima prednost u muškaraca koji žele imati djecu. Nadomjesna terapija testosteronom dovodi do olakšanja simptoma bolesti koji su vezani uz androgenu deficijenciju (6).

1.2.3. Testikularna neplodnost

Testikularna neplodnost nastaje zbog poremećaja koji negativno utječu na spermatogenezu u testisima. Poremećaji koji dovode do testikularne neplodnosti su:

- Kriptorhizam
- Genske abnormalnosti
- Varikokela
- Trauma
- Nedostatak testisa
- Vanjski čimbenici (lijekovi, zračenje, kemoterapijsko liječenje)
- Idiopatski (3).

1.2.3.1. Kriptorhizam

Kriptorhizam se definira kao izostanak spuštanja jednog ili oba testisa u skrotum tijekom ranog djetinjstva. S učestalošću do 5% novorođene muške djece čini najčešći prirođeni poremećaj muškog spolnog sustava. Iako se u mnogim slučajevima testisi spontano spuste unutar prva četiri mjeseca života, otprilike 23% ostaje retinirano, čineći te pacijente rizičnom skupinom za razvoj karcinom testisa i neplodnost (3,10).

Etiologija kriptorhizma je multifaktorijalna, te uključuje poremećaje endokrinološke regulacije, genske aberacije kao i okolišne faktore (10).

Dijagnoza se postavlja kliničkim pregledom gdje nalazimo prazan skrotum ali se u 70% slučajeva može opipati nespušteni testis. Kada je nespušteni testis nepalpabilan indicirana je dijagnostička laparoskopija, dok se kod bilateralnog kriptorhizma s nepalpabilnim testisima vrši daljnja dijagnostika za poremećaje seksualnog razvoja (11).

Terapija za kriptorhizam je orhidopeksija koja obuhvaća spuštanje te fiksaciju testisa u skrotum. Preporučeno je operaciju izvesti u prvoj godini života (3).

1.2.3.2. Genske abnormalnosti

Genske abnormalnosti koje povezujemo za pojavom neplodnosti u muškaraca mogu zahvaćati autosomne i spolne kromosome te ih možemo podijeliti na numeričke, strukturalne i na one koje zahvaćaju Y kromosom. Gensko testiranje se preporuča u svakog pacijenta s koncentracijom spermija $<10^6/\text{ml}$ (3,12).

Klinefelterov sindrom je najučestaliji genski poremećaj koji nalazimo u 10-15% neplodnih muškaraca. Riječ je aneuploidiji spolnih kromosoma, koja se može javiti u punom fenotipskom obliku (47, XXY) ili mozaičnom obliku (46, XY / 47, XXY).

Fenotip i klinička slika variraju ovisno o genskoj izraženosti aneuploidije. Klasični fenotip podrazumijeva neplodnost, visok rast, ginekomastiju te malene i čvrste testise. Također je zabilježen tzv. eunuhoidni fenotip koji podrazumijeva dugačke ruke i noge zbog kasnijeg zatvaranja epifizealnih ploča. Neki pacijenti imaju i izražene ženske spolne osobine. Endokrinološki status pokazuje sniženu ili normalnu razinu testosterona, povećane FSH i LH te povišenu ili normalnu koncentraciju estrogena. Zbog širokog spektra kliničke slike, kao i nesimultanog pojavljivanja simptoma, muškarci često ostaju nedijagnosticirani do kasnije životne dobi (13,14).

Pacijenti s Klinefelterovim sindrom dugo su smatrani neplodni. Današnje novije tehnike testikularne aspiracije ili ekstrakcije pružaju mogućnost začeća djeteta ovim pacijentima (15).

Robertsonova translokacija predstavlja zamjenu kraćeg kraka jednog akrocentričnog kromosoma s dužim krakom drugog akrocentričnog kromosoma. Ona može biti balansirana, kada nema gubitka ni adicije genetskog materijala, ili nebalansirana u kojoj se pojavljuju delecije ili adicije genetskog materijala te tada dolazi do niza malformacija. Balansirana translokacija dovodi do poremećaja spermatogeneze i neplodnosti uz povećan rizik genetskih poremećaja u potomaka (14).

Od prošlog stoljeća velika se važnost pridaje ulozi mikrodelecija unutar Y kromosoma u muškoj neplodnosti. Danas je poznato nekoliko gena čije delecije dovode do neplodnosti te se svi nalaze u AZF regiji. Mikrodelecije Y kromosoma ne daju druge kliničke simptome te se uglavnom dijagnosticiraju nakon ordiniranja genetskog testiranja pri rutinskoj obradi neplodnosti (16).

Cistična fibroza primjer je monogenetske bolesti koja je uzrokovana mutacijom CFTR gena koji kodira transmembranski kloridni kanal. On je nužan za formaciju funikulusa, sjemenih mjehurića, sjemenovoda te distalne 2/3 epididimisa. U 2% oboljelih pojavljuje se bilateralni kongenitalni nedostatak funikulusa što dovodi do opstruktivne azoospermije. Ona se

prezentira normalnim volumenom testisa, odsutnim funikulusom, smanjenim volumenom i koncentracijom fruktoze te sniženim pH ejakulata (12,14).

1.2.3.3. Varikokela

Varikokela je naziv za patološko proširenje venskog pleksusa u skrotumu. Češće se nalazi na lijevoj strani zbog kuta od 90° pod kojim se lijeva testikularna vena ulijeva u bubrežnu venu. Javlja se u 15% muške populacije, dok ta brojka doseže 40% u neplodnih muškaraca (14).

Postoji više mehanizama kojim varikokela dovodi do poremećene spermatogeneze. Povećana skrotalna temperatura uslijed zastoja venske krvi može dovesti do oštećenja enzima bitnih za sintezu steroidnih hormona kao i do povećane apoptoze spolnih stanica. Hipoksija i nakupljanje slobodnih kisikovih radikala dovode do peroksidacije lipidnih membrana spermija, promjena njihove morfologije i pokretljivosti (17).

Dijagnostika varikokele započinje anamnezom i detaljnim kliničkim pregledom. Pregled se treba napraviti u ležećem i stojećem položaju zbog mogućnosti propusta male varikokele u ležećem položaju. Od slikovnih pretraga radi se “color doppler” ultrazvuk (UZV CD) te scintigrafija skrotuma. Klinički palpabilna varikokela smatra se rizičnim faktorom za mušku neplodnost.

Varikokela se liječi kirurški. Indikacije za operaciju su:

- bol u testisu
- poremećen spermogram
- klinički palpabilan nalaz

Najčešći kirurški pristupi su ingvinalni, subingvinalni, retroperitonejski ili laparaskopski. Uspješnost operacije je 90% neovisno o metodama pristupa. Moguće komplikacije su recidiv varikokele, hidrokela te atrofija testisa. Preporučeno je praćenje nakon kirurškog zahvata te ono podrazumijeva ponavljanje spermograma svaka tri do četiri mjeseca unutar godine dana (3).

1.2.4. Posttestikularna neplodnost

Svako stanje koje onemogućuje transport sjemene tekućine od mjesta produkcije do ejakulacije dovodi do posttestikularne neplodnosti, a ono može biti prirođeno ili stečeno. Od prirođenih stanja najčešće se radi o kongenitalnom nedostatku *vas deferensa* ili idiopatskoj opstrukciji epidimisa, iako se poremećaj može nalaziti na bilo kojoj razini spolnog sustava.

Spolno prenosive infekcije, trauma, prethodni operativni zahvati samo su neki od stečenih poremećaja koji dovode do posttestikularne neplodnosti.

1.2.4.1. Opstrukcija duktusa deferensa

Opstrukcija duktusa deferensa može biti kongenitalna ili stečena. Kongenitalni oblik često se pojavljuje s cističnom fibrozom te je uzrok opstruktivnoj azoospermiji (19).

Hormonski status pacijenta je obično normalan, dok je volumen ejakulata <1,5 mL, s niskim pH te smanjenom koncentracijom fruktoze sjemene tekućine. Slikovna dijagnostika ultrazvukom je iznimno važna kod anatomskih abnormalnosti kako bi se detektirala razina poremećaja (3,18).

Opstrukcija se liječi kirurškom rekonstrukcijom. Spermatogeneza je u ovih pacijenata očuvana te je s toga oplodnja moguća metodama medicinski pomognute oplodnje (3).

1.2.4.2. Poremećaji ejakulacije

Poremećaji ejakulacije čine jedan od ozbiljnih čimbenika u neplodnosti mladih muškaraca. Uzroci mogu biti psihogene ili organske prirode. Za ejakulaciju je potrebna integracija središnjeg živčanog sustava i perifernih živaca koji zajedno s višestrukim neurotransmiterima čine ejakulacijski refleks (20).

Prijeвременa ejakulacija je najčešći poremećaj ejakulacije, a definira se nemogućnošću održavanja kontrole ejakulacije prilikom seksualnog odnosa.

Anejakulacija predstavlja potpuni izostanak ejakulacije. Mogu je uzrokovati neurološki poremećaji kao što su Parkinsonova bolest, trauma kralježnične moždine ili ozljeda retroperitonealnog simpatičkog spleta. Kronična terapija antidepresivima, antipsihoticima te antihipertenzivima mogu uzrokovati anejakulaciju (3).

Anorgazmija predstavlja nemogućnost postizanja orgazma nakon odgovarajućeg seksualnog stimulusa te je najčešće psihogenih uzroka (20).

Retrogradna ejakulacija čini 0,3%-2% slučajeva muške neplodnosti, a definirana je retrogradnim potiskivanjem sjemene tekućine u mokraćni mjehur. Mogu ju uzrokovati neurološki poremećaji, lijekovi, poremećaji uretre ili slabost vrata mokraćnog mjehura (21).

Liječenje poremećaja ejakulacije ovisi o uzroku poremećaja. Uglavnom se koristi psihoterapija i farmakološka terapija. Danas se koriste i metode asistirane ejakulacije koje pokazuju dobre rezultate (20).

1.2.5. Dijagnostika neplodnosti

Obrada neplodnog muškarca trebala bi se sastojati od detaljne anamneze, fizikalnog pregleda, slikovne dijagnostike, genskog testiranja, analize sjemena te analize hormonskog statusa.

1.2.5.1. Anamneza i fizikalni pregled

Anamneza treba sadržavati informacije o preboljelim dječjim bolestima, kongenitalnim bolestima, sistemskim i spolno prenosivim bolestima, izloženosti ionskom zračenju, pušenju, uživanju u alkoholu, operacijskim zahvatima u abdomenu, zdjelici i urogenitalnom sustavu. Nužno je ispitati i frekvenciju spolnih odnosa, korištenje kontracepcije, kvalitetu erekcije, mogućnost ejakulacije te korištenje kontracepcije i lubrikanta. Iznimno je bitno ispitati i korištenje lijekova.

Fizikalnim pregledom treba ustanoviti postojanje sekundarnih spolnih karakteristika. Inspekcijom se traže znakovi endokrinopatije, ginekomastije te se utvrđuje distribucija dlakavosti. Palpacijom i inspekcijom određujemo veličinu i konzistenciju testisa te isključujemo postojanje tumorske mase, dok pregledom penisa isključujemo fimozu i hipospadiju. Bitno je identificirati varikokele i hidrocele. Digitorektalni pregled osnovni je pregled kojim se mogu otkriti patološke promjene prostate i sjemenih mjehurića (3,22).

2.5.2. Slikovna dijagnostika

Za potrebe obrade neplodnosti koristi se UZV CD koji omogućava dijagnozu promjena koje mogu promaknuti običnim kliničkim pregledom testisa. Promjene kao što su varikokela, hidrokela te nedostatak *vas deferensa* također se mogu dijagnosticirati ultrazvukom. Za otkrivanje proširenja sjemenih mjehurica ili ejakulatornog kanala koristan je TRUS prostate. Magnetna rezonanca metoda je dijagnostike za kojom se poseže ukoliko dijagnozu ne možemo postaviti prije nabrojenim metodama (3,22).

1.2.5.3. Endokrinološka obrada

Hormonski testovi indicirani su u slučaju nalaza smanjenog broja i koncentracije spermija. Rutinska obrada uključuje jutarnju koncentraciju testosterona i FSH, s mogućnošću proširenja obrade i na testiranje LH, TSH, prolaktina, estradiola i inhibina B. Povišena razina FSH pokazatelj je poremećene spermatogeneze, iako ona može biti poremećena i kod

muškaraca s normalnim razinama FSH. Abnormalne razine FSH i LH pokazatelji su hipogonadizma; povišene razine kod hipergonadotropnog, a smanjene kod hipogonadotropnog. Inhibin B danas se sve češće koristi u dijagnostici zbog njegove bolje korelacije s parametrima sjemene analize od FSH. Kod neplodnosti uzrokovane hormonski aktivnim tumorima na hipofizi koristi se određivanje razine prolaktina (3,23).

1.2.5.4. Spermogram

Analiza sjemena čini glavni dijagnostički alat u obradi neplodnog muškarca. Apstinencija od 3 do 5 dana nužna je za dobivanje što kvalitetnijeg uzorka. Kod apstinencije kraće od 3 dana spermiji su nezreli, dok se kod preduge apstinencije smanjuje njihova pokretljivost i fertilni potencijal. Kako bi se dijagnosticirala neplodnost potrebno je napraviti barem 2 različita uzorka u razmaku od minimalno tjedan dana, a idealno nakon mjesec dana (22,24). U tablici 1 prikazani su najčešće upotrebljavani termini pri analizi sjemena te njihove definicije.

Tablica 1. Termini i defincije korišteni kod analize sjemenih parametara

Termin	Definicija
Normozoospermija	Parametri spermioograma su jednaki ili viši od donjih referentnih vrijednosti
Hipospermija	Smanjen volumen ejakulata
Oligozoospermija	Smanjen broj i/ili koncentracija spermija ispod donjih referentnih vrijednosti
Astenozoospermija	Smanjena progresivna i/ili ukupna pokretljivost spermija
Teratozoospermija	Smanjen postotak spermija s normalnom morfologijom
Kriptoospermija	Prisutnost malog broja spermija u ejakulatu koji se mogu naći samo nakon centrifugiranja uzorka (3000g/15min)
Nekrospermija	Visok postotak mrtvih (nepomičnih) spermija u ejakulatu
Azoospermija	Potpuni nedostatak spermija u ejakulatu čak i nakon centrifugiranja
Aspermija	Nedostatak ejakulata

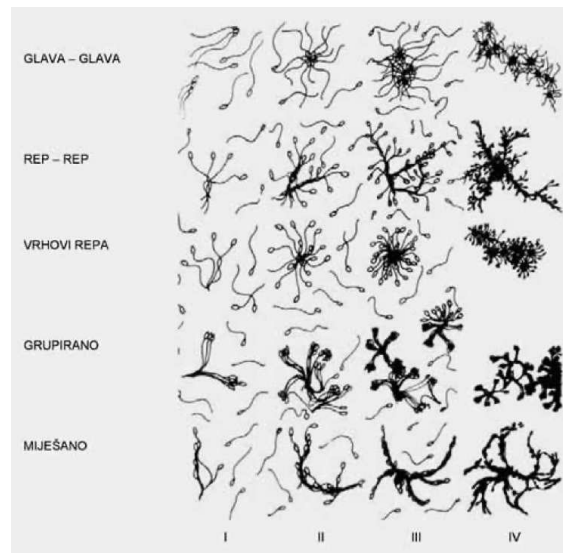
Nužno je dati precizne upute za prikupljanje uzroka. Ejakulat se prikuplja masturbacijom i ejakulacijom u sterlinu posudu u posebno definiranom prostoru za tu namjenu unutar laboratorija za Medicinski pomognutu oplodnju. Uzorak se može donijeti i od kuće ukoliko ga je moguće donijeti na analizu unutar sat vremena zbog važnosti održavanja temperature uzorka u rasponu od 20⁰C do 37⁰C (25).

Analizira se ejakulat s obzirom na svoja fizikalna svojstva te se određuje ukupan broj, koncentracija, pokretljivost, vitalnost i morfologija spermija (Tablica 2).

Boja je zdravog ejakulata sivo opalescente boje. Boja može varirati. Crvenkasto-smeđa boja znak je prisutnosti crvenih krvnih stanica, dok žuta upozorava na prisutnost infekcije ili žutice.

Mjerenje pH vrijednosti pokazatelj je ravnoteže između lučenja sjemene tekućine iz sjemenih mjehurića (kisela alkalna frakcija) i prostate (kisela frakcija). Vrijednost manja od 7 indikator je disfunkcije sjemenih mjehurića, dok je pH veći od 8 pokazatelj moguće infekcije.

Određivanje postojanja aglutinacije daje nam informacije o imunskim mehanizmima spermija odnosno o postojanju antispermalnih antitijela. Aglutinacija spermija može biti glava na glavu, glava na rep ili rep na rep. Razlikuju se 4 stupnja aglutinacije (Slika 2).

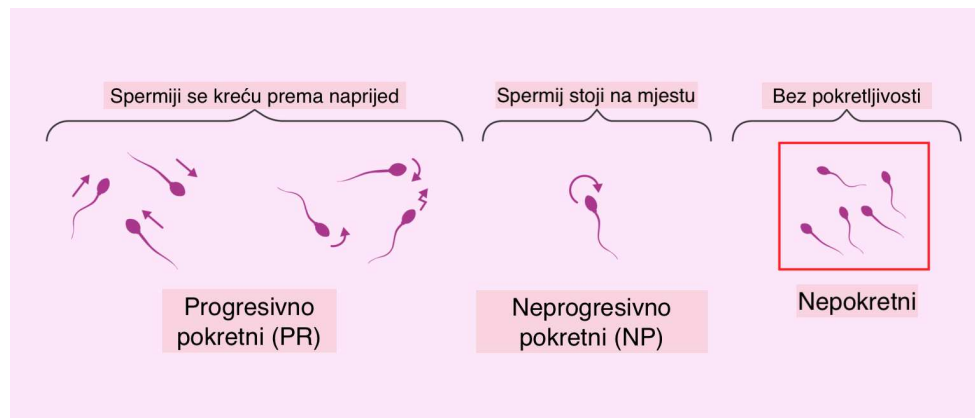


Slika 2. Prikaz aglutinacije spermija po stupnjevima

(Preuzeto i prilagođeno prema: Jedrejčić K, Banković Radovanović P, Honović L.

Spermigram – prikaz novih smjernica who i promjene u izradi. Glasnik pulske bolnice. 2013;10:26-29.)

Analiza motiliteta spermija optimalno se obavlja unutar 30 minuta od uzimanja uzorka. Spermiji se po pokretljivosti dijele na progresivno pokretne (s aktivnim kretanjem, linearno ili u velikim krugovima), neprogresivno pokretne (kretanje u malim krugovima, snažne kretnje bičem ili glavom) te na nepokretne (slika 3).



Slika 3. Podjela spermija po motilitetu

(Preuzeto i prilagođeno prema: inviTRA. What values are normal in sperm motility analysis? [Internet]. [citirano 25. srpnja 2024.] Dostupno na: <https://www.invitra.com/en/analysis-of-sperm-motility/>)

Morfologija spermija proučava se iz osušenog, fiksiranog i obojenog preparata. Zdrav spermij sa sposobnošću oplodnje ima ovalnu glavu s konusnim završetkom dok mu se vrat sužava i završava repom s ravnim konturama.

Vitalnost spermija označava udio živih spermija u ejakulatu. Kako bismo odredili vitalost koristimo se eozinskim testom. On se temelji na principu da se mrtve stanice bojaju u crveno i upijaju boju zbog svoje oštećene membrane, dok ovaj efekt kod vitalnih stanica izostaje.

Koncentracija i broj spermija čine glavnu odrednicu reproduktivne sposobnosti muškarca. Za određivanje koncentracije koristi se Maklerova komorica. Izračunati broj spermija u komorici množi se s faktorom razrjeđenja i time se dobiva koncentracija. Apsolutni broj spermija u ejakulatu rezultat je množenja ukupnog volumena ejakulata i koncentracije spermija po mililitru ejakulata (24,25).

Tablica 2. Donje referentne vrijednosti parametara analize sjemena

Parametri u analizi sjemena	Referentne vrijednosti
Volumen sjemena (mL)	1,4 (1,3-1,5)
Ukupan broj spermija (10^6 ejakulatu)	39 (35-40)
Koncentracija spermija (10^6 /mL)	16
Ukupno pokretni spermiji (PR + NP %)	42 (40-43)
Progresivno pokretni spermij (PR%)	30 (29-31)
Vitalnost (%)	54 (50-56)
Morfologija spermija (normalni oblici, %)	4 (3,9-4)

(Svjetska Zdravstvena Organizacija 2021., 5. percentila, 95% interval pouzdanosti)

1.3. Rizični čimbenici životnog stila muške neplodnosti

Današnja istraživanja neprestano ukazuju na ključnu ulogu životnih navika u čovjekovom zdravlju, uključujući i plodnost. U posljednjih 50 godina javlja se trend pogoršanja reproduktivnog zdravlja koje se može povezati s industrijalizacijom svijeta i sve većom prevalencijom sjedilačkog načina života. Prehrana, povećana tjelesna masa, fizička aktivnost, pušenje, izloženost toksinima iz okoliša i različitim vrstama zračenja, stres i konzumacija alkohola samo su neki od faktora koji su predmet istraživanja kao potencijalni čimbenici koji utječu na plodnost čovjeka. S obzirom na to da se radi o promjenjivim čimbenicima rizika, razumijevanje istih ključno je za prevenciju i liječenje muške neplodnosti (26).

1.3.1. Debljina

Debljina je postala globalni zdravstveni problem koji pogađa oko 650 milijuna ljudi diljem svijeta. Najčešća metoda kategoriziranja i mjerenja debljine danas je indeks tjelesne

mase (eng. *Body Mass Index, BMI*). Izračunava se kao tjelesna masa osobe u kilogramima podijeljena s kvadratom visine u metrima. U tablici 3 navedena je klasifikacija statusa uhranjenosti prema indeksu tjelesne mase (27,28).

Tablica 3. WHO klasifikacija statusa uhranjenosti

Klasifikacija	BMI (kg/m ²)
Ekstremna pothranjenost	<16,5
Pothranjenost	<18,5
Normalna tjelesna masa	18,5-24,9
Prekomjerna tjelesna masa	25-29,9
Pretilost	≥ 30
<i>Pretilost prvog stupnja</i>	30-34,9
<i>Pretilost drugog stupnja</i>	35-39,9
<i>Pretilost trećeg stupnja</i>	≥40

Uzroci su u prvom redu visokokalorična prehrana koju prati nedovoljna fizička aktivnost. Poznato je da fizička aktivnost dovodi do jačanja antioksidativne zaštite te smanjuje upale što rezultira boljim rezultatima spermograma i integriteta DNA u spermijima. Učestalost i intenzitet tjelovježbe nisu proporcionalni s poboljšanjem parametara spermograma. Zanimljivo je da u muškaraca koji se bave fizičkom aktivnosti barem triput tjedno u trajanju od 60 minuta svi parametri sjemene analize su bolji u odnosu na muškarace koji vježbaju učestalije i intenzivnije (29,30).

U novijim istraživanjima sve se više naglašava utjecaj "obesogena" iz okoline. Obesogeni čine skupinu kemijskih spojeva topljivih u mastima kojima su danas ljudi izloženi u svakodnevnom životu, a uključuju razne pesticide, prehrambene aditive ili teške metale. Smatra se da djeluju na endokrinološki sustav izazivajući poremećaje u hipotalamus-hipofiza-gonada osi i samim time u muškaraca dovode do poremećaja spermatogeneze (31).

Visoka skrotalna temperatura koja nastaje uslijed nakupljanja masnog tkiva u skrotumu dokazano negativno utječe na spermatogenezu. Dolazi do povećanog oksidativnog stresa koji smanjuje motilitet spermija te dovodi do oštećenja DNA spermija (32).

Masno tkivo ponaša se kao visoko aktivni endokrini organ. U bijelom masnom tkivu dolazi do povećane aktivnosti aromataze, enzima koji katalizira pretvorbu estrogena iz

androgena. Također dolazi do povećane koncentracije hormona leptina. Povećanje koncentracije estrogena i leptina uz smanjenje razina testosterona za posljedicu ima štetne posljedice na spermatogenezu te disruptira hipotalamus-hipofiza-testis os (33).

1.3.2. Pušenje

Pušenje cigareta poznato je po svojim štetnim učincima na gotovo svaki organski sustav. Dim cigarete sadrži preko 4000 štetnih kemijskih spojeva, a najistaknutiji su ugljični monoksid, nikotin i katran. Dok je njihov učinak na kardiovaskularni i respiratorni sustav dobro istražen, dodatna istraživanja su potrebna kako bi se pronašla povezanost s neplodnošću (30).

Prema podacima SZO, 22,3% svjetske populacije su pušači, dok cigarete konzumira čak 36,7% muškaraca globalno. Hrvatska se nalazi pri vrhu liste država Europske unije po stopi pušenja, s 24,9% populacije koja puši. U Hrvatskoj 25,1% muškaraca su pušači (34,35).

Muškarci koji su pušači mogu imati poremećene sve parametre spermograma. Kod pušača češće nalazimo istovremeno astenozoospermiju, oligozoospermiju te teratozoospermiju. Poznato je da dim cigarete sadrži slobodne kisikove radikale čija količina premašuje endogeni antioksidativni sustav obrane. Pušenje dovodi do pojave leukocita u ejakulatu koji su također izvor oksidativnog stresa. To dovodi do oštećenja mitohondrijske aktivnosti spermija te njegove DNA (30,32).

Utjecaj pušenja cigareta na koncentracije spolnih hormona također je predmet istraživanja. U pušača su nađene veće koncentracije estradiola te smanjene količine FSH, LH i prolaktina dovodeći do poremećene funkcije Sertolijevih i Leydigovih stanica. Njihova disfunkcija za posljedicu ima snižene koncentracije testosterona. Studije također predlažu da kronično pušenje cigareta može dovesti do povećanog jetrenog metabolizma testosterona te smanjenje njegove koncentracije u serumu (36).

1.3.3. Kemikalije iz okoliša

Bisfenoli se koriste u proizvodnji polimera i smola koji su sastavni dio proizvodnje plastike. Do direktne kontaminacije hrane dolazi putem plastičnih pakiranja te je tako hrana glavni način unosa bisfenola u ljudi. Drugi najčešći izvor kontaminacije bisfenolima je putem inhalacije onečišćenog zraka kao posljedica industrijske proizvodnje. Bisfenoli djeluju kao endokrini disruptori koji oponašaju hormone ili blokiraju njihove receptore te tako dovode do poremećaja u njihovim koncentracijama i metabolizmu. Povećane koncentracije bisfenolnih

metabolita u nekim istraživanjima koreliraju sa smanjenim volumenom ejakulata te smanjenom koncentracijom, brojem i motilitetom spermija. Također je povezuje s povećanom koncentracijom globulina koji veže spolne hormone (engl. *Sex Hormone Binding Globulin, SHBG*) te smanjenom koncentracijom androstendiona (37,38).

Pesticidi su stvari koje se koriste za zaštitu biljaka od štetnih bolesti ili nametnika. Kod ljudi dolazi do kontaminacije putem ingestije tretiranih namirnica. Rađene su studije koje povezuju izloženost pesticidima sa sniženim koncentracijama testosterona te poremećenim parametrima spermiograma. Posebna skupina pesticida su organofosfati koji kod ljudi djeluju neurotoksično. Dokazana je pozitivna korelacija između koncentracije njihovih metabolita u urinu te FSH i LH (39-41).

1.3.4. Neionizirajuće elektromagnetsko zračenje

Uporaba moderne tehnologije u 21. stoljeću doživjela je eksponencijalni rast, dovodeći u pitanje utjecaj njenog neionizirajućeg elektromagnetskog zračenja (engl. *Radiofrequency Electromagnetic Fields, RF-EMF*) na ljudski organizam. Izvori RF-EMF su mobilni uređaji, osobna računala, televizije te bežične internetske tehnologije. Količina zračenja koje tkivo apsorbira ovisi o raznim čimbenicima (intenzitet, frekvencija te trajanje zračenja), ali kao jedan od najbitnijih faktora izdvaja se položaj uređaja tijekom korištenja.

Zračenje može djelovati izravno na tkivo testisa dovodeći do poremećaja spermatogeneze te su nađene smanjene koncentracije, broj i motilitet spermija. Do takvih promjena dolazi zbog povećane koncentracije slobodnih kisikovih radikala koja za posljedicu ima oksidaciju fosfolipidne mebrane, oštećenje DNA spermija te njihovu apoptozu.

RF-EMF dokazano djeluje na pinealnu žlijezdu dovodeći do smanjenog izlučivanja melatonina. Melatonin je hormon koji je odgovoran za regulaciju cirkadijanog ritma, ali također i regulira izlučivanje GnRH pritom djelujući na koncentracije FSH i LH. Posljedica toga je smanjena spermioogeneza i smanjena koncentracija testosterona (42-44).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

2.1. Cilj istraživanja

Cilj je istraživanja ispitati povezanost indeksa tjelesne mase i pušenja s nalazima analize sjemena na Zavodu za ginekološku endokrinologiju i humanu reprodukciju Kliničkog bolničkog centra (KBC) Split u periodu od 12. prosinca 2023. do 12. travnja 2024. godine.

2.2. Hipoteze istraživanja

1. Muškarci povećanog indeksa tjelesne mase imaju gore parametre sjemene analize
2. Muškarci koji su pušači imaju gore parametre sjemene analize

3. ISPITANICI I POSTUPCI

Istraživanje je provedeno kao retrospektivna studija na Zavodu za ginekološku endokrinologiju i humanu reprodukciju KBC-a Split od 12. prosinca 2023. do 12. travnja 2024. Istraživanje je dobilo odobrenje Etičkog povjerenstva KBC-a Split 24. svibnja 2024. (Ur. broj: 2181-147/01-06/LJ.Z.-24-02).

3.1. Ispitanici

U istraživanju je sudjelovalo 325 muškaraca koji su podvrgnuti analizi sjemena na Zavodu za ginekološku endokrinologiju KBC-a Split u periodu od 12. prosinca 2023. do 12. travnja 2024.

Kriteriji uključenja:

- Muškarci podvrgnuti analizi sjemena na Zavodu za ginekološku endokrinologiju KBC-a Splitu

3.2. Metode prikupljanja podataka i promatrani parametri

Podaci su prikupljeni popisnom metodom iz baze podataka Zavoda za ginekološku endokrinologiju i humanu reprodukciju KBC-a Split. Promatrani parametri bili su dob, indeks tjelesne mase te status pušenja. Analiza kvalitete sjemena provedena je u skladu s referentnim vrijednostima sjemenih parametara prema smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije (SZO, 6. izdanje, 2021.).

3.3. Statistička obrada podataka

Nakon prikupljanja podataka, napravljena je statistička analiza. Rezultati su prikazani tablično. Normalnost distribucije kontinuiranih varijabli testirana je Kolmogorov-Smirnov i Shapiro-Wilk testom. Testiranja statističkih značajnosti razlika napravljena su korištenjem hi – kvadrat testa (χ^2), Mann-Whitney, Brunner-Munzel i Kruskal – Wallis analizom varijance (ANOVA), ovisno o tipu varijable i broju grupa. Razina statističke značajnosti određena je na 5% ($P < 0,05$). Za statističku analizu korišteni su statistički programski paketi JASP 0.19.0 i SPSS 24.

4. REZULTATI

U istraživanju provedenom na Zavodu za ginekološku endokrinologiju i humanu reprodukciju KBC-a Split u periodu od 12. prosinca 2023. do 12. travnja 2024. godine na analizu spermograma je upućeno je 325 muškaraca. Za analizu antropometrijskih parametara uzeto je u obzir 324 ispitanika zbog nepotpunosti antropometrijskih mjerenja. Tijekom statističke obrade podataka, uzeta je u obzir navedena razlika.

U svrhu istraživanja prikupljene su osnovne demografske i antropometrijske karakteristike ispitanika, uključujući dob, indeks tjelesne mase i status pušenja (Tablica 4). Srednja dob ispitanika je 31,23 godine, s rasponom od 15 do 62 godine, s medijanom od 32 godine. Prosječna vrijednost indeksa tjelesne mase iznosila je 26,1 kg/m². Ukupno 123 (37,85%) ispitanika su bili pušači, dok se njih 202 (62,15%) izjašnjava kao nepušači.

Tablica 4. Osnovne demografske i antropometrijske karakteristikama ispitanika

Parametri	Aritmetička sredina	Minimalno	Maksimalno	SD ^b
Dob (godine)	31,2	15	62	8,72
ITM ^a (kg/m ²)	26,1	18,1	48,1	4,19

^a Indeks tjelesne mase

^b standardna devijacija

Prilikom analize sjemena određeni su volumen ejakulata, ukupan broj i koncentracija spermija, pokretljivost te morfologija spermija. Spermogram je analiziran prema smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije iz 2021. godine. Medijan volumena ejakulata bio je 2,5 ml, s prosječnom vrijednošću od 2,68 ml (SD±1,51 ml). Prosječna koncentracija spermija iznosila je 29,77 milijuna/ml (SD±27,44 milijuna/ml), dok je ukupan broj spermija imao prosječnu vrijednost od 77,49 milijuna (SD±85,50 milijuna). Srednja vrijednost progresivne pokretljivosti spermija bila je 33,88% (SD±16,56%), a ukupna pokretljivost 37,35% (SD±16,68%). Morfologija spermija pokazala je prosječan postotak normalnih oblika od 12,63% (SD±6,01%). Tablica 5 prikazuje deskriptivnu analizu sjemenih parametara.

Tablica 5. Deskriptivna analiza sjemenih parametara

Parametar	Aritmetička sredina	Medijan	SD^a
Volumen ejakulata (mL)	2,68	2,5	1,51
Koncentracija (x10 ⁶ /mL)	29,77	23	27,44
Ukupan broj spermija (x10 ⁶)	77,49	55,7	85,5
Progresivna pokretljivost (%)	33,88	35	16,56
Ukupna pokretljivost (%)	37,35	39	16,68
Morfologija (%)	12,63	12	6,01

^a Standardna devijacija

S obzirom na rezultate spermiograma ispitanici su klasificirani u nekoliko dijagnostičkih kategorija (tablica 6). Najveći postotak ispitanika ima normozoospermiju (34,15%), koju prati oligoasthenozoospermija (27,69%) i asthenozoospermija (21,23%).

Tablica 6. Distribucija ispitanika prema dijagnozama kvalitete sjemena

Dijagnoza	Broj ispitanika	Postotak (%)
Normozoospermija	111	34,15
Oligoasthenozoospermija	90	27,69
Asthenozoospermija	69	21,23
Oligozoospermija	34	10,46
Azoospermija	15	4,62
Kriptoospermija	6	1,85

Analiza nije dokazala statistički značajnu razliku u dijagnozi kvalitete sjemena između pušača i nepušača ($P=0,209$). Međutim, primjećeni su određeni trendovi npr. pušači su imali veću prevalenciju azoospermije (66,67%) u odnosu na nepušače (33,33%). Tablica 7 prikazuje distribuciju dijagnoza analize sjemena s obzirom na status pušenja. Rezultati nisu dokazali statistički značajnu razliku ($P=0,704$) između osnovnih karakteristika sjemena u odnosu na status pušenja (tablica 8).

Tablica 7. Distribucija dijagnoza spermograma s obzirom na status pušenja

Dijagnoza	Pušači (%) N (123)	Nepušači (%) N (202)
Normozoospermija	60,36	39,64
Oligoasthenozoospermija	64,44	35,56
Asthenozoospermija	65,22	34,78
Oligozoospermija	64,71	35,29
Azoospermija	33,33	66,67
Kriptoospermija	83,33	16,67

* hi-kvadrat test

$P^* = 0,209$

Tablica 8. Ovisnost parametara sjemene analize i statusa pušenja

M^a ± SD^b	PUŠAČI N (123)	NEPUŠAČI N (202)	P*
Volumen ejakulata (mL)	2,57 ± 1,32	2,73 ± 1,62	0,704
Koncentracija (x10 ⁶ /mL)	29,51 ± 28	29,94 ± 27,16	0,724
Ukupni broj spermija (x10 ⁶)	73,55 ± 79,55	79,91 ± 89,07	0,531
Progresivna pokretljivost (%)	34,94 ± 16,6	33,26 ± 16,55	0,372
Ukupna pokretljivost (%)	38,64 ± 16,51	36,59 ± 16,77	0,247
Morfologija (%)	12,44 ± 4,51	12,75 ± 6,74	0,878

* Kruskal-Wallis test

^a mean

^b standardna devijacija

Prilikom statističke analize, zbog vrlo malog broja ispitanika u kategoriji pothranjenih, gdje smo imali samo jednog ispitanika, ta je kategorija spojena sa skupinom ispitanika normalne tjelesne težine. Ova prilagodba omogućila je precizniju statističku analizu, uz zadržavanje pouzdanih rezultata. Stoga su sve analize koje se odnose na normalnu tjelesnu težinu uključivale i ispitanika s indeksom tjelesne mase od 18,12.

Hi-kvadrat test je pokazao značajnu povezanost između dijagnoze i BMI grupa ($P=0,03$), što govori u prilog statistički značajnoj razlici u raspodjeli dijagnoza ovisno o BMI kategoriji. U tablici 9 prikazan je broj ispitanika po dijagnozi i BMI grupi. Najveći broj

ispitanika sa normozoospermijom nalazi se u grupi s normalnom tjelesnom težinom, dok se učestalost normozoospermije smanjuje s porastom indeksa tjelesne mase.

Oligoasthenozoospermija i oligozoospermija su češće kod osoba s normalnom težinom. Kod asthenozoospermije najveći broj ispitanika dolazi iz grupe s prekomjernom težinom. Azoospermija je proporcionalno češća u grupi pretelih u odnosu na druge grupe. Kriptoospermija je najčešće dijagnosticirana u grupi s prekomjernom težinom.

Tablica 9. Broj ispitanika po dijagnozi i indeksu tjelesne mase

Dijagnoza; ITM^a(kg/m²)	Normalna tjelesna masa (18,5-24,9) N (143)	Prekomjerna tjelesna masa (25-29,9) N (133)	Pretilost (>30) N (49)
Normozoospermija	51	53	17
Oligoasthenozoospermija	45	34	11
Asthenozoospermija	24	34	11
Oligozoospermija	18	13	3
Azoospermija	3	5	7
Kriptoospermija	2	4	0

* hi-kvadrat test

$P^*=0,03$

^a Indeks tjelesne mase

Iako postoje vidljive razlike u nekim parametrima analize sjemena s povećanjem indeksa tjelesne mase, nijedan od rezultata nije statistički značajan. Prema ovoj analizi, indeks tjelesne mase nema značajan utjecaj na volumen ejakulata, koncentraciju spermija, ukupni broj spermija, niti na pokretljivost spermija, iako postoji potencijalna veza između indeksa tjelesne mase i morfologije spermija ($P=0,069$). U tablici 10 prikazan je svaki parametar spermograma sa srednjom vrijednošću i standardnom devijacijom za svaku kategoriju indeksa tjelesne mase.

Tablica 10. Ovisnost parametara spermograma i indeksa tjelesne mase

M^a ± SD^b; ITM^c (kg/m²)	Normalna tjelesna masa (18,5-24,9) N (143)	Prekomjerna tjelesna masa (25-29,9) N (133)	Pretilost (<30) N (49)	P*
Volumen ejakulata (mL)	2,73 ± 1,48	2,72 ± 1,55	2,41 ± 1,52	0,371
Koncentracija (x10 ⁶ /mL)	26,45 ± 25,55	32,07 ± 28,59	33,45 ± 29,12	0,194
Ukupan broj spermija (x10 ⁶)	73,72 ± 86,36	78,81 ± 79,21	85,14 ± 99,36	0,376
Usmjerena pokretljivost (%)	33,67 ± 16,93	33,48 ± 16,83	35,74 ± 14,65	0,762
Ukupna pokretljivost (%)	37,17 ± 17,23	36,92 ± 16,79	39,21 ± 14,5	0,797
Morfologija (%)	13,57 ± 7,35	12,02 ± 4,74	11,36 ± 3,55	0,069

* Kruskal-Wallis test

^a Mean

^b Standardna devijacija

^c Indeks tjelesne mase

Sljedeće smo analizirali ovisnost dobi ispitanika s dijagnozom kao i s parametrima spermograma. Analiza je provedena na četiri dobne kategorije: <25 godina, 25-29 godina, 30-34 godine, te ≥ 35 godina. Tablica 11 prikazuje distribuciju dijagnoza prema dobnim skupinama ispitanika. Normozoospermija pokazuje stabilnu raspodjelu među dobnim skupinama, ali je najniža u dobi 25 – 29 godina (16,22%). Oligoasthenozoospermia, asthenozoospermia te oligozoospermija najizraženije su u dobnj skupini ≥ 35 godina, što može ukazivati na smanjenje kvalitete sjemena s dobi. Od ukupno 15 ispitanika s azoospermijom, njih 7 (46,67%) pripadalo je najstarijoj dobnj skupini. Kriptoospermija zabilježena je u svim dobnim skupinama s porastom u dobi iznad 30 godina. Analiza pokazuje značajne promjene u kvaliteti sjemena s godinama, no ipak razlike između dobnih skupina nisu statistički značajne ($P=0,668$).

Tablica 11. Distribucija dijagnoza spermograma prema dobnim skupinama ispitanika

Dijagnoza; n (%)	<25 godina N (73)	25-29 godina N (54)	30-34 godina N (88)	≥ 35 godina N (111)
Normozoospermia	26,13	16,22	27,93	29,73
Oligoasthenozoospermia	27,78	13,33	26,67	32,22
Asthenozoospermia	15,94	18,84	24,64	40,58
Oligozoospermia	20,59	23,53	23,53	32,35
Azoospermia	0	13,33	40	46,67
Kriptoospermia	16,67	16,67	33,33	33,33

* hi-kvadrat test

$P^* = 0,668$

Tablica 12 prikazuje ovisnost različitih parametara analize sjemena o dobnim skupinama ispitanika. Volumen ejakulata varira od $2,45 \pm 1,5$ mL u skupini mlađoj od 25 godina do $2,66 \pm 1,59$ mL u najstarijoj skupini. Razlike između skupina nisu statistički značajne ($P=0,349$). Koncentracije spermija također ne pokazuju statistički značajnu razliku između skupina ($P=0,802$). Ukupan broj spermija pokazuje sličan trend bez statistički značajnih razlika ($P=0,863$). Usmjerenost ($P=0,430$) i ukupna ($P=0,449$) pokretljivost također ne pokazuju statistički značajne razlike, gdje se usmjerena pokretljivost kreće od $32,3 \pm 6,5\%$ u najstarijoj skupini do $36,98 \pm 14,47\%$ u skupini od 25-29 godina. Morfologija spermija pokazuje trend smanjenja u starijim skupinama, s prosječnom vrijednošću od $14,26 \pm 10,26\%$ u skupini od 25-29 godina, dok skupina ≥ 35 godina ima prosjek od $11,56 \pm 3,98\%$. Razlike nisu statistički značajne ($P=0,059$).

Tablica 12. Ovisnost parametara spermograma i dobne skupine ispitanika

M^a ± SD^b; Dob (godine)	<25 N (73)	25-29 N (54)	30-34 N (88)	≥35 N (111)	P*
Volumen ejakulata (mL)	2,48 ± 1,5	2,94 ± 1,82	2,71 ± 1,19	2,66 ± 1,59	0,349
Koncentracija (x10 ⁶ /mL)	29,77±26,89	28,67±3,9	27,04±25,07	31,41±29,17	0,802
Ukupan broj spermija (x10 ⁶)	80,61±97,5	81,66±83,97	72,72±79,54	77,1±83,06	0,863
Usmjerenost pokretljivost (%)	34,51± 7,58	36,98±14,47	33,33±16,93	32,3±6,5	0,430
Ukupna pokretljivost (%)	37,85±17,87	40,41±14,31	36,99±16,97	35,73±16,69	0,449
Morfologija (%)	13,44 ±5,19	14,26±10,26	12,21±4,81	11,56 ±3,98	0,059

* Kruskal-Wallis test

^a Mean

^b Standardna devijacija

Sljedeće što smo analizirali bila je ovisnost smanjenog volumena ejakulata (hipospermije) o indeksu tjelesne mase. Od ukupno 322 ispitanika, većina ispitanika koji pripadaju kategoriji normalne tjelesna mase imali su normalni volumen ejakulata (81,69%), dok je u kategoriji pretilih ispitanika 70,83% njih imalo normalan volumen ejakulata.

Kategorija prekomjerne tjelesne mase imala je najmanji udio ispitanika sa smanjenim volumenom ejakulata (15,15%), dok je 19,17% pretilih ispitanika imalo smanjen volumen ejakulata.

Izradom hi-kvadrat testa, utvrđeno je da nema statistički značajne razlike u distribuciji volumena ejakulata među različitim skupinama indeksa tjelesne mase ($P=0,101$).

Tablica 13. Ovisnost volumena ejakulata o indeksu tjelesne mase

ITM^a(kg/m²); n (%)	Normalan volumen ejakulata (≥1,4 mL) N (262)	Smanjen volumen ejakulata (<1,4 mL) N (60)
Normalna tjelesna masa (18,5-24,9)	81,69	18,31
Prekomjerna tjelesna masa (25-29,9)	84,54	15,15
Pretilost (>30)	70,83	29,17

* hi-kvadrat test

$P^* = 0,101$

^a Indeks tjelesne mase

Zadnje što smo analizirali bila je povezanost smanjenog volumena ejakulata i statusa pušenja kod 322 ispitanika. Kod grupe s normalnim volumenom ejakulata, njih 37,79 su pušači, dok su nepušači činili 62,21%. Smanjen volumen ejakulata našli smo kod 35% ispitanika koji puše, a 65% su nepušači.

Hi-kvadrat test ukazuje na to da nema statistički značajne razlike između skupine pušača i nepušača u odnosa na smanjen volumen ejakulata ($P=0,687$).

Tablica 14. Ovisnost volumena ejakulata o statusu pušenja

n (%)	Pušači	Nepušači
Normalan volumen ejakulata ($\geq 1,4$ mL)	37,79	62,21
Smanjen volumen ejakulata ($< 1,4$ mL)	35	65

* hi-kvadrat test

$P^*=0,687$

5. RASPRAVA

Neplodnost predstavlja sve veći javnozdravstveni problem u modernom svijetu. Procjenjuje se da je svaki sedmi par u razvijenim zemljama suočen s poteškoćama u ostvarivanju trudnoće. Ovaj podatak naglašava ozbiljnost problema i ukazuje na potrebu za razumijevanjem i pronalaženju rješenja za parove koji se suočavaju s ovim izazovima. Faktori koji utječu na neplodnost su razni, te utječu na reproduktivnu funkciju oba partnera. Osim bolesti reproduktivnog i endokrinološkog sustava, sve više se usmjerava pažnja na okolišne čimbenike kao faktore neplodnosti.

Ovo istraživanje ispitalo je povezanost debljine i pušenja s kvalitetom sjemena u muškaraca Splitsko-dalmatinske županije.

Prema našim rezultatima, pronašli smo statistički značajnu razliku u distribuciji dijagnoza između različitih kategorija indeksa tjelesne mase ($P=0,03$). Azoospermija je bila najčešća u grupi pretilih ispitanika, dok je kriptozoospermija imala najveću prevalenciju u kategoriji prekomjerne tjelesne mase. Nema statistički značajne razlike u sjemenim parametrima između različitih kategorija indeksa tjelesne mase. Iako razlike između BMI kategorija nisu bile značajne, uočen je trend smanjenja morfološke kvalitete spermija kod muškaraca s višim indeksom tjelesne mase. Ovaj rezultat u skladu je s istraživanjem kojeg su proveli MacDonald i sur. kao i istraživanja koje su proveli Eskandar i sur. (45,46). Suprotno našim rezultatima, u istraživanju koje su proveli Hammoud i sur. (47) pokazano je da je smanjena usmjerena pokretljivost povezana s pretilošću. Istraživanje koje su u Danskoj sproveli Jensen i sur. (48) pronašlo je značajnu povezanost između indeksa tjelesne mase i broja spermija. U našem istraživanju, iako razlike između BMI kategorija nisu bile značajne, zabilježen je trend smanjenja morfološke kvalitete spermija kod muškaraca s višim BMI-om, što je u skladu s istraživanjem kojeg su proveli Kozopas i sur. (49). Razlika u rezultatima istraživanja može biti posljedica nedovoljno velikog uzorka ispitanika.

Drugi dio analize odnosio se na utjecaj pušenja na kvalitetu sjemena. Očekivali smo da će pušenje imati negativan utjecaj na spermogram, s obzirom na to da brojna istraživanja sugeriraju povezanost između pušenja i oksidativnog stresa, koji može dovesti do oštećenja DNA u spermijima, kao što je to dokazalo istraživanje Lingappa i sur. (50). Međutim, naši rezultati nisu pokazali značajne razlike između pušača i nepušača u ključnim parametrima, poput volumena ejakulata, koncentracije spermija i njihove pokretljivosti. U Indiji su Gaur i sur. (51) u svojem istraživanju pokazali jasnu povezanost između pušenja i smanjenja kvalitete

sjemena. Moguće je da ova povezanost varira ovisno o broju popušanih cigareta dnevno te trajanju pušenja, što u našem istraživanju nije bilo moguće detaljno analizirati. Dodatno, nedostatak statističke značajnosti mogao bi biti posljedica relativno malog uzorka i kratkoročnog praćenja, što ukazuje na potrebu za većim uzorkom.

Naši rezultati pokazali su da nema statistički značajne povezanosti između BMI-a i dijagnoze hipospermije, kao ni između pušenja i dijagnoze hipospermije. Iako su postojale razlike u distribuciji dijagnoza među grupama, te razlike nisu bile dovoljno izražene da bi se smatrale značajnima na temelju postavljenih kriterija.

Postoje i ograničenja ovog istraživanja koja bi mogla utjecati na naše rezultate. Analizirali smo podatke iz samo jednog laboratorija za analizu sjemena u Splitsko-dalmatinskoj županiji. Kao rezultat toga, teško je generalizirati naše nalaze na širu populaciju. Također, podaci o pušačkim navikama kao i informacije o visini i težini koji su uzeti u svrhu izračunavanja indeksa tjelesne mase ispitanika su dobiveni popunjavanjem od strane ispitanika, što može dovesti do nesvjesnih pogrešaka ili pristranosti u odgovaranju, s obzirom na to da su neki ispitanici možda umanjili, precijenili ili zatajili svoje pušačke navike ili BMI. Nadalje, pušenje i BMI mjereni su kao izolirani faktori, bez detaljnije analize drugih životnih navika ili genetskih predispozicija koje bi mogle značajno utjecati na kvalitetu sjemena.

Unatoč tim ograničenjima, važno je naglasiti da ovi rezultati pružaju korisne informacije koje mogu poslužiti kao osnova za daljnje istraživanje u ovoj domeni. S obzirom na to da su istraživanja koja se bave povezanošću između debljine, pušenja i kvalitete sjemena relativno rijetka, važno je poticati daljnje analize kako bi se stekla bolja slika o potencijalnim faktorima rizika za smanjenje muške plodnosti.

Buduća istraživanja trebala bi uključivati veće uzorke uz provođenje longitudinalnih studija uzimajući u obzir dugoročan utjecaj životnih navika. Također, dodatna istraživanja bi trebala uključivati intervencijske studije u kojima bi se pratilo poboljšanje kvalitete sjemena kod muškaraca koji prestanu pušiti, izgube na težini ili uzimaju farmaceutske pripravke za poboljšanje parametara u spermogramu, čime bi se moglo dobiti jasniji uvid u potencijalnu reverzibilnost ovih negativnih utjecaja. Nužna je detaljnija analiza životnih navika, kao i drugih bioloških pokazatelja koji mogu pomoći u boljem razumijevanju mehanizama koji povezuju debljinu i pušenje s kvalitetom sjemena.

6. ZAKLJUČCI

Postavljeni ciljevi istraživanja i dobiveni rezultati ukazuju na sljedeće zaključke:

1. Muškarci s većim indeksom tjelesne mase nisu imali stastički značajno gore parametre sjemene analize u usporedbi s muškarcima normalne tjelesne mase.
2. Muškarci koji puše nisu imali stastički značajno gore parametre sjemene analize u usporedbi s muškarcima koji ne puše.

7. POPIS LITERATURE

1. WHO. Infertility [Internet]. [citirano 3. srpnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>
2. Agarwal A, Baskaran S, Parekh N, Cho CL, Henkel R, Vij S i sur. Male infertility. *Lancet*. 2021;397:319-33.
3. Šimunić V. Plodnost i neplodnost čovjeka. U: Šimunić V., urednici. Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost. Zagreb: Školska knjiga; 2012. str.119-40.
4. Klenov VE, Jungheim ES. Obesity and reproductive function: a review of the evidence. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2014;26:455-60.
5. Karunyan BV, Abdul Karim AK, Naina Mohamed I, Ugusman A, Mohamed WMY, Faizal AM i sur. Infertility and cortisol: a systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1147306.
6. Fraietta R, Suslik Zylberstejn D, Esteves SC. Hypogonadotropic Hypogonadism Revisited. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68:81-88.
7. Cancer Therapy Advisor. Hypergonadotropic Hypogonadism. Internet]. [citirano 7. srpnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.cancertherapyadvisor.com/home/decision-support-in-medicine/labmed/hypergonadotropic-hypogonadism/>
8. Baretić M. Hipogonadotropni hipogonadizam u muškaraca. 5. hrvatski endokrinološki kongres s međunarodnim sudjelovanjem: knjiga sažetaka. 2011.
9. Prasad HK, Khadilkar VV, Jahagirdar R, Khadilkar AV, Lalwani SK. Evaluation of GnRH analogue testing in diagnosis and management of children with pubertal disorders. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16:400-5.
10. Fawzy F, Hussein A, Eid MM, El Kashash AM, Salem HK. Cryptorchidism and Fertility. *Clin Med Insights Reprod Health*. 2015;9:39-43.
11. StatPearls. Cryptorchidism [Internet]. [citirano 4. srpnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470270/>
12. McLachlan RI, O'Bryan MK. State of the Art for Genetic Testing of Infertile Men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:1013-24.
13. Bonomi M, Rochira V, Pasquali D, Balercia G, Jannini EA, Ferlin A i sur. Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. *J Endocrinol Invest*. 2017;40:123-34.
14. Sharma A, Minhas S, Dhillon WS, Jayasena CN. Male infertility due to testicular disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 202;106:442-59.
15. Plotton I, Renault L, Lapoirie M, Sanlaville D, Ecochard R, d'Estaing SG. Fertility in men with Klinefelter's syndrome. *Annales d'Endocrinologie*. 2022; 83:172-76.

16. GeneReviews. Y chromosome Infertility [Internet]. [citirano 5. srpnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1339/>
17. Eisenberg ML, Lipshultz LI. Varicocele-induced infertility: Newer insights into its pathophysiology. *Indian J Urol.* 2011;27:58-64.
18. Stanford Medicine. Post-Testicular Infertility [Internet]. [citirano 9. srpnja 2024.]. Dostupno na: <https://stanfordhealthcare.org/medical-conditions/mens-health/male-infertility/causes/post-testicular.html>
19. Grzegorzczak V, Rives N, Sibert L, Dominique S, Macé B. Management of male infertility due to congenital bilateral absence of vas deferens should not ignore the diagnosis of cystic fibrosis. *Andrologia* 2012;44:358-62.
20. Kondoh N. Ejaculatory dysfunction as a cause of infertility. *Reprod Med Biol.* 2011;11:59-64.
21. Barazani Y, Stahl PJ, Nagler HM, Stember DS. Management of ejaculatory disorders in infertile men. *Asian J Androl.* 2012;14:525-9.
22. StatPearls. Male Infertility [Internet]. [citirano 5. srpnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562258/>
23. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. ASRM Pages. 2015;103:18-25.
24. Jedrejčić K, Banković Radovanović P, Honović L. Spermogram – prikaz novih smjernica WHO i promjene u izradi. *Glas. pul. Boln.* 2013;9:26-30.
25. StatPearls. Semen Analysis [Internet]. [citirano 5. srpnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564369/>
26. Emokpae MA, Brown SI. Effects of lifestyle factors on fertility: practical recommendations for modification. *Reprod and fertil.* 2021;2:13-26.
27. Ameratunga D, Gebeh A, Amoako. Obesity and male infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2023;90:102393.
28. StatPearls. BMI Classification Percentile And Cut Off Points. [Internet]. [citirano 5. srpnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541070/>
29. Hajizadeh Maleki B, Tartibian B. Resistance exercise modulates male factor infertility through anti-inflammatory and antioxidative mechanisms in infertile men: A RCT. *Life Sci.* 2018;203:150-60.
30. Sharma R, Biedenharn KR, Fedor JM, Agarwal A. Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility. *Reprod Biol Endocrinol.* 2013;11:66.

31. Sousa ACA, Alves MG, Oliveira PF, Silva BM, Rato L. Male Infertility in the XXI Century: Are Obesogens to Blame? *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23:3046.
32. Durairajanayagam D. Lifestyle causes of male infertility. *Arab J Urol*. 2018;16:10-20.
33. Ramaraju GA, Teppala S, Prathigudupu K, Kalagara M, Thota S, Kota M, Cheemakurthi R. Association between obesity and sperm quality. *Andrologia*. 2018. doi: 10.1111/edt.12888.
34. WHO. Tobacco [Internet]. [citirano 15. srpnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>
35. EuroNews. Smoking in Europe: Which countries are the most and least addicted to tobacco and vaping? [Internet]. [citirano 15. srpnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.euronews.com/health/2023/08/14/smoking-in-europe-which-countries-are-the-most-and-least-addicted-to-tobacco-and-vaping>
36. Dai JB, Wang ZX, Qiao ZD. The hazardous effects of tobacco smoking on male fertility. *Asian J Androl*. 2015;17:954-60.
37. Chiang C, Mahalingam S, Flaws JA. Environmental Contaminants Affecting Fertility and Somatic Health. *Semin Reprod Med*. 2017;35:241-49.
38. Presunto M, Mariana M, Lorigo M, Cairrao E. The Effects of Bisphenol A on Human Male Infertility: A Review of Current Epidemiological Studies. *Int J Mol Sci*. 2023;24:12417.
39. Marić T, Fučić A, Aghayanian A. Environmental and occupational exposures associated with male infertility. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2021;72:101-13.
40. Sharma A, Mollier J, Brocklesby RWK, Caves C, Jayasena CN, Minhas S. Endocrine-disrupting chemicals and male reproductive health. *Reprod Med Biol*. 2020;19:243-53.
41. Melgarejo M, Mendiola J, Koch HM, Moñino-García M, Noguera-Velasco JA, Torres-Cantero AM. Associations between urinary organophosphate pesticide metabolite levels and reproductive parameters in men from an infertility clinic. *Environ Res*. 2015;137:292-8.
42. Kesari KK, Agarwal A, Henkel R. Radiations and male fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16:118.
43. Rotimi DE, Singh SK. Implications of lifestyle factors on male reproductive health. *JBRA Assist Reprod*. 2024;28:320-30.
44. Žura Žaja I, Martinec P, Butković I, Vilić M, Milinković-Tur S, Vince S i sur. Učinci radiofrekvencijskog elektromagnetskog zračenja na mušku plodnost. *Veterinarska stanica*. 2023;54:541-55.

45. A.A. MacDonald, A.W. Stewart, C.M. Farquhar. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones in New Zealand men: a cross-sectional study in fertility clinics. *Hum Reprod.* 2013;28:3178-87.
46. Eskandar M, Al-Asmari M, Babu Chaduvula S, Al-Shahrani M, Al-Sunaidi M, Almushait M i sur. Impact of Male Obesity on Semen Quality and Serum Sex Hormones. *Adv Urol.* 2012;2012:407601.
47. Hammoud AO, Gibson M, Peterson CM, Meikle AW, Carrell DT. Impact of male obesity on infertility: a critical review of the current literature. *Fertil Steril.* 2008;90:897-904.
48. Jensen TK, Andersson AM, Jørgensen N, Andersen AG, Carlsen E, Petersen JH, Skakkebaek NE. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. *Fertil Steril.* 2004;82:863-70.
49. Kozopas NM, Chornenka OI, Vorobets MZ, Lapovets LY, Maksymyuk HV. Body Mass Index and Sperm Quality: Is there a Relationship? *J Hum Reprod Sci.* 2020;13:110-13.
50. Krishnamurthy A, Bashir S, Doddaiah N. Evaluation of Effect of Cigarette Smoking on Vital Seminal Parameters which Influence Fertility. *J Clin Diagn Res.* 2015;9:13-5.
51. Gaur DS, Talekar M, Pathak VP. Effect of cigarette smoking on semen quality of infertile men. *Singapore Med J.* 2007;48:119-23.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Ispitati povezanost indeksa tjelesne mase i pušenja s nalazima analize sjemena na Zavodu ginekološku endokrinologiju i humanu reprodukciju Kliničkog bolničkog centra (KBC) Split u periodu od 12. prosinca 2023. do 12. travnja 2024. godine.

Ispitanice i postupci: U istraživanju je sudjelovalo 325 muškaraca koji su podvrgnuti analizi sjemena na Zavodu za ginekološku endokrinologiju KBC-a Split. Kategorizirani su prema dobi, i indeksu tjelesne mase (ITM) te statusu pušenja. Nakon prikupljanja podataka, napravljena je statistička analiza.

Rezultati: Rezultati pokazuju statistički značajnu povezanost između indeksa tjelesne mase i poremećaja u spermogramu ($P=0,03$), ali nije pokazana statistički značajna povezanost između indeksa tjelesne mase (ITM) i parametara spermograma, uključujući volumen ejakulata, koncentraciju spermija, ukupnu pokretljivost i morfologiju. Iako je uočeno smanjenje morfološke kvalitete spermija kod pretilih ispitanika, razlike nisu bile statistički značajne ($P>0,05$). Nije pronađena statistički značajna razlika između statusa pušenja i parametara analize sjemena. Također, smanjen volumen ejakulata nije bio povezan sa indeksom tjelesne mase i statusom pušenja ispitanika ($P>0,05$).

Zaključci: Muškarci s većim indeksom tjelesne mase nisu imali stastički značajno gore parametre sjemene analize u usporedbi s muškarcima normalne tjelesne mase. Muškarci koji puše nisu imali stastički značajno gore parametre sjemene analize u usporedbi s muškarcima koji ne puše.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: The impact of obesity and smoking on semen quality in men from the Split-Dalmatia County

Objectives: To investigate the relationship between body mass index and smoking with semen analysis outcomes at the Department of Gynecological Endocrinology and Human Reproduction University Hospital of Split during the period from December 12th 2023 to April 12th 2024.

Subjects and methods: The study included 325 men who underwent semen analysis at the Department of Gynecological Endocrinology University Hospital of Split. They were categorized based on age, body mass index (BMI), and smoking status. After data collection, statistical analysis was conducted.

Results: The results show a statistically significant correlation between body mass index (BMI) and spermiogram diagnoses ($P=0.03$). However, no significant correlation was found between BMI and semen analysis such as ejaculate volume, sperm concentration, motility, and morphology. Although there was a decrease in sperm morphology quality in obese participants, the differences were not statistically significant ($P>0.05$). Additionally, there were no significant differences between smoking status and semen parameters, and reduced ejaculate volume showed no association with either BMI or smoking status ($P>0.05$).

Conclusions: Men with a higher body mass index did not have statistically significantly worse semen analysis parameters compared to men of normal body mass index. Similarly, men who smoke did not have statistically significantly worse semen analysis parameters compared to non-smokers.

10. ŽIVOTOPIS

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]