

**A férfiak reprodukzív egészségét befolyásoló
faktorok:
elhízás, herevisszér-tágulat és a nem hormonális
meddőségkezelés aktuális kérdései**

Doktori értekezés

Dr. Keszthelyi Márton

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Kopa Zsolt, PhD, egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Valent Sándor, PhD, med. habil., egyetemi docens
Dr. Varga Attila, PhD, med. habil., egyetemi docens

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Romics Imre, PhD, az MTA tagja, egyetemi tanár

Tagok: Dr. Majoros Attila, PhD, egyetemi adjunktus
Dr. Kiss András, PhD, osztályvezető főorvos

Budapest
2020

Tartalomjegyzék

1. Rövidítések jegyzéke.....	5
2. Bevezetés (irodalmi háttér).....	6
2.1 A férfimeddség.....	6
2.1.1. A férfi nemi működése.....	6
2.1.2. A meddség definíciója.....	7
2.1.3. A meddség epidemiológiája.....	7
2.1.4. A férfimeddség okai.....	8
2.2 A férfimeddség alapvizsgálata, a spermium funkciói.....	9
2.2.1. Spermaanalízis.....	9
2.2.2. Normális értékek, kóros spermaképek.....	10
2.2.3. A spermiumok érése és célba jutása.....	12
2.2.4. A legfontosabb spermiumfunkciók.....	13
2.3. Kiemelt epidemiológiai tényezők.....	14
2.3.1. Epigenetikai faktorok.....	14
2.3.2. Életmódi faktorok.....	15
2.3.3. Túlsúly, elhízás.....	16
2.3.4. Az elhízás mérőszáma.....	16
2.3.5. Az elhízás és a meddség kapcsolata.....	17
2.4. Herevisszér-tágulat (varicokele).....	18
2.4.1. A varicokele előfordulása.....	19
2.4.2. A varicokele káros hatásai.....	19
2.4.3. A varicokele klasszifikációja.....	20
2.4.4. A varicokele kezelése.....	22
2.5. Antioxidáns étrendkiegészítők szerepe a férfimeddség kezelésében.....	23
2.5.1 Antioxidáns terápia a meddség kezelésében.....	23
2.5.2 Oxidatív stressz.....	23
3. Célkitűzések.....	25
4. Módszerek.....	27
4.1. Spermaanalízis.....	27
4.2. Epidemiológiai faktorok – a vizsgálat módszerei.....	27
4.2.1. Testparaméterek meghatározása.....	28

4.2.2. Adatkezelés és statisztikai elemzés.....	28
4.3. Herevisszér-tágulat – a vizsgálat módszerei.....	30
4.3.1. Preoperatív vizsgálatok.....	30
4.3.2. A műtétek kivitelezése.....	31
4.3.3. Adatkezelés és statisztikai elemzés.....	31
4.4 Antioxidáns étrendkiegészítők szerepe a férfimedddőség kezelésében - a vizsgálat módszerei.....	32
5. Eredmények.....	33
5.1. Epidemiológia faktorok – a vizsgálat eredményei.....	33
5.1.1. A minta jellemzői.....	33
5.1.2. A regressziós eljárások eredményei.....	35
5.2. Herevisszér-tágulat – a vizsgálat eredményei.....	40
5.2.1. Epidemiológiai eredmények.....	40
5.2.2. Posztoperatív eredmények.....	43
5.2.3 A műtéti technikák összehasonlítása.....	48
5.3. Antioxidáns étrendkiegészítők szerepe a férfimedddőség kezelésében – a vizsgálat eredményei.....	52
6. Megbeszélés.....	55
6.1 Epidemiológiai faktorok.....	55
6.2 Herevisszér-tágulat.....	57
6.3 Antioxidáns étrendkiegészítők szerepe a férfimedddőség kezelésében.....	59
7. Következtetések.....	60
7.1 Epidemiológiai faktorok.....	60
7.2 Herevisszér-tágulat.....	60
7.3 Antioxidáns étrendkiegészítők szerepe a férfimedddőség kezelésében.....	60
8. Összefoglalás.....	62
9. Summary.....	63
10. Irodalomjegyzék.....	64
11. Saját publikációk jegyzéke.....	71
11.1 Az értekezés témájában megjelent közlemények.....	71
11.2 Egyéb közlemények.....	72
11.3 Tudományos konferencia – előadások.....	72

12. Köszönetnyilvánítás.....	74
13. Támogatás.....	75

1. Rövidítések jegyzéke

AMH	anti-müllerian hormon / anti-Müller-hormon
ART	asszisztált reprodukciós terápia
BMI	body mass index / testtömegindex
CASA	computer-assisted sperm analysis / számítógépes spermaanalízis
DNS	dezoxiribonukleinsav
EAU	European Association of Urology / Európai Urológus Társaság
HBA	hyaluronian binding assay / hialuronsavkötődési teszt
GnRH	gonadotropin-releasing hormon / gonadotropinfel szabadító hormon
HHH	hypothalamus–hypophysis–here-tengely
hCG	human choriogonadotropin / humán koriogonadotropin
ICSI	intracytoplasmatic sperm injection / intracitoplazmatikus spermiuminjektálás
ISNL-3 factor	inzulinszerű 3-as faktor
IVF	in vitro fertilization / in vitro fertilizáció
KSH	Központi Statisztikai Hivatal
LBR	live birth rate / élveszületési arányszám
LC	L-carnitine / L.karnitin
LH	luteinizáló hormon
MA	metaanalysis
NAC	N–acetyl-cisztein
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development / Gazdasági Együttműködési és Fejlesztési Szervezet
PCOS	policisztás ovarium szindróma
RCT	randomised clinical trial / véletlenszerű klinikai kipróbálás
PR	pregnancy rate / terhességi ráta
ROS	reactive oxygen species / reaktív oxigén gyökök
SD	standard deviáció
TDS	testicular dysgenesis syndrome / herediszgenezis szindróma
WHR	waist to hip ratio / derék–csípő arány

2. Bevezetés (irodalmi háttér)

2.1. Férfimeddség

2.1.1. A férfi nemi működése

A genetikai nem a fogantatás pillanatában eldől. Amennyiben az anyai X-kromoszóma mellé az apától Y-kromoszóma társul, úgy genetikai nemét tekintve hím- (XY), ha X, akkor nőnemű (XX) zigóta jön létre. A kromoszomális nem által meghatározott gonádok kialakulása (gonadális nem) és a méhen belüli, a szexuális differenciálódáshoz szükséges hormonok hatása eredményezi a végleges fenotípus kialakulását (fenotípusos nem) [1].

A férfi nemi differenciálódása már a magzati élet hetedik hetében elkezdődik. A Sertoli-sejtek által expresszált AMH (anti-Müller hormon) hatására megtörténik a Müller-cső regressziója, és a Wolf csőből elkezdődik a férfi nemi szerveinek kifejlődése. A gesztáció nyolcadik hetében az az anyai placentáris humán koriogonin (human choriogonin – hCG) hatására a Leydig-sejtek elkezdik a tesztoszteron termelését, ami a férfias nemi jellegek kialakulásában esszenciális szereppel bír.

A herék a magzati életkor végével, de legkésőbb egy éves korig szállnak le a herezacskóba. A folyamat két részből tevődik össze. Az első a passzív, transzabdominális fázis, amely a 8–15. hétig zajlik, legfőbb mediátora a Leydig-sejtek által termelt inzulinszerű 3-as faktor (Insulin Like 3 factor - ISNL-3). A 25–35. hét között végbemenő transz-inguinalis, aktív fázist androgének mediálják. A pubertás előtti tesztoszterontermelés második csúcsa a születés után pár hónappal következik be, ez a „minipubertás”, ilyenkor az egészséges fiúcsesemők tesztoszteronszintje megugrik. Ennek a fázisnak a pontos jelentősége még vitatott, ám jelenlegi tudásunk szerint a spermatogóniumok kialakulásában, a here és a hímvesző növekedésében játszik nagy szerepet [2]. A kisgyermekkor nyugvó állapota után a végső nemi érettség a serdülőkor során, a 14–15. életév környékén következik be. A fejlődés e szakaszában alakulnak ki teljesen a másodlagos nemi jellegek, ekkorra nyerik el végleges külalakjukat a nemi

szervek. Ilyenkor kezdődik el a tesztoszteron szintjének végső emelkedése, és a spermiumok érése is.

Felnőttkorban a gonádok kettős funkciót látnak el: a csírasejtképzést (gametogenezis) és a férfi hormon-termelést (hormonszekréció), és persze van esztétikai jelentőségük is.

A hormontermelés a hipotalamusz- agyalapi mirigy - gonád tengelyen alapul, számos oda- és visszacsatoláson keresztül. A hipotalamuszban pulzatilis módon felszabaduló GnRH (Gonadotropin-releasing hormon) hatására az agyalapi mirigyben LH (Luteinizáló hormon) és FSH (Follikulus stimuláló hormon) szabadul fel. Az LH a herék kanyarulat csatornáinak körül, az interstíciumban elhelyezkedő Leydig-sejteken lévő receptorhoz kapcsolódva serkenti a nemi jellegek kialakulásáért és a spermatogenezis megfelelő körülményeiért felelős tesztoszteron termelését. Az FSH a spermatogenezisért felelős, emellett a Sertoli-sejteken segíti az AMH és az inhibin B felszabadulását.

A gonádok kialakulása, a nemi érés lépései és a hormonális egyensúly is soktényezős rendszer: egy kis részegység hibás működése is fertilitási zavart okozhat.

2.1.2. A meddőség definíciója

A WHO meghatározása szerint meddő párkapcsolatról beszélünk, ha egy éven keresztül rendszeres, védekezés nélküli szexuális együttlétek ellenére sem jön létre a kívánt várandósság [3]. A meddő kapcsolatok felében a férfiak nemzőképességében is van hiba [27].

2.1.3. A meddőség epidemiológiája

A világ népességének folyamatos gyarapodásával szemben a fejlett (nyugati, iparosított) társadalmakban a meddőség aránya növekvő. Az Amerikai Egyesült Államokban a meddő kapcsolatok előfordulása 15%-os, Európa fejlett nyugati

államaiban ez a szám 16%. Hazánkban sajnos még ennél is több, körülbelül 19-20%, ami azt jelenti, hogy Magyarországon kb. minden ötödik párkapcsolat meddő.

Elméletileg ugyan egyetlen hímivarsejt elegendő volna a petesejt megtermékenyítéséhez, és a jó női fogamzóképeség csökkent férfiúi nemzőképeség mellett is terhességhez vezethet, a gyakorlatból tudjuk, hogy a milliliterenként 1-2 milliós spermiumkoncentráció mellett már igen ritka a spontán fogamzás. Amennyiben pedig a női oldalon csökken a fertilitási potenciál, akkor a férfi oldal kompenzáló szerepére lenne szükség [4, 5].

Közép-Kelet Európa az egyik legmagasabb meddőségi rátájú régió. Hazánkban a népesség növekedési arányszámai az uniós átlag alattiak. Míg a populáció fenntartásához – a statisztikai számolások szerint – egy nő életében 2,1 gyermek születése lenne szükséges, addig Magyarországon ez a teljes termékenységi arányszám 2019-ben 1,49 volt (a korábbi évekhez képest növekedett!). Összehasonlítva az előző év adataival, a szülőképes nők számának visszaesése jellemző. Évente több mint 150 000 gyermek születése lenne szükséges ahhoz, hogy népességünk a gyarapodás felé induljon, ezzel szemben a Központi Statisztikai Hivatal (KSH) adatai szerint 2019-ben csak 89 200 gyermek jött világra. A halálozások száma közel 130 000 fő volt, ami azt jelenti, hogy az ország népessége közel 40 000 fővel csökkent egy év alatt! A drasztikus irányzat egyik oka a férfiak nemzőképeségének folyamatos romlása, a férfimeddőség [6].

2.1.4. A férfimeddőség okai

Az akaratuk ellenére gyermektelen párok felében gyengébbek (referenciaérték alatti) a spermáparaméterek, vagyis a férfiak csökkent fertilitási képessége igazolható.

A férfimeddőség okai igen szerteágazók lehetnek, de alapvetően a következő csoportokba sorolhatjuk azokat:

- a) veleszületett vagy szerzett urogenitális rendellenességek
- b) genetikai károsodások
- c) endokrin zavarok
- d) emelkedett hőmérséklet a herékben (herevisszér-tágulat)
- e) urogenitális infekciók
- f) immunológiai tényezők

- g) rosszindulatú betegségek
- e) életmódi körülmények

Az ismeretlen eredetű férfimeddség kifejezés magában foglalja az idiopátiás, azaz ismeretlen okú és a megmagyarázatlan (unexplained) nemzőképeség-zavart. Idiopátiás férfimeddségről akkor beszélünk, ha a betegünknek nincs nemzőképeséget befolyásoló kórtörténete sem fizikális vizsgálata, valamint az endokrin és genetikai státusza is negatív, de a spermavizsgálat, ill. a funkcionális tesztek kóros eredményt mutatnak. A magyarázatlan eredetű meddség, a megfelelő spermavizsgálati eredmény ellenére fennálló párkapcsolatot jelenti, női ok jelenléte nélkül. Az elmúlt évek során a folyamatosan fejlődő andrológiai diagnosztika és sebészi terápia eredményeképpen a férfiak ismeretlen eredetű nemzőképeség-zavarainak aránya 65%-ról 30%-ra csökkent. Ezeknek a férfiaknak a kórtörténetében nem szerepelnek a termékenységet befolyásoló betegségek, normálisak az eredményeik a fizikális vizsgálat, az endokrin, genetikai és biokémiai laboratóriumi vizsgálatok során. Az idiopátiás férfimeddség háttérben feltételezhetően több tényező, például a környezetszennyezés által okozott, még nem kimutatható endokrin károsodások, a reaktív oxigénszármazékok vagy genetikai és epigenetikai rendellenességek állhatnak [7].

2.2. A férfimeddség alapvizsgálata, a spermium funkciói

2.2.1. A spermaanalízis

A spermavizsgálatok mindennapi gyakorlatba való bevezetése az 1930-as évekre datálódik. A vizsgálatok nem voltak standardizálva, az egységes kritériumrendszer kialakítása a WHO részéről az 1980-as években kezdődött. A spermaanalízis egységesítése érdekében azóta 5 kézikönyvet adtak ki, jelenleg a legutóbbi, 2010-es kiadás szerint végezzük a vizsgálatokat. Ez a kézikönyv magában foglalja a spermaanalízis kivitelezésének lépéseit, a szükséges laborfeltételeket, és a megfelelő értékelés szempontjait is. A 2010 óta napvilágot látott nemzetközi szakmai irányelvek egyértelműen ezt a módszert preferálják; az Európai Urológus Társaság és az Európai Andrológiai Akadémia legfrissebb szakmai irányelvei egyaránt leszögezik, hogy csak az

ilyen módszerrel készült spermavizsgálatok értékelhetők andrológiai szempontból, ezektől eltérni nem lehet!

A spermaanalízis előtt elvárt ondótávozási szünetet is előírja a WHO, melyet 2–7 napban határoz meg, a klinikai gyakorlatban azonban 3–5 nap önmegtartóztatás mellett végezzük a vizsgálatokat. A makroszkópos jellemzők dokumentálását is előírja a WHO. A fertilitásra alapvető hatással bír az ondóminta mennyisége (térfogat), így ennek lemerésére különösen hangsúlyt kell fektetni. A makroszkópos jellemzők között fontos továbbá az ondó színének, szagának és vegyhatásának (pH) dokumentálása is.

Az úgynevezett klasszikus spermamparaméterek kiemelten fontos jellemzői a nemzőképességnek. A spermiumok milliliterenkénti koncentrációja (spermiumkoncentráció), ill. a teljes ondóvolumenben számolt mennyisége (spermiumszám), az ivarsejtek mozgása (célirányos, nem célirányos motilitású, és a nem mozgó spermiumokat kell számolni) és alaki felépítése (normális morfológia) a megtermékenyítő-képesség alapvető meghatározói.

A spermiumkoncentráció számolását számlálókamrában (leggyakrabban Neubauer-, vagy Makler-kamra használatos) végezzük. A motilitás megítélése is natív mintában történik, ez megfelelő képzettséget és jelentős rutint igényel. A morfológiai analízishez festett kenetet készítünk, és nagyobb nagyítást használunk. Újabban számítógépes rendszerek is rendelkezésre állnak méréseink objektív kontrolljához, ill. első sorban klinikai vizsgálatok végzéséhez.

A spermaanalízis alapvető részét képezi még a fehérvérsejtek vizsgálata is. Ezek elkülönítése speciális festési eljárást igényel, a leukocyták koncentrációját millió darab/ml mértékegységben határozzuk meg. Szükséges továbbá a hímivarsejtek vitalitásának ismerete is, ami újabb festési eljárás végzését teszi szükségessé. Az alapvizsgálat része az immunológiai kórokok szűrésére végzett MAR-teszt (kevert antiglobulin reakció, mixed antiglobulin reaction) is.

2.2.2. Normális értékek, kóros spermaképek

A klasszikus spermamparaméterek tekintetében a WHO 2010-ben eltörölte a normálisértékek fogalmát, helyettük alsó referenciaértékeket jelölt meg. Ez az alsó határ tulajdonképpen azon értékeket jelöli, amelyeknél rosszabb paraméterekkel igen alacsony

az egy éven belüli spontán fogamzás valószínűsége. Az értéksor alapját a WHO által kiadott kézikönyvben található percentilis táblázat képezi, amelyben több nemzetközi centrumban végzett felmérés alapján összegezték azon férfiak adatait, akik 20 és 30 év közötti, egészséges partnerüknél egy éven belül spontán terhességet okoztak. Az így fertilisnek tartható populáció spermaanalízisének adatait közölték a táblázatban. A betegvizsgálat során a kapott eredményeket ezekkel az értékekkel hasonlítjuk össze, így pontosabb vélemény formálható az egy éven belüli spontán fogamzás esélyéről. A táblázat 5-ös percentilis oszlopába került értékek az ún. referenciaértékek alsó határai. Spermiumkoncentráció vonatkozásában ez 15 millió/ml, a progresszív motilitás tekintetében 32%, a normálistis spermiummorfológia esetén 4% [3]. Ezek az adatok azt is jelentik, hogy az alsó referenciaértékekkel rendelkező férfiak a fertilis populáció 5%-át adják, tehát akik egy éven belül terhességet okoztak, azoknak 95%-a ennél jobb paraméterekkel bír. Így egyértelmű, hogy ezek semmiképpen sem tekinthetők normális értékeknek, értékelésüket megfelelő körültekintéssel kell végezni! Az 1. táblázat összefoglalja az érvényben lévő referenciaértékek alsó határait.

1. táblázat. A klasszikus spermamparaméterek alsó határértékei (WHO 2010) [3]

1. Táblázat	
Paraméter	Referenciaértékek alsó határai (határértékek)
Összspermiumszám (10 ⁶ /ejakulátum)	39 (33–46)
Spermiumkoncentráció (10 ⁶ /ml)	15 (12–16)
Összmotilitás (PrM + NPM %)	40 (38–42)
Progresszív motilitás (PrM %)	32 (31–34)
Vitalitás (élő spermium %)	58 (55–63)
Morfológia (normálistis morfológia %)	4 (3,0–4,0)

A spermiumok száma, motilitása, morfológiája alapján az ejakulátum minőségi eltéréseinek elnevezését a 2. táblázat mutatja be.

2. táblázat. A leggyakrabban előforduló kóros spermaképzeltérések (WHO 2010) [3]

2. Táblázat	
Oligozoospermia	Csökkent hímivarsejt-koncentráció: kevesebb mint 15 millió/ml
Azoospermia	Nem található hímivarsejt a mintában
Asthenozoospermia	Csökkent mozgás, a progresszív motilitás kevesebb mint 32%
Teratozoospermia	A normális morfológia kevesebb mint 4%
Necrozoospermia	Csak életképtelen spermiumok találhatóak a mintában
Globozoospermia	Kerek fejű spermiumok
Cryptozoospermia	Spermiumokat csak a centrifugált mintában lehet találni

2.2.3. A spermiumok érése és célba jutása: a spermiumok funkcionális vizsgálatának alapjai

A serdülőkorban zajló változások hatására elindult spermatogenezis – szerencsés esetben – az életkor végéig fennmarad, azonban az idősödés során negatív irányú változások következnek be.

A spermiumképzés a herecsatornácskákban (tubuli seminiferi contorti) kezdődik. Számos külső tényező befolyásolja a spermiumtermelés fiziológiáját. A spermatogenezis optimális hőmérséklete 2–3 °C fokkal alacsonyabb, mint a rektális hőmérséklet. Ez esszenciális a megfelelő működéshez, hiszen maghőmérsékleten (37,5) jelentősen károsodik ez a folyamat.

Alacsony intratesztikuláris androgénkoncentráció mellett nem indul el, és nem is tud végbemenni a spermiumok termelődése. Maga a spermatogenezis 74 napig tart, a herecsatornácskákban való átjutás során egyben érés is történik, de a végleges érési folyamat a mellékherében fejeződik be. A spermiumtermelés első szakaszát

spermatocitogenezisnek nevezzük: ennek során a spermatogóniumok osztódásnak indulnak, egy csírasejtből végül négy spermátida keletkezik: a spermatogóniumból primer, majd szekunder spermátocita lesz, melyek végül kerek, később elongált spermátida formát öltenek. Az elongált spermátidák még mindig éretlen sejteknek számítanak, hiszen végleges megtermékenyítő-képességüket csak a spermatocitogenezis során érik el. Ez a folyamat négy szakaszra osztható: az első fázisban a Golgi-testek enzimeit létrehozzák az akroszómát, amely a második, úgynevezett akroszómális fázisban konzisztens formáját is elnyeri. A harmadik fázis során kialakul a hímvarsejtek farka, melyet legvégül a citoplazma későbbiekben felesleges részének elvesztése követ. A végleges formájukat elnyerő spermiumok a tubulusok lumenében gyűlnek össze, majd a herecsatornácskákon keresztül a mellékherébe jutnak, ahol 14 nap alatt véglegesen megérnek. Ejakulációkor innen kerülnek az ivarsejtek az ondóvezetékbe (ductus deferens), majd a prosztatába és az ondóhólyagok (valamint a járulékos nemi mirigyek) váladékával egyesülve, a húgycsőbe. A hímvessző hüvelybe juttatásához elengedhetetlen az erekció: szexuális izgalom hatására a barlangos testek vérrel telítődnek, és feszülő üregekké alakulnak, az elvezető erek kompressziója miatt létrejön a merevedés.

Az ejakulátum térfogatának csak elenyésző mennyiségét adják a spermiumok: az ondó nagy részét a prosztatából és az ondóhólyagból ürülő speciális váladék alkotja, amely szükséges a spermiumok megfelelő életképességéhez. Ez a transzportközeg kell ahhoz, hogy az ép spermiumok – az ejakulációt követően a méh nyákcsapjára jutva – a megtermékenyítést el tudják végezni [1].

2.2.3.1. A legfontosabb spermiumfunkciók

A spermiumok az ejakuláció után a hüvelybe kerülve feljutnak a méh üregébe, és általában a petevezetőkben találkoznak a petesejtekkel. A megtermékenyítés után a zigóta beágyazódása a méhben történik meg, az erre felkészült endometriumban.

Az utóbbi években egyértelművé vált, hogy a klasszikus spermáparamétereiből, bár azok alapvető jellemzői a nemzőképességnek, a hímvarsejtek funkcionális épségére nem lehet következtetni. Ezért napjainkban a spermavizsgálat mellett nagy jelentősége van a funkcionális teszteknek is. Ezekkel közelebb kerülhetünk a megtermékenyítő-

képesség korrekt megítéléséhez. Számos klinikai vizsgálat igazolta az új tesztek meghatározó fontosságát, és evidenciájuk is növekszik, de jelenleg még nem általánosan evidenciaszintűek.

A legfontosabb funkcionális tesztek a spermiumok megtermékenyítő-képességét vizsgálják. Ellenőrizhetjük a hímivarsejtek DNS-ének fragmentáltságát, ami fontos információt nyújt a spontán fogamzás esélyeiről, irányt ad a mesterséges megtermékenyítési módszerek típusának megválasztásához, és előre jelzi azok sikerességének esélyét. Fertilizálni csak az ép membránnal bíró, ép örökítő anyagot tartalmazó, érett spermiumok képesek, a hialuronsav-kötő teszt (hyaluronian binding assay – HBA) ezek arányát segít meghatározni. Ma már hazánkban is elérhető a szeménális plazma oxidatív-reduktív egyensúlyának vizsgálata, amely szintén meghatározó terápiás konzekvenciákkal bír. Az infekciók gyanúját különböző proteininfekciós markerekkel ellenőrizhetjük, lehetőségünk van az ondót adó szervek biomarkereinek biokémiai tesztelésére, és vizsgálhatjuk az akroszómareakció épségét is. A korszerű andrológiai diagnosztika tehát ezeket a tesztek is magában foglalja.

2.3. Kiemelt epidemiológiai tényezők

Számos olyan faktor ismeretes, amely a betegségek elterjedésében, bizonyos kórképek háttérében befolyásoló hatással bír. Meddőség esetén az életmódbeli változások ok-okozati összefüggése a fertilitással a nők esetében sokkal egyértelműbben alátámasztott, mint a férfiak esetén.

2.3.1. Epigenetikai faktorok

Epigenetikai faktoroknak nevezzük azokat a hatásokat, amelyek olyan örökölhető fenotípusváltozásokat idéznek elő, amelyek nem járnak a DNS szekvenciájának megváltozásával [8]. Ezek a környezeti hatások azonban különböző mechanizmusok mentén, később akár átörökíthető formákban is manifesztálódhatnak. A kromoszómák által meghatározott nemű embrió méhen belüli fejlődése számos epigenetikai tényező által befolyásolt.

Újabban az észak-európai országokban észlelték és igazolták, hogy a férfiak nemzőképességének romlása mellett a here rosszindulatú daganatainak előfordulása is növekvő tendenciát mutat. A két eltérés esetleges közös eredetét kezdték vizsgálni. Ez vezetett a tesztikuláris diszgenezis szindróma (testicular dysgenesis syndrome – TDS) fogalomkörének meghatározásához, amelyben a környezeti faktorok jelentős szerepet játszanak. A folyamat lényege, hogy a feltehetően maternális ösztrogének hatására, embrionális korban a herék fejlődésében zavar keletkezik, amely később manifesztálódó tünetekben írható le. A korai ösztrogénimpulzus ugyanis hereleszállási zavarhoz, húgycsőfejlődési rendellenességhez, Sertoli- vagy Leydig-sejt-diszfunkcióhoz vezethet. A Sertoli-sejtek működésének zavara felnőttkorban nemzőképesség-zavart, a Leydig-sejt-diszfunkció pedig hypogonadismust okoz. A TDS prediktív faktora a malignus heredaganatok kialakulásának is. Ezek a tényezők a TDS komponensei; amennyiben belőlük egyszerre legalább 2 jelen van, már tesztikuláris diszgenezis szindrómáról beszélünk. Ezen esetekben gyakrabban fordul elő az ultrahangvizsgálattal igazolható microlithiasis (heréken belüli apró meszesedések), amely a TDS esetleges újabb komponense lehet, bár ez a megállapítás jelenleg még nem evidenciaszintű [9].

Nem csak az embrionális korban fellépő környezeti hatásoknak lehet negatív befolyása a termékenységre: számos ilyen faktor a spermiumfunkció vagy a spermiumok minőségének romlásán keresztül csökkenti a spontán fogamzás esélyét.

2.3.2. Életmódi faktorok

A férfiak nemzőképesség-zavarának hátterében számos, életvitelből adódó tényező állhat. A spermaparaméterek globális csökkenésében az életmódbeli faktorok szerepe egyre inkább kutatott és feltárt. Az elmúlt években evidenciaszintű tényé vált, hogy az életvitel a nemzőképességet jelentősen befolyásoló tényező. Számos kutatás folyik a rendszeres fizikai aktivitás hiányának, az élvezeti szerek túlzott fogyasztásának erőteljes negatív hatásáról, ugyanígy az elhízás, az étkezési szokások és a stressz is egyre nagyobb teret kapott az infertilitás hátterének vizsgálatában. Ma már tény, hogy nemcsak az anyai, de az apai életkor is meghatározó faktor: olyan hatást gyakorol, hogy külön kórkép került leírásra „idősödő apák gyermekeinek betegségei” néven. Fontos továbbá a

lakás- és munkakörülmények, a sugárzás, a toxinok és a dopping befolyásoló szerepe [10]. A fenti felsorolásból is látható, hogy a számos genetikai és szerzett eltérés mellett nem kis hangsúllyal számítanak befolyásoló tényezőnek az epigenetikai faktorok is.

Nem véletlen, hogy a férfiak nemzőképességi paramétereinek szignifikáns csökkenése mellett a túlsúly, az elhízás, a magas vérnyomás, a cukorbetegség, valamint a szív- és érrendszeri betegségek előfordulása is jelentősen gyakoribb. Ezek a kórképek gyakran mutatnak összefüggést az oxidatív stressz állapottal is.

Látható, hogy az életmódi faktorok ismerete elengedhetetlen, feltétlenül szükséges tehát a korrekt anamnesztikus feltárás, hiszen a nemzőképesség megítélésében vagy javítása terén ezeknek a számításba vétele is segíthet a sikeres kezelés kivitelezésében.

2.3.3. Túlsúly, elhízás

Jelenleg a túlsúly a világ népességének több mint egyharmadát érinti [11]. Ha a jelenlegi irányzatok folytatódnak, 2030-ra a világ 38%-a lesz túlsúlyos, további 20%-a pedig elhízott [12]. Az elhízás világviszonylatban is az elsőszámú, megelőzhető halálozási ok, amely számos kísérő betegségen (szív- és érrendszeri, ízületi és rákbetegségek, cukorbetegség, alvási apnoe) keresztül vezet a XXI. század egyik legnagyobb közegészségügyi kihívásához [13, 14]. Magyarországon különösen fontos ezekről az irányzatokról beszélni, hiszen az OECD 2019-es felmérése alapján az Európai Unió egyik legelhízottabb nemzete vagyunk, világviszonylatban a negyedik helyet elfoglalva [15].

2.3.4. Az elhízás mérőszámai

A WHO definíciója szerint elhízásról beszélünk olyan túlzott zsírfelhalmozás esetén, amely az egészségre veszélyt jelent [16]. A túlsúly jelenlegi kategóriáit a WHO a BMI (body mass index), azaz testtömegindex alapján határozza meg: egy adott személy kilogrammban megadott testtömege, elosztva a méterben kifejezett testmagasság négyzetével [17]. A létrehozott kategóriák alapján túlsúlynak számít, ha a testtömegindex a 25–30 kg/m² tartományba esik, elhízásnak, ha BMI meghaladja a 30 kg/m²-t. A BMI azonban „szemet húny” bizonyos tényezők felett: mint például a zsíreloszlás és a centrális

elhízás, amelyek nemcsak pontosabban jelzik a túlsúly állapotát, hanem számos egyéb egészségkárosodáshoz is társulnak [18]. A centrális elhízás mértéke a haskörfogat értékből látható. A derék–csípő arány (waist-to-hip ratio, WHR) olyan viszonyszám, amely figyelembe veszi a testfelépítésben észlelhető különbségeket, bizonyítottan nagyobb érzékenységet mutat több betegség által okozott mortalitás előre jelzésében. Kiszámítása: a derék területét osztjuk a csípő területével [19, 20].

2.3.5. Az elhízás és a meddőség kapcsolata

Az elhízás női fertilitásra gyakorolt hatása már régóta kutatott és ismert téma. Összefüggésük egyértelműen igazolt, így a policisztás ovarium szindróma (PCOS), a nehezebb teherbe esés, a vetélések aránya, a terhesség alatti komplikációk száma mind magasabb arányt mutat túlsúlyos nők esetén [21]. Természetesen ezek a szövődmények egyre több stimulált ciklushoz, lombikbeavatkozáshoz (in vitro fertilizáció, IVF, vagy intracitoplazmatikus spermiuminjekció, ICSI) vezetnek. A női oldalon már jobban tisztázott téma az utóbbi évtizedben egyre nagyobb hangsúllyal kerül elő férfiak esetében is, és egyre hangsúlyosabbá válik a férfiak nemzőképességének megítélése kapcsán.

A férfiaknál jelentkező túlsúly és a csökkent fertilitási potenciál kapcsolatának kutatásai alapján a nemzőképesség károsodásának egyik oka lehet az elhízott férfiak nagy mennyiségű zsírszövetében a citokróm-P450 szupercsaládba tartozó aromatáz enzim fokozott aktivitása, amely visszafordíthatatlanul átalakítja a tesztoszteront ösztradiollá, így a tesztoszteronszint csökkenését és ösztrogénszint emelkedését okozza. Az emelkedett ösztrogénarány negatív visszacsatolás révén gátolja a hypothalamus–hypophysis–here hormontengely működését. Mivel így az LH-impulzusok amplitúdója csökken, végül szekunder (centrális, azaz hipogonadotróp) hypogonadismus jön létre, ami egyértelműen igen káros a hímivarsejtképzésre [22].

A szuprapubikus régióban és a combon felhalmozott zsírszövet károsító hatása nem-csak közvetett, hanem közvetlen is. A lokálisan emelkedett hőmérséklet a hereműködés számára ideális hőmérsékletet megváltoztatja, így a spermatogenezis károsodást szenved. Hasonlóan a herevisszér-tágulat (varicokele) esetén igazolt

hatásmechanizmushoz, megnő a spermiumokban lévő dezoxiribonukleinsav (DNS) fragmentáltsága, csökken a spermiumok vitalitása, a nemzőképesség tehát jelentősen romlik. A DNS-fragmentáció hátterében más, ugyanilyen fontos, és szintén az elhízáshoz, megnövekedett testzsírszázalékhoz köthető folyamatok is jelen vannak: a túlsúly következtében kóros mértékben felhalmozódott reaktív oxigén gyökök (ROS) a DNS számára kifejezetten károsító hatású metabolitok. Olyan, párnélküli elektronnal rendelkező molekulákról van szó, amelyek a hímivarsejtek membránján lipidperoxidáció következményeképpen a sejt belsejébe hatolnak (tehát először sejtmembrán-károsodást okoznak), majd a mitokondriumok DNS-ét fragmentálják. A hímivarsejtek funkcionális paramétereinek károsodása a fertilitási kapacitás csökkenését idézi elő. A folyamat révén autoimmun eltérések is jelentkezhetnek: autoantitestek jelenhetnek meg, amelyek immunológiai alapon vezethetnek a fertilitás további csökkenéséhez [23].

2.4. Herevisszér-tágulat (varicokele)

A herezacskóban elhelyezkedő herék vérkeringése és beidegzése a funiculus spermaticuson keresztül valósul meg. Az artériás vér az arteria testicularisból származik, amely közvetlenül az aortából ered. Az oxigenizált vér a felhasználás után a vénás rendszeren keresztül kerül elszállításra (plexus pampiniformis), a vér a vena testicularisba szedődik össze. A vena testicularis jobb oldalon közvetlenül a vena cava inferiorba, bal oldalon azonban a vena renalisba ömlik. A plexus pampiniformis kóros tágulatát nevezzük herevisszér-tágulatnak, varicokelének. A vena renalisba való beömlés hemodinamikailag kevésbé kedvező, ezért a bal oldalon gyakrabban fordul elő varicokele. Nem kielégítő vénás elvezetés esetén ellenkező irányú is lehet a véráramlás (reflux). Ennek következményeképp a vénák kitágulhatnak, meghosszabbodhatnak, kanyargóssá válhatnak.

A varicokele jobb oldali előfordulása ritkább, ilyenkor a vena cava áramlását gátló térfoglalások ellenőrzése, ill. kizárása szükséges.

2.4.1. A varicokele előfordulása

A WHO 24 ország 34 centrumának adatai alapján feltérképezte a varicokele előfordulását. A plexus pampiniformis vénáinak kóros tágulatát a férfiak 11,7%-ában találták, de jóval magasabb ez az arány (25,4%) a kóros spermaparaméterekkel rendelkező férfiak között [24].

2.4.2. A varicokele káros hatásai

Varicokele következményeképpen gyakori a here méretének csökkenése, a spermakép károsodása, és romlik a Leydig-sejtek működése is.

A herevisszér-tágulat és a nemzőképesség csökkenése között biztosan van kapcsolat, de ennek pontos mechanizmusa a számos kutatás ellenére ma sem pontosan ismert. Több teória is létezik. Ilyen pl. a hőmérséklet hatása: a vénatágulat következtében létrejövő áramlási eltérések miatt a pangó vér a here körül magasabb hőmérsékletet okoz. Szerepe lehet továbbá a kórfolyamatban a vénás pangás révén létrejött hipoxiának, és a metabolitok retrográd áramlásának is, melyek végül csírasejt-károsodást idézhetnek elő. Sok esetben a gonadotropinok és az androgének csökkent szekréciója figyelhető meg. Mindezek együttesen, és külön-külön is a fertilitás csökkenését váltják ki. Bár a teória nem evidenciaszintű, a varicokele összefüggésbe hozható a spermiumok DNS-tartalmának károsodásával is. A folyamat hátterében a herevisszér-tágulat következtében kialakult oxidatív stressz által kórosan felszaporodott reaktív oxigén származékok (szabadgyökök) állnak, továbbá a csökkent antioxidáns kapacitás [5,6]. A károsodás megnehezíti a terhesség létrejöttét, mind spontán, mind asszisztált reprodukciós úton [7, 8].

A herevisszér-tágulat kezelése nyílt műtéti vagy laparoskopos beavatkozás, de napjainkban a legjobb eredményességű „arany standard” eljárás a mikrosebészeti operáció. Létezik intervenciós radiológiai módszer is, bár ez hazánkban nem terjedt el.

A műtéti kezelés előnyei az esetleges fájdalom vagy szkrotális diszkomfort érzet megszüntetésén túl a spermaparaméterek és a terhességi ráta tekintetében is jelentősek

lehetnek a megfelelő indikáció esetén. Ismeretlen eredetű meddőség fennállásakor a 2013-as Cochraine-vizsgálat arra a következtetésre jutott, hogy a műtét után egyértelműen növekszik a párok esélye a terhesség elérésére [25]. Ma már tudjuk azonban, hogy fertilitási szempontból a műteti beavatkozásokból nem mindenki profitál. Éppen ez magyarázza a nemzetközi szakmai törekvést, amely az utóbbi években jelentősen leszűkítette a beavatkozások indikációs kritériumait, megtalálva azokat az eseteket, ahol nagyobb valószínűséggel hasznos az operáció (l. később). A műteti kezelés révén a DNS károsodásának mértéke is javulhat [9,10]. A spermiumok mitokondriumában lévő DNS-kópiák száma és a megtermékenyítő-képesség között fordított az arányosság [12]. Feltételezések szerint az oxidatív stressz állapottal összefüggésbe hozható a DNS-kópiaszám növekedése [13, 14]. Egy prospektív tanulmány vizsgálta a mikrosebészeti varicoelectomia hatását e tekintetben: a műtét hatására nemcsak a DNS-fragmentációs index javult, de szignifikáns csökkenést mértek a mitokondriális DNS-másolatok számában is [12].

Fontos már itt megállapítanunk, hogy a műtét messze nem minden esetben javít a spermaparamétereken, a pontos indikáció (amellyel egy későbbi alfejezetben foglalkozom bővebben) így kiemelt jelentőségű.

2.4.3. A varicocele klasszifikációja

A herevisszér-tágulat klasszikus beosztása a fizikális vizsgálat alapján történik, de használunk radiológiai és ultrahangvizsgálat alapján történő klasszifikációt is. A Dubin–Alemer-kritériumok alapján történő beosztás 4 csoportot különít el (3. táblázat).

3. táblázat. A varicokele fizikális klasszifikációja Dubin és Alemar szerint

3. Táblázat	
Kategória	Leírás
Szubklinikai	Valsalva-manőver alatt nem érezhető, de ultrahangvizsgálattal kimutatható
Grade I.	Valsalva-manőver alatt tapintható
Grade II.	Álló betegen tapintható, de nem látható
Grade III.	Álló betegen látható és tapintható

Az ultrahangvizsgálat alapján végzett besorolás alapja egyrészt a vénák átmérője, másrészt a visszaáramlás (reflux) mértéke. Ultrahangos besorolás szerint Gr.I. a 3–4 mm közötti átmérőjű véna, Gr.II. a 4 mm fölötti átmérő. A visszaáramlás mértéke alapján centrumunkban a Hirsch-féle rendszert használjuk, és a következő kategóriákat különítjük el (4. táblázat):

4. táblázat. Ultrahangvizsgálat alapján történt varicokele-klasszifikáció

4. Táblázat					
Kategória	Leírás				
Grade I	Valsalva-manőverre indukálható reflux				
	<table border="1"> <tr> <td>Pattern I</td> <td>Valsalva-manőver kezdetén</td> </tr> <tr> <td>Pattern II</td> <td>Az egész Valsalva-manőver alatt</td> </tr> </table>	Pattern I	Valsalva-manőver kezdetén	Pattern II	Az egész Valsalva-manőver alatt
	Pattern I	Valsalva-manőver kezdetén			
Pattern II	Az egész Valsalva-manőver alatt				
Grade II	Intermittáló spontán vénás reflux				
Grade III	Folyamatos spontán vénás reflux				

2.4.4. A varicocele kezelése, a beavatkozások indikációja

A varicocele kezelésének, műtétének indikációja régóta vitatott téma. Korábban a herevisszér-tágulat megléte már indikációt jelentett, sőt volt idő, amikor a nem tapintható, szubklinikai varicokelék is műtetre kerültek. A javulás gyenge mértéke készítette a szakembereket arra, hogy nagy létszámú, megfelelő felépítésű vizsgálatokkal szűkítsék az indikációs kört, megtalálva a racionális befolyásoló tényezőket. Az Európai Urológus Társaság (European Association of Urology, EAU) 2019-ben kiadott szakmai irányelvei alapján (Guidelines on Male Infertility) a varicocele műtėti kezelésének indikációja felnőttek esetén legalább 1 (de inkább 2) éve fennálló, női kórok nélküli meddő kapcsolat esetén a tapintható (azaz Gr.II. és Gr.III.) varicocele, ehhez társult spermaképződés vagy az életminőséget érdemben negatívan befolyásoló fájdalom [26]. Hozzá kell tenni, hogy kiemelten fontos faktor a nemzőképesség javításának céljával végzett műtét esetén a partner életkora. Mivel a műtét után létrejövő spermaképződés általában 6-7 hónap után jelentkezik, az időfaktor itt különleges jelentőséggel bír. Az új indikációs területek a korábbi műtėti szám drasztikus csökkenését eredményezik, de az így elvégzett beavatkozások valóban hasznosak és hatékonyak. Az utóbbi évek klinikai kutatásaiból ma már olyan adatok állnak rendelkezésre, amelyek bizonyítják, hogy az így végzett műtét során szignifikánsan tudunk javítani a klasszikus spermamétereken és a fertilitási potenciálon is [27]. A varicocele kezelésének sikeressége a megfelelő indikáción túl nagyban függ a műtėti technikától, azonban a szakmai irányelvek szerint ebben a vonatkozásban a legfontosabb kritérium az operáló orvos gyakorlata. Az EAU szakmai irányelvei között leggyakrabban végzett műtėti eljárások közül (figyelembe véve a szövődményeket és a kiújulási rátát is) a legjobb mutatókat a mikrosebészeti technika adja, amely ma „arany standard”-nak tekinthető. Ezt követi a laparoszkoós beavatkozás, majd a nyílt műtėti és radiológiai technikák következnek. Fontos megállapítani, hogy a legrosszabb eredményeket a magas inguinalis és a szkrotális nyílt műtétetek adják; ezek végzését a korszerű irányelvek nem javasolják [28, 29].

2.5. Antioxidáns étrendkiegészítők szerepe a férfimeddség kezelésében

2.5.1. Antioxidáns terápia a meddség kezelésében

A dolgozatban szereplő mindkét vizsgálat során gyakorta szembesültünk azzal a gyakorlattal, hogy betegeink „ex juvantibus” antioxidáns kombinációk szedéséről érdeklődtek, ill. korábban ilyeneket használtak. Emiatt az idiopátiás férfimeddség részletes tanulmányozásakor feltett szándékunk volt, hogy átfogóbb képet kapjunk a környezeti hatások és az életmódi faktorok szerepéről, az antioxidánsok hatékonyságáról. Ismert tény, hogy a táplálékkiegészítők fogyasztása Európa-szerte a napi rutin része lett, már messze nem csak a sportolókra terjed ki. Ezek az étrendkiegészítők főleg vitaminokat, aminosavakat, makromolekulákat és olyan nyomelemeket jelentenek, melyek erős antioxidáns hatással rendelkeznek.

2.5.2. Oxidatív stressz

Az antioxidáns terápia teoretikus alapja a férfimeddség esetén gyakoribb oxidatív stressz (OS) állapot, és az ennek során felszaporodott szabadgyökök szintje. A szabadgyökök mennyisége a szeminális plazmában több okból kifolyólag is megemelkedhet: oka lehet pl. az idősödés, infekciók, sugárzás, magasabb hőmérséklet, mérgeanyagok, szív-érrendszeri eltérések, környezeti tényezők, valamint életmódi szokások, mint akár az elhízás is. A megfelelő oxidatív és antioxidáns folyamatok hatásának összhangban kell lenniük; az intakt egyensúly az ideális spermatogenezis alapfeltétele. Amennyiben a rendszer oxidatív irányban borul fel, oxidatív stressz alakul ki, melynek andrológiai hatásait egyre pontosabban ismerjük.

Az oxidatív stressz a reaktív oxigénszármazékokon (Reactive Oxygen Species, ROS) keresztül fejti ki károsító hatását. A leukocyták és az éretlen spermiumok által termelt intermedierék párosítatlan elektronokkal rendelkeznek, ami igen magas oxidációs képességet jelent. Ennek a folyamatnak a spermiumok fiziológiás érésében esszenciális jelentősége van, ám a túlzott ROS-tartalom az egyensúlyt könnyen felbillentheti, és ezáltal OS állapothoz vezethet. Az OS a spermiumok tekintetében is igen kedvezőtlen, hiszen a hímivarsejtek membránjának lipidkomponensei a szabadgyökök által oxidatív

károsodást szenvednek, elvesztik rugalmasságukat, és így motilitási zavar jön létre. Az OS genomikus DNS- károsodást is előidézhet, és később, a mitokondriumokba behatolva a mitokondriális DNS fragmentációját is okozhatja. Mindezek mellett az oxidatív stressz genotoxicitása és kedvezőtlen mutagén hatása is ismert, továbbá károsan befolyásolja a spermiumok transzportját, a megtermékenyítés folyamatát (az akroszómareakciót és a fúziót), valamint az embrió fejlődését. Korábbi vizsgálatok és közlemények kimutatták, hogy meddőség, ill. csökkent nemzőképesség esetén a szeminális plazmában emelkedett ROS-koncentráció mérhető. Ezekre a folyamatokra jótékony kezelést jelent az antioxidáns terápia: a rendkívül magas oxidációs képességgel bíró párosítatlan elektronpárok semlegesítésével végeredményben a spermiumok működését javítja.

3. Célkitűzések

Értekezésem két fő pilléren nyugszik. Az egyik a nemzőképességet rontó életmódi és epigenetikai tényezők, melyek közül a legégetőbb társadalmi problémát kiválasztva, a túlsúly és az elhízás hatásait vizsgáltuk. A másik alappillér, a herevisszér-tágulat, mint kóroki tényező vizsgálata az infertilitás tekintetében, ahol ellenőriztük és összehasonlítottuk az epidemiológiai adatokon kívül a mikrosebészeti és a laparoszko-pos műtétek hatékonyságát. Harmadik célkitűzés a jelenleg igen divatos antioxidáns kezelésekről szerzett tapasztalatok gyakorlati értelmezése, a rendelkezésre álló irodalmi adatok összegzése alapján. Ebben a részben összefoglaljuk a férfimeddség nem hormonális, gyógyszeres kezelési lehetőségeinek jelenlegi evidenciáit is.

Célkitűzéseink:

1. A legtöbb tanulmány, amely a fertilitás és a túlsúly közötti összefüggést vizsgálja a BMI-t veszi alapul a túlsúly meghatározására [30]. Viszonylag limitált a rendelkezésre álló információ a centrális obesitas potenciális szerepéről. Értekezésem egyik célja, hogy felmérjük az elhízás és a fertilitási paraméterek kapcsolatát, majd összehasonlító statisztikai elemzést végezzünk a BMI és a centrális elhízást jelölő faktor, a WHR vonatkozásában.

Elsődleges célunk, hogy bemutassuk az elhízást jelző mutatók (BMI és a WHR) kapcsolatát a klasszikus spermamparaméterekkel, ellenőrizve destruáló hatásukat a fertilitásra. A spermiumkoncentrációt, a progresszív motilitást és a normális morfológiát választottuk elsődlegesen vizsgálandó spermamparaméternek.

Másodlagos célunk, hogy megvizsgáljuk a centrális elhízás potenciális szerepét annak felméréseivel, van-e különbség a BMI és a WHR között a kiválasztott spermamparaméterekhez való viszonyukban. Más szóval, a BMI-t és a WHR-t az összehasonlíthatóság érdekében standardizálva kimutatható-e a WHR jelentőségét megerősítő bármely lényeges különbség az adott spermamparaméterrel való viszonyukat figyelembe véve. Ennek jelentősége, hogy érdemes-e különbséget tennünk az általános elhízás, vagy a centrális obesitas között a nemzőképesség tekintetében.

2. Budapesti centrumunk vezetésével 2014-ben multicentrikus vizsgálat indult a herevisszér-tágulat vonatkozásában. Négy nemzetközi klinikai központ vett részt a programban: Urológiai Klinika, Belgrád, Szerbia; Akdeniz Egyetem, Antalya, Törökország; L'Osedale di Circolo, Varese, Olaszország; és a koordináló központ, a Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikáján működő Andrológia Centrum. A vizsgálat szupervizori tevékenységét prof. Huszár Gábor (†) látta el a Yale Egyetemről (New Haven, USA).

Jelen értekezés a hazai adatokat ismerteti. Megvizsgáltuk a nemzetközi, multicentrikus, prospektív klinikai vizsgálat keretében a herevisszér-tágulat súlyosságának korrelációját a klasszikus spermamparaméterekkel. Ezen felül az új indikációs kritériumoknak megfelelően végzett műtéti technikák sikerességét is összehasonlítottuk: melyik műtéti technika mondható eredményesebbnek a fertilitás javításában?

3. Harmadik célkitűzésünk a jelenleg alkalmazott antioxidáns terápiák indikációjának és a kezelés várható eredményességének meghatározása volt. Az elmúlt 15 év szakmai irodalmát átnézve megvizsgáltuk a táplálékkiegészítők férfimeddség esetén történő alkalmazásának jelenlegi tapasztalatait. Célunk: átfogó képet adni a megfelelő indikációkról, az adagolás és túladagolás esetleges veszélyeiről, valamint a terápia dozizálásának, időtartamát illető szakmai állásfoglalásról.

4. Módszerek

4.1. Spermaanalízis

A spermaanalíziseket a WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen 5th Edition (2010) kézikönyve alapján végeztük.

Az útmutató egyértelműen kijelenti, hogy a standard spermaanalízis során a legmegbízhatóbb eredmény elérése érdekében a mintát legalább 2 és legfeljebb 7 napos szexuális absztinencia után kell gyűjteni [3]. A klinikai gyakorlatban világszerte ezen időintervallumon belül a 3–5 nap vált be általánosan. Ehhez igazodva mintaadás előtt minden paciensünk betartotta az előírt absztinenciaszabályt.

A standardizált spermiumkoncentráció mellett a progresszív motilitást és a normális morfológiát használtuk az elemzéshez, mint elsődleges mutatókat. A spermiumkoncentrációt millió/milliliterben (M/ml) mértük, hemocitométeres módszerrel, Neubauer-féle sejtszámláló kamrában. A spermiumok progresszív motilitását natív készítményben vizsgáltuk, Diff-Quick®-féle festést használtunk a normális morfológia értékeléséhez. A mintákat Olympus CX21 mikroszkóppal, 400-szoros nagyítással vizsgáltuk, és minden analízist ugyanaz a (kiemelkedő rutinnal bíró) személy végezte. A progresszív motilitás és a normális morfológia az összes sejthez viszonyított százalékos értékben került megadásra. A Nikon Eclipse E200 mikroszkóppal számítógépes úton végzett spermaanalízist (CASA Sperm Class Analyzer - Microptic Automatic Diagnostic System, Spanyolország) használtunk a koncentráció és a motilitási adatok minőségellenőrzéséhez.

4.2. Epidemiológiai faktorok – a vizsgálat módszerei

A Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikájának Andrológiai Centrumában zajló klinikai vizsgálat során 2011 és 2018 januárja között meddségi kivizsgálásra jelentkezett, a későbbi részletes diagnosztikai eljárások során idiopátiás esetnek bizonyult 1188 férfi adatait analizáltuk. A következő változók kerültek rögzítésre: vizsgálat időpontja, a páciensek születési dátuma, a testparaméterek (magasság, súly, derék-, csípőkörfogat), valamint a WHO szerinti spermaanalízisek eredménye

(spermiumkoncentráció, spermiumszám, teljes motilitás, progresszív motilitás, normális morfológia). Az aktuális életkor a születési dátum és a megjelenés időpontjának különbségeként lett meghatározva.

4.2.1. Testparaméterek meghatározása

A testmagasság mérése szabványosított mérőszalaggal történt, és centiméterben került megadásra: a cipő levétele után, egyenesen állva, vállakat lazán leengedve, egyenesen előre nézőkön végeztük a méréseket. A páciensek testtömegét kilogrammban, szabványosított digitális mérleg segítségével mértük. A BMI-t ezután számítottuk ki: elosztottuk a kilogrammban meghatározott testtömeget a testmagasság méterben meghatározott négyzetével (kg/m^2). A csípő- és a derék kerületének meghatározása centiméterben történt, a WHO 2011-es irányelveinek megfelelően, állandó 100 grammos terhelésű, feszülésmentes mérőszalag segítségével [31]. A derék kerületét az utolsó tapintható borda alsó határa és a csípőcsont teteje által meghatározott távolság középpontjában mértük. A csípő kerületét a fenék legszélesebb része körül határoztuk meg, a szalagot a padlóval párhuzamosan tartva. A WHR-t ezután a derék kerületének és a csípő kerületének hányadosaként ($W : H$) határoztuk meg.

4.2.2. Adatkezelés és statisztikai elemzés

Az adatok minőségellenőrzését az ismételt látogatások, az adatbeviteli hibák és a kiugró adatok kizárása céljából végeztük el. Az 1345 mintavétel közül 157-et ismételt megjelenés miatt eltávolítottunk, összesen 1188 esetet hagyva (ez a szám megegyezik az összes bevont beteg első látogatásának számával). Ezek közül 1 esetet a hiányzó értékek miatt, 18-at az adatbeviteli hibák miatt, 2-t kiugró értékek miatt zártunk ki a végleges statisztikából. A végleges adatbázis tehát csak a részletes diagnosztika során igazolt idiopátiás eseteket tartalmazta (szervi kóreredetű betegek adatait nem), így a végső vizsgálati minta 1169 betegmegfigyelést foglal magába (az összesen szűrt idiopátiás eset 98,4% -a).

A betegek spermaanalízis-eredményeit a testparaméterek alapján létrehozott következő csoportok függvényében vizsgáltuk: 1. BMI kisebb mint 25, ami normális testtömegnek felel meg (438 beteg), 2. BMI 25 és 29,9 között, „túlsúlyos” tartományba eső érték (510 beteg) és 3. BMI 30-nál nagyobb, „elhízott” kategória (221 beteg). A WHR esetében létrehozott csoportok: 1. a származtatott érték kisebb vagy egyenlő, mint 0,9 kategóriába 361 beteg volt sorolható. 2. 0,9-nél nagyobb értékű WHR-t 361 betegnél láttunk. A különbségeket a Kruskal–Wallis-féle nem-parametrikus teszttel értékeltük.

A BMI és WHR értékeket 0-tól 1-ig terjedő tartományban standardizáltuk (SAS V9.4 szoftver „proc stdize” method = range opcióval), hogy az egyes spermaparaméterek BMI és WHR modelljeinek meredekségi együtthatója összehasonlítható legyen. Azért választottuk ezt a szabványosítási módszert, mert szigorúan követi az eredeti változók eredeti eloszlását, és összehasonlíthatóvá teszi a két különféle változót. Az eredeti értékekkel készült diagram értékei így akár a BMI, akár a WHR alapján ábrázolt paraméter vonatkozásában megfeleltethetők lesznek a standardizált értékekkel ábrázolt diagram értékeivel (kivéve persze a BMI / WHR tengelyeket). Így tehát két x tengelyt használtunk az ábráinknál: egyet az eredeti, egyet a standardizált értékekkel.

Egyváltozós kontingenciatáblázatot készítettünk az eloszlás és az átlagértékek megfelelő ábrázolásához. A kiugró értékek eltávolítását követően a BMI és a WHR, valamint a spermaparaméterek közötti kapcsolat lineáris összefüggése volt látható. Ezért a BMI és a WHR, valamint a spermaparaméterek kapcsolatának megjelenítésére ún. szórásgörbéket (scatter plot) készítettünk, rájuk illesztett lineáris regressziós vonalakkal. Az életkorral korrigált egyváltozós lineáris regressziós vonalakat hoztunk létre, a regressziós vonal meredekségi koefficienseinek és 95%-os konfidenciaintervallumának kiszámítására. Ezek szoros összefüggést mutattak mind a BMI-vel, mind a WHR-rel és a termékenységi mutatókkal is.

Bemutatjuk mind a standardizált, mind a nem standardizált, becsült paraméterértékeket és azok konfidenciaintervallumait, standard hiba (standard error) értékeit, „t” értékeit, és „p” értékeit. Minden spermaparaméterhez min/max vonalparamétert is készítettünk, összehasonlítva az adott paraméterre vonatkozó BMI és

a WHR meredekségi koefficienseit. Statisztikailag szignifikáns különbségnek neveztük, amikor a WHR meredekségi együtthatójának becsült paramétere a BMI meredekségi együtthatójának 95%-os konfidenciaintervallumán kívül esett. Adatkezelésre és elemzésre, valamint adatmegjelenítésre SAS V9.4 szoftvert (SAS Institute Inc. Cary (NC)) használtunk.

4.3. Herevisszér-tágulat – a vizsgálat módszerei

4.3.1. Preoperatív vizsgálatok

206 beteg felelt meg a beválasztási kritériumoknak: legalább 1 éve meddő kapcsolat, tapintható varicokele (tehát a vizsgálatba csak a Dubin–Alemar szerinti Gr.II. és Gr.III-as varicokelével vontunk be betegeket, hiszen a klinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy csak a tapintható, vagy más néven a klinikai varicokele mutat összefüggést a fertilitással). A szűrés során tehát külön hangsúlyt fektettünk a fizikális paraméterek felvételére, a részletes genitális státusz és a Dubin–Alemar-féle varicokele klasszifikáció mellett a testtömegindex és a centrális obesitas is mérésre került, valamint részletes hormonvizsgálatot is végeztünk (TSH, FSH, LH, prolaktin, teljes tesztoszteron, ösztradiol).

A herék volumenének és státuszának teljes felmérése miatt ezután minden betegnél herezacskó-ultrahangvizsgálat is történt, a herevisszér-tágulat és a reflux mértékét színes dopplerezéssel, ultrahangos vizsgálattal határoztuk meg, Hirsch szerint klasszifikálva (l. 4. táblázat).

A spermaanalízist a már fentebb leírt WHO V. módszerek szerint végeztük; az eredményesség megítélése érdekében 3 és 6 hónappal a műtét után terveztük megismételni a tesztet, a műtéti technikák eredményességének felmérése céljából.

A herevisszér-tágulat kezelése sebészi. Az utóbbi években a korábbi széles indikációs terület erősen beszűkült, a szakmai irányvonalak evidenciaszintű következtetéseken alapuló javaslatait tartottuk indikációs kritériumoknak: legalább egy éve meddő kapcsolat, tapintható varicokele, a WHO alsó referenciaértékei alatti spermiumkoncentráció mellett a női meddőségi faktorok hiánya.

A varicocele műtéti kezelését centrumunkban az arany standardnak számító subinguinalis, mikrosebészeti technikával végezzük; ezeket az adatokat az intézetben tevékenykedő, ebben az eljárásban tapasztalt urológus szakorvosok által végzett laparoskopos módszerrel történt beavatkozásokkal hasonlítottuk össze.

4.3.2. A műtétek kivitelezése

Vizsgálatunk prospektív, randomizált felépítésű volt, az Európai Urológus Társaság (European Association of Urology, EAU) szakmai irányelvei szerinti legkedvezőbb kimenetelű, legkevesebb posztoperatív komplikációjú két műtéti technikát használtunk a beválogatott betegek kezelésére. Az összefoglaló elkészültéig elvégzett 45 operáció közül 23 műtétet mikrosebészeti úton, 22 beavatkozást pedig laparoskoposan végeztünk el.

4.3.3. Adatkezelés és statisztikai elemzés

A randomizált, prospektív klinikai vizsgálat első évében 206 beteg felelt meg a beválasztási kritériumoknak. A műtéti eredményességet általánosságban pozitívan (varicocele mérete, műtét előtti spermiumkoncentráció) és negatívan befolyásolt prediktív faktorok (Y-kromoszóma-mikrodeléció, emelkedett FSH-koncentráció, csökkent tesztoszteronszint, kisebb heretérfogat, súlyos oligozoospermia) mind feltérképezésre kerültek. A vizsgálatok adatait a tapintható varicocele súlyosságának függvényében (Gr.II. és Gr.III.) elemeztük. A Gr.II. betegcsoportban 152, míg a Gr.III. esetekben 54 páciens adatai állnak rendelkezésünkre. A két betegcsoportban a paramétereket kétmintás t-próba segítségével hasonlítottuk össze. Minden értéket egy tizedes jegyre kerekítve adtuk meg. Statisztikailag szignifikánsnak a 0,05 alatti p értéket vettük.

4.4. Antioxidáns étrendkiegészítők szerepe a férfimeddség kezelésében – a vizsgálat módszerei

Adatgyűjtés során szisztematikus keresést végeztünk PubMed, Embase, és Google Scholar adatbázisokból. Vizsgálatunkba metaanalíziseket, szisztematikus áttekintő közleményeket, randomizált, kontrollált vizsgálatokat, keresztmetszeti vizsgálatokat, összefoglaló közleményeket válogattunk be az elmúlt 15 év szakmai publikációiból. A kutatásunk során 125 publikáció felelt meg a beválogatás kritériumainak, 12 805, különböző antioxidáns kezelésen átesett páciens adatait dolgozva fel. Ezek eredményeit ismertettük részletesen. Elsődleges végpontként a spermamparaméterek, a DNS-fragmentációs index és a terhességi arányszám javulását, valamint az élveszületést határoztuk meg.

5. Eredmények

5.1. Epidemiológiai faktorok – a vizsgálat eredményei

5.1.1. A minta jellemzői

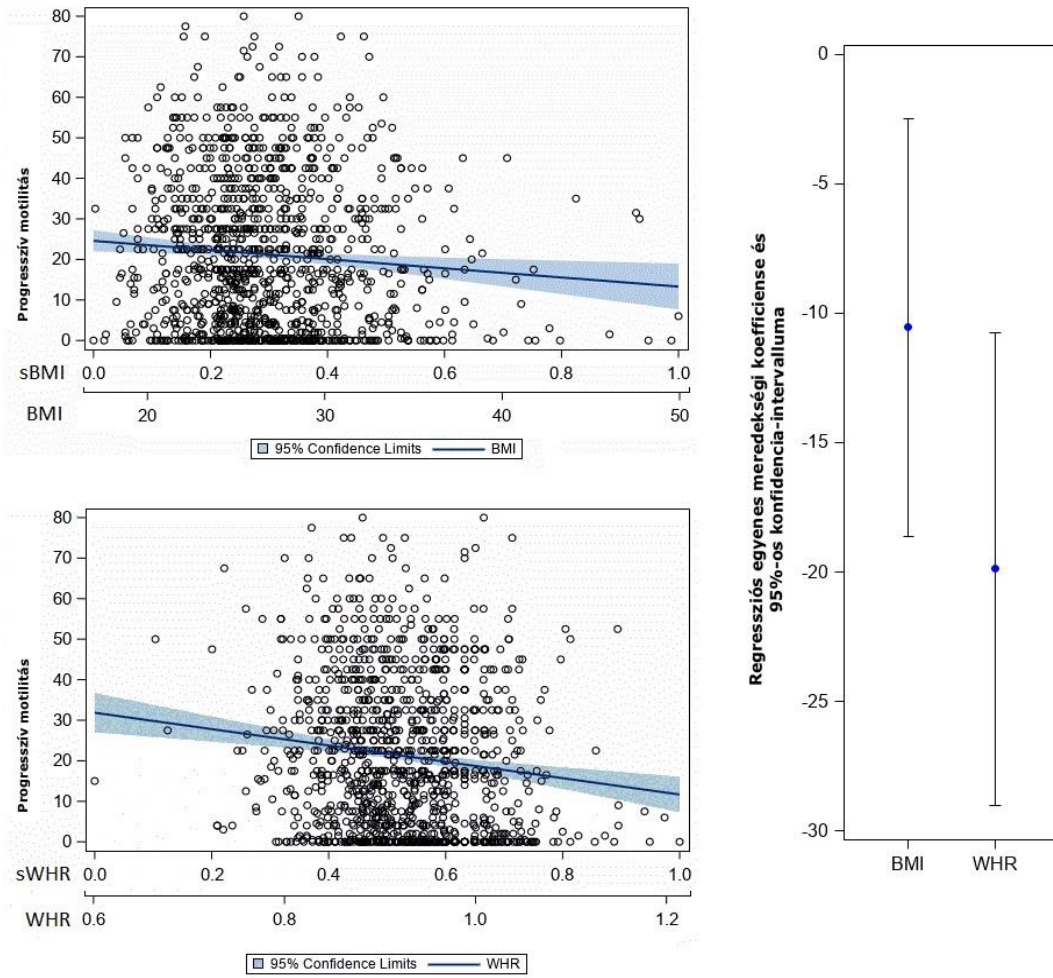
Az 1169 beteg átlagéletkora 38,1 év volt. Az átlagos testmagasság és testtömeg 180,6 cm, illetve 87,3 kg volt – ami átlagosan 26,8-as BMI értéket jelentett. Az átlagos derékkerület 100,9 cm, a csípőkörfogat 94,8 cm volt, az átlagos derék/csípő arány 0,94. Az átlagos spermiumkoncentráció és a spermiumszám 48,7 M/ml, illetve 164,9 M volt. A progresszív motilitás átlagosan 21,2% (egyértelműen asthenozoospermia), a normális morfológia pedig 4,8% volt. Az 5. táblázat mutatja a spermaanalízisek eredményeit: átlagértékeket, a mérvadó eltérést (standard deviáció, SD) és a tartomány szélsőértékeit, a BMI-t és WHR-t kategóriák szerint, valamint azok szignifikanciájának tesztelését. Az ábrák a spermaparaméter-értékek fordított arányú változásait mutatják a BMI és WHR kategóriákkal.

5. táblázat. A spermaanalízisek eredményeinek eloszlása a testparaméterek függvényében

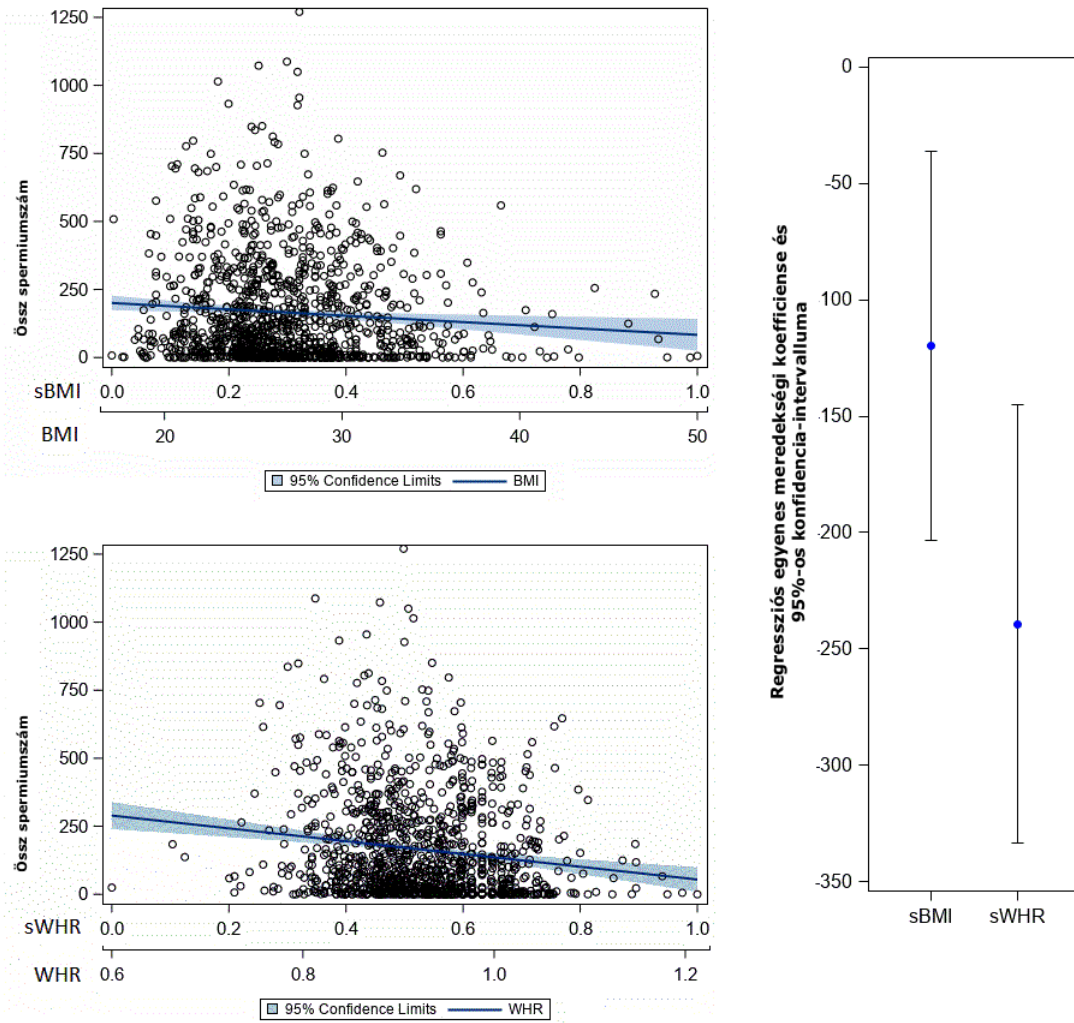
5. Táblázat							
	BMI<25 (N=438)		25<BMI<29,9 (N=510)		BMI>30 (N=221)		Kruskal-Wallis p-érték
	Átlag (SD)	Szélső értékek	Átlag (SD)	Szélső értékek	Átlag (SD)	Szélső értékek	
Spermium-koncentráció (M/ml)	49,6 (50,14)	0–295,2	51,2 (63,5)	0–681,5	41,1 (45,7)	0–256	0,0362
Össz-spermiumszám (M)	174,6 (190,1)	0–1014,3	167,3 (205,4)	0–1270	140,2 (160,6)	0–752,6	0,0239
Progresszív motilitás (%)	22,3 (18)	0–77,5	20,9 (19,4)	0–80	19,5 (18,1)	0–75	0,0582
Normális morfológia (%)	4,9 (4,2)	0–21,5	4,9 (4,9)	0–28	4,3 (4,3)	0–19,5	0,0455
	WHR ≤ 0,9 (N=361)		WHR > 0,9 (N=808)		Kruskal-Wallis p-érték		
	Átlag (SD)	Range	Átlag (SD)	Range			
Spermium-koncentráció (M/ml)	56,3 (56,9)	0–340	45,3 (54,9)	0–681,5	0,0001		
Össz-spermiumszám (M)	201,1 (216)	0–1087,2	148,75 (178,3)	0–1270	<0,0001		
Progresszív motilitás (%)	24,2 (19,1)	0–80	19,9 (18,3)	0–80	0,0002		
Normális morfológia (%)	5,3 (4,9)	0–24	4,6 (4,4)	0–28	0,0672		

5.1.2. A regressziós modellek eredményei

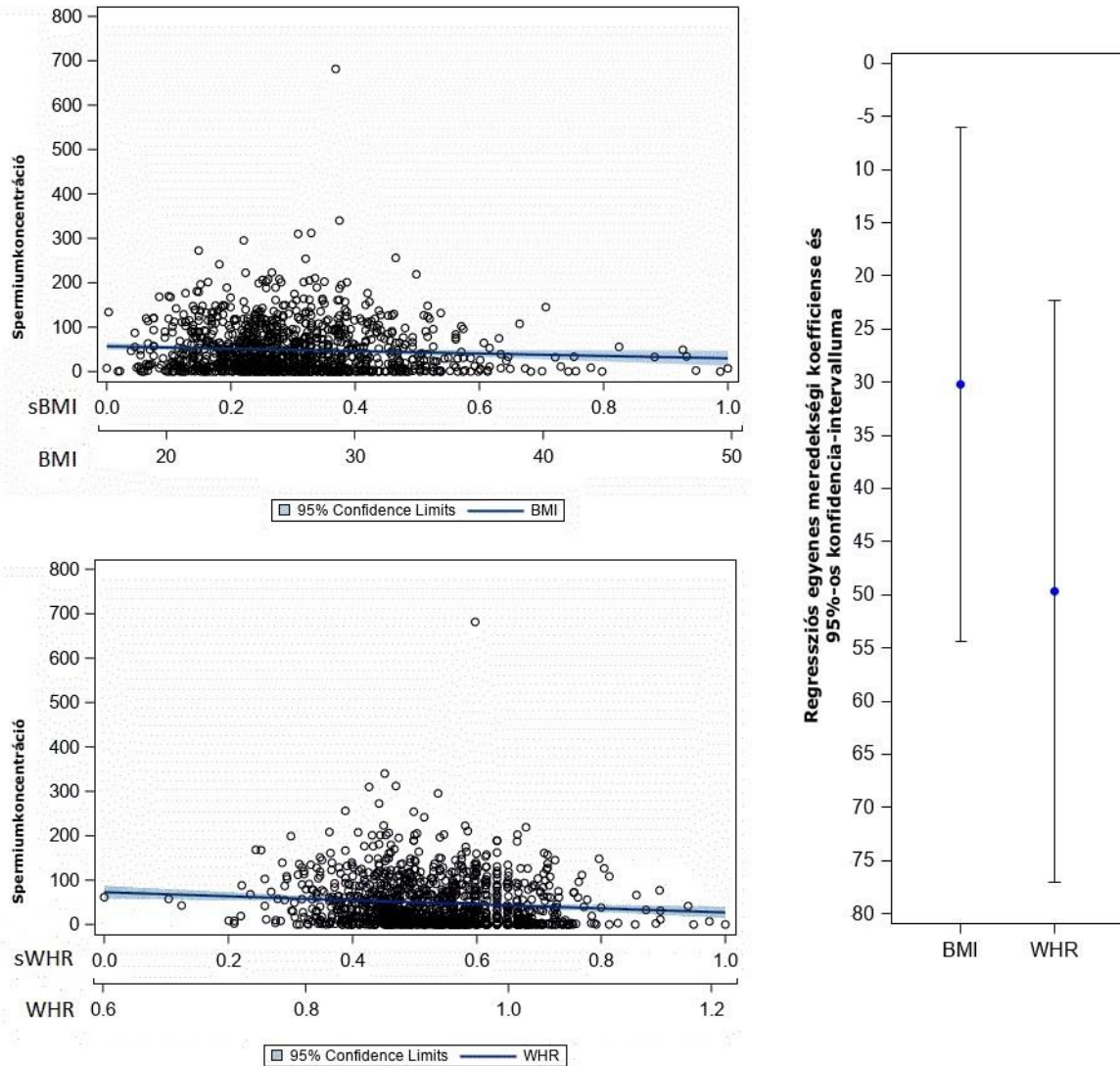
A létrehozott lineáris regressziós modellekben mind a BMI, mind a WHR szignifikáns korrelációt mutatott az életkorhoz igazított spermparaméterekkel. Annak ellenére, hogy az életkorról korigált értékekről van szó, a spermiumkoncentráció és a progresszív motilitás szempontjából ez nem jelentett szignifikáns különbséget, csak a normális morfológia összefüggésében, ahol szignifikánsan negatív korreláció igazolódott, azaz a magasabb életkor alacsonyabb morfológiai értékekkel társult. Minden spermparaméternél összehasonlítottuk a BMI standardizált, becsült paramétereit a WHR értékeivel; a progresszív motilitás és a spermiumszám tekintetében a WHR értékek szignifikánsan alacsonyabbak voltak (erősebb negatív asszociációt jelezve) a BMI becsült értékénél (1. és 2. ábra), azonban ezt a tendenciát nem láttuk a spermiumkoncentráció (3. ábra) vagy a normális morfológia (4. ábra) tekintetében.



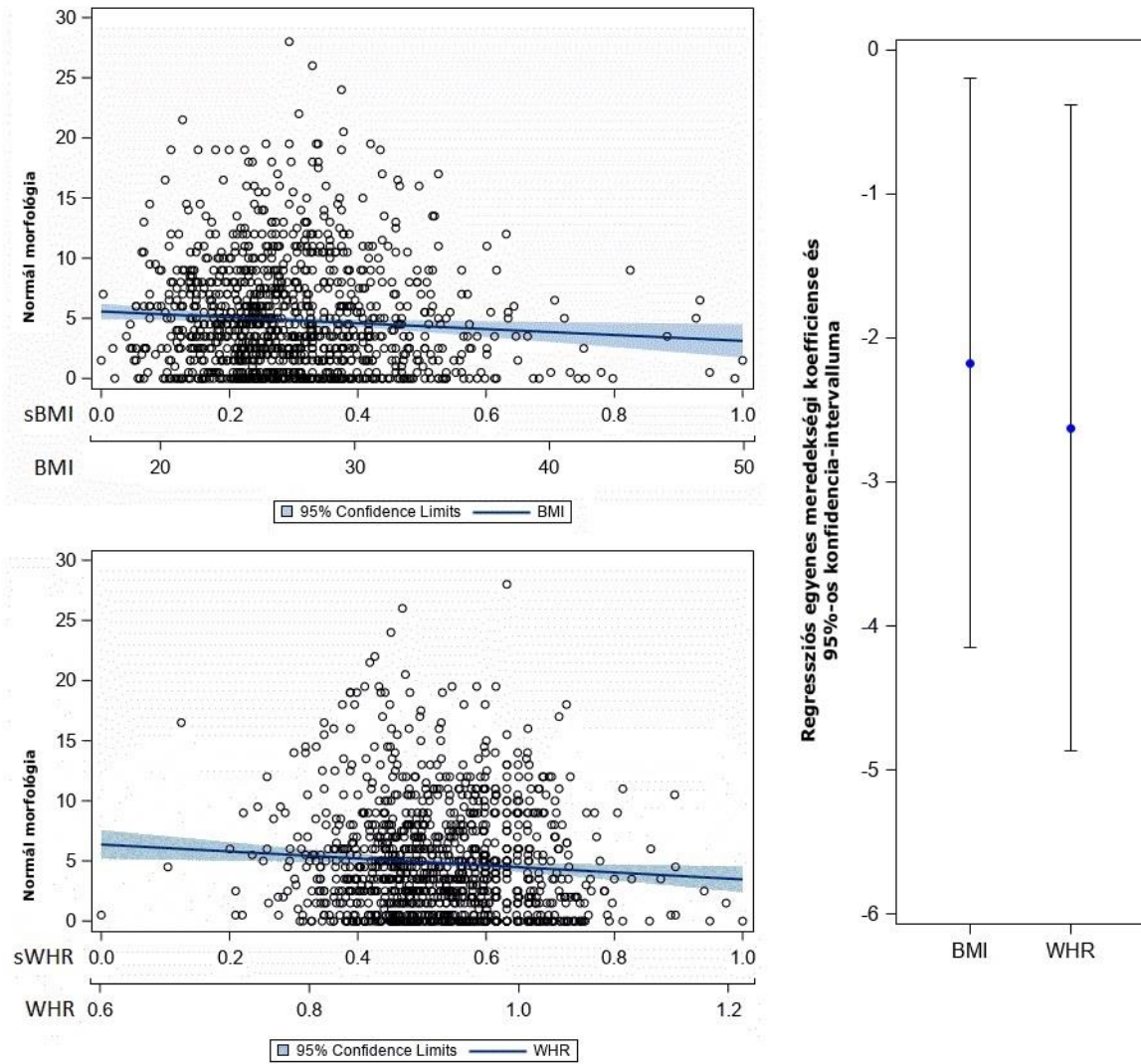
1. ábra. A progresszív motilitás kapcsolata a testtömegindexszel és a derék/csipő aránnyal



2. ábra. A spermiumszám kapcsolata a testtömegindexszel és a derék/csípő aránnyal



3. ábra. A spermiumkoncentráció kapcsolata a testtömegindex és a derék/csípő aránnyal



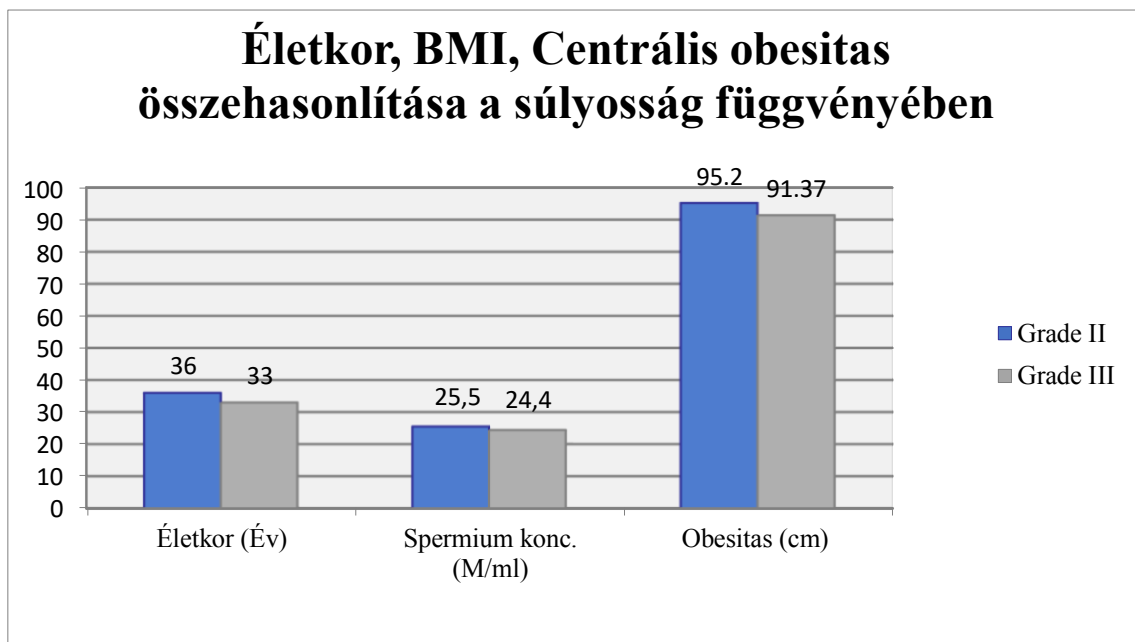
4. ábra. A normális morfológia kapcsolata a testtömegindexszel és a derék/csípő aránnyal

5.2. Herevisszér-tágulat – a vizsgálat eredményei

5.2.1. Epidemiológiai adatok

Az *életkor* tekintetében a két súlyossági csoport hasonló összetételű volt, Gr.II-es betegcsoportban az átlagéletkor 36 (21-től 57-ig), a Gr.III-as betegeknél 33 (19-től 46-ig) év volt, $p=0,052$ érték mellett.

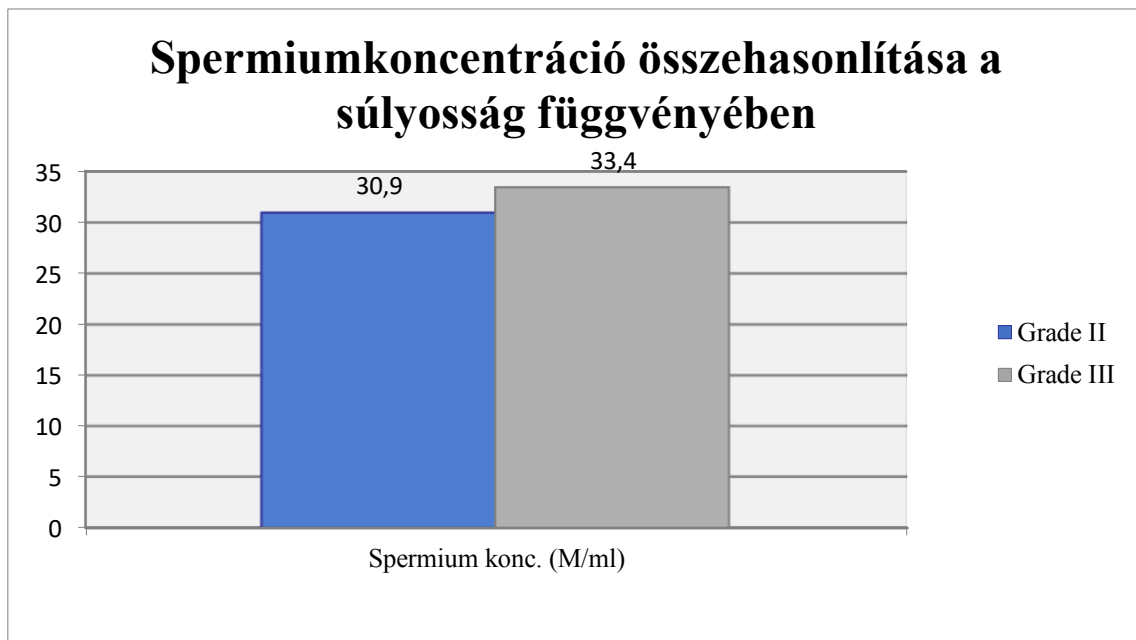
A *testméretek* tekintetében jelentős eltérést nem találtunk, ám a Gr.II. csoportban mértük a nagyobb átlagértékeket: ebben a csoportban a centrális obesitas mértéke átlagosan 95,2 cm (76-tól 121-ig) volt, míg a Gr.III-as betegcsoportban átlagosan 91,4 cm (73-tól 108-ig, $p=0,01$). BMI tekintetében a trend igen hasonló volt: a Gr.II-es betegcsoportban 25,5 (16,9-től 35,8-ig) , míg a Gr.III- ban 24,4 (17,6-től 32,2-ig, $p=0,085$) (5. ábra).



5. ábra. Életkor, BMI és centrális obesitas összehasonlítása a súlyosság függvényében

A *spermiumkoncentráció* tekintetében kaptuk a legérdekesebb eredményt (6. ábra). Érdemi különbséget igazoltunk a varicocele két súlyossági foka között, mégpedig

meglepő módon a Gr.III. betegeknél mutatva magasabb átlagos spermiumkoncentráció-értéket (33,4 M/ml, 0-tól 134,5-ig), míg Gr.II. esetekben a koncentráció 30,9 millió/ml volt (0-tól 137,5-ig, $p=0,65$). Mindkét csoport spermiumkoncentráció-átlaga az Európában jelenleg átlagos 40 M/ml. alatti, de mindkettő meghaladja a WHO jelenlegi alsó referenciaértékeit. A két betegcsoport között észlelt különbséget a későbbiekben, a növekvő esetszám függvényében fókuszáltan figyeljük.

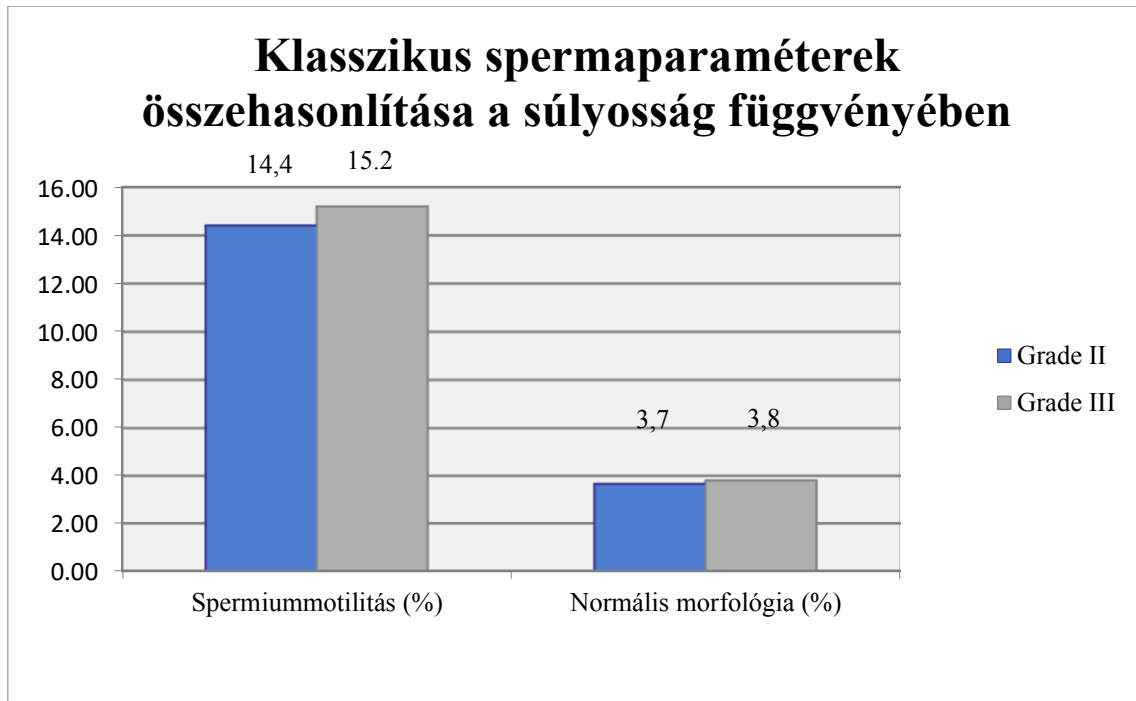


6. ábra. A spermiumkoncentráció összehasonlítása a varicokele súlyossága függvényében

Spermiumok *progresszív motilitásának* tekintetében a Gr.II. betegcsoportban átlagosan 14,4%-ot (0-tól 65-ig), míg a Gr.III. csoportban 15,2%-ot (0-tól 47,5%-ig) mértünk ($p=0,71$), tehát mindkét csoportban szignifikáns asthenozoospermiát találtunk.

A *normális morfológia* megfigyelése során mindkét csoportban teratozoospermiát, a WHO alsó referenciaértéke alatti eredményt találtunk. A két betegcsoport között nem tapasztaltunk érdemi eltérést (Gr.II. 3,7% (0-tól 17,5-ig), Gr.III-

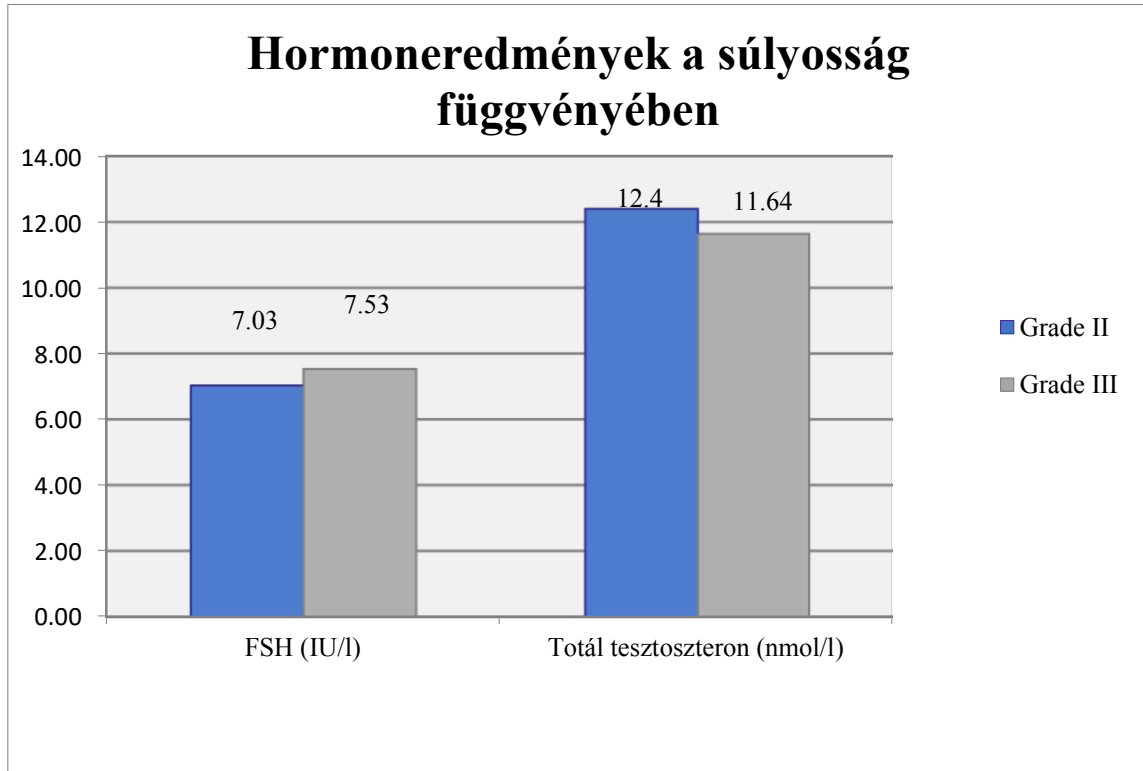
ban 3,8% (0-tól 17-ig, $p=0,78$). (A motilitási és morfológiai értékeket a 7. ábrán szemléltetjük).



7. ábra. A klasszikus spermparaméterek összehasonlítása a súlyosság függvényében

A *hormonszinteket* elemezve megállapítottuk, hogy az általunk vizsgált betegpopulációban a teljes tesztoszteron (tT) szintje tekintetében nem volt szignifikáns különbség a két súlyossági csoport között, bár míg a Gr.II. betegcsoport átlagértéke az optimális régióban volt, addig a Gr.III. csoport átlaga a sötét zónába esett (a Gr.II. betegcsoportban átlagosan 12,4 nmol/l. (2,4-től 28,8-ig), a Gr.III. esetekben átlagosan 11,6 nmol/l-t mértünk (0,1-től 26,9-ig, $p=0,61$).

Az FSH – mint a spermatogenezis objektív markere – vonatkozásában kaptuk leginkább a várt eredményeket. A hormonkoncentráció a súlyosabb esetekben (Gr.III.) volt magasabb, ezzel is mutatva a valóban nagyobb herekárosodás tényét. Gr.II.: 7,03 IU/l (1,4-től 41,1-ig), Gr.III.: 7,53 IU/l. (1,26-től 40,9-ig, $p=0,76$) (8. ábra.).



8. ábra. Hormoneredmények összehasonlítása a súlyosság függvényében

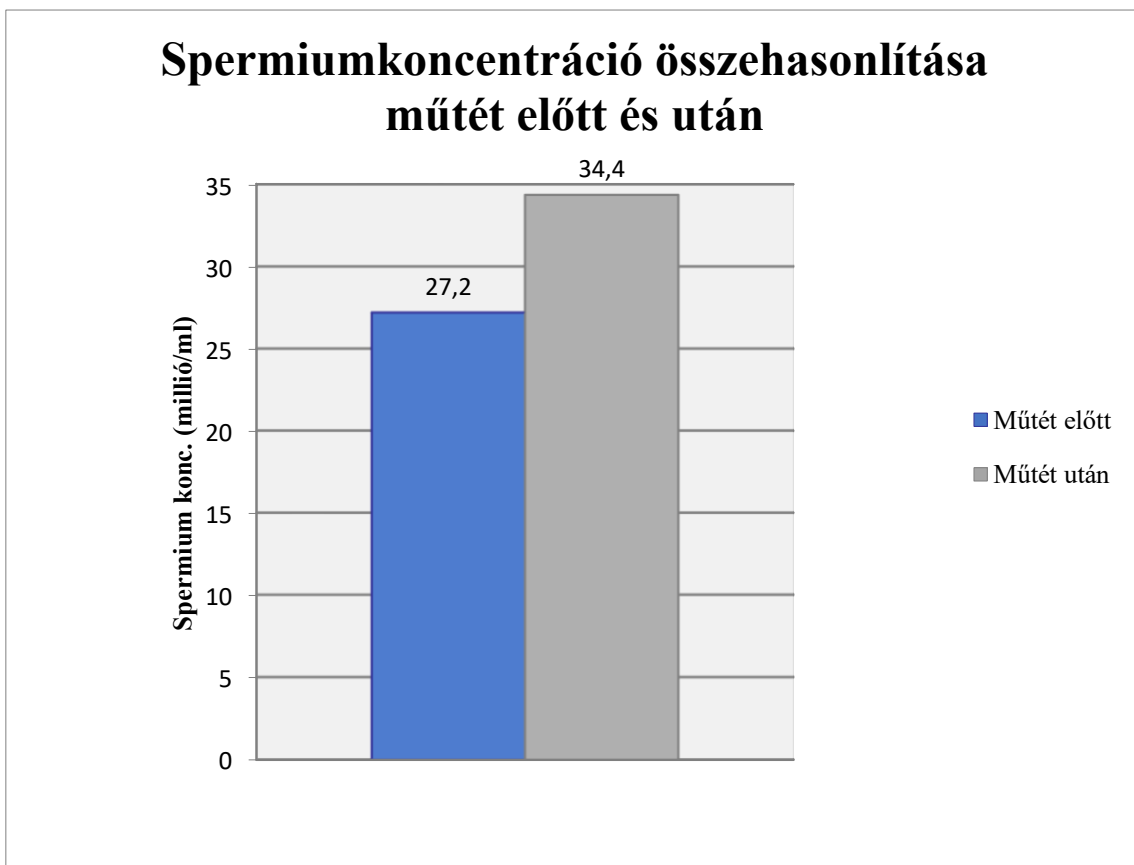
5.2.2. Posztoperatív eredmények

A vizsgálat tervének felépítése során a műtétek elvégzése után a betegeket három, hat és tizenkét hónap eltelte után terveztük ellenőrizni. Ekkor spermaanalízis, és ezt kiegészítendő, a spermiumok funkcionális vizsgálatára alkalmas hialuronsavkötő teszt (hyaluronian binding assay – HBA) is szerepel a protokollban. Mivel alapvető célunk a különböző paraméterek javításán keresztül az infertilitás kezelése, így a kívánt terhességekről is felmérést készítünk.

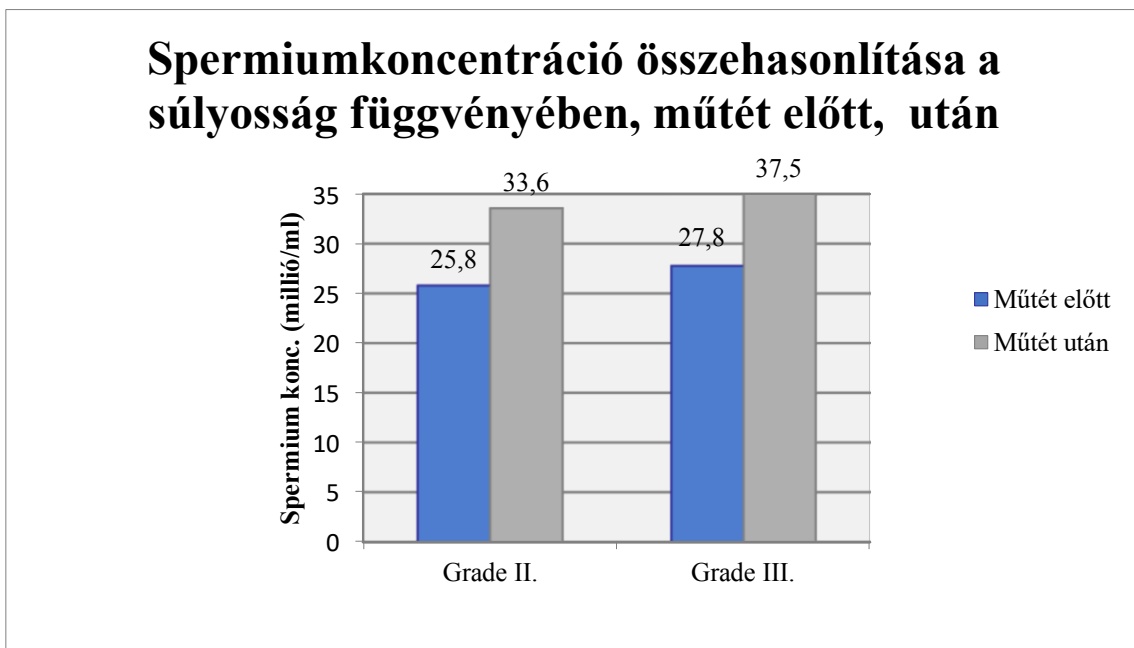
A dolgozat, ill. az abból készült tudományos közlemény megírásáig 45 páciensnél történt meg a beavatkozás; közölt eredményeink az 1. és 3. hónap után végzett kontrollvizsgálatok adatait tükrözik. Bár általában a legjobb eredmények 6-7 hónappal az operáció után várhatók, a 3. havi értékek is jó iránymutatók a változást illetően. A

randomizáció során törekedtünk a két műtét összehasonlításának érdekében a megfelelő arány tartására: a 45 betegből 23 esetben végeztünk mikrosebészeti beavatkozást, 22 esetben laparoszkoós műtétet. Az eredményeket a varicokele súlyossági fokával is összehasonlítottuk.

A két betegcsoport adatait tekintve a klasszikus spermaparaméterek közül a spermiumkoncentráció tekintetében egyértelmű, szignifikáns javulást láttunk már 3 hónap elteltével is. Míg az átlagos spermiumkoncentráció a műtét előtt 27,2 millió/ml volt, ez az érték a beavatkozás hatására 34,4 millió/ml-re javult ($p=0,48$). Súlyossági fok szerint a Gr.II-es kategóriába tartozó betegeknél a 25,8 millió/ml 33,6 millió/ml-es átlagra ugrott ($p=0,62$). Szintén markáns javulást láthattunk a súlyosabb (Gr.III.) varicokelével rendelkező betegeknél is: 27,8 millió/ml-ről 37,5 millió/ml-re nőtt ($p=0,51$) (9. és 10. ábra).

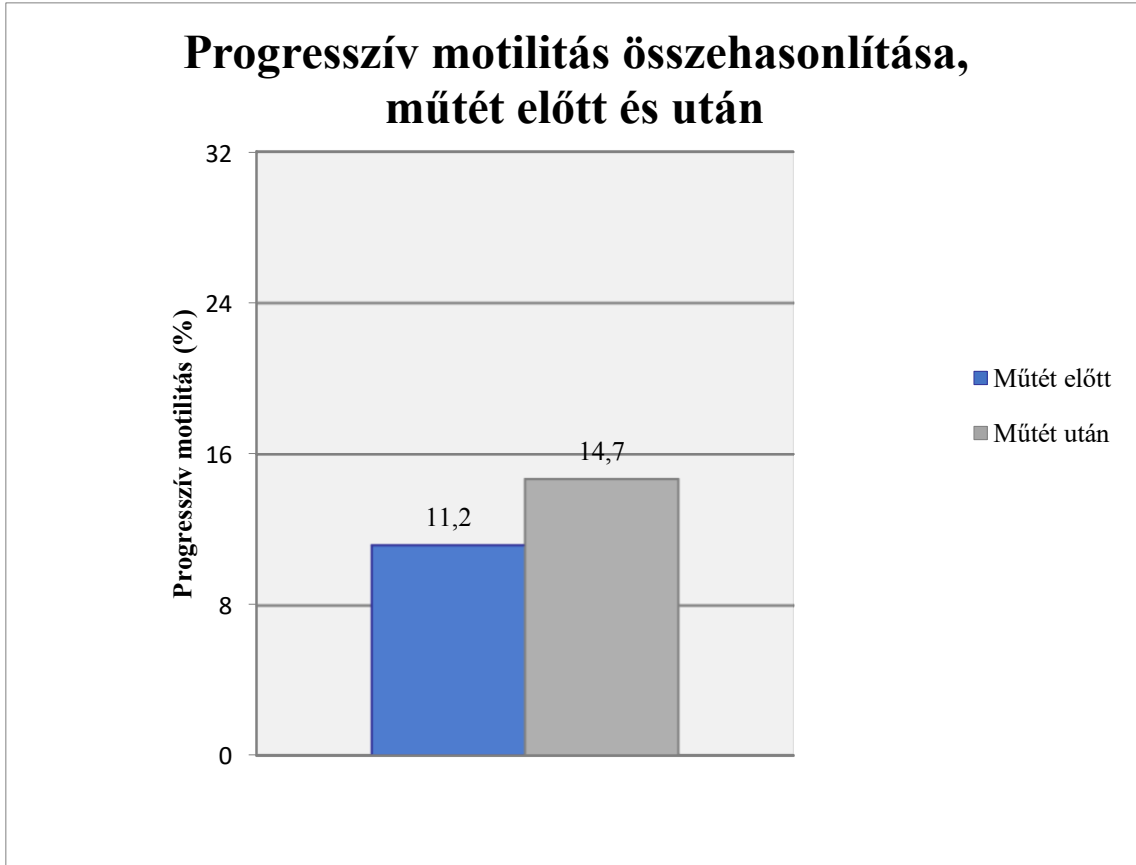


9. ábra. Az átlagos spermiumkoncentráció változása a műtét hatására.



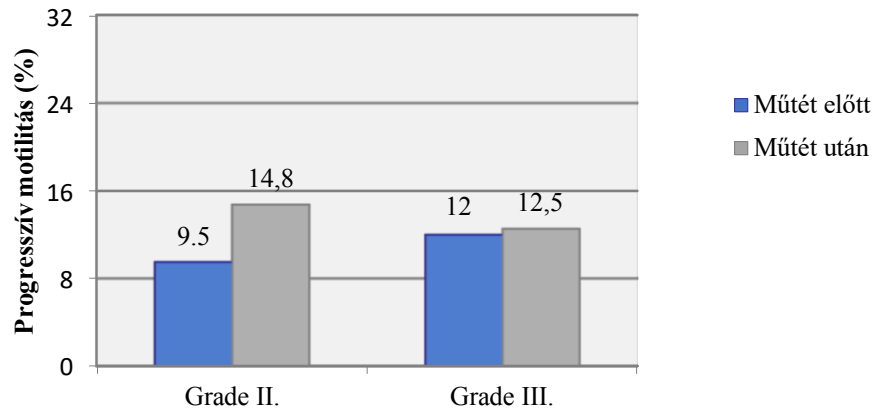
10. ábra. Spermiumkoncentráció változása a műtét hatására a súlyossági fokok függvényében

A *progresszív motilitás* tekintetében a műtét előtti 11,2 %-os érték a beavatkozás hatására 14,7 %-os értékre javult ($p=0,25$). Súlyossági fok alapján vizsgálva a Gr.II-es csoportban a változás 9,5%-ról 14,8%-ra történt ($p=0,24$), míg a Gr.III-as kategóriában a műtét hatására 12,0 %-ról 12,5 %-ra javult a célirányos mozgás ($p=0,89$) (11. 12. ábra).



11. ábra. Progresszív motilitás változása a műtét hatására.

Progresszív motilitás összehasonlítása a súlyosság függvényében, műtét előtt, után



12. ábra. Progresszív motilitás változása a műtét hatására a súlyossági fokok függvényében.

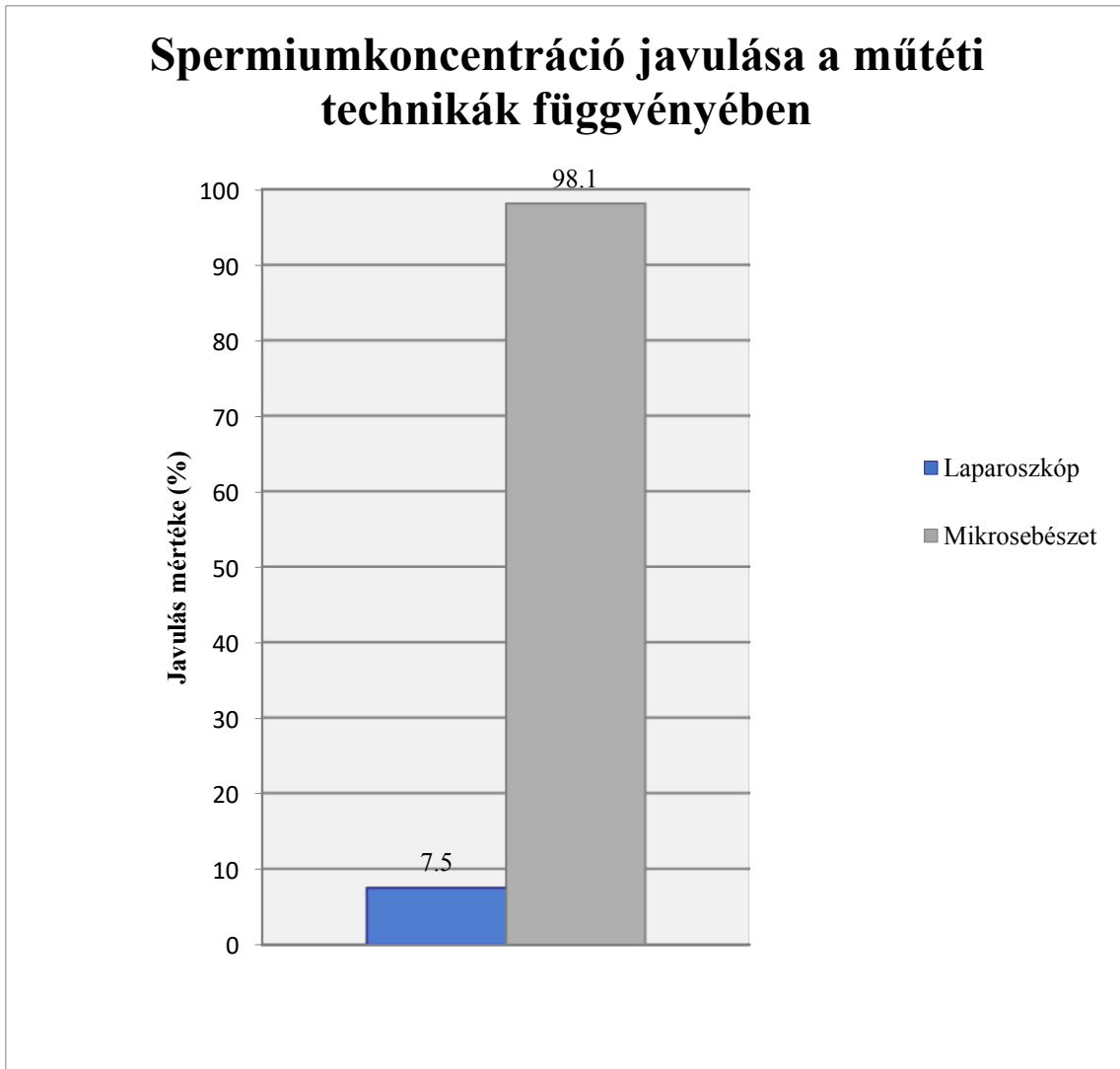
A posztoperatív harmadik havi kontroll értékeit nézve érdemi változás történt a teljes motilitás tekintetében is. A műtét előtti 28,7%-ról az átlagérték 38,1%-ra növekedett ($p=0,09$). A betegség súlyosságának függvényében a Gr.II. betegcsoportban észleltük a jelentősebb javulást: 25,9%-ról 40,1%-ra nőtt ($p=0,084$). A súlyosabb, Gr.III-as kategóriában a javulás mértéke jóval csekélyebb volt: 31%-ról 31,4%-ra nőtt ($p=0,96$).

Megvizsgáltuk az eredményeket a *morfológia* tekintetében is. Itt a korábbi klinikai tapasztalatoknak megfelelően nem láttunk jelentős javulást. A normális morfológia a műtét előtt átlagosan 2,8% volt, amely a műtét utáni három hónapos kontrollon romlott, átlagosan 2,4%-os értéket ért el ($p=0,52$). A Gr.II-es kategóriába eső betegeknél ez az érték 2,84%-ról 2,8%-ra módosult ($p=0,97$), a súlyosabb, Gr.III-as kategóriában a morfológia eltérés 2,4%-ról 2,0%-ra változott ($p=0,58$). Különösen érdekes ez az elemzés a műtéti technikák függvényében (l. következő fejezet).

5.2.3. A műtéti technikák összehasonlítása

A műtéti technikák összevetésénél a mikrosebészeti és a laparoskopos varicokelectomia hatékonyságát hasonlítottuk össze. Itt is alapvetően a három klasszikus spermaparamétert (a motilitás tekintetében a progresszív mozgást) tekintettük elsődleges végpontnak: így elemeztük a változást a spermiumkoncentráció, a progresszív motilitás és a normális morfológia függvényében.

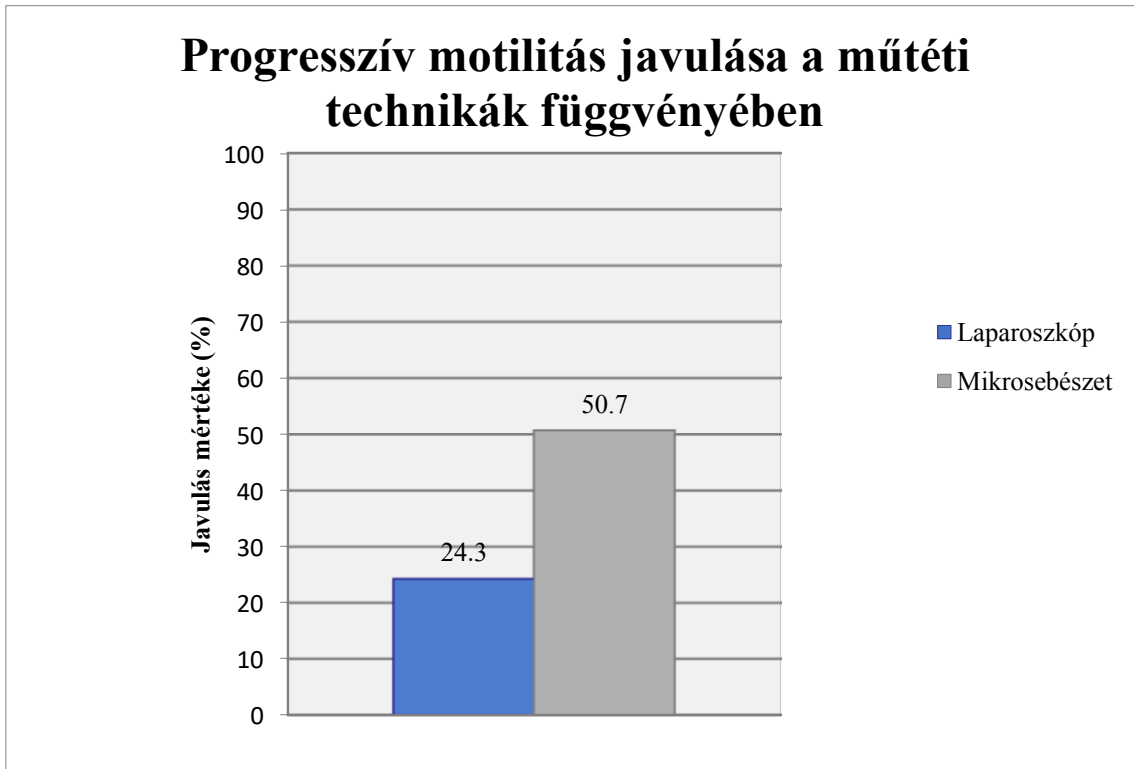
A *spermiumkoncentráció* vonatkozásában a műtét előtti 40 M/ml-es érték a laparoskopos műtét hatására 43 M/ml-es lett ($p=0,85$), ami 7,5%-os javulást jelent. Ezzel szemben, látványosan jobb eredményt kaptunk a mikrosebészeti technikával. Itt a műtét hatására 98,1%-os javulást láttunk, hiszen a kezdeti átlagosan 14,2 millió/ml -es érték 28,1 millió/ml-re nőtt ($p=0,14$) (13. ábra).



13. ábra. A javulás mértéke százalékos arányban kifejezve, a műtéti technikák függvényében.

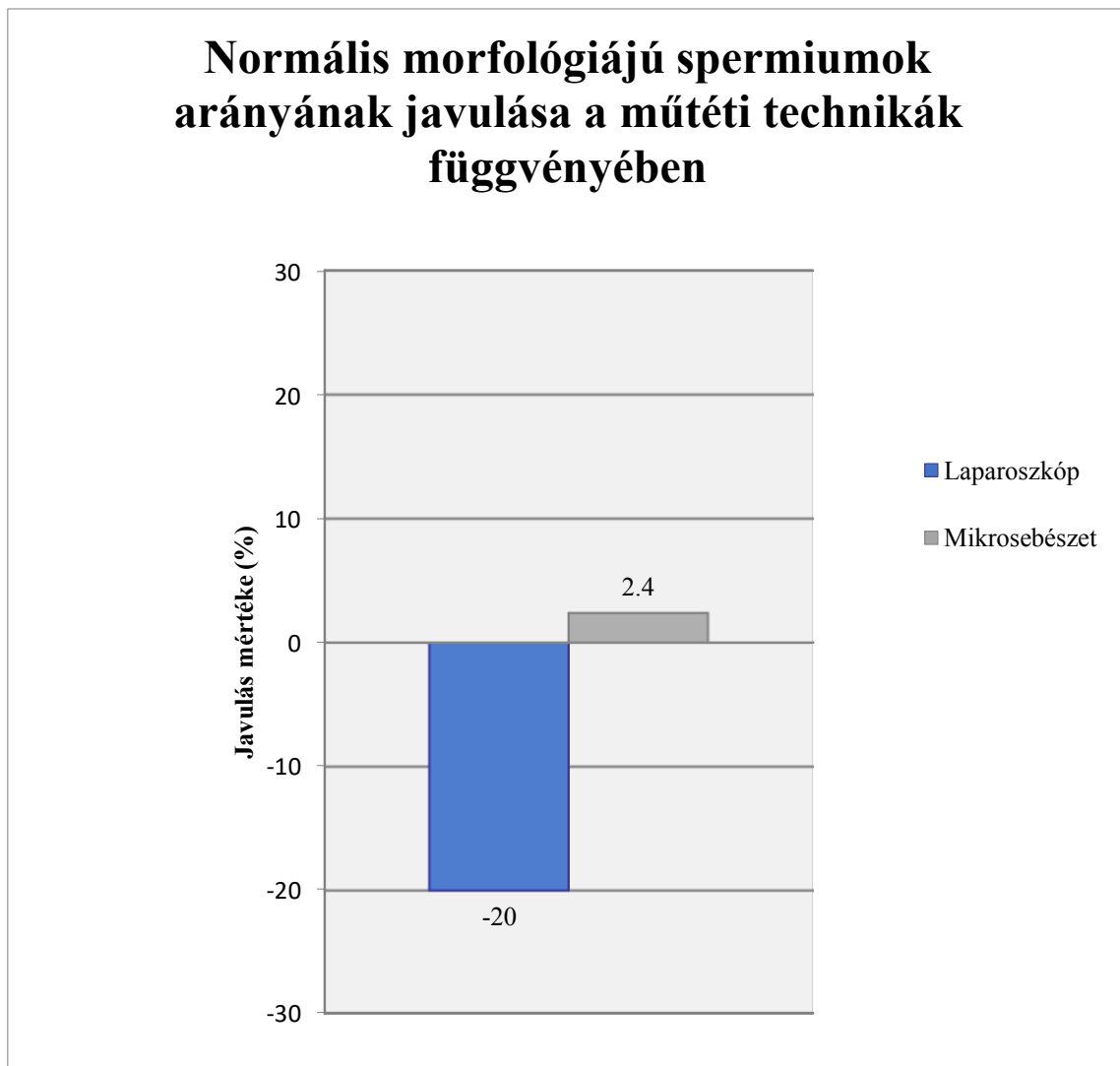
Hasonló eredményt láttunk a *progresszív motilitás* vizsgálatokor is. A mikrosebészeti technika itt is látványosan jobb eredményeket hozott a laparoscópos technikával szemben. A kezdeti, műtét előtti átlagos 13,5%-os értéket laparoscópos technikával 16,8%-os értékre sikerült javítani ($p=0,55$), míg a mikrosebészeti beavatkozásnál a

javulás százalékban kifejezett mértéke a 9,0%-ról 13,6%-ra nőtt ($p=0,22$). A javulás mértéke százalékos értékben a laparoscópia után 24,3%, míg a mikrosebészeti beavatkozást követően 50,7% volt (14. ábra).



14. ábra. A javulás mértéke százalékos arányban kifejezve, a műtéti technikák függvényében

Természetesen megvizsgáltuk a javulás mértékét a *morfológia* tekintetében is. Láthattuk, hogy a mikrosebészeti technika itt is jobb eredményt produkált, hiszen a laparoszópos eredményekkel ellentétben a morfológia itt javult. A normális morfológia átlaga a laparoszópos technikánál a műtét előtti 3,6%-ról 2,9%-ra csökkent ($p=0,56$), ami 20%-os romlásnak felel meg. Ezzel szemben a mikrosebészeti technikával operált pácienseknél a kezdetben mért 2,1%-os normális morfológia a műtét hatására enyhén bár, de javult: 2,1%-os értéket ért el ($p=0,94$). A javulás mértéke valóban csekély, ám a laparoszópos technikai romlással szemben mégis lényeges különbséget jelent (15. ábra).



15. ábra. A normális morfológiájú spermiumok arányának változása százalékos arányban kifejezve, a műtéti technikák függvényében.

5.3. Antioxidáns étrendkiegészítők szerepe a férfimeddség kezelésében – a vizsgálat eredményei

A férfimeddség nem hormonális gyógyszeres kezelésével már az 1970-es évek óta foglalkoztak. Papp Gy., majd Corradi Gy. és Szöllősi J. is számolt be biztató eredményekről, később azonban ezek hatékonysága nem került evidenciaszinten bizonyításra [32, 33, 34]. 2006-ban Kopa Zs. több munkában is beszámolt a korszerűbb, nem hormonális terápiás módszerekről, megállapítván azt is, hogy ezek az idiopátiás infertilitási esetekben nem nyújtanak érdemi javulást. A biokémiai vizsgálatok andrológiai fontosságára ezek a közlemények egyértelműen felhívták a figyelmet [35]. Érthető módon, manapság újra egyre nagyobb figyelem kíséri az empirikusan adott nem hormonális kezeléseket, és ezek között ma első sorban a (sokak szerint túlzott mértékben is alkalmazott) antioxidáns terápiát. Az elmúlt évek tanulmányai azonban a klasszikus spermamparaméterek (spermiumkoncentráció, motilitás, morfológia) javulása mellett, ellentétes hatásokat is jelentettek. A közelmúltban új összefoglaló közlemények (szisztematikus „review”-k és metaanalízisek) jelentek meg, amelyek lehetőséget adtak arra, hogy összefoglaljuk az antioxidáns terápia férfimeddségére gyakorolt hatásáról szóló legfrissebb ismereteinket [36, 37, 38, 39].

Elemeztük a legújabb és legnagyobb összefoglaló közlemények megállapításait a férfimeddség antioxidáns kezelése szempontjából. Ahmadi és mtsai 2016-ban több mint 10 év randomizált klinikai vizsgálatait (randomised clinical trial, RCT) és metaanalíziseit (metaanalysis, MA) tekintették át C- és E-vitamin, L-karnitin (LC), Q10 koenzim (CoQ10), cink, szelén, N-acetil-cisztein (Nac) és kombinált antioxidáns táplálékkiegészítők nemzőképességre gyakorolt hatásait vizsgálva. LC alkalmazásával az összes tanulmány, egynek eredményeit kivéve, a klasszikus spermamparaméterek (koncentráció, motilitás és normális morfológia) szignifikáns javulását mutatta. Annak ellenére, hogy a motilitás, és a koncentráció terén szignifikáns javulás volt mérhető CoQ10 kezelés hatására, az élve születési arányszám (live birth rate, LBR) és a terhességi ráta (pregnancy rate, PR) tekintetében nem volt pozitív hatás. Az E- és C-vitaminnal

végzett kezelés jelentősen csökkentette a DNS fragmentálódását, de hatására a spermamparaméterek javulása elmaradt. A cinkkezelést alkalmazó 4 RCT ellentmondásos eredményeket adott. Egy RCT szólt a Nac pozitív hatásairól, melyben kimutatták, hogy az étrendkiegészítő javította a spermiumok motilitását és morfológiáját, de komoly limitációt jelentett a vizsgálat során a kontrollesoport hiánya. Az összes, kombinált antioxidáns hatását vizsgáló tanulmány a spermamparaméterek javulását látta. Összegezve, a randomizált klinikai vizsgálatok többsége pozitív korrelációt mutatott egy vagy legalább egy spermamparaméter javulása és az antioxidáns szupplementáció között, számos alkalmazott szer hatására a klasszikus spermamparaméterek javulását mutatták ki, néhánynak hatására a DNS fragmentáltsága is csökkent. A vizsgálati eredmények azonban nem voltak objektíven elemezhetőek, mert hiányzott a megfelelő adagolás jelölése, és első sorban a terhességi ráta és az élve születési arányszám, mint elsődleges paraméter vizsgálata, ill. dokumentálása [40].

Az Európai Urológus Társaság (EAU) Férfimeddségi Irányelv-csoportja 2019-ben, az ismeretlen eredetű férfimeddség esetén használatos empirikus táplálékkiegészítőkről közölt összefoglalót. Az általuk feldolgozott adatok alapján a Q10 koenzim és az L-karnitin szignifikánsan javította a spermiumkoncentrációt, a motilitást és a normális morfológiát. A különböző antioxidánsok placebokontrollált vizsgálatai alacsony és nagyon alacsony evidenciaszinttel mutattak különbséget eredményességükben. A vizsgálatokban a klasszikus spermamparaméterek kapcsán megfigyelt javulás ellenére a rövid utánkövetési periódusok, a módszertani hibák és az egymással akár egy vizsgálaton belül némileg ellentmondó eredmények egyaránt megnehezítették a következtetések levonását. Mind a terhességi ráta, mind az élve születési arányszám olyan alacsony volt a közölt tanulmányuk összességében, hogy azok nem érték el a statisztikai szignifikancia számolásának lehetőségét [41].

A legfrissebb, 2019 márciusi Cochrane-féle szisztematikus irodalmi összefoglaló 61 vizsgálat során 6264 szubfertilis férfi, 18-féle különböző antioxidáns hatóanyaggal folytatott kezeléseinek eredményességét ismertette. Sajnos itt is csak néhány tanulmány számolt be a terhességi rátáról és az élveszületési arányszámról: 11 kisebb vizsgálat alapján (összesen 786 pár, 105 terhesség) az antioxidánsok elősegítették a terhesség kialakulását, ám csak igen alacsony evidenciaszint volt megállapítható: placebo adásával vagy kezelés nélkül a klinikai terhesség esélye 7%, antioxidáns terápia mellett 12 és 26%

között volt [42]. Nagyon kevés tanulmány foglalkozott az élveszületési arányszámmal és a terhességi rátával, ugyanígy a vetélések előfordulásáról is kevés publikáció adott számot, de az elérhető adatok szerint antioxidáns terápia esetén nem volt eltérő az arány, ám itt is csak nagyon alacsony evidencia-szintet igazoltak.

Számos klinikai és randomizált kontrollú vizsgálat az antioxidáns terápia ellenére sem látott javulást a spermaparaméterekben, a DNS-fragmentációban és a terhességi arányszámban sem, sőt többen romló eredményeket közöltek. Ezek az ellentmondó adatok hívták fel a figyelmet a spermiumok funkciójában az oxidatív és antioxidáns egyensúly részletes biokémiai tanulmányozásának fontosságára. Az optimális élettani funkciók kiegyensúlyozott „redox” szinteket igényelnek, az egyensúly oxidatív oldalra történő megbomlása oxidatív stresszt idéz elő, ami az antioxidáns kezelés elméleti alapját jelenti. Ezzel szemben az antioxidánsok kelleténél nagyobb expozíciója „reduktív stresszt” okozhat, amely szintén káros hatással bír a spermiumok működésére és így a férfiak termékenységére, ráadásul negatívan befolyásolhatja az embrió fejlődését is. A reduktív stressz tehát ugyanolyan veszélyesnek tekintendő, mint az oxidatív, továbbá az említettek mellett malignus betegségek, cardiomyopathia és a vér–agy gát felborulásának hátterében is leírták a szerepét. Halliwell (2000) publikációjában megállapította, hogy bár az oxidatív stressz állapot számos betegség patogenezisében szerepet játszik, azonban a nagy dózisban folytatott antioxidáns terápia többször nem javít (sem terápiás, sem preventív hatással nem bír), sőt sok esetben ronthat is. Ezzel bevezette a témában mérföldkőnek tekinthető „antioxidáns paradoxon” kifejezést: amikor is a túlzott antioxidánsbevitel pro oxidatív mechanizmust gerjeszt, és így lesz ártalmas [43]. A magasabb antioxidánsszint tehát egyrészt a reduktív stressz állapot létrejöttével, másrészt a paradox hatás miatt generált oxidatív folyamatok negatív effektusával lehet destruktív a spermiumfunkcióra, az embriófejlődésre, ill. a férfi általános egészségére. Henkel és munkatársai 2018-ban közölték, hogy a fentiek tükrében a hatékony kezeléshez az egyes betegek tényleges, egyéni redox szintjének ellenőrzése segíthet [44]. Bár a laboratóriumi módszerekben folyamatos fejlődés látható, akár a ROS típusainak elkülönítésében (spermium, granulocytá, ill. szeminális plazma), akár az oxidációs-redukciós potenciál felmérésében, az általánosan elfogadott laboratóriumi határértékek, a megfelelő módszerekről szóló egyértelmű ajánlások, az adagolásról szóló iránymutatások hiányzanak.

6. Megbeszélés

6.1. Epidemiológiai faktorok

Noha a centrális elhízás a női meddőség terén régóta vizsgált és kutatott, kevés ismerettel rendelkezünk potenciális szerepéről férfiak esetén [45]. Az irodalom naprakész áttekintése alapján a BMI és a WHR összefüggést mutat bizonyos termékenységi paraméterekkel, ám ezek részletes összehasonlítása még nem történt meg.

A centrális elhízás fertilitást károsító hatása a hőképző- és hőtartó funkción, a ROS felszaporodásán, a DNS-fragmentáción, valamint a hormonális rendszeren keresztül történik. A férfiakban termelt ösztrogén kb. 80%-a a tesztoszteron lebontása, aromatizációja során keletkezik, a heréken kívül, elsősorban a bőr alatti, hasi zsírszövetekben [46]. Nagy mennyiségű zsírszövet esetén az aromataz enzim emelkedett aktivitásának hatására a tesztoszteron nagyobb mennyiségben konvertálódik ösztrogénné, így az ösztrogén szint emelkedik, a teljes tesztoszteron pedig csökken. Ez a magasabb ösztrogénszint a már a „Bevezetés” fejezetben is taglalt módon gátolja a HHH-tengely működését, szekunder hypogonadismus jöhet létre, ami egyértelműen káros a hímivarsejtképzésre. Ebből is látható, hogy a hasi zsírpárnák – nem elhanyagolható módon – a férfiak fertilitására is kifejtik káros hatásukat, így a nem megfelelő életmód a centrális zsírfelhalmozáson keresztül nemzőképesség-romláshoz vezethet.

Vizsgálatunk különlegessége, hogy az eddig közölt legnagyobb betegszám mellett mértük fel a központi elhízás hatását a klasszikus spermamparaméterekre, és így a férfimeddőségre, összehasonlítva a BMI és a WHR befolyásoló szerepét. Megerősítettük, hogy mind a centrális obesitas, a BMI, és a WHR is szoros, fordított összefüggést mutat a spermamparaméterekkel. Megállapítottuk továbbá, hogy a WHR szignifikánsan erősebb negatív kapcsolatban áll a progresszív motilitással, mint a BMI, míg a normális morfológia és a spermiumkoncentráció tekintetében nincs ilyen különbség.

A korábban közölt LIFE tanulmány lineáris összefüggést talált a derékkörfogat, a BMI és az ejakulátum volumene között (növekvő derékkörfogat és BMI mellett az ondómenyiség lineárisan csökkent), ám ez a vizsgálat a WHR felmérésére nem terjedt ki [47]. További szignifikáns korrelációt igazoltak a spermiumszám és a derékkörfogat között, de ugyanezt a kapcsolatot a BMI tekintetében nem találták. Alacsonyabb

spermiumkoncentráció és spermiumszám esetén mind a BMI-t, mind a derékkörfogatot befolyásoló faktornak látták.

Ezek az eredmények olyan testalkati tényező jelenlétére engednek következtetni (pl. a hasi zsírmennyiség, a derék kerülete vagy akár a WHR), amely befolyásoló faktor lehet néhány fontos, de nem az összes termékenységi paraméter vonatkozásában.

Fejes és mtsai kimutatták, hogy a spermiumszám, valamint a teljes motilitás a BMI-vel szignifikáns összefüggést mutat. Ezek a paraméterek, kiegészülve a progresszív motilitás értékeivel, mind a derék, mind a csípő körfogatával korrelációban állnak, azonban a WHR-rel való kapcsolat egyik esetben sem igazolódott [48]. Vizsgálatuk limitációja az alacsony részvételi szám volt (n=81), ezért ebből a tanulmányból csak korlátozott mértékben vonható le következtetés.

Pasquali és mtsai a hasi zsírfelhalmozás és a fertilitás kapcsolatával foglalkozó összefoglaló közleményükben a nemi szteroidhormonok szintjének emelkedését látták, de nem találták ennek direkt összefüggését a nagyobb WHR-értékkel, az eltéréseket a WHR és az elhízás kovarianciájának eredményeként írták le [49].

Kutatásunk eredményeként arra a következtetésre jutottunk, hogy ennek ellenére a testalkati indexek (BMI és WHR) és bizonyos termékenységi markerek összefüggése szerintünk különbözhet, ebből adódóan fontos a BMI és a WHR hatása közötti különbség megállapítása. Amennyiben ezek a paraméterek ugyanúgy korrelálnának a termékenységi mutatókkal, akkor az általános súlycsökkenés is egyenlő jótékonyással hatna a fertilitásra. Ha azonban bizonyos markerek esetén az összefüggés erősebb a WHR-rel mint a BMI-vel, akkor az általános fogyás mellett a centrális elhízás kifejezett csökkentésére külön hangsúlyt kell fektetni. Ilyen összefüggést igazoltunk vizsgálatunkban a WHR és a progresszív motilitás között. E felvetés igazolására azonban további longitudinális vizsgálatokra lesz szükség.

Vizsgálatunk egyik limitációja volt, hogy nem értékeltük az ejakulátum mennyiségét, mivel az ejakulátum volumenét másodlagos termékenységi mutatónak tekintettük: a spermiumkoncentráció, a progresszív motilitás és a normális morfológia biztosabb képet ad a termékenységről, mint az ejakulátum térfogata [50]. Tekintettel arra, hogy elemzésünk célja a központi elhízás termékenységre gyakorolt lehetséges hatásainak, így a derék–csípő arány és a BMI közötti kapcsolat feltérképezése volt, további életmódi tényezők bevonása szükségtelenül bonyolult statisztikai elemzést kívánt

volna [51]. Limitációt jelenthet az életmódi faktorok figyelmen kívül hagyása, bár 2018-ban, Minguez-Alarcon és mtsainak közleménye nem talált bizonyítékot arra, hogy akár az alkohol, akár a dohányzás befolyásolná az ejakulátum minőségét, és ezáltal az ART (asszisztált reprodukciós terápia) kimenetelét. További feltáró tanulmányok szükségesek a témában ennek a kapcsolatnak vizsgálatára.

6.2. Herevisszér-tágulat

Nemzetközi, multicentrikus, prospektív klinikai vizsgálatunk a varicokelés betegek kezelési technikáinak összehasonlítását tűzte ki célul. Jelen értekezésben az eddig rendelkezésre álló hazai adatokat mutatjuk be.

A herevisszér-tágulatban szenvedő betegek epidemiológiai adatait feldolgozva a vizsgálat kiterjedt a klasszikus spermaparaméterek pontos vizsgálata mellett a spermium funkciójára és az endokrin státuszra is. Centrumunkban, a nemzetközi szakmai irányvonalakban arany standardnak számító mikrosebészeti technikával és a laparoszko-pos úton végzett műtétek adatait elemeztük, a betegség súlyosságának mértékét is figyelembe véve.

A klinikai vizsgálat első évében központunkban szűrésre került 206 varicokelés férfi adatait összegezve megállapítható, hogy súlyosabb herevisszér-tágulat (Gr.III.) esetén észlelt magasabb FSH-érték egyértelműen jelzi a spermatogenezis nagyobb mértékű károsodását. Ugyanakkor nem láttunk jelentős eltérést az életkor, a testméretek (centrális obesitas, BMI), a spermiummotilitás, a normális morfológia és a teljes tesztoszteron szintje tekintetében. A vizsgálati eredmény, hogy súlyosabb varicokele mellett átlagosan magasabb spermiumkoncentrációt találtunk, meglepő, és további részletes elemzést igényel.

A herevisszér-tágulat műtéti kezelésének indikációja az európai szakmai irányelvekben, az utóbbi években igen jelentősen átalakult. A klinikai vizsgálatok tükrében egyre inkább körvonalazódott, kik azok a férfiak, akik valóban profitálnak a műtéttől. A korábbi gyakorlattal gyökeres ellentétben, fertilitási szempontból a jelenlegi ajánlások a következők: varicokele-műtét javasolt olyan férfiaknál, akiknél a herevisszér-tágulat tapintható, tehát legalább Gr.II. besorolású. Ultrahangvizsgálattal kimutatott reflux megerősíti ezt a diagnózist, és legalább egy éve (több ajánlásban inkább 2 év

szerepel) olyan meddő kapcsolatban élnek, amelyben a vizsgálatok során nőgyógyászati faktor nem igazolódott, és a partner életkora 35 év alatti. A fenti irányelvek betartásával igen jelentős mértékben csökkent a herevisszér-tágulat miatt végzett műtétek száma. Jól látható ez a tendencia centrumunk adataiban is a vizsgálatban szűrt 206 érintett férfiből 45 (22%) került műtételre. Eredményeinket összegezve már első látásra szembetűnik, hogy a műtét után a vizsgált spermaparaméterek többségének tekintetében javulást láttunk. Meg kell jegyezzük, hogy a posztoperatív három hónapos kontrolleredmények, amelyekből a feldolgozás és a közlemény is készült, még nem jelentik a végleges állapotot, mivel az operált betegeknél a javulás csúcsát általában 6-7 hónap után látjuk. Azonban mindenképpen komoly értéket képviselnek, hiszen ha már a 3 hónapos kontroll jobb eredményeket igazol, ott az esetek döntő többségében további javulás várható.

A klasszikus spermaparamétereket vizsgálva, a spermiumkoncentráció tekintetében a műtéti technika típusától függetlenül egyértelműen szignifikáns a javulás. A súlyossági fok szerint mind a Gr.II., mind pedig a Gr.III. betegcsoport profitált a műtéttől. Ez megerősíti az új indikációs kritériumok helyességét. Ugyanezt a tendenciát láthattuk a progresszív és a teljes motilitás tekintetében is. Mindkét súlyossági csoportban a műtéti beavatkozás jótékony hatása egyaránt egyértelmű. A normális morfológia adatait vizsgálva romló értéket láttunk, ami várhatóan átmeneti, a hat hónapos eredményeken minden bizonnyal kedvezőbb értéket fog mutatni.

A két műtéti technika összehasonlítása tanulmányunk egyik legfontosabb lépése. Jelenleg az irodalmi adatok szerint a mikrosebészeti módszer tekinthető arany standardnak, de az irányelvekben nincs egyértelmű ajánlás, ezért a vizsgálat tervezésekor kiemelt végpont volt a megfelelőbb műtéti technika megtalálása. Centrumunkban tehát mikrosebészeti és laparoszkoós módszerrel kezeltük a betegeket, így a tanulmány e műtéti kezelések utáni adatokat foglalja össze. Látványos különbségeket láttunk a két technika összehasonlításakor: a mikrosebészeti műtétek után általunk vizsgált minden mutatóban (a klasszikus spermaparaméterek közül a spermiumkoncentráció, a progresszív motilitás, és a normális morfológia vonatkozásában) eredményesebbnek bizonyult, sőt a morfológia tekintetében a mikrosebészeti technika pozitív eredményessége egyértelműen szembetűnő volt a laparoszkoós módszer mellett észlelt negatív irányú változásokkal.

6.3. Antioxidáns étrendkiegészítők szerepe a férfimeddség kezelésében

A 125 tudományos közlemény elemzése során rávilágítottuk az oxidatív és antioxidáns rendszerek ép eloszlásának szükségességére a spermiumok megfelelő működéséhez. Amennyiben az egyensúly felborul, oxidatív vagy redukzív stressz állapot lép fel, ami a spermiumok funkcionális zavaraihoz és csökkent nemzőképességhez vezet. Az empirikus antioxidáns kezelést széles körben alkalmazzák a szabadgyökök káros hatásának elkerülésére. A terápia hatását elemző vizsgálatok nagy része összefüggést mutat az antioxidáns kezelés és a klasszikus spermaparaméterek javulása között, egyes tanulmányok – alacsony evidenciával – a DNS-fragmentációs index javulásáról és a teherbeesés nagyobb esélyéről is beszámolnak, de a limitációk miatt ezeket a következtetéseket óvatosan kell kezelnünk. További részletes vizsgálatokra van szükség a tiszta kép eléréséhez. Az antioxidánsok mellékhatásprofilja kedvező: a kisszámú riport szerint csak enyhe gyomor–bél rendszeri tüneteket okozhatnak. Egyelőre nincs a gyakorlatban használható, egységes irányelv az adagolás és a kezelés időtartama tekintetében.

7. Következtetések

7.1. Epidemiológiai faktorok

Az obesitas nemzőképesség-károsító hatását minden vizsgált mutató esetében mi is igazoltuk. Közleményünkben elsőként írtuk le nagy betegmintával a központi elhízás lehetséges szerepét, összehasonlítva a BMI és a WHR közötti különbséget, és a kapcsolatukat a kiválasztott (legfontosabbnak tekinthető) spermaparaméterekhez. Megállapításaink rámutattak a központi elhízás potenciális szerepére a progresszív motilitás tekintetében, de ugyanezt a kapcsolatot nem láttuk a normális morfológia és a koncentráció esetén. Kutatásunk korlátai és feltáró jellege ellenére arra a következtetésre jutottunk, hogy eredményeink rámutatnak a központi elhízás kiemelt jelentőségére a férfimeddségében, ám ezt a megállapítást a későbbiekben más tanulmányoknak is meg kell erősíteniük, ill. tovább kell vizsgálniuk.

7.2. Herevisszér-tágulat

Ebben a vizsgálatban, hazánkban elsőként írtuk le a varicokele két legkorszerűbb műtéti megoldásának összehasonlítását a klasszikus spermaparaméterek alapján. Tanulmányunk során megvizsgáltuk ezeket a mutatókat a herevisszér-tágulat súlyosságának függvényében is, valamint összehasonlítottuk a két legeredményesebb műtéti technika hatását a spermiumkoncentráció, a motilitás, és a morfológia terén. Kimutattuk, hogy a vizsgálat során a mikrosebészeti technika minden tekintetben felülmúlta a laparoszkoos eljárás eredményességét. Ezen adatok megerősítenek bennünket alapfelvetésünkben, miszerint a jelenleg legeredményesebb műtéti technika a klinikai herevisszér-tágulat és férfimeddség szempontjából a mikrosebészeti eljárás, így valóban ezt mondhatjuk a varicokele „arany standard” műtéti eljárásának.

7.3. Antioxidáns étrendkiegészítők szerepe a férfimeddség kezelésében

Az újabb közlemények megegyeznek, hogy a meddő kapcsolatban élő férfiak az antioxidánsok széles választékát használják, változó és ellenőrizetlen adagokkal. Mivel az antioxidánsoknak nem csupán jótékony hatása lehet, a túladagolás veszélyeket

hordozhat magában: reduktív stressz státusz alakulhat ki, amely szintén káros a termékenységre, az embrióra és számos egyéb betegséget is okozhat. Kifejezetten fontos lenne a kezelés előtti tényleges egyéni redox státusz megítélése. Az antioxidáns kezelést tehát körültekintéssel lehet elindítani, a betegeket tájékoztatni kell arról, hogy a terápia empirikus jellegű, a pozitív eredmény lehetőségét alacsony evidenciaszint támasztja alá, az adagolás és a kezelés időtartama nem egyértelmű. Ismertetnünk kell az antioxidánsok túladagolásának veszélyeit is! A redox állapot értékelése segíthet elkerülni a túladagolást, a jövőbeni vizsgálatok feladata a leghatékonyabb kombinációk, a megfelelő adagolás, és az optimális kezelési időtartam meghatározása, hogy végeredményként növekvő terhességi arányszám és élveszületési ráta lehessen az eredmény.

8. Összefoglalás

Magyarországon a statisztikák szerint minden ötödik párkapcsolat meddő, melynek háttérében megegyező százalékban találunk női és férfi okokat.

Annak ellenére, hogy a nők esetében a megfelelő életmód hatása régóta ismert a fogantatás elősegítésében, ez sajnos a férfiaknál jóval kevésbé kutatott téma. Ez magyarázza első témánk választását.

A herevisszér-tágulatok terén a műtéti indikációk jelentősen megváltoztak. Vizsgálatunkban az új indikációk alapján végzett műtétek hatékonyságát és a legkorszerűbb beavatkozási technikák összehasonlító elemzését végeztük.

A férfimeddség nem hormonális gyógyszeres kezelése jelenleg nélkülözi az evidenciát. Mindössze étrend-kiegészítő, antioxidáns terápia folytatható. A kezelés adagja, időtartama és hatékonysága jelenleg nem evidenciaszintű, a hatóanyagok túlادagolhatók, ami kockázatos lehet. Az értekezés harmadik fő pontja ennek a kérdésnek a naprakész elemzése.

1. Doktori értekezésemben ismertetjük a testtömeg fontos befolyásoló szerepét, párhuzamot vonunk az elhízás és a klasszikus spermaparaméterek károsodása között. Nemzetközileg is nagy betegpopuláción kimutattuk, hogy mind a BMI, mind pedig a WHR a klasszikus spermaparaméterekkel szignifikáns, negatív korrelációban áll. Vizsgálatunk különleges értéke, hogy rámutatott a központi elhízás érdemi befolyásoló szerepére a spermiumok progresszív motilitásának tekintetében.

2. Értekezésemben egyértelmű összefüggést mutattunk ki a herevisszér-tágulat súlyossága és a spermatogenezis károsodása között. Igazoltuk a legújabb indikációs szempontok alkalmazásának helyességét. A kezelési módszerek összehasonlításával bizonyítottuk a mikrosebészeti eljárás előnyét a laparoszkoos technikával szemben.

3. Az értekezésben rávilágítottunk az intakt spermatogenezis működéséhez szükséges oxidatív-reduktív egyensúly fontosságára. Az irodalmi adatok felhasználásával, nemzetközileg is hitelt érdemlő módon és elsők között bizonyítottuk, hogy az antioxidáns szerek – megfelelő indikációval – valóban segíthetnek a spermaparaméterek javításában és a kívánt terhesség elérésében, ám túlادagolásuk reduktív stresszt okozhat, amely szintén jelentősen ronthatja a spermaparamétereket és a funkciót. Adásukat megelőzően javasoljuk a megfelelő redox státusz korrekt vizsgálatát

9. Summary

According to the most recent statistics every fifth couple struggles with infertility in Hungary with an equal percentage of female and male causes. Although the beneficial effect of a healthy lifestyle in women on conception has long been known, this is, unfortunately, a much less studied issue for men. This explains the choice of our first topic.

Proper indication criteria of varicocele surgery have been significantly changed in the last years. We performed a comparative analysis of the efficacy of the most effective surgical techniques performed on the basis of new indications.

Non-hormonal drug treatment of male infertility is lacking evidence. Therapy is limited to supplements and antioxidants but their correct dosage and the duration of therapy is not well demonstrated and left to the individual, which easily leads to the risk of overdose. The third main point of the dissertation is the up-to-date analysis of this issue.

1. In this doctoral thesis, we described the influence of body weight in male fertility by drawing parallels between obesity and deteriorated classical sperm parameters. Using a large patient sample we demonstrated a significant negative correlation between both BMI and WHR and the classical sperm parameters. The special value of our study pointed to the potential role of central obesity in declining progressive motility.

2. In our research, a clear correlation was shown between the severity of varicocele and the damage on spermatogenesis. Advantages of the appropriate appliance of the new indication criteria have been clearly demonstrated. We obtained very spectacular results when comparing surgical techniques, which highlighted the advantage of the microsurgical procedure over the laparoscopic technique.

3. We proved the importance of equilibrium in oxidant and antioxidant systems in the intact spermatogenesis. Internationally among the first, our meta-analysis confirmed the facilitating effect of the properly used antioxidant therapy in achieving the desired pregnancy, but in case of an overdose, a state of reductive stress might occur, which might lead to disturbed sperm parameters and function. Therefore, the assessment of the individual seminal redox status can be recommended before the use of antioxidants.

10. Irodalomjegyzék

1. Fonyó Attila: Az orvosi élettan tankönyve. Medicina, Budapest, 2014: 534–537.
2. Lanciotti L, Cofini M, Leonardi A, Penta L, Esposito S. (2018) Up-To-Date Review About Minipuberty and Overview on Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis Activation in Fetal and Neonatal Life. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 9: 410.
3. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, 5th ed. 2010.
4. Chowdhury SH, Cozma AI, Chowdhury JH. Infertility. Essentials for the Canadian Medical Licensing Exam: Review and Prep for MCCQE Part I. 2nd edition. Wolters Kluwer. Hong Kong. 2017.
5. World Health Organization. WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
6. Központi Statisztikai Hivatal, Gyorstájékoztató, Népmozgalom 2019. január–december. <https://www.ksh.hu/docs/hun/xftp/gyor/nep/nep1912.html>
7. Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, Diemer T, Kopa Z, Dohle G, Krausz C (2012) European Association of Urology Working Group on Male Infertility. European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update. *Eur Urol.* 62: 324–332.
8. Dupont C, Armant DR, Brenner CA. (2009) Epigenetics: definition, mechanisms and clinical perspective. *Semin Reprod Med* 27: 351–357.

9. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. (2001) Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod*, 16: 972–978.
10. Durairajanayagam D. (2018) Lifestyle causes of male infertility. *Arab J Urol*, 16: 10–20.
11. Hruby A, Hu FB. (2015) The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *Pharmacoeconomics*, 33: 673–689.
12. Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. (2008) Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)*, 32: 1431–1437.
13. Barness LA, Opitz JM, Gilbert-Barness E. (2007) Obesity: genetic, molecular, and environmental aspects. *Am. J. Med. Genet.* 143A: 3016–3034.
14. Haslam DW, James WP. (2005) Obesity. *Lancet*. 366: 1197–209.
15. OECD/European Observatory on Health Systems and Policies, Hungary: Country Health Profile 2019, State of Health in the EU, OECD Publishing, Paris/European Observatory on Health Systems and Policies, Brussels, 2019.
16. World Health Organization. Obesity and overweight. Fact sheet no 311 January 2015.
17. Ortega FB, Sui X, Lavie CJ, Blair SN. (2016) Body Mass Index, the Most Widely Used but also Widely Criticized Index: Would a Gold-Standard Measure of Total Body Fat be a Better Predictor of Cardiovascular Disease Mortality? *Mayo Clin Proc.* 91: 443–455.

18. Wu S, Wang R, Jiang A, Ding Y, Wu M, Ma X, Zhao Y, He J. (2014) Abdominal obesity and its association with health-related quality of life in adults: a population-based study in five Chinese cities. *Health Qual Life Outcomes*. 12:100.
19. Price GM, Uauy R, Breeze E, Bulpitt CJ, Fletcher AE. (2006) Weight, shape, and mortality risk in older persons: elevated waist-hip ratio, not high body mass index, is associated with a greater risk of death. *Am J Clin Nutr*. 84: 449–460.
20. Mørkedal B, Romundstad PR, Vatten LJ. (2011) Informativeness of indices of blood pressure, obesity and serum lipids in relation to ischaemic heart disease mortality: the HUNT-II study. *Eur J Epidemiol*. 26: 457–461.
21. Dağ ZÖ, Dilbaz B. (2015) Impact of obesity on infertility in women. *J Turk Ger Gynecol Assoc*.16: 111–117.
22. Dabaja AA, Schlegel PN. (2014) Medical treatment of male infertility. *Transl Androl Urol*. 3: 9–16.
23. Wagner H, Cheng JW, Ko EY. (2017) Role of reactive oxygen species in male infertility: An updated review of literature. *Arab J Urol*.16: 35–43.
24. The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. World Health Organisation. *Fertil Steril* 1992: 1289–1293.
25. Kroese AC, de Lange NM, Collins J, Evers JL. (2012) Surgery or embolization for varicoceles in subfertile men. *Cochrane Database Syst Rev*,. 10: CD000479.
26. Agarwal A, Deepinder F, Cocuzza M, Agarwal R, Short RA, Sabanegh E, Marmar JL. (2007) Efficacy of varicocelectomy in improving semen parameters: new meta-analytical approach. *Urology*,70: 532.

27. European Association of Urology, Guidelines 2014 Edition. 2014: 30–33.
<http://www.europeanurology.com/eau-guidelines>
28. Jungwirth A, Gögüs C, Hauser G, Gomahr A, Schmeller N, Aulitzky W, Frick J. (2001) Clinical outcome of microsurgical subinguinal varicocelectomy in infertile men. *Andrologia*, 33: 71–74.
29. Goldstein M, Gilbert BR, Dicker AP, Dwosh J, Gnecco C. (1992) Microsurgical inguinal varicocelectomy with delivery of the testis: an artery and lymphatic sparing technique. *J Urol.*, 148: 1808–1811.
30. Kasturi SS, Tannir J, Brannigan RE. (2008) The Metabolic Syndrome and Male Infertility. *J Androl.*, 29: 251–259.
31. World Health Organization. Waist Circumference and Waist-Hip Ratio, Report of a WHO Expert Consultation. 2008.
32. Papp G., Gróf J. Menyhárt J. (1983) The role of basic amino acids of the seminal plasma in fertility. *Int Urol Nephrol.*15: 195–203.
33. Szöllösi J., Koloszar S., Fejes I. Daru J., Pál A. (2003) Ismeretlen eredetű meddőség kezelése, *Magyar Andrológia*. 8: 51–53.
34. Zavaczki Z., Szöllösi J., Kiss AS., Koloszar S., Kovács L., Fejes I., Pál A. (2003) Magnesium-orotate supplementation for idiopathic infertile male patients: a randomised, placebo-controlled clinical pilot study, *Magnesium Research*,16: 131–136,
35. Z. Kopa, „Non hormonal options in the evaluation of male infertility and their therapeutic consequences,” Szegedi Tudományegyetem, 2006.

36. O'Flaherty C. (2020) Reactive Oxygen Species and Male Fertility. *Antioxidants (Basel)*.9: 287.
37. Rehman R, Amjad S, Tariq H, Zahid N, Akhter M, Ashraf M. (2020) Oxidative stress and male infertility: a cross sectional study. *J Pak Med Assoc.* 70: 461–466.
38. Steiner AZ, Hansen KR, Barnhart KT, Cedars MI, Legro RS, Diamond MP, Krawetz SA, Usadi R, Baker VL, Coward RM, Huang H, Wild R, Masson P, Smith JF, Santoro N, Eisenberg E, Zhang H; (2020) Reproductive Medicine Network. The effect of antioxidants on male factor infertility: the Males, Antioxidants, and Infertility (MOXI) randomized clinical trial. *Fertil Steril*.113: 552–560.
39. Arafa M, Agarwal A, Majzoub A, Panner Selvam MK, Baskaran S, Henkel R, Elbardisi H. (2020) Efficacy of Antioxidant Supplementation on Conventional and Advanced Sperm Function Tests in Patients with Idiopathic Male Infertility. *Antioxidants (Basel)*. 9: 2019.
40. Ahmadi S, Bashiri R, Ghadiri-Anari A, Nadjarzadeh A. (2016) Antioxidant supplements and semen parameters: An evidence based review. *Int J Reprod Biomed (Yazd)*.14: 729–736.
41. Omar MI, Pal RP, Kelly BD, Bruins HM, Yuan Y, Diemer T, Krausz C, Tournaye H, Kopa Z, Jungwirth A, Minhas S. (2019) 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*, Volume 75: 615–625.
42. Smits RM, Mackenzie-Proctor R, Yazdani A, Stankiewicz MT, Jordan V, Showell MG. (2019) Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 3: CD007411

43. Halliwell B. (2000) The antioxidant paradox. *Lancet* 355:1179–1180
44. Henkel, R, Sandhu, IS, Agarwal, A. (2019) The excessive use of antioxidant therapy: A possible cause of male infertility? *Andrologia*. 51: e13162
45. Willis D, Mason H, Gilling-Smith C, Franks S. (1996) Modulation by insulin of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone actions in human granulosa cells of normal and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab*. 81: 302–309.
46. Vermeulen A, Kaufman JM, Goemaere S, van Pottelberg I. (2002) Estradiol in elderly men. *Aging Male*.5: 98–102.
47. Eisenberg ML, Kim S, Chen Z, Sundaram R, Schisterman EF, Buck Louis GM. (2014) The relationship between male BMI and waist circumference on semen quality: data from the LIFE study. *Hum Reprod*. 29: 193–200.
48. Fejes I, Koloszar S, Szöllösi J, Závaczki Z, Pál A. (2005) Is semen quality affected by male body fat distribution? *Andrologia*. 37: 155–159.
49. Pasquali R. (2006) Obesity, fat distribution and infertility *Maturitas*, 54: 363–371.
50. Bostofte E, Serup J, Rebbe H. (1982) Relation between sperm count and semen volume, and pregnancies obtained during a twenty-year follow-up period. *Int J Androl*. 5: 267–275.
51. Mínguez-Alarcón L, Chavarro JE, Gaskins AJ. (2018) Caffeine, alcohol, smoking, and reproductive outcomes among couples undergoing assisted reproductive technology treatments. *Fertil Steril*. 110: 587–592

11. Saját publikációk jegyzéke

11.1 Az értekezés témájában megjelent közlemények

1. **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: 307. doi: 10.1186/s12889-020-8413-6.
IF: 2,567
2. Kopa Z, **Keszthelyi M**, Sofikitis N. Administration of Antioxidants in the Infertile Male: When it may have a Beneficial Effect?. Curr Pharm Des. 2020 Mar 2. doi: 10.2174/1381612826666200303115552.
IF: 2,412
3. **Keszthelyi M.**, Gyarmathy VA, Kaposi A, Kopa Z. Obesity markers and sperm parameters/ Magyar Andrológia, XXIII. ÉVF., 3. szám: 65.- *idézhető absztrakt*
4. **Keszthelyi M.**, A herevisszértágulat új műtéti indikációi és a műtéti típusok eredményességének összehasonlítása ORVOSKÉPZÉS 92: 2 p. 524 – *idézhető absztrakt*
5. **Keszthelyi M.**, Soós Z., Balló A., Kopa Zs A varicokeleműtétek hatékonysága. Prospektív, nemzetközi, multicentrikus vizsgálat epidemiológiai adatai. Magyar Andrológia, XXI. ÉVF., 2. szám: 54–58.

Összesített impaktfaktor: 4,979

11.2 Egyéb közlemények

1. A hypogonadotrop hypogonadismus andrológiai kezelése / Mosonyi P., **Keszthelyi M.**, Csíki Cs., Kopa Zs./ Magyar Andrológia, XXII. ÉVF., 3. szám: 69–72.
2. Soós Z., **Keszthelyi M.**, Szakács Z., Terray-Horváth A., Kopa Zs. Az alváshoz kötött fájdalmas merevedés (Sleep Related Painful Erection, SRPE) szindróma egy ritka kórok kapcsán / Magyar Urológia, XXVII. évf., 2. szám: 6567.

11.3 Tudományos konferenciák

1. Előadás: **Keszthelyi M.**, Kopa Zs.: Obesitas hatása a spermparaméterekre. Magyar Andrológiai Társaság XII. Kongresszusa, 2019, Zalakaros
2. Poszter: **Keszthelyi M.**, Gyarmathy A., Kaposi A., Kopa Zs.: Is BMI a correct obesity marker for influencing semen quality? 3rd ANDROLOGY SYMPOSIUM, 2019, Zágráb, Horvátország
3. Előadás: **Keszthelyi M.**, Gyarmathy A., Kaposi A., Kopa Zs.: Metabolikus szindróma és férfimeddség. Magyar Menopausa Társaság (MMT) és a Magyar Szülészeti és Nőgyógyászati Endokrinológiai Társaság (MSZNET) III. közös kongresszusa, 2019, Sopron
4. Poszter: **Keszthelyi M.**, Gyarmathy A., Kaposi A., Kopa Zs.: Obesity markers and sperm parameters. 10th Congress of the European Academy of Andrology, 2018, Budapest
5. Poszter: **Keszthelyi M.**, Gyarmathy A., Kaposi A., Kopa Zs.: A testparaméterek hatása a termékenységre. Magyar Urológus Társaság XXIII. Kongresszusa, 2018, Budapest

6. Előadás: **Keszthelyi M.**, Kopa Zs.: Comparing the efficacy of varicocele operating techniques. PHOENIX 2017 International Medical Students' Conference, 2017, Mangalore, India
7. Előadás: **Keszthelyi M.**, Kopa Zs.: Comparing the varicocele operating techniques. The Hungarian Medical Association of America, 49.th Annual Meeting, 2017, Sarasota Florida, Amerikai Egyesült Államok
8. Előadás: **Keszthelyi M.**, Kopa Zs.: VII. International Scientific Conference SCIENCE4HEALTH2016, 2016, Moszkva, Oroszország
9. Előadás: **Keszthelyi M.**, Kopa Zs.: Study of the parameters of clinical varicocele (Amerikai Magyar Orvosszövetség (HMAA) Hungary Chapter) 2015, Balatonfüred
10. Poszter: **Keszthelyi M.**, Kopa Zs.: A klinikai varicokele jellemzőinek vizsgálata. 28. Fűvészkerti Urológus Napok, 2015, Budapest
11. Előadás: **Keszthelyi M.**, Kopa Zs.: Varicokele különböző műtéti típusainak eredményessége – egy nemzetközi multicentrikus klinikai vizsgálat hazai első eredményei – Epidemiológiai adatok, Magyar Andrológiai Tudományos Társaság IX. Kongresszusa, 2015, Budapest
12. Előadás: **Keszthelyi M.**, Kopa Zs.: Klinikai varicokele. Magyar Andrológiai Tudományos Társaság VIII. kongresszusa, 2014, Velence

12. Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom Nyirády Péter professzor úrnak a lehetőségért, hogy a tudományos tevékenységem során támogatott, a Klinikán lehetőséget teremtett a TDK-munkám után a PhD-tevékenységem végzésére is.

Hálával tartozom dr. Kopa Zsolt docens úrnak, a Semmelweis Egyetem Urológiai Klinika Andrológiai Centrum vezetőjének, hogy 2014-ben meghívott a kutatócsoportjába, TDK-munkára. Köszönöm állandó segítő szándékát, amellyel utamat egyengette, és hogy ilyen fiatalon bekerülhettem a tudományos életbe. Fáradhatatlan mentorálásának köszönhetően kezdhettem el PhD-tevékenységemet az egyetem alatt, és tehettem le később az európai andrológus szakvizsgát. Rendületlen törekvése a precizításra és pontosságra igazi példaként áll előttem, szakmai és baráti jellegű tanácsai nagyban hozzájárultak tudományos tevékenységem sikeréhez.

Köszönöm Ács Nándor professzor úrnak, hogy lehetővé tette, hogy a rezidensképzéssel párhuzamosan folytassam kutatói tevékenységem.

Köszönöm Berényi Mihály professzor úrnak a lektorálásban nyújtott segítségét.

Nem tudok elég hálás lenni szüleim segítő szeretetéért, akik életükkel példát mutatva inspiráltak a mindennapokban. Édesapám példáját követve választottam a segítő szakmák számomra legszebbikét, emberségessége és áldozatossága mintaként szolgál, szeretném, ha az orvosi pályám során egyszer hozzá hasonlítanának! Édesanyám hat gyermekének mindennapi feladatait intézve jelent számomra mintát az odafordulás, a szorgalom, a fáradhatatlanság terén. Köszönöm párom türelmét, támogató szeretetét, és a sok lemondást, amely ennek a dolgozatnak az elkészültével együtt járt. Nélkülük ez a dolgozat minden bizonnyal nem íródott volna meg.

Külön köszönet illeti az Urológiai Klinika Andrológiai Centrumának munkatársait, különösen Kedves Ildikót, aki végtelen türelmével és segítségével mindig elérhető volt számomra, ha kérdésem támadt egy témával kapcsolatban.

13. Támogatás

Ezt a kutatást a Semmelweis Egyetem Doktori iskolája támogatta. A tanulmány a „Kiegészítő Kutatási Kiválósági Ösztöndíj” és az ahhoz kapcsolódó „Rendszeres PhD Fokozatszerzési Kiválósági Ösztöndíj” EFOP-3.6.3-VEKOP-16-2017-00009 számú támogatás keretén belül készült el.