

EVALUAREA DIAGNOSTICĂ ȘI MANAGEMENTUL TERAPEUTIC AL BĂRBATULUI ÎN CUPLUL INFERTIL

DOI: <https://doi.org/10.52673/18570461.23.2-69.10>

CZU: 614.2:616.697

Doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar **Ion DUMBRAVEANU**E-mail: ion.dumbraveanu@usmf.mdORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1114-2189>Asistent universitar, cercetător științific **Iurie ARIAN**E-mail: arian_iurie@yahoo.comORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1436-5230>Doctorandă, cercetător științific **Victoria GHENCIU**E-mail: ghenciuvictoriaion@gmail.comORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-5001-5137>Doctorandă, cercetător științific stagiar **Mariana CRECIUN**E-mail: mariana.creciun@gmail.comORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4771-5703>Doctor în științe medicale, asistent universitar **Andrei BRADU**E-mail: andrei.bradu@usmf.mdORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7285-8717>Doctoranda, cercetător științific stagiar **Mihaela IVANOV**E-mail: mihaela.litovcenco@gmail.comORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5990-320x>Membru corespondent al AȘM **Emil CEBAN**E-mail: emil.ceban@usmf.mdORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1583-2884>

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

DIAGNOSTIC EVALUATION AND THERAPEUTIC MANAGEMENT OF THE MALE IN THE INFERTILE COUPLE

Summary. About 15-20 % couples have no children or have not enough than they want. About 50 % of the causes infertility in the couple its related to the male etiological factor. Only 60 -70 % of the causes of male infertility are known, 40 % is considered idiopathic or unexplained. The diagnostic and therapeutic management of the male infertility is permanently addapted to new scientific discoveries. The purpose of the article is a analaisys of the methods of diagnostic and treatment of male infertility through the the scientiphic discovery acording to the data providen in international guidelines. Male infertility has multiple etiological factors (urology, endocrine, genetic) and requires a adequate evaluation, which is not limited to spermogram analaysis. In case of infertile couple, the male must be examined totaly not only to elucidate and treat the etiological factors involved, but to diagnose other concomitent other than urologic disorder with potential consequences for the futher quality and duration of life.

Keywords: infertile couple, male infertility , the managment of male infertility.

Rezumat. Circa 15-20 % dintre cupluri nu au copii sau au mai puțini decât doresc. Circa 50 % dintre cauzele infertilității în cuplu revin factorului masculin. Doar 60-70 % dintre cauzele infertilității masculine sunt cunoscute, restul fiind considerate idiopatice sau inexplicabile. Managementul diagnostic și terapeutic al bărbatului cu infertilitate se schimbă odată cu extinderea și aprofundarea cercetărilor. Scopul articolului este de a analiza metodele de diagnostic și tratament al infertilității masculine prin prisma noilor descoperiri științifice expuse în ghidurile internaționale. Infertilitatea masculină are cauze multiple (urologice, endocrine, genetice) și necesită o evaluare comprehensivă, care nu se rezumă doar la efectuarea spermogramei. În caz de infertilitate a cuplului bărbatul trebuie examinat complex nu doar pentru a elucida și trata problema, ci pentru a diagnostica în timp util și alte patologii decât cele ale sistemului genital, cu risc de urmări negative pentru calitatea și durata vieții.

Cuvinte-cheie: cuplu infertil, infertilitate masculină, managementul infertilității masculine.

INTRODUCERE

Infertilitatea este una dintre cele mai stringente probleme medico-sociale contemporane. Circa 15-20 % dintre cupluri nu au copii sau au mai puțini decât doresc [1]. Infertilitatea poate fi primară, când cuplul nu reușește să obțină o sarcină după minimum 12 luni consecutive de relații sexuale neprotejate, sau secundară, când cel puțin un partener din cuplu are un copil. Incidența infertilității este diferită la nivel global, problema fiind mai acută în țările economic dezvoltate, unde se atestă o stagnare sau o descreștere dramatică a ratei de fertilitate. În același timp, infertilitatea masculină, îndeosebi cea secundară, este adeseori subapreciată și subdiagnosticată [2].

Cauzele infertilității în cuplu sunt preponderent de ordin medical, fiind distribuite în mod egal între parteneri. Printre factorii recunoscuți ai infertilității masculine se numără maladiile congenitale sau dobândite ale sistemului genital (criptorhidia, varicocelul, traumele sau cancerul testicular), expunerea la gonadotoxe, infecțiile, tulburările endocrine sau anomaliile genetice. Totodată, în circa 30-40 % dintre situații nu se determină cauze evidente ale infertilității masculine și ea este considerată idiopatică. În alte 20-30 % dintre situații ambii parteneri sunt sănătoși, au parametri normali ai spermogramei și ai investigațiilor ginecologice, dar nu pot concepe, infertilitatea fiind considerată inexplicabilă [3].

Având în vedere cele expuse, apar câteva întrebări: poate oare evaluarea diagnostică a partenerului în cuplul infertil să se rezume doar la studiul spermogramei, în special în situația unor valori normale ale sale? Este necesar tratamentul bărbatului infertil sau subfertil în condițiile existenței și utilizării tot mai frecvente a tehnicilor de reproducere asistată?

În cele ce urmează vom evalua metodele de diagnostic și tratament al bărbatului din cuplul infertil prin prisma ultimelor recomandări ale societăților științifice de profil și ale experienței clinice proprii.

MATERIALE ȘI METODE

Studiul a fost efectuat în urma analizei bazelor de date Google Scholar și Pubmed, începând din anul 2005, prin utilizarea cuvintelor-cheie – *infertilitate masculină, evaluare diagnostică, managementul infertilității masculine, ghiduri clinice*. Căutarea inițială a depistat peste 400 000 de publicații. Includerea indexului de relevanță după criteriul celor mai recente și mai citate, cu accent pe recomandările clinice, ne-a permis să ne rezumăm la 67 de lucrări, care au fost interpretate prin prisma experienței proprii. Toate lucrările studiate recomandă în cazul unui cuplu

infertil examinarea la prima vizită a partenerului masculin și efectuarea spermogramei. Totodată, se propune ca evaluarea să nu se limiteze doar la spermogramă, ci să includă istoricul reproducerii, concomitent cu evaluarea medicală generală, examinarea fizică și determinarea hormonilor sexuali masculini. Alte investigații, precum cele imagistice, microbiologice, biochimice sau genetice vor fi efectuate în funcție de parametrii spermogramei și de caracteristicile clinice individuale depistate [4; 5].

ETAPELE EXAMINĂRII BĂRBATULUI ÎN CUPLUL INFERTIL

În orice situație de infertilitate în cuplu, evaluarea concomitentă a ambilor parteneri este absolut imperioasă. Spre regretul nostru, până la 15 % dintre cupluri ajung la efectuarea tehnicilor de reproducere asistată fără o examinare elementară a bărbatului [6]. Evaluarea partenerului va începe cu istoricul medical și al reproducerii, care este important în orice situație de infertilitate, dar în mod special în cea idiopatică sau inexplicabilă. Este necesar de depistat factorii de risc medicali sau comportamentali, stilul de viață cu expunerea la gonadotoxine (substanțe anabolizante, bisfenol, pesticide, fumat) care pot conduce la apariția dereglărilor materialului seminal [7; 8]. Printre factorii medicali cu impact asupra scăderii fertilității masculine sunt comorbiditățile infecțioase suportate precum oreonul, epididimita, prostatita, malformațiile congenitale sau dobândite ale testicolului (criptorhidia, varicocelul, hidrocelul, hernia inghinală), maladiile oncologice sau intervențiile chirurgicale pe testicul sau prostată [9]. Fertilitatea masculină poate fi afectată de mai multe patologii. Deși la prima vedere unele maladii precum hipertensiunea arterială, obezitatea, diabetul zaharat, tiroidita sau hepatita par departe de sistemul reproductiv, un șir de studii accentuează că ele pot afecta fertilitatea. Prin urmare, este necesar de a evalua amănunțit bărbații cu infertilitate pentru a diagnostica și trata unele maladii cu potențial reversibil [10; 11].

Spermograma. Efectuarea și examinarea spermogramei este elementul cheie, esențial în managementul infertilității cuplului, spermograma fiind prima opțiune diagnostică recomandată unui cuplu infertil. Spermograma oferă informații despre starea epiteliului germinal, a epididimului, a prostatei, veziculelor seminale și, bineînțeles, despre prezența și gravitatea unei probleme de fertilitate. Se recomandă ca sperma să fie colectată într-un laborator specializat și analizată de către specialiști cu pregătire în conformitate cu standardele și valorile de referință ale Organizației Mondiale a Sănătății (OMS). Deoarece pe parcursul anilor la

Tabelul 1

Limitele de referință în interpretarea spermogramei (conform OMS)

Parametru	OMS 2010	OMS 2021
Volumul seminal (ml)	1,5 (1,4-1,7)	1,4 (1,3-1,5)
Numărul de spermatozoizi în ejaculat (mil.)	39 (33-46)	39 (35-40)
Concentrația spermei (mil./ml)	15 (12-16)	16 (15-18)
Motilitatea totală (progresivă + nonprogresivă) – %	40 (38-42)	42 (40-43)
Motilitatea rapid progresivă – %	32 (31-34)	30 (29-31)
Vitalitate – % spermatozoizi vii	58 (55-63)	54 (50-56)
Morfologie (forme normale) – %	4 (3,0-4,0)	4 (3,9-4,0)
pH	> 7,2	> 7,2
Leucocite peroxidaz pozitive (mil.)	< 1,0	< 1,0
Zinc sperma μ mol/ejaculat	> 2,4	> 2,4
Fructoza sperma μ mol/ejaculat	> 13	> 13
α -glucosidasa mU/ejaculat	> 20	> 20

nivel mondial se atestă o tendință negativă a valorilor spermogramei, OMS reexaminează parametrii cu o periodicitate de 10 ani. Limitele de referință prevăzute de OMS se bazează pe spermogramele bărbaților din cuplurile care au conceput natural în perioada de referință. Ultima ediție, a 6-a, a manualului OMS pentru examinarea și prelucrarea spermei umane a fost publicată în iulie 2021 și raportează diferențe față de ediția anterioară care a fost folosită din 2010 (tabelul 1) [12; 13].

Unii parametri ai spermogramei (numărul de spermatozoizi, motilitatea și morfologia) pot fi influențați de factori precum activitatea sexuală, funcția glandelor sexuale accesorii etc.). Concluzia despre eventualul potențial fertil al bărbatului poate fi făcută după examinarea a două spermograme recoltate la intervalul de circa una-două săptămâni. Bărbatul necesită o pregătire minimă, care include abținerea sexuală de la două la șapte zile. O perioadă lungă de abținere conduce la creșterea volumului ejaculator și a numărului de spermatozoizi, dar reduce motilitatea și morfologia. În situații particulare se admite colectarea spermei la domiciliu, dar cu menținerea specimenului la temperatura corpului și aducerea la laborator în cel mult 30 de minute. Eșantionul se lăsa să se lichefieză timp de 30-60 de minute înainte de a fi analizat.

Elementele de bază ale interpretării spermogramei conform recomandărilor din 2021 sunt: volumul ejaculatului, numărul, motilitatea și morfologia spermatozoidelor. Se consideră că numărul total de spermatozoizi în ejaculat are valoare diagnostică mai mare decât concentrația spermatozoidelor într-un mililitru, cum era considerat anterior, motiv pentru care volumul spermei trebuie recoltat corect și măsurat cu pre-

cizie. Prezența sau absența spermatozoidelor cu mișcări rapid progresive este un criteriu important din punct de vedere clinic și nu trebuie să fie mai mică de 30 %. Morfologia spermei, sau numărul de forme normale de spermatozoizi, este un criteriu controversat, care a scăzut până la 4 % în ediția OMS din 2010 și se păstrează în recomandările din 2021. Mai mult decât atât, testul de vitalitate a spermatozoidelor se recomandă a fi efectuat doar dacă sunt prezenți puțini spermatozoizi mobili (sub 42 %).

Un alt criteriu important, prezent și în ediția din 2010, este detectarea numărului de leucocite ca marker al inflamației. Nu se recomandă a determina numărul total de leucocite în spermă sau numărul leucocitelor în câmpul de vedere, care de cele mai multe ori este un criteriu fals pozitiv, ci doar al leucocitelor peroxidaz pozitive, a căror cantitate totală calculată trebuie să fie mai mică de 1 milion. Ediția a 6-a nu se pronunță cert privitor la criteriile de clasificare în oligospermie (< 15 milioane spermatozoizi/ml), astenozoospermie (< 32 % spermatozoizi mobili progresivi) și teratozoospermie (< 4 % forme normale).

Pe de altă parte, ghidul Asociației Europene de Urologie din 2021 precizează că aceasta este foarte relevantă din punct de vedere clinic, recomandând-o spre utilizare [14]. Prezența simultană a tuturor celor trei criterii este definită ca sindrom de oligo-asteno-teratozoospermie (sindrom OAT), a cărui condiție de diagnostic și tratament în cazurile severe este echivalentă cu a pacienților cu azoospermie. La pacienții cu azoospermie, interpretarea exactă a numărului de spermatozoizi, mai bine zis a absenței lor, trebuie să fie confirmată prin verificarea cel puțin de două ori a lichidului seminal centrifugat folosind un microscop

de mare putere [15]. Parametrii spermei ce corespund intervalului de referință nu echivalează cu fertilitatea, precum valorile în afara acestor limite nu exclud o posibilă graviditate. Limitele inferioare ale datelor spermogramei nu echivalează cu limita între bărbații fertili și infertili. Pentru a aprecia potențialul reproductiv masculin este necesară interpretarea și examinarea multiparametrică a ambilor parteneri și efectuarea unor teste mult mai complexe decât o simplă spermogramă, precum determinarea stresului oxidativ, a reacției acrosomale, a structurii și stabilității cromatinei spermatozoizilor etc., în special la bărbații cu infertilitate idiopatică și inexplicabilă, la cei din cuplurile cu pierderi recurente de sarcină sau cu eșec la concepție prin tehnici de reproducere asistată [11; 16].

Totuși, în evaluarea inițială, primară a cuplului infertil, dacă spermograma corespunde criteriilor OMS, potrivit ediției 2021, un singur test poate fi suficient. Dacă sunt prezente schimbări în cel puțin două spermograme, se recomandă o investigație andrologică complexă. Potrivit acestei recomandări, foarte mulți clinicieni preferă examinarea partenerului masculin doar în situația modificărilor patologice repetate ale materialului seminal, iar unii – abia după tentative nereușite de tratament conservator sau chiar de utilizare a tehnicilor de reproducere asistată. În același timp sunt opinii, la care subscriem, că examenul fizic general și localizat este obligatoriu în evaluarea oricărui bărbat cu infertilitate, îndeosebi în infertilitatea idiopatică sau inexplicabilă.

Examenul fizic general se va axa nu doar pe prezența caracteristicilor sexuale secundare, pilozitate, ginecomastie, timbrul vocii etc., ci și pe determinarea indexului masei corporale, a circumferinței taliei, a gradului de obezitate, iar dacă pacientul nu cunoaște indicii tensiunii arteriale, pe determinarea lor. Bineînțeles, este necesară evaluarea organelor genitale, prezența, mărimea, textura și consistența testiculelor. La adult testiculele trebuie să fie ferme, lungime de circa 4 cm și volum de circa 20 ml. Palparea testiculelor permite aprecierea doar aproximativă a dimensiunilor. Mult timp s-a recomandat aprecierea volumului testicular cu orhidometrul Prader. Este o metodă facilă care compară volumul testiculelor cu anumite volume standard. Nu există însă valori de referință uniforme privitor la mărimea testiculară a bărbatului infertil vizavi de cel fertil, inclusiv din cauza diferențelor etnice, a factorilor de mediu sau obiceiurilor alimentare la diferite popoare [17; 18]. În plus, odată cu dezvoltarea și aplicarea curentă a tehnicilor imagistice, sunt afirmații pertinente la care subscriem, precum că orhidometria Prader poate supraestima volumul testicular real în comparație cu ultrasonografia. Prin urmare,

orhidometria Prader are o valoare doar orientativă [19]. Volumul testicular va fi orientativ, dar nu și marker fiabil în aprecierea potențialului reproductiv. Cu toate că circa 85 % din parenchimul testiculului este implicat în spermatogeneză, nu se poate afirma cert că există o limită inferioară a volumului care ar exclude prezența spermatozoizilor. Se va determina plenitudinea epididimului, prezența varicocelului, a vasului deferend și a unor posibile anomalii testiculare sau epididimare (chisturi, formațiuni tumorale). Evaluarea fizică va include examinarea penisului unde putem depista prezența fimozei, a frenului scurt, a epispadiasului sau hipospadiasului, a indurației fibroase peniene. Este controversată opinia privitor la examinarea prostatei prin tuseu rectal în cadrul examinării fizice. Noi o recomandăm doar în caz de acuze specifice sau de prezență a leucocitelor în spermogramă.

Evaluarea endocrină. Se recomandă efectuarea examinărilor endocrine la bărbații cu semne clinice de hipogonadism, disfuncții sexuale, modificări anormale ale spermogramei (concentrație sub 10 milioane, volum până la 1 ml), sau alte semne clinice care sugerează prezența unor endocrinopatii (obezitate morbidă, diabet zaharat etc.). Nu există consens privitor la lista hormonilor care necesită a fi evaluați primar. Pentru o evaluare endocrină minimă este obligatorie determinarea hormonului foliculostimulant (FSH) și a testosteronului total, care vor reflecta starea epiteliului germinal și a celulelor Leydig. Nivelul crescut de FSH are corelații negative cu numărul de spermatozoizi, în același timp nivelul normal de FSH nu echivalează cu spermatogeneza normală, deoarece el influențează numărul de spermatogonii, nu maturizarea lor [1]. Evaluarea endocrină completă presupune determinarea spectrului extins al hormonilor sexuali, iar la necesitate a celor tiroidieni, a vitaminei D etc.. Ea poate fi efectuată *per primam* în funcție de comorbiditățile prezente și a examenului obiectiv, sau în caz de modificare a FSH-ului sau testosteronului. Se va determina prolactina, hormonul luteinizant (LH), testosteronul liber, SHBG. La pacienții cu obezitate sau ginecomastie se va determina estradiolul. Creșterea FSH-ului concomitent cu hormonul luteinizant și nivel normal sau scăzut de testosteron total poate fi cauzată de o insuficiență testiculară, iar nivelul scăzut de FSH și LH indică un hipogonadism hipogonadotrop. Nivelurile normale de LH și FSH la un pacient cu azoospermie sugerează o obstrucție. Hiperprolactinemia izolată este rareori o cauză a infertilității masculine [20; 21].

Evaluarea imagistică. Examinarea ecografică este utilizată frecvent la bărbații cu infertilitate, din păcate având tendințe de hiperdiagnostic și interpretări eronate ale rezultatelor. Ecografia presupune în primul

rând examinarea organelor genitale și a glandelor accesorii (testicule, epididim, duct deferend, prostata și veziculele seminale). Cu toate că majoritatea patologiilor scrotale care cauzează infertilitate (varicocel, hidrocel, epididimita) pot fi depistate la palpare, ecografia permite a stabili un diagnostic cert. Examinarea ecografică este obligatorie în caz de prezență a factorilor de risc pentru malignitate (istoric de criptorhidie, traumatisme, atrofie testiculară, orihită). Utilizarea ecografiei scrotale pentru diagnosticul varicocelului subclinic este controversată, în special în contextul unor studii care nu arată beneficii în urma tratamentului chirurgical al varicocelului subclinic [22]. Totuși, examinarea Doppler este relevantă pentru examinarea pacienților obezi atunci când palparea este nesigură sau pentru a aprecia stadiul maladiei, precum și a recidivelor după intervenția chirurgicală. Criteriul ecografic de bază în diagnosticul varicocelului este diametrul venei testiculare de 3 mm și mai mult sau a refluxului sanguin în timpul manevrei Valsalva [23].

Ultrasonografia transrectală este recomandată în primul rând pentru evaluarea veziculelor seminale și a ductelor ejaculatorii și nu va fi efectuată de rutină pentru a diagnostica sau confirma o prostatită cronică. Este indicată la pacienții cu azoospermie sau la cei cu volum scăzut al ejaculatului, dereglări de ejaculare (anejaculare, ejaculare precoce sau dureroasă), hemospermie, eventuale schimbări depistate la tuseul rectal sau la ecografia abdominală. În caz de azoospermie obstructivă se pot detecta modificări ale părții proximale a tractului seminal provocate de obstrucție. La pacienții suspecti pentru fibroza chistică ecografia scrotală va decela aspectul anormal al epididimului (ectazie tubulară/fagure de miere, aspect de plasă sau absența completă/parțială a sa) [24].

Imagistica prin rezonanță magnetică este utilizată mai rar în infertilitatea masculină. Este indicată în situații de hiperprolactinemie, când nivelul prolactinei este de cel puțin două ori mai mare decât cel normal sau dacă pacientul prezintă cefalee, vertij, dereglări vizuale, pentru a exclude patologii hipofizare. De asemenea, poate fi utilă pentru a diagnostica un testicul necoborât sau agenezia veziculelor seminale.

Evaluarea genetică. Evaluarea genetică este o investigație obligatorie în caz de azoospermie sau de oligoastenospermie severă (sindromul OAT). Doar testele genetice pot identifica situațiile posibile de recuperare a spermei cu utilizarea ulterioară a tehnologiilor de reproducere asistată [25]. Evaluarea genetică clasică presupune efectuarea cariotipului constituțional în situațiile de azoospermie și hipogonadism hipergonadotrop pentru confirmarea sindromului Klinefelter cu variantele sale (47 XXY; 46 XY/47 XX etc.),

dar nu se limitează la un singur diagnostic. Maladia Klinefelter are un tablou clinic șters, în special la bărbatul tânăr și se manifestă doar la apariția deficienței de androgeni după vârsta de 30 de ani sau în situații de infertilitate. Semnul clinic distinctiv în care poate fi depistată timpuriu este volumul redus al testiculelor, corespunzător al ejaculatului. Dacă maladia Klinefelter este depistată în timp util, există șanse de recuperare a spermatozoizilor prin tehnici microchirurgicale cu utilizarea lor pentru fertilizarea *in vitro* [26]. Alte anomalii genetice care pot fi depistate în urma evaluării cariotipului cromozomial sunt: disomia Y, sau prezența unui cromozom Y suplimentar (47 XYY), cu o incidență de 1 la 1 000 nou-născuți de sex masculin, fiind de asemenea dificil de diagnosticat din cauza polimorfismului clinic; inversia de sex la bărbat 46 XX (sindromul de la Chapelle, disgenezia gonadică mixtă la bărbat 45 X/46XY sau variații structurale ale cromozomilor autozomi [27].

Microdelețiile cromozomului Y. Descoperite relativ recent, micordelețiile pe brațul lung al cromozomului Y reprezintă una dintre cauzele cele mai frecvente ale dereglărilor severe ale spermatogenezei. De regulă, pe brațul lung al cromozomului Y sunt trei regiuni esențiale pentru o spermatogeneză normală. Apariția unor mutații la acest nivel sau pierderea unei regiuni întregi vor provoca apariția azoospermiei sau a sindromului OAT. Circa 3-7 % de oligoastenospermie severă și 8-12 % de azoospermie sunt cauzate de mutațiile brațului lung al cromozomului Y. În funcție de regiunea afectată deosebim trei tipuri de microdeleții provocatoare de azoospermie (factorul azoospermiei sau AZF): AZFa, AZFb și AZFc sau diverse asocieri între ele [28]. Microdeleții Y nu se găsesc la bărbații cu spermograma normală sau sunt foarte rare la cei cu concentrația spermatozoizilor peste 5 mil/ml. Cele mai frecvente deleții sunt AZFc (60-70 %), urmate de AZFb și AZFb+c sau AZFa+b+c (25-30 %). Cele mai rare sunt deleții AZFa (5 %). Prezența deleției complete AZFa este asociată cu aplazia completă a celulelor germinale (sindromul Sertoli), iar AZFb – cu deficiență de maturizare a spermatozoizilor. În ambele situații șansele de recuperare a spermatozoizilor prin tehnici microchirurgicale sunt nule, intervențiile chirurgicale fiind contraindicate. În caz de microdeleții AZFc, spermatozoizii pot fi găsiți la microTESE în circa 50 % situații. În același timp, dacă acești bărbați vor avea un copil de gen masculin, el va moșteni microdeleția AZFc [29].

Determinarea genei fibrozei chistice. Fibroza chistică este cea mai frecventă boală genetică autosomal-recesivă la bărbații de rasă caucasiană. Dintre aceștia, 4 % sunt purtători ai mutației situate pe cromozomul

7p, care implică regulatorul conductanței transmembranare (CFTR) ce codifică o proteină ce influențează formarea ductului ejaculator, a veziculelor seminale, căilor deferente și a două treimi distale ale epididimului. Bărbații cu fibroză chistică au adesea și alte manifestări clinice, precum infecții respiratorii recurente. Mutația genei CFTR poate conduce la absența congenitală bilaterală sau unilaterală a canalului deferent. Absența bilaterală congenitală a canalului deferent are o incidență de circa 1 % printre bărbații infertili și de până la 6 % la cei cu azoospermie obstructivă [30; 31].

Deoarece absența vaselor deferente este dificil de diagnosticat clinic, se recomandă determinarea cu pH acid a genei fibrozei chistice la bărbații cu azoospermie, testicule de mărime normală și/sau volum redus al ejaculatului. Deoarece la acești bărbați spermatogeneza este păstrată, cauza azoospermiei fiind obstructivă, este posibilă recuperarea spermatozoizilor prin TESE sau microTESE. Totuși, înainte de intervenție se recomandă testarea genetică și a partenerei, deoarece riscul de transmitere a mutațiilor fibrozei chistice este de peste 50 % dacă ambii părinți sunt purtători ai mutațiilor respective [32].

Investigații microbiologice. Deoarece efectul infecțiilor simptomatice sau asimptomatice asupra calității spermei este contradictoriu, necesitatea investigațiilor microbiologice complexe la pacientul cu infertilitate nu are consens. Pe de altă parte, sunt afirmații că infecția tractului urogenital masculin e o cauză potențial vindecabilă a infertilității masculine și nu este indicat de recurs la tehnologii reproductive până când bărbatul nu va fi tratat [33]. Prezența leucocitelor în spermă nu semnifică și prezența unei infecții. Leucocitospermia este asociată în primul rând cu prezența inflamației, dar nu neapărat cu prezența bacteriilor sau a virusurilor [34]. Mai mult decât atât, Ghidul OMS din 2021 recomandă confirmarea prezenței leucocitelor prin efectuarea unui test de peroxidază al materialului seminal [13]. Se va considera veridică doar prezența leucocitelor peroxidază pozitive. Nu se recomandă tratarea cu antibiotice fără confirmarea prezenței bacteriilor sau altor microorganisme în materialul seminal.

Pe de altă parte, în cazul confirmării microorganismelor în prostată, vezicule seminale, epididim sau testicul sunt demonstrate efecte dăunătoare asupra densității, motilității și morfologiei spermei [35]. Este controversată influența *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium* sau *Chlamidia Trachomatis* asupra sistemului reproductiv masculin. Se consideră că *Chlamidia Trachomatis* și *Ureaplasma* pot determina scăderea densității spermatozoizilor, motilității, alterarea morfologiei și fragmentării ADN-ului spermatozoizilor. Dar *Ureaplasma urealyticum* este pato-

genă doar în concentrații mai mari de 1 000 CFU/mL ejaculat. *Ureaplasma parvum* și *Mycoplasma genitalium* nu au fost asociate cu infertilitate masculină. Pe de altă parte, prezența *Mycoplasma hominis* poate determina scăderea motilității și dezvoltarea anticorpilor antispermali. Studii recente arată prezența *U. urealyticum* la 17,0 %, iar a *M. Hominis* la 23,6 % dintre pacienți cu inflamații genitale. Autorii recomandă examinarea de rutină a acestor infecții la pacienții cu infertilitate și inflamații urogenitale [36].

În ultimii ani tot mai multe studii arată influența negativă asupra spermogramei a virusului papilomei umane (HPV). Prevalența sa în materialul seminal este de circa 15 % și e mai mare la bărbații cu infertilitate inexplicabilă. Se consideră că prezența HPV reduce motilitatea și crește fragmentarea ADN-ului spermatozoizilor [37]. În acest context, o metaanaliză recentă evidențiază că vaccinarea HPV poate fi eficientă pentru contracararea infecției seminale cu HPV chiar și la pacienții deja infectați și recomandă administrarea vaccinului HPV ca instrument terapeutic la bărbații cu infecție persistentă cu HPV [38]. De asemenea, prezența în spermă a virusului Herpes Simplex (HSV)-2 pare a fi asociată cu calitatea scăzută a spermei. Se consideră că prezența și persistența virusului herpetic poate induce scăderea densității și motilității spermatozoizilor, precum și creșterea ratei de fragmentare a ADN-ului spermatozoizilor [39]. Totuși, aceste date nu sunt validate și necesită studii suplimentare, la acest moment nefiind clar dacă terapia antivirală ameliorează semnificativ spermograma.

După cum am menționat anterior, spermograma e o analiză descriptivă și nu este echivalentă cu fertilitatea. Circa 15-20 % dintre bărbații infertili au parametri normali ai spermogramei. Este certă prezența altor factori subcelulari și nucleari cu impact major asupra infertilității masculine și care nu pot fi identificați prin analiza convențională a materialului seminal. Prin urmare, este inerentă efectuarea altor investigații specifice mult mai complexe. Actualmente se consideră că printre cele mai frecvente cauze ale infertilității idiopatice sau inexplicabile sunt leziunile ADN-ului spermatozoizilor. Fragmentarea ADN-ului sau acumularea de rupturi ale catenelor ADN este o proprietate comună a spermatozoizilor, iar creșterea nivelului de fragmentare a ADN-ului spermatozoizilor reduce semnificativ șansele de concepție naturală. Este demonstrat că afectarea ADN-ului spermatozoizilor este mult mai frecventă la bărbații infertili sau la cuplurile cu pierderi recurente de sarcină, avort spontan sau defecte congenitale [40]. Leziunile ADN-ului spermatozoizilor pot fi provocate de un șir de factori, printre care cei hormonal, metaboli, infecțioși, de

mediu sau de prezența anomaliilor congenitale sau dobândite precum varicocelul, hidorcelul etc. [41]. În literatură sunt descrise mai multe tipuri de investigații care măsoară nivelul de fragmentare a ADN-ului spermatic. Testele TUNEL și COMET determină direct fragmentarea ADN-ului, iar testele de analiză a structurii cromatinei spermatozoizilor (SCSA) și testul de dispersie cromatică a spermei (SCD sau Halosperm) determină indirect fragmentarea ADN-ului spermatozoizilor. Se presupune că spermatozoizii din ejaculat pot avea un nivel mult mai crescut al fragmentării ADN-ului, comparativ cu spermatozoizii recoltați direct din testicul, ceea ce are conotații clinice relevante pentru cuplurile infertile sau cu eșec la fertilizarea *in vitro*, recomandată fiind utilizarea spermatozoizilor recoltați prin TESE sau microTESE [42].

O altă metodă care poate contribui la evaluarea infertilității masculine este *măsurarea stresului oxidativ al spermei*. Stresul oxidativ joacă un rol esențial în infertilitatea masculină, în primul rând prin inducerea deteriorării ADN-ului spermatozoizilor. Spermatozoizii afectați de stres oxidativ au o capacitate limitată de a repara deteriorarea ADN-ului. Cu părere de rău, nu există metode sigure de testare standardizată a stresului oxidativ. S-au propus mai multe metode, cea mai utilizată fiind chimiluminiscența [43]. Măsurarea de rutină a stresului oxidativ nu este actualmente validată, dar se încurajează aprecierea sa în mod experimental pentru a contribui la aprecierea rolului diferitor metode de testare [44].

TRATAMENTUL BĂRBATULUI CU INFERTILITATE

Managementul bărbatului cu infertilitate poate fi non-invaziv, invaziv sau mixt. Managementul non-invaziv este recomandat în situații de deteriorare ușoară sau moderată a spermogramei provocată de factori cunoscuți, în infertilitatea masculină idiopatică sau în situații particulare de sindrom OAT ca o etapă a tratamentului complex. Indiferent dacă tratamentul preconizat va fi medicamentos sau chirurgical, majoritatea studiilor recomandă evaluarea stilului de viață și modificarea la necesitate a acestuia. Mai multe studii sugerează că factorii de mediu și stilul de viață pot contribui la apariția și menținerea infertilității masculine, iar îmbunătățirea lor poate avea efecte pozitive asupra spermogramei [45]. Rolul obezității asupra sistemului reproductiv este în studiu, dar deja se sugerează că pierderea în greutate poate duce la ameliorarea spermogramei și creșterea ratei de fertilitate [11]. Normalizarea greutateii la bărbații obezi prin modificarea stilului de viață și chirurgie bariatrică poate

îmbunătăți parametrii spermei, inclusiv integritatea ADN-ului spermatozoizilor [46]. Mecanismul de acțiune al scăderii în greutate la bărbații obezi este complex, cert e că acțiunea are loc la nivel hormonal prin creșterea valorilor testosteronului total sau liber și dispariția hipogonadismului funcțional, prin scăderea valorilor glicemiei, a stresului oxidativ și a fragmentării ADN-ului spermatozoizilor. Sunt date care demonstrează asocieri negative între fumat și parametrii ejaculatului, prin urmare renunțarea la fumat este recomandată în orice situație de infertilitate masculină. Influența alcoolului asupra fertilității nu este pe deplin elucidată. Consumul moderat de alcool nu afectează negativ parametrii spermei, în timp ce consumul excesiv de alcool poate avea efect dăunător asupra fertilității masculine [47].

Tratamentul antioxidant. Stresul oxidativ este considerat unul dintre cei mai importanți factori care conduc la patogenia infertilității masculine idiopatice. Mecanismul de acțiune este în proces de studiu, cert este că are loc generarea de specii reactive de oxigen, care vor periclita funcția spermatozoizilor prin peroxidarea lipidelor membranei plasmatică și afectarea motilității spermatozoizilor, reacției acrozomale și în final creșterea fragmentării ADN-ului spermatozoizilor sau chiar inducerea unor modificări genetice sau epigenetice [48].

Logic ar părea că tratamentul cu substanțe antioxidante trebuie să reducă stresul oxidativ și să amelioreze parametrii spermogramei. Totuși, pe moment nu există consens asupra tratamentului antioxidant. Dovezile pentru utilitatea terapiei antioxidante în infertilitatea masculină sunt contradictorii. Unele studii arată că la bărbații subfertili suplimentarea dietei cu antioxidanți poate îmbunătăți calitatea spermei prin atenuarea daunelor asupra spermatozoizilor, îmbunătățirea sintezei hormonale și a concentrației, motilității și morfologiei spermatozoizilor. Iar studiile clinice ar trebui să se concentreze pe posibila asociere a mai multor antioxidanți pentru a profita de mecanismele de acțiune combinată [49]. Pe de altă parte, potrivit Bazei de date Cochrane din 2022, nu sunt dovezi sigure că suplimentarea cu antioxidanți la bărbații subfertili poate îmbunătăți ratele de naștere vii pentru cuplurile care frecventează clinicile de fertilitate. Totuși, unele dovezi mai puțin sigure arată că ratele de sarcină pot crește. Nu sunt dovezi pentru efecte adverse grave sau avort spontan, dar antioxidanții pot produce disconfort gastrointestinal. Se recomandă studii suplimentare pentru a clarifica rolul antioxidanților în infertilitate, iar cuplurile subfertile trebuie avertizate că, în general, datele actuale despre eficacitatea lor sunt neconcludente [50].

Tratamentul inflamației organelor urogenitale (prostatită, epididimită, orhită) este indicat în situația prezenței cu certitudine a inflamației provocate de germeni bacterieni sau virali. Nu există dovezi sigure că tratamentul cu antibiotice a prostatitei cronice crește probabilitatea concepției naturale. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a confirma sau infirma aceste constatări. Pe de altă parte, epididimita este frecvent asociată cu azoospermia obstructivă. Fiind adeseori provocată de *Chlamidia trachomatis* sau *N. Gonorrhea* și manifestată inițial prin prezența semnelor de uretrită, ea necesită întotdeauna tratament antibacterian, care trebuie instituit cât mai devreme posibil [51,52].

Mai multe studii de metaanaliză arată că inhibitorii fosfodiesterazei-5 (PDE5i) îmbunătățesc parametrii spermei și pot fi utilizați în tratamentul empiric al subfertilității masculine [53].

Pentru tratamentul conservator patogen dar și empiric al infertilității masculine au mai fost propuse și se utilizează mai multe grupe de substanțe farmacologice: modulatorii selectivi ai receptorilor de estrogen (SERM), inhibitorii aromatazei și preparate care conțin gonadotropine în diverse variante [54].

Modulatorii selectivi ai receptorilor de estrogen blochează receptorii de estrogen la nivel de hipotalamus, ca rezultat se stimulează producția de gonadotropin rilizing hormon, crește gonadotropina hipofizară cu stimularea ulterioară a spermatogenezei. Cele mai frecvente substanțe utilizate sunt citratul de tamoxifen și citratul de clomifen. Dozele tipice de citrat de tamoxifen și citrat de clomifen variază de la 20 la 80 mg, respectiv, 50-100 mg, administrate o dată pe zi [55]. Ghidurile europene menționează că nu se pot face recomandări concludente despre utilizarea modulatorilor selectivi ai receptorilor de estrogeni în tratamentul empiric al infertilității masculine din cauza calității discutabile a probelor disponibile. În plus, adeseori nu se raportează toate complicațiile după utilizarea SERM.

Inhibitorii de aromatază au fost propuși pentru tratamentul empiric al infertilității masculine deoarece enzima respectivă este prezentă în testicule, prostată, creier și țesut adipos. Aromataza transformă testosteronul și androstendionul în estradiol și estronă, care acționează prin feedback negativ asupra hipofizei și reduce secreția de gonadotropine cu afectarea spermatogenezei. Inhibitorii de aromatază pot scădea producția de estrogen și inhiba efectul lor negativ. Unele studii au raportat că inhibitorii de aromatază măresc producția de testosteron endogen și ameliorează spermatogeneza, prin urmare pot fi utilizați ca opțiune de tratament al infertilității. Cei mai utilizați inhibitori ai aromatazei sunt anastrozolul, letrozolul și testolactona. Dozele tipice de anastrozol, letrozol și testolactonă sunt de 1 mg,

2,5 mg și respectiv 50-100 mg administrate o dată pe zi [55]. Totuși, ei pot fi indicați doar în cazuri speciale la pacienții cu creșterea nivelului de estrogeni, cu ginecomastie sau scăderea raportului testosteron/estradiol. Terapia empirică cu anastrozol în absența unui substrat endocrin nu s-a dovedit a fi eficientă [56].

Hormonul principal implicat în inițierea și stimularea spermatogenezei este hormonul foliculostimulant (FSH). Terapia cu gonadotropină reproduce funcția fiziologică a FSH și LH în stimularea spermatogenezei. Tratamentul cu gonadotropină (hCG) este complex și necesită evaluare și monitorizare permanentă pentru a titra dozele de inițiere și de întreținere. Sunt mai multe substanțe care conțin hormoni hipofizari. Gonadotropina corionică umană (hCG) imită mai mult LH-ul, FSH-ul recombinat (rFSH) imită FSH-ul, iar gonadotropina umană de menopauză (hMG) conține un raport 1:1 de LH:FSH. De obicei, gonadotropina corionică umană se administrează de două-trei ori pe săptămână începând cu 500 Ui, cu creșterea treptată a dozei până la 5 000 Ui până la obținerea unui nivel mediu de testosteron și/sau a spermatogenezei. Totuși, nu este indicat de insistat pentru terapia de durată sau mărirea dozei dacă aceste niveluri nu sunt atinse, deoarece cauza poate fi o insuficiență testiculară primară. Terapia doar cu hormon foliculostimulant poate fi utilizată în monoterapie sau în regim combinat cu hCG pentru o stimulare adecvată a spermatogenezei. De obicei se administrează 75-150 Ui de două ori pe săptămână, dar sunt studii care recomandă doze mai mari [55], iar altele recomandă administrarea de FSH în monoterapie la pacienții cu infertilitate idiopatică. Conform unor autori, la circa jumătate dintre cei care au fost supuși tratamentului s-au ameliorat parametrii spermogramei [57]. Volumul testicular mai mare se consideră un factor de prognostic pentru aprecierea răspunsului la tratamentul cu gonadotropine. Terapia cu testosteron nu este indicată în infertilitatea masculină. În caz de prezență a hiperprolactinemiei, care suprimă funcția gonadelor și induce subfertilitatea este indicat tratamentul cu agoniști dopaminergici (bromocriptina, cabergolina sau quinagolida) [55].

Tratamentul abuzului de steroizi anabolizanți.

Utilizarea steroizilor anabolizanți androgeni poate fi o cauză importantă a infertilității masculine. La utilizatori apare oligospermia sau azoospermia, dar nu este cert dacă la suprimarea administrării schimbările sunt reversibile și peste cât timp. Din păcate, la ora actuală nu există indicații comune pentru tratarea situației respective. Sistarea administrării permite normalizarea axei hipotalamo-hipofizare în circa 24 de săptămâni, dacă utilizarea a fost mai puțin de un an. Dacă durata administrării a fost mai mare, recupera-

rea poate dura 12 luni și mai mult, fapt care adeseori este inacceptabil, mai ales că apare frecvent sindromul de sevraj. Prin urmare, pentru o recuperare mai rapidă se recomandă utilizarea de hCG în combinație cu modulatori ai receptorilor de estrogeni sau cu FSH. În domeniul dat sunt necesare studii suplimentare, inclusiv cu implicarea sociologilor și psihologilor [58; 59].

Managementul invaziv al infertilității masculine poate fi aplicat în situațiile când infertilitatea este cauzată de o maladie chirurgicală cu potențial reversibil al fertilității, de exemplu varicocelul, hidrocetul, criptorhidia, sau când sunt necesare tehnici de recuperare a spermatozoizilor în caz de azoospermie sau sindrom OAT sever.

Tratamentul chirurgical al varicocelului, indiferent de grad, poate îmbunătăți ratele de sarcină și concentrația spermatozoizilor la bărbații adulți infertili și are o influență mai mică asupra motilității spermatozoizilor. S-a demonstrat că beneficiul tratamentului chirurgical al varicocelului este evident la bărbații cu analize anormale ale spermogramei și nu e indicată intervenția chirurgicală cu scop profilactic [60].

Azoospermia obstructivă (OA) este absența spermatozoizilor în sedimentul unei probe centrifugate de ejaculat cauzată de obstrucție. Azoospermia obstructivă este mai puțin frecventă decât azoospermia nonobstructivă și apare în 20-40 % de situații de azoospermie. Bărbații cu azoospermie obstructivă au de obicei un nivel de FSH normal, testicule și epididim de mărime normală sau ușor crescute. În azoospermia nonobstructivă tabloul clinic este mai polimorf, nivelul de FSH este de obicei crescut, dar poate fi normal, iar mărimea mai mică a testiculelor nu poate fi considerată un indicator cert. Majoritatea bărbaților cu azoospermie nonobstructivă suferă și de afecțiuni genetice sau alte afecțiuni sistemice precum sindrom metabolic, diabet zaharat, osteoporoza sau maladii cardiovasculare [61; 62]. Managementul invaziv al azoospermiei constă în efectuarea unei tehnici de extragere a spermatozoizilor și utilizarea ulterioară a lor pentru reproducere asistată prin însămânțarea intracitoplasmatică (ICSI) sau efectuarea unor intervenții microchirurgicale de restabilire a permeabilității ductelor deferente.

Din punct de vedere istoric, tehnicile chirurgicale pentru extragerea spermei diferă la bărbații cu azoospermie nonobstructivă de cea obstructivă. Pentru azoospermia obstructivă au fost propuse și utilizate tehnici de aspirație percutană cu ac fin din epididim (PESA) sau din testicul (TESA), sau extragerea deschisă a spermatozoizilor din epididim (PESE) sau testicul (TESE). Deoarece în azoospermia nonobstructivă spermatogeneza poate fi prezentă în testicule în focare mici izolate, se recomandă utilizarea tehnicilor micro-

chirurgicale microTESE sau microMESE [63; 64]. Nu se recomandă efectuarea biopsiilor testiculare (inclusiv aspirația cu ac fin) doar cu scop diagnostic, fără a efectua simultan o prelevare terapeutică a spermei, deoarece aceasta va necesita o continuare invazivă. Pentru a crește rata de recuperare a spermatozoizilor prin intervenții chirurgicale unele studii recomandă utilizarea terapiei de stimulare endocrină cu gonadotropine, modulatorii selectivi ai receptorilor de estrogen (SERM) sau inhibitori de aromatază înainte de microTESE. Dar sunt puține date care confirmă siguranța și eficacitatea acestora [64].

CONCLUZII

Infertilitatea masculină este o problemă de sănătate publică care necesită o abordare complexă, aprofundată atât sub aspect de diagnostic, cât și terapeutic. Evaluarea diagnostică inițială a unui cuplu infertil va include în mod obligatoriu efectuarea spermogramei, iar în caz de dereglări ale parametrilor materialului seminal, bărbatul va fi direcționat la un specialist androlog. În conformitate cu tendințele medicinei contemporane în domeniu, infertilitatea masculină urmează să fie evaluată și tratată doar de către specialiști cu cunoștințe profunde în domeniu, precum femeile infertile sunt tratate de către ginecologi [65; 66]. Chiar dacă în unele situații se va recurge la tehnici de reproducere asistată, partenerul masculin necesită a fi evaluat și tratat atât pentru a crește fertilitatea cuplului, a exclude riscurile, costurile excesive și povara psihologică a procedurilor respective, cât și pentru a diagnostica și trata în timp util alte comorbidiități, adeseori potențial fatale pentru bărbat.

BIBLIOGRAFIE

1. Agarwal A, Baskaran Saradha, Parekh N, et al. Male infertility. In: *The Lancet*, 2021, 397, 10271, 319-333, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32667-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32667-2)
2. Borumandnia N, Alavi Majd H, Khadembashi N, et al. Worldwide trend analysis of primary and secondary infertility rates over past decades: A cross-sectional study. In: *Int J Reprod Biomed*. 2022, 18; 20(1): 37-46, doi: 10.18502/ijrm.v20i1.10407
3. American Society for Reproductive Medicine. Infertility: An overview, [online] <https://www.asrm.org/topics/topics-index/infertility/> (consultat: 26.05.2023).
4. Pozzi E, Ramasamy R, Salonia A. Initial Andrological Evaluation of the Infertile Male. In: *European Urology Focus*, 2023, 9, (1), 51-54, <https://doi.org/10.1016/j.euf.2022.09.012>
5. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. In: *Fertility and Sterility*, 2015, 103, 3, e18-e25, <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.12.103>

6. Pozzi E, Boeri L, Candela L, et al. Infertile couples still undergo assisted reproductive treatments without initial andrological evaluation in the real-life setting: A failure to adhere to guidelines? In: *Andrology*. 2021; 9: 1843-1852, doi: <https://doi.org/10.1111/andr.13071>
7. Ferlin A, Foresta C. Infertility: Practical Clinical Issues for Routine Investigation of the Male Partner. In: *Journal of Clinical Medicine*, 2020, 9(6):1644, <https://doi.org/10.3390/jcm9061644>
8. Arian Iu., Dumbrăveanu I. Declinul materialului seminal – provocarea noului mileniu. În: *Arta medica*, 2019, 70(1) 98-102, [online] https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/98-102_21.pdf (consultat: 26.05.2023).
9. Schlegel P.N., Sigman M., Collura B., et al. Diagnosis and Treatment of Infertility in Men: AUA/ASRM Guideline Part I. In: *Journal of Urology*, 2021, 205, 1, 36-43, <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001521>
10. Boeri L, Pozzi E, Salonia A. Work-up of male infertility. In *Management of Infertility*, Academic Press, 2023, 41-53, <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-89907-9.00006-5>
11. Rastrelli G, Lotti F, Reisman Y, Sforza A, Maggi M, Corona G. Metabolically healthy and unhealthy obesity in erectile dysfunction and male infertility. In: *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2019 Sep; 14(5):321-334, doi: 10.1080/17446651.2019.1657827
12. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen, in 5th edn. 2010, [online] <https://www.who.int/docs/default-source/reproductive-health/srhr-documents/infertility/examination-and-processing-of-human-semen-5ed-eng.pdf> (consultat: 26.05.2023).
13. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen Sixth edition. 2021, [online] <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030787> (consultat: 26.05.2023).
14. Minhas S., Bettocchi C., Boeri L., et al. European Association of Urology Guidelines on Male Sexual and Reproductive Health: Update on Male Infertility. In: *European Urology*, 2021, 80(5), 603-620, <https://doi.org/10.1016/j.euro.2021.08.014>
15. Aziz N. The importance of semen analysis in the context of azoospermia. In: *Clinics*. 2013, 68, Supplement 1, 35-38, [https://doi.org/10.6061/clinics/2013\(Sup01\)05](https://doi.org/10.6061/clinics/2013(Sup01)05)
16. Boeri L, Belladelli F, Capogrosso P, et al. Normal sperm parameters per se do not reliably account for fertility: A case-control study in the real-life setting. In: *Andrologia*, 2021, 53, e13861, <https://doi.org/10.1111/and.13861>
17. Sharma A., Minhas S., Dhillon W.S., Jayasena C.N. Male infertility due to testicular disorders, In: *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2021,106, 2, e442–e459, <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa781>
18. Ferlin A, Foresta C. Infertility: Practical Clinical Issues for Routine Investigation of the Male Partner. In: *Journal of Clinical Medicine*, 2020, 9(6):1644, <https://doi.org/10.3390/jcm9061644>
19. Lotti F, Bertolotto M, Maggi, M. Historical trends for the standards in scrotal ultrasonography: What was, what is and what will be normal. In: *Andrology*. 2021, 9, 1331-1355, <https://doi.org/10.1111/andr.13062>
20. Bardhi E, Drakopoulos P. Update on Male Infertility. In: *Journal of Clinical Medicine*, 2021, 10(20):4771, <https://doi.org/10.3390/jcm10204771>
21. Kliesch S. Diagnosis of Male Infertility: Diagnostic Work-up of the Infertile Man. In: *European Urology Supplements*, 2014, 13, 4, 73-82, <https://doi.org/10.1016/j.eursup.2014.08.002>
22. Armstrong J.M., Keihani S. & Hotaling J.M. Use of Ultrasound in Male Infertility: Appropriate Selection of Men for Scrotal Ultrasound. In: *Curr Urol Rep*, 2018, 19, 58, <https://doi.org/10.1007/s11934-018-0810-3>
23. Lotti F, Frizza F, Balercia G, et al. The European Academy of Andrology (EAA) ultrasound study on healthy, fertile men: An overview on male genital tract ultrasound reference ranges. In: *Andrology*. 2022, 10(Suppl. 2): 118-132, <https://doi.org/10.1111/andr.13260>
24. Lam I.S., Trost L.W., Casalino D.D., Brannigan R.E. Ultrasound in Male Infertility. In: Stadtmauer L., Tur-Kaspa I. (eds) *Ultrasound Imaging in Reproductive Medicine*, 2019, Springer, Cham., https://doi.org/10.1007/978-3-030-16699-1_13
25. Krausz C., Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility. In: *Nat Rev Urol*, 2018, 15, 369-384, <https://doi.org/10.1038/s41585-018-0003-3>
26. Zitzmann M, Akglaede L, Corona G, et al. European academy of andrology guidelines on Klinefelter Syndrome Endorsing Organization: European Society of Endocrinology. In: *Andrology*, 2021; 9: 145-167, <https://doi.org/10.1111/andr.12909>
27. Ferlin A, Dipresa S, Delbarba A, et al. Contemporary genetics-based diagnostics of male infertility. In: *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 2019, 19:7, 623-633, doi: 10.1080/14737159.2019.1633917
28. Kuroda S, Usui K, Sanjo H, et al. Genetic disorders and male infertility. In: *Reprod Med Biol*. 2020, 19, 314-322, <https://doi.org/10.1002/rmb2.12336>
29. Krausz C., Riera-Escamilla A. Monogenic Forms of Male Infertility. In: Igaz, P., Patócs, A. (eds) *Genetics of Endocrine Diseases and Syndromes. Experientia Supplementum*. 2019, 111. Springer, Cham., https://doi.org/10.1007/978-3-030-25905-1_16
30. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: a disease with a new face. In: *Acta Paediatr*, 2020, [online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31899933/> (consultat: 26.05.2023).
31. Chen Q, Shen Y, Zheng J. A review of cystic fibrosis: Basic and clinical aspects. In: *Anim Models Exp Med*, 2021, 4: 220-232, <https://doi.org/10.1002/ame2.12180>
32. Krausz C., Cioppi F. & Riera-Escamilla A. Testing for genetic contributions to infertility: potential clinical impact. In: *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 2018, 18:4, 331-346, doi: 10.1080/14737159.2018.1453358
33. Gimenes F, Souza R, Bento J., et al. Male infertility: a public health issue caused by sexually transmitted pathogens. In: *Nat Rev Urol* 11, 2014, 672-687, <https://doi.org/10.1038/nrurol.2014.285>

34. Ventimiglia E, Capogrosso P, Boeri L, et al. Leukocytospermia is not an informative predictor of positive semen culture in infertile men: results from a validation study of available guidelines. In: *Human Reproduction Open*, 2020, 3, hoaa039, <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa039>
35. Berg E, Houska P, Nesheim N, et al. Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome Leads to Impaired Semen Parameters, Increased Sperm DNA Fragmentation and Unfavorable Changes of Sperm Protamine mRNA Ratio. In: *International Journal of Molecular Sciences*. 2021, 22(15):7854, <https://doi.org/10.3390/ijms22157854>
36. Daniela A Paira, Carolina Olivera, Andrea D Tissera, et al. Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis urogenital infections associate with semen inflammation and decreased sperm quality. In: *Journal of Leukocyte Biology*, 2023, 113, 1, 18-26, <https://doi.org/10.1093/jleuko/qiac006>
37. Boeri L, Capogrosso P, Ventimiglia E, et al. High-risk human papillomavirus in semen is associated with poor sperm progressive motility and a high sperm DNA fragmentation index in infertile men. In: *Human Reproduction*, 2019, 34, 2, 209-217, <https://doi.org/10.1093/humrep/dey348>
38. Muscianisi F, Foresta C, Garolla A. Role of HPV vaccination for prevention of male infertility. *Minerva Endocrinology*. 2022, 47(1):70-76, doi: 10.23736/s2724-6507.22.03667-3
39. Chiu C.Y., Sarwal A., Yangga P., et al. Comparison of herpes simplex prevalence in serum and semen-cervical sample of infertility patients: A systematic review and meta-analysis. In: *Open Forum Infectious Diseases*, 2020, 7, Supplement_1, S838-S839, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa439.1888>
40. Cho C.L., Agarwal A. Role of sperm DNA fragmentation in male factor infertility: A systematic review. In: *Arab Journal of Urology*, 2018, 16, 1, 21-34, <https://doi.org/10.1016/j.aju.2017.11.002>
41. Panner Selvam M.K., Sengupta P., Agarwal A. Sperm DNA Fragmentation and Male Infertility. In: Arafa M., Elbardi H., Majzoub A., Agarwal A. (eds) *Genetics of Male Infertility*. Springer, Cham. 2020, https://doi.org/10.1007/978-3-030-37972-8_9
42. Agarwal A, Majzoub A, Baskaran S, et al. Sperm DNA Fragmentation: A New Guideline for Clinicians. In: *World J Mens Health*. 2020; 38(4):412-471, doi: 10.5534/wjmh.200128
43. Castleton PE, Deluao JC, Sharkey DJ, McPherson NO. Measuring Reactive Oxygen Species in Semen for Male Preconception Care: A Scientist Perspective. In: *Antioxidants (Basel)*, 2022, 28; 11(2):264, doi: 10.3390/antiox11020264
44. Agarwal A., Sengupta P. (2020). Oxidative Stress and Its Association with Male Infertility. In: Parekattil S., Esteves S., Agarwal A. (eds) *Male Infertility*. Springer, Cham., 2020, https://doi.org/10.1007/978-3-030-32300-4_6
45. Del Giudice F, Kasman AM, Ferro M, et al. Clinical correlation among male infertility and overall male health: A systematic review of the literature. In: *Investig Clin Urol*. 2020, Jul; 61(4):355-371, doi: 10.4111/icu.2020.61.4.355
46. Moxthe LC, Sauls R, Ruiz M, et al. Effects of Bariatric Surgeries on Male and Female Fertility: A Systematic Review. In: *J Reprod Infertil*. 2020; 21(2):71-86. PMID: 32500010; PMCID: PMC7253939
47. Boeri L, Capogrosso P, Ventimiglia E, Pederzoli F, Cazzaniga W, Chierigo F, Dehò F, Montanari E, Montorsi F, Salonia A. Heavy cigarette smoking and alcohol consumption are associated with impaired sperm parameters in primary infertile men. In: *Asian J Androl*. 2019, Sep-Oct; 21(5):478-485, doi: 10.4103/aja.aja_110_18
48. Agarwal A., Parekh N, et al. Male Oxidative Stress Infertility (MOSI): Proposed Terminology and Clinical Practice Guidelines for Management of Idiopathic Male Infertility. In: *The World Journal of Men's Health* 2019; 37(3): 296-312, <https://doi.org/10.5534/wjmh.19005537>
49. Arhin SK, Ocansey S, Barnes P, et.al Efficacy of combined antioxidant therapy in male subfertility. A systematic review and meta-analysis. In: *Cellular and Molecular Biology*, 2022 67(4), 239-247, <https://doi.org/10.14715/cmb/2021.67.4.27>
50. de Ligny W, Smits RM, Mackenzie-Proctor R, et al. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2022, 5. Art.: CD007411, doi: 10.1002/14651858.CD007411.pub5
51. Cannarella R., Condorelli R.A., Cimino L., et al. Chapter 14 – Male accessory gland infection: diagnosis and treatment, Editor(s): Antonio Simone Laganà, Antonino Guglielmino, Management of Infertility. In: Academic Press, 2023, 135-144, <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-89907-9.00016-8>
52. Elbashir S, Magdi Y, Rashed, A, et al Epididymal contribution to male infertility: An overlooked problem. In: *Andrologia*, 2021; 53:e13721, <https://doi.org/10.1111/and.13721>
53. Dong L, Zhang X, Yan X, et al. Effect of Phosphodiesterase-5 Inhibitors on the Treatment of Male Infertility: A Systematic Review and Meta-Analysis. In: *World J Mens Health*, 2021; 39(4):776-796, doi: 10.5534/wjmh.200155
54. Davies R., Jayasena C.N., Minhas S.. Chapter 15 – Hormonal and nonhormonal treatment of male infertility, Editor(s): Antonio Simone Laganà, Antonino Guglielmino, Management of Infertility. In: Academic Press, 2023, 145-154, <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-89907-9.00037-5>
55. Foran D, Chen R, Channa N. Jayasena, et al. The use of hormone stimulation in male infertility. In: *Current Opinion in Pharmacology*, 2023, 68, <https://doi.org/10.1016/j.coph.2022.102333>
56. Huang WJ. The roles of aromatase inhibitors in treating hypogonadism and male infertility. *Urol Sci*, 2022, 33:114-8, [online]: <https://www.e-urol-sci.com/text.asp?2022/33/3/114/354711> (consultat: 21.03.2023).
57. Santi D, De Vincentis S, Alfano P, et al. Use of follicle-stimulating hormone for the male partner of idiopathic infertile couples in Italy: Results from a multicentre, observational, clinical practice survey. In: *Andrology*, 2020, 8: 637-644, <https://doi.org/10.1111/andr.12748>
58. Whitaker D.L., Geyer-Kim G. & Kim E.D. Anabolic steroid misuse and male infertility: management and strategies to improve patient awareness. In: *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, 2021, 16:3, 109-122, doi: 10.1080/17446651.2021.1921574

59. Corona G, Rastrelli G, Marchiani S, Filippi S, Morelli A, Sarchielli E, Sforza A, Vignozzi L, Maggi M. Consequences of Anabolic-Androgenic Steroid Abuse in Males; Sexual and Reproductive Perspective. In: World J Mens Health. 2022 Apr, 40(2):165-178, doi: 10.5534/wjmh.210021
 60. Fallara G, Capogrosso P, Pozzi E, et al. The Effect of Varicocele Treatment on Fertility in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis of Published Prospective Trials, In: European Urology Focus, 2023, 9, 1, 154-161, <https://doi.org/10.1016/j.euf.2022.08.014>
 61. Andrade DL, Viana MC, Esteves SC. Differential Diagnosis of Azoospermia in Men with Infertility. In: Journal of Clinical Medicine, 2021, 10(14):3144, <https://doi.org/10.3390/jcm10143144>
 62. Wu X., Lin D., Sun F., Cheng C.Y. Male Infertility in Humans: An Update on Non-obstructive Azoospermia (NOA) and Obstructive Azoospermia (OA). In: Cheng, C., Sun, F. (eds) Molecular Mechanisms in Spermatogenesis. Advances in Experimental Medicine and Biology, 2021, 1381. Springer, Cham, https://doi.org/10.1007/978-3-030-77779-1_8
 63. Arian I, Dumbraveanu I, Ghenciu V, Machidon D, Ernu I, Ceban E. Histological and immunohistochemical outcomes after microdissection TESE in contrast with hormonal profile, testis volume and genetics in patients with azoospermia. In: J Med Life. 2023 Jan; 16(1):144-152, doi: 10.25122/jml-2022-0336
 64. Baker K., Sabanegh E. Obstructive azoospermia: reconstructive techniques and results. In: Clinics, 2013, 68, 1, 61-73, [https://doi.org/10.6061/clinics/2013\(Sup01\)07](https://doi.org/10.6061/clinics/2013(Sup01)07)
 65. Tharakan T, Salonia A, Corona G, et al. The Role of Hormone Stimulation in Men With Nonobstructive Azoospermia Undergoing Surgical Sperm Retrieval. In: The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2020, 105, 12, e4896-e4906, <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa556>
 66. Bach PV, Patel N, Najari BB et al: Changes in practice patterns in male infertility cases in the United States: the trend toward subspecialization. In: Fertil Steril 2018; 110: 176-82, <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.03.020>
 67. Pallotti, F., Barbonetti, A., Rastrelli, G. et al. The impact of male factors and their correct and early diagnosis in the infertile couple's pathway: 2021 perspectives. In: J Endocrinol Invest 2022, 45, 1807-1822, <https://doi.org/10.1007/s40618-022-01778-7>
- NOTĂ.** Studiul a fost realizat în cadrul Proiectului Program de stat 2020–2023 *Infertilitatea masculină – sistemo-geneza factorilor de risc, studiul mecanismelor patologice și optimizarea strategiilor de prevenire, monitorizare și tratament în populația Republicii Moldova.*



Teodor Buzu. *Din grădina noastră*, 2013, hârtie, acuarelă, 100 × 70 cm.