

# Andrologie

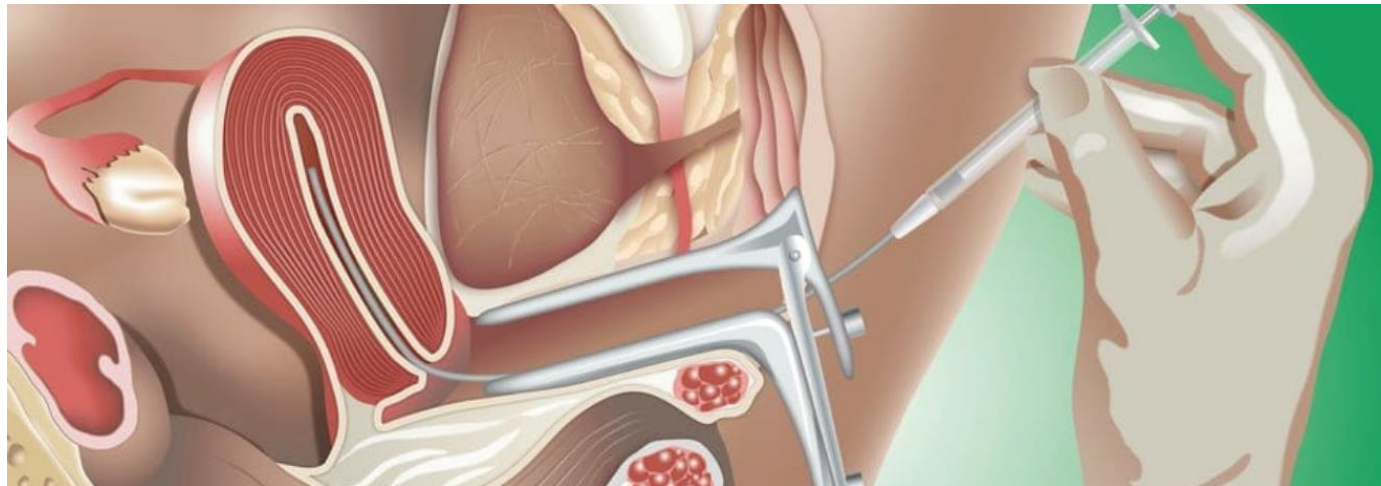
Soňa Kloudová

[sona.kloudova@med.muni.cz](mailto:sona.kloudova@med.muni.cz)

30.4.2024

# IUI

- předpoklad dobré motility spermií a optimální koncentrace spermií, negativní test na protilátky proti spermiím
- průchodnost vejcovodů!
- monitorning průběhu cyklu ultrazvukem, lze úspěšně kombinovat s časovanou ovulací (nebo i mírnou ovariální stimulací-riziko vícečetného těhotenství)
- poměrně nízká úspěšnost (cca 10% za předpokladu dobré průchodnosti vejcovodů a normálního spermiogramu)



- první metoda volby u párů optimálního věku, bez nejasného důvodu neplodnosti
- cílem je **zvýšit koncentraci motilních spermií ve vejcovodech v optimální dobu**
- výsledek ovlivňuje **kvalita spermií, věk muže i ženy, některé ultrazvukové parametry ženy, BMI muže**
- lze použít swim up i gradientní centrifugaci, MACS, mikrofluidní systém...
- je důležité ejakulát zpracovat co nejdříve po odběru, doba od zpracování do použití pro IUI nemá zásadní vliv
- Více než 5 miliónů motilních spermií v ejakulátu, více než milión progresivních spermií po zpracování
- Většina těhotenství se uskuteční v rámci prvních 3-4 pokusů

# Konvenční IVF

- Oplození klasickou metodou (kokultivace buněk)
- Předpoklad dobré kvality spermií i oocytů – ideální pro pár bez přechozí neúspěšné léčby
- Kontraindikace- nízké parametry spermií před nebo po separaci, protilátky proti spermiím, silná zona pellucida, kryokonzervované oocyty, PGT
- Dokonalá metoda selekce spermie – kapacitace, fertilizace...
- Polyspermie- průnik více spermií do oocytu (více prvojader) – u člověka se vyskytuje zřídka
- Je třeba regulovat počet spermií (i oocytů)
- Ve světě poměrně široce používaná metoda, počet jejich provedení však stále klesá

- Zisk jediného oocyty není kontraindikací k použití konvenční metody
- Spermie jsou kultivovány ve vhodném médiu s oocyty s kumulárními buňkami
- **Nutnost dobré pohyblivosti a progresu**
- 100 000- 150 000 spermií, přes noc (ale existují různé protokoly, pokud dojde k rychlému rozvolnění kumulárních buněk, je možné oocyty přemístit do čistého média již po několika hodinách)
- Hodnocení se provádí po 16-18 hodinách
- Správně fertilizovaný oocyt: **2 prvojádra a 2 polární tělíska (2PN , 2PB)**



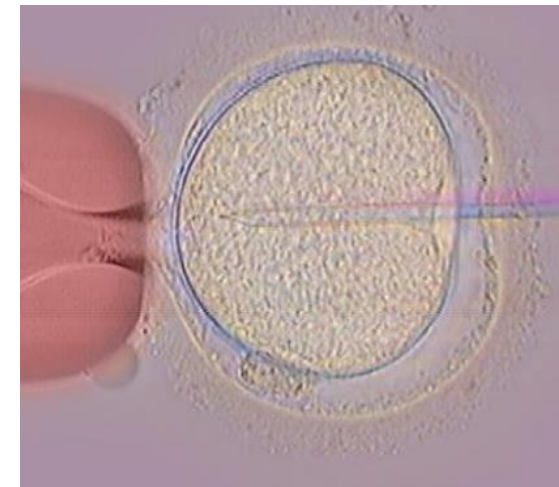
Lehcí deformovaná zygota



Zygota: 2PN, 2PB

# Intracytoplasmatická injekce spermie (ICSI)

- 1992, Palermo a kol. (1976 poprvé u savců Uehara a Yanagimachi)
- Vysoce úspěšná metoda-aplikace jedné spermie do cytoplasmy oocytu
- Nejpoužívanější metoda – ve světě 70-80 %
- V posledních letech je široce diskutováno její nadužívání
- Těžké andrologické faktory
- U pacientů s mírnou oligozoospermií (bez astenozoospermie) nebyl prokázán přínos v porovnání s konvenční metodou oplození
- Mírně zvýšené riziko vrozených vad a autismu - přesto se jedná o bezpečnou a účinnou metodu léčby neplodnosti
- Mnoho etických dilemat
- Na rozdíl o konvenčního a přirozeného oplození- do oocytu se dostávají struktury spermie, které se tam obvykle nevyskytují



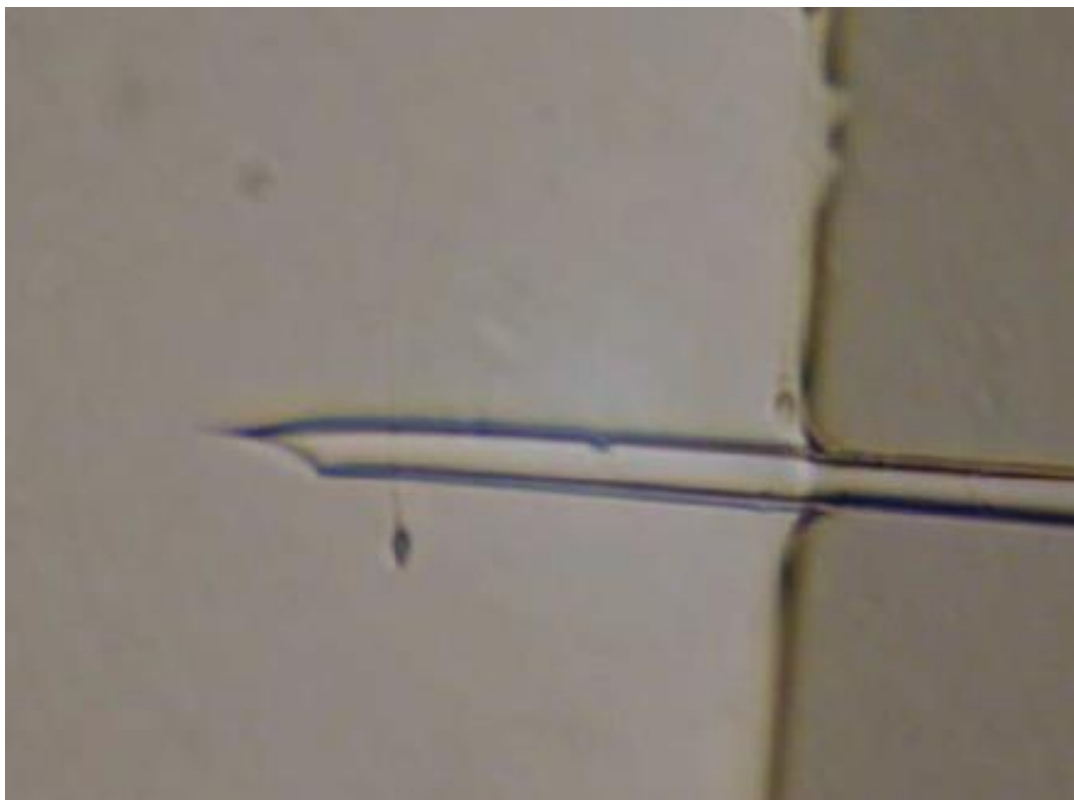
- Lze kombinovat s **výběrem spermie vazbou na hyaluronan (PICSI)** nebo s **morfologickou selekcí spermie (IMSI)**; předvýběr pomocí mikrofluidních systémů, Annexin V, LAISS (Laser assisted immotile sperm selection), aktivace pohybu metylxantiny (teofylin, pentoxifylin; inhibice fosfodiesterázy)
- Výběr lze uskutečnit s pomocí PLM – nižší podíl spermií s fragmentovanou DNA, spermie se správným průběhem akrozomální reakce (rutinně se neprovádí)
- **Selekce spermie embryologem** (narozdíl od konvenční metody)
- **Imobilizace spermie**- zalomení bičíku ICSI jehlou, zásadní pro úspěšnou fertilizaci –musí být důkladné
- Hodnocení se provádí po 16-18 hodinách
- 2PN, 2PB
- Absence kapacity a akrozomální reakce
- Aby došlo k dekonenzaci samčího jádra, musí být odstraněny struktury spermie, které se běžně v oocytu nevyskytují (akrozom, subakrozomální perinukleární theka)
- Nepravidelnosti v remodelaci buněčného jádra a v progresi buněčného cyklu



## Imobilizace spermie – klíčový faktor

Provádí se **narušením membrány bičíku** spermie pomocí icsační jehly (o dno misky)

-postupně dochází k narušení dalších částí membrán spermie → vstup dekonzenzačních faktorů z oocyty + uvolnění aktivačního faktoru do oocyty





**Table 5**

c-IVF versus ICSI in the absence of a male factor of infertility: summary of main findings.

<b>Indication</b>	<b>Main Findings</b>
Advanced maternal age	Most available data fail to demonstrate an advantage of ICSI over c-IVF in terms of fertilization rate, embryo development rate, pregnancy and live birth rates according to the insemination technique.
Decreased ovarian reserve	Fertilization rate, fertilization failure, implantation rate, clinical pregnancy rate and live birth rate are comparable after c-IVF and ICSI.
Endometriosis	A higher fertilization rate is reported using ICSI, without a significant advantage in terms of implantation rate, pregnancy rate, chemical pregnancy, clinical abortion and ongoing pregnancy rate compared to c-IVF.
Autoimmunity	Lower fertilization, clinical pregnancy and live birth rates are documented in partners of antisperm antibodies positive men treated with c-IVF. ICSI can overcome these issues. Superiority of ICSI over c-IVF in couples with thyroid autoimmunity has not been documented.
Preimplantation genetic testing	Comparable percentages of embryos with a complete diagnosis and comparable percentages of unaffected/transferable embryos are obtained with c-IVF and ICSI in cycles with genetic testing for aneuploidy. No significant differences in contamination rates of the washing medium samples after c-IVF or ICSI are reported.
Single oocyte retrievals	Fertilization, implantation and live birth rates per oocyte retrieval are comparable using c-IVF or ICSI.

# The Vienna consensus: report of an expert meeting on the development of ART laboratory performance indicators

## ESHRE Special Interest Group of Embryology and Alpha Scientists in Reproductive Medicine <sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> European Society of Human Reproduction and Embryology, Meerstraat 60, B-1852 Grimbergen, Belgium

<sup>b</sup> ALPHA Scientists in Reproductive Medicine, 19 Mayıs Mah. 19 Mayıs Cad. Nova Baran Center No:4 34360 Sisli, Istanbul, Turkey

**Table 3 – Performance indicators.**

Performance Indicator	Calculation	Competency value	Benchmark value
Sperm motility post-preparation (for IVF and IUI)	$\frac{\text{progressively motile sperm}}{\text{all sperm counted}} \times 100$	90%	≥95%
IVF polyspermy rate	$\frac{\text{no. fertilized oocytes with } > 2\text{PN}}{\text{no. COC inseminated}} \times 100$		<6%
1PN rate (IVF)	$\frac{\text{no. 1PN oocytes}}{\text{no. COC inseminated}} \times 100$		<5%
1PN rate (ICSI)	$\frac{\text{no. 1PN oocytes}}{\text{no. MII oocytes injected}} \times 100$		<3%
Good blastocyst development rate	$\frac{\text{no. good quality blastocysts on Day 5}}{\text{no. 2PN/2PB oocytes on Day 1}} \times 100$	≥30%	≥40%

COC = cumulus-oocyte complexes; ICSI = intracytoplasmic sperm injection; IUI = intrauterine insemination; PB = polar body; PN = pronucleus.

**Table 4 – Key performance indicators.**

Key performance indicator	Calculation	Competency value	Benchmark value
ICSI damage rate	$\frac{\text{no. damaged or degenerated}}{\text{all oocytes injected}} \times 100$	≤10%	≤5%
ICSI normal fertilization rate	$\frac{\text{no. oocytes with 2PN and 2PB}}{\text{no. MII oocytes injected}} \times 100$	≥65%	≥80%
IVF normal fertilization rate	$\frac{\text{no. oocytes with 2PN and 2PB}}{\text{no. COC inseminated}} \times 100$	≥60%	≥75%
Failed fertilization rate (IVF)	$\frac{\text{no. cycles with no evidence of fert'n}}{\text{no. of stimulated IVF cycles}} \times 100$		<5%

# Faktory negativně ovlivňující kvalitu spermií

- Imunologické, genetické, anatomické, životní styl a environmentální faktory
- U environmentálních faktorů a faktorů životního stylu mechanismy vlivu nejsou plně objasněny: endogenní disruptory, aberantní DNA metylace, abnormální hladiny zinku v semenné plazmě, morfologické poškození spermií
- Celosvětový pokles průměrného počtu spermií v posledních dekádách (v Evropě o 32,5% za posledních 50 let) – studie se různí, většina však pokles potvrzuje

## Imunologické faktory

- Protilátky proti spermiím (Anti-sperm Antibodies, ASA) –ze strany partnerky i ze strany muže

## Genetické faktory

- abnormality karyotypu:

**47,XXY (Klinefelterův syndrom):** nejčastější genetická příčina mužské neplodnosti, jedincům diagnostikována azoospermie či oligozoospermie

**47,XYY:** zvýšená aneuploidie spermií

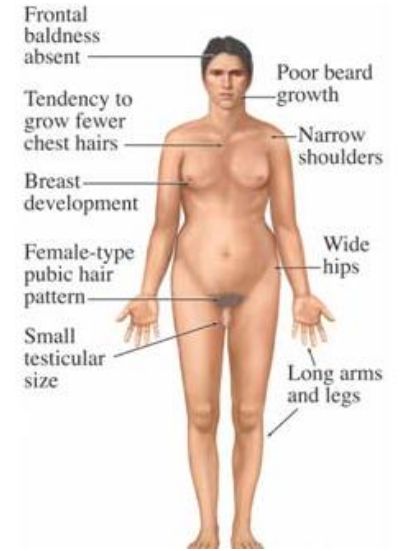
**46,XX s mužským fenotypem:** azoospermie, atrofie varlat

**aberrace chromozomu Y (delece, inverze, translokace):** oligozoospermie –

- genové mutace:

**X-vázané mutace:** mutace KAL1 genu, mutace androgenního receptoru → azoospermie či oligozoospermie

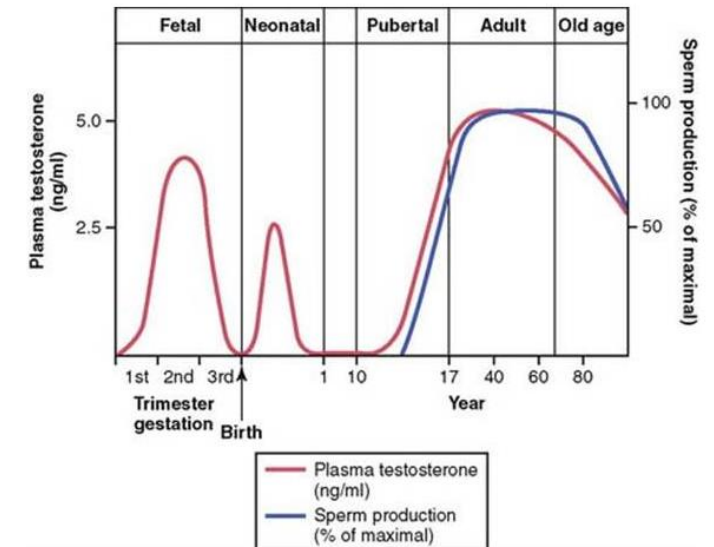
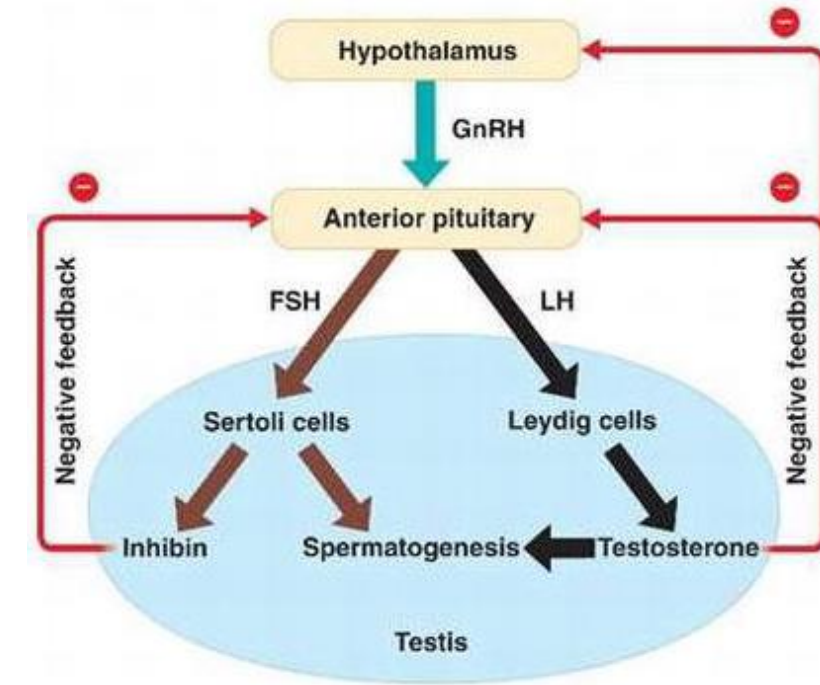
**autozomální genové mutace:** azoospermie, oligozoospermie, astenozoospermie, teratozoospermie, spermatogenní poruchy



[https://www.wikiskripta.eu/w/Klinefelter%C5%AFv\\_syndrom#/media/Soubor:Klinefelter's\\_syndrome.jpg](https://www.wikiskripta.eu/w/Klinefelter%C5%AFv_syndrom#/media/Soubor:Klinefelter's_syndrome.jpg)

## Hormonální faktory

- **hypotalamus-hypofýza-varlata** -2-5% případů neplodnosti
  - hypotalamus sekretuje **gonadoliberin (GnRH)**, který tak stimuluje adenohipofýzu k produkci gonádotropinů, tedy **folikuly stimulačního hormonu (FSH)** a **luteinizačního hormonu (LH)**. FSH stimuluje spermatogoniální proliferaci a meiózu II, ovlivňuje aktivitu **Sertoliho buněk** → produkce **ABP** ovlivňujícího hladinu **testosteronu** v semenotvorných kanálcích. LH působí na intersticiální **Leydigovy buňky** produkující cAMP → aktivace PKA → podpora sekrece testosteronu. Testosteron stimuluje **Sertoliho buňky**; testosteron a jeho redukováná forma - **dihydrotestosteron** je ovlivňuje embryonální vývoj genitálií a funkci prostaty
- **činnost štítné žlázy** - snížená motilita spermií, sexuální a erektilní dysfunkce



## Anatomické defekty

**Kryptorchismus** - nejčastější - 3 % donošených a 30 % předčasně narozených chlapců; nesprávný sestupu varlat (2.- 8. embryonálního měsíce vývoje) - v břišní, tříselné nebo nadšourkové oblasti; ektopický kryptorchismus (mimo dráhu fyziologického sestupu) v oblasti perinea, třísel, penisu, vzácněji i v oblasti přední břišní stěny; chirurgicky řešitelné

**Hypospadiie**- druhá nejčastější vada, rozštěp močové trubice na ventrální straně penisu v důsledku nedokonalého uzavření struktur –chirurgicky řešitelné

**Varikokéla** - rozšíření žilní pleteně vedoucí krev z varlat

**Ageneze varlat** – jejich úplné chybění

**Testikulární hypoplazie** – jejich nedovyvinutí

**Fúze varlat**

**Polyorchidie** – nadpočetné varle v šourku nebo ektopicky

**Rakovina varlat nebo prostaty**

**Orchitis**-zánět varlat

**Neprůchodnost chámovodů** – chirurgický odběr spermií



## Toxiny z životního prostředí - vliv množství a délky expozice

- **Chemikálie narušující endokrinní systém** (polychlorované bifenyly, bisfenol A, ftalát)
  - **Polychlorované bifenyly**- snižují motilitu, vitalitu i morfologii spermií, způsobují anatomické defekty v průběhu embryogeneze (zúžení lumen semenotvorných kanálků)
  - **Bisfenol A** – snižuje koncentraci a motilitu spermií, atrofie varlat, hyperftofie prostaty, narušení hemotestikulární bariéry
  - **Ftaláty** – snížená motilita, poškozením DNA spermií, apoptóza, kryptorchismus
- **Herbicidy a pesticidy** (organofosfáty, dichlordifenyl-dichloretylen) - snížený počet spermií, motilita, morfologie a vitalita spermií, poškození DNA spermií, degenerace semenotvorných kanálků a snížení antioxidantní aktivity ve varlatech
- **Těžké kovy** (olovo, rtuť nebo kadmium) – oxidační stres - snížení koncentrace a motility spermií, výfukové a průmyslové plyny, snížení morfologie a integrity DNA spermií

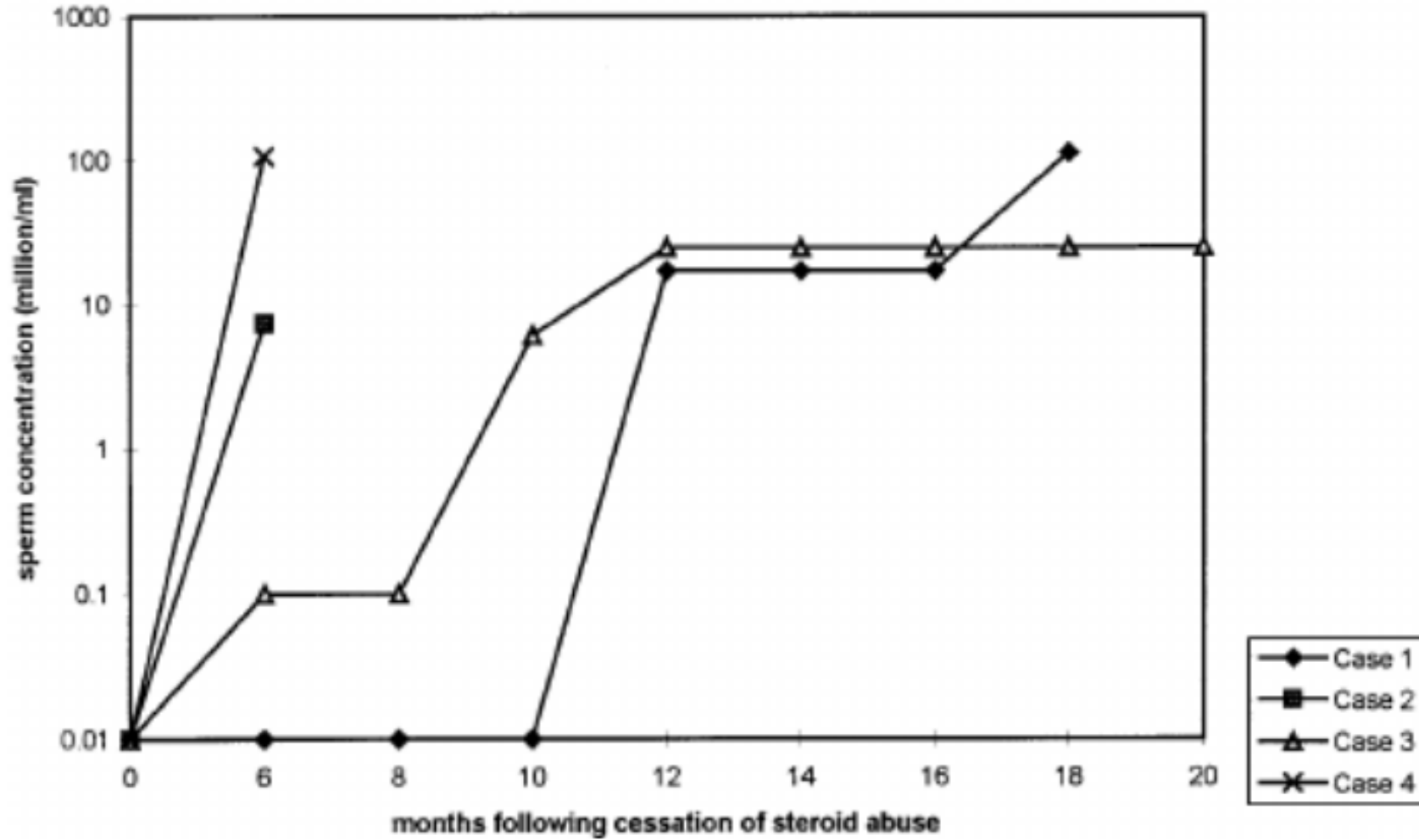


## Faktory spojené s životním stylem

- vedou k akumulaci toxických látek a negativně ovlivňují celý organismus

- nevyvážená strava- obezita
- kouření, konzumace alkoholu
- užívání některých léků (alfablokátory, antiderpesiva, chemoterapeutika, dlouhodobé užívání opioidů, některá antibiotika, antiepileptika...)
- užívání anabolických steroidů (→ suprese endogenní produkce testosteronu) !!!
- nedostatek pohybu, psychická nerovnováha
- vysoká fyzická aktivita (motilita spermií), rekreační zvýšená fyzická aktivita prospívá 😊
- nadměrné vystavení teple –notebook na klíně, těsné spodní prádlo (snížená koncentrace a motilita spermií), sedavé zaměstnání, pravidelné saunování (snížená koncentrace spermií)
- expozice radiofrekvenčnímu elektromagnetickému záření (mobil, wifi) ??

### Spontaneous return to normal sperm concentration



The spontaneous return of sperm concentration to normal values during abstinence from steroid abuse.