

MUDr. Jan Novák, FEBU, FECSM

REPRODUKČNÍ MEDICÍNA
nejen
PRO UROLOGY

MAXDORF
JESSENIUS

1 ÚVOD

MINIMUM PRO PRAXI

- neplodnost je diagnózou páru, kterému se nepodaří otěhotnět během jednoho roku pravidelného nechráněného pohlavního styku
- dobrý fertilitní status jednoho z partnerů může kompenzovat subnormální hodnoty parametrů druhého z partnerů
- s neplodností se potýká 15 % párů ve vyspělých zemích
- partnerka, respektive její věk, gynekologický nález a kvalita oocytů jsou nejdůležitějším prediktivním faktorem neplodného páru
- s věkem ženy přirozeně klesá její plodnost, přičemž po 35. roce věku ženy se tento proces zrychluje

Neplodnost, angl. infertility, je dle Světové zdravotnické organizace (WHO – World Health Organization) definována jako stav, kdy pár není schopen dosáhnout koncepce v horizontu jednoho roku při pravidelném nechráněném pohlavním styku [1].

POZNÁMKY

- Pro úplnost doplníme, že v českém písemnictví se tradičně vedle „infertility“ rozlišuje ještě pojem „sterilita“, přičemž **infertilita** znamená neschopnost donosit vitální plod, kdežto **sterilita** neschopnost otěhotnět. Byla-li žena již v minulosti těhotná, bez ohledu na to, zdali porodila vitální plod či potratila, rozdělujeme sterilitu na primární a sekundární.
- Definice **pravidelného pohlavního styku** sice není nikde jasně stanovena, ale tradičně je za ni považována frekvence **2- až 3krát týdně**, což s ohledem na populační změny sexuálního chování, jichž jsme svědky v posledních dekádách, může být ve výsledku hlavní příčinou neplodnosti páru [2].
- Někteří autoři dokonce hovoří, nedaří-li se jedinci nalézt partnera k založení rodiny, o **sociální neplodnosti** [3].

V porovnání s ostatními diagnózami je neplodnost unikátní tím, že se vždy jedná o **diagnózu páru**, tedy konkrétního muže a konkrétní ženy – důvodem, proč je nutné posuzovat celý pár jako ce-

lek, je skutečnost, že dobrý fertilní status jednoho z partnerů může kompenzovat subnormální hodnoty parametrů druhého z partnerů, takže se neplodnost u takového páru nemusí vůbec projevit. I navzdory výše uvedenému 10. revize Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN-10) vymezuje poněkud nepřesně neplodnost ženskou (N97.0, .1, .2, .3, .4, .8 a .9 podle příčiny) a mužskou (N46) [4].

Na rozdíl od onkologických diagnóz, jejichž léčba se hodnotí pomocí jasně definovaných funkčních či morfologických „outcome“ parametrů jako např. doba do biochemické, symptomatické či radiologické progresse, 5leté, 10leté či celkové přežití atd., je hodnocení efektu léčby neplodnosti komplikované těmito skutečnostmi:

- Základním vyšetřením k posouzení mužského fertilního potenciálu je spermioqram, jehož parametry v čase mohou značně kolísat, a to i u zdravých mužů – nemusí být tedy zřejmé, zdali nastalé změny jsou vlivem námi posuzované intervence, nebo se jedná o přirozenou fluktuaci hodnot.
- Až u 30–40 % mužů [1] není zjištěna příčina snížené kvality ejakulátu (idiopatická infertilita) – lze tedy předpokládat vliv dosud nepoznaných faktorů majících negativní vliv na mužský fertilní potenciál.
- Alterace parametrů je nespecifická, tedy pouze na základě nálezu spermioqramu nelze ve většině případů usuzovat na příčinu. V praxi to také znamená, že námi předpokládaná příčina (např. varikokéla) nemusí nutně být skutečnou příčinou alterace parametrů, a tudíž nemáme jistotu, že plánovaná intervence povede ke zlepšení nálezu.
- Výsledek jakýchkoli intervencí lze posuzovat po dozrání alespoň jedné nové generace spermií, tedy nejdříve za 74 dní, což je jejich generační doba (+ cca 12 dní maturace v nadvarleti) [5]. Za tuto dobu však lze předpokládat vliv dalších, obtížně definovatelných faktorů.
- Parametry spermioqramu nemusí vždy korelovat s pravděpodobností, že se ženě podaří otěhotnět. Cílem léčby neplodnosti tedy v konečném důsledku není zlepšení parametrů spermioqramu, ale úspěšné otěhotnění partnerky.
- Nehomogenita výsledných dat může být zaviněna nedůsledným rozlišováním preklinické gravidity verifikované na základě pouze pozitivního těhotenského testu (tzv. biochemická gravidita – až

30 % žen spontánně potratí), klinické gravidity na základě ultrasonograficky verifikovaného gestačního váčku (až 25 % žen potratí do 12. týdne gravidity) a konečně porodem vitálního plodu [4].

- Velmi zásadním a interindividuálně značně proměnlivým faktorem je charakteristika partnerky – její věk, gynekologický náález a kvalita jejích oocytů [1].
- Jelikož pohlavní styk je ve vztahu ke graviditě *conditio sine qua non*, nesmíme opomínat ani tento významný faktor, především ve smyslu frekvence.

Výše uvedené skutečnosti komplikují provedení randomizovaných dvojité zaslepených studií, na základě čehož množství a síla důkazů (angl. level of evidence) uvedených v Doporučených postupech Evropské urologické společnosti (EAU – European Association of Urology) [1] je menší v porovnání např. s výše zmíněnými onkologickými diagnózami.

S neplodností se potýká až **15 % párů** ve vyspělých zemích. Každý osmý pár má problém s početím prvního potomka, ale s početím druhého a dalšího potomka má problém již každý šestý pár. Tři procenta žen zůstávají nedobrovolně bezdětnými [6].

Mezi prediktivní faktory mužského faktoru neplodnosti páru patří:

- délka trvání neplodnosti
- typ neplodnosti ve smyslu primární × sekundární
- hodnoty spermiogramu
- a konečně věk partnerky

Posledně jmenovaný, tedy **věk partnerky**, je tím nejdůležitějším prediktivním faktorem neplodnosti páru, což dokládá fyziologický pokles „implantation rate“, k jehož akceleraci dochází po 35. roce věku ženy [4].

POZNÁMKA

- Důsledkem dále popsaného demografického vývoje (viz rámeček Pamatuj), kdy je založení rodiny odkládáno na období, které je z reprodukčně medicínského hlediska méně příznivé, a především díky zlepšení výsledků kryokonzervace oocytů pomocí metody zvané vitifikace, byl vznik tzv. **social freezingu**. Při nejmenším v počátcích se jednalo o eticky diskutabilní postup, kdy žena podstupovala invazivní metody v podobě hormonální stimulace a následného odběru vajíček [8], aby byla k dispozici pro případné pozdější použití v rámci metod asistované reprodukce, ale v dnešní době se jedná o službu běžně nabízenou většinou center asistované reprodukce.

PAMATUJ

- » V porovnání s 25letou ženou klesá fertilitní potenciál 35leté ženy na polovinu, 38leté na čtvrtinu a 40leté na přibližně 5 procent [1].
- » Vezmeme-li v potaz, že pravděpodobnost otěhotnění na jeden menstruační cyklus u 25letého páru, kdy on má excelentní spermioqram a ona pravidelně ovuluje zdravé oocyty, je 15–20 %, tedy přibližně 1/6, je výše uvedený **věkem podmíněný pokles fertility** o to více alarmující. Obrazně takový pár hází hrací kostkou a padne-li šestka, žena otěhotní. Stejný pár o 10 let později, tedy je-li ženě 35 let a oba mají stále fyziologický nález, hází kostkou o 12 stěnách a o další pouze 3 roky později, tedy v jejich 38 letech, kostkou dokonce o 24 stěnách [4].
- » Uvedené hodnoty se pochopitelně mohou interindividuálně značně lišit, protože biologický věk nemusí vždy korelovat s kalendářním věkem, a tudíž i ženy v páté dekádě mohou otěhotnět neplánovaně.
- » Uvedené hodnoty také dokládají, že se během vyšetření muže z neplodného páru v žádném případě nesmíme opomenout dotázat na **věk partnerky**, protože významným způsobem určuje náš výsledný postup. Čím je věk partnerky vyšší, respektive čím je její gynekologický nález ve smyslu **ovariální rezervy** méně příznivý, tím spíše odesíláme pár co nejdříve k dalšímu řešení neplodnosti metodami asistované reprodukce.
- » Indikace muže, jehož partnerka je z pohledu reprodukční medicíny vyššího věku, např. k chirurgickému řešení varikokély a následně čekání na případný benefit takové intervence (s ohledem na generační dobu spermií to může být až šest měsíců) povede pouze k prodlení v řešení neplodnosti páru metodami asistované reprodukce a ve výsledku výrazně sníží šanci páru na otěhotnění.
- » Současný demografický trend, kdy páry odkládají svůj reprodukční záměr z důvodu realizace profesních a kariérních ambicí, dokládají data Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS ČR), dle nichž podíl rodiček starších 35 let stoupl od roku 2001 z 6,7 na 22,4 % v roce 2021 [7]. Přibližně 3 % dětí se rodí po užití metody *in vitro* fertilizace (IVF). Přesná data, kolik dětí se rodí po jakékoli asistované reprodukci, tedy včetně méně invazivních metod – intrauterinní inseminace (IUI) či stimulace ovulace klomifen citrátem – nejsou k dispozici, neboť metody mohou provádět i ambulantní gynekologové, kteří nemají povinnost data evidovat.

2 PÉČE O NEPLODNÝ PÁR V MINULOSTI A DNES

MINIMUM PRO PRAXI

- nutný multidisciplinární přístup – dnes typicky v rámci center asistované reprodukce
- andrologický faktor neplodnosti (sám či v kombinaci s příčinami na straně partnerky) se vyskytuje až u poloviny neplodných párů
- role urologa v péči o neplodný pár spočívá v diagnostice, případné terapii a následné dispenzarizaci mužů se sníženým fertilitním potenciálem s cílem deeskalovat náročnost metod asistované reprodukce

V českých zemích má péče o neplodné páry dlouhou tradici. Historicky byly tyto páry vyšetřovány a léčeny sexuology, což dokládá monografie *Lidská plodnost a její poruchy* [9] vydaná roku 1964 prof. MUDr. Josefem Hyniem, DrSc. (1900–1989), dlouholetým přednostou Sexuologického ústavu 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy (nejstarší univerzitní pracoviště svého druhu na světě založené roku 1921). Česká sexuologická škola vždy prosazovala **multidisciplinární přístup** k lidské sexualitě [10] včetně poruch plodnosti, což potvrzuje i anotace výše uvedené 60 let staré monografie [9]:

„Neplodnost manželství se přičítala odedávna výhradně pouze ženě. V době patriarchátu byla považována za těžkou závadu ženy. Takovýto názor na neplodnost manželství přetrvával dlouhou dobu v lidské společnosti. Dnes víme, že příčinu neplodného manželství nutno alespoň ve 40 % hledat u muže. Odhaduje se, že v 50 % je závada u ženy, ve 40 % u muže a v 10 % u obou manželů. Proto vyšetřovat a léčit neplodnost pouze u ženy je naprosto nesprávné. Poněvadž závady plodnosti jsou u obou pohlaví velkou většinou naprosto rozdílného rázu, je nutné, aby neplodností ženy se zabýval gynekolog, neplodností muže pak androlog. Práce obou musí být společná, musí se vzájemně doplňovat.“

I více než půl století od vydání výše uvedené publikace stále platí, že tzv. **androgický faktor**, buď sám či v kombinaci s příčinami na straně partnerky, se vyskytuje až u poloviny neplodných párů. Z tohoto důvodu je role urologa-androloga v péči o takové páry nezastupitelná a jeho úkol spočívá v diagnostice, případné terapii a následné dispenzarizaci těchto mužů s cílem deeskalovat náročnost metod asistované reprodukce. Tomuto odpovídá i současný trend na poli reprodukční medicíny, kdy na muže již není nahlíženo jako na pouhý zdroj spermií, jak tomu bylo především po příchodu techniky intracytoplasmic sperm injection (ICSI), kdy ke koncepci nově stačila obrazně jediná spermie.

V současné době je péče o **neplodné páry jako celek** soustředěna do **center asistované reprodukce**, kde vzájemně spolupracují reprodukční gynekologové, urologové-andrologové, embryologové, genetici, imunologové, případně endokrinologové či psychologové; lékaři se specializovanou způsobilostí v oboru Gynekologie a porodnictví mohou navíc absolvováním dvouletého vzdělávacího programu získat zvláštní specializovanou způsobilost v nástavbovém oboru **Reprodukční medicína**. Činnost jednotlivých pracovišť je monitorována Národním registrem reprodukčního zdraví (NRRZ), respektive jeho modulem asistované reprodukce [4].

3 SPERMIOGRAM

MINIMUM PRO PRAXI

- spermioqram coby nativní mikroskopické vyšetření ejakulátu je základním vyšetřením k zhodnocení fertálního potenciálu muže
- referenční hodnoty spermioqramu jsou stanoveny a pravidelně aktualizovány Světovou zdravotnickou organizací (WHO)
- kvalita ejakulátu může být zhoršena přítomností antispermatických protilátek
- je snaha implementovat do klinické praxe podrobnější vyšetření ejakulátu k zpřesnění diagnostiky
- nejpřesnějším markerem mužské plodnosti je v současné době stanovení fragmentace spermatické DNA

3.1 KLASICKÝ SPERMIOGRAM

Základním andrologickým vyšetřením je nativní mikroskopické vyšetření ejakulátu po 2- až 7denní sexuální abstinenci – tzv. **spermioqram** – provedené podle 6. vydání WHO manuálu pro vyšetření a zpracování lidského spermatu z roku 2021 [11]. I přes vědecký pokrok nejen v medicíně je při vyšetření spermioqramu za **zlatý standard** stále považován manuální odečet nativního preparátu ve světelném mikroskopu (obr. 3.1), přestože již byly vytvořeny počítačové systémy computer-aided sperm analysis (CASA), jejichž masovějšímu rozšíření i přes poměrně vysokou přesnost brání především nemalé pořizovací náklady [12].

Při vyšetření, které je v klasické podobě prováděno pomocí **kalibrované** (nejčastěji Maklerovy) **komůrky** 30 minut po odběru materiálu, jsou hodnoceny nejprve fyzikální vlastnosti ejakulátu ve smyslu jeho vzhledu, objemu, pH, viskozity a doby do zkapalnění, a dále mikroskopicky morfologické vlastnosti spermií, a sice



Obr. 3.1 Spermie nativně ve světelném mikroskopu při 400násobném zvětšení (s laskavým svolením Ing. Radomíra Křena, Ph.D.)

jejich koncentrace, potažmo také celkový počet po vynásobení objemem, motilita, vitalita a zastoupení morfologicky (ab)normálních spermií a tzv. kulatých buněk (tab. 3.1).

POZNÁMKA

- Poslední vydání WHO manuálu pro vyšetření a zpracování lidského spermatu z roku 2021 níže uvedená řecká označení sice již neuvádí, ale pro jejich široké rozšíření je zde uvádíme (s hodnotami podle předchozího vydání WHO manuálu z roku 2010 [13]), protože bez jejich výčtu by výklad o spermioqramu nebyl kompletní.

K popisu spermioqramu se tradičně používá **semikvantitativní hodnocení** pomocí řeckých předpon *oligo-* (koncentrace spermií < 15 mil/ml), *astheno-* (< 32% progresivně motilních spermií) a *terato-* (< 4% morfologicky normálních spermií), vzájemně kombinovatelných, následovaných koncovkou *-zoospermia* (relikt z doby 17. století, kdy nizozemský obchodník s textiliemi Antoni

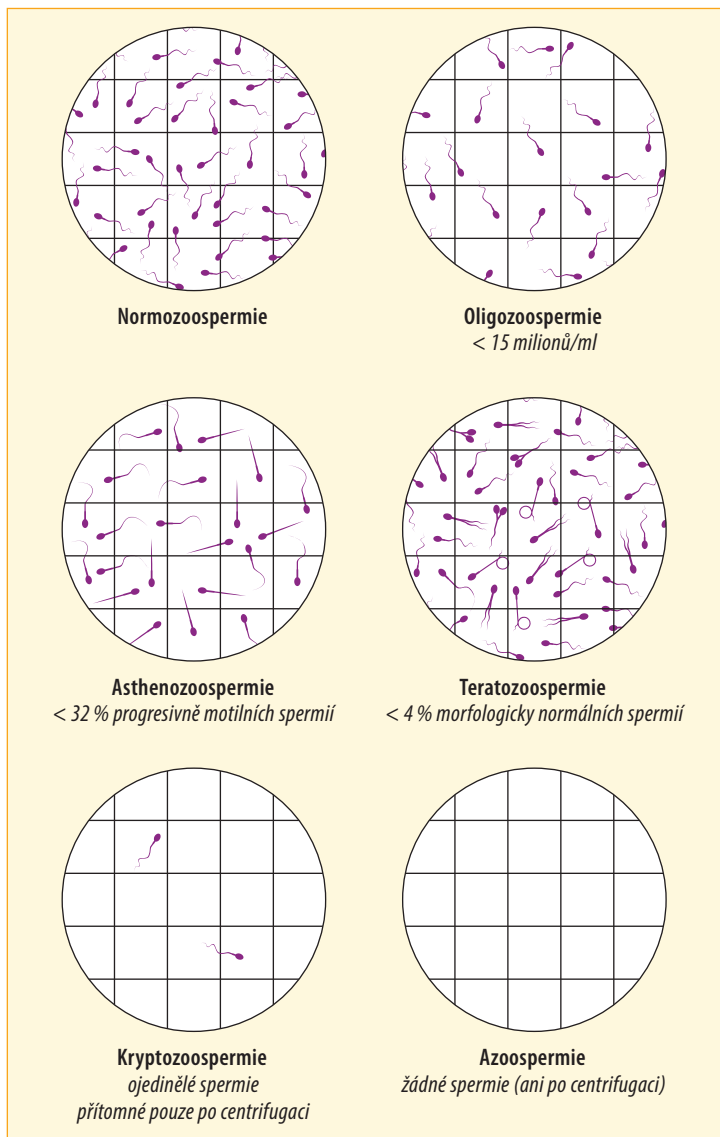
■ **Tabulka 3.1** Fyziologické hodnoty spermiogramu dle 6. vydání WHO manuálu [11]

Parametr	Dolní referenční limit (5. percentil)
objem	> 1,4 ml
celkový počet spermií	> 39 mil
koncentrace spermií	> 16 mil/ml
celková motilita (PR+NP)	> 42 %
progresivní motilita (PR)	> 30 %
vitalita	> 54 %
morfologicky normální spermie	> 4 %
pH	> 7,2
leukocyty	< 1 mil/ml
MAR test	v aktuálním vydání limity ponechány na jednotlivých laboratořích, v předchozím vydání < 50 %
Immunobead test	
zinek	≥ 2,4 μmol na ejakulát
fruktóza	≥ 13 μmol na ejakulát
neutrální α-glukosidáza	≥ 20 mU na ejakulát

MAR – mixed antiglobulin reaction, NP – neprogresivní motilita

van Leeuwenhoek, považovaný za vynálezce mikroskopu, pozoroval svým jednoočkovým mikroskopem ejakulát a spermie mylně považoval za živočichy žijící v seminální plazmě – původně tedy *spermatozoa* [12]) (obr. 3.2). Nález *oligoastheneratozoospermie* bývá také označován jako *OAT syndrom* [1].

Motilita spermií je označována zkratkami *PR* (progresivní motilita), *NP* (neprogresivní motilita), *PR+NP* (celková motilita) a *IM* (imotilní). Poslední vydání WHO manuálu však doporučuje návrat k podrobnějšímu označení *a* (rychle progresivní), *b* (pomalu progresivní), *c* (neprogresivní) a *d* (imotilní) [11], kdy progresivně motilní spermie jsou subkategorizovány podle míry progresivity, protože absence rychle progresivních spermií se jeví jako klinicky významná [1].



Obr. 3.2 Semikvantitativní hodnocení spermioqramu

PATOLOGIE SPERMIOGRAMU – DŮLEŽITÉ POJMY

Přípona -zoospermie označuje stavy týkající se spermií:

- **normozoospermie** – normální spermioqram
- **oligozoospermie** – nízký počet spermií
- **asthenozoospermie** – nízký podíl progresivně motilních spermií
- **teratozoospermie** – vysoký podíl morfologicky abnormálních spermií
- **kryptozoospermie** – přítomnost spermií až po centrifugaci ejakulátu
- **azoospermie** – absence spermií v ejakulátu
- **nekrozoospermie** – přítomnost pouze neživých spermií

Přípona -spermie označuje stavy týkající se ejakulátu:

- **aspermie** – absence ejakulátu jako takového
- **hypospermie** – nízký objem ejakulátu
- **hemospermie, hematospermie** – přítomnost erytrocytů v ejakulátu
- **leukospermie, pyospermie** – přítomnost leukocytů v ejakulátu
- **melanospermie** – černé zbarvení ejakulátu

další podrobnosti v textu a v obr. 3.2

Je nutné důsledně rozlišovat mezi stavy označovanými *-zoospermia* (týká se spermií) a pouze *-spermia* (týká se ejakulátu), aby nedocházelo k záměně pojmů *azoospermia* označující absenci spermií v ejakulátu a *aspermia* označující absenci ejakulátu jako takového, tedy extrémní případ *hypospermie* označující nízký objem ejakulátu.

Dalšími pojmy charakterizujícími nález v ejakulátu jsou *kryptozoospermia* (přítomnost spermií až po centrifugaci ejakulátu při relativní centrifugační síle 3000× g po dobu 15 minut) a *nekrozoospermia* (přítomnost pouze neživých spermií). Přítomnost erytrocytů v ejakulátu je označována jako *hem(at)ospermia*. Černé zbarvení ejakulátu – *melanospermia* – je anekdoticky popisováno u melanomu hrdla močového měchýře [14].

Jsou-li v ejakulátu zjištěny leukocyty, hovoříme o *leuko-* či *pyo-* *spermii* – je nutné mít na paměti, že nativně jsou leukocyty mikroskopicky neodlišitelné od spermatid (společně popisované jako tzv.

kulaté buňky). Pro jejich přesné určení je nutné využít specifických markerů – např. myeloperoxidázu či CD45 přítomné výhradně u leukocytů [15] (viz obr. 3.1).

Referenční hodnoty spermioqramu jsou získávány a pravidelně aktualizovány (naposledy v roce 2021) na základě dat z **populační studie** čítající přibližně 3500 mužů různých etnik, kteří se během posledního roku v době jejího trvání stali otci. Jako limit je pak určen 5. dolní percentil změřených hodnot. Je tedy zřejmé, že referenční meze jsou pouze **arbitrárně určené hodnoty** a že i subnormální hodnoty některého z parametrů nevylučují možnost spontánní koncepce, neboť je nutné brát v potaz i fertilní potenciál partnerky a posuzovat pár jako celek, jak již bylo několikrát uvedeno [4].

Naopak hodnoty spermioqramu, které splňují všechny limity (*normozoospermia*), automaticky neznamenají, že muž je opravdu fertilní, protože problémem může být patologie spermií, kterou klasický spermioqram nezachytí (např. kvalita spermatické DNA).

PAMATUJ

Hodnoty spermioqramu mohou značně kolísat (i u zdravých mužů), je proto nutné při nálezů abnormálních hodnot vyšetření s časovým odstupem alespoň 2–3 měsíců **minimálně jednou opakovat** k přesnějšímu posouzení fertilního potenciálu muže.

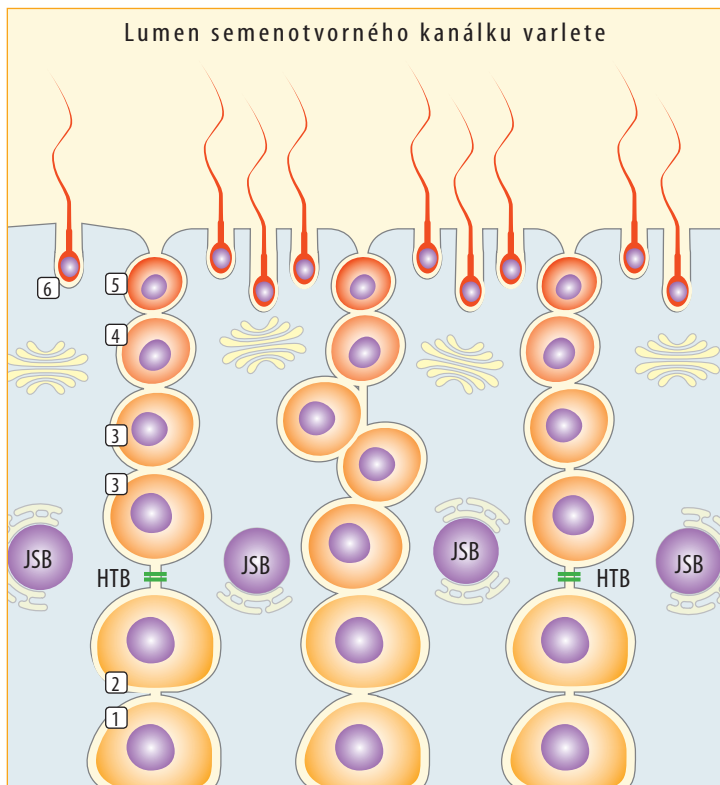
3.2 SPERMATOGENEZE A STAVBA SPERMIE

Spermatogeneze

Spermatogeneze probíhá v semenotvorných kanálcích varlete (*tubuli seminiferi contorti*) vystlaných Sertolihou buňkami (obr. 3.3, 3.4).

POZNÁMKA

- S pojmem „spermatogeneze“ je někdy zaměňován pojem „spermiogeneze“. Celý proces tvorby spermií, kdy nejprve dochází k proliferaci spermatogonií, následně zrání primárních a sekundárních spermatocytů a konečně k diferenciaci spermatid, se však nazývá **spermatogeneze** a je členěn na tři fáze: mitotická, meiotická (někdy souhrnně označované jako spermatocytogeneze) a právě spermiogeneze (spermatohistogeneze).
- Souhrnným označením pro Sertolihou buňky s vývojovými stadii spermií je **zárodečný epitel**.

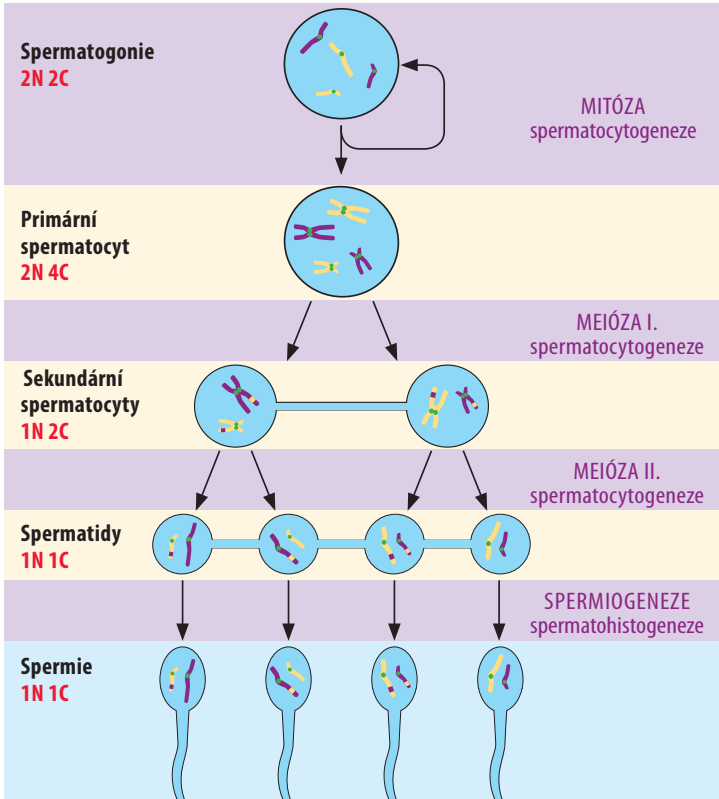


Obr. 3.3 Průběh spermatogeneze v semenotvorném kanálku varlete vystlaném Sertoliho buňkami (šedá barva). Spermatogonie A (1) lokalizované po obvodu kanálku jsou kmenovými buňkami, které se mitoticky dělí za vzniku spermatogonií B (2); spermatogonie jsou odděleny od luminálního kompartmentu hematotestikulární bariérou (HTB). V záhybech Sertoliho buněk postupně dozrávají a směrem do lumen kanálků se pohybují primární spermatocyty (3), sekundární spermatocyty (4), spermatidy (5) a konečně zralé spermie (6). Celý proces spermatogeneze trvá 74 dní, následují necelé 2 týdny maturace v nadvarletech; JSB – jádro Sertoliho buňky

Po obvodu kanálků, při jejich bázích, jsou uloženy **spermatogonie**, které se jednak mitoticky dělí a proliferyují, čímž udržují svůj stálý počet (spermatogonie A), jednak vstupují do meiózy a dále se diferencují (spermatogonie B). V průběhu spermatogeneze se buňky

posouvají mezi záhyby Sertoliho buněk od obvodu semenotvorných kanálků do jejich lumen.

Při meiotickém dělení spermatogonie nejprve zdvojnásobují množství své genetické informace, čímž vznikají **primární spermatocyty** – jedná se o největší buňky zárodečného epitelu. Další



Obr. 3.4 Schéma spermatogeneze – průběh tvorby spermií ze spermatogonií přes primární a sekundární spermatocyty a spermatidy včetně znázornění množství genetické informace v jednotlivých typech buněk (N – počet chromozomových sad; C – počet chromatid chromozomového páru, resp. chromozomu u haploidních buněk). Během spermatogeneze se buňky dělí symetricky (byť do stadia spermatid zůstávají spojené tenkými cytoplazmatickými můstky), takže z jedné spermatogonie vznikají čtyři plnohodnotné spermie, na rozdíl od oogeneze, kde z jedné oogonie vznikne jeden oocyt a dvě pólová tělíska

diferenciací vznikají **sekundární spermatocyty** – v mikroskopických preparátech vzácně pozorovatelné, protože záhy již po několika hodinách se buňky dělí na **spermatidy** – nejmenší buňky zárodečného epitelu nacházející se v apikálních záhybech Sertoliho buněk. Spermatidy mohou být někdy pozorovatelné i v ejakulátu – v rámci spermioqramu jsou společně s leukocyty popisované jako tzv. kulaté buňky, protože jsou nativně od sebe navzájem neodlišitelné.

Spermioogeneze je komplexní proces, během kterého musí z původně kulaté spermatidy vzniknout spermie charakteristického tvaru. Dochází ke **kondenzaci jádra** na cca 10% původního objemu, což je mimo jiné důvodem, proč jsou spermie dobře kryokonzervovatelné (na rozdíl od oocytů, které se standardně kryokonzervují s dobrými výsledky až od nedávna). Dále se utváří **akrozom**, což je modifikovaný lysozom obsahující enzymy nezbytné k proniknutí spermie skrz *zona pellucida*. V neposlední řadě se redukuje množství cytoplazmy, která je v podobě tzv. reziduálních tělísek fagocytována Sertoliho buňkami, a vysouvá se směrem do lumen kanálku **bičík**, díky kterému spermie získává svůj charakteristický tvar [5].

Stavba spermie

Spermie má délku cca 60 μm a rozeznáváme na ní tři části (obr. 3.5):

- **hlavičku** (velikost pouze $4 \times 2 \mu\text{m}$, tedy méně než 10% délky spermie) – obsahuje vysoce kondenzovaný chromatin a přední cca 2/3 kryje akrozom; dále se v ní nachází dvojice centriolů, kdy proximální centriol se podílí na tvorbě dělicího vřeténka nutného k dokončení meiózy II v sekundárním oocytu po oplození spermií a distální centriol je bazálním tělískem cytoskeletální kostry bičíku (viz dále)
- **střední oddíl** – skládá se z krčku a ze spojovacího segmentu obsahujícího pochvu ze spirálovitě uspořádaných mitochondrií zajišťujících dostatek energie k pohybu
- **bičík** – rozlišujeme hlavní a koncovou část

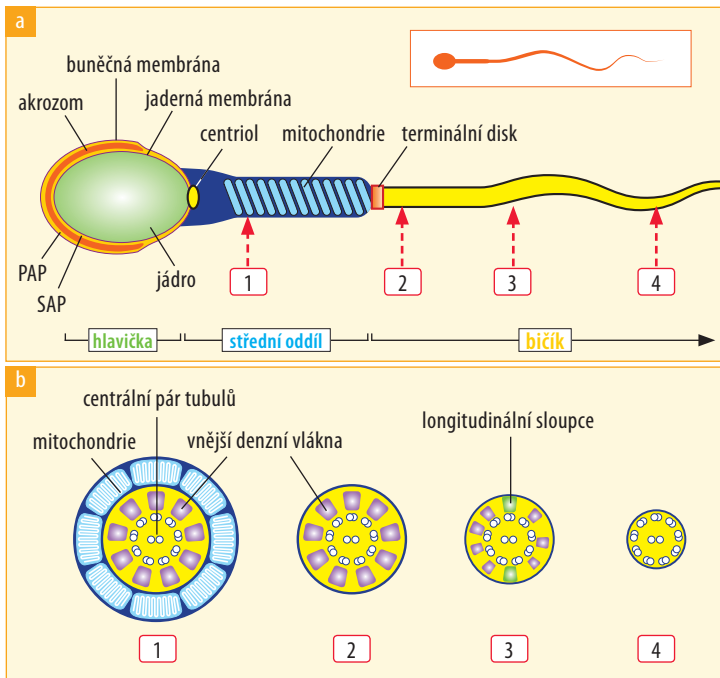
Bičík má na řezu komplexní strukturu, která se liší v jeho průběhu. Vnitřní kostrou celého bičíku je axonema tvořená centrálním párem mikrotubulů koncentricky obklopených 9 mikrotubulovými dublety (uspořádání „9+2“) společně s dyneinovými raménky coby molekulárními motory zajišťujícími pohyb spermie; spermie se pohybuje rychlostí cca 60 $\mu\text{m/s}$, tedy za vteřinu se posune přibližně

o svou délku. Dále na řezu mohou být zastižena vnější denzní vlákna a longitudinální sloupce zajišťující mechanickou pevnost bičíku [5].

POZNÁMKA

- Někteří autoři rozlišují na spermii hlavičku, krček a bičík skládající se ze středního, hlavního a koncového úseku.

Během meiózy v rámci spermatogeneze vznikají buňky geneticky odlišné od somatických buněk – vedle náhodné distribuce homologních chromozomů v rámci profáze meiózy I se uplatňuje i rekombinace mezi jejich nesesterskými chromatidami (tzv. crossing-over).



Obr. 3.5 Detailní struktura spermie; a) boční pohled, ve výřezu schematicky reálný poměr hlavičky, která tvoří méně než 10 % délky spermie, b) řezy středním oddílem a jednotlivými úseky bičíku (označeny v obou částech obrazu čísly 1–4); SAP – subakrozomální prostor, PAP – periakrozomální prostor

4 VYŠETŘENÍ MUŽE Z NEPLODNÉHO PÁRU

MINIMUM PRO PRAXI

- navzdory podrobné diagnostice není příčina zhoršeného fertilního potenciálu zjištěna až u téměř poloviny mužů s patologickým spermioqramem – tzv. idiopatická příčina
- v reprodukční medicíně, stejně jako v jiných klinických oborech, má odběr anamnézy svá specifika a ve výsledku nezastupitelnou roli
- při fyzikálním vyšetření se mimo jiné soustředujeme na sekundární pohlavní znaky a všechny anomálie zevního genitálu, které potenciálně mohou mít negativní vliv na fertilní potenciál daného muže

4.1 ANDROLOGICKÉ PŘÍČINY NEPLODNOSTI PÁRU

Někteří autoři sice doporučují klasifikovat andrologické příčiny neplodnosti páru podle anatomické etáže na pretestikulární – testikulární – posttestikulární [4], v praxi se však více osvědčilo dělení do těchto kategorií [1]:

- kongenitální či získané abnormality urogenitálního traktu
- urogenitální infekce
- hormonální dysbalance
- genetické abnormality
- imunologické příčiny

V rámci diagnostiky muže z neplodného páru se zaměřujeme na jednotlivé výše uvedené kategorie, abychom posoudili jejich vliv na vyšetřovaného muže. I po podrobném vyšetření však až u **30–40 % mužů** není zjištěna příčina sníženého fertilního potenciálu projevujícího se abnormálními parametry spermioqramu

– tzv. **idiopatická příčina**, za jejíž příčinu je považována profesní a environmentální expozice dosud neidentifikovatelným endokrinním disruptorům [1].

Doporučené postupy EAU uvádějí také termín „**unexplained infertility**“, kdy až 20–30 % párů není schopno otěhotnět navzdory normálnímu nálezu u ženy i muže; tedy normozoospermie, jak bylo zmíněno v předchozí kapitole, nemusí nutně být zárukou dobrého fertilitního potenciálu muže [19].

Jelikož kauzální terapie již z definice není možná, vedle pečlivého odběru anamnézy se snahou identifikovat a následně se vyvarovat možným rizikovým faktorům může být určitou nadějí **empirická léčba** spočívající jednak v režimových opatřeních (redukce hmotnosti, fyzická aktivita, omezení kouření cigaret a konzumace alkoholu), jednak ve farmakoterapii (antioxidanty [30,31], selektivní modulátory estrogenového receptoru a inhibitory aromatázy). Dostupná data jsou však poměrně rozporuplná, na základě čehož nelze stanovit jasná terapeutická doporučení u těchto pacientů [1].

4.2 ANAMNÉZA

Stejně jako v jiných klinických oborech i v diagnostice neplodného páru má odběr anamnézy svou nezastupitelnou roli a nesmí být opomenut. Níže jsou uvedena specifika odběru anamnézy u takového páru:

- **Sexuální anamnéza:** Zjistíme-li přítomnost erektilní či ejakulační dysfunkce, snažíme se primárně řešit tyto sexuální dysfunkce. Dále zjišťujeme četnost pohlavních styků a jejich distribuci, tedy zdali jsou realizovány preferenčně periovulačně nebo bez ohledu na fázi cyklu. Část párů s přibývajícím délkou trvání neplodnosti udává vzrůstající výskyt sexuálních dysfunkcí a snižující se uspokojení po sexuální stránce [33].
- **Reprodukční anamnéza:** Dotazujeme se na trvání neúspěšné snahy o koncepci a věk partnerky. Cíleně se ptáme na dřívější gravidity, a to i na ty s bývalými partnery k rozlišení primární či sekundární poruchy, dále zdali byly spontánní či s pomocí asistované reprodukce, a konečně na jejich výsledek, tedy zdali

došlo k porodu vitálního plodu či potratu. Zaznamenáváme dosud absolvovanou léčbu neplodnosti a její výsledky. Ptáme se také na gynekologický nález u partnerky, kdy po zjištění např. absolutního tubárního faktoru sterility, hrozícího předčasného ovariálního selhání nebo endometriózy s rozsáhlými srůsty odesíláme pár k časnému řešení neplodnosti invazivními metodami asistované reprodukce, tedy *in vitro* fertilizací (IVF), často v kombinaci s intracytoplasmic sperm injection (ICSI).

- **Urologická anamnéza:** Vedle otázek na mikční obtíže, hematurii a proběhlé urologické intervence, které jsou rutinní součástí urologického vyšetření, pátráme po prodělaných pohlavně přenosných chorobách a jejich léčbě – přítomnost neřešeného, byt spontánně vymizevšího uretrálního výtoky, může svědčit pro neadekvátně léčenou pohlavně přenosnou chorobu se všemi svými důsledky ve smyslu sekundárního zajizvení pohlavních vývodných cest. S ohledem na epidemiologickou situaci posledních let se dotazujeme též na postpubertálně prodělanou epidemickou parotitidu (příušnice) [34].
- **Osobní anamnéza:** Mnohá chronická metabolická onemocnění jako diabetes mellitus, renální či jaterní insuficience, hemochromatóza, celiakie, prodělaná maligní onemocnění, respektive jejich často gonadotoxická léčba, mohou negativně ovlivňovat plodnost muže (kryokonzervace ejakulátu před zahájením gonadotoxické léčby by v dnešní době měla být mužům s možným budoucím reprodukčním záměrem standardně nabízena).

POZNÁMKA

- V rámci studií je na některých pracovištích dětským onkologickým pacientům před zahájením onkologické léčby odebírána **juvenilní germinální tkáň ke kryokonzervaci**. Po úspěšném dokončení onkologické léčby je cílem (v současné době na hranici reality) autotransplantace uchované tkáně s následným odběrem spermií v postpubertálním období [35].

5 KRYPTORCHISMUS

MINIMUM PRO PRAXI

- kryptorchismus je společně s hypospádií, germinálními tumory varlat a sníženým fertilitním potenciálem považován za projev tzv. syndromu testikulární dysgeneze
- nález nesestouplého varlete u dospělého muže je indikací k radikální orchiektomii
- pacienti musíme edukovat o zvýšeném riziku rozvoje testikulárních tumorů
- alterace spermiogramu bývá závažnější u mužů s bilaterálním kryptorchismem v porovnání s unilaterálním výskytem
- s ohledem na nemožnost kauzální léčby spočívá další řešení neplodnosti páru ve využití metod asistované reprodukce

Kryptorchismus a syndrom testikulární dysgeneze

V dnešní době je kryptorchismus, společně s hypospádií, germinálními tumory varlat a sníženým fertilitním potenciálem projevujícím se abnormálními hodnoty spermiogramu, považován za projev tzv. **syndromu testikulární dysgeneze** (TDS – testicular dysgenesis syndrome), který je důsledkem narušeného vývoje varlat způsobeného dosud ne zcela identifikovatelnými, nejspíše endokrinními disruptory působícími na matku během gravidity [53]. Vzhledem k tomu, že oocyty se tvoří již prenatálně, nelze vyloučit ani působení zmíněných disruptorů během intrauterinního vývoje matky (tedy jejich potenciální „obgenerační“ působení na babičku námi vyšetřovaného muže).

Koncept TDS také vysvětluje, proč i v případě pouze **unilaterálního kryptorchismu** bývají u těchto mužů zjištěny abnormální parametry spermiogramu často v kombinaci s hypotrofií kontralaterálního varlete.

Epidemiologie kryptorchismu

Až 4,6 % donošených chlapců se rodí s jedno- či oboustranně neseoustupným varletem [54]. U části z nich v prvním půlroce, během tzv. **minipuberty**, dojde k dodatečnému sestupu, takže v roce života se kryptorchismus vyskytuje u 1 % chlapců. Jelikož následný spontánní sestup je prakticky vyloučený, je v současné době orchidopexie prováděna do 12, nejpozději však do 18 měsíců věku, mimo jiné i s ohledem na počínající degeneraci zárodečných buněk histologicky prokazatelnou již v jednom roce života [55].

Kryptorchismus a fertilita

Muži, kteří k nám přicházejí z důvodu neúspěšného reprodukčního záměru, většinou podstoupili chirurgickou léčbu kryptorchismu se začátkem školní docházky, tedy v cca 6 letech, což z dnešního pohledu považujeme za suboptimální, ale v době jejich dětství se jednalo o standardní postup.

Anamnézy kryptorchismu, respektive její chirurgické léčby, si je většina mužů při vstupním vyšetření vědoma. Jsou-li pochybnosti, zdali se v jejich případě jednalo o uni- či bilaterální kryptorchismus, snadno se o tom přesvědčíme přítomností pooperačních jizev v tříslle(ch) a na šourku.

U většiny kryptorchiků je zjištěna **alterace parametrů spermio-gramu**, přičemž nález bývá závažnější v případě bilaterálního kryptorchismu, kdy oligozoospermie bývá zjištěna v 31 % a azoospermie až ve 42 % případů [1]. Laboratorně typicky prokazujeme **(sub)normální hladiny testosteronu při elevaci FSH**. U mužů bez reprodukční snahy, avšak se symptomatickým hypogonadismem, zahajujeme testosteronovou substituci některým z dostupných preparátů.

Kryptorchismus a germinální tumory varlat

Má-li muž solitární varle a udává-li operaci pro neseoustuplé kontralaterální varle v dětství, je vhodné se ujistit, případně si vyžádat dokumentaci, je-li k dispozici, zdali při výkonu bylo verifikováno a odstraněno atrofické varle, protože v opačném případě, dokud neprovedeme diagnostickou laparoskopii, nemůžeme jednoznačně vyloučit potenciálně přítomné intraabdominálně uložené neseoustuplé varle, u něhož je vysoké riziko maligní transformace. Zjistíme-li

u dospělého muže nesestouplé varle, a je-li kontralaterální varle přiměřeného nálezu, je takové varle indikované nikoli k hormonální léčbě či orchidopexi, ale k **radikální orchiektomii** [1].

U kryptorchiků se významně častěji vyskytují germinální tumory varlat s prekurzorem v podobě **germ cell neoplasia in situ** (GCNIS), dříve nesprávně označované jako *carcinoma in situ* coby jedna z komponent TDS (dále viz kap. 6 *Tumory varlat*). Dříve udávané až 20násobné riziko oproti běžné populaci je v současné době považováno za velmi nadhodnocené – dnes se na základě velké švédské studie hovoří o 2,2násobném riziku, je-li orchidopexie provedena do 13. roku, a 5,4násobném riziku při jejím pozdějším provedení [56]. Dvěma až šesti procentům kryptorchiků je v průběhu života diagnostikován testikulární tumor [1]. Uvedená data podtrhují nutnost provedení palpačního a ultrasonografického vyšetření všech kryptorchiků přicházejících pro nenaplněný reprodukční záměr, a v neposlední řadě také nutnost **adekvátní edukace** těchto mužů o pravidelném samovyšetřování varlat, nestalo-li se tak již dříve.

PAMATUJ

Nezjistíme-li kromě anamnézy kryptorchismu jinou, potenciálně léčitelnou příčinu neplodnosti vyšetřovaného muže, odesíláme pár k dalšímu řešení neplodnosti páru metodami asistované reprodukce, eventuálně podle okolností v kombinaci s kryokonzervací ejakulátu.

REJSTŘÍK

A

- adenohypofýza 75, 123
- akrozom 24, 34, 35
 - test integrity 33
- akrozomální reakce 34
- alkaline comet test (COMET) 36
- analoga GnRH 129
- anastrozol 45, 80, 83
- anejakulace 103, 108
 - s anorgasmií 103, 112
- annexin 31, 33
- anomálie zevního genitálu 41
- antimüllerický hormon (AMH) 76, 114, 115
- antispermatické protilátky (ASA) 26, 27
- antral follicle count 116
- antrum folliculi 118
- apoptóza spermií 31, 33, 136
 - průtoková cytometrie 33
- appendix testis 76
- aromatáza 75, 79, 120
- Ashermannův syndrom 115
- asistovaná reprodukce 125
 - omezení a kontraindikace 125
 - schéma standardního postupu 126
- asistovaný hatching 144
- aspermie 20, 88, 103, 108
- asthenozoospermie 19
- autoimunitní choroby 44
- azoospermie 19, 20, 103, 104
 - obstrukční a neobstrukční 104

B

- blastocysta 131
- bromokriptin 91

C

- centra asistované reprodukce 15
- centrifugace
 - ejakulátu 20, 135
 - postorgasmické moči 89
- corona radiata 120
- corpus luteum 120
- cystická fibróza 99

Č

- česká sexuologická škola 14

D

- diabetes mellitus 43, 77, 78, 108, 109, 111, 112
- diagnostická laparoskopie s chromopertubací 116
- dihydrotestosteron (DHT) 78, 79, 95
- doxycyklin 70

E

- ejakulace
 - opožděná 103, 112
 - retrogradní 103, 108
- ejakulát 28
 - biochemická charakteristika 28
 - chemické složení 30
 - mikrobiologické vyšetření 70
 - technické chyby odběru 30
 - viskozita 29
 - zkapalnění 29
- ejakulatoční ducty 104, 105
 - obstrukce 50
 - transuretrální resekce 105
- ejakulatoční dysfunkce 103

elektroejakulace 113
 embryotransfer 142
 endokrinní disruptory 37, 42, 52
 estradiol 45, 74, 75, 79, 80, 122
 estrogény 46, 77, 80, 81, 83, 120,
 121, 122, 123, 124

F

fertilita onkologických pacientů 44
 fertilizace, in vitro 127
 folikul, folikuly
 – dominantní 121
 – luteinizace 128
 – primární 118
 – primordiální 118
 – sekundární (preantrální) 118
 – terciární (antrální) 118
 – transvaginální punkce 127
 folikulogeneze 118, 120
 folikulometrie 116
 folikuly stimulační hormon
 (FSH) 53, 74, 75, 78, 82, 88, 89,
 90, 102, 104, 107, 115, 120, 121,
 122, 123, 128
 fosfatidylserin 31, 136
 fragmentace spermatické DNA 33,
 34
 free androgen index 78
 fruktóza 30

G

genetické testování 140
 germinální tumory varlat 53
 gonadoliberin viz gonadotropin-
 releasing hormone (GnRH)
 gonadotoxické vlivy 45
 gonadotropinová stimulace 128
 gonadotropin-releasing hormone
 (GnRH) 74, 75, 88, 91, 123, 129
 Graafův folikul 120

H

hematotestikulární bariéra 22, 26
 hemospermie, hematospermie 20

hormonální osa hypothalamus –
 hypofýza – gonády
 – u muže 74, 75
 – u ženy 123
 hormonální prostředí
 – muže 74
 – ženy 121
 hormonální stimulace 127
 hormony štítné žlázy 91
 Hynie, Josef 14
 hyperechogenní pěna 117
 hyperprolaktinémie 51, 90
 hypogonadismus 82
 – primární vs. sekundární 84
 hypospádie 47, 48, 52
 hypospermie 20
 hypothalamus 75
 hypothyreóza 90
 hysterosalpingografie,
 ultrazvuková 116, 117

Ch

chánovody 47, 104
 – ageneze 100
 – kanylace 51
 – rekonstrukční operace 27, 104
 chemoterapie 44
 Chlamydia trachomatis 26, 68
 cholesterol 79
 choriogonadotropin (hCG) 76, 87,
 89
 chromozom Y 96

I

immunobead (IB) test 28
 infertilita viz neplodný pár
 inhibin 75
 inseminace, intrauterinní 127
 intracytoplasmic morphologically
 selected sperm injection 136
 intracytoplasmic sperm injection
 (ICSI) 15, 125, 126, 132, 136
 in vitro fertilizace 127
 ionizující záření 45

K

- kabergolin 91
- Kallmannův syndrom 84
- kanabinoidy 45
- kapacitace spermií 34
- karyotyp 92
- Klinefelterův syndrom 84, 92
- klomifen citrát 83
- kokain 45
- komůrka, kalibrovaná (Maklerova) 16
- kouření cigaret 45
- kryoembryotransfer 142
- kryokonzervace
 - ejakulátu 54, 55, 57, 93
 - embryí 125, 126
 - germinální tkáň 43
- kryptorchismus 52
 - a fertilita 53
 - a germinální tumory varlat 53
 - epidemiologie 53
 - unilaterální 52
- kryptozoospermie 19, 20

L

- laser-assisted imotile sperm selection (LAISS) 137
- leukospermie 20, 72
- Leydigovy buňky 75
 - dysfunkce 58
 - produkce testosteronu 76
 - stimulace LH 76
- libido, snížení 90
- luteinizační hormon (LH) 74, 75, 78, 82, 87, 88, 120, 121, 123

M

- magnetic-activated cell sorting (MACS) 136
- makroprolaktin 91
- meióza 23, 25, 119
- melanospermie 20
- menstruační cyklus 121, 122
- metoda swim-up 135

- microfluidic sperm sorting (MFSS) 140
- mikrodelece chromozomu Y 96
- mitóza 23
- mixed antiglobulin reaction 27, 28
- mukoviscidóza viz cystická fibróza
- Müllerův vývod 76
- mutace genu CFTR 99
- myeloperoxidáza 21

N

- nadvarle 22
- Národní registr reprodukčního zdraví (NRRZ) 15
- Neisseria gonorrhoeae 26
- nekrozoospermie 20
- neploďný pár 10, 14
 - anamnéza
 - abúzus 45
 - farmakologická 45
 - osobní 43
 - pracovní 45
 - reprodukční 42
 - rodinná 44
 - sexuální 42
 - urologická 43
 - andrologické příčiny 41
 - fyzikální vyšetření 47
 - genetické příčiny 92
 - idiopatická příčina 42
 - ultrasonografické vyšetření 48
 - vyšetření magnetickou rezonancí 51
 - vyšetření muže 41
- neutrální alfa-glukosidáza 30
- normozoospermie 19, 20, 21

O

- OAT syndrom 18
- obezita 78
- obstrukce vývodních pohlavních cest 26
- oligoasthenoteratozoospermie 18
- oligozoospermie 19, 20, 83
- onkologická léčba, adjuvantní 57

onkologičtí pacienti 44
 onko-TESE 57
 oocyty
 – darované 129
 – kortikální granula 35
 – meiotické dělení 130
 – primární 118
 – průnik spermie 35
 – sekundární 119, 120
 – vitelinní vrstva 35
 oogeneze 118, 119
 oogonie 118
 ovarální hyperstimulační syndrom
 (OHSS) 128
 ovarium 123

P

periviteliní prostor 35
 physiological/preselected
 intracytoplasmic sperm
 injection 136
 pohlavní styk 10, 12
 polyspermie 35
 postinfekční změny 68
 postkoitální test 27
 preejakulát 69
 preimplantační genetické
 testování 140
 prekanceróza GCNIS 57
 progesteron 79, 123
 prolaktinom 51, 90
 prolaktin (PRL) 90
 prostatický sekret 29
 prostatický specifický antigen
 (PSA) 29
 pseudohyperprolaktinémie 91
 pyospermie 20

R

receptaculum seminis 48
 receptivita endometria 144
 5alfa-reduktáza 75, 79
 Reifensteinův syndrom 84
 reprodukční gynekologie 114

reprodukční medicína 15
 – multidisciplinární přístup 14

S

sekret
 – bulbouretrálních Cowperových
 žláz 69
 – epididymální 29
 – parauretrálních Littreových
 žláz 69
 – prostatický 29, 69
 – semenných váčků 29, 30, 101
 sekundární pohlavní znaky 47
 selekce živých spermií 137
 selektivní modulátory estrogenových
 receptorů 83
 semenogeliny 29
 semenotvorné kanálky varlete 21, 22
 seminální plazma 28
 Sertoliho buňky 21, 22, 75, 76
 sexuálně přenosné infekce 68
 sexuologie 14
 spermatidy 22, 23, 24
 spermatocytogeneze 21, 23
 spermatocyty 22, 23, 24
 spermatogeneze 21, 23, 26, 75, 76
 – vs. oogeneze 26
 spermatogonie 22, 23
 spermatohistogeneze 21, 23
 spermatozoa 18
 sperm chromatic dispersion test
 (SCD) 36
 sperm chromatin structure assay
 (SCSA) 36
 spermie 22, 23
 – aglutinace 27
 – aneuploidie po chemoterapii 44
 – apoptóza 31
 – bičík 24
 – detailní struktura 25
 – generační doba 64
 – chromozomy 23
 – – rekombinace 25
 – interakce se zona pellucida 27, 35
 – kapacitace 34

- maturace 22
- mikrotubuly 24
- morfologie 21, 24, 25
- nativní obraz 17
- poměr hlavičky a bičíku 25
- průnik do oocytu 35
- přesnější selekce 134
- vývoj 22
- spermiogeneze 21, 23
- spermiogram 16
 - fyziologické hodnoty 18
 - kolísání hodnot 21
 - nové metody vyšetření 31
 - semikvantitativní hodnocení 17, 19
- steroid hormone-binding globulin 77
- steroidogeneze
 - ovariální 120
 - testikulární 79
- stimulační protokoly 127
- syndrom
 - Ashermannův 115
 - Kallmannův 84
 - Klinefelterův 84, 92
 - metabolický 78
 - OAT 18
 - ovariální hyperstimulační (OHSS) 128
 - prázdného tureckého sedla 84
 - Reifensteinův 84
 - testikulární dysgeneze 52
 - a tumory varlat 55
 - Zinnerův 50

Š

- štítná žláza 91

T

- tamoxifen 83
- teratozoospermie 19, 20
- terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling (TUNEL) 36

- testikulární mikrokalcifikace 55
- testosteron 75, 76, 79
 - biologicky dostupný 78
 - cirkadiánní kolísání 82
 - produkce 76
- test, testy
 - 4-glass 69
 - alkaline comet 36
 - hypoosmotický 139
 - immunobead (IB) 28
 - integrity akrozomu 33
 - mixed antiglobulin reaction (MAR) 28
 - postkoitální 27
 - sperm chromatic dispersion (SCD) 36
 - sperm chromatin structure assay (SCSA) 36
 - terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling (TUNEL) 36
- theca folliculi 118
- thekální buňky 123
- thyreostimulační hormon (TSH) viz thyreotropin
- thyreotropin 91
- thyroxin 91
- transvaginální punkce folikulů 127
- trijodthyronin 91
- tumory varlat 55
 - a fertilita 57
 - a syndrom testikulární dysgeneze 55
 - prekanceróza GCNIS 57
 - rizikové faktory 57
 - riziko vrožených vývojových vad plodu 57

U

- unexplained infertility 42
- urogenitální infekce 65, 68
 - sexuálně přenosné 68
- utriculus prostaticus 76