



UNIWERSYTET
MEDYCZNY
W ŁÓDZI

KATEDRA ANDROLOGII I ENDOKRYNOLOGII PŁODNOŚCI

**MEDYCYNĄ ROZRODU
Z ELEMENTAMI SEKSUOLOGII**

Pod redakcją: prof. dr hab. n. med. Krzysztofa Kuli
dr hab. n. med. prof. nadzw. Jolanty Słowikowskiej-Hilcher

Autorzy:

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Kula
dr hab. med. prof. nadzw. Jolanta Słowikowska-Hilcher
dr med. Elżbieta Oszukowska
dr n. med. Katarzyna Marchlewska
dr n. med. Renata Walczak-Jędrzejowska
dr n. med. Eliza Filipiak
dr med. Anna Gumińska

Łódź 2011

SPIS TREŚCI

1. RÓŻNICOWANIE I ROZWÓJ PŁCIOWY	7
1.1. RÓŻNICOWANIE I ROZWÓJ GONAD	7
1.1.1. Fizjologia	7
1.1.2. Zaburzenia różnicowania gonad i postępowanie lekarskie	11
1.2. RÓŻNICOWANIE NARZĄDÓW PŁCIOWYCH (PŁEĆ GENITALNA)	13
1.2.1. Fizjologia	13
1.2.2. Zaburzenia i postępowanie lekarskie	14
1.3. ZSTĘPOWANIE JĄDER	17
1.3.1. Fizjologia	17
1.3.2. Zaburzenia i postępowanie lekarskie	17
1.4. RÓŻNICOWANIE PŁCIOWE MÓZGU (PŁEĆ PSYCHICZNA)	18
1.4.1. Fizjologia	18
1.4.2. Zaburzenia identyfikacji płciowej	19
1.5. DOJRZEWANIE PŁCIOWE	23
1.5.1. Fizjologia	23
1.5.2. Zaburzenia dojrzewania i postępowanie lekarskie	24
2. MĘSKI UKŁAD PŁCIOWY W OKRESIE DOJRZAŁOŚCI	27
2.1. JĄDRO	27
2.1.1. Budowa jądra	27
2.1.2. Czynność plemnikotwórcza	27
2.1.3. Budowa i czynność plemnika	27
2.1.4. Czynność dokrewna jądra i jej regulacja	29
2.2. WEWNĘTRZNE NARZĄDY PŁCIOWE	30
2.2.1. Najądrze	30
2.2.2. Nasieniowód	30
2.2.3. Pęcherzyki nasienne	31
2.2.4. Gruczoł krokowy	31
2.3. ZEWNĘTRZNE NARZĄDY PŁCIOWE	31
2.3.1. Prącie	31
2.3.2. Moszna	31
2.4. REAKCJE PŁCIOWE	31
2.4.1. Wzwód prącia (<i>erectio</i>)	32
2.4.2. Wytrysk nasienia (<i>ejaculatio</i>)	32
2.4.3. Szczytowanie (<i>orgasmus</i>)	33
2.5. DIAGNOSTYKA ANDROLOGICZNA	33
2.5.1. Badanie podmiotowe	33
2.5.2. Badanie przedmiotowe	33
2.5.3. Badanie nasienia wg zaleceń WHO z 2010 roku	34
2.5.4. Badania hormonalne	39
2.5.5. Biopsja jąder	40
2.5.6. Badanie genetyczne	40
2.5.7. Inne badania dodatkowe	41
2.6. NIEPŁODNOŚĆ MĘSKA	41
2.6.1. Ogólna systematyka	41
2.6.2. Zaburzenia czynności jąder	41
2.6.3. Niedrożność dróg wyprowadzających plemniki	46
2.6.4. Niepłodność autoimmunologiczna	46
2.7. CHOROBY ZAPALNE MĘSKIEGO UKŁADU PŁCIOWEGO	46
2.7.1. Zapalenie najądrza i jądra	46
2.7.2. Zapalenie stercza i pęcherzyków nasiennych	47
2.7.3. Łagodny przerost gruczołu krokowego	47
2.8. NOWOTWORY MĘSKIEGO UKŁADU PŁCIOWEGO	48
2.8.1. Nowotwory jąder	48
2.8.2. Rak gruczołu krokowego	51
2.9. ZABURZENIA MĘSKICH REAKCJI PŁCIOWYCH	52

2.9.1.	Zaburzenie ukierunkowania popędu płciowego i sposobu stymulacji seksualnej	52
2.9.2.	Zaburzenia nasilenia popędu płciowego.....	53
2.9.3.	Zaburzenia wzdrodu (<i>impotentio</i>).....	54
2.9.4.	Zaburzenia wytrysku.....	55
2.9.5.	Zaburzenia szczytowania.....	57
2.10.	CHOROBY SUTKA U MĘŻCZYŹN.....	57
2.11.	STARZENIE SIĘ MĘSKIEGO UKŁADU PŁCIOWEGO	59
3.	ŻEŃSKI UKŁAD PŁCIOWY W OKRESIE DOJRZAŁOŚCI	61
3.1.	3.1. JAJNIK	61
3.1.1.	Budowa jajnika (ovarium)	61
3.1.2.	Czynność gametotwórcza jajnika	61
3.1.3.	Czynność dokrewna jajnika	62
3.2.	WEWNĘTRZNE NARZĄDY PŁCIOWE	65
3.2.1.	Macica	65
3.2.2.	Jajowód	66
3.2.3.	Pochwa	67
3.3.	ZEWNĘTRZNE NARZĄDY PŁCIOWE.....	67
3.3.1.	Wargi sromowe	67
3.3.2.	Przedstoniek pochwy	68
3.3.3.	Łechtaczka	68
3.4.	REAKCJE PŁCIOWE U KOBIET	68
3.4.1.	Pobudzenie seksualne	68
3.4.2.	Podniecenie płciowe.....	68
3.4.3.	Orgazm	69
3.5.	DIAGNOSTYKA ŻEŃSKIEGO UKŁADU PŁCIOWEGO	69
3.5.1.	Badanie podmiotowe	69
3.5.2.	Badanie przedmiotowe	69
3.5.3.	Badania hormonalne	70
3.5.4.	Diagnostyka cyklu płciowego.....	70
3.5.5.	Inne badania	72
3.6.	NIEPŁODNOŚĆ ŻEŃSKA	73
3.6.1.	Ogólna systematyka.....	73
3.6.2.	Zaburzenia czynności jajników.....	74
3.7.	CHOROBY ZAPALNE ŻEŃSKIEGO UKŁADU PŁCIOWEGO.....	81
3.7.1.	Choroby zapalne sromu	81
3.7.2.	Choroby zapalne pochwy.....	82
3.7.3.	Zakażenia macicy i przydatków.....	82
3.8.	NOWOTWORY ŻEŃSKIEGO UKŁADU PŁCIOWEGO.....	83
3.8.1.	Nowotwory łagodne.....	83
3.8.2.	Nowotwory złośliwe	84
3.9.	ZABURZENIA REAKCJI PŁCIOWYCH U KOBIET	85
3.9.1.	Wzmoczenie popędu płciowego.....	85
3.9.2.	Brak lub osłabienie popędu płciowego.....	85
3.9.3.	Zaburzenia szczytowania.....	86
3.9.4.	Nieemożność penetracji pochwy	86
3.10.	PRZEKWITANIE	87
4.	NIEPŁODNOŚĆ MAŁŻEŃSKA.....	89
4.1.	ZAPŁODNIENIE I ZAGNIEŹDŻANIE ZARODKA	89
4.2.	DEFINICJA NIEPŁODNOŚCI PARY	90
4.2.1.	Główne zasady strategii leczenia niepełnej pary	90
5.	TECHNIKI WSPOMAGANEGO ROZRODU	91
5.1.	SZTUCZNA INSEMINACJA (IUI – ang.: <i>intrauterine insemination</i>)	91
5.2.	SZTUCZNE ZAPŁODNIENIE	92
5.3.	KRIOPREZERWACJA, PROGRAM DAWSTWA	94
6.	ANTYKONCEPCJA	95

6.1.	METODY ANTYKONCEPCYJNE DLA KOBIET	95
6.1.1.	Inne metody	95
6.1.2.	Antykoncepcja hormonalna	95
6.1.3.	Metody biologiczne	98
6.2.	Metody antykoncepcyjne dla mężczyzn	99
6.3.	Skuteczność metod antykoncepcyjnych	99
7.	MIŁOŚĆ I ROZWÓJ ZWIĄZKU UCZUCIOWEGO	100

Spis skrótów

ACTH	ang. adrenocorticotropin hormone, hormon kortykotropowy
AFP	alfa-fetoproteina
AID	ang. artificial insemination with donor semen, inseminacja nasieniem dawcy
AIH	ang. artificial insemination with husband's semen, inseminacja nasieniem męża
AIS	ang. androgen insensitivity syndrome, zespół niewrażliwości na androgeny
AMH	ang. anti-müllerian hormone, hormon antimüllerowski
ART	ang. assisted reproduction treatment, techniki wspomaganego rozrodu
AZF	ang. azoospermia factor, zespół genów na ramieniu długim chromosomu Y konieczny do spermatogenezy
BBT	ang. basal body temperature, podstawowa temperatura ciała
BPH	ang. benign prostatic hyperplasia, łagodny przerost gruczołu krokowego
CAH	ang. congenital adrenal hyperplasia, zespół nadnerczowo-płciowy
CAIS	ang. complete androgen insensitivity syndrome, całkowity zespół niewrażliwości na androgeny
CFTR	ang. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, mutacja w tym genie prowadzi do mukowiscydozy
CGRP	ang. calcitonin gene-related peptide, peptyd związany z genem kalcytoniny
CIN	ang. intracervical neoplasia, stan przedrakowy szyjki macicy
CIS	<i>carcinoma in situ</i> , przedinwazyjny wewnątrzkanalikowy nowotwór jądra
DHEA	dehydroepiandrosteron
DHEA-S	siarczan dehydroepiandrosteronu
DHT	dihydrotestosteron
DSD	ang. disorders of sex development, zaburzenia rozwoju płciowego
DTA	doustne tabletki antykoncepcyjne
FRP	ang. follicle regulatory protein, białko regulacji pęcherzyka
FSH	ang. follicle stimulating hormone, hormon folikulotropowy
ft3	wolna trijodotyronina
ft4	wolna tyroksyna
FTI	ang. free testosterone index, indeks wolnego testosteronu wyliczany ze stężeń całkowitego testosteronu i SHBG
GCT	ang. germ cell tumours, nowotwory jąder wywodzące się z płodowych komórek płciowych
GnRH	ang. gonadotropin releasing hormone, gonadoliberyna
hCG	human chorionic gonadotropin, ludzka gonadotropina łożyskowa
hMG	ang. human menopausal gonadotropin, ludzka gonadotropina menopauzalna
HSG	histerosalpingografia
HTZ	hormonalna terapia zastępcza
ICI	ang. intracervical insemination, inseminacja doszyjkowa
ICSI	ang. intracytoplasmic sperm injection, docytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemnika
IUD	ang. intrauterine device, wkładka domaciczna
IUI	ang. intrauterine insemination, sztuczna inseminacja
IVF	ang. <i>in vitro</i> fertilization, sztuczne zapłodnienie
IVF-ET	ang. <i>in vitro</i> fertilization with embryo transfer, sztuczne zapłodnienie z przeniesieniem zarodka do jamy macicy
LH	ang. luteinizing hormone, hormon luteinizujący
LOH	ang. late-onset hypogonadism, późno występujący hipogonadyzm u mężczyzn
LUF	ang. luteinized unruptured follicle, luteinizacja niepękniętego pęcherzyka Graafa
MESA	ang. microsurgical epididymal sperm aspiration, mikrochirurgiczne pozyskanie plemników z najądrza
NO	tlenek azotu
OMI	ang. oocyte meiosis inhibitor, białko hamujące mejozę owocytu wydzielane przez komórki ziarniste pęcherzyka
PADAM	ang. partial androgen deficiency in aging men, andropenia
PAIS	ang. partial androgen insensitivity syndrome, częściowy zespół niewrażliwości na androgeny
PCOS	ang. polycystic ovary syndrome, zespół policystycznych jajników, zespół Stein-Leventhala
PCT	ang. postcoital test, test Simsa-Hühnera, test po stosunku
PGC	ang. primordial germ cells, pierwotne komórki płciowe

PID	ang. pelvic inflammatory disease, choroba zapalna miednicy mniejszej
PLAP	ang. placental like alkaline phosphatase, fosfataza zasadowa typu łożyskowego
PMS	ang. premenstrual syndrome, zespół napięcia przedmiesiączkowego
PRL	prolaktyna
PSA	ang. prostatic specific antigen, antygen specyficzny dla prostaty
SCMC	ang. sperm-cervical mucus contact, test kontaktu nasienia ze śluzem szyjki macicy
SHBG	ang. sex hormone binding globulin, globulina wiążąca steroidy płciowe
SRY	ang. sex determining region Y, zespół genów na krótkim ramieniu chromosomu Y ukierunkowujących rozwój gonady w kierunku jądra
TDS	ang. testicular dysgenesis syndrome, zespół dysgenezji jąder
TESA	ang. testicular sperm aspiration, aspiracyjne pozyskanie plemników z jądra
TRH	ang. thyreotropin releasing hormone, tyreoliberyna
TSH	ang. thyreotropin stimulating hormone, tyreotropina
ZIP	zaburzenia identyfikacji płciowej

1. RÓŻNICOWANIE I ROZWÓJ PŁCIOWY

Różnicowaniem płciowym nazywamy procesy zachodzące w okresie płodowym, które na podstawie **płci genetycznej** doprowadzają do powstania różnic płciowych w budowie (jądro lub jajnik) i czynności gonad (**płeć gonadalna**), a w konsekwencji do powstania różnic płciowych w budowie i czynności narządów płciowych (**płeć genitalna**), różnic w budowie ciała (**płeć somatyczna**) oraz w budowie i czynności mózgu (**płeć psychiczna**).

1.1. RÓŻNICOWANIE I ROZWÓJ GONAD

1.1.1. Fizjologia

Gonada niezróżnicowana

Pierwotne gonady tworzą się po obu stronach zarodka ze śródnerczy, które są także zawiązkami nerek i nadnerczy. Początkowym etapem powstania gonad jest powstanie listew płciowych, które w 5 tygodniu rozwoju ludzkiego zarodka tworzą się z nabłonka mezenchymalnego na brzuszno–przyśrodkowej powierzchni śródnerczy. W 6 tygodniu zanika błona podstawna nabłonka listwy płciowej, a komórki nabłonka penetrują do leżącej pod nim mezenchymy. Zagęszczone pasma komórek nabłonka mezenchymalnego tworzą sznury płciowe. W tym okresie struktura gonady nie ma cech charakterystycznych dla płci (gonada niezróżnicowana). Formowanie pierwotnej, bipotencjalnej gonady odbywa się pod kontrolą takich czynników jak WT1 (ang. *Wilms tumour suppressor 1*) – gen w chromosomie 11, SF1 (ang. *steroidogenic factor 1*) – gen w chromosomie 9, EMX2 (ang. *empty spiracles homologue*) – gen w chromosomie 19, M33 (ang. *chromobox homologue 2*) – gen w chromosomie 17, LHX9 (ang. *LIM homeobox protein 9*) – gen w chromosomie 1.

Pierwotne komórki płciowe człowieka (komórki prapłciowe, **PGC** ang. *primordial germ cells*) wywodzą się z wielopotencjalnych komórek rozwijającego się pęcherzyka żółtkowego. Przekształcanie się w linię płciową podejmują nieliczne komórki epiblastyczne leżące obwodowo i dogłowowo w miejscach styku tarczy zarodkowej z trofoblastem. PGC migrują do szypuły pęcherzyka żółtkowego wokół omocznicy, aby wejść do zarodka od dystalnej strony jelita pierwotnego. Są rozpoznawane w sąsiedztwie endodermy pęcherzyka żółtkowego już w 3 tygodniu rozwoju ludzkiego zarodka. Komórki linii płciowej od otaczających je komórek somatycznych można wyróżnić i zidentyfikować, między innymi na podstawie wysokiej aktywności fosfatazy zasadowej. W 4 tygodniu komórki te dzięki zdolności do ruchów ameboidalnych migrują wzdłuż środkowej linii zarodka pod nabłonek przyśrodkowej części śródnercza, gdzie intensywnie namnażają się. Komórki somatyczne śródnercza (prekursory komórek Sertolego) produkują substancje chemotaktyczne, aby przyciągnąć PGC. Czynnikiem chemotaktycznym dla migrujących PGC jest chemokina SDF-1 (ang. *stromal cell-derived factor-1*), dla której mają one białko błonowe CXCR4. Dla przeżycia i proliferacji PGC zasadnicze znaczenie ma receptor c-kit kinazy tyrozynowej i jego ligand SCF (ang. *stem cell factor*).

Różnicowanie i rozwój jąder

- **Okres płodowy**

Przekształcenie się gonady niezróżnicowanej w jądro zależy od obecności i aktywności chromosomu Y. Zespół genów ukierunkowujących rozwój gonady w kierunku męskim został zlokalizowany na krótkim ramieniu chromosomu Y. Gen **SRY** (ang. *sex determining region Y*) ma zasadnicze znaczenie w determinacji płci. U myszy za kontrolę ekspresji genu *Sry* odpowiadają takie czynniki jak: SF1, WT1, GATA4/FOG2 (ang. *GATA binding protein 4/zinc finger protein 2*) i receptory insulinopodobnych czynników wzrostu. Białko SRY jest czynnikiem transkrypcyjnym, którego rola polega na inicjowaniu ekspresji genu *SOX9* w chromosomie 19, decydującego o determinacji płci w kierunku męskim. Białko SOX9 jest czynnikiem transkrypcyjnym produkowanym podczas całego okresu rozwoju jądra. Jego rolą jest pobudzanie ekspresji szeregu genów, które mają zasadnicze znaczenie dla powstania fenotypu męskiej gonady. U myszy wykazano, że SOX9 pobudza także ekspresję genu *Fgf9* (ang.

fibroblast growth factor 9), który zwrótnie podwyższa ekspresję genu *Sox9*. Dotychczas nie znaleziono jednak związku FGF9 z determinacją płci u człowieka. U ludzi w tym samym czasie co *SRY* ulega ekspresji gen *DMRT1* (ang. *Doublesex and MAB-3 Related Transcription Factor 1*) w chromosomie 9, który jak się przypuszcza, może mieć udział w determinacji płci męskiej. Szlak molekularny kierujący różnicowaniem bipotencjalnej gonady w jądro musi być zainicjowany wcześniej niż szlak różnicujący pierwotną gonadę w jajnik, aby doprowadzić do jego wyciszenia.

— Sznury płciowe (pierwotne kanaliki jądra)

Jednym z pierwszych objawów różnicowania się gonady w kierunku jądra jest powiększenie obwodowych części sznurów płciowych, które następnie rozdzielają się na sznury potomne tworząc pierwotne kanaliki plemnikotwórcze (nasienne) jądra. Przysrodkowe części sznurów łączą się i tworzą sieć jądra, która z kolei łączy się z kanalikami śródnercza. Powstaną z nich przewody odprowadzające jądra i najądrze.

Około 7 tygodnia rozwoju zarodka, w pierwotnych kanalikach jądra stwierdza się obecność pierwotnych komórek Sertolego, których prekursorami są komórki proliferującego nabłonka mezotelialnego sznurów płciowych. Znakiem różnicowania pierwotnych komórek pre-Sertoli w komórki Sertolego jest ich polaryzacja, podczas której agregaty komórkowe zaczynają się przekształcać w struktury sznurów płciowych. Od 8 tygodnia komórki Sertolego syntetyzują białkowy **hormon antymüllerowski** (AMH ang. *anti-müllerian hormone*), który powoduje zanik przewodów Müllera (przysrodkowych), zawiązków żeńskich wewnętrznych narządów płciowych (jajowodów, macicy, górnej części pochwy). Gen *AMH* u ludzi zlokalizowany jest na chromosomie 19, a gen receptora typu 2 dla AMH (*AMHR2*) na chromosomie 12.

— Gametogeneza płodowa

W pierwotnych kanalikach jądra obecne są także pierwotne komórki płciowe nazywane już tutaj gonocytami. **Gonocyty** od 15 do 25 tygodnia rozwoju zarodka mnożą się intensywnie, ale jednocześnie obserwuje się ich nasiloną apoptozę. W okresie okołourodzeniowym liczba gonocytów w stosunku do komórek Sertolego jest bardzo mała. Jest to spowodowane z jednej strony zahamowaniem procesów podziałowych gonocytów na krótko przed porodem, jak i ich apoptozą.

— Gruczoł śródmiąższowy

Mezenchyma rozrasta się pomiędzy sznurami płciowymi tworząc tkankę śródmiąższową jądra, w której rozwijają się naczynia krwionośne. Komórki mezenchymalne przekształcają się w fibroblasty i **komórki Leydiga**. Proces różnicowania się pierwszej populacji komórek Leydiga zachodzi przy udziale takich czynników jak: DHH (ang. *desert hedgehog*), ATRX (ang. *α -thalassemia, mental retardation, X-linked*), ARX (ang. *aristaless related homeobox X-linked*), SF1, białko StAR (ang. *steroidogenic acute regulatory protein*) i enzym CYP11A1.

Ok. 7 tygodnia rozwoju zarodka komórki Leydiga rozpoczynają biosyntezę **testosteronu**. Stężenie testosteronu jest najwyższe między 12 a 14 tygodniem rozwoju zarodka płci męskiej, a później zaczyna stopniowo zmniejszać się. Za pobudzenie biosyntezy testosteronu w tym okresie odpowiedzialna jest głównie gonadotropina wytwarzana w kosmówce łożyska (**hCG** ang. *human chorionic gonadotropin*). Około 10 tygodnia ciąży stwierdza się jej najwyższe stężenia w surowicy krwi matki i płodu, a w tkance jądra obecne są receptory dla hCG. Gonadotropiny przysadkowe płodu osiągają szczyt stężenia we krwi płodu pomiędzy 18 a 21 tygodniem ciąży, po czym ich stężenie zmniejsza się i utrzymuje na niskim poziomie aż do okresu noworodkowego.

Wydzielanie testosteronu przez komórki Leydiga w okresie między 8 a 20 tygodniem ciąży determinuje różnicowanie męskich wewnętrznych narządów płciowych z przewodów śródnerczowych Wolfa oraz zewnętrznych narządów płciowych z zatoki moczowo-płciowej, ale dopiero po przekształceniu testosteronu do dihydrotestosteronu (**DHT**) przy współdziałaniu enzymu 5α -reduktazy.

● Okres niemowlęcy

— Kanaliki plemnikotwórcze

W jądrach noworodków i niemowląt kanaliki plemnikotwórcze mają średnicę stanowiącą ok. 1/5 średnicy stwierdzonej u dorosłych mężczyzn. Kanaliki położone są ściśle obok siebie, tak, że tkanka międzykanalikowa

stanowi jedynie niewielki procent objętości gonady. Wypełnione są w sposób zwarty niedojrzałymi komórkami Sertoliego, które stanowią około 90% wszystkich komórek kanalika. Pozostałe 10% komórek kanalika to gonocyty i powstałe z nich pierwsze niezróżnicowane spermatogonie (spermatogonie typu A), prekursorzy spermatogenezy. Tuż po urodzeniu gonocyty są zlokalizowane w centrum kanalika, a następnie przesuwają się do błony podstawnej i stopniowo przekształcają się w spermatogonie typu A. Przypuszcza się, że AMH wydzielane przez komórki Sertoliego, może być czynnikiem pobudzającym przekształcenie gonocytów w spermatogonie A. Hormon ten jest również odpowiedzialny za fizjologiczne zatrzymanie spermatogenezy w okresie dziecięcym, aż do okresu dojrzewania na poziomie spermatogonii.

Gonocyty powinny przekształcić się w spermatogonie w końcowym okresie życia płodowego, najpóźniej w kilka miesięcy po urodzeniu. Uważa się, że gonocyty, które przetrwają w kanalikach poza okres 1 roku życia chłopca, są komórkami potencjalnie nowotworowymi.

— **Gruzoł śródmiąższowy**

Nieliczne komórki Leydiga można stwierdzić zaraz po urodzeniu. Objawem krótkotrwałego, przejściowego pobudzenia komórek Leydiga jest wysoki poziom testosteronu stwierdzany do 4 miesiąca po urodzeniu. Następnie komórki Leydiga ulegają fizjologicznemu uwstecznieniu w ciągu kilku pierwszych miesięcy życia i przez wiele lat nie można ich odróżnić od fibroblastów.

• **Okres przeddojrzewaniowy**

— **Kanaliki plemnikotwórcze**

Wzrost ludzkiego jądra w ciągu pierwszych 10 lat życia jest prawie niezauważalny. Objętość jądra w tym okresie wynosi 1-3 ml i wyraźnie zwiększa się kilka miesięcy przed innymi klinicznymi oznakami dojrzewania płciowego (>4 ml). Mimo to, już od okresu niemowlęcego średnica kanalików jądra wzrasta 2-3-krotnie (ok. 45 μm przy urodzeniu do 90 μm w 10 roku życia), zwiększa się także ich długość i pojawia się światło kanalików.

Struktura jądra dzieci jest niezmieniona aż do wczesnego etapu dojrzewania płciowego. Nadal w kanalikach jądra większość komórek stanowią niedojrzałe komórki Sertoliego. Im bliżej okresu dojrzewania liczebność komórek Sertoliego na przekroju kanalika jest coraz mniejsza, co jest wynikiem zahamowania ich podziałów przy postępującym wroście kanalika. Proliferacja komórek Sertoliego u człowieka kończy się bardzo wcześnie, prawdopodobnie jeszcze przed 1 rokiem życia. Hormony tarczycy mają wpływa na dojrzewanie komórek Sertoliego i w związku z tym na zakończenie ich proliferacji.

— **Gametogeneza przeddojrzewaniowa**

Nieliczne komórki płciowe stwierdzane po upływie 1 roku życia chłopca to spermatogonie typu A, wśród których wyróżnia się: ciemne - zapasowe komórki pnia i jasne - różnicujące się. Liczebność spermatogonii A jasnych w stosunku do A ciemnych powoli zwiększa się wraz z wiekiem. Stopniowo zaczynają też pojawiać się komórki reprezentujące wyższe etapy spermatogenezy: spermatogonie typu B i spermatocyty w stadium preleptotenu podziału mejotycznego. U chłopców 4-6-letnich można stwierdzić pojedyncze spermatocyty w stadium leptotenu, zygotenu, a nawet pachytenu pierwszej mejozy. Dynamika tych przemian jest jednak nikła.

— **Gruzoł śródmiąższowy**

W gruczole śródmiąższowym jądra przeddojrzewaniowego znajdują się głównie fibroblasty i nieliczne komórki Leydiga. Znikoma jest ich czynność, czego dowodem są bardzo niskie poziomy testosteronu we krwi (0,2-0,7 nmol/l). W tym samym czasie niskie są także poziomy gonadotropin we krwi i nie można pobudzić ich wydzielania podawaniem gonadoliberyny.

• **Okres dojrzewania płciowego**

Pierwszym klinicznym zwiastunem dojrzewania płciowego jest zwiększenie objętości jąder u chłopców w wieku między 9,5 a 13,5 rokiem życia ponad przeddojrzewaniową objętość (za wartość graniczną przyjmuje się 4 ml). Wzrost jądra jest spowodowany zwiększeniem długości oraz średnicy kanalików plemnikotwórczych (150-250 μm u dorosłych mężczyzn). Stają się one bardziej kręte, poszerza się ich światło. Wielkość światła kanalików zależy

od wzrostu ciśnienia płynu wydzielanego przez dojrzałe komórki Sertoliego. Dojrzewanie komórek Sertoliego polega na zwiększeniu ich rozmiarów i zmianach w morfologii. Jądra komórkowe powiększają się, a w ich centrum pojawia się duże i wyraźne jąderko. Przestrzenie międzykanalikowe poszerzają się. Pojawiają się w nich komórki Leydiga w zwiększonej ilości. Pierwsze plemniki pojawiają się już we wczesnym etapie dojrzewania płciowego ok. 11-12 roku życia.

Przypuszcza się, że FSH ma największe znaczenie dla dojrzewania kanalika jądra. W okresie, kiedy rozpoczyna się pierwsza spermatogeneza, poziomy FSH osiąga maksimum. Poziom krążącego FSH obniża się dopiero wtedy, gdy w nabłonku plemnikotwórczym pojawiają się pierwsze plemniki. FSH ma zdolność zwiększania liczby receptorów dla LH w jądrze w okresie dojrzewania i w ten sposób przygotowuje gonadę na działanie LH. FSH nie jest jednak jedynym hormonem indukującym odpowiedź na LH. Zdolność tę mają również hormon wzrostu i prolaktyna.

Różnicowanie i rozwój jajnika

- **Okres płodowy**

- **Zrąb jajnika**

Żeński genotyp zawiera **dwa chromosomy X (płeć genetyczna żeńska)**. Dla morfogenezy jajnika zasadnicze znaczenie ma gen *DAX-1* w chromosomie X.

Różnicowanie jajnika rozpoczyna się u zarodka żeńskiego w 8 tygodniu życia płodowego. Sznury płciowe rozdzielają się na wysepki komórkowe, które ulegają zanikowi w części centralnej gonady. Na ich miejsce wnika mezenchyma, która przekształca się w tkankę łączną zawierającą naczynia krwionośne. Z niej wywodzą się również komórki otoczki pęcherzyków jajnikowych. W części obwodowej (korowej) pozostają wyspy komórek pochodzące z mezodermy nabłonka listwy płciowej. Komórki te są prekursorami komórek ziarnistych (pęcherzykowych). Do nich wnikają gonocyty.

- **Gametogeneza płodowa**

W 15 tygodniu rozwoju zarodka powstają pierwotne pęcherzyki jajnikowe, które utworzone są z owogonii (przekształcone gonocyty) i pojedynczej warstwy komórek ziarnistych. Owogonie przekształcają się w owocyty I-ego rzędu, które są zahamowane w przebiegu mejozy w profazie w stadium diakinezy, aż do okresu dojrzałości płciowej. Za zatrzymanie mejozy odpowiada białko zwane **inhibitorem mejozy owocyty (OMI ang. oocyte meiosis inhibitor)**, wytwarzane przez komórki warstwy ziarnistej. Owocyty I-ego rzędu stanowią pulę komórek ulegających ciągłej degeneracji (atrezji). Ich liczba zmniejsza się z ok. 7 mln w 7 miesiącu życia płodowego do ok. 1 mln po urodzeniu i ok. 400 tys. w okresie dojrzewania płciowego.

Płodowe jajniki wytwarzają niewielkie ilości steroidów podczas pierwszych 6 miesięcy ciąży. Ponadto nie stwierdzono w nich receptorów dla hCG i FSH w tym okresie. Wydaje się jednak, że pod koniec drugiego i w trzecim trymestrze ciąży, na rozwój jajnika mogą wpływać gonadotropiny przysadkowe, zwłaszcza FSH. U płodów bezmózgowych obserwowano bowiem zmniejszenie objętości jajników i zanik pęcherzyków pierwotnych.

- **Okres przeddojrzewaniowy**

Jajnik zwiększa stale swoją objętość począwszy od okresu noworodkowego (średnica ok. 1 cm) do dojrzałości płciowej (długość 2,5-5 cm, szerokość 1,5-3 cm, grubość 0,5-1,5 cm). Wzrost jajnika spowodowany jest głównie zwiększeniem ilości tkanki łącznej podścieliska. W okresie przeddojrzewaniowym obserwuje się dojrzewanie nie-licznych pęcherzyków jajnikowych, które jednak nigdy nie osiągają stadium pęcherzyka Graafa, gdyż ulegają wcześniejszej atrezji. Podstawowe stężenia estradiolu i gonadotropin we krwi są niskie, chociaż obserwuje się ich pewne cykliczne zmiany. Stężenie estradiolu oznaczane w żyłę jajnikowej jest 2-3-krotnie większe niż w krążeniu, co wskazuje na pewną aktywność hormonalną komórek ziarnistych w tym okresie.

- **Okres dojrzewania płciowego**

U większości dziewcząt pierwsze owulacje pojawiają się po ok. 6 miesiącach od wystąpienia pierwszej miesiączki. Cykle jajnikowe w ciągu pierwszych 1-2 lat miesiączkowania mogą charakteryzować się skróconą fazą lutealną i częstym brakiem owulacji.

1.1.2. Zaburzenia różnicowania gonad i postępowanie lekarskie

Etiologia

Przyczyną zaburzeń organogenezy gonad i różnicowania narządów płciowych mogą być zaburzenia liczbowe i strukturalne chromosomów płciowych. Jednak w większości przypadków przyczyna jest nieznana. Wiele badań wykazało związek między częstością występowania zaburzeń rozwoju męskiego układu rozrodczego i wzmożoną ekspozycją na czynniki środowiskowe o działaniu biologicznym naśladującym estrogeny (tzw. ksenoestrogeny), które mają także działanie antyandrogenne.

Klasyfikacja

Zaburzenie organogenezy (różnicowania) jąder to ich:

- **agenezja** – niewykształcenie zawiązka gonady i w konsekwencji brak jądra;
- **dysgenezja** – słaby rozwój jądra z gonady pierwotnej, a w konsekwencji zaburzenie jego czynności plemnikotwórczej i hormonalnej;
- **współobecność jądra i jajnika**.

Wszystkim zaburzeniom organogenezy jąder towarzyszą zaburzenia organogenezy narządów płciowych w kierunku męskim, przy czym zaburzenia organogenezy narządów płciowych mogą występować bez zaburzeń organogenezy gonad. Do niedawna wady te określano mianem interseksualizmu, obojnectwa lub odwróceniem płci. W 2006 r. European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) oraz Lawson Wilkins Paediatric Endocrine Society (LWPES) opracowały konsensus, w którym zaproponowano, aby wszystkie te wady objęto wspólną nazwą „**zaburzenia rozwoju płciowego**” (DSD ang. *disorder of sex development*).

Dysgenezja gonad

Dysgenezja jąder należy obecnie do grupy DSD z prawidłowym lub zaburzonym kariotypem, a bardziej szczegółowo do grupy 46,XY DSD lub 45,X/46,XY DSD, poprzednio nazywanej obojnectwem rzekomym męskim. W kariotypie znajduje się chromosom Y lub przynajmniej jego marker molekularny (SRY), a narządy płciowe są żeńskie lub niezróżnicowane (obojnaczy).

Dysgenezja jąder polega na różnego stopnia zaburzeniu rozwoju struktury jądra. Podstawą rozpoznania jest ocena histologiczna, na podstawie której wyróżnia się (Ryc.1):

- **czystą dysgenezję gonad** (ang. complete gonadal dysgenesis);
- **mieszaną dysgenezję gonad** (ang. mixed gonadal dysgenesis);
- **częściową dysgenezję gonad** (ang. partial gonadal dysgenesis).

Czysta dysgenezja gonad

Obustronnie zamiast gonady obecne jest łącznotkankowe podścielisko przypominające zrąb jajnika (gonada pasmowata). W tkance łącznej mogą być obecne płodowe komórki płciowe gonocyty zgrupowane w tzw. gniazdach, które nie przypominają swoją strukturą ani kanalików jądra, ani pęcherzyków jajnikowych.

Narządy płciowe wewnętrzne i zewnętrzne, a także identyfikacja płciowa są typu żeńskiego (gonada taka nie jest aktywna hormonalnie). Jeżeli w strefie rdzennej gonady obecne są grupy komórek Leydiga/tekalne, wydzielające testosteron, to mogą rozwinać się obojnaczy narządy płciowe wewnętrzne i zewnętrzne, a także może rozwinąć się męska płć psychiczna. Klasycznym przykładem czystej dysgenezji gonad jest zespół Swyera (kariotyp 46,XY).

Postępowanie lekarskie polega na substytucyjnym podawaniu steroidów płciowych począwszy od okresu spodziewanego dojrzewania płciowego, aby wywołać i utrzymać trzeciorzędowe cechy płciowe. W przypadku zaburzeń w różnicowaniu zewnętrznych narządów płciowych wykonuje się ich chirurgiczną korekcję. Zwykle usuwa się pasmowate gonady i przeprowadza się ich badanie histopatologiczne.

Mieszana dysgenezja gonad

Do tej grupy zalicza się przypadki, w których po jednej stronie znajduje się pasmo łącznotkankowe (gonada pasmowata), a po drugiej jądro, zwykle dysgenetyczne. W jądrze kanaliki plemnikotwórcze są słabo rozwinięte i mogą zawierać gonocyty.

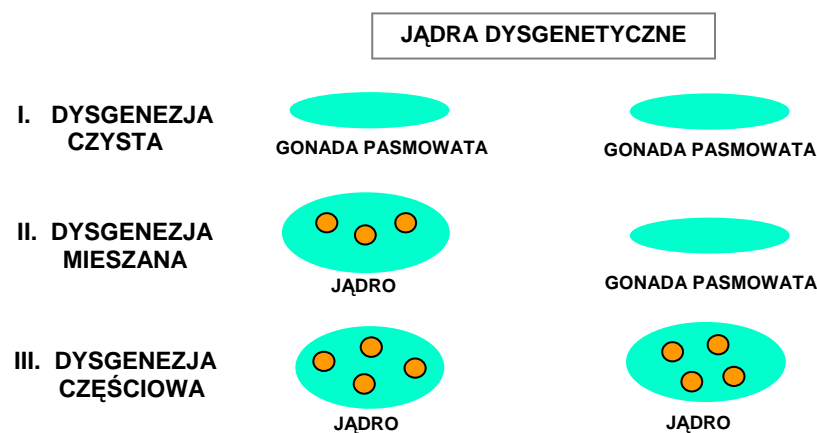
Narządy płciowe wewnętrzne i zewnętrzne mogą być różnie ukształtowane w zależności od aktywności hormonalnej obecnego jednostronnie jądra. **Przyczyną** bywają często zaburzenia liczbowe i strukturalne chromosomów płciowych np. 45,X/46,XY.

W **postępowaniu lekarskim** uwzględnia się wysokie ryzyko rozwoju nowotworów wywodzących się z komórek płciowych, dlatego gonady zwykle usuwa się. Przeprowadza się korekcję narządów płciowych, a w okresie spodziewanego dojrzewania płciowego substytucyjnie podaje się steroidy płciowe zgodnie z identyfikacją płciową.

Częściowa dysgenезja gonad

Częściową dysgenезję gonad rozpoznaje się wtedy, kiedy stwierdza się obustronnie strukturę jądra, jednak z różnego stopnia zaburzeniami rozwoju kanalików plemnikotwórczych. Komórki plemnikotwórcze reprezentowane są przez gonocyty, a niekiedy obecne są też spermatogonie. Narządy płciowe wewnętrzne i zewnętrzne, podobnie jak w mieszanej dysgenезji mogą być różnie ukształtowane w zależności od aktywności hormonalnej gonad.

Postępowanie lekarskie jest podobne jak w mieszanej dysgenезji gonad.



Rycina 1. Schematyczne przedstawienie histopatologicznej klasyfikacji dysgenetycznych gonad. W czystej dysgenезji gonad obustronnie obecne jest łącznotkankowe podścielisko przypominające zrąb jajnika (gonada pasmowata). Przy mieszanej dysgenезji po jednej stronie obecne jest pasmo tkanki łącznej, a po drugiej słabo rozwinięta struktura jądra (bardzo rzadko jajnika). Przy częściowej dysgenезji po obu stronach stwierdza się zaburzoną strukturę histologiczną jądra.

Oprócz klasycznej dysgenезji gonad, ujawniającej się odwróceniem cech płciowych (żeński fenotyp u osób genetycznie męskich), istnieją jej niepełne formy, przy których mogą nie występować zaburzenia różnicowania płciowego. Wiele zaburzeń rozwojowych męskiego układu płciowego, m.in. spodziectwo, wnętrostwo, zatrzymanie spermatogenezy, można zaliczyć do jednej grupy, którą nazywa się zespołem dysgenetycznych jąder (**TDS** ang. *testicular dysgenesis syndrome*). We wszystkich tych zaburzeniach obecne są podobne zmiany histologiczne w strukturze jąder. Opisywano obecność kanalików o zmniejszonej średnicy z niedojrzałymi komórkami Sertoliego, kanaliki z samymi komórkami Sertoliego, ciała hialinowe wewnątrz kanalików oraz kanaliki z przedinwazyjną zmianą nowotworową (*carcinoma in situ* jądra - CIS, wewnątrzkanalikowy rak jądra).

Ciężkie postaci TDS (klasyczna forma dysgenезji jąder, której towarzyszą zaburzenia różnicowania narządów płciowych) występują stosunkowo rzadko: 0,77/10 000 żywych urodzeń/rok w Europie w latach 1980-2003. Natomiast łagodne formy TDS są bardziej powszechne np. wnętrostwo – 120-150/10 000 noworodków płci męskiej/rok, spodziectwo – 7,96/10 000 noworodków płci męskiej/rok.

Współobecność jądra i jajnika

Współobecność jądra i jajnika zwana jest **jajnikowojądrowym DSD** (ang. *ovotesticular disorders of sex development*) dawniej zwane obojnactwem prawdziwym lub hermafrodytyzmem prawdziwym.

Po jednej stronie znajduje się jądro, a po drugiej jajnik lub jedna gonada zawiera oba elementy równocześnie (*ovotestis*), co stanowi o rozpoznaniu tzw. **obojnactwa prawdziwego** (*hermaphroditismus verus*). Najczęstszą **przyczyną** są zaburzenia w postaci mozaicyzmu chromosomów płciowych np. 46,XX/46,XY. Konsekwencją obecności jądra, które nie jest jednak w pełni aktywne w okresie płodowym, są zwykle obojnacze narządy płciowe wewnętrzne i zewnętrzne tj. częściowo zróżnicowane w kierunku męskim. W przypadku ujawnienia się w okresie dojrzewania płciowego czynności jajnika pojawia się dodatkowo rozwój sutków, a przy obecności macicy krwawienia miesięczne. Poczucie przynależności płciowej (identyfikacja płciowa) jest zwykle męska, z powodu wydzielania androgenów przez jądro w okresie płodowym i okołoporodowym.

Postępowanie lekarskie sprowadza się do usunięcia gonady i narządów płciowych wewnętrznych niezgodnych z płcią psychiczną dziecka oraz do korekcji narządów płciowych zewnętrznych (chirurgiczne wytworzenie narządów zgodnych z płcią psychiczną). Można tego dokonać nawet w późnym okresie przeddojrzewaniowym po rozpoznaniu identyfikacji, roli i psychoorientacji płciowej dziecka.

W przypadku pozostawienia jądra obowiązkowa jest jego biopsja i ocena histopatologiczna w kierunku obecności przedinwazyjnego nowotworu z komórek płciowych (*carcinoma in situ* - CIS). Rozwój dziecka musi być pod stałą kontrolą lekarską. Przy braku postępu dojrzewania płciowego (brak czynności hormonalnej pozostawionej gonady) konieczne jest substytucyjne podawanie steroidów płciowych zgodnych z płcią psychiczną dziecka.

1.2. RÓŻNICOWANIE NARZĄDÓW PŁCIOWYCH (PŁEĆ GENITALNA)

1.2.1. Fizjologia

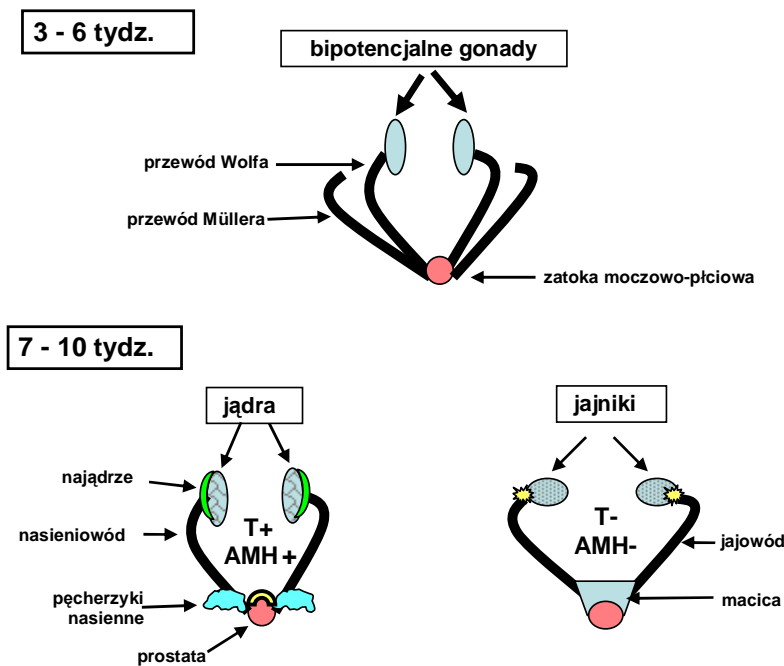
Poprzez połączenie światła pierwotnego jelita ze światłem omocznia powstaje stek w tylnej części zarodka pod koniec 4 tygodnia jego rozwoju. Pomiędzy 5 a 8 tygodniem, na skutek wzrostu przegrody moczowo-odbytniczej, stek zostaje podzielony na dwie części: przednią - **zatokę moczowo-płciową** i tylną - odbytnicę.

Pod koniec 4 tygodnia rozwoju zarodka z mezodermy powstaje sznur komórek nerkotwórczych. Z tylnej części tego sznura oddziela się pasmo komórek, które tworzą cewki śródnercza. Pierwsze cewki od strony głowowej są to tzw. przewody śródnercza (**przewody Wolfa**). W 6-tym tygodniu po bokach śródnerczy nabłonek jamy ciała formuje przewody przyśródnerczowe (**przewody Müllera**). Ogonowe końce tych przewodów łączą się ze sobą i uchodzą do zatoki moczowo-płciowej w sąsiedztwie przewodów śródnercza (Ryc. 2).

Od **8 tygodnia** życia płodu w jądrach **komórki Leydiga** stymulowane przez hCG wydzielają **testosteron**. Wysokie stężenia testosteronu są konieczne do przekształcenia kanałów Wolfa w męskie wewnętrzne narządy płciowe: **najądrze, nasieniowód, pęcherzyki nasienne i brzuszną część prostaty**. W tym samym czasie (8 tydzień życia płodowego) **komórki Sertoliego** wydzielają AMH, który powoduje zanik przewodów Müllera.

Od **10 tygodnia** ciąży testosteron ulega lokalnej przemianie w dihydrotestosteron (**DHT**) pod wpływem enzymu **5 α -reduktazy**, który znajduje się w komórkach zatoki moczowo-płciowej. DHT jest niezbędny do ukształtowania **męskich zewnętrznych narządów płciowych**. **Moszna, prącie, męska cewka moczowa, gruczoł krokowy** kształtują się w 12-20 tygodniu ciąży.

Brak AMH powoduje, że przewody Müllera przekształcają się w żeńskie wewnętrzne narządy płciowe: **jajowody, macicę i górne 1/3 pochwy**. Brak testosteronu powoduje, że kanały Wolfa zanikają. Brak DHT umożliwia powstanie **zewnętrznych żeńskich narządów płciowych**: **łechtaczki, warg sromowych mniejszych i większych, dolnej 2/3 części pochwy** oraz **żeńskigo typu ujścia cewki moczowej** (na kroczu).



Rycina 2. Schematyczne przedstawienie różnicowania wewnętrznych narządów płciowych. Do 6 tygodnia życia płodowego gonada jest bipotencjalna (niezróżnicowana) i towarzyszą jej zawiązki żeńskich (przewody Müllera) i męskich (przewody Wolfa) wewnętrznych narządów płciowych. Od ok. 7 tygodnia życia płodowego jądra zaczyna wydzielać testosteron (T), który powoduje rozwój męskich wewnętrznych narządów płciowych i hormon antymüllerowski (AMH), który powoduje zanik przewodów Müllera. Jajnik w tym okresie nie wydziela hormonów, które mogłyby wpłynąć na różnicowanie w kierunku żeńskim. Już sam brak T powoduje zanik przewodów Wolfa, a brak AMH przekształcenie przewodów Müllera w żeńskie wewnętrzne narządy płciowe.

Steroidy płciowe jajnika nie mają wpływu na różnicowanie narządów płciowych u płodów żeńskich. Jednak estradiol pochodzący od matki ma wpływ na pełny rozwój zewnętrznych narządów płciowych u płodów żeńskich w trzecim trymestrze ciąży. Męski płód wytwarza białka alfa-fetoproteinę (AFP) i globulinę wiążącą steroidy płciowe (SHBG ang. *sex hormone binding globulin*), które wiążą estrogeny pochodzące od matki. W ten sposób męski płód jest chroniony przed działaniem matczynych estrogenów.

1.2.2. Zaburzenia i postępowanie lekarskie

Jajnikowojądrowe DSD

Jajnikowojądrowe DSD, zwane dawniej obojnactwem prawdziwym lub hermafrodytyzmem prawdziwym (*hermaphroditismus verus*) rozpoznaje się w przypadkach, gdy po jednej stronie znajduje się jądro, a po drugiej jajnik lub jedna gonada zawiera oba elementy równocześnie (*ovotestis*).

Postępowanie lekarskie patrz rozdz.1.1.2.

Obojnactwo rzekome

Pseudohermaphroditismus - termin obecnie oficjalnie nie stosowany w dokumentacji medycznej i publikacjach naukowych, ale w dalszym ciągu używany w praktyce klinicznej. Występuje wówczas, gdy płęć genitalna, gonadalna i genetyczna nie są zgodne. U podłoża zmian leżą zaburzenia wydzielania lub tkankowego działania hormonów płciowych.

46,XY DSD lub 45,X/46,XY DSD (poprzednio obojnactwo rzekome męskie)

Zaburzenia dotyczą rozwoju narządów płciowych wewnętrznych i zewnętrznych w kierunku męskim u osób z kariotypem 46,XY lub obecnością materiału genetycznego chromosomu Y (marker molekularny SRY). W przypadku translokacji materiału genetycznego chromosomu Y na inny chromosom może rozwinąć się tzw. **zespół XX male**. Jest to fenotypowy mężczyzna z kariotypem 46,XX.

Etiologia

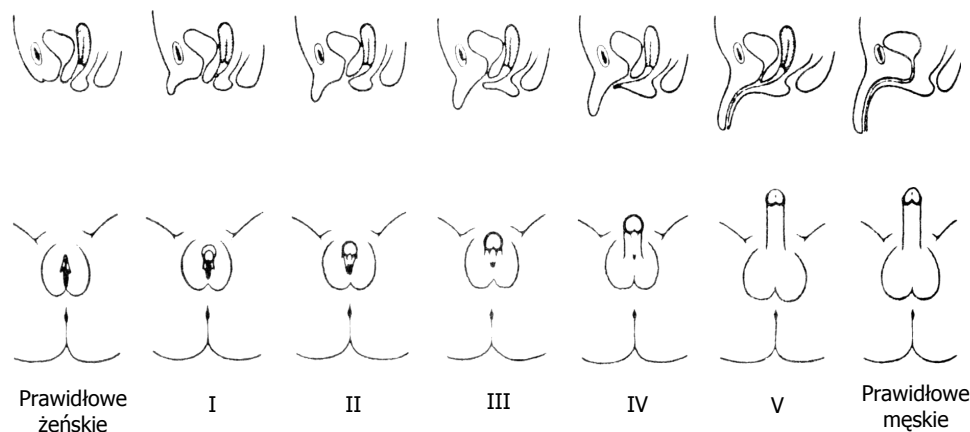
- **Zaburzenia organogenezy jąder:**
 - agenezja – całkowity brak rozwoju jąder
 - dysgenezja – częściowy rozwój jąder
 - aplazja – zanik jąder w okresie płodowym
- **Zahamowanie biosyntezy testosteronu** w jądrach płodu na skutek zaburzeń steroidogenezy w komórkach Leydiga, aplazji/hipoplazji komórek Leydiga, defektu receptora dla LH lub braku wydzielania LH. Nie rozwijają się męskie wewnętrzne i zewnętrzne narządy płciowe (fenotyp żeński). Jeżeli wydzielanie AMH jest zachowane, to zanikają przewody Müllera i nie ma żadnych narządów płciowych wewnętrznych (przy braku testosteronu zanikają także przewody Wolfa).
- **Zahamowanie biosyntezy AMH** na skutek zaburzenia czynności komórek Sertoliego. Przewody Müllera rozwijają się w żeńskie narządy płciowe wewnętrzne, a przy prawidłowej czynności komórek Leydiga rozwijają się także męskie narządy płciowe wewnętrzne i zewnętrzne (zespół przetrwałych przewodów Müllera).
- **Zahamowanie biosyntezy AMH i testosteronu** np. przy całkowitej dysgenezji jąder. Powstają żeńskie narządy płciowe wewnętrzne i zewnętrzne.
- **Niedobór enzymu 5 α -reduktazy** prowadzi do braku przemiany testosteronu w DHT. Narządy płciowe wewnętrzne są męskie. Zewnętrzne narządy płciowe nie rozwijają się lub rozwijają się tylko nieznacznie w kierunku męskim, pomimo wysokiego stężenia testosteronu we krwi. W okresie dojrzewania płciowego stwierdza się jednak objawy zależne od działania testosteronu: powiększenie łechtaczki, zstąpienie jąder do dwudzielnej moszny, głos staje się niski, przyrasta masa mięśniowa, brak jest rozwoju sutków.
- **Zespół niewrażliwości na androgeny (AIS** ang. *androgen insensitivity syndrome*) Jest spowodowany brakiem lub defektem receptora androgenowego w tkankach obwodowych. Może występować w postaci całkowitej (**CAIS** ang. *complete androgen insensitivity syndrome*) lub częściowej (**PAIS** ang. *partial androgen insensitivity syndrome*). Postać całkowitej niewrażliwości na androgeny (dawniej **zespół feminizacji jądrowej, zespół Morrisa**) charakteryzuje się obecnością żeńskich zewnętrznych narządów płciowych, krótką, ślepo zakończoną pochwą, brakiem macicy i jajowodów, brakiem owłosienia łonowego i pachowego oraz rozwojem sutków w okresie dojrzewania płciowego, zwany też zespołem nieowłosionej kobiety (ang. *hairless woman*). W jamie brzusznej w położeniu jajnikowym znajdują się jądra bez towarzyszących najądrzy i nasieniowodów.

Objawy kliniczne

- obecność narządów z przewodów Müllera, tj. szczątkowych jajowodów, macicy, górnej części pochwy;
- słabo rozwinięta lub dwudzielna moszna (*labioscrotum*);
- słabo rozwinięte prącie (wyrostek falliczny), rozpoznawany czasem jako powiększona łechtaczka);
- nieprawidłowo ukształtowana męska cewka moczowa z ujściem zewnętrznym położonym poza szczytem żołądździ. Zaburzenie to nazywane jest **spodziectwem** (*hypospadiasis*). Jego formy to spodziectwo żołądździowe, prąciowe, prąciowo-mosznowe, kroczone. Jest to najczęściej występująca wada wrodzona układu moczowo-płciowego u chłopców.

Rozwój zewnętrznych narządów płciowych ocenia się według 5-stopniowej **skali Pradera** (Ryc. 3):

- I: nieznaczny przerost łechtaczki, wargi sromowe prawidłowo rozwinięte, oddzielne ujścia pochwy i cewki moczowej
- II: wyraźny przerost łechtaczki, pogłębienie przedsionka pochwy, w którego dnie znajdują się osobne ujścia układu moczowego i płciowego
- III: znaczny przerost łechtaczki, dochodzi do częściowego zrostu warg sromowych oraz wytworzenia wspólnej zatoki moczowo-płciowej
- IV: łechtaczka jeszcze bardziej przerośnięta, wargi sromowe zrosnięte znacznie, ujście zatoki moczowo-płciowej u nasady łechtaczki
- V: łechtaczka przypomina prącie, całkowity zrost warg sromowych, zatoka moczowo-płciowa uchodzi na szczycie żołądździ



Rycina 3. Skala oceny różnicowania zewnętrznych narządów płciowych wg Pradera.

Postępowanie lekarskie

Decyzja o wyborze płci genitalnej dziecka powinna być uzależniona od jego płci psychicznej. Jest to możliwe dopiero ok. 3-4 roku życia. Wcześniejsze chirurgiczne korekcie zewnętrznych narządów płciowych mogą wiązać się z ryzykiem pomyłki co do płci psychicznej, która może się ujawnić jako przeciwna do płci wytworzonych narządów. W okresie dojrzewania płciowego może być niezbędne substytucyjne podawanie steroidów płciowych zgodnych z płcią psychiczną dla wywołania i utrzymania trzeciorzędowych cech płciowych.

W tych przypadkach konieczna jest histopatologiczna kontrola wycinków z obu gonad ze względu na wysokie ryzyko rozwoju nowotworów wywodzących się z płodowych komórek płciowych, zwłaszcza w trakcie lub po okresie dojrzewania płciowego.

W przypadku **spodziectwa** postępowanie lekarskie sprowadza się do chirurgicznej korekcji wady.

46,XX DSD (poprzednio obojnactwo rzekome żeńskie)

Występuje u osób z karyotypem 46,XX i maskulinizacją narządów płciowych. Zaburzenie polega na częściowym rozwoju zewnętrznych narządów płciowych w kierunku męskim w okresie płodowym (powiększenie łechtaczki lub wytworzenie męskich zewnętrznych narządów płciowych – ocena wg skali Pradera) oraz na pojawieniu się w okresie dojrzewania płciowego męskich cech budowy ciała i męskiego typu owłosienia. Identyfikacja płciowa jest najczęściej żeńska, ale rola płciowa i orientacja płciowa mogą oscylować pomiędzy męską a żeńską.

Etiologia

- **Wrodzony przerost nadnerczy** u płodu (**CAH** ang. *congenital adrenal hyperplasia*), dawniej nazywany zespołem nadnerczowo-płciowym (**AGS** ang. *adreno-genital syndrome*). Jest to zaburzenie steroidogenezy nadnerczy z powodu niedoboru enzymów, najczęściej: 21-hydroksylazy, rzadziej 11-hydroksylazy i 3-beta dehydrogenazy hydroksysteroidowej. Dochodzi do niedoboru gliko- i mineralokortykoidów oraz nadmiaru androgenów syntetyzowanych w korze nadnerczy. Oprócz maskulinizacji zewnętrznych narządów płciowych u płodów żeńskich, u noworodków obu płci mogą wystąpić poważne zaburzenia metaboliczne pod postacią tzw. hiponatremii, hiperkaliemi, hipoglikemii, kwasicy metabolicznej, odwodnienia na skutek braku gliko- i mineralokortykoidów.
- Przyjmowanie **leków o działaniu androgennym** (np. pochodne androgenów lub progestageny o działaniu androgenopodobnym) przez matkę w okresie ciąży (przy ciąży zagrożonej poronieniem).
- **Nowotwory nadnerczy lub jajników** wytwarzające androgeny u płodu lub matki.
- **Wrodzony niedobór aromatazy**, enzymu przekształcającego testosteron do estradiolu.

Postępowanie lekarskie

W przypadku CAH podaje się substytucyjnie glikokortykoidy i w niektórych przypadkach także mineralokortykoidy. Zwykle w pierwszym roku życia w miarę potrzeby przeprowadza się chirurgiczną korekcję zewnętrznych narządów płciowych w kierunku żeńskim.

1.3. ZSTĘPOWANIE JĄDER

1.3.1. Fizjologia

W procesie zstępowania jąder można wyróżnić następujące fazy:

- Przesunięcie gonady ku dołowi w stosunku do nerki w **7-8 tygodniu ciąży**.
- Zejście gonady po tylnej ścianie jamy brzusznej do pierścienia pachwinowego wewnętrznego, które zostaje ukończone ok. **21 tygodnia ciąży**.
- Szybkie przejście jądra przez kanał pachwinowy (**prawdziwe zstępowanie jąder**), które u 75% płodów odbywa się między **28 a 32 tygodniem ciąży**. Zwykle kończy się w **pierwszym miesiącu po urodzeniu**.
- Przejście jądra od pierścienia zewnętrznego kanału pachwinowego do dna moszny trwa zwykle 3-4 tygodnie.

Istnieje wiele dowodów na to, że proces zstępowania jąder przez kanał pachwinowy jest regulowany hormonalnie. **Androgeny** stymulują rozwój jądra i nasieniowodu, powodują wydłużenie naczyń krwionośnych powrózka nasiennego, zmniejszają skurcz mięśnia dźwigacza jądra, zwiększają rozmiary kanału pachwinowego i moszny. Ponadto dzięki swemu działaniu anabolicznemu pobudzają rozwój mięśni ścian jamy brzusznej, przez co zwiększają ciśnienie śródbrzusze. Wykazano, że w zstępowaniu jąder większe znaczenie ma DHT niż sam testosteron.

W procesie zstępowania jąder pewną rolę przypisuje się obwodowemu układowi nerwowemu. W perikarionach nerwu udowo-płciowego testosteron pobudza biosyntezę substancji o nazwie - peptyd związany z genem kalcytoniny (**CGRP** ang. *calcitonin gene-related peptide*), która może współodpowiadać za zstępowanie jąder do moszny.

W zstępowaniu jąder może też brać udział AMH, ponieważ w zespole przetrwałych przewodów Müllera zawsze występuje wnętrostwo. Ostatnio stwierdzono, że insulinopodobny czynnik 3 (INSL3) produkowany przez komórki Leydiga, jest niezbędny dla rozwoju jądrovodu i regresji więzadła wieszadłowego jądra.

1.3.2. Zaburzenia i postępowanie lekarskie

Zatrzymanie jąder podczas ich wędrówki, w czasie życia płodowego, w obrębie brzucha lub kanału pachwinowego nazywane jest **wnętrostwem** (*cryptorchismus*). Może być ono jedno lub obustronne. Jądra położone ektopowo, poza drogą naturalnego zstępowania, zalicza się również do wnętrostwa.

Częstość występowania wnętrostwa oceniana jest na 2,7-4% noworodków i jest znacznie większa u wcześniaków (20%). W ciągu pierwszego roku życia częstość występowania wnętrostwa spada do 0,8-1,8%.

Etiologia

- Wnętrostwo występuje u chłopców ze **zmnieszoną biosyntezą i działaniem androgenów** np. w zaburzeniach rozwojowych jąder, przy niedoborze DHT, braku 5 α -reduktazy, w zespole całkowitej niewrażliwości na androgeny.
- Jądra nie zstępują u płodów z **niedoborem gonadotropin** (patrz etiopatogeneza hipogonadyzmu wtórnego, hipogonadotropowego roz. 2.6.2).
- Utrudnienie anatomiczne zstępowania jąder może wynikać z obecności **przepukliny pachwinowej, zwężenia kanału pachwinowego lub skrócenia tętnicy nasiennej**.
- Wnętrostwo obserwuje się także w przypadkach **zaburzeń rozwojowych centralnego układu nerwowego** oraz **rdzenia kręgowego**.

Diagnostyka i różnicowanie

- **Wywiad** powinien uwzględnić dane dotyczące przebiegu ciąży i leków w tym czasie stosowanych przez matkę.
- W **badaniu przedmiotowym** należy zbadać palpacyjnie zewnętrzne narządy płciowe i okolice kanałów pachwinowych.

Niezstąpienie jąder musi być różnicowane z:

- **jądrami wędrującymi** (*testes migrantes*), które łatwo mogą być przesunięte palpacyjnie do moszny, ale powracają po usunięciu ręki. Jądra wędrujące zstępują do moszny tylko w stanie całkowitego spokoju i roz-

luźnienia. Powrót jąder do kanału pachwinowego jest zależny od skurczu mięśnia dźwigacza jądra, dlatego badanie okolicy narządów płciowych chłopca należy wykonywać ciepłymi rękami, natychmiast po rozebraniu badanego. Jądra wędrujące zwykle zstępują samoistnie w okresie dojrzewania płciowego.

- **brakiem jąder** (*anorchia*). Jeżeli obie gonady są niewyczuwalne i nie uwidaczniają się w badaniu ultrasonograficznym, należy wykonać test z hCG (patrz rozdz. 2.5.4). Brak odpowiedzi na podanie hCG może wskazywać na brak jąder.

Historia naturalna wnętrza

Zmiany ultrastruktury komórek Leydiga w niezstąpionych jądrach obserwowane są już w 1 roku życia. W 2 roku życia stwierdzano zeszkliwienie ściany kanalików jądra i zmniejszenie ich średnicy, a po trzecim roku zmiany degeneracyjne w nabłonku plemnikotwórczym. Nie wiadomo, czy zmiany te są pierwotne, rozwojowe, czy też zależą od nieprawidłowego położenia jąder i wpływu wyższej temperatury. Zaburzenia nasilają się wraz z wiekiem, czego konsekwencją jest **bezpłodność** lub obniżony potencjał płodności, stwierdzana w ok. 50% przypadków obustronnego niezstąpienia jąder.

Niezstąpione jądro w wywiadzie stanowi czynnik ryzyka rozwoju nowotworów jądra wywodzących się z płodowych komórek płciowych w ok. 6% przypadków. Szczególnie narażeni są dorośli mężczyźni z jądrem w jamie brzusznej.

Postępowanie lekarskie

Leczenie operacyjne polega na chirurgicznym sprowadzeniu jąder do moszny (*orchidopexia*). Obecnie poleca się przeprowadzanie operacji ok. 1 roku życia. Należy podkreślić, że operacja wnętrza zawsze stanowi duży problem techniczny. Najlepszym sposobem jest zastosowanie technik mikrochirurgicznych. Powikłaniem leczenia chirurgicznego może być uszkodzenie naczyń powrózka nasiennego i atrofia jądra.

W leczeniu zachowawczym stosowano preparaty domięśniowe ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej oraz preparaty donosowe GnRH. Jednak ze względu na wyniki badań wskazujących na niekorzystny wpływ tych preparatów na spermatogenezę, leczenie to nie jest polecane.

U chłopców z jądrami sprowadzonymi do moszny wymagane jest **przynajmniej raz w roku kontrolne badanie lekarskie**. Dzięki częstej kontroli (badanie palpacyjne, ultrasonografia jąder) możliwe jest wczesne uchwycenie zmian nowotworowych gonady. Należy również kontrolować przebieg dojrzewania płciowego, gdyż wnętrzo może być pierwszym objawem hipogonadyzmu (patrz rozdz. 2.6.2).

1.4. RÓŻNICOWANIE PŁCIOWE MÓZGU (PŁEĆ PSYCHICZNA)

1.4.1. Fizjologia

Wyrazem **płci psychicznej** jest:

- **identyfikacja płciowa** (poczucie przynależności do danej płci)
- **rola płciowa** (męski lub żeński typ zachowania)
- **psychoorientacja płciowa** (ukierunkowanie popędu płciowego). Psychoorientacja płciowa może być: **heteroseksualna** (do płci przeciwnej), **biseksualna** (do obu płci) lub **homoseksualna** (do tej samej płci)

Zanim pojawiły się sugestie, że rozwój identyfikacji płciowej jest **determinowany hormonalnie** uważano, że jest ona determinowana tylko genetycznie lub zależy wyłącznie od oddziaływania otoczenia i wychowania. Okres między 1 a 4 rokiem życia dziecka uważano za zasadniczy dla procesu kształtowania **identyfikacji płciowej**.

Koncepcje te zostały podważone poprzez wyniki doświadczeń na noworodkach zwierząt, w których wykazano, że krótkotrwałe podawanie steroidów płciowych w okresie **okołourodzeniowym** decyduje o **męskich zachowaniach płciowych** w okresie dojrzałości, niezależnie od sygnałów płynących ze środowiska. Stwierdzono też, że pod wpływem **androgenów** następuje ustalenie charakterystycznego dla płci męskiej **acyklicznego typu wydzielania gonadoliberyny** przez podwzgórze. Potwierdzały to kolejne obserwacje wskazujące, że androgeny podawane samicom szczurów w okresie okołourodzeniowym powodują trwałą brak owulacji oraz typowy dla

samców sposób zachowania płciowego w okresie dojrzałości (np. przewaga odruchu „krycia”). Z kolei podanie antyandrogenów męskim noworodkom szczura powodowało, że zachowywały się one w sposób charakterystyczny dla samic (np. przewaga odruchu „lordozy” w odpowiedzi na bodźce seksualne).

Milowym krokiem w ustaleniu **dymorfizmu płciowego mózgu** były badania anatomiczne mózgu szczura i człowieka. Wykazały one obecność różnic między płciami w wielkości **części centralnej jądra przedwzrokowego przyśrodkowego podwzgórza**. Jest ono znacznie większe u samców niż u samic, a jego uszkodzenie powoduje zaburzenia w zachowaniu kopulacyjnym samców. Stwierdzono ponadto, że testosteron indukuje zarówno męskie zachowania płciowe jak i wzrost jądra przedwzrokowego przyśrodkowego podwzgórza. Wymagane jest jednak tutaj przekształcenie testosteronu do **estradiolu** dzięki enzymowi **aromatazie**, który znajduje się właśnie w tej okolicy mózgu.

Istnieją też dane, że również u człowieka podobnie jak u zwierząt, **różnicowanie płciowe mózgu przypada na okres noworodkowy i wczesnego dzieciństwa i jest ono zależne od działania steroidów płciowych**. U noworodków ludzkich płci męskiej stwierdzono wysoki poziom testosteronu we krwi między 2 a 5 miesiącem życia, a w ślinie już w dniu urodzenia. Prawdopodobnie w tym okresie determinowana jest acykliczna czynność podwzgórza i rozwój struktur mózgu odpowiedzialnych za męską identyfikację płciową.

Poczucie przynależności płciowej ujawnia się zwykle między **drugą połową drugiego, a pierwszą połową trzeciego roku życia**. Stwierdzono jednak, że u dzieci jeszcze w ciągu kilku następnych lat występują zmiany budowy tych jąder podwzgórza, które wykazują różnice międzypłciowe, i być może są one odpowiedzialne za płęć psychiczną. Tak, więc nie można wykluczyć, że aż do okresu dojrzewania płciowego czynniki endogenne, a także środowisko, mogą wpływać na rozwój stref płciowych mózgu u ludzi. Wykazano natomiast, że raz wykształcone poczucie przynależności płciowej jest nieodwracalne.

1.4.2. Zaburzenia identyfikacji płciowej

Transseksualizm jest najcięższym, krańcowym typem zaburzeń identyfikacji (tożsamości płciowej).

Transseksualiści od wczesnego dzieciństwa mają identyfikację płciową przeciwną do płci genetycznej, gonadalnej i somatycznej. Rzadko mają kontakty heteroseksualne, a jeśli próbują kontaktów erotycznych z homoseksualistami, to również nie są z nich zadowoleni. Mają bardzo silną niechęć do swoich narządów płciowych niezgodnych z ich poczuciem przynależności płciowej i żądają ich chirurgicznej zmiany w kierunku zgodnym z płcią psychiczną. Żyją w związkach z osobami heteroseksualnymi, które uznają ich płęć psychiczną.

Po rozpoznaniu transseksualizmu i zmianie płci metrykalnej **postępowanie lekarskie** polega na:

- podawaniu steroidów płciowych zgodnych z identyfikacją płciową,
- usunięciu gonad i wewnętrznych narządów płciowych niezgodnych z identyfikacją płciową,
- chirurgicznym wytworzeniu zewnętrznych narządów płciowych zgodnych z identyfikacją płciową,
- pomocy psychologicznej.

Podstawą postępowania medycznego przy transseksualizmie jest wydana przez WHO **Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-10) (1992)**, która w dziale zaburzeń osobowości i zachowań dorosłych (F60-F69) uwzględnia **zaburzenia identyfikacji płciowej (ZIP)**:

Zaburzenia osobowości i zachowania dorosłych (F60-F69)

F64 Zaburzenia identyfikacji płciowej

F65 Zaburzenia preferencji seksualnych

F66 Zaburzenia psychologiczne i zaburzenia zachowania związane z rozwojem i orientacją seksualną.

Uwaga: Orientacja seksualna inna niż heteroseksualna nie jest uważana za zaburzenie.

Podział zaburzeń identyfikacji płciowej (F64) wg ICD-10

Transseksualizm (F64.0)

Transwestytyzm o typie podwójnej roli (F64.1)

Zaburzenie identyfikacji płciowej w dzieciństwie (F64.2)

Inne zaburzenia identyfikacji płciowej (F64.8)

Zaburzenia identyfikacji płciowej, nieokreślone (F64.9)

Kryteria diagnostyczne różnych typów zaburzeń identyfikacji płciowej wg ICD-10:

I. Rozpoznanie transseksualizmu (F 64.0) opiera się na 3 kryteriach:

1. Pragnienie życia i bycia akceptowanym jako osoba o płci przeciwnej, któremu zwykle towarzyszy konieczność upodobnienia się do preferowanej przez siebie płci poprzez leczenie operacyjne i hormonalne.
2. Identyfikacja transseksualna jest obecna ciągle od co najmniej 2 lat.
3. Zaburzenie nie jest objawem innych zaburzeń psychicznych lub anomalii genetycznych związanych z DSD.

II. Rozpoznanie transwestytyzmu o typie podwójnej roli (F64.1) opiera się na 3 kryteriach:

1. Noszenie ubrania typowego dla płci przeciwnej dla przeżycia przejściowego wrażenia przynależności do płci przeciwnej.
2. Brak motywacji seksualnej dla przebierania się.
3. Brak pragnienia trwałej zmiany płci.

III. Zaburzenie identyfikacji płciowej w dzieciństwie (F64.2) ma osobne kryteria dla dziewcząt i dla chłopców **Dla dziewcząt:**

1. Dziecko wykazuje trwałe i intensywne niezadowolenie z bycia dziewczynką i ma trwałe pragnienie bycia chłopcem (bez wpływu kulturowych zalet bycia chłopcem) lub oznajmia, że jest chłopcem.
2. Występują następujące cechy:
 - a. trwała, wyraźna awersja do typowych ubiorów żeńskich i uporczywe ubieranie się w stereotypowe ubiory męskie;
 - b. trwała niechęć do żeńskiej budowy anatomicznej przy obecności jednego z następujących objawów:
 - przeświadczenie, że posiada ona albo urosnie jej prącie,
 - niechęć do mikcji w pozycji siedzącej,
 - przeświadczenie, że nie wystąpi u niej rozwój piersi i miesiączkowanie.
3. Dziewczynka nie rozpoczęła dojrzewania płciowego.
4. Zaburzenie musi trwać przynajmniej od 6 miesięcy.

Dla chłopców:

1. Dziecko wykazuje trwałe i silne niezadowolenie z bycia chłopcem i ma pragnienie bycia dziewczyną lub rzadziej, oznajmia, że jest dziewczyną.
2. Obecna jest jedna z następujących cech:
 - a. nadmierne, stereotypowo żeńskie zachowania w postaci preferencji dla przebierania się w żeński strój lub w postaci silnego pragnienia uczestnictwa w grach i zabawach dziewcząt z odrzuceniem stereotypowo męskich zabaw i zachowań.
 - b. trwała niechęć do własnej męskiej budowy anatomicznej przy obecności przynajmniej jednej z następujących cech:
 - przeświadczenie, że rozwija się, aby stać się kobietą (nie tylko w roli kobiecej),
 - przeświadczenie, że jego prącie lub jądra są „obrzydliwe” lub zanikną z czasem,
 - przeświadczenie, że byłoby lepiej nie mieć prącia lub jąder.
3. Chłopiec nie rozpoczął dojrzewania płciowego.
4. Zaburzenie musi trwać przynajmniej od 6 miesięcy.

IV. Inne zaburzenia identyfikacji płciowej (F 64.8) nie mają specyficznych kryteriów.

V. Zaburzenie identyfikacji płciowej, nieokreślone (F 64.9)- brak specyficznych kryteriów.

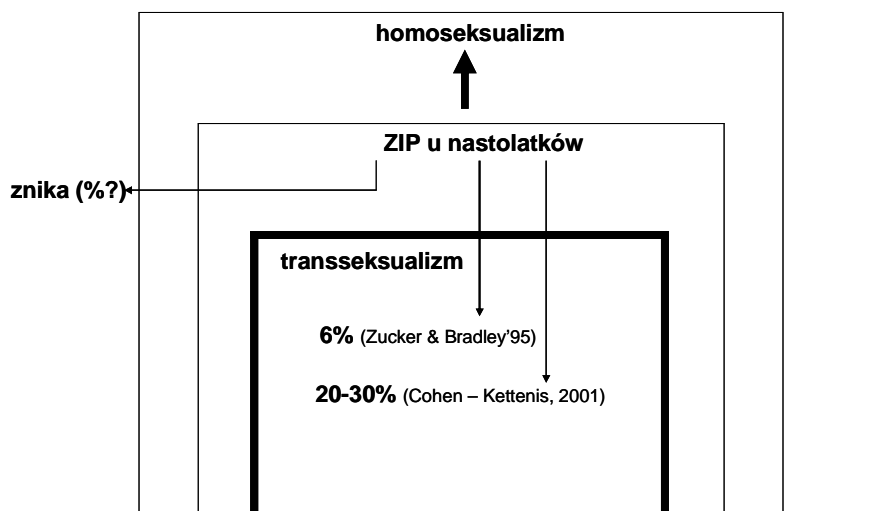
Kryteria dla dziewcząt i chłopców mogą być stosowane dla określenia identyfikacji i roli płciowej u osób z DSD (zaburzeniami rozwoju narządów płciowych).

Zaburzenia identyfikacji płciowej (ZIP) wg Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego umieszczone w „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders” (DSM-IV 1994, 2000):

- w dzieciństwie
- u nastolatków
- u osób dorosłych

- zaburzenie identyfikacji płciowej, nieokreślone
- transseksualizm (transgenderyzm)

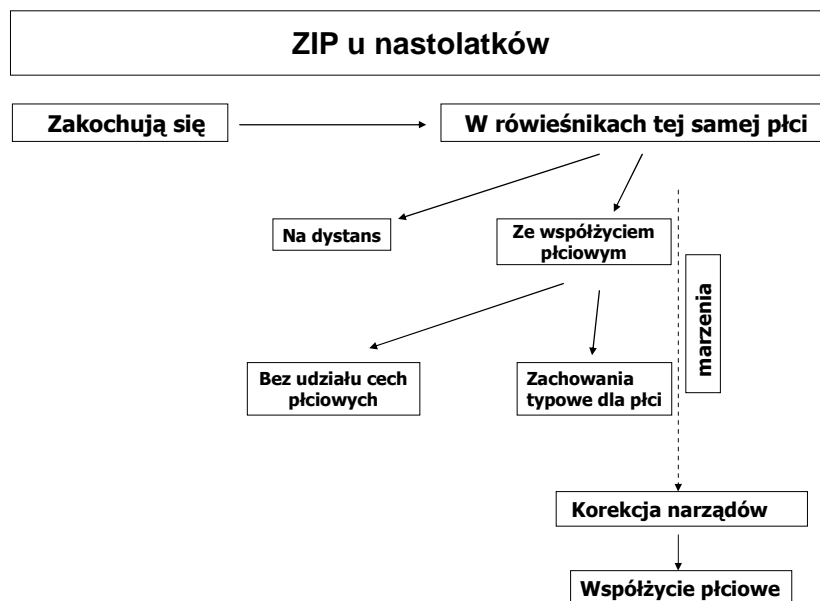
Na rycinie 4 przedstawiono historię naturalną zaburzeń identyfikacji płciowej u nastolatków. Najszerze badania w tym zakresie pochodzą z ośrodków holenderskich. Według tych badań u większości nastolatków z ZIP rozwija się homoseksualizm lub zaburzenie samoistnie znika. Częstość występowania tych dwóch przemian nie jest jednoznacznie określona. Natomiast częstość rozwoju ZIP w kierunku transseksualizmu wynosi 6-30%.



Rycina 4. Historia naturalna zaburzeń identyfikacji płciowej (ZIP) u nastolatków.

Tabela 1. Podtypy zaburzeń identyfikacji płciowej.

<u>Wczesnorozwojowe</u> (głębokie, pierwotne, głównie „homoseksualne”)	<u>Późnorozwojowe</u> (powierzchowne, wtórne, fetyszystyczne „nie-homoseksualne”)
Głębokie odwrócenie poczucia płci	Przebieranie wywołuje podniecenie płciowe
Przebieranie nie wywołuje podniecenia płciowego	Budzą zainteresowanie płci przeciwnej
Budzą zainteresowanie tej samej płci „homoseksualne”	Późno żądają korekcji operacyjnej
Wcześniej żądają korekcji operacyjnej	Mają dzieci
Nie mają problemów psychologicznych przed leczeniem	Są mało stabilni psychicznie



Rycina 5. Formy zachowań płciowych nastolatków z zaburzeniami identyfikacji płciowej (ZIP).

Diagnostyka różnicowa zaburzeń identyfikacji płciowej

- Młodzi mężczyźni z homoseksualizmem mogą mylić swój homoseksualizm z ZIP (w dzieciństwie mogą u nich występować epizody przebierania się w stereotypowe ubiory żeńskie, które jednak już nie pojawiają się po dojrzewaniu płciowym).
- Fetyszym transwestytyczny: mężczyźni heteroseksualni lub biseksualni ulegają podnieceniu płciowemu przy przebieraniu się.
- Transwestytyzm z podwójną rolą: noszą ubrania przeciwnej płci dla przejściowego, a nie stałego, doświadczenia przynależności do płci przeciwnej, bez motywacji seksualnej przebierania się.
- Osoby aseksualne: żądają operacji dla pozbycia się swoich narządów płciowych, ale nie pragną uzyskać cech innej płci.
- Zaburzenia psychiczne (np. schizofrenia), którym towarzyszą omamy przynależności do płci przeciwnej.
- Przy słabo wyrażonych ZIP nie ma dążenia do pełnej korekcji narządów płciowych. Osoby te podejmują próby integracji swoich męskich i żeńskich „pierwiastków” i tylko chcą zastosowania hormonów lub niewielkich korekcji chirurgicznych.

Tylko osoby z krańcowymi formami ZIP mogą być poddane chirurgicznej korekcji płci.

Identyfikacja płciowa przy DSD

Przy DSD identyfikacja płciowa może być:

- **żeńska** najczęściej przy obecności jajników lub dysgenetycznych jąder (brak czynności hormonalnej jąder), ale także przy całkowitym braku wrażliwości na androgeny (CAIS) u osób z fenotypem żeńskim i obecnością jąder.
- **męska** przy obecności jąder, pomimo żeńskiego fenotypu np. przy niedoborze 5 α -reduktazy.
- W przypadkach, gdzie u podłoża nieprawidłowego formowania narządów płciowych u mężczyzn leży częściowe zaburzenie receptora androgenowego (PAIS) lub steroidogenezy jąder rozpoznanie identyfikacji, roli i psychoorientacji płciowej w okresie wczesnorozwojowym jest **niepewne**.

Identyfikacja płciowa przy DSD spowodowanym następującymi zaburzeniami:

- **Niedobór enzymu 5 α -reduktazy**

Przy tym zaburzeniu wydzielanie testosteronu przez jądra jest prawidłowe lub podwyższone, zatem mózg poddawany jest ekspozycji na działanie androgenów. Dzieci o kariotypie męskim, posiadające jądra, rodzą się jednak z żeńskimi zewnętrznymi narządami płciowymi. Chłopcy ci uważani są przez otoczenie za dziewczęta i

zgodnie z tym wychowywani. Podczas dojrzewania płciowego następuje jednak maskulinizacja zewnętrznych narządów płciowych (powiększenie łechtaczki, kształtowanie moszny i zstępowanie jąder). W tym okresie ujawnia się często poczucie **męskiej identyfikacji płciowej**. **Rola płciowa**, pomimo wychowania jako dziewczynki, okazuje się też być najczęściej **męska** (ok. 70%), **psychoorientacja heteroseksualna** (w kierunku kobiet), zgodna z męską płcią genetyczną i gonadalną.

- **Zespół niewrażliwości na androgeny**

W CAIS zewnętrzne narządy płciowe, budowa ciała, a także identyfikacja płciowa są żeńskie pomimo wysokich stężeń androgenów wydzielanych przez prawidłowo zbudowane jądra znajdujące się w jamie brzusznej. Przy braku receptora androgenowego mózg nie jest poddawany działaniu androgenów. Przy PAIS **identyfikacja płciowa** może być **męska lub żeńska**.

- **Wrodzony przerost nadnerczy**

Dziewczynki (płeć genetyczna i gonadalna żeńska) rodzą się z obojnaczymi narządami płciowymi. W zaburzeniu tym obecny jest defekt jednego z enzymów uczestniczących w steroidogenezie kory nadnerczy, w wyniku czego w nadmiarze syntetyzowane są androgeny. W okresie życia płodowego mózg poddawany jest ekspozycji na działanie androgenów. Dziewczeta są wychowywane zgodnie ze swoją płcią gonadalną i genitalną. Większość z nich ma **żeńską identyfikację płciową** i prezentuje **żeńską rolę płciową**. W zachowaniu tych dziewcząt obecne są jednak pewne cechy typowe dla chłopców np. małe zainteresowanie lalkami i niemowlętami, a większe - uprawianiem sportów wymagających siły i wytrzymałości, częste inicjowanie bójek, a w okresie dojrzałości poświęcanie się karierze zawodowej i często rezygnacja z roli żon i matek.

- **Jatrogenna ekspozycja na działanie steroidów płciowych w okresie płodowym**

Steroidy płciowe o typie progestagenów są podawane kobietom w ciąży zagrożonej poronieniem. Wykazano, że androgeno-podobne progestageny mają wpływ maskulinizujący na płody żeńskie. Dziewczeta, których matki otrzymywały androgeno-podobne progestageny wykazywały pewne męskie cechy w zachowaniu np. uprawiały bardziej wysiłkowe sporty, były bardziej samodzielne, mniejsze było ich zainteresowanie macierzyństwem. Natomiast dziewczeta i chłopcy poddani ekspozycji wewnątrzmacicznej na progesteron-podobne progestageny wykazywali bardziej żeńskie zachowania w porównaniu z grupą kontrolną.

Syntetyczny estrogen diethylstilbestrol (DES) był stosowany w USA u ciężarnych kobiet, dopóki nie stwierdzono w 1975 roku jego działania rakotwórczego. Dzieci tych matek były bardziej łagodne, spokojne i posłuszne niż ich rodzeństwo nie poddawane działaniu DES. Ponadto stwierdzono, że prenatalna ekspozycja na DES wpływa na psychoorientację płciową. Wśród kobiet, których matki otrzymywały DES, obserwowano większą częstość występowania **homo- i biseksualizmu**.

1.5. DOJRZEWANIE PŁCIOWE

Dojrzewanie płciowe (syn. pokwitanie, *pubertas*) jest to okres, w którym zachodzą zmiany hormonalne prowadzące do zakończenia rozwoju somatycznego oraz do osiągnięcia dojrzałości płciowej i związanej z nią płodności.

1.5.1. Fizjologia

Dojrzewanie płciowe u dziewczynek przebiega pomiędzy 9 a 18 rokiem życia, u chłopców między 11 a 17 rokiem życia. Można w nim wyróżnić następujące **etapy**:

Późny okres przedpokwitaniowy

Nie ma jeszcze somatycznych oznak pokwitania, ale wykrywalne są metodami laboratoryjnymi pierwsze zmiany hormonalne w postaci wzrostu stężenia we krwi androgenów nadnerczowych (*adrenarche*), głównie dehydroepiandrosteronu (DHEA).

Wczesny okres dojrzewania - pojawiają się pierwsze oznaki somatyczne:

- U **chłopców** występuje powiększenie jąder ponad objętość przeddojrzewaniową (4 ml) oraz powiększenie, pomarszczenie, ścieńczenie i zwiększenie unaczynienia skóry moszny.

- U **dziewcząt** występuje powiększenie sutków do stadium pączka (*thelarche*), pofałdowanie i zwiększenie unaczynienia warg sromowych oraz pojawia się biała wydzielina z pochwy.
- U **obu płci** występuje zmniejszenie tempa wzrastania, zwiększenie amplitudy nocnych wyrzutów gonadotropin (zwłaszcza LH), zwiększenie stężenia we krwi steroidów płciowych (testosteronu i estradiolu) oraz dalsze zwiększanie się stężenia androgenów nadnerczowych, pojawia się popęd płciowy.

Środkowy okres dojrzewania

- U **chłopców** występuje dalszy wzrost jąder, w porannym moczu można stwierdzić obecność plemników (*spermarche*), powiększa się prącie i moszna, pojawia się owłosienie wokół podstawy prącia (*pubarche*), owłosienie pod pachami (*axillarche*), na twarzy. Zwiększa się masa mięśniowa, może wystąpić przejściowe powiększenie sutków (*ginecomastia*), zaczyna się mutacja głosu, pojawia się aktywność gruczołów apokrynowych (zmienia się zapach potu).
- U **dziewcząt** występuje dalsze powiększanie gruczołów sutkowych, powiększanie narządów płciowych, pojawia się owłosienie łonowe i nieco później pachowe, zwiększa się aktywność gruczołów apokrynowych (pojawia się charakterystyczny zapach potu), zmienia się rozkład tkanki tłuszczowej, sylwetka ciała przybiera charakter kobiecy.
- U **obu płci** tempo wzrastania ulega gwałtownemu nasileniu (tzw. skok pokwitaniowy). Wzrasta amplituda pulsów nocnego wydzielania LH. Później pojawia się także pulsacja dzienna LH i dobowy FSH, a podstawowy poziom gonadotropin i steroidów płciowych we krwi jest wyraźnie wyższy niż w okresie przedpokwitaniowym.

Późny okres dojrzewania

- U **chłopców** jądra i narządy płciowe powiększają się do rozmiarów stwierdzanych u dorosłych mężczyzn (prawidłowa objętość jąder 12-35 ml), zewnętrzne narządy płciowe przybierają ciemniejszą barwę, pojawiają się nocne wytryski nasienia, ejakulat zawiera dojrzałe plemniki, a jego objętość wzrasta. Owłosienie łonowe staje się obfite, sztywne i skrzycone, rozwija się owłosienie pachowe i na twarzy, występuje mutacja głosu, rozwój masy mięśniowej doprowadza do powstania męskiej sylwetki ciała.
- U **dziewcząt** występuje dalszy rozwój gruczołów sutkowych oraz powiększanie narządów płciowych, powstaje pigmentacja otoczek brodawek sutkowych oraz warg sromowych, rozwija się owłosienie łonowe i pachowe, kształtuje się kobieca sylwetka ciała, pojawia się pierwsza miesiączka (*menarche*).
- U **obu płci** tempo wzrostu wyraźnie zmniejsza się, podstawowe stężenia gonadotropin i steroidów płciowych we krwi osiągają poziomy charakterystyczne dla dorosłych, silnie wyrażone są identyfikacja, rola i psychoorientacja płciowa.

1.5.2. Zaburzenia dojrzewania i postępowanie lekarskie

Opóźnione dojrzewanie płciowe (*pubertas tarda*)

Jest to brak oznak dojrzewania w czasie o 2-2,5 SD ponad średni wiek początku dojrzewania w danej populacji. Dla chłopców rasy białej w klimacie umiarkowanym jest to wiek **14 lat**. Opóźnione dojrzewanie u **dziewcząt** to brak oznak dojrzewania płciowego do ukończenia **14 roku życia** lub brak miesiączki w **16 roku życia** mimo rozwoju drugo- i trzeciorzędowych cech płciowych.

Do tego zaburzenia zalicza się także sytuacje, kiedy zaczyna się dojrzewanie, ale **postępuje bardzo wolno**. W tych przypadkach u chłopców okres od początku powiększenia jąder do całkowitego zakończenia ich dojrzewania trwa dłużej niż 5 lat.

Etiologia

- **Konstytucjonalne (rodzinne) opóźnienie wzrostu i rozwoju/ lub dojrzewania** (KOWR lub KOWD). Wiek kostny jest zwykle opóźniony o ok. 2 lata w stosunku do większości rówieśników. Oprócz braku oznak dojrzewania nie stwierdza się innych odchyłeń od normy. Zaburzenie to uważane jest za wariant prawidłowego dojrzewania płciowego.

- **Uszkodzenie czynności podwzgórza, przysadki lub gonad**, które prowadzi do rozwoju hipogonadyzmu (patrz rozdz. 2.6.2. i 3.6.2).
- **Opóźnione dojrzewanie płciowe wtórne do chorób przewlekłych** np. ciężki przebieg astmy oskrzelowej, wady serca, choroba Crohna, celiakia, niewydolność nerek, wątroby, ale także niedożywienie, jadłowstręt psychiczny, nadmierny wysiłek fizyczny, przewlekły stres, alkohol, narkotyki.

Postępowanie lekarskie

- Konstytucjonalne opóźnienie dojrzewania płciowego pozostawia się zwykle bez leczenia. Po osiągnięciu odpowiedniej dojrzałości kośćca rozpoczyna się prawidłowe dojrzewanie płciowe. W sytuacjach tego wymagających stosuje się psychoterapię, a także podawanie małych dawek preparatów testosteronu dla wcześniejszego wywołania dojrzewania płciowego np. enantan testosteronu – 50-100 mg i.m. co 3-4 tyg. w cyklu 3-6 mies. podawania preparatu / 5-6 mies. przerwy.
- Uszkodzenie czynności dokrewnej podwzgórza, przysadki lub gonad leczy się poprzez odpowiednią substytucję hormonalną (patrz rozdz. 2.6.2 i 3.6.2).

Przedwczesne dojrzewanie płciowe (*pubertas praecox*)

Przedwczesne dojrzewanie płciowe rozpoznaje się wówczas gdy, trzeciorzędowe cechy płciowe pojawiają się **przed upływem 8 roku życia u dziewcząt** i przed upływem **9 roku życia u chłopców**. Wyróżnia się przedwczesne dojrzewanie zależne i niezależne od GnRH oraz przedwczesne dojrzewanie w postaci izolowanych oznak.

Przedwczesne dojrzewanie zależne od GnRH (syn. centralne, kompletne, prawdziwe)

Spowodowane jest przedwczesnym rozpoczęciem czynności osi podwzgórze-przysadka-gonada. We krwi stwierdza się wysokie poziomy gonadotropin i steroidów płciowych.

Etiologia

Choroby ośrodkowego układu nerwowego, które mogą przedwcześnie zapoczątkować pokwitanie to: urazy, zapalenia, nowotwory, wady rozwojowe, napromieniowanie, zatrucia substancjami toksycznymi. Przyczyny tego zaburzenia są jednak często nieznanne.

Postępowanie lekarskie

- **Leczenie farmakologiczne**
 - **Agonistyczne analogi GnRH** hamują wydzielanie gonadotropin na drodze ujemnej regulacji receptora dla GnRH w przysadce, jeśli nie są podawane pulsacyjnie, a w konsekwencji hamowane jest wydzielanie steroidów płciowych przez gonady.
 - **Progestageny** (pochodne 17α -hydroksyprogesteronu tj. medroksyprogesteron, chlormadinon, octan cyproteronu), które wykorzystując mechanizmy ujemnego sprzężenia zwrotnego hamują sekrecję gonadotropin i w konsekwencji steroidów płciowych.
- **Leczenie chirurgiczne** podejmuje się w przypadku guza mózgu i niektórych wad rozwojowych ośrodkowego układu nerwowego.

Przedwczesne dojrzewanie niezależne od GnRH (syn. niekompletne, rzekome)

Spowodowane jest zwiększeniem stężenia steroidów płciowych we krwi, podczas gdy poziom GnRH i wydzielanie gonadotropin pozostają w normie.

Etiologia

- Zwiększone wydzielanie androgenów przez nadnercza np. wrodzony przerost nadnerczy, guzy wirylizujące nadnerczy.
- Guzy hormonalnie czynne gonad np. *leydigioma* u chłopców lub *arrhenoblastoma* u dziewcząt.
- Nowotwory wydzielające hCG np. *chorioepithelioma*.
- Rodzinnie występujący rozrost gruczołu śródmiąższowego jądra (*testotoxicosis*).
- Torbiele jajników.
- Zespół McCune-Albrighta (wielonarządowa endokrynopatia z przedwczesnym dojrzewaniem płciowym)
- Długotrwałe podawanie leków steroidowych (postać jatrogena).

Postępowanie lekarskie

- Leczenie tych przypadków polega na eliminacji przyczyny zaburzenia. W testotoksykozie lub przy braku przyczyny niekiedy skutecznie stosuje się leki hamujące steroidogenezę np. ketokonazol. Niestety leki te mają wiele działań ubocznych i nie mogą być stosowane przewlekłe.

Formy izolowane przedwczesnego dojrzewania płciowego

W zaburzeniu tym przedwcześnie pojawiają się tylko pojedyncze cechy dojrzewania, najczęściej takie jak:

- powiększenie sutków (*thelarche praecox*),
- owłosienie łonowe (*pubarche praecox*), rzadziej pachowe (*axillarche praecox*).

Poziomy gonadotropin i steroidów płciowych są zwykle prawidłowe. Objawy te najczęściej ustępują samoistnie lub utrzymują się do okresu pełnego, prawidłowego dojrzewania płciowego. Stan ten zwykle występuje u dziewczynek i najczęściej nie wymaga leczenia.

2. MĘSKI UKŁAD PŁCIOWY W OKRESIE DOJRZAŁOŚCI

2.1. JĄDRO

2.1.1. Budowa jądra

Objętość jądra dorosłego mężczyzny wynosi zwykle 15-25 ml (**norma 12-35 ml**).

Jądra położone są poza jamą brzuszną w skórno-mięśniowym worku - **mosznie**. Lewe jądro znajduje się nieco niżej niż prawe. Na powierzchni górnej i tylnej jądra położone jest najądrze. Poniżej głowy najądrza znajduje się przyczepek jądra (*appendix testis*), który jest pozostałością przewodu przyśródnerczowego.

Gonada męska otoczona jest łącznotkankową **bloną białawą** (*tunica albuginea*). Z zewnątrz zrasta się z nią blaszka trzewna osłonki pochwowej jądra (błona surowicza), która przechodzi w blaszkę ścienną. Pomiędzy nimi znajduje się szczelinowata jama surowicza. Na górnym i tylnym brzegu jądra błona biaława przechodzi w **śródjądrze** (*mediastinum testis*), od którego odchodzą przegrody jądra dzielące miąższ na ok. 200 zrazików. Każdy zrazik zawiera 2-3 **kanaliki plemnikotwórcze (kanaliki nasienne lub kręte)** (*tubuli seminiferi*). Kanaliki w pobliżu śródjądrza łączą się po kilka i tworzą kanaliki **proste** (*tubuli recti*), które przechodzą w **siec jądra** (*rete testis*).

Kanaliki plemnikotwórcze stanowią ok. 75-85% masy narządu. W kanalikach znajduje się **nabłonek plemnikotwórczy**, w skład którego wchodzi **komórki plemnikotwórcze** reprezentujące różne etapy **spermatogenezy** oraz **komórki Sertoliego**. Proces spermatogenezy odbywa się w łożysku utworzonym przez cytoplazmę komórek Sertoliego, w izolacji od środowiska wewnętrznego organizmu. Komórki Sertoliego formują barierę krew-jądro. Pośredniczą w przekazywaniu większości sygnałów hormonalnych i niehormonalnych wpływających na proces tworzenia plemników, wytwarzają czynniki wzrostowe, białkowe hormony inhibinę i aktywinę, eliminują obumarłe komórki plemnikotwórcze.

Gruczoł śródmiąższowy położony między kanalikami plemnikotwórczymi składa się z **komórek Leydiga, fibroblastów i makrofagów**. Komórki Leydiga wytwarzają steroidy płciowe, głównie testosteron.

2.1.2. Czynność plemnikotwórcza

Spermatogeneza jest to złożony proces podziałów i przekształceń komórek plemnikotwórczych w kanalikach jądra, w wyniku którego ze spermatogonii powstają dojrzałe gamety męskie - **plemniki**. U człowieka proces ten trwa ok. 74 dni.

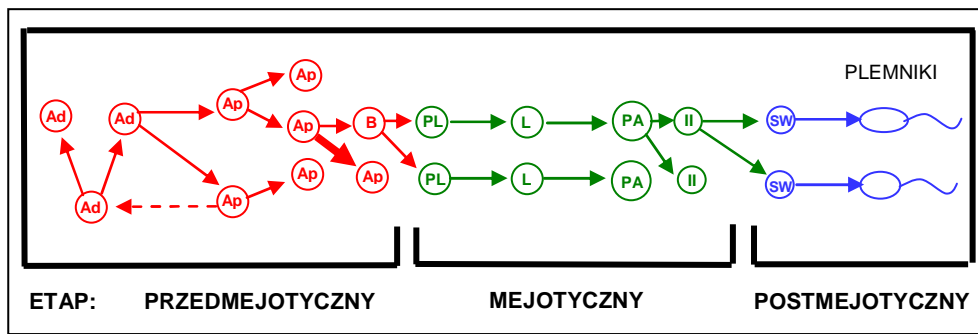
Spermatogenezę można podzielić na trzy kolejne, jakościowo różne **etapy** (Ryc. 6):

- podziały mitotyczne spermatogonii (**spermatogoniogeneza**),
- podział redukcyjny (mejoza) spermatocytów (**spermatocytogeneza**),
- bezpodziałowe przekształcenie spermatyd w plemniki (**spermiogeneza**).

2.1.3. Budowa i czynność plemnika

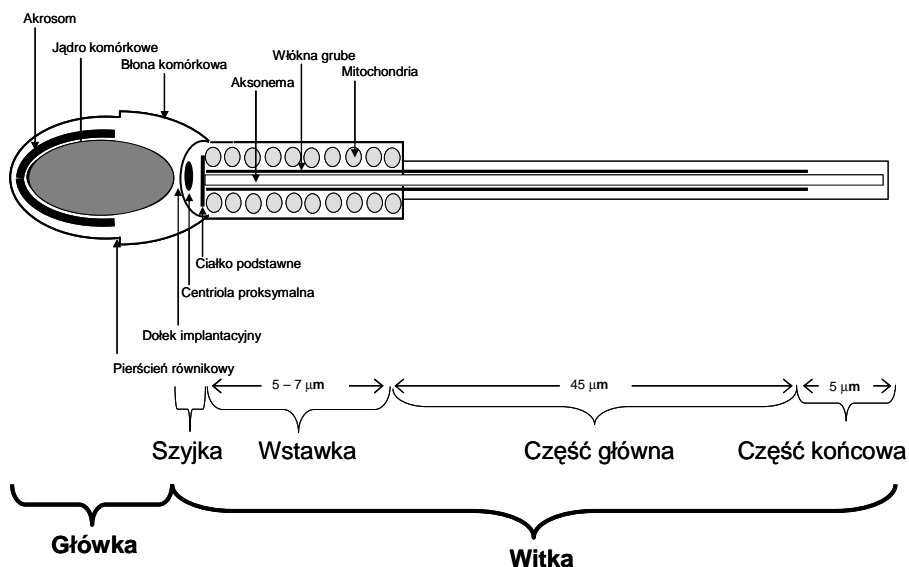
Dojrzały plemnik ma długość ok. 60 μm i składa się z główki oraz witki, w której możemy wyróżnić szyjkę, wstawkę (część pośrednią), część główną i część końcową (Ryc. 7).

Główka plemnika ma kształt owalny. Jej długość wynosi 4-5 μm , a szerokość 2,5-3,5 μm . Zawiera ona jądro komórkowe o chromatynie jednolicie gęstej, które otoczone jest od przodu tzw. akrosomem, który powstaje z przekształcenia aparatu Golgiego. W akrosomie znajdują się enzymy proteolityczne konieczne dla przejścia przez osłonkę przejrzystą owocyta (hialuronidaza, akrozyna, fosfataza kwaśna, neuraminidaza). Z tyłu akrosomu błona komórkowa plemnika ma zagłębienie zwane pierścieniem równikowym. Od strony szyjki główka jest wklęsła i tworzy wgłębienie zwane dołkiem implantacyjnym.



Rycina 6. Schemat spermatogenezy u człowieka. **Etap przedmeiotyczny (spermatogoniogeneza):** spermatogonie typu A-ciemne (**Ad**) są komórkami pnia i komórkami rezerwowymi spermatogenezy, namnażają się tylko przy regeneracji nabłonka plemnikotwórczego po jego uszkodzeniu. Spermatogonie typu A-jasne (**Ap**) są macierzystymi, różnicującymi się komórkami plemnikotwórczymi. W drodze licznych podziałów mitotycznych namnażają się i różnicują do spermatogonii typu B (**B**) i samoodtwarzają (strzałka pogrubiona). Spermatogonie typu B różnicują się do spermatocytów preleptotenu (**PL**). **Etap meiotyczny (spermatocytogeneza):** **PL** wchodzi w profazę I-go podziału redukcyjnego. Pojawiają się najpierw spermatocyty I-rzędu w stadium leptotenu i zygotenu (**L**), a potem pachytenu (**PA**). Po zakończeniu pierwszego podziału powstają spermatocyty II-rzędu (**II**), które ulegają drugiemu podziałowi redukcyjnemu. Powstają spermatydy wczesne (**SW**) ze zredukowaną (haploidalną) liczbą chromosomów. **Etap postmeiotyczny (spermiogeneza):** jest to proces bezpodziałowego różnicowania (metamorfozy) wczesnych spermatyd w plemniki.

Aparat ruchowy plemnika zlokalizowany jest w witce. W jej początkowej części - szyjce, znajdują się struktury łączące główkę plemnika z pozostałymi częściami witki. Zawiera ona dwie centriole, z których centriola dystalna stanowi równocześnie ciało podstawne witki i bierze udział w tworzeniu włókna aksonemalnego. Aksonema stanowi podstawowy aparat ruchu plemnika i przebiega przez całą witkę. Jest to kompleks mikrotubul, zbudowany z 2 mikrotubul centralnych, otoczonych przez 9 podwójnych mikrotubul obwodowych. Na zewnątrz każdej z par obwodowych mikrotubul leżą pojedyncze włókna grube (keratynowe).



Rycina 7. Budowa plemnika.

Wstawka ma grubość poniżej 1 μm i długość 5-7 μm . We wstawce oprócz centralnie umieszczonej aksonemy znajduje się mankiety składający się z 20 wydłużonych mitochondriów ułożonych spiralnie. Część główna witki ma długość ok. 45 μm . Aksonema otoczona jest tu przez 9, a na końcu przez 7, włókien grubych i osłonkę. W części końcowej witki, o długości 5 μm , brak jest włókien grubych i osłonki włóknistej, a aksonema otoczona jest jedynie przez błonę komórkową.

Czynność plemnika

W odróżnieniu od biernego transportu plemników w męskim układzie płciowym, ich czynną wędrówkę w żeńskim układzie płciowym nazywamy migracją. Podczas gdy bierny transport plemników zależy od ciśnienia płynu wewnątrz kanalików jądra i najądrza oraz perystaltyki nasieniowodów, migracja zależy głównie od właściwości motorycznych samych plemników.

Po osiągnięciu śluzu szyjkowego część plemników natychmiast migruje do jamy macicy i jajowodów. W optymalnym okresie okołoolulacyjnym, już po upływie 5 minut od depozycji nasienia w pochwie, plemniki mogą znaleźć się w jajowodach, gdzie odbywa się zapłodnienie. Wiele plemników (w I fazie cyklu płciowego kobiety) zatrzymuje się w tzw. kryptach gruczołów szyjkowych (kolonizacja krypt szyjkowych), a następnie opuszcza ten naturalny rezerwuuar powoli, do 7-9 dni, kierując się w stronę jamy macicy i jajowodów.

Kapacytacja (fizjologiczne uzdatnienie) jest procesem dalszego dojrzewania plemników w trakcie migracji w żeńskim układzie płciowym. Proces ten jest potrzebny do zapoczątkowania tzw. reakcji akrosomalnej plemnika, niezbędnej do penetracji otoczki komórki jajowej. Kapacytacja jest niewykrywalna morfologicznie. Kapacytacja rozpoczyna się od szybkiego napływu jonów wapnia do komórki, co wywołuje nasilenie ruchliwości plemnika (hiperkineza). W błonie komórkowej dochodzi do obniżenia stosunku cholesterolu do fosfolipidów i utraty z powierzchni plemników resztek plazmy nasienia, która ma właściwości utrudniające zapłodnienie. Występuje też destabilizacja (częściowe upłynnienie) błony komórkowej plemnika. Czas potrzebny do kapacytacji wynosi u człowieka około 6 godzin.

Ostatni etap dojrzewania plemników w trakcie migracji to **reakcja akrosomalna**. Polega ona na rozpadzie i uwolnieniu zawartości akrosomu po kontakcie plemnika z otoczką przejrzystą komórki jajowej. Reakcja akrosomalna zapoczątkowana jest napływem jonów wapnia do plemnika. Uwolnienie enzymów proteolitycznych z akrosomu np. proakrozyny, umożliwi plemnikom przejście przez otoczkę komórki jajowej. Podczas tej reakcji zmienia się struktura równikowego regionu błony główki plemnika, pozwalając na boczne, równikowe przylgnięcie plemnika do błony komórki jajowej, od którego zaczyna się proces zapłodnienia.

2.1.4. Czynność dokrewna jądra i jej regulacja

Układ podwzgórze-przysadka-gonada

Z wyniosłości pośrodkowej podwzgórza do układu naczyń wrotnych przysadki wydzielana jest pulsacyjnie **GnRH**, która stymuluje pulsacyjne uwalnianie z przedniego płata przysadki gonadotropin **LH** i **FSH**. Komórkami docelowymi dla LH są komórki Leydiga w gruczole śródmiaższowym jądra. LH aktywuje enzymy uczestniczące w procesie steroidogenezy jądra, dzięki czemu wytwarzany jest testosteron (ryc. 8). FSH działa pobudzająco na komórki Sertoliego.

Ważnym mechanizmem w regulacji czynności osi podwzgórze-przysadka-jądro jest mechanizm ujemnego sprzężenia zwrotnego, w którym odpowiednio wysoki poziom testosteronu we krwi hamuje wydzielanie GnRH przez podwzgórze i gonadotropin, głównie LH, przez przysadkę. Białkowe produkty komórek Sertoliego zarówno hamują (inhibina), jak i pobudzają (aktywina) wydzielanie FSH przez przysadkę.

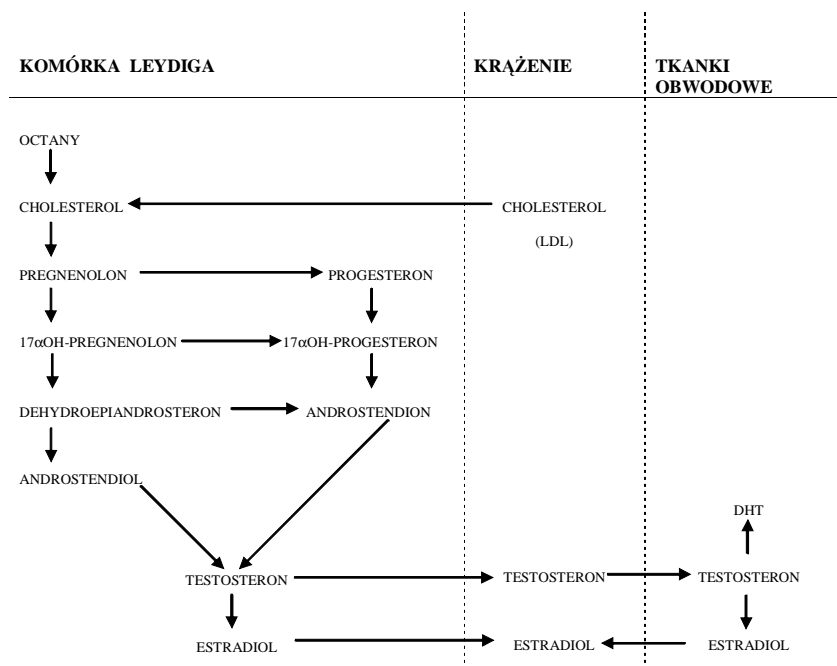
Mechanizm działania androgenów

Komórki Leydiga gruczołu śródmiaższowego jądra wytwarzają androgeny, głównie **testosteron**. W tkankach obwodowych z testosteronu powstaje **dihydrotestosteron (DHT)**, który jest najaktywniejszym biologicznie androgenem (Ryc. 8). Źródłem androgenów jest również kora nadnerczy. Powstaje tutaj **dehydroepiandrosteron (DHEA)**.

Biologiczne efekty działania androgenów różnią się w zależności od okresu życia, w którym działają:

- **życie płodowe** (8-20 tydzień) - wywołują różnicowanie wewnętrznych i zewnętrznych narządów płciowych,
- **okres okołoporodowy** (8 miesiąc ciąży - 4 miesiąc po urodzeniu) - uczestniczą w procesie zstępowania jąder do moszny oraz prawdopodobnie w różnicowaniu płciowym podwzgórza i wyższych pięter mózgu odpowiedzialnych za płęć psychiczną,
- **dojrzewanie i dojrzałość płciowa**
 - **efekty androgenne** - androgeny współuczestniczą w inicjacji i regulacji spermatogenezy, wywołują rozwój i utrzymują drugo- i trzeciorzędowe cechy płciowe męskie oraz popęd płciowy.

- **efekty metaboliczne** - androgeny mają pobudzający wpływ na czynność wątroby oraz układu krwiotwórczego, mięśniowego, kostnego.



Rycina 8. Biosynteza androgenów oraz ich przemiany w komórce Leydiga i w obwodowych tkankach docelowych. Cholesterol jest syntetyzowany w komórkach Leydiga z octanów lub dostarczany z krążenia z frakcji lipoprotein małej gęstości (LDL). Produktami steroidogenezy jądrowej są w największych ilościach testosteron i estradiol, które są wydzielane do krwi i dyfundują do tkanek. W komórkach docelowych testosteron działa bezpośrednio (przez receptor androgenowy) lub po przekształceniu do dihydrotestosteronu (DHT) (przez receptor androgenowy) lub do estradiolu (przez receptor estrogenowy). Krążący testosteron pochodzi głównie z jąder. Krążący estradiol jest sumą estradiolu wydzielanego przez jądra i wytwarzanego w tkankach obwodowych.

2.2. WEWNĘTRZNE NARZĄDY PŁCIOWE

2.2.1. Najądrze (*epididymis*)

Z sieci jądra wywodzą się przewody wyprowadzające tworzące **głowę** najądrza. Przewody te łączą się w jeden, kręty **przewód najądrza**, długości 3-5 m, z którego powstaje **trzon i ogon** najądrza. Dzięki ruchom perystaltycznym przewodu najądrza plemniki są przesuwane do nasieniowodu podczas pierwszej fazy wytrysku.

W najądrzu plemniki **nie są** magazynowane, ale ulegają **dojrzywaniu czynnościowemu**. Polega ono na uzyskaniu zdolności do poruszania się szybkim ruchem prostoliniowym, zmianach w budowie błony komórkowej pokrywającej główkę plemnika (substancje immunosupresyjne, receptory) i zmianach w metabolizmie. Czas transportu plemników przez najądrze jest zmienny (2-12 dni). Przy braku wytrysku trwającym kilka tygodni plemniki ulegają cytolizie i fagocytozie przez makrofagi lub dochodzi do spontanicznej emisji do cewki.

2.2.2. Nasieniowód (*ductus deferens*)

Nasieniowód jest przedłużeniem przewodu najądrza o długości ok. 35-50 cm. Wyróżnia się: część powrózkową (w obrębie powrózka nasiennego) i miedniczną (w miednicy mniejszej). Zawartość **powrózka nasiennego** oprócz nasieniowodu tworzą tętnica jądrowa, tętnica i żyły nasieniowodu, splot żylny wiciowaty, splot nerwowy jądrowy i nerwy nasieniowodu oraz naczynia limfatyczne. Proksymalna poszerzona część nasieniowodu nosi nazwę bańki i łączy się, na tylnej powierzchni prostaty, z przewodem wyprowadzającym pęcherzyka nasiennego. Od miejsca tego

połączenia nasieniowód wnika do gruczołu krokowego i tutaj przechodzi w **przewód wytryskowy**, który uchodzi do cewki moczowej na wzgórku nasiennym.

Głównym zadaniem nasieniowodu jest transport plemników w czasie ejakulacji. Komórki gruczołowe bańki nasieniowodu wytwarzają wydzielinę pobudzającą plemniki do ruchu.

2.2.3. Pęcherzyki nasienne (*vesiculae seminales*)

Są to gruczoły parzyste położone na tylnej powierzchni prostaty, o długości ok. 5 cm i objętości ok. 3-4 ml. Ich wydzielina tworzy 50-70% objętości ejakulatu (plazmy nasienia). Ma odczyn zasadowy i zawiera substancje energetyczne (fruktoza) oraz szereg substancji organicznych (seminogelina, prostaglandyny) i nieorganicznych. Seminogelina odpowiada za koagulację ejakulatu. Plazma nasienia zawiera substancje wywołujące efekt ujemnej chemotaksji w stosunku do plemników, które przemieszczają się do innego środowiska np. płynu izotonicznego lub śluzu szyjki macicy, który wywiera efekt chemotaktyczny dodatni.

2.2.4. Gruczoł krokowy (syn. stercz, *prostate*)

Jest to nieparzysty gruczoł położony poniżej pęcherza moczowego i otaczający cewkę moczową. Miąższ gruczołu krokowego zbudowany jest z gruczołów cewkowo-pęcherzykowych, które kończą się przewodami uchodzącymi do cewki moczowej. Miąższ podzielony jest pasmami mięśniówki gładkiej i tkanki łącznej na nieregularne jednostki. Wydzielina gruczołu krokowego ma odczyn słabo kwaśny (pH 6,3-6,5), zawiera duże ilości kwasu cytrynowego, kwaśnej fosfatazy, cynku i proteinaz. Antygen specyficzny dla prostaty (**PSA** ang. *prostatic specific antigen*) wydzielane w dużych ilościach do nasienia jest proteinazą serynową i odpowiada za upłynnianie nasienia. W wydzielinie gruczołu krokowego znajduje się laktoferyna, która wykazuje działanie bakteriostatyczne, jak i bakteriobójcze przeciwko bakteriom Gram-dodatnim i Gram-ujemnym, a także działanie grzybobójcze, w szczególności w stosunku do *Candida* sp. Wydzielina stercza stanowi ok. 15 - 30% objętości nasienia.

2.3. ZEWNĘTRZNE NARZĄDY PŁCIOWE

2.3.1. Prącie (syn. członek męski, *penis*)

W budowie prącia wyróżnia się nieruchomą część tylną - **nasadę** oraz ruchomy odcinek, na który składa się część pośrednia - **trzon** i przednia - **żołądź**. Prącie utworzone jest z parzystych **ciał jamistych** i nieparzystego **ciała gąbczastego**, obejmującego cewkę moczową. Odnogi ciał jamistych przykryte są mięśniami kulszowo-jamistymi i przytwierdzone do gałęzi kości łonowej. Ciało gąbczaste rozpoczyna się opuszką prącia przykrytą mięśniem opuszkowo-gąbczastym. Gruba łącznotkankowa błona biaława otacza ciała jamiste przedzielając je przegrodą. Cieńsza błona biaława otacza ciało gąbczaste.

Ciała jamiste i ciało gąbczaste zbudowane są z licznych jamek, które podczas wzwodu znacznie zwiększają swą objętość po wypełnieniu krwią. W przegrodach ciał jamistych znajdują się komórki mięśniowe gładkie, które w skurczu wywołują stan wiotkości prącia.

2.3.2. Moszna (*scrotum*)

Moszna zbudowana jest ze skóry oraz mięśniówki gładkiej tworzącej tzw. błonę kurczliwą. Worek moszny podzielony jest przegrodą moszny na dwie części, w których znajdują się jądra. Temperatura w obrębie moszny jest o 2 - 3°C niższa niż w obrębie wnętrza ciała.

2.4. REAKCJE PŁCIOWE

Aktywność płciowa człowieka służy poszukiwaniu rozkoszy seksualnej lub motywowana jest potrzebą rozrodu. Chociaż z punktu widzenia biologicznego jej podstawowym przeznaczeniem jest rozród, to sprzyja ona dobremu samopoczuciu i odprężeniu oraz pogłębieniu więzi emocjonalnej między partnerami. Cele te najczęściej realizowane są poprzez współżycie płciowe. Niezbędnym warunkiem odbycia stosunku płciowego jest podniecenie płciowe, które zapoczątkowywane jest przez bodźce psychiczne. Dla narastania pobudzenia płciowego wielkie znaczenie ma

fizyczne pobudzenie stref erogennych. **Pierwotne strefy erogenne** znajdują się na zewnętrznych narządach płciowych, a tzw. **wtórne** na całej skórze. Pobudzenia ze stref pierwotnych są przekazywane do ośrodków rdzeniowych. Natomiast pobudzenia ze stref wtórnych są przekazywane do ośrodków w centralnym układzie nerwowym, a stąd do ośrodków rdzeniowych.

2.4.1. Wzwód prącia (*erectio*)

Do wzwodu prącia może dochodzić:

- przy pełnej świadomości, jako skutek podniecenia płciowego,
- samoistnie w czasie fazy paradoksalnej snu.

Wzwód prącia przebiega w następujących fazach:

- **faza utajona** (wydłużenie prącia bez wzrostu ciśnienia krwi w ciałach jamistych),
- **nabrzmienie prącia** (przyrost ciśnienia krwi w ciałach jamistych),
- **pełny wzwód**,
- **faza ustępowania wzwodu**.

W **stanie wiotkości** prącia jamki ciał jamistych i ciała gąbczastego mają małą objętość na skutek skurczu mięśni gładkich znajdujących się w przegrodach. Mięśnie te posiadają receptory dla katecholamin (noradrenaliny, adrenaliny, serotoniny, histaminy) wydzielanych z zakończeń **nerwów układu współczulnego**. Nerwy te wywodzą się z **ośrodków rdzeniowych Th₁₂-L₂**, a następnie poprzez splot podbrzusny górny i dolny, drogą nerwu sromowego wnikają wraz z tętnicami do ciał jamistych prącia.

Wzwód prącia następuje na skutek rozkurczu włókien mięśniowych gładkich i rozszerzenia jamek ciał jamistych pod wpływem pobudzenia układu przywspółczulnego. W **części krzyżowej rdzenia kręgowego (S₂-S₄)** znajduje się **ośrodek autonomiczny przywspółczulny** zwany **ośrodkiem erekcji**. Włókna przywspółczulne dochodzą do zwojów miednicznych i jako nerwy jamiste prącia biegną wzdłuż naczyń tętniczych do mięśniówki gładkiej ciał jamistych i ciała gąbczastego.

Z zakończeń włókien przywspółczulnych uwalniane są mediatory cholinergiczne: acetylocholina, wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP ang. *vasoactive intestinal peptide*) oraz peptyd związany z genem kalcytoniny CGRP (ang. *calcitonin gene-related peptide*). Substancje te działają bezpośrednio na śródbłonek jamek ciał jamistych prącia pobudzając je do wydzielania substancji powodujących rozkurcz włókien mięśniowych gładkich. Jednym z lokalnych czynników wywołujących wzwód jest tlenek azotu (NO).

Zwiększenie objętości jamek ciał jamistych powoduje rozciągnięcie błony białawej prącia, zwężenie, a w dalszej kolejności zaciśnięcie światła żył wypustowych, co powoduje utrudnienie odpływu krwi żyłnej z ciał jamistych. Odpływ krwi z ciała gąbczastego jest cały czas możliwy. Z tego powodu ciało gąbczaste, chociaż zwiększa swoją objętość, nie powoduje ucisku na cewkę moczową. Dzięki temu cewka moczowa pozostaje drożna w czasie wytrysku. W czasie wzwodu ciała jamiste zawierają 100-150 ml krwi, a ciśnienie w nich jest równe ciśnieniu skurczowemu. W stanie pełnego wzwodu przepływ krwi w naczyniach prącia jest znacznie zmniejszony, ale wystarczający dla prawidłowego zaopatrzenia tkanek w tlen.

Wzwód prącia ustępuje na skutek pobudzenia układu adrenergicznego, związanego z wytryskiem nasienia, stresem lub zanikiem pobudzenia płciowego.

2.4.2. Wytrysk nasienia (*ejaculatio*)

Wytrysk nasienia następuje podczas stosunku płciowego, masturbacji lub w czasie snu. Wywołany jest bodźcami płynącymi z tych samych ośrodków rdzeniowych, częściowo kontrolowanych przez centralny układ nerwowy, które odpowiadają za mechanizm wzwodu.

Wyróżnia się następujące fazy wytrysku:

- **Emisja** - szybkie przesunięcie plemników z najądrza do nasieniowodów oraz pojawienie się wydzielin gruczołu krokowego i pęcherzyków nasiennych w części sterczowej cewki moczowej.
- **Wytrysk właściwy** - rytmiczne wytryskiwanie nasienia przez ujście zewnętrzne cewki moczowej.

Emisja jest wynikiem rytmicznych skurczów mięśniówki gładkiej przewodów najądrza, nasieniowodów oraz przewodów wyprowadzających gruczołów dodatkowych męskiego układu płciowego. Wytrysk właściwy występuje na skutek kilku rytmicznych skurczów mięśnia poprzecznego powierzchownego krocza, mięśni opuszkowo-jamistych, kulszowo-jamistych, mięśnia dźwigacza odbytu oraz mięśniówki gładkiej cewki moczowej. Występujący podczas wytrysku odruchowy skurcz szyi pęcherza moczowego zapobiega wystąpieniu wytrysku wstecznego (do pęcherza moczowego). Nasienie wydobywa się przez zewnętrzne ujście cewki moczowej w 3-5 porcjach. W pierwszej porcji nasienia dominują plemniki i wydzielina gruczołu krokowego, a w następnych wydzielina pęcherzyków nasiennych. Wytryskowi zazwyczaj towarzyszy szczytowe odczucie rozkoszy (orgazm).

W czasie wytrysku dochodzi do wydzielania dużych ilości adrenaliny. Pobudzenie układu współczulnego powoduje zwiększenie napięcia tętnicy głębokiej prącia i obkurczanie beleczek mięśni gładkich w przegrodach ciał jamistych, co prowadzi do ustąpienia wzwodu. Rozpoczyna się wtedy **okres refrakcji**, podczas którego następny wzwód nie jest możliwy, a receptory stref erogennych tracą wrażliwość. Czas trwania okresu refrakcji zależny jest od właściwości osobniczych i wieku mężczyzny.

2.4.3. Szczytowanie (*orgasmus*)

Orgazm jest uruchamiany przez **ośrodek mózgowy** zlokalizowany w **układzie limbicznym**. Do ośrodka orgazmu dochodzą pobudzenia ze stref erogennych oraz doznania z kory mózgowej. Ośrodki nerwowe orgazmu są czynnościowo związane z centralnymi i rdzeniowymi ośrodkami wzwodu oraz ejakulacji. Dodatnie sprzężenia zwrotne między nimi wzmacniają pobudzenia. Podczas orgazmu silnie pobudzane jest podwzgórze, dzięki czemu wydzielane są duże ilości oksycytyny, co wywołuje silne skurcze dna miednicy. Uczuciu rozkoszy związanemu z orgazmem towarzyszy wydzielanie dużych ilości endorfin w mózgu. Przebieg orgazmu jest zupełnie wyłączony spod kontrolującego wpływu kory mózgowej. Świadomie można wpływać jedynie na zapoczątkowanie wytrysku nasienia.

Czas potrzebny do uruchomienia odruchów wzwodu, wytrysku i orgazmu wydłuża się wraz z wiekiem.

2.5. DIAGNOSTYKA ANDROLOGICZNA

2.5.1. Badanie podmiotowe

Wywiad powinien uwzględniać:

- aktualne dolegliwości, w tym ze strony układu płciowego,
- jakość współżycia płciowego,
- obecność spontanicznych wzwodów prącia w czasie snu,
- nasilenie popędu płciowego,
- tryb życia (obciążenie pracą, stresem, długość i jakość snu), rodzaj wykonywanej pracy,
- narażenie na niekorzystne czynniki środowiskowe, substancje toksyczne,
- przebyte i aktualne choroby i urazy centralnego układu nerwowego,
- przebyte i aktualne choroby i urazy narządów układu moczowo-płciowego,
- ciężkie choroby ogólnoustrojowe,
- stosowane leki i używki (alkohol, papierosy, narkotyki),
- dane dotyczące przebiegu ciąży u matki i leków stosowanych w tym czasie,
- dane dotyczące przebiegu dojrzewania płciowego,
- wywiad rodzinny w celu wykluczenia zaburzeń genetycznych.

2.5.2. Badanie przedmiotowe

Powinno uwzględniać:

- **badanie internistyczne**, w którym ocenia się:
 - sylwetkę ciała, rozkład tkanki tłuszczowej, rozwój masy mięśniowej,
 - stan gruczołów piersiowych,
 - stopień rozwoju płciowego (owłosienie łonowe i pachowe, owłosienie na twarzy, wielkość narządów płciowych, mutacja głosu),

- stan zewnętrznych narządów płciowych,
- konsystencję, ruchomość, równość powierzchni, bolesność jąder z oceną objętości z zastosowaniem orchidometru Pradera (wzorzec wielkości jąder),
- obecność wędchu.
- **elementy badania urologicznego** - ocena gruczołów płciowych dodatkowych,
- **elementy badania neurologicznego** - badanie pola widzenia.

2.5.3. Badanie nasienia wg zaleceń WHO z 2010 roku

W 2010 roku po raz piąty został opublikowany podręcznik Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) przedstawiający zalecaną procedurę wykonywania badania nasienia oraz nowe wartości referencyjne dla poszczególnych parametrów tego badania (dostępny na stronie internetowej WHO). Po raz pierwszy wartości referencyjne oparte są na wynikach uzyskanych w badaniu płodnych mężczyzn, których partnerki uzyskały ciążę w czasie 12 miesięcy lub krótszym (tzw. EBM- *evidence based medicine*) (Tab. 2).

Warunki wstępne – przygotowanie pacjenta

1. Okres wstrzemięźliwości płciowej (czas od ostatniego wytrysku nasienia) przed oddaniem nasienia do badania powinien wynosić co najmniej 48 godzin, ale nie dłużej niż 7 dni. Informacja o okresie abstynencji powinna znaleźć się na wyniku. Długość abstynencji płciowej wpływa na wartości takich parametrów jak liczba, żywotność i ruch plemników.
2. W przypadkach kolejnego badania nasienia, najlepiej, aby okres wstrzemięźliwości płciowej był taki sam jak przy pierwszym badaniu.
3. Zalecane jest oddanie nasienia w laboratorium, w warunkach zapewniających intymność, drogą masturbacji do pojemnika (zalecane są pojemniki jednorazowe, obojętne dla plemników). Naczynie powinno być ogrzane do temperatury pokojowej, gdyż obniżenie temperatury ujemnie wpływa na ruch plemników i może być źródłem fałszywych wyników.
4. Nasienie powinno być oddane w całości, przy zachowaniu podstawowych zasad higieny. Jeśli nasienie nie zostało oddane w całości, to mężczyzna powinien poinformować o tym personel medyczny, a badanie nasienia nie powinno być wykonywane.
5. W przypadku problemów z oddaniem nasienia w laboratorium możliwe jest jego oddanie w warunkach domowych (do odpowiedniego pojemnika lub przy użyciu specjalnych prezerwatyw) i dostarczenie do laboratorium w czasie nie dłuższym niż 60 min. Nasienie w czasie transportu powinno być zabezpieczone przed wychłodzeniem (temp. 20 - 37°C).
6. Wiarygodne dane o jakości nasienia uzyskuje się po wykonaniu co najmniej 2 lub 3 badań w odstępach nie krótszych niż 7 dni i nie dłuższych niż 3 tygodnie. Wynika to ze zmienności fizjologicznej w produkcji plemników oraz wpływu czynników zewnętrznych.

Ocena makroskopowa nasienia

• **Objętość**

95% objętości nasienia stanowi wydzielina pęcherzyków nasiennych i gruczołu krokowego. Za prawidłową objętość ejakulatu przyjęto wartość równą lub wyższą niż **1,5 ml**. Objętość poniżej 1 ml (**parvisemia**) może wynikać z niepełnego wytrysku, niedorozwoju lub zmian zapalnych w gruczołach płciowych dodatkowych lub też z utraty części próbki przy jej oddawaniu.

• **Czas upłynnienia**

Po oddaniu nasienie stanowi półpłynną, skoagulowaną masę, która ulega procesowi upłynnienia. Koagulacja nasienia zależy od białka (seminogeliny), wydzielanego przez pęcherzyki nasienne. Po upłynnieniu w temperaturze pokojowej **do 60 minut** nasienie staje się homogenne i wodniste. Może zawierać ciała żelatynowe, które nie ulegają upłynnieniu i nie mają znaczenia klinicznego. Brak upłynnienia nasienia może świadczyć o zaburzeniach czynności gruczołu krokowego, gdyż właśnie tam produkowany jest enzym (PSA) odpowiedzialny za trawienie seminogeliny.

- **Wygląd, kolor i zapach nasienia**

Prawidłowe nasienie jest **homogenne, nieprzezroczyste, koloru szaroopalizującego**. Przezroczystość nasienia może wskazywać na niską liczbę plemników. W przypadku obecności krwi w nasieniu, może ono mieć odcień brunatny (**hematospermia**). Żółty kolor nasienia występuje np. w przypadku żółtaczk lub przyjmowania niektórych witamin i leków. Nasienie ma zapach kasztanów (składniki zapachowe pochodzą z prostaty).

- **Lepkość (konsystencja) nasienia**

Lepkość nasienia bada się poprzez ocenę długości nitki tworzącej się przy opadaniu kropli nasienia z pipety. Nasienie o prawidłowej lepkości tworzy **nitkę do 2 cm długości**. Nieprawidłowa – podwyższona lepkość nasienia spowodowana np. dużą zawartością śluzu, może przeszkadzać w ocenie parametrów takich jak ruchliwość, liczba plemników oraz przy ocenie testów immunologicznych.

- **pH**

Ocena tego parametru powinna być dokonana zaraz po upłynięciu i dokładnym wymieszaniu ejakulatu. pH nasienia zależy od stosunku objętości wydzieliny prostaty (kwaśnej) i pęcherzyków nasiennych (zasadowej). Prawidłowe pH wynosi $\geq 7,2$. Nasienie o $\text{pH} < 7,0$ obserwuje się przy obturacji przewodów wytryskowych i zwykle łączy się z azoospermia. Naturalne właściwości buforujące nasienia ulegają osłabieniu wraz z upływem czasu, co wpływa na wzrost pH nasienia.

Ocena mikroskopowa nasienia

Wstępna analiza mikroskopowa w preparacie bezpośrednim, przyżyciowym umożliwia ocenę występowania pasm śluzu, samoistnej aglutynacji i niespecyficznego agregacji plemników oraz innych, poza plemnikami, elementów komórkowych (komórki nabłonkowe, komórki okrągłe). Dalsza analiza mikroskopowa obejmuje ocenę ruchu plemników (preparat bezpośredni, przyżyciowy), ich żywotności, koncentracji i całkowitej liczby (komora Neubauera) oraz morfologii (wybarwiony rozmaz). Ocena liczby, ruchu i morfologii plemników jest najważniejsza dla wnioskowania co do płodności mężczyzny.

- **Niespecyficzna agregacja i samoistna aglutynacja plemników**

Niespecyficzna agregacja to występowanie nieruchomych plemników przylegających do siebie, jak i ruchomych przylegających do pasm śluzu, komórek innych niż plemniki lub ciałek resztkowych.

Samoistna aglutynacja to występowanie ruchomych plemników przylegających do siebie i tworzących skupiska („zlepy”). Według WHO 2010 rozmiar aglutynacji określany jest w czterech stopniach:

- 1°. liczba plemników w aglutynatach < 10 ; większość plemników jest wolna;
- 2°. liczba plemników w aglutynatach od 10 do 50; obecne są wolne plemniki;
- 3°. liczba plemników w aglutynatach > 50 ; pojedyncze plemniki wolne;
- 4°. wszystkie plemniki tworzą aglutynaty.

Oprócz oceny rozmiaru aglutynacji wyróżniamy jej 5 typów: np. główka-do-główki, witka-do-witki, koniec witki-do-końca witki, mieszany (główka-do-główki, witka-do-witki) i splątany.

Obecność aglutynacji nie jest wystarczającym dowodem na istnienie immunologicznej przyczyny niepłodności, ale może wskazywać na obecność przeciwciał przeciwplemnikowych. W takich przypadkach powinno się wykonać testy dodatkowe (MAR test, Immunobead test). Obecność przeciwciał przeciwplemnikowych stwierdza się u ok. 8% niepłodnych mężczyzn.

- **Ruch plemników**

Wyróżnia się następujące kategorie ruchu:

1. ruch postępowy (progresywny, PR) – plemniki poruszające się ruchem postępowym zarówno liniowym, jak i nieliniowym lub po dużym kole bez względu na ich szybkość;
2. ruch niepostępowy (nieprogresywny, NR) - plemniki drgające w miejscu lub poruszające się po małym kole;
3. plemniki nieruchome.

Według WHO 2010 prawidłowe nasienie powinno zawierać **co najmniej 32% plemników wykazujących ruch postępowy**. Jeśli w nasieniu odsetek plemników o ruchu progresywnym jest poniżej wartości referencyjnej to mówimy o **asthenozoospermii** (Tab.3). Zaleca się, aby na wyniku podawać też odsetek określający całkowity ruch

plemników (suma odsetka plemników wykazujących ruch postępowy i niepostępowy), który nie powinien być niższy niż 40%. W przypadku, gdy ponad 60% plemników jest nieruchomych należy zbadać żywotność plemników.

- **Testy do oceny żywotności plemników**

Badanie to może być wykonywane rutynowo we wszystkich próbkach nasienia, jednak konieczne jest w przypadkach, gdzie ruch całkowity plemników był poniżej wartości referencyjnych (< 40%).

Zalecane testy oceny żywotności plemników:

1. **test eozyna-nigrozyna**
2. **test eozynowy**
3. test pęcznienia plemników (**HOS test**, ang.: *hyposmotic swelling test*)

Przyżyciowe testy eozyna-nigrozyna oraz eozynowy opierają się na zasadzie przepuszczalności błony komórkowej martwej komórki dla barwnika. Nigrozyna jest używana do podbarwiania tła, co ułatwia różnicowanie. Plemniki żywe nie absorbują eozyny i pozostają niezabarwione, plemniki martwe natomiast barwią się na czerwono lub ciemno-różowo. Odsetek plemników niezabarwionych (żywych) nie powinien być mniejszy niż odsetek plemników ruchomych. Test HOS tzw. test pęcznienia jest metodą alternatywną do metod barwnych. Plemniki z nienaruszoną błoną komórkową (żywe) zawieszono w hiposmotycznym medium „pęcznieją” (zmiana wyglądu wtki). Według WHO 2010 wartość referencyjna dla żywotności plemników wynosi **co najmniej 58% plemników niezabarwionych** (test eozyna, eozyna-nigrozyna) **lub ze zmienioną wtką (HOS)**.

- **Koncentracja i całkowita liczba plemników**

Terminy „całkowita liczba plemników” oraz „koncentracja plemników” nie są synonimami. Termin „koncentracja plemników” oznacza liczbę plemników w jednostce objętości nasienia (1 ml), podczas gdy „całkowita liczba plemników” odnosi się do liczby plemników w całym ejakulacie i oblicza ją się przez pomnożenie koncentracji plemników przez objętość nasienia.

Koncentrację plemników określa się za pomocą komory do liczenia krwinek (hematocytometr - komora Neubauera). Liczba plemników może różnić się u tego samego pacjenta w różnych ejakulatach. Wartość referencyjna koncentracji plemników wynosi **15 mln plemników w 1 ml nasienia**, a całkowitej liczby plemników **39 mln plemników w całym ejakulacie**. Tylko w przypadku, gdy **oba parametry** są poniżej wartości referencyjnych mówimy o **oligozoospermii**.

Jeśli w preparacie przyżyciowym nie ma plemników, to próbkę powinno się odwirować (15 min., 3000g) i wykonać preparat mikroskopowy z osadu po odwirowaniu. Jeśli w preparacie nie ma żadnego plemnika, to jest to **azoospermia**. Jeśli w osadzie po wirowaniu obecne są plemniki to jest to **kryptoospermia**.

- **Ocena morfologiczna plemników**

Morfologicznej analizy plemników dokonuje się w preparatach rozmazów nasienia barwionych metodą Papanicolaou, Shorra lub Diff-Quick. W preparatach oblicza się odsetek plemników wykazujących prawidłową budowę. Główki plemników w preparatach barwionych są mniejsze od główek plemników żywych, lecz ich kształt pozostaje niezmienny. Prawidłowa główka ma kształt owalny. Region akrosomalny powinien zajmować od 40-70% powierzchni główki. Według WHO 2010 wartość referencyjna dla morfologii plemników to co najmniej **4% plemników o prawidłowej morfologii**. Jeśli wartość ta jest niższa to mówimy o **teratozoospermii**.

Wyróżnia się następujące rodzaje **zaburzeń budowy plemników**:

- **główka**: zbyt duża, zbyt mała, wydłużona, gruszkowata, wielokształtna, zwakuolizowana, podwójna oraz kombinacje wyżej wymienionych zaburzeń;
- **wstawka**: brak wstawki i wtki (same główki), ustawiona nie w podłużnej osi główki, rozciągnięta, rozszerzona, nieregularna, zbyt cienka (brak mitochondriów), zgięta;
- **witka**: zbyt krótka, wielocłonowa, załamana lub zgięta pod kątem większym niż 90°, o kształcie szpilki do włosów, o nieregularnej szerokości, zwinięta, zakończona w kształcie kropli lub kombinacje tych zaburzeń;
- **przywieszka cytoplazmatyczna** plemnika jest to pozostałość cytoplazmy reszkowej, która na drodze prawidłowej spermiogenezy jest usuwana z plemników przed ich uwolnieniem z nabłonka plemnikotwórczego (w czasie spermiacji). Przywieszka cytoplazmatyczna nie powinna występować lub nie powinna być większa niż 1/3 wielkości główki plemnika.

Jeżeli podczas analizy morfologicznej stwierdza się zaburzenie w budowie główek większości plemników, które są okrągłe i nie mają akrosomu, to mówimy o **globozoospermii**.

Tabela 2. Prawidłowy spermogram wg WHO (2010).

Parametr badania nasienia	Wartość referencyjna
Badania podstawowe	
Czas upłynięcia	do 60 min.
Objętość	≥ 1,5 ml
pH	≥ 7,2
Koncentracja plemników	≥ 15 mln/ml
Całkowita liczba plemników	≥ 39 mln/ejakulat
Ruchliwość plemników	
• ruch postępowy	≥ 32%
• całkowity ruch	≥ 40%
Morfologia plemników	≥ 4% o prawidłowej budowie
Żywotność plemników	≥ 58% żywych plemników
Koncentracja komórek okrągłych	< 5 mln/ml
Koncentracja leukocytów	< 1 mln/ml
MAR Test, Immunobead Test	< 50% plemników związanych z kuleczkami
Testy biochemiczne:	
Cynk	≥ 2,4 μmol/ejakulat
Kwas cytrynowy	≥ 52 μmol/ejakulat
α-glukozydaza	≥ 20 mU/ejakulat
Fruktoza	≥ 13 μmol/ejakulat

- **Testy do oceny obecności przeciwciał przeciwplemnikowych w nasieniu**

Przeciwciała przeciwplemnikowe należą głównie do klas **IgA** lub **IgG**, bardzo **rzadko do IgM** (ze względu na dużą masę cząsteczkową). Wiążąc się z plemnikami powodują aglutynację i unieruchomienie plemników w nasieniu.

Testy wykrywające przeciwciała polegają na dodaniu do nasienia zawiesiny cząsteczek lateksu lub kuleczek poliakrylamidowych związanych z przeciwciałami przeciwko ludzkim immunoglobulinom. Jeśli na plemnikach znajdują się przeciwciała przeciwplemnikowe to wiążą się one z przeciwciałami antyglobulinowymi. W mikroskopie świetlnym lub fazowo-kontrastowym widoczne są wówczas plemniki pokryte kuleczkami. Wykonuje się **mieszany test antyglobulinowy (MAR Test)** lub **test wiązania immunologicznego (Immunobead Test)**. Wyniki tych testów uważa się za pozytywne jeśli co najmniej 50% swobodnie poruszających się plemników związanych jest z cząsteczkami lateksu lub pokrytych kuleczkami poliakrylamidowymi.

- **Inne elementy komórkowe nasienia**

- **komórki nabłonkowe** pochodzące z nabłonka cewki moczowej;
- **komórki spermatogenezy** (okrągłe spermatydy, spermatocyty, spermatogonie);
- **leukocyty**, głównie granulocyty obojętnochłonne. Do różnicowania granulocytów stosuje się barwienie na obecność peroksydazy leukocytów lub immunocytochemiczne przy użyciu przeciwciał przeciwko antygenom krwinek białych (CD45). Liczba leukocytów powyżej **1 mln/ml (leukocytospermia/leukospermia/pyospermia)** może wskazywać na obecność infekcji w narządach płciowych. Leukocytospermii mogą towarzyszyć zmniejszona objętość ejakulatu, mniejsza liczba, ruchliwość i zaburzenia morfologiczne plemników. Takie parametry nasienia są wskazaniem do wykonania badań mikrobiologicznych nasienia i moczu.

Tabela 3. Międzynarodowe nazewnictwo rozpoznań przy badaniu nasienia.

aspermia	brak ejakulatu
parvispermia	objętość ejakulatu <1 ml
hematospermia (hemospermia)	obecność erytrocytów w ejakulacie
leukocytospermia (leukospermia, pyospermia)	obecność leukocytów w ejakulacie powyżej 1 mln/ml
normozoospermia	prawidłowa całkowita liczba plemników w ejakulacie (lub ich koncentracja) i ruchliwość i budowa morfologiczna plemników
asthenozoospermia	odsetek plemników z ruchem postępowym poniżej wartości referencyjnej
nekrozoospermia	niski odsetek żywych plemników oraz wysoki odsetek plemników nieruchomych w ejakulacie*
oligozoospermia	całkowita liczba plemników w ejakulacie i ich koncentracja poniżej wartości referencyjnej
kryptozoospermia	brak plemników w preparatach bezpośrednich, ale stwierdzone po odwirowaniu ejakulatu
azoospermia	zupełny brak plemników, potwierdzony badaniem osadu po odwirowaniu nasienia
teratozoospermia	odsetek plemników wykazujących prawidłową morfologię poniżej wartości referencyjnej
globozoospermia	wysoki odsetek plemników z okrągłymi główkami (brak akrosomu)
oligoasthenoteratozoospermia	łącznie zaburzenia w postaci: zmniejszonej liczby, ruchliwości i prawidłowej morfologii plemników

* znaczenie tego terminu jest niejednoznaczne, używany bywa zarówno w przypadkach całkowitego braku żywotności plemników, jak i w przypadkach gdzie odsetek żywych plemników wynosi niewiele mniej niż 58%

- **Testy dodatkowe**

- **badanie mikrobiologiczne nasienia.** Czynniki etiologicznymi zakażeń męskiego układu płciowego mogą być bakterie tlenowe, beztlenowe, *Chlamydia trachomatis* i *Ureaplasma urealyticum* (niewykrywalne w rutynowych posiewach mikrobiologicznych) oraz grzyby (dominuje rodzaj *Candida* i *Cryptococcus*). Z tego względu dla uzyskania pełnego obrazu możliwych czynników etiologicznych wywołujących stan zapalny niezbędne jest wykonanie testów umożliwiających wykrycie różnych grup patogenów;
- **analiza biochemiczna** plazmy nasienia pozwala na ocenę czynności gruczołów dodatkowych (najądrze, prostata, pęcherzyki nasienne) poprzez oznaczanie stężenia typowych dla nich znaczników (markerów) w plazmie nasienia:
 - **cynk, kwas cytrynowy**- znaczniki czynności gruczołu krokowego,
 - **α-glukozydaza obojętna** - znacznik czynności najądrzy,
 - **fruktoza** - znacznik czynności pęcherzyków nasiennych;
- **test przeżywalności plemników** ocenia się w nim ruchliwość plemników po 2-48 godz. od oddania nasienia inkubowanych w medium o składzie identycznym jak płyn jajowodowy, w temperaturze 37°C, z kontrolowanym dostępem CO₂/O₂. Test ten nie ma ustalonych standardów wykonywania, ani interpretacji.
- **badanie reakcji akrosomalnej** - do zawiesiny plemników, które przeszły kapacytację dodawane są jony wapnia lub progesteron, co rozpoczyna reakcję akrosomalną. Dodanie substancji, które wiążą się z różnymi elementami akrosomu (np. fluorescencyjne lektyny), umożliwia ocenę liczby plemników z prawidłową czynnością akrosomu w mikroskopie;
- **badanie chromatyny plemnikowej** - najbardziej popularną metodą oceny struktury chromatyny plemnikowej jest SCSA (ang.: *sperm chromatin structure assay*), w której wykorzystuje się cytometrię przepływową. Oblicza się indeks DFI (ang.: *DNA fragmentation index*), czyli odsetek plemników z pofragmentowanym DNA). Interpretacja wyników tego badania jest następująca: DFI <15% - bardzo dobry potencjał do zapłodnienia; DFI w zakresie 15-24% - dobry potencjał do zapłodnienia; DFI w zakresie 25-30% - umiarkowany potencjał do zapłodnienia; DFI > 30% - niski potencjał do zapłodnienia;

- **test wiązania z hialuronianem** (HBA, ang.: *hyaluronian binding assay*). HBA jest testem oceniającym czynność i dojrzałość plemników. Prawidłowe plemniki mają zdolność łączenia się z hialuronianem, który jest składnikiem otoczki komórki jajowej. W teście HBA hialuronian znajduje się na płytce, na którą nakłada się nasienie. Plemniki prawidłowe wchodzi w reakcję z hialuronianem i są wiązane na płytce. Interpretacja wyniku testu HBA zależna jest od wartości referencyjnych podanych przez producenta testu i powinna być podana na wyniku;
- **badanie aktywności mitochondrialnej we wstawkach plemników** - test cytochemiczny na mitochondrialne oksydoreduktazy zależne od NADH (test NADH-NBT; test formazanowy). W teście ocenia się zdolność oksydoredukcyjną w mitochondriach plemników na podstawie reakcji barwnej pomiędzy równoważnikami redukcyjnymi NAD(P)H (źródło elektronów), a solą tetrazolową (NBT) (akceptor elektronów). Produktem reakcji są formazony o zabarwieniu granatowym lub ciemnofioletowym. Test ten nie ma ustalonych wartości referencyjnych, ani interpretacji.

2.5.4. Badania hormonalne

Krew na oznaczenia hormonalne powinna być pobierana w godzinach porannych (między 7 a 10). Prawidłowe wartości stężeń hormonów we krwi dorosłego mężczyzny wynoszą:

- **FSH 1,5-10 U/L**
- **LH 1,5-10 U/L**
- **testosteron całkowity 12-35 nmol/l (3,5-12 ng/ml)**
- **testosteron wolny 0,3-2,3 nmol/l (100-680 pg/ml)**, oznaczenia obarczone dużym błędem z powodów metodologicznych
- **SHBG 11-71 nmol/l** (ang. *sex hormone binding globulin* – globulina wiążąca steroidy płciowe) jest wytwarzana w wątrobie, wiąże ona specyficznie i silnie testosteron w surowicy krwi. Testosteron związany z SHBG jest uważany za hormon nieaktywny biologicznie.
- **FTI** (ang. *free testosterone index*, indeks wolnego testosteronu) **15-300**. Znacznie dokładniej określa ilość testosteronu bioaktywnego w puli testosteronu obecnego w krążeniu niż oznaczenia wolnego testosteronu. FTI oblicza się z wzoru: testosteron całkowity / SHBG x 100 (w tych samych jednostkach). Prawidłowe wartości FTI zależą od wieku.
- **DHT** (dihydrotestosteron) - nie jest rutynowo oznaczany. Jedynie w przypadku podejrzenia niedoboru aktywności 5 α -reduktazy określa się współczynnik testosteron/DHT w surowicy lub 5 β /5 α pochodnych w moczu (etiocholanolon /androsteron) (stężenia hormonów w tych samych jednostkach). Prawidłowe współczynniki powinny wynosić ok. 1, a gdy są >2, może to świadczyć o deficycie 5 α -reduktazy.
- **estradiol 50-150 pmol/l (12-75 pg/ml)**
- **prolaktyna - do 330 mU/L (do 20 ng/ml)**
- **inhibina B 150-400 ng/l** nie jest oznaczana powszechnie, chociaż obecnie uważa się, że jest to najlepszy parametr diagnostyczny czynności komórek Sertoliego. Stwierdzenie niskich stężeń inhibiny B i wysokich FSH jednoznacznie wskazuje na uszkodzenie kanalików plemnikotwórczych.
- **AMH** (hormon antymullerowski) - **<80 pmol/l**. Niskie stężenie tego hormonu wskazuje na dojrzałość komórek Sertoliego.
- wolne **hormony tarczycy** (tyroksyna i trijodotyronina) i **TSH** oznaczane są dla potwierdzenia lub wykluczenia nadczynności lub niedoczynności tarczycy, które mogą ujemnie wpływać na czynność gonad.

Testy czynnościowe:

- **z hCG** ocenia zdolności komórek Leydiga do odpowiedzi na stymulację. hCG działa poprzez receptor dla LH. Test wykorzystywany jest dla wykluczenia lub potwierdzenia obecności jąder przy niemożności znalezienia ich w badaniu przedmiotowym i badaniach obrazowych. Poziom testosteronu i estradiolu we krwi oznaczany jest przed oraz po 48 i 72 godz. od jednorazowego wstrzyknięcia domięśniowego hCG w dawce 2000 j.m./m² pow. ciała (u dorosłych mężczyzn 5000 j.m.). U osób po okresie dojrzewania płciowego co najmniej 2-krotne zwiększenie stężenia testosteronu we krwi świadczy o obecności jądra i prawidłowej czynności komórek Leydiga. U dzieci w okresie przeddojrzewaniowym nawet 2-krotny wzrost stężenia testosteronu

jest niemiarodajny ze względu na bardzo niskie stężenia tego hormonu. Uważa się, że wzrost stężenia testosteronu do wartości co najmniej 2 nmol/l świadczy tutaj o obecności aktywnych komórek Leydiga. Przy *leydigoma* obserwuje się nadmierny wzrost wydzielania estradiolu po hCG.

- **z GnRH** służy ocenie zdolności wydzielania gonadotropin przez przysadkę. Stężenia FSH i LH we krwi oznacza się przed i w odstęпах co 30 min. przez 2 godz. po jednorazowym dożylnym podaniu GnRH w dawce 100 µg (u dzieci 75 µg/ m² pow. ciała). U osób po dojrzwaniu płciowym za prawidłowe uważane jest co najmniej 2-krotne zwiększenie stężenia LH we krwi i 1,5-krotne stężenia FSH. U osób przed dojrzwaniem płciowym przysadka jest niewrażliwa na GnRH. Dopiero podanie GnRH w pompie infuzyjnej (5 µg co 120 min.) przez 7 dni uwrażliwia przysadkę na GnRH, a wtedy ponowne wykonanie testu jest miarodajne.
- **z klomifenem** służy do oceny rezerwy wydzielniczej gonadotropin. Jest testem tańszym od testu z GnRH, ale mniej precyzyjnym. Cytrynian klomifenu jest antyestrogenem, blokuje receptory estrogenowe w podwzgórze i przysadce (blokuje hamujące działanie estrogenów) i w ten sposób pobudza wydzielanie gonadotropin. Po doustnym podaniu 50 mg cytrynianu klomifenu po 7-10 dniach oznacza się stężenie FSH i LH we krwi.
- **z FSH** służy ocenie czynności komórek Sertoliego. Preparat czystego FSH podaje się w jednorazowej dawce 3000 j.mn. domięśniowo lub podskórnie. Przed oraz 4 i 5 dnia po podaniu FSH określa się stężenie inhibiny B we krwi. U osób z prawidłową czynnością komórek Sertoliego stężenie inhibiny B wzrasta co najmniej dwukrotnie.
- **ze stanozolem** służy ocenie wrażliwości na androgeny. Stanozolol jest pochodną metylotestosteronu, anabolicznym androgenem (nie jest dopuszczony do sprzedaży w Polsce). Lek podaje się doustnie w dawce 0,2 mg/kg masy ciała/dzień przez 3 dni. Określa się stężenie SHBG we krwi przed i 5, 6, 7 dni po podaniu preparatu. U osób z niezmienioną wrażliwością na androgeny stężenie SHBG zmniejsza się do ok. 50% wartości początkowych. U osób z częściową niewrażliwością na androgeny najniższa wartość (nadir) stężenia SHBG stanowi 70-89% wartości początkowych, a przy całkowitej niewrażliwości na androgeny ponad 90%.
- **z tyreoliberyną (TRH)** pomaga w ocenie zaburzeń wydzielania prolaktyny przez przysadkę. TRH oprócz wpływu na wydzielanie TSH wzmaga wydzielanie prolaktyny. Test z TRH umożliwia wykrycie tzw. hiperprolaktynemii utajonej, w której wydzielanie podstawowe prolaktyny jest prawidłowe, ale jej rezerwa wydzielnicza jest znacznie podwyższona, co może wpływać ujemnie na czynność gonad.

2.5.5. Biopsja jąder

Wskazaniami do wykonania biopsji jądra są:

- diagnostyka przyczyn **azoospermii** u mężczyzn z prawidłową objętością jąder i prawidłowymi poziomami FSH. Pozwala na różnicowanie **azoospermii sekrecyjnej** (zaburzenia czynności plemnikotwórczej jądra) od **azoospermii obturacyjnej** (niedrożności dróg wyprowadzających plemniki);
- diagnostyka przedinwazyjnego wewnątrzkanalikowego nowotworu jądra z komórek płciowych *carcinoma in situ* (CIS) jądra.

Biopsja jądra jest biopsją **chirurgiczną**. Do utrwalania wycinków stosuje się **płyn Bouina, Stieva** lub **Clelanda**. Nie należy stosować formaliny, która uszkadza strukturę komórek i utrudnia rozpoznanie. Oprócz rutynowej obróbki histologicznej (skrawki parafinowe, barwienie hematoksylina i eozyna) przeprowadza się dodatkowe barwienie immunohistochemiczne w celu wykrycia komórek CIS (patrz rozdz. 2.8.1).

Badanie histopatologiczne preparatów składa się z:

- **Oceny jakościowej** struktury jądra, średnicy kanalików plemnikotwórczych, rodzaju komórek zawartych w kanalikach, obecności plemników, wielkości przestrzeni międzykanalikowych, obecność komórek Leydiga.
- **Oceny ilościowej** poszczególnych rodzajów komórek plemnikotwórczych i komórek Sertoliego w kanalikach plemnikotwórczych oraz liczby komórek Leydiga w przestrzeniach międzykanalikowych.

2.5.6. Badanie genetyczne

Przy podejrzeniu zaburzeń o podłożu genetycznym wykonuje się:

- **chromatynę płciową**

- **test chromatynny X** - u mężczyzn prawidłowo <4% komórek chromatyno-dodatnich
- **test chromatynny Y** - u mężczyzn prawidłowo >30% komórek chromatyno-dodatnich,
- **kariotyp**,
- **genetyka molekularna** umożliwia m.in. znalezienie strukturalnych zaburzeń w chromosomie Y, odpowiedzialnych za prawidłowy przebieg spermatogenezy (**mutacje/delecje w regionie AZF** na ramieniu długim chromosomu Y). Mutacje w genie **CFTR** (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) mogą prowadzić do agenezji i niedrożności nasieniowodów i najądrzy. Mutacje w genach receptorów androgenowych, estrogenowych, FSH, LH i genów kontrolujących biosyntezę enzymów steroidogenezy mogą być przyczyną zaburzeń czynności dokrewnej jądra lub męskiej niepłodności.

2.5.7. Inne badania dodatkowe

Podstawowe badania laboratoryjne są elementem diagnostyki zaburzeń czynności gonad i układu płciowego. Ich wyniki mogą nasunąć podejrzenie chorób z układu moczowo-płciowego lub innych ogólnoustrojowych chorób, które mogą mieć wpływ na czynność układu płciowego.

Najczęściej wykonuje się następujące badania:

- morfologia krwi
- badanie ogólne moczu
- wskaźniki biochemiczne czynności wątroby, nerek
- lipidogram

Badanie ultrasonograficzne umożliwia ocenę:

- położenia jąder (w przypadku wnetrostwa),
- objętości i struktury jąder (możliwość stwierdzenia guzów jąder, wodniaków itp.),
- objętości i struktury najądrza (zapalenie, torbiele nasienne),
- żyłaków powrózka nasiennego,
- objętości i struktury gruczołu krokowego i pęcherzyków nasiennych.

Badania immunologiczne:

- przeciwciała przeciwplemnikowe we krwi,
- przeciwciała przeciwplemnikowe w nasieniu (patrz rozdz. 2.5.3)
- przeciwciała przeciw antygenom drobnoustrojów chorobotwórczych przenoszonych drogą płciową takich jak chłamydia, mykoplazmy, krętki kiły, HIV.

2.6. NIEPŁODNOŚĆ MĘSKA

2.6.1. Ogólna systematyka

Niepłodność (*infertility*) to brak zdolności do poczęcia dziecka. W tabeli 4 zestawiono systematykę przyczyn męskiej niepłodności. Należy zaznaczyć, że w dużej liczbie przypadków przyczyny są nieznanymi i prawdopodobnie mają charakter zmian subkomórkowych na poziomie gonady.

2.6.2. Zaburzenia czynności jąder

Hipogonadyzm męski

Hipogonadyzm pierwotny (*hypogonadismus hypergonadotropicus*, syn. hipergonadotropowy)

Jest to brak czynności hormonalnej i plemnikotwórczej jąder spowodowany ich obustronnym uszkodzeniem. Czynność podwzgórza i przysadki nie jest zaburzona. Brak steroidów płciowych jest przyczyną nadmiernego wydzielania gonadotropin do krwi (hipergonadotropizmu).

Hipogonadyzm pierwotny może być:

- **całkowity** - niedoczynność kanalików plemnikotwórczych i komórek Leydiga, która łączy się z nadmiernym wydzielaniem FSH i LH
- **częściowy** - wygaśnięcie czynności komórek Leydiga przebiegające z nadmiernym wydzielaniem LH

Tabela 4. Systematyka przyczyn męskiej niepłodności.

<p><u>Przyczyny przedjądrowe</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hipogonadyzm hipogonadotropowy 2. Nadmiar androgenów <ul style="list-style-type: none"> - wrodzony przerost nadnerczy - nowotwory jądra wytwarzające androgeny np. leydiogioma - leki o działaniu androgennym np. steroidy anaboliczne 3. Nadmiar estrogenów <ul style="list-style-type: none"> - leki o działaniu estrogennym - czynniki środowiskowe o działaniu estrogennym (pestycydy) - nowotwory produkujące estrogeny np. sertolioma - marskość wątroby, niewydolność nerek 4. Hiperprolaktynemia 5. Nadmiar glikokortykoidów <ul style="list-style-type: none"> - zespół lub choroba Cushinga - steroidoterapia 6. Niedoczynność/nadczynność tarczycy 7. Czynniki środowiskowe: promieniowanie jonizujące, cytostatyki, związki metali ciężkich 8. Nieodpowiedni tryb życia np. używki, niedożywienie, otyłość, stres
<p><u>Przyczyny jądrowe</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wrodzone lub nabyte zaburzenia czynności jądra (hipogonadyzm hipergonadotropowy) 2. Wnętrostwo 3. Zapalenie jąder, uraz mechaniczny jąder 4. Skręt powrózka nasiennego i długotrwałe niedokrwienie gonady 5. Idiopatyczne zaburzenie czynności jądra
<p><u>Przyczyny pozajądrowe</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Niedrożność dróg wyprowadzających nasienie <ul style="list-style-type: none"> - niedorozwój najądrzy, nasieniowodów - zapalenie najądrzy, gruczołów dodatkowych (prostata, pęcherzyki nasienne) - urazy mechaniczne najądrzy, nasieniowodów, pęcherzyków nasiennych - podwiązanie nasieniowodów 2. Zaburzenia ruchliwości plemników <ul style="list-style-type: none"> - nieprawidłowe dojrzewanie plemników w najądrzach o nieznannej etiologii - nieprawidłowy skład plazmy nasienia np. w zapaleniu gruczołów płciowych dodatkowych - zaburzenia budowy i czynności witki plemnika - przeciwciała przeciwplemnikowe 3. Zaburzenia połączenia plemnika z komórką jajową 4. Zaburzenia seksualne <ul style="list-style-type: none"> - brak wzwodu - brak wytrysku (np. wytrysk wsteczny) - wytrysk przedwczesny (przed wprowadzeniem członka do pochwy) - niemożność wprowadzenia członka do pochwy (zaburzenia budowy prącia np. skrzywienie prącia, małe prącie) - brak popędu płciowego (libido)

Etiologia

- **wrodzony brak jąder** (*agenesia testes*), przyczyną może być skręt powrózka nasiennego lub zaburzenia rozwoju naczyń krwionośnych jądra w życiu płodowym,
- **zaburzenia chromosomalne**, przy których hipogonadyzm pierwotny występuje łącznie z nieprawidłowościami w innych układach ustroju (np. zespół Klinefeltera),
- **nabyty zanik jąder** (*atrophia testes*) występuje jako następstwo urazu, zapalenia jąder, skrętu powrózka nasiennego, a także bywa powikłaniem operacyjnego sprowadzenia jąder do moszny lub operacji przepukliny pachwinowej,
- **kastracja** najczęściej z powodu nowotworu jądra,
- **starzenie się** męskiego układu płciowego jest niekiedy przyczyną pogorszenia czynności hormonalnej i plemnikotwórczej gonady męskiej i rozwoju późno występującego hipogonadyzmu (**LOH** ang. *late-onset hypogonadism*),
- **agenезja lub hipoplazja komórek Leydiga**, mogą być uwarunkowane genetycznie

Zespół Klinefeltera

Jest to najczęstsza przyczyna męskiego hipogonadyzmu pierwotnego (0,2% męskiej populacji). W 80% przypadków zespół jest spowodowany aberracją liczbową w postaci dodatkowego chromosomu X (47,XXY). W pozostałych 20% zwiększoną liczbą chromosomów X np. 48,XXXY, 49,XXXXY, dodatkowym chromosomem Y np. 48,XXYY lub aberracjami strukturalnymi chromosomu X. Diagnoza stawiana jest zwykle dopiero po okresie dojrzewania płciowego. W dzieciństwie objawy, takie jak brak wzrostu objętości jąder, rozwój eunuchoidalnej sylwetki ciała często są niezauważane. U dzieci z zespołem Klinefeltera mogą wystąpić trudności w nauce oraz zmienność nastrojów i charakteropatia. Charakterystyczne są małe (<4 ml) i twarde jądra. Czynność hormonalna jąder może być początkowo prawidłowa, ale zwykle po 25 roku życia obniża się. Często występuje ginekomastia. Mężczyźni ci są z reguły nieplodni, co spowodowane jest atrofią kanalików plemnikotwórczych, ale opisano kilka przypadków, gdzie była zachowana śladowa, pełna spermatogeneza.

Hipogonadyzm wtórny (*hypogonadismus hypogonadotropicus*, syn. hipogonadotropowy)

Jest to zaburzenie czynności jąder spowodowane brakiem wydzielania gonadotropin przez przysadkę lub GnRH przez podwzgórze.

Etiologia

- **Wrodzona niedoczynność podwzgórza lub przysadki** może być spowodowana:
 - **zaburzeniami chromosomalnymi** np. zespół Kallmanna (brak węchu i neuronów GnRH w podwzgórze), z. Laurence-Moon-Bardet-Biedla, z. Pradera-Labharta-Willego (uszkodzenie ośrodków pnia mózgu i zaburzenia regulacji lipogenezy), z. Pasqualiniego (izolowany niedobór LH)
 - **Zespół Kallmanna** jest częstą przyczyną hipogonadyzmu wtórnego z powodu niedoboru GnRH. Na ramieniu krótkim chromosomu X znajduje się gen zwany *KALI*. Białkowy produkt tego genu niezbędny jest w czasie życia płodowego do wzrostu aksonów i migracji prekursorów neuronów GnRH z węchomózgowia do podwzgórza. Delecja lub mutacje w genie *KALI* prowadzą do braku powonienia (anosmia), i braku wydzielania GnRH (hipogonadyzm wtórny), który manifestuje się opóźnieniem dojrzewania. Oprócz anosmii i hipogonadyzmu chorzy niekiedy mają dodatkowe zaburzenia jak: zaburzenia słuchu (5-10%), rozszczep wargi lub podniebienie łukowate.
 - **Zespół Pradera-Labharta-Willego** spowodowany jest zaburzeniami genomowego piętnowania rodzicielskiego (ang. *imprinting*) w obrębie chromosomu 15. Najczęściej obserwuje się delecję ojcowskiej kopii regionu chromosomu 15q11-13. Chorzy od urodzenia mają hipotonię mięśni z opóźnionym rozwojem ruchowym, hiperfagię i otyłość, hipopigmentację skóry, opóźnienie umysłowe. Zewnętrzne narządy płciowe są hipoplastyczne, a u chłopców często występuje wnętrostwo. Dojrzewanie płciowe jest opóźnione.
 - **nieznanymi przyczynami**, jak np. w karłowatości przysadkowej, gdzie niedoborowi gonadotropin towarzyszy niedobór innych hormonów wydzielanych przez przysadkę,
- **Nabyta niedoczynność podwzgórza lub przysadki** może być spowodowana nowotworami, zapaleniem, uszkodzeniem toksycznym, niedokrwieniem, krwotokiem, radio- i chemioterapią, niedożywieniem (jadłowstręt psychiczny - *anorexia nervosa*), nadużywaniem narkotyków lub ciężkimi chorobami ogólnoustrojowymi np. cukrzyca, gruźlica.

Objawy kliniczne hipogonadyzmu męskiego zależą od okresu życia, w którym zaistniała przyczyna zaburzenia:

- **w okresie płodowym**, dominują objawy niezróżnicowania narządów płciowych, mają cechy zbliżone do fenotypu kobiecego, występuje wnętrostwo;
- **po urodzeniu** pierwszym zauważalnym objawem klinicznym jest **opóźnienie dojrzewania płciowego**, rozwój eunuchoidalnej budowy ciała, brak popędu płciowego, anemia, osteoporoza.

Eunuchoidyzm charakteryzuje się wysokim wzrostem i nieprawidłowymi proporcjami ciała tj. długimi kończynami przy względnie krótkim tułowi. Może pojawić się charakterystyczny dla kobiet rozkład tkanki tłuszczowej w okolicy pasa biodrowego i w okolicy gruczołów piersiowych (**budowa ginekoidalna** u mężczyzn). Nie występuje mutacja głosu, nie pojawia się owłosienie na twarzy. Owłosienie łonowe i pachowe może rozwinąć się na skutek działania androgenów pochodzących z kory nadnerczy. Zewnętrzne narządy płciowe są słabo roz-

winięte. Objętość jąder jest mała, zwykle nie przekracza 6 ml. W nabłonku plemnikotwórczym znajdują się jedynie pierwotne komórki plemnikotwórcze (spermatogonie) lub tylko same komórki Sertoliego.

- **po okresie dojrzewania płciowego:** zanik/obniżenie popędu płciowego, niepłodność (brak lub obniżona liczba plemników w nasieniu). Może wystąpić zmniejszenie owłosienia łonowego i pachowego, osłabienie siły mięśniowej, zaburzenia psychiczne (zwykle depresja), osłabienie, anemia, osteoporoza.

Diagnostyka hipogonadyzmu męskiego

- Wywiad powinien uwzględniać:
 - choroby i urazy centralnego układu nerwowego,
 - choroby i urazy narządów moczowo-płciowych,
 - ciężkie choroby ogólnoustrojowe, przyjmowane leki,
 - przebieg dojrzewania płciowego,
 - przebieg ciąży i leków stosowanych w tym czasie u matki,
 - pracę wykonywaną przez chorego i narażenie na szkodliwe czynniki,
 - wywiad rodzinny, który może nasunąć podejrzenie zaburzeń genetycznych.
- Badanie **przedmiotowe** powinno uwzględniać:
 - **badanie internistyczne**, w którym należy zwrócić szczególną uwagę na sylwetkę ciała, rozkład tkanki tłuszczowej, rozwój masy mięśniowej, stan gruczołów piersiowych, stopień rozwoju płciowego (owłosienie łonowe i pachowe, owłosienie na twarzy, wielkość narządów płciowych, mutacja głosu), konsystencję i wielkość jąder i obecność wężu,
 - elementy **badania neurologicznego** (np. badanie pola widzenia).
- Badanie **nasienia** pozwala na ocenę czynności plemnikotwórczej jądra.
- **Ultrasonografia** jąder - umożliwia ocenę położenia, objętości, struktury jąder.
- **Badania hormonalne:**
 - FSH, LH
 - inhibina B
 - testosteron całkowity (tzw. **kastracyjny poziom testosteronu**, typowy dla hipogonadyzmu wynosi **poniżej 4,5 nmol/l (1,3 ng/ml)**)
 - SHBG
 - FTI
 - estradiol
 - prolaktyna
 - hormony tarczycy i TSH
 - hormonalne testy dynamiczne (patrz rozdz. 2.5.4).
- **Badanie tomograficzne lub rezonans magnetyczny** głowy umożliwiają ocenę układu podwzgórzowo-przysadkowego.
- **Densytometria kości**
- **Badania laboratoryjne** - wykonywane raz w roku podczas terapii preparatami testosteronu:
 - morfologia krwi
 - biochemiczne wskaźniki czynności wątroby – ASPAT, ALAT, bilirubina
 - biochemiczne wskaźniki czynności nerek – mocznik, kreatynina
 - PSA (norma < 4,0 ng/ml)
 - SHBG

Leczenie hipogonadyzmu męskiego

⇒ W hipogonadyzmie pierwotnym substytucyjnie podawane są preparaty androgenów. Leczenie takie wywołuje rozwój i podtrzymuje drugo- i trzeciorzędowe cechy płciowe męskie. Parametrem pomyślnego wyniku leczenia jest zwiększenie stężenia testosteronu we krwi i poprawa stanu klinicznego chorego. Równoległe do pojawienia się somatycznych objawów dojrzewania płciowego dochodzi do wzrostu popędu płciowego, zwiększenia częstości wzvodów i wytrysków nasienia. Substytucja androgenowa zapewnia również normalizację metabolizmu ustroju tj. wywołuje efekty anaboliczne. Poprawia się stan psychiczny chorego.

Bezwzględny przeciwwskazaniem do stosowania terapii androgenowej jest rak prostaty, rak sutka, ciężkie napady bezdechu nocnego, policytomia, a **względny** łagodny przerost prostaty. Należy jednak pamiętać, że łagodny przerost prostaty może łączyć się z rozwojem raka prostaty. Przed rozpoczęciem podawania preparatów androgenowych należy wykluczyć raka prostaty. W czasie podawania testosteronu należy badać w surowicy poziom PSA, którego podwyższenie jest przeciwwskazaniem do dalszego podawania preparatów androgenowych.

⇒ W hipogonadyzmie wtórnym leczenie polega na substytucyjnym podawaniu **preparatów gonadotropin** i/lub androgenów. Stosowane są tu następujące preparaty gonadotropin:

- **hCG** - preparat wykazujący aktywność biologiczną LH, uzyskiwany z moczu kobiet ciężarnych.
- **hMG** - preparat wykazujący aktywność biologiczną LH i FSH w stosunku 1: 1, uzyskiwany z moczu kobiet po przekwitaniu. Dzięki krótkiemu okresowi półtrwania w krążeniu LH zawarte w hMG nie wywołuje efektów klinicznych. Jest to, więc głównie preparat o działaniu FSH.
- **rekombinowany FSH** uzyskiwany metodami inżynierii genetycznej.
- **syntetyczne GnRH** podawane za pomocą specjalnej pompy, naśladującej naturalne pulsy wydzielnicze GnRH. W Polsce takie leczenie jest niedostępne.

Zaburzenia czynności kanalików plemnikotwórczych jądra

Etiologia

W przypadkach, gdy nie jest znana przyczyna uszkodzenia czynności kanalików plemnikotwórczych, rozpoznaje się **idiopatyczne uszkodzenie czynności plemnikotwórczej jądra**. W niektórych jednak przypadkach można stwierdzić przyczynę uszkodzenia spermatogenezy. Mogą to być:

- zaburzenia genetyczne: zespół Klinefeltera, kariotyp 46,XX (zespół XX male),
- hipogonadyzm hipogonadotropowy,
- wnetrostwo,
- CIS lub nowotwór jądra,
- wpływ toksycznych czynników środowiskowych.

Objawy kliniczne

Głównym objawem jest niepłodność, a w nasienia stwierdza się azoo- lub oligozoospermie. Czynność gruczołu śródmiąższowego jest prawidłowa, podobnie jak poziom testosteronu we krwi. Podwyższone stężenie FSH przy prawidłowych poziomach LH i testosteronu, sugeruje uszkodzenie kanalików plemnikotwórczych. Dodatkowo obniżenia poziomu inhibiny B we krwi potwierdza uszkodzenie nabłonka plemnikotwórczego.

Diagnostyka

Patrz diagnostyka andrologiczna (rozdz. 2.5). Podstawowym kryterium rozpoznania jest wynik **biopsji jądra**. W obrazie mikroskopowym można stwierdzić w tych przypadkach:

- brak komórek rozrodczych z obecnością jedynie komórek Sertoliego (**zespół samych komórek Sertoliego**, inaczej zespół Del Castillo);
- **zatrzymanie spermatogenezy**;
- zmniejszoną wydajność ilościową spermatogenezy (**hipospermatogeneza**).

Postępowanie lekarskie

Uszkodzenie czynności plemnikotwórczej jest zwykle zaburzeniem nieodwracalnym i podawanie leków rzadko przynosi poprawę.

2.6.3. Niedrożność dróg wyprowadzających plemniki

Niedrożność przewodów wyprowadzających jądra, przewodu najądrza lub/i nasieniowodu jest stosunkowo częstą przyczyną męskiej niepłodności.

Etiologia

- wady wrodzone – niedrożność sieci jądra, agenezja najądrza lub nasieniowodu, najądrze odsznurowane, mukowiscydoza, torbiel pośrodkowa prostaty,
- zmiany pozapalne w sieci jądra, najądrzu, gruczole krokowym,
- po urazach jąder, najądrzy, powrózków nasiennych.

Objawy kliniczne

Objawem całkowitej niedrożności przewodów transportujących plemniki jest azoospermia, a niedrożności częściowej oligozoospermia.

Postępowanie lekarskie

Jeśli przyczyną są zmiany zapalne w układzie moczowo-płciowym, to ich skuteczne leczenie może poprawić drożność przewodów wyprowadzających plemniki. W innych przypadkach podejmuje się próby przywrócenia drożności przewodów z zastosowaniem technik mikrochirurgicznych. Można także pobrać plemniki z jądra/najądrza i wykorzystać je do wspomaganego rozrodu (patrz rozdz. 5).

2.6.4. Niepłodność autoimmunologiczna

Etiologia

Przyczyną tego zaburzenia może być przerwanie bariery krew-jądro lub krew-najądrze. Produkty rozpadu haploidalnych komórek plemnikotwórczych mogą być rozpoznawane jako obce antygenowo i stymulować produkcję przeciwciał przeciwplemnikowych (ASA ang. *anti-sperm antibody*). Sytuacja taka może zaistnieć w przypadku:

- urazu jądra,
- zapalenia jądra i/lub najądrza,
- skrętu powrózka nasiennego i długotrwałego niedokrwienia gonady,
- podwiązania nasieniowodów.

Przeciwciała przeciwplemnikowe występują w plazmie nasienia (związane lub nie z plemnikami) oraz w surowicy krwi. W nasieniu występują ASA klasy IgG oraz IgA, które unieruchamiają plemniki, utrudniają przechodzenie plemników do śluzu szyjkowego lub mogą utrudniać reakcję akrosomalną i wiązanie plemnika z osłonką przejrzystą komórki jajowej. ASA stwierdzano w niepłodnych parach u 7-10% mężczyzn i u 2-3% kobiet. Znaczenie mają tylko ASA związane z plemnikami.

Objawy kliniczne

Aglutynacja i asthenozoospermia w badaniu nasienia, a w konsekwencji niepłodność.

Diagnostyka

W celu wykrycia obecności przeciwciał przeciwplemnikowych w nasieniu stosuje się odpowiednie testy (patrz rozdz. 2.5.3).

Postępowanie lekarskie

Podejmuje się próby leczenia glikokortykoidami i lekami immunosupresyjnymi, ale schematy postępowania lekarskiego nie są tutaj ustalone.

2.7. CHOROBY ZAPALNE MĘSKIEGO UKŁADU PŁCIOWEGO

2.7.1. Zapalenie najądrza i jądra (*epididymitis, orchitis*)

Zapalenie jądra i najądrza może doprowadzić do niedrożności przewodów wyprowadzających jądra i najądrza, uszkodzenia struktury gonady lub jej zaniku oraz do powstania przeciwciał przeciwplemnikowych.

Etiologia

Najczęstszymi patogenami są drobnoustroje przenoszone drogą płciową, takie jak: *Escherichia coli*, *Streptococcus faecalis*, *Proteus* i *Staphylococcus epidermidis*, gonokoki, chlamydia, mykoplazmy oraz wirusy opryszczki przenoszone drogą płciową i grzyby. W nagminnym zapaleniu ślinianek (świnka) często obserwuje się obustronne zapalenie jąder. Najądrza są także miejscem rozwoju gruźlicy pozapłucnej.

Objawy kliniczne

- **Ostre zapalenie najądrza i/lub jądra** objawia się silnie bolesnym obrzękiem najądrza i/lub jądra, rumieniem skóry moszny, gorączką.
- Ostre zapalenie najądrza/jądra może przejść w **zapalenie przewlekłe**. Często nie daje ono subiektywnych dolegliwości, a objawia się zmniejszoną liczebnością plemników w nasieniu, zwiększoną liczbą plemników nieruchomych lub martwych oraz o nieprawidłowej budowie, zwiększoną lepkością nasienia i zwiększoną liczebnością leukocytów. Czasem dołączają się zaburzenia seksualne np. brak lub niepełny wzwód, przedwczesny wytrysk nasienia, osłabienie popędu płciowego.

Diagnostyka

- morfologia krwi (leukocytoza),
- ultrasonografia pozwala na różnicowanie ostrego zapalenia najądrza/jądra od skrętu powrózka nasiennego.

Postępowanie lekarskie

Chory z ostrym zapaleniem jądra i/lub najądrza wymaga hospitalizacji i pozajelitowego podawania antybiotyków. Ulgę przynosi wysokie ułożenie jąder przy pomocy podpaski mosznowej. Przy zapaleniu przewlekłym podaje się doustnie antybiotyki (najlepiej terapia celowana lub o szerokim spektrum działania), niesterydowe leki przeciwzapalne, czasem glikokortykoidy.

2.7.2. Zapalenie stercza i pęcherzyków nasiennych (*prostatitis, vesiculitis*)

Etiologia - u mężczyzn przed 40 r.ż. patogenami są głównie drobnoustroje przenoszone drogą płciową, a po 40 roku życia *Escherichia coli*, rzadziej *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Streptococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*.

Objawy kliniczne

- Zapalenie gruczołów dodatkowych męskiego układu płciowego może doprowadzić do zaburzeń w składzie plazmy nasienia i w konsekwencji do pogorszenia ruchliwości plemników.
- **Ostre zapalenie pęcherzyków nasiennych** często przebiega z **ostrym zapaleniem gruczołu krokowego** i powoduje bóle w kroczu, okolicy krzyżowej, częste i bolesne oddawanie moczu, ropomocz, leukocyto- i hamatospermię (obecność krwinek białych i czerwonych w nasieniu).
- Ostre zapalenie gruczołów dodatkowych może przejść w **zapalenie przewlekłe**, które nie daje objawów klinicznych poza, często niespecyficznymi, zmianami w nasieniu. pH nasienia przesunięte w stronę zasadową wskazuje na zaburzenie czynności gruczołu krokowego, a w kwaśną, pęcherzyków nasiennych.

Diagnostyka i postępowanie lekarskie

- wywiad,
- morfologia krwi, badanie ogólne moczu, posiew moczu, antybiogram,
- badanie nasienia, posiew nasienia, antybiogram,
- badanie palpacyjne *per rectum*,
- ultrasonografia transrektalna.

Leczenie polega na długotrwałym (do 6 tyg.) podawaniu leków przeciwbakteryjnych, zgodnie z posiewem i leków przeciwzapalnych.

2.7.3. Łagodny przerost gruczołu krokowego (BPH ang. *benign prostatic hyperplasia*)

Etiologia

Wykazano, że obecność metabolitów testosteronu, DHT i estradiolu jest związana z rozwojem BPH. DHT wiąże się ze specyficznymi receptorami w komórkach gruczołu krokowego (mięśnie gładkie, tkanka łączna, nabłonek gruczołowy) i pobudza je do proliferacji. Estrogeny, których stężenie w gruczole krokowym wzrasta wraz

z wiekiem, zwiększając liczbę receptorów dla DHT. Zaburzenie stosunku stężeń steroidów płciowych i zmiany w liczbie ich receptorów są prawdopodobnie przyczyną powstania i rozwoju BPH. Łagodny rozrost gruczołu krokowego nie występuje u hipogonadyków.

Objawy kliniczne

Choroba występuje u mężczyzn już po 50-tym roku życia. Objawy kliniczne wynikają z utrudnionego opróżniania i podrażnienia pęcherza moczowego. Najczęściej występują: częstomocz, parcia naglące, nietrzymanie moczu z parcia, oddawanie moczu w nocy (nokturia), oddawanie moczu kroplami, zatrzymanie moczu. Stężenie PSA we krwi chorych z BPH jest zwykle prawidłowe, ale zależy od wielkości gruczolaka.

Diagnostyka

BPH należy różnicować z zapaleniem i rakiem gruczołu krokowego (patrz diagnostyka przy zapaleniu gruczołów dodatkowych męskiego układu płciowego).

Postępowanie lekarskie

W leczeniu farmakologicznym stosuje się inhibitory 5 α -reduktazy w celu zmniejszenia wpływu androgenów na gruczoł krokowy oraz α -blokery, które zmniejszają napięcie mięśni gładkich stercza i ułatwiają oddawanie moczu.

W leczeniu chirurgicznym wykonuje się usunięcie gruczolaka drogą przezbrzuszną lub elektroresekcję przezcewkową.

2.8. NOWOTWORY MĘSKIEGO UKŁADU PŁCIOWEGO

2.8.1. Nowotwory jąder

Nowotwory jąder wywodzące się z płodowych komórek płciowych (GCT ang. *germ cell tumours*)

Nowotwory te, zwane również zarodkowymi, stanowią 0,5-1% wszystkich nowotworów występujących u mężczyzn i 4-5% nowotworów męskich narządów płciowych. Częstość występowania nowotworów złośliwych jądra w europejskiej populacji mężczyzn wynosi 0,9-11,8/100 000/rok.

GCT wywodzą się z pierwotnych, płodowych komórek płciowych - gonocytów. Stanowią ok. 95% wszystkich nowotworów jąder i wszystkie uważane są za złośliwe. Należą do nich nowotwory takie jak:

- **nasieniaki** (*seminoma*), które stanowią ok. 48% nowotworów pochodzenia zarodkowego. W wieku poniżej 20 lat stanowią ok. 6% nowotworów wywodzących się z komórek płciowych, w wieku między 20 a 40 lat - 51%, a powyżej 40 lat - 80%.
- **nowotwory nienasieniakowate** stanowią ok. 52% nowotworów pochodzenia zarodkowego. W wieku poniżej 20 lat stanowią 61% wszystkich nowotworów wywodzących się z komórek plemnikotwórczych, w wieku 20-40 lat - 24%, a powyżej 40 lat - 15%. Wśród nowotworów zarodkowych nienasieniakowatych wyróżnia się:
 - **raki zarodkowe** (*carcinoma embryonale*) utworzone z prymitywnych, polimorficznych komórek, które tworzą lite pasma lub układy łukowate, brodawkowate, gruczołowate, produkują alfa-fetoproteinę (AFP).
 - **kosmówczaki** (*choriocarcinoma*) produkują ludzką gonadotropinę łożyskową (hCG), ludzki łożyskowy laktogen (HPL) i ciężkowo specyficzną β_1 -glikoproteinę (SP₁).
 - **potworniaki** (*teratoma*), utworzone z tkanek dojrzałych i płodowych pochodzących z jednego lub wszystkich elementów zarodka, tj. ektodermy, entodermy, mezodermy.

Do grupy ryzyka rozwoju raka jądra zalicza się mężczyzn z:

- zaburzeniami zstępowania jąder,
- rakiem jednego jądra,
- zaburzeniami różnicowania płciowego przy obecności chromosomu Y w kariotypie (DSD),
- brakiem wrażliwości na androgeny,
- zespołem Klinefeltera,
- wrodzonymi zaburzeniami biosyntezy testosteronu,
- zaburzeniami czynności kanalików plemnikotwórczych (objawiające się oligo- lub azoospermia).

Objawy kliniczne

Pierwsze objawy kliniczne GCT to zwykle niebolesne powiększenie, stwardnienie lub nierówność powierzchni jądra. Niekiedy pierwszymi objawami są ból i rozpieranie moszny sugerujące zapalenie jądra. Zdarza się, że chory zgłasza się do lekarza z powodu klinicznych objawów przerzutów np. ból w okolicy lędźwiowej, wodonercze z objawami kolki nerkowej, kaszel, duszność, powiększenie węzłów chłonnych nadobojczykowych. Większość chorych ma złe jakościowo i ilościowo parametry nasienia w chwili rozpoznania.

Przebieg choroby jest dość gwałtowny. Stosunkowo szybko powstają przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych (zaotrzewnowych), a drogą krwionośną do płuc. Zmienione nowotworowo zaotrzewnowe węzły chłonne mogą uciskać na moczowód powodując zastój moczu u układzie kielichowo-miedniczkowym nerki lub na naczynia żyłne powodując obrzęki kończyn dolnych.

Diagnostyka

- **Wywiad** powinien uwzględnić objawy podmiotowe, ale także przebyte choroby układu moczowo-płciowego i choroby nowotworowe występujące w rodzinie.
- **Badanie przedmiotowe** z badaniem palpacyjnym jąder oraz węzłów chłonnych
- **Badania laboratoryjne:**
 - morfologia, elektrolity, badania biochemiczne nerek,
 - badanie stężenia markerów nowotworowych we krwi:
 - ⇒ **AFP** (alfa-fetoproteina, norma < 6 ng/ml), wydzielana przez nienasieniaki
 - ⇒ **β-hCG** (ludzka gonadotropina kosmówkowa, norma < 5 U/l), wydzielana przez nienasieniaki i niewielki odsetek nasieniaków;
 - ⇒ **NSE** (neuroenolaza), marker nasieniaków;
 - ⇒ **LDH** (dehydrogenaza mleczanowa), jest znacznikiem rozpadu komórkowego.
- Badanie ultrasonograficzne jąder i jamy brzusznej.
- Tomografia komputerowa jamy brzusznej i klatki piersiowej.
- Badanie nasienia, gdy chory chce zdeponować swoje nasienie w banku nasienia

Postępowanie lekarskie

Standardowym leczeniem raków jądra typu zarodkowego jest **usunięcie chirurgiczne gonady**. Uzupełniające zastosowanie **chemio-, radioterapii** czy **limfadenektomii zaotrzewnowej** jest uzależnione od stopnia zaawansowania klinicznego choroby nowotworowej. Wszyscy chorzy przed podjęciem leczenia powinni być poinformowani o wpływie leczenia na płodność oraz o możliwości zdeponowania nasienia w banku nasienia.

Carcinoma in situ kanalików plemnikotwórczych (CIS)

Jest to stan przedrakowy jądra tzw. **wewnątrzkanalikowy nowotwór jądra z komórek płciowych**. Charakteryzuje się obecnością w nabłonku plemnikotwórczym komórek wykazujących cechy morfologiczne i biochemiczne typowe dla płodowych komórek płciowych - gonocytów. Uważa się, że komórki CIS są prekursorami nowotworów jądra wywodzących się z płodowych komórek płciowych (GCT), oprócz nasieniaka spermatocytarnego.

Etiologia

Postuluje się, że komórki CIS są gonocytami, które uległy nowotworowej transformacji jeszcze w okresie płodowym i przetrwały zamiast ulec przemianie w spermatogonie. GCT rozwijają się dopiero po okresie dojrzewania płciowego i przypuszcza się, że przemianie CIS w GCT sprzyjają wysokie stężenia steroidów płciowych i gonadotropin.

Objawy kliniczne

CIS nie daje objawów klinicznych. Czasem można jednak stwierdzić zmniejszenie objętości jądra i zmianę jego konsystencji. Jest to spowodowane degeneracją nabłonka plemnikotwórczego oraz szkliwieniem kanalików plemnikotwórczych. U ok. 70% chorych obserwuje się oligozoospermię znacznego stopnia. Poziomy markerów nowotworowych we krwi są prawidłowe. Zagrożenie rozwojem inwazyjnego raka w przypadkach nieleczonego CIS wynosi 50% w ciągu 5 lat.

Diagnostyka

- **Kliniczna ocena jąder** - badanie objętości i konsystencji jąder oraz badanie nasienia powtarzane w krótkich odstępach czasu np. co 6 miesięcy, może być pomocne dla wczesnego wykrycia zmian w gonadach osób należących do grup ryzyka.
- **Biopsja chirurgiczna jądra** jest najbardziej polecaną metodą wykrywania CIS. Oprócz rutynowej oceny histologicznej tkanki jądra wykonuje się **barwienia immunohistochemiczne** przeciwko antygenom płodowym obecnym w patologicznych komórkach. Najczęściej stosuje się przeciwciała przeciwko **fosfatazie alkalicznej** typu łożyskowego (**PLAP** ang. *placental like alkaline phosphatase*). Jest to enzym obecny w cytoplazmie gonocytów płodowych, ale także w cytoplazmie komórek CIS i nasieniaka.
- **Ultrasonografia** jąder może być metodą wstępnej kwalifikacji do biopsji. Charakterystyczne jest w niektórych przypadkach występowanie w jądrach rozsianych mikrozwapnień (obraz zamieci śnieżnej).

Postępowanie lekarskie

- **Radioterapia** powoduje zniszczenie komórek CIS wraz z komórkami plemnikotwórczymi. Czynność komórek Leydiga zostaje zachowana lub nieznacznie obniżona. Radioterapia to najskuteczniejsza i mająca najmniej działań ubocznych metoda leczenia CIS.
- **Usunięcie jądra**
- **Chemioterapia** okazała się nieskuteczna w wielu przypadkach CIS, a ponadto wykazuje szereg niekorzystnych działań ubocznych.

Gonadoblastoma

Jest to nowotwór wywodzący się ze sznurów płciowych (pierwotnych kanalików plemnikotwórczych). W guzie obecne są płodowe komórki płciowe (gonocyty) i somatyczne komórki sznurów płciowych. *Gonadoblastoma* tworzy najczęściej dobrze ograniczone gniazda, w których często znajdują się ogniska zwapnienia i zeszkliwienia. Biologia i historia naturalna tego nowotworu nie są dokładnie poznane. Nie wiadomo, bowiem, dlaczego część z nich ulega zmianom wstecznym (zwapnienie, zeszkliwienie), a ok. 50% ulega przemianie w GCT. Za tym ostatnim przemawia obecność dużej liczby gonocytów o aneuploidalnej zawartości DNA w jądrach komórkowych.

Gonadoblastoma występuje najczęściej w gonadach z zaburzeniami różnicowania płciowego. W karyotypie obecny jest zawsze chromosom Y. Nowotwór ten występuje także w jądrach niezstąpionych, położonych w jamie brzusznej.

Diagnostyka i postępowanie lekarskie

U dzieci z obojnaczymi narządami płciowymi wskazane jest obustronne usunięcie gonad. U chorych z małym nasileniem zaburzeń różnicowania płciowego wykonuje się tylko biopsję diagnostyczną. Pozostawienie gonad wymaga ich częstej kontroli lekarskiej.

Nowotwór jąder wywodzący się z komórek Leydiga (*leydigioma*)

Guzy te stanowią 1-3% wszystkich nowotworów jąder. Zwykle mają niewielkie rozmiary (1-2,5 cm średnicy) i występują jednostronnie (w 5-10% przypadków obustronnie). Duże guzy (ok. 5 cm średnicy), z wysokim indeksem mitotycznym i dużą atypią komórkową mogą być złośliwe (ok. 10% przypadków). Guzy z komórek Leydiga są aktywne hormonalnie i wydzielają duże ilości testosteronu, a niekiedy estrogenów. *Leydigioma* występują głównie w trzech grupach wiekowych: przeddojrzewaniowej (5-9 lat), dorosłych mężczyzn (30-35 lat) i starszych mężczyzn (ok. 60 lat).

Objawy kliniczne

- U **dzieci** występuje najczęściej przedwczesne dojrzewanie płciowe (zwykle przyspieszony wzrost długości ciała, powiększenie zewnętrznych narządów płciowych, pojawienie się owłosienia łonowego) oraz powiększenie i wzmoczona konsystencja zwykle jednego jądra.
- U **dorosłych** oprócz wzmocnienia konsystencji, niebolesnego powiększenia jądra obserwuje się ginekomastię, oligozoospermie, obniżone libido oraz rzadziej atrofię drugiego jądra.

Diagnostyka

- **badania hormonalne** - zwykle stwierdza się podwyższenie stężenia testosteronu, estradiolu, przy niskim stężeniu gonadotropin we krwi i podwyższenie poziomu 17-ketosteroidów w moczu. W teście z hCG obserwuje się nadmierne wydzielanie estradiolu, niewspółmierne do wydzielania testosteronu;
- **ultrasonografia jąder;**
- konieczne jest **różnicowanie z GCT** (patrz postępowanie diagnostyczne w nowotworach wywodzących się z komórek płciowych).

Postępowanie lekarskie

W przypadku małych, ograniczonych *leydigoma* usuwa się **chirurgicznie** tylko sam guz (potwierdzając rozpoznanie doraźnym badaniem histopatologicznym). Rozplem komórek Leydiga w całej gonadzie lub duże guzy są wskazaniem do usunięcia jądra.

Kliniczne objawy hormonalnej czynności *leydigoma* cofają się zwykle w ciągu roku od operacji. Mimo to wskazana jest obserwacja pacjenta wraz z okresową kontrolą poziomu testosteronu i estradiolu we krwi przynajmniej przez 5 następnych lat. W rzadkich przypadkach obserwuje się wzrost *leydigoma* w drugim jądrze.

Nowotwór jąder wywodzący się z komórek Sertoliego (*sertolioma*)

Jest to patologiczny rozplem komórek Sertoliego ograniczony zwykle do kanalików plemnikotwórczych. Są to najczęściej nowotwory łagodne. Występują przeważnie w pierwszych 20 latach życia. Mogą występować rodzinnie.

Objawy kliniczne

Większość chorych nie ma żadnych objawów lub są one ograniczone do gonady (powiększenie, stwardnienie, nierówność powierzchni). Mogą dotyczyć jednego lub obu jąder. U części chorych występują objawy endokrynologiczne w postaci przedwczesnego dojrzewania płciowego, ginekomastii, podwyższonych poziomów testosteronu i estradiolu w surowicy krwi oraz 17-ketosteroidów w moczu. Nowotworom tym może towarzyszyć nadczynność innych gruczołów wydzielania wewnętrznego, a także śluzak serca i zaburzenia pigmentacji skóry. W przypadku złośliwego typu *sertolioma*, przerzuty są obserwowane niezwykle rzadko.

Diagnostyka i postępowanie lekarskie

Po wstępnej diagnostyce (patrz diagnostyka GCT), **chirurgicznie** usuwa się jądro.

Inne nowotwory jądra

- **Chłoniaki złośliwe (*lymphoma*)** stanowią 1-8% wszystkich nowotworów jąder. Jako nowotwory pierwotne występują najczęściej u starszych mężczyzn. Jądra są najczęstszym wtórnym umiejscowieniem chłoniaków w każdej grupie wiekowej. Główne objawy kliniczne to powiększenie jądra, które narasta stopniowo oraz objawy ogólne choroby.
- **Ogniska białaczkowe (*leucaemia*)** w jądrach występują najczęściej w okresie przeddojrzewaniowym. Objawy kliniczne to zwykle niebolesne powiększenie jądra.
- **Rakowiak (*carcinoid*)** zbudowany jest z komórek zwanych komórkami Kultschitsky'ego, które w warunkach prawidłowych znajdują się w nabłonku przewodu pokarmowego i oskrzeli. Komórki rakowiaka wydzielają kininy i prostaglandyny. Objawy kliniczne rakowiaka dotyczą zwykle samej gonady (powiększenie, bolesność, wzmożona konsystencja jądra), ale w 6% przypadków obserwuje się objawy ogólne w postaci napadowego czerwienienia skóry, bólów brzucha, biegunki, rzadziej stanów skurczowych oskrzeli. Nieoperowany rakowiak szybko daje przerzuty.
- **Nowotwory przerzutowe** występują w jądrze w przebiegu raka gruczołu krokowego, jelita grubego, nerki i układu współczulnego.

2.8.2. Rak gruczołu krokowego

Etiologia

Czynnikiem promującym rozwój raka gruczołu krokowego mogą być zaburzone proporcje stężeń hormonów płciowych oraz przewlekłe zapalenie. Choroba ta nie rozwija się u hipogonadyków.

Objawy kliniczne

U mężczyzn po 65 roku życia wzrasta częstość występowania raka gruczołu krokowego, najczęściej *adenocarcinoma*. W części przypadków obserwuje się objawy kliniczne podobne jak w BPH (patrz roz. 2.7.3). Większość pacjentów nie wykazuje jednak żadnych objawów choroby nowotworowej, a raka prostaty stwierdza się dopiero po śmierci z innej przyczyny, podczas autopsji. Pierwsze objawy mogą też być spowodowane przerzutami, najczęściej do kości. U chorych z rakiem gruczołu krokowego stwierdza się wzrost stężenia PSA.

Diagnostyka

Badanie *per rectum* wraz z oznaczeniem stężenia PSA w surowicy krwi oraz biopsja stercza pod kontrolą USG.

Postępowanie lekarskie

Wybór sposobu leczenia zależy od stopnia złośliwości histologicznej nowotworu, stadium zaawansowania, wieku i ogólnego stanu zdrowia chorego. Stosuje się:

- prostatektomię radykalną (chirurgiczne usunięcie całego gruczołu krokowego) wraz z pęcherzykami nasiennymi i regionalnymi węzłami chłonnymi,
- tele- i brachyterapię,
- kastrację chirurgiczną lub farmakologiczną (podawanie antyandrogenów i agonistów/antagonistów GnRH).

2.9. ZABURZENIA MĘSKICH REAKCJI PŁCIOWYCH

2.9.1. Zaburzenie ukierunkowania popędu płciowego i sposobu stymulacji seksualnej

Syn. parafilia, dawniej zбочenie, dewiacja lub perwersja seksualna. Istotą tych zaburzeń jest dążenie do niezwykłego obiektu seksualnego lub sposobu stymulacji seksualnej i przedkładanie go nad powszechnie uznany sposób realizacji potrzeby seksualnej.

- **Zaburzenia ukierunkowania popędu płciowego**

Częściej spotykane są:

- **pedofilia** - preferowanym sposobem osiągania satysfakcji seksualnej są kontakty seksualne z dziećmi w okresie przedpokwitaniowym lub wczesnej fazie pokwitania (F65.4),
- **gerontofilia** - osiąganie satysfakcji seksualnej możliwe jest tylko poprzez kontakty z osobami w znaczenie zaawansowanym wieku (F65.8),
- **zoofilia** - preferowanym sposobem osiągania satysfakcji seksualnej jest wykonywanie czynności seksualnych przy udziale zwierząt (F65.8);
- **nekrofilia** - stan, w którym bodźcem stymulującym seksualnie mogą być jedynie ludzkie zwłoki (F65.8).

Homoseksualizm, czyli zaangażowanie psychoemocjonalne i pociąg seksualny do osób tej samej płci, kiedyś uważany był za parafilię. Obecnie jest zaliczany do **odmian orientacji seksualnych** obok heteroseksualizmu, czyli popędu do płci przeciwnej oraz biseksualizmu, czyli popędu do osób obu płci. W 1973 roku Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne wykreśliło homoseksualność z międzynarodowej listy zaburzeń psychicznych. W 1990 roku również WHO wykreśliła homoseksualizm z Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10. Badania psychologiczne wskazują, że homoseksualność *per se* nie wiąże się z jakimikolwiek zaburzeniami psychicznymi, ani też do nich nie prowadzi. Niezależnie od orientacji homoseksualnej czy heteroseksualnej, mogą się pojawiać zaburzenia wynikające z problemów związanych z rozwojem i akceptacją własnej seksualności. Zaburzenia te, wspólne dla wszystkich orientacji, według ICD-10 dzieli się na:

- zaburzenie dojrzewania seksualnego (F66.0.1),
- orientacja seksualna niezgodna z ego (egodystoniczna) (F66.1.1),
- zaburzenie związków seksualnych (F66.2.1).

- **Potrzeba niezwyklej okoliczności dla odbycia aktu płciowego:**
 - **transwestytyzm** (eonizm, metatropizm) – upodobnianie się do osoby płci przeciwnej poprzez ubiór i zachowanie w celu osiągnięcia satysfakcji emocjonalnej (transwestytyzm podwójnej roli – F64.1), bądź seksualnej (transwestytyzm fetyszystyczny F65.1).
 - **fetyzizm** - uzyskiwaniu satysfakcji seksualnej głównie lub wyłącznie w wyniku kontaktu z obiektem pobudzającym – fetyszem, często kojarzących się z partnerem seksualnym, zwykle dla aktywności masturbacyjnej (F65.0)
 - **sadyzm** - potrzeba sprawiania cierpień fizycznych i psychicznych partnerowi seksualnemu (F65.5 – sado-masochizm)
 - **masochizm** - oczekiwanie i doznawanie cierpień od partnera seksualnego
 - **ekshibicjonizm** - obnażanie się przy osobach płci przeciwnej, zwykle podczas aktywności masturbacyjnej (F65.2)
 - **podglądactwo** (voyeuryzm, skoptofilia) - stan, w którym jedynym lub preferowanym sposobem osiągania satysfakcji seksualnej jest podglądanie praktyk seksualnych innych osób oraz wykonywanie w tym czasie masturbacji (F65.3)

Leczenie parafilii sprowadza się głównie do psychoterapii.

2.9.2. Zaburzenia nasilenia popędu płciowego

Ocena nasilenia popędu płciowego jest w dużym stopniu zależna od norm kulturowych przyjętych w danym społeczeństwie. Mimo to, można stwierdzić zaburzenia nasilenia popędu płciowego, takie jak:

- **wzmocnienie popędu płciowego**, gdy życie seksualne ma znaczenie pierwszoplanowe, a współżycie płciowe z jednym partnerem nie wystarcza do zaspokojenia seksualnego. Może wystąpić w postaci:
 - hiperseksualizmu (syn. hiperlibidemia, erotomania, *satyriasia*) - uporczywa potrzeba uprawiania stosunków płciowych, przesłaniająca inne potrzeby oraz niezwykle częste zmiany partnerów seksualnych,
 - patologicznego samogwałtu (masturbacji), uprawianego przez dorosłych zamiast stosunków płciowych, mimo możliwości ich utrzymywania.

Przyczyną tych zaburzeń mogą być:

 - kompensacja poczucia niższości, nieśmiałości, braku osiągnięć w innych dziedzinach życia,
 - potrzeba ciągłego sprawdzania swoich możliwości seksualnych,
 - reakcje nerwicowe,
 - choroby psychiczne,
 - choroby organiczne np. uszkodzenia mózgu, alkoholizm, narkomania.
- **Obniżenie lub brak popędu płciowego** - brak zainteresowania partnerem seksualnym (aseksualizm). **Przyczyną** mogą być:
 - stłumienie potrzeb seksualnych na skutek braku możliwości prawidłowego zaspokojenia popędu płciowego np. więźniowie,
 - reakcje nerwicowe,
 - choroby psychiczne np. depresja,
 - zaburzenia hormonalne np. hipogonadyzm,
 - przewlekłe, wyniszczające choroby organiczne,
 - silnie działające leki psychotropowe.

Leczenie zaburzeń popędu płciowego

- leczenie choroby podstawowej,
- eliminacja czynników sprzyjających powstaniu zaburzenia,
- psychoterapia.

2.9.3. Zaburzenia wzwodu (*impotentio*)

Polegają na niemożności uzyskania i utrzymania wzwodu prącia, tak by mogło dojść do satysfakcjonującego stosunku płciowego.

Etiologia - przyczyną mogą być zaburzenia:

- **psychogenne** (10-30%) - zaburzenia erekcji występują nagle, zwykle tylko podczas kontaktu seksualnego z partnerką, w sytuacjach powodujących stres. Utrzymują się one okresowo. Samoistne wzwody nocne i poranne są zachowane. Podczas masturbacji nie ma zaburzeń wzwodu i ejakulacji. Libido może być obniżone. Przyczyna ta dominuje u mężczyzn poniżej 40 roku życia.
- **organiczne** (ok. 85%) - niemożność uzyskania wzwodu występuje stale, brak jest wzwodów nocnych, libido może być zachowane lub jest obniżone. Przyczyny te dominują u mężczyzn starszych, powyżej 45 roku życia. Wśród przyczyn organicznych wyróżnia się:
 - **powikłania chorób układu krążenia** (ok. 30-50%) - miażdżycy naczyń tętniczych i żylnych, nadciśnienie tętnicze i choroba niedokrwienna serca;
 - **powikłania cukrzycy** (ok. 30%) - zmiany zarówno w naczyniach krwionośnych i w obwodowym przewodnictwie nerwowym;
 - **choroby neurologiczne** (ok. 18%) - są najczęściej spowodowane urazami kręgosłupa i mózgu, chorobami OUN (parkinsonizm, udar, nowotwór, stwardnienie rozsiane), obwodowymi neuropatiami;
 - **leki** (ok. 8%) niektóre leki hormonalne (estrogeny, antyandrogeny), leki stosowane w nadciśnieniu tętniczym (np. beta-blokery), leki uspokajające, nasenne i przeciwpadaczkowe;
 - **zaburzenia hormonalne** (ok. 5%) - mogą wynikać z obniżenia poziomu testosteronu, podwyższenia poziomu prolaktyny i/lub estradiolu. Zaburzenia hormonalne mogą być skutkiem obniżonej czynności gonad, a także być wynikiem zaburzeń czynności kory nadnerczy, przysadki, tarczycy (nadczynność lub niedoczynność), nerek i wątroby;
 - **uzależnienia** - alkoholizm, narkotyki, papierosy. Palenie ponad 20 papierosów dziennie przez 20 lat może być przyczyną uszkodzenia naczyń krwionośnych prącia i zaburzeń wzwodu u 75% palaczy.
- **mieszane (ok. 15%)** - najczęściej u mężczyzn powyżej 40 roku życia
- **nieznane (ok. 5%)**
- **choroby prącia** - powodują mechaniczne utrudnienie wzwodu na skutek:
 - wrodzonej wady anatomicznej prącia
 - nieprawidłowości w błonie białawej prącia np. w chorobie Peyroniego (*induratio penis plastica*), po urazach
 - nieprawidłowej czynności mięśni gładkich ścian ciał jamistych np. zwłóknienie przy cukrzycy, miażdżycy naczyń krwionośnych
 - nieprawidłowego przepływu krwi w naczyniach krwionośnych prącia np. przy przecieku żylnym pomiędzy ciałami jamistymi (wada wrodzona, po urazach)

Diagnostyka

- **Wywiad** powinien uwzględniać opis sytuacji, w jakich występuje zaburzenie wzwodu, obecność wzwodów nocnych, porannych i podczas masturbacji, obecność chorób, które mogłyby być przyczyną zaburzeń wzwodu, wykaz przyjmowanych leków, używek (alkohol, papierosy, narkotyki), opis trybu życia (obciążenie pracą, streśsy, sen itd.).
- **Badanie internistyczne oraz urologiczne** ze szczególnym uwzględnieniem stanu zewnętrznych narządów płciowych, gruczołu krokowego i jąder.
- **Badania laboratoryjne:**
 - badania podstawowe: morfologia krwi, wskaźniki biochemiczne czynności wątroby, nerek, lipidogram, proteinogram, poziom glukozy we krwi
 - badania hormonalne: LH, FSH, testosteron, estradiol, prolaktyna, TSH.
- **Badanie przepływu krwi przez prącie:** ultrasonografia dopplerowska.
- **Badanie neurologiczne**

Postępowanie lekarskie

- **W impotencji psychogennej:**

- edukacja seksualna,
- psychoterapia indywidualna i obu partnerów seksualnych (m.in. zmiana nastawienia do seksu, rozwiązywanie problemów psychologicznych, a głównie ułatwienie wzajemnego porozumienia między partnerami),
- pozorowane podawanie leków (placebo),
- zmiana trybu życia (unikanie stresów, przemęczenia pracą).

- **W impotencji o podłożu organicznym:**

- leczenie choroby podstawowej,
- odstawienie leków niekorzystnie wpływających na potencję,
- podawanie testosteronu przy obniżeniu jego stężenia we krwi.
- **farmakoterapia doustna:**
 - ⇒ **leki niespecyficzne:** bromokryptyna, johimbina, apomorfina, fentolamina, arginina, naltrekson, leki homeopatyczne i ziołowe;
 - ⇒ **leki specyficznie poprawiające wzwód:** sildenafil, wardenafil, tadalafil. Leki te różnią się czasem działania, najkrótszy czas działania wykazuje wardenafil, a najdłuższy tadalafil. Mechanizm działania tych leków polega na zahamowaniu aktywności enzymu fosfodiesterazy-5 rozkładającego cGMP. cGMP jest substancją wytwarzaną w odpowiedzi na pojawienie się tlenku azotu, który powoduje rozkurcz komórek mięśni gładkich ciał jamistych i tętnic prącia. Zahamowanie degradacji cGMP umożliwia silniejszy i dłuższy wzwód.
- **farmakoterapia miejscowa**
 - ⇒ wstrzyknięcia do ciała jamistego: papaweryny, fentolaminy, prostaglandyny E1, pojedynczo lub w mieszaninie,
 - ⇒ nitrogliceryna (plaster lub maść na skórę prącia i moszny),
 - ⇒ PGE1 w żelu do aplikacji docewkowej,
 - ⇒ aparat próżniowy - cylinder zakładany na prącie, połączony z pompą do wytwarzania podciśnienia, które powoduje napłynięcie krwi do ciał jamistych. Po uzyskaniu wzwodu na podstawę prącia nakładana jest gumowa opaska, która uniemożliwia odpłynięcie krwi. Nie może ona być utrzymywana dłużej niż 30 minut.
- **leczenie operacyjne** - protezy wewnętrzne prącia implantowane do ciał jamistych z tworzyw sztucznych, mogą być półsztywne lub czasowo wypełniane płynem (hydrauliczne).

2.9.4. Zaburzenia wytrysku

A. Brak wytrysku (*anejaculatio*)

Etiologia

- **Wytrysk wsteczny** (*ejaculatio retrograda*) polega na przedostawaniu się nasienia do pęcherza moczowego i braku wytrysku na zewnątrz. Wzwód prącia i orgazm są zwykle prawidłowe. W moczu stwierdza się plemniki. Wytrysk wsteczny może wystąpić na skutek:
 - ⇒ zaburzeń neurogennych:
 - o uszkodzenia rdzenia kręgowego (uraz, guz, zwężenie kanału kręgowego)
 - o neuropatie (cukrzyca, stwardnienie rozsiane)
 - o operacje w przestrzeni zaotrzewnowej (uszkodzenie dróg nerwowych)
 - ⇒ zaburzeń czynności szyi pęcherza moczowego
 - ⇒ wad wrodzonych pęcherza (ekstrofia)
 - ⇒ po zabiegach na gruczole krokowym
 - ⇒ instrumentacji dróg moczowych (zastawki cewki tylnej)
- **Brak płynu nasiennego** (niedorozwój pęcherzyków nasiennych, gruczołu krokowego)
- **Całkowite uszkodzenie dróg nerwowych (paraplegia).**

- **Czynnościowy brak wytrysku** - podczas stosunku płciowego nie dochodzi do wystąpienia wytrysku, mimo że stosunek trwa odpowiednio długo i utrzymuje się wzwód prącia. Stosunek płciowy zostaje przerwany na skutek fizycznego zmęczenia partnerów. W większości przypadków występuje brak lub słaby orgazm. Zaburzenie to może być spowodowane reakcją nerwicową, spożyciem alkoholu, narkotyków, leków psychotropowych (np. tiorydazyna, chloropromazyna, ismelina), uszkodzeniem obwodowego układu nerwowego, po urazach rdzenia kręgowego.

Postępowanie lekarskie

W wytrysku wstecznym:

- ⇒ leczenie farmakologiczne (leki alfa-adrenergiczne np. efedryna, midodrin, oxedrin lub antycholinergiczne np. bromfeniramina, leki przeciwdepresyjne np. imipramina, desipramina),
- ⇒ pozyskiwanie plemników z moczu do inseminacji lub zapłodnienia *in vitro*.
- ⇒ pozyskiwanie plemników z najądrza lub jądra do zapłodnienia *in vitro*.

W uszkodzeniu dróg nerwowych:

- ⇒ stymulacja wibratorem
- ⇒ elektrostymulacja spłotu podbrzusznego.

W czynnościowym braku wytrysku:

- ⇒ unikanie niekorzystnie działających czynników,
- ⇒ psychoterapia.

B. Wytrysk opóźniony (*ejaculatio retardata*)

Wytrysk pojawia się po bardzo długim czasie od rozpoczęcia stosunku płciowego. Przez cały czas może utrzymywać się prawidłowa erekcja.

Etiologia

- dysproporcja w budowie narządów płciowych partnerów,
- reakcje nerwicowe,
- schorzenia organiczne np. cukrzyca,
- brak atrakcyjności seksualnej partnerki,
- po alkoholu, lekach przeciwdepresyjnych

Postępowanie lekarskie

- leczenie choroby podstawowej,
- unikanie niekorzystnie działających czynników,
- psychoterapia.

C. Wytrysk przedwczesny (*ejaculatio praecox*)

Do wytrysku dochodzi przed wprowadzeniem członka do pochwy. Gdy do wytrysku dochodzi po wprowadzeniu członka do pochwy, ale po wykonaniu zaledwie kilku ruchów frykcyjnych, nazywa się **wytryskiem zbyt wczesnym** (czas trwania stosunku poniżej 2 min.).

Etiologia:

- zaburzenie wrodzone,
- długi okres wstrzemięźliwości płciowej,
- reakcje nerwicowe,
- zaburzenia psychiczne.

Postępowanie lekarskie

- leki przeciwdepresyjne, głównie inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny,
- leki miejscowo znieczulające np. lidokaina,
- psychoterapia obu partnerów,
- pozorowane leczenie lekami doustnymi (placebo),
- leki uspokajające.

2.9.5. Zaburzenia szczytowania

Przy prawidłowych reakcjach płciowych oraz prawidłowym przebiegu stosunku płciowego brak jest odczucia orgazmu. Częściej występuje u kobiet.

Etiologia

- reakcje nerwicowe np. lęk, rozproszenie uwagi, obawa przed zapłodnieniem,
- zaburzenia psychiczne np. depresja.

Postępowanie lekarskie

- unikanie sytuacji stresujących,
- psychoterapia,
- pozorowane leczenie lekami doustnymi (placebo),
- leki przeciwdepresyjne.

2.10. CHOROBY SUTKA U MĘŻCZYŹN

Powiększenie gruczołów piersiowych (*gynaecomastia*, syn. ginekomastia)

Jest to najczęstsza choroba sutka u mężczyzn. Zaburzenie to może pojawić się w każdym wieku. Ginekomastia spowodowana jest patologicznym rozrostem nabłonka przewodów wyprowadzających oraz rozrostem i obrzękiem tkanki łącznej podścieliska gruczołów sutkowych. Czasem towarzyszy temu rozrost tkanki gruczolowej i/lub tłuszczowej. Przy długotrwałej ginekomastii przeważają procesy włóknienia i szklwienia tkanki łącznej okołoprzewodowej.

Etiologia

- **Podwyższony stosunek stężenia wolnego (aktywnego biologicznie) estradiolu do wolnego testosteronu (E/T) we krwi**
- **Lokalnie zwiększona aktywność aromatazy**, enzymu przekształcającego testosteron do estradiolu.
- **Nadmierna wrażliwość gruczołu sutkowego na estrogeny.**
- **Wrodzony defekt receptora** androgenowego lub jego zablokowanie czynnikami egzogennymi (leki).

Powiększenie gruczołów sutkowych u osobników płci męskiej może występować:

- **u noworodków**, przyczyną jest wysokie stężenie estradiolu w krążeniu płodowo-łożyskowym. Powiększenie sutków ustępuje samoistnie zwykle w ciągu kilku tygodni, rzadziej utrzymuje się przez kilka miesięcy;
- w czasie **dojrzewania płciowego** ginekomastia obserwowana jest u około 50% prawidłowo dojrzewających chłopców. Powiększeniu towarzyszy bolesność gruczołów piersiowych. Zmiany te ustępują z reguły samoistnie w czasie nie dłuższym niż 2 lata. Niekiedy mogą przetrwać do okresu dojrzałości, a wtedy wymagane jest leczenie;
- ginekomastia **idiopatyczna** występuje u mężczyzn, u których nie stwierdza się żadnej przyczyny tego stanu;
- **u starszych mężczyzn** przyczyną jest obniżenie stężenia testosteronu i zwiększenie stężenia estradiolu we krwi;
- w **otyłości** - dochodzi do zwiększonej przemiany androgenów do estrogenów w nadmiernie rozwiniętej tkance tłuszczowej, w której znajduje się duża ilość enzymu aromatazy;
- **po lekach**, które zmniejszają dostępność testosteronu np. antyandrogeny, antagoniści aldosteronu (spironolacton);
- przy **nowotworach hormonalnie czynnych**, które wytwarzają androgeny lub/i estrogeny (np. *leydigoma*, *sertolioma*), ich prekursorzy (np. rak kory nadnerczy), a także przy nowotworach wytwarzających β -hCG (rak jądra, płuc);
- w **hipogonadyzmie pierwotnym** zmniejszonej biosyntezie androgenów w gonadach towarzyszy zwiększona ich aromatyzacja pod wpływem nadmiaru gonadotropin. Występuje wówczas podwyższenie stosunku E/T we krwi, czego objawem jest ginekomastia;

- przy **wrodzonych zaburzeniach biosyntezy testosteronu lub wrodzonym defekcie receptora androgenowego**, oprócz zaburzeń różnicowania narządów płciowych w okresie dojrzewania płciowego rozwija się ginekomastia;
- u chorych z przewlekłą **niewydolnością nerek i z marskością wątroby** dochodzi do niedostatecznej neutralizacji i eliminacji estrogenów oraz androgenów. Nadmiar androgenów ulega konwersji do estrogenów w tkankach obwodowych. Zwiększa się stosunek E/T we krwi;
- przy **nadczynności tarczycy** występuje wysokie stężenie SHBG, która głównie wiąże testosteron, prowadząc do obniżenia poziomu wolnego. Zwiększa się wówczas względne stężenie wolnego estradiolu, a w efekcie występuje podwyższenie stosunku E/T.

Diagnostyka i różnicowanie

- W **badaniu przedmiotowym** należy określić czy powiększenie sutków jest obustronne czy też jednostronne. Gruczoł sutkowy bada się poprzez ujęcie go pomiędzy palcem wskazującym a kciukiem, ocenia się utkanie, sprężystość oraz ruchomość tkanki gruczołowej względem podłoża. Należy zwrócić uwagę na obecność wydzieliny z brodawki sutkowej, która wydostaje się samoistnie lub przy ucisku.

Przy **raku sutka** u mężczyzn w ok. 60% przypadków wyczuwa się twarde guzki, często zrosnięty z podłożem, zwykle nieregularny, zaciągający skórę (objaw skórki pomarańczowej).

Stwierdzenie ginekomastii wymaga przeprowadzenia dokładnego badania przedmiotowego, ze szczególnym uwzględnieniem oceny jąder i obwodowych węzłów chłonnych. Należy także poszukiwać objawów nadczynności tarczycy, niewydolności wątroby i nerek oraz brać pod uwagę hormonalnie czynne nowotwory.

- **Badania hormonalne**
 - estradiol,
 - testosteron,
 - FSH i LH,
 - prolaktyna,
 - hormony tarczycy i TSH (przy podejrzeniu nadczynności tarczycy),
 - SHBG.
- **Badania obrazowe**
 - **ultrasonografia sutków** (ewentualnie także mammografia) mogą być pomocne przy różnicowaniu z nowotworem gruczołu piersiowego,
 - **ultrasonografia jąder** w celu wykluczenia nowotworu jądra,
 - w uzasadnionych przypadkach należy rozważyć **wykonanie ultrasonografii, tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego jamy brzusznej** ze zwróceniem szczególnej uwagi na nadnercza i węzły chłonne,
 - **badanie radiologiczne klatki piersiowej.**
- Badanie **poziomu markerów nowotworowych** we krwi przy podejrzeniu nowotworu wywodzącego się z komórek płciowych (patrz rozdz. 2.8.1).
- **Biopsja sutka** przy podejrzeniu raka gruczołu piersiowego.
- Badanie **poziomu biochemicznych wskaźników czynności nerek i wątroby.**

Postępowanie lekarskie

- "Fizjologiczna" ginekomastia okresu noworodkowego i pokwitaniowego nie wymaga interwencji lekarskiej, ale ginekomastia utrzymująca się po pokwitaniu wymaga leczenia.
- Jeżeli ginekomastia jest objawem zaburzeń ogólnoustrojowych, poprawę przynosi leczenie choroby podstawowej.
- Jeżeli przyczyną ginekomastii jest przyjmowanie leków, to powinny być one odstawione lub zastąpione innymi.
- Poprawę lub ustąpienie ginekomastii uzyskuje się poprzez zmianę stosunku E/T we krwi poprzez podawanie preparatów testosteronu i antyestrogenów (leków hamujących wiązanie estrogenów z receptorami tkankowymi) oraz inhibitorów aromatazy.

- Długotrwała ginekomastia jest zwykle niepodatna na leczenie farmakologiczne. Stosuje się wówczas leczenie chirurgiczne.

Nowotwory sutka u mężczyzn

Nowotwory sutka występują u mężczyzn znacznie rzadziej niż u kobiet, z częstością ok. 1%. U pacjentów z zespołem Klinefeltera obserwuje się nieco częściej raka sutka niż w ogólnej populacji mężczyzn. Rozpoznanie to należy jednak zawsze brać pod uwagę przy różnicowaniu powiększenia sutków u mężczyzn (patrz rozdział powyżej).

2.11. STARZENIE SIĘ MĘSKIEGO UKŁADU PŁCIOWEGO

Stan ten jest nieprawidłowo nazywany andropauzą (przez analogię do menopauzy u kobiet). U mężczyzn, inaczej niż u kobiet (w okresie przekwitania), nie występuje zatrzymanie czynności rozrodczych, a starzenie się układu płciowego przebiega powoli, stopniowo i nie dotyczy wszystkich mężczyzn. Dla zmian związanych z wiekiem starczym u mężczyzn zaproponowano nazwę **PADAM** (ang. *partial androgen deficiency in aging men*), andropenia lub późno występujący hipogonadyzm **LOH** (ang. *late-onset hypogonadism*).

U niektórych młodych mężczyzn występują wyraźne objawy niedomogi czynności hormonalnej gonad. Mówimy wtedy o **przedwczesnym zatrzymaniu czynności komórek Leydiga**.

Fizjologiczne starzenie się męskiego układu płciowego, nie należy mylić z patologicznym zatrzymaniem czynności plemnikotwórczej i dokrewnej jądra. Przyczyną tych zaburzeń jest uszkodzenie gonady (hipogonadyzm hipergonadotropowy) lub przysadki i/lub podwzgórza (hipogonadyzm hipogonadotropowy).

Objawy kliniczne

- **Niedomoga czynności jąder** u większości mężczyzn występuje dopiero po 70-tym roku życia. Składają się na nią:
 - **niedomoga czynności dokrewnej jąder**, kiedy wraz z wiekiem dochodzi do zmniejszenia liczby komórek Leydiga oraz do obniżenia ich reaktywności na działanie gonadotropin. U starzejącego się mężczyzny może dochodzić do obniżenia poziomu testosteronu we krwi. Testosteron całkowity stanowi sumę testosteronu krążącego w formie wolnej (aktywnego biologicznie) i testosteronu związanego z białkami osocza SHBG i albuminami. Z tych dwóch frakcji poziom testosteronu wolnego obniża się w znacznie większym stopniu na skutek wzrostu stężenia SHBG.
 - **niedomoga czynności nabłonka plemnikotwórczego**, gdy obserwuje się pogorszenie parametrów ilościowych (zmniejszenie objętości nasienia, oligozoospermia) i jakościowych (zwiększenie liczebności form nieprawidłowych plemników) nasienia. Niektórzy mężczyźni zachowuje jednak płodność nawet w 90 roku życia.
- **Niedomoga czynności podwzgórza i przysadki**. U starzejących się mężczyzn zmienia się amplituda pulsów i rytm dobowy wydzielania gonadoliberyny i gonadotropin oraz wzrasta wrażliwość przysadki na zwrotne hamowanie przez steroidy płciowe. W odróżnieniu od kobiet w okresie przekwitania, poziom gonadotropin we krwi u starzejących się mężczyzn nie jest pomocnym wskaźnikiem diagnostycznym. Niektórzy starsi mężczyźni z niskimi poziomami testosteronu we krwi wykazują prawidłowy poziom gonadotropin.
- **Oslabienie reakcji seksualnych**. Dochodzi do stałego obniżania zdolności do przeżywania orgazmu, wydłuża się okres refrakcji pomiędzy kolejnymi wzwodami i występują zaburzenia erekcji. Mniejszy jest również popęd płciowy. Częstość ejakulacji stopniowo zmniejsza się.
- Przewlekłe obniżenie stężenia testosteronu oprócz objawów ze strony układu płciowego może manifestować się **szeregiem objawów metabolicznych**:
 - **osteoporoza** tj. utratą masy kostnej objawiającą się zmniejszeniem gęstości tkanki kostnej, ścięciem warstwy korowej kości i zatarciem ich struktury beleczkowej. Doprowadza to do zwiększonej łamliwości kości, zniekształcenia trzonów kręgow i dolegliwości bólowych. Objawy te występują jednak znacznie rzadziej u mężczyzn niż u kobiet po okresie przekwitania.

- **anemią** tj. zmniejszeniem liczby krwinek czerwonych, obniżeniem poziomu hemoglobiny i wskaźnika hematokrytu.
- **wzrostem ilości tkanki tłuszczowej**, szczególnie w górnej połowie ciała, co sprzyja rozwojowi chorób układu krążenia oraz zmniejszeniem masy i siły mięśniowej.
- **zwiększeniem humoralnej i komórkowej odpowiedzi immunologicznej**, co prowadzi do częstszego występowania u starszych mężczyzn chorób autoimmunologicznych np. chorób reumatoidalnych.
- U starzejących się mężczyzn częściej obserwuje się **łagodny przerost i raka stercza**.

Diagnostyka:

- **wywiad** powinien uwzględniać oprócz poznania rodzaju dolegliwości, początek ich wystąpienia, nasilenie i przebieg,
- **badanie internistyczne oraz urologiczne** ze szczególnym uwzględnieniem stanu jąder, gruczołu krokowego i narządów płciowych,
- **badanie stężenia hormonów we krwi:** LH, FSH, testosteron, estradiolu,
- **badania podstawowe:** morfologia krwi, badanie ogólne moczu, wskaźniki biochemiczne czynności wątroby, nerek, kości, lipidogram,
- **wskaźniki czynności gruczołu krokowego – PSA,**
- **ultasonografia** jamy brzusznej i transrektalna,
- **badanie radiologiczne klatki piersiowej,**
- **densytometria kości.**

Postępowanie lekarskie

W przypadku stwierdzenia zaburzeń układowych lub ogólnoustrojowych leczy się chorobę podstawową. Łagodny przerost i rak prostaty są przedmiotem leczenia urologicznego.

Przedmiotem dyskusji pozostaje odpowiedź na pytanie, czy starsi mężczyźni z obniżonymi poziomami testosteronu we krwi powinni być poddani "terapii substytucyjnej". Wydaje się, że w przypadkach znacznego obniżenia poziomu testosteronu, z nasilonymi objawami hipoandrogenizmu, może być ono celowe. Pojawiły się, bowiem pierwsze doniesienia o możliwości korzystnego wpływu podawania testosteronu na profil lipidowy krwi, redukcję ciśnienia tętniczego i zmniejszenie otyłości u starszych mężczyzn. Nadal pozostaje jednak aktualne zagadnienie "promocyjnego" wpływu testosteronu na rozwój raka gruczołu krokowego. Przy wstępnej kwalifikacji do "substytucji" hormonalnej i w przebiegu jej prowadzenia ważne jest wykluczenie przedklinicznego raka stercza.

Przeciwwskazania, sposób monitorowania leczenia patrz rozdz. 2.6.2.

3. ŻEŃSKI UKŁAD PŁCIOWY W OKRESIE DOJRZAŁOŚCI

3.1. JAJNIK

3.1.1. Budowa jajnika (ovarium)

Jajnik jest narządem parzystym położonym w jamie brzusznej po obu stronach macicy. Zadaniem jajnika jest cykliczne uwalnianie gamet - owocytów II rzędu oraz cykliczne wytwarzanie hormonów płciowych, którymi są: estradiol i progesteron.

U dojrzałej kobiety wymiary jajnika wynoszą ok. 4 x 2 x 1 cm. Jajnik pokryty jest **nabłonkiem płciowym**, który jest swoiście zmienionym nabłonkiem otrzewnej. Pod nim leży torebka łącznotkankowa zwana **bloną białawą** (*tunica albuginea*), której włókna wnikają w głąb narządu tworząc w jego wnętrzu **zrąb jajnika** (*stroma ovarii*). W **korze jajnika** znajdują się pęcherzyki jajnikowe w różnych stadiach rozwoju. **Rdzeń jajnika** (*medulla ovarii*) znajduje się w części centralnej narządu i zawiera naczynia krwionośne, chłonne, komórki zwojów nerwowych i zakończenia nerwowe.

3.1.2. Czynność gametotwórcza jajnika

Od uzyskania dojrzałości płciowej do menopauzy w jajniku zachodzą cykliczne zmiany (folikulogeneza). Pęcherzyk dominujący po 14 dniach wzrostu (**faza folikularna**) pęka i uwalnia komórkę jajową (**owulacja**), a następnie przekształca się w pojedyncze **ciałko żółte** (*corpus luteum*). Po upływie kolejnych 14 dni (**faza lutealna**) ciałko żółte zanika, przekształca się w ciałko białawe. Zanik ciała żółtego wywołuje kilkudniową przerwę w wydzielaniu hormonów przez jajnik, co wywołuje wystąpienie krwawienia miesięcznego. Po tej przerwie czynność hormonalną podejmuje kolejny dominujący pęcherzyk jajnikowy. Procesy te powtarzają się nieprzerwanie, aż do wyczerpania puli pęcherzyków jajnikowych i zawartych w nich owocytów. Ustanie procesu folikulogenezy łączy się z zanikiem czynności hormonalnej jajnika oraz zatrzymaniem krwawień miesięcznych.

Folikulogeneza i cykl pęcherzyka jajnikowego

- **Pierwotne pęcherzyki jajnikowe**, które powstały w czasie życia płodowego, wzrastają poprzez namnażanie komórek ziarnistych i stają się **pęcherzykami wtórnymi**, tj. pęcherzykami z wieloma warstwami komórek ziarnistych. Z fibroblastów tworzy się osłonka zewnętrzna pęcherzyka, a jej warstwa wewnętrzna zbudowana jest z tzw. komórek tekalnych (**warstwa tekalna**). Wzrost pęcherzyków pierwotnych i wtórnych jest **niezależny od hormonów** i trwa ok. 85 dni, po czym przekształcają się one w pęcherzyki antralne.
- **Pęcherzyki antralne** zawierają jamkę (*antrum*) wypełnioną płynem pęcherzykowym, który produkowany jest przez komórki ziarniste. Komórki ziarniste zaczynają być **wrażliwe na FSH** i dalsze ich namnażanie oraz rozwój pęcherzyka są ściśle uzależnione od obecności FSH.
- **Rekrutacją** nazywamy proces podtrzymywania i pobudzania wzrostu pęcherzyków antralnych poprzez FSH w fazie lutealnej poprzedniego cyklu płciowego. Łączy się to z procesem selekcji pęcherzyka dominującego. Pęcherzyk antralny z najwyższą wrażliwością na FSH staje się tzw. **pęcherzykiem dominującym**, w którym komórki ziarniste pod wpływem FSH rozpoczynają wytwarzanie tzw. **białka regulacji pęcherzykowej** (**FRP** – ang. *follicle regulatory protein*). FRP hamuje biosyntezę estrogenów w pozostałych pęcherzykach antralnych i powoduje ich atrezję. Przed krwawieniem miesięcznym, kiedy obniża się poziom hormonów jajnika we krwi, dochodzi do wzmożonego wydzielania FSH i rozpoczyna się rekrutacja, a następnie selekcja pęcherzyka dominującego dla następnego cyklu.
- **Pęcherzyk jajnikowy wzrastający i pęcherzyk jajnikowy dojrzały (pęcherzyk Graafa)** są ostatnimi stadiami wzrostu pęcherzyka jajnikowego. Pęcherzyk wzrastający pojawia się w jajniku zbieżnie z wystąpieniem krwawienia miesięcznego, a pęcherzyk Graafa jest pęcherzykiem przedowulacyjnym o średnicy ok. 20 mm. Obecność pęcherzyka o większej średnicy lub kilku widocznych w ultrasonografii pęcherzyków jednocześnie oznacza zwykle patologię procesu folikulogenezy.

- W pęcherzyku wzrastającym i w pęcherzyku Graafa **komórki ziarniste** namnażają się, tworząc wzgórek jajonośny, w którym znajduje się owocyt. Część wewnętrzna osłonki pęcherzyka zawierająca **komórki tekalne** ulega postępującemu rozrostowi, a jej nadmierny rozrost należy do jednej z najczęstszych patologii folikulogenezy, a w konsekwencji zaburzeń owulacji.
- **Owulacja** polega na pęknięciu wystającej ponad powierzchnię jajnika ściany pęcherzyka Graafa i wydostaniu się z niego płynu pęcherzykowego wraz z komórką jajową otoczoną resztką komórek ziarnistych (wieniec promienisty). W czasie owulacji komórka jajowa kończy I podział redukcyjny i uwalnia pierwsze ciało kierunkowe.
- **Ciało żółte** powstaje po owulacji na skutek tzw. luteinizacji komórek ziarnistych, procesu, który rozpoczyna się na krótko przed samą owulacją. Wyróżnia się ciało żółte menstruacyjne, które ulega zanikowi (luteolizie) po 12-15 dniach od momentu powstania i ciało żółte ciążowe, które utrzymuje się przez pierwsze 3 miesiące ciąży. Głównym przeznaczeniem ciała żółtego jest wydzielanie progesteronu i estradiolu. Ten pierwszy hormon jest szczególnie ważny dla utrzymania ciąży.

Gametogeneza w okresie dojrzałości płciowej

- **Dojrzewanie komórki jajowej** w cyklu jajnikowym dojrzałej kobiety polega najpierw na zwiększaniu objętości cytoplazmy (gromadzenie substancji zapasowych) i zakończeniu rozpoczętego w okresie płodowym pierwszego podziału redukcyjnego. Owocyt kończy pierwszy podział redukcyjny tuż przed owulacją. Powstaje wtedy **owocyt II-go rzędu**. Prawdopodobnie warunkiem tego procesu jest przemiana komórek ziarnistych w komórki lutealne, co łączy się z zahamowaniem wytwarzania w komórkach ziarnistych białka **OMI** (ang. *oocyte meiosis inhibitor*), które hamuje mejozę.
- **Drugi podział redukcyjny owocytu** i powstanie w pełni dojrzałej gamety żeńskiej odbywa się po owulacji, poza gonadą, w czasie tzw. aktywacji owocytu spowodowanej wnikaniem do komórki jajowej plemnika. Przy obu podziałach mejotycznych przeżywa tylko jedna komórka potomna, a druga ulega zanikowi jako tzw. ciało kierunkowe. Przypuszcza się, że w części przypadków ciąż mnogich, tzw. dwuzygotycznych, nie powstaje drugie ciało kierunkowe, lecz równoważna, zdolna do zapłodnienia, komórka jajowa.

Rezerwa jajnikowa

Każda kobiet posiada w jajnikach określoną pulę pęcherzyków jajnikowych pierwotnych zdolnych do przekształcenia się w pęcherzyk dojrzały, który może uwolnić komórkę jajową. W każdym cyklu część pęcherzyków jest zużywana (rekrutacja i selekcja) zmniejszając powoli całkowitą liczbę pęcherzyków jajnikowych. Rezerwa jajnikowa jest jednym z czynników określających potencjał płodności kobiety i jest zależna od liczby pozostałych w jajniku pęcherzyków pierwotnych. Wielkość rezerwy jajnikowej określa się na podstawie poziomów FSH, inhibiny B i hormonu antymullerowskiego (AMH) we krwi. Wielkość tej rezerwy determinuje czas wystąpienia menopauzy u kobiety, ale także jest ważnym czynnikiem predykcyjnym w leczeniu niepłodności u kobiet.

3.1.3. Czynność dokrewna jajnika

Układ podwzgórze - przysadka - gonada

Z wyniosłości pośrodkowej podwzgórza do układu naczyń wrotnych przysadki wydzielana jest pulsacyjnie **GnRH**, która pobudza pulsacyjne uwalnianie z przedniego płata przysadki gonadotropin **LH** i **FSH**. FSH wbudowuje się wyłącznie do komórek ziarnistych pęcherzyka jajnikowego, podczas gdy LH łączy się z komórkami tekalnymi oraz z komórkami ciała żółtego. Po zapłodnieniu czynność ciała żółtego ciążowego podtrzymywana jest przez **hCG**, wydzielaną przez łożysko rozwijającego się płodu.

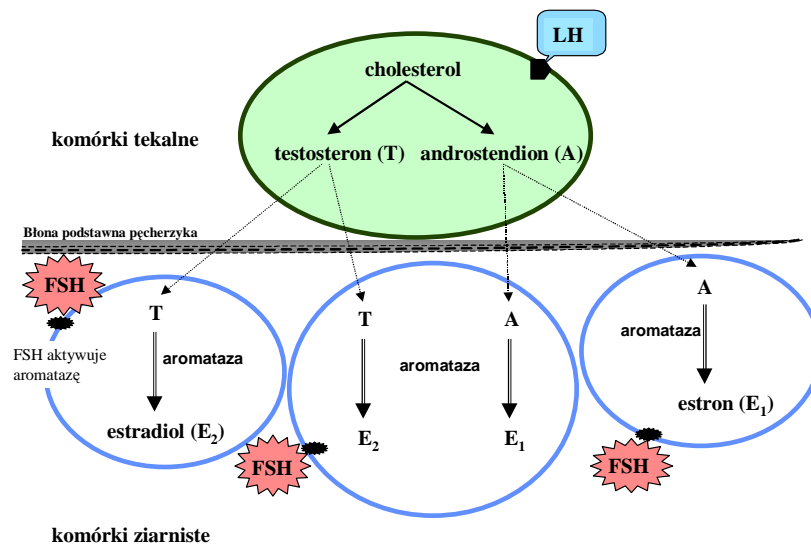
FSH pobudza namnażanie i dojrzewanie komórek ziarnistych pęcherzyka jajnikowego. Zwiększenie liczby komórek warstwy ziarnistej odpowiada za wzrost pęcherzyka jajnikowego. Dojrzewanie komórek ziarnistych jest procesem polegającym na przygotowaniu tych komórek do przekształcenia w komórki ciała żółtego (w procesie tzw. **luteinizacji**). Dochodzi wówczas do syntezy receptorów dla LH oraz odpowiednich enzymów koniecznych do wytwarzania estrogenów i progesteronu z cholesterolu i pregnenolonu.

Biosynteza hormonów jajnika

Czynność dokrewna jajnika jest zmienna w 28-dniowym cyklu płciowym kobiety. Głównym hormonem pęcherzyka jajnikowego jest **estradiol**, a głównym hormonem ciała żółtego **progesteron**. Pęcherzyk jajnikowy wydziela ponadto polipeptydy, takie jak **inhibina** i **aktywina** oraz liczne czynniki wzrostu. Inhibina hamuje, a aktywina pobudza wydzielanie FSH. Przez działanie wewnątrzjajnikowe (parakryne) inhibina i aktywina regulują steroidogenezę jajnika, tu też działają one przeciwstawnie.

Estrogeny

Biosynteza estrogenów u kobiety odbywa się w komórkach ziarnistych pęcherzyka jajnikowego. W mniejszych ilościach estrogeny powstają w komórkach ciała żółtego, łożysku i nadnerczach. Współczesne poglądy na temat biosyntezy estrogenów uwzględniają tzw. **teorię dwóch przedziałów** (ryc. 9).



Rycina 9. Czynność dwóch przedziałów (komórki tekalne i ziarniste) pęcherzyka jajnikowego.

Komórkami docelowymi w jajniku dla LH są komórki warstwy wewnętrznej osłonki pęcherzyka jajnikowego tzw. **komórki tekalne**. Wytwarzają one androgeny **testosteron** i **androstendion**, które dyfundują do wnętrza pęcherzyka jajnikowego i w komórkach ziarnistych ulegają **aromatyzacji**: testosteron do **estradiolu**, a androstendion do **estronu**. Aktywność aromatazy zależy od poziomów FSH. Najaktywniejszym biologicznie estrogenem jest 17 β -estradiol.

Progesteron

Progesteron jest głównie wydzielany przez ciało żółte i łożysko. Jedną z jego pochodnych, 17 α -hydroksyprogesteron jest wydzielany także przez pęcherzyk jajnikowy (komórki tekalne).

Działanie hormonów jajnika

Estrogeny

- we krwi estradiol pozostaje w stałej równowadze ze swym metabolitem estronem, a ten może być metabolizowany do jeszcze słabszego estrogeny, jakim jest estriol. W osoczu krwi estrogeny są związane (70%) przez **SHBG** i w tej formie są nieaktywne biologicznie.
- odpowiadają za rozwój i utrzymanie czynności macicy, jajowodów, pochwy, zewnętrznych narządów płciowych oraz gruczołów sutkowych;
- pobudzają czynność skurczową mięśnia macicy oraz jajowodów;
- pobudzają wzrost błony śluzowej macicy (endometrium) w fazie folikularnej, po jej fizjologicznym złuszczeniu w czasie miesiączki;

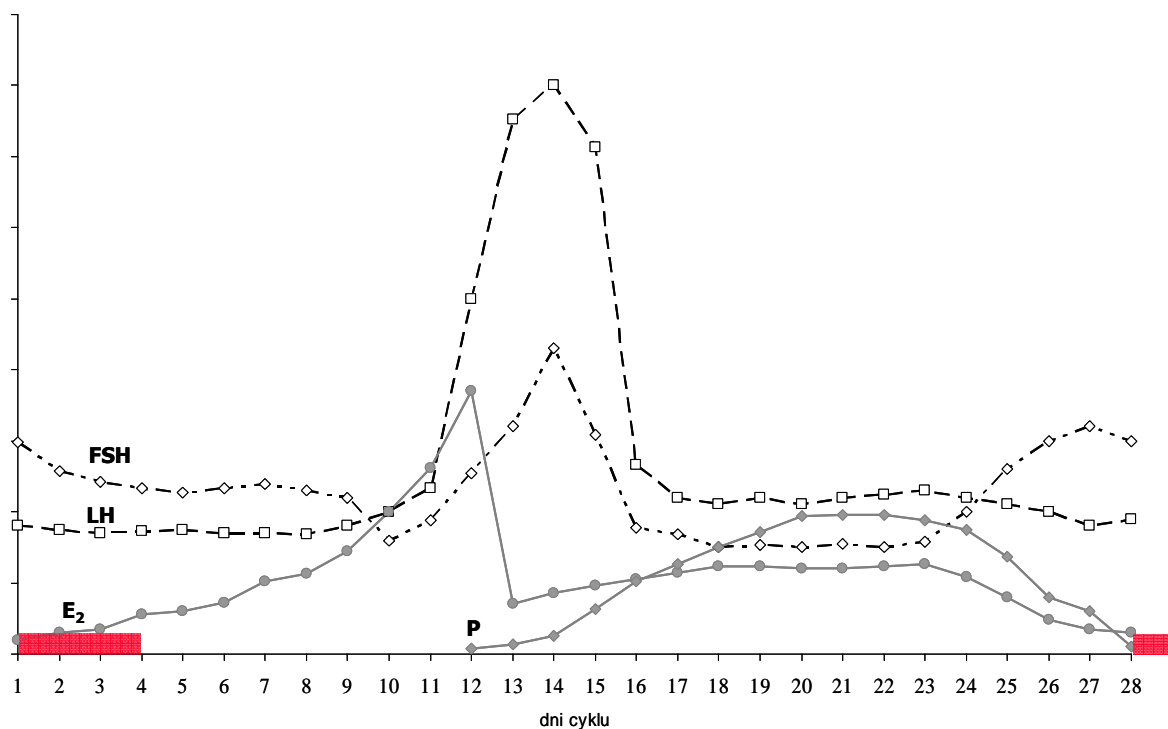
- w obrębie powodują rozrost krypt szyjkowych i zwiększają wydzielanie śluzu szyjkowego przenikliwego dla plemników, dzięki czemu część plemników może przedostać się w ciągu kilka minut do jamy macicy i jajowodów, a część może pozostać w kryptach szyjkowych („kolonizacja”) i odbywać stopniowo wędrówkę w kierunku jajowodu, niezależnie od współżycia płciowego. Plemniki w kryptach szyjkowych mogą przeżyć nawet kilka dni (do 7 dni w fazie folikularnej);
- działają regenerująco na błonę śluzową pochwy;
- w obrębie sutka pobudzają rozrost tkanki gruczołowej;
- biorą udział w powstaniu i utrzymywaniu popędu płciowego u kobiet;
- powodują umiarkowane zatrzymywanie wody i sodu;
- zmniejszają stężenie krążącego cholesterolu całkowitego;
- wpływają na układ krzepnięcia krwi (zwiększają stężenie protrombiny, zwiększają zdolność adhezyjną płytek krwi, osłabiają aktywności antytrombiny III);
- hamują osteolizę i pobudzają aktywność osteoblastów w kościach.

Progesteron:

- powoduje zmiany w endometrium (wydzielnicze i doczesnowe), które służą zagnieżdżeniu się zygoty i podtrzymaniu ciąży;
- stymuluje wytwarzanie śluzu szyjkowego nieprzenikliwego dla plemników;
- ma działanie antyestrogenne, hamuje syntezę receptorów estrogenowych;
- w sutku hamuje proliferację tkanki gruczołowej, a stymuluje rozrost przewodów wyprowadzających;
- nasila metabolizm i podwyższa podstawową temperaturę ciała.
- wywołuje zmiany w nabłonku pochwy (zwiększa wskaźniki grupowania i zwijania komórek);
- ma działanie antyandrogenne (blokuje receptory androgenowe, hamuje aktywność 5 α reduktazy).

Regulacja hormonalna cyklu płciowego kobiety

Dla celów klinicznych za **pierwszy dzień cyklu płciowego** uznano pierwszy dzień miesiączki. W tym czasie w jajnikach znajduje się już pęcherzyk jajnikowy dominujący. Rozpoczyna się wówczas **faza folikularna**. Za jej przebieg, tj. wzrost pęcherzyka jajnikowego i wydzielanie estradiolu odpowiada FSH wraz z LH (ryc. 10).



Rycina 10. Zmiany stężeń gonadotropin (FSH, LH) oraz steroidów płciowych (estradiolu –E₂ i progesteronu –P) we krwi podczas cyklu płciowego kobiety.

Owulacja i rozpoczęcie II fazy cyklu płciowego (**fazy lutealnej**) łączy się z gwałtownym, kilkudziesięciogodzinnym wzrostem poziomu LH w surowicy, przekraczającym ok. 5-krotnie stężenia podstawowe (tzw. **okołoowulacyjny wyrzut LH**). Znacznie mniejszy wzrost wykazuje w tym czasie FSH. Zmiany te nazwano cyklicznym wydzielaniem gonadotropin.

Okołoowulacyjny wyrzut LH wywołany jest wzrostem stężenia estrogenów w surowicy ponad pewną krytyczną wartość (ok. 250 pg/ml). Wysokie stężenie estradiolu zmienia częstość pulsów wydzielniczych GnRH oraz pobudza syntezę i uwalnianie LH z przysadki. Zjawisko to nazwano **dodatnim sprzężeniem zwrotnym**. Pojawienie się w surowicy krwi niewielkich stężeń progesteronu (ok. 1-2 ng/ml) w początkowym okresie wzrostu wydzielania LH wzmacnia wydzielanie LH i przedłuża czas trwania jego wyrzutu.

Okołoowulacyjny szczyt wydzielania LH odpowiada za:

- **zapalopodobne zmiany w jajnikach** (przekrwienie, obrzęk, lokalne uwolnienie prostaglandyn), które wywołują zwiększenie ciśnienia śródpęcherzykowego i śródjajnikowego, co sprzyja pęknięciu pęcherzyka Graafa;
- **pęknięcie dojrzałego pęcherzyka jajnikowego**. Uwolnienie owocytu następuje po upływie 24 - 36 godz. od rozpoczęcia się owulacyjnego wzrostu wydzielania LH;
- **luteinizację komórek ziarnistych** pęcherzyka Graafa, tj. ich przemianę w komórki ciała żółtego;
- prawdopodobnie dochodzi wówczas też do luteinizacji wszystkich innych pęcherzyków wzrastających.

Po owulacji złuteinizowane komórki ziarniste tworzą ciało żółte, które wydziela progesteron i estradiol. Najwyższe poziomy progesteronu we krwi obserwowane są po ok. 7 dniach od owulacji, tj. w czasie, kiedy może dochodzić do implantacji zapłodnionej komórki jajowej. Wysokie poziomy progesteronu hamują wówczas wydzielanie gonadotropin. Jeżeli nie doszło do ciąży (brak hCG) to po 9-11 dniach od owulacji rozpoczyna się proces luteolizy ciała żółtego i wydzielanie progesteronu spada. Obniżenie poziomu progesteronu jest sygnałem dla zwiększenia wydzielania FSH. Rozpoczyna się wówczas procesu rekrutacji, a następnie selekcji pęcherzyka dominującego dla następnego cyklu.

Jeżeli dojdzie do zapłodnienia, to po implantacji w macicy, zarodek zaczyna formować łożysko i wydzielać β -hCG, które pobudza receptory LH w ciałku żółtym powodując jego rozrost i podtrzymanie czynności przez pierwszy trymestr ciąży.

3.2. WEWNĘTRZNE NARZĄDY PŁCIOWE

3.2.1. Macica (*uterus*, gr. *metra*, *histera*)

Macica leży w miednicy mniejszej pomiędzy pęcherzem moczowym a odbytnicą. Prawidłowo ustawiona macica wykazuje przodopochylenie i przodozgięcie. Macica ma kształt gruszkowaty, spłaszczony w osi przednio-tylnej. Można w niej wyróżnić: trzon macicy (*corpus uteri*), cieśń macicy (*isthmus uteri*) i szyjkę macicy (*cervix uteri*). Wypukła część trzonu położona pomiędzy ujściami jajowodów zwana jest dnem macicy (*fundus uteri*). W trzonie macicy jest szczelinowata przestrzeń zwana jamą macicy (*cavitas uteri*), która na przekroju czołowym ma kształt trójkąta, podstawą zwróconego ku górze.

Cieśń macicy znajduje się w połowie długości macicy i łączy trzon z szyjką macicy.

Szyjka macicy podzielona jest przez przyczep pochwy na część nadpochwową (*portio supravaginalis cervicis*) i część pochwową (*portio vaginalis cervicis*). Kanał szyjki macicy zwęża się w miarę zbliżania do otworu łączącego go z pochwą.

Kanał szyjki macicy wyściełany jest nabłonkiem jednowarstwowym walcowatym z komórkami wydzielającymi śluz. Śluz szyjkowy wypełnia cały kanał szyjki macicy i składa się głównie z wody, glikoprotein, albumin, NaCl i niewielkiej ilości lipidów.

Na początku cyklu ilość wydzielanego śluzu jest niewielka (ok. 20 mg/dobę). Wraz ze wzrostem stężenia estradiolu dochodzi do pobudzenia wydzielania śluzu szyjkowego (do ok. 400-700 mg/ dobę). W okresie przedowulacyjnym w śluzie zwiększa się zawartość wody i NaCl (0,7-1 %). Jest on wtedy przejrzysty, płynny, lekko zasadowy (pH 7,6-8,0). W śluzie znajdują się wówczas liczne mostki śluzowe, co nadaje mu dużą rozciągliwość

(nitki do 8-10 cm). Po rozproszczeniu na szkiełku podstawowym i wysuszeniu wykazuje on charakterystyczną krystalizację (liście paproci), co jest wynikiem dużego stężenia soli.

Progesteron ma działanie przeciwstawne do estradiolu i jego pojawienie się po owulacji prowadzi do zmniejszenia wydzielania śluzu szyjkowego i zmiany jego konsystencji. Śluz jest wówczas nieprzejrzysty, nierozciągliwy i nieprzyjazny dla plemników.

W ścianie macicy wyróżniamy trzy warstwy: błonę śluzową macicy (*tunica mucosa - endometrium*), mięsień macicy (*tunica muscularis - myometrium*) i błonę surowiczą (*tunica serosa - perimetrium*).

Błona śluzowa macicy (endometrium) składa się z nabłonka jednowarstwowego, podobnego do nabłonka jajowodów, zawierającego jednak znacznie mniej komórek urzęsionych oraz z blaszki właściwej (zrąb błony śluzowej). Nabłonek wgłębia się w postaci cewek o krętym przebiegu do zrębu, tworząc tzw. gruczoły maciczne. W endometrium podczas cyklu miesięcznego można wyróżnić następujące fazy:

Faza złuszczenia tj. miesiączkowa (*stadium desquamationis; menstruationis*) rozpoczyna się wraz z początkiem fazy folikularnej. Kiedy następuje spadek poziomu progesteronu dochodzi do skurczu tętniczek unaczyniających błonę śluzową, powstawania ognisk martwicy i wylewów krwawych. Obumierające komórki nabłonka uwalniają duże ilości PGF_2 , która nasila skurcz tętniczek. Dochodzi wówczas do złuszczenia powierzchniowej części błony śluzowej - **warstwy czynnościowej** (*stratum functionale endometrii*). Pod koniec 4 dnia miesiączki w macicy pozostaje cienka warstwa niezłuszczonego zrębu, o grubości ok. 0,3-0,5 mm, odpowiadająca **warstwie podstawnej** błony śluzowej macicy (*stratum basale endometrii*).

Faza regeneracji (*stadium regenerationis*) trwa od 5 do 8 dnia cyklu płciowego. Pod wpływem estrogenów, wydzielanych przez wzrastający pęcherzyk dominujący, dochodzi do regeneracji nabłonka śluzówki macicy. Komórki nabłonka w dnach gruczołów ulegają licznym mitozom, gruczoły maciczne wydłużają się, zwiększa się grubość zrębu, rozwijają się nowe naczynia krwionośne. Estradiol stymuluje w komórkach nabłonka syntezę receptorów dla estrogenów i progesteronu.

Faza wzrostu (*stadium proliferationis*) jest kolejnym etapem rozwoju endometrium, które osiąga wówczas swą największą grubość i trwa do czasu owulacji. Dochodzi do rozrostu warstwy czynnościowej śluzówki macicy, rozrostu i spiralizacji gruczołów macicznych i naczyń krwionośnych.

Faza przekształceń gruczołów macicznych rozpoczyna się wraz z pojawieniem się w krążeniu progesteronu. Pod wpływem progesteronu i estradiolu dochodzi do jeszcze większej spiralizacji gruczołów macicznych. Komórki gruczołowe rozpoczynają syntezę glikogenu. Zwiększa się liczba spiralnych naczyń krwionośnych. Kiedy stężenia estradiolu i progesteronu osiągają najwyższe stężenie (ok. 7 dnia po owulacji) dochodzi do obrzęku zrębu śluzówki. Jest to okres, w którym istnieją najlepsze warunki do zagnieżdżenia jaja płodowego.

Faza wydzielnicza (*stadium secretionis*) trwa od 22 dnia cyklu do jego końca. Gruczoły maciczne mają bardzo kręty przebieg, a komórki gruczołowe wydzielają glikogen. Naczynia krwionośne osiągają wtedy swą największą długość i powstają zespolenia tętniczo-żylny. Obrzęk zrębu częściowo cofa się. Jeżeli dojdzie do zagnieżdżenia zarodka, to wydzielana przez formującą się kosmówkę hCG podtrzymuje czynność ciała żółtego ciążowego i wydzielanie estradiolu i progesteronu, co zapobiega destrukcji endometrium. Kiedy nie dochodzi do rozwoju ciąży, obniżanie poziomu estradiolu i progesteronu prowadzi do złuszczenia endometrium.

W czasie przyjmowania hormonalnych tabletek antykoncepcyjnych, zawarty w nich etynyloestradiol wraz z gestagenem pobudza częściowo rozrost endometrium. Jednakże nie jest ono nigdy przygotowane na zagnieżdżenie jaja płodowego. W czasie przerwy w przyjmowaniu tabletek dochodzi do złuszczenia błony śluzowej macicy i krwawienia.

W czasie klimakterium, gdy brak jest hormonów jajnikowych, endometrium ulega znacznemu ścięczeniu.

3.2.2. Jajowód (*tuba uterina, salpinx*)

Jajowód jest symetrycznym przewodem o długości od 14 do 20 cm, który rozpięty jest pomiędzy jajnikiem a macicą. Jajowody leżą na więzadle szerokim macicy i są łukowato wygięte. W jajowodzie wyróżniamy bańkę jajowodu (*ampulla tubae uterinae*) i cieśń jajowodu (*isthmus tubae uterinae*).

Bańka jajowodu ma długość 11-14 cm i szerokość 4-10 mm. Zaczyna się ona rozszerzeniem zwanym lejkiem jajowodu (*infundibulum tubae uterinae*), który otwiera się do jamy brzusznej. Z jego wolnego brzegu odchodzą strzępki jajowodu. Strzępki obejmują jajnik, tak, że powstaje droga, którą po owulacji owocyt może przejść do jajowodu. W bańce jajowodu gruba błona śluzowa jest głównym elementem ściany narządu. Tworzy ona liczne i wielokrotnie podzielone fałdy. Sprzyja to zetknięciu się komórki jajowej z plemnikami i zazwyczaj tutaj dochodzi do zapłodnienia. Jajowód wyściełany jest **nabłonkiem jednowarstwowym** zawierającym m.in. komórki urzęsione. Stan nabłonka zmienia się w trakcie cyklu płciowego. W fazie folikularnej komórki nabłonka stają się walcowate, zwiększa się intensywność ruchu rzęsek, a w komórkach bezmigawkowych gromadzą się krople wydzieliny. W fazie lutealnej komórki bezmigawkowe wykazują jeszcze większą aktywność wydzielniczą. Pod koniec fazy lutealnej nabłonek ulega regresji, staje się bardziej płaski, a jego funkcje motoryczne i wydzielnicze ustają.

Cieśń jajowodu ma długość 3-6 cm i szerokość 2-3 mm. Ma prosty przebieg i przebija ścianę macicy kończąc się bardzo małym ujściem macicznym jajowodu.

Błona mięśniowa jajowodu zbudowana jest z miocytów gładkich, tworzących warstwę wewnętrzną okrężną i zewnętrzną podłużną. Strzępki jajowodu, z wyjątkiem najdłuższego prawie nie zawierają mięśniówki. Czynność motoryczna błony mięśniowej zmienia się w poszczególnych fazach cyklu. Pod koniec fazy folikularnej fale powolnych skurczów przesuwały się od części macicznej w kierunku przejścia cieśni w bańkę. Po owulacji fale skurczów ustają i pojawiają się ponownie około 4-go dnia po owulacji, jednakże zostaje odwrócony ich kierunek i zdążają one wówczas w kierunku macicy.

Jajniki wraz z jajowodami często nazywane są **przydatkami macicy** (*adnexa*).

3.2.3. Pochwa (*vagina*)

Pochwa jest spłaszczonym walcem o długości ok. 6-8 cm i swą górną częścią obejmuje szyjkę macicy tworząc tzw. sklepienie pochwy (*fornix vaginae*). Ujście pochwy (*ostium vaginae*) od przedsionka pochwy zamyka błona dziewicza (*hymen*), która może przyjmować różne kształty. Dowodem pozbawienia dziewictwa (*defloratio*) jest rozerwanie błony dziewiczej i jej strzępy.

Ściany pochwy są rozciągliwe i składają się z błony śluzowej, błony mięśniowej i błony włóknistej. Pochwę wyścieła nabłonek wielowarstwowy płaski nierogowaciejący. Na ścianach pochwy tworzą się podłużne fałdy zwane słupami marszczek.

Błona śluzowa pochwy jest bogato unerwiona, szczególnie w sklepieniu tylnym i w dolnej jednej trzeciej ściany przedniej pochwy. Znajduje się tam pierwotna sfera erotogenna wrażliwa na pocieranie i uczucie wypełnienia. Pochwa jest słabo wrażliwa na ból. Nabłonek wyścielający pochwę ulega zmianom pod wpływem hormonów płciowych. Estrogeny powodują zwiększenie aktywności proliferacyjnej komórek nabłonka, któremu towarzyszy zwiększenie syntezy glikogenu i pogrubienie błony śluzowej. Progesteron przeciwnie powoduje zluszczenie komórek nabłonka, zmniejszenie syntezy glikogenu i ścięczenie śluzówki pochwy.

Światło pochwy stale wypełnione jest mieszaniną śluzu szyjkowego, wysięku tkankowego i zluszczonymi komórkami nabłonka. W pochwie saprofituje *Lactobacillus vaginalis*, który przemienia glikogen do kwasu mlekowego i zakwasza środowisko pochwy do wartości pH 4-5.

3.3. ZEWNĘTRZNE NARZĄDY PŁCIOWE

3.3.1. Wargi sromowe (*labia pudendi*)

Wargi sromowe większe (*labia maiore pudendi*)

Obie wargi sromowe większe łączą się na swych końcach przednim i tylnym. Powyżej przedniego spoidła warg znajduje się wznórek łonowy (*mons pubis*, dawniej zwany wznórkiem Wenery), pokryty włosami łonowymi. Po odchyleniu tylnych końców warg sromowych uwidacznia się przedsionek pochwy (*vestibulum vaginae*).

Skóra pokrywająca zewnętrzną powierzchnię wargi sromowej większej posiada gruczoły łojowe, potowe i jest silnie zabarwiona i owłosiona. Natomiast powierzchnia wewnętrzna zwrócona do szpary sromu (*rima pudendi*) pozbawiona jest tych elementów i upodabnia się wyglądem do błony śluzowej.

Wargi sromowe mniejsze (*labia minora pudendi*)

Wargi sromowe mniejsze pokryte są błoną śluzową wyścielającą przedsionek pochwy. Końce przednie warg sromowych mniejszych przechodzą w wędzidełko łechtaczki. Wargi sromowe mniejsze zbudowane są z tkanki łącznej pozbawionej tłuszczu, zawierają liczne włókna sprężyste, mięśnie gładkie oraz sploty żyłne, które pęczniają pod wpływem bodźców seksualnych. Wielkość warg sromowych mniejszych jest osobniczo zmienna.

3.3.2. Przedsionek pochwy (*vestibulum vaginae*)

Przestrzeń otoczona wargami sromowymi mniejszymi nazywa się przedsionkiem pochwy. Do przedsionka uchodzi cewka moczowa i gruczoły przedsionkowe mniejsze (*glandulae vestibulares minores*) i pojedynczy gruczoł przedsionkowy większy (*glandula vestibularis major s. Bartholoni*). Gruczoły przedsionkowe mniejsze ułożone są dookoła cewki moczowej i rozwojowo są analogiczne do gruczołu krokowego.

Opuszki przedsionka (*bulbi vestibuli*)

Opuszki przedsionka leżą u podstawy warg sromowych mniejszych i swoją przyśrodkową powierzchnią bezpośrednio przylegają do ściany przedsionka pochwy. Budowa ich zbliżona jest do budowy ciała gąbczastego prącia i składa się z obfitych spłotów żylnych, połączonych ze sobą ubogą tkanką łączną. W czasie podniecenia płciowego dochodzi do obrzmienia opuszek przedsionka.

3.3.3. Łechtaczka (*clitoris*)

Łechtaczka położona jest poniżej wzgórka łonowego, pomiędzy przednimi końcami warg sromowych większych. Zbudowana jest z dwu ciał jamistych. Ciała jamiste są przedłużeniem dwóch odnóg umocowanych do kości kulszowych, każda o długości około 4 cm. Zespalając się tworzą trzon łechtaczki zakończony żołądź (*glans clitoris*). Żołądź powleczone jest błoną śluzową przedsionka pochwy i posiada bardzo bogate unerwienie czuciowe. Pokryta jest napletkiem łechtaczki.

3.4. REAKCJE PŁCIOWE U KOBIET

3.4.1. Pobudzenie seksualne

Pierwotne strefy erogenne u kobiet mieszczą się głównie na **żołądź łechtaczki i w pochwie**. Ich pobudzenie nie jest skuteczne, jeżeli narządy te nie są choć w początkowym stanie obrzmienia.

Wtórne strefy erogenne są u kobiet liczniejsze i bardziej wrażliwe niż u mężczyzn. Istnieją w tym względzie duże różnice indywidualne. Sutek (*mamma*), prawie niewrażliwy u mężczyzn, stanowi u kobiet uprzywilejowaną strefę erogenną.

3.4.2. Podniecenie płciowe

Podniecenie płciowe ujawnia się przede wszystkim przez **obrzemie** wszystkich struktur ulegających wzwodowi, tj. ciał jamistych łechtaczki, opuszek przedsionka oraz spłotów żylnych znajdujących się w ścianie pochwy i w okolicy warg sromowych. Obrzemie tych struktur zależy od obniżenia napięcia układu współczulnego i rozszerzenia naczyń krwionośnych pod wpływem pobudzenia układu parasympatycznego. Mechanizm wzwodu jest podobny do tego, jaki występuje u mężczyzn. Skurcz toniczny mięśni miednicy, a więc mięśnia dźwigacza odbytu (*musculus levator ani*), mięśnia opuszkowo-gąbczastego (*musculus bulbospongiosus*) oraz mięśnia kulszowo-jamistego (*musculus ischiocavernosus*), powoduje zwolnienie odpływu krwi żyłnej.

W czasie podniecenia płciowego:

- **Wargi sromowe większe** nabrzmiwiają. Przy rozwarciu ud ujawnia się wtedy wejście do przedsionka pochwy. Wargi sromowe mniejsze powiększają się, co sprzyja rozchyleniu się warg większych i powoduje pogłębienie przedsionka pochwy co najmniej o 1 cm. Tuż przed orgazmem wargi mniejsze mają kolor żywo czerwony. Gruczoły przedsionkowe większe (Bartholiniego) wydzielają niewielką ilość śluzu.

- **Łechtaczka** (trzon i żołądź) powiększa swą średnicę, ale nie długość, staje się sztywna. Tuż przed orgazmem dochodzi do przyciągnięcia jej w kierunku spojenia łonowego na skutek pociągania więzadła wieszakowego łechtaczki przez mięśnie przedniej ściany brzucha.
- Obrzmienie **opuszek przedsionka** jest znaczne i wraz z przekrwieniem dolnej części ścian pochwy powoduje zmniejszenie światła przedsionka.
- **Pochwa** w czasie podniecenia płciowego ulega wielu zmianom. Na początku pobudzenia rozszerzenie naczyń krwionośnych powoduje przesiąkanie płynu tkankowego w kierunku nabłonka wyścielającego, co prowadzi do silnego zwilżenia ścian pochwy (*lubricatio*). Równocześnie następuje **wydłużenie i zwiększenie średnicy pochwy** w jej górnym odcinku, stanowiącym 2/3 długości. Po pewnym czasie trwania pobudzenia, w wyniku skurczu mięśni przepony miednicy, macica przesuwana jest ku górze, co powoduje dodatkowe zwiększenie szerokości dalszego odcinka pochwy.

3.4.3. Orgazm

Do orgazmu dochodzi na skutek drażnienia stref erogennych. Istnienie dwóch pierwotnych stref erogennych powoduje większą złożoność reakcji seksualnych kobiet niż mężczyzn.

Podczas orgazmu dolna 1/3 część pochwy podlega silnym skurczom, występującym 3-15 razy w odstępie co 0,8 sekundy. Czas i intensywność skurczów są różne u poszczególnych kobiet, mogą się także różnić u tej samej kobiety. Skurcze te obejmują mięśnie dźwigacz odbytu, opuszkowo-gąbczasty oraz kulszowo-jamisty. Macica ulega nieregularnym skurczom. Zaczynają się one u dna macicy i przesuwiają się w kierunku szyjki.

W momencie orgazmu nie są znane żadne swoiste reakcje warg sromowych i łechtaczki. U niektórych kobiet w czasie orgazmu można zaobserwować nagły wypływ wydzieliny gruczołów przedsionkowych mniejszych, a także z cewki moczowej.

Powrót do stanu sprzed pobudzenia seksualnego, jest tym dłuższy, im intensywniejsze było pobudzenie. U kobiet okres refrakcji po orgazmie jest o wiele krótszy, niż u mężczyzn, natomiast powrót do stanu bez pobudzenia, dłuższy.

3.5. DIAGNOSTYKA ŻEŃSKIEGO UKŁADU PŁCIOWEGO

3.5.1. Badanie podmiotowe

Wywiad powinien uwzględniać:

- długość cyklu, regularność miesiączkowania, obfitość krwawienia miesięcznego,
- czas oczekiwania na ciążę,
- jakość współżycia płciowego i nasilenie popędu płciowego,
- stosowanie w przeszłości antykoncepcji hormonalnej,
- tryb życia (obciążenie pracą, stresem, długość i jakość snu), rodzaj wykonywanej pracy,
- aktualne dolegliwości ze strony układu płciowego, ryzyko przewlekłej infekcji,
- narażenie na niekorzystne czynniki środowiskowe, substancje toksyczne,
- przebyte i aktualne choroby, urazy centralnego układu nerwowego,
- ciężkie choroby ogólnoustrojowe,
- stosowane leki i używki (alkohol, papierosy, narkotyki),
- dane dotyczące przebiegu ciąży u matki i leków stosowanych w tym czasie,
- dane dotyczące przebiegu dojrzewania płciowego,
- wywiad rodzinny w celu wykluczenia zaburzeń genetycznych.

3.5.2. Badanie przedmiotowe

Powinno uwzględniać:

- badanie internistyczne, w którym ocenia się: sylwetkę ciała, rozkład tkanki tłuszczowej, stan gruczołów piersiowych, stopień rozwoju płciowego (owłosienie łonowe, pachowe),

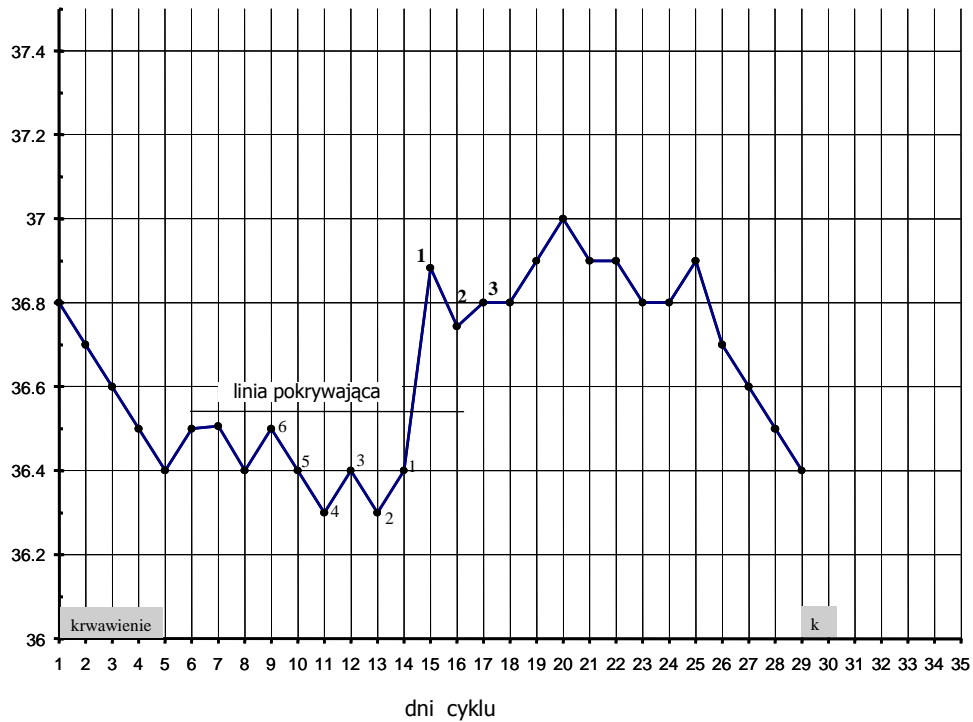
- badanie ginekologiczne,
- elementy badania neurologicznego m.in. badanie pola widzenia.

3.5.3. Badania hormonalne

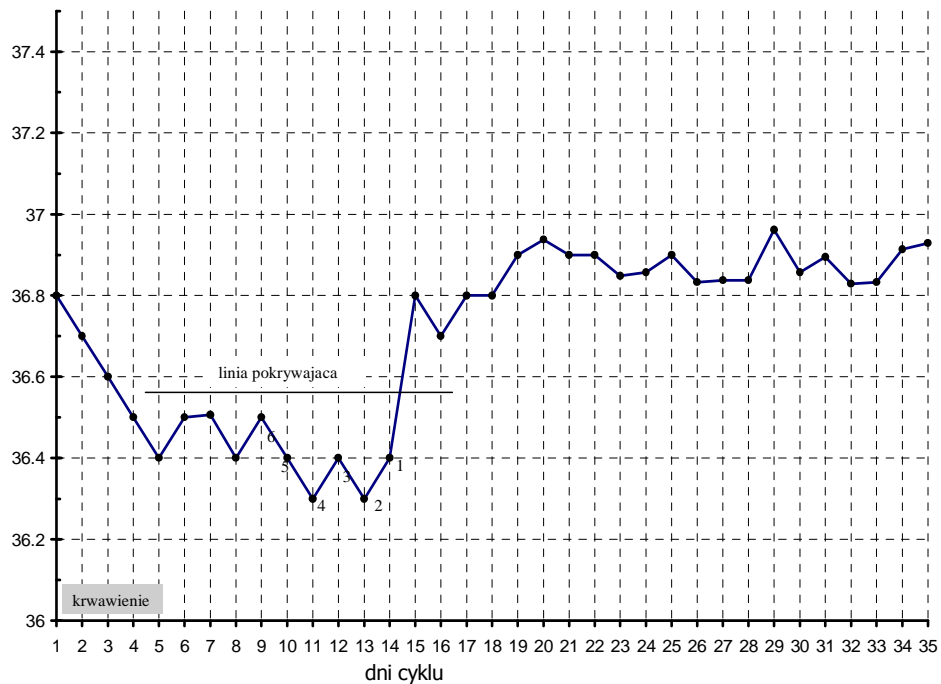
- **Podstawowe stężenia** hormonów (oprócz stężenia progesteronu) we krwi u kobiet powinny być oznaczane w pierwszej połowie fazy folikularnej tj. od 3 do 7 dnia cyklu:
 - **FSH 1,5 - 10 U/L**
 - **LH 1,5 - 10 U/L**
 - **stosunek gonadotropin** powinien być zbliżony do **1** lub na korzyść FSH
 - **testosteron całkowity nie powinien przekraczać 1,4 nmol/l (0,4 ng/ml)**
 - **testosteron wolny 0,86 - 6,3 pmol/l (3 - 22 pg/ml)**
 - **SHBG 20 - 140 nmol/l**
 - **FTI < 8** – jest znacznie czulszym wskaźnikiem hiperandrogenizmu niż poziom całkowitego i wolnego testosteronu.
 - **estradiol** - w fazie folikularnej jego poziom sukcesywnie wzrasta i osiąga najwyższe stężenia tuż przed owulacją, co świadczy o dobrym rozwoju pęcherzyka jajnikowego (**faza folikularna 12-165 pg/ml, owulacja 160-500 pg/ml, lutealna 44-210 pg/ml**)
 - **progesteron** - poziom **powyżej 3 ng/ml** świadczy o dobrej czynności ciała żółtego (oznaczany ok. 7-10 dnia po owulacji)
 - **AMH** (hormon antymullerowski) – **3,6-37 pmol/l**. AMH produkowany jest w największych ilościach w małych pęcherzykach antralnych (<4 mm). W miarę ich wzrostu wytwarzanie AMH zmniejsza się (brak wydzielania przez pęcherzyki o średnicy >8 mm). Poziom AMH we krwi odzwierciedla pulę pęcherzyków jajnikowych oczekujących na rekrutację, tzw. rezerwę jajnikową. Niskie stężenie AMH stwierdza się u kobiet po menopauzie. Wysokie stężenie AMH stwierdza się u kobiet z zespołem PCO.
 - **prolaktyna 35-330 mU/L (5-20 ng/ml)**
 - **TSH, fT3, fT4** w zależności od dodatkowych objawów klinicznych.
- **Testy hormonalne czynnościowe**
 - **z GnRH** (patrz rozdz. 2.5)
 - **z klomifenem** (patrz rozdz. 2.5)
 - **z TRH** (patrz rozdz. 2.5)

3.5.4. Diagnostyka cyklu płciowego

- **Krzywa podstawowej temperatury ciała (BBT – ang. basal body temperature)**. Hormon ciała żółtego, progesteron wywołuje podwyższenie temperatury ciała, przez wpływ na ośrodek termoregulacji w podwzgórze. Test pośrednio wskazuje na wystąpienie luteinizacji. Wykonuje się go poprzez codzienne poranne pomiary temperatury ciała, w tym samym miejscu (w naturalnym otworze ciała - pochwa, odbytnica, jama ustna), przed wstaniem z łóżka, po co najmniej 3-godzinny śnie, o tej samej porze, tym samym termometrem. O luteinizacji i wpływie progesteronu na ośrodek termoregulacji świadczy podwyższenie temperatury przez co najmniej 3 dni. Różnica co najmniej 0,2°C pomiędzy temperaturą w jednym z trzech dni wyższej temperatury, a linią pokrywającą, która „przykrywa” przynajmniej 6 dni temperatury niższej świadczy o obecności progesteronu, co pośrednio wskazuje na przebytą owulację (Ryc.11, 12).



Rycina 11. Wykres BBT w prawidłowym cyklu owulacyjnym (dwufazowym)



Rycina 12. Wykres BBT cyklu, w którym doszło do powstania ciąży.

- **Wygląd i właściwości śluzu szyjkowego** - wpływ estrogenów i progesteronu na produkcję śluzu szyjkowego opisano w rozdz. 3.2.1. Skala według Inslera została stworzona dla oceny ilości i jakości śluzu (tab. 5).

Tabela 5. Skala Inslera dla oceny ilości i jakości śluzu szyjkowego.

Punkty	0	1	2	3
Ilość śluzu szyjkowego	Brak śluzu szyjkowego	Skąpa ilość śluzu w kanale szyjki	Jasne krople w zewnętrznym ujściu, śluz łatwo osiągalny	Spontaniczne wypływanie śluzu z kanału szyjki
Ciągliwość śluzu	Żadna	<5 cm	5-10 cm	>10 cm
Struktury powstające po wysuszeniu śluzu szyjkowego na szkiełku podstawowym	nie tworzy żadnych struktur	struktury linearne w niektórych miejscach, bez rozgałęzień	częściowo liście paproci łącznie z linią krystalizacją.	w całym preparacie struktury przypominające liście paproci z rozgałęzieniami
Ujście szyjki macicy	zamknięte, śluzówka jasno różowa	słabe otwarcie	częściowo otwarte, śluzówka różowa, kanał szyjki drożny dla badania lub pobrania wymazu	Ujście zewnętrzne szeroko otwarte, śluzówka przekrwiona

- **Wymazy cytohormonalne z pochwy** - kilkakrotnie w ciągu cyklu pobierany jest wymaz cytologiczny ze ścian pochwy. Na podstawie wyglądu komórek, ich grupowania, indeksu zwijania można rozpoznać, czy komórki pobierane w kolejnych wymazach wykazują cechy świadczące o ekspozycji na progesteron, czy też we wszystkich wymazach znajdują się komórki o wyglądzie wskazującym tylko na wpływ estrogenów. Na tej podstawie można wnioskować, czy cykl był jedno czy też dwufazowy.
- **Ocena wzrostu pęcherzyka Graafa w ultrasonografii** - wzrastający pęcherzyk dominujący (pęcherzyk Graafa) widoczny w fazie folikularnej przed owulacją osiąga średnicę ok. 20 mm. Zarty, nieregularny zarys ściany pęcherzyka świadczy o zbliżającej się owulacji. Po owulacji ściany pęcherzyka zapadają się, a następnie obszar ten wypełnia się tworząc ciało żółte, które jest obszarem bezechowym, większym niż dojrzały pęcherzyk. Pojedyncze pęcherzyki wzrastające mogą być widoczne w korze jajnika w każdej fazie cyklu. Obecność licznych pęcherzyków o średnicy 4-10 mm świadczy o zaburzeniu ich dojrzewania.
- **Ocena grubości endometrium w ultrasonografii** - badanie przeprowadza się pomiędzy 22 a 26 dniem cyklu płciowego. Ocenia się, czy obraz endometrium odpowiada tzw. fazie sekrecyjnej, co pośrednio świadczy o wydzielaniu progesteronu.

3.5.5. Inne badania

- **Ocena drożności jajowodów** – w histerosalpingografii (**HSG**) lub w laparoskopii. HSG polega na wypełnieniu jamy macicy i jajowodów środkiem kontrastowym i uzyskaniu ich obrazu na zdjęciu rentgenowskim. Pozwala to na ocenę światła macicy, jajowodów i ich drożności. Podczas laparoskopii można obserwować wypływanie z jajowodów roztworu błękitu metylenowego podawanego poprzez szyjkę macicy.
- **Histeroskopia** umożliwia ocenę budowy kanału szyjki macicy, światła macicy i ujść jajowodowych. Pozwala na lokalizację i leczenie zmian w macicy jak: zrosty, przegrody, polipy, mięśniaki podśluzówkowe.
- Oznaczenie **przeciwciał przeciwpłemnikowych** i **antyfosfolipidowych**. Przeciwciała przeciwpłemnikowe mogą być obecne we krwi lub w śluzie szyjkowym i mogą powodować unieruchamianie plemników, opóźnienie ich kapacytacji i reakcji akrosomalnej, hamowanie połączenia z komórką jajową, hamowanie rozwoju zarodka i wczesne obumarcie jaja płodowego. Przeciwciała antyfosfolipidowe mogą być przyczyną powtarzających się poronień z powodu obumarcia zarodka, zwykle do 12 tyg. ciąży lub znacznego zahamowania rozwoju płodu.
- Testy śluzu szyjkowego (patrz rozdz. 4.2).

3.6. NIEPŁODNOŚĆ ŻEŃSKA

3.6.1. Ogólna systematyka

Przyczyny niepłodności u kobiet można zaliczyć do następujących grup:

1. **Niepłodność jajnikowa** - zaburzenia lub brak jajczkowania. Podział przyczyn niepłodności jajnikowej rekomendowany przez WHO przedstawiono w tabeli 6.

Tabela 6. Przyczyny zaburzeń jajczkowania wg WHO

Grupa I	Hipogonadotropowe, normoprolaktynowe zaburzenia jajnika: - opóźnione dojrzewanie płciowe - zespół Kallmanna - przewlekły jadłowstręt psychiczny, psychogeny brak miesiączki - uogólniona niedomoga przysadki
Grupa II	Normogonadotropowe, normoprolaktynowe zaburzenia jajnika:
IIa	- zaburzenia fazy lutealnej - cykl bezowulacyjny
IIb	- pierwotny i wtórny brak miesiączki - zaburzenia czynności jajnika z hiperandrogenizmem
Grupa III	Hipergonadotropowe zaburzenia jajnika - zaburzenia genetyczne, zespół Ullricha-Turnera (dysgeneza gonad), zespół Swyera, czysta dysgeneza gonad - przyczyny immunologiczne (choroba autoimmunologiczna, idiopatyczna choroba Addisona), przedwczesne przekwitanie - czynniki zewnętrzne (promieniowanie, leki cytotoksyczne) - ostatnia miesiączka przed 35 r. ż., przedwczesne przekwitanie - zespół oporności jajników (jajniki odporne na endogenne gonadotropiny)
Grupa IV	Brak miesiączki z przyczyn anatomicznych: - zespół Mayera-Rokitanskyego-Küstera-Hausera (wrodzony brak pochwy ze szczątkową dwurożną macicą) - zespół Ashermana (brak światła macicy)
Grupa V	Hiperprolaktynemia z guzem przysadki (<i>prolactinoma</i>)
Grupa VI	Hiperprolaktynemia bez dowodów na obecność guza przysadki: - zmniejszone hamowanie komórek laktotropowych podwzgórza - zwiększone pobudzanie komórek laktotropowych podwzgórza
Grupa VII	Guzy okolicy podwzgórzowo-przysadkowej z normoprolaktynemią lub hiperprolaktynemią np. czaszkogardlak

2. **Niepłodność jajowodowa:**

- stany zapalne miednicy mniejszej (PID - ang. *pelvic inflammatory disease*) (patrz rozdz. 3.7)
- przebytych operacji w obrębie miednicy mniejszej
- endometriozy (patrz rozdz. 3.7)

3. **Niepłodność maciczna:**

- zaburzenia rozwojowe – przegrody, zdwojenie częściowe lub całkowite macicy
- zrosty pozapalne, pourazowe,
- niedostatecznego rozwoju endometrium - w hipostrogenizmie
- mięśniaki macicy (patrz rozdz. 3.8).

4. **Niepłodność szyjkowa**

- wrogość śluzu szyjkowego
- zaburzenia anatomiczne - rozwojowe, poporodowe

5. **Niepłodność pochwowa**

- zaburzenia rozwojowe - brak, zarośnięcie, przegrody pochwy
- zwężenia pochwy - rozwojowe, pozapalne, pourazowe (blizny)

3.6.2. Zaburzenia czynności jajników

Hipogonadyzm żeński

Hipogonadyzm pierwotny (*hypogonadismus hipergonadotropicus*, syn. hipergonadotropowy)

Hipogonadyzm pierwotny rozwija się w wyniku uszkodzenia jajników. Wydzielanie gonadotropin jest zwiększone z powodu braku hamowania przez hormony jajnikowe. Dlatego nazywany jest też **hipogonadyzmem hipergonadotropowym**. Naturalnym, niechorobowym modelem hipogonadyzmu pierwotnego jest u każdej kobiety okres pomenopauzalny.

Przyczyny

- **Brak jajników** (agonadyzm)
 - **wrodzony** (agenezja lub dysgenezja jajników) jest zjawiskiem rzadkim, występuje wtedy niedorozwój narządów płciowych, brak jest objawów dojrzewania płciowego (patrz rozdz. 1.1.2).
 - **nabyty** – przyczyną jest usunięcie jajników np. przypadkowe przy operacji przepuklin pachwinowych u małych dziewczynek, guzy jajników, nowotwór macicy, szyjki macicy czy gruczołu piersiowego.
- **Zespół przedwczesnego wygasania czynności jajników** (przedwczesne przekwitanie, ang. *praemature ovarian failure*),
 - **uszkodzenie czynności jajnika** - gruźlica, cukrzyca, ciężkie procesy zapalne, chemioterapia i radioterapia,
 - **hipoplazja jajnika na tle autoimmunologicznym** - najczęściej występuje u kobiet z chorobą Addisona, rzadziej w przypadku choroby Gravesa-Basedowa.

Hipogonadyzm wtórny (*hypogonadismus hypogonadotropicus*, syn. hipogonadotropowy)

Hipogonadyzm wtórny polega na uszkodzeniu nadrzędnej, przysadkowej kontroli czynności gonady żeńskiej. W hipogonadyzmie wtórnym jajnik zachowuje właściwy potencjał czynnościowy, zawiera odpowiednią pulę pęcherzyków pierwotnych. Brak czynności jajnika wynika z obniżonego lub nieprawidłowego wydzielania gonadotropin, dlatego stan ten nazywany jest **hipogonadyzmem hipogonadotropowym**.

Przyczyny

- **uogólniona niedomoga przysadki** wrodzona np. karłowatość przysadkowa lub nabyta np. zespół Sheehana, uraz czaszki, guz przysadki lub mózgu;
- **uszkodzenie podwzgórza** wrodzone (z. Kallmanna), nabyte np. guzy mózgu, zapalenia, urazy;
- **odosobniony niedobór gonadotropin** – zwykle idiopatyczny
- **hiperprolaktynemia (organiczna i czynnościowa)** łączy się z zaburzeniem pulsacyjnego wydzielania gonadotropin. Nadmiar prolaktyny może też hamować odpowiedź jajnika na działanie gonadotropin;
- **niedożywienie** np. jadłowstręt psychiczny (*anorexia nervosa*) - obniżenie ciężaru ciała poniżej granicznej wartości, ok. 40 kg, wywołuje u dziewcząt wtórny brak miesiączki z powodu obniżenia wydzielania GnRH.
- **silny lub przewlekły stres, nadużywanie narkotyków.**

Objawy hipogonadyzmu

Hipogonadyzm przedpokwitaniowy:

- pierwotny brak miesiączki,
- wysoki wzrost, długie kończyny górne i dolne (niedobór estrogenów powoduje brak zarastania chrząstek wzrostowych kości długich),
- niedorozwój warg sromowych i łechtaczki,
- zmniejszenie owłosienia łonowego i pachowego,
- wąska, krótka, nierozciągliwa pochwa z płytkimi sklepieniami,
- część pochwowa macicy drobna, stożkowata, o ujściu okrągłym, a trzon macicy mały typu przeddojrzwaniowego,
- nierozwinięte sutki.

Hipogonadyzm popokwitaniowy

- wtórny brak miesiączki,
- zanik owłosienia łonowego i pachowego,
- zmiany zanikowe sromu,
- zmniejszenie gruczołów piersiowych,
- długotrwały hipogonadyzm prowadzi do rozwoju osteoporozy.

Diagnostyka hipogonadyzmu żeńskiego

- Wywiad powinien uwzględniać:
 - choroby i urazy centralnego układu nerwowego,
 - przebieg dojrzewania płciowego,
 - ciężkie choroby ogólnoustrojowe, przyjmowane leki,
 - przebieg ciąży i leków stosowanych w tym czasie przez matkę,
 - wywiad rodzinny, który może nasunąć podejrzenie zaburzeń genetycznych.
- Badanie **przedmiotowe** powinno uwzględniać:
 - badanie internistyczne, w którym należy zwrócić uwagę na sylwetkę ciała, stan gruczołów piersiowych, obecność wydzieliny z brodawek sutkowych, stopień rozwoju owłosienia łonowego i pachowego, obecność hirsutyzmu, trądziku,
 - elementy badania neurologicznego (m.in. badanie pola widzenia).
- Badanie **ginekologiczne** pozwala na ocenę budowy narządów płciowych.
- **Ultrasonografia** - ocena położenia, wielkości jajników i macicy, obecności pęcherzyków jajnikowych.
- **Badania hormonalne:**
 - FSH, LH
 - estradiol, progesteron
 - testosteron, SHBG, FTI
 - PRL
 - hormony tarczycy, TSH
 - hormonalne testy dynamiczne z GnRH, TRH (patrz rozdz. 2.5).
- **Badanie tomograficzne lub rezonans magnetyczny** głowy umożliwiają ocenę układu podwzgórzowo-przysadkowego
- **Densytometria kości**
- **Badania laboratoryjne**
 - morfologia krwi,
 - biochemiczne wskaźniki czynności wątroby – ASPAT, ALAT, bilirubina,
 - biochemiczne wskaźniki czynności nerek – mocznik, kreatynina.

Leczenie hipogonadyzmu żeńskiego

- **Hipogonadyzm żeński pierwotny (hipergonadotropowy)** - stosuje się **leczenie substytucyjne** polegające na podawaniu **steroidów płciowych**. U dziewczynek w okresie spodziewanego dojrzewania płciowego przez pierwsze 2 lata podaje się preparaty estrogenów, aby uzyskać rozwój żeńskich cech płciowych. Następnie dołącza się preparaty progesteronu w celu wywołania sztucznego cyklu płciowego łącznie z krwawieniem miesięcznym. Przez pierwsze 14 dni cyklu podaje się małe dawki estrogenów, a następnie do 21 dnia leczenia estrogeny łącznie z progesteronem. W czasie kolejnych 7 dni następuje przerwa w podawaniu preparatów hormonalnych, co umożliwia złuszczenie endometrium (jest to również profilaktyka przeciwnowotworowa). Zasadniczym jego celem jest utrzymanie żeńskich cech płciowych budowy ciała, uzyskanie optymalnego stanu psychicznego, zapobieganie osteoporozie. Niemożliwe jest uzyskanie płodności.
- **Hipogonadyzm żeński wtórny (hipogonadotropowy)** - cykl jajnikowy można wywołać stosując **preparaty gonadotropin**. Pobudzenie dojrzewania pęcherzyków jajnikowych uzyskuje się przez podawanie FSH, zwykle w postaci preparatów **ludzkiej gonadotropiny menopauzalnej** lub czystego rekombinowanego FSH. Następnie wykonuje się wstrzyknięcie preparatu **hCG**, które naśladuje okołooowulacyjny szczyt LH. Leczenie gonado-

tropinami winno być poprzedzone próbą leczenia cytrynianem kломifenu lub tamoksyfenem, które mają właściwość pobudzania wydzielania własnych gonadotropin. Hipogonadyzm hipogonadotropowy wynikający z uszkodzenia tylko podwzgórza można leczyć za pomocą podawania **GnRH**. Naśladuje się pulsacyjne wydzielanie GnRH za pomocą specjalnej pompy infuzyjnej. Leczenie egzogennymi gonadotropinami zawsze łączone jest z IVF, co ma na celu zapobieganie ciąży wieloraczej (> 3 płodów), która stanowi zagrożenie życia dla kobiety i płodów.

Zaburzenia cyklu płciowego

Patofizjologia zaburzeń cyklu płciowego

1. **Zaburzenia centralnej regulacji czynności jajnika:** niedobór GnRH, FSH, LH, zaburzenie cykliczności ich wydzielania (hipogonadyzm wtórny).
2. **Pierwotna niedomoga jajnika** (hipogonadyzm pierwotny).
3. **Zaburzenia pętli sprzężeń zwrotnych** pomiędzy jajnikami, podwzgórzem i przysadką
 - hiperandrogenizm jajnikowy lub nadnerczowy;
 - hiperprolaktynemia;
 - nieprawidłowy metabolizm i wydalanie estrogenów w niewydolności wątroby, nerek, zaburzeniach czynności tarczycy;
 - nadmierne wydzielanie estradiolu: guzy jajnika, nadnerczy, nadmierna aromatyzacja prekursorów androgenowych w tkankach obwodowych (stres, otyłość);
 - mutacje receptorów estrogenowych.

Zaburzenia cyklu płciowego polegają na:

- braku owulacji,
- nieprawidłowej folikulogenezy,
- nieprawidłowej luteinizacji pęcherzyka jajnikowego.

Brak owulacji

- **z braku dominującego pęcherzyka jajnikowego**
- **z braku zakończenia dojrzewania pęcherzyka jajnikowego** - brak pęknięcia pęcherzyka, atrezja pęcherzyka lub przekształcenie w torbiel przetrwałą

Nieprawidłowości folikulogenezy

- **Wydłużenie fazy folikularnej** - spowodowane jest wolniejszym dojrzewaniem pęcherzyka jajnikowego. Stan ten łączy się z przedłużeniem ekspozycji organizmu na działanie samych estrogenów. Przyczyną może być hiperandrogenizm, silny stres, początek menopauzy, karmienie piersią (Ryc. 13).
- **Skrócenie fazy folikularnej** łączy się z wystąpieniem przedwczesnej luteinizacji pęcherzyka jajnikowego. Jeżeli faza folikularna trwa krócej niż 10 dni, to zwykle nie dochodzi do owulacji, lecz do przedwczesnej luteinizacji niepękniętego pęcherzyka Graafa (**zespół LUF** – ang. *luteinized unruptured follicle*). Komórka jajowa nie zostaje uwolniona z pęcherzyka, co łączy się z brakiem płodności w danym cyklu (Ryc. 14).

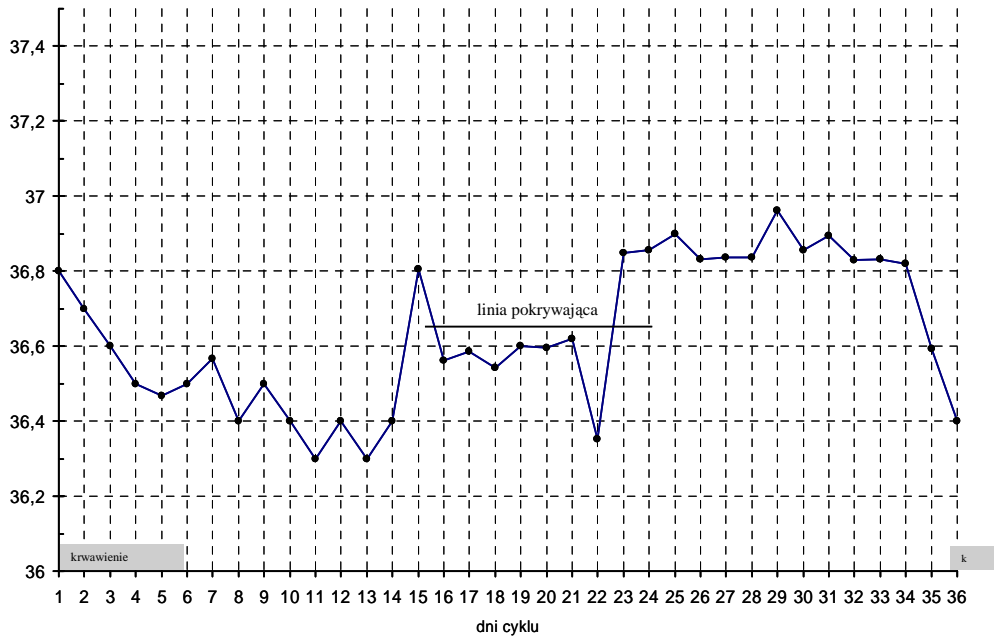
Zaburzenia luteinizacji

- **Skrócenie fazy lutealnej** cyklu poniżej 10 dni. Świadczy to o niewydolności ciała żółtego i łączy się z obniżeniem płodności (Ryc. 15).

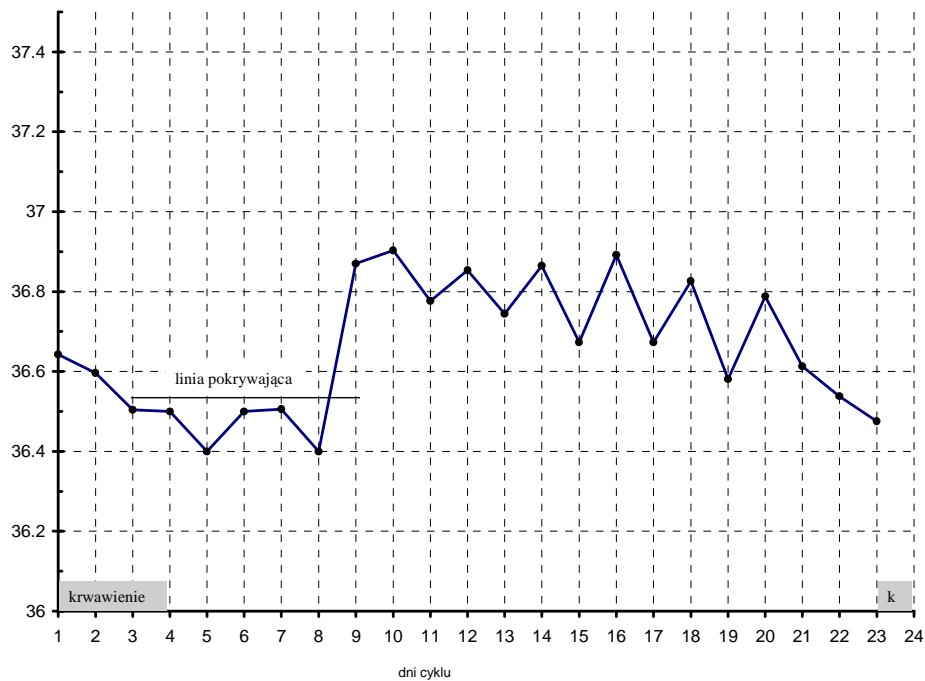
Zaburzenia miesiączkowania mogą polegać na:

- całkowitym braku krwawień miesięcznych (*amenorrhoea*)
 - **pierwotny brak miesiączki** (*amenorrhoea primaria*) rozpoznaje się u kobiet, które ukończyły 16 lat i nigdy nie miesiączkowały,
 - **wtórny brak miesiączki** (*amenorrhoea secundaria*) jest to brak miesiączki przez ponad 6 miesięcy u kobiety, która wcześniej miesiączkowała.
- rzadkie miesiączkowanie (*oligomenorrhoea*) - cykl dłuższy niż 32-35 dni,
- częste miesiączkowanie (*polymenorrhoea*) - cykl krótszy niż 21-24 dni,
- bardzo skąpe krwawienia miesięczne (*hypomenorrhoea*) - krwawienie trwa 1-2 dni

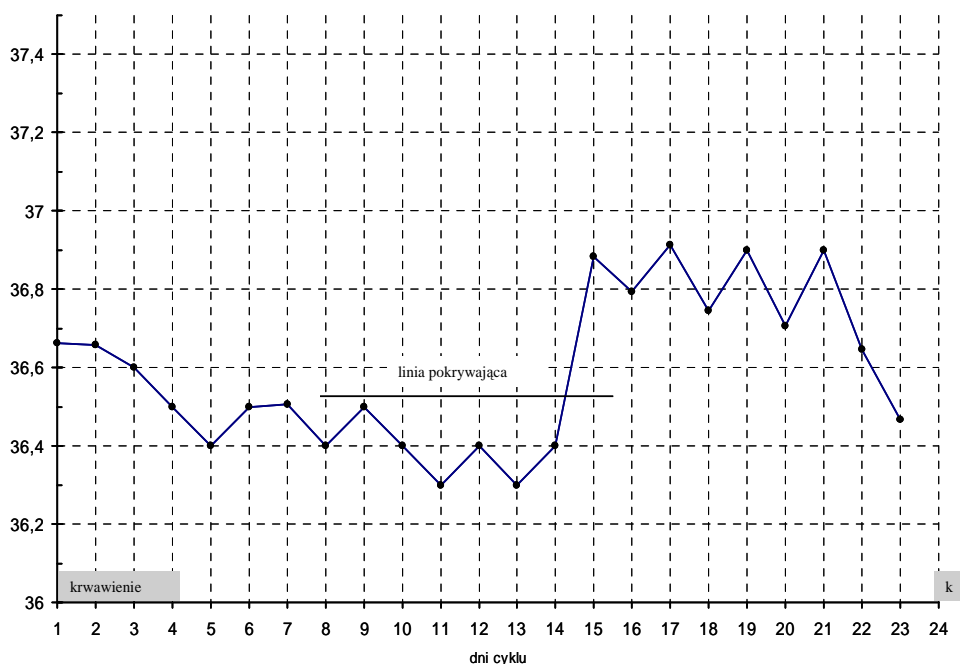
- obfite krwawienia miesięczne z dużą utratą krwi (*hypermenorrhoea*),
- krwotok z macicy w terminie miesiączki (*menometrorrhagia*).



Rycina 13. Krzywa BBT w cyklu z przedłużoną fazą folikularną (długość fazy lutealnej prawidłowa)



Rycina 14. Wykres BBT cyklu ze skróconą fazą folikularną (przedwczesna luteinizacja).



Rycina 15. Wykres BBT cyklu ze skróconą fazą lutealną.

Następstwa zaburzeń cyklu płciowego

- niepłodność,
- zaburzenia hormonalne – zwiększenie lub zmniejszenie stężeń estradiolu, progesteronu, testosteronu, prolaktyny,
- zaburzenia miesiączkowania,
- powstanie torbieli w jajnikach i/lub zespół policystycznych jajników,
- przerost endometrium i zwiększone ryzyko rozrostu nowotworowego połączone z nieprawidłowymi krwawieniami z macicy,
- choroby sutka,
- hirsutyzm (owłosienie ciała typu męskiego), trądzik.

Hiperestrogenizm ze zbyt niskim poziomem progesteronu może powodować następujące objawy:

- **zaburzenia miesiączkowania**
- **zwiększone ryzyko wystąpienia chorób macicy**
 - **przerost prosty endometrium** z nadmiernymi krwawieniami miesięcznymi lub krwotokami macicznymi,
 - **mięśniaki macicy**
 - **zwiększone ryzyko rozrostu nowotworowego endometrium**
- **zwiększone ryzyko rozwoju zakrzepicy naczyń żylnych i tętniczych**
- **zwiększone ryzyko chorób sutka** (zwyrodnienie włóknisto-torbielowate i nowotwór sutka). Mastopatia sutka jest hormonozależnym procesem powstawania w sutku zmian zanikowych i rozrostowych elementów gruczołowych, torbieli i zmian włóknisto-torbielowatych połączonych z mastodynią (bolesność gruczołów piersiowych). Pojawia się zwykle obrzmienie i guzkowate stwardnienie gruczołów piersiowych na tydzień przed spodziewaną miesiączką. Przyczyną mastopatii są zaburzenia proporcji estrogenów i progestagenów z przewagą estrogenów, hiperprolaktynemia, zwiększona liczba receptorów estrogenowych, czynniki genetyczne. W mastopatii III stopnia wzrasta ryzyko raka sutka (2-4%).
- **zespół napięcia przedmiesiączkowego (PMS - ang. premenstrual syndrome)** prawdopodobnie spowodowany jest zmiennymi poziomami estrogenów wraz z obniżonym poziomem serotoniny w ośrodkowym układzie nerwowym. Zwykle występuje w formie łagodnej, chociaż ok. 5-15% kobiet może cierpieć na postać średnią lub ciężką. **Leczenie** jest objawowe. Na PMS składają się:

- **zaburzenia nastroju** - zaburzenia lękowe, depresja, zwiększony apetyt, drażliwość, zmniejszenie libido, zaburzenia snu,
- **zaburzenia zachowania** - złość, impulsywność, gorsza koncentracja i tolerancja stresu,
- **objawy fizyczne** - trądzik, przyrost wagi z powodu zatrzymania wody w organizmie, powiększenie, obrzęk, bolesność sutków, wzdęcia, biegunki, ból głowy i podbrzusza.

Zespół policystycznych jajników (syn. zespół wielotorbielowatych jajników, PCOS – ang. *polycystic ovary syndrome*, zespół Stein – Leventhala, hiperandrogenizm pochodzenia jajnikowego)

Etiologia

Już w 1935 roku Stein i Leventhal opisali zespół objawów, w skład którego wchodzi: **niepłodność, wtórny brak miesiączki, nadmierne owłosienie, znaczne obustronne powiększenie jajników, otyłość**. Pełen zespół objawów opisanych przez Steina i Leventhala występuje rzadko, ale zespół policystycznych jajników jest główną przyczyną zaburzeń miesiączkowania. Większość kobiet z PCOS ma nieregularne cykle miesiączkowe.

Nazwa „zespół policystycznych jajników” sugeruje, że jest to choroba dotycząca jedynie jajnika, w rzeczywistości zaś PCOS jest ogólnoustrojowym zaburzeniem hormonalnym z podwyższonym wytwarzaniem androgenów. Obecnie przyjmuje się, że przyczyną PCOS jest tzw. zespół metaboliczny, a zmiany w jajniku są następstwem tego zespołu. PCOS jest najbardziej rozpowszechnionym zaburzeniem endokrynologicznym u kobiet w wieku rozrodczym (dotyczy około 10% kobiet).

Patofizjologia

Jajniki w zespole PCOS mają pogrubiałą otoczkę białawą i zawierają dużą liczbę torbielek o średnicy zwykle mniejszej niż 10 mm (dlatego zespół ten zwany jest także **drobnotorbielowatym zwyrodnieniem jajników**). Torbiełki te są pęcherzykami antralnymi w różnych stadiach atrezji. Obecny jest rozrost komórek tekalnych pęcherzyków jajnikowych (*hyperthecosis*) oraz włóknienie kory i zrębu jajnika. Jajniki kobiet z PCOS zwykle są powiększone, ale zależy to od liczby i wielkości torbieli, nasilenia procesów włóknienia oraz czasu trwania zaburzenia.

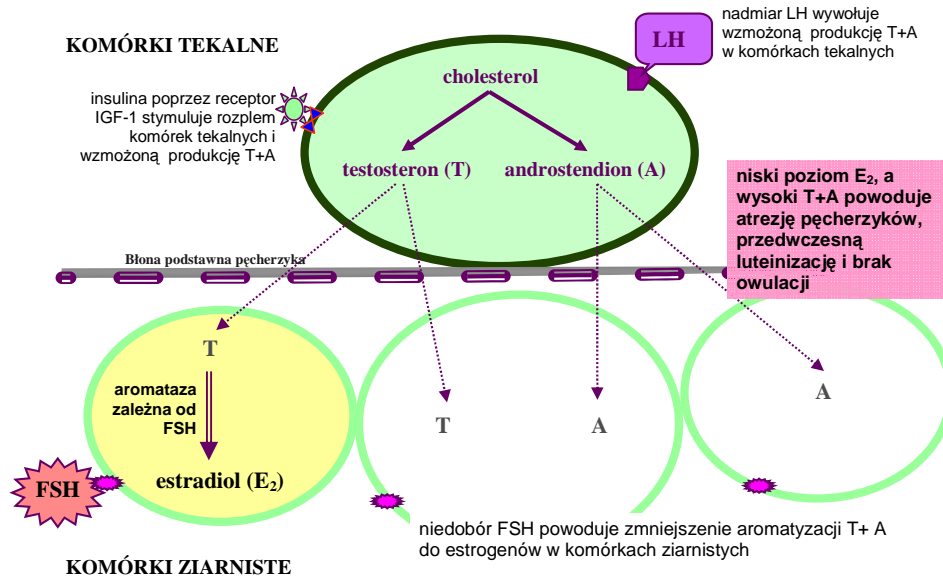
Wiele kobiet z PCOS, ma **insulinooporność** i podwyższony poziom insuliny (**hiperinsulinemia**) we krwi. Insulinooporność oznacza, że wyższe poziomy insuliny konieczne są do utrzymania prawidłowej glikemii. Nowsze dane wskazują, że podłożem hiperinsulinemii jest mutacja genu insuliny lub genu receptora insuliny, w wyniku czego insulina działa niewystarczająco wydajnie. Hiperinsulinemia jest czynnikiem, który może prowadzić do rozwoju PCOS. Poprzez receptor dla IGF-I (insulinopodobny czynnik wzrostu typu I) insulina stymuluje proliferację i czynność komórek tekalnych, pobudzając je do **większego wytwarzania androgenów**. Hiperinsulinemia powoduje obniżenie syntezy SHBG w wątrobie, co doprowadza do podwyższenia stężeń wolnych estrogenów i androgenów.

Źródłem hiperandrogenizmu mogą być także **nadnercza**. U niektórych kobiet w okresie dojrzewania wytwarzają one zwiększone ilości androgenów (**przedłużone adrenarche**) lub w okresie dojrzałości z powodu nasilonego stresu. Do nadmiernej produkcji androgenów dochodzi też u kobiet z wrodzonym, **względnie niedoborem 21-hydroksylazy** w nadnerczach. Pobudzający wpływ na wydzielanie androgenów nadnerczowych ma też hiperinsulinemia.

Podwyższony poziom wolnych estrogenów powoduje uaktywnienie pętli dodatniego sprzężenia zwrotnego w układzie podwzgórze-przysadka i prowadzi do nadmiernego wydzielania LH („błędne koło”). Powoduje to rozwój dysproporcji pomiędzy FSH i LH na korzyść LH (stosunek LH : FSH przekracza wartość 2). Dodatkowym czynnikiem hamującym wydzielanie FSH jest wysoki poziom inhibiny B, wydzielanej przez wzrastające pęcherzyki jajnikowe.

Względnie wysoki poziom LH stymuluje proliferację komórek tekalnych (rozwijają się *hyperthecosis*) i syntezę w nich dużych ilości androgenów, co prowadzi do rozwoju hiperandrogenizmu wewnątrzjajnikowego. Dochodzi do podwyższenia stosunku androgenów do estrogenów do wartości 8:1 (normalnie 2:1), co zatrzymuje dojrzewanie pęcherzyka jajnikowego, z powodu zmiany aktywności komórek ziarnistych (ryc. 16). Testosteron od dyfuzji do krążenia wywołuje kliniczne objawy hiperandrogenizmu (hirsutyzm, trądzik) oraz ulega aromatyzacji w tkance tłuszczowej, powodując podwyższenie stężeń estrogenów w surowicy krwi („błędne koło”).

Hiperestrogenizm obecny w PCOS stymuluje przysadkę do wydzielania zwiększonych ilości prolaktyny. U kobiet z PCOS dochodzi do rozwoju **hiperprolaktynemii**, która jest nie tylko objawem choroby, ale może dodatkowo upośledzać wydzielanie gonadotropin.



Rycina 16. Zmieniona czynność dwóch przedziałów (komórek tekalnych i ziarnistych) pęcherzyka jajnikowego w PCOS.

Ponieważ wydzielanie FSH nie ulega całkowitemu zahamowaniu, wzrost kolejnych pęcherzyków jest ciągle stymulowany, ale nie uzyskują one dojrzałości i nie ulegają owulacji. Czas wzrastania pęcherzyka wydłuża się do kilku miesięcy i dlatego w jajnikach tworzą się liczne torbiele o średnicy mniejszej niż 10 mm. Pęcherzyki te otoczone są hiperplastyczną osłonką tekalną i często ulegają spontanicznej przedwczesnej luteinizacji (bez uwolnienia owocytu) w odpowiedzi na wysokie stężenia LH. Część z nich ulega samoistnej atrezji, ale są natychmiast zastępowane przez nowe wzrastające pęcherzyki. Atrezja dotyczy głównie komórek ziarnistych, zaś komórki tekalne mogą pozostać niezmienione i tworzą czynny zrąb jajnika, który w sposób ciągły może wydzielać testosteron i androstendion w odpowiedzi na stymulację LH lub insuliny. Rozwija się utrwalony brak owulacji połączony z nadmierną sekrecją androgenów i biodostępnością estrogenów.

Objawy PCOS

- **niepłodność z braku owulacji**
- **zaburzenia miesiączkowania**
- **trądzik, hirsutyzm** są objawami hiperandrogenizmu, ale nie ma prostej zależności pomiędzy klinicznymi objawami a poziomem androgenów w surowicy krwi. Nasilenie objawów zależy od rozmieszczenia i gęstości receptorów androgenowych w skórze.
- **hiperprolaktynemia**
- **PMS**
- **późne następstwa**
 - zwiększone ryzyko wczesnego rozwoju miażdżycy i zaburzeń lipidowych, choroby niedokrwiennej serca, zawału m. sercowego, udaru mózgu, cukrzycy t.II;
 - zwiększone ryzyko rozwoju nowotworów macicy i sutka

Diagnostyka

Wczesna diagnostyka PCOS może zapobiec rozwinięciu się pełnoobjawowego zespołu z degeneracją wielotorbielowatą jajników i obniżeniem ryzyka rozwoju powikłań metabolicznych.

- szczegółowy wywiad na temat długości trwania cyklu, regularności miesiączkowania, obfitości krwawienia miesięcznego, a także stosowania leków hormonalnych,
- badanie internistyczne (oceną klinicznych objawów hiperandrogenizmu)
- badanie ginekologiczne

- oznaczenie we krwi poziomu gonadotropin, testosteronu, androstendionu, 17-hydroksyprogesteronu, DHEA-S, insuliny, glukozy, SHBG, PRL (3-7 d. cyklu)
- wykonanie hormonalnych testów czynnościowych, pomocnych do ustalenia źródła nadmiernego wydzielania androgenów (test hamowania deksametazonem, test stymulacji ACTH).

Kryteriami diagnostycznymi dla rozpoznania hiperandrogenizmu są:

- **podwyższenie poziomu androgenów we krwi**
 - testosteron powyżej 0,4 ng/ml (1,4 nmol/l)
 - DHEA-S przekracza 400 ug/dl
 - androstendion powyżej 2 ng/ml
 - FTI > 8
- zwiększenie stosunku krążącego LH do FSH (**LH : FSH >2**)
- **zmieniona struktura jajników** w badaniu

Diagnostyka różnicowa

- choroba i zespół Cushinga
- późno ujawniający się, niekompletny zespół wrodzonego przerostu nadnerczy z niedoborem 21-hydroksylazy

Leczenie PCOS i hiperandrogenizmu

Leczenie przyczynowe

- długotrwałe leczenie niewielkimi dawkami glikokortykoidów (np. 2,5-7,5 mg/dzień prednisonu lub 0,125-0,25 mg/dzień deksametazonu) normalizuje poziom androgenów, poprawia czynność jajników i ich odpowiedź na leki stymulujące owulację,
- przy hiperinsulinemii z zespołem metabolicznym podawanie metforminy, która zmniejsza insulinoporność, obniża poziom insuliny we krwi;
- stymulacja owulacji antyestrogenem (cytrynian klomifenu),
- leczenie tylko hiperprolaktynemii nie przynosi zwykle poprawy, gdyż podwyższone poziomy PRL są tylko objawem w PCOS, a nie przyczyną tego zespołu,
- chirurgiczna klinowa resekcja jajników lub tzw. kauteryzacja laserowa, prowadzi do zmniejszenia objętości aktywnego hormonalnie zrębu jajnika.

Leczenie objawowe

Prowadzone jest tylko w celu zmniejszenia objawów hiperandrogenizmu (trądziku i hirsutyzmu), a nie prowadzi do wyleczenia lub przywrócenia płodności.

- podawanie anty-androgenów
- kosmetyczne leczenie hirsutyzmu i trądziku
- cykliczne podawanie preparatów zawierających estrogeny i progestageny,

3.7. CHOROBY ZAPALNE ŻEŃSKIEGO UKŁADU PŁCIOWEGO

3.7.1. Choroby zapalne sromu

Kłykciny kończyste wywoływane są poprzez zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV – ang. *human papilloma virus*) różnych typów. Zwykle rozwijają się kłykciny zewnętrznych narządów płciowych, ale infekcja HPV 11 może spowodować wystąpienie kłykciny płaskich na szyjce macicy i wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka szyjki macicy. Leczenie zależy od wielkości i umiejscowienia kłykciny, może polegać na chirurgicznym wycięciu, waporyzacji laserowej, krioterapii lub elektrokoagulacji. W małych zmianach można stosować preparaty zawierające 5-fluorouracyl.

Opryszczka zewnętrznych narządów płciowych spowodowana przez wirus *Herpes simplex* typu 2. Leczenie jest objawowe. Stosowanie leków przeciwwirusowych może skrócić czas choroby.

Kiła pierwotna w postaci wrzodu twardego z towarzyszącym powiększeniem węzłów lub wtórna. Rozpoznanie opiera się na testach serologicznych. Leczenie prowadzone jest przez specjalistyczne poradnie wenerologiczne.

Zakażenia grzybicze głównie spowodowane przez *Candida albicans* w przebiegu grzybiczego zapalenia pochwy. W leczeniu stosuje się preparaty przeciwwgrzybiczne podawane doustnie i miejscowo.

Zapalenie gruczołu Bartholina występuje głównie jednostronnie, pomiędzy 20 a 49 rokiem życia. Bakterie, głównie beztlenowe, lub gonokoki wnikają drogą wstępującą do gruczołu i powodują powstanie stanu zapalnego z zablokowaniem przewodu odprowadzającego wydzielinę z gruczołu i powstanie ropnia. Objawy kliniczne to bolesność i obrzęk 1/3 tylnej wargi sromowej mniejszej. Stosuje się antybiotykoterapię i leczenie operacyjne.

3.7.2. Choroby zapalne pochwy

Zmiany zapalne pochwy częściej rozwijają się u kobiet chorych na cukrzycę, ze zmniejszoną odpornością, utrzymującymi kontakty seksualne z wieloma partnerami. Leczenie zawsze powinno być stosowane u obojga partnerów.

Główne **objawy** to:

- upławy,
- świąd sromu i pochwy,
- dyspareunia (bolesność podczas stosunku płciowego),
- niekiedy objawy dysuryczne z bólem w podbrzuszu.

Patogenami najczęściej są:

- *Candida albicans* wywołuje grzybicze zapalenia pochwy i sromu, którym towarzyszą serowate upławy.
- *Trichomonas vaginalis* - rzęsietek pochwy występuje przy zasadowym odczynie w pochwie i powoduje charakterystyczne pienistozielone upławy. W preparacie bezpośrednim wydzieliny z pochwy stwierdza się obecność pierwotniaków. W leczeniu stosuje się metronidazol, tynidazol, ornidazol.
- *Neisseria gonorrhoeae* - zakażenie dwoinką rzeżączki często współtowarzyszy zakażeniom rzęsietkiem pochwowym. W zakażeniach gonokokowych występują obfite zielonorojne upławy i często dochodzi do rozwoju zakażenia w jajowodach i miednicy mniejszej, co manifestuje się bólem w podbrzuszu i objawami ogólnymi. W leczeniu stosuje się erytromycynę, cefalosporyny II generacji, tetracykliny.
- *Chlamydia trachomatis* jest najczęściej przenoszonym drogą płciową zakażeniem. Często występuje bezobjawowo z niewielkimi upławami. Przewlekająca się infekcja często prowadzi do zakażenia jajowodów i miednicy mniejszej i łączy się z ryzykiem rozwoju niepłodności, niemożności donoszenia ciąży i zakażenia noworodka. Leczenie tetracyklinami przez 2 tygodnie w większości przypadków jest wystarczające.
- *Mycoplasma hominis* i *Ureaplasma urealytica* – zakażenie mykoplazmami może niekorzystnie wpływać na płodność, zwiększać ryzyko poronień samoistnych. W leczeniu stosuje się makrolidy i tetracykliny.

3.7.3. Zakażenia macicy i przydatków

Zmiany zapalne macicy i przydatków szczególnie często obejmują jajowody oraz miednicę mniejszą. **Choroba zapalna miednicy mniejszej (PID)**, ze stanem zapalnym obejmującym jajowody i jajniki może przebiegać jako przewlekła lub ostra. Może być spowodowana przez:

- **wstępujące infekcje** przenoszone drogą płciową powodujące zapalenie pochwy (głównie *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, mykoplazmy)
- zakażenia przechodzące z sąsiadujących organów (wyrostek robaczkowy, odbytnica, pęcherz moczowy), głównym patogenem są *Escherichia coli* i beztlenowce (10%)
- infekcje krwiopochodne - gruźlica

Ostry stan zapalny w miednicy mniejszej może być asymptotyczny lub dawać następujące objawy:

- ból w podbrzuszu ze zwiększoną obroną mięśniową
- gorączka z dreszczami
- upławy i bolesne stosunki płciowe (dyspareunia)
- w badaniu ginekologicznym dominuje silna bolesność podczas badania przezpochwowego
- w 10% ostrych PID rozwija się niedrożność jajowodów

Przewlekły stan zapalny miednicy mniejszej może być następstwem niedoleczonego stanu ostrego. Jajowody zwykle ulegają zablokowaniu i rozwija się:

- *hydrosalpinx* - powiększenie jajowodów wypełnionych płynem
- *pyosalpinx* - niedrożne jajowody wypełnione ropą

Objawami zwykle są obfite krwawienia miesięczne oraz bolesność w podbrzuszu nasilająca się przed miesiączką.

Endometrioza – polega ona na występowaniu błony śluzowej macicy poza jamą macicy, głównie na otrzewnej więzadeł macicy, jajnikach, jajowodach. Ogniska endometriozy pod wpływem hormonów płciowych ulegają takim samym zmianom jak endometrium, dlatego w jajnikach tworzą się tzw. torbiele czekoladowe, a w jajowodach *hematosalpinx* (niedrożne jajowody wypełnione krwią). Ogniska endometriozy otoczone są znacznym odczynem zapalnym i są przyczyną powstawania masywnych zrostów.

Przyczyny rozwoju endometriozy nie są pewne. Mogą nimi być:

- „miesiączki wsteczne” z przedostawaniem się krwi miesięczkowej do jajowodów i jamy otrzewnej
- metaplasja nabłonka otrzewnej
- zatory w drobnych naczyniach z komórek endometrium i krwiopochodny „rozśiew” endometriozy

Objawy:

- bóle w podbrzuszu w czasie miesiączki (75%)
- bóle w jamie brzusznej spowodowane zrostami
- ból podczas stosunku płciowego (dyspareunia) (30%)
- niepłodność (30%)

Diagnostyka polega na znalezieniu w laparoskopii ognisk endometriozy.

Leczenie

- podawanie do 6 miesięcy analogów GnRH, danazolu (antyestrogen i antygestagen ze słabą aktywnością androgeną) lub medroksyprogesteronu, które hamują wydzielanie gonadotropin i biosyntezę estrogenów. Brak estrogenów prowadzi do zmian zanikowych endometrium i ognisk endometriozy. Objawy uboczne leczenia to: uderzenia gorąca, napadowe poty, atrofia śluzówki pochwy.
- laparoskopowa ablacja ognisk endometriozy z uwolnieniem zrostów.

3.8. NOWOTWORY ŻEŃSKIEGO UKŁADU PŁCIOWEGO

Przedstawiono tutaj tylko nowotwory występujące u kobiet w wieku rozrodczym, których występowanie może mieć związek z ograniczeniem płodności kobiety.

3.8.1. Nowotwory łagodne

Macicy

- **ektopia nabłonka gruczołowego** z kanału szyjki na tarczę szyjki macicy zależy od stanu hormonalnego kobiety. Często procesowi temu towarzyszy metaplasja nabłonka gruczołowego w płaski lub nadpełzanie nabłonka płaskiego. Zamknięcie przewodów odprowadzających gruczołów śluzowych prowadzi do powstania retencyjnych torbielek zwanych **torbielami Nabotha**;
- **leukoplakia** – ogniska rogowacenie płaskonabłonkowego;
- **kłykciny płaskie** - są następstwem zakażenia HPV;
- **polipy szyjki macicy** powstają z hiperplastycznej błony śluzowej kanału szyjki. Mogą wystawać poprzez ujście zewnętrzne szyjki do pochwy;
- **polipy endometrialne** mogą być hiperplastyczne (z rozrostem gruczołów), atroficzne (z zanikiem nabłonka gruczołowego), czynnościowe (reagują na zmiany hormonalne). Często współistnieją z mięśniakami. W 1% polipów rozwija się rak. Objawy to nieregularne krwawienia lub stałe krwawienie z macicy. Często występują bezobjawowo. Leczeniem jest łyżeczkowanie jamy macicy lub usuwanie polipów w histeroskopii.
- **Mięśniaki macicy** mogą być powodem wystąpienia niepłodności jak i porodów przedwczesnych. Ich wielkość zmniejsza się po menopauzie. Zwykle nie dają dolegliwości, ale mięśniaki dużych rozmiarów mogą być przyczyną masywnych krwawień miesięcznych, bólu w miednicy mniejszej (przy skręcie szypuły mięśniaka, przy

ucisku przez mięśniak dużych nerwów np. splotu krzyżowego), kłopotów z oddawaniem moczu (przy ucisku mięśniaka na szyję pęcherza). Mięśniaki można usuwać drogą operacji przezbrzuszej, laparoskopowej i histeroskopowej.

Jajowodów

- Torbiele jajowodów wywodzące się z pozostałości przewodów Wolffa, mezotelialne z otrzewnej jajowodów lub w bańce jajowodu spotykane są dość często. Zwykle są bezobjawowe i wykrywane przypadkowo podczas laparoskopii lub ultrasonografii.

Jajników

- **Torbiele przetrwałe** - pojawiają się w czasie cyklu płciowego, zwykle o średnicy mniejszej niż 25 mm i zanikają samoistnie w ciągu 1-3 miesięcy. Szczególną postacią tego zaburzenia są jajniki w zespole PCO.
- **Guzy nabłonkowe** wywodzą się z nabłonka pierwotnej jamy ciała. Mogą osiągać bardzo duże rozmiary. Mogą mieć charakter surowiczobrodawkowaty (torbielakogruczolak surowiczy, brodawkowy, brodawczak powierzchniowy), śluzowy (torbielakogruczolak śluzowy).
- **Guzy z pierwotnej komórki rozrodczej** stanowią około 1/3 guzów łagodnych jajnika, występują najczęściej u młodych kobiet. Są to zwykle potworniaki dojrzałe (*teratoma maturum*), zwane także torbielą skórzastą lub dermoidem.
- **Guzy hormonalnie czynne:**
 - ziarniszczak (ang. *granular cell tumour*) zbudowany z komórek ziarnistych z domieszką komórek tekalnych. Osiąga duże rozmiary i jest źródłem estrogenów. U dzieci powoduje przedwczesne dojrzewanie płciowe, u dorosłych hiperplazję endometrium, nabrzmiwanie sutków. Niektóre z tych guzów mogą być złośliwe.
 - otoczkowiak (*thecoma*) zbudowany z komórek tekalnych. Zwykle występuje u starszych kobiet.
 - guz z komórek Sertoliego-Leydiga (*androblastoma, arrhenoblastoma*) rozwija się bardzo rzadko u młodych kobiet. Wydziela androgeny i prowadzi do powstania objawów hiperandrogenizmu wraz ze zmianą barwy głosu (niski głos), przerostem łechtaczki, wtórnym brakiem miesiączki.

3.8.2. Nowotwory złośliwe

Sromu

- **Rak sromu** – występuje głównie u kobiet starszych, po 75 roku życia, w obrębie warg sromowych większych. Zwykle jest to rak płaskonabłonkowy. W większości przypadków w komórkach raka znajdowany jest genom wirusów HIV.
- **Czerniak sromu** rokowanie jest zwykle gorsze niż w czerniakach o innej lokalizacji.

Pochwy

- **Rak pochwy płaskonabłonkowy** może rozwinąć się w każdym miejscu w pochwie w postaci twardego guza, który szybko ulega owrzodzeniu i rozpadowi z naciekaniami okolicznych struktur (odbytnica, srom, macica, pęcherz moczowy) i przerzutami. Pierwszym objawem zwykle jest krwawienie z pochwy.

Macicy

- **Rak szyjki macicy** zwykle jest rakiem płaskonabłonkowym, a w ok. 10% rakiem gruczolowym lub mieszanym. Wstępuje u coraz młodszych kobiet w wieku rozrodczym. Czynnikiem ryzyka rozwoju raka są infekcje wirusami HPV. Najwięcej rozpoznaje *carcinoma in situ* (CIN - ang. *intra-cervical neoplasia*) stawia się u kobiet około 35 roku życia. Diagnostyka opiera się na wykonywaniu co roku cytologii z szyjki macicy. Do zachorowania może dojść także w czasie ciąży. Obecnie w Polsce rocznie zaczyna chorować ok. 4 tys. kobiet, z czego ok. 2 tys. rocznie umiera.
- **Rak endometrium** (*adnocarcinoma endometroides*) wywodzi się z warstwy czynnościowej endometrium. Raki te mogą być zależne hormonalnie (wysokozróżnicowane, zawierają receptory estrogenowe i progesteronowe) lub niezależne hormonalnie (niezróżnicowane, aneuploidalne). Wykrywa się je u coraz młodszych kobiet, chociaż szczyt zachorowania występuje u kobiet po 60 roku życia. Kobiety z rakiem endometrium częściej mają

otyłość, nadciśnienie i zmniejszoną tolerancję glukozy lub cukrzycę. Pierwszym objawem są nieprawidłowe krwawienia z macicy.

- **Mięsak macicy** (*sarcoma uteri*) umiejscowiony jest głównie w trzonie, tworzy mięsakopodobne guzy.

Jajowodów

- **Gruzołakorak** (*adenocarcinoma*) zwykle rozwija się jednostronnie. Objawy to: upławy (wodniste, o wygładzie popłuczyn mięsnych), ból, krwawienia.

Jajnika

- **Rak jajnika** stanowi ok. 28% raków narządów płciowych żeńskich. Stwierdzono niekorzystny związek stymulacji owulacji z powstawaniem nowotworów germinalnych i raków gruczołowych. Charakteryzuje się bardzo gwałtownym rozwojem, szybkim powstaniem przerzutów i wysoką śmiertelnością.
 - **Guzy z pierwotnej komórki rozrodczej** - wykazujące złośliwość, to: rozrodczak (*dysgerminoma*, odpowiednik nasieniaka w jądrach), rak embrionalny (*carcinoma embryonale*), nabłoniak kosmówkowy (*choriocarcinoma*), *polyembryoma*. W ciągu ostatnich 30 lat obserwuje się przynajmniej 2-krotny wzrost częstości zachorowań na te nowotwory.
 - **rozrodczak** (*dysgerminoma*) występuje u młodych dziewcząt, u 20% występuje obustronnie, szybko rośnie, osiągając duże wymiary. Nowotwór wrażliwy jest na chemioterapię i naświetlanie.
 - **niedojrzałe potworniaki** (*teratoma immaturum*).

3.9. ZABURZENIA REAKCJI PŁCIOWYCH U KOBIET

3.9.1. Wzmożenie popędu płciowego (syn. hiperlibidemia, nimfomania, erotomania, *hypersexualismus, aphrodisia*)

Zaburzenie charakteryzuje się patologicznym nasileniem erotycznych zainteresowań i aktywności seksualnej (nadmierzająca częstotliwość i różnorodność reakcji seksualnych). Osoba z tym zaburzeniem odczuwa ciągły niedosyt seksualny, często się masturbuje i upatruje sens życia w zdobywaniu nowych partnerów seksualnych. Zaburzenie to czasem przyjmuje formę uzależnienia.

Przyczyny:

- wrodzone
- nerwicowe np. po nieudanych pierwszych próbach rozpoczęcia aktywności seksualnej
- w przebiegu chorób psychicznych np. schizofrenii
- w przebiegu chorób organicznych np. guzów mózgu
- polekowe np. meskalina, heroina, kokaina

Czasem za erotomanów uważa się osoby otwarcie wypowiadające się o życiu seksualnym, negatywnie nastawione do ascezy seksualnej lub próbujące zrobić wrażenie na otoczeniu opowieściami na temat swych lub cudzych osiągnięć w tej sferze.

3.9.2. Brak lub osłabienie popędu płciowego (ozieźbłość płciowa, *hyposexualismus, anaphrodisia, frigiditas sexualis*)

Osłabienie popędu płciowego oznacza brak chęci do inicjowania kontaktów seksualnych lub brak odpowiedzi na inicjowanie tej aktywności ze strony partnera. Może to być zaburzenie **pierwotne**, kiedy osoba nigdy nie odczuwała potrzeby kontaktów seksualnych. Za **wtórne** zaburzenie uznaje się sytuację, kiedy osoba poprzednio zainteresowana sprawami życia seksualnego, nie wykazuje go od pewnego czasu. Zaburzenie to może występować **okresowo** lub **stale**. Może dotyczyć **wszystkich potencjalnych partnerów** lub tylko **konkretnej osoby**. W skrajnych przypadkach może przyjmować postać tylko niechęci do podjęcia aktywności seksualnej, ale poczucia silnej odrazy i obrzydzenia do partnera.

Czasem mylnie rozpoznaje się obniżenie popędu płciowego u partnerów, których poziom potrzeb seksualnych jest bardzo zróżnicowany. Osoba mająca prawidłowy popęd płciowy, ale znacznie niższy niż partner, nie spełnia jego oczekiwań seksualnych i jest oskarżana o ozieźbłość.

Badania epidemiologiczne wskazują, że ok. 30% kobiet w wieku 18-59 lat ma obniżony poziom libido. Odsetek kobiet z tymi zaburzeniami zwiększa się wraz z wiekiem: u kobiet w wieku 20-49 lat – 16%, a w wieku 50-70 lat (po menopauzie) – 49%.

Przyczyny:

- wrodzone
- nerwicowe np. po złych doświadczeniach seksualnych, podczas konfliktów z partnerem
- w przebiegu chorób psychicznych np. depresji
- w przebiegu chorób organicznych np. w hipogonadyzmie, ciężkich chorobach ogólnoustrojowych
- po przekwitaniu z powodu niskiego stężenia estrogenów
- polekowe np. przy stosowaniu antykoncepcji hormonalnej, antyestrogenów

3.9.3. Zaburzenia szczytowania (*anorgasmia*)

Zaburzenie to jest częściej rozpoznawane u kobiet niż u mężczyzn, ponieważ kobiety zwykle wymagają dłuższego czasu i silniejszej stymulacji seksualnej. Zaburzenia mogą przyjmować formy **braku, osłabienia lub znacznego opóźnienia szczytowania**. Mogą występować **okresowo** lub **stale**. Anorgazmia może być **pierwotna**, kiedy kobieta nigdy nie doświadczyła odczucia orgazmu. **Wtórna** anorgazmię klasyfikuje się jako **sytuacyjną** (np. kiedy kobieta osiąga orgazm podczas masturbacji, ale nie może go uzyskać podczas stosunku z partnerem) lub **trwałą**, kiedy w żadnej sytuacji kobieta nie może uzyskać orgazmu. W różnych badaniach stwierdzono, że zaburzenia szczytowania u kobiet występują z częstością 15-50%, w tym anorgazmia rozpoznawana jest u 25-40% kobiet. Po okresie przekwitania orgazmy mogą trwać krócej i są mniej intensywne.

Przyczyny

- wrodzone
- uwarunkowane organicznie np. w hipogonadyzmie, w zaburzeniach neurovegetatywnych i naczynioruchowych przy uszkodzeniu rdzenia kręgowego, w cukrzycy, stwardnieniu rozsianym
- nerwicowe np. przy braku pełnej akceptacji partnera, w okolicznościach niesprzyjających stworzeniu nastroju intymności, przy lęku przed ciążą, po wcześniejszych złych doświadczeniach seksualnych.

3.9.4. Niemożność penetracji pochwy (*apareunia*)

Jest to niemożność dostosowania rozmiarów pochwy do wielkości prącia, przez co nie może dojść do penetracji pochwy. Zaburzenie może być spowodowane zniekształceniem pochwy np. z powodu nieprawidłowego rozwoju (zaburzenia różnicowania płciowego), blizn po urazach i operacjach. Częstą przyczyną jest **bolesność podczas stosunku płciowego (*dyspareunia*)** np. przy stanach zapalnych narządów płciowych, zbyt małej ilości śluzu z powodu hipoestrogenemii (tab. 7), a także przy braku akceptacji partnera. Inną przyczyną, rzadziej występującą, jest silny, mimowolny skurcz mięśni okalających ujście pochwy (mięsień kroczy i mięsień dźwigacz odbytu), stan nazywany **pochwicą (*vaginismus*)**, pojawiający się przy niedostatecznej grze wstępnej, po poprzednich złych doświadczeniach seksualnych, przy awersji do partnera, w sytuacji lękotwórczej np. przy gwałcie.

Leczenie

- Leczenie choroby podstawowej. Przy hipogonadyzmie (także pomenopauzalnym) estrogenowa terapia zastępcza może nasilać, ale też hamować pobudzenie seksualne.
- Eliminacja czynników sprzyjających powstaniu zaburzenia.
- Farmakoterapia np. preparat Vamea, który jest połączeniem L-argininy, L-cytruliny i naturalnych przeciwutleniaczy – kwercyliny i resweratrolu, substancji, które podnoszą poziom tlenu azotu (NO) we krwi. Wzrost poziomu NO prowadzi do rozszerzenia naczyń krwionośnych w ciałach jamistych łechtaczki i w pochwie, co ułatwia nawilżenie pochwy i zwiększa wrażliwość na bodźce seksualne, sprzyja podnieceniu i umożliwia odczuwanie pełniejszej satysfakcji ze współżycia seksualnego. Jednak u kobiet pobudzenie seksualne ma bardziej skomplikowany i wieloczynnikowy mechanizm niż u mężczyzn, dlatego leki typu Vamea nie są skuteczne u wszystkich kobiet.

- Żele nawilżające (lubrykanty) przy braku odpowiedniego nawilżenia pochwy.
- Psychoterapia indywidualna, pary, grupowa (obejmuje m.in. naukę werbalizacji oczekiwań i emocji).
- Terapia behawioralna
- Hipnoza
- Psychoanaliza
- Terapie zwiększające wrażliwość ciała np. poszukiwanie miejsc wrażliwych erotycznie, masaże relaksacyjne.

Tabela 7. Przyczyny dyspareunii u kobiet

Typ	Proces chorobowy	Objawy
Powierzchnowa	Infekcje sromu i pochwy	Uszkodzenie śluzówki i upławy
	Operacje lub urazy sromu/pochwy	Blizny
	Infekcje układu moczowego	Objawy dysuryczne
	Deficyt estrogenów	Brak lubrykacji, ścięczenie śluzówki pochwy
Głęboka	Endometrioza	Nawracający ból w cyklu miesięcznym
	Stany zapalne w miednicy mniejszej	Ból podbrzusza
	Włókniaki/mięśniaki macicy	Obfite miesiączki i ból podbrzusza
	Torbiele/nowotwory jajników	Obfite miesiączki i bóle brzucha

3.10. PRZEKWITANIE (*climacterium*)

Wydłużenie średniej długości życia spowodowało, że coraz więcej kobiet doświadcza przekwitania. W Polsce **menopauza**, tj. ostatnia miesiączka, występuje u kobiet w średnio 50 roku życia.

Objawy przekwitania

Występowanie większości objawów przekwitania u kobiet zależy od zmniejszonego wydzielania estrogenów i wzrostu syntezy amin katecholowych oraz ich działaniem na ośrodkowy układ nerwowy. Najczęściej spotykane są:

- wawy (uderzenia gorąca),
- zaburzenia snu i drażliwość,
- poty nocne,
- mrowienie kończyn,
- bóle głowy (napięciowe) w okolicy potylicznej,
- kołatania serca,
- suchość pochwy i bolesność podczas stosunków płciowych,
- depresja psychiczna, nadpobudliwość, zmienność nastrojów,
- zaburzenia miesiączkowania.

We krwi stwierdza się kilkunastokrotny wzrost poziomu gonadotropin i obniżenie poziomu estradiolu. Głównym estrogenem w okresie przekwitania u kobiet jest **estron**. Powstaje on z obwodowej konwersji **nadnerczowego androstendionu**, głównie w **tkance tłuszczowej, kościach, mięśniach**. U kobiet otyłych jego poziom jest wyższy, dzięki czemu objawy i następstwa niedoboru estrogenów są mniejsze lub nieobecne u tych kobiet.

Leczenie

Kontrowersje terapeutyczne

- Klimakterium jest naturalnym, fizjologicznym zjawiskiem występującym u wszystkich kobiet i wobec tego czy powinno być w ogóle uważane za chorobę i leczone?
- Z punktu widzenia endokrynologicznego klimakterium jest stanem niedoboru hormonalnego, w którym może być stosowana terapia substytucyjna.
- Jeżeli rozpoczniemy terapię zastępczą, to jak długo należy ją kontynuować?
- Zastępcza terapia estrogenowa niesie za sobą **zwiększone** ryzyko występowania raka endometrium i raka sutka.

Leczenie substytucyjne (HTZ hormonalna terapia zastępcza)

- Kobietom z zachowaną macicą podawane są naturalne estrogeny: 17- β estradiol lub skoniugowane estrogeny końskie w połączeniu z progesteronem.
- Kobietom z usuniętą macicą podawane mogą być najniższe wystarczające dawki estrogenów syntetycznych osobno lub w połączeniu z progesteronem.
- W każdym przypadku leczenia substytucyjnego należy monitorować leczenie poprzez oznaczanie poziomów FSH we krwi i dostosowanie wielkości dawki substytucyjnej do najmniejszych wartości hamujących wydzielanie FSH. Należy prowadzić okresową analizę wskazań i przeciwwskazań do kontynuowania terapii.
- Nieustalone są dokładne wskazania do włączenia HTZ, ani czasu jej stosowania.

Stosowane preparaty hormonalne:

- **Preparaty estrogenowe zawierające 17- β estradiol**
 - skoniugowane estrogeny końskie
 - estradiol mikronizowany
 - 17- β estradiol do stosowania przezskórnego
 - 17- β estradiol w formie doustnej
 - preparaty do wstrzyknięć o przedłużonym działaniu
- **Preparaty progestagenowe**
 - octan medroksyprogesteronu
 - pochodne norethisteronu
 - dydrogesteron
 - progesteron mikronizowany
- **Złożone preparaty estrogenowo-gestagenowe**

Nie stosuje się preparatów etynyloestradiolu czy dietylstilbestrolu.

Skutki uboczne leczenia hormonalnego

- **Rak endometrium** - jego rozwojowi sprzyja podawanie samych estrogenów lub ich przewaga w ustroju. Istnieją znaczne kontrowersje, co do działania progestagenów na rozwój raka endometrium.
- **Rak sutka** - jest najczęstszą przyczyną zgonów kobiet w Polsce z powodu nowotworów. W większości przypadków wystąpienie raka sutka łączy się z występowaniem przez wiele lat nieprawidłowych cykli miesięcznych. Do grupy zwiększonego ryzyka rozwoju raka sutka zalicza się kobiety, które mają, bądź miały, zmiany łagodne sutków, wcześniej leczony nowotwór drugiej piersi, a także te, u których w rodzinie występował rak sutka. Badanie epidemiologiczne wykazały wzrost ryzyka zachorowania na raka piersi o ok. 2,3% na każdy rok stosowania HTZ oraz zmniejszenie go po zaprzestaniu terapii.
- **Rak jajnika** - skojarzona terapia estrogenowo-progestagenowa wiąże się z umiarkowanym wzrostem zachorowania, ale dostępne dane nie są dostatecznie przekonujące.
- **Choroby układu krążenia**
 - ryzyko wzrostu ciśnienia tętniczego,
 - wzrost częstości choroby zakrzepowo-zatorowej.
- **Choroby układu pokarmowego**
 - nasilenie objawów kamicy żółciowej, żółtaczką zastoinową;
 - HTZ może zmniejszać ryzyko zachorowania na raka jelita grubego, choć nie ustalono zależności pomiędzy ryzykiem a długością stosowania HTZ.

Leczenie objawowe

- regulacja ciśnienia krwi,
- leki psychotropowe (antydepresyjne, uspokajające),
- regulacja gospodarki lipidowej i przeciwdziałanie miażdżycy,
- przeciwdziałanie osteoporozie (ćwiczenia fizyczne i prawidłowa dieta),
- zapobieganie dolegliwościom z układu rozrodczego (miejscowe stosowanie estriolu, leczenie zakażeń, stosowanie preparatów nawilżających pochwe),
- zapobieganie dolegliwościom z układu moczowego.

4. NIEPŁODNOŚĆ MAŁŻEŃSKA

4.1. ZAPŁODNIENIE I ZAGNIEŹDŻANIE ZARODKA

Zapłodnienie komórki jajowej składa się z następujących etapów:

- **Reakcja akrosomalna** rozwija się w plemnikach, które przeszły kapacytację. Polega ona na lizie błony akrosomu i uwolnieniu aktywnych enzymów proteolitycznych (proakrozyna i akrozyna), które trawią osłonkę przejrzystą oocytu. Proces ten jest wspomagany poprzez intensywne ruchy witki plemnika (hiperkineza).
- Gdy plemnik znajdzie się w przestrzeni okołozótkowej i dotknie błony komórkowej owocytu dochodzi do elektrycznej aktywacji oocytu i uwolnieniu ziarnistości cytoplazmatycznych. Zmieniają one właściwości osłonki przejrzystej i błony komórkowej, tak, że kolejne plemniki nie mogą wnikać do komórki jajowej (**reakcja korowa** chroniąca owocyt przed polispermia).
- Plemnik, który aktywował komórkę jajową wnika do jej wnętrza. Wniknięcie plemnika inicjuje drugi podział redukcyjny owocytu i wydalenie drugiego ciała kierunkowego. Powstaje wtedy właściwa żeńska gameta, a materiał genetyczny formuje **przedjądrze żeńskie**.
- Jądro zapładniającego plemnika ulega dekondensacji w cytoplazmie komórki jajowej i formuje się **przedjądrze męskie**. Centriole plemnika tworzą włókna wrzeciona kariokinetycznego.
- **Syngamia** to ostatni etap zapłodnienia. W pełni rozwinięte przedjądrze męskie i przedjądrze żeńskie przemieszczają się do centrum cytoplazmy jaja, ich błony jądrowe zanikają. Powstaje zygota.

Zaburzenia zapłodnienia

- brak zetknięcia gamet, brak jednego rodzaju gamet, przeszkoda mechaniczna;
- zaburzenia kapcytacji, reakcji akrosomalnej plemników;
- brak dojrzałości komórki jajowej, opóźnienie reakcji korowej prowadzi do wniknięcia wielu plemników do owocyta;
- brak rozwoju zapłodnionej komórki jajowej, występuje w ok. 16% zapłodnień naturalnych.

Obumieranie jaj płodowych występuje w:

- anomaliach chromosomowych,
- działaniu czynników zewnętrznych:
 - promieniowanie jonizujące
 - czynniki immunologiczne
 - zakażenia
 - toksyny chemiczne

Zagnieżdżenie (*implantatio, nidatio*)

Po ok. 6 dniach od zapłodnienia blastocysta dostaje się do jamy macicy, przylega, a potem wnika do endometrium. Implantacja jaja płodowego zachodzi pomiędzy 6-12 dniem po zapłodnieniu. Osłonka przejrzysta pęka na skutek nadtrawienia jej poprzez rozwijający się trofoblast, który jest zawiązkiem przyszłego łożyska. W okolicy węzła zarodkowego trofoblast wchodzi w kontakt z nabłonkiem endometrium, tworząc wypustki wnikaące pomiędzy komórki śluzówki macicy. Powstaje cytotrofoblast, a następnie syncytiotrofoblast. Fibroblasty błony śluzowej macicy leżące w pobliżu zarodka przekształcają się w duże, okrągłe, zawierające ziarna glikogenu komórki doczesnowe. Ich pojawienie nazywa się reakcją doczesnową, która obejmuje całe endometrium, a proces ten stymulowany jest przez progesteron.

Od momentu implantacji trofoblast, a następnie, cyto- i syncytiotrofoblast wydzielają wzrastające ilości hCG, która odpowiada za przekształcenia ciała żółtego miesięcznego w ciążowe i stymulację wydzielanie progesteronu. Oznaczanie hCG we krwi i moczu wykorzystywane jest do wczesnego rozpoznawania ciąży.

Metaloproteazy wydzielane przez trofoblast umożliwiają naciekanie endometrium. Proces ten kontrolowany jest przez śluzówkę macicy poprzez wydzielany inhibitor metaloproteinaz. W pierwszym okresie zarodek odżywia się produktami degradacji i rozpadu endometrium, które fagocytowane są przez cytotrofoblast.

Jajo płodowe nie jest rozpoznawane jako obca tkanka, ponieważ komórki trofoblastu nie posiadają antygenów zgodności tkankowej i rozpoznawane są przez układ immunologiczny jako antygenowo neutralne. Progesteron dodatkowo wpływa immunosupresyjnie na aktywność limfocytów cytotoksycznych.

Zaburzenia zagnieżdżenia

- zaburzenia rozwojowe macicy
- złe przygotowanie endometrium (zaburzenia cyklu płciowego)

4.2. DEFINICJA NIEPŁODNOŚCI PARY

Posiadanie własnego potomka i możliwość otoczenia go opieką matczyną i ojcowską należy do najbardziej podstawowych pragnień większości ludzi. Brak potomstwa pojawiający się w małżeństwie dotyka obojga partnerów, niezależnie od tego, gdzie tkwi przyczyna niezdolności do poczęcia i staje się to przyczyną wielu frustracji, zaburza funkcjonowanie dwojga ludzi w okresie ich największej aktywności zawodowej i społecznej.

Niepłodność to częściowy (*infertility*) lub całkowity (*sterility*) brak zdolności do wytwarzania pełnowartościowych gamet lub niezdolność do ich zapłodnienia. W populacji par w wieku rozrodczym u ok. 60% z nich dochodzi do ciąży w ciągu 6 miesięcy współżycia płciowego, a u 85% w ciągu jednego roku. Natomiast ok. 15% par, które pragną mieć potomstwo, doświadcza pierwotnej bądź wtórnej niepłodności.

Niepłodność pierwotna to brak ciąży w czasie 12 miesięcy regularnego współżycia (3-5 razy w tygodniu), bez stosowania metod antykoncepcyjnych. Definicja dotyczy osób, które nigdy nie były w ciąży i nie miały potomstwa.

Niepłodność wtórna to niemożność ponownego poczęcia u pary, która posiada już wspólne dziecko.

Niepłodność żeńska - przyczyny (patrz rozdz. 3.6.1).

Niepłodność męska - przyczyny (patrz rozdz. 2.6.1).

Niepłodność małżeńska dotyczy pary małżonków.

Obniżony potencjał płodności oznacza zaburzenia, które nie prowadzą do całkowitej niepłodności i które po odpowiednim leczeniu można zlikwidować.

Niepłodność idiopatyczna to sytuacja, gdy za pomocą dostępnych badań diagnostycznych nie można wyjaśnić przyczyny niepłodności.

Niepłodność immunologiczna spowodowana jest procesami immunologicznymi u kobiety lub mężczyzny. Przyczynami mogą być przeciwciała przeciwplemnikowe lub przeciw antygenom zarodka i/lub łożyska u kobiety, autoimmunizacja w obrębie jąder, najądrzy u mężczyzny. Częstość występowania wynosi ok. 6-12% niepłodnych par.

4.2.1. Główne zasady strategii leczenia niepłodnej pary

1. Przed rozpoczęciem leczenia musi być przeprowadzona dokładna i rzetelna diagnostyka.
2. Obniżony potencjał płodności może być objawem innych chorób ogólnoustrojowych (np. zespół metaboliczny).
3. Stwierdzenie obniżonego potencjału płodności u jednego z małżonków wymaga dokładnej diagnostyki drugiej osoby.
4. Prognoza, co do skuteczności leczenia i jego przebiegu musi być przedstawiona niepłodnej parze i wspólnie z lekarzem powinna być podjęta decyzja o leczeniu lub jego zaniechaniu.
5. Leczenie musi być indywidualnie dobrane, uwzględniające czas trwania niepłodności, przekonania religijne lub etyczne niepłodnej pary.
6. Każda czynność, która zwiększa potencjał płodności kobiety lub mężczyzny będzie zwiększać również potencjał płodności pary np. optymalizacja owulacji u żony jest efektywnym leczeniem niepłodności małżeńskiej, nawet, gdy mąż ma oligozoospermie.
7. Należy informować o ewentualnych skutkach ubocznych zastosowanego leczenia.
8. Płodność poszczególnych osób nie jest wartością stałą i może się zmieniać w ciągu życia.

Diagnostyka

- **diagnostyka andrologiczna** (patrz rozdz. 2.5).
- **diagnostyka niepłodności u kobiety** (patrz rozdz. 3.5).
- **diagnostyka pary**
 - **Test po stosunku** (PCT, ang. *postcoital test*, Test Simsa-Hühnera), jego celem jest sprawdzenie obecności i zdolności do ruchu plemników kilka godzin po stosunku w okolicy szyjki macicy. W okresie największej płodności (dokładna ocena dnia owulacji) śluz szyjkowy pobiera się z tylnego sklepienia pochwy 9-24 godzin po stosunku. W bezpośrednim, niebarwionym preparacie mikroskopowym oceniana jest liczba i ruchliwość plemników. Test jest pozytywny, jeśli obecny jest chociaż jeden plemnik z szybkim ruchem postępowym, a negatywny, jeśli znajduje się pojedyncze plemniki ze słabym ruchem lub plemniki nieruchome. Test negatywny powinien być kilkakrotnie powtórzony z każdorazowym określeniem dnia owulacji.
 - **Test penetracji plemników w kapilarze ze śluzem z szyjki macicy (Test Kremera)** - śluz szyjkowy w okresie okołooowulacyjnym aspiruje się do kapilary (5 cm x 3 mm x 0,3 mm), która z jednej strony pozostaje zamknięta. Kapilarę wstawia się do pojemnika z nasieniem (nie później niż 1 godzinę po oddaniu) na 2 godz. w temp. 37° C. Ocenia się dystans, jaki przebyły plemniki, ich liczbę i rodzaj ruchu. Test jest pozytywny, gdy plemniki przebyły dystans co najmniej 4,5 cm i na tym odcinku stwierdza się powyżej 50 plemników, a po 24 godz. znajduje się więcej niż 24 plemniki z ruchem postępowym.
 - **Test kontaktu nasienia ze śluzem szyjki macicy (Test SCMC - ang. *sperm-cervical mucus contact test*)**. Świeżo oddane nasienie jest mieszane ze śluzem szyjki macicy w fazie okołooowulacyjnej. Po inkubacji na szkiełku podstawowym w temp. 37° C przez 30 min. ocenia się pod mikroskopem liczbę i ruch plemników, które penetrują do śluzu szyjkowego. Wynik jest prawidłowy, jeśli plemniki penetrują do śluzu i ponad 90% wykazuje szybki ruch postępowy. Wynik jest ujemny, gdy plemniki penetrują do śluzu, ale przemieszczają się nie dalej niż 500 µm (ok. 10 długości plemnika) lub kiedy penetrują do śluzu, ale gwałtownie przestają się poruszać lub poruszają się w miejscu.

5. TECHNIKI WSPOMAGANEGO ROZRODU

(ART - ang. *assisted reproductive technology*)

5.1. SZTUCZNA INSEMINACJA (IUI – ang.: *intrauterine insemination*)

W zależności od pochodzenia nasienia wyróżnia się inseminację:

- **nasieniem męża (AIH – ang.: *artificial insemination with husband's semen*)**
- **nasieniem dawcy (AID – ang.: *artificial insemination with donor's semen*)**.

W zależności od miejsca, gdzie deponowane są plemniki mówimy o inseminacji:

- doszyjkowej (ICI – ang.: *intracervical insemination*),
- domacicznej (IUI – ang.: *intrauterine insemination*) – najczęściej stosowana,

Do wykonania inseminacji musi być udokumentowana owulacja, drożność przynajmniej jednego jajowodu oraz użycie nasienia z odpowiednią ilością i jakością plemników (nie należy wykorzystywać do inseminacji nasienia, w którym przed preparatyką koncentracja plemników jest mniejsza niż 10 mln/ml lub jest znacznie obniżona ruchliwość plemników).

Wskazania:

Wskazaniem do inseminacji są problemy związane z przedostaniem się plemników przez początkowe odcinki dróg rodnych kobiety, przy czym proces spotkania się gamet i zapłodnienia odbywa się w sposób naturalny. Typowymi wskazaniami do inseminacji są:

- wady cewki moczowej lub prącia utrudniające zdeponowanie nasienia w szczycie pochwy (spodziectwo, skrzywienie prącia);

- impotencja i zaburzenia seksualne;
- przeszkody anatomiczne pochwy;
- obniżone (ale nie zbyt niskie) parametry nasienia,
- wrogość śluzu szyjkowego.

Przebieg: U kobiet z prawidłową, spontaniczną owulacją można wykonać inseminację w cyklu naturalnym. Do ustalenia terminu owulacji wykorzystuje się ocenę krzywej BBT, jakości śluzu szyjkowego, pomiar stężenia LH w moczu lub w surowicy, a najczęściej pomiar średnicy pęcherzyka dominującego w ultrasonografii. W praktyce, okołowulacyjny pik LH może być zastąpiony podaniem hCG, a inseminację wykonuje się w ciągu 12-34 godzin po podaniu leku. U kobiet z zaburzeniami jajczkowania, inseminację poprzedza stymulacja owulacji (zwykle cytrynianem klomifenu), co jednak zwiększa ryzyko ciąży mnogiej.

Nasienie do inseminacji pobiera się na drodze masturbacji, po 2 - 7 dniowym okresie wstrzemięźliwości seksualnej. Przygotowanie nasienia ma na celu oddzielenie plemników od plazmy nasienia, a także wybranie najlepszych gamet. Usunięcie prostaglandyn z nasienia konieczne jest dla uniknięcia skurczów macicy po podaniu plemników. Istnieje kilka technik służących do przygotowania nasienia: migracja plemników do roztworu izotonicznego („swim up”), wirowanie w gradiencie gęstości, płukanie nasienia, oczyszczanie na kolumnach.

Świeże nasienie do inseminacji powinno zawierać nie mniej niż 10 mln plemników/ml, wykazujących prawidłową ruchliwość. W przypadku korzystania z banku nasienia, używa się plemników poddanych wcześniejszej krioprezerwacji. Nasienie dawcy jest wykorzystywane dopiero po potwierdzeniu negatywnych wyników testów na wirusowe i bakteryjne choroby u dawcy. Inseminacji domacicznej nie powinno się stosować więcej niż przez 6 cykli jajnikowych kobiety, a przy wykorzystaniu nasienia dawcy przez 4 cykle. U kobiet po 35 roku życia skuteczność inseminacji jest mniejsza niż u młodszych.

5.2. SZTUCZNE ZAPŁODNIENIE I PRZENIESIENIE ZARODKA DO JAMY MACICY

Zapłodnienie pozaustrojowe (IVF-ET ang.: *in vitro fertilization with embryo transfer*)

Wskazania

Wskazania do IVF obejmują zaburzenia owulacji, wymagające stymulacji egzogennymi gonadotropinami lub problemy z transportem plemników lub zapłodnionej komórki jajowej przez jajowód. Typowymi wskazaniami do IVF są:

- niedrożność, zwężenie lub uszkodzenie/brak jajowodów;
- zrosty lub endometrioza miednicy mniejszej;
- niepowodzenie wcześniejszych IUI;
- oligoasthenoteratozoospermia;
- oporność na stymulację jajczkowania lub nadmierną odpowiedź na próbę stymulacji monoowulacji (więcej niż 3 pęcherzyki jajnikowe).

Przebieg

Pierwszy etap to **kontrolowana hiperstymulacja jajników**. Hiperstymulacja jajników za pomocą podawania egzogennych gonadotropin prowadzi do przełamania naturalnych mechanizmów selekcji pęcherzyka dominującego i powoduje zsynchronizowany rozwój kilku pęcherzyków, z których uzyskuje się komórki jajowe do procedury IVF. Do stymulacji jajczkowania egzogenne gonadotropiny stosowane są w różnych protokołach, niekiedy łącznie z agonistami lub antagonistami GnRH.

Cykl hiperstymulowany jest ściśle nadzorowany. Badanie ultrasonograficzne pozwala ocenić liczbę i wielkość pęcherzyków, a pomiar stężenia estradiolu ich stan czynnościowy i stopień zagrożenia **zespołem hiperstymulacji**. Zespół ten występuje w 3,5-30% cykli indukowanych. Klinicznie wyróżniamy postać łagodną, średnio ciężką i ciężką zespołu. W **postaci łagodnej** zespołu hiperstymulacji obserwuje się: powiększenie jajników do średnicy powyżej 5 cm, wysoki poziom estradiolu w surowicy, przyrost masy ciała i zwiększone napięcie powłok brzusznych, w **postaci średnio ciężkiej** pojawiają się dodatkowo nudności wymioty, a **postaci ciężkiej** towarzyszy biegunka, poja-

wienie się przesieków w jamach ciała (opłucnej, osierdziu, otrzewnej) zaburzenia elektrolitowe, oliguria, zaburzenia świadomości i wstrząs hipowolemiczny.

Komórki jajowe po pobraniu dojrzewają podczas 3-6-godzinnej inkubacji w odpowiednim medium, a następnie **dodaje się do nich zawiesinę oczyszczonych plemników** (o koncentracji ok. 100 000/ml) i **inkubuje** przez ok. 19 godzin. Prawidłowa zygota powinna posiadać dwa ciała kierunkowe i dwa przedjądrza. Zygoty hoduje się do 5 dni, do stadium blastocysty. Jakość zarodka i jego potencjał rozwojowy bada się w 2-3 dobie po zaplemnieniu, oceniając liczbę blastomerów, ich wielkość, kształt oraz obecność i nasilenie fragmentacji. Zarodki o największym potencjale rozwojowym w drugiej dobie mają 4 lub więcej blastomerów, nie posiadają blastomerów wielojądrowych, a fragmentacja nie przekracza 20%. W trzeciej dobie hodowli zwykle obserwuje się zarodki ośmio- lub więcej blastomerowe. Najbardziej optymalnym stadium rozwoju zarodka dla przeniesienia do macicy jest stadium blastocysty. Przedimplantacyjna diagnostyka genetyczna umożliwia wyeliminowanie zarodków z nieprawidłowościami chromosomalnymi. Obecnie możliwe jest przeprowadzenie analizy 11 par chromosomów z jednego blastomeru. Do jamy macicy przenoszone są zwykle 1-2 blastocysty. Suplementacja fazy lutealnej rozpoczyna się od pierwszego dnia po pobraniu komórek jajowych. Niewykorzystane zarodki zamraża się w temp. -196°C (krioprezewacja).

Docytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemnika (ICSI – ang.: *intracytoplasmic sperm injection*)

Metoda polega na mikrochirurgicznym (przy zastosowaniu mikroskopu świetlnego i mikronarzędzi) wprowadzeniu plemnika bezpośrednio do cytoplazmy komórki jajowej. Pozwala to ominąć etap naturalnej interakcji gamet, a tym samym wyeliminować niektóre przyczyny bezdzietności związane z procesem penetracji plemnika przez otoczkę komórki jajowej.

Wskazania:

Wskazania do ICSI są podobne jak wskazania do IVF. Przewagą ICSI jest możliwość wykorzystania nasienia o bardzo złej jakości, w tym pojedynczych plemników z osadu nasienia lub plemników pobranych z jądra lub najądrza. Poza wskazaniami wymienionymi dla IVF dodatkowymi wskazaniami do ICSI są:

- znaczna oligoasthenoteratozoospermia, w tym kryptozoospermia;
- azoospermia sekrecyjna (tzw. hipospermatogneza) i obturacyjna
- wytrysk wsteczny (izolacja plemników z moczu);
- niepowodzenie w innych technikach ART.
- szczególnym wskazaniem jest zapłodnienie plemnikami męża komórek jajowych uzyskanych od dawczyni.

Towarzystwa Naukowe zalecają wykorzystanie ICSI do szczególnych sytuacji (np. brak ruchu plemników). W pozostałych przypadkach zaleca się wykonywanie zabiegu IVF, w którym wybór plemnika zapładniającego komórkę jajową dokonuje się naturalnie. Nie wszystkie czynniki odgrywające rolę przy zapłodnieniu są znane i z tego względu nie powinno się ingerować w proces zapłodnienia, jeśli nie ma takiej konieczności.

Przebieg:

Pozyskiwanie komórek jajowych odbywa się tak samo jak przy IVF. Nasienie przygotowuje się klasycznymi technikami preparacyjnymi w celu usunięcia plemników martwych, nieruchomych oraz plazmy nasienia.

Przy azoospermii obturacyjnej plemniki uzyskuje się dzięki **mikrochirurgicznej biopsji aspiracyjnej najądrzy (MESA – ang.: *microsurgical epididymal sperm aspiration*)** lub **jąder (TESA – ang.: *testicular sperm aspiration*)**. Preferowane jest pozyskiwanie plemników z najądrza, ponieważ są one bardziej dojrzałe. W przypadku braku plemników w nabłonku plemnikotwórczym, możliwe jest zastosowanie do ICSI spermatyd, jednak jest to znacznie mniej skuteczne niż zapłodnienie przy użyciu plemników.

Owocyty w metafazie II podziału mejozy (obecne jest I ciało kierunkowe) mogą być poddane zabiegowi mikroiniekcji. Plemniki o najkorzystniejszych parametrach budowy i ruchliwości umieszcza się w medium o dużej gęstości, następnie wybrany pojedynczy plemnik unieruchamia się przez mechaniczne uszkodzenie witki i wprowadza do wnętrza mikropipety iniekcyjnej. Pipetą trzymającą pozycjonuje się oocyt tak, aby ciało kierunkowe znajdowało się na godzinie dwunastej, a pipetę mikroiniekcyjną z plemnikiem wprowadza się na godzinie trzeciej i umieszcza plemnik w ooplazmie. Po 9–12 godzinach po zabiegu możliwa jest zazwyczaj ocena przebiegu zapłodnienia. Dalsze etapy są analogiczne jak w klasycznym IVF–ET.

Docytoplazmatyczne wstrzyknięcie plemnika poprzedzone wyborem plemnika o prawidłowej morfologii (IMSI – ang.: *intracytoplasmic morphologically-selected sperm injection*)

Nowatorską metodą jest przyżyciowa obserwacja morfologii plemników w mikroskopie świetlnym przy dużym powiększeniu w celu wyboru najlepiej zbudowanego do zabiegu ICSI. Powiększenie niezbędne do przyżyciowej oceny budowy plemnika (6000x) uzyskiwane jest przy zastosowaniu technik cyfrowych.

Zdrowie dzieci urodzonych przy zastosowaniu ART

Wpływ ART na zdrowie dzieci poczętych za ich pomocą jest przedmiotem szerokiej dyskusji. Zagrożeniem zdrowia dzieci poczętych w wyniku ART jest ciąża mnoga i związane z nią ryzyko porodu przedwczesnego. Coraz więcej jest publikacji naukowych przedstawiających większą częstość występowania wad wrodzonych u dzieci poczętych przy pomocy ART (głównie metodą ICSI) w porównaniu z dziećmi poczętymi naturalnie. U dzieci poczętych metodą ICSI wyższe jest ryzyko wystąpienia wrodzonych aberracji chromosomalnych, zależnych od zmian genetycznych u rodziców i powstających *de novo* oraz zaburzeń epigenetycznej regulacji DNA np. zespoły Silver-Russela, Angelmana, Beckwitha-Wiedermanna. Rozwój psychomotoryczny dzieci urodzonych w wyniku ART jest zwykle prawidłowy.

5.3. KRIOPREZERWACJA PLEMNIKÓW, KOMÓREK JAJOWYCH I ZARODKÓW ORAZ PROGRAM DAWSTWA

Krioprezewacja plemników, komórek jajowych i zarodków jest procedurą rutynową. Zamrażanie i przechowywanie odbywa się w ciekłym azocie, w temperaturze -196°C . Po rozmrożeniu znaczny odsetek zamrożonych komórek zachowuje prawidłową żywotność.

Krioprezewacja nasienia powinna być zaproponowana w następujących sytuacjach:

- przed rozpoczęciem radio- i/lub chemioterapii;
- przed zabiegiem podwiązania nasieniowodów;
- przed zabiegami IVF lub ICSI, gdy uzyskanie nasienia tuż przed punkcją pęcherzyka stwarza trudności natury psychicznej;
- w programach dawstwa gamet.

Obecnie programy dawstwa dotyczą zarówno nasienia, komórek jajowych oraz zarodków. Przeznaczone są one dla par, w których jedno lub oboje partnerów są bezpłodni. Owocytów do programu dawstwa są pozyskiwane od kobiet, u których w czasie stymulacji jajników do procedur ART uzyskano znaczną liczbę (zwykle ponad 10) komórek jajowych. Jednak krioprezewacja komórek jajowych łączy się z częstszym występowaniem uszkodzenia wrzeczona podziałowego. Zapłodnienie oocyta z banku wykonywane jest nasieniem partnera lub nasieniem dawcy. Uzyskane w ten sposób zarodki podaje się do macicy biorczyni, która nie jest biologiczną matką dziecka, jednak jest jego matką w rozumieniu prawa polskiego. Dawstwo zarodków odbywa się za zgodą biologicznych rodziców. W takiej sytuacji ani biorczyni zarodka, ani jej partner nie są biologicznymi rodzicami urodzonego dziecka.

6. ANTYKONCEPCJA

6.1. METODY ANTYKONCEPCYJNE DLA KOBIEC

6.1.1. INNE METODY

Wkładki domaciczne (IUD – ang. *intrauterine device*)

Wkładki domaciczne wywołują w macicy zmiany zapalne, co powoduje szybką eliminację plemników przez makrofagi. Endometrium jest ścięćzale i blastocysta nie może się w nim zagnieździć. Ponadto obecność we wkładce miedzi nasila działanie prozapalne oraz negatywnie wpływa na ruchliwość plemników. Prawdopodobnie miedź upośledza także proces zapłodnienia komórki jajowej. Najnowszym rodzajem wkładek są wkładki uwalniające progestagen (levonogestrel). **Skutkami ubocznymi** stosowania wkładek są: zwiększone ryzyko zapalenia przydatków, obfite i wydłużone miesiączki, zwiększone ryzyko rozwoju ciąży pozamacicznej, niepłodność. Wkładki domaciczne polecane są szczególnie dla kobiet po 30 r. życia, które mają już dzieci i żyją w stabilnych związkach.

Środki mechaniczne

Do środków mechanicznych zaliczamy różnego kształtu i rozmiaru **kapturki naszyjkowe, błony lub gąbki dopochwowe, prezerwatywy dla kobiet**, czyli środki, które tworzą barierę zapobiegającą wnikaniu plemników do macicy. W przypadku kapturków i błon dopasowania rozmiaru, objaśnienia techniki zakładania dokonuje lekarz ginekolog. Błona powinna być założona tuż przed stosunkiem i utrzymywana 6 godzin po stosunku. Zwykle jej stosowanie łączy się z używaniem środka plemnikobójczego.

Środki plemnikobójcze

Środki plemnikobójcze występują w wielu formach jak: żele, kremy, pianki, globulki, a najczęstszą substancją aktywną jest nonoksynol-9. Niszczy on skutecznie plemniki, a także drobnoustroje przenoszone drogą płciową. Nie chroni natomiast przed zakażeniami wirusowymi (HIV, HPV, WZW). Codzienne stosowanie środków plemnikobójczych może prowadzić do powstawania nadżerek w błonie śluzowej szyjki macicy, podrażnień oraz uczuleń.

Metody chirurgiczne

Metody te polegają na chirurgicznym przerwaniu drożności jajowodów w celu ubezpłodnienia (nie należy mylić z pojęciem sterylizacji, czyli usunięcia gonad). Niedrożność jajowodów może być uzyskana poprzez częściowe wycięcie jajowodów, zaklipsowanie lub elektrokoagulację. Nowe metody (ESSURE i ADIANA) polegają na umieszczeniu w jajowodach, drogą przezpochwową mikroimplantów wywołujących włóknienie i zamknięcia światła jajowodów.

6.1.2. ANTYKONCEPCJA HORMONALNA

Tabletki dwuskładnikowe

Sturgis i Albright w 1940 roku sformułowali pierwsze założenia antykoncepcji. Stwierdzili oni, że podawanie estrogenów hamuje owulację, ale powoduje wystąpienie nadmiernych krwawień z dróg rodnych. W dalszych badaniach wykazali, że dodatkowe cykliczne podawanie progesteronu zabezpiecza przed wystąpieniem nadmiernych krwawień.

Farmakologia tabletek dwuskładnikowych

Wykorzystywane obecnie w **doustnych tabletkach antykoncepcyjnych (DTA)** estrogeny i progestageny są syntetycznymi steroidami, o właściwościach znacznie odbiegających od naturalnych hormonów.

- **Składnik estrogenowy** - ethinyloestradiol - siła działania jest ok. 10x większa niż estradiolu.

- **Składnik progestagenowy**

- pochodne 17-OH progesteronu: chlormadinon, megestrol, medroksyprogesteron. Chlormadinon i megestrol (100x silniejsze od progesteronu) zostały wycofane z użytku z powodu stwierdzonego działania rakotwórczego. Pochodną progesteronu z dołączoną grupą metylową przy C-19 jest octan cyproteronu. Odnacza się on silnym działaniem antyandrogenowym i antygonadotropowym.
- pochodne 19-nortestosteronu: norethisteron, noretindron, norgestrel, linestrenol, noretynodrel - mają nieznaczne działanie androgenowe i silne antygonadotropowe;
- pochodne 19-nordezoksytestosteronu: lewonogestrel (norgestrel) - mają słabe działanie estrogenowe i silne antygonadotropowe;
- preparaty nowej generacji: dezogestrel, gestoden, norgestymat są pozbawione działania androgennego.

Mechanizm działania tabletek dwuskładnikowych

- hamują wydzielanie gonadotropin i na tej drodze zatrzymują dojrzewanie pęcherzyka Graafa (najważniejsze działanie antykoncepcyjne);
- zmieniają właściwości śluzu szyjki macicy na gęsty, nierozciągliwy, nieprzyjazny dla plemników;
- zmieniają właściwości endometrium, co utrudnia zagnieżdżenie zapłodnionej jajki;
- zmieniają motorykę macicy i jajowodu, przez co zmieniają się warunki wędrówki plemników i transportu zapłodnionej komórki jajowej.

Tabletki jednoskładnikowe

Tabletki jednoskładnikowe zawierają wyłącznie gestagen (tzw. mini-pills). Ciągłe podawanie niskich dawki progestagenów zostało zastosowane po raz pierwszy przez Rudel i Martinez-Manautou w 1966 r. Pierwszym preparatem tak stosowanym był chlormadinon (obecnie wycofany). Inne preparaty to: noretindron, norethisteron, linestrenol, lewonogestrel, norgestrol, 3-ketogesogestrel.

Mechanizm działania antykoncepcyjnego mini-pills

- zmiana właściwości śluzu szyjkowego na nieprzenikliwy dla plemników (główne działanie antykoncepcyjne);
- zaburzenie synchronizacji pomiędzy czasem owulacji, a czasem osiągnięcia dojrzałości przez endometrium (ścięńczenie endometrium) - uniemożliwia implantację zarodka (główne działanie antykoncepcyjne);
- zaburzenie transportu plemników; przyspieszenie transportu komórki jajowej;
- upośledzenie owulacji (ok. 40% kobiet ma owulacje).

Działania ogólne i uboczne hormonalnych środków antykoncepcyjnych

(udokumentowane i potencjalne):

- **Gospodarka wodno-elektrolitowa** - estrogeny zmniejszają wydzielanie sodu i zwiększają zatrzymywanie wody w organizmie - obrzęki ze wzrostem ciężaru ciała, złe samopoczucie, obniżenie libido; wszystkie progestageny mają słaby efekt anaboliczny i mogą powodować wzrost ciężaru ciała.
- **Witaminy i mikroelementy** - obniżają poziom cynku, wapnia, fosforu, magnezu, pirydoksyny, kwasu foliowego; podwyższają poziom żelaza, jodu i miedzi poprzez podwyższenie stężeń białek wiążących.
- **Białka krwi** - wywołują zmiany podobne do obserwowanych w ciąży, ale o mniejszym nasileniu, :
 - wzrost stężenia: α_2 i β globulin, specyficznych białek wiążących (kortyzol, hormony tarczycy, żelazo, miedź); obniżenie poziomu albumin;
 - wzrost poziomu czynników krzepnięcia krwi ułatwia powstawanie zakrzepów wewnątrznaczyniowych. W pierwszych latach stosowania DTA zanotowano zgony z powodu zatorów płucnych. Zmniejszenie zawartości estrogenów w DTA obniżyło częstość występowania tego groźnego powikłania. Obecnie uważa się jednak, że nie tylko składnik estrogenowy odpowiedzialny jest za powstawanie zatorów naczyniowych. Coraz większą rolę w tym procesie przypisuje się syntetycznym gestagenom wchodzącym w skład DTA.
- **Gospodarka węglowodanowa** - zmniejszenie tolerancji glukozy i zwiększenie stężenia insuliny we krwi, co może prowadzić do zwiększonego łaknienia i wzrostu masy ciała.

- **Gospodarka lipidowa** - podwyższenie poziomu triglicerydów, a niekiedy cholesterolu.
- **Tarczycza** - podwyższenie poziomu tyroksyny całkowitej.
- **Wątroba** - wszystkie pochodne steroidowe mają potencjalne działanie cholestatyczne i mogą prowadzić do rozwoju żółtaczk, kamicy dróg żółciowych; istnieją przypuszczenia o promującym wpływie DTA, używanych dłużej niż 5 lat, na rozwój nowotworów wątroby, estrogeny wpływają na frakcję mikrosomalną pobudzając syntezę białek, w tym SHBG; stymulują syntezę porfiryn w wątrobie - mogą zaostrzać przebieg porfirii.
- **Przewód pokarmowy** - powodują nudności i wymioty; zwiększone ryzyko wystąpienia zakrzepu naczyń kręgowych; zwiększają ryzyko wystąpienia wrzodziejącego zapalenia jelit.
- **Skóra** – możliwe przebarwienia głównie na twarzy, a składniki gestagenowe o właściwościach androgenowych mogą powodować zwiększenie wydzielania łoju i trądzik.
- **Układ krążenia** - zwiększają stężenia angiotensyny II, angiotensynogenu, reniny i aldosteronu, co prowadzi do podwyższenia ciśnienia krwi. W przypadkach stałej znacznej wyżki ciśnienia krwi należy zrezygnować ze stosowania DTA; zwiększają ryzyko wystąpienia zawału serca, szczególnie u kobiet palących tytoń.
- **Układ moczowy** - poszerzają drogi moczowe i powodują wzrost częstości występowania zakażeń układu moczowego.
- **Narządy płciowe** - zmieniają florę bakteryjną pochwy i mogą powodować częstsze występowanie stanów zapalnych pochwy; zwiększają ryzyko infekcji HPV, powodują częstsze występowanie nadżerki części pochwowej szyjki macicy; mogą pobudzać rozrost mięśniaków macicy;
- **Sutki** - mogą korzystnie wpływać na zmniejszenie częstości występowania łagodnych zmian rozrostowych w sutku.
- **Narząd wzroku** - zwiększają ryzyko wystąpienia zatorów naczyń gałki ocznej.
- **Ośrodkowy układ nerwowy:**
 - migrenowe bóle głowy;
 - zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń krążenia mózgowego;
 - zmniejszenie libido;
 - nasilenie objawów depresji.
- **Układ podwzgórze-przysadka-jajnik**, po zaprzestaniu przyjmowania tabletek może wystąpić:
 - wtórny brak miesiączki,
 - zaburzenia miesiączkowania z zaburzeniami owulacji (cykle bezowulacyjne),
 - niepłodność.

Ryzyko wystąpienia tych zaburzeń jest mniejsze u kobiet, które przed rozpoczęciem antykoncepcji miały prawidłowe cykle miesiączkowe. Dlatego DTA **nie powinny** być wykorzystywane do "regulacji" miesiączek. Przed rozpoczęciem stosowania doustnych hormonalnych środków antykoncepcyjnych należy stwierdzić czy nie występują zaburzenia w owulacji. Ciągłe używanie doustnych środków antykoncepcyjnych winno być ograniczone do 5 lat, a w przerwie muszą być udokumentowane co najmniej 2 prawidłowe cykle miesiączkowe. Nie wykluczono negatywnego wpływu środków antykoncepcyjnych na owocytę i ich materiał genetyczny.

Inne formy antykoncepcji hormonalnej

- **Implanty, peletki, iniekcje** preparatów progestagenowych o przedłużonym działaniu (medroksyprogesteron podawany co 12 tyg.) - mechanizm działania polega na całkowitym zablokowaniu wydzielania gonadotropin i czynności jajnika (brak owulacji).
- **Wkładki** domaciczne zawierające progestagen.
- **Krażki** dopochwowe z progestagenem.
- Antagoniści progesteronu (RU 486) wywołują wczesne poronienie.
- **Plastry przeskórne** zawierające ethinylestradiol i norelestromin. Plastry przykleja się co 7 dni (w 1, 7 i 15 dniu od wystąpienia krwawienia).

Przeciwwskazania do stosowania antykoncepcji hormonalnej (wg Medical eligibility criteria for contraceptive use, WHO 2009):

Przeciwwskazania bezwzględne:

- karmienie piersią do 6 mcy po porodzie
- wiek powyżej 35 lat i palenie papierosów
- nadciśnienie
- przebyta lub aktywna żylna choroba zakrzepowa lub zatorowość płucna
- wrodzone trombofilie z nieprawidłowymi stężeniami czynników krzepnięcia i przeciwciał antykardiolipidowych (czynnik V Leiden, mutacje protrombiny, białka S, białka C, niedobowy antytrombiny)
- choroba niedokrwienna serca, kardiomiopatie i wady zastawkowe serca (powikłane)
- toczeń trzewny (SLE) z przeciwciałami antyfosfolipidowymi
- zabiegi operacyjne z długim unieruchomieniem
- bóle głowy z aurą
- cukrzyca z towarzyszącą nefropatią, retinopatią i neuropatią
- choroby wątroby - aktywna postać zapalenia wątroby, przebyta żółtaczką cholestatyczną (w ciąży lub po DTA), gruczolak i rak wątroby, marskość wątroby, ostra porfiria
- zaburzenia spowodowane działaniem hormonów płciowych - płasawica, nadciśnienie tętnicze indukowane przyjmowaniem DTA
- ostre zapalenie trzustki związane z hipertriglicerydemią
- ciąża lub podejrzenie ciąży
- krwawienie z dróg rodnych o nieustalonej etiologii
- nowotwory estrogenozależne
- inne przeciwwskazania - nadwrażliwość na składniki DTA, zespół hemolityczno-mocznicowy, przebyte łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe, przejściowa utrata widzenia (po przejściowym niedokrwieniu siatkówki), leczenie antyretrovirusowe

Przeciwwskazania względne (korzyści ze stosowania DTA przewyższają ryzyko związane z przyjmowaniem tych preparatów):

- nadciśnienie pierwotne powyżej 160/100 mm Hg
- wiek >40 lat
- palenie papierosów i wiek < 35 lat
- otyłość BMI > 30 kg/m², hiperlipidemia
- migrenowe bóle głowy
- nadciśnienie tętnicze w ciąży
- po leczeniu nowotworów estrogenozależnych
- rzadkie miesiączkowanie lub brak miesiączki, hiperprolaktynemia
- depresja
- łagodna postać toczenia rumieniowatego (bez przeciwciał antyfosfolipidowych)
- po konizacji szyjki macicy z powodu zmian przednowotworowych

6.1.3. Metody biologiczne

Metody te opierają się na obserwacji:

- **Zmian podstawowej temperatury ciała (BBT)** - prawidłowy cykl płciowy jest cyklem dwufazowym z pierwszą fazą **niższej** temperatury, po której następuje druga faza temperatury wyższej. Warunki prawidłowego pomiaru podstawowej temperatury ciała opisano w rozdziale poświęconym kontroli cyklu płciowego kobiety.
- **Zmian wyglądu śluzu szyjkowego** - tuż po miesiączce występuje uczucie "suchości" i brak jakiegokolwiek wydzieliny lub też wydzielina ma niezmienioną konsystencję i wygląd. W miarę przybliżania się dnia owulacji dochodzi do zwiększenia wydzielania śluzu przejrzystego, rozciągliwego, który daje wrażenie "wilgotności" tzw. śluz przyjazny dla plemników. W fazie lutealnej śluz zmienia swoje właściwości na gęsty, nierozciągliwy, mętny.

- **Zmian szyjki macicy** - po miesiączce szyjka macicy jest twarda, nisko usytuowana, jej ujście zewnętrzne jest zamknięte. W miarę zbliżania się do jajczkowania szyjka zmienia swoje położenie: unosi się, staje się bardziej miękka, a jej ujście otwiera się. Po owulacji szyjka staje się na powrót twarda i zamknięta.
- **Kalkulacja** (tzw. kalendarzyk małżeński) - do obliczenia okresu nieplodności przedowulacyjnej (względnej) musimy dysponować co najmniej 6 wcześniejszymi obserwacjami cyklu płciowego kobiety. Od długości najkrótszego cyklu odejmuje się 21 dni, a wyliczony dzień jest ostatnim dniem nieplodności przedowulacyjnej.

Dni płodne w cyklu płciowym, określone na podstawie w/w metod:

- **rozpoczynają się** następnego dnia po dniu wyznaczonym z kalkulacji (kalendarzyka) lub pierwszego dnia wystąpienia zmiany wyglądu śluzu szyjkowego. **Decyduje objaw występujący wcześniej!**
- **koniec fazy płodności** następuje wieczorem 3 dnia wyższej podstawowej temperatury ciała lub 4 dnia po ustaniu okołoowulacyjnych objawów ze strony szyjki macicy i śluzu.

Nieplodność poowulacyjna (bezwzględna) występuje po dniach płodnych i trwa do wystąpienia miesiączki.

6.2. METODY ANTYKONCEPCYJNE DLA MĘŻCZYŹN

Zapobieganie przedostaniu się plemników do dróg rodnych kobiety

- okresowa wstrzemięźliwość płciowa
- stosunek przerywany
- prezerwatywa
- podwiązanie nasieniowodów

Supresja spermatogenezy - w trakcie badań:

- **zwiększanie temperatury** moszny
- **terapia hormonalna** - implany podskórne lub iniekcje testosteronu o przedłużonym działaniu osobno lub w połączeniu z gestagenami lub agonistami GnRH.
- gossypol (substancja stosowana w chińskiej medycynie ludowej, uzyskiwana z nasion bawełny) ma działanie supresyjne na spermatogenezę i czynność najądrza.

6.3. SKUTECZNOŚĆ METOD ANTYKONCEPCYJNYCH

W tabeli 8 przedstawiono skuteczność różnych metod antykoncepcyjnych w parach, które wykorzystywały je w sposób typowy i które rygorystycznie przestrzegały wszystkich zaleceń co do stosowania metody (perfekcyjne stosowanie). Badania zostały przeprowadzone w USA.

Tabela 8. *Odsetek kobiet, które zaszły w nieplanowaną ciążę w czasie pierwszego roku typowego lub perfekcyjnego stosowania danej metody antykoncepcyjnej oraz odsetek kobiet, które po pierwszym roku stosowania nadal wykorzystują tę samą metodę (wg Medical eligibility criteria for contraceptive use, Fourth Edition, WHO 2009).*

metoda	typowe użycie	perfekcyjne użycie	dalsze stosowanie metody
brak antykoncepcji	85	85	
stosunek przerywany	27	4	43
metody biologiczne		3-5	51
spermicydy	29	18	42
gąbki ze spermicydami			
ródki	32	20	
nieródki	16	9	46
wkładki domaciczne z miedzią	0,8	0,6	78
wkładki domaciczne hormonalne	0,2	0,2	80
błona dopochwowa	16	6	57
krążki dopochwowe	8	0,3	68
prezerwatywa			
żeńska	21	5	49
męska	5	2	53
tabletki hormonalne	8	0,3	68
iniekcje progesteronowe	3	0,05	56
sterylizacja żeńska	0,5	0,5	100
sterylizacja męska	0,15	0,1	100

7. MIŁOŚĆ I ROZWÓJ ZWIĄZKU UCZUCIOWEGO

MIŁOŚĆ

Miłość jest szczególnym zjawiskiem emocjonalnym, które nie daje się łatwo zdefiniować i wyjaśnić. Istnieją sprzeczne definicje miłości np.:

*“Miłość cierpliwa jest, dobra jest;
miłość nie zna zawiści,
nie przechwala się, pychę się nie unosi,
dobrych nie narusza obyczajów,
nie szuka własnej korzyści,
gniewem się nie unosi,
uraz nie pamięta.
Nie raduje się z nieprawości,
lecz cieszy się z triumfu prawdy.
Wszystko znosi w milczeniu, wszystkiemu wierzy,
Zawsze jest ufna, wszystko przetrwa.
Miłość nigdy się nie kończy...”*
(I list św. Pawła Apostoła do Koryntian)

“Miłość jest okresowym obłędem, który można wyleczyć poprzez małżeństwo lub usunięcie pacjenta ze środowiska, w którym nabawił się tego zaburzenia. Ta choroba jak próchnica i wiele innych podobnych dolegliwości występuje tylko w społeczeństwach cywilizowanych, żyjących w sztucznie stworzonych warunkach; barbarzyńskie plemiona oddychające czystym powietrzem i spożywające prostą żywność nie znają tej dolegliwości.”
(A. Bierce, The Devil's Dictionary, 1943)

“Miłość – głębokie przywiązanie do kogoś lub czegoś; namiętne uczucie sympatii do osoby płci odmiennej, połączone z pożądaniem jej.”
(Słownik Języka Polskiego, PWN, 1969)

Miłość jest tak złożonym zjawiskiem, że trudno ją obiektywnie zmierzyć. Psycholog Zick Rubin w 1973 r. podjął próbę pomiaru miłości. Stworzył 13-punktową skalę pomiarową. W badaniach przeprowadzonych na grupie 1000 studentów stwierdził, że na miłość składają się 3 elementy: **przywiązanie**, **troskliwość** i **intymność**. Przywiązanie określane było jako pożądanie fizycznej obecności kochanej osoby i utrzymywanie z nią związku emocjonalnego. Troskliwość definiowano jako starania o zapewnienie kochanej osobie dobrobytu i dobrego samopoczucia, a intymność jako potrzebę bliskiego, poufnego kontaktu z drugą osobą.

Powszechnie uważa się, że **zazdrość** jest miernikiem miłości. Często ludzie wywołują zazdrość u partnera, aby sprawdzić “siłę” jego miłości i własną atrakcyjność. Tymczasem na zazdrość składają się: **złość**, **poczucie krzywdy** i **poczucie utraty własności**.

Przyczyny zakochiwania się

Ludzie zakochują się dlatego, że potrzebują **bliskiego związku emocjonalnego** z drugą osobą. Dzięki temu związkowi osiągają szereg korzyści takich jak: **wsparcie psychiczne**, **towarzystwo** (ucieczka od samotności) i **przyjemność płciową**. Wielkie znaczenie mają również **wzorce społeczne**, według których zakochanie jest sprawą korzystną z punktu widzenia społeczeństwa. Prowadzi ono bowiem do **rozrodu** i **utrzymania związku rodziców**, dzięki czemu mogą oni wspólnie wychować dzieci.

Wybór partnera w związku uczuciowym

Nie ma prostej odpowiedzi na pytanie, dlaczego ludzie zakochują się w tych, a nie innych osobach. Wydaje się, że wiele czynników wpływa na ten wybór:

- Podobieństwa dotyczące klasy społecznej, standardu finansowego, religii itp.;
- Podobieństwa lub przeciwieństwa charakteru i temperamentu;

- Atrakcyjność fizyczna, tzw. "sex appeal" w opinii własnej lub/i w opinii otoczenia
- Znajomość i częste kontakty z daną osobą.

Miłość a seks

Partnerzy mogą uprawiać seks bez łączącego ich uczucia miłości, a miłość nie zawsze łączy się z uprawianiem seksu. Pomimo, że są to stwierdzenia powszechnie znane, uczucie zakochania jest często mylone z pożądaniem seksualnym. Peplau (1977) stwierdził, że kobiety częściej niż mężczyźni uważają, że są zakochane w swych partnerach seksualnych. Kobiety zakochują się częściej w mężczyznach, którzy proponują i inicjują akt płciowy, niż w mężczyznach, którzy takiej aktywności nie wykazują. Taka zależność nie występuje u mężczyzn (Pydan 1977). Tak więc, kobiety częściej łączą miłość z seksem niż mężczyźni, a seks bez miłości nie jest dla nich atrakcyjny. Natomiast mężczyźni akceptują przypadkowe kontakty seksualne, które nie mają żadnego związku z uczuciem miłości.

W 1966 r. ukazała się książka Alberta Ellisa, w której autor postuluje, że seks bez miłości powinien być akceptowany społecznie. Stwierdził on bowiem na podstawie wieloletnich obserwacji, że seks bez miłości był satysfakcjonujący dla obu płci, chociaż seks z osobą kochaną był znacznie lepszy. Autor argumentuje, że wielu ludzi nie jest w stanie w ogóle odczuwać miłości i że nie powinni być z tego powodu odrzucani przez partnerów.

Czynniki wpływające na zachowanie płciowe człowieka

- **Czynniki biologiczne**
 - instynkty
 - hormony
 - czynniki genetyczne
- **Czynniki psychologiczne**
 - motywacyjne
 - emocjonalne
 - zwyczajowe (kultura, religia)
- **Czynniki społeczne**
 - potrzeby otoczenia
 - normy społeczne.

Wpływ hormonów na popęd i reakcje płciowe

Szereg czynników wewnętrznych i zewnętrznych ma wpływ na wzmocnienie lub osłabienie popędu i reakcji płciowych.

Obserwacje kliniczne i doświadczalne wskazują na **androgeny** jako hormony odpowiedzialne za powstanie i utrzymanie popędu płciowego i reakcji płciowych u mężczyzn. Przykładem może być tutaj hipogonadyzm. Jeśli zaburzenie pojawia się przed dojrzewaniem płciowym rozwój drugo- i trzeciorzędowych cech płciowych, m. in. popędu płciowego i reakcji płciowych jest zahamowany. Jeśli niedobór androgenów pojawi się u mężczyzny, który osiągnął dojrzałość płciową popęd płciowy zwykle obniża się, ale nie zanika, podobnie jak aktywność seksualna. Badania dojrzałych płciowo mężczyzn poddanych kastracji wykazały, że w niektórych przypadkach mężczyźni ci odbywali stosunki seksualne nawet po 30 latach od zabiegu, bez stosowania substytucji hormonalnej.

Wydaje się, że u kobiet hormony płciowe (**estrogeny**) odgrywają rolę w powstaniu popędu i reakcji płciowych, ale u kobiet po menopauzie nie stwierdzono znaczącego zmniejszenia zainteresowań i reakcji seksualnych. Obserwacje, że androgeny są odpowiedzialne za reakcje płciowe kobiet, pochodzą z badania pacjentek po usunięciu nadnerczy (Waxenberg i wsp., 1959). Stwierdzono u nich obniżenie popędu i reakcji płciowych.

U kobiet z zespołem policystycznych jajników (PCOS), dla którego charakterystyczny jest hiperandrogenizm, często występuje obniżenie popędu płciowego. Z kolei kobiety z prawidłową czynnością jajników i regularnymi cyklami wykazują największą chęć do współżycia płciowego w okresie okołoowulacyjnym. W tym czasie stwierdza się najwyższe stężenia **estradiolu** we krwi.

Wpływ czynników psychogennych na popęd i relacje płciowe

- Pamięć poprzednich doświadczeń seksualnych i włączanie ich do fantazji
- Generowanie fantazji seksualnych niezależnych od poprzednich doświadczeń
- Stan emocjonalny (nastrój)
- Zjawiska uczuciowe np. miłość lub nienawiść
- Stopień intymności pomiędzy partnerami
- Wpływy psychologiczne, kulturowe
- Bodźce ze środowiska zewnętrznego
 - **Bodźce dotykowe** mają szczególne znaczenie w pobudzaniu tzw. stref erogennych. Są to miejsca na skórze, gdzie jest gęste rozmieszczenie zakończeń nerwowych. Ich stymulacja powoduje przyjemność i nasilenie reakcji płciowych. Wyróżnia się strefy erogenne pierwotne (narządy płciowe, pośladki, odbył, krocze, uszy, cała jama ustna i wargi, ręce i stopy) i wtórne (reszta ciała dotykana podczas aktu płciowego). Strefy erogenne są zmienne osobniczo, stąd konieczność ich poszukiwania u partnera.
 - **Bodźce wzrokowe** prawdopodobnie odgrywają jednakowo silną rolę u obu płci. Szczególnie podniecająco wpływa widok nagiego ciała i narządów płciowych partnera.
 - **Bodźce dźwiękowe** np. głos, jęki, płacz w czasie aktu płciowego nasilają podniecenie płciowe u niektórych osób, podczas gdy inni wolą ciszę. Większość ludzi uważa, że odpowiednia muzyka sprzyja wytworzeniu intymnego nastroju.
 - **Bodźce zapachowe** np. zapach perfum może być podniecający dla płci przeciwnej. Zwierzęta, zarówno samice w okresie płodności jak i samce, wydzielają specyficzne substancje zapachowe zwane feromonami, które przywabiają partnera. U ludzi stwierdzono podobne substancje, ale mają one prawdopodobnie znacznie mniejsze znaczenie dla atrakcyjności seksualnej. Nieprzyjemne bodźce zapachowe mogą osłabiać podniecenie płciowe.
- Substancje, które mają rzeczywisty lub tylko symboliczny wpływ na reakcje płciowe to tzw. **afrodyzjaki**. Ludzie od dawna poszukiwali magicznych substancji dla wywołania popędu płciowego lub zwiększenia swych doznań seksualnych. Powstało wiele mitów, z których część utrzymuje się do dzisiaj np. mit pożywienia, według którego, pokarm przypominający narządy płciowe np. ostrygi, banany, wzmacnia reakcje płciowe. Często stosowanym afrodyzjakiem jest alkohol, który zmniejsza zahamowania kulturowe lub naturalny wstyd i przez to poprawia nastrój oraz satysfakcję płciową. Jednak w większych ilościach powoduje u mężczyzn zaburzenia wzrodu, zmniejszenie podniecenia i intensywności orgazmów. Podobnie do alkoholu działają narkotyki i barbiturany.

Oczekiwania wobec związku partnerskiego

Oczekiwania wobec związku z partnerem znacznie różnią się z punktu widzenia kobiet i mężczyzn. Różnice te przedstawiono na podstawie analizy stylów rozmowy kobiet i mężczyzn (Tannen, 1994).

- Chłopcy i mężczyźni z jednej strony, a dziewczynki i kobiety z drugiej, żyją w odmiennych przestrzeniach kulturowych (inne zainteresowania, poglądy, rytuały związane z wykonywaniem pewnych prac itp.).
- Dla mężczyzn najważniejszy jest porządek hierarchiczny, a uwagę ich absorbuje ustalenie własnej pozycji w tym porządku.
- Dla kobiet główną sprawą nie jest pozycja w hierarchii społecznej, ale serdeczna łączność ze wspólnotą.
- Każda z płci gra w inną grę: mężczyźni w "Czy mnie poważasz?", a kobiety w "Czy mnie lubisz?".
- Mężczyźni nie unikają konfliktów i nie boją się antagonizmów, bo są one drogą do ustalenia i umocnienia ich pozycji.
- Kobiety unikają konfliktów, ponieważ widzą w nich zagrożenie dla dobrych kontaktów ze wspólnotą.
- Dla mężczyzn przeciwieństwem niezależności jest zależność, co równoznaczne jest z gorszą pozycją w hierarchii społecznej.
- Dla kobiet przeciwieństwem niezależności jest współzależność, odpowiednik akceptowanej bliskości.
- Celem rozmowy mężczyzny jest zaznaczenie swej wyższej pozycji w stosunku do rozmówcy.
- Celem rozmowy kobiety jest eliminowanie różnic pozycji z rozmówcą i przez to uzyskanie jego sympatii.

Pojęcie normy współżycia płciowego

Norma współżycia płciowego jest pojęciem względnym, zależnym od kręgu kulturowego. Poniżej przedstawiono przykłady skrajnie różniących się zachowań płciowych, które są uznane przez dane społeczeństwa.

1. Polinezja

- Chłopcy podlegają obrzezaniu w wieku niemowlęcym.
- Aktywność płciowa zaczyna się we wczesnym dzieciństwie i przez całe życie jest traktowana jako czynność podstawowa.
- W czasie dojrzewania młodzież jest instruowana w zakresie różnych technik współżycia płciowego, zwłaszcza w zakresie ujawniania swych reakcji płciowych.
- Aktywność płciowa rozpoczyna się od tzw. "zakradania nocnego", w czasie którego chłopcy przedostają się do wspólnej sypialni rodziny dziewczyny. Członkowie rodziny nie reagują i udają całkowitą obojętność. Rodzina akceptuje oznaki zadowolenia córki podczas aktu płciowego.
- Akceptowana jest wielokrotna zmiana partnerów, przed wybraniem jednego odpowiedniego seksualnie partnera.
- Istnieje przekonanie, że 18-letni mężczyzna powinien przeżyć średnio 3 orgazmy na noc, a jego partnerka 3 orgazmy przypadające na każdy orgazm mężczyzny.

2. Jedna z wysp irlandzkich

- Ekspresja płciowa jest eliminowana od okresu noworodkowego.
- Matki nie karmią piersią.
- Po okresie noworodkowym unika się pocałunków i pieszczot z dziećmi.
- Dzieci uczone są wstrętu do nagości.
- Każdy rodzaj zachowania płciowego jest napiętnowany.
- Całkowity brak informowania o fizjologii rozrodu, cyklu miesięczkowym itp.
- Czasopisma Time i Life uznane są za pornograficzne.
- Średni wiek zawierania małżeństwa jest wyższy niż w innych kulturach (26 lat - kobiety; 36 lat – mężczyźni)
- Małżeństwa są dobierane przez rodziców.

3. W kulturze europejskiej wyróżnia się dwie odmiany norm współżycia płciowego:

- Seks służy tylko prokreacji. Jedynym poprawnym rodzajem współżycia płciowego jest stosunek prąciowo-pochwowy. Za pozytywną cechę tej odmiany normy współżycia płciowego można uznać to, że seks prowadzi do korzystnego z punktu widzenia biologicznego, rozrodu. Wśród cech negatywnych można wymienić:
 - Występowanie nadmiernych oczekiwań wobec partnera i częste doznanie rozczarowania ze współżycia płciowego
 - Zredukowanie innych form kontaktu między partnerami np. zachowań należących do tzw. gry wstępnej
 - Dezakceptacja masturbacji i innych odmian orientacji płciowej np. homoseksualizmu
 - Powstanie takich pojęć jak: niemoralność, perwersja, nielegalność, niewydolność płciowa.
- **Akt płciowy służy nie tylko prokreacji**, ale sam w sobie stanowi element zachowania ludzkiego. W tak pojętej normie, współżycie płciowe sprzyja utrwalaniu zachowań potrzebnych dla stałości związku monogamicznego, nawet pomimo braku rozrodu.

Kultura europejska jako jedna z niewielu istniejących obecnie (16%) uznaje **monogamię**. Monogamia pojawiła się w społeczeństwach pochodzących z ubogich kultur koczowniczych m.in. kultura hebrajska, a później chrześcijańska. Umożliwiła lepszą opiekę mężczyzny nad żoną i jej potomstwem przy wędrowniczym trybie życia.

Poligamia uznawana jest przez ok. 80% istniejących kultur świata. Jednak tylko 5-10% mężczyzn posiada więcej niż jedną żonę, głównie z przyczyn materialnych. Żyjąc w poligamii mężczyzna ma możliwość posiadania dużej ilości potomstwa, a przez to rozpowszechnienie swych genów.

Poliandria przyzwala kobiecie na posiadanie więcej niż jednego męża, akceptowana jest tylko w 0,5% społeczeństw. Są to społeczeństwa uznające dominującą rolę kobiety, a przez to gromadzenie przez nią dóbr materialnych.