

Laboratorijska dijagnostika poremećaja funkcije testisa

SEMINARSKI RAD

Sadržaj

1. Uvod.....	1
2. Mjerenja gonadotropina i inhibina u krvi.....	2
3. GnRH dinamski test.....	2
4. Mjerenje testosterona.....	2
4.1 Ukupni testosteron.....	2
4.2 Mjerenje slobodnog testosterona.....	3
5. hCG test stimulacije.....	3
6. Analiza ejakulata.....	4
7. Testikularna biopsija.....	4
8. Zaključak.....	5
Reference.....	6

1.Uvod

Testisi ili **sjemenici** su muške polne žlijezde i nalaze se u kožnoj vrećici koja se naziva skrotum ili mošnice. Osnovna svrha testisa je proizvodnja hormona i spermatogeneza iliti stvaranje spermatozoida. Zdrav muškarac ima dva testisa.

U pubertetu počinje produkcija spermatozoida, oko 70 miliona na dan, i muškog polnog hormona - testosterona, koji između ostalog dovodi do dubljeg glasa, uvećanja mišićne mase i tijela, pojave brade. Poslije puberteta volumen testisa može se uvećati i do 500% u odnosu na veličinu prije puberteta. Njihova veličina kod odraslog muškarca iznosi oko 5 cm. Testisi su locirani izvan tijela, pošto je spermatogeneza efikasnija na temperaturama nižim od 37 stepeni Celzijusa, iliti od temperature tijela.

U pogledu regulacije lučenja, polne žlijezde predstavljaju izraziti primjer složene negativne povratne sprege u kojoj hipotalamus (koji luči GnRH), hipofiza (koja luči FSH i LH) i testisi (koji luče testosteron) čine hipotalamičko-hipofizno-gonadnu osovinu.

Ispitivanje funkcije testisa se vrši najprije anamnezom, zatim fizikalnim pregledom, laboratorijskom analizom krvi i sjemena, te testikularnom biopsijom i radioloskim metodama. Smanjenje reproduktivne ili endokrine funkcije testisa naziva se hipogonadizam. Tako možemo govoriti o hipergonadotropnom hipogonadizmu (u kojem su koncentracije gonadotropnih hormona u krvi povećane te osnovni uzrok leži u testisima koji ne mogu da luče testosteron) odnosno o hipogonadotropnom hipogonadizmu (kada su koncentracije gonadotropnih hormona u krvi smanjene a posljedično i androgeni iako su testisi zdravi). Upotrebom radioimunoloskih određivanja kao i složenih kliničko-hemijskih metoda danas je moguće veoma detaljno ispitati sekreciju polnih hormona i patogenezu poremećaja regulacije njihovog lučenja.

2.Mjerenja gonadotropina i inhibina u krvi

LH i FSH se mjere imunoradiometrijskim, imunofluorometrijskim ili hemiluminiscentnim testovima, koji imaju veoma nisku unakrsnu reaktivnost sa drugim hipofiznim glikoproteinskim hormonima i humanim horionskim gonadotropinom (hCG). Kod muškaraca sa niskim vrijednostima testosterona , visok LH nivo može ukazati na primarni dok niska ili neadekvatno normalna vrijednost LH ukazuje na sekundarni hipogonadizam. Povišen nivo LH sugeriše primarni defekt na nivou testisa, dok niska ili neadekvatno normalna vrijednost LH sugeriše defekt na nivou hipotalamusa i hipofize. Selektivno povećanje FSH s druge strane, ukazuje na oštećenja seminifernih tubula. Inhibin B, proizvod Sertolijevih ćelija, koji suprimira FSH, je snižen sa oštećenjem seminifernih tubula. Inhibin B je dimer sa podjedinicama α - β B i meri se imunološkim testovima.

3.GnRH dinamski test

GnRH DINAMSKI test se vrši merenjem LH i koncentracije FSH na početku i 30 i 60 min nakon intravenske administracije 100 μ g GnRH. Minimalno prihvatljiv odgovor je dvostruko LH povećanje i povećanje FSH od 50%. U prepubertetskom periodu ili sa ozbiljnom GnRH deficijentnošću, gonadotrop ne može odgovoriti na jedan bolus GnRH. Zbog dostupnosti osjetljivih i specifičnih LH testova, GnRH testiranje stimulacije se rijetko koristi, osim da se proceni osovina kod pacijenata koji su prošli operacije hipofize ili imaju prostornu promjenu u oblasti hipotalamus-hipofiza.

4.Mjerenje testosterona

4.1 Ukupni testosteron

Ukupni testosteron uključuje i nevezani i protein-vezani testosteron i mjeri se radioimuno analizama, imunološkim analizama ili tačnom hromatografijom tandem-masenom spektrometrijom (LC-MS / MS). LC-MS/MS uključuje ekstrakciju seruma organskim rastvaračima, izdvajanje testosterona od drugih steroida tačnom hromatografijom i masenom spektrometrijom i određivanje kvantiteta jedinstvenog testosterona masenom

spektrometrijom. LC-MS / MS pruža tačna i osjetljiva mjerenja nivoa testosterona čak i u niskim vrijednostima i predstavlja metodu izbora merenja testosterona. Laboratorije koje su sertifikovane od strane Programa za standardizaciju hormona testosterona (HoST) Centara za prevenciju i kontrolu bolesti (CDC) potvrđuju mjerenja kao tačna i kalibrirana u skladu sa međunarodnim standardom. Jedan jutarnji uzorak pruža dobru sliku o prosječnoj koncentraciji testosterona sa činjenicom da su nivoi testosterona promjenljivi kao odgovor na pulsnu sekreciju LH. Testosteron je generalno niži u kasnijem popodnevnom terminu i smanjen u slučaju prisutne akutne bolesti. Koncentracija testosterona kod zdravih mladih muškaraca kreće se od 300 do 1000 ng / dL u većini laboratorija. Izmjene na nivoima SHBG (globulina koji vezuje polni hormon) zbog starenja, gojaznosti, dijabetes melitusa, hipertiroidizma, nekih lijekova ili hroničnih bolesti ili urođena stanja mogu imati uticaj na nivo totalnog testosterona. Nasljedni faktori značajno doprinose varijaciji na nivou populacije u nivou testosterona, a brojne genomske studije širom svijeta otkrile su polimorfizme u SHBG genu kao važan doprinos varijaciji u nivou testosterona.

4.2 Mjerenje slobodnog testosterona

Većina cirkulišućeg testosterona vezana je za SHBG i albumin; samo 0,5-3% testosterona u cirkulaciji je nevezano, ili "slobodno". Koncentracija 'slobodnog' testosterona može se izmjeriti ekvilibrijmskom dijalizom ili izračunavanjem iz ukupnog testosterona, SHBG i albumin koncentracije. Biorasploziv testosteron se odnosi na nevezani testosteron plus testosteron labavo vezan za albumine; može se odrediti metodom precipitacije amonijum sulfata.

5. hCG test stimulacije

hCG test stimulacije se vrši primenom jedne injekcije od 1500-4000 IU hCG intramuskularno i mjerenjem nivoa testosterona na početku i 24, 48, 72 i 120 sati nakon

hCG injekcije. Alternativni režim uključuje tri injekcije od 1500 jedinica hCG-a u narednim danima i merenje nivoa testosterona 24 h nakon poslednje doze. Prihvatljiv odgovor na hCG je udvostručavanje nivoa testosterona kod odraslih muškaraca. Kod prepubertetskih dječaka, izmjerene vrijednosti testosterona veće od 150 ng/dl označava prisustvo testikularnog tkiva. Odsustvo adekvatnog odgovora ukazuje na nedostatak testikularnog tkiva ili ozbiljno oštećenje Lejdigovih ćelija. Mjerenje MIS, proizvoda Sertolijevih ćelija, takođe se koristi za otkrivanje prisustva testisa kod prepubertetskih dječaka sa kriptorhizmom.

6. ANALIZA EJAKULATA

Analiza ejakulata je najvažniji korak u evaluaciji muške neplodnosti. Uzorci se prikupljaju pomoću masturbacije nakon perioda apstinencije od 2-3 dana. Količina ejakulata i koncentracija spermatozoida značajno varira kod plodnih muškaraca i nekoliko uzoraka potrebno je da se donese zaključak o patologiji. Analizu treba izvršiti u roku od sat vremena od uzorkovanja. Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) je definisala referentne vrijednosti – minimalna zapremina nakon 3-5 dana seksualne apstinencije treba biti 1,5 mL; ukupan broj spermatozoida, 39 miliona u ejakulatu ili 15 miliona / ml; vitalnost treba biti iznad 58% ; progresivna pokretljivost iznad 32%; ukupna (progresivna i neprogressivna) pokretljivost 40%; morfološki normalnih oblika treba biti minimalno 4.0%. Valja napomenuti da su neki muškarci sa niskim vrijednostima ipak fertilni.

7. TESTIKULARNA BIOPSIJA

Testikularna biopsija je korisna kod nekih bolesnika s oligospermijom ili azospermijom kao pomoć u dijagnostici i pomoć pri odluci o mogućnostima liječenja. Uz lokalnu anesteziju, aspirativna biopsija pomoću fine-igle se izvodi u cilju uzorkovanja i utvrđivanja histologije tkiva. Alternativno, otvorena biopsija se može izvršiti pod lokalnom ili opstom anestezijom kada je potrebno više tkiva. Uobičajena biopsija kod azospermičnog čovjeka sa normalnim

nivoom FSH ukazuje na opstrukciju vas deferens, što može biti ispravljivo hirurški. Biopsije se takođe koriste za skupljanje sperme ili ICSI (intracitoplazmatsko injektiranje spermatozoida) i za klasifikaciju poremećaja kao što je hipospermatogeneza, zastoja germinativnih i sindroma Sertoli celija (odsutne germinativne celije) ili hialinizacije (skleroza s odsutnim celijskim elementima).

8.Zaključak

Poremećaji reproduktivne funkcije muškarca mogu biti raznovrsni i vezani kako za same polne žlijezde tako i za strukture hipotalamusa i hipofize. U ispitivanju njihovih uzroka mora se poći od najjednostavnijih metoda za dokazivanje tih oštećenja. To je najprije pregled ejakulata. Tek nakon dobijanja ovih podataka pristupa se mjerenju FSH i LH u krvi, testosterona, pa onda i korišćenju dinamskih i ostalih dijagnostičkih analiza. Iako su slučajevi infertilnosti i poremećaja funkcije testisa učestali, najbitnije ih je otkriti na vrijeme u čemu je od ogromnog, često i presudnog značaja, upravo laboratorijska dijagnostika.

9. Reference

1. Jameson J. Larry, Kasper Dennis, Faud A., Hauser S., Longo D., Loscalzo J , *Harrison's endocrinology*, 4th edition, 2017
2. Manojlović D., *Interna medicina*, Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd 2006
3. Avramović D., Bogić M., Bošković D., Božanić M., Bulajić M., Cvetković-Matić D., et al., *Interna medicina* , Zavod za udzbenike, Beograd, 2009
4. Antič S, Ilić S. i saradnici , *Interna medicina*, Agencija za marketing i zepelin reklame Don Vas, 2009
5. Manojlović D., *Propedevtika interne medicine*, Zavod za udžbenike , Beograd 2006
6. Cooper T., Noonan E., von Eckardstein S., Auger J., Baker G., Behre H., et al, *World Health Organization reference values for human semen characteristics*, World Health Organisation , 2009, poziv na :
http://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/cooper_et_al_hru.pdf
7. Babić Lj., Borota R., Lučić A. , Dujmović F. , Đerić M. , Kulauzov M. , et al. , *Priručnik praktičnih i seminarskih vežbi iz patološke fiziologije* , Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, 2002
8. Ivančević Ž. i saradnici, *Principi interne medicine : Harrison* , Placebo, Zagreb 2007.
9. Veselinović G., *Laboratorijska dijagnostika* , Interpress, Beograd, 2002
10. Šimunić V. I saradnici , *Reprodukcijaska endokrinologija i neplodnost - Medicinski pomognuta oplodnja, IVF* , Školska knjiga, Zagreb , 2012