

EUROPEAN ASSOCIATION OF UROLOGY

# Guidelines EAU pro mužskou neplodnost

G.R. DOHLE, A. JUNGWIRTH, G. COLPI,  
A. GIWERCMAN, T. DIEMER, T.B. HARGREAVE

## OBSAH

1. ÚVOD .....	8	4.10 Genetické poradenství a ICSI .....	16
1.1 Definice .....	8	4.11 Závěr .....	16
1.2 Epidemiologie a příčina vzniku .....	8	4.12 Doporučení .....	16
1.3 Prognostické faktory .....	8	4.13 Literatura .....	17
1.4 Doporučení .....	8	5. OBSTRUKČNÍ AZOOSPERMIE .....	19
1.5 Literatura .....	8	5.1 Definice .....	19
2. VYŠETŘENÍ .....	9	5.2 Klasifikace .....	20
2.1 Analýza ejakulátu .....	9	5.2.1 Intratestikulární obstrukce .....	20
2.1.1 Frekvence analýz ejakulátu .....	9	5.2.2 Epididymální obstrukce .....	20
2.2 Doporučení .....	9	5.2.3 Obstrukce chámovodu .....	20
2.3 Literatura .....	9	5.2.4 Obstrukce ejakulačních duktů .....	20
3. PRIMÁRNÍ SELHÁNÍ SPERMATOGENEZE .....	9	5.2.5 Funkční obstrukce distálních semenných cest .....	20
3.1 Definice .....	9	5.3 Diagnostické metody .....	20
3.2 Příčina vzniku .....	9	5.3.1 Klinická anamnéza .....	20
3.3 Anamnéza a fyzikální vyšetření .....	9	5.3.2 Klinické vyšetření .....	20
3.4 Vyšetření .....	10	5.3.3 Analýza ejakulátu .....	21
3.4.1 Analýza ejakulátu .....	10	5.3.4 Měření hormonálních hladin .....	21
3.4.2 Stanovení hormonálních hladin .....	10	5.3.5 Ultrasonografie .....	21
3.4.3 Testikulární biopsie .....	10	5.3.6 Testikulární biopsie .....	21
3.5 Léčba .....	10	5.4 Léčba .....	21
3.6 Závěr .....	10	5.4.1 Intratestikulární obstrukce .....	21
3.7 Doporučení .....	11	5.4.2 Epididymální obstrukce .....	21
3.8 Literatura .....	11	5.4.3 Obstrukce proximální části chámovodu .....	22
4. GENETICKÉ PORUCHY INFERTILNÍCH MUŽŮ .....	12	5.4.4 Obstrukce distální části chámovodu .....	22
4.1 Úvod .....	12	5.4.5 Obstrukce ejakulačních duktů .....	22
4.2 Chromozomální abnormality .....	12	5.5 Závěr .....	22
4.2.1 Chromozomální abnormality spermíí .....	12	5.6 Doporučení .....	22
4.2.2 Chromozomální abnormality pohlavních hormonů .....	13	5.7 Literatura .....	22
4.2.3 Autozomální abnormality .....	13	6. VARIKOKÉLA .....	23
4.2.4 Translokace .....	13	6.1 Úvod .....	23
4.3 Genetické defekty .....	13	6.2 Klasifikace .....	24
4.3.1 Poruchy vázané na chromozom X a mužská infertilita .....	13	6.3 Diagnostika .....	24
4.3.2 Kallmanův syndrom .....	13	6.4 Základní úvahy .....	24
4.3.3 Androgenní insenzitivita: Reifensteinův syndrom .....	13	6.5 Léčba .....	25
4.3.4 Další poruchy vázané na chromozom X .....	13	6.6 Závěr .....	25
4.3.5 Poruchy vázané na chromozom X nesouvisející s mužskou infertilitou .....	13	6.7 Doporučení .....	25
4.4 Gen Y a mužská infertilita .....	14	6.8 Literatura .....	25
4.4.1 Úvod .....	14	7. HYPOGONADIZMUS .....	26
4.4.2 Klinický důsledek mikrodelecí chromozomu Y .....	14	7.1 Úvod .....	26
4.4.2.1 Vyšetření mikrodelecí chromozomu Y .....	15	7.2 Hypogonadotropní hypogonadizmus: příčina vzniku, diagnostika a řešení .....	27
4.4.2.2 Doporučení .....	15	7.3 Hypergonadotropní hypogonadizmus: příčina vzniku, diagnostika a řešení .....	27
4.4.3 Autozomální defekty se závažnými abnormalitami fenotypu a infertilitou .....	15	7.4 Závěr .....	27
4.5 Mutace cystické fibrózy a mužská infertilita .....	15	7.5 Doporučení .....	27
4.6 Unilaterální nebo bilaterální absence nebo abnormalita chámovodu a renální anomálie .....	15	7.6 Literatura .....	27
4.7 Další genetické poruchy .....	16	8. KRYPTORCHIZMUS .....	28
4.8 Neznámé genetické poruchy .....	16	8.1 Úvod .....	28
4.9 Genetické a DNA abnormality spermíí .....	16	8.2 Incidence kryptorchizmu .....	28
		8.3 Sestup varlat a jeho poruchy .....	28
		8.4 Hormonální ovlivnění sestupu varlat .....	28
		8.5 Patofyziologické důsledky nedostatečně sestoupých varlat .....	28
		8.5.1 Degenerace zárodečných buněk .....	28

8.5.2 Souvislost s fertilitou .....	28	11.7 Doporučení .....	36
8.5.3 Tumory ze zárodečných buněk .....	28	11.8 Literatura .....	37
8.6 Léčba nesestoupých varlat .....	29	<b>12. MALIGNÍ ONEMOCNĚNÍ ZE ZÁRODEČNÝCH BUNĚK A TESTIKULÁRNÍ MIKROKALCIFIKACE .....</b>	<b>39</b>
8.6.1 Hormonální léčba .....	29	12.1 Maligní onemocnění ze zárodečných buněk a mužská infertilita .....	39
8.6.2 Operační léčba .....	29	12.2 Testikulární karcinom ze zárodečných buněk a reprodukční funkce .....	39
8.7 Závěr .....	29	12.3 Testikulární mikrolitiáza .....	39
8.8 Doporučení .....	29	12.4 Doporučení .....	39
8.9 Literatura .....	29	12.5 Literatura .....	40
<b>9. IDIOPATICKÁ MUŽSKÁ INFERTILITA .....</b>	<b>30</b>	<b>13. PORUCHY EJAKULACE .....</b>	<b>40</b>
9.1 Úvod .....	30	13.1 Definice .....	40
9.2 Empirická léčba .....	30	13.2 Klasifikace a příčina vzniku .....	40
9.3 Doporučení .....	30	13.2.1 Anejakulace .....	40
9.4 Literatura .....	30	13.2.2 Anorgazmie .....	40
<b>10. MUŽSKÁ ANTIKONCEPCE .....</b>	<b>30</b>	13.2.3 Opožděná ejakulace .....	40
10.1 Úvod .....	30	13.2.4 Retrogradní ejakulace .....	40
10.2 Vazektomie .....	31	13.2.5 Astenická ejakulace .....	41
10.2.1 Operační techniky .....	31	13.2.6 Předčasná ejakulace .....	41
10.2.2 Komplikace .....	31	13.2.7 Bolestivá ejakulace .....	41
10.2.3 Selhání vazektomie .....	32	13.3 Diagnostika .....	41
10.2.4 Poradenství .....	32	13.3.1 Klinická anamnéza .....	41
10.3 Zrušení vazektomie .....	32	13.3.2 Fyzikální vyšetření .....	41
10.3.1 Délka období po provedení vazektomie .....	32	13.3.3 Rozbor moči po ejakulaci .....	41
10.3.2 Epididymovazostomie .....	32	13.3.4 Mikrobiologické vyšetření .....	41
10.3.3 Mikrochirurgické zrušení vazektomie versus získání spermií z epididymis nebo varlat a ICSI .....	32	13.3.5 Alternativní diagnostický postup .....	42
10.4 Závěr .....	32	13.4 Léčba .....	42
10.5 Doporučení .....	32	13.5 Etiologická léčba .....	42
10.6 Literatura .....	32	13.6 Symptomatická léčba .....	42
<b>11. INFEKCE MUŽSKÝCH PŘÍDATNÝCH ŽLÁZ (MAGI) .....</b>	<b>33</b>	13.6.1 Předčasná ejakulace .....	42
11.1 Úvod .....	33	13.6.2 Retrogradní ejakulace .....	42
11.2 Uretritida .....	33	13.6.3 Anejakulace .....	42
11.2.1 Diagnostika a léčba .....	33	13.7 Závěr .....	43
11.3 Prostatitida .....	33	13.8 Doporučení .....	43
11.3.1 Mikrobiologie .....	34	13.9 Literatura .....	43
11.3.2 Diagnostika .....	34	<b>14. KRYOPREZERVACE EJAKULÁTU</b>	
11.3.3 Analýza ejakulátu .....	34	14.1 Definice .....	43
11.3.4 Mikrobiologické nálezy .....	34	14.2 Úvod .....	43
11.3.5 Leukocyty .....	34	14.3 Indikace pro uchování .....	43
11.3.6 Kvalita spermogramu .....	35	14.4 Preventivní opatření a techniky .....	44
11.3.7 Alterace semenné tekutiny .....	35	14.4.1 Zmrazení a rozmrazení .....	44
11.3.8 Glandulární sekreční dysfunkce .....	35	14.4.2 Kryoprezervace velmi malého počtu spermií .....	44
11.3.9 Protilátky proti spermiím .....	35	14.4.3 Zjištění přítomnosti infekce a preventivní zkřížené vyšetření .....	44
11.3.10 Reaktivní sloučeniny kyslíku .....	35	14.4.4 Preventivní opatření předcházející ztrátě skladovaného materiálu .....	45
11.3.11 Terapie .....	35	14.4.5 Vzorky tzv. sirotků .....	45
11.4 Orchitida a epididymoorchitida .....	35	14.5 Biologické aspekty .....	45
11.4.1 Úvod .....	35	14.6 Závěr .....	45
11.4.2 Diagnostika .....	35	14.7 Doporučení .....	45
11.4.3 Analýza ejakulátu .....	35	14.8 Literatura .....	45
11.4.4 Terapie .....	35	<b>15. ÚROVEŇ DŮKAZU A STUPEŇ DOPORUČENÍ GUIDELINES</b>	<b>46</b>
11.5 Epididymitida .....	36	15.1 Literatura .....	46
11.5.1 Úvod .....	36	<b>16. ZKRATKY UŽITÉ V TEXTU .....</b>	<b>46</b>
11.5.2 Diagnostika .....	36		
11.5.3 Analýza ejakulátu .....	36		
11.5.4 Terapie .....	36		
11.6 Závěr .....	36		

## 1. ÚVOD

### 1.1 Definice

Infertilita je neschopnost sexuálně aktivního páru neuzívajícího antikoncepci dosáhnout v průběhu jednoho roku otěhotnění (WHO) [1].

### 1.2 Epidemiologie a příčina vzniku

Přibližně 25 % párů nedosáhne v průběhu 1 roku otěhotnění, 15 % z nich vyhledá lékařskou pomoc pro léčbu infertility a méně než 5 % párů zůstane nedobrovolně bezdětných. Infertilita postihuje muže i ženy. Přibližně u 50 % nedobrovolně bezdětných párů je příčinou infertility mužský faktor. V případě, že je infertilita zapříčiněna jediným faktorem, může plodný partner kompenzovat méně fertillního partnera. U mnoha párů se však střetává mužský i ženský faktor. Infertilita se projevuje v případě, že jsou oba partneři subfertillní [1].

Snížená fertilita může být následkem kongenitálních a získaných urogenitálních abnormalit, infekcí pohlavního systému, zvýšené teploty skrota (varikokéla), narušení endokrinního systému, genetických abnormalit a imunologických faktorů [1]. U 60–75 % případů není zjištěna žádná příčina (idiopatická mužská infertilita). Tito muži nemají v klinické anamnéze žádné problémy související s fertilitou a mají nor-

mální výsledky fyzikálního vyšetření a endokrinních laboratorních testů. Při analýze ejakulátu je zjištěn snížený počet spermatozoí (oligozoospermie), snížená motilita (astenozoospermie) a při morfologickém vyšetření jsou zjištěny abnormální formy (teratozoospermie). Tyto abnormality se obvykle vyskytují společně a jsou popisovány jako syndrom oligoastenoteratozoospermie (OAT).

Přehled hlavních příčin mužské subfertility uvádí tab. 1.

Nevysvětlené formy mužské infertility mohou být zapříčiněny různými faktory, jako jsou např. chronický stres, narušení endokrinního systému znečištěním životního prostředí, reaktivní sloučeniny kyslíku a genetické abnormality.

### 1.3 Prognostické faktory

Hlavními faktory ovlivňujícími prognózu infertility jsou:

- délka trvání infertility
- primární nebo sekundární infertilita
- výsledky analýzy ejakulátu
- věk a fertilita partnerky

V případě, že infertilita přetrvává při nechráněném pohlavním styku déle než 4 roky, pohybuje se měsíční míra otěhotnění kolem 1,5 %.

V současné době odsouvají ženy v mnoha západních zemích své první

těhotenství na dobu po ukončení vzdělání a po zahájení profesionální kariéry. Fertilita 35leté ženy však představuje pouze 50 % potenciálu 25leté ženy. Ve věku 38 let se tato míra snižuje na pouhých 20 % a u žen starších 40 let je méně než 5 %. Věk ženy je nejdůležitější proměnnou ovlivňující výsledek asistované reprodukce [2].

### 1.4 Doporučení

- Pro stanovení fertility by měli být oba partneři vyšetřeni současně.
- Při diagnostikování a léčbě mužské infertility je třeba zvážit možnost otěhotnění partnerky, protože tento parametr může ovlivnit celkový výsledek [2] (stupeň doporučení B).
- Urolog/androlog by měl u každého pacienta trpícího fertilitou vyšetřit přítomnost urogenitálních abnormalit. Tento postup se vztahuje na všechny muže, u nichž byla diagnostikována zhoršená kvalita spermií. Pro zahájení vhodné terapie (medikamentózní, operační, asistovaná reprodukce) je nutné správné stanovení diagnózy [1] (stupeň doporučení B).

### 1.5 Literatura

1. World Health Organization. WHO Manual for the Standardised Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
2. Rowe T. Fertility and a woman's age. J Reprod Med 2006;51(3):157-163.

**Tab. 1. Příčina vzniku a distribuce (%) mužské infertility u 7 057 mužů [1].**

příčina vzniku	distribuce (%)
sexuální faktory	1,7
močopohlavní infekce	6,6
kongenitální anomálie	2,1
získané faktory	2,6
varikokéla	12,3
endokrinní poruchy	0,6
imunologické faktory	3,1
další abnormality	3,0
idiopatický abnormální ejakulát (syndrom OAT) nebo žádná prokázaná příčina	75,1

OAT = oligoastenoteratozoospermie

**Tab. 2. Přehled standardních hodnot analýzy ejakulátu podle kritérií WHO z roku 1999 [1].**

objem	≥ 2,0 ml
pH	7,0–8,0
koncentrace spermií	≥ 20 milionů/ml
celkový počet spermatozoí	≥ 40 milionů/ejakulát
motilita	≥ 50 % s progresivní motilitou nebo 25 % s rychlou motilitou do 60 min po ejakulaci
morfologie	≥ 14 % normálního tvaru a formy*
viabilita	> 50 % spermatozoí
leukocyty	< 1 milion/ml
IBT	< 50 % spermatozoí s adhezujícími partikulami
MAR test**	< 50 % spermatozoí s adhezujícími partikulami

\* Hodnocení podle Krugerových a Menckfeldových kritérií

\*\* MAR = smíšená antiglobulinová reakce

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=16674009&query\\_hl=4&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16674009&query_hl=4&itool=pubmed_docsum)  
3. Agency for Health Care Policy and Research. Clinical Practice Guidelines Development, Methodological Perspectives. Washington DC: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1992, pp. 115-127.

## 2. VYŠETŘENÍ

### 2.1 Analýza ejakulátu

V případě, že analýza ejakulátu prokáže přítomnost abnormalit, je indikováno andrologické vyšetření (tab. 2). Vzhledem k tomu, že analýza ejakulátu stále představuje základem pro stanovení vhodné léčby, je důležité laboratorní postup standardizovat. Analýza ejakulátu je standardizována Světovou zdravotnickou organizací (WHO) a zdokonalována pokračující prací a publikacemi v Laboratory Manual for Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction (4. vydání). Moderní spermologie by se měla řídit těmito guidelines bez výjimky.

#### 2.1.1 Frekvence analýz ejakulátu

V případě, že jsou hodnoty naměřené podle kritérií WHO v normě, stačí 1 test. Další andrologické vyšetření je indikováno pouze v případě, že minimálně 2 testy prokázaly abnormální výsledky.

Důležité je správné rozlišení oligozoospermie (< 20 milionů spermatozoí/ml), astenozoospermie (< 50 % motilních spermatozoí) a teratozoospermie (< 14 % normálních druhů). Poměrně často se vyskytují všechny 3 patologie zároveň v syndromu OAT. V extrémních případech syndromu OAT (< 1 milion spermatozoí/ml), stejně jako při azoospermii, mají pacienti zvýšenou incidenci obstrukce mužského pohlavního systému a genetických abnormalit.

### 2.2 Doporučení

- Andrologické vyšetření je indikováno pouze v případě, že minimálně 2 testy prokázaly abnormální výsledky analýzy ejakulátu.
- Při hodnocení andrologického stavu je třeba vzít v úvahu doporučení WHO týkající se vyšetřovacích metod, diagnostiky a léčby infertilního muže a dále v této interdisciplinární oblasti reprodukční

**Tab. 3. Příčiny selhání spermatogeneze.**

1. anorchie
2. vrozené faktory (testikulární dysgeneze)
3. získané faktory (trauma, testikulární torze, nádor, operace)
4. nesestouplá varlata
5. Klinefelterův syndrom\*
6. jiné chromozomální změny\*
7. aplazie zárodečných buněk
8. celková a ohnisková aplazie zárodečných buněk (SCOS), buď vrozená, nebo získaná: nesestouplá varlata, ozáření, cytostatické medikamenty atd.
9. zástava spermatogeneze
10. pozánětlivé (orchititida)
11. exogenní faktory (medikamenty, toxické látky, ozáření, teplo atd.)
12. systémová onemocnění (cirhóza jater, renální selhání)
13. testikulární nádor
14. varikokéla
15. operace, které mohou poškodit cévní zásobení varlat
16. idiopatické

\* viz kapitola Genetické poruchy u infertility

medicíny vycházet z medicíny založené na důkazech [2] (stupeň doporučení B).

- Ejakulát se musí analyzovat podle guidelines WHO Laboratory Manual for Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction (4. vydání) [1] (stupeň doporučení B).

### 2.3 Literatura

1. World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction. 4. ed. Cambridge: Cambridge University Press 1999.
2. World Health Organization. WHO Manual for the Standardised Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. Cambridge: Cambridge University Press 2000.

## 3. PRIMÁRNÍ SELHÁNÍ SPERMATOGENEZE

### 3.1 Definice

Primární selhání spermatogeneze je definováno jako jakákoliv změna spermatogeneze způsobená jinou příčinou než hypotalamo-hypofyzárním onemocněním. Závažné formy primárního selhání spermatogeneze mají rozličné příčiny, klinicky se však prezentují jako neobstrukční azoospermie (NOA). Prevalence azoospermie v běžné

populaci je odhadována na 2 %. Na klinikách zabývajících se léčbou mužské infertility je incidence azoospermie 10–20 % [1].

### 3.2 Příčina vzniku

Příčiny selhání spermatogeneze jsou uvedeny v tab. 3.

### 3.3 Anamnéza a fyzikální vyšetření

Typické nálezy v anamnéze a při fyzikálním vyšetření pacienta se selháním spermatogeneze:

- kryptorchismus
- testikulární torze
- infekce močopohlavních cest
- testikulární trauma
- vystavení toxickým látkám v prostředí
- gonadotoxická farmakoterapie
- ozařování nebo vystavení chemickým látkám
- testikulární karcinom
- absence varlat
- abnormální charakteristika sekundárních pohlavních znaků
- gynekomastie
- abnormální testikulární objem a/nebo konzistence
- varikokéla

### 3.4 Vyšetření

Běžná vyšetření zahrnují analýzu ejakulátu a stanovení hormonálních hladin. Další vyšetření jsou indikována na základě individuálních okolností.

#### 3.4.1 Analýza ejakulátu

U NOA prokazuje analýza ejakulátu po několika odstředěních normální objem ejakulátu a azoospermii. Doporučuje se odstředění ejakulátu při 600 g trvajícím 10 min a důkladné mikroskopické vyšetření pelet (x600). Horní tekutina se poté 10 minut znovu odstřeďuje (8 000 g) a zkoumá. Všechny vzorky lze nabarvit a znovu vyšetřit pod mikroskopem [2].

#### 3.4.2 Stanovení hormonálních hladin

Hladina folikuly stimulujícího hormonu (FSH) obvykle souvisí zejména s počtem spermatogonií. V případě, že tyto buňky chybějí nebo je jejich počet výrazně nižší, bývá hodnota FSH obvykle zvýšená. V případě normálního počtu spermatogonií, ale úplné blokády spermatocytů nebo spermatid, se hladina FSH pohybuje v normálním rozmezí. U jednotlivých pacientů však hladina FSH neposkytuje přesnou předpověď stavu spermatogeneze [3–5]. Předběžné údaje ukazují užší souvislost mezi nižší hladinou inhibinu B a narušením spermatogeneze [6].

#### 3.4.3 Testikulární biopsie

Diagnostická testikulární biopsie je indikována u pacientů, u nichž se nevyskytují faktory (normální FSH a normální testikulární objem), které by umožnily rozlišení obstrukční azoospermie a NOA.

Testikulární biopsii lze dále provádět jako součást léčby u pacientů s klinicky prokázanou NOA, kteří se rozhodli podstoupit intracytoplazmatickou injekci spermií (ICSI). V případě fokální spermatogeneze se na spermatogenezi podílí 1 nebo více semenotvorných kanálků, zatímco další nikoliv [7,8]. Přibližně 50–60 % mužů s NOA má několik semenotvorných kanálků se spermatozoji, které lze užít při ICSI.

Většina autorů doporučuje z důvodu regionálních rozdílů odebrání několika

testikulárních vzorků [9,10]. Řada autorů shledává úzkou spojitost mezi histologickým vyšetřením vzorku z diagnostické biopsie a pravděpodobností nálezu zralých spermatických buněk během získávání spermií a ICSI [11,12].

### 3.5 Léčba

Testikulární extrakce spermií (TESE) a ICSI byly zavedeny v roce 1993 při léčbě obstrukční azoospermie [13–15]. Brzy se zjistilo, že tuto techniku lze užít také u azospermatických mužů s narušenou spermatogenezi [16]. Pokud jsou při testikulární biopsii detegována spermatozoa, lze páru nabídnout možnost ICSI se zmraženými nebo čerstvými spermatozoji.

Pro zjištění jakýchkoliv následků, které by mohla mít terapie na novorozence, je indikován screening karyotypu (pokud již nebyl proveden dříve) a Yq delecí. V případě detekce genetických anomálií je třeba pár důkladně informovat (viz kapitola 4 Genetické poruchy u infertility).

V případě azoospermie nebo selhání ejakulace neodpovídající na vibro- nebo elektro-ejakulaci lze spermatozoa pro ICSI získat operačním zákrokem. Chirurgickou metodu volíme podle příčiny azoospermie:

- V případě NOA je pro získání spermatozoji nezbytné provedení TESE.
- V případě OA je možná mikrochirurgická nebo perkutánní aspirace spermií z epididymis (MESA/PESA). Pokud nejsou v epididymální tekutině zjištěna žádná spermatozoa, doporučuje se TESE.
- V případě anejakulace neodpovídající na vibrace nebo elektro-ejakulaci lze provést TESE nebo výplach semenných kanálků.

U NOA je jediným skutečně dobrým predikátorem úspěšného získání spermií testikulární histologie [17]. Mezi hladinou FSH, inhibinu B a testikulárním objemem nebyla zjištěna žádná souvislost. V případě mikrodelecí v úseku AZFa a AZFb nelze získat žádná spermatozoa [18,19]. Technikou volby je TESE, která vykazuje vynikající možnost opakovaného získání spermií [20]. TESE umožňuje získání spermií u 50–60 % případů [21,22]. Mikrochirurgická TESE může zvýšit míru

získání spermií [21,23,24] - po otevření varlete je tekutina z kanálků o velkém průměru odsáta pomocí operačního mikroskopu - míra výskytu komplikací je nižší než při klasické TESE [25]. Pozitivní výsledky jsou zaznamenány dokonce u syndromu ze Sertolihových buněk [21]. Testikulární aspirace tenkou jehlou (TEFNA) je spojena s nižší mírou získání spermií a neumožňuje histologické vyšetření pro detekci karcinomu in situ a maligních onemocnění [26,27]. TEFNA může dále způsobit větší tubulární a vaskulární poškození než (mikro)TESE [28].

U OA lze chirurgickou metodu kombinovat s rekonstrukcí semenných kanálků. TESE je obvykle úspěšná a umožňuje získání velkého počtu spermatozoji vhodných pro kryoprezervaci. V případě zvětšení epididymálních kanálků umožňuje MESA kvantitativně i kvalitativně lepší obnovu motilních spermatozoji, s vynikajícími možnostmi úspěšné kryoprezervace.

Výsledky ICSI při užívání získaných spermií jsou horší u mužů s neobstrukční azoospermii než u mužů s obstrukční azoospermii [29–31] - míra početí u NOA je 19 % versus 28 % u OA [32] se signifikantně nižší mírou fertilizace a implantace [33] a vyšší mírou potratovosti (11,5 % versus 2,5 %) [34]. U OA nebyl při ICSI zjištěn signifikantní rozdíl mezi získáváním spermií z varlat nebo epididymis [35], ani mezi užíváním čerstvých a zmražených-rozmražených spermií [32,35,36–39].

### 3.6 Závěr

- Narušení spermatogeneze je často spojeno se zvýšenou koncentrací FSH.
- Nejlepší metodou pro stanovení histologické diagnózy a získání spermií je testikulární biopsie. V případě, že jsou detegována spermatozoa, mohou být zmrazena pro budoucí užití při ICSI.
- Spermatozoa jsou detegována přibližně u 60 % pacientů s NOA. Kandidátům pro získání spermií je nezbytné poskytnout informace týkající se genetických faktorů.
- Pro pacienty s NOA, u nichž jsou při testikulární biopsii detegována spermatozoa, je jedinou terapeutickou možností ICSI s užitím čerstvých nebo zmražených spermatozoji.



- U 30–50 % párů s NOA, u nichž byla při testikulární biopsii detegována spermatozoa, je dosaženo fertilizace a gravidity.

### 3.7 Doporučení

- Diagnostická testikulární biopsie je indikována pouze u mužů s azoospermii, normálním testikulárním objemem a normální hladinou FSH [40] (stupeň doporučení B).
- Párům s NOA lze nabídnout TESE s kryoprezervací spermatozoí pro užití při ICSI [41-43] (stupeň doporučení B).
- V zájmu zvýšení šance získání spermií u mužů s neobstrukční azoospermii se doporučuje testikulární extrakce spermií (TESE, jedno nebo více provedení nebo mikrochirurgická) spíše než testikulární aspirace tenkou jehlou (TEFNA).

### 3.8 Literatura

1. World Health Organization. WHO Manual for the Standardised Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
2. World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-cervical Mucus Interaction. 4th edn. Cambridge: Cambridge University Press, 1999.
3. Hauser R, Temple-Smith PD, Southwick GJ, de Kretser DM. Fertility in cases of hypergonadotropic azoospermia. *Fertil Steril* 1995;63(3):631-636. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7851598&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7851598&dopt=Abstract)
4. Martin-du Pan RC, Bischof P. Increased follicle stimulating hormone in infertile men. Is increased plasma FSH always due to damaged germinal epithelium? *Hum Reprod* 1995;10(8):1940-1945. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8567817&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8567817&dopt=Abstract)
5. De Kretser DM, Burger HG, Hudson B. The relationship between germinal cells and serum FSH in males with infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;38(5):787-793. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=4823921&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=4823921&dopt=Abstract)
6. Pierik FH, Vreeburg JT, Stijnen T, De Jong FH, Weber RF. Serum inhibin B as a marker of spermatogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(9):3110-3114. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9745412&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9745412&dopt=Abstract)
7. Turek PJ, Kim M, Gilbaugh JH 3rd, Lipshultz LI. The clinical characteristics of 82 patients with Sertoli cell-only testis histology. *Fertil Steril* 1995;64(6):1197-1200. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7589676&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7589676&dopt=Abstract)
8. Silber SJ, Nagy Z, Devroey P, Tournaye H, Van Steirteghem AC. Distribution of spermatogenesis in the testicles of azoospermic men: the presence or absence of spermatids in the testes of men with germinal failure. *Hum Reprod* 1997;12(11):2422-2428. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9436677&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9436677&dopt=Abstract)
9. Gottschalk-Sabag S, Weiss DB, Folb-Zacharow N, Zukerman Z. Is one testicular specimen sufficient for quantitative evaluation of spermatogenesis? *Fertil Steril* 1995;64(2):399-402. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7615120&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7615120&dopt=Abstract)
10. Turek PJ, Cha I, Ljung BM. Systematic fine-needle aspiration of the testis: correlation to biopsy and results of organ "mapping" for mature sperm in azoospermic men. *Urology* 1997;49(5):743-748. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9145981&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9145981&dopt=Abstract)
11. Schulze W, Rehder U. Organization and morphogenesis of the human seminiferous epithelium. *Cell Tissue Res* 1984;237(3):395-407. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=6488283&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=6488283&dopt=Abstract)
12. Kim ED, Gilbaugh JH 3rd, Patel VR, Turek PJ, Lipshultz LI. Testis biopsies frequently demonstrate sperm in men with azoospermia and significantly elevated follicle-stimulating hormone levels. *J Urol* 1997;157(1):144-146. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8976237&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8976237&dopt=Abstract)
13. Schoysman R, Vanderzwalmen P, Nijs M, Segal L, Segal-Bertin G, Geerts L, van Roosendaal E, Schoysman D. Pregnancy after fertilization with human testicular spermatozoa. *Lancet* 1993;342(8881):1237. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7901551&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7901551&dopt=Abstract)
14. Devroey P, Liu J, Nagy Z, Tournaye H, Silber SJ, Van Steirteghem AC. Normal fertilization of human oocytes after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 1994;62(2):639-641. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8062963&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8062963&dopt=Abstract)
15. Silber SJ, Van Steirteghem AC, Liu J, Nagy Z, Tournaye H, Devroey P. High fertilization and pregnancy rate after intracytoplasmic sperm injection with spermatozoa obtained from testicle biopsy. *Hum Reprod* 1995;10(1):148-152. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7745045&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7745045&dopt=Abstract)
16. Devroey P, Nagy P, Tournaye H, Liu J, Silber S, Van Steirteghem A. Outcome of intracytoplasmic sperm injection with testicular spermatozoa in obstructive and non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1996;11(5):1015-1018. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8671382&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8671382&dopt=Abstract)
17. Zheng J, Huang X, Li C. [Predictive factors for successful sperm recovery in azoospermia patients.] *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2000;38(5):366-368. [Chinese] [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=11832060&query\\_hl=13&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=11832060&query_hl=13&itool=pubmed_docsum)
18. Foresta C., Ferlin A, Rossi A, Salata E, Tessari A. [Alteration of spermatogenesis and Y chromosome microdeletions. Analysis of the DAZ gene family.] *Minerva Endocrinol.* 2002;27(3): 193-207. [Italian] [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=12091794&query\\_hl=6&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=12091794&query_hl=6&itool=pubmed_docsum)
19. Hopps CV, Mielnik A, Goldstein M, Palermo GD, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Detection of sperm in men with Y chromosome microdeletions of the AZFa, AZFb, and AZFc regions. *Hum Reprod* 2003;18(8):1660-1665. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=12871878&query\\_hl=9&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=12871878&query_hl=9&itool=pubmed_docsum)
20. Amer M, Hagggar SE, Moustafa T, Abd El-Naser, Zohdy W. Testicular sperm extraction: impact to testicular histology on outcome, number of biopsies to be performed and optional time for repetition. *Hum Reprod* 1999;14(12):3030-3034. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=10601092&query\\_hl=11&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=10601092&query_hl=11&itool=pubmed_docsum)
21. Colpi GM, Piediferro G, Nerva F, Giacchetta D, Colpi EM, Piatti E. Sperm retrieval for intra-cytoplasmic sperm injection in non-obstructive azoospermia. *Minerva Urol Nefrol* 2005(2); 57:99-107. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=15951734&query\\_hl=1&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=15951734&query_hl=1&itool=pubmed_docsum)
22. Vernaev V, Verheyen G, Goossens A, Van Steirteghem A, Devroey P, Tournaye H. How successful is repeat testicular sperm extraction in patients with azoospermia? *Hum Reprod* 2006; 21(6):1551-1554. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=16473930&query\\_hl=4&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16473930&query_hl=4&itool=pubmed_docsum)
23. Schlegel PN. Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod* 1999;14(1):131-135. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=10374109&query\\_hl=15&itool=pubmed\\_DocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=10374109&query_hl=15&itool=pubmed_DocSum)
24. Okada H, Dobashi M, Yamazaki T, Hara I, Fujisawa M, Arakawa S, Kamidono S. Conventional versus microdissection testicular sperm extraction for obstructive azoospermia. *J Urol* 2002;168(3):1063-1067. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=12187223&query\\_hl=17&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=12187223&query_hl=17&itool=pubmed_docsum)
25. Dardashti K, Williams RH, Goldstein M. Microsurgical testis biopsy: a novel technique for retrieval of testicular tissue. *J Urol* 2000;163(4):1206-1207. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=10737497&query\\_hl=20&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=10737497&query_hl=20&itool=pubmed_docsum)
26. Shulze W, Thoms F, Knuth UA. Testicular sperm extraction: comprehensive analysis with simultaneously performed histology in 1418 biopsies from 766 subfertile men. *Hum Reprod* 1999; 14 Suppl:82-96. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=10573026&query\\_hl=35&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=10573026&query_hl=35&itool=pubmed_docsum)
27. Piediferro G, Contalbi GF, Nerva F, Colpi GM. Carcinoma in situ in azoospermia non-ostitutiva sfuggito alla TEFNA e diagnosticato con TESE: Case report. *Arch Ital Urol Androl* 2004;11:123.
28. Shufaro Y, Prus D, Laufer N, Simon A. Impact of repeated fine needle aspiration (TEFNA) and testicular sperm extraction (TESE) on the microscopic morphology of the testis: an animal model. *Hum Reprod* 2002;17(7):1795-1799. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=12093842&query\\_hl=23&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=12093842&query_hl=23&itool=pubmed_docsum)

29. Monzo A, Kondylis F, Lynch D, Mayer J, Jones E, Nehchiri F, Morshedi M, Schuffner J, Muasher S, Gibbons W, Oehninger S. Outcome of intracytoplasmic sperm injection in azoospermic patients:

stressing the liaison between the urologist and reproductive medicine specialist. *Urology* 2001;58(1):69-75.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=11445482&query\\_hl=43&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=11445482&query_hl=43&itool=pubmed_docsum)  
30. Vernaev V, Tournaye H, Osmanagaoglu K, Verheyen G, Van Steirteghem A, Devroey P. Intracytoplasmic sperm injection with testicular spermatozoa is less successful in men with nonobstructive azoospermia than in men with obstructive azoospermia. *Fertil Steril* 2003;79(3):529-533.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=12620435&query\\_hl=46&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=12620435&query_hl=46&itool=pubmed_docsum)

31. Silber S, Munné S. Chromosomal abnormalities in embryos derived from testicular sperm extraction (tese) in men with non-obstructive azoospermia. *Proceedings EAA International Symposium "Genetics of Male Infertility: from Research to Clinic"*, 2003, October 2-4, Florence, Italy.

32. Schwarzer J, Friedler K, Hertwig I, Krusmann G, Wurfel W, Schleyer M, Muhlen B, Pickl U, Lochner-Ernst D. Sperm retrieval procedures and intracytoplasmic spermatozoa injection with epididymal and testicular sperms. *Urol Int* 2003;70(2):119-123.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=12592040&query\\_hl=49&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=12592040&query_hl=49&itool=pubmed_docsum)

33. Ghanem M, Bakr NI, Elgayaar MA, El Mongy S, Fathy H, Ibrahim AH. Comparison of the outcome of intracytoplasmic sperm injection in obstructive and non-obstructive azoospermia in the first cycle: a report of case series and meta-analysis. *Int J Androl* 2005;28(1):16-21.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=15679616&query\\_hl=53&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=15679616&query_hl=53&itool=pubmed_docsum)

34. Borges E Jr, Rossi-Ferragut LM, Pasqualotto FF, dos Santos DR, Rocha CC, Iaconelli A Jr. Testicular sperm results in elevated miscarriage rates compared to epididymal sperm in azoospermic patients. *Sao Paulo Med J* 2002; 120(4):122-126.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=12436160&query\\_hl=51&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=12436160&query_hl=51&itool=pubmed_docsum)

35. Gil Salom M. [Spermatoc recovery techniques for intracytoplasmic spermatozoid injection (ICSI) in male infertility. *JArch Esp Urol* 2004;57(9):1035-1046. [Spanish]

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=15624403&query\\_hl=27&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=15624403&query_hl=27&itool=pubmed_docsum)

36. Ben-Yosef D, Yorgev L, Hauser R, Yavetz H, Azem F, Yovel I, Lessing JB, Amit A. Testicular sperm retrieval and cryopreservation prior to initiating ovarian stimulation as the first line approach in patients with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1999;14(7):1794-1801.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=10402392&query\\_hl=56&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=10402392&query_hl=56&itool=pubmed_docsum)

37. Gil-Salom M, Romero J, Rubio C, Ruiz A, Remohi J, Pellicer A. Intracytoplasmic sperm injection with cryopreserved testicular spermatozoa. *Mol Cell Endocrinol* 2000;169(1-2):15-19.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=11155947&query\\_hl=59&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=11155947&query_hl=59&itool=pubmed_docsum)

38. Sousa M, Cremades N, Silva J, Oliveira C, Ferraz L, Teixeira da Silva J, Viana P, Barros A. Predictive value of testicular histology in secretory azoospermic subgroups and clinical outcomes after microinjection of fresh and frozen-thawed sperm and spermatis. *Hum Reprod* 2002;17(7):1800-1810.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=12093843&query\\_hl=61&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=12093843&query_hl=61&itool=pubmed_docsum)

39. Hauser R, Yorgev L, Amit A, Yavetz H, Botchan A, Azem F, Lessing JB, Ben-Yosef D. Severe hypospermatogenesis in cases of nonobstructive azoospermia: should we use fresh or frozen testicular spermatozoa? *J Androl* 2005;26(6):772-778.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=16291973&query\\_hl=29&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16291973&query_hl=29&itool=pubmed_docsum)

40. Ron-El R, Strauss S, Friedler S, Strassburger D, Komarovskiy D, Raziel A. Serial sonography and colour flow Doppler imaging following testicular and epididymal sperm extraction. *Hum Reprod* 1998;13(12):3390-3393.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9886520&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9886520&dopt=Abstract)

41. Friedler S, Raziel A, Soffer Y, Strassburger D, Komarovskiy D, Ron-El R. Intracytoplasmic injection of fresh and cryopreserved testicular spermatozoa in patients with nonobstructive azoospermia - a comparative study. *Fertil Steril* 1997;68(5):892-897.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9389822&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9389822&dopt=Abstract)

42. Ghazzawi IM, Sarraf MG, Taher MR, Khalifa FA. Comparison of the fertilizing capability of spermatozoa from ejaculates, epididymal aspirates and testicular biopsies using intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1998;13(2):348-352.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9557836&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9557836&dopt=Abstract)

43. Palermo GD, Schlegel PN, Hariprashad JJ, Ergun B, Mielnik A, Zaninovic N, Veeck LL, Rosenwaks Z. Fertilization and pregnancy outcome with intracytoplasmic sperm injection for azoospermic men. *Hum Reprod* 1999;14(3):741-748.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10221707&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10221707&dopt=Abstract)

## 4. GENETICKÉ PORUCHY INFERTILNÍCH MUŽŮ

### 4.1 Úvod

Znalost genetických abnormalit u infertility je nezbytná pro každého urologa zabývajícího se andrologií, neboť umožňuje poskytnutí správných informací párům hledajícím léčbu mužské infertility. In vitro fertilizace (IVF), ICSI a TESE umožňují mužům s velmi nízkým počtem spermií dosáhnout otcovství. Tyto metody však také zvyšují pravděpodobnost přenosu

genetických abnormalit na další generace, neboť spermie infertilních mužů prokazují zvýšený výskyt aneuploidie, dalších genetických abnormalit a poškození DNA. Přestože existuje možnost, že v budoucnosti budeme provádět screening ejakulátu [1], současná urologická praxe užívá screening vzorků krve.

### 4.2 Chromozomální abnormality

Chromozomální abnormality mohou být numerické, jako je například trisomie, nebo strukturální jako inverze či translokace. V přehledu údajů, shromážděných z 11 publikací a zahrnujících 9 766 neplodných mužů, byla zaznamenána 5,8% incidence chromozomálních abnormalit [2] – 4,2% incidence abnormalit pohlavního chromozomu a 1,5% incidence autozomálních abnormalit. Pro srovnání – incidence abnormalit v údajích shromážděných ze 3 sérií čítajících 94 465 novorozenců mužského pohlaví představovala 0,38 %, ze kterých 131 (0,14 %) tvořily abnormality pohlavního chromozomu a 232 (0,25 %) autozomální abnormality [3]. Standardní analýza karyotypu by měla být nabídnuta všem mužům s poškozenou spermatogenezí, kteří se rozhodli pro léčbu neplodnosti pomocí IVF/ICSI.

#### 4.2.1 Chromozomální abnormality spermií

Analýza multibarevné fluorescenční in situ hybridizace (FISH) umožňuje vyšetřit populaci spermií z pohledu normální chromozomové výbavy. Zaznamenána byla zvýšená incidence aneuploidie ve spermiích, zejména aneuploidie pohlavního chromozomu spojená se závažným poškozením spermatogeneze [2,4,5,7-11] a aneuploidie u mužů s translokacemi [6].

FISH analýza spermatozoí zůstává zatím v oblasti vědeckého výzkumu, ale měla by být doporučována, zejména k hodnocení populace spermatozoí u mužů s definovaným andrologickým stavem. Jako nezbytné se jeví vyvinuté techniky umožňující oddělení populací geneticky abnormálních spermií nebo identifikovat bezpečné techniky pro screening jednotlivých spermatozoí před IVF a ICSI.



#### 4.2.2 Chromozomální abnormality pohlavních hormonů

##### *Klinefelterův syndrom a varianty (46,XY;47,XXY; 47,XXY mozaiky)*

Klinefelterův syndrom je nejčastější abnormalitou pohlavních chromozomů. Shromážděné údaje z cytogenetické analýzy 9 766 novorozenců ukazují, že byl přítomen u 66 (0,07 %) fenotypových novorozenců mužského pohlaví [3]. Dospělí muži trpící Klinefelterovým syndromem mají malá varlata postrádající zárodečné buňky. Fenotyp se může lišit: Může se jednat o muže s normálními znaky virilizace až po muže se znaky androgenní nedostatečnosti, která se vyznačuje ženským typem ochlupení, omezeným tělesným ochlupením a dlouhými pažemi i dolními končetinami – důsledkem pozdního uzavření epifýzy.

Funkce Leydigových buněk je u mužů s Klinefelterovým syndromem obvykle narušena [12]. Hladina testosteronu může být normální nebo nízká, hladina estradiolu normální nebo zvýšená a hodnota hormonu stimulujícího folikuly (FSH) je zvýšená. Navzdory nízkým hodnotám testosteronu je libido překvapivě normální, ale v průběhu stárnutí může být zapotřebí substituce androgenů. U mužů s Klinefelterovým syndromem a mozaikou 46,XY, 47,XXY je produkce spermií a výskyt zárodečných buněk různý. K potvrzení normality se používá předimplantační FISH analýza buněk z embryí [13]. U pacientů s Klinefelterovým syndromem byla zaznamenána produkce 24,XY spermií u 0,9 % a 7,0 % mužů [14-16] a u pacientů se somatickým karyotypem 47,XXY byla zaznamenána u 1,36–25 % mužů [17-21]. V 1 kazuistice bylo u muže s Klinefelterovým syndromem zaznamenáno zhoršování spermatogeneze a doporučeno zvážení včasného získání spermií [22]. Haploidní spermie u mužů s Klinefelterovým syndromem mohou být výsledkem klonů normálních buněk v mozaice a za jistých okolností mohou být některé 47,XXY mužské zárodečné buňky životaschopné a schopné produkce haploidních spermií [23].

Pacienti s Klinefelterovým syndromem produkují se zvýšenou pravděpodobností

spermatozoa 47,XXY. Při provádění IVF/ICSI by měla být použita preimplantační diagnóza, a pokud není její stanovení možné, tak amniocentéza a analýza karyotypu. Embrya se známým Klinefelterovým karyotypem by se neměla používat k implantaci.

Muži s Klinefelterovým syndromem mají v průběhu stárnutí riziko vzniku androgenní nedostatečnosti a může být zapotřebí hormonální substituce. Pro všechny pacienty s Klinefelterovým syndromem, kteří prodělali testikulární biopsii pro získání spermií, je z endokrinologického pohledu důležité dlouhodobé sledování.

#### 4.2.3 Autozomální abnormality

Muži s autozomálním defektem mohou žádat o léčbu infertility pomocí IVF/ICSI. V těchto případech se požaduje genetické poradenství. Genetické poradenství by mělo být nabídnuto všem párům, v nichž je muž nositelem autozomální karyotypové abnormality.

#### 4.2.4 Translokace

Reciproční vyvážené translokace se vyskytují u 1/500 mužů. Muž s vyváženou translokací má úplný set genetické informace a je normální. Na svého potomka však přenáší nevyváženou genetickou informaci s přebytkem nebo nedostatkem genetického materiálu. Vyvážená translokace rodičů zahrnující chromozom 21 je jednou z příčin Downova syndromu.

Pokud přistoupíme k IVF/ICSI, měla by být stanovena preimplantační diagnóza, a pokud není její stanovení možné, tak amniocentéza a analýza karyotypu. Embrya s prokázanou nevyváženou translokací by se neměla používat k implantaci.

### 4.3 Genetické defekty

#### 4.3.1 Poruchy vázané na chromozom X a mužská infertility

Muž má pouze 1 chromozom X. To znamená, že recesivní porucha vázaná na chromozom X se projeví u mužů a tento defekt se přenese na jejich dcery, nikoliv syny.

#### 4.3.2 Kallmanův syndrom

Nejobvyklejší poruchou vázanou na chromozom X v oblasti infertility je Kallmanův syndrom. Predominantní formou je recesivní porucha vázaná na chromozom X způsobená mutací na KALIG-1 genu na Xp22,3 [24]. Méně častější formy Kallmanova syndromu zahrnují autozomálně-dominantní formu [25]. Pacienti s Kallmanovým syndromem mají hypogonadotropický hypogonadismus a mohou se u nich projevit ostatní klinické znaky, tj. anosmie, obličejová asymetrie, rozštěpené patro, barvoslepost, hluchota, nesestouplá varlata a renální abnormality. Je důležité zmínit, že někteří pacienti s Kallmanovým syndromem mají izolovanou gonadotropní nedostatečnost bez jakýchkoliv dalších fenotypových abnormalit. U těchto pacientů se může reprezentovat infertility de novo. Spermatogenezi je možné v mnoha případech stimulovat pomocí substituční terapie [26].

#### 4.3.3 Androgenní insenzitivita: Reifensteinův syndrom

Vzácná porucha androgenní necitlivosti se může nejdříve projevit neplodností. Tento stav má na chromozom X vázaný recesivně vrozený defekt v androgenním receptoru genu umístěném na Xq 11-12. Fenotypy se velmi liší, od celkové testikulární feminizace k zjevně normálnímu infertility muži, přičemž druhý případ je vzácný.

Poruchy androgenního receptoru způsobující fertilitu bez přítomnosti genitální abnormality jsou velmi vzácné [27], přestože několik případů bylo zaznamenáno [28]. Na exonu 1 byly zaznamenány delší úseky opakování CAG (cystosin-adenin-guanosin), které se liší podle etnických skupin.

#### 4.3.4 Další poruchy vázané na chromozom X

Byl popsán případ azoospermického muže s bioticky prokázanou zástavou spermatogeneze, u něhož byla ve vzorcích periferní krve a kožních fibroblastů zjištěna submikroskopická intersticiální delece na pseudoautozomální oblasti Xp. Ostatní genetická a chromozomální vyšetření byla zcela normální, včetně sondování Yq

oblasti [17]. Dále byly zaznamenány případy 2 mužů s azoospermii a pseudoautosomálními delecemi chromozomu X [30].

#### 4.3.5 Poruchy vázané na chromozom X nesouvisející s mužskou infertilitou

Několik vzácných poruch vázaných na chromozom X není spojeno s infertilitou.

V případě, že jsou recesivní, objevují se u novorozenců mužského pohlaví, ale přeskakují několik generací, proto je důležité odebrání rodinné anamnézy. Příklady takových poruch zahrnují:

- Retinis pigmentosa - porucha, která se vyskytuje u 1/3 000 mužů, může být recesivní nebo dominantní a způsobuje zhoršení zraku [31].
- Chronické granulomatózní onemocnění (CGD) - predisponuje k vážným bakteriálním a houbovým infekcím [32].
- Menkesovu chorobu – recesivní na chromozom X vázanou poruchu metabolismu mědi, která je spojena s progresivními neurologickými symptomy [33].

Po odpovídající genetické konzultaci by pár měl dostat možnost výběru a informace o závažnosti poruch, která by mohly nastat. Je vhodné navrhnout preimplan-

tační určení pohlaví a náhradu ženského embrya nebo amniocentézu a přerušeni těhotenství.

#### 4.4 Gen Y a mužská infertilita

##### 4.4.1 Úvod

První případy mikrodeleci chromozomu Y a mužské infertility byly zaznamenány v roce 1992 [34] a od této doby bylo publikováno mnoho souborů s touto poruchou. Přestože se mikrodelece mohou vyskytovat i u fertilních mužů, jsou rozšířenější u infertilních mužů [35]. Mikrodelece se nalézají ve 3 navzájem se nepřekrývajících oblastech chromozomu Y, AZF a-b-c [36]. 4. oblast AZFd se překrývá s AZFc a někteří autoři ji považují za samostatnou oblast [37,38].

Nejobvyklejší abnormalitou je mikrodelece v oblasti AZFc, která zahrnuje gen DAZ. Přesto neexistuje exaktní vztah mezi delecí DAZ a spermatogenezí, různí muži se zjevně podobnými mikrodelecemi mohou mít různé stupně poškození spermatogeneze [35, 39]. U mužů s mikrodelecemi chromozomu Y v podoblasti AZFc lze provádět TESE [40]. Mikrodelece

oblastí AZFa a AZFb jsou daleko vzácnější. V případě, že je mikrodelece v úseku AZFa natolik rozsáhlá, že odstraní geny USP9Y (DFFRY) a DDX3Y (DBY), vzniká azoospermie [41-43]. Nebyl zaznamenán žádný případ získání spermií pomocí mikro-TESE [40]. Azoospermie se dále vyskytuje u mužů s mikrodelecemi v úseku AZFb [40]. Mikrodelece představují soubor změn na dlouhém rameni chromozomu Y: duplikace nebo inverze. Biologický význam těchto haplotypů je třeba určit [44], některé z nich však pravděpodobně mohou souviset s omezením fertility [45].

##### 4.4.2 Klinický důsledek mikrodeleci chromozomu Y

Obecně lze říci, že geny chromozomu Y neovlivňují vitální procesy, ale jsou zodpovědné za charakteristické mužské znaky (polovina lidí nemá chromozom Y!). U mužů s mikrodelecemi chromozomu Y se tedy nevyskytují jiné fenotypové abnormality než abnormality mužského reprodukčního systému. Mikrodelece chromozomu Y jsou spojeny s různými stupni narušení spermatogeneze [36,38,39,42, 46]. Mikrodelece v úseku AZFc 51gr/51gr souvisí s mužskou infertilitou [47]. Představuje vzácně se vyskytující alelu s nízkou penetrací, která zvyšuje náchylnost k testikulárnímu tumoru ze zárodečných buněk (TGCT) [48]. Tento nálezný má význam při provádění ICSI u mužů s mikrodelecemi gr/gr. Je třeba získat další informace týkající se genů a mikrodeleci na chromozomu Y a onemocnění mužských reprodukčních orgánů. Byl zaznamenán případ muže s vyšší frekvencí výskytu mikrodeleci úseku AZFc, jehož žena opakovaně potratila [49].

Mikrodelece chromozomu Y se mohou přenášet na potomky mužského pohlaví. Tento jev je však v normální populaci poměrně vzácný, neboť muži s nízkým počtem spermií obvykle nedosáhnou otcovství bez ICSI [35,36,50-56]. Ve většině případů je mikrodelece u synů stejná jako u jejich otců, byly však zaznamenány případy zvětšení mikrodelece [52,56]. U dvojic otec-syn je třeba získat více informací týkajících se fertility syna a velikosti mikrodeleci. Při provádění ICSI u mužů s mikrodelecí chromozomu Y je

**Tab. 4. Méně časté dědičné poruchy spojené s infertilitou a jiné změny fenotypu.**

porucha	fenotyp	genetický základ
syndrom Praderové-Willyho	obezita, mentální retardace	delece 15q12 na chromozomu zděděném od otce
syndrom Bardetův-Biedleův	obezita, mentální retardace, retinis pigmentosa, polydaktylie	autozomálně recesivní 16q21
cerebrální ataxie a hypogonadotropní hypogonadizmus	eunuchoidizmus, poruchy chůze a řeči	autozomálně recesivní
Noonanův syndrom	malý vzrůst, kožní řasa na krku, kardiální a pulmonální abnormality, kryptorchizmus	autozomálně dominantní
myotonická dystrofie	ubývání svalstva, testikulární atrofie, katarakta	autozomálně dominantní 19q13,3
dominantní polycystické onemocnění ledvin	renální cysty, obstrukce způsobená epididymální cystou	autozomálně dominantní 16p13,3 a 4q
nedostatečnost 5alfa-reduktázy	perineální nebo skrotální hypospadiie, vaginální váček, nezralý ženský fenotyp	autozomálně recesivní

třeba zvážit dlouhodobé sledování potomků mužského pohlaví s ohledem na jejich fertilitu a v případě mikrodeleci gr/gr posoudit riziko vzniku karcinomu ze zárodečných buněk.

#### 4.4.2.1 Vyšetření mikrodeleci chromozomu Y

Testování mikrodeleci je dnes rozšířený postup a jeho metodologie je postupně standardizována [36,57,58]. V oblasti AZF byly lokalizovány následující geny: RBMY1A1, DAZ, VCY, XKRY, CDY1, DY2, HSFY, PRY a BPY2, k jejichž expresi dochází ve varlatech. K expresi genů RPS4Y2, USP9Y, DDX3Y, UTY, JARID1D, EIF1AY dochází ve více než jedné tkáni.

Je třeba provést studie zabývající se souvislostí mezi histopatologií varlete a různými kombinacemi absence výše uvedených genů. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov> uvádí celkový přehled všech Y genů). Je možné, že v budoucnosti bude testování mikrodeleci Y nahrazeno analýzou souboru genů. Dnes je nejlepší metodou užití vybraných STS sond, které umožňují detekci nejpravděpodobnější mikrodelece. Přímé testování genů je doposud metodou výzkumnou.

#### 4.4.2.2 Doporučení

- Testování mikrodeleci není nezbytné u mužů s obstrukční azoospermii, při níž se používá ICSI, neboť spermatogeneze by u těchto mužů měla být normální.
- Pro muže s vážně poškozenou spermatogenezí je ovšem testování mikrodeleci před ICSI žádoucí. Ačkoliv je pravděpodobnost dalších rizik (např. riziko vzniku TCGT) malá, je rozumné brát v úvahu cenu a dostupnost současných testovacích metod a prodiskutovat je s párem.
- V případě detekce mikrodeleci v oblasti AZFa nebo AZFb nemusí mikro-TESE přinést benefit, neboť pravděpodobnost získání spermií je velmi nízká.
- Potřebujeme další důkazy týkající se prognostického významu gr/gr mikrodeleci v úseku AZFc a vzniku TGCT.
- Pokud si muž s mikrodeleci a jeho partnerka přeje přistoupit k ICSI, je třeba zdůraznit, že mikrodelece se přenáší na syny, a nikoliv na dcery.

- Je pravděpodobné, že syn, který zdědí mikrodeleci, bude mít potíže s fertilitou.
- Existují důkazy, že gr/gr mikrodelece v oblasti AZFc může zvyšovat riziko vzniku testikulárního karcinomu, skutečné zvýšení rizika však není známo a zřejmě je velmi nízké.

#### 4.4.3 Autozomální defekty se závažnými abnormalitami fenotypu a infertilitou

Existuje velký počet dědičných poruch se závažnými nebo významnými abnormalitami a infertilitou (tab. 4). O pacientech s těmito poruchami lékaři vědí často již od jejich dětství. Jakýkoliv problém s neplodností je nutno řešit v kontextu s celkovou péčí o muže a se zvážením schopnosti muže a jeho partnerky pečovat o dítě, pokud by měla být léčba infertility úspěšná.

#### 4.5 Mutace cystické fibrózy a mužská infertilita

Cystická fibróza (CF) je neléčitelná autozomálně recesivní porucha, je nejběžnějším genetickým onemocněním bělochů; 4 % pacientů jsou nositelé genových mutací zahrnujících gen transmembránového vodivého regulátoru (CFTR). Tento gen je umístěn na krátkém rameni chromozomu 7 a kóduje membránový protein, který funguje jako iontový kanál, a dále ovlivňuje tvorbu ejakulačních kanálků, semenného vaku, chámovodu, a distálních 2/3 nadvarlete.

Vrozená bilaterální absence chámovodu (CBAVD) souvisí s mutacemi genu CFTR a trpí jí přibližně 2 % mužů s obstrukční azoospermii, kteří navštěvovali kliniku v Edinburgu [59]. Výskyt u mužů s obstrukční azoospermii se však v jednotlivých zemích liší.

Klinickou diagnózu chybějícího chámovodu je snadné přehlédnout, a proto by měli být všichni muži s azoospermii - zvláště muži s objemem ejakulátu  $\leq 1,5$  ml a pH nižším než 7,0 - důkladně vyšetřeni, aby se vyloučil CBAVD.

Dnes je v databázi CFTR uvedeno přibližně 1 500 mutací. (<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr>). Bylo publikováno mnoho studií zabývajících se muži s CBAVD, kteří byli testováni na různý

počet mutací. Obecně platí, že čím více mužů je testováno na mutace, tím vyšší potenciální podíl pacientů s mutacemi bude zjištěn. V přehledu publikované série 449 mužů s CBAVD byla u 244 mužů detegována delta F508 mutace, u 54 mužů R117H mutace a u 37 mužů W1282X mutace; u 1 až 9 mužů bylo nalezeno 63 jiných mutací, nebyly však testovány všechny mutace v sériích všech případů [60]. Zdá se, že čím více mutací je definováno a testováno, tím víc se procento mužů s CBAVD, u kterých budou mutace objeveny, blíží 100. V současnosti není praktické testovat na všechny známé mutace, neboť některé mají velmi nízký výskyt v určité populaci. Testování je obvykle omezeno na mutace vyskytující se v určité společnosti nejčastěji.

Mutace se nalézají v obou kopiích genu CFTR, ale u většiny mužů s CBAVD se nalézají pouze v 1 kopii. V některých pravděpodobně heterozygotních případech se může nacházet neznámá druhá mutace, ale je zde další zajímavý mechanismus. U 2/3 z nich může být detegována varianta DNA-5t alela - v nekódující oblasti CFTR [61]. Muži s CBAVD mají často mírné klinické znaky cystické fibrózy, tj. anamnézu plicních infekcí. Je proto velmi důležité sledovat děti narozené po ICSI, jejichž otec má CBAVD a je buď heterozygotní, nebo homozygotní.

Pokud má muž CBAVD, je důležité testovat jeho i jeho partnerku na mutace cystické fibrózy. Pokud je i žena nositelkou, musí být pár velmi opatrný ve zvažování, zda přistoupit k ICSI s použitím manželových spermií, neboť šance, že dítě bude mít cystickou fibrózu, je 25 %, pokud je muž heterozygotní, a 50 %, pokud je homozygotní. V případě, že má partnerka negativní výsledek testování známých mutací, je pravděpodobnost, že bude nositelkou neznámých mutací asi 0,4 %. Za těchto okolností je možnost, že její heterozygotní partner bude otcem dítěte s cystickou fibrózou, asi 1 : 410.

#### 4.6 Unilaterální nebo bilaterální absence nebo abnormalita chámovodu a renální anomálie

Unilaterální absence chámovodu je obvyk-

le spojená s ipsilaterální absencí ledviny [62] a má zřejmě různé genetické příčiny. Muži s unilaterální absencí chámovodu jsou obvykle fertillní a tento stav je obvykle odhalen jako vedlejší nález na vazektomické klinice.

Přesto mohou u mužů s unilaterální absencí chámovodu mutace cystické fibrózy tvořit základ stejných genetických onemocnění jako u mužů se skutečnou CBAVD. Navíc bylo zjištěno, že muži s bilaterální absencí chámovodu a renálními abnormalitami nemají abnormality genu CFTR [63]. Testy na mutace cystické fibrózy by se měly provádět u mužů, kteří mají unilaterální absencí chámovodu a/nebo semenných váčků a normální ledviny, bilaterální absenci nebo bilaterální abnormalitu. Pokud jsou výsledky negativní a nebyla definována renální anatomie, stojí za to provést abdominální ultrazvukové vyšetření. Nálezy se mohou pohybovat v rozsahu od unilaterální absence cév s ipsilaterální absencí ledviny k bilaterálním cévním abnormalitám a renálním abnormalitám, jako je pánevní dystopie ledviny.

#### 4.7 Další genetické poruchy

V dnešní době probíhá intenzivní výzkum genů, které jsou zodpovědné za spermatogenezi, zejména vzácné geny chromozomu Y a jejich produkty mohou být cílem nonhormonální antikoncepce. Dnes existuje velké množství publikací zabývajících se geny, které mohou regulovat spermatogenezi:

- gen ubiquitin proteázy 26 [64,65]
- polymorfismus genu receptoru estrogenu [66,67]
- polymorfismus genu gonadotropinem regulované testikulární helikázy [68]
- UTP14c [69]
- SPAG16L [70]
- gen podobný BGR [71]
- SPO11, EIF5A2, ACT [72]
- N372H varianta genu BRCA2 [73]
- tepelná transkripce úseku AZFb [74]

V dnešní době je klinické využití těchto zjištění pouze omezené. Je pravděpodobné, že jediná mutace těchto genů představuje pouze zlomek příčiny vzniku mužské infertility, provádění těchto testů proto bude omezeno náklady a dostup-

ností testovacích metod. Tuto situaci může změnit vývoj levných technik testování souboru genů, které umožní provést screening všech nebo většiny známých genetických defektů pomocí 1 testu.

#### 4.8 Neznámé genetické poruchy

ICSI umožňuje otcovství mužům s vážně poškozenou spermatogenezi v situacích, které byly dříve považovány za beznadějně a v nichž se dá získat pouze málo spermatozoí. To vedlo k obavám, že se děti narodí s abnormalitou plodu, neboť obejitím selektivních procesů ženského genitálního ustrojí je umožněno oplodnit vajíčko defektní spermií, která by za normálních okolností nebyla oplodnění schopna. Je proto velmi uklidňující, že statistiky plodových abnormalit z ICSI center neprokazují v porovnání s normální populací žádný vzestup vrozených malformací. Indikace ICSI se však neustále rozšiřují a zahrnují oplodnění nezralými spermii. Bude obzvláště důležité sledovat míru výskytu plodových abnormalit s detailní podskupinovou analýzou podle klinické a molekulární diagnózy otce.

#### 4.9 Genetické a DNA abnormality spermií

U mužů s oligozoospermii pozorujeme vyšší poškození DNA spermatozoí. Tento fakt souvisí se snížením pravděpodobnosti přirozeného početí a do jisté míry s IVF/ICSI [75] a zvýšením míry potratovosti na počátku těhotenství [76]. Byl zaznamenán případ, kdy po ligaci varikokély došlo ke zlepšení poškození DNA [77].

#### 4.10 Genetické poradenství a ICSI

Nejlepším počátečním krokem je podat dvojici kompletní informace o rizicích pro dítě, aby se muž i žena mohli lépe rozhodnout, zda k ICSI přistoupit, nebo ne. V případě konfliktu mezi přáním páru a zájmem budoucího dítěte je eticky správné terapii odmítnout.

Nejlepším řešením je rozhodnout o terapii společně s dvojicí a poskytnout jí kompletní informace o genetickém nebezpečí. Přesto v situacích, kdy jsou oba partneři nositeli defektů (tj. mutace cystické fibrózy), je až 50% pravděpodobnost naro-

zení dítěte s cystickou fibrózou a častým úmrtím po řadě let spojených s nemocemi. Mnoho lékařů a zaměstnanců klinik, kteří se zabývají infertilitou, může mít pocit, že jejich povinnost péče o budoucí dítě a zájmy společnosti převáží přání páru samého a že není etické k léčbě přistoupit. Pokud dojde ke konfliktu, který není možno vyřešit dohodou, zájmy budoucího dítěte mají obvykle přednost před zájmy páru. Dvojice musí navíc zvážit preimplantační diagnózu a náhradu pouze normálních embryí.

#### 4.11 Závěr

Nový přístup ke genetickým faktorům infertility a zavedení ICSI umožní lékařům i veřejnosti lépe porozumět základům genetiky. Pokroky v diagnostických metodách umožní identifikaci genetické příčiny u více onemocnění a zároveň detekci známých poruch za nižší cenu; u některých onemocnění může být vhodná genová terapie.

#### 4.12 Doporučení

- Všem mužům s poškozenou spermatogenezi, kteří vyhledají léčbu pomocí IVF/ICSI, by měla být nabídnuta standardní analýza karyotypu [2] (stupeň doporučení A).
- U mužů s vážně poškozenou spermatogenezi je před ICSI žádoucí testování mikrodelecí Yq. Přestože se u těchto mužů a jejich synů pravděpodobně nevyskytne žádná fenotypová abnormalita, jiná než narušená spermatogeneze, doporučuje se zvážit náklady a omezenost současných testovacích metod a prodiskutovat je s párem [55-58] (stupeň doporučení B).
- V případě, že jsou u muže přítomny strukturální abnormality chámovodu (CBAVD, unilaterální absence chámovodu), je důležité provést u něj i jeho partnerky testování mutací genu CF [60] (stupeň doporučení A).
- Genetické poradenství je nezbytné u dvojic, u nichž byla při klinickém nebo genetickém vyšetření zjištěna genetická abnormalita, a u pacientů, kteří jsou nositeli (potenciálně) dědičného onemocnění.



### 4.13 Literatura

- Griffin DK, Finch KA. The genetic and cytogenetic basis of male infertility. *Human Fertil* 2005;8(1):19-26.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=15823847&query\\_hl=26&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=15823847&query_hl=26&itool=pubmed_docsum)
- Johnson MD. Genetic risks of intracytoplasmic sperm injection for the treatment of male infertility: recommendations for genetic counseling and screening. *Fertil Steril* 1998;70(3):397-411.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=9757865&query\\_hl=6&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=9757865&query_hl=6&itool=pubmed_docsum)
- van Assche EV, Bonduelle M, Tournaye H, Joris H, Verheyen G, Devroey P, Van Steirteghem A, Liebaers I. Cytogenetics of infertile men. *Hum Reprod* 1996;11(Suppl 4):1-24.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=9147109&query\\_hl=9&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=9147109&query_hl=9&itool=pubmed_docsum)
- Chandley AC. Chromosomes. In: Hargreave TB (ed). *Male Infertility*. Berlin: Springer-Verlag, 1994, pp. 149-164.
- Clementini E, Palka C, Lezzi I, Stuppia L, Guanciali-Franchi P, Tiboni GM. Prevalence of chromosomal abnormalities in 2078 infertile couples referred for assisted reproduction technologies. *Hum Reprod* 2005;20(2):437-442.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=15567875&query\\_hl=13&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=15567875&query_hl=13&itool=pubmed_docsum)
- Baccetti B, Collodel G, Marzella R, Moretti E, Piomboni P, Scapigliati G, Serafini F. Ultrastructural studies of spermatozoa from infertile males with Robertsonian translocations and 18, X, Y aneuploidies. *Hum Reprod* 2005;20(8):2295-2300.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=15878922&query\\_hl=15&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=15878922&query_hl=15&itool=pubmed_docsum)
- Martin RH. The risk of chromosomal abnormalities following ICSI. *Hum Reprod* 1996;11(5):924-925.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=8671360&query\\_hl=19&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=8671360&query_hl=19&itool=pubmed_docsum)
- Gianaroli L, Magli MC, Cavallini G, Grippa A, Nadinoli M, Bernardini L, Menchini Fabris GF, Voliani S, Ferraretti AP. Frequency of aneuploidy in sperm from patients with extremely severe male factor infertility. *Hum Reprod* 2005;20(8):2140-2152.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=15845594&query\\_hl=23&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=15845594&query_hl=23&itool=pubmed_docsum)
- Pang MG, Kim YJ, Lee SH, Kim CK. The high incidence of meiotic errors increases with decreased sperm count in severe male factor infertilities. *Hum Reprod* 2005;20(6):1688-1694.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=15734753&query\\_hl=1&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=15734753&query_hl=1&itool=pubmed_docsum)
- Machev N, Gosset P, Viville S. Chromosome abnormalities in sperm from infertile men with normal somatic karyotypes: teratozoospermia. *Cytogenet Genome Res* 2005;111(3-4):352-357.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=16192715&query\\_hl=3&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16192715&query_hl=3&itool=pubmed_docsum)
- Miharu N. Chromosome abnormalities in sperm from infertile men with normal somatic karyotypes: oligozoospermia. *Cytogenet Genome Res* 2005;111(3-4):347-351.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=16192714&query\\_hl=5&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16192714&query_hl=5&itool=pubmed_docsum)
- Wang C, Baker HW, Burger HG, De Kretser DM, Hudson B. Hormonal studies in men with Klinefelter's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1975;4(4):399-411.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=1157343&query\\_hl=10&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=1157343&query_hl=10&itool=pubmed_docsum)
- Tournaye H, Staessen C, Liebaers I, Van Assche E, Devroey P, Bonduelle M, Van Steirteghem A. Testicular sperm recovery in nine 47,XXY Klinefelter patients. *Hum Reprod* 1996;11(8):1644-1649.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=8921109&query\\_hl=12&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=8921109&query_hl=12&itool=pubmed_docsum)
- Chevret E, Rousseaux S, Monteil M, Usson Y, Cozzi J, Pelletier R, Sele B. Increased incidence of hyperhaploid 24 XY spermatozoa detected by three-colour FISH in a 46,XY/47,XXY male. *Hum Genet* 1996;97(2):171-175.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=8566948&query\\_hl=14&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=8566948&query_hl=14&itool=pubmed_docsum)
- Martini E, Geraedts JPM, Liebaers I, Land JA, Capitanio GL, Ramaekers FC, Hopman AH. Constitution of semen samples from XYY and XXY males as analysed by in-situ hybridization. *Hum Reprod* 1996;11(8):1638-1643.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=8921108&query\\_hl=16&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=8921108&query_hl=16&itool=pubmed_docsum)
- Lenz P, Luetjens CM, Kamischke A, Kuhnert B, Kennerknecht I, Nieschlag E. Mosaic status in lymphocytes of infertile men with or without Klinefelter syndrome. *Hum Reprod* 2005;20(5):1248-1255.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=15665007&query\\_hl=18&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=15665007&query_hl=18&itool=pubmed_docsum)
- Cozzi J, Chevret E, Rousseaux S, Pelletier R, Benitz V, Jalbert H, Sele B. Achievement of meiosis in XYY germ cells: study of 543 sperm karyotypes from an XY/XXY mosaic patient. *Hum Genet* 1994;93(1):32-34.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=8270252&query\\_hl=21&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=8270252&query_hl=21&itool=pubmed_docsum)
- Guttenbach M, Michelmann HW, Hinney B, Engel W, Schmid M. Segregation of sex chromosomes into sperm nuclei in a man with 47,XXY Klinefelter's karyotype: a FISH analysis. *Hum Genet* 1997;99(4):474-477.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=9099836&query\\_hl=23&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=9099836&query_hl=23&itool=pubmed_docsum)
- Estop AM, Munne S, Ciepły KM, Vandermark KK, Lamb AN, Fisch H. Meiotic products of a Klinefelter 47,XXY male as determined by sperm fluorescence in-situ hybridization analysis. *Hum Reprod* 1998;13(1):124-127.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=9512242&query\\_hl=26&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=9512242&query_hl=26&itool=pubmed_docsum)
- Foresta C, Galeazzi C, Bettella A, Stella M, Scandellari C. High incidence of sperm sex chromosomes aneuploidies in two patients with Klinefelter's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(1):203-205.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=9435442&query\\_hl=30&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=9435442&query_hl=30&itool=pubmed_docsum)
- Hennebicq S, Pelletier R, Rousseaux S, Scle B. Segregation of sex chromosomes in a Klinefelter patient (47,XXY). *Hum Reprod (Abstract Book 1)* 1999;14:66.
- Ichioka K, Utsunomiya N, Kohei N, Ueda N, Inoue K, Terai A. Adult onset of declining spermatogenesis in a man with nonmosaic Klinefelter's syndrome. *Fertil Steril* 2006;85(5):1511.e1-2.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=16616747&query\\_hl=2&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16616747&query_hl=2&itool=pubmed_docsum)
- Gonsalves J, Turek PJ, Schlegel PN, Hopps CV, Weier JF, Pera RA. Recombination in men with Klinefelter syndrome. *Reproduction* 2005;130(2):223-229.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=16049160&query\\_hl=4&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16049160&query_hl=4&itool=pubmed_docsum)
- Franco B, Guioli S, Pragiola A, Incerti B, Bardoni B, Tonlorenzi R, Carozzo R, Maestrini E, Pieretti M, Taillon-Miller P, et al. A gene deleted in Kallmann's syndrome shares homology with neural cell adhesion and axonal path-finding molecules. *Nature* 1991;353(6344):529-536.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=1922361&query\\_hl=6&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=1922361&query_hl=6&itool=pubmed_docsum)
- Santen RJ, Paulsen CA. Hypogonadotropic eunuchoidism. I. Clinical study of the mode of inheritance. *J Clin Endocrinol Metab* 1973;36(1):47-54.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=4404632&query\\_hl=10&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=4404632&query_hl=10&itool=pubmed_docsum)
- Miyagawa Y, Tsujimura A, Matsuomiya K, Takao T, Tohda A, Koga M, Takeyama M, Fujioka H, Takada S, Koide T, Okuyama A. Outcome of gonadotropin therapy for male hypogonadotropic hypogonadism at university affiliated male infertility centers: a 30-year retrospective study. *J Urol* 2005;173(6):2072-2075.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=15879837&query\\_hl=15&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=15879837&query_hl=15&itool=pubmed_docsum)
- Tincello DG, Saunders PT, Hargreave TB. Preliminary investigations on androgen receptor gene mutations in infertile men. *Mol Hum Reprod* 1997;3(11):941-943.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=9433918&query\\_hl=17&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=9433918&query_hl=17&itool=pubmed_docsum)
- Gottlieb B, Lombroso R, Beitel LK, Trifiro MA. Molecular pathology of the androgen receptor in male (in)fertility. *Reprod Biomed Online* 2005;10(1):42-48.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=15705293&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=15705293&dopt=Abstract)
- Gonialves J, McElreavey K, Carreiro H, et al. An azoospermic man with a submicroscopic interstitial deletion on the Xp pseudoautosomal region. *Hum Reprod (Abstract Book 1)* 1996;11:158-159.
- Gabriel-Robez O, Rumpier Y, Ratomponirina C, Petit C, Levilliers J, Croquette MF, Couturier J. Deletion of the pseudoautosomal region and lack of sex-chromosome pairing at pachytene in two infertile men carrying an X,Y translocation. *Cytogenet Cell Genet* 1990;54(1-2):38-42.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=2249473&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2249473&dopt=Abstract)
- Humphries P, Farrar GJ, Kenna P, McWilliam P. Retinitis pigmentosa: genetic mapping in X-linked and autosomal forms of the disease. *Clin Genet* 1990;38(1):1-13.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=2201466&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2201466&dopt=Abstract)
- Dinauer MC, Orkin SH. Chronic granulomatous disease. *Molecular genetics. Hematol Oncol Clin N Am* 1988;2(2):225-240.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=3292508&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3292508&dopt=Abstract)
- Horn N, Tonnesen T, Tumer Z. Menkes disease: an X-linked neurological disorder of the copper metabolism. *Brain Pathol* 1992;2(4):351-362.



- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1341968&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1341968&dopt=Abstract)
34. Ma K, Sharkey, A, Kirsch S, Vogt P, Keil R, Hargreave TB, McBeath S, Chandley AC. Towards the molecular localisation of the AZF locus: mapping of microdeletions in azoospermic men within 14 subintervals of interval 6 of the human Y chromosome. *Hum Mol Genet* 1992;1(1):29-33.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=1301132&query\\_hl=39&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=1301132&query_hl=39&itool=pubmed_docsum)
35. Pryor JL, Kent-First M, Muallem A, van Bergen AH, Nolten WE, Meisner L, Roberts KP. Microdeletions in the Y chromosome of infertile men. *New Engl J Med* 1997;336(8):534-539.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9023089&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9023089&dopt=Abstract)
36. Vogt P, Edelmann A, Kirsch S, Henegariu O, Hirschmann P, Kiesewetter F, Kohn FM, Schill WB, Farah S, Ramos C, Hartmann M, Hartschuh W, Meschede D, Behre HM, Castel A, Nieschlag E, Weidner W, Groner HJ, Jung A, Engel W, Haidl G. Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. *Hum Mol Genet* 1996;5(7):933-943.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8817327&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8817327&dopt=Abstract)
37. Muslumanoglu MH, Turgut M, Cilingir O, Can C, Ozyurek Y, Artan S. Role of the AZFd locus in spermatogenesis. *Fertil Steril* 2005;84(2):519-22.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=16084901&query\\_hl=43&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16084901&query_hl=43&itool=pubmed_docsum)
38. Kent-First M, Muallem A, Shultz J, Pryor J, Roberts K, Nolten W, Meisner L, Chandley A, Gouchy G, Jorgensen L, Havighurst T, Grosch J. Defining regions of the Y-chromosome responsible for male infertility and identification of a fourth AZF region (AZFd) by Y-chromosome microdeletion detection. *Mol Reprod Dev* 1999;53(1):27-41.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=10230814&query\\_hl=46&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=10230814&query_hl=46&itool=pubmed_docsum)
39. Hsu CC, Kuo PL, Chuang L, Lin YH, Teng YN, Lin YM. Uniform deletion junctions of complete azoospermia factor region c deletion in infertile men in Taiwan. *Asian J Androl* 2006;8(2):205-211.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=16491273&query\\_hl=51&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16491273&query_hl=51&itool=pubmed_docsum)
40. Hopps CV, Mielnik A, Goldstein M, Palermo GD, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Detection of sperm in men with Y chromosome microdeletions of the AZFa, AZFb and AZFc regions. *Hum Reprod* 2003;18(8):1660-1665.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=12871878&query\\_hl=54&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=12871878&query_hl=54&itool=pubmed_docsum)
41. Sargent CA, Boucher CA, Kirsch S, Brown G, Weiss B, Trundle A, Burgoyne P, Saut N, Durand C, Levy N, Terriou P, Hargreave T, Cooke H, Mitchell M, Rappold GA, Affara NA. The critical region of overlap defining the AZFa male infertility interval of proximal Yq contains three transcribed sequences. *IJ Med Genet* 1999;36(9):670-677.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=10507722&query\\_hl=58&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=10507722&query_hl=58&itool=pubmed_docsum)
42. Foresta C, Moro E, Rossi A, Rossato M, Garolla A, Ferlin A. Role of the AZFa candidate genes in male infertility. *J Endocrinol Invest* 2000;23(10):646-651.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=11097428&query\\_hl=60&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=11097428&query_hl=60&itool=pubmed_docsum)
43. Kamp C, Huellen K, Fernandes S, Sousa M, Schlegel PN, Mielnik A, Kleiman S, Yavetz H, Krause W, Kupker W, Johannisson R, Schulze W, Weidner W, Barros A, Vogt PH. High deletion frequency of the complete AZFa sequence in men with Sertoli-cell-only syndrome. *Mol Hum Reprod* 2001;7(10):987-994.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=11574668&query\\_hl=64&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=11574668&query_hl=64&itool=pubmed_docsum)
44. Vogt PH. AZF deletions and Y chromosomal haplogroups: history and update based on sequence. *Hum Reprod Update* 2005;11(4):319-336.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=15890785&query\\_hl=67&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=15890785&query_hl=67&itool=pubmed_docsum)
45. Teng YN, Lin YM, Sun HF, Hsu PY, Chung CL, Kuo PL. Association of DAZL haplotypes with spermatogenic failure in infertile men. *Fertil Steril* 2006;86(1):129-135.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=16730721&query\\_hl=69&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16730721&query_hl=69&itool=pubmed_docsum)
46. Reijo R, Lee TY, Salo P, Alagappan R, Brown LG, Rosenberg M, Rozen S, Jaffe T, Straus D, Hovatta O et al. Diverse spermatogenic defects in humans caused by Y chromosome deletions encompassing a novel RNA-binding protein gene. *Nat Genet* 1995;10(4):383-393.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7670487&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7670487&dopt=Abstract)
47. Lynch M, Cram DS, Reilly A, O'Bryan MK, Baker HW, de Kretser DM, McLachlan RI. The Y chromosome gr/gr subdeletion is associated with male infertility. *Mol Hum Reprod* 2005;11(7):507-512.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=16123079&query\\_hl=75&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16123079&query_hl=75&itool=pubmed_docsum)
48. Nathanson KL, Kanetsky PA, Hawes R, Vaughn DJ, Letrero R, Tucker K, Friedlander M, Phillips KA, Hogg D, Jewett MA, Lohynska R, Daugaard G, Richard S, Chopret A, Bonaiti-Pellie C, Heidenreich A, Olah E, Gezci L, Bodrogi I, Ormiston WJ, Daly PA, Oosterhuis JW, Gillis AJ, Looijenga LH, Guilford P, Fossa SD, Heimdahl K, Tjalandin SA, Liubchenko L, Stoll H, Weber W, Rudd M, Huddart R, Crockford GP, Forman D, Oliver DT, Einhorn L, Weber BL, Kramer J, McMaster M, Greene MH, Pike M, Cortessis V, Chen C, Schwartz SM, Bishop DT, Easton DF, Stratton MR, Rapley EA. The Y deletion gr/gr and susceptibility to testicular germ cell tumor. *Am J Hum Genet* 2005;77(6):1034-1043.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=16380914&query\\_hl=79&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16380914&query_hl=79&itool=pubmed_docsum)
49. Dewan S, Puscheck EE, Coulam CB, Wilcox AJ, Jeyendran RS. Y-chromosome microdeletions and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2006;85(2):441-445.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=16595224&query\\_hl=84&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16595224&query_hl=84&itool=pubmed_docsum)
50. Kobayashi K, Mizuno K, Hida A, Komaki R, Tomita K, Matsushita I, Namiki M, Iwamoto T, Tamura S, Minowada S, et al. PCR analysis of the Y chromosome long arm in azoospermic patients: evidence for a second locus required for spermatogenesis. *Hum Mol Genet* 1994;3(1):1965-1967.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=7661932&query\\_hl=90&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=7661932&query_hl=90&itool=pubmed_docsum)
51. Kent-First MG, Kol S, Muallem A, Blazer S, Itskovitz-Eldor J. Infertility in intracytoplasmic sperm injection-derived sons. *Lancet* 1996;348(9023):332.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=8709700&query\\_hl=95&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=8709700&query_hl=95&itool=pubmed_docsum)
52. Stuppia L, Gatta V, Calabrese G, Guanciali Franchi P, Morizio E, Bombieri C, Mingarelli R, Sforza V, Frajese G, Tenaglia R, Palka G. A quarter of men with idiopathic oligo-azoospermia display chromosomal abnormalities and microdeletions of different types in interval 6 of Yq11. *Hum Genet* 1998;102(5):566-570.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=9654206&query\\_hl=98&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=9654206&query_hl=98&itool=pubmed_docsum)
53. Mulhall JP, Reijo R, Alagappan R, Brown L, Page D, Carson R, Oates RD. Azoospermic men with deletion of the DAZ gene cluster are capable of completing spermatogenesis: fertilization, normal embryonic development and pregnancy occur when retrieved testicular spermatozoa are used for intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1997;12(3):503-508.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=9130751&query\\_hl=101&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=9130751&query_hl=101&itool=pubmed_docsum)
54. Silber SJ, Alagappan R, Brown LG, Page DC. Y chromosome deletions in azoospermic and severely oligozoospermic men undergoing intracytoplasmic sperm injection after testicular sperm extraction. *Hum Reprod* 1998;13(12):3332-3337.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=9886509&query\\_hl=104&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=9886509&query_hl=104&itool=pubmed_docsum)
55. Kamischke A, Gromoll J, Simoni M, Behre HM, Nieschlag E. Transmission of a Y chromosomal deletion involving the deleted in azoospermia (DAZ) and chromodomain (CDY1) genes from father to son through intracytoplasmic sperm injection: case report. *Hum Reprod* 1999;14(9):2320-2322.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=10469702&query\\_hl=107&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=10469702&query_hl=107&itool=pubmed_docsum)
56. Lee SH, Ahn SY, Lee KW, Kwack K, Jun HS, Cha KY. Intracytoplasmic sperm injection may lead to vertical transmission, expansion, and de novo occurrence of Y-chromosome microdeletions in male fetuses. *Fertil Steril* 2006;85(5):1512-1515.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=16566932&query\\_hl=111&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16566932&query_hl=111&itool=pubmed_docsum)
57. Kent-First M, Muallem A. Development of a large highly diagnostic panel of multiplexed sequence tagged sites (STSs) which cover key regions on human Yq: its application in fertile and infertile zoospermic and oligozoospermic populations. Proceedings of the Second International Workshop on the Y Chromosome. Organized by the National Institutes of Health USA and Human genome organization, Medical Research Council, UK. Asilomar Conference Centre, Pacific Grove, California, Sept 17-20, 1995, pp. 24-25.
58. Simoni M, Nieschlag E. Molecular diagnostics of Y chromosomal microdeletions: the international quality control programme of the European Academy of Andrology. *Hum Reprod (Abstract Book 1)* 1999;14:92-93.

59. Donat R, McNeill AS, Fitzpatrick DR, Hargreave TB. The incidence of cystic fibrosis gene mutations in patients with congenital bilateral absence of the vas deferens in Scotland. *Br J Urol* 1997;79(1):74-77.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9043501&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9043501&dopt=Abstract)

60. De Braekeleer M, Ferec C. Mutations in the cystic fibrosis gene in men with congenital bilateral absence of the vas deferens. *Mol Hum Reprod* 1996;2(9):669-677.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9239681&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9239681&dopt=Abstract)

61. Chillon M, Casals T, Mercier B, Bassas L, Lissens W, Silber S, Romey MC, Ruiz-Romero J, Verlingue C, Claustres M et al. Mutations in cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. *New Engl J Med* 1995;332(22):1475-1480.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7739684&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7739684&dopt=Abstract)

62. Drake MJ, Quinn FM. Absent vas deferens and ipsilateral multicystic dysplastic kidney in a child. *Br J Urol* 1996;77(5):756-757.

63. Augarten A, Yahav Y, Kerem BS, Halle D, Laufer J, Szeinberg A, Dor J, Mashich S, Gazit E, Madgar I. Congenital bilateral absence of the vas deferens in the absence of cystic fibrosis. *Lancet* 1994;344(8935):1473-1474.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7968122&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7968122&dopt=Abstract)

64. Paduch DA, Mielnik A, Schlegel PN. Novel mutations in testis-specific ubiquitin protease 26 gene may cause male infertility and hypogonadism. *Reprod Biomed Online* (2005 Jun);10(6):747-754.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=15970005&query\\_hl=1&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=15970005&query_hl=1&itool=pubmed_docsum)

65. Stouffs K, Lissens W, Tournaye H, Van Steirteghem A, Liebaers I. Possible role of USP26 in patients with severely impaired spermatogenesis. *Eur J Hum Genet* 2005;13(3):336-340.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=15562280&query\\_hl=4&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=15562280&query_hl=4&itool=pubmed_docsum)

66. Aschim EL, Giwercman A, Stahl O, Eberhard J, Cwikiel M, Nordenskjold A, Haugen TB, Grotmol T, Giwercman YL. The RsaI polymorphism in the estrogen receptor-beta gene is associated with male infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(9):5343-5348.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=15998774&query\\_hl=9&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=15998774&query_hl=9&itool=pubmed_docsum)

67. Guarducci E, Nuti F, Becherini L, Rotondi M, Balercia G, Forti G, Krausz C. Estrogen receptor alpha promoter polymorphism: stronger estrogen action is coupled with lower sperm count. *Hum Reprod* 2006;21(4):994-1001.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=16396937&query\\_hl=11&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16396937&query_hl=11&itool=pubmed_docsum)

68. A Z Zhang S, Yang Y, Ma Y, Lin L, Zhang W. Single nucleotide polymorphisms of the gonadotropin-regulated testicular helicase (GRTH) gene may be associated with the human spermatogenesis impairment. *Hum Reprod* 2006; 21(3):755-759.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=16293649&query\\_hl=13&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16293649&query_hl=13&itool=pubmed_docsum)

69. Rohozinski J, Lamb DJ, Bishop CE. UTP14c is a recently acquired retrogene associated with spermatogenesis and fertility in man. *Biol Reprod* 2006;74(4):644-651.

**Tab. 5. Klasifikace obstrukční azoospermie na základě obstrukce vývodů, která může být vrozená i získaná.**

klasifikace	onemocnění
obstrukce epididymis - vrozené formy - získané formy	idiopatická epididymální obstrukce poinfekční (epididymitida) pooperační (epididymální cysty)
obstrukce chámovodu - vrozené formy - získané formy	vrozená absence chámovodu po vazektomii pooperační (hernie, operace skrota)
obstrukce ejakulačních kanálků - vrozené formy - získané formy	prostatická cysta (Müllerovy cysty) pooperační (operace hrdla močového měchýře) poinfekční

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=16354793&query\\_hl=16&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16354793&query_hl=16&itool=pubmed_docsum)

70. Zhang Z, Kostetskii I, Tang W, Haig-Ladewig L, Sapiro R, Wei Z, Patel AM, Bennett J, Gerton GL, Moss SB, Radice GL, Strauss JF 3rd. Deficiency of SPAG16L causes male infertility associated with impaired sperm motility. *Biol Reprod* 2006;74(4):751-759.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=16382026&query\\_hl=26&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16382026&query_hl=26&itool=pubmed_docsum)

71. Zheng Y, Zhou ZM, Min X, Li JM, Sha J. Identification and characterization of the BGR-like gene with a potential role in human testicular development/spermatogenesis. *Asian J Androl* 2005;7(1):21-32.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=15685348&query\\_hl=30&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=15685348&query_hl=30&itool=pubmed_docsum)

72. Carrell DT, De Jonge C, Lamb DJ. The genetics of male infertility: a field of study whose time is now. *Arch Androl* 2006;52(4):269-274.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=16728342&query\\_hl=32&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16728342&query_hl=32&itool=pubmed_docsum)

73. Zhoucun A, Zhang S, Yang Y, Ma Y, Zhang W, Lin L. The common variant N372H in BRCA2 gene may be associated with idiopathic male infertility with azoospermia or severe oligozoospermia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;124(1):61-64.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=16257105&query\\_hl=34&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16257105&query_hl=34&itool=pubmed_docsum)

74. Tessari A, Salata E, Ferlin A, Bartoloni L, Slongo ML, Foresta C. Characterization of HSFY, a novel AZFb gene on the Y chromosome with a possible role in human spermatogenesis. *Mol Hum Reprod* 2004;10(4):253-258.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=14985478&query\\_hl=36&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=14985478&query_hl=36&itool=pubmed_docsum)

75. Greco E, Romano S, Iacobelli M, Ferrero S, Baroni E, Minasi MG, Ubaldi F, Rienzi L, Tesarik J. ICSI in cases of sperm DNA damage: beneficial effect or oral antioxidant treatment. *Hum Reprod* 2005;20(9):2590-2594.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=15932912&query\\_hl=38&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=15932912&query_hl=38&itool=pubmed_docsum)

76. Zini A, Meriano J, Kader K, Jarvi K, Laskin CA, Cadesky K. Potential adverse effect of sperm DNA damage on embryo quality after ICSI. *Hum Reprod* 2005;20(12):3476-3480.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=16123087&query\\_hl=40&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16123087&query_hl=40&itool=pubmed_docsum)

77. Zini A, Blumenfeld A, Libman J, Willis J. Beneficial effect of microsurgical varicocelectomy on human sperm DNA integrity. *Hum Reprod* 2005;20(4):1018-1021.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=15608026&query\\_hl=42&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=15608026&query_hl=42&itool=pubmed_docsum)

## 5. OBSTRUKČNÍ AZOOSPERMIE

### 5.1 Definice

Obstrukční azoospermie značí absenci spermií a spermatogenetických buněk v ejakulátu a postejakulační moči způsobené úplnou bilaterální obstrukcí semenných vývodů. Obstrukční azoospermie je méně častá než NOA a vyskytuje se u 15–20 % mužů s azoospermii. Nejčastější příčiny obstrukční azoospermie jsou uvedeny v tab. 5.

Muži s obstrukční azoospermii mají varlata normální velikosti a normální hladinu FSH. Při vyšetření může být zjištěno zvětšení epididymis. V některých případech může chybět chámovod, a to následkem vrozené příčiny nebo po předchozí operaci skrota. Přestože u primárně infertilních mužů se obstrukce většinou vyskytuje v oblasti epididymis, další místa zahrnují ejakulační kanálky a chámovod. U 25 % mužů s podezřením na obstrukci

nejsou během revize skrota zjištěna žádná spermatozoa v nadvarleti, což ukazuje na intratestikulární obstrukci.

## 5.2 Klasifikace

### 5.2.1 Intratestikulární obstrukce

Intratestikulární obstrukce se objevuje v 15 % případů obstrukční azoospermie [1]. Vrozené formy (nespojení mezi rete testis a odvodnými kanálky) jsou méně časté než získané formy (pozánětlivé nebo posttraumatické obstrukce). Druhý případ je často spojován s obstrukcí epididymis a chámovodu.

### 5.2.2 Epididymální obstrukce

Obstrukce epididymis je nejčastější příčinou obstrukční azoospermie, postihující 30–67 % neplodných mužů s hodnotou FSH v séru nižší než je 2násobek horní hranice normy [1-4].

Vrozená obstrukce epididymis se obvykle projevuje jako bilaterální ageneze těla nadvarlete a/nebo chámovodu (CBAVD), což je v 82 % případů spojeno s minimálně jednou mutací genu cystické fibrózy [5]. Tato forma je často spojena s chyběním distální části nadvarlete a agenezí semeného váčku (viz kapitola 4 Genetické poruchy u infertility). Ostatní vrozené formy obstrukce (nespojení mezi odvodnými kanálky a corpus epididymis, ageneze, astresie krátké části epididymis) jsou velmi vzácné.

Vrozené formy také zahrnují chronickou infekci plicních sinů (Youngův syndrom) [6], kdy obstrukce vzniká následkem mechanické blokády průsvitu proximální části nadvarlete.

Mezi získané formy patří nejčastěji sekundární onemocnění vzniklé následkem gonokokové a subklinické (tj. chlamydiové) epididymitis [7,8] (viz kapitola 11 Infekce mužských přídatných žláz). Akutní či chronická traumata mohou mít rovněž za následek poškození nadvarlete [9].

Po odstranění epididymální cysty může dojít k azoospermii způsobené operací. V případě korekce průchodnosti semených vývodů je třeba vzít v úvahu obstrukci epididymis způsobenou druhotně dlouhotrvající distální překážkou.

### 5.2.3 Obstrukce chámovodu

Obstrukce proximální části chámovodu je nejčastější příčinou získané obstrukce po vazektomii provedené z důvodu sterilizace s následným narušením zárodečných buněk a fibrózou [11,12]. Asi 2–6 % mužů žádá zrušení vazektomie. U 5–10 % mužů, kteří prodělali vazektomii, se vyvinula překážka epididymis, způsobená prasknutím tubulu; v těchto případech je nezbytné vytvoření epididymiovastomie (viz kapitola 10 Mužská antikoncepce). Obstrukce chámovodu může vzniknout i po herniotomii [13]. Hernioplastika pomocí polypropylenové sítky vyvolává fibroblastickou odpověď umožňující zachycení nebo obliteraci chámovodu [14].

Nejčastější vrozenou obstrukcí chámovodu je CBAVD, často doprovázená cystickou fibrózou. Unilaterální ageneze nebo částečný defekt je spojen s kontralaterálními anomáliemi semenných váčků v 80 % nebo renální agenezí ve 26 % případů [15] (viz kapitola 4 Genetické poruchy u infertility). Distální obstrukce chámovodu zahrnuje CBAVD a nechtěné poranění chámovodu během operace hernie [16].

### 5.2.4 Obstrukce ejakulačních duktů

Obstrukce ejakulačního vývodu se nalézá asi u 1–3 % případů obstrukční azoospermie [1]. Tyto obstrukce klasifikujeme jako cystické nebo pozánětlivé. Cystické obstrukce jsou většinou vrozené (cysta Müllerova vývodu nebo cysta urogenitálního sinu/ejakulačního vývodu) a jsou lokalizovány na prostatě mediálně mezi ejakulačními vývody. U anomálií urogenitálního sinu se 1 nebo oba ejakulační vývody vyprazdňují do cysty [17], zatímco u anomálií Müllerova vývodu jsou ejakulační vývody dislokovány laterálně a stlačeny cystou [18].

Paramediální nebo laterální intraprostatické cysty pocházejí z Wolfova vývodu a v klinické praxi se vyskytují zřídka [19]. Pozánětlivé obstrukce ejakulačních vývodů vznikají většinou sekundárně následkem akutní, neakutní či chronické uretroprostatitidy [20].

Vrozená nebo získaná kompletní obstrukce ejakulačních vývodů je většinou

spojena s nízkým objemem ejakulátu, sníženou nebo chybějící hladinou fruktózy v ejakulátu a kyselým pH. Semenné vajíčky jsou obvykle dilatovány (předozadní průměr > 15 mm) [20,21].

### 5.2.5 Funkční obstrukce distálních semenných cest

Funkční obstrukce distální části semených vývodů může být připisována lokální neuropatii [22]. Z důvodu ampulovezikulární atonie nebo hypertonie ejakulačních kanálků se zdá být tato abnormalita často spojená s urodynamickými dysfunkcemi. Přestože byla pozorována u pacientů trpících juvenilním diabetem a polycystickým onemocněním ledvin [23], nebyla ve většině popsaných případů nalezena žádná významná patologie.

Výsledky analýzy ejakulátu mohou prokázat azoospermii, kryptozoospermii nebo vážnou oligoastenoazoospermii.

## 5.3 Diagnostické metody

### 5.3.1 Klinická anamnéza

Odběr klinické anamnézy by se měl řídit doporučením pro vyšetření infertilních mužů (viz kapitola 2 Vyšetření), zahrnujícím otázky o výskytu:

- hematospermie
- postejakulační bolesti
- prodělané či současné uretritidy nebo prostatitidy
- obstrukčních nebo dráždivých mikčních symptomů
- předchozího zvětšení, bolesti či operace obsahu skrota
- předchozí operace tříselné kýly nebo traumat
- chronických sinopulmonárních infekcí

### 5.3.2 Klinické vyšetření

Klinické vyšetření se řídí doporučeními pro vyšetřování infertilních mužů. Následující nálezy indikují obstrukční azoospermii:

- alespoň 1 varle > 15 ml (ačkoliv menší objem varlete může být zjištěn u některých pacientů s obstrukční azoospermii a průvodním částečným testikulárním selháním)
- zvětšené a tuhé nadvarle
- uzlíky v epididymis nebo chámovodu



- absence či částečná atrezie chámovodu
- symptomy uretritidy
- abnormality prostaty

### 5.3.3 Analýza ejakulátu

Je třeba provést alespoň 2 vyšetření v intervalu 2–3 měsíců dle WHO (viz kapitola 2 Vyšetření). Azoospermie znamená absenci spermií po odstředění X 400.

Po zkapanění ejakulátu je nutné pečlivě opakovaně vyšetření několika nátěrů. V případě, že nejsou nalezena žádná spermatozoa ve vlhkém nátěru, je třeba poměrný zbytek nebo celý vzorek ejakulátu odstředit (600 rpm po dobu 15 min). Peleta musí být vyšetřena na přítomnost spermatozoi.

Objem ejakulátu menší než 1,5 ml, kyselé pH a nízká hladina fruktózy naznačují obstrukci ejakulačních vývodů nebo CBAVD. Pokud je objem ejakulátu nízký, je zapotřebí prozkoumat výskyt spermií v moči po ejakulaci, neboť jejich přítomnost potvrzuje poruchu ejakulace.

Absence spermií a nález nezralých zárodečných buněk v nátěru z ejakulátu ukazuje na možnost úplné proximální nebo distální obstrukce semenných vývodů.

### 5.3.4 Měření hormonálních hladin

Hodnoty FSH v séru mohou být normální, ale nevylučují testikulární příčinu azoospermie (tj. zástavu spermatogeneze). Ve skutečnosti má 40 % mužů s primárním selháním spermatogeneze normální hodnotu FSH. Inhibin B má vyšší prediktivní hodnotu pro přítomnost normální spermatogeneze [4].

### 5.3.5 Ultrasonografie

Ultrazvukové vyšetření skrota může být užitečné při zjišťování symptomů obstrukce (např. dilatace rete testis, zvětšené epididymis s cystickou lézí a absencí chámovodu) a vylučování symptomů testikulární dysgeneze, jako jsou například nehomogenní testikulární struktura a mikrokalcifikace.

Transrektální ultrazvukové vyšetření (TRUS) je žádoucí u všech pacientů s malým objemem ejakulátu a u pacientů s podezřením na distální obstrukci, pokud možno s použitím biplanárních vyšetřo-

Tab. 6. Bodovací škála pro hodnocení testikulární biopsie.

skóre	histologická kritéria
10	plná spermatogeneze
9	mírně narušená spermatogeneze, mnoho pozdních spermatid, narušený epitel
8	méně než 5 spermatozoi v tubulu, několik pozdních spermatid
7	žádná spermatozoa, žádné pozdní spermatidy, velký počet časných spermatid
6	žádná spermatozoa, žádné pozdní spermatidy, několik časných spermatid
5	žádná spermatozoa ani spermatidy, velký počet spermatocytů
4	žádná spermatozoa ani spermatidy, několik spermatocytů
3	pouze spermatogonie
2	žádné zárodečné buňky, pouze Sertoliho buňky
1	žádný semenný epitel

vacích sond s vysokou rozlišovací schopností a vysokou frekvencí (7 MHz). Zvětšení semenných váčků (předo-zadní průměr  $\geq 15$  mm) [21] a anechogenní okrouhlé oblasti v místě semenných váčků [24], které může TRUS objevit, jsou anomálie často spojené s obstrukcí ejakulačního vývodu, zvláště pokud je objem ejakulátu  $\leq 1,5$  ml. Další známé anomálie vyskytující se v případech obstrukční azoospermie jsou cysty Müllerova vývodu nebo cysty urogenitálního sinu/ejakulačních vývodů [20] a calcifikace ejakulačních vývodů [25]. TRUS se také používá k odsávání tekutiny semenného váčku [26].

Invasivní diagnostické výkony, zahrnující biopsii varlete, revizi obsahu šourku a zhodnocení distální části semenných vývodů by se měly povinně provádět u všech pacientů s obstrukční azoospermii s podezřením na získanou obstrukci semenných vývodů. Doporučuje se provést současně explorativní a rekonstrukční operaci.

### 5.3.6 Testikulární biopsie

Testikulární biopsie může být v některých případech indikována, abychom vyloučili selhání spermatogeneze. Během stejné chirurgické procedury je také možné provést extrakci testikulárních spermií (TESE) pro kryoprezervaci a pozdější ICSI, pokud nelze provést chirurgickou rekanalizaci nebo pokud tato metoda selhala. V tab. 6 je uvedena bodovací škála pro hodnocení testikulární biopsie [27].

## 5.4 Léčba

### 5.4.1 Intratestikulární obstrukce

Jelikož je rekanalizace semenných váčků na této úrovni nemožná, doporučuje se TESE nebo aspirace jemnou jehlou. Získaná spermatozoa je možno okamžitě použít pro ICSI, nebo mohou být kryoprezervována. TESE i aspirace jemnou jehlou umožňují získat spermie téměř od všech pacientů s azoospermii.

### 5.4.2 Epididymální obstrukce

Mikrochirurgická aspirace spermií z nadvarlete (MESA) [28] je indikována u mužů s CBAVD. Získaná spermatozoa jsou obvykle použita pro ICSI. Obecně lze říci, že 1 procedura MESA poskytne dostatek materiálu pro několik cyklů ICSI [29]. Existuje několik důkazů, že mikropunkce se stimulací nervu přináší při získávání spermií lepší výsledky než technika MESA - byla totiž následně zjištěna vyšší míra gravidity a fertilizace [30]. U pacientů s azoospermii, která je způsobena získanou epididymální obstrukcí, se doporučuje mikrochirurgická epididymovazostomie konec-konec nebo konec-strana: Nejlepší techniku představuje mikrochirurgická vazoevididymostomie s intususcepcí [31].

Rekonstrukci lze provádět uni- či bilaterálně; míra průchodnosti a otěhotnění je obvykle vyšší u bilaterální rekonstrukce. Před provedením mikrooperace je důležité zkontrolovat volnou průchodnost distálně od epididymis. Anatomická reka-

nalizace po operaci vyžaduje asi 3–18 měsíců. Před zákrokem (a také ve všech případech, kdy není rekanalizace možná) by měla být – pro případ selhání operace – z nadvarlete odsáta a kryoprezervována spermatozoa pro případné použití při ICSI [29].

Míra průchodnosti se pohybuje mezi 60 a 87 % [32–34] a kumulativní míra otěhotnění mezi 10 a 43 %. Úspěšná míra rekanalizace může být negativně ovlivněna předoperačními a operačními nálezy, jako jsou například průvodní abnormální testikulární histologie, absence spermií ve spermatické tekutině z tubulů nadvarlete, malé epididymální kanálky a fibróza epididymis.

Nález motilních, či nemotilních spermií na úrovni anastomózy nijak nesouvisí s mírou průchodnosti. Naopak lokalizace místa anastomózy z těla směrem k hlavě nadvarlete má významný negativní efekt na výslednou míru průchodnosti a těhotenství. Ke zrání a oplodnění oocytů v přirozeném cyklu je nezbytné, aby spermatozoa prošla alespoň částí epididymis. Méně příznivý výsledek se objevuje, pokud jsou současně přítomny ultrasonografické abnormality v prostatě a semenných váčcích [10].

Co se týče míry porodnosti, je vazoepididymostomie u pacientů s epididymální obstrukcí vzniklou následkem vazektomie daleko úspěšnější a finančně výhodnější než MESE a ICSI [35] (viz kapitola 10 Mužská antikoncepce).

#### 5.4.3 Obstrukce proximální části chámovodu

Obstrukce proximální části chámovodu po vazektomii vyžaduje mikrochirurgickou rekonstrukci (viz kapitola 10 Mužská antikoncepce). Vazovazostomie je nutná ve vzácných případech obstrukce proximálního chámovodu (iatrogení, posttraumatický, pozánětlivý).

Pokud nejsou v tekutině získané při operaci chámovodu přítomna spermatozoa, je obvykle současně přítomna sekundární epididymální obstrukce, zejména v případě, kdy má tekutina z proximální části chámovodu hutnou konzistenci připomínající zubní pastu. V tomto případě

je indikována mikrochirurgická vazoepididymostomie.

#### 5.4.4 Obstrukce distální části chámovodu

Rozsáhlé bilaterální defekty chámovodu způsobené nechtěnou excízi chámovodu během operace hernie v útlém dětství nebo dřívější orchidopexie jsou většinou nekorigovatelné [16]. V těchto případech je možné použít aspiraci spermií z proximálního chámovodu [36] nebo TESE/MESA pro užití při ICSI. Při rozsáhlých jednostranných defektech chámovodu spojených s kontralaterální atrofií varlete je možné použít chámovod atrofovaného varlete pro zkříženou vazovazostomii nebo vazoepididymostomii.

#### 5.4.5 Obstrukce ejakulačních kanálků

Léčba obstrukce ejakulačních kanálků závisí na etiologii. U rozsáhlých pozánětlivých obstrukcí a v případě, kdy se 1 či oba ejakulační vývody vyprazdňují do intraprostatické střední cysty, se doporučuje transuretrální resekce ejakulačních vývodů (TURED) [20,37]. Resekcí je možno odstranit část verumontana. V případě obstrukce způsobené střední intraprostatickou cystou je nutná incize či odstranění klenby cysty [20]. Intraoperativní TRUS tuto metodu zefektivní a učiní ji bezpečnější. Pokud se během této procedury hodnotí periferní část semenného ústrojí, může injekce metylenové modři do chámovodu napomoci dokumentování otevírání vývodu.

Komplikace po TURED zahrnují retrográdní ejakulaci způsobenou poraněním hrdla močového měchýře, reflux moči do vývodů, semenných váčků a chámovodu (způsobující špatnou motilitu spermií, kyselé pH ejakulátu a epididymitidu). Alternativami k TURED jsou MESA, TESE, aspirace spermií z proximálního chámovodu, aspirace semenných váčků a ultrazvukově vedená aspirace cyst.

V případech funkční obstrukce periferních semenných váčků není často TURED při zlepšení produkce spermií účinná. Spermatozoa lze získat antegrádním proplachem semenného ústrojí [37]. Spermatozoa získaná kteroukoliv zmíněnou chirurgickou metodou by měla být vždy kryoprezervována pro účely asistované reprodukce.

## 5.5 Závěr

- U pacientů s azoospermii či vážnou oligozoospermii s normální velikostí varlat a normálními endokrinními nálezy je třeba předpokládat přítomnost obstrukční léze semenných cest.
- Výsledky rekonstrukční mikrochirurgie závisí na příčině a lokalizaci obstrukce a na zkušenosti lékaře. Standardní procedury zahrnují vazovazostomii, epididymovazostomii a TURED.
- K získání spermií metodami MESA, TESE a testikulární aspirací jemnou jehlou můžeme přikročit dodatečně. Existuje konsenzus, že tyto metody by měly být voleny pouze v případě, že existuje možnost kryoskladování získaného materiálu.

## 5.6 Doporučení

- V případě azoospermie způsobené obstrukcí epididymis by měla být explorace skrota provedena současně s MESA a kryoprezervací spermatozoí i mikrochirurgickou rekonstrukcí [35] (stupeň doporučení B).

## 5.7 Literatura

1. Hendry WF. Azoospermia and surgery for testicular obstruction. In: Hargreave TB (ed). Male Infertility. Berlin, Springer-Verlag: 1997, pp. 319-336.
2. Hendry WF, Parslow JM, Stedronska J. Exploratory scrototomy in 168 azoospermic males. Br J Urol 1983;55(6):785-791.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=6652453&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=6652453&dopt=Abstract)
3. Jequier AM. Obstructive azoospermia: a study of 102 patients. Clin Reprod Fertil 1985;3(1):21-36.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=3978535&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3978535&dopt=Abstract)
4. Pierik FH, Vreeburg JT, Stijnen T, De Jong FH, Weber RF. Serum inhibin B as a marker of spermatogenesis. J Clin Endocrinol Metab 1998;83(9):3110-3114.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9745412&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9745412&dopt=Abstract)
5. Oates RD, Amos JA. The genetic basis of congenital bilateral absence of the vas deferens and cystic fibrosis. J Androl 1994;15(1):1-8.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8188533&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8188533&dopt=Abstract)
6. Handelsman DJ, Conway AJ, Boylan LM, Turtle JR. Young's syndrome: obstructive azoospermia and chronic sinopulmonary infections. New Engl J Med 1984;310(1):3-9.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=6689737&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=6689737&dopt=Abstract)
7. Silber SJ, Grotjan HE. Microscopic vasectomy reversal 30 years later: a summary of 4010 cases by the same surgeon. J Androl 2004;25(6):845-859.



- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=15477352&query\\_hl=123&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=15477352&query_hl=123&itool=pubmed_docsum)
8. Schoysman R. Vaso-epididymostomy - a survey of techniques and results with considerations of delay of appearance of spermatozoa after surgery. *Acta Eur Fertil* 1990;21(5):239-245.
- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=2132475&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2132475&dopt=Abstract)
9. Matthews GJ, Schlegel PN, Goldstein M. Patency following microsurgical vasoepididymostomy and vasovasostomy: temporal considerations. *J Urol* 1995;154(6):2070-2073.
- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=7500460&query\\_hl=126&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=7500460&query_hl=126&itool=pubmed_docsum)
10. Jarvi K, Zini A, Bucksman MB, Asch M, Ginzburg B, Margolis M. Adverse effects on vasoepididymostomy outcomes for men with concomitant abnormalities in the prostate and seminal vesicle. *J Urol* 1998;160(4):1410-1412.
- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9751365&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9751365&dopt=Abstract)
11. Raleigh D, O'Donnell L, Southwick GJ, de Kretser DM, McLachlan RI. Stereological analysis of the human testis after vasectomy indicates impairment of spermatogenic efficiency with increasing obstructive interval. *Fertil Steril* 2004;81(6):1595-1603.
- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=15193483&query\\_hl=14&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=15193483&query_hl=14&itool=pubmed_docsum)
12. McVicar CM, O'Neill DA, McClure N, Clements B, McCullough S, Lewis SEM. Effects of vasectomy on spermatogenesis and fertility outcome after testicular sperm extraction combined with ICSI. *Hum Reprod* 2005;20(10):2795-2800.
- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=15958397&query\\_hl=16&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=15958397&query_hl=16&itool=pubmed_docsum)
13. Sheynkin YR, Hendin DN, Schlegel PN, Goldstein M. Microsurgical repair of iatrogenic injury to the vas deferens. *J Urol* 1998;159(1):139-141.
- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=9400456&query\\_hl=128&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=9400456&query_hl=128&itool=pubmed_docsum)
14. Shin D, Lipshultz LI, Goldstein M, Barne GA, Fuchs EF, Nagler HM, McCallum SW, Niederberger CS, Schoor RA, Brugh VM 3rd, Honig SC. Herniorrhaphy with polypropylene mesh causing inguinal vasal obstruction: a preventable cause of obstructive azoospermia. *Ann Surg* 2005;241(4):553-558.
- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=15798455&query\\_hl=12&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=15798455&query_hl=12&itool=pubmed_docsum)
15. Schlegel PN, Shin D, Goldstein M. Urogenital anomalies in men with congenital absence of the vas deferens. *J Urol* 1996;155(5):1644-1648.
- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8627844&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8627844&dopt=Abstract)
16. Borovikov A. Treatment of large vasal defects. In: Goldstein M (ed). *Surgery of Male Infertility*. Philadelphia: WB Saunders, 1995, pp. 77-95.
17. Elder JS, Mostwin JL. Cyst of the ejaculatory duct/urogenital sinus. *J Urol* 1984;132(4):768-771.
- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=6471229&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=6471229&dopt=Abstract)
18. Schuhrke TD, Kaplan GW. Prostatic utricle cysts (Mullerian duct cysts). *J Urol* 1978;119(6):765-767.
- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=26814&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=26814&dopt=Abstract)
19. Surya BV, Washecka R, Glasser J, Johanson KE. Cysts of the seminal vesicles: diagnosis and management. *Br J Urol* 1988;62(5):491-493.
- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=3208033&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3208033&dopt=Abstract)
20. Schroeder-Printzen I, Ludwig M, Kohn F, Weidner W. Surgical therapy in infertile men with ejaculatory duct obstruction: technique and outcome of a standardized surgical approach. *Hum Reprod* 2000;15(6):1364-1368.
- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10831570&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10831570&dopt=Abstract)
21. Kuligowska E, Baker CE, Oates RD. Male infertility: role of transrectal US in diagnosis and management. *Radiology* 1992;185(2):353-360.
- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1410338&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1410338&dopt=Abstract)
22. Colpi GM, Casella F, Zanollo A, Ballerini G, Balerna M, Campana A, Lange A. Functional voiding disturbances of the ampullo-vesicular seminal tract: a cause of male infertility. *Acta Eur Fertil* 1987;18(3):165-179.
- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=3125711&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3125711&dopt=Abstract)
23. Hendry WF, Rickards D, Pryor JP, Baker LR. Seminal megavesicles with adult polycystic kidney disease. *Hum Reprod* 1998;13(6):1567-1569.
- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9688393&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9688393&dopt=Abstract)
24. Colpi GM, Negri L, Nappi RE, China B. Is transrectal ultrasonography a reliable diagnostic approach in ejaculatory duct sub-obstruction? *Hum Reprod* 1997;12(10):2186-2191.
- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9402280&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9402280&dopt=Abstract)
25. Meacham RB, Hellerstein DK, Lipshultz LI. Evaluation and treatment of ejaculatory duct obstruction in the infertile male. *Fertil Steril* 1993;59(2):393-397.
- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8425637&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8425637&dopt=Abstract)
26. Jarow JP. Seminal vesicle aspiration of fertile men. *J Urol* 1996;156(3):1005-1007.
- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8709296&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8709296&dopt=Abstract)
27. Johnsen SG. Testicular biopsy score count - a method for registration of spermatogenesis in human testes: normal values and results in 335 hypogonadal males. *Hormones* 1970;1(1):2-25.
- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=5527187&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=5527187&dopt=Abstract)
28. Silber SJ, Balmaceda J, Borrero C, Ord T, Asch R. Pregnancy with sperm aspiration from the proximal head of the epididymis: a new treatment for congenital absence of the vas deferens. *Fertil Steril* 1988;50(3):525-528.
- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=3410105&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3410105&dopt=Abstract)
29. Schroeder-Printzen I, Zumbe G, Bispink L, Palm S, Schneider U, Engelmann U, Weidner W. Microsurgical epididymal sperm aspiration: aspirate analysis and straws available after cryopreservation in patients with non-reconstructable obstructive azoospermia. MESA/TESE Group Giessen. *Hum Reprod* 2000;15(12):2531-2535.
- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11098022&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11098022&dopt=Abstract)
30. Van Peperstraten A, Proctor ML, Johnson NP, Philipson G. Techniques for surgical retrieval of sperm prior to ICSI for azoospermia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jul 19;3:CD002807. DOI: 10.1002/14651858.CD002807.pub2. Date of Most Recent Substantive Amendment: 16 May 2006.
- <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/ci/syrev/articles/CD002807/frame.html>
31. Chan PT, Brandell RA, Goldstein M. Prospective analysis of outcomes after microsurgical intussusception vasoepididymostomy. *BJU Int* 2005;96(4):598-601.
- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=16104917&query\\_hl=18&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16104917&query_hl=18&itool=pubmed_docsum)
32. Matthews GJ, Schlegel PN, Goldstein M. Patency following microsurgical vasoepididymostomy and vasovasostomy: temporal consideration. *J Urol* 1995;154(6):2070-2073.
- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7500460&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7500460&dopt=Abstract)
33. Jarow JP, Oates RD, Buch JP, Shaban SF, Sigman M. Effect of level of anastomosis and quality of intraepididymal sperm on the outcome of end-to-side epididymovasostomy. *Urology* 1997;49(4):590-595.
- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9111630&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9111630&dopt=Abstract)
34. Kim ED, Winkel E, Orejuela F, Lipshultz LI. Pathological epididymal obstruction unrelated to vasectomy: results with microsurgical reconstruction. *J Urol* 1998;160(6 Pt 1):2078-2080.
- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9817328&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9817328&dopt=Abstract)
35. Kolettis PN, Thomas AJ Jr. Vasoepididymostomy for vasectomy reversal: a critical assessment in the era of intracytoplasmic sperm injection. *J Urol* 1997;158(2):467-470.
- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9224325&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9224325&dopt=Abstract)
36. Ruiz-Romero J, Sarquella J, Pomerol JM. A new device for microsurgical sperm aspiration. *Andrologia* 1994;26(2):119-120.
- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8042769&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8042769&dopt=Abstract)
37. Colpi GM, Negri L, Patrizio P, Pardi G. Fertility restoration by seminal tract washout in ejaculatory duct obstruction. *J Urol* 1995;153(6):1948-1950.
- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7752365&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7752365&dopt=Abstract)

## 6. VARIKOKÉLA

### 6.1 Úvod

Varikokéla je často se vyskytující abnormalitou (viz kapitola 2 Vyšetřování) s následujícími andrologickými důsledky:

- selhání ipsilaterálního testikulárního růstu a vývoje
- symptomy bolesti a dyskomfortu
- infertilita

## 6.2 Klasifikace

Níže uvedená klasifikace varikokély [1,2] je užitečná v klinické praxi:

- subklinická: nehmatná nebo neviditelná v klidu nebo během Valsalvova manévru, ale prokazatelná speciálními testy (nálezn refluxu při Dopplerově vyšetření) [3]
- stupeň 1: hmatná během Valsalvova manévru, ale jinak nikoliv
- stupeň 2: hmatná v klidu, ale ne viditelná
- stupeň 3: viditelná a hmatná v klidu

## 6.3 Diagnostika

Diagnóza varikokély je definována podle WHO [2]. Došlo ke konsenzu, že diagnostické procedury a klasifikace varikokély včetně analýzy se musejí řídit těmito přijatými kritérii [2].

Diagnóza varikokély se provádí klinickým vyšetřením a může být potvrzena barevným dopplerovským ultrazukovým vyšetřením. V centrech, ve kterých se aplikuje antegrádní či retrográdní skleroterapie či embolizace, se diagnóza navíc potvrzuje rentgenovým vyšetřením.

## 6.4 Základní úvahy

Proběhlo mnoho studií zabývajících se epidemiologií varikokély, její souvislostí s mužskou infertilitou a otázkou, zda léčba varikokély přináší benefit.

1. Varikokéla je fyzická abnormalita vyskytující se u 20–24 % dospělé mužské populace [4,5]. Je častější u mužů z infertilních manželství a postiženo je 25 % mužů s abnormální analýzou ejakulátu [6].
2. Bolesti a dyskomfort se vyskytují u přibližně 2–10 % pacientů postižených varikokélou [7]. Léčba, která by vedla k úlevě od symptomů je často doporučována, ale existuje jen málo potvrzujících studií; většina urologů přesto akceptuje dyskomfort jako platnou indikaci.
3. Přesná souvislost mezi sníženou mužskou fertilitou a varikokélou není známa, ale analýza WHO údajů [8] jasně naznačuje vztah varikokély a abnormalit spermogramu, snížení objemu varlete a poklesu funkce Leydigových buněk.

Tab. 7. Míra recidivy a komplikací u různých metod léčby varikokély.

léčba	míra recidivy/ přetrvávání	komplikace
antegrádní skleroterapie	9 %	míra komplikací 0,3–2,2 %; testikulární atrofie; skrotální hematom; epididymitida; erytém v levém boku
retrográdní skleroterapie	9,8 % [24]	nežádoucí reakce na kontrastní látku; bolest v boku; přetrvávající tromboflebitida; vaskulární perforace [25]
retrográdní embolizace	3,8–10 % [26,27]	bolest způsobená tromboflebitidou [27]; krvácení; hematom; infekce; žilní perforace, hydrokéla; radiologické komplikace, např. jako reakce na kontrastní médium; nesprávné umístění nebo migrace spirál [28]; retroperitoneální krvácení; fibróza; ureterální obstrukce [5]
otevřená operace		
skrotální přístup	-	testikulární atrofie [5]; arteriální poškození s rizikem devaskularizace a gangrény varlete
ingvinální přístup	13,3 % [29]	možnost vynechání skupiny testikulárních žil
vysoké podvázání	29 % [29]	5–10% výskyt hydrokély [30]
mikrochirurgie	0,8–4 % [31,32]	pooperační hydrokéla, arteriální poranění, skrotální hematom
laparoskopie	3–7 % [33-35]	poranění testikulární arterie a mízních cév; střevní, vaskulární a nervové poranění; pulmonální embolie; peritonitida [35]; krvácení; pooperační bolest v pravém rameni (způsobená diafragmatickým napětím během pneumoperitonea) [34]; pneumoskotrum; infekce rány [35]

4. 2 prospektivní randomizované studie ukázaly zvýšený ipsi- a kontralaterální růst varlat u adolescentů, u nichž byla varikokéla léčena, ve srovnání s těmi, kteří léčeni nebyli [9,10]. Studie zahrnující opakované měření velikosti varlat u vyvíjejících se dětí ukázala zástavu testikulárního vývoje. Po léčbě varikokély bylo zaznamenáno obnovení růstu varlat do očekávané velikosti [11].
5. Série studií prokázaly, že změna endokrinního profilu u mužů s varikokélou může předurčit, u kterých pacientů bude léčba úspěšná [12,13].
6. 5 prospektivních randomizovaných studií zabývajících se léčbou varikokély u dospělých mužů dospělo k protikladným výsledkům [6,14-18], nejrozsáhlejší z nich ukazuje na benefit léčby

- [16,18]. Tato randomizovaná studie se týkala 10 center a zahrnovala muže z infertilních párů s mírnou oligozoospermii ( $5-20 \times 10^6/\text{ml}$ ) a varikokélou stupně II a III. Okamžitá terapie byla významně úspěšnější než léčba odložená po dobu 1 roku vzhledem k dosažení těhotenství a k míře těhotenství na cyklus (oploďnost). Metaanalýza všech 5 studií však neprokázala žádný benefit (OR 0,85 %, 95 % CI 0,49-1,45) [19].
7. Jediná prospektivní randomizovaná studie léčby subklinické varikokély neprokázala příznivý vliv na fertilitu [20].
8. Analýza velké studie WHO zaměřené na infertilitu [21] ukazuje, že ve srovnání s očekávaným výskytem u běžné populace převažují páry, v nichž oba partneři

trpí faktory snižujícími fertilitu. Z toho vyplývá, že menší příčina narušené infertility, jako je například varikokéla, se projeví pouze u párů, kde má sníženou fertilitu i partnerka.

Výše uvedené studie byly hodnoceny v nedávno publikovaném přehledu [22], který kritizoval Cochranovu analýzu randomizovaných kontrolovaných studií zabývajících se léčbou varikokély a dosažením gravidity [23]. Autoři dospěli k závěru, že doporučení obsažená v guidelines by neměla podporovat závěry Cochranovy metaanalýzy týkající se léčby varikokély u subfertálních pacientů. Údaje z právě probíhajících studií by měly k tomuto tématu poskytnout více informací.

### 6.5 Léčba

Lze vybrat několik forem léčby (tab. 7). Typ intervence závisí hlavně na zkušenosti terapeuta. Laparoskopická varikokélektomie je sice proveditelná, ale je třeba ji odůvodnit z hlediska nákladové efektivity.

### 6.6 Závěr

Informace, které máme dnes k dispozici, potvrzují hypotézu, že u některých mužů je výskyt varikokély spojený s progresivním poškozením varlat, které trvá od adolescence, a následným poklesem fertility. Přesto se u neplodných párů tento narušený potenciál fertility projevuje pouze v případě, že je snížena i fertilita partnerky.

I když léčba varikokély u adolescentů může být úspěšná, hrozí značné riziko zbytečné léčby.

### 6.7 Doporučení

- Léčba se doporučuje adolescentům s progresivním selháním testikulárního vývoje prokázaného sérií klinických vyšetření [9,10] (stupeň doporučení B).
- U adolescentů s ipsilaterální testikulární atrofií bez endokrinních abnormalit nebyl zjištěn benefit léčby varikokély. V této situaci se léčba nedoporučuje, s výjimkou klinických studií [9,10] (stupeň doporučení B).
- Analýza randomizovaných klinických studií vyvolává pochyby týkající se benefitu léčby varikokély u subfertálních mužů. Varikokéla by se neměla opero-

vat, pokud je důvodem infertilita, leda by byla s párem důkladně probrána nejistota úspěšnosti léčby [19,22,23] (stupeň doporučení B).

### 6.8 Literatura

- Hudson RW, Perez Marrero RA, Crawford VA, McKay DE. Hormonal parameters in incidental varicoceles and those causing infertility. *Fertil Steril* 1986; 45(5):692-700.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=3084304&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3084304&dopt=Abstract)
- World Health Organization. WHO Manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
- Dhabuwala CB, Hamid S, Moghissi KS. Clinical versus subclinical varicocele: improvement in fertility after varicolectomy. *Fertil Steril* 1992;57(4): 854-857.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=1555699&query\\_hl=2&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=1555699&query_hl=2&itool=pubmed_docsum)
- Pfeiffer D, Berger J, Schoop C, Tauber R. A Doppler-based study on the prevalence of varicocele in German children and adolescents. *Andrologia* 2006; 38(1):13-19.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=16420237&query\\_hl=5&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16420237&query_hl=5&itool=pubmed_docsum)
- Hargreave TB. Varicocele. In: Hargreave, TB (ed). *Male Infertility*. Berlin: Springer-Verlag, 1994.
- Nieschlag E, Hertle L, Fishedick A, Behre HM. Treatment of varicocele: counselling as effective as occlusion of the vena spermatica. *Hum Reprod* 1995;10(2):347-353.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7769060&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7769060&dopt=Abstract)
- Peterson AC, Lance RS, Ruiz HE. Outcomes of varicocele ligation done for pain. *J Urol* 1998; 159(5): 1565-1567.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9554356&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9554356&dopt=Abstract)
- [No authors listed.] The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. World Health Organization. *Fertil Steril* 1992;57(6):1289-1293.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1601152&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1601152&dopt=Abstract)
- Laven JS, Haans LC, Mali WP, te Velde ER, Wensing CJ, Eimers JM. Effects of varicocele treatment in adolescents: a randomized study. *Fertil Steril* 1992; 58(4):756-762.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1426322&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1426322&dopt=Abstract)
- Paduch DA, Niedzielski J. Repair versus observation in adolescent varicocele: a prospective study. *J Urol* 1997;158(3 Pt 2):1128-1132.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9258155&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9258155&dopt=Abstract)
- Butler GE, Ratcliffe SG. Sero symposia reviews. *Sero Symposia Reviews* 1984 (Suppl 1):244.
- Hudson RW. Free sex steroid and sex hormone-binding globulin levels in oligozoospermic men with varicoceles. *Fertil Steril* 1996;66(2):299-304.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8690120&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8690120&dopt=Abstract)
- Kass EJ. Pediatric varicocele. In: O'Donnell B, Koff SA (eds). *Pediatric Urology*. Oxford: Butterworth Heinemann, 1996, pp. 608-617.
- Nilsson S, Edvinsson A, Nilsson B. Improvement of semen and pregnancy rate after ligation and division of the internal spermatic vein: fact or fiction? *Br J Urol* 1979;51(6):591-596.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=534846&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=534846&dopt=Abstract)
- Breznik R, Vlaisavljevic V, Borko E. Treatment of varicocele and male fertility. *Arch Androl* 1993;30(3): 157-160.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8498867&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8498867&dopt=Abstract)
- Madgar I, Weissenberg R, Lunenfeld B, Karasik A, Goldwasser B. Controlled trial of high spermatic vein ligation for varicocele in infertile men. *Fertil Steril* 1995;63(1):120-124.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7805900&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7805900&dopt=Abstract)
- Nieschlag E, Hertle L, Fishedick A, Abshagen K, Behre HM. Update on treatment of varicocele: counselling as effective as occlusion of the vena spermatica. *Hum Reprod* 1998;13(8):2147-2150.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=9756286&query\\_hl=135&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=9756286&query_hl=135&itool=pubmed_docsum)
- Hargreave TB. Varicocele: overview and commentary on the results of the WHO varicocele trial. Waites GM, Frick J, Baker GW (eds). *Current Advances in Andrology. Proceedings of the Vth International Congress of Andrology*, Salzburg, Austria. Bologna: Monduzzi Editore, 1997, pp. 31-44.
- Evers JL, Collins JA. Assessment of efficacy of varicocele repair for male subfertility: a systematic review. *Lancet* 2003;361(9372):1849-1852.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=12788571&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12788571&dopt=Abstract)
- Yamamoto M, Hibi H, Hirata Y, Miyake K, Ishigaki T. Effect of varicolectomy on sperm parameters and pregnancy rates in patients with subclinical varicocele: a randomized prospective controlled study. *J Urol* 1996;155(5):1636-1638.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=8627841&query\\_hl=22&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=8627841&query_hl=22&itool=pubmed_docsum)
- World Health Organization. Towards more objectivity in diagnosis and management of male fertility. Results of a World Health Organization multicentre study. *Int J Androl* 1987;(Suppl 7).
- Ficarra V, Cerruto MA, Liguori G, Mazzoni G, Minucci S, Tracia A, Gentile V. Treatment of varicocele in subfertile men: The Cochrane review - a contrary opinion. *Eur Urol* 2006;49(2):258-263.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=16426727&query\\_hl=24&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16426727&query_hl=24&itool=pubmed_docsum)
- Evers JL, Collins JA. Surgery or embolisation for varicocele in subfertile men. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD000479.  
<http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD000479/frame.html>
- Sigmund G, Bahren W, Gall H, Lenz M, Thon W. Idiopathic varicoceles: feasibility of percutaneous sclerotherapy. *Radiology* 1987;164(1):161-168.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=3588899&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3588899&dopt=Abstract)
- Seyferth W, Jecht E, Zeitler E. Percutaneous sclerotherapy of varicocele. *Radiology* 1981;139(2):335-340.



**Tab. 8. Symptomy hypogonadizmu projevující se před a po završení puberty.**

postížený orgán/funkce	před završením puberty	po završení puberty
hrtan	žádná změna hlasu	žádná změna hlasu
vlasý	horizontální pubické ochlupení rovná čelní linie vlasů omezený růst vousů	omezené sekundární ochlupení
kůže	absence tvorby kožního mazu žádný výskyt akné pobledlost vrásčitost kůže	pokles tvorby kožního mazu žádný výskyt akné pobledlost vrásčitost kůže
skelet	eunuchoidní vysoký vzrůst osteoporóza	osteoporóza
kostní dřev	nízký stupeň anémie	nízký stupeň anémie
svalovina	nedostatečně vyvinutá	atrofie
prostata	nedostatečně vyvinutá	atrofie
penis	dětský	žádná změna velikosti
varlata	nesestoupá malý objem	pokles testikulárního objemu
spermatogeneze	nezapočala	involuce
libido a potence	nevyvinuty	úbytek

**Tab. 9. Poruchy související s mužským hypogonadizmem. Upraveno podle Nieschlag et al [1].****Primární (hypergonadotropní) hypogonadizmus (= testikulární nedostatečnost):**

- anorchie
- vrozené faktory (testikulární dysgeneze)
- získané faktory (trauma, testikulární torze, tumor, operace)
- Klinefelterův syndrom\*
- další chromozomální alterace \*
- aplazie zárodečných buněk
- úplná a fokální aplazie zárodečných buněk (syndrom ze Sertoliho buněk), vrozená nebo získaná: nesestoupá varlata, ozáření, cytostatické medikamenty
- zástava spermatogeneze
- pozánětlivá (orchitida)
- exogenní faktory (medikace, toxiny, ozáření, teplo)
- systémová onemocnění (cirhóza jater, renální selhání)
- testikulární tumor
- varikokéla
- operace, která může poškodit cévní zásobení varlat
- idiopatické

**Sekundární (hypotalamo-hypofyzární původ) hypogonadotropizmus se sekundárním hypogonadizmem:**

- idiopatický hypogonadotropní hypogonadizmus (zahrnující Kallmanův syndrom)
- opožděná puberta
- hyperprolaktinémie
- medikamenty, anabolické steroidy

**Rezistence cílových orgánů k androgenům:**

- testikulární feminizace
- Reifensteinův syndrom

\* viz kapitola 4 Genetické poruchy u infertility

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=7220877&query\\_hl=28&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=7220877&query_hl=28&itool=pubmed_docsum)  
26. Lenk S, Fahlenkamp D, Gliech V, Lindeke A. Comparison of different methods of treating varicocele. *J Androl* 1994;15(Suppl):34S-37S.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7721674&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7721674&dopt=Abstract)  
27. Feneley MR, Pal MK, Nockler IB, Hendry WF. Retrograde embolisation and causes of failure in the primary treatment of varicocele. *Br J Urol* 1997;80(4):642-646.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9352706&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9352706&dopt=Abstract)  
28. Lenz M, Hof N, Kersting-Sommerhoff B, Bautz W. Anatomic variants of the spermatic vein: importance for percutaneous sclerotherapy of idiopathic varicocele. *Radiology* 1996;198(2):425-431.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8596844&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8596844&dopt=Abstract)  
29. Bassi R, Radice F, Bergami G, De Grazia F, Papa B. [Surgical treatment of varicocele. Our experience in the last 10 years.] *Minerva Chir* 1996;51(7-8):533-536. [Italian]  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8975158&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8975158&dopt=Abstract)  
30. Wallijn E, Desmet R. Hydrocele: a frequently overlooked complication after high ligation of the spermatic vein for varicocele. *Int J Androl* 1978;1:411-415.  
31. Goldstein M, Kim FY, Mathews GJ. Mini-incision microsurgical subinguinal varicocelectomy with delivery of the testis. *J Urol* 1996;155 (Suppl) abstract videotape:305A.  
32. Goldstein M. Varicocelectomy: general considerations. Goldstein M (ed). *Surgery of Male Infertility*. Philadelphia, USA, WB Saunders, 1995, pp. 169-172.  
33. McDougall E. Minimally invasive therapy. *J Urol* 1995;153(3 Pt 1):712-713.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7861516&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7861516&dopt=Abstract)  
34. Miersch WD, Schoeneich G, Winter P, Buszello H. Laparoscopic varicocelectomy: indication, technique and surgical results. *Br J Urol* 1995;76(5):636-638.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8535687&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8535687&dopt=Abstract)  
35. Tan SM, Ng FC, Ravintharan T, Lim PH, Chng HC. Laparoscopic varicocelectomy: technique and results. *Br J Urol* 1995;75(4):523-528.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7788264&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7788264&dopt=Abstract)

**7. HYPOGONADIZMUS****7.1 Úvod**

Hypogonadizmus je definován jako nedostatečná androgenní sekrece. Symptomy hypogonadizmu závisejí na stupni androgenní nedostatečnosti a na tom, zda onemocnění vzniklo před nebo po rozvínutí sekundárních pohlavních znaků v pubertě. Symptomy a známky hypogonadizmu projevující se před a po završení puberty jsou uvedeny v tab. 8.

Etiologické a patogenní mechanismy mužského hypogonadizmu lze rozdělit do 3 hlavních kategorií:

- primární (hypergonadotropní) hypogonadismus způsobený testikulárním selháním
- sekundární (hypogonadotropní) hypogonadismus způsobený nedostačeným uvolňováním hormonu uvolňujícího gonadotropin (GnRH) a/nebo gonadotropní sekrece
- androgenní insenzitivita (rezistence v cílovém orgánu)

Nejčastější onemocnění spadající do těchto 3 kategorií jsou uvedeny v tab. 9.

## 7.2 Hypogonadotropní hypogonadismus: příčina vzniku, diagnostika a řešení

Hypogonadotropní hypogonadismus je způsoben onemocněním hypotalamu nebo hypofýzy.

Selhání hormonální regulace lze snadno určit [2]. Endokrinní nedostatečnost vede k nedostatečné spermatogenezi a sekreci testosteronu, zapříčiněné sníženou sekrecí LH a FSH. Terapie volby závisí na cíli léčby - zda vyžadujeme dosažení normální hladiny androgenů nebo fertility.

Normální hladiny androgenů a následného vývoje sekundárních pohlavních znaků (v případě začátku hypogonadizmu před pubertou) a eugonadálního stavu lze dosáhnout jen pomocí substituce androgenů. Stimulace tvorby spermií vyžaduje léčbu lidským chorionickým gonadotropinem (hCG) v kombinaci s rekombinantním FSH. Ve vzácných případech „fertálních eunuchů“, kteří mají dostatečnou produkci FSH ale nedostatek LH, může léčba pomocí hCG umožnit stimulaci tvorby spermií a dosažení normální hladiny testosteronu [3].

Pokud je hypogonadotropní hypogonadismus hypotalamického původu, je alternativou k léčbě hCG pulzační aplikace gonadotropin uvolňujícího hormonu (GnRH) [4]. U pacientů, u nichž se hypogonadismus projevil před pubertou, a nebyl léčen pomocí gonadotropinu nebo GnRH, může být pro dosažení tvorby spermií nezbytná 1–2 roky trvající terapie.

Jakmile je dosaženo těhotenství, pacienti se vracejí k substituci testos-

teronem. Sekundární hypogonadotropický hypogonadismus může být způsoben některými medikamenty, hormony a anabolickými steroidy.

## 7.3 Hypergonadotropní hypogonadismus: příčina vzniku, diagnostika a řešení

Hypergonadotropní hypogonadismus u mladších mužů bývá obvykle spojen se zraněním a se ztrátou varlat po bilaterálním testikulárním nádoru (tab. 9).

Starším mužům hrozí vznik hypogonadizmu, pokud je u nich přítomen Klinefelterův syndrom [5]. V poslední době bylo zjištěno, že muži, kteří mají problémy s infertilitou, mají vyšší riziko vzniku hypogonadizmu [6]. Muži, kteří podstupují extenzivní testikulární biopsii ve spojitosti s IVF/ICSI, mají téměř jistě zvýšené riziko [7].

Hypergonadotropní hypogonadismus se může objevit spontánně ve stáří, u pacientů s erektilní dysfunkcí [8] a po LHRH léčbě nebo chirurgické kastraci z důvodu karcinomu prostaty [9]. Všechny tyto stavy nemusejí být pro infertilní muže významné. Hypogonadismus může být spojen s osteoporózou [10].

Laboratorní diagnóza hypergonadotropního hypogonadizmu je založena na zjištění snížené hladiny testosteronu v séru a zvýšených hodnot LH [2]. Hladina testosteronu by měla být měřena s ohledem na SHGB v séru. Na základě hladiny celkového testosteronu a SHGB lze spočítat hladinu volného a biologicky dostupného testosteronu (www.issam.ch). Vzhledem k rozdílu, k nimž dochází v průběhu dne, je třeba odebrat vzorek krve pro hodnocení testosteronu před 10. hodinou dopoledne. Existující guidelines pro nahrazení androgenů jsou založeny zejména na měření hladiny celkového testosteronu a suplementace testosteronu je indikována jedině u mužů s hodnotami trvale nižšími než je hranice normy ( $< 12 \text{ nmol/l} = 300 \text{ ng/dl}$ ). V klinické praxi jsou použitelné injekční, orální a transdermální testosteronové preparáty [2]. Nejlepší preparát je takový, který udržuje hladinu séra testosteronu co nejbližší fyziologické koncentraci [11].

## 7.4 Závěr

Obecně lze říci, že pacienti s primárním nebo sekundárním hypogonadizmem by měli podstoupit substituční terapii testosteronem.

## 7.5 Doporučení

Máme k dispozici efektivní medikamentózní terapii umožňující mužům s hypogonadotropickým hypogonadizmem dosáhnout fertility [4] (stupeň doporučení A).

Mušská infertilita může být provázána hypogonadizmem [6] (stupeň doporučení B).

## 7.6 Literatura

1. Nieschlag E, Behre HM. Testosterone: Action, Deficiency, Substitution. 2nd edn. Berlin: Springer Verlag, 1998.
2. World Health Organization. WHO manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
3. Burris AS, Rodbard HW, Winters SJ, Sherins RJ. Gonadotropin therapy in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism: the response to human chorionic gonadotropin is predicted by initial testicular size. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66(6):1144-1151. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=3372679&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3372679&dopt=Abstract)
4. Schopohl J, Mehlretter G, von Zumbusch R, Eversmann T, von Werder K. Comparison of gonadotropin-releasing hormone and gonadotropin therapy in male patients with idiopathic hypothalamic hypogonadism. *Fertil Steril* 1991;56(6):1143-1150. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1743335&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1743335&dopt=Abstract)
5. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2004;364(9430):273-283. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=15262106&query\\_hl=50&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=15262106&query_hl=50&itool=pubmed_docsum)
6. Andersson AM, Jorgensen N, Frydelund-Larsen L, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE. Impaired Leydig cell function in infertile men: a study of 357 idiopathic infertile men and 318 proven fertile controls. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(7):3161-3167. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=15240588&query\\_hl=53&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=15240588&query_hl=53&itool=pubmed_docsum)
7. Manning M, Junemann KP, Alken P. Decrease in testosterone blood concentrations after testicular sperm extraction for intracytoplasmic sperm injection in azoospermic men. *Lancet* 1998;352(9121):37. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9800753&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9800753&dopt=Abstract)
8. Gray A, Jackson DN, McKinlay JB. The relation between dominance, anger, and hormones in normally aging men: results from the Massachusetts Male Aging Study. *Psychosom Med* 1991;53(4):375-385. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1924650&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1924650&dopt=Abstract)
9. Daniell HW. Osteoporosis after orchiectomy for prostate cancer. *J Urol* 1997;157(2):439-444.



[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8996327&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8996327&dopt=Abstract)

10. Finkelstein JS. Androgens and bone metabolism. In: Nieschlag E, Behre HM (eds). Testosterone: Action, Deficiency, Substitution. 2nd edn. Berlin: Springer-Verlag, 1998, pp. 187-207.

11. Nieschlag E, Wang C, Handelsman DJ, Swerdloff RS, Wu F, Einer-Jensen N, Waites G. Guidelines for the Use of Androgens in Men. Geneva: WHO, 1992.

## 8. KRYPTORCHIZMUS

### 8.1 Úvod

Kryptorchizmus představuje nejčastěji se vyskytující abnormalitu mužského genitálu a vyskytuje se u 2–5 % novorozených chlapců. Procento závisí na věku ženy v době otěhotnění, častěji se kryptorchizmus vyskytuje u předčasně narozených chlapců, a záleží také na věku post partum. Ve věku 3 měsíců se incidence spontánně snižuje na 1–2 %. Přibližně 20 % nesestoupých varlat je nehmátných. V tomto případě mohou být varlata lokalizována v abdominální dutině.

Kryptorchizmus je způsoben více faktory, které mohou zahrnovat narušenou endokrinní regulaci a četné genetické defekty. Pro normální sestup varlat je nebytná normální hypotalamo-hypofyzárně-gonadální osa. Přestože u většiny chlapců s nesestoupými varlaty nejsou po narození zjištěny abnormality endokrinního systému, může jeho narušení v časném stadiu těhotenství ovlivnit vývoj gonád a jejich normální sestup. Existuje domněnka, že kryptorchizmus může vznikat následkem testikulární dysgeneze nebo narušením gonád enviromentálními a/nebo genetickými vlivy na počátku těhotenství. Syndrom testikulární dysgeneze může způsobovat nesestoupení varlat, hypospadii, zhoršení fertility a zvýšení rizika maligního onemocnění [1].

### 8.2 Incidence kryptorchizmu

Incidence kryptorchizmu u bělochů je 3krát vyšší než u afroameričanů. Dokonce mezi bělochy samými byly zjištěny signifikantní rozdíly v riziku vzniku této malformace. Toto onemocnění se vyskytuje častěji u dánských než u finských novorozenců [2]. Incidence je vyšší u předčasně porozených dětí než u donošených dětí.

Scorer v Londýně vyšetřil více než 3 000 novorozenců s tímto onemocněním. Incidence kryptorchizmu u chlapců s váhou > 2 500 g byla 2,7 %, zatímco u předčasně narozených chlapců o váze < 2 500 g byla 21 %. Ve věku 3 měsíců došlo u většiny chlapců ke spontánnímu sestupu a míra incidence klesla na 0,9 % a 1,7 % [3].

### 8.3 Sestup varlat a jeho poruchy

Proces sestupu varlat má 2 fáze: a) transabdominální, b) ingvinální.

Při transabdominálním sestupu hraje významnou roli vývoj gubernakula a genito-ingvinálního ligamenta. AntiMüllerův hormon dále reguluje sestup varlete. Indukce gubernakula u myši závisí na funkčním genu *Ins13* [4]. Expresce tohoto genu je v Leydigových buňkách a jeho cílená delece způsobuje bilaterální kryptorchizmus s volně pohyblivými varlaty a genitálními kanálky [5]. Při vývoji genitálií jsou významné další rodiny genů, jako jsou například geny *homeobox (HOX)* a *GREAT*, které mohou souviset s poruchou sestupu varlat [6,7].

### 8.4 Hormonální ovlivnění sestupu varlat

Porucha sestupu varlat může být způsobena 2 hormonálními faktory: hypogonadizmem a androgenní insenzitivitou. Také zvyšující se incidenci abnormalit reprodukčních orgánů u mužů lze vysvětlit zvýšeným vystavením estrogenům během těhotenství [8]. Některé pesticidy a syntetické chemické látky účinkují jako hormonální modulátory a často jsou vybaveny estrogením účinkem (xeno-estrogeny) [9]. Estrogenní a antiandrogenní vlastnosti těchto chemických látek mohou na zvířecím modelu způsobovat hypospadii, kryptorchizmus, snížení hustoty spermií a zvýšení incidence testikulárních tumorů receptorovými mechanismy nebo přímým účinkem toxinů [10].

### 8.5 Patofyziologické důsledky nedostatečně sestoupých varlat

#### 8.5.1 Degenerace zárodečných buněk

Bylo zjištěno, že degenerace zárodečných buněk u nesestoupých varlat je zjevná již

po 1. roce. V závislosti na různém umístění varlete mohou být i degenerativní změny různé [11]. Během 2. roku života se snižuje počet zárodečných buněk. U 10–45 % postižených pacientů může být detegována úplná absence zárodečných buněk. Z důvodu zachování spermatogeneze je zejména v bilaterálních případech doporučována časná léčba. Operace představuje nejefektivnější a nejspolehlivější metodu posunu varlat do skrota, ovšem v případech, kdy jsou varlata umístěna vysoko ve skrotu, lze zvážit hormonální léčbu analogy hCG nebo GnRH [12].

#### 8.5.2 Souvislost s fertilitou

U mužů s anamnézou kryptorchizmu často dochází k poškození parametrů spermio-gramu [13]. Předpokládá se, že operace provedená v 1. nebo 2. roce života má pozitivní vliv na následnou fertilitu [14]. Definitivní důkaz ochranného účinku časné orchidopexie však nemáme k dispozici. Míra dosažení otcovství u mužů s anamnézou unilaterálního kryptorchizmu (89,7 %) je téměř stejná jako u mužů, kteří kryptorchizmem netrpí (93,7 %). U mužů s unilaterálním kryptorchizmem dosažení otcovství nezávisí ani na věku, v němž je prováděna orchidopexie, ani na umístění a velikost varlete [15]. Přesto však nelze vyloučit, že unilaterální kryptorchizmus může způsobovat zhoršení potenciálu fertility, tj. že neovlivňuje otěhotnění, ale způsobuje, že je těhotenství dosaženo za delší dobu.

U 31 % mužů s bilaterálním kryptorchizmem se vyskytuje oligospermie a u 42 % mužů azospermie. V případě bilaterálního kryptorchizmu je míra dosažení otcovství pouze 35–53 %.

#### 8.5.3 Tumory ze zárodečných buněk

Kryptorchizmus představuje rizikový faktor pro vznik testikulárního karcinomu a je spojen s testikulárními mikrokalcifikacemi a karcinomem varlete in situ (CIS). U přibližně 5–10 % testikulárních karcinomů je zjištěna anamnéza kryptorchizmu [16]. Riziko tumoru ze zárodečných buněk je 3,6–7,4krát vyšší než v obecné populaci a u 2–6 % mužů s anamnézou kryptorchizmu se vyvine testikulární tumor [16].

Doposud nemáme k dispozici dostatek důkazů o benefitu časně orchidopexie [17].

## 8.6 Léčba nesestoupících varlat

### 8.6.1 Hormonální léčba

V randomizovaných, kontrolovaných studiích zabývajících se účinností a vedlejšími účinky léčby hCG a GnRH byly zaznamenány velké rozdíly v míře úspěšnosti. Ve velkých randomizovaných studiích byla při léčbě pomocí GnRH zaznamenána 21% míra úspěšnosti, při léčbě hCG 19% míra úspěšnosti a při užívání placeba 4% míra úspěšnosti [12]. Metaanalýza 33 studií, které v letech 1958–1990 publikoval Pyoral et al [18] prokázala nejvyšší míru úspěšnosti u preskrotálních varlat a varlat umístěných vysoko v šourku. Nehmatná varlata sestoupí po hormonální léčbě pouze výjimečně.

Dnes užívaný protokol pro léčbu vysoko umístěných varlat jsou 3 injekce hCG jednou týdně. Dávkování je následující: 1 500 IU na 1 injekci u dětí ve věku 1–3 let, 3000 IU u dětí ve věku 4–6 let a 5 000 IU u dětí ve věku 6–15 let. Doporučovaný věk pro tuto léčbu je 12–18 měsíců. U pacienta s bilaterálními nehmatnými varlaty lze provést test stimulační hCG. Přítomnost varlat lze potvrdit zvýšením hladiny testosteronu. V Sertoliho buňkách ve varlatech je tvořen inhibin B, který může představovat dobrý indikátor testikulární funkce u dětí [19].

Hormonální léčba je obecně považována za bezpečnou metodu s pouze malým výskytem vedlejších účinků. Některé studie však prokázaly zvýšené riziko intersticiální fibrózy a apoptózy zárodečných buněk po léčbě hCG [20].

Časně nepříznivé účinky se projevují růstem penisu, bolestí v oblasti genitálu, bolestí v místě injekce a psychologickými změnami, vyvolanými působením androgenů.

### 8.6.2 Operační léčba

Míra úspěšnosti operační léčby nesestoupících varlat se pohybuje v rozmezí 70–90 % [2]. V případě, že jsou chámovod nebo cévy příliš krátké na to, aby umožnily přesun varlete do skrota, lze provést orchidopexii v několika stadiích (Fowler-

Stephensonova procedura). Aplikované techniky zahrnují otevřenou operaci, laparoskopii nebo mikrochirurgickou operaci.

V případě, že onemocnění není do dospělosti vyléčeno, nedoporučuje se odstranění nesestoupělého varle. Biopsie provedená současně s orchidopexií může odhalit přítomnost CIS, a tedy předejít malignímu onemocnění.

Po orchidopexii představuje nejzávažnější komplikaci vaskulární poškození, které může v 1–2 % způsobit testikulární atrofii. V případě nehmatných varlat, kdy jsou vaskulární pedikly dostatečně dlouhé, aby umožnily umístění do skrota, je pooperační míra atrofie 12%. U případů, kdy se prováděla orchidopexie v několika stadiích, byla zaznamenána až 40% míra pooperační atrofie.

## 8.7 Závěr

- Příčiny kryptorchizmu jsou různé; příčinou mohou být genetické faktory nebo narušení endokrinního systému na počátku těhotenství.
- Kryptorchizmus často souvisí s testikulární dysgenézí a představuje rizikový faktor pro vznik infertility a tumorů ze zárodečných buněk.
- Stále je sporné, zda časná chirurgická intervence může, nebo nemůže zabránit úbytku zárodečných buněk.
- Míra dosažení otcovství u mužů s unilaterálním kryptorchizmem je stejná jako u zdravých mužů.
- V případě bilaterálního kryptorchizmu se pravděpodobnost dosažení otcovství výrazně snižuje.

## 8.8 Doporučení

- Úspěšnost hormonální léčby kryptorchizmu byla prokázána pouze u preskrotálních varlat a varlat umístěných vysoko ve skrotu.
- Nehmatná varlata sestoupí při hormonální léčbě pouze výjimečně [18] (stupeň doporučení B).
- V případě, že se korekce provádí v dospělosti, doporučujeme při orchidopexii provést testikulární biopsii kvůli detekci CIS; můžeme tak vyloučit riziko vzniku tumoru (stupeň doporučení B).

## 8.9 Literatura

1. Skakkebaek NS, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001;16(5):972-978. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11331648&opt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11331648&opt=Abstract)
2. Boisen KA, Kaleva M, Main KM, Virtanen HE, Haavisto AM, Schmidt IM, Chellakooty M, Damgaard IN, Mau C, Reunanen M, Skakkebaek NE, Toppari J. Difference in prevalence of congenital cryptorchidism in infants between two Nordic countries. *Lancet* 2004;363(9417):1264-1269. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=15094270&query\\_hl=59&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=15094270&query_hl=59&itool=pubmed_docsum)
3. Heyns CF, Hutson JM. Historical review of theories on testicular descent. *J Urol* 1995;153(3 Pt 1):754-767. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7861531&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7861531&dopt=Abstract)
4. Scorer CG. The descent of the testis. *Arch Dis Child* 1964;39:605-609. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=14230757&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=14230757&dopt=Abstract)
5. Nguyen MT, Showalter PR, Timmons CF, Nef S, Parada LF, Baker LA. Effects of orchiopexy on congenitally cryptorchid insulin-3 knockout mice. *J Urol* 2002;168(4 Pt 2):1779-1783; discussion, 1783. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=12352358&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12352358&dopt=Abstract)
6. Lewis AG, Pecha BR, Smith EP, Gardner BJ, Hsieh-Li HM, Potter SS, Sheldon CA. Early orchidopexy restores fertility in Hoxa 11 gene knockout mouse. *J Urol* 2003;170:302-305. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=12796710&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12796710&dopt=Abstract)
7. Gorlov IP, Kamat A, Bogatcheva NV, Jones E, Lamb DJ, Truong AG, Bishop CE, McElreavey K, Agoulnik AI. Mutations of the GREAT gene cause cryptorchidism. *Hum Mol Genet* 2002;11(19):2309-2318. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=12217959&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12217959&dopt=Abstract)
8. Hadziselimovic F, Geneto R, Emmons LR. Elevated placental estradiol: a possible etiological factor of human cryptorchidism. *J Urol* 2000;164(5):1694-1695. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11025750&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11025750&dopt=Abstract)
9. Hosi S, Loff S, Witt K, Niessen K, Waag KL. Is there a correlation between organochlorine compounds and undescended testes? *Eur J Pediatr Surg* 2000;10(5):304-309. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11194541&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11194541&dopt=Abstract)
10. Toppari J, Larsen JC, Christiansen P, Giwercman A, Grandjean P, Guillelte LJ Jr, Jegou B, Jensen TK, Jouannet P, Keiding N, Leffers H, McLachlan JA, Meyer O, Muller J, Rajpert-De Meyts E, Scheike T, Sharpe R, Sumpter J, Skakkebaek NE. Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ Health Perspect* 1996;104(Suppl 4):741-803. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=8880001&query\\_hl=68&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=8880001&query_hl=68&itool=pubmed_docsum)
11. Garcia J, González N, Gómez ME, Plaza L, Sanchez J, Alba J. Clinical and anatomopathological study of 2000 cryptorchid testes. *Br J Urol* 1995(6);75:697-701.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=7613821&query\\_hl=71&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=7613821&query_hl=71&itool=pubmed_docsum)  
12. Christiansen P, Muller J, Buhl S, Hansen OR, Hobolth N, Jacobsen BB, Jorgensen PH, Kastrup KW, Nielsen K, Nielsen LB. Hormonal treatment of cryptorchidism - hCG or GnRH - a multicentre study. *Acta Paediatr* 1992;81(8):605-608.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=1356527&query\\_hl=74&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=1356527&query_hl=74&itool=pubmed_docsum)  
13. Yavetz H, Harash B, Paz G, Yogev L, Jaffa AJ, Lessing JB, Homonnai ZT. Cryptorchidism: incidence and sperm quality in infertile men. *Andrologia* 1992;24(5):293-297.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=1356318&query\\_hl=77&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=1356318&query_hl=77&itool=pubmed_docsum)

14. Wilkerson ML, Bartone FF, Fox L, Hadziselimovic F. Fertility potential: a comparison of intra-abdominal and intracanalicular testes by age groups in children. *Horm Res* 2001;55(1):18-20.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=11423737&query\\_hl=80&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=11423737&query_hl=80&itool=pubmed_docsum)

15. Miller KD, Coughlin MT, Lee PA. Fertility after unilateral cryptorchidism: paternity, time to conception, pretreatment testicular location and size, hormone and sperm parameters. *Horm Res* 2001; 55(5):249-253.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=11740148&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=11740148&dopt=Abstract)

16. Giwercman A, Bruun E, Frimodt-Moller C, Skakkebaek NE. Prevalence of carcinoma in situ and other histopathological abnormalities in testes of men with a history of cryptorchidism. *J Urol* 1989;142(4): 998-1001.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=2571738&query\\_hl=84&itool=pubmed\\_DocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=2571738&query_hl=84&itool=pubmed_DocSum)

17. Pike MC, Chilvers C, Peckham MJ. Effect of age at orchidectomy on risk of testicular cancer. *Lancet* 1986;1(8492):1246-1248.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=2872394&query\\_hl=86&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=2872394&query_hl=86&itool=pubmed_docsum)  
18. Pyorala S, Huttunen NP, Uhari M. A review and meta-analysis of hormonal treatment of cryptorchidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(9): 2795-2799.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=7673426&query\\_hl=88&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=7673426&query_hl=88&itool=pubmed_docsum)  
19. Andersson AM. Inhibin B in the assessment of seminiferous tubular function. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2000;14(3):389-397.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=11517906&query\\_hl=92&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=11517906&query_hl=92&itool=pubmed_docsum)

20. Kaleva M, Arsalo A, Louhimo I, Rapola J, Perheentupa J, Henriksen K, Toppari J. Treatment with human chorionic gonadotrophin for cryptorchidism: clinical and histological effects. *Int J Androl* 1996; 19(5):293-298.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=8985778&query\\_hl=99&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=8985778&query_hl=99&itool=pubmed_docsum)  
21. Jones PF. Approaches to orchidectomy. *Br J Urol* 1995;75(6):693-696.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=7613820&query\\_hl=101&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=7613820&query_hl=101&itool=pubmed_docsum)

## 9. IDIOPATICKÁ MUŽSKÁ INFERTILITA

### 9.1 Úvod

Mnoho infertilních mužů trpí idiopatickým OAT syndromem. U 40–75 % infertilních mužů není s výjimkou OAT zjištěna žádná prokazatelná příčina mužské infertility. Diskutuje se o medikamentózní léčbě idiopatické mužské infertility.

### 9.2 Empirická léčba

Při léčbě OAT se využívá řady empirických medikamentózních přístupů (tab. 10), k dispozici však máme pouze malé množství vědeckých důkazů [1]. Znovu byla hodnocena kritéria pro analýzu všech terapeutických studií a bylo dohodnuto, že pro úspěšnou analýzu lze užívat pouze randomizované, kontrolované studie, které za výsledný parametr považují těhotenství. Užití rekombinantního lidského FSH pro zlepšení spermatogeneze může být v budoucnosti sporné u pacientů s idiopatickou oligozoospermii, ale normální hladinou FSH a inhibinu B [1].

### 9.3 Doporučení

- Medikamentózní léčbu mužské infertility lze doporučit pouze v případě hypogonadotropního hypogonadizmu [1] (stupeň doporučení A).
- Medikamentózní léčba idiopatické mužské infertility obvykle není účinná (stupeň doporučení B).

### 9.4 Literatura

1. Foresta C, Bettella A, Spolaore D, Merico M, Rossato M, Ferlin A. Suppression of the high endogenous levels of plasma FSH in infertile men are associated with improved Sertoli cell function as reflected by elevated levels of plasma inhibin B. *Hum Reprod* 2004; 19(6):1431-1437.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=15117900&query\\_hl=12&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=15117900&query_hl=12&itool=pubmed_docsum)

2. Matsumiya K. [New method of endocrine therapy for male infertility.] *Hinyokika Kiyo* 2004; 50(8):541-543. [Japanese.]

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=15471073&query\\_hl=15&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=15471073&query_hl=15&itool=pubmed_docsum)

3. Paradisi R, Busacchi P, Seracchioli R, Porcu E, Venturoli S. Effects of high doses of recombinant human follicle-stimulating hormone in the treatment of male factor infertility: results of a pilot study. *Fertil Steril* 2006;86(3):728-731.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=16782097&query\\_hl=17&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16782097&query_hl=17&itool=pubmed_docsum)

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=16782097&query\\_hl=17&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16782097&query_hl=17&itool=pubmed_docsum)

4. Adamopoulos DA, Pappa A, Billa E, Nicopoulou S, Koukoku E, Michopoulos J. Effectiveness of combined tamoxifen citrate and testosterone undecanoate treatment in men with idiopathic oligozoospermia. *Fertil Steril* 2003;80(4):914-920.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=14556812&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=14556812&dopt=Abstract)

5. Hussein A, Ozgok Y, Ross L, Niederberger C. Clomiphene administration for cases of nonobstructive azoospermia: a multicenter study. *J Androl* 2005; 26(6):787-791; discussion, 792-793.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=16291975&query\\_hl=21&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16291975&query_hl=21&itool=pubmed_docsum)

## 10. MUŽSKÁ ANTIKONCEPCE

### 10.1 Úvod

Vzhledem k tomu, že muži nemohou počít, bude přesnější, když místo termínu „mužská antikoncepce“ použijeme termín „podíl mužů na antikoncepci“. Téměř 40 % žen má nesplněnou potřebu plánování rodičovství a přibližně 80 milionů žen ročně neplánovaně či nechtěně otěhotní; proto je vývoj metod mužské antikoncepce důležitým tématem. Každý rok je přerušeno 45 milionů nechtěných těhotenství, přičemž při riskantním provádění zákroku zemře ročně přibližně 68 000 žen [1].

Stovky let muži volí 3 ze 4 možností mužské antikoncepce (kondom, periodickou abstinencí a přerušovanou soulož). Míra selhání tradičních mužských metod (přerušovaná soulož 19 %, periodická abstinence 20 %, užívání kondomu 3–14 %) je ve srovnání s mírou selhání moderních vratných metod antikoncepce pro ženy (0,1–3 %) vysoká [2].

Pokud se má zvýšit podíl zodpovědnosti mužů na plánování rodičovství, musí být antikoncepční metody účinné, vratné, přijatelné a levné.

Biomedicínský výzkum se zaměřuje na [3]:

- prevenci tvorby spermií (pomocí různých kombinací aplikace androgenů, progesteronu a GnRH)
- omezení schopnosti spermií zrát a umožnit oplodnění pomocí epididymálního přístupu vytvářejícího nepřátelské prostředí pro spermiie



**Tab. 10. Empirická terapie syndromu idiopatické oligo-asteno-teratozoospermie (OAT) .\*\***

terapeutický přístup	doporučení EAU
<b>hormonální</b>	
GnRH	protichůdné výsledky žádné kontrolované studie [2] nezbytné další studie
hCG/hMG	nedostatečná účinnost nedoporučuje se
FSH	účinnost nebyla doposud prokázána nezbytné další studie [3]
androgeny	nedostatečná účinnost nedoporučuje se
antiestrogeny (klomifen citrát, tamoxifen-testosteron undekanoát)	potenciálně účinné [4] aplikace musí být vyvážena proti možnému výskytu vedlejších účinků [5] nezbytné další studie
<b>nehormonální</b>	
kinin-zvyšující medikamenty	neprokázaná účinnost pouze klinické studie
bromokriptin	nedostatečná účinnost nedoporučuje se
antioxidanty	benefit pouze u vybraných pacientů pouze klinické studie
blokátory mastocytů	prokázán jistý stupeň účinnosti nezbytné další hodnocení pouze klinické studie
α-blokátory	nedostatečná účinnost nedoporučuje se
systémové kortikoidy	nedostatečná účinnost pacienti s vysokou hladinou protilátek mohou být zahrnuti do programu ART
suplementace magnezia	neprokázaná účinnost [4] nedoporučuje se

ART = techniky asistované reprodukce, FSH = folikuly stimulující hormon, GnRH = hormon uvolňující gonadotropin  
hCG = lidský chorionický gonadotropin, hMG = lidský menopauzální gonadotropin

\*\* Částečně založeno na doporučení Infertility Guidelines Group porodníků a gynekologů Royal College (Londýn 1998)

- vytváření lepších bariérových metod, muži s alergií na latex mohou užívat polyuretanové kondomy, které však mají vyšší procento protržení [4]
- vyvinutí antikoncepční vakcíny proti spermiím [5]
- inhibice interakce mezi spermií a vajíčkem

Všechny tyto metody jsou doposud experimentální; klinicky nedostupnější

metodou je mužská hormonální antikoncepce. Tato metoda je založena na supresi gonadotropinů a substituci testosteronu. Umožňuje zachování mužské sexuální funkce a obsahu kostních minerálů a zabraňuje ubývání svaloviny [6]. Doposud byly vyvinuty a testovány různé antikoncepční metody: testosteronová monoterapie, kombinovaná aplikace androgenů/progesteronu, aplikace testosteronu s analogy GnRH a užívání selek-

tivních modulátorů receptorů androgenů a progesteronu. Při užívání androgenů byly zaznamenány rozdíly v účinku mezi jednotlivými etnickými skupinami. Kombinovaná aplikace testosteronu a progesteronu způsobuje u mužů všech etnických skupin úplnou supresi spermatogeneze a její účinnost je srovnatelná s metodami ženské hormonální antikoncepce [7]. Dnes probíhají klinické studie fáze III, zkoumající kombinovanou aplikaci androgenů/progesteronu.

## 10.2 Vazektomie

Vazektomie je účinná metoda trvalé chirurgické sterilizace [8]. Před přikročením k zákroku je třeba páru podat přesné informace týkající se možného benefitu a rizika. Australská studie probíhající po telefonu prokázala, že 9,2 % respondentů lituje, že vazektomii podstoupilo [9].

### 10.2.1 Operační techniky

Existují různé techniky provádění vazektomie. Nejméně invazivní přístup představuje vazektomie bez použití skalpelu [10]; tato metoda je spojena s nízkou mírou komplikací [11]. Nejúčinnější okluzivní technikou je kauterizace a podvázání lumina lumen chámovodu a vložení fascie mezi konce chámovodů [12-14]. Většinu způsobů lze bezpečně provádět ambulantně, v lokální anestezii.

### 10.2.2 Komplikace

Akutní lokální komplikace se vyskytují do 5 % všech případů a zahrnují hematom, infekci v ráně a epididymitidu [15]. Dlouhodobé komplikace jako například chronickou bolest varlete [16], je třeba s pacientem důkladně prodiskutovat. Často se vyskytuje poškození kanálku nadvarlete s následným vznikem spermatického granulomu a sekundární obstrukci epididymis, která znesnadňuje zrušení vazektomie.

Vazektomie významně nepoškozuje spermatogenezi ani funkci Leydigových buněk. Objem ejakulátu zůstává nezměněn. Nebyly prokázány potenciální systémové vlivy vazektomie, včetně vlivu na aterosklerózu, a nemáme žádné důkazy o významném zvýšení výskytu systé-

mových onemocnění. Bernal-Delgado et al neprokázali v metaanalýze mužů podstupujících vazektomii zvýšení procenta výskytu karcinomu prostaty [17].

### 10.2.3 Selhání vazektomie

Účinná okluzivní technika by měla představovat riziko selhání vazektomie menší než 1 % [12]. 3 měsíce po vazektomii by neměla být detegována žádná pohyblivá spermatozoa; jejich přetrvávající výskyt je známkou selhání vazektomie a nutnosti opakovaného provedení zákroku. Mužům, u nichž se i po roce po provedení vazektomie tvoří nemotilní spermatozoa, je třeba poskytnout speciální clearance [18]. Před operací je pacienty třeba informovat, že ve vzácných případech může dojít k dlouhodobé rekanalizaci [19].

### 10.2.4 Poradenství

Celkově by se měly informace týkající se vazektomie dotknout následujících bodů:

- Zákrok je třeba považovat za nezvratný.
- Míra výskytu komplikací je nízká. Přestože je vazektomie operace, kterou muž podstupuje dobrovolně, je třeba před zákrokem vysvětlit i nejmenší rizika, která chtějí muži zvážit před udáním souhlasu.
- Zákrok má nízkou, ale existující míru selhání.
- Dvojicím je třeba doporučit, aby pokračovaly v užívání jiných účinných antikoncepčních metod, dokud nedojde k úplnému odstranění spermatozoí.
- Všechny dostupné důkazy prokazují, že vazektomie je bezpečná metoda, která není spojena s žádnými závažnými dlouhodobými vedlejšími účinky [15] (úroveň důkazu 2a).
- Vložení fascie mezi konce chámovodů a kauterizace zvyšuje účinnost [12-14] (úroveň důkazu 2a).

### 10.3 Zrušení vazektomie

Co se týče rušení provedené vazektomie, byla publikována vysoká míra chirurgické úspěšnosti (až 90 %). Ta však závisí na době, která uběhla od vazektomie, na typu vazektomie (tj. s otevřenými konci nebo uzavřená), typu provedené operace (vazo-

vazostomie nebo vazoepididymostomie) a na tom, zda bylo zrušení vazektomie unilaterální či bilaterální. Přestože nemáme k dispozici žádné randomizované kontrolované studie srovnávající makro- a mikrochirurgické metody, převládá názor, že je lepší volit mikrochirurgické techniky s využitím zvětšení a používat jemnější šicí materiál [20].

#### 10.3.1 Délka období po provedení vazektomie

Publikované výsledky vazovazostomie ukazují míru průchodnosti (až 90 %), která je vyšší než míra otěhotnění. Čím je delší časový interval od provedení vazektomie k jejímu zrušení, tím nižší je míra otěhotnění. Belker et al [21] uvádějí výsledky u 1 469 mužů, kteří prodělali mikrochirurgické zrušení vazektomie. 3 roky po provedení vazektomie byly míry průchodnosti a otěhotnění 97 % a 76 %, po 3–8 letech 88 % a 53 %, po 9–14 letech 79 % a 44 % a po dobu delší než 15 let 71 a 30 %.

#### 10.3.2 Epididymovazostomie

Pravděpodobnost vzniku sekundární obstrukce epididymis po vazektomii se zvyšuje spolu se zvětšujícím se intervalem od provedení zákroku. V případě vzniku obstrukce je třeba pro vrácení vazektomie provést epididymovasostomii (viz kapitola 5 Obstrukční azoospermie).

#### 10.3.3 Mikrochirurgické zrušení vazostomie versus získání spermií z epididymis nebo varlat a ICSI

Výpočet nákladů na porod po zrušení vazektomie versus získání spermií a ICSI jasně prokazuje, že zrušení vazektomie je spojeno s výrazně nižšími náklady a vyšší mírou porodnosti [22,23]. Pro dosažení nákladů shodných s náklady na zrušení vazektomie by muselo být při získání spermií a ICSI dosaženo 81% míry otěhotnění na 1 cyklus.

### 10.4 Závěry

- Finančně nejvýhodnějším přístupem léčby infertility po vazektomii je mikrochirurgická rekonstrukční technika, která také znamená největší pravděpodobnost porození dítěte.

- Po úspěšném zrušení vazektomie je možné dosáhnout početí, partnerka nemusí podstupovat hormonální léčbu, která je spojena s riziky ovariální hyperstimulace a vícečetných těhotenství.
- MESA/TESE a ICSI by měla být rezervována pro případy selhání operačního zákroku

### 10.5 Doporučení

- Všechny dostupné údaje nasvědčují tomu, že vazektomie je bezpečná metoda, která není spojena s výskytem závažných dlouhodobých vedlejších účinků [15] (stupeň doporučení A).
- Vložení fascie mezi konce chámovodů a kauterizace zvyšují účinnost [12-14] (stupeň doporučení B).
- Konzultace by měly zahrnovat informace týkající se operační metody, rizika selhání, nezvratnosti zákroku, nutnosti užívání další antikoncepce až do vymizení všech spermatozoí a rizika vzniku komplikací.
- Další metody mužské antikoncepce mají vysoké procento selhání a jsou stále ve stadiu pokusů (např. hormonální přístup).
- Mikrochirurgické vrácení vazektomie je cenově výhodná metoda obnovy plodnosti s nízkým rizikem (stupeň doporučení B).
- Odsávání spermií a ICSI jsou metodami druhé volby ve vybraných případech a v případech selhání vazo-vazostomie.

### 10.6 Literatura

1. Reproductive Health Strategy. Reproductive Health Research World Health Organisation, Geneva. Adopted at the 57th World Health Assembly, 2004. <http://www.who.int/reproductive-health/publications/strategy.pdf>
2. Handelsman D, Waites G. Traditional methods. In: Schill W, Comhaire F, Hargreave T (eds). *Andrology for the Clinician*. Berlin: Springer Verlag, 2006, pp. 122-124.
3. Griffin D, Ringheim K. Male hormonal contraception. What prospects exist and how acceptable are they? *Plan Parent Chall* 1996;2:20-24. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=12291936&%20dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12291936&%20dopt=Abstract)
4. Gallo MF, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF. Non-latex versus latex male condoms for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* (2006)(1):CD003550. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=16437459&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=16437459&dopt=Abstract)
5. Naz RK. Antisperm immunity for contraception. *J Androl* 2006;27(2):153-159. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=16474022&query\\_hl=110&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16474022&query_hl=110&itool=pubmed_docsum)



6. Matthiesson KL, McLachlan RI. Male hormonal contraception: concept proven, product in sight? Hum Reprod Update 2006;12(4):463-482.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=16597629&query\\_hl=112&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16597629&query_hl=112&itool=pubmed_docsum)
7. Handelsman DJ, Waites GMH. Hormonal male contraception. In: Schill W, Comhaire F, Hargreave T (eds). Andrology for the Clinician. Berlin: Springer Verlag, 2006, pp. 520-524.
8. Schwingl PJ, Guess HA. Safety and effectiveness of vasectomy. Fertil Steril 2000;73(5):923-936.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10785217&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10785217&dopt=Abstract)
9. Holden CA, McLachlan RI, Cumming R, Wittert G, Handelsman DJ, de Kretser DM, Pitts M. Sexual activity, fertility and contraceptive use in middle-aged and older men: Men in Australia, Telephone Survey (MATEs). Hum Reprod 2005; 20(12):3429-3434.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=16172145&query\\_hl=116&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16172145&query_hl=116&itool=pubmed_docsum)
10. Li SQ, Goldstein M, Zhu J, Huber D. The no-scalpel vasectomy. J Urol 1991;145(2):341-344.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1988727&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1988727&dopt=Abstract)
11. Nirapathpongporn A, Huber D, Krieger N. No-scalpel vasectomy at the King's birthday vasectomy festival. Lancet 1990;335(8694):894.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=1969992&query\\_hl=120&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=1969992&query_hl=120&itool=pubmed_docsum)
12. Sokal, D, Irsula, B, Hays M, Chen-Mok M, Barone MA: Investigator Study Group. Vasectomy by ligation and excision, with or without fascial interposition: a randomized controlled trial. BMC Med. 2004 31:2:6.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=15056388&query\\_hl=122&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=15056388&query_hl=122&itool=pubmed_docsum)
13. Barone MA, Irsula B, Chen-Mok M, Sokal DC: Investigator Study Group. Effectiveness of vasectomy using cautery. BMC Urol 2004;19:4:10.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=15260885&query\\_hl=124&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=15260885&query_hl=124&itool=pubmed_docsum)
14. Sokal DC, Irsula B, Chen-Mok M, Labrecque M, Barone MA. A comparison of vas occlusion techniques: cautery more effective than ligation and excision with fascial interposition. BMC Urol 2004; 27:4(1):12.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=15509302&query\\_hl=127&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=15509302&query_hl=127&itool=pubmed_docsum)
15. Schwingl PJ, Guess HA. Safety and effectiveness of vasectomy. Fertil Steril 2000;73(5):923-936.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10785217&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10785217&dopt=Abstract)
16. Christiansen CG, Sandlow JL. Testicular pain following vasectomy: a review of postvasectomy pain syndrome. J Androl 2003;24(3):293-298.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=12721203&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12721203&dopt=Abstract)
17. Bernal-Delgado E, Latour-Perez J, Pradas-Arnal F, Gomez-Lopez LI. The association between vasectomy and prostate cancer: a systematic review of the litera-

- ture. Fertil Steril 1998;70(2):191-200.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9696205&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9696205&dopt=Abstract)
18. Davies AH, Sharp RJ, Cranston D, Mitchell RG. The long-term outcome following 'special clearance' after vasectomy. Br J Urol 1990;66(2):211-212.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=2390708&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2390708&dopt=Abstract)
19. Verhulst APM, Hoekstra JW. Paternity after bilateral vasectomy. BJU Int 1999;83:280-282.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10233494&%20dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10233494&%20dopt=Abstract)
20. Schroeder-Printzen I, Diemer T, Weidner W. Vasovasostomy. Urol Int 2003;70(2):101-107.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=12592037&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12592037&dopt=Abstract)
21. Belker AM, Thomas AJ Jr, Fuchs EF, Konnak JW, Sharlip ID. Results of 1,469 microsurgical vasectomy reversals by the Vasovasostomy Study Group. J Urol 1991;145(3):505-511.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1997700&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1997700&dopt=Abstract)
22. Pavlovich CP, Schlegel PN. Fertility options after vasectomy: a cost-effectiveness analysis. Fertil Steril 1997;67(1):133-141.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8986698&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8986698&dopt=Abstract)
23. Heidenreich A, Altmann P, Engelmann UH. Microsurgical vasovasostomy versus microsurgical epididymal sperm aspiration/testicular extraction of sperm combined with intracytoplasmic sperm injection. A cost-benefit analysis. Eur Urol 2000;37(5):609-614.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10765102&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10765102&dopt=Abstract)

## 11. INFEKCE MUŽSKÝCH PŘÍDATNÝCH ŽLÁZ (MAGI)

### 11.1 Úvod

Infekce mužského urogenitálního systému představují potenciálně léčitelné příčiny mužské infertility [1-3]. V této spojitosti jsou uretritida, prostatitida, orchitida a epididymitida podle WHO považovány za infekce mužských přídatných žláz (MAGI) [2]. Přesto však chybí konkrétní údaje, které by potvrdily negativní vliv těchto onemocnění na kvalitu spermií a mužskou fertilitu.

### 11.2 Uretritida

Infekční, sexuálním přenosem získaná uretritida může být způsobena mnoha patogeny, nejčastěji Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum a Neisseria gonorrhoeae. Neinfekční příčiny uretritidy zahrnují podráždění způsobené alergický-

mi reakcemi, traumatem a manipulací. Výtok z močové trubice a mikční obtíže jsou predominantními symptomy akutní uretritidy.

#### 11.2.1 Diagnostika a léčba

Diagnóza vychází z analýzy stěru z uretry a prvního proudu moči (VB1). Za patologický je považován nález  $\geq 4$  granulocytů na mikroskopické políčko (1 000 x) ve stěru z uretry nebo 15 granulocytů na mikroskopické políčko (400 x) v sedimentu 3 ml VB1 [4]. U uretritidy provázené zánětlivým výtokem není možné provést analýzu ejakulátu umožňující detekci poruch fertility, neboť přední uretra je plná infekčního a zánětlivého materiálu, který brání spolehlivému rozboru [5].

Protože je ejakulát kontaminován zánětlivým materiálem z uretry, není prokázán vliv uretritidy na jeho kvalitu a fertilitu.

Negativní vliv sexuálně přenosných mikroorganismů na funkci spermií je stále tématem k diskuzi [1,6,7]. Uretrální zúžení a poruchy ejakulace zhoršují mužskou fertilitu [2] podobně jako vznik obstrukce [8]. Týká se to jak normální uretrální zúženiny, tak léze zadní uretry v oblasti verumontana; obojí může vést k poruchám ejakulace a centrální obstrukci semenné dráhy [2].

Léčba sexuálně přenosných chorob je standardizována na základě guidelines Centra pro kontrolu a prevenci chorob v Atlantě (GA, USA) [9]. Vzhledem k tomu, že v době diagnózy není příčina vzniku akutní uretritidy ve většině případů známa, doporučuje se empirická terapie zaměřená na potenciální patogeny; zahrnuje aplikaci fluorochinolonu a následnou 2týdenní léčbu doxycyklinem. Léčba je účinná nejen u gonokokových ale i u (spoluexistujících) chlamydiových/ureaplazmatických infekcí.

### 11.3 Prostatitida

Prostatitida představuje nejčastější urologickou diagnózu u mužů mladších 50 let [10]. Obvykle je tato choroba klasifikována pomocí 4 klinických jednotek:

- akutní bakteriální prostatitida (ABP)
- a prostatický absces jako následek/komplikace ABP,

- chronická bakteriální prostatitida (CBP),
- nebakteriální prostatitida (NBP),
- prostatodynie.

Národní institut zdraví (NIH) a Národní institut pro diabetes, nemoci zažívacího traktu a onemocnění ledvin (NIDDK) ve Washingtonu DC, USA, navrhly nový klasifikační systém pro zlepšení definice a porozumění syndromu prostatitidy (tab. 11).

### 11.3.1 Mikrobiologie

Akutní bakteriální prostatitida (NIH I), CBP (NIH II), a zejména abscesy prostaty jsou klinicky významná, ale málo častá onemocnění. Nejčastější příčinou vzniku bakteriální prostatitidy jsou gramnegativní bakterie, zejména kmeny *Escherichia coli* [11]. Role grampozitivní bakterie u bakteriální prostatitidy není zcela jasná. Zatímco enterokoky mohou způsobovat bakteriální prostatitidu a s ní spojenou recidivující infekci močového ústrojí (UTI), význam ostatních grampozitivních bakterií u chronické prostatitidy je rozporuplný [11] jako například *Ch. trachomatis* a mykoplazma, zejména *U. urealyticum* [11-15]. Skryté bakterie se mohou etiologicky podílet na infekci u pacientů s chronickou idiopatickou prostatitidou po vyloučení typických bakteriálních infekcí [16]. Význam detekce bakterií pomocí molekulárních technik nebyl ještě definitivně zhodnocen.

### 11.3.2 Diagnostika

Symptomy je třeba hodnotit pomocí standardizovaných skóre, zejména pomocí nových symptom skóre National Institutes of Health [17]. Další procedury zahrnují laboratorní diagnostiku CBP za použití 4vzorkového testu k lokalizaci bakterií [10,11]. Principem tohoto vyšetření je sekvenční kvantitativní bakteriologická kultivace z uretry, moči z močového měchýře a prostatického sekretu v prostatickém exprimátu (EPS) a moči po prostatické masáži [12]. Zjednodušené techniky srovnávají počet bakterií a leukocytů v moči před a po prostatické masáži [18].

Dále je třeba zařadit sledování vyprazdňování močového měchýře a zobrazení prostatické žlázy.

Tab. 11. Nová klasifikace syndromu prostatitidy podle NIH/NIDDK [10].

nová kategorie NIH	klinická jednotka	popis
I	akutní bakteriální prostatitida	akutní infekce prostatické žlázy
II	chronická bakteriální prostatitida	recidivující infekce prostaty
III	chronická nebakteriální prostatitida/ CPPS	žádná prokazatelná infekce
IIIA	zánětlivá CPPS	leukocyty v ejakulátu, prostatickém exprimátu, v moči nebo po masáži prostaty
IIIB	nezánětlivá CPPS	žádné leukocyty v ejakulátu, prostatickém exprimátu, v moči nebo po masáži prostaty
IV	asymptomatická zánětlivá prostatitida	žádné subjektivní symptomy, zánět je detekován buď biopsií prostaty nebo přítomností leukocytů v prostatickém exprimátu nebo ejakulátu během vyšetřování pro jiné obtíže

CPPS = syndrom chronické pánevní bolesti

Hlavním krokem při diagnostickém vyšetření je prokázání leukocytů v exprimované prostatické sekreci, v moči po prostatické masáži a/nebo v ejakulátu, což umožňuje rozlišení mezi zánětlivým a nezánětlivým CPPS.

### 11.3.3 Analýza ejakulátu

Analýza ejakulátu (viz kapitola 2. Vyšetřování) pomáhá určit, zda je prostata postižena generalizovanou infekcí přídatných pohlavních žláz (infekce mužských přídatných žláz) a zda poskytne informaci o kvalitě spermatu. Analýza leukocytů navíc umožní rozlišit mezi zánětlivým a nezánětlivým CPPS (NIH IIa vs. NIH IIIB).

### 11.3.4 Mikrobiologické nálezy

Po vyloučení uretritidy a infekce močového měchýře prokazuje  $\geq 10^6$  peroxidáza pozitivních bílých krvinek na 1 ml ejakulátu zánětlivý proces. V těchto případech by měla být provedena kultivace z důvodu přítomnosti obvyklých patogenů v močovém systému, zejména gramnegativních bakterií.

Koncentrace  $\geq 10^3$  cfu/ml patogenů močového ústrojí v ejakulátu je považována za významnou bakteriospermii. Obvykle jsou u mužů na klinikách zabývajících se infertilitou kultivovány různé mikroorganismy, ve většině případů s více

než 1 kmenem bakterií [1]. Čas odebrání vzorků navíc ovlivňuje pozitivní počet mikroorganismů v ejakulátu a frekvenci izolace různých kmenů [19].

Navzdory moderním technikám detekce DNA nebyl ještě vyvinut ideální diagnostický test umožňující zjištění přítomnosti *Ch. trachomatis* v ejakulátu [14]. V porovnání se sérologickými nálezy u žen nejsou protilátkové testy na *Ch. trachomatis* v semenné plazmě průkazné, pokud nejsou použity žádné typově specifické metody [14]. Analogicky s mykoplazmaty je *U. urealyticum* patogenní pouze ve vysokých koncentracích ( $\geq 10^3$  cfu/ml ejakulátu). Tento počet nepřekročilo jen 10 % vzorků analyzovaných na ureaplazmata [20]. Normální kolonizace uretry znesnadňuje při použití vzorků, jako je například ejakulát, nezbytné určení urogenitálních infekcí „vyvolaných mykoplazmaty“ [15].

### 11.3.5 Leukocyty

Klinický význam zvýšené koncentrace bílých krvinek (WBC) v ejakulátu je velmi sporný [21]. Obecně se za indikátor infekce považuje pouze zvýšený počet leukocytů (zvláště polymorfonukleárních leukocytů, a jejich produktů v semenné tekutině (např. leukocytová elastáza). Velká většina leukocytů jsou neutrofilní

granulocyty podle specifického barvení peroxidázovou reakcí [2]. Přestože většina autorů považuje leukocytospermii za znak zánětu, nemusí být nezbytně spojena s bakteriální nebo virovou infekcí [7]. To je v souladu s dřívějšími nálezy, ze kterých vyplývá, že snížený počet leukocytů není přirozenou příčinou mužské neplodnosti [22].

Podle klasifikace WHO je  $> 1 \times 10^6$  WBC na ml definováno jako leukocytospermie. Pouze 2 studie analyzovaly změny WBC v ejakulátu u pacientů s prokázanou prostatitidou [23,24]; obě prokázaly vyšší počet leukocytů než u mužů bez zánětu (CPPS, NIH typ IIIB).

### 11.3.6 Kvalita spermioqramu

Škodlivé účinky chronické prostatitidy na hustotu, pohyblivost a morfologii spermií jsou tématem k diskusi [1]. Všechna dosavadní vyšetření rozporuplné výsledky nepotvrzují přesvědčivě, že by chronická prostatitida negativně ovlivňovala uvedené parametry [25-27].

### 11.3.7 Alterace semenné tekutiny

Elastáza semenné tekutiny slouží jako biochemický indikátor aktivity polymorfonukleárních lymfocytů v ejakulátu [1,28,29], doporučená hranice je asi 600 ng/ml. Zánět je provázen různými cytokiny, které mohou ovlivnit funkci spermií. Několik studií prošetřovalo spojitost mezi koncentrací interleukinu, leukocytů a funkcí spermií [30-32]. Nebyly nalezeny žádné rozdíly mezi podskupinami definovanými na bázi progresivní pohyblivosti, na základě procenta abnormálních forem a diagnózy prostatitidy. Prostata je hlavním místem vzniku interleukinu-6 (IL-6) v semenné tekutině. Přestože bylo zjištěno, že cytokiny, zejména IL-6, musejí hrát významnou roli při zánětlivých procesech mužských přídatných žláz [33], nezávisí zvýšená hladina cytokinů na počtu leukocytů v EPS [34].

### 11.3.8 Glandulární sekreční dysfunkce

Infekce pohlavních orgánů může vést k narušení jejich vylučovací funkce. Snížené hodnoty kyseliny citronové, fosfatázy, fruktózy, zinku a alfa-glutamyltransferázy jsou považovány za parametry

narušení prostatické sekrece [1]. Snížená koncentrace fruktózy představuje indikátor narušení vezikulární funkce [20,35].

### 11.3.9 Protilátky proti spermii

Při diagnóze imunitní infertility není aplikace protilátek proti antigenům spermií v séru přínosná. Studie dřívějšího data uvádějí souvislost mezi zvýšenou hladinou protilátek proti spermii v séru a NBP [36,37]. S výjimkou případů podezření na chlamydiovou infekci [38] představuje predikátor tvorby protilátek proti spermii pouze anamnéza vazektomie [39].

### 11.3.10 Reaktivní sloučeniny kyslíku

Je všeobecně známo, že u chronických urogenitálních infekcí může být přítomno větší množství reaktivních sloučenin kyslíku, což souvisí se zvýšeným počtem leukocytů [40]. Biologický význam reaktivního kyslíku při onemocnění prostatidou však stále není prokázán [1].

### 11.3.11 Terapie

Léčba chronické prostatitidy je obvykle zaměřena na zmírnění symptomů [10,41]. Z andrologického hlediska je léčba narušení složení ejakulátu u mužské adnexitidy zaměřena na:

- snížení počtu nebo vymýcení mikroorganismů v prostatickém exprimátu a ejakulátu,
- normalizaci zánětlivých parametrů, jako jsou například parametry týkající se počtu leukocytů a sekrece,
- možnost zlepšení parametrů spermioqramu, které působí proti poškození fertility [42].

Léčba zahrnuje aplikaci antibiotik, protizánětlivých medikamentů, operační procedury, normalizaci průtoku moči, fyzikální terapii a úpravu pohlavního života i celkového životního stylu.

Pouze aplikace antibiotik při CBP (NIH II) zmírňuje symptomy, je schopna vymýtit mikroorganismy a zlepšit buněčné i humorální zánětlivé parametry urogenitální sekrece. Aplikace alfablokátorů pro úlevu bolesti je sporná.

Přestože může aplikace antibiotik zlepšit kvalitu spermioqramu [42], neexistuje žádný přesvědčivý důkaz, který by

nasvědčoval tomu, že léčba chronické prostatitidy zvyšuje pravděpodobnost početí [1,43].

## 11.4 Orchitida a epididymoorchitida

### 11.4.1 Úvod

Orchitida je zánětlivá léze varlete, spojená s tvorbou leukocytárního exsudátu dovnitř i vně semenných kanálků, vedoucí ke skleróze tubulů. Zánět způsobuje bolestivost a otok. Chronické zánětlivé změny v semenných kanálcích narušují normální proces spermatogeneze a způsobují změny v počtu i kvalitě spermií [44].

Obvykle se orchitida považuje za velmi významnou příčinu zástavy spermatogeneze [45], která je ve většině případů reverzibilní. Po orchitidě může následkem tubulární sklerózy dojít k atrofii varlat [45].

### 11.4.2 Diagnostika

Pacienti s epididymoorchitidou většinou trpí unilaterální bolestí v šourku [46]. Diagnóza je založena na anamnéze a palpačním vyšetření. Ultrasonografie obvykle prokáže otok a zvětšení varlete. Sonografický obraz zánětlivé změněné tkáně však neumožňuje stanovit diferenciální diagnózu [47].

### 11.4.3 Analýza ejakulátu

Analýza ejakulátu, zahrnující analýzu leukocytů, ukazuje perzistentní zánětlivou aktivitu. V mnoha případech, zvláště u akutní epididymoorchitidy, se vyskytuje přechodně snížený počet spermií a snížená pohyblivost [44,46]. Obstrukční azoospermie způsobená úplnou obstrukcí je vzácná komplikace. Parotická orchitida může způsobit bilaterální testikulární atrofii [45] a testikulární azoospermii. V případě podezření na granulomatózní orchitidu se objevují autoprotilátky vázané na spermie.

### 11.4.4 Terapie

Standardizována je pouze terapie akutní bakteriální epididymoorchitidy a specifické granulomatózní orchitidy [45] (tab. 12). Několik léčebných režimů by mohlo vést ke zlepšení zánětlivých lézí. Bohužel nebyl hodnocen andrologický

dopad terapie kortikoidy, nesteroidními protizánětlivými přípravky (např. diklofenak, indometacin a acetylsalicylová kyselina) [47]. Další terapeutické studie jsou založeny na předcházení škodlivým účinkům zánětu na spermatogenezi pomocí gonadotropin uvolňujících hormonů (GnRH) [49]. U parotické orchitidy byla publikována systémová terapie interferonem alfa-2B, s cílem zabránit atrofii varlat a azoospermii [50]. U idiopatické granulomatózní orchitidy je terapií volby operativní odstranění varlete.

## 11.5 Epididymitida

### 11.5.1 Úvod

Zánět epididymidy způsobuje unilaterální a poměrně akutní bolestivost a otok. V mnoha případech je varle také postiženo zánětlivým procesem jako tzv. epididymo-orchitida. U sexuálně aktivních mužů mladších 35 let je epididymitida nejčastěji způsobena *Ch. trachomatis* nebo *N. gonorrhoeae* (tab. 12) [51,52]. Sexuálně přenosná epididymitida je obvykle spojená s uretritidou. Epididymitida, která není sexuálně přenesená, bývá spojena s močovou infekcí. Tento typ se častěji vyskytuje u mužů starších 35 let, kteří v nedávné době podstoupili instrumentaci močového ústrojí a kteří mají anatomické abnormality [52].

### 11.5.2 Diagnostika

U akutní epididymitidy začíná zánět a otok obvykle v ductus epididymidis a může se rozšířit do zbytku nadvarlete a testikulární tkáně [46]. Přestože muži s epididymitidou získanou sexuálně přenosnými mikroorganismy jsou vždy sexuálně aktivní, k expozici infekce mohlo dojít i měsíce před jejím propuknutím. Mikrobiologická etiologie epididymitidy je obvykle snadno určitelná podle Grama: vyšetřením uretrálního výtoku na uretritidu a vyšetřením středního proudu moči na gramnegativní bakterie [51,52]. Intracelulární gramnegativní diplokoky korelují s přítomností *N. gonorrhoeae*. Pouze bílé krvinky na uretrálním stěru ukazují na nongonoreální uretritidu; *Ch. trachomatis* bude izolována asi u 1/3 těchto pacientů [53].

Tab. 12. Léčba epididymo-orchitidy.

onemocnění a patogen	léčba
akutní bakteriální epididymo-orchitida	
<i>N. gonorrhoeae</i>	tetracykliny
<i>Ch. Trachomatis</i>	tetracykliny
<i>E. Coli</i> , Enterobacteriaceae	fluorochinolony
parotická orchititida	interferon alfa-2b
nespecifická chronická epididymo-orchitida	steroidní a nesteroidní antiflogistika
granulomatózní (idiopatická) orchititida	semikastrace
specifická orchititida	v závislosti na léčbě základních onemocnění

Tab. 13. Akutní epididymitida a vliv na parametry spermií.

autor	negativní vliv na:			
	hustotu	motilitu	morfologii	
Ludwig&Haselberger [57]	+	+	+	pyospermie v 19 z 22 případů
Berger et al [51]		+		
Weidner et al [47]	+	+	+	azoospermie u 3 z 70 mužů
Haidl [58]		+		chronické infekce; zvýšený počet makrofágů
Cooper et al [59]				pokles epididymálních markerů: alfa glukosidázy, L-karnitinu

### 11.5.3 Analýza ejakulátu

Analýza ejakulátu podle kritérií WHO, zahrnující analýzu leukocytů, může ukazovat na perzistentní zánětlivou aktivitu. V mnoha případech dochází k poklesu počtu spermií a snížení jejich pohyblivosti [46,48,51]. Ipsilaterální orchitida nízkého stupně [54,55] se považuje za příčinu mírného narušení kvality spermií (tab. 13) [56].

Vznik stenózy kanálků nadvarlete, snížení počtu spermií a azoospermie jsou důležité při sledování bilaterální epididymitidy (viz kapitola 5. Obstrukční azoospermie). Rozsah výskytu azoospermie po epididymitidě zůstává stále nejasný.

### 11.5.4 Terapie

Před tím, než jsou dostupné výsledky kultivace (tab. 12), je indikována léčba antibiotiky.

Výsledek léčby epididymitidy:

- mikrobiologické vyléčení infekce,
- úleva klinických znaků a symptomů,
- prevence přenosu na další partnery,
- pokles potencionálních komplikací, např. infertility nebo chronické bolesti.

U pacientů s epididymitidou způsobenou *N. gonorrhoeae* nebo *Ch. trachomatis*, či u pacientů, u kterých máme podezření, že epididymitida byla vyvolána tímto infekčním agens, by měly být vyšetřeny a léčeny i jejich sexuální partnerky [60].

### 11.6 Závěr

Uretritida a prostatitida nemusejí být vždy spojeny s mužskou subfertilitou a infertilitou. V mnoha případech základní analýza ejakulátu nepotvrdí souvislost mezi infekcí přidatných žláz a narušením spermatických parametrů.

Léčba antibiotiky navíc pouze vymýtí mikroorganismy, nemá však pozitivní účinek na zánětlivé poškození a neodstraní funkční nedostatky a anatomické dysfunkce.

### 11.7 Doporučení

Vzhledem k tomu, že příčina vzniku akutní uretritidy není ve většině případů v době diagnózy známa, doporučuje se empirická terapie s aplikací 1 dávky fluorochinolonu,



následovaná 2týdenní aplikací doxycyklinu. Léčba je účinná při gonokokové i chlamydiové/ureaplazmatické infekci (stupeň doporučení B) [9].

Pouze léčba antibiotiky přináší při (chronické) bakteriální prostatitidě zmírnění symptomů, vymýcení mikroorganismů a zlepšení buněčných i humorálních zánětlivých parametrů urogenitální sekrece (stupeň doporučení B) [61-64].

Přestože může aplikace antibiotik zlepšit kvalitu ejakulátu, terapie nemusí nezbytně zvyšovat pravděpodobnost početí (stupeň doporučení B) [1,43].

U pacientů s epididymitidou způsobenou *N. gonorrhoeae* nebo *Ch. trachomatis* či u pacientů, u kterých je podezření, že zánět byl způsoben tímto infekčním agens, by měly být vyšetřeny a léčeny i jejich sexuální partnerky (stupeň doporučení B) [60].

## 11.8 Literatura

- Weidner W, Krause W, Ludwig M. Relevance of male accessory gland infection for subsequent fertility with special focus on prostatitis. *Hum Reprod Update* 1999;5(5):421-432. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10582781&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10582781&dopt=Abstract)
- World Health Organization. WHO Manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
- Purvis K, Christiansen E. Infection in the male reproductive tract. Impact, diagnosis and treatment in relation to male infertility. *Int J Androl* 1993;16(1):1-13. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8468091&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8468091&dopt=Abstract)
- Schiefer HG. Microbiology of male urethroadnexitis: diagnostic procedures and criteria for aetiological classification. *Andrologia* 1998;30(Suppl 1):7-13. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9629437&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9629437&dopt=Abstract)
- Chambers RM. The mechanism of infection in the urethra, prostate and epididymis. In: Keith LG, Berger GS, Edelman DA (eds). *Infections in Reproductive Health: Common infections*. Lancaster: MTP Press, pp. 283-296.
- Ness RB, Markovic N, Carlson CL, Coughlin MT. Do men become infertile after having sexually transmitted urethritis? An epidemiologic examination. *Fertil Steril* 1997;68(2):205-213. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9240243&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9240243&dopt=Abstract)
- Trum JW, Mol BW, Pannekoek Y, Spanjaard L, Wertheim P, Bleker OP, van der Veen F. Value of detecting leukocytospermia in the diagnosis of genital tract infection in subfertile men. *Fertil Steril* 1998;70(2):315-319. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9696227&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9696227&dopt=Abstract)
- Purvis K, Christiansen E. The impact of infection on sperm quality. *J Br Fertil Soc* 1995;1:31-41.
- Krieger JN. New sexually transmitted diseases treatment guidelines. *J Urol* 1995;154(1):209-213. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=776428&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=776428&dopt=Abstract)
- Nickel JC. Prostatitis: myths and realities. *Urology* 1998;51(3):362-366. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9510337&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9510337&dopt=Abstract)
- Naber KG, Weidner W. Chronic prostatitis - an infectious disease? *J Antimicrob Chemother* 2000;46(2):157-161. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10933636&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10933636&dopt=Abstract)
- Weidner W, Schiefer HG, Krauss H, Jantos C, Friedrich HJ, Altmannsberger M. Chronic prostatitis: a thorough search for etiologically involved microorganisms in 1,461 patients. *Infection* 1991;19(Suppl 3):S119-125. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=2055646&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2055646&dopt=Abstract)
- Bruce AW, Reid G. Prostatitis associated with Chlamydia trachomatis in 6 patients. *J Urol* 1989;142(4):1006-1007. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=2677408&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2677408&dopt=Abstract)
- Taylor-Robinson D. Evaluation and comparison of tests to diagnose Chlamydia trachomatis genital infections. *Hum Reprod* 1997;12(11 Suppl):113-120. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9433967&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9433967&dopt=Abstract)
- Taylor-Robinson D. Infections due to species of Mycoplasma and Ureaplasma: an update. *Clin Infect Dis* 1996;23(4):671-684; quiz 683-684. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8909826&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8909826&dopt=Abstract)
- Krieger JN, Riley DE, Roberts MC, Berger RE. Prokaryotic DNA sequences in patients with chronic idiopathic prostatitis. *J Clin Microbiol* 1996;34(12):3120-3128. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8940458&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8940458&dopt=Abstract)
- Litwin MS, McNaughton-Collins M, Fowler FJ Jr, Nickel JC, Calhoun EA, Pontari MA, Alexander RB, Farrar JT, O'Leary MP. The National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index: development and validation of a new outcome measure. Chronic Prostatitis Collaboration Research Network. *J Urol* 1999;162(2):369-375. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10411041&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10411041&dopt=Abstract)
- Ludwig M, Schroeder-Printzen I, Ludecke G, Weidner W. Comparison of expressed prostatic secretions with urine after prostatic massage - a means to diagnose chronic prostatitis/inflammatory chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 2000;55(2):175-177. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10688073&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10688073&dopt=Abstract)
- Liversedge NH, Jenkins JM, Keay SD, LcLaughlin EA, Al-Sufyan H, Maile LA, Joels LA, Hull MG. Antibiotic treatment based on seminal cultures from asymptomatic male partners in in-vitro fertilization is unnecessary and may be detrimental. *Hum Reprod* 1996;11(6):1227-1231. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8671429&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8671429&dopt=Abstract)
- Weidner W, Krause W, Schiefer HG, Brunner H, Friedrich HJ. Ureaplasma infections of the male urogenital tract, in particular prostatitis, and semen quality. *Urol Int* 1985;40(1):5-9. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=3883615&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3883615&dopt=Abstract)
- Aitken RJ, Baker HW. Seminal leukocytes: passengers, terrorists or good samaritans? *Hum Reprod* 1995;10(7):1736-1739. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8582971&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8582971&dopt=Abstract)
- Tomlinson MJ, Barratt CLR, Cooke ID. Prospective study of leukocytes and leukocyte subpopulations in semen suggests they are not a cause of male infertility. *Fertil Steril* 1993;60(6):1069-1075. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=8243688&query\\_hl=48&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=8243688&query_hl=48&itool=pubmed_docsum)
- Krieger JN, Berger RE, Ross SO, Rothman I, Muller CH. Seminal fluid findings in men with nonbacterial prostatitis and prostatodynia. *J Androl* 1996;17(3):310-318. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8792222&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8792222&dopt=Abstract)
- Weidner W, Jantos C, Schiefer HG, Haidl G, Friedrich HJ. Semen parameters in men with and without proven chronic prostatitis. *Arch Androl* 1991;26(3):173-183. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1872650&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1872650&dopt=Abstract)
- Giamarellou H, Tympanidis K, Bitos NA, Leonidas E, Daikos GK. Infertility and chronic prostatitis. *Andrologia* 1984;16(5):417-422. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=6496959&query\\_hl=160&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=6496959&query_hl=160&itool=pubmed_docsum)
- Christiansen E, Tollefsrud A, Purvis K. Sperm quality in men with chronic abacterial prostatovesiculitis verified by rectal ultrasonography. *Urology* 1991;38(6):545-549. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=1746084&query\\_hl=164&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=1746084&query_hl=164&itool=pubmed_docsum)
- Leib Z, Bartoov B, Eltes F, Servadio C. Reduced semen quality caused by chronic abacterial prostatitis: an enigma or reality? *Fertil Steril* 1994;61(6):1109-1116. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=8194626&query\\_hl=167&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=8194626&query_hl=167&itool=pubmed_docsum)
- Wolff H, Bezold G, Zebhauser M, Meurer M. Impact of clinically silent inflammation on male genital tract organs as reflected by biochemical markers in semen. *J Androl* 1991;12(5):331-334. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1765569&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1765569&dopt=Abstract)
- Wolff H. The biologic significance of white blood cells in semen. *Fertil Steril* 1995;63(6):1143-1157. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7750580&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7750580&dopt=Abstract)
- Doussset B, Hussenet F, Daudin M, Bujan L, Foli-guet B, Nabet P. Seminal cytokine concentrations (IL-1beta, IL-2, IL-6, sR IL-2, sR IL-6), semen parameters and blood hormonal status in male infertility. *Hum Reprod* 1997;12(7):1476-1479.

- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9262280&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9262280&dopt=Abstract)
31. Huleihel M, Lunenfeld E, Levy A, Potashnik G, Glezerman M. Distinct expression levels of cytokines and soluble cytokine receptors in seminal plasma of fertile and infertile men. *Fertil Steril* 1996;66(1):135-139.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8752625&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8752625&dopt=Abstract)
32. Shimonovitz S, Barak V, Zacut D, Ever-Hadani P, Ben Chetrit A, Ron M. High concentration of soluble interleukin-2 receptors in ejaculate with low sperm motility. *Hum Reprod* 1994;9(4):653-655.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8046017&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8046017&dopt=Abstract)
33. Zalata A, Hafez T, van Hoecke MJ, Comhaire F. Evaluation of beta-endorphin and interleukin-6 in seminal plasma of patients with certain andrological diseases. *Hum Reprod* 1995;10(12):3161-3165.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8822435&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8822435&dopt=Abstract)
34. Alexander RB, Ponniah S, Hasday J, Hebel JR. Elevated levels of proinflammatory cytokines in the semen of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 1998;52(5):744-749.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9801092&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9801092&dopt=Abstract)
35. Comhaire F, Verschraegen G, Vermeulen L. Diagnosis of accessory gland infection and its possible role in male infertility. *Int J Androl* 1980;3(1):32-45.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7409893&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7409893&dopt=Abstract)
36. Jarow JP, Kirkland JA Jr, Assimos DG. Association of antisperm antibodies with chronic nonbacterial prostatitis. *Urology* 1990;36(2):154-156.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=2385884&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2385884&dopt=Abstract)
37. Witkin SS, Zelikovsky G. Immunosuppression and sperm antibody formation in men with prostatitis. *J Clin Lab Immunol* 1986;21(1):7-10.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=3543373&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3543373&dopt=Abstract)
38. Munoz MG, Witkin SS. Autoimmunity to spermatozoa, asymptomatic Chlamydia trachomatis genital tract infection and gamma delta T lymphocytes in seminal fluid from the male partners of couples with unexplained infertility. *Hum Reprod* 1995;10(5):1070-1074.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7657743&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7657743&dopt=Abstract)
39. Jarow JP, Sanzone JJ. Risk factors for male partner antisperm antibodies. *J Urol* 1992;148(6):1805-1807.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1433613&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1433613&dopt=Abstract)
40. Depuydt CE, Bosmans E, Zalata A, Schoonjans F, Comhaire FH. The relation between reactive oxygen species and cytokines in andrological patients with or without male accessory gland infection. *J Androl* 1996;17(6):699-707.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=9016401&query\\_hl=64&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=9016401&query_hl=64&itool=pubmed_docsum)
41. Schaeffer AJ. Clinical practice. Chronic prostatitis and chronic pelvic pain syndrome. *N Engl J Med* 2006;355(16):1690-1698.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=17050893&query\\_hl=222&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=17050893&query_hl=222&itool=pubmed_docsum)
42. Weidner W, Ludwig M, Miller J. Therapy in male accessory gland infection - what is fact, what is fiction? *Andrologia* 1998;30(Suppl 1):87-90.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9629448&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9629448&dopt=Abstract)
43. Comhaire FH, Rowe PJ, Farley TM. The effect of doxycycline in infertile couples with male accessory gland infection: a double blind prospective study. *Int J Androl* 1986;9(2):91-98.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=3539821&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3539821&dopt=Abstract)
44. Purvis K, Christiansen E. Infection in the male reproductive tract. Impact, diagnosis and treatment in relation to male infertility. *Int J Androl* 1993;16(1):1-13.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8468091&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8468091&dopt=Abstract)
45. Diemer T, Desjardins C. Disorders of Spermatogenesis. In: Knobil E, Neill JD (eds). *Encyclopedia of Reproduction*. Vol 4. San Diego: Academic Press, 1999, pp. 546-556.
46. [No authors listed.] Association of Genitourinary Medicine and the Medical Society for the Study of Venereal Diseases: National guideline for the management of epididymo-orchitis. *Sex Transm Infect* 1999;75(Suppl 1):S51-53.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=10616385&query\\_hl=195&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=10616385&query_hl=195&itool=pubmed_docsum)
47. Weidner W, Garbe C, Weissbach L, Harbrecht J, Kleinschmidt K, Schiefer HG, Friedrich HJ. [Initial therapy of acute unilateral epididymitis using ofloxacin. II. Andrological findings.] *Urologe A* 1990;29(5):277-280. [German]  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=2120839&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2120839&dopt=Abstract)
48. Weidner W, Krause W. Orchitis. In: Knobil E, Neill JD (eds). *Encyclopedia of Reproduction*. Vol. 3. San Diego: Academic Press, 1999, pp. 92-95.
49. Vicari E, Mongioi A. Effectiveness of long-acting gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment in combination with conventional therapy on testicular outcome in human orchitis/epididymo-orchitis. *Hum Reprod* 1995;10(8):2072-2078.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8567844&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8567844&dopt=Abstract)
50. Ruther U, Stilz S, Rohl E, Nunnensiek C, Rassweiler J, Dorr U, Jipp P. Successful interferon-alpha 2, a therapy for a patient with acute mumps orchitis. *Eur Urol* 1995;27(2):174-176.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=7744163&query\\_hl=70&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=7744163&query_hl=70&itool=pubmed_docsum)
51. Berger RE, Alexander RE, Harnisch JP, Paulsen CA, Monda GD, Ansell J, Holmes KK. Etiology, manifestations and therapy of acute epididymitis: prospective study of 50 cases. *J Urol* 1979;121(6):750-754.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=379366&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=379366&dopt=Abstract)
52. Berger RE. Epididymitis. In: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF et al. (eds). *Sexually Transmitted Diseases*. New York: McGraw-Hill, 1984, pp. 650-662.
53. Weidner W, Schiefer HG, Garbe C. Acute nongonococcal epididymitis. Aetiological and therapeutic aspects. *Drugs* 1987;34 (Suppl 1):111-117.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=3481311&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3481311&dopt=Abstract)
54. Nilsson S, Obrant KO, Persson PS. Changes in the testis parenchyma caused by acute non-specific epididymitis. *Fertil Steril* 1968;19:748-757.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=5676481&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=5676481&dopt=Abstract)
55. Osegbé DN. Testicular function after unilateral bacterial epididymo-orchitis. *Eur Urol* 1991;19(3):204-208.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1855525&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1855525&dopt=Abstract)
56. Weidner W, Krause W, Ludwig M. Relevance of male accessory gland infection for subsequent fertility with special focus on prostatitis. *Hum Reprod Update* 1999;5(5):421-432.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10582781&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10582781&dopt=Abstract)
57. Ludwig G, Haselberger J. [Epididymitis and fertility. Treatment results in acute unspecific epididymitis.] *Fortschr Med* 1977;95(7):397-399. [German]  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=849851&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=849851&dopt=Abstract)
58. Haidl G. Macrophages in semen are indicative of chronic epididymal infection. *Arch Androl* 1990;25(1):5-11.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=2389992&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2389992&dopt=Abstract)
59. Cooper TG, Weidner W, Nieschlag E. The influence of inflammation of the human genital tract on secretion of the seminal markers alpha-glucosidase, glycerophosphocholine, carnitine, fructose and citric acid. *Int J Androl* 1990;13(5):329-336.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=2283178&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2283178&dopt=Abstract)
60. Robinson AJ, Grant JB, Spencer RC, Potter C, Kinghorn GR. Acute epididymitis: why patient and consort must be investigated. *Br J Urol* 1990;66(6):642-645.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=2265337&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2265337&dopt=Abstract)
61. Schneede P, Tenke P, Hofstetter AG. Urinary Tract Infection Working Group of the Health Care Office of the European Association of Urology. Sexually transmitted diseases (STDs) - a synoptic overview for urologists. *Eur Urol* 2003;44(1):1-7.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=12814668&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12814668&dopt=Abstract)
62. Schaeffer AJ, Weidner W, Barbalias GA, Botto H, Bjerklung-Johansen TE, Hochreiter WW, Krieger JN, Lobel B, Naber KG, Nickel JC, Potts JM, Tenke P, Hart C. Summary consensus statement: diagnosis and management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Eur Urol* 2003;(Suppl 2):1-4.
63. Alexander RB, Proppert KJ, Schaeffer AJ, Landis JR, Nickel JC, O'Leary MP, Pontari MA, McNaughton-Collins M, Shoskes DA, Comiter CV, Datta NS, Fowler JE Jr, Nadler RM, Zeitlin SI, Knauss JS, Wang Y, Kusek JW, Nyberg LB Jr, Litwin MS; Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. Ciprofloxacin or tamsulosin in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med* 2004;141(8):581-589.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=15492337&query\\_hl=215&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=15492337&query_hl=215&itool=pubmed_docsum)

64. Nickel JC, Narayan P, McKay J, Doyle C. Treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome with tamsulosin: a randomized double blind trial. *J Urol* 2004;171(4):1594-1597.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=15017228&query\\_hl=218&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=15017228&query_hl=218&itool=pubmed_docsum)

## 12. MALIGNÍ ONEMOCNĚNÍ ZE ZÁRODEČNÝCH BUNĚK A TESTIKULÁRNÍ MIKROKALCIFIKACE

### 12.1 Maligní onemocnění ze zárodečných buněk a mužská infertility

Testikulární karcinom ze zárodečných buněk (TGCC) je nejčastější maligní onemocnění vyskytující se u bělochů mužského pohlaví ve věku 15–40 let; postihuje 1 % subfertálních mužů. Riziko vzniku TGCT v průběhu života se liší v jednotlivých etnických skupinách i v jednotlivých zemích. Nejvyšší roční incidence je zaznamenána u bělochů (např. 10/100 000 Dánsko, 2/100 000 Finsko a baltské státy). Obecně platí, že vzniku seminomu i neseminomu vždy předchází CIS, který – pokud není léčen – v konečném stadiu progreduje na invazivní karcinom [1,2].

Nejpřesvědčivější důkaz obecného zhoršení reprodukční funkce u mužů představuje zvýšení incidence testikulárního karcinomu, které bylo zaznamenáno v západních zemích v průběhu posledních let [3]. Ke zvýšení incidence testikulárního karcinomu došlo téměř ve všech zemích, které mají k dispozici spolehlivé registry výskytu karcinomů – alespoň u bělošské populace [4]. Vzhledem k vysokému zastoupení mužů s kryptorchizmem a/nebo hypospadií mezi pacienty s testikulárním karcinomem bylo prokázáno, že obě onemocnění souvisejí se zvýšením rizika vzniku testikulárního karcinomu.

U mužů s dysgenetickými varlaty je vyšší riziko vzniku testikulárního karcinomu v dospělosti. Tyto karcinomy jsou zapříčiněny premaligními gonocyty nebo buňkami CIS [5]. Testikulární mikrolitiáza může být spojena s tumory ze zárodečných buněk i s CIS varlete.

### 12.2 Testikulární karcinom ze zárodečných buněk a reprodukční funkce

Muži s TGCT mají horší kvalitu ejakulátu, dokonce i před diagnostikováním karcino-

mu [6]. Orchidektomie je u těchto mužů spojena s rizikem vzniku azoospermie, i když jsou v ejakulátu před odstraněním varlete postiženého tumorem spermie přítomny. Před provedením orchidektomie je proto třeba zvážit kryoprezervaci ejakulátu (viz kapitola 14. Kryoprezervace ejakulátu). Léčba TGCT může vést k dalšímu zhoršení kvality semene [7].

U pacientů s TGCT je zjištěno narušení spermatogeneze a dysfunkce Leydigových buněk, dokonce i v kontralaterálním varleti [8]. Muži léčení s TGCT mohou tedy být ohroženi vznikem hypogonadizmu. Měření hladiny testosteronu, SHBG, LH a estradiolu před léčbou může pomoci odhalení hypogonadizmu po léčbě. Vzhledem k riziku vzniku hypogonadizmu následkem poklesu tvorby testosteronu souvisejícího s věkem je třeba u mužů s nízkou hladinou androgenů zvážit dlouhodobé sledování.

### 12.3 Testikulární mikrolitiáza

Mikrokalcifikace v testikulárním parenchymu mohou být detegovány u 0,6–9 % mužů při ultrazvukovém vyšetření varlat. [10–13]. Skutečná incidence mikrolitiázy v obecné populaci není známa, pravděpodobně se však jedná o vzácný jev. Přesto jsou ultrazvukové nálezy testikulární mikrolitiázy časté u mužů s tumory ze zárodečných buněk, kryptorchizmem, testikulární dysgenézí, infertility, torzí a atrofií varlete, Klinefelterovým syndromem, hypogonadizmem, pseudohermafroditizmem, varikokélou, epididymálními cystami, plicní mikrolitiáza a nonhodgkinským lymfomem. Incidence je vyšší při užívání ultrazvukových přístrojů o vyšší frekvenci [14].

Souvislost mezi testikulární mikrolitiázou (TM) a infertility není zcela jasná. Pravděpodobně souvisí s dysgenézí varlete, kdy se degenerované buňky odlupují do zablokovaného semenotvorného kanálu a Sertoliho buňky nejsou schopny fagocyticky pohlcovat odpad, následně pak dochází ke kalcifikaci.

Testikulární mikrokalcifikace je stav vyskytující se u pacientů, u kterých je riziko vzniku maligního onemocnění. U mužů s maligním onemocněním ze zárodečných buněk byla zaznamenána 6–46% incidence TM [15–17], proto se doporučuje

považovat TM za premaligní stav. Stále však zbývá určit, zda jsou TM přítomny před vznikem invazivního TGCT a zda mohou TM představovat indikátor preinvazivního stadia TGCT, známého jako karcinom in situ (CIS). Testikulární biopsie pacientů s TM prokázala vyšší prevalenci CIS, zejména u mužů s bilaterální mikrolitiázou [18]. Na druhou stranu se TM vyskytují nejčastěji u mužů s benigním onemocněním varlete a mikrokalcifikace samy o sobě nejsou maligní.

Další studium souvislosti mezi TM a CIS bude vyžadovat provedení testikulární biopsie u velké populace mužů bez známek TCGT. Dostupné údaje však prokazují, že nález TM u pacientů s vysokým rizikem (např. pacientů z důvodu infertility a/nebo kryptorchizmu) představuje oprávnění pro opakované provádění ultrazvukového vyšetření a/nebo testikulární biopsie z důvodu detekce CIS.

### 12.4 Doporučení

U mužů s TM s anamnézou infertility, kryptorchizmu nebo testikulárního karcinomu a u mužů s atrofovaným varletem se z důvodu vyloučení CIS varlete doporučuje testikulární biopsie nebo sledování pomocí ultrazvukového vyšetření skrota (stupeň doporučení B) [17,18].

Pacienty je třeba poučit a povzbudit je k prohlídce, která může časnou detekci tumorů ze zárodečných buněk umožnit.

V případě, že je u pacientů s TM a lézemi při fyzikálním vyšetření nebo ultrazvukovém vyšetření zjištěn podezřelý nález, doporučuje se zvážit operační exploraci s provedením testikulární biopsie nebo orchidektomie.

U mužů s izolovanými TM bez rizikových faktorů (mužská infertility, kryptorchizmus, testikulární karcinom, atrofie varlete) není nutná testikulární biopsie, sledování pomocí ultrazvukového vyšetření skrota ani rutinní aplikace biochemických tumor markerů či CT břicha a pánve (stupeň doporučení B) [11].

U mužů s TGCT je vyšší riziko vzniku hypogonadizmu, což je třeba brát v úvahu při jejich vyšetření (stupeň doporučení B) [9].



## 12.5 Literatura

- Skakkebaek NE. Carcinoma in situ of the testis: frequency and relationship to invasive germ cell tumours in infertile men. *Histopathology* 1978;2(3):157-170. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=27442&query\\_hl=225&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=27442&query_hl=225&itool=pubmed_docsum)
- von der Maase H, Rorth M, Walbom-Jorgensen S, Sorensen BL, Christophersen IS, Hald T, Jacobsen GK, Berthelsen JG, Skakkebaek NE. Carcinoma in situ of contralateral testis in patients with testicular germ cell cancer: study of 27 cases in 500 patients. *Br Med J* 1986;293(6559):1398-401. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=3026550&query\\_hl=230&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=3026550&query_hl=230&itool=pubmed_docsum)
- Jacobsen R, Bostofte E, Engholm G, Hansen J, Olsen JH, Skakkebaek NE, Moller H. Risk of testicular cancer in men with abnormal semen characteristics: cohort study. *BMJ* 2000;321(7264):789-792. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=11009515&query\\_hl=232&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=11009515&query_hl=232&itool=pubmed_docsum)
- Huyghe E, Matsuda T, Thonneau P. Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review. *J Urol* 2003;170(1):5-11. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=12796635&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12796635&dopt=Abstract)
- Giwercman A, Muller J, Skakkebaek NE. Carcinoma in situ of the undescended testis. *Semin Urol* 1988;6(2):110-119. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=2903524&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2903524&dopt=Abstract)
- Petersen PM, Skakkebaek NE, Vistisen K, Rorth M, Giwercman A. Semen quality and reproductive hormones before orchiectomy in men with testicular cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(3):941-947. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=10071288&query\\_hl=237&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=10071288&query_hl=237&itool=pubmed_docsum)
- Eberhard J, Stahl O, Giwercman Y, Cwikiel M, Cavallin-Stahl E, Lundin KB, Flodgren P, Giwercman A. Impact of therapy and androgen receptor polymorphism on sperm concentration in men treated for testicular germ cell cancer: a longitudinal study. *Hum Reprod* 2004;19(6):1418-1425. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=15105386&query\\_hl=240&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=15105386&query_hl=240&itool=pubmed_docsum)
- Willemsse PH, Sleijfer DT, Sluiter WJ, Schraffordt Koops H, Doorenbos H. Altered Leydig cell function in patients with testicular cancer: evidence for bilateral testicular defect. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1983;102(4):616-624. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=6133401&query\\_hl=242&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=6133401&query_hl=242&itool=pubmed_docsum)
- Nord C, Bjoro T, Ellingsen D, Mykletun A, Dahl O, Klepp O, Bremnes RM, Wist E, Fossa SD. Gonadal hormones in long-term survivors 10 years after treatment for unilateral testicular cancer. *Eur Urol* 2003;44(3):322-328. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=12932930&query\\_hl=245&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=12932930&query_hl=245&itool=pubmed_docsum)
- Parra BL, Venable DD, Gonzalez E, Eastham JA. Testicular microlithiasis as a predictor of intratubular germ cell neoplasia. *Urology* 1996;48(5):797-799. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8911532&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8911532&dopt=Abstract)

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8911532&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8911532&dopt=Abstract)

- Peterson AC, Bauman JM, Light DE, McMann LP, Costabile RA. The prevalence of testicular microlithiasis in an asymptomatic population of men 18 to 35 years old. *J Urol* 2001;166(6):2061-2064. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=11696707&query\\_hl=249&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=11696707&query_hl=249&itool=pubmed_docsum)
- von Eckardstein S, Tsakmakidis G, Kamischke A, Rolf C, Nieschlag E. Sonographic testicular microlithiasis as an indicator of premalignant conditions in normal and infertile men. *J Androl* 2001;22(5):818-824. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=11545295&query\\_hl=252&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=11545295&query_hl=252&itool=pubmed_docsum)
- Thomas K, Wood SJ, Thompson AJ, Pilling D, Lewis-Jones DI. The incidence and significance of testicular microlithiasis in a subfertile population. *Br J Radiol* 2000;73(869):494-497. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=10884745&query\\_hl=257&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=10884745&query_hl=257&itool=pubmed_docsum)
- Pierik FH, Dohle GR, van Muiswinkel JM, Vreeburg JT, Weber RF. Is routine scrotal ultrasound advantageous in infertile men? *J Urol* 1999;162(5):1618-1620. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=10524881&query\\_hl=260&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=10524881&query_hl=260&itool=pubmed_docsum)
- Derogee M, Bevers RF, Prins HJ, Jonges TG, Elbers FH, Boon TA. Testicular microlithiasis, a premalignant condition: prevalence, histopathologic findings, and relation to testicular tumor. *Urology* 2001;57(6):1133-1137. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11377326&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11377326&dopt=Abstract)
- Miller FN, Sidhu PS. Does testicular microlithiasis matter? A review. *Clin Radiol* 2002;57(10):883-890. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=12413911&query\\_hl=263&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=12413911&query_hl=263&itool=pubmed_docsum)
- Giwercman A, Muller J, Skakkebaek NE. Prevalence of carcinoma in situ and other histopathological abnormalities in testes from 399 men who died suddenly and unexpectedly. *J Urol* 1991;145(1):77-80. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=1984105&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1984105&dopt=Abstract)
- de Gouveia Brazao CA, Pierik FH, Oosterhuis JW, Dohle GR, Looijenga LH, Weber RF. Bilateral testicular microlithiasis predicts the presence of the precursor of testicular germ cell tumors in subfertile men. *J Urol* 2004;171(1):158-160. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=14665866&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=14665866&dopt=Abstract)

## 13. PORUCHY EJAKULACE

### 13.1 Definice

Poruchy ejakulace jsou neobvyklé, ale důležité příčiny infertility. Do této skupiny patří několik heterogenních dysfunkcí, které mohou být organického nebo funkčního původu.

## 13.2 Klasifikace a příčina vzniku

### 13.2.1 Anejakulace

Anejakulace je kompletní absence antegrádní či retrográdní ejakulace. Je způsobena poruchou emise semene z prostaty, semenných váčků a ejakulačních vývodů do močové trubice [1]. Skutečná anejakulace je obvykle spojena s normálním pocitem orgazmu. V některých případech, například při nekompletních poraněních míchy, může být tento pocit narušený nebo méně intenzivní. Skutečná anejakulace je vždy spojena s dysfunkcí centrálního či periferního nervového systému nebo s vlivem léků (tab. 14) [2].

### 13.2.2 Anorgazmie

Anorgazmie je neschopnost dosáhnout orgazmu. Může způsobovat anejakulaci. Příčiny anorgazmie jsou většinou psychologické. Anorgazmie často představuje primární onemocnění. Někteří pacienti udávají sporadické příhody nočního úniku semenné tekutiny nebo ejakulaci, která se objevuje během velkého emocionálního vzrušení bez vztahu k sexuální aktivitě [3].

### 13.2.3 Opožděná ejakulace

Opožděná ejakulace je stav, kdy je potřeba abnormální stimulace ztopořného penisu k dosažení orgasmu s ejakulací [1]. Opožděná ejakulace se dá považovat za mírnou formu anorgazmie; obě poruchy se mohou vyskytnout současně.

Příčiny opožděné ejakulace mohou být psychologické i organické:

- nekompletní míšňí léze [3],
- iatrogenní poškození nervů penisu [4],
- farmakologické (antidepresiva, antihypertenziva, antipsychotika).

### 13.2.4 Retrográdní ejakulace

Retrográdní ejakulace je celková, v některých případech částečná, absence antegrádní ejakulace způsobená únikem semenné tekutiny přes hrdlo močového měchýře zpět do měchýře. Pacienti, s výjimkou paraplegiků, prožívají normální či snížený vjem orgazmu. Neúplnou antegrádní ejakulaci nelze zaměňovat s vyměšováním bulbouretrálních žláz. V tab. 15 je



Tab. 14. Příčiny vzniku anejakulace.

neurogenní příčiny	farmakologické příčiny
míšní poranění	antihyperteziva
léze cauda equina	antipsychotika
retroperitoneální lymfadenektomie	antidepresiva
operace aortilických cév nebo podkovovité ledviny	alkohol
kolorektální operace	
roztroušená skleróza	
Parkinsonova choroba	
autonomní neuropatie (diabetes mellitus)	

Tab. 15. Příčiny vzniku retrográdní ejakulace.

neurogenní příčiny	farmakologické příčiny
poranění míchy	antihypertenziva
léze cauda equina	antagonisté alfa1 adrenoceptoru
roztroušená skleróza	antipsychotika
autonomní neuropatie (juvenilní diabetes)	antidepresiva
retroperitoneální lymfadenektomie	
sympatektomie	
kolorektální a anální operace	
uretrální překážka	nedostatečnost hrdla močového měchýře
ektopická ureterokéla	vrozené defekty/dysfunkce hemitrigona
uretrální zúženina	extrofie močového měchýře
uretrální chlopně nebo hyperplazie verumontana	resekce hrdla močového měchýře
vrozená nedostatečnost beta-hydroxylázy dopaminu	prostatektomie

uvedeno rozdělení příčin vzniku retrográdní ejakulace.

### 13.2.5 Astenická ejakulace

Astenická ejakulace, definovaná také jako částečná nezpůsobilost ejakulace nebo ejaculation baveuse [5], je charakterizována narušením propulzivní fáze s fází normální emise. Vjem orgazmu je snížen a chybí typické rytmické kontrakce spojené s ejakulací, které jsou však přítomny u astenické ejakulace způsobené obstrukcí močové trubice. Astenická ejakulace je obvykle způsobena neurogenními či uretrálními patologiemi uvedenými v tab. 15. Astenická ejakulace nemá zásadní vliv na kvalitu semene.

### 13.2.6 Předčasná ejakulace

Předčasná ejakulace představuje neschopnost kontrolovat ejakulaci po dostatečně dlouhou dobu během pronikání do pochvy. Přestože neexistuje žádný obecně platný pojem dostatečně dlouhá doba, někteří pacienti nejsou schopni oddalovat ejakulaci déle než po několik koitálních pohybů, nebo dokonce ejakulují hned po vaginální penetraci. Předčasná ejakulace může být organického (např. související s prostatitidou) či psychogenního původu (neurobiologická podstata), vrozená či získaná, může či nemusí se vztahovat k partnerce, může, nebo nemusí být spojena s erektilní dysfunkcí. Předčasná ejakulace není spojena se zhoršením plod-

nosti v případě, že dojde k ejakulaci do pochvy.

### 13.2.7 Bolestivá ejakulace

Bolestivá ejakulace bývá obvykle získaná, často souvisí se symptomy dolních cest močových [6] a v některých případech může způsobovat mírnou sexuální dysfunkci. Bolest, která je pocíťována na perineu, v močové trubici nebo uretrálním meatu [6], může být způsobena překážkou v ejakulacím vývodu, všemi druhy chronické prostatitidy/syndromu chronické pánevní bolesti, uretritidou, ureterokélou, užíváním antidepresiv nebo psychickými problémy.

## 13.3 Diagnostika

Navrhované diagnostické postupy zahrnují tyto procedury:

### 13.3.1 Klinická anamnéza

Je třeba řádně prověřit přítomnost diabetu, neuropatie, traumatu, urogenitální infekce, předchozí operace nebo medikaci určitých léků. Zvláštní pozornost je třeba věnovat charakteru močení a ejakulace (noční únik, schopnost ejakulace za určitých okolností, vrozená nebo získaná porucha), ale i psychosexuální sféře (vzdělání, znaky citového vztahu, již prodělaná psychická traumata a předchozí psychologické terapie).

### 13.3.2 Fyzikální vyšetření

Je třeba provést vyšetření genitálu a rekta s hodnocením prostaty, bulbokavernózního reflexu a tonu análního svěrače. Minimální neurologické testy zahrnují vyšetření:

- citlivosti šourku, varlat a perinea,
- kremasterických a břišních kožních reflexů,
- plantárních reflexů.

### 13.3.3 Rozbor moči po ejakulaci

Slouží k rozlišení mezi úplnou a částečnou retrográdní ejakulací.

### 13.3.4 Mikrobiologické vyšetření

V zájmu zjištění infekce prostaty se provádí kultivace prvního proudu moči, středního proudu, EPS a/nebo moči odebrané po masáži prostaty. V případě

zvýšené hladiny leukocytů v ejakulátu se doporučuje i kultivace ejakulátu [8].

### 13.3.5 Alternativní diagnostický postup

Může zahrnovat:

- neurofyziologické vyšetření (evokovaná odpověď m. bulbocavernosus, somatosenzorické evokované potenciály dorzálního nervu),
- vyšetření autonomní neuropatie (zhodnocení regulace teploty chodidel),
- psychosexuální zhodnocení.
- videocystometrie,
- cystoskopie,
- transrektální ultrasonografie,
- vyšetření průtoku moči,
- penilní vibrační stimulace.

### 13.4 Léčba

Léčba neplodnosti způsobené poruchami ejakulace je zřídka etiologická a obecně spočívá v získávání spermatozoí pro použití v technikách asistované reprodukce (ART). Rozhodnutí záleží na následujících aspektech:

- věku pacienta a jeho partnerky,
- psychologických problémech pacienta a jeho partnerky,
- přání a schopnosti páru akceptovat různé oplodňovací procedury,
- související patologie,
- psychosexuálním poradenství.

### 13.5 Etiologická léčba

V případě, že je to možné, je vhodné přerušit jakoukoliv farmakologickou léčbu, která negativně ovlivňuje ejakulaci. Při uží-

vání antidepresiv je možné aplikovat tamulosin [9]. Doporučuje se léčba infekcí urogenitálního systému (tj. v případě bolestivé ejakulace) [8]. Při předčasné ejakulaci, která souvisí s hladinou serotoninu, je vhodná aplikace inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) [10]. Pokud je to možné, je třeba léčit jakoukoliv patologii močové trubice nebo poruchu metabolismu (např. diabetes). Psychoterapie obvykle nebývá účinná.

### 13.6 Symptomatická léčba

#### 13.6.1 Předčasná ejakulace

Předčasnou ejakulaci lze léčit pomocí topických anestetik nebo SSRI, které prodlužují dobu do ejakulace ve vagíně (např. paroxetin, fluoxetin).

#### 13.6.2 Retrogradní ejakulace

V případě, že nedošlo k míšnímu poranění, nejsou přítomny anatomické anomálie močové trubice nebo nežádoucí farmakologická terapie, je třeba se pokusit navodit antegrádní ejakulaci medikamentózně (tab. 16). Případně je pacientovi doporučeno ejakulovat s plným močovým měchýřem, což vede ke zvýšení uzavěru hrdla močového měchýře [11].

Získávání spermatu je časově sladěno s partnerčinou ovulací. Moč musí být alkalizována (pH 7,2–7,8) a osmolarita 200–300 mOsm/kg. Pacient je požádán o uskutečnění pohlavního styku nebo masturbaci. 10 min po ejakulaci je třeba odebrat a odstředit moč. Výsledný materiál by

měl být resuspendován v 0,5 ml Tyrode's nebo Ham's F-10 mediu a okamžitě inseminován [17]. Případně je možné zavést katétr do měchýře a aplikovat 10–15 ml Tyrode's nebo Ham's F-10 media. Pacient musí ejakulovat a okamžitě je provedena 2. katetrizace k získání spermatozoí. Druhý způsob léčby minimalizuje kontakt spermií s močí [18]. V případě, že biologická preparace spermií nemá dostatečnou kvalitu pro intrauterinní inseminaci, pár musí podstoupit in vitro reprodukční procedury (např. ICSI) s čerstvými nebo zmrazenými spermii.

#### 13.6.3 Anejakulace

Medikamentózní léčba anejakulace způsobené lymfadenektomií a neuropatií není příliš účinná. To stejné platí pro psychosexuální terapii u anorgazmie. U všech těchto případů a u mužů s míšním poraněním je léčbou první volby vibrostimulace (aplikace vibrátoru na penis).

Při anejakulaci vyvolává penilní vibrační stimulace ejakulační reflex [19]. K vibrostimulaci je zapotřebí neporušený lumbosakrální míšní segment. Kompletní míšní léze a poranění nad T10 dávají lepší šanci odpovědi. Jakmile je prokázána bezpečnost a efektivita této procedury, pacient ji může provádět sám doma. Je možné přistoupit k intravaginální inseminaci 10 ml injekční stříkačkou během ovulace. V případě špatné kvality semene nebo retrogradní ejakulace doporučujeme páru zúčastnit se programu fertilizace in vitro (IVF). Pokud selže vibrostimulace, další volbu představuje elektroejakulace [20]. Elektroejakulace spočívá v elektrické stimulaci periprostatického nervstva sondou zavedenou do rekta, které není ovlivněno integritou reflexního oblouku. S výjimkou případů kompletního míšního poranění je požadována anestezie. U 90 % pacientů vyvolá elektrostimulace ejakulaci, která je u 1/3 retrogradní. Kvalita semene je často špatná a většina párů se musí uchýlit k oplodnění in vitro [21].

Pokud elektroejakulace selže nebo není možné ji provést, lze získat spermie ze semenných kanálků pomocí aspirace spermatu z chámovodu [22] (viz kapitola 5.

**Tab. 16. Medikamentózní terapie při retrogradní ejakulaci.**

- efedrin sulfát, 10–15 mg 4krát denně [12]
- midodrin, 5 mg 3krát denně [13]
- bromfeniramin maleát, 8 mg 2krát denně [14]
- imipramin, 25–75 mg 3krát denně [15]
- desipramin, 50 mg obden [16]

Získávání spermií potřebných k asistovaným reprodukčním technikám z postejakulační moči se doporučuje v případě, že:

- medikamentózní léčba není efektivní, nebo není snášena z důvodu vedlejších účinků,
- pacient má míšní poranění,
- nelze přerušit medikamentózní léčbu vyvolávající retrogradní ejakulaci.

Obstrukční azoospermie) nebo výplachu semenného systému [23].

V případě, že metoda získávání spermií selže, je třeba předpokládat přítomnost epididymální obstrukce nebo testikulárního selhání; v tomto případě lze použít techniku TESE [8,24]. Anejakulaci, k níž dochází po operaci testikulárního karcinomu nebo celkové excizi mezorekta, lze předejít pomocí monolaterální lymfadenektomie nebo prezervace autozomálních nervů [24].

### 13.7 Závěr

Poruchy ejakulace je možné léčit s vysokým procentem úspěšnosti širokou škálou medikamentů a fyzických stimulací.

### 13.8 Doporučení

Než přistoupíme k technikám získávání spermií a ART, je třeba provést příčinnou léčbu ejakulačních poruch (jsou-li přítomny).

Předčasnou ejakulaci lze úspěšně léčit aplikací topikálních anestetických krémů nebo SSRI [22]

Vibrostimulace i elektroejakulace představují účinné techniky získávání spermií u mužů s poraněním míchy.

### 13.9 Literatura

- Buvat J, Glossaire. [Les perturbations de l'éjaculation.] In: Buvat J, Jouannet P (eds). [L'éjaculation et ses Perturbations]. Lyon-Villeurbanne: SIMEP, 1984, p. 9. [French] [Ejaculation and its disruptions]
- Wang R, Monga M, Hellstrom WJG. Ejaculatory dysfunction. In: Comhaire FH (ed). Male Infertility: Clinical Investigation. Cause, Evaluation and Treatment. London: Chapman Hall, 1996, pp. 205-221.
- Pryor JP. Erectile and ejaculatory problems in infertility. In: Hargreave TB (ed). Male Infertility. Berlin: Springer-Verlag, 1997, pp. 319-336.
- Yachia D. Our experience with penile deformations: incidence, operative techniques, and results. *J Androl* 1994;15(Suppl):63S-68S.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7721682&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7721682&dopt=Abstract)
- Chapelle PA. [Séquelles génito-sexuelles du paraplégique.] *2-Neuro-physiologie. Tempo Medical* 1982;103:67-70. [French] [Sexual consequences of spinal cord injury]
- Vallancien G, Emberton M, Harving N, van Moorselaar RJ, Alf-One Study Group. Sexual dysfunction in 1,274 European men suffering from lower urinary tract symptoms. *J Urol* 2003;169(6):2257-2261.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=12771764&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12771764&dopt=Abstract)
- Hermabessiere J, Bouquet de la Jolinière J, Buvat J. [L'éjaculation douloureuse. Recherche de causes organiques.] In: Buvat J, Jouannet P (eds). L'éjaculation et ses perturbations. Lyon-Villeurbanne: SIMEP, 1984, pp. 129-134. [French] [Painful ejaculation. Researching organic causes]

8. Abdel-Hamid IA, El Naggar EA, El Gilany AH. Assessment of as needed use of pharmacotherapy and the pause-squeeze technique in premature ejaculation. *Int J Impot Res* 2001;13(1):41-45.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11313839&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11313839&dopt=Abstract)

9. Perimenis P, Gyftopoulos K, Ravazoula P, Athanasopoulos A, Barbalias G. Excessive verumontanum hyperplasia causing infertility. *Urol Int* 2001;67(2):184-185.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11490221&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11490221&dopt=Abstract)

10. Demyttenaere K, Huygens R. Painful ejaculation and urinary hesitancy in association with antidepressant therapy: relief with tamsulosin. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002;12(4):337-341.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=12126873&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12126873&dopt=Abstract)

11. Crich JP, Jequier AM. Infertility in men with retrograde ejaculation: the action of urine on sperm motility, and a simple method for achieving antegrade ejaculation. *Fertil Steril* 1978;30(5):572-576.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=720646&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=720646&dopt=Abstract)

12. Gilja I, Parazajder J, Radej M, Cvitkovic P, Kovacic M. Retrograde ejaculation and loss of emission: possibilities of conservative treatment. *Eur Urol* 1994;25(3):226-228.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8200405&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8200405&dopt=Abstract)

13. Jonas D, Linzbach P, Weber W. The use of midodrin in the treatment of ejaculation disorders following retroperitoneal lymphadenectomy. *Eur Urol* 1979;5(3):184-187.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=87324&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=87324&dopt=Abstract)

14. Schill WB. Pregnancy after brompheniramine treatment of a diabetic with incomplete emission failure. *Arch Androl* 1990;25(1):101-104.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=2389987&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2389987&dopt=Abstract)

15. Brooks ME, Berezin M, Braf Z. Treatment of retrograde ejaculation with imipramine. *Urology* 1980;15(4):353-355.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7190335&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7190335&dopt=Abstract)

16. Hendry WF. Disorders of ejaculation: congenital, acquired and functional. *Br J Urol* 1998;82(3):331-341.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9772867&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9772867&dopt=Abstract)

17. Schill WB. Diagnosis and treatment of ejaculatory sterility. In: Paulson JD, Nigro-Vilar A, Lucena E, Martini L (eds). *Andrology. Male Fertility and Sterility*. Orlando: Academic Press, 1986, pp. 599-617.

18. Hotchkiss RS, Pinto AB, Kleegman S. Artificial insemination with semen recovered from the bladder. *Fertil Steril* 1954;6(1):37-42.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=13220644&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=13220644&dopt=Abstract)

19. Brindley GS. Reflex ejaculation under vibratory stimulation in paraplegic men. *Paraplegia* 1981;19(5):299-302.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=7279433&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7279433&dopt=Abstract)

20. Elliott S, Rainsbury PA. Treatment of anejaculation. In: Colpi GM, Balerna M (eds). *Treating Male Infertility: New Possibilities*. Basel: Karger AG, 1994, pp. 240-254.

21. Denil J, Kuczyk MA, Schultheiss D, Jibril S, Kupker W, Fischer R, Jonas U, Schlosser HW, Diedrich K. Use of assisted reproductive techniques for treatment of ejaculatory disorders. *Andrologia* 1996;28(Suppl 1):43-51.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9082877&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9082877&dopt=Abstract)

22. Waldinger MD. The neurobiological approach to premature ejaculation. *J Urol* 2002;168(6):2359-2367.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=12441918&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12441918&dopt=Abstract)

23. Jankowicz E, Drozdowski W, Pogumirski J. [Idiopathic autonomic neuropathy (pandysautonomia).] *Neurol Neurochir Pol* 2001;35(3):439-452. [Polish]

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11732267&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11732267&dopt=Abstract)

24. Maurer CA, Z'Graggen K, Renzulli P, Schilling MK, Netzer P, Buchler MW. Total mesorectal excision preserves male genital function compared with conventional rectal cancer surgery. *Br J Surg* 2001; 88(11):1501-1505.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11683749&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11683749&dopt=Abstract)

## 14. KRYOPREZERVACE EJAKULÁTU

### 14.1 Definice

Kryoprezervace představuje skladování biologického materiálu při teplotách hluboko pod nulou, např.  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  nebo  $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$  (bod varu tekutého dusíku). Při těchto nízkých teplotách dochází ke zpmalení nebo přerušení biochemických procesů buněčného metabolismu, při teplotě  $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$  jsou biochemické reakce způsobilé buněčnou smrtí úplně zastaveny.

### 14.2 Úvod

Kryoprezervaci poprvé použili zvěrolékaři ve 40. letech minulého století u hospodářských zvířat. V 50. letech byla přizpůsobena pro skladování lidských spermií. V roce 1954 se uskutečnilo 1. těhotenství užívající kryoprezervované spermie [1]. V dnešní praxi zahrnují klinické indikace pro kryoprezervaci uchovávání spermií, testikulární tkáň a tkáň vaječníků a časných embryí.

### 14.3 Indikace pro uchování

Uchovávání spermií je dostupné na mnoha klinikách a používá se v některých (případně všech) z následujících případů:

- Před chemoterapií či radioterapií při léčbě karcinomu, která může způsobit sterilizaci pacienta [2].
- Před jakoukoliv chemoterapií při léčbě ostatních nemaligních onemocnění (např. Behcetovo onemocnění), která může způsobit sterilizaci pacienta.
- Před operací, která ovlivní, nebo může ovlivnit fertilitu, např. operace hrdla močového měchýře u mladších mužů, odstranění druhého varlete u mužů s bilaterálním maligním onemocněním varlete atd.
- U mužů s progresivním zhoršováním kvality ejakulátu, které je způsobeno onemocněním spojeným s rizikem následného vzniku azoospermie (tj. hypofyzární makroadenomy, kraniofaryngiomy, syndrom prázdného sedla, chronické nefropatie, nekontrolovaný diabetes mellitus, roztroušená skleróza).
- U paraplegiků, u nichž byly spermie získány pomocí elektroejakulace.
- U mužů s psychogenní anejakulací, u nichž byly spermie získány pomocí elektroejakulace či procedury získání spermií.
- Poté, co aplikace gonadotropinu u mužů s hypogonadotropním hypogonadizmem způsobí navození spermatogeneze.
- U mužů s NOA (pravděpodobnost nalezení spermií při TESE je přibližně 60–70 %, kryoprezervaci lze užít pro oddělené uchování spermií získaných při ICSI, což zabrání zbytečné hyperstimulaci partnerky. Kryoprezervace také umožňuje předejít opakovanému provádění procedur k získání spermií).
- V jakémkoliv případě nálezu spermií pomocí procedur umožňujících získání spermií, např. pokud selže zrušení vazektomie nebo v některých případech epididymální obstrukce, kterou nelze léčit pomocí operace.
- Pro uchování spermií před vazektomií – tuto službu nabízí jen málo klinik jako pojistku v případě, že pacient změní názor.
- Pro uchování spermií od dárce – kryoprezervace a 3–6měsíční karanténa snižují riziko přenosu infekce ze spermií od dárce, ve většině zemí se již čerstvé spermie neužívají.

## 14.4 Preventivní opatření a techniky

### 14.4.1 Zmrazení a rozmrazení

Techniky, které jsou dnes dostupné, nejsou optimální, neboť při kryoprezervaci a dlouhodobém skladování dochází k poškození buněk. K poškození dochází nejčastěji během zamrazovací a rozmrazovací fáze. Hlavní příčinou poškození během zamrazování je vznik ledových krystalů a dehydratace buněk způsobující narušení buněčné stěny a nitrobuňkových organel. Po rozmrazení dochází k signifikantnímu zhoršení morfologie, motility i vitality spermií a kryoprezervace zvyšuje riziko poškození DNA spermií [3–5,6].

dalšímu poškození dochází při kontaminaci vzorků mikroorganismy a při vyšší koncentraci superoxid radikálů [7,8]. Pro omezení tvorby ledových krystalů se před zmrazením přidává kryoprezervační roztok. K dispozici jsou různé druhy roztoků, z nichž většina obsahuje glycerol a albumin. Po zmrazení je tkáň ponořena do tekutého dusíku.

Pro omezení rizika poškození při zamrazování a rozmrazování byly vyvinuty nejruznější techniky.

Rychlá metoda [9,10]: Vzorek je před ponořením do tekutého dusíku ponechán 10 min ve fázi vypařování.

Pomalá metoda [11]: Vzorek je ve vypařovací fázi postupně ochlazován po dobu 40 min pomocí automatického zamrazovacího zařízení, které je nastaveno na ochlazování 1–10 °C/min.

Dostupné metody závisí na laboratorním vybavení. Ať již užíváme jakoukoliv zamrazovací techniku, je třeba ji testovat na dárcovských spermiích a vyšetřením po rozmrazovací fázi. Dále je třeba pravidelně provádět kontrolní testování.

Pravděpodobnost přežití spermií se snižuje spolu s prodlužující se dobou jejich skladování a spolu s opakováním zmrazovací-rozmrazovací fáze. Maximální doba pro skladování lidských spermií není známa, většina laboratoří a kontrolních komisí uvádí limit 10 let [12]. V některých případech však může být nutná delší doba skladování, např. u 17letého chlapce podstupujícího chemoterapii při léčbě testikulárního karcinomu.

### 14.4.2 Kryoprezervace velmi malého počtu spermií

Standardní kryoprezervace ve stéblech je účinný způsob uchování velkého počtu spermií, např. dárcovský inseminační program. MikroTESE však umožňuje získání pouze malého počtu spermií. V tomto případě je jednou možností zamrazení testikulární tkáně a získání spermií až po rozmrazení nebo zamrazení velmi malého počtu spermií. V případě, že jsou spermie zamrazeny ve stéblech, může být velmi obtížné je po rozmrazení nalézt. Lepším řešením je zamrazení spermií ve formě pelet [13] nebo umístění spermií do kontejneru [14].

### 14.4.3 Zjištění přítomnosti infekce a preventivní křížová zkouška

Skladování spermií ve stéblech je často užívaná metoda. Velké množství stébel je uloženo v kanystrech; stébla jsou naložena v tekutém dusíku. Kontaminace tekutého dusíku mikroorganismy způsobuje kontaminaci všech stébel. Nejrozšířenějším bezpečnostním opatřením je přijímání vzorků pouze od pacientů, jejichž ejakulát byl testován na přítomnost infekce. Dárcovské vzorky by měly být testovány na virové infekce (hepatitida B a C, HIV) a pohlavně přenosné infekce (C. trachomatis, gonorea, syfilis).

Dokud nejsou známy výsledky testování, je třeba vzorky uchovávat v karanténě [15] (<http://www.hfea.gov.uk/cps/rde/xchg/SID-3F57D79B-1F88B22E/hfea/hs.xsl/576.html>). Některé laboratoře užívají další bezpečnostní pojistku v podobě dvojitěho obalení stébel před zmrazením, tato metoda však představuje nadstandardní náklad, dokonce může ovlivnit proces zmrazení a snížit kvalitu vzorků po rozmrazení. V některých centrech se testuje také přítomnost cytomegalovirů (CMV) s možností odděleného skladování CMV-negativních a CMV-positivních vzorků.

Etický problém představuje skladování vzorků před chemoterapií u mužů, kteří jsou hepatitis- či HIV pozitivní. Jen málo klinik disponuje zařízením umožňujícím skladování HIV pozitivních vzorků. Účinnost antiretrovirových preparátů však



zvysuje počet HIV pozitivních mužů, kteří si přejí uchovat sperma. Další problém představuje riziko přenosu HIV na děti počaté HIV pozitivními spermii, protože přibližně v 5 % může dojít k selhání technik proplachu spermií.

#### 14.4.4 Preventivní opatření předcházející ztrátě skladovaného materiálu

Jakékoliv laboratorní zařízení umožňující dlouhodobé skladování biologického materiálu by mělo disponovat metodami, které zabraňují nepředvídané ztrátě materiálu způsobené selháním kontejneru. To platí zejména pro spermie u pacientů podstupujících sterilizující chemoterapii zhoubného nádoru, u nichž nebude možné získat žádné další spermie. Úroveň bezpečnostních opatření závisí na ceně a možnostech dané laboratoře. Pokud je to možné, doporučuje se dodržovat tato opatření:

- Všechny skladovací nádoby by měly být opatřeny poplašným systémem, který je aktivován v případě zvýšení teploty nebo úniku tekutého dusíku.
- Poplašný systém by měl upozornit službu konajícího laboratorního pracovníka, 24 hod denně 365 dní v roce.
- V ideálním případě by měla laboratoř vlastnit prázdný kontejner, do něhož by bylo možné přesunout vzorky po selhání skladovací nádoby.

#### 14.4.5 Vzorky „sirotků“

U pacientů s maligním onemocněním a v mnoha dalších situacích může před užitím skladovaných vzorků uplynout řada let. V průběhu této doby může majitel některého vzorku zemřít, nebo ho nelze nijak kontaktovat. Majitel tak po sobě zanechává tzv. sirotčí vzorky. Povinnost laboratoře a legální vlastnictví těchto vzorků může způsobovat značné potíže.

Nejlepším řešením je vyžádat si od vlastníka vzorku před, nebo hned po uskladnění prohlášení, které stanoví, jak se vzorkem naložit v případě úmrtí. V některých zemích takové vyjádření ukládá zákon. Možnosti nakládání vlastníka se vzorkem spermatu závisí na situaci a na právních normách daného státu, přičemž přicházejí v úvahu tyto možnosti:

- svolení ke zničení vzorku
- svolení k využití vzorku manželkou či partnerkou
- svolení k využití vzorku k výzkumným účelům
- svolení k poskytnutí/darování vzorku jinému infertilnímu páru.

#### 14.5 Biologické aspekty

Kryoprezervace způsobuje zhoršení kvality spermií. Po rozmrazení se motilita [16] i morfologie [17] spermií zhoršuje, dochází k poškození mitochondriálních akrozomů a bičíku spermií [19]. Studie z nedávné doby potvrzují některé souvislosti mezi těmito parametry. Zmrazení spermií zhoršuje motilitu spermií o 31 %, jejich morfologii o 37 % a aktivitu mitochondrií o 36 % [9]. Motilita souvisí se schopností rozmrazeného vzorku uplatnit se při IVF. Zlepšení lze dosáhnout výběrem subpopulace spermií s nejlepší motilitou a integritou DNA a jejich následným zmrazením v semenné plazmě [13].

#### 14.6 Závěr

Cílem kryoprezervace je zabezpečení úspěšného těhotenství prostřednictvím technik asistované reprodukce.

Techniky kryoprezervace dnes nejsou ani zdaleka optimální, v budoucnu bude nutné tyto metody vylepšit a zvýšit tak úspěšnost uchovávání spermií.

V případě specifických patologií nebo před tím, než pacient podstoupí operaci, chemoterapii nebo radioterapii, která může narušit jeho reprodukční funkci, by měl lékař pacientovi kryoprezervaci doporučit a důkladně objasnit.

V případě testikulární biopsie se doporučuje současná kryoprezervace.

#### 14.7 Doporučení

Kryoprezervaci ejakulátu je třeba nabídnout všem mužům, kteří jsou kandidáty na chemoterapii, ozařování či operační intervenci, která může narušit spermatogenezi nebo vyvolat ejakulační poruchy.

V případě, že kryoprezervace není dostupná v bydlišti pacienta, doporučuje se před zahájením terapie navštívit nejbližší kryoprezervační centrum.

Souhlas s kryoprezervací by měl zahrnovat i informace týkající se pacientova přání, jak se vzorkem nakládat po jeho úmrtí.

Je třeba dodržovat bezpečnostní opatření zabraňující přenosu virové, sexuální přenosné či jiné infekce skladovaného materiálu z dárce na příjemce a kontaminaci uchovaných vzorků. Tato opatření zahrnují testování pacienta, užívání rychlých metod testování a karanténu vzorků do doby, než jsou známy výsledky testů. Vzorky mužů pozitivních na HIV a hepatitidu by měly být skladovány v jiné nádobě než vzorky mužů bez prokázané infekce.

#### 14.8 Literatura

1. Bunge RG, Keettel WC, Sherman JK. Clinical use of frozen semen; report of four cases. *Fertil Steril* 1954;5(6):520-529.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=13210484&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=13210484&dopt=Abstract)
2. Saito K, Suzuki K, Iwasaki A, Yumura Y, Kubota Y. Sperm cryopreservation before cancer chemotherapy helps in the emotional battle against cancer. *Cancer* 2005;104(3):521-524.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=15968690&query\\_hl=20&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=15968690&query_hl=20&itool=pubmed_docsum)
3. Desrosiers P, Legare C, Leclerc P, Sullivan R. Membranous and structural damage that occur during cryopreservation of human sperm may be time-related events. *Fertil Steril* 2006;85(6):1744-1752.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=16643911&query\\_hl=23&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16643911&query_hl=23&itool=pubmed_docsum)
4. Donnelly ET, McClure N, Lewis SE. Cryopreservation of human semen and prepared sperm: effects on motility parameters and DNA integrity. *Fertil Steril* 2001;76(5):892-900.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=11704107&query\\_hl=26&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=11704107&query_hl=26&itool=pubmed_docsum)
5. Chohan KR, Griffin JT, Carrell DT. Evaluation of chromatin integrity in human sperm using acridine orange staining with different fixatives and after cryopreservation. *Andrologia* 2004;36(5):321-326.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=15458552&query\\_hl=28&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=15458552&query_hl=28&itool=pubmed_docsum)
6. Askari HA, Check JH, Peymer N, Bollendorf A. Effect of natural antioxidants tocopherol and ascorbic acids in maintenance of sperm activity during freeze-thaw process. *Arch Androl* 1994;33(1):11-15.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=7979804&query\\_hl=30&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=7979804&query_hl=30&itool=pubmed_docsum)
7. Smith KD, Steinberger E. Survival of spermatozoa in a human sperm bank. Effects of long-term storage in liquid nitrogen. *J Am Med Assoc* 1973;223(7):774-777.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=4739258&query\\_hl=133&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=4739258&query_hl=133&itool=pubmed_docsum)

8. Agarwal A, Said TM. Oxidative stress, DNA damage and apoptosis in male infertility: a clinical approach. *BJU Int* 2005;95(4):503-507.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=15705068&query\\_hl=37&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=15705068&query_hl=37&itool=pubmed_docsum)

9. Grischenko VI, Dunaevskaya AV, Babenko VI. Cryopreservation of human sperm using rapid cooling rates. *Cryo Letters* 2003;24(2):67-76.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=12819827&query\\_hl=39&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=12819827&query_hl=39&itool=pubmed_docsum)

10. Sherman JK, Bunge RG. Observations on preservation of human spermatozoa at low temperatures. *Proc Soc Exp Biol Med* 1953;82(4):686-688.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=13055973&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=13055973&dopt=Abstract)

11. Sawada Y, Ackerman D, Behrman SJ. Motility and respiration of human spermatozoa after cooling to various low temperatures. *Fertil Steril* 1967;18(6):775-781.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=6073928&query\\_hl=43&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=6073928&query_hl=43&itool=pubmed_docsum)

12. Henry MA, Noiles EE, Gao D, Mazur P, Critser JK. Cryopreservation of human spermatozoa. IV. The effects of cooling rate and warming rate on the maintenance of motility, plasma membrane integrity, and mitochondrial function. *Fertil Steril* 1993;60(5):911-918.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8224279&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8224279&dopt=Abstract)

13. Bahadur G, Ling KL, Hart R, Ralph D, Wafa R, Ashraf A, Jaman N, Mahmud S, Oyede AW. Semen quality and cryopreservation in adolescent cancer patients. *Hum Reprod* 2002;17(12):3157-3161.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=12456617&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12456617&dopt=Abstract)

14. Hallak J, Hendin BN, Thomas AJ Jr, Agarwal A. Investigation of fertilizing capacity of cryopreserved spermatozoa from patients with cancer. *J Urol* 1998;159(4):1217-1220.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=9507838&query\\_hl=49&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=9507838&query_hl=49&itool=pubmed_docsum)

15. Clarke GN. Sperm cryopreservation: is there a significant risk of cross-contamination? *Hum Reprod* 1999;14(12):2941-2943.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=10601075&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10601075&dopt=Abstract)

16. O'Connell M, McClure N, Lewis SE. The effects of cryopreservation on sperm morphology, motility and mitochondrial function. *Hum Reprod* 2002;17(3):704-709.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=11870124&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11870124&dopt=Abstract)

17. Woolley DM, Richardson DW. Ultrastructural injury to human spermatozoa after freezing and thawing. *J Reprod Fertil* 1978;53(2):389-394.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=567693&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=567693&dopt=Abstract)

18. Watson PF. Recent developments and concepts in the cryopreservation of spermatozoa and the assessment of their post-thawing function. *Reprod Fertil Dev* 1995;7(4):871-891.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=8711221&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8711221&dopt=Abstract)

**Tab. 17. Úroveň důkazu [1].**

úroveň	typ důkazu
Ia	důkaz je získán z metaanalýzy randomizovaných studií
Ib	důkaz je získán z výsledku alespoň 1 randomizované studie
Ila	důkaz je získán alespoň z 1 dobře formulované kontrolované studie bez randomizace
Ilb	důkaz je získán alespoň z 1 dalšího druhu dobře formulované kvazi-experimentální studie
III	důkaz je získán z dobře formulované, neexperimentální studie, jako například komparativní, korelační nebo případová studie
IV	důkazy založené na mínění skupiny expertů nebo na klinické zkušenosti respektovaných autorit

**Tab. 18. Stupně doporučení [1].**

stupeň	povaha doporučení
A	doporučení vychází z kvalitních a konzistentních klinických studií zahrnujících speciální doporučení a alespoň jednu randomizovanou studii
B	doporučení vychází z dobře vedených studií nezahrnujících randomizovanou studii
C	doporučení je stanoveno navzdory absenci přímo aplikovatelných studií dobré kvality

19. Donnelly ET, McClure N, Lewis SE. Cryopreservation of human semen and prepared sperm: effects on motility parameters and DNA integrity. *Fertil Steril* 2001;76(5):892-900.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=11704107&query\\_hl=56&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=11704107&query_hl=56&itool=pubmed_docsum)

CBP chronická bakteriální prostatitida/chronic bacterial prostatitis

CF cystická fibróza/cystic fibrosis

CFTR gen transmembránové iontové regulace cystické fibrózy/cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene

CIS karcinom in situ/carcinoma in situ

CMV cytomegalovirus

CPPS syndrom chronické pánevní bolesti/chronic pelvic pain syndrome

EPS prostatický exprimát/espressed prostatic excretion

FISH barevná fluorescenční hybridizace in situ/(multicolour) fluorescent in situ hybridization

HIV virus lidského imunodeficitu/human immunodeficiency virus

FSH folikuly stimulující hormon/follicle-stimulating hormone

GnRH gonadotropin uvolňující hormon/gonadotrophin-releasing hormone

hCG lidský chorionický gonadotropin/human chorionic gonadotrophin

hMG lidský menopauzální gonadotropin/human menopausal gonadotrophin

**15. ÚROVEŇ DŮKAZU A STUPEŇ DOPORUČENÍ GUIDELINES**

(viz tab. 17 a 18)

**15.1 Literatura**

1. Agency for Health Care Policy and Research. Clinical Practice Guidelines Development, Methodological Perspectives. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Washington DC, 1992, pp. 115-127.

**16. ZKRATKY UŽITÉ V TEXTU**

Seznam nezahrnuje nejběžnější zkratky

ABP akutní bakteriální prostatitida/acute bacterial prostatitis

ART techniky asistované reprodukce/assisted reproduction techniques

CAG cytosin-adenin-guanosin

CBAVD vrozená bilaterální absence chomovodu/congenital bilateral absence of the vas deferens

IBT	immunobead test	NIDDK	National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases	TESE	testikulární extrakce spermií/testicular sperm extraction
ICSI	intracytoplazmatická injekce spermií/intracytoplasmic sperm injection	NIH	National Institute of Health (Národní institut zdraví)	TEFNA	testikulární aspirace jemnou jehlou/testicular fine needle aspiration
IL-6	interleukin-6	NOA	neobstrukční azospermie/non-obstructive azospermia	TGCT	testikulární tumor ze zárodečných buněk/testicular germ cell tumour
IVF	oplození in-vitro/in-vitro fertilization	OA	obstrukční azospermie/obstructive azospermia	TM	testikulární mikrolitiáza/testicular microlithiasis
LH	luteinizační hormon/luteinizing hormone	OAT	oligo-asteno-teratozoospermie (syndrom)	TRUS	transuretrální ultrazvukové vyšetření/transurethral ultrasound
MAGI	infekce mužské přídatné žlázy/male accessory gland infection	SHBG	globulin vázající se na pohlavní hormon/sex hormone binding globulin	TURED	transuretrální resekce ejakulačních kanálků/transurethral resection of the ejaculatory ducts
MAR	smíšená antiglobulinová reakce/mixed antiglobulin reaction	SSRIs	selektivní inhibitory vychytávání serotoninu/selective serotonin reuptake inhibitors	WBC	leukocyty/white blood cells
MESA	mikrochirurgické odsávání spermií z epididymis/microsurgical epididymal sperm aspiration	STS	sequence tagged sites	VB1	první proud moči/first-voided urine
NBP	nebakteriální prostatitida/non-obacterial prostatitis				