

Univerzita Karlova v Praze  
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové  
Katedra biologických a lékařských věd



Mužská neplodnost  
(bakalářská práce)

Vedoucí bakalářské práce: Doc.RNDr.Vladimír Semecký,CSc.

Vedoucí katedry: Doc.RNDr.Vladimír Semecký,CSc.

Hradec Králové, 2007

Kristýna Žabová

Děkuji Doc. RNDr. Vladimíru Semeckému, CSc. za odborné vedení a poskytnutí informací a studijních materiálů, jež jsem využila pro sestavení bakalářské práce.

Prohlašuji, že jsem na této bakalářské práci pracovala samostatně, a že jsem použila jen uvedenou literaturu.

# OBSAH

<b>1. ÚVOD</b> .....	8
<b>2. NEPLODNOST</b> .....	10
2.1. Primární neplodnost.....	11
2.2. Sekundární neplodnost.....	11
2.3. Vyhledání léčby.....	11
<b>3. RIZIKOVÉ FAKTORY MUŽSKÉ NEPLODNOSTI</b> .....	12
3.1. Zranění.....	13
3.1.1. Torze varlat.....	13
3.2. Pohlavně přenosné nemoci.....	13
3.3. Kouření.....	13
3.4. Návykové látky.....	14
3.5. Nadměrné teplo.....	14
3.6. Stres.....	14
<b>4. PŘÍČINY MUŽSKÉ NEPLODNOSTI</b> .....	15
4.1. Abnormality spermií.....	16
4.1.1. Snížené množství ejakulátu.....	16
4.1.2. Snížený počet spermií.....	16
4.1.3. Teratospermie.....	16
4.1.4. Snížená pohyblivost spermií.....	17
4.1.4.1. Syndrom nepohyblivých cilií.....	17
4.2. Varicocele testis.....	17
4.3. Kryptorchismus.....	18
4.4. Infekce.....	18
4.4.1. Uretritis.....	18

4.4.2. Epididymitis.....	18
4.4.3. Orchitis.....	19
4.5. Dědičné a vrozené poruchy.....	19
4.5.1. Pretestikulární příčiny.....	19
4.5.1.1. Poruchy hypothalamu.....	19
4.5.1.1.1. Kallmannův syndrom.....	19
4.5.1.1.2. Vrozené hypogonadotropní hypogonadismy.....	20
4.5.1.2. Poruchy hypofýzy.....	20
4.5.1.2.1. Hyperprolaktinémie.....	20
4.5.2. Testikulární příčiny.....	21
4.5.2.1. Klinefelterův syndrom.....	21
4.5.2.2. XYY syndrom.....	21
4.5.2.3. Noonanův syndrom.....	21
4.5.2.4. Myotonická dystrofie.....	22
4.5.3. Posttestikulární příčiny.....	22
4.5.3.1. Cystická fibróza.....	22
4.6. Imunologické poruchy.....	22
4.7. Poruchy erekce.....	23
4.8. Poruchy ejakulace.....	23
4.8.1. Anejakulace.....	23
4.8.2. Retrográdní ejakulace.....	23
<b>5. LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA.....</b>	<b>24</b>
5.1. Analýza ejakulátu.....	25
5.1.1. Získání vzorku.....	25
5.1.2. Hodnocení vzorku.....	25
5.1.2.1. Objem vzorku.....	25
5.1.2.2. Počet spermíí.....	25
5.1.2.3. Pohyblivost spermíí.....	26

5.1.2.4. Morfologie spermií.....	26
5.1.2.5. Zkapalnění vzorku.....	26
5.1.2.6. Přítomnost leukocytů.....	27
5.2. Vyšetření hormonální aktivity.....	27
5.3. Vyšetření moče.....	28
5.4. Speciální testy.....	28
5.4.1. Postkoitální test .....	28
5.4.2. Vyšetření schopnosti penetrace oocyту.....	29
5.4.3. Transrektální ultrazvuk.....	29
<b>6. TERAPIE.....</b>	<b>30</b>
6.1. Medikamentózní léčba.....	31
6.2. Léčba ejakulačních poruch.....	32
6.2.1. Léčba retrográdní ejakulace.....	32
6.2.2. Léčba anejakulace.....	32
6.2.2.1. Vibrostimulace.....	32
6.2.2.2. Elektroejakulace.....	33
6.3. Léčba chirurgickými metodami.....	33
6.3.1. Chirurgická úprava varikokély.....	33
6.3.2. Chirurgická úprava poškozeného vývodného systému.....	34
6.3.2.1. Oprava vasktomie.....	34
6.3.2.2. Odstranění obstrukce epididymis.....	34
6.3.2.3. Odstranění obstrukce ejakulačních vývodů.....	34
6.3.3. Mikrochirurgické techniky.....	35
6.3.3.1. MESA.....	35
6.3.3.2. TESE.....	35
6.4. Metody asistované reprodukce.....	36
6.4.1. ICSI.....	36
6.4.2. IUI.....	37

6.4.3. IVF.....	37
<b>7. ZÁVĚR.....</b>	<b>38</b>
<b>8. SOUHRN.....</b>	<b>40</b>
<b>9. SUMMARY.....</b>	<b>42</b>
<b>10. SEZNAM LITERATURY.....</b>	<b>44</b>
<b>11. SEZNAM ZKRATEK.....</b>	<b>46</b>

## **1. ÚVOD**



Žijeme v době, kdy počet obyvatel naší planety neustále narůstá. Přesto však dochází k paradoxní situaci, kdy v ekonomicky vyspělých zemích světa sledujeme pokles porodnosti a narůstající fenomén nedobrovolné bezdětnosti. Každý pátý pár ve fertilním věku má problém počít potomka. Řada z nich tak končí ve specializovaných centrech pro léčbu neplodnosti metodami asistované reprodukce.

Neplodnost byla dlouhá léta připisována pouze ženskému faktoru. Dnes je však mnoha výzkumy prokázáno, že muži a ženy mají zhruba stejný podíl na neschopnosti počít potomka. Je nutné si uvědomit, že neplodnost není jen problém zdravotní, ale i emoční a sociální. Takovýto pár potřebuje podporu lékaře, přátel, rodiny a hlavně vzájemnou podporu mezi sebou.

## **2. NEPLODNOST**

Z medicínského hlediska je neplodnost považována za nemoc. Je definována jako neschopnost početí do jednoho roku při dobře načasovaném, nechráněném pohlavním styku nebo jako neschopnost udržení těhotenství do termínu. (1)

### **2.1. Primární neplodnost**

Pod pojem *primární neplodnost* zahrnujeme páry, kterým se nikdy nepodařilo otěhotnět. Postižené páry by měly vyhledat lékařskou pomoc tehdy, nedaří-li se jim počít ani po roce nechráněného pohlavního styku. Ženy, kterým je více než třicet pět let a které mají nepravidelný menstruační cyklus nebo jiné rizikové faktory neplodnosti by měly vyhledat lékaře dříve. Rovněž muži, kteří prodělali operaci tříselné kýly, mají nesestouplá varlata nebo utrpěli těžší úraz varlat, by měli navštívit lékaře dříve. (1)

### **2.2. Sekundární neplodnost**

Předchozí schopnost početí nezajišťuje plodnost i do budoucna. Někdy se může stát, že páry snažící se o druhé dítě nemohou otěhotnět. Byla proto definována tzv. *sekundární neplodnost* jako neschopnost počít po předchozím těhotenství. (1)

### **2.3. Vyhledání léčby**

Ve Spojených státech amerických každoročně vyhledá léčbu více než jeden milion partnerských dvojic. Většina takovýchto párů potřebuje jen minimální pomoc, jako například léky na podporu ovulace. Ale pro značný počet párů ročně zůstávají jedinou nadějí metody asistované reprodukce.

V České republice vyhledá péči v zařízení pro léčbu neplodnosti osm až deset tisíc párů ročně a jejich šance na úspěšnost léčby je až 50%. (1)

### **3. RIZIKOVÉ FAKTORY MUŽSKÉ NEPLODNOSTI**

### **3.1. Zranění**

Zranění způsobená při sportech nebo autonehodách mohou ovlivnit mužskou schopnost tvořit spermie. Při úrazech může dojít k poškození varlat nebo k přerušení či poškození vas deferens. Poranění dalších orgánů, jako například močového měchýře nebo prostaty, může mít rovněž vliv na plodnost. Poranění míchy může ovlivnit erekci a ejakulaci. (1)

#### **3.1.1. Torze varlat**

Každé varle je v šourku zavěšeno na semenném provazci, který zajišťuje průchod spermatu z varlete a zároveň i jeho krevní zásobení. Při torzi dochází k přetočení varlete a zastavení přívodu krve, čímž dojde k jeho ischemii a poškození. (1)

Při ischemii dochází už po 1-2 hodinách k ireverzibilním změnám v semenotvorných kanálcích, po 6 hodinách jsou zničeny zcela. Po 10 hodinách zanikají i Leydigovy buňky. Typickým příznakem je rychle nastupující, silná bolest v oblasti skrota, dále otok a zarudnutí skrotálního vaku. Jedná se o stav, který musí být léčen operativně.(2)

### **3.2. Pohlavně přenosné nemoci**

Pohlavně přenosné nemoci jsou častou příčinou mužské neplodnosti. Například chlamydiové onemocnění, pokud není léčeno, může vést ke zjizvení močové trubice a tvořit tak překážky průchodu semene. Časnými příznaky jsou výtok z penisu, pálení při močení a oteklá varlata. Chlamydiové infekce ale mohou být i asymptomatické. (1)

### **3.3. Kouření**

Látky obsažené v cigaretovém kouři způsobují morfologické abnormality spermií a genetické poruchy. I když kouření nemusí způsobit

samo o sobě neplodnost, může se stát dalším zhoršujícím faktorem u mužů, jejichž kvalita spermatu je již snížena. (1)

### **3.4. Návykové látky**

Alkohol a drogy mohou rovněž negativně ovlivnit mužskou plodnost. (1) Působení alkoholu na spermatogenezi je nejistý, ale je prokázáno, že abusus alkoholu způsobuje omezení plodnosti. Drogy jako marihuana a kokain mohou negativně ovlivnit plodnost poklesem hladiny luteinizačního hormonu (LH) a omezenou tvorbou testosteronu. Nízká hladina testosteronu pak vede k úbytku spermií, které mají navíc atypický tvar. (4)

### **3.5. Nadměrné teplo**

Vysoké teploty, například v horkých vanách, vířivkách a saunách značně ovlivňují tvorbu spermií. Spermie potřebují ke svému vývoji teplotu o jeden stupeň nižší, než je teplota těla, proto může časté saunování vést k poruše spermatogeneze. (1)

### **3.6. Stres**

Stres je faktor ovlivňující všechny tělesné funkce, zdraví i pohodu. Negativně ovlivňuje hladinu LH, což může vést ke snížení počtu spermií nebo k poruše jejich funkce. (1)

## **4. PŘÍČINY MUŽSKÉ NEPLODNOSTI**

Existuje celá řada příčin mužské neplodnosti. Nejčastějšími jsou poruchy tvorby a vyžívání spermií a poruchy průchodnosti vývodů, kterými prochází sperma. (1)

#### **4.1. Abnormality spermií**

Množství spermií a jejich kvalita jsou základním kamenem mužské plodnosti. Problémy vznikají, je-li množství ejakulátu nedostatečné, počet spermií je snížený nebo je snížena jejich pohyblivost. (1)

##### 4.1.1. Snížené množství ejakulátu

Normální množství semene je 2-5 ml. Pokles objemu pod 1,5 ml může mít vliv na plodnost díky zhoršené schopnosti ejakulátu chránit se před kyselým vaginální prostředím. (5)

##### 4.1.2. Snížený počet spermií

Normální počet je odhadován na 20 milionů spermií na 1 ml. Počet pod 10 milionů na 1 ml předznamenává potíže s oplodněním.

Rozlišujeme: a) oligozoospermii – nízký počet spermií

b) azoospermii – nedochází k tvorbě spermií (1)

##### 4.1.3. Teratospermie

Teratospermie jsou morfologicky odlišné spermie, které mohou mít dva ocásky, dvě hlavičky, deformovaný tvar hlavičky apod.



(3)



#### 4.1.4. Snížená pohyblivost spermií

Poruchy pohyblivosti a zároveň funkce spermie se vyskytují sekundárně u vrozených defektů spermatického ocásku, defektů maturace a imunologických defektů. (5)

##### 4.1.4.1. Syndrom nepohyblivých cilií

Syndrom imotilních cilií je skupina poruch charakterizována normální testikulární biopsií, adekvátním počtem spermií, ale redukovanou pohyblivostí, která může i chybět, tzv. *astenospermie*. Tento syndrom zahrnuje defekt dyneinového raménka a chybění centrálních mikrotubulů. Může rovněž být asociován s nedostatkem karboxymethylasy v ocásku spermie. (5)

## **4.2. Varicocele testis**

Jako varicocele testis neboli varikokélu označujeme zmnožené a dilatované žíly plexus pampiniformis s insuficientními chlopněmi. (6) Vzniká na podkladě defektů malých žilních chlopní, které za normálních okolností napomáhají odtoku krve od varlat směrem k břichu. Místo aby krev odtékala, hromadí se v žilách, které se tímto rozšiřují a zvětšují.

Varikokéla se vyskytuje častěji na levé straně nebo oboustranně. Jen vzácně se vyskytuje osamoceně vpravo. Ovlivňuje spermatogenezi zvýšenou teplotou způsobenou městnáním venózní krve a zároveň hypoxií zárodečného epitelu z důvodu krevní stagnace. (1,5)

Výskyt varikokély u dospělých mužů se odhaduje na 20% a u neplodných mužů na přibližně 40%. Zhruba 50% mužů s varikokélou má sníženou kvalitu semene, ale mnoho jich je stále plodných. (5)

### **4.3. Kryptorchismus**

Kryptorchismus je častý vývojový defekt, při němž nedochází k sestupu varlat do šourku, ať už unilaterálně nebo bilaterálně. (5) Muži s neléčeným unilaterálním kryptorchismem jsou v 50–70% případů azoospermičtí nebo oligozoospermičtí. Téměř všichni jedinci s bilaterálním kryptorchismem jsou infertilní. (8)

### **4.4. Infekce**

Infekce hrají v mužské neplodnosti významnou roli. Mohou vést ke vzniku jizevnaté tkáně obklopující kanálky, kterými prochází sperma, nebo mohou přímo ovlivňovat tvorbu spermií či jejich pohyblivost.

#### **4.4.1. Uretritida**

Sexuálním přenosem získaná uretritida může být způsobena mnoha patogeny, nejčastěji *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* a *Neisseria gonorrhoeae*. Neinfekční příčiny uretritidy zahrnují podráždění způsobené alergickými reakcemi, traumatem, špatnou manipulací.

#### **4.4.2. Epididymitis**

Zánět nadvarlete se vyskytuje postpubertálně, nejčastěji kolem 30. roku života. Původcem bývají enterobakterie a bakterie sexuálně přenosné ( *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* apod. ). K epididymitidě však může dojít i aseptickou cestou močového refluxu z močového měchýře do ductus deferens a do nadvarlete, tzv. *urinózní epididymitis*.

Projevuje se náhlou teplotou, bolestí zvětšeného nadvarlete, zarudnutím a edémem okolní tkáně. (7)

#### 4.4.3. Orchitis

Zánět varlete nejčastěji způsobuje zavlečení infekčního agens z nadvarlete, které bývá postiženo zánětem častěji než samotné varle. Orchitis se může vyvinout u mužů, kteří onemocněli příušnicemi a to buď unilaterálně nebo bilaterálně. (5)

### **4.5. Dědičné a vrozené poruchy**

Chromozomální aberace u neplodných mužů postihují ve svém důsledku vždy vývoj zárodečných buněk. Lze je rozdělit podle příčin na: pretestikulární (hypothalamus, hypofýza), testikulární a posttestikulární. (6)

#### 4.5.1. Pretestikulární příčiny

##### 4.5.1.1. Poruchy hypothalamu

###### 4.5.1.1.1. Kallmannův syndrom

Kallmannův syndrom neboli izolovaný deficit gonadotropinů a GnRH je autozomálně recesivní onemocnění, které se vyskytuje v poměru asi 1:10000. Je charakterizováno sníženou produkcí nebo neschopností hypothalamu tvořit GnRH, přičemž dochází k poruše tvorby hypofyzárních LH a FSH a k hypogonadismu. Kallmannův syndrom je doprovázen anosmií (ztrátou čichu), vrozenou hluchotou, rozštěpem patra, renálními abnormalitami.

Klinickými příznaky jsou varlata menší než 2cm v průměru a pozitivní rodinná historie na přítomnost anosmie. (5)

#### 4.5.1.1.2. Vrozené hypogonadotropní hypogonadismy

Syndromy asociované se sekundárním hypogonadismem a rozmanitým klinickým nálezem. Do této skupiny zahrnujeme:

- a) *Prader-Willi syndrom*: je charakterizován hypogonadismem, sníženou mentalitou, od narození sníženým svalovým tonem a obezitou.
- b) *Bardet-Biedel syndrom*: je autozomálně recesivní onemocnění charakterizované mentální retardací, retinitis pigmentosa a hypogonadismem. (5)

#### 4.5.1.2. Poruchy hypofýzy

Poruchy hypofýzy bývají nejčastěji následkem tumoru, ischemie nebo jiné příčiny jako třeba operace nebo radiace. Snížené libido, impotence a neplodnost se mohou vyskytnout léta před projevem expanzivního tumoru jako jsou bolest hlavy, vizuální abnormality nebo nedostatek/přebytek hormonů. (5)

##### 4.5.1.2.1. Hyperprolaktinémie

Hyperprolaktinémie je způsobena prolaktin-sekretujícím tumorem, který má za následek snížené libido, impotenci a poruchu spermatogeneze. Bývá snížena hladina testosteronu v séru a normální nebo lehce snížené hladiny LH a FSH. (5)

## 4.5.2. Testikulární příčiny

### 4.5.2.1. Klinefelterův syndrom

Klinefelterův syndrom je genetická porucha charakteristická přítomností ještě jednoho chromozomu X, z čehož vyplývá, že karyotyp takového jedince je 47 XXY. Incidence tohoto onemocnění je 1:500. Mezi klinické nálezy patří malá varlata, opožděný sexuální vývoj, azoospermie. Hypogonadismus bývá diagnostikován až po pubertě. Pokles testikulární masy je obvykle dán sklerózou a hyalinizací semenotvorných kanálků. Hladiny LH a FSH jsou zvýšeny, testosteron se pohybuje od okolo normální hladiny a s věkem se snižuje. Často bývá zvýšena hladina estradiolu.

### 4.5.2.2. XYY syndrom

XYY syndrom neboli syndrom supermuže je genetická porucha, při níž se vyskytuje navíc jeden chromozom Y. Je obdobou Klinefelterova syndromu s mnohem rozmanitějším fenotypem. Muži s tímto syndromem jsou nadměrně vysocí, asociální a jejich ejakulát může obsahovat normální počet spermií nebo se může vyskytovat azoospermie.

### 4.5.2.3. Noonanův syndrom

Noonanův syndrom je mužská obdoba Turnerova syndromu (X0). Typickými znaky jsou malá prostata, poruchy zraku a kardiovaskulární abnormality. Mnoho mužů s Noonanovým syndromem trpí kryptorchidismem, sníženou spermatogenezí a jsou neplodní.

#### 4.5.2.4. Myotonická dystrofie

Pacienti s myotonickou dystrofií trpí zpožděnou svalovou relaxací. Významné klinické rysy také zahrnují neprůhlednost čočky, plešatost a testikulární atrofii. Dědičnost je autosomálně dominantní s variabilními projevy, ale kolem 80% případů se vyvine v testikulární atrofii. Pubertální vývoj bývá normální, poškození varlat nastává až v dospělém věku. (5)

#### 4.5.3. Posttestikulární příčiny

##### 4.5.3.1. Cystická fibróza

Cystická fibróza je neléčitelné autosomálně recesivní onemocnění, jehož hlavními příznaky jsou postižení plic a gastrointestinálního traktu. Asi 4% z těchto onemocnění jsou nositeli genových mutací, zahrnující gen pro CFTR. Tento gen kóduje membránový protein, který funguje jako iontový kanál a který také ovlivňuje tvorbu ejakulačního kanálu, semenného vaku, chámovodů a 2/3 nadvarlete. (8) Proto jeho mutace může vést i ke sterilitě, která se projevuje bilaterální absencí vas deferens a obstrukční azoospermií. (5)

#### **4.6. Imunologické poruchy**

Příčinou imunologických poruch je přítomnost protilátek proti spermii. Tyto protilátky se vyskytují až u 10% neplodných mužů. Příčina jejich vzniku není jasná, lékaři se však domnívají, že může být způsobena celou řadou příčin, např. zraněním, infekcí, při rakovinovém onemocnění varlat, chemoterapií, operací tříselné kýly apod.

Protilátky proti hlavičkám spermií jsou hlavní příčinou mužské neplodnosti. Tyto protilátky znemožňují penetraci spermií do vajíčka. Laboratorní vyšetření semene může pomoci stanovit, jestli se tyto protilátky v těle nacházejí. Dochází-li při vyšetření k aglutinaci, je přítomnost protilátek velmi pravděpodobná. (1)

#### **4.7. Poruchy erekce**

Neschopnost dosáhnout erekce nebo také impotence může být výsledkem psychických nebo tělesných potíží jako jsou přerušení bederní míchy, diabetes mellitus, hypertenze, vysoká hladina cholesterolu, kardiovaskulární choroby a některá farmaka, např. antidepresiva.

#### **4.8. Poruchy ejakulace**

Poruchy ejakulace jsou neobvyklými, ale důležitými příčinami infertility.

##### **4.8.1. Anejakulace**

Anejakulace neboli neschopnost dosažení výronu semene, je způsobena poruchou emise semene z prostaty a semenných kanálků do močové trubice. (8)

##### **4.8.2. Retrogradní ejakulace**

Retrogradní ejakulace je stav, při kterém je semeno vstříknuto do močového měchýře místo jeho vystříknutí z penisu. Zpětná ejakulace postihuje zhruba 2% neplodných mužů. Příčiny mohou být neurogenního původu jako je poranění míchy, roztroušená skleróza, dále uretrální překážky nebo vlivy některých léků, např. antihypertenziv. (8)

## **5. LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA**



## **5.1. Analýza ejakulátu**

Analýza spermatu je jedním ze základních testů při vyšetřování mužské neplodnosti. Vyšetření zahrnuje měření objemu, pohyblivosti a množství spermií. (1) Pečlivě provedená analýza je dobrým indikátorem funkčního stavu spermatogeneze a průchodnosti reprodukčního traktu. (5)

### **5.1.1. Získání vzorku**

Vzorek spermatu se nejčastěji získává masturbací po tří až pěti denní sexuální abstinenci. Za účelem získání vzorku se muž musí většinou dostavit do specializovaného zařízení, ve kterém bude sperma vyšetřeno. Získání semene v místě vyšetření zajistí, že se sperma dostane k vyšetření včas, že jeho teplota zůstane zachována a že vzorek nebude vystaven vnějším vlivům. (1) Vzorek se musí vyšetřit do 1 – 2 hodin po odběru. (5)

### **5.1.2. Hodnocení vzorku**

#### **5.1.2.1. Objem vzorku**

Normální objem spermatu je 2 až 5 ml a hodnotí se jako celková produkce varlat. Snížené množství může být způsobeno špatným odběrem vzorku, ale také může signalizovat nějakou poruchu jako obstrukci vývodů, retrográdní ejakulaci nebo nedostatek androgenů. (5)

#### **5.1.2.2. Počet spermií**

Normální počet spermií je dvacet milionů na 1 ml ejakulátu. Počet pod deset milionů předznamenává potíže s oplodněním a množství pod jeden milion je výrazem těžkého stupně mužské neplodnosti.

Počet spermií není nijak dramaticky ovlivněn věkem muže. Studie sice potvrzují mírný pokles počtu spermií a jejich kvality po padesátém roce života, ale ve srovnání se ženami je rozmnožovací schopnost mužů věkem ovlivněna jen minimálně. (1)

#### 5.1.2.3. Pohyblivost spermií

Pohyblivost spermií se většinou hodnotí ve dvou rovinách, a to jako: a) procento pohyblivých spermií ve vzorku

b) kvalita jejich pohybu, tedy jak rychle a přímo plavou

Schopnost pohybu se hodnotí v rozmezí 0 – 4 , přičemž 0 znamená žádný pohyb, 4 dobří plavci. Ve vyšetřovaném vzorku by se mělo pohybovat minimálně 50% spermií. Mikroskopické hodnocení může prokázat aglutinaci, která může upozorňovat na zánět nebo jiný imunologický proces. (5)

#### 5.1.2.4. Morfologie spermií

Morfologie spermií se provádí v obarveném nátěru a hodnotí se přinejmenším sto buněk. Za normálních okolností by v nátěru mělo být přítomno minimálně 30% spermií typického tvaru. Zvýšený výskyt abnormálních spermií a nezralých buněk může poukazovat na přítomnost varikokély nebo změněné testikulární funkce. (5)

#### 5.1.2.5. Zkapalnění vzorku

Krátce po ejakulaci semeno koaguluje, ale po 20 – 30 minutách opět zkapalňuje. Schopnost zkapalnění je velice důležitá. Nedojde-li ke zkapalnění, nejsou spermie schopny proplavat přes kanál děložního hrdla do dělohy a dále do vejcovodů. (1)

#### 5.1.2.6. Přítomnost leukocytů

Přítomnost bílých krvinek musí být vždy zaznamenána. Je obtížné je rozlišit od nezralých spermatozoí, protože mají podobný tvar. Rozlišení umožňuje peroxidázové barvení a využití monoklonálních protilátek. Počet leukocytů vyšší než jeden milion na 1 ml může indikovat infekci a může snížit schopnost oplodnění. (5)

### **5.2. Vyšetření hormonální aktivity**

Většina případů mužské neplodnosti není endokrinního původu, přesto lze nalézt až 3% případů, u nichž je primární příčinou endokrinní defekt. Laboratorně se stanovují hladiny testosteronu, luteinizačního hormonu (LH) a folikuly stimulujícího hormonu (FSH).

Nízká hladina testosteronu je jeden z nejlepších indikátorů hypogonadismu hypothalamického nebo hypofyzárního původu. Nízké hodnoty LH a FSH korelují s nízkým testosteronem a poukazují na hypogonadotropní hypogonadismus.

Zvýšené hladiny FSH a LH pomáhají odlišit primární testikulární selhání (hypergonadotropní hypogonadismus) a sekundární testikulární selhání (hypogonadotropní hypogonadismus). U většiny pacientů s primárním hypogonadismem je příčina přímo ve varlatech, často s výskytem několika defektů. Příčina sekundárního hypogonadismu je v hypothalamu nebo hypofýze a takto způsobená neplodnost může být upravena podáváním potřebných hormonů.

Zvýšené hodnoty FSH jsou většinou spolehlivým indikátorem poškození zárodečného epitelu a jsou běžně doprovázeny azoospermií nebo oligospermií. (5)

### **5.3. Vyšetření moče**

Vyšetření pacientovi moče je další metoda ke stanovení příčiny neplodnosti. Může odhalit zánět močových cest či prostaty, případně některé další choroby, které mohou výrazným způsobem negativně ovlivnit plodnost muže, například cukrovka. (5)

### **5.4. Speciální testy**

#### **5.4.1. Postkoitální test**

Při oplodnění in vivo musí být spermie schopna projít přes poševní sekret. Postkoitální test hodnotí schopnost spermií penetrovat a prostoupit skrz sekret. Tento biologický test poskytuje informace o sexuálních funkcích, pohyblivosti spermií a interakcích mezi spermii a sekretem. (5)

Poševní sekret je vyšetřován 6 – 12 hodin po pohlavním styku, který proběhl v období předpokládané ovulace. Sekret se vyšetřuje mikroskopicky, hodnotí se jeho zbarvení, viskozita, množství a přítomnost aktivních spermií. Za normální výsledek se považuje přítomnost nejméně pěti aktivně se pohybujících spermií na zorné pole mikroskopu. (4)

Tento test lze provádět in vitro za použití bovinního ovulačního sekretu umístěného v kapiláře. Penetrace spermií do sekretu je měřena v pravidelných časových intervalech. Tato technika umožňuje srovnávání vzorků pacientů s normálním spermatem a kontrolovat rozdíly mezi in vitro a in vivo postkoitálním testem.

#### 5.4.2. Vyšetření schopnosti penetrace oocytu

Penetrace oocytu vyžaduje normální funkci spermií, reakci akrosomu, fúzi a inkorporaci do oocytu. Před mezidruhovým křížením je oocyt chráněn zónou pellucidou. Křeččí vajíčka zbavená zóny pellucidy mohou být penetrována lidskou spermií. Tento in vitro funkční test měří penetrační schopnost spermií. Konečná fáze testu je průnik spermie do oocytu a dekondezace její hlavičky. Je měřeno procento penetrovaných oocytů a počet spermií penetrujících každý oocyt. Spermie schopné mnohonásobně penetrovat oocyt mají dobrý fertilizační potenciál. Výsledky tohoto testu mohou předpovídat výsledek speciální in vitro fertilizace technikou asistované reprodukce.

Indikace tohoto vyšetření zahrnuje případy nevysvětlitelné infertility a je rovněž doporučována před podstoupením techniky asistované reprodukce. (5)

#### 5.4.3. Transrektální ultrazvuk (TRUS)

Transrektální ultrazvuk je specializovaná vyšetřovací metoda s vysokou rozlišovací schopností. Při frekvencích 5-7 MHz zobrazuje prostatu, semenné vázky a vývodné cesty. (9) Tato metoda prakticky nahradila mnohem invazivnější metody, využívá se především k vyšetření prostaty a průchodnosti ejakulačních vývodů. Lze ji také použít při odsávání tekutiny ze semenného váčku. (8)

## **6. LÉČBA MUŽSKÉ NEPLODNOSTI**

Škála terapeutických postupů při léčbě mužské neplodnosti je dosti rozsáhlá. Zahrnuje terapii pomocí léků, chirurgické a mikrochirurgické zákroky a techniky asistované reprodukce.

### **6.1. Medikamentózní léčba**

Přibližně 5% neplodných mužů trpí hormonální poruchou, která může být léčena podáváním hormonů nebo jiných léků. Hormonální poruchy vyvolané narušenou osou hypothalamus-hypofýza-varlata přímo ovlivňují spermatogenezi. U tohoto typu je podávání gonadotropinů vysoce úspěšné. Gonadotropiny jsou využívány k léčbě neplodnosti s neobjasněnou příčinou, které se někdy vyskytují u oligozoospermie nebo astenospermie.

Hormonální preparáty podávané mužům jsou:

- a) *gonadotropin uvolňující hormon* (GnRH)
- b) *lidský choriový gonadotropin* (hCG)
- c) *lidský menopauzální gonadotropin* (hMG)
- d) *rekombinantní folikuly stimulující hormon* (rFSH) (4)
- e) *androgeny* – exogenně podávaný testosteron je navrhován jako terapie hypogonadismu (8)

Mezi ostatní léky, které se využívají při léčbě neplodnosti, můžeme zařadit:

- a) *antibiotika* - k léčbě případných infekcí
- b) *bromokriptin* - podávaný u poruch spermatogeneze způsobené hyperprolaktinemií
- c) *antioxidanty* (*vitamin E, glutathion*) - reaktivní druhy kyslíku nebo volné radikály mohou způsobovat mužskou neplodnost cestou peroxidace fosfolipidů v plazmatické membráně spermií

- d) *systémové glukokortikoidy* – používají se pro jejich imunosupresivní účinky ve snaze snížit hodnoty antispermatických protilátek (8)

## **6.2. Léčba ejakulačních poruch**

### 6.2.1. Léčba retrográdní ejakulace

Pokud není poškozena mícha a nejsou přítomny žádné anatomické anomálie močové trubice, přiklání se lékaři k navození antegrádní ejakulaci medikamentózně. (8) K léčbě se používá pseudoefedrin, obchodní název je Disophrol nebo Clarinase. Zvyšuje svalové napětí krčku močového měchýře. Je-li léčba tímto preparátem neúčinná, je možné oddělit spermie od moči v laboratoři. (1) Získání spermií z postejakulační moči je doporučováno pokud:

- a) medikamentózní léčba není efektivní nebo není snášena kvůli vedlejším účinkům
- b) pacient má míšňí poranění
- c) nelze přerušit medikamentózní léčbu, která vyvolává retrográdní ejakulaci (8)

### 6.2.2. Léčba anejakulace

Medikamentózní léčba anejakulace není efektivní. Využívá se spíše fyzikálních metod navození ejakulace.

#### 6.2.2.1. Vibrostimulace

Vibrostimulace je vibrační stimulace penisu vyvolávající ejakulační reflex. K použití této metody je nutný neporušen lumbosakrální míšňí segment. Vibrace se soustředí na žalud a uzdičku, ejakulace bývá navozena do deseti minut.



#### 6.2.2.2. Elektroejakulace

Elektroejakulace se využívá v případě selhání metody vibrostimulace. Tato metoda pracuje na principu stimulace periprostatického nervstva sondou zavedenou do rekta. Kvalita semene je často nízká, zlepšuje se s opakovanými ejakulacemi. Časem je možná i metoda IVF. Pokud selže i elektroejakulace přistupuje se k testikulární biopsii nebo TESE. (8)

### **6.3. Léčba chirurgickými metodami**

#### 6.3.1. Chirurgická úprava varikokély

Chirurgická léčba varikokély, tj. dilatace žilních pletení ve skrotu, dosahuje nejlepších výsledků. Úprava kvality semen se dá očekávat až u dvou třetin mužů a dosažení těhotenství u 43% párů do dvou let od operace.

Při této operaci chirurg provede malý řez v oblasti třísla, vytáhne spermatické provazce a podváže dilatované žíly. Operace se obvykle provádí ambulantně v krátkodobé celkové narkóze. Zlepšení může být patrné už po třech měsících a dále pokračovat, přibližně do dvou let od operace.

Při léčbě varikokély mohou být rovněž použity mikrochirurgické techniky, jejichž výhodou je nižší riziko opětovného vzniku varikokély, kratší doba rekonvalescence, menší pooperační jizva. Metoda je šetrnější k cévám, které zásobují varlata.

Dalším ambulantním zákrokem je tzv. balónková okluze, kdy je z krátkého řezu v tříslu do postižené žíly zavedena tenká trubička, která se později nafoukne v balónek, který ucpe postiženou část žíly. Tato metody také nikterak nepoškozuje cévní zásobení varlete.(1)

## 6.3.2. Chirurgická úprava poškozeného vývodného systému

### 6.3.2.1. Oprava vasektomie

Oprava vasektomie je nejčastějším zákrokem odstraňujícím poškození vývodného systému. Při této operaci lékař odstraní poškozené části vývodů a s použitím mikroskopu spojí oba konce chámovodu k sobě. Urologové uvádějí, že až 90% takto provedených operací je úspěšných a v ejakulátu se opět objevují spermie. (1)

### 6.3.2.2. Odstranění obstrukce epididymis

Obstrukce nadvarlat často vzniká po prodělané vasektomii. Doporučenou léčbou je epididymovazostomie, což je mikrochirurgická metoda rekanalizace epididymis. Případně lze použít techniky MESA, tj. mikrochirurgická aspirace spermií z nadvarlete, o které bude pojednáno níže. (8)

### 6.3.2.3. Odstranění obstrukce ejakulačních vývodů

Obstrukce ejakulačních vývodů může být dána přítomností cysty, zjizvením močové trubice po prodělané infekci aj. Transuretrální resekce ejakulačních vývodů (TURED) umožňuje zprůchodnění vývodných cest. Po tomto zákroku se mohou vyskytnout komplikace v podobě retrográdní ejakulace, způsobené poraněním hrdla močového měchýře, nebo refluxu moči do chámovodu a semenných váčků. (8)

### 6.3.3. Mikrochirurgické techniky

#### 6.3.3.1. MESA ( Micro Epididymal Sperm Aspiration)

MESA neboli mikrochirurgické odsátí spermií z nadvarlete se provádí při obstrukci mezi nadvarletem a močovou trubicí nebo u mužů s oligozoospermií/azoospermií. Při této metodě se provede asi tří centimetrový řez na šourku, uvolní se přístup k nadvarleti a tenkou pipetou se odsaje tekutina. Pokud jsou v tekutině živé spermie, je možné je nechat zamrazit k dalšímu použití metodou ICSI. (4)

#### 6.3.3.2. TESE ( Testicular Sperm Extraction)

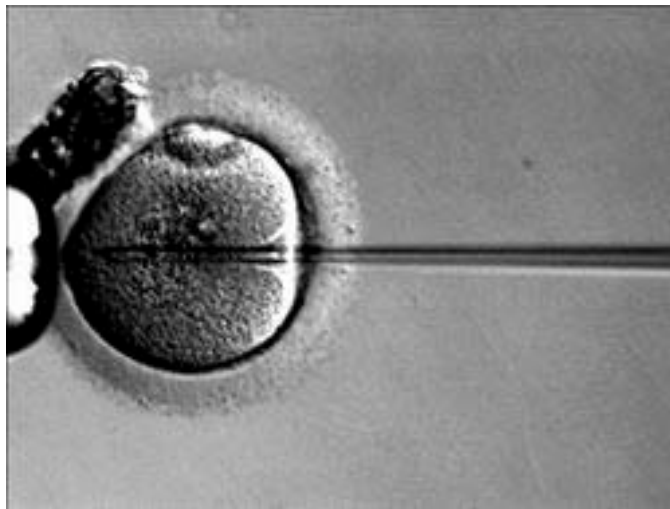
Technika TESE navazuje na MESA, pokud v tekutině odsáté z nadvarlat nebyly přítomny spermie. TESE je metoda získání spermií z kanálků zárodečného epitelu a využívá se hlavně při poruše transportu semene z varlete do nadvarlete. Provádí se rovněž v celkové anestezii, kdy se z malých řezů získá malé množství tkáně varlete (biopsie). Pokud jsou ve tkáni přítomné spermie, opět mohou být kryokonzervovány a použity při oplodnění metodou ICSI. (4)

## **6.4. Metody asistované reprodukce**

V nedávné minulosti byla mužská neplodnost jen obtížně léčitelná a inseminace darovanými spermiemi byla často jedinou možností. Nové technologie umožnily léčbu tisícům pacientů. Nejoblíbenější je metoda ICSI. (1)

### **6.4.1. ICSI ( Intracytoplasmatic Sperm Injection)**

Metoda intracytoplasmatické injekce je náročná mikromanipulační technika, při které je jediná spermie zavedena do jediného vajíčka. Spermie je nasáta do velmi tenké a ostré skleněné kapiláry, která je vedena přes zónu pellucidu do nitra vaječné buňky, kde je spermie uvolněna. ICSI je indikována u mužů s nízkým počtem nebo pohyblivostí spermií, při výskytu imunologických příčin neplodnosti, po selhání in vitro fertilizace. Má vysokou úspěšnost oplození. (4)



RNDr. Alice Malenovská (1)

#### 6.4.2. IUI (Intra Uterine Insemination)

Metoda intrauterinní inseminace je jedna z metod asistované reprodukce, při které se spermie získaná masturbací upraví a následně zavede přímo do dělohy pacientky. Při zavedení spermií přímo do dělohy se zvýší počet spermií ve vejcovodu a tím i šance na oplodnění. Studie dokazují, že IUI je úspěšnější v případě, že je spojena s používáním léků na zvýšení ovulace (Clomhexal, Clostilbegyt). Metoda je neúčinná v případě, že partnerovo sperma má nízkou koncentraci, sníženou pohyblivost nebo špatný tvar.

Úspěšnost IUI je 5-15% na cyklus, provádí se tři cykly a pokud nedojde k otěhotnění přistupuje se k metodě in vitro fertilizace. Výhodou této metody je, že nevyžaduje odběr vajíčka a celkovou anestezii.

#### 6.4.3. IVF (In Vitro Fertilization)

Oplodnění in vitro je komplex postupů, při kterých se manipuluje přímo se zárodečnými buňkami mimo organismus. Po hormonální přípravě směřující k dozrání většího počtu vajíček, jsou tato vajíčka těsně před ovulací přenesena odsátím přímo z vaječníků do specializovaného kultivačního media spolu s vybranými spermii partnera, kde dochází k oplodnění. Kultivace embryí probíhá 2-5 dní ve speciálních mediích a poté jsou embrya tenkým katetrem zavedena do děložní dutiny. Většinou se přenášejí dvě embrya, záleží na jejich kvalitě, věku pacientky a předchozích pokusech IVF.

## **7. ZÁVĚR**

V současné době se odhaduje, že každý šestý pár ve fertilním věku má problémy s početím dítěte. Experti se navíc domnívají, že problém neplodnosti se bude dál zhoršovat. Podle pesimistických odhadů se během následujících dvou dekád může počet dvojic se sníženou plodností dokonce zdvojnásobit. V takovém případě by pomoc odborníků potřeboval téměř každý třetí pár.

V České republice se v dnešní době nachází 24 IVF center, které každý rok navštíví několik desítek tisíc partnerských dvojic, z nichž přibližně deset tisíc podstoupí léčbu.

Optimistické však je, že se každý rok v ČR rodí více než 2500 novorozenců po IVF nebo ICSI metodách asistované reprodukce. Tento počet tvoří zhruba 3% z celkového počtu narozených dětí. Pokud k nim připočteme děti narozené po dalších metodách léčby neplodnosti jako jsou inseminace, hormonální podpora nebo malé chirurgické zákroky, pak se procento dětí narozených po léčbě neplodnosti vyšplhá na 5-10% z celkového počtu v Česku narozených dětí.

## **8. SOUHRN**



V této bakalářské práci jsem se zabývala problematikou mužské neplodnosti. Pohlížela jsem na ni z hlediska biologického a medicínského, ale samozřejmě jde i o aktuální společenský problém.

V jednotlivých kapitolách jsem se snažila nastítnit rizikové faktory a příčiny vzniku mužské neplodnosti. Jde o poměrně rozsáhlý výčet faktorů a příčin, ať už těch, se kterými se v životě běžně setkáváme jako alkohol, cigaretový kouř a stres nebo veřejnosti méně známé, třeba i geneticky podmíněné nemoci, které vedou ke snížené schopnosti produkovat normální zdravé spermie.

Dále jsem se zabývala laboratorní diagnostikou a způsoby léčby. V dnešní době je známa celá řada vyšetřovacích metod, která umí spolehlivě rozpoznat sníženou plodnost, ať už z hlediska morfológického, fyziologického nebo funkčního. Rovněž navazujících metod terapie existuje velmi mnoho a z tohoto faktu vyplývá, že téměř všechny příčiny neplodnosti se dají nějakým způsobem vyřešit. Mnohdy stačí nasadit medikamentózní terapii, jiní musí po neúspěšné léčbě podstoupit techniku asistované reprodukce, ale ve většině případů je výsledek uspokojivý.

Na závěr je nutno dodat, že problém neplodnosti se podle expertních studií bude dále prohlubovat.

## **9. SUMMARY**

This baccalaureate work dissertates about problems of male infertility. I took this problem in light of biological and medical, but it is also an actual sociable problem.

First chapters are about risk factors and causes of male infertility. It is a long enumeration of factors and causes, some of them are well known as an alcohol, cigarette smoke and stress or lesser known as genetically conditional disorders, which can cause decreasing produce of normal healthy sperm.

Other chapters dissertate about laboratory diagnostics and treatment. Nowadays is known a number of investigative methods which can recognize decreased fertility. There are also a many therapeutical methods. A lot of men can be able to conceive a baby after the treatment or undergo some of the methods of assist reproduction.

The experts are convinced that the problem of male infertility will be worse in the future.

## **10. SEZNAM LITERATURY**

- (1) C. M. Doherty a M. M. Clark: Léčba neplodnosti, nakladatelství Computer Press, a.s. 2006, 122 stran
- (2) F. Zát'ura, O. Šmakal: Akutní skrotum, Projekt MZ ČR 5390-3, 2002, str. 1-7
- (3) [www.neplodnost.cz](http://www.neplodnost.cz) (4.4.2007)
- (4) [www.stopneplodnosti.cz](http://www.stopneplodnosti.cz) (5.4.2007)
- (5) S. F. Shaban: Male Infertility Overview. Assessement, Diagnosis and Treatment, A Patient's Guide to Male Infertility-Microsoft Internet Explorer, 1998, str. 1-13
- (6) [www.gyne.cz/clanky/1997/597cl1.htm](http://www.gyne.cz/clanky/1997/597cl1.htm) (6.4.2007)
- (7) [www.lf3.cuni.cz/studium/materialy/patofyz\\_reprodukce.pdf](http://www.lf3.cuni.cz/studium/materialy/patofyz_reprodukce.pdf) (7.4.2007)
- (8) [www.urologickelisty.cz/pdf/ul\\_03\\_02\\_08.pdf](http://www.urologickelisty.cz/pdf/ul_03_02_08.pdf) ( Guidelines European Association of Urology pro léčbu neplodnosti ) (9.4.2007)
- (9) S. Shefi, P. J. Turek: Definition and Current Evaluation of Subfertile Men, International Braz J Urol, 2006, Vol. 32(4), str. 385-379

## **11. SEZNAM ZKRATEK**

GnRH – gonadotropin uvolňující hormon  
LH – luteinizační hormon  
FSH – folikuly stimulující hormon  
CFTR – transmembránový receptor pro cystickou fibrózu  
hCG – lidský choriový gonadotropin  
hMG – lidský menopauzální gonadotropin  
rFSH – rekombinantní folikuly stimulující hormon  
MESA – mikrochirurgické odsátí spermií z nadvarlete  
TESE – testikulární extrakce spermií ze zárodečného epitelu  
ICSI – intracytoplasmatická injekce  
IUI – intrauterinní inseminace  
IVF – in vitro fertilizace