

UNIVERZITA PARDUBICE

Fakulta chemicko-technologická

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2024

Magdaléna Horová

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ
Katedra biologicko-biochemických věd

Mužská plodnost

Magdaléna Horová

Bakalářská práce

2024

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2023/2024

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení:	Magdaléna Horová
Osobní číslo:	C21177
Studijní program:	B3912 Speciální chemicko-biologické obory
Studijní obor:	Zdravotní laborant
Téma práce:	Mužská plodnost
Téma práce anglicky:	Male Fertility
Zadávací katedra:	Katedra biologických a biochemických věd

Zásady pro vypracování

1. Vypracujte literární rešerši o plodnosti se zaměřením na mužskou fertilitu.
2. Definujte téma z genetického a klinického hlediska.
3. Pro vytvoření kompilačního textu využijte elektronických vědeckých databází, jako jsou např. *NCBI Pubmed*, *ScienceDirect*, *Web of Science*, *Scopus*, apod. Jako zdroje využijte zejména odborné články publikované v recenzovaných zahraničních časopisech.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:
Podle pokynů vedoucí bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Lucie Stříbrná, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd
Konzultant bakalářské práce: **Mgr. Milan Bartoš**
Sanus, Centrum asistované reprodukce,
Pardubice
Datum zadání bakalářské práce: **22. prosince 2023**
Termín odevzdání bakalářské práce: **1. července 2024**

L.S.

prof. Ing. Petr Němec, Ph.D. v.r. **doc. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D. v.r.**
děkan vedoucí katedry

V Pardubicích dne 29. února 2024

Prohlašuji:

Práci s názvem „**Mužská plodnost**“ jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 1. 7. 2024

Magdaléna Horová v.r.

Poděkování:

Tímto bych ráda poděkovala své vedoucí bakalářské práce paní Mgr. Lucii Stříbrné Ph.D. a konzultantovi Mgr. Milanovi Bartošovi za ochotu, přátelský přístup a cenné rady, které mi poskytovali v průběhu psaní této práce.

ANOTACE

Bakalářská práce se zabývá mužskou plodností z klinického hlediska. Pojednává o fyziologii mužského pohlavního ústrojí, poruchách plodnosti mužů, které mohou být způsobeny zdravotním stavem nebo vnějšími vlivy, metodách operační léčby neplodnosti, základní analýze ejakulátu a o porovnání parametrů ejakulátu dříve a dnes.

KLÍČOVÁ SLOVA

Mužská plodnost, poruchy plodnosti mužů, operační léčba mužské neplodnosti, varlata, spermie

TITLE

Male fertility

ANNOTATION

This bachelor's thesis deals with the topic of male fertility from a clinical point of view. It discusses the physiology of the male genital tract, male fertility disorders that can be caused by health conditions or external influences, methods of surgical treatment of infertility, basic analysis of ejaculate and comparison of ejaculate parameters in the past and nowadays.

KEYWORDS

Male fertility, male fertility disorders, surgical treatment of male infertility, testicles, spermatozoa

OBSAH

SEZNAM OBRÁZKŮ A TABULEK.....	10
SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK	11
TERMINOLOGIE.....	15
ÚVOD.....	20
1 FYZIOLOGIE MUŽSKÉHO POHLAVNÍHO ÚSTROJÍ.....	21
1.1 STAVBA MUŽSKÉHO POHLAVNÍHO ÚSTROJÍ	21
1.1.1 ZEVNÍ POHLAVNÍ ORGÁNY	21
1.1.1.1 Pyj (<i>penis</i>).....	21
1.1.1.2 Šourek (<i>scrotum</i>)	22
1.1.2 VNITŘNÍ POHLAVNÍ ORGÁNY	22
1.1.2.1 Varlata (<i>testes</i>).....	23
1.1.2.2 Nadvarle (<i>epididymis</i>)	23
1.1.2.3 Chámovod (<i>ductus deferens</i>).....	23
1.1.2.4 Předstojná žláza (<i>prostata</i>)	23
1.1.2.5 Močová trubice muže (<i>urethra masculina</i>)	24
1.2 VÝVOJ A STAVBA SPERMIE.....	24
1.2.1 SPERMATOGENEZE.....	24
1.2.2 STAVBA SPERMIE.....	27
2 PORUCHY PLODNOSTI MUŽŮ	29
2.1 GENETICKÉ PORUCHY	29
2.1.1 Klinefelterův syndrom	29
2.1.2 Mikrodelece chromozomu Y	30
2.1.3 Cystická fibróza	31
2.1.4 Syndrom Noonanové	32
2.2 PŘÍČINY MUŽSKÉ NEPLODNOSTI.....	33
2.2.1 PŘÍČINY ZPŮSOBENÉ ZDRAVOTNÍM STAVEM.....	33

2.2.1.1	Orchitida	33
2.2.1.2	Diabetes mellitus	34
2.2.1.3	Varikokéla	36
2.2.1.4	Kryptorchismus	38
2.2.2	PŘÍČINY ZPŮSOBENÉ VNĚJŠÍMI VLIVY	40
2.2.2.1	Kouření	40
2.2.2.2	Expozice vysokým teplotám.....	41
2.2.2.3	Stres	42
2.2.2.4	Endokrinní disruptory.....	43
2.2.2.5	Iatrogenní příčiny	44
3	OPERAČNÍ LÉČBA MUŽSKÉ INFERTILITY	47
3.1	OPERAČNÍ LÉČBA VROZENÝCH A ZÍSKANÝCH VAD	47
3.1.1	Operace varikokély	47
3.1.2	Orchipexe.....	49
3.2	MIKROCHIRURGICKÉ A MIKROMANIPULAČNÍ TECHNIKY	51
3.2.1	Microsurgical epididymal sperm aspiration (MESA).....	51
3.2.2	Testicular sperm aspiration (TESA)	51
3.2.3	Testicular sperm extraction (TESE)	52
3.2.4	Percutaneous epididymal sperm aspiration (PESA)	52
4	ANALÝZA EJAKULÁTU	53
4.1	SLOŽENÍ EJAKULÁTU	53
4.2	ZÁKLADNÍ VYŠETŘENÍ EJAKULÁTU.....	54
4.3	POSOUZENÍ PARAMETRŮ EJAKULÁTU DŘÍVE A DNES	57
5	ZÁVĚR.....	59
6	POUŽITÁ LITERATURA	61
7	ZDROJE OBRÁZKŮ.....	70
8	ZDROJE TABULEK	72

SEZNAM OBRÁZKŮ A TABULEK

Obr. 1 – Přehled orgánů mužského pohlavního ústrojí.....	21
Obr. 2 – Varle s nadvarletem a částí chámovodu – varle pravé strany a sagitální řez	22
Obr. 3 – Tvorba mužských pohlavních buněk	25
Obr. 4 – Kresba řezu semenotvorným kanálkem znázorňující vztah mezi Sertoliho buňkami a vyvíjejícími se spermii	26
Obr. 5 – Hematoxylinem a eozinem barvený řez varletem zobrazující buňky v semenotvorném kanálku.....	27
Obr. 6 – Schéma znázorňující části spermie a podélný řez spermii ukazující detailní vnitřní strukturální komponenty	28
Obr. 7 – Zvětšení žil v šourku.....	36
Obr. 8 – Kryptorchismus.....	38
Obr. 9 – Sestup varlat u člověka	39
Obr. 10 – Embolizace levostranné varikokély	48
Obr. 11 – Operační přístup při varikokéle	49
Obr. 12 – MESA, TESA, TESE, PESA.....	52
Obr. 13 – Počítání spermii ve čtvercích mřížky	55
Obr. 14 – Schematické nákresy některých abnormálních forem lidských spermii.....	56
Tab. 1 – Pořadí sekretů při ejakulaci.....	53
Tab. 2 – Významné složky lidské semenné tekutiny	53
Tab. 3 – Změny v mezních hodnotách parametrů ejakulátu dle příruček WHO	57
Tab. 4 – Parametry ejakulátu v celkovém vzorku v letech 2015–2021	58
Tab. 5 – Kinematické parametry spermii celkového vzorku v letech 2015–2021.....	58

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

5ARI	5-Alpha Reductase Inhibitor (inhibitory 5-alfa reduktáz)
ACE	Angiotensin Converting Enzyme (angiotenzin konvertující enzym)
ACR	Acrosin (akrozin)
ADP	adenosindifosfát
AGEs	Advanced Glycation End Products (konečné produkty pokročilé glykace)
AMH	antimüllerický hormon
ART	Assisted Reproductive Technology (metody asistované reprodukce)
ATP	adenosintrifosfát
AZF	Azoospermia Factor (faktor azoospermie)
BCF	Beat Cross Frequency (frekvence bočních oscilačních pohybů hlavičky spermie kolem průměrné dráhy)
BPA	Bisphenol-A (bisfenol-A)
CASA	Computer-Assisted Sperm Analys (počítačem asistovaná analýza spermií)
CASP	Caspase (kaspáza)

CAT	Catalase (kataláza)
CBAVD	Congenital Bilateral Absence of <i>Vas Deferens</i> (vrozené oboustranné chybění chámovodů)
CF	cystická fibróza
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (membránový přenašeč typu chloridového kanálu, jehož defektní podoba je molekulární příčinou cystické fibrózy)
CK	Creatine Kinase (kreatinkináza)
COVID-19	Coronavirus disease 2019
DM	<i>diabetes mellitus</i> , cukrovka
DM1	<i>diabetes mellitus</i> 1. typu
DM2	<i>diabetes mellitus</i> 2. typu
DNA	deoxyribonukleová kyselina
ED	erektilní dysfunkce
EDC	Endocrine-Disrupting Chemicals (endokrinní disruptory)
ER	endoplazmatické retikulum
FSH	folikuly stimulující hormon
GLUT	glukózový transportér
GnRH	Gonadotropin-Releasing Hormone (gonadotropiny uvolňující hormon)
GST	gluthathion-S-transferáza
CHK1	checkpoint kináza 1

ICSI	Intracytoplasmic Sperm Injection (mikroinjekce spermie do vajíčka při asistované reprodukci)
IVF	<i>in vitro</i> fertilizace
KS	Klinefelterův syndrom
LH	luteinizační hormon
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinasis (mitogenem aktivovaná proteinkináza)
MESA	Microsurgical Epididymal Sperm Aspiration
MSV	Microsurgical Subinguinal Varicocelectomy (mikrochirurgická subinguinální varikokelektomie)
MT	mikrotubuly
NOA	Non-Obstructive Azoospermia (neobstrukční azoospermie)
NS	syndrom Noonanové
OA	Obstructive Azoospermia (obstrukční azoospermie)
p53	antionkogen
PAP	Prostatic Acid Phosphatase (prostatická kyselá fosfatáza)
PESA	Percutaneous Epididymal Sperm Aspiration
PSA	prostatický specifický antigen
ROS	Reactive Oxygen Species (reaktivní formy kyslíku)
RPLND	Retroperitoneal Lymph Node Dissection (retroperitoneální lymfadenektomie)

SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
SOD	superoxiddismutáza
SSRI	Selective Serotonine Reuptake Inhibitor (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu)
TESA	TEsticular Sperm Aspiration
TESE	TEsticular Sperm Extraction
TNF	Tumor Necrosis Factor (tumor nekrotizující faktor)
VAP	Average Path Velocity (průměrná dráhová rychlost)
VCL	Curvilinear Line Velocity (křivočará rychlost)
VSL	Straight Line Velocity (přímočará rychlost)
WHO	World Health Organization
Yq	dlouhé raménko chromozomu Y
ZP	<i>zona pellucida</i>

Zdroj: [1, 3, 5, 7, 8, 9, 14, 23, 28, 37, 38, 45, 46, 48, 50, 56, 57, 58, 61, 63]

TERMINOLOGIE

aberrace	odchylka, zpravidla chromozomální – narušení chromozomů např. jejich zlomy, delece, translokace zjistitelné při cytogenetickém vyšetření
adrenergní	týkající se noradrenalinu neurotransmiteru uvolňovaného zejm. sympatickými nervy na jejich synapsích
anejakulace	nepřítomnost ejakulace podmíněná nevypuzením semenné tekutiny do močové trubice
aneuploidie	stav, kdy v buňkách není přítomen celočíselný násobek kompletní sady chromozomů tj. diploidní, resp. haploidní, např. Klinefelterův syndrom u mužů 47 XXY
androgenní	týkající se androgenů, receptory pro mužské pohlavní hormony
azoospermie	nepřítomnost zralých spermií v ejakulátu
bifidní	rozštěpený
ATPáza	enzym štěpící ATP s uvolněním energie, adenosintrifosfatáza
<i>cauda</i>	ocas
<i>caput</i>	hlava
<i>corpora cavernosa penis</i>	topořivá tělesa penisu
<i>corpus</i>	tělo
<i>corpus penis</i>	tělo penisu
<i>corpus spongiosum penis</i>	houbovitě těleso penisu
delece	druh chromozomové mutace, při níž chybí část chromozomu včetně příslušných genů na ní uložených

Dopplerův ultrazvukový průtokoměr „doppler“	přístroj využívající ultrazvuku k měření krevního tlaku a průtoku na tepnách, zejm. dolních končetin
<i>ductuli efferentes testis</i>	vývodné kanálky varlete
<i>ductus deferens</i>	chámovod
<i>ductus ejaculatorius</i>	chámovod
<i>ductus epididymis</i>	kanálek nadvarlete
dysbióza	porušené složení bakteriální flóry
embolizace	v chirurgii metoda stavění krvácení v těžko přístupných oblastech pomocí drobných tělísek – umělých embolů
<i>epididymis</i>	nadvarle
erektilní dysfunkce	poruchy ztopoření penisu znemožňující vykonání pohlavního aktu
fas	povrchová buněčná molekula, jejíž aktivace Fas ligandem vede v buňce k spouštění apoptózy
fenotyp	pozorovatelný vzhled či vlastnost jedince, který je výsledkem jeho dědičných vloh genotypu a působení prostředí
<i>funiculus spermaticus</i>	semenný provazec
germinální	zárodečný
<i>glandula bulbourethralis Cowperi</i>	Cowperovy bulbourethrální žlázy
<i>glandulae urethrales Littrei</i>	Litrého žlázy
<i>glans penis</i>	žalud
<i>gubernaculum testis</i>	vazivo upínající se k šourku
gynekomastie	zvětšení prsních žláz u mužů

hydrokéla	nahromadění většího množství tekutiny mezi obaly varlete, „vodní kýla“
hypogonadismus	porucha funkce pohlavních žláz vedoucí k nedostatečné tvorbě pohlavních hormonů a neplodnosti
hypospadiie	u muže abnormální vyústění močové trubice na spodní straně pohlavního údu
<i>in utero</i>	„v děloze“
<i>in vitro</i>	„ve skle“ tj. ve zkumavce, za umělých, laboratorních podmínek
karyotyp	soubor chromozomů uspořádaný podle jejich jednotlivých druhů v diagramu
kotinin	metabolit nikotinu, který lze detegovat v tělesných tekutinách
kryptozoospermie	nízký počet spermií v ejakulátu
Leydigovy buňky	intersticiální buňky, buňky varlete
léze	poškození, postižení
<i>lobuli epididymis</i>	lalůčky nadvarlete
<i>lobuli testis</i>	lalůčky uvnitř varlete
marker	znak, který je typický pro určité buňky a jehož prokázáním lze tyto buňky v těle odhalit
meióza	typ buněčného dělení, při němž z jedné buňky vznikají dvě dceřiné buňky, které mají jen polovinu základního počtu chromozomů (tj. 23)
mikropenis	malý <i>penis</i> , který však má normálně vyvinuté jednotlivé součásti
mitóza	buněčné dělení, při němž z jedné buňky vznikají dvě buňky dceřiné, které mají zcela stejnou dědičnou výbavu
motilita	hybnost, pohyblivost

mozaika	v genetice označení pro stav, kdy se v jednom organismu vyskytuje část buněk (klon) s odlišnou genetickou výbavou
oligozoospermie	snížený počet spermií v ejakulátu
oocyt	vajíčko
<i>parotitis epidemica</i>	příušnice
<i>pneumoperitoneum</i>	přítomnost vzduchu v břišní peritoneální dutině
prediabetický	předcházející diabetu (cukrovce)
<i>preputium</i>	předkožka
<i>processus vaginalis testis</i>	fetálně přítomné spojení mezi peritoneem a varletem, později obliteruje
proteáza	enzym rozkládající proteiny na menší aminokyseliny
<i>radix penis</i>	kořen penisu
retrográdní ejakulace	ejakulace, při níž dochází k výronu semene při orgasmu do močového měchýře
<i>scrotum</i>	šourek
Sertoliho buňky	buňky ve varleti důležité pro výživu dozrávajících spermií
<i>septula testis</i>	přepážky uvnitř varlete
<i>septum scroti</i>	střední vazivová přepážka
<i>testes</i>	varlata
transperitoneální	přes (resp. skrz) peritoneum
trizomie	genetická porucha, při níž je určitý chromozom v buňce v počtu tří, místo normálního počtu dvou
<i>tubuli seminiferi contorti</i>	stočené semenotvorné kanálky varlete
<i>tubulus seminifer rectus</i>	kanálek, do kterého se sbíhají semenotvorné kanálky

<i>tunica albuginea</i>	obal varlete, tvořený tuhým vazivem
<i>tunica dartos</i>	podkožní vrstva <i>scrotum</i> tvořená hladkými svaly a vazivem s elastickými vlákny
<i>tunica vaginalis</i>	serózní obal varlete, tvořený dvěma vrstvami <i>lamina parietalis</i> a <i>lamina visceralis</i>
<i>urethra masculina</i>	močová trubice muže
venografie	flebografie véna
<i>vesiculae seminales</i>	semenné vajíčky
viscerální	útrobní, týkající se vnitřních orgánů

Zdroj: [1, 2]

ÚVOD

Plodnost mužů celosvětově klesá a spolu s ní i míra početí přirozenou cestou. V České republice má problém s početím téměř jedna čtvrtina párů a ve více než 50 % případů je chyba na straně muže. Zda-li je muž neplodný lze zjistit vyšetřením na klinice reprodukční medicíny či andrologie, které zahrnuje základní vyšetření ejakulátu tzv. spermioqramu, díky kterému je možné určit kvalitativní i kvantitativní parametry ejakulátu. Na základě výsledků spermioqramu je možné provést i doplňkové vyšetření, mezi něž patří genetická či imunologická diagnostika.

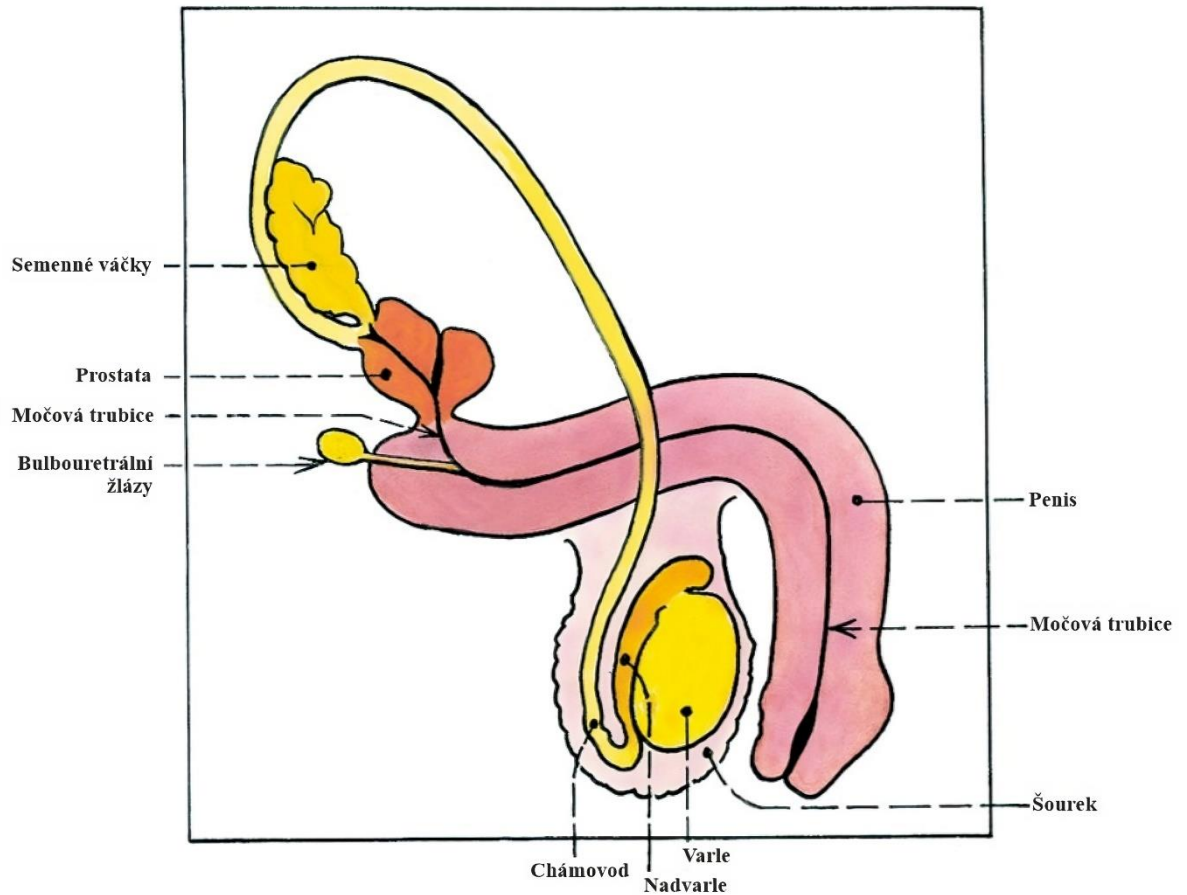
Neplodnost mužů může být způsobena dědičnými vadami, vrozenými poruchami, vnějšími vlivy, mezi které patří zvýšená teplota, kouření, užívání drog, stres, prodělaná onkologická léčba, zdravotní stav, např. obezita, záněty pohlavních cest, varikokéla nebo obstrukční příčiny.

Mužskou neplodností, poruchami erekce, onemocněním mužských pohlavních orgánů a např. opožděnou pubertou nebo hypogonadismem se zabývá poměrně nový lékařský obor – andrologie. Kořeny tohoto lékařského oboru zasahují až do 19. století, avšak jeho rozvoj přišel až po roce 1978, kdy se se narodilo první dítě „ze zkumavky“ a o *in vitro fertilizaci* (IVF) stoupl zájem. V roce 1998 byla v České republice založena andrologická sekce České urologické společnosti ČLS JEP.

Předložená bakalářská práce se zaměřuje na mechanismus poškození či způsobení neplodnosti vybranými onemocněními a vnějšími vlivy. Dále popisuje operační metody léčby, které lze při léčbě neplodnosti využít. Závěrečná kapitola je věnována samotnému spermioqramu a změně parametrů ejakulátu v posledních letech.

1 FYZIOLOGIE MUŽSKÉHO POHLAVNÍHO ÚSTROJÍ

1.1 STAVBA MUŽSKÉHO POHLAVNÍHO ÚSTROJÍ



Obr. 1 – Přehled orgánů mužského pohlavního ústrojí. Převzato a upraveno z: [1]

1.1.1 ZEVNÍ POHLAVNÍ ORGÁNY

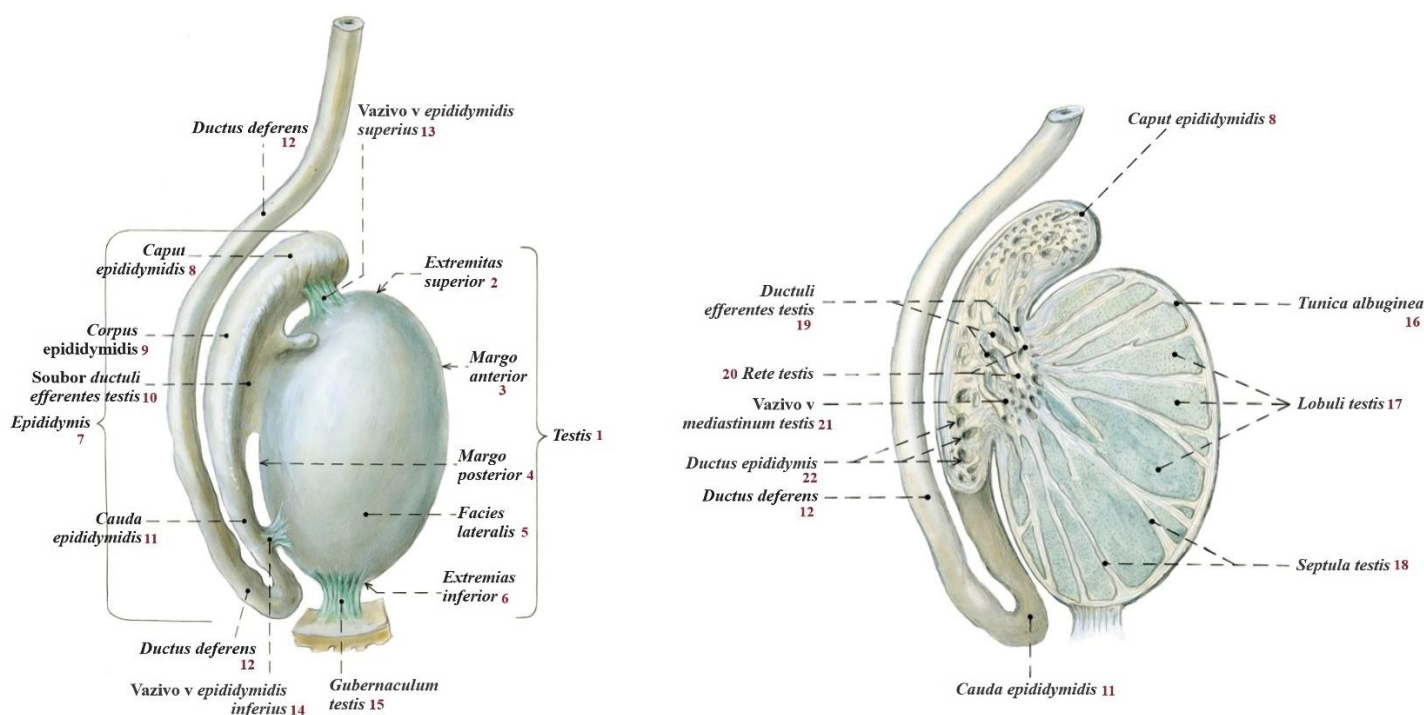
1.1.1.1 Pyj (*penis*)

Pyj je kopulační orgán, který se skládá ze tří základních částí – kořene (*radix penis*), těla (*corpus penis*) a žaludu (*glans penis*). Povrch penisu je pokryt kůží, která je tenká a tažná. V oblasti *glans penis* se kůže nazývá kožní duplikatura – předkožka (*preputium*). Základní strukturou penisu jsou topořivá tělesa (*corpora cavernosa penis*) a nepárové houbovitě těleso (*corpus spongiosum penis*), do kterého vstupuje močová trubice, která jím probíhá až k zevnímu ústí viz Obr. 1. [2].

1.1.1.2 Šourek (*scrotum*)

Šourek je tvořen kůží a podkožním vazivem, uvnitř je rozdělen vazivovou přepážkou (*septum scroti*) na dvě dutiny, ve kterých jsou uložena varlata. Hlavní funkcí šourku je regulace teploty varlete, za kterou převážně zodpovídá *tunica dartos*, jež při nízkých teplotách kontrahuje a přitahuje šourek k tělu a při zvyšující se teplotě naopak relaxuje, aby mohlo dojít ke zvýšenému výdeji tepla [2].

1.1.2 VNITŘNÍ POHLAVNÍ ORGÁNY



Obr. 2 – Varle s nadvarletem a částí chámovodu – varle pravé strany a sagitální řez. Převzato a upraveno z: [1]

Legenda:

- | | | |
|---------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| 1. varle | 9. tělo nadvarlete | 17. lalůčky varlete |
| 2. horní pól | 10. vývodné kanálky varlete | 18. přepážky varlete |
| 3. přední okraj | 11. ocas nadvarlete | 19. vývodné kanálky varlete |
| 4. zadní okraj | 12. chámovod | 20. síť kanálků varlete |
| 5. postranní plocha | 13. vazivo nadvarlete | 21. vazivové ztlustění varlete |
| 6. dolní pól | 14. vazivo nadvarlete | 22. kanálek nadvarlete |
| 7. nadvarle | 15. vazivo upínající se k šourku | |
| 8. hlava nadvarlete | 16. vazivový obal varlete | |

Zdroj: [1]

1.1.2.1 Varlata (*testes*)

Varlata jsou mužskou pohlavní žlázou. Na povrchu jsou kryta bílou tuhou vazivovou blánou (*tunica albuginea*) viz Obr. 2. Vnitřní struktura varlete je tvořena přepážkami (*septula testis*), které rozdělují vnitřní prostor varlete do lalůček (*lobuli testis*), kterých se ve varleti nachází přibližně 200–300 kusů. V lalůčkách se nachází mnohočetné stočené semenotvorné kanálky (*tubuli seminiferi contorti*), které se sbíhají do jednoho kanálku (*tubulus seminifer rectus*). Ve stěně semenotvorných kanálků probíhá proces spermiogeneze, který je zmíněn v kapitole **1.2.1. Spermatogeneze**. Dále se ve varleti nacházejí Sertoliho buňky, které mají podpůrnou, vyživovací a ochrannou funkci a Leydigovy buňky, jež obsahují enzymy důležité pro tvorbu testosteronu [2].

1.1.2.2 Nadvarle (*epididymis*)

Nadvarle nasedá na zadní okraj varlete. Na nadvarleti rozlišujeme tři části – hlavu (*caput*), tělo (*corpus*) a ocas (*cauda*). Do hlavy nadvarlete vstupují vývodné kanálky varlete (*ductuli efferentes testis*), ze kterých pokračují kanálky vytvářející lalůčky nadvarlete (*lobuli epididymis*). Lalůčky nadvarlete obsahují stočený kanálek, který se napojuje do kanálku nadvarlete (*ductus epididymis*) a ten se v místě ocasu nadvarlete napojuje na chámovod [2].

1.1.2.3 Chámovod (*ductus deferens*)

Chámovod je trubice dlouhá přibližně 35–40 cm spojující nadvarle s vyústěním semenných cest v močové trubici. Společně s cévami varlete vytváří semenný provazec (*funikulus spermaticus*). Vede tříselným kanálem a za močovým měchýřem se stáčí k prostatě, do které se i zanořuje, stejně tak jako semenné vázky (*vesiculae seminales*), jejichž funkcí je tvorba sekretu, jenž je součástí ejakulátu. V místě, kde se chámovod pojí se semennými váčky, dostává název *ductus ejaculatorius* [2].

1.1.2.4 Předstojná žláza (*prostate*)

Prostata je přídatná pohlavní žláza složená z 20–30 drobných žláz ústících do močové trubice. Její funkcí je produkce sekretu, který je součástí ejakulátu [2].

1.1.2.5 Močová trubice muže (*urethra masculina*)

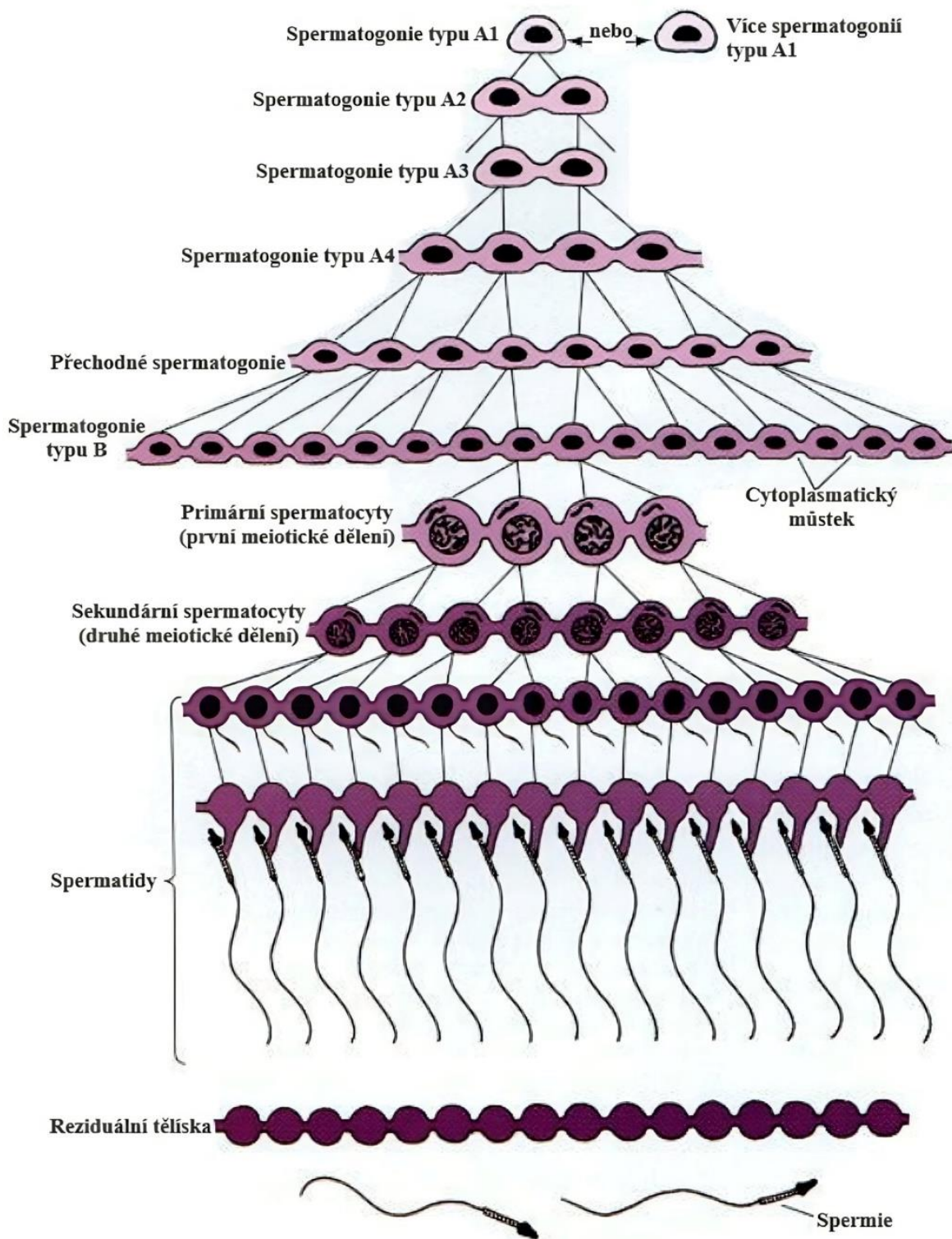
Močová trubice muže kromě toho, že je součástí vývodných cest močových, je od vústění *ductus ejaculatorius* také vývodnou cestou pohlavní. Stěna močové trubice je tvořena sliznicí, ve které se nacházejí jamky, kterými do močové trubice ústí Littrého žlázy (*glandulae urethrales Littréi*) a párové Cowperovy bulbourethrální žlázy (*glandula bulbourethralis Cowperi*) [2]. Funkcí těchto žlázek je produkce tzv. preejakulátu [3].

1.2 VÝVOJ A STAVBA SPERMIE

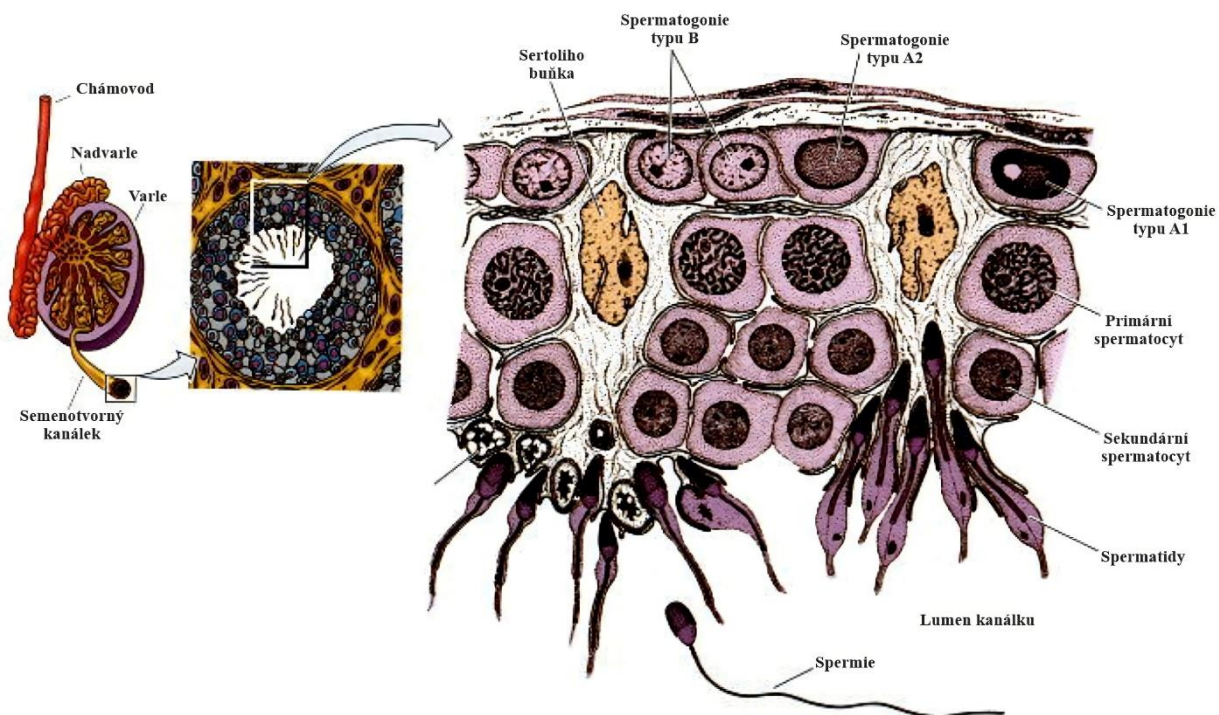
1.2.1 SPERMATOGENEZE

Spermatogeneze je složitý proces, který dělíme na 4 části: 1. Mitotická proliferace spermatogoniálních buněk. 2. Meiotické dělení, při kterém vznikají 4 haploidní kulaté spermatidy. 3. Spermioogeneze, při které dochází k přeměně kulatých spermatid v prodloužené spermatidy. 4. Spermifikace, při které dochází k uvolnění zralých spermií do lumen semenotvorných kanálků. Celý proces spermatogeneze trvá přibližně 74 dní, viz Obr. 3 a Obr. 5 [3].

Primordiální zárodečné buňky se dělí na spermatogonie typu A1, což jsou zárodečné buňky, které jsou schopné se dělit znovu na spermatogonie typu A1 anebo vytvářet nový typ buněk, kterým jsou spermatogonie typu A2. Spermatogonie typu A2 se dělí a dávají vzniku spermatogoniím typu A3, které se dělí stejným způsobem a dávají vzniku spermatogoniím typu A4. Spermatogonie typu A4 má 3 možnosti: 1. Dát vzniku dalším spermatogoniím tohoto typu. 2. Podstoupit programovanou buněčnou smrt. 3. Diferenciovat v přechodný typ spermatogonie, které se posléze mitoticky rozdělí a dají vzniku spermatogoniím typu B. Spermatogonie typu B je poslední buněčnou linií, která podstupuje mitózu. Výsledkem tohoto mitotického dělení jsou primární spermatocyty, které již vstupují do meiózy. Po prvním meiotickém dělení vznikají sekundární spermatocyty, které uskuteční druhé meiotické dělení za vzniku haploidních buněk nazývaných spermatidy. Celý tento proces je znázorněn na Obr. 3 [4].



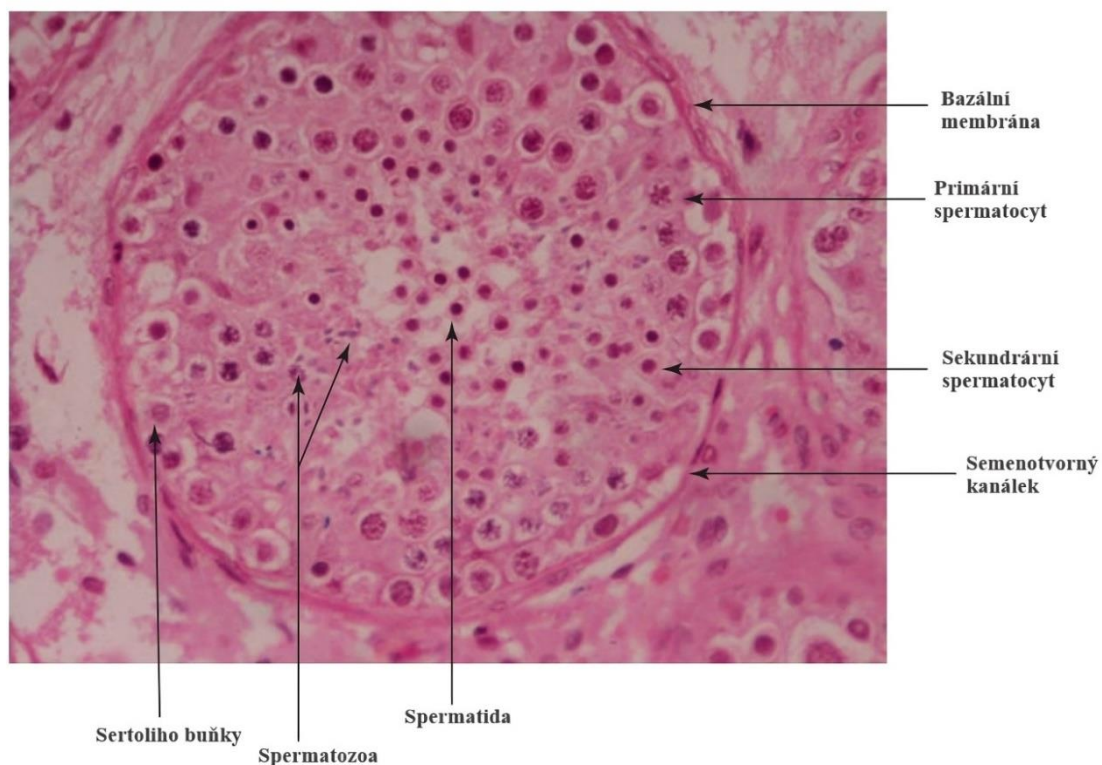
Obr. 3 – Tvorba mužských pohlavních buněk. Převzato a upraveno z: [2]



Obr. 4 – Kresba řezu semenotvorným kanálkem znázorňující vztah mezi Sertoliho buňkami a vyvíjejícími se spermii. Převzato a upraveno z: [2]

Na Obr. 4 je znázorněno, jakým způsobem buňky prolifерují a diferencují se v semenotvorném kanálku. Lze vidět, že buňky vytvářejí syncytium, ve kterém společně komunikují pomocí cytoplazmatických můstků a že se během vývoje vzdalují od bazální membrány směrem do lumen semenotvorného kanálku.

Spermiogeneze je diferenciace spermií, která je důležitá pro reakci spermie se *zona pellucida* (ZP) a následné oplození. Důležitými kroky spermiogeneze jsou: tvorba akrozomálního vezikulu z Golgiho aparátu, tvorba bičíku z centromery, zploštění a kondenzace jádra, vyvržení reziduální cytoplazmy a tvorba mitochondriální pochvy [4].



Obr. 5 – Hematoxylinem a eozinem barvený řez varletem zobrazující buňky v semenotvorném kanálku. Převzato a upraveno z: [3]

1.2.2 STAVBA SPERMIE

Spermie je anatomicky rozdělena do dvou hlavních částí – hlavičky a bičíku. Celková délka spermie je přibližně 60 μm , ze kterých asi 55 μm tvoří bičík. Na Obr. 6 je patrná vnitřní i vnější struktura spermie.

Hlavička spermie je dlouhá cca 4 μm a skládá se z jádra, jaderného obalu, perinukleární theky, akrozomu a plazmatické membrány.

Perinukleární theka, která udržuje tvar hlavičky, se dělí na tři segmenty – subakrozomální, ekvatoriální a postakrozomální. Subakrozomální segment je důležitý pro vazbu hlavičky spermie na ZP. Ekvatoriální segment obsahuje receptory pro vazbu hlavičky spermie na plazmatickou membránu vajíčka. Postakrozomální segment obsahuje faktory, které jsou stěžejní pro aktivaci vajíčka.

Akrozom je „čepička“ tvořená vnitřní a vnější membránou, která obsahuje enzymy stěžejní pro průnik do vaječných obalů a receptory pro interakci spermie se ZP. Hlavním enzymem je akrozin (ACR), který umožňuje průnik ZP. Dále akrogranin způsobující adhezi k ZP a kyselá hydrolázy a hyaluronidázy, které jsou důležité pro penetraci vajíčka.

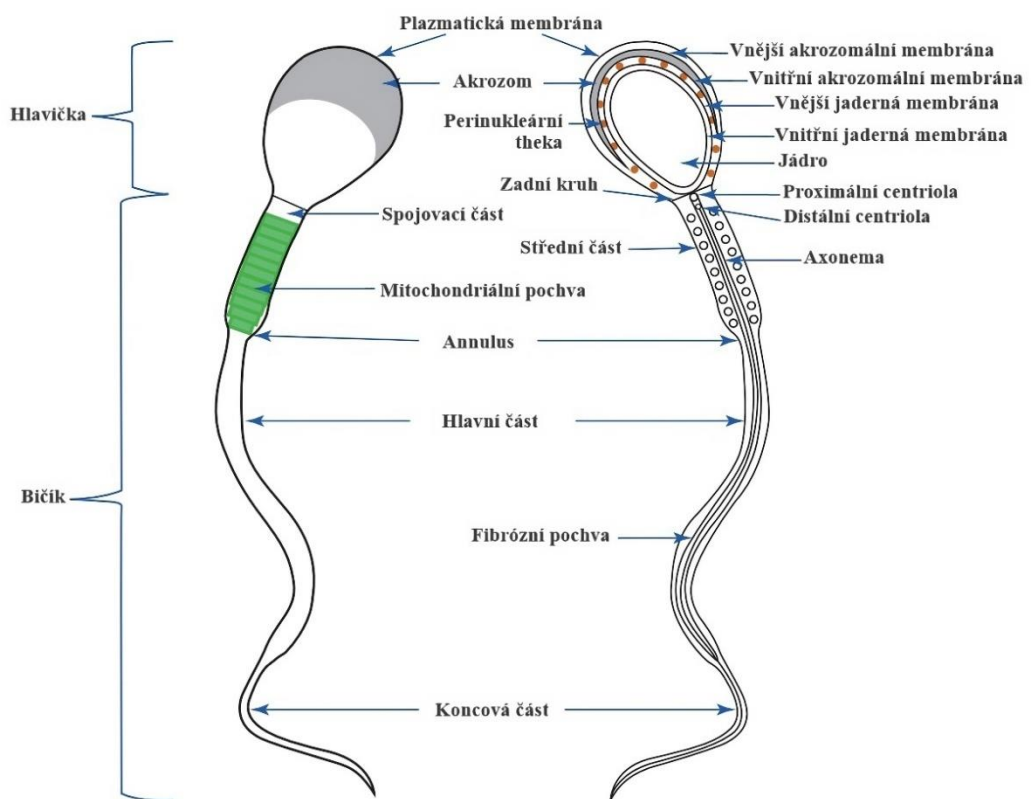
Základní strukturou bičíku je axonema, jejíž základní strukturální jednotkou jsou mikrotubuly (MT). MT jsou tvořeny tubuliny α a β , které podléhají posttranslačním modifikacím, jež jsou nezbytné pro pohyblivost spermii. Díky své ATPázové aktivitě jsou pro pohyblivost spermii důležité také dyneiny, které mají schopnost vytvářet klouzavou sílu a mechanickou energii. Dle vnějších struktur obklopujících axonemu, lze bičík rozdělit na čtyři části – spojovací část, střední část, hlavní část a koncovou část.

Spojovací část je dlouhá asi 0,5 μm . Zde se vyskytuje proximální a distální centriola, které společně s pericentriolární matrix tvoří centrozom.

Střední část je dlouhá přibližně 7 μm . Obsahuje důležitou složku bičíku – mitochondriální pochvu, ve které se nachází přibližně 75–100 mitochondrií, jež plní funkci zásobárny energie potřebné pro pohyb spermie.

Hlavní část měří přibližně 40 μm . Je tvořena fibrózní pochvou, o které se předpokládá, že zajišťuje flexibilitu a pohyblivost bičíku. Dále je zde přítomen annulus, který udržuje tvar bičíku.

Koncová část je dlouhá asi 5–7 μm a skládá se z axonemálního komplexu obklopeného plazmatickou membránou [3].



Obr. 6 – Schéma znázorňující části spermie a podélný řez spermii ukazující detailní vnitřní strukturální komponenty. Převzato a upraveno z: [3]

2 PORUCHY PLODNOSTI MUŽŮ

2.1 GENETICKÉ PORUCHY

2.1.1 Klinefelterův syndrom

Klinefelterův syndrom (KS) je vrozená trizomie mužských pohlavních chromozomů charakterizována přítomností nadbytečných chromozomů X, která se fenotypově projevuje selháním varlat a hypergonadotropním hypogonadismem. 80–90 % postižených jedinců má nemozaikový karyotyp (47 XXY), ve zbývajících 10–20 % případů se vyskytuje mozaikový karyotyp (47 XXY/46 XY), aneuploidie vyššího stupně (48 XXXY či 48 XXYY) anebo strukturálně abnormální chromozom X. Je známo, že jedinci s mozaikovým karyotypem mají méně závažný fenotyp KS [5, 6].

KS je nejčastější chromozomální sexuální anomálie a zároveň nejčastější chromozomální anomálie u mužů, její incidence je přibližně 0,1–0,2 %.

KS se typicky vyznačuje vysokým vzrůstem, malými a tvrdými varlaty, malým penisem, gynekomastií, absencí tělesného, pubického i obličejového ochlupení, viscerální obezitou, eunuchoidními proporcemi těla, sníženou hladinou androgenů a neplodností [5].

Hypergonadotropní hypogonadismus je odvozen od strukturální a funkční dysfunkce Leydigových a Sertoliho buněk a osy hypotalamus-hypofýza-gonády. Snížená hladina androgenů způsobuje zpětnou vazbou zvýšenou hypofyzární sekreci folikuly stimulujícího hormonu (FSH) a luteinizačního hormonu (LH), čímž vede k relativnímu zvýšení hladiny estrogenů, který má za následek větší poměr estrogenů vůči androgenům [5, 6].

Již po narození je možné pozorovat u chlapečků genitální anomálie (mikropenis, kryptorchismus, bifidní *scrotum* a hypospadié). Předpokládá se, že tyto malformace jsou důsledkem působení extra chromozomu X či nedostatku androgenů. Hypogonadismus má za následek progresivní tubulohyalinizaci a intersticiální testikulární fibrózu, kvůli které mají postižení jedinci typicky malá a tvrdá varlata. Dále hypogonadismus způsobuje sexuální dysfunkce včetně sníženého libida a erektilní dysfunkce (ED) [5].

Nejčastější reprodukční abnormalitou u KS je neobstrukční azoospermie (NOA). 8–12 % pacientů s NOA má diagnostikováno KS. Většina pacientů s KS je neplodná (>99 %), 91 % z nich trpí azoospermií a u zbylých 8 % se v ejakulátu vyskytují oligozoospermie či kryptozoospermie, což činí přirozené početí velmi obtížným [5, 7].

Neplodnost mužů s KS lze řešit pomocí metod asistované reprodukce (ART), kdy lze spermie získat metodou TESE a následně je použít k oplození oocyty pomocí ICSI či ke kryokonzervaci pro budoucí ICSI. Pro zvýšení úspěšnosti získání spermií lze použít metodu mikro-TESE, při které chirurg odhalí aktivní spermatogenní ložiska, ve kterých lze nalézt zárodečné buňky s mozaikovým karyotypem 46 XY, které mohou představovat záchranu před trizomií, ke které může dojít během meiózy [7].

2.1.2 Mikrodelece chromozomu Y

Lidský chromozom Y obsahuje geny, které jsou zodpovědné za vývoj varlat a za zahájení a udržení spermatogeneze v dospělosti. Dlouhé raménko chromozomu Y (Yq) je náchylné k autorekombinaci, ke které může dojít během spermatogeneze, a zároveň i k intrachromozomálním delecím, které vedou k variabilitě počtu kopií v genech chromozomu Y, což má za následek mužskou neplodnost [8]. Tyto delece specifických genů na Yq jsou zároveň nejčastější genetickou příčinou defektní spermatogeneze [9].

Tři běžně se opakující delece Yq u neplodných mužů se označují jako mikrodelece AZF (Azoospermia Factor) [8] a dle lokace na Yq11 je dělíme na AZFa, AZFb a AZFc. Tyto mikrodelece obvykle vznikají *de novo*, kdy příčinou mohou být nealelické homologní rekombinace mezi sesterskými chromatidami, ke kterým může docházet v rámci meiotického dělení. Na Yq se nachází pět křehkých míst, na kterých opakovaně dochází k delecím, a tedy k odstraňování DNA. Podoblastí, která je nejčastěji zasažena odstraněním DNA je AZFc (přibližně 80 %), dále pak AZFb (přibližně 1–5 %), AZFbc se dvěma různými body zlomu (přibližně 1–3 %) a nakonec AZFa (přibližně 0,5–4 %) [10].

Bylo zjištěno, že fenotyp delece AZFa je charakterizován úplnou absencí zárodečných buněk ve varleti, nízkým objemem varlat a vysokou hladinou FSH. Oblast AZFb obsahuje geny, které se podílejí na zrání zárodečných buněk, tedy jejich odstranění má za následek zástavu spermatogeneze, která vede k NOA, avšak jelikož je pro fenotyp delece AZFb charakteristický normální objem varlat a normální hladiny FSH a LH, dochází k imitaci obstrukční azoospermie (OA). Klinické projevy u nositelů kompletní delece AZFc jsou variabilní [10] a pohybují se od oligozoospermie po azoospermii. Nejdůležitějším a nejprostudovanějším genem AZFc je DAZ, který kóduje proteiny vázající RNA a pravděpodobně se podílí na regulaci translace mRNA, což je důvodem, kvůli kterému se delece AZFc může projevovat variabilní testikulární histologií od syndromu „Sertoli cell-only“ až po zástavu spermatogeneze [9].

Kromě poruchy spermatogeneze či neplodnosti mužů se mikrolece Yq pojí s vyšší náchylností ke karcinomu varlat či k duševním poruchám [9].

Přestože je v dnešní době možné neplodný pár léčit pomocí ART, v první řadě je nutné provést vyšetření mikrolece chromozomu Y, aby se pár mohl informovaně rozhodnout pro biologické rodičovství s rizikem zachování neplodnosti v rodině. V případě mikrolece Yq totiž dochází k přenosu této poruchy na 100 % potomků mužského pohlaví [9]. Nositelé kompletních delecí AZFa a AZFb prakticky nemají šanci na nalezení spermií, oproti tomu nositelé delecí AZFc mají 50–60% úspěšnost získání spermií pomocí metody m-TESE [10].

Frekvence kompletních delecí AZF je v běžné populaci přibližně 0,025 % a u pacientů trpících idiopatickou NOA 5–10 %. Nejvyšší prevalence mikrolecí Yq je u Američanů a u mužů z východní Asie, naopak Evropané jsou k tomuto postižení méně náchylní [8].

2.1.3 Cystická fibróza

Cystická fibróza (CF) je vzácné autozomálně recesivní onemocnění projevující se multiorgánovou dysfunkcí v důsledku mutace genu CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator), který je nezbytný pro produkci a přenos proteinu CFTR, jehož funkcí je přenos iontů přes epitel exokrinních žláz a regulace viskozity sekretu. Mezi klinické příznaky CF patří chronický kašel, sinusitidy, obstrukční plicní onemocnění, plicní infekce a mužská neplodnost [11].

Mužská neplodnost v důsledku CF je spojována s OA a hypogonadismem. Je prokázáno, že více než 98 % mužů s CF je neplodných z obstrukčních příčin a to konkrétně z vrozené oboustranné absence chámovodů (CBAVD) [12]. Je to z toho důvodu, že mezi CBAVD a CF jsou genetické souvislosti a některé mutace genu kódujícího CFTR mohou vést k CBAVD jako k monosymptomatické formě CF. Pokud je CBAVD jediným projevem CF u pacienta, jedná se o genitální formu CF, kterou lze označit jako CF-CBAVD.

K patogenitě CBAVD může dojít již během vývoje v děloze. Mutace genu CFTR narušuje funkci chloridových kanálů, čímž znemožní regulaci Cl^- iontů a vody přes membrány buněk a v důsledku toho buňky začnou produkovat abnormálně hustý a lepkavý hlen, který ucpává chámovod a vede k jeho degeneraci. Kromě absence chámovodů se CBAVD může projevovat i jako atrofie či absence semenných váčků a částí nadvarlat.

Stanovení diagnózy CBAVD je založeno na: velikosti varlat (u CBAVD mohou být mírně zmenšené), nehmatných chámovodech, fyziologické hodnotě FSH v plazmě a sníženém

objemu ejakulátu (<1ml). Pro ejakulát je charakteristické: azoospermie, nízké pH a velice nízká koncentrace fruktózy, α -glukosidázy a karnitinu [13].

Jelikož muži s tímto onemocněním mají aktivní spermatogenezi, je možné zachovat jejich plodnost za pomoci ART. Využitím kombinace technik MESA nebo TESA s ICSI dosahuje míra oplození přibližně 70 %. Bohužel pro pacienty s CBAVD jsou zvýšená rizika potratu nebo narození mrtvého plodu. Tato rizika jsou nejspíše důsledkem mutace CFTR a jejich míra se pohybuje kolem 23 %. Párům podstupujícím ART by tedy mělo být nabídnuto genetické poradenství, kde s nimi bude prodiskutována pravděpodobnost přenosu této genetické mutace na potomky [12, 13].

Výskyt tohoto onemocnění se liší mezi etnickými skupinami. Nejvyšší výskyt je v evropské populaci, kde se s tímto onemocněním narodí 1 z 2000 novorozenců. Lépe je na tom populace Afroameričanů, kde se výskyt pohybuje od 1 ze 14000 do 1 z 17000 novorozenců a nejlépe je na tom asijská populace, u které je míra výskytu 1 z 90000 novorozenců [13].

2.1.4 Syndrom Noonanové

Syndrom Noonanové (NS) je autozomálně dominantní dědičné onemocnění, jehož prevalence se odhaduje na 1 z 1000–2500 živě narozených dětí. Toto onemocnění je charakterizované různými klinickými projevy, které zahrnují především typické rysy obličeje, malý vzrůst, srdeční vady, různá vývojová opoždění a kryptorchismus u mužů. NS patří do skupiny onemocnění nazývané RASopatie a tedy je způsoben mutacemi genů, které kódují složky či regulátory dráhy RAS/MAPK (mitogenem aktivovaná proteinkináza). Geny s nejčastěji se vyskytující mutací jsou PTPN11 (přibližně 50 % případů) a SOS1 (přibližně 10 % případů) [14, 15, 16].

Kromě kryptorchismu, který se vyskytuje až u 80 % mužů postižených NS, je častým rysem tohoto onemocnění opožděná puberta či hypogonadismus. Puberta se u chlapců opožďuje přibližně o dva roky a přichází tedy mezi 13,5–14,5 rokem života. V pubertě dochází k fyziologickému zmenšení varlat, avšak chlapci trpící NS mají dysfunkci Sertoliho buněk, která se též pojí s menší velikostí varlat, a tak je pravděpodobné, že dochází k maskování odpovídajícího pubertálního vývoje. Z tohoto důvodu se vývojové stádium chlapců měří pomocí sérového testosteronu [14, 16].

U mužů ve všech vývojových stádiích je možné zjistit nízké sérové hladiny anti-Müllerova hormonu (AMH) a inhibinu B, což jsou markery funkce Sertoliho buněk,

a tedy svědčí o jejich dysfunkci. Dále jsou u těchto mužů zjištěny vyšší hladiny LH, FSH, testosteronu a estradiolu, které nasvědčují tomu, že tito muži trpí hypergonadotropním hypogonadismem [14, 15].

Dříve se předpokládalo, že zhoršená plodnost mužů s NS souvisí s kryptorchismem. Dnes je tento předpoklad vyvrácen, protože dysfunkce Sertoliho buněk byla prokázána i u mužů s NS, kterým normálně varlata sestoupila, což vypovídá o možném vnitřním defektu těchto buněk a o tom, že kryptorchismus je spíše důsledkem testikulární dysfunkce v rámci vývoje plodu, než příčinou [14, 16].

Jelikož dráha RAS hraje významnou roli ve správném vývoji zárodečných buněk, kde ovlivňuje jejich proliferaci a migraci, je pravděpodobné, že právě její abnormální funkce vede k nesprávnému vývoji Sertoliho buněk a ke kryptorchismu. Tento fakt dále může vysvětlovat případy neplodnosti mužů trpících NS [15].

2.2 PŘÍČINY MUŽSKÉ NEPLODNOSTI

2.2.1 PŘÍČINY ZPŮSOBENÉ ZDRAVOTNÍM STAVEM

2.2.1.1 Orchitida

Orchitida neboli zánět varlete, je onemocnění, které většinou zasahuje pouze jedno varle. Často je doprovázena dalšími onemocněními, nejčastěji příušnicemi či zánětem nadvarlete tzv. epididymitidou.

Toto onemocnění může být virového nebo bakteriálního původu. U mladých pacientů se nejčastěji setkáváme s virovou orchitidou, která se pojí s příušnicemi, zarděnkami a spalničkami. Bakteriální orchitidy jsou nejvíce spojovány s infekcí močových cest, popř. prostaty a mezi nejčastější patogeny patří *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* a různé druhy rodu *Streptococcus* a *Staphylococcus*. Orchitida ovšem bývá i důsledkem pohlavně přenosných infekcí, a to typicky bakteriálními druhy: *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* a *Treponema pallidum* [17].

K příušnicové orchitidě dochází nejčastěji u postpubertálních pacientů, kteří trpí virem příušnic (*parotitis epidemica*). Příznaky orchitidy přicházejí přibližně týden po parotitidě a je pro ně typická bolest hlavy, horečka, zduření a bolestivost jednoho či obou varlat. Ve většině případů se nejedná pouze o orchitidu, ale zároveň i o zánět nadvarlete, pro který je u tohoto onemocnění typické postižení hlavičky nadvarlete (*caput epididymis*), kdežto u bakteriálních epididymitid bývá postižena hlavně *cauda* nadvarlete. V průběhu akutní

fáze, která většinou trvá dva týdny, dochází k poklesu hladiny testosteronu, a naopak k navýšení hladin LH a FSH. Bohužel u poloviny pacientů, epididymo-orchitida vede k atrofii varlat, se kterou dochází k abnormalitám spermatogeneze, která zahrnuje snížení počtu a pohyblivosti spermií a jejich nefyziologickou morfologii, která může přetrvávat i několik let po vyléčení této nemoci.

Přibližně u 30 % těchto pacientů dojde k částečné nebo úplné neplodnosti v důsledku atrofie zárodečného epitelu po jící se se zástavou spermatogeneze a narušením steroidogeneze [18].

Byly zaznamenány případy nekrotizující epididymo-orchitidy, v důsledku onemocnění COVID-19. Při infekci virem SARS-CoV2 dochází v našem těle k cytokinové bouři, při které dochází k poškození mnoha orgánů včetně varlat. Zatímco infekce způsobí narušení našeho imunitního systému, hypertermii a oxidační stres, který vede k porušení testikulární tkáně, hlavním mechanismem poškození varlat při infekci COVID-19 je vazba viru na receptory angiotenzin konvertujícího enzymu-2 (ACE-2). Receptory ACE-2 jsou exprimovány na buňkách některých tkání urogenitálního traktu a zejména na Leydigových buňkách ve varlatech, což je důvodem vzniku orchitidy [19, 20, 21].

Nekrotizující epididymo-orchitida se vyskytuje i u bezpříznakových pacientů, kteří nemají známky respiračního onemocnění COVID-19. Hlavními příznaky tohoto poškození varlat jsou otok, bolest, zvýšená teplota varlete, erytém, bolesti břicha a zad. Zdali se jedná o nekrózu, potvrdí ultrasonografické vyšetření a magnetická rezonance [19, 21].

2.2.1.2 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus (DM) je chronické metabolické onemocnění spojené s trvalou hyperglykemií, která je způsobená absolutním (DM1) či relativním (DM2) nedostatkem inzulinu. Vznik tohoto onemocnění se pojí s několika patofyziologickými mechanismy, které na sebe vzájemně působí, čímž dají vzniku tkáňovým a orgánovým poškozením, které mohou vést např. i k neplodnosti [22, 23].

Ze studií (Zhu *et al.* 2023; Dai *et al.* 2022) vyplývá, že prevalence neplodnosti mužů s DM je vyšší než 30 % a subfertility dokonce 50 %. Mezi hlavní negativní změny spermií a ejakulátu, které vedou k neplodnosti u pacientů s DM, patří: snížený počet a životaschopnost spermií, nižší pohyblivost a koncentrace spermií v ejakulátu, vyšší procento morfologických abnormalit spermií, častější fragmentace jaderné DNA a menší objem ejakulátu. Dále může

DM vést k poškození nervů a cév, je tedy vyšší riziko horšího průtoku krve do penisu, kvůli kterému může dojít k poruchám erektilní funkce [24, 25, 26].

Mezi konkrétní patofyziologické mechanismy, které vedou k výše zmíněným stavům, patří:

1. Poruchy metabolismu glukózy:

Při onemocnění DM dochází k vyšší spotřebě GLUT transportérů a zároveň k jejich nižší expresi, čímž dochází k poruše metabolismu glukózy, která je důležitá pro udržení základní buněčné aktivity a pohyblivosti spermií.

2. Poškození reprodukčních orgánů hyperglykemií:

U pacientů s DM dochází při hyperglykémii k neenzymatické kovalentní vazbě mezi cukry a aminoskupinami proteinů, což vede k nadměrné akumulaci produktů pokročilé glykace (AGEs). Tyto produkty jsou schopné přímo aktivovat oxidační stres a tím způsobit oxidační poškození varlat i spermií.

3. Oxidační stres:

Je prokázáno, že zvýšení reaktivních forem kyslíku (ROS) a oxidační stres jsou hlavní příčiny mužské neplodnosti u pacientů s DM. Nízké hladiny ROS jsou důležité pro správnou funkci a zrání spermií, a dokonce i pro samotný proces oplození. Jestliže mitochondrie produkují vysoké množství ROS, dojde k překročení antioxidační kapacity spermií, čímž dojde k oxidačnímu stresu spermií. ROS začnou napadat lipidy, zabudované v buněčné membráně spermií, čímž způsobí jejich peroxidaci a následnou destrukci lipidové dvojvrstvy, a tím pozmění fluiditu membrány i transport různých látek, což přímo vede k poškození spermií a k neplodnosti.

Oxidační stres je také hlavní příčinou poškození integrity DNA v jádře i mitochondriích spermií, což urychlí jejich apoptózu a tím i dojde ke snížení jejich počtu.

Dále oxidační stres způsobuje endoteliální dysfunkci projevující se zánětem tkáně a následnou ED [23].

4. Epigenetické modifikace:

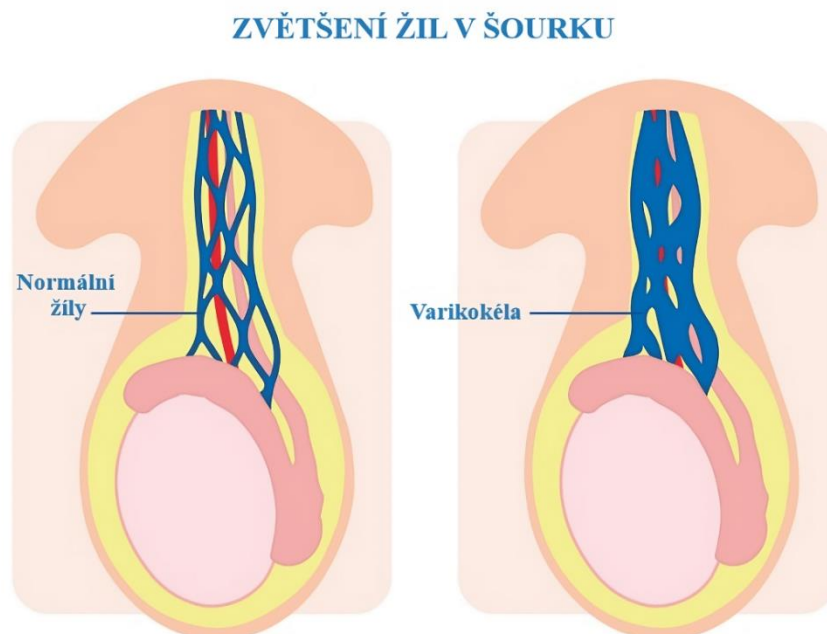
DM ovlivňuje epigenetické modifikace během spermatogeneze. Může se jednat o modifikace chromatinu, včetně metylace DNA, modifikace histonů atd. Paternálně imprintované geny jsou v mužských zárodečných buňkách metylovány a umlčeny. Je prokázáno, že otcovská prediabetes mění velkou část metylovaných genů ve spermiích,

které se překrývají s geny pankreatických ostrůvků, což svědčí o tom, že otcovská prediabetes zvyšuje náchylnost k diabetu u potomků [27].

Z výše uvedeného textu vyplývá, že DM obecně nepříznivě přispívá k neplodnosti mužů. Avšak některé studie se zabývaly i tím, které patofyziologické mechanismy jsou více charakteristické pro 1. typ DM (DM1) a které stavy se více pojí s 2. typem DM (DM2). Z těchto studií plyne, že pro DM2 jsou typičtější zánětlivé stavy, vedoucí k oxidačnímu stresu a následné snížené vitalitě spermií a zvýšené fragmentaci jejich DNA. Na druhou stranu DM1 se více pojí s malým objemem ejakulátu a poškozením mitochondrií, které vede ke snížené pohyblivosti spermií. Celkové vyšší riziko neplodnosti a patofyziologických mechanismů bylo zjištěno u pacientů s DM1 [28].

2.2.1.3 Varikokéla

Varikokéla je abnormální dilatace spermatických žil pampiniformního plexu, který postihuje 15 % celkové mužské populace, 35 % mužů s diagnostikovanou primární neplodností a až 80 % mužů s diagnostikovanou sekundární neplodností, viz Obr. 7. Kvůli tomuto faktu je varikokéla považována za nejčastější problém v praxi reprodukční medicíny [29, 30].



Obr. 7 – Zvětšení žil v šourku. Převzato a upraveno z: [4]

Ačkoli je levostranná varikokéla podstatně větší a častější, až 50 % mužů trpících varikokélou má varikokélu oboustrannou. Nejvzácnější je pravostranná izolovaná varikokéla, která svědčí o tom, že pravá vnitřní spermatická žíla ústí do pravé ledvinné žíly [29].

Příčinou varikokély nejčastěji bývá reflux žilní krve a zvýšený hydrostatický tlak, který může mít za následek nefunkčnost chlopní a následnou dilataci a tortuozitu spermatických žil. K refluxu dochází kvůli zvýšenému hydrostatickému tlaku a turbulentnímu proudění krve, které je způsobeno kolmou drenáží levé vnitřní spermatické žíly do levé ledvinné žíly. Bylo prokázáno, že pacienti s varikokélou mají přibližně o 22 mm Hg vyšší žilní tlak než zdravá populace [30].

U chlapců v pubertálním věku může ke vzniku varikokély vést fyzická námaha a inkompetence žil během vývoje varlat v období puberty. Ze studie vyplývá, že prevalence varikokély je 7,8 % u chlapců ve věku 11–14 let a 14,1 % u chlapců ve věku 15–19 let. Ačkoli v pubertě může být fyzická námaha příčinou varikokély, v pozdějším věku může stav pouze zhoršit, nikoli přispět k incidenci tohoto onemocnění [29, 30].

S varikokélou se pojí několik patofyziologických stavů:

1. Hypertermie šourku:

Hypertermie šourku je primárním mechanismem poškození endokrinních funkcí a spermatogeneze u varikokély. Optimální teplotou pro správný průběh spermatogeneze je 35–36 °C, avšak pacienti s tímto onemocněním mají teplotu přibližně o 2,5 °C vyšší. Dlouhodobé vystavování varlat vyšším teplotám vede k tepelnému stresu a zhoršení funkce Leydigových a Sertolihových buněk [29, 30].

2. Reflux metabolitů ledvin a nadledvin:

Reflux metabolitů ledvin a nadledvin způsobuje nadbytek těchto metabolitů ve varleti, čímž dochází ke změně jeho přirozeného mikroprostředí [30].

3. Oxidační stres:

Vysoké hladiny ROS způsobují peroxidaci lipidů v membránách a poškození integrity DNA. Mechanismus působení oxidačního stresu je podrobněji popsán v kapitole **2.2.1.3. Diabetes mellitus**. Na potkaním modelu bylo prokázáno, že varikokéla způsobuje zvýšení exprese proteinu Bax, který indukuje ROS a apoptózu ve varlatech [30].

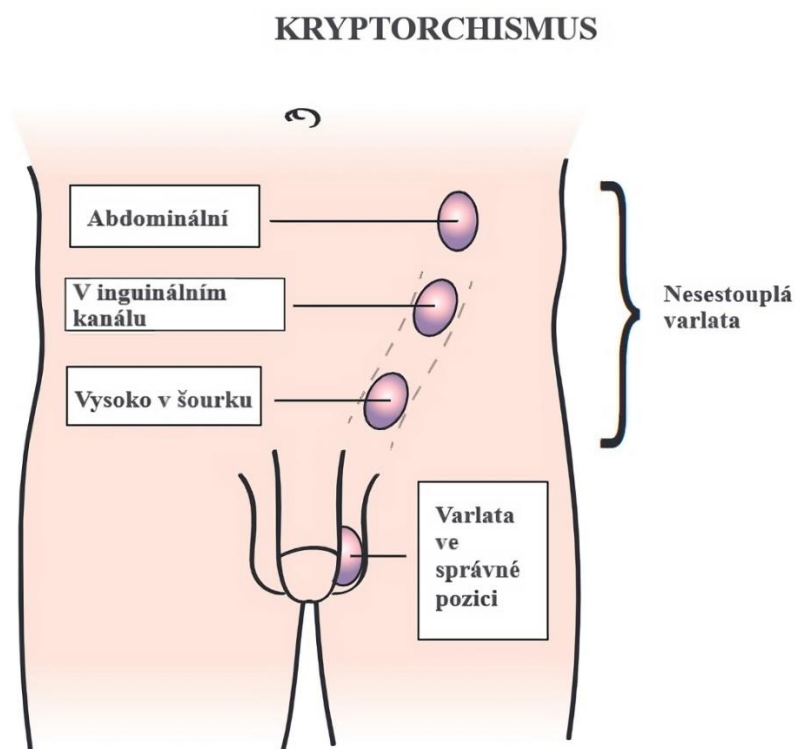
Ačkoli se často varikokéla nijak fyzicky neprojevuje, někteří pacienti mohou pociťovat bolest varlat či diskomfort. Bolest varlat, popřípadě šourku, nazývaná orchialgie, se vyskytuje u 2–10 % mužů trpících varikokélou [31, 32].

Pro diagnostiku varikokély se využívá fyzikálního vyšetření, díky kterému lékař diagnostikuje stupeň varikokély. Varikokéla 1. stupně je hmatná pouze při Valsalvově manévru, varikokéla 2. stupně je hmatná v klidu i při Valsalvově manévru, ale není viditelná a varikokéla 3. stupně značí velkou varikokélu, která je snadno hmatná i viditelná. Valsalvův manévr je silový výdech vzduchu, při kterém je lékař pohmatem schopný zjistit velikost žíly. Dále se varikokéla diagnostikuje pomocí ultrazvuku či pomocí diagnostiky refluxu v žilách [29, 32].

Léčba je pacientům indikována v případě neplodnosti, atrofie varlat u dětí a dospívajících, a pokud pacienti trpí orchialgií [31].

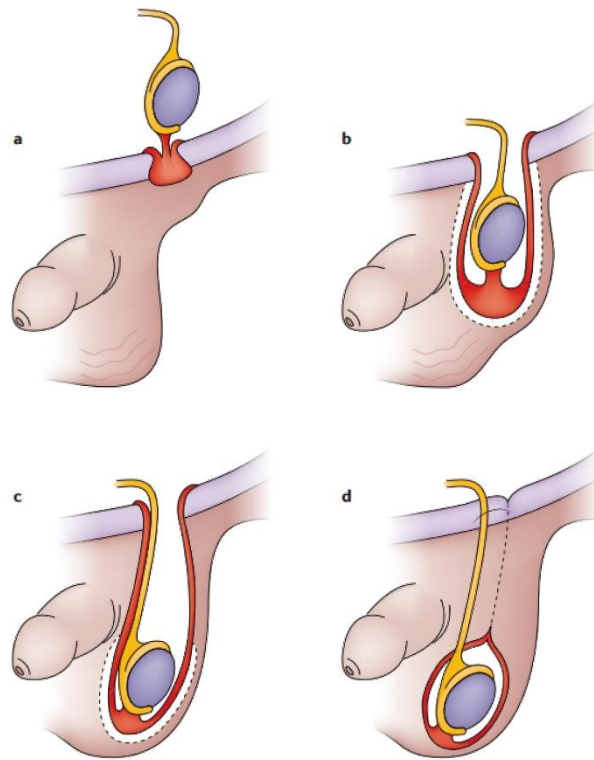
2.2.1.4 Kryptorchismus

Kryptorchismus (viz Obr. 8) neboli nesestouplé varle, je nejčastější pohlavní vadou novorozenců mužského pohlaví. S kryptorchismem se narodí až 9 % dětí. Mezi hlavní příčiny vedoucí ke kryptorchismu patří genetické, hormonální, environmentální faktory a životní styl matky [33].



Obr. 8 – Kryptorchismus. Převzato a upraveno z: [5]

Nesestoupulé varle se nenachází v dolní části šourku. Nacházet se může v jakékoli části sestupných cest z břicha do šourku. Dle lokalizace jej dělíme na: abdominální (a), inguinální (b), subinguinální (c) a supraskrotální (d), (viz Obr. 9). Výjimku tvoří varle ektopické, které se vychýlilo ze sestupných cest, nejčastěji do tříselné oblasti. Stejně jako varikokéla i kryptorchismus se může vyskytovat na jedné nebo obou stranách. Přibližně 80 % všech nesestoupých varlat je hmatných a 90 % z nich je hmatných v tříselném kanálu [33, 34].



Obrázek 9 – Sestup varlat u člověka. Převzato a upraveno z: [6]

Kryptorchismus může být vrožený nebo získaný. Vrožený je nejčastěji pozorován u předčasně narozených chlapců a chlapců narozených v nízkém gestačním věku, či u těch, kteří nedosáhli porodní váhy 2500 g. U těchto chlapců se míra kryptorchismu pohybuje mezi 1,1–45,3 %, kdežto u chlapců, kteří se narodili s váhou >2500 g, se míra pohybuje mezi 1,1–8,4 %. U chlapců narozených s váhou >2500 g je také pravděpodobné, že do tří měsíců věku varle samovolně sestoupne, tedy se u nich prevalence kryptorchismu po třech měsících snižuje na 0,9–1,8 %. Získaný kryptorchismus nebo také vzestupné varle, je jev, při kterém se již sestoupulé varle vrací zpět do sestupných cest. Děje se tak většinou v prepubertálním věku a spontánní sestup nastane při prudkém nárůstu testosteronu v pubertě [33].

Zvyšující se prevalence kryptorchismu je zaručeně spojena s kouřením matky během těhotenství, porodními parametry, kryptorchismem v rodinné anamnéze a vzácnými genetickými poruchami, které se týkají např. mutací genů kódujících INSL3, který je stěžejní pro sestup varlat. Dalšími faktory, které nejspíše mohou ovlivňovat prevalenci kryptorchismu, jsou vystavení plodu látkám narušujících endokrinní systém, analgetikům, kouření otce (během těhotenství může dojít k expozici matky kouřem nebo v souvislosti s kouřením mohlo dojít ke genetickým poruchám spermií), těžké pití alkoholu (jestliže matka pila 5 alkoholických nápojů týdně, riziko vzniku kryptorchismu bylo 3krát větší), věk matky (riziko se zvyšuje, pokud je matce <20 nebo >30 let) a zdraví matky [35].

Bylo zjištěno, že nejčastější příčinou NOA je právě kryptorchismus, u kterého dochází k tzv. defektní minipubertě. Minipuberta je období od 30. do 90. dne po narození, při kterém kvůli přechodnému zvýšení gonadotropinů a testosteronu dojde k diferenciaci gonocytů ve spermatogonie, které zakládají mužskou paměť zárodečných buněk a specifickou dráhu metylace DNA. Jelikož kryptorchičtí chlapci mohou mít mírnou testikulární dysfunkci, dojde k poruše minipuberty, která má v reprodukčním věku za následek právě NOA. Defektní minipuberta byla prokázána až u 50 % chlapců trpících kryptorchismem [36].

2.2.2 PŘÍČINY ZPŮSOBENÉ VNĚJŠÍMI VLIVY

2.2.2.1 Kouření

Přestože je známo, že má kouření tabáku negativní vliv na naše zdraví, na světě ho kouří přibližně 1,3 miliard lidí, což odpovídá 20 % světové populace a 37 % mužů starších 15 let. Kouření má negativní vliv i na mužskou plodnost, a to konkrétně na: pohyblivost, morfologii, početnost a vitalitu spermií, a dokonce i na vazbu spermie se ZP. Ačkoli snížená početnost spermií souvisí s množstvím vykouřených cigaret, průměrné snížení se pohybuje kolem 22 %. Mezi hlavní patofyziologické mechanismy poškozující spermie patří oxidační stres, zánět a změna endokrinních funkcí varlat [37, 38].

Ze studií, které se zabývaly úrovní exprese a aktivitou různých proteinů podílejících se na různých buněčných reakcích u kuřáků, vyplývá, že kouření tabáku snižuje aktivitu antioxidantních enzymů superoxidodismutázy (SOD), katalázy (CAT) a glutathion-S-transferázy (GST) v seminální plazmě, což má nejspíše za následek peroxidaci lipidů zabudovaných v membráně spermií. Byla zjištěna i snížená aktivita ACR, což má za následek nižší indukovatelnost akrozomové reakce, a tedy i menší pravděpodobnost početí.

Dále byla pozorována snížená aktivita Ca^{2+} -ATPázy, která souvisela se zvýšenou koncentrací kadmia v seminální plazmě, což je pravděpodobně důvodem snížené pohyblivosti spermií. Dalším možným důvodem snížení pohyblivosti spermií je snížená hladina kreatinkinázy (CK) ve spermatu kuřáků, která se podílí na regeneraci ATP. Zvýšená fragmentace DNA se nejpravděpodobněji pojí se sníženou expresí enzymu checkpoint kinázy 1 (CHK1), který má na starost kontrolu buněčného cyklu a opravy DNA. V analyzovaných spermiích bylo zjištěno také zvýšení dvou markerů apoptózy, Fas receptoru, což je receptor pro tumor nekrotizující faktor (TNF) a kaspázy 3 (CASP 3).

Předpokládá se, že u kuřáků záněty pohlavních žláz včetně varlat mohou způsobovat sníženou mitochondriální aktivitu, integritu akrozomu a zvýšenou fragmentaci DNA [37].

Je pravděpodobné, že poškození chromozomů a DNA spermií je důsledkem expozice tabákovému kouři. Kouření totiž může narušovat funkci meiotického vřeténka, která se projeví poškozením jaderné nebo mitochondriální DNA či aberacemi cytoskeletu. Prevalence disomie chromozomu Y přímo souvisí s koncentrací kotininu v moči. Kotinin je hlavní metabolit nikotinu, který je považován za marker nedávné expozice cigaretovému kouři. Kromě narušení funkce meiotického vřeténka, expozice tabákovému kouři poškozuje DNA i přímým navázáním jeho meziproductů na DNA, které způsobí premutační léze. Ke vzniku těchto „aduktů“ přispívají ROS pocházející přímo z cigaretového kouře. Bylo prokázáno, že výše zmíněné poškození DNA a cytoskeletu jsou přímým důsledkem oxidačního stresu ve spermiích, pravděpodobně alespoň částečně způsobeném tvorbou aduktů [38].

2.2.2.2 Expozice vysokým teplotám

Pro normální spermatogenní procesy je důležité, aby teplota šourku byla nižší než teplota těla. Pokud je šourek vystavován vysokým teplotám, dojde k přerušení spermatogeneze, snížení kvality a množství spermií a může být způsobena i neplodnost. Tepelný stres má na buňky varlat různé účinky, mezi které patří: změna fluidity membrán a morfologie buněk, apoptóza, poškození DNA mitochondrií a jádra, porušení hematotestikulární bariéry a poruchy sekrece hormonů. Spermatogenní buňky jsou nejnáchylnější k poškození tepelným stresem, protože jim chybí enzym SOD, který by je bránil před oxidačním stresem. Mezi nejzranitelnější buňky patří zygotenní a pachytenní spermatocyty a časně kulaté spermie [39, 40, 41].

K poškození varlat v důsledku zvýšené teploty může docházet v zaměstnání, kde je muž vystavován vysokým teplotám, např. kuchař či svářeč, nebo pokud je muž řidičem z povolání

a musí dlouhodobě sedět. Dále pokud má špatné životní návyky a dlouhodobě používá přenosný počítač nebo pokud trpí onemocněním, např. varikokélou [39].

Apoptóza spermatocytů a spermatických buněk, ke které dochází v důsledku tepelného stresu je aktivována klasickou mitochondriální apoptotickou drahou, která souvisí se změnou membránového potenciálu mitochondrií. Dále se na apoptóze podílejí dráhy závislé nebo nezávislé na p53 a aktivace vzestupného signálu p38 mitogenem aktivované proteinkinázy. Další příčinou apoptózy je poškození DNA. Vysoké teploty mohou měnit strukturu chromozomů, snižovat obsah chromatinu a způsobovat abnormální segregaci pohlavních chromozomů, která může mít za následek existenci nepárových chromozomů Y, čímž dojde k apoptóze. Integritu DNA v důsledku vysokých teplot porušuje především nadměrná produkce ROS, které mají schopnost napadat lipoproteiny, nenasycené mastné kyseliny, proteiny a DNA [40, 41].

Mechanismem poškození hematotestikulární bariéry a Sertoliho buněk vysokými teplotami je narušení funkce a morfologie Sertoliho buněk a strukturální poškození hematotestikulární bariéry v důsledku změn v proteinech s ní souvisejících, které má za následek rozvolnění těsných spojů a vysokou propustnost hematotestikulární bariéry.

Bylo prokázáno, že ukládání lipidů do Leydigových buněk se po teplotním stresu výrazně zvýšilo, tento fakt vypovídá o tom, že teplotní stres ovlivňuje sekreci hormonů Leydigových buněk. Na základě studie bylo zjištěno, že po 15. minutové expozici potkaního šourku 43 °C nedošlo k žádné významné změně hladiny testosteronu v krvi, avšak druhý den po tepelném šoku byly zjištěny výrazně nižší hladiny testosteronu ve varlatech a po devíti dnech byly zjištěny také výrazné změny v hladinách FSH a LH. Z toho vyplývá, že tepelný šok poškodil syntézu testosteronu ve varlatech, ale neovlivnil hladinu již cirkulujícího testosteronu [40].

2.2.2.3 Stres

Stres je definicí pro stav emočního nebo fyzického napětí, které může být vyvoláno prožitkem či myšlenkou na něco, co v nás vyvolává nepříjemné pocity. Psychický stres má negativní účinky na mužskou plodnost, vede k narušení těsných spojů varlat, apoptóze zárodečných buněk, snížení kvality spermií a k dysbalanci hladin hormonů, které jsou pro plodnost stěžejní. Stres je často vyvoláván například zaměstnáním, sociálním napětím, životními událostmi (válkou, přírodními katastrofami atd.) a neschopností početí.

Bylo zjištěno, že stres spojený s poskytnutím vzorku spermatu způsobuje zhoršení parametrů spermatu včetně nižší koncentrace a pohyblivosti spermií. Většina mužů podstupující léčbu neplodnosti má diagnostikovanou úzkost či depresi [42, 43].

Jak již bylo zmíněno, stres ovlivňuje hladinu hormonů, konkrétně LH a testosteronu, čímž negativně ovlivňuje spermatogenezi a kvalitu spermií. Při akutním stresu též dochází k zániku germinálních a Leydigových buněk ve varleti. V Leydigových i Sertoliho buňkách byly nalezeny glukokortikoidní receptory, což vypovídá o tom, že při vyšších hladinách glukokortikoidů (kortizol), dojde k ovlivnění těchto buněk, avšak předpokládá se, že vysoké hladiny glukokortikoidů mají za následek odumírání všech typů buněk. Dalším mechanismem ovlivnění plodnosti stresem je zvýšení adrenergní aktivity, v důsledku zvládnání stresu agresí či asertivitou, která způsobuje zvýšené zúžení cév ve varlatech, které vede k poklesu hladiny testosteronu a zpomalení spermatogeneze [42]. Dále bylo prokázáno, že stres způsobuje stres endoplazmatického retikula (ER), jehož mechanismus je zmíněn v kapitole **2.2.2.2. Expozice vysokým teplotám**. Pokud je stres ER dlouhodobý, vede k apoptóze buněk a spuštění zánětlivých reakcí [43].

2.2.2.4 Endokrinní disruptory

Endokrinní disruptory (EDC) jsou exogenní chemické látky, které narušují jakýmkoli způsobem endokrinní systém a způsobují nepříznivé účinky na zdraví exponovaných osob či jejich potomků, které se mohou projevit např. poruchou plodnosti, imunitního a nervového systému. EDC působí jako estrogenní nebo antiandrogenní sloučeniny, jejichž mechanismem účinku je narušení vazby hormonu na receptor (především androgenní receptor a estrogenní receptor) a následné ovlivnění různých molekulárních drah včetně apoptózy, proliferace, diferenciací, karcinogeneze a zánětu buněk. Mezi tyto chemické látky patří především ftaláty, polychlorované bifenyly, bisfenoly, dioxiny, pesticidy a parabeny. Expozice těmito látkami je téměř nevyhnutelná, protože jsou obsaženy ve vodě, potravinách a předmětech, které používáme každý den [37, 44, 45].

V posledních letech se nejvíce studií zabývá účinky bisfenolu-A (BPA) a ftalátů na mužskou reprodukční soustavu. BPA je syntetická sloučenina, se kterou se můžeme setkat například v potravinových obalech, hračkách a plastech. Ftaláty jsou změkčovadla plastů, se kterými se stejně jako s BPA setkáváme na denní bázi. Bylo prokázáno, že expozice BPA snižuje pohyblivost spermií, jejich vitalitu, koncentraci, produkci ATP a také integritu jaderné DNA, dále způsobuje poruchy spermatogeneze a vývoje varlat. Studie ukazují, že u spermií,

kteře byly vystavené BPA, se výrazně zvýšila aktivace CASP 3 a 9 a dvou markerů apoptózy, což vedlo k navýšení produkce ROS a poklesu mitochondriálního membránového potenciálu, který měl za následek aktivaci mitochondriální apoptózy, změnu motility spermií a ztrátu integrity DNA. Dále byla zjištěna změna v expresi strukturních proteinů spermií: ACTB, ROPN1, FABP9 a ODF2, která měla za následek změny morfologie a pohyblivosti spermií. Pohyblivost spermií je též ovlivněna snížením enzymu ATP5O, který se podílí na oxidativní fosforylaci, což způsobuje snížení hladiny ATP. [37, 45] Vyšší hladiny ftalátů u matek jsou spojované s nižším objemem varlat a vyšší hladinou FSH a LH u synů. Je prokázáno, že po narození expozice BPA a ftalátům způsobuje změny v hypothalamo-hypofyzárně-testikulární ose, což zprostředkovává zánětlivé mechanismy a oxidační stres, které jsou příčinou nesprávného vývoje a funkce mužských pohlavních cest [44, 45].

Dioxiny jsou organochlorové sloučeniny, se kterými se pojí narušení varlat. Je prokázáno, že expozice v období puberty souvisí s odlišnou metylací DNA a nižším objemem spermatu. Expozice *in utero* a v dětství je spojována se snížením hladin LH a testosteronu v dospívání, což je shodné s expozicí polychlorovaným bifenylym.

Bylo zjištěno, že i těžké kovy, zejména kadmium způsobují poškození varlat. Se zvýšenou hladinou kadmia v moči se pojí opožděný nástup puberty, snížený objem varlat, snížení hladin LH a testosteronu, což nejspíše vypovídá o přímém toxickém účinku kadmia na Leydigovy buňky [44].

Nejvyšší riziko onemocnění či poruch v důsledku EDC nastává u dlouhodobé expozice nízkými dávkami EDC. Ze studií také vyplývá, že účinek jednotlivých EDC na náš organismus je poměrně nízký a k potížím dochází po expozici více chemických látek najednou. Dojde totiž ke „koktejlovému“ efektu, který může mít za následek relevantní změny v našem organismu [44, 45].

2.2.2.5 Iatrogenní příčiny

Mezi iatrogenní příčiny mužské neplodnosti patří léky, ozařování, chemoterapie a operace nejčastěji v důsledku léčby rakoviny. V závislosti na tom, která metoda byla použita, může být poškození plodnosti trvalé nebo vratné. Jelikož je základem léčby pevných nádorů resekce, iatrogenní účinky na mužskou plodnost jsou běžné. Z tohoto důvodu je často onkologickým pacientům nabízeno ještě před zákrokem uchovat spermie ve spermabance [46, 47].

Příkladem léčebných metod a léčiv, které mají dopad na mužskou reprodukční soustavu, jsou: ozařování a chemoterapie, androgen deprivace, inhibitory 5-alfa reduktázy (5ARI), selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a opiáty.

Radioterapie a chemoterapie se zaměřují na rychle dělící se buňky, a tak kromě buněk nádorových jsou poškozeny i nezralé spermatogonie. Poškození spermatogeneze a následné uzdravení závisí na dávce a věku pacienta. Ozařování při dávkách >0,8 gray může způsobit vážnou oligospermii a při >2 gray azospermii, dávky vyšší než 20 gray mohou způsobit hypogonadismus. Je zjištěno, že pokud pacient podstoupil ozařování o >2 gray, počet spermií se mu obnoví do pěti let. Při chemoterapii jsou používány alkylační látky (busulfan, cyklofosfamid) a cisplatina, které poškozují DNA tvorbou příčných vazeb. Antracykliny (doxorubicin) inhibují topoizomerázu, což má za následek poškození DNA. Rostlinné alkaloidy jako jsou vinkristin a vinblastin inhibují tvorbu MT a zastavují mitózu buněk.

Androgenní deprivace se nejčastěji používá jako doplňková léčba karcinomu prostaty. Využívá se antagonistů GnRH (gonadotropiny uvolňující hormon), kteří potlačují jeho přirozené uvolňování. Důsledkem této léčby je riziko hypogonadismu a oligospermie, mezi vedlejší účinky patří ED, ztráta libida, zmenšení penisu a varlat, zvýšené ukládání tuku a úbytek svalové hmoty.

5ARI kompetitivně inhibují enzym 5-alfa reduktázu, která přeměňuje testosteron na dihydrotestosteron. 5ARI se využívají při léčbě mužů se symptomatickou benigní hyperplázií prostaty, důsledkem je však ED, která po dokončení léčby nemusí odeznít. Vedlejšími účinky může být znečistlivění penisu, opožděný orgasmus nebo anorgasmie.

SSRI se užívají k léčbě úzkosti a deprese. Až u 80 % pacientů způsobují sexuální dysfunkce, které se mohou projevit jako nízké libido, ED, opožděná ejakulace, anorgasmie. Dále byl prokázán i pokles koncentrace spermií a snížení jejich motility v důsledku užívání SSRI.

Opiáty jsou využívány k léčbě bolesti. Jejich dlouhodobé užívání má za následek inhibici osy hypothalamus-hypofýza-gonády, jejichž důsledkem je hypogonadotropní hypogonadismus. Až 63 % mužů užívajících dlouhodobě opiáty má nízkou hladinu testosteronu a u přibližně 35 % mužů byla zjištěna oligospermie. Dále byla zjištěna horší morfologie a motilita spermií [48].

Mezi operace způsobující poruchy plodnosti mužů lze zařadit: radikální prostatektomii, radikální cystektomii, retroperitoneální lymfadenektomii (RPLND), pánevní operaci tlustého střeva a operaci páteře předním přístupem.

Radikální prostatektomie a radikální cystektomie jsou závažné operace rakoviny prostaty a močového měchýře. U obou těchto operací je riziko vzniku OA, která vznikne při transekci chámovodu a odstranění semenných váčků.

S retroperitoneální lymfadenektomií, která je využívána k léčbě rakoviny varlat, se jako vedlejší účinek pojí anejakulace a retrográdní ejakulace. Anejakulace je důsledkem přerušení bilaterálních retroperitoneálních eferentních sympatických nervových vláken a retrográdní ejakulace přerušením sympatických eferentních signálů, ke kterým dochází při RPLND rozsáhlou oboustrannou disekcí lymfatické tkáně. K tomuto přerušení nervových vláken, vedoucího k anejakulaci či retrográdní ejakulaci může dojít i při operaci rakoviny tlustého střeva, či při operaci patologických nálezů páteře předním přístupem [46].

3 OPERAČNÍ LÉČBA MUŽSKÉ INFERTILITY

3.1 OPERAČNÍ LÉČBA VROZENÝCH A ZÍSKANÝCH VAD

3.1.1 Operace varikokély

Léčba varikokély je nabídnuta párům, které nemohou otěhotnět a splňují následující podmínky: 1. Varikokéla je hmatná. 2. Pár má indikovanou neplodnost. 3. Plodnost ženy je buď v pořádku, nebo se její neplodnost považuje za korigovatelnou. 4. Je prokázáno, že sperma partnera má jednu nebo více abnormalit. Další případy operace varikokély mohou nastat u dospívajících mužů, u kterých je snaha předejít neplodnosti, resp. atrofii varlat, dále odstranění bolesti varlat či snaha snížit fragmentaci DNA spermií, které se pojí s varikokélou [49].

V dnešní době je možné varikokélu operovat čtyřmi způsoby (viz Obr. 11):

1. Mikrochirurgická subinguinální varikokelektomie (MSV)

MSV se provádí v celkové anestezii. Nejprve se provede kožní řez na zevním tříselném prstenci, aby měl chirurg přístup ke spermatickému provazci. Poté ostrou a tupou disekcí oddělí provazec od okolní tkáně, což ho umožní vyzdvihnout z řezu a provést na něm mikrochirurgický zákrok, při kterém oddělí veškeré lymfatické cévy, tepny a chámovod od žil, které následně dvojité podváže, aby se zajistilo jejich přerušení. Po dokončení mikrochirurgického zákroku se uzavřou fascie a všechny další vrstvy tkáně vstřebatelným stehem [49, 50].

2. Mikrochirurgická inguinální varikokelektomie

Kožní řez tříselného prstence se u inguinální varikokelektomie provádí 3–5 cm nad tříselným kanálem. Po obnažení spermatického provazce se na něm identifikují všechny zevní spermatické žíly, které s provazcem paralelně probíhají anebo perforují do tříselného kanálu, a podvážou se. Ilioinguinální nerv se bezpečně stáhne, aby bylo možné pokračovat v zákroku, kde se nadále vyšetřují žíly přímo na varleti (resp. na *gubernaculum testis*) a dle velikosti se buď elektrokoagulují nebo vypreparují. Po vrácení varlete do šourku se spermatický provazec připraví k mikroskopickému vyšetření, které již probíhá stejně jako u MSV, což platí i pro následné uzavírání všech vrstev tkání [51].

3. Laparoskopická varikokelektomie

Laparoskopická operační metoda se provádí v celkové anestezii, pomocí tří transperitoneálních portů. První je umístěn v blízkosti pupku pomocí Veressovy jehly,

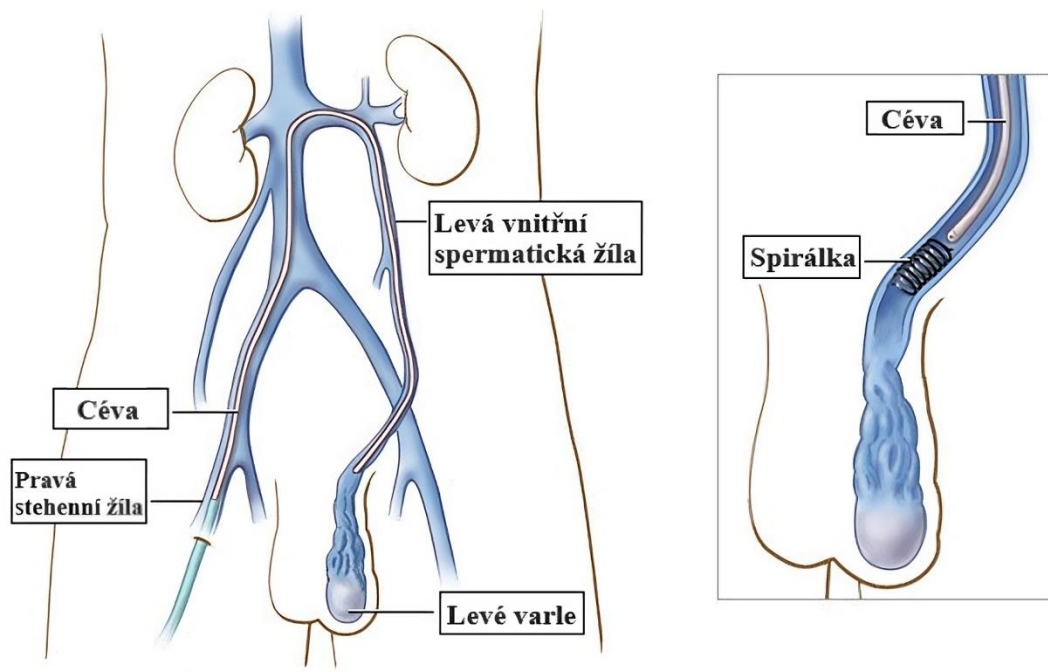
kteřá vytváří *pneumoperitoneum*. Další dva jsou umístěny již pod vizuální kontrolou, první do oblasti mezi pupkem a pubickou symfýzou a druhý laterálně od levých epigastrických cév.

Nad vnitřním tříselným prstencem se nařízne peritoneum, které překrývá spermatické cévy a ty se následně oddělí od okolních tkání ostrou a tupou disekcí za pomoci Dopplerova ultrazvukového průtokoměru. Dalším krokem je oddělení a podvázání gonadálních žil. Na závěr se uzavřou místa portů a kůže stehy [49, 51].

4. Perkutánní embolizace varikokély

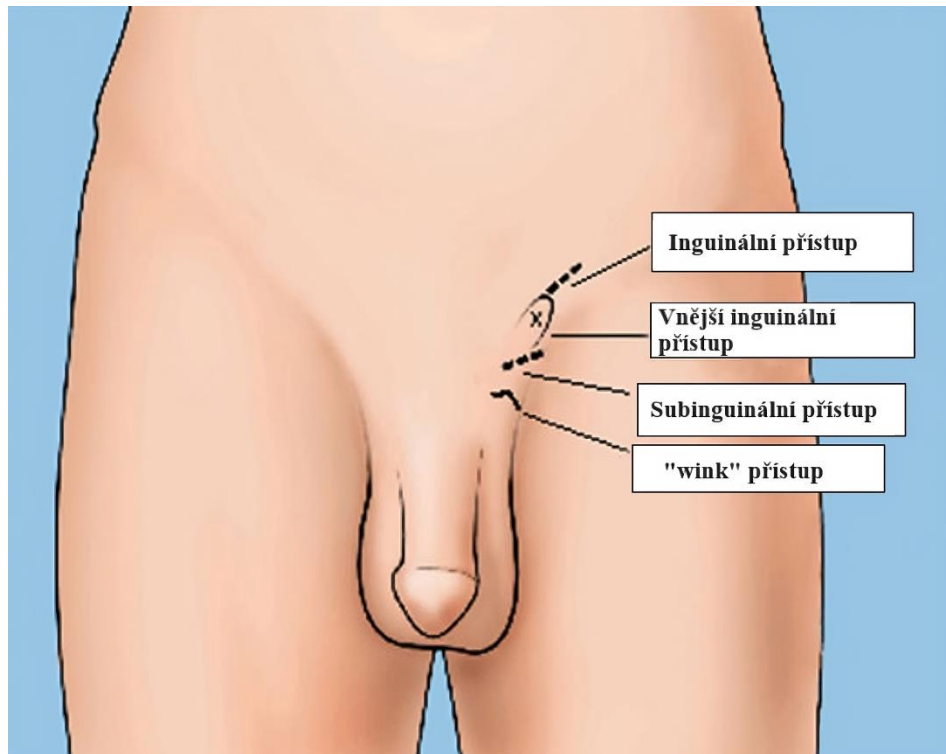
Perkutánní embolizace je nejméně invazivní metodou léčby varikokély a lze provádět v lokální anestezii. Využívá se venografie, která umožňuje přesnou identifikaci vnitřních spermatických žil, viz Obr. 9. Tato metoda je transvenózní, tedy u ní nemůže dojít k poškození varletní tepny a celkově je snižené riziko komplikací spojených s bolestí a potencionální atrofí varlete [52].

Intravenózní sedace a lokální anestezie se aplikuje buď do pravé stehenní žíly (viz Obr. 10) u levostranných varikokél nebo do krční žíly u pravostranných či oboustranných varikokél. Po zavedení katetru do místa spoje, vnitřní spermatické žíly a pampiniformního plexu, lze provést venogram. Embolizace se provádí buď okluzivními pevnými látkami (např. kovové spirálky) nebo tekutými embolickými látkami (např. sklerotizující tetradecylsulfát) [49].



Obr. 10 – Embolizace levostranné varikokély. Převzato a upraveno z: [7]

Z metaanalýz vyplývá, že optimální metodou léčby varikokély je MSV, protože je u něj zjištěna nejnižší míra pooperačních komplikací včetně vzniku hydrokély a recidivy varikokély. Inguinální varikokelektomie je, co se týče úspěšnosti, srovnatelná s metodou MSV, avšak tato metoda se pojí s větším rizikem recidiv a pooperačních bolestí. U laparoskopické metody je nejvyšší riziko hydrokély a bohužel i riziko recidivy je vyšší než u předchozích dvou metod. Při embolizaci je sice riziko hydrokély naprosto eliminované, avšak riziko recidiv je oproti předešlým metodám nejvyšší [49].



Obr. 11 – Operační přístup při varikokéle. Převzato a upraveno z: [8]

3.1.2 Orchipexe

Orchipexe neboli operační léčba kryptorchismu, se provádí u novorozenců, kterým do osmi měsíců života nesestouplo jedno či obě varlata. Operaci provádí dětský urolog za pomoci anesteziologa a vyškolených sester. Stejně jako u varikokély, i kryptorchismus je možné operovat více způsoby:

1. Skrotální přístup

Využívá se v momentě, kdy je varle zatažené nebo se nachází v horní části šourku. Při provedení zákroku chirurg nejprve provede řez šourkem až k *tunica dartos* a poté pokračuje směrem k vnitřnímu tříselnému prstenci, dokud nenalezne varle, které jemně stáhne dolů.

Oddělí spermatický provazec od *gubernaculum testis* a kremasterických svalů a přišije ho k *tunica dartos* tak, aby varle mohlo pohodlně sedět v šourku. Dále provede stehy mezi *tunica dartos* a pouzdem varlete, aby nemohlo dojít k opakovanému zatažení varlete. Nakonec všechny vrstvy tkáně sešijí [34].

2. Inguinální přístup

Provádí se, pokud se varle nachází v tříselném kanálu. Nejprve se provede řez nad tříselným kanálem a poté se zde prořízne podkožní tkáň tak, aby se odhalil tříselný kanál a zevní prstenec. Pod zevní šikmou fascií lze nalézt nesestouplé varle a spermatický provazec, od kterého se oddělí *processus vaginalis*. Dále se provede podvázání vaku, které zajistí dostatečnou délku spermatického provazce, která je důležitá pro bezproblémové zasazení varlete do šourku. Následně se vytvoří tzv. Dartosův vak, kterého lze dosáhnout provedením řezu na šourku, díky kterému se chirurg netraumatickým řezem dostane do tříselného kanálu, ze kterého je schopen varle opatrně stáhnout do vaku. Následně se varle přišije k *tunica dartos* a uzavrou se všechny vrstvy tkáně stehy [34].

3. Laparoskopický přístup

Pokud není varle hmatné, indikuje to, že je umístěno abdominálně a je nutné operaci provést laparoskopicky. V závislosti na ochablosti spermatického provazce a varletních cév se může jednat o jednofázovou či dvoufázovou operaci, kdy druhá operace je prováděna až několik měsíců po té první.

Metoda se provádí za pomoci tří portů, díky kterým je chirurg schopen určit polohu varlete, jeho životaschopnost a stav cév. Úpony, které vznikly mezi varletem a břišní stěnou se opatrně odstraní, vypreparují se cévy a celá struktura je mobilizována od břišní stěny. Dále se stejným způsobem, jak je popsáno výše, vytvoří Dartosův vak, do kterého je následně, pod dohledem portů, staženo varle. Nakonec je varle fixováno k *tunica dartos*.

Pokud není možné varle mobilizovat z břišní oblasti bez napětí, přichází v úvahu dvoufázový přístup. Při první operaci dojde k podvázání cév s minimální disekcí spermatického provazce. Při druhé operaci se již odstraní úpony mezi varletem a břišní stěnou, což má varle pohodlně posadit do šourkového vaku [34].

3.2 MIKROCHIRURGICKÉ A MIKROMANIPULAČNÍ TECHNIKY

Mikrochirurgické a mikromanipulační techniky se při léčbě neplodnosti využívají zejména pro poskytnutí kvalitních spermií pro IVF/ICSI, pro diferenciální diagnostiku OA či NOA a mohou být využity i pro podrobnou diagnostiku a etiologickou analýzu azoospermie, což lékaři pomůže určit prognózu a následně zvolit správnou léčbu [53, 54].

3.2.1 Microsurgical epididymal sperm aspiration (MESA)

Principem této metody je aspirace tekutiny z kanálek nadvarlete. Pokud pacient trpí OA, je pravděpodobné, že právě v těchto kanálcích se vyskytuje velké množství spermií, které je urolog schopný aspirovat společně s tekutinou. Výkon nejčastěji probíhá v celkové anestezii z důvodu minimalizování pohybů pacienta během zákroku. Nejprve se oddělí kůže šourku, *tunica dartos* a *tunica vaginalis*, aby došlo k odkrytí varlete a nadvarlete. Poté pomocí mikroskopu urolog hledá dilatované kanálky se zlatavou poloprůsvitnou tekutinou, na kterých provede aspiraci. Pokud však tekutina není dle embryologa adekvátní, je možné punkci opakovat směrem k hlavičce nadvarlete, kde zpravidla bývá lepší pohyblivost spermií. Vzácně se může stát, že pohyblivost bude velice špatná ve všech oblastech nadvarlete, a v takovém případě dojde k odběru tekutiny z eferentních kanálek, což s sebou nese jedinou nevýhodu, a to že tekutina z eferentních kanálek je méně odolná vůči kryokonzervaci a následnému rozmrazování, tedy je nutné ji okamžitě zpracovat [55].

V dnešní době je možné použít metodu MiniMESA, což je méně invazivní obdoba klasické MESA, viz Obr. 12. Probíhá v celkové nebo lokální anestezii. Řez kůží a dalšími obaly (*tunica dartos*, *tunica vaginalis*) není velký, a tak nedochází k odkrytí varlete. Mikroaspirace se provádí pomocí refraktoru. Dalšími výhodami této metody jsou: kratší operační čas a rychlejší rekonvalescence, přestože výtěžnost je shodná s MESA [56].

3.2.2 Testicular sperm aspiration (TESA)

Jedná se o minimálně invazivní metodu, při které urolog aspiruje tekutinu z kanálek přímo na varleti, která je za vytvoření podtlaku odsávána tenkou jehlou, viz Obr. 12. Aspirace probíhá přes kůži šourku, tedy není možná identifikace vhodných dilatovaných kanálek a aspirace probíhá „naslepo“. Bohužel právě kvůli tomuto „slepému odběru“ je výtěžnost spermií horší než např. u metody mikro-TESE a dá se tedy považovat za metodu nevhodnou pro pacienty s NOA [56, 57].

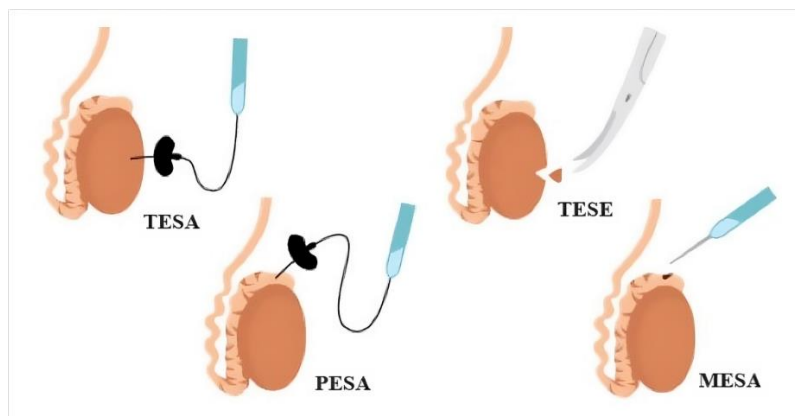
3.2.3 Testicular sperm extraction (TESE)

TESE je metoda vhodná pro pacienty trpící NOA, viz Obr. 12. Začátek zákroku je velice podobný metodě MESA, kde urolog nejprve provede řez kůží šourku a následně krycích obalů. Dále zákrok pokračuje průřezem *tunica albuginea* a následným vyříznutím semenných kanálek, které jsou okamžitě umístěny do média a pod mikroskopem vyhodnoceny na přítomnost spermií [58, 59].

Pro větší výtěžnost zdravých spermií a menší počet pooperačních komplikací se v dnešní době spíše přiklání k metodě mikro-TESE, která je prováděna při velkém zvětšení pod operačním mikroskopem, který umožňuje zobrazit větší, bělavé semenné kanálky, které obsahují zralé zárodečné buňky, a tak je urolog schopen vyříznout malé vzorky právě z těchto oblastí, což zajistí větší pravděpodobnost vhodných spermií k ICSI a také menší ztráty pacientovi tkáně [56, 58].

3.2.4 Percutaneous epididymal sperm aspiration (PESA)

Stejně jako u metody TESA se zákrok provádí „naslepo“ tedy přes kůži šourku, což opět vede k tomu, že operující lékař nemá možnost hledat vhodné dilatované kanálky a konečná výtěžnost metody je malá, viz Obr. 12. Další nevýhodou, kterou s sebou metoda nese je nevhodnost vzorku ke kryokonzervaci, tedy nutné opakování zákroku při každém cyklu fertilizace. Samotná metoda probíhá pod lokální anestézií. Při punkci se v nadvarletí vytvoří podtlak, díky kterému tekutina může stoupat do stříkačky. Bezprostředně po odebrání tekutiny je vzorek analyzován pod mikroskopem, a pokud budou přítomny spermie, jedná se o OA. Pokud je spermií velice málo, je možné na stejné straně provést punkci až čtyřikrát, avšak pokud se v prvním vzorku spermie neprokáží vůbec, provede se zákrok i na druhém nadvarletí [54, 56, 60].



Obr. 12 – MESA, TESA, TESE, PESA. Převzato a upraveno z: [9]

4 ANALÝZA EJAKULÁTU

4.1 SLOŽENÍ EJAKULÁTU

Lidské sperma je tělní tekutina produkovaná mužskými pohlavními orgány. Působí jako pufr a zároveň jako vyživovací médium pro spermie, ve kterém jsou transportovány mužským pohlavním traktem do ženského pohlavního traktu. Obsahuje řadu různorodých látek, které jsou vylučovány vícero pohlavními žlázami, viz Tab. 1.

Tab. 1 – Pořadí sekretů při ejakulaci. Převzato a upraveno z: [1]

pořadí vylučování	přispívající žláza	% celkového objemu ejakulátu
I.	Cowperovy žlázy a Littrého žlázy	1–5
II. A	varle/nadvarle	5–10
II. B	prostata	20–30
III.	semenné vajíčky	65–75

Počáteční sekrece, tzv. preejakulát pochází z Cowperovy a Littrého žláz a jeho funkcí je lubrikace močové trubice a neutralizace zbytků kyselé moči. Další sekret pochází z nadvarlat a prostaty a obsahuje maximální koncentraci spermií. Poslední a zároveň největší část ejakulátu pochází ze semenných vajíčků.

Ejakulát může mít objem 2–5 ml, vzhledem se jedná o naředěnou opaleskující tekutinu o hustotě 1,043–1,102 g/ml. pH je mírně zásadité a pohybuje se od 7,2–7,8. Za jeho pufrací kapacitu vděčí HCO_3^- , CO_2 , vysokému obsahu bílkovin (25–55 g/l), kyselině citronové, pyruvátu a fosfátu.

Složky spermatu lze rozdělit na „buněčné“ a „nebuněčné“. Do buněčné složky patří především spermie, kterých se v ejakulátu vyskytuje přibližně 100 milionů spermií/ml, dále pak buňky plochého epitelu, leukocyty či spermatogenní buňky. Nebuněčnou složku, která tvoří >90 % objemu spermatu, nazýváme „semenná tekutina“. Významné složky semenné tekutiny jsou shrnuty v Tab. 2.

Tab. 2 – Významné složky lidské semenné tekutiny. Převzato a upraveno z: [2]

název složky	koncentrace (mg/ml)	hlavní zdroj
fosforylcholin	10,0	nadvarle

prostatický specifický antigen (PSA)	0,5–5,0	prostata
kyselina citronová	3,76	prostata
spermin	0,5–3,5	prostata
prostatická kyselá fosfatáza (PAP)	0,3–1,0	prostata
zinek	0,14	prostata
fruktóza	2,0	semenné vajíčky
celkové lipidy	1,85	semenné vajíčky
prostaglandiny	0,1–0,3	semenné vajíčky

Fruktóza je pro spermie hlavním zdrojem energie. Spermie jsou schopné využívat její anaerobní glykolýzu, tzv. fruktolýzu, k udržování vysokých poměrů mezi ATP a ADP, čímž zároveň zvyšují i svou pohyblivost. Prostaglandiny vyvolávají kontrakce hladkého svalstva ženského pohlavního ústrojí, které pomáhají spermiím dostat se rychleji k vajíčku. Lipidy jako je cholesterol a fosfolipidy pomáhají spermiím přežít teplotní či environmentální změny. Zinečnaté ionty mají antibakteriální funkci, a také jsou důležité pro koagulaci spermatu, protože vyvolávají konformační změny v proteinu semenogelinu, který poté tvoří nerozpustný komplex koagula. PSA má schopnost semenogelinu hydrolyzovat, čímž dává vznik produktům, které dokážou inhibovat motilitu spermií. PAP je glykoprotein, jehož substrátem je fosforylcholinofosfát. Spermin, který je oxidován diaminoxidázou za vzniku aldehydového produktu, je zodpovědný za typický zápach spermatu. Ačkoli přesná funkce kyseliny citronové není známa, předpokládá se, že je nezbytná pro udržení osmotické rovnováhy spermatu [3].

4.2 ZÁKLADNÍ VYŠETŘENÍ EJAKULÁTU

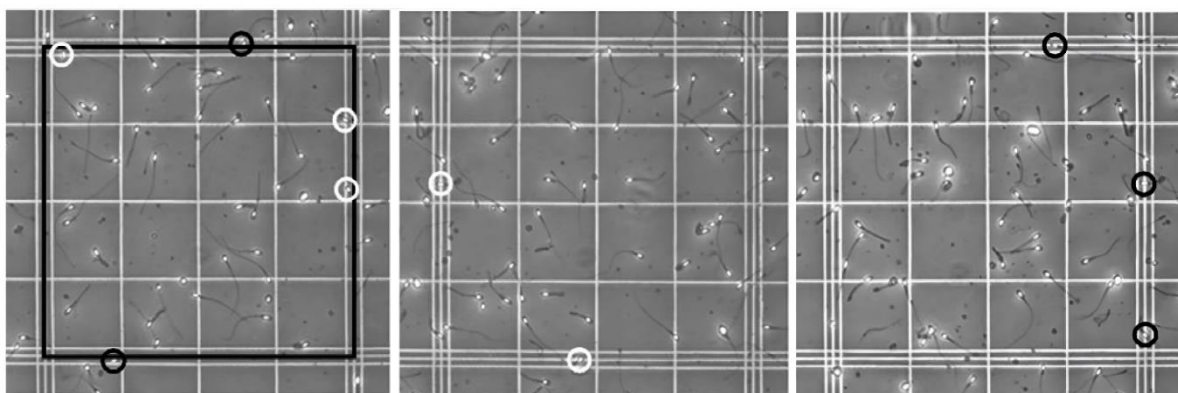
Mezi základní vyšetření ejakulátu dle WHO (World Health Organization) patří:

1. Hodnocení objemu ejakulátu, které poskytuje informace o sekrečních funkcích pohlavních žláz. Objem se nejčastěji měří zvážením vzorku v nádobě, do které byl odebrán.
2. Makroskopické hodnocení vzhledu ejakulátu. Normální zkapalněný ejakulát má homogenní, krémový, našedlý, opaleskující vzhled.
3. Hodnocení viskozity ejakulátu. Viskozita se hodnotí pomocí jednorázové plastové pipety, do které se ejakulát nasaje a poté se sleduje, jak z ní díky gravitaci vytéká. Normální ejakulát by měl tvořit malé kapky. Při abnormální viskozitě ejakulát tvoří vlákna dlouhá více než 2 cm.
4. Zápach ejakulátu. Jestliže ejakulát zapáchá jako moč

či hniloba, je pravděpodobné, že tento fakt má klinický význam a je nutné ho uvést ve zprávě. 5. Měření pH ejakulátu. pH ejakulátu by se mělo měřit u všech vzorků ve stejný čas a to ideálně 30 minut po odběru. Je to z toho důvodu, že *in vitro* dochází k postupným ztrátám CO₂, které vedou ke zvyšování pH. 6. Vyšetření ejakulátu pod mikroskopem.

Vyšetření pod mikroskopem zahrnuje: 1. Zhodnocení, zdali jsou v ejakulátu přítomny i jiné buňky než spermie, např. buňky plochého epitelu z urogenitálních cest, leukocyty nebo nezralé zárodečné buňky. 2. Hodnocení pohyblivosti spermií, které spočívá v rozdělení spermií do čtyř kategorií: Rychle progresivní (pohybující se 25 μm/s), pomalu progresivní (5 až <25 μm/s), neprogresivní (<5 μm/s) a nepohyblivé. 3. Test vitality spermií, který se provádí pomocí eosinu a nigrosinu. Není nutný, pokud je v ejakulátu alespoň 40 % pohyblivých spermií, avšak pokud tomu tak není, je tento test velice důležitý pro rozlišení mrtvých a živých nepohyblivých spermií. 4. Zjištění celkového počtu spermií. 5. Morfologický obraz spermií.

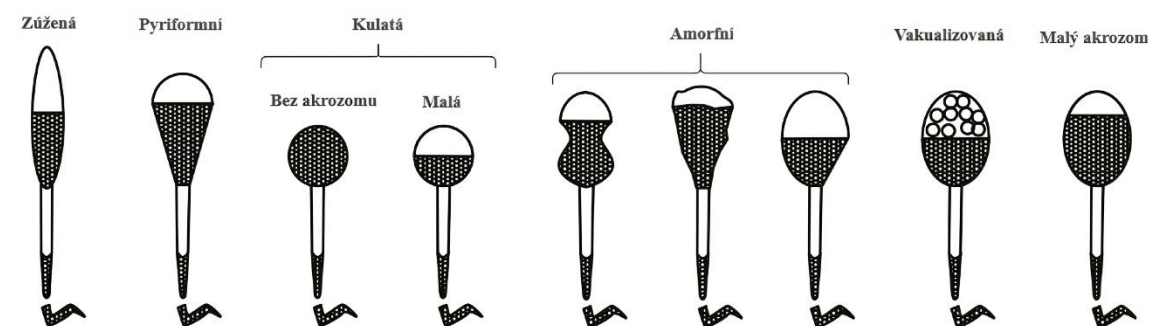
Celkový počet spermií v ejakulátu se vypočítá z koncentrace spermií a objemu ejakulátu. Ke stanovení koncentrace spermií se používá Neubauerův vylepšený hemocytometr. Počítá se nejméně 200 celých spermií, které jsou uvnitř čtverce a nedotýkají se horních a pravých stěn ve čtverci viz Obr. 13 (bílé kroužky jsou spermie, které se započítávají, černé se nezapočítávají). Jestliže je přítomno významnější množství spermií bez hlaviček či bičíků, nebo naopak jsou v preparátu přítomny spermie s vícero bičíky, je nutné odhadnout jejich koncentraci v poměru k celým spermiím a uvést tento fakt v protokolu. Pokud v preparátech nejsou opakovaně nacházeny spermie, může to svědčit o azoospermii, tedy je nutné provést centrifugaci ejakulátu a zhotovit nátěr ze sedimentu. Jestliže se prokáže, že spermie nejsou v preparátu přítomny ani po centrifugaci, potvrdí se tím stav azoospermie.



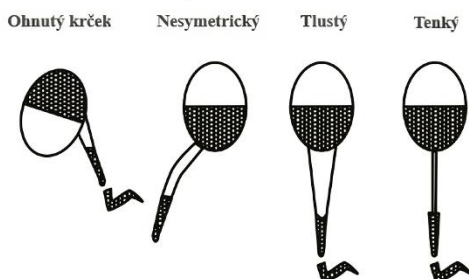
Obr. 13 – Počítání spermií ve čtvercích mřížky. Převzato a upraveno z: [10]

Morfologické vyšetření spermií má velký význam při určování diagnózy, protože podává informaci o funkčním stavu mužských reprodukčních orgánů, a to hlavně varlat a nadvarlat. „Normální“ morfologie spermií je velice důležitá jak pro spontánní otěhotnění, tak pro ART, protože pouze fyziologicky „normální“ spermie je schopná pronikat cervikálním hlenem a vázat se na ZP vajíčka. Samotné hodnocení se provádí v jasném poli, při zvětšení 1000x za použití imerzního oleje. Hodnotí se nejméně 200 spermií a zohledňuje se procento abnormálních spermií vůči normálním spermiím a procenta jednotlivých kategorií abnormálních spermií, kterými jsou: % H (hlavička), % NM (krček a střední část), % T (bičik) a % C (reziduální cytoplazma). Jestliže se v preparátu nachází více než 20 hlaviček bez ocásků na 100 spermií, je nutné tento fakt uvést v závěrečné zprávě. Příklady abnormalit spermií jsou uvedeny na Obr. 14 [61].

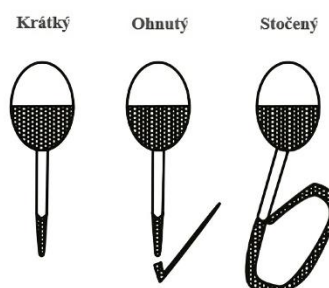
ANOMÁLIE HLAVIČKY:



ANOMÁLIE KRČKU A STŘEDNÍ ČÁSTI



ANOMÁLIE BIČÍKU



PŘEBÝTEK REZIDUÁLNÍ CYTOPLASMY



Obr. 14 – Schematické nákresy některých abnormálních forem lidských spermií. Převzato a upraveno z: [10]

4.3 POSOUZENÍ PARAMETRŮ EJAKULÁTU DŘÍVE A DNES

Požadavky na analýzu spermatu a parametry spermatu jsou stanoveny dle doporučení vycházejících z laboratorních příruček, které vydává WHO. Během let došlo v daných příručkách ke změnám mezních hodnot parametrů spermatu, jež jsou zmíněny v Tab. 3 [62].

Tab. 3 – Změny v mezních hodnotách parametrů ejakulátu dle příruček WHO. Převzato a upraveno z: [3]

charakteristika ejakulátu	WHO (1980)	WHO (1987)	WHO (1992)	WHO (1999)	WHO (2010)	WHO (2021)
objem (ml)	nedefinován	≥ 2	≥ 2	≥ 2	1,5	1,4
počet spermií ($10^6/\text{ml}$)	20–200	≥ 20	≥ 20	≥ 20	15	16
celkový počet spermií (10^6)	nedefinován	≥ 40	≥ 40	≥ 40	39	39
celková motilita (% motilních)	≥ 60	≥ 50	≥ 50	≥ 50	40	42
progresivní motilita	≥ 2	≥ 25 %	≥ 25 %	≥ 25 %	32 %	30 %
vitalita (% živých)	nedefinováno	≥ 50	≥ 75	≥ 75	58	54
morfologie (% normálních)	80,5	≥ 50	≥ 30	14	4	4
počet leukocytů ($10^6/\text{ml}$)	$< 4,7$	$< 1,0$	$< 1,0$	$< 1,0$	$< 1,0$	$< 1,0$

Koncem 20. století se věnovala velká pozornost koncentraci spermií a objemu ejakulátu, protože bylo známo, že od roku 1930 do roku 1991 tyto parametry klesly přibližně o 50 % [63]. Tento fakt vyplývá i ze studie (Auger *et al.* 1995), která se zabývala klesáním koncentrace spermií v letech 1973–1992. Bylo zjištěno, že koncentrace spermií klesala ročně o 2,1 % a tedy v roce 1973 byla průměrná koncentrace spermií $89 \times 10^6/\text{ml}$ a v roce 1992 $60 \times 10^6/\text{ml}$ [64]. Mezi lety 2008 a 2014 Wang *et al.* (2017) zkoumali vzorky spermatu od 5 210 dárců ze Shandong Human Sperm Bank v Číně a zjistili pokles objemu ejakulátu o 2,73 %, pokles koncentrace spermií o 6,89 %, snížení pohyblivosti spermií o 1,38 % a snížení celkového počtu spermií o 9,84 % ročně [65]. Pokles koncentrace spermií je globálním problémem a existují o něm záznamy z celého světa. Sengupta *et al.* (2015) se zabývali klesáním koncentrace spermií v africké populaci mezi lety 1965 a 2015. Zjistili, že průměrná koncentrace klesla o 72,6 % a že současná průměrná koncentrace činí $20,38 \times 10^6/\text{ml}$, což se blíží hraniční hodnotě

dle WHO. Dle Sengupty *et al.* je snížená koncentrace spermií zapříčiněna zejména epidemickými onemocněními, infekcemi pohlavních orgánů, pesticidy, toxicitou těžkých kovů a pravidelnou konzumací tabáku a alkoholu [66].

Li *et al.* (2023) analyzovali parametry spermatu a kinematické parametry spermií u 49 819 mužů navštěvujících reprodukční centrum v Číně. Analýza probíhala v letech 2015–2021 pomocí CASA (počítačem asistovaná analýza spermií). CASA poskytuje statistické údaje o vzorku a o kinematických parametrech včetně křivočaré rychlosti (VCL, $\mu\text{m/s}$), přímočaré rychlosti (VSL, $\mu\text{m/s}$), průměrné dráhové rychlosti (VAP, $\mu\text{m/s}$) a frekvenci bočních oscilačních pohybů hlavičky spermie kolem průměrné dráhy (BCF, Hz). Výsledkem této analýzy je zjištění, že parametry spermatu se sice snižují (viz Tab. 4), ale naopak kinematické parametry spermatu se zvyšují (viz Tab. 5), což vypovídá o tom, že zvýšená rychlost spermií může být kompenzačním mechanismem pro snížený počet a pohyblivost spermií [63].

Tab. 4 – Parametry ejakulátu v celkovém vzorku v letech 2015–2021. Převzato a upraveno z: [4]

rok	objem ejakulátu (ml)	celkový počet spermií ($\times 10^6$)	koncentrace spermií ($\times 10^6/\text{ml}$)	celková motilita (%)	progresivní motilita (%)
2015	3	116,96	38,65	53,40	41,96
2016	2,8	116,18	42,47	53,20	44,15
2017	2,5	110,10	42,21	41,90	35,06
2018	2,5	100,68	38,47	43,50	37,50
2019	2,5	87,90	36,55	46,10	39,22
2020	2,5	95,58	39,06	42,70	34,25
2021	2,0	83,75	37,78	44,00	35,68

Tab. 5 – Kinematické parametry spermií celkového vzorku v letech 2015–2021. Převzato a upraveno z: [5]

rok	VCL	VSL	VAP	BCF
2015	86,05 \pm 25,22	43,08 \pm 12,76	53,45 \pm 13,98	23,88 \pm 5,60
2016	91,31 \pm 23,77	44,19 \pm 11,94	55,84 \pm 12,81	23,45 \pm 6,20
2017	90,09 \pm 21,94	42,05 \pm 11,62	54,52 \pm 12,10	23,07 \pm 6,09
2018	94,94 \pm 21,09	40,94 \pm 9,37	55,54 \pm 10,22	22,45 \pm 5,80
2019	99,88 \pm 23,29	47,99 \pm 13,98	60,99 \pm 13,58	24,54 \pm 5,39
2020	100,55 \pm 27,08	56,30 \pm 16,91	65,98 \pm 17,40	27,40 \pm 7,04
2021	105,93 \pm 27,48	60,34 \pm 15,05	69,85 \pm 16,47	27,99 \pm 5,30

5 ZÁVĚR

Hlavní část předložené bakalářské práce tvoří příčiny mužské neplodnosti, které jsou zde rozděleny na genetické poruchy, dále poruchy způsobené zdravotním stavem a poruchy způsobené vnějšími vlivy.

Mezi syndromy, které doprovázejí mužskou neplodnost, řadíme mimo jiné i Klinefelterův syndrom a mikrodeleci chromozomu Y.

KS se fenotypově projevuje hypergonadotropním hypogonadismem, který má za následek progresivní tubulohyalinizaci a intersticiální testikulární fibrózu. Nejčastější reprodukční abnormalitou u KS je NOA. U mikrodelece Y se vyskytují tři fenotypy: AZFa je charakterizován úplnou absencí zárodečných buněk ve varleti, nízkým objemem varlat a vysokou hladinou FSH, AZFb se projevuje zástavou spermatogeneze a NOA, klinické projevy u AZFc jsou variabilní, vyskytuje se například oligozoospermie, azoospermie, syndrom „Sertoli cell-only“ a zástava spermatogeneze. Muži s cystickou fibrózou jsou neplodní převážně z důvodu oboustranné absence chámovodů, ke které dochází v důsledku tvorby abnormálně hustého a lepkavého hlenu, který ucpává chámovod a následně vede k jeho degeneraci. „Syndrom Noonanové“ se nejčastěji projevuje kryptorchismem či dysfunkcí Sertoliho buněk, což je nejspíše následkem abnormální funkce dráhy RAS, která zodpovídá za proliferaci a migraci zárodečných buněk.

Orchitida může být virového i bakteriálního původu. Ve většině případů se jedná o epididymo-orchitidu. Pro virové infekce je typické postižení hlavičky nadvarlete, zatímco pro bakteriální infekce je typické postižení ocasu nadvarlete. U poloviny pacientů vede epididymo-orchitida k atrofii varlat a abnormální spermatogenezi. U pacientů s COVID-19 se vyskytla nekrotizující epididymo-orchitida, která je důsledkem vazby viru na receptory ACE-2, které jsou exprimovány na Leydigových buňkách ve varlatech. Důsledkem *diabetes mellitus* je např. porucha metabolismu glukózy, která má dopad na pohyblivost spermií. Dále dochází k nadměrné akumulaci AGEs, které přímo aktivují oxidační stres. ROS mají schopnost peroxidovat lipidy v buněčné membráně buněk, což pozmění fluiditu membrány, a tím dojde k poškození spermií. Oxidační stres poškozuje integritu DNA, čímž urychlí apoptózu buněk a způsobuje endoteliální dysfunkci, která se následně projeví ED. Pro DM2 jsou typičtější zánětlivé stavy vedoucí k oxidačnímu stresu, pro DM1 je typický malý objem ejakulátu, snížená pohyblivost spermií a celkově vyšší riziko neplodnosti. S varikokélou se pojí

hypertermie šourku, která vede k tepelnému stresu varlat, změna mikroprostředí v důsledku refluxu metabolitů z ledvin, a oxidační stres. Kryptorchismus je nejčastější příčinou NOA.

Kouření tabáku snižuje aktivitu několika enzymů: SOD, CAT a GST má za následek peroxidaci lipidů v membráně spermií, ACR způsobuje sníženou indukovatelnost akrozomové reakce, CHK1 zvyšuje fragmentaci DNA. Zvýšené jsou naopak markery apoptózy, tedy Fas receptor a CASP 3. Tepelný stres snižuje produkci testosteronu Leydigovými buňkami, rozvolňuje těsné spoje v hematotestikulární bariéře, čímž narušuje její fluiditu, dále spouští apoptotickou dráhu. Akutní stres vede k zániku Sertoliho a Leydigových buněk v důsledku vysoké hladiny kortizolu. Endokrinní disruptory narušují vazby hormonů na receptory a následně ovlivňují molekulární dráhy, včetně apoptózy. Radioterapie a chemoterapie se zaměřují na rychle se dělící buňky, tedy poškozují i nezralé spermatogonie. Důsledkem operací rakoviny může být OA, anejakulace a retrográdní ejakulace.

Mezi lety 1930–1991 klesla koncentrace spermií a objem ejakulátu o 50 %. Z francouzské studie vyplývá, že průměrná koncentrace spermií v roce 1992 byla $60 \times 10^6/\text{ml}$, nová studie z Číny uvádí, že průměrná koncentrace spermií v roce 2021 byla $37,78 \times 10^6/\text{ml}$. Na druhou stranu důležitým poznatkem této nové studie je, že parametry ejakulátu se sice snižují, ale naopak kinematické parametry spermatu se zvyšují, což vypovídá o možném kompenzačním mechanismu, díky kterému zůstává zachovaná plodnost i přes nižší počet spermií.

6 POUŽITÁ LITERATURA

- [1] VOKURKA, Martin a HUGO, Jan. *Velký lékařský slovník*. 6., aktualiz. vyd. Jessenius. Praha: Maxdorf, 2006. ISBN 80-734-5105-0.
- [2] WEISS, Petr. *Sexuologie*. 1. vyd. Praha: Grada, 2010, s. 43-48. ISBN 987-80-247-2492-8.
- [3] KUMAR, Anand a SHARMA, Mona (ed.). *Basics of Human Andrology* [online]. Springer, 2017 [cit. 2024-04-18]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/978-981-10-3695-8>. ISBN 978-981-10-3695-8.
- [4] GILBERT, Scott F. *Developmental Biology* [online]. 6. vyd. Sinauer Associates INC International Concepts.,U.S., 2000 [cit. 2024-05-07]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10095/>. ISBN 0878932437.
- [5] SÁ, Rosália; FERRAZ, Luís; BARROS, Alberto a SOUSA, Mário. The Klinefelter Syndrome and Testicular Sperm Retrieval Outcomes [online]. *Genes (Basel)*. 2023, **14**(3), 647 [cit. 2024-04-04]. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/genes14030647>.
- [6] CHANG, Simon; SKAKKEBÆK, Anne a GRAVHOLT, Claus Højbjerg. Klinefelter syndrome and medical treatment: hypogonadism and beyond [online]. *Hormones*. 2015, **14**(4), 531–548 [cit. 2024-04-04]. Dostupné z: <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1622>.
- [7] DAVIS, Shanlee M.; ROGOL, Alan D. a ROSS, Judith L. Testis Development and Reproductive Options in Males with Klinefelter Syndrome [online]. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015, **44**(4), 843–865 [cit. 2024-04-04]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2015.07.008>.
- [8] COLACO, Stacy a MODI, Deepak. Genetics of the human Y chromosome and its association with male infertility [online]. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018, 16, 14 [cit. 2024-04-05]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0330-5>.
- [9] SHARMA, Himanshu; SHARMA, Ujjawal; KUMAR, Santosh; KUMAR SINGH, Shrawan; MAVADURU, Ravi Mohan S. a PRASAD, Rajendra. Prevalence of Y chromosome microdeletion in north Indian infertile males with spermatogenesis

- defect [online]. *Journal of Genetics*. 2021, **100**(39), 1-6 [cit. 2024-04-05].
Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s12041-021-01291-5>.
- [10] CIOPPI, Francesca; ROSTA, Viktoria a KRAUSZ, Csilla. Genetics of Azoospermia [online]. *Int J Mol Sci*. 2021, **22**(6), 3264 [cit. 2024-04-05].
Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/ijms22063264>.
- [11] BIENIEK, Jared M.; LAPIN, Craig D. a JARVI, Keith A. Genetics of CFTR and male infertility [online]. *Transl Androl Urol*. 2021, **10**(3), 1391–1400 [cit. 2024-04-06].
Dostupné z: <https://doi.org/10.21037/tau.2020.04.05>.
- [12] YOON, John C.; CASELLA, Julio Leey; LITVIN, Marina a DOBS, Adrian S. Male reproductive health in cystic fibrosis [online]. *J Cyst Fibros*. 2019, 18, 2, 105-110 [cit. 2024-04-06]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.08.007>
- [13] SOUZA, Denise Andréa Silva de; FAUCZ, Fábio Rueda; PEREIRA-FERRARI, Lilian; SOTOMAIOR, Vanessa Santos a RASKIN, Salmo. Congenital Bilateral Absence of the Vas Deferens as an Atypical Form of Cystic Fibrosis: Reproductive Implications and Genetic Counseling [online]. *Andrology*. 2018, **6**(1), 127–135 [cit. 2024-04-06].
Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/andr.12450>.
- [14] EDOUARD, Thomas a CARTAULT, Audrey. Gonadal function in Noonan syndrome [online]. *Annales d'Endocrinologie*. 2022, **83**(3), 203-206 [cit. 2024-04-08].
Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2022.04.008>.
- [15] PATTI, Giuseppa; SCAGLIONE, Marco; MAIORANO, Nadia Gabriella; ROSTI, Giulia; DIVIZIA, Maria Teresa; CAMIA, Tiziana; ROSE, Elena Lucia De; ZUCCONI, Alice; CASALINI, Emilio; NAPOLI, Flavia; IORGI, Natascia Di a MAGHNIE, Mohamad. Abnormalities of pubertal development and gonadal function in Noonan syndrome [online]. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023, 14, 1213098 [cit. 2024-04-08].
Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1213098>.
- [16] DAHLGREN, Jovanna a NOORDAM, Cees. Growth, Endocrine Features, and Growth Hormone Treatment in Noonan Syndrome [online]. *J Clin Med*. 2022, **11**(7), 2034 [cit. 2024-04-08]. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/jcm11072034>.

- [17] AZMAT, Chaudhary Ehtsham a VAITLA, Pradeep. *Orchitis* [online]. StatPearls, 2023 [cit. 2024-03-02]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553165/>.
- [18] WU, Han; WANG, Fei; TANG, Dongdong a HAN, Daishu. Mumps Orchitis: Clinical Aspects and Mechanisms [online]. *Front Immunol.* 2021, 12, 582946 [cit. 2024-03-02]. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.582946>.
- [19] ASLAN, Serdar a ERYURUK, Uluhan. Necrotizing Orchitis due to COVID-19 [online]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2021, 54, e0408-2021 [cit. 2024-03-02]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0408-2021>.
- [20] BENDARSKA-CZERWIŃSKA, Anna; ZMARZŁY, Nikola; MORAWIEC, Emilia; PANFIL, Agata; BRYŚ, Kamil; CZARNIECKA, Justyna; OSTENDA, Aleksander; DZIOBEK, Konrad; SAGAN, Dorota; BORÓN, Dariusz; MICHALSKI, Piotr; PALLAZO-MICHALSKA, Veronica a GRABAREK, Beniamin Oskar. Endocrine disorders and fertility and pregnancy: An update [online]. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023, 13, 970439 [cit. 2024-03-01]. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.970439>.
- [21] TAVOOSIAN, Ali; AHMADI, Sana a AGHAMIR, Seyed Mohammad Kazem. Necrotizing Epididymo-Orchitis: A Rare Manifestation of COVID-19 [online]. *Case Rep Urol.* 2022, 2022, 1891429, 4 [cit. 2024-03-07]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1155/2022/1891429>.
- [22] LOTTI, Francesco a MAGGI, Mario. Effects of diabetes mellitus on sperm quality and fertility outcomes: Clinical evidence [online]. *Andrology.* 2023, 11(2), 399-416 [cit. 2024-03-08]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/andr.13342>.
- [23] HUANG, Runchun; CHEN, Jiawang; GUO, Buyu; JIANG, Chenjun a SUN, Weiming. Diabetes-induced male infertility: potential mechanisms and treatment options [online]. *Mol Med.* 2024, 30(1), 11 [cit. 2024-03-08]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1186/s10020-023-00771-x>.
- [24] DAI, Mengyuan; GUO, Weijie; ZHU, San; GONG, Guidong; CHEN, Mei; ZHONG, Zhuoling; GUO, Junling a ZHANG, Yaoyao. Type 2 diabetes mellitus and the risk of abnormal spermatozoa: A Mendelian randomization study [online]. *Front Endocrinol*

- (*Lausanne*). 2022, 13, 1035338 [cit. 2024-03-08].
Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1035338>.
- [25] FACONDO, Paolo; LODOVICO, Elena Di; DELBARBA, Andrea; ANELLI, Valentina; PEZZAIOLI, Letizia Chiara; FILIPPINI, Erica; CAPPELLI, Carlo; CORONA, Giovanni a FERLIN, Alberto. The impact of diabetes mellitus type 1 on male fertility: Systematic review and meta-analysis [online]. *Andrology*. 2022, **10**(3), 426-440 [cit. 2024-03-08]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/andr.13140>.
- [26] ZHU, Xiao-Bin; NIU, Zhi-Hong; FAN, Wei-Min; SHENG, Chang-Sheng a CHEN, Qian. Type 2 diabetes mellitus and the risk of male infertility: a Mendelian randomization study [online]. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023, 14, 1279058 [cit. 2024-03-08]. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1279058>.
- [27] DING, Guo-Lian; LIU, Ye; LIU, Miao-E; PAN, Jie-Xue; GUO, Meng-Xi; SHENG, Jian-Zhong a HUANG, He-Feng. The effects of diabetes on male fertility and epigenetic regulation during spermatogenesis [online]. *Asian J Androl*. 2015, **17**(6), 948–953 [cit. 2024-03-08]. Dostupné z: <https://doi.org/10.4103/1008-682X.150844>.
- [28] CONDORELLI, Rosita A.; VIGNERA, Sandro La; MONGIOÌ, Laura M.; ALAMO, Angela a CALOGERO, Aldo E. Diabetes Mellitus and Infertility: Different Pathophysiological Effects in Type 1 and Type 2 on Sperm Function [online]. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018, 9, 268 [cit. 2024-03-08]. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00268>.
- [29] ALSAIKHAN, Bader; ALRABEEAH, Khalid; DELOUYA, Guila a ZINI, Armand. Epidemiology of varicocele [online]. *Asian J Androl*. 2016, **18**(2), 179–181 [cit. 2024-03-11]. Dostupné z: <https://doi.org/10.4103/1008-682X.172640>.
- [30] NAPOLITANO, Luigi; PANDOLFO, Savio Domenico; AVETA, Achille; CIRIGLIANO, Lorenzo; MARTINO, Raffaele; MATTIELLO, Gennaro; CELENTANO, Giuseppe; BARONE, Biagio; ROSATI, Cludia; LA ROCCA, Roberto; SPENA, Gianluca a SPIRITO, Lorenzo. The Management of Clinical Varicocele: Robotic Surgery Approac [online]. *Front Reprod Health*. 2022, 4, 791330 [cit. 2024-03-11]. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/frph.2022.791330>.

- [31] BAIGORRI, Brian F. a DIXON, Robert G. Varicocele: A Review [online]. *Semin Intervent Radiol.* 2016, **33**(3), 170-176 [cit. 2024-03-11]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1055/s-0036-1586147>.
- [32] ESTEVES, Sandro C. What is varicocele? [online]. *Int Braz J Urol.* 2023, **49**(4), 525-526 [cit. 2024-03-12]. Dostupné z: <https://www.intbrazjurol.com.br/pdf/vol49n04/IBJU20230406.pdf>
- [33] ELAMO, Heidi P.; VIRTANEN, Helena E. a TOPPARI, Jorma. Genetics of cryptorchidism and testicular regression [online]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2022, **36**(1) [cit. 2024-03-13]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2022.101619>.
- [34] ELSETH, Anna a HATLEY, Robyn M. *Orchiopexy* [online]. StatPearls. 2023 [cit. 2024-02-26]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560904/>.
- [35] GURNEY, Jason K.; MCGLYNN, Katherine A.; STANLEY, James; MERRIMAN, Tony; SIGNAL, Virginia; SHAW, Caroline; EDWARDS, Richard; RICHIARDI, Lorenzo; HUSTON, John a SARFATI, Diana. Risk factors for cryptorchidism [online]. *Nat Rev Urol.* 2017, **14**(9), 534–548 [cit. 2024-03-13]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/nrurol.2017.90>.
- [36] DOCAMPO, Maria José a HADZISELIMOVIC, Faruk. Molecular Pathology of Cryptorchidism-Induced Infertility [online]. *Sex Dev.* 2016, **9**(5), 269–278 [cit. 2024-03-13]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1159/000442059>.
- [37] BISCONTI, Marie; SIMON, Jean-François; GRASSI, Sarah; LEROY, Baptiste; MARTINET, Baptiste; ARCOLIA, Vanessa; ISACHENKO, Vladimir a HENNEBERT, Elise. Influence of Risk Factors for Male Infertility on Sperm Protein Composition [online]. *Int J Mol Sci.* 2021, **22**(23) [cit. 2024-03-14]. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/ijms222313164>.
- [38] PRACTICE COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE. Smoking and infertility: a committee opinion [online]. *Fertil Steril.* 2018, **110**(4), 611-618 [cit. 2024-03-14]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.06.016>.

- [39] QIN, De-Zhe; CAI, Hui; HE, Chen; YANG, Dong-Hui; SUN, Jing; HE, Wen-Lai; LI, Ba-Lun; HUA, Jin-Lian a PENG, Sha. Melatonin relieves heat-induced spermatocyte apoptosis in mouse testes by inhibition of ATF6 and PERK signaling pathways [online]. *Zool Res.* 2021, **42**(4), 514–524 [cit. 2024-03-19]. Dostupné z: <https://doi.org/10.24272/j.issn.2095-8137.2021.041>.
- [40] CAI, Hui; QIN, Dezhe a PENG, Sha. Responses and coping methods of different testicular cell types to heat stress: overview and perspectives [online]. *Biosci Rep.* 2021, **41**(6) [cit. 2024-03-20]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1042/BSR20210443>.
- [41] WANG, Jia; GAO, Wei-Jun; DENG, Shou-Long; LIU, Xiang; JIA, Hua a MA, Wen-Zhi. High temperature suppressed SSC self-renewal through S phase cell cycle arrest but not apoptosis [online]. *Stem Cell Res Ther.* 2019, 10, 227 [cit. 2024-03-20]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1335-5>.
- [42] KUMAR, Mayank; ZILATE, Sarju a GUPTA, Chirag. Effect of Stress and Caffeine on Male Infertility [online]. *Cureus.* 2022, **14**(8) [cit. 2024-03-19]. Dostupné z: <https://doi.org/10.7759/cureus.28487>.
- [43] WANG, Yueying; CAO, Longqiao a LIU, Xiaoran. Ghrelin alleviates endoplasmic reticulum stress and inflammation-mediated reproductive dysfunction induced by stress [online]. *J Assist Reprod Genet.* 2019, **36**(11), 2357–2366 [cit. 2024-03-19]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s10815-019-01589-5>.
- [44] CARGNELUTTI, F.; NISIO, A. Di; PALLOTTI, F.; SPAZIANI, M.; TARSITANO, M. G.; PAOLI, D. a FORESTA, C. Risk factors on testicular function in adolescents [online]. *J Endocrinol Invest.* 2022, **45**(9), 1625–1639 [cit. 2024-03-15]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s40618-022-01769-8>.
- [45] PALLOTTI, Francesco; PELLONI, Marianna; GIANFRILLI, Daniele; LENZI, Andrea; LOMBARDO, Francesco a PAOLI, Donatella. Mechanisms of Testicular Disruption from Exposure to Bisphenol A and Phtalates [online]. *J Clin Med.* 2020, **9**(2) [cit. 2024-03-15]. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/jcm9020471>.

- [46] HUANG, Zhenyue a BERG, William T. Iatrogenic effects of radical cancer surgery on male fertility [online]. *Fertil Steril*. 2021, **116**(3), 625-629 [cit. 2024-03-18]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.07.1200>.
- [47] SIGMAN, Mark. Iatrogenic male infertility: medical and surgical treatments that impair male fertility [online]. *Fertil Steril*. 2021, **116**(3), 609-610 [cit. 2024-03-18]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.07.1201>.
- [48] VELEZ, Danielle a OHLANDER, Samuel. Medical therapies causing iatrogenic male infertility [online]. *Fertil Steril*. 2021, **116**(3), 618-624 [cit. 2024-03-18]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.07.1202>.
- [49] JOHNSON, Dane a SANDLOW, Jay. Treatment of varicoceles: techniques and outcomes [online]. *Fertility and Sterility*. 2017, **108**(3), 378-384 [cit. 2024-02-21]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.07.020>.
- [50] TIAN, Ru-Hui; ZHAO, Liang-Yu; CHEN, Hui-Xing; YANG, Chao; LI, Peng; HUANG, Yu-Hua; WAN, Zhong; ZHI, Er-Lei; YAO, Chen-Cheng a LI, Zheng. Microsurgical subinguinal varicocelectomy with spermatic cord double traction and vein stripping [online]. *Asian J Androl*. 2020, **22**(2), 208–212 [cit. 2024-02-22]. Dostupné z: https://doi.org/10.4103/aja.aja_118_19.
- [51] PAJOVIC, B.; RADOJEVIC, N.; DIMITROVSKI, A.; RADOVIC, M.; ROLOVIC, R. a VUKOVIC, M. Advantages of microsurgical varicocelectomy over conventional techniques [online]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015, **19**(4), 532-538 [cit. 2024-02-22]. Dostupné z: <https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/532-538.pdf>.
- [52] HALPERN, Joshua; MITTAL, Sameer; PEREIRA, Keith; BHATIA, Shivank a RAMASAMY, Ranjith. Percutaneous embolization of varicocele: technique, indications, relative contraindications, and complications [online]. *Asian J Androl*. 2016, **18**(2), 234–238 [cit. 2024-02-23]. Dostupné z: <https://doi.org/10.4103/1008-682X.169985>.

- [53] JANOSEK-ALBRIGHT, Kirsten J.C.; SCHLEGEL, Peter N. a DABAJA, Ali A. Testis sperm extraction [online]. *Asian Journal of Urology*. 2015, **2**(2), 79-84 [cit. 2024-02-19]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ajur.2015.04.018>.
- [54] HAO, L.; LI, Z.-G.; HE, H.-G.; ZHANG, Z.-G.; ZHANG, J.-J.; DONG, Y.; LI, Z.-B. a HAN, C.-H. Application of percutaneous epididymal sperm aspiration in azoospermia [online]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017, **21**(5), 1032-1035 [cit. 2024-02-19]. Dostupné z: <https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/1032-1035-Application-of-percutaneous-epididymal-sperm-aspiration-in-azoospermia.pdf>.
- [55] BERNIE, Aaron M; RAMASAMY, Ranjith; STEMBER, Doron S a STAHL, Peter J. Microsurgical epididymal sperm aspiration: indications, techniques and outcomes [online]. *Asian Journal of Andrology*. 2013, **15**(1), 40-43 [cit. 2024-02-13]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/aja.2012.114>. ISSN 1008-682X.
- [56] BITTNER, Lukáš. Metody chirurgické extrakce spermií u azoospermických pacientů [online]. *Urologie pro praxi*. 2020, **21**(1), 31-33 [cit. 2024-02-19]. Dostupné z: <https://doi.org/10.36290/uro.2020.020>.
- [57] ALKANDARI, Mohammad H.; MORYOUSEF, Joseph; PHILLIPS, Simon a ZINI, Armand. Testicular Sperm Aspiration (TESA) or Microdissection Testicular Sperm Extraction (Micro-tese): Which Approach is better in Men with Cryptozoospermia and Severe Oligozoospermia? [online]. *Urology*. 2021, 154, 164-169 [cit. 2024-02-20]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2021.04.037>.
- [58] AYDOS, Kaan a AYDOS, Oya Sena. Sperm Selection Procedures for Optimizing the Outcome of ICSI in Patients with NOA [online]. *J Clin Med*. 2021, **10**(12), 1-31 [cit. 2024-02-20]. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/jcm10122687>.
- [59] PATEL, Sagar R.; PARK, Bridget; REDDY, Amit; FISHER, Sam; RIVERA MIRABAL, Jorge L. a LIPSHULTZ, Larry I. Testicular Core Extraction: Important Technique for Determining Sperm Retrieval Method in Non-obstructive Azoospermia [online]. *Urology*. 2023, 173, 87-91 [cit. 2024-02-20]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2022.12.017>.

- [60] YAFI, Faysal A. a ZINI, Armand. Percutaneous Epididymal Sperm Aspiration for Men With Obstructive Azoospermia: Predictors of Successful Sperm Retrieval [online]. *Urology*. 2013, **82**(2), 341-344 [cit. 2024-02-20]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2013.04.014>.
- [61] WORLD HEALTH ORGANIZATION a HRP (ed.). *WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen* [online]. 6. vyd. 2021 [cit. 2024-04-17]. Dostupné z: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/343208/9789240030787-eng.pdf?sequence=1>. ISBN 978-92-4-003078-7.
- [62] SHARMA, Nidhi; CHAKRABARTI, Sudakshina; BARAK, Yona a ELLENBOGEN, Adrian (ed.). *Innovations In Assisted Reproduction Technology* [online]. IntechOpen, 2020 [cit. 2024-05-05]. Dostupné z: <https://doi.org/10.5772/intechopen.77538>. ISBN 978-1-83880-549-4.
- [63] LI, Yanquan; LU, Tingting; WU, Zhengmu; WANG, Zhengquan; YU, Ting; WANG, Hanshu; TANG, Chunhua a ZHOU, Yuchuan. Trends in sperm quality by computer-assisted sperm analysis of 49,189 men during 2015–2021 in a fertility center from China [online]. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023, 14, 1194455 [cit. 2024-05-05]. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1194455>.
- [64] AUGER, Jacques; KUNSTMANN, Jean Marie; CZYGLIK, Françoise a JOUANNET, Pierre. Decline in Semen Quality among Fertile Men in Paris during the Past 20 Years [online]. *The New England Journal of Medicine*. 1995, **332**(5), 281-285 [cit. 2024-05-05]. Dostupné z: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199502023320501>
- [65] WANG, Li; ZHANG, Lin; SONG, Xiao-Hui; ZHANG, Hao-Bo; XU, Cheng-Yan a CHEN, Zi-Jiang. Decline of semen quality among Chinese sperm bank donors within 7 years (2008–2014) [online]. *Asian J Androl*. 2017, **19**(5), 521–525 [cit. 2024-05-05]. Dostupné z: <https://doi.org/10.4103/1008-682X.179533>.
- [66] SENGUPTA, Pallav; NWAGHA, Uchenna; DUTTA, Sulagna; KRAJEWSKA-KULAK, Elzbieta a IZUKA, Emmanuel. Evidence for decreasing sperm count in African population from 1965 to 2015 [online]. *Afr Health Sci*. 2017, **17**(2), 418–427 [cit. 2024-05-05]. Dostupné z: <https://doi.org/10.4314/ahs.v17i2.16>.

7 ZDROJE OBRÁZKŮ

- [1] ČIHÁK, Radomír. *Anatomie 2*. Praha: Grada, 2013. ISBN 987-80-247-9210-1.
- [2] GILBERT, Scott F. *Developmental Biology* [online]. 6. vyd. Sinauer Associates INC International Concepts., U.S., 2000 [cit. 2024-05-07]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10095/>. ISBN 0878932437.
- [3] KUMAR, Anand a SHARMA, Mona (ed.). *Basics of Human Andrology* [online]. Springer, 2017 [cit. 2024-04-18]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/978-981-10-3695-8>. ISBN 978-981-10-3695-8.
- [4] ESTEVES, Sandro C. *Enlargement of the veins in the scrotum* [online]. In: *Int Braz J Urol*. 2023 [cit. 2024-03-12]. Dostupné z: <https://www.intbrazjurol.com.br/pdf/vol49n04/IBJU20230406.pdf>
- [5] *Cryptorchidism* [online]. In: *Aornjournal*. 2019 [cit. 2024-02-26]. Dostupné z: <https://aornjournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/aorn.12591>.
- [6] GURNEY, Jason K.; MCGLYNN, Katherine A.; STANLEY, James; MERRIMAN, Tony; SIGNAL, Virginia; SHAW, Caroline; EDWARDS, Richard; RICHIARDI, Lorenzo; HUSTON, John a SARFATI, Diana. *Descent of the testis in humans* [online]. In: *Nat Rev Urol*. 2017 [cit. 2024-03-13]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/nrurol.2017.90>.
- [7] *Varicose veins* [online]. In: *VIR Clinic* [online] [cit. 2024-04-30]. Dostupné z: <https://virclinic.com/infertility-and-gynac/varicocele/>.
- [8] MEHTA, Akanksha a GOLDSTEIN, Marc. *Incisions used for varicocelectomy. An inguinal or subinguinal approach is best suited for microsurgical varicocelectomy* [online]. In: *PubMed Central* [cit. 2024-02-23]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3739135/>.
- [9] *Ivf-tesa-pesa-tese-mesa* [online]. In: *IVF TREATMENT ISTAMBUL* [cit. 2024-02-20]. Dostupné z: <https://www.ivftreatmentistanbul.com/pesa-tesa-mesa>.
- [10] WORLD HEALTH ORGANIZATION a HRP (ed.). *WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen* [online]. 6. vyd. 2021 [cit. 2024-04-17].

Dostupné z: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/343208/9789240030787-eng.pdf?sequence=1>. ISBN 978-92-4-003078-7.

8 ZDROJE TABULEK

- [1] KUMAR, Anand a SHARMA, Mona (ed.). *Basics of Human Andrology* [online]. Springer, 2017, s. 164 [cit. 2024-04-18]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/978-981-10-3695-8>. ISBN 978-981-10-3695-8.
- [2] KUMAR, Anand a SHARMA, Mona (ed.). *Basics of Human Andrology* [online]. Springer, 2017, s. 167 [cit. 2024-04-18]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/978-981-10-3695-8>. ISBN 978-981-10-3695-8.
- [3] SHARMA, Nidhi; CHAKRABARTI, Sudakshina; BARAK, Yona a ELLENBOGEN, Adrian (ed.). *Innovations In Assisted Reproduction Technology* [online]. IntechOpen, 2020, s. 6 [cit. 2024-05-05]. Dostupné z: <https://doi.org/10.5772/intechopen.77538>. ISBN 978-1-83880-549-4.
- [4] LI, Yanquan; LU, Tingting; WU, Zhengmu; WANG, Zhengquan; YU, Ting; WANG, Hanshu; TANG, Chunhua a ZHOU, Yuchuan. Trends in sperm quality by computer-assisted sperm analysis of 49,189 men during 2015–2021 in a fertility center from China [online]. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023, s. 4, 1194455 [cit. 2024-05-05]. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1194455>.
- [5] LI, Yanquan; LU, Tingting; WU, Zhengmu; WANG, Zhengquan; YU, Ting; WANG, Hanshu; TANG, Chunhua a ZHOU, Yuchuan. Trends in sperm quality by computer-assisted sperm analysis of 49,189 men during 2015–2021 in a fertility center from China [online]. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023, s. 6, 1194455 [cit. 2024-05-05]. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1194455>.