MASARYKOVA UNIVERZITA V BRNĚ

FAKULTA PŘÍRODOVĚDECKÁ

ÚSTAV EXPERIMENTÁLNÍ BIOLOGIE

ODDĚLENÍ FYZIOLOGIE ŽIVOČICHŮ A IMUNOLOGIE

PORUCHY REPRODUKCE U LIDÍ

Bakalářská práce

Brno 2006 **Hana Horčicová**

Prohlašuji, že jsem tuto práci vypracovala samostatně a všechny použité informační zdroje jsem uvedla v seznamu literatury.

Na tomto místě si dovoluji poděkovat vedoucí této práce, Mgr. Monice Duškové, Dr., za možnost seznámit se s velmi zajímavou problematikou, za podnětné rady a připomínky, konzultace a vstřícný přístup a za poskytnutí nezbytné odborné literatury při zpracovávání této práce.

Obsah

1 SEZNAM ZKRATEK…….. 6

2 ÚVOD…… 7

3 ANATOMIE A FYZIOLOGIE POHLAVNÍ SOUSTAVY……... 8
3.1 Pohlavní soustava muže…… 8
3.1.1 Vnitřní pohlavní orgány…….. 9
3.1.1.1 Varle…… 9
3.1.1.1.2 Spermatogeneze…… 10
3.1.1.2 Nadvarle…… 11
3.1.1.3 Chámovod…… 11
3.1.1.4 Semenné váčky…… 12
3.1.1.5 Předstojná žláza…… 13
3.1.1.6 Cowperova žláza…… 14
3.1.2 Vnější pohlavní orgány…… 14
3.1.2.1 Penis…… 14
3.1.2.1.1 Erekce…….. 15
3.1.2.1.2 Ejakulace…….. 16
3.1.2.2 Šourek…….. 16
3.2 Pohlavní soustava ženy……... 17
3.2.1 Vnitřní pohlavní orgány…… 18
3.2.1.1 Vaječníky…… 18
3.2.1.1.1 Oogeneze…….. 19
3.2.1.2 Vejcovody…… 19
3.2.1.3 Děloha…….. 20
3.2.1.4 Pochva…….. 21
3.2.2 Vnější pohlavní orgány…… 22
3.2.2.1 Stydký hrbolek…… 22
3.2.2.2 Velké stydké pysky…….. 22
3.2.2.3 Malé stydké pysky…… 22
3.2.2.4 Poštěváček…… 22
3.2.2.5 Bartholiniho žlázy…… 23
3.2.3 Prsy…… 23
3.3 Hormony…… 24
3.3.1 Řízení pohlavní činnosti u muže…… 26
3.3.2 Řízení pohlavní činnosti u ženy…… 27
3.3.2.1 Menstruační cyklus…… 29
3.3.2.2 Fyziologie těhotenství a porod…… 31

4 PORUCHY REPRODUKCE U LIDÍ…….. 33
4.1 Neplodnost…… 33

4.2 Charakteristika vybraných poruch neplodnosti..... 36
4.2.1 Luteální insuficience a LUF..... 36
4.2.2 Tubární sterilita..... 38
4.2.3 Erektilní dysfunkce..... 40
4.2.4 Varikokéla..... 42
4.2.5 Kryptochismus..... 43
4.2.6 Imunologická příčina neplodnosti..... 46

5 ZÁVĚR..... 50

6 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY..... 51

7 SEZNAM OBRÁZKŮ..... 52

1 Seznam zkratek

ACTH	adrenokortikotropní hormon adenohypofýzy
AGS	adrenogenitální syndrom
APA	antifosfolipidové protilátky
CFM	colour flow mapping
DNA	deoxyribonukleová kyselina
E_2	estradiol
ED	erektiliní dysfunkce
FSH	folikulostimulační hormon adenohypofýzy
HCG	choriový gonadotropin (human chorionic gonadotropin)
HSG	hysterosalpingografie
ICSI	intracytoplasmatic sperm injection
IVF/ET	in vitro fertilizace a transfer embrya
LH, ICSH	luteinizační hormon adenohypofýzy
LH-RH	analogy gonadotropin- releasing hormon
LTH	luteotropní hormon adenohypofýzy
LUF	syndrom neprasklého folikulu
MMAS	Massachussets Male Aging Study
MSH	melanoforovy hormon adenohypofýzy
P	progesteron
PCOS	syndrom polycystických ovarií
RNA	ribonukleová kyselina
STH	růstový hormon adenohypofýzy
TSH	tyreotropní hormon adenohypofýzy

2 Úvod

Na plodnosti je založen celý lidský rod, není proto divu, že byla již od pradávna ceněna a byla v ní viděna budoucnost a požehnání. Naproti tomu neplodnost znamenala, trest, příležitost pro pohrdání a neúctu.

V celosvětovém měřítku lze pozorovat značný rozdíl v postojích k otázkám reprodukce. Zatímco v chudých rozvojových zemích se rodí velký počet dětí a porodnost je tady často obtížně kontrolovatelná, ve vyspělých státech Evropy a Severní Ameriky je tomu přesně naopak – porodnost zde trvale klesá. Lidé chtějí často svému dítěti zajistit co nejlepší materiální základnu, dobrou výchovu a vzdělání. K tomu ovšem musí nejprve získat určité společenské postavení, což zabere nemálo času. A tak se objevuje trend ponechat rodičovství až na dobu po 30. roce věku, kdy již má pár vybudováno ekonomické zázemí. To však neodpovídá „biologickým hodinám“, tj. době pro rodičovství optimální.

U ženy dochází k prudkému poklesu plodnosti po 35. roce, a tak se právě těmto nejpečlivějším „rodičům“ často stává, že se sami okradou o možnost mít své vlastní dítě a vyspělé státy se tak vlastně začínají potýkat s problémem stárnutí nebo dokonce vymíraní své populace. Naopak v zemích, kde má dítě prakticky nejmenší šanci na dlouhý a kvalitní život, je porodnost nejvyšší.

3 Anatomie a fyziologie pohlavní soustavy

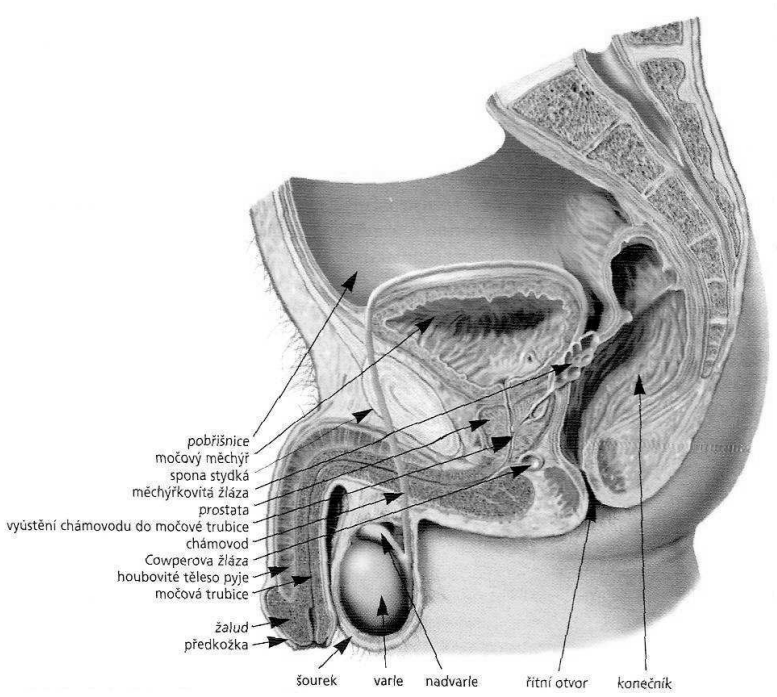
Rozmnožovací soustava zajišťuje vznik nového jedince, zabezpečuje existenci biologického druhu a přenos genetických informací. Je tvořena ***pohlavními žlázami***, v nichž uzrávají pohlavní buňky a ***pohlavními cestami***. Vývoj rozmnožovací soustavy je těsně spjat s vývojem ústrojí močového. Obě soustavy vznikají ze společného základu - ***mezodermu*** *(Jelínek a Ticháček, 1998)*.

3.1 Pohlavní soustava muže

Pohlavní soustava muže zajišťuje tři základní funkce:

1. Tvorba mužských pohlavních buněk (spermiogeneze).
2. Tvorba mužských pohlavních hormonů.
3. Uskutečnění pohlavního spojení (koitus) *(Jelínek a Ticháček, 1998)*.

Mužské pohlavní orgány se dělí na ***vnější*****,** ke kterým patří penis a šourek (scrotum) a ***vnitřní***, které tvoří varlata, nadvarlata, chámovody, semenné váčky, předstojná žláza a Cowperova žláza (viz obr. 1).



Obr. 1 Pohlavní soustava muže (*Rosypal S.: NOVÝ PŘEKLED BIOLOGIE (1. vydání) Scientia. Praha 2003)*

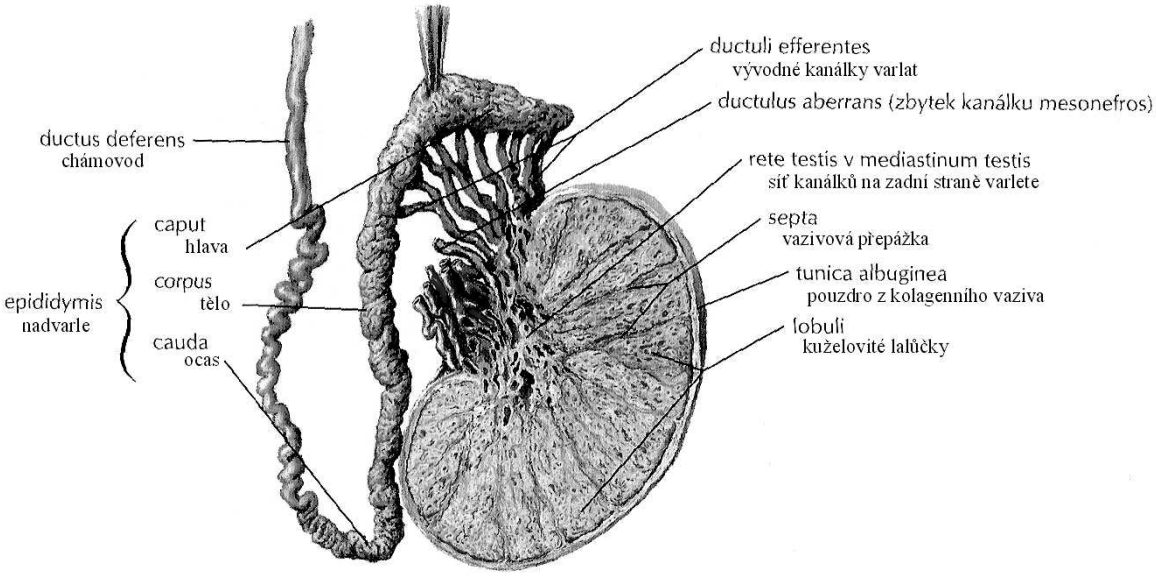
3.1.1 Vnitřní pohlavní orgány

3.1.1.1 Varle

Varle je párový orgán, mužská pohlavní žláza elipsoidního tvaru, přibližně 4-5 cm dlouhé, 2-3 cm široké, jeho hmotnost je 18-25 g. Varle je uloženo ve skrotu a na jeho zadní stranu přiléhá protáhlé nadvarle.

Varle je tuhé, pružné a citlivé na tlak. Má hladký povrch tvořený vazivovou membránou - tunica albuginea, která je neroztažitelná. Na sagitálním řezu varlete vidíme septula testis – jsou to vazivové přepážky, které rozdělují prostor varlete na kuželovité lalůčky - lobuli testis v počtu 200-300, obrácené hrotem dozadu, k hilu varlete, místu vstupu a výstupu cév a vývodných kanálků (viz obr. 2). Lalůčky obsahují stočené semenotvorné kanálky, které se spojují při vrcholu lalůčku v jeden přímý kanálek. Semenotvorné kanálky jsou 30-70 cm dlouhé a ústí do rete testis. Ve stěně semenotvorných kanálků probíhá spermiogeneze.

Mezi kanálky je obsaženo řídké vazivo, Leydigovy buňky, žírné buňky, makrofágy a bohatá síť fenestrovaných krevních kapilár a mízních cév. Leydigovy buňky produkují mužský pohlavní hormon - testosteron a také tzv. antimülleriánský hormon *(Študent a kol., 2003)*.



Obr. 2 Varle, nadvarle a chámovod *(Nettter F. H.: ANATOMICKÝ ATLAS ČLOVĚKA (1. vydání) Grada Publishing a.s. Praha 2003)*

3.1.1.1.1 Spermatogeneze

Vývoj spermií se děje ve stěnách semenných kanálků varlat. Těsně pod povrchem semenného kanálku je se usazují primordiální gonocyty a diferencují se tzv. spermatogonie, které se neustále mitoticky dělí. Nejstarší spermatogonie se posunují blíže středu semenného kanálku, kde narůstají a mění se ve spermatocyty I. řádu. Ty vstupují do prvního zracího dělění a každý z nich dává vznik dvěma spermatocytům II. řádu, jenž vstupují do druhého zracího dělení, ve kterém z každého spermatocytu II. řádu vznikají 2 spermatidy. Spermatidy se v těsné blízkosti vnitřního povrchu semenného kanálku diferencují ve vlastní spermie. Zralé spermie se uvolňují do dutiny semenného kanálku *(Knoz,1984)*.

3.1.1.2 Nadvarle

Nadvarle (epididymis) je uloženo nad horním pólem varlet a na jeho zadní straně. Při dolním pólu varlete se ohýbá dozadu a vzhůru a přechází do chámovodu (ductus deferens). Hlavu nadvarlete (caput epididymidis) tvoří 8-12 vývodných kanálků varlete (ductuli efferentes testis). Každý kanálek je stočen v jednom lalůčku (lobulus epididymidis) a obklopen vazivem. Spojením vývodných kanálků vzniká stočená a zprohýbaná trubice (ductus epididymidis), která tvoří tělo (corpus) a ocas (cauda) nadvarlete.

Stěna vývodných kanálků varlete je tvořena vazivem a cirkulárně uspořádanými hladkými svalovými buňkami. Epitel kanálku obsahuje buňky bez řasinek a buňky s řasinkami. Řasinky kmitají směrem od varlete a zajišťují posun spermií.

Nadvarle je zásobárnou spermií, které se zde uchovávavají po dobu přibližně dvou týdnů, během kterých spermie dozrávají, získávají schopnost pohybu a schopnost oplodnění vajíčka. V nadvarleti vzniká i hlenovitý sekret, který má význam pro látkovou výměnu spermií. Spermie opouští nadvarle chámovodem *(Dvořáček, 1998)*.

3.1.1.3 Chámovod

Chámovod (ductus deferens) je trubice asi 4 mm silná a asi 40 cm dlouhá, má dlouhé lumen a silnou vrstvu hladké svaloviny ve stěně. Začíná u nadvarlete, vystupuje ze šourku, probíhá vzhůru tříselným kanálem do břišní dutiny, kde obtáčí močový měchýř a po spojení se semennými váčky vytváří ejakulační kanálek (ductus ejaculatorius), který se zanořuje do prostaty a vyúsťuje do močové trubice těsně u střední čáry (viz obr. 3).

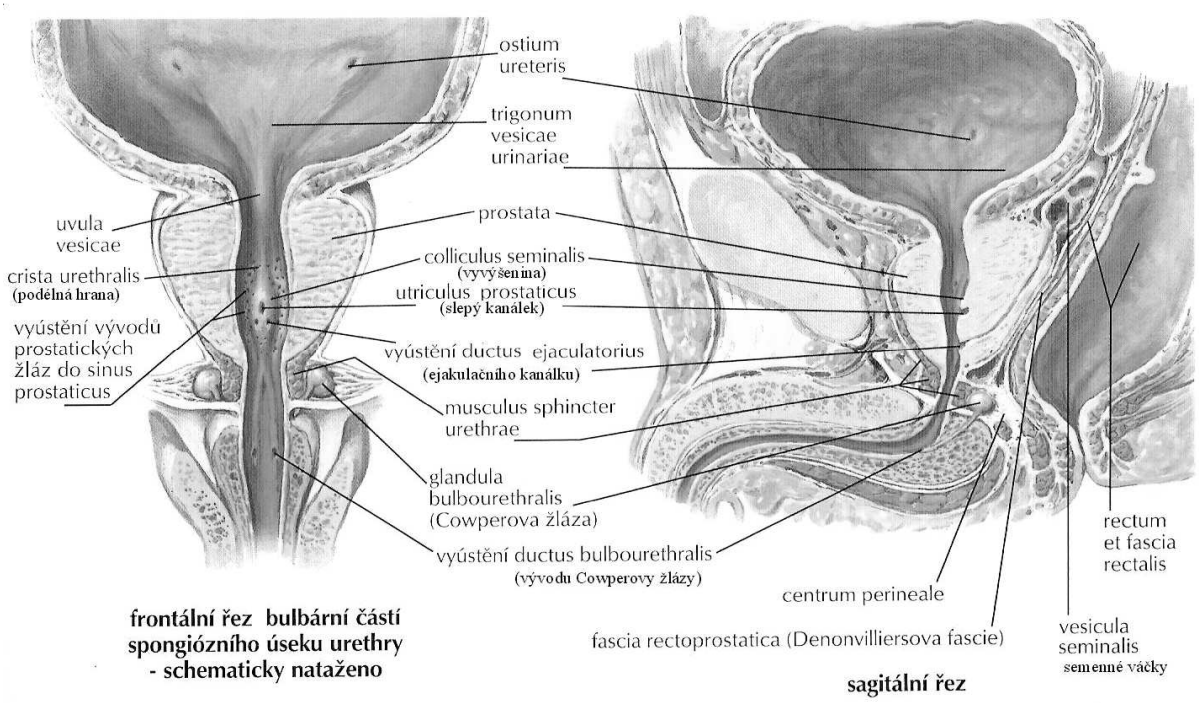
Vedle fungování chámovodu jako transportního kanálu pro semeno jsou v něm také spermie uchovávany před ejakulací *(Dvořáček, 1998)*.

3.1.1.4 Semenné váčky

Semenné váčky (vesicula seminalis) jsou mužské párové pohlavní orgány, leží mezi močovým měchýřem a konečníkem. Krátké vývody je spojují s koncovým úsekem chámovodu a ústí do močové trubice v místě jejího průchodu prostatou (viz obr. 3).

Semenný váček tvoří cca 15 cm dlouhý a vícenásobně zprohýbaný kanálek obklopený vazivem. Váček je asi 5 cm dlouhý a jeho povrch je hrbolatý.

Jejich funkcí je sekrece vazké, alkalické tekutiny, která se podílí na tvorbě semenné tekutiny. Tento sekret tvoří největší část objemu ejakulátu, je bohatý na výživné látky včetně fruktózy, kyseliny citronové a aminokyselin a poskytuje zdroj energie pro metabolismus spermií *(Dvořáček, 1998)*.



Obr.3 Prostata a semenné váčky *(Nettter F. H.: ANATOMICKÝ ATLAS ČLOVĚKA (1. vydání) Grada Publishing a.s. Praha 2003)*

3.1.1.5 Předstojná žláza

Předstojná žlaza (prostata) je pohlavní žláza velikosti vlašského ořechu (4x3x3 cm), je uložena těsně pod močovým měchýřem, kde jako prstenec obklopuje začátek močové trubice.

Prostata je tvořena dvěma laloky (pravým a levým). Tato žláza má tvar komolého, předozadně mírně oploštělého kužele, obráceného bazí vzhůru k močovému měchýři. Prostatou prochází močová trubice (pars prostatica urethrea) a ejakulatorní vývod (ductus ejakulatorii). Na zadní stěně uretry je vytvořena podélná hrana (crista urethralis). Na ní je vyvýšenina, colliculus seminalis (verumontanum), kde ústí ductus ejaculatorii. Po stranách colliculus seminalis ústí 15-30 vývodů žlázek prostaty.

Makroskopicky se prostata dělí na pět žlázových laloků, které jsou však zřetelné pouze během vývoje. V dospělosti jsou tyto laloky spojeny v kompaktní žlázu.

Prostatu tvoří okolo 50 typických prostatických žlázek, prostor mezi nimi je vyplněn vazivem a buňkami hladké svaloviny. Stroma je typicky uloženo okolo močové trubice, zatímco žlázky jsou na periferii prostaty. Prostata je obklopena pevným vazivovým obalem.

Ke svému růstu a správné funkci potřebuje prostata mužské pohlavní hormony, čili androgeny, z nich pak především testosteron.

Prostata produkuje sekret, který tvoří 15-30% objemu ejakulátu. Tento výměšek je tekutý, bezbarvý, kyselé reakce (pH 6,4), obsahuje zinek, kyselinu citrónovou, prostaglandiny, polyaminy – spermin a spermidin, imunoglobuliny, kyselou fosfatázu a proteázy.

- Zinek ovlivňuje metabolismus testosteronu v prostatě, mimo to se v komplexu přikládá na buněčnou membránu spermií.
- Kyselina citrónová ve formě citrátů má funkci pufru.
- Prostaglandiny stimulují svalovinu dělohy a přispívají tím k transportu spermií.
- Spermin ovlivňuje pohyblivost spermií a jejich schopnost oplodnit vajíčko.
- Proteázy způsobují řídnutí ejakulátu *(Dvořáček, 1998)*.

3.1.1.6 Cowperova žláza (gl. Bulbourethralis, gl. Cowperi)

Cowperova žláza (gl. Bulbourethralis, gl. Cowperi) je párová přídatná pohlavní žláza velikosti hrachu, má laločnatou stavbu a žlutou barvu. Nachází se mezi močovou trubicí a konečníkem. Každá žláza ústí samostatným, 2,5 cm dlouhým vývodem do močové trubice.

Sekret Cowperovy žlázy je čirý, hlenovitý a zásaditý. Obsahuje aminocukry a sialoproteiny, neutralizuje kyselé prostředí pochvy a má příznivý vliv na pohyblivost spermií *(Dvořáček, 1998)*.

3.1.2 Vnější pohlavní orgány

3.1.2.1 Penis

Penis je kopulační orgán tvořený erektilními tělesy, jejich obaly a částí močové trubice. Základní anatomické i funkční části penisu jsou dvě párová, vedle sebe uložená kavernózní (topořivá) tělesa a jedno nepárové, spongiózní (houbovité) těleso, které obklopuje močovou trubici (viz obr. 4) a na svém konci přechází v glans (žalud).

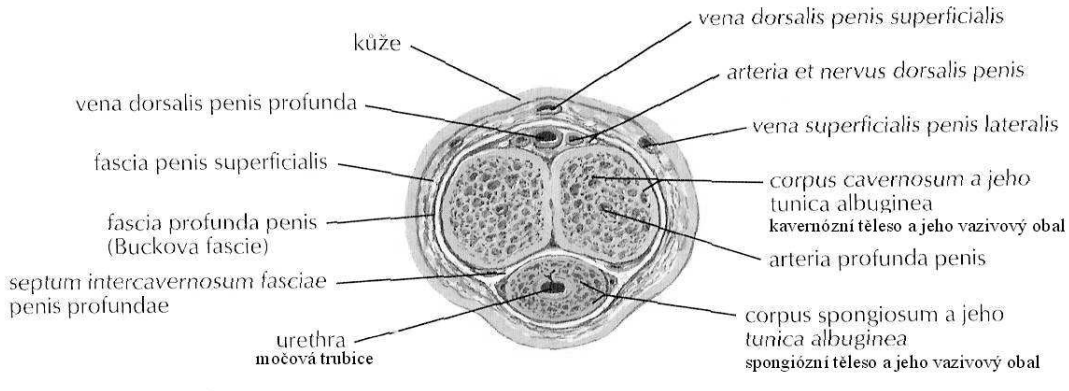
Kořen (radix penis) tvoří párová ramena (crura penis) a bulbus penis. Shora se do něj zanořuje uretra.

Kavernózní tělesa jsou obalena silnou vrstvou vaziva (tunica albuginea), z něj odstupují do hloubky trámce vaziva s příměsí hladké svaloviny, jenž oddělují venózní prostory (kaverny) a probíhají jimi vinuté tepny otevírající se do kavernózních prostor. Ve stěně vinutých tepen jsou vytvořeny polštářky hladké svaloviny, které regulují průtok krve. Krev z kaveren odvádějí vv. cavernosae ústící do žil penisu.

Ve spongiózním tělese je vazivový skelet vytvořen slabě.

Žalud (glans penis) je koncovou částí spongiózního tělesa. Od těla penisu je oddělen žlábkem (collum glandis), do kterého ústí mazové žlázy, v nichž se vytváří smegma.

Povrch žaludu kryje retraktilní předkožka (preaputium), která je se spodní stranou žaludu spojena uzdičkou (frenulum preaputii). Na vrcholu žaludu končí močová trubice svislou štěrbimou (ostium urethrae externum).



Obr. 4 Řez tělem penisu *(Nettter F. H.: ANATOMICKÝ ATLAS ČLOVĚKA (1. vydání) Grada Publishing a.s. Praha 2003)*

Penis plní tři základní funkce:

- odvádí moč z močového měchýře močovou trubicí,
- je orgánem pro sexuální styk,
- odvádí semeno (ejakulát) při výronu semene (ejakulaci) močovou trubicí.

Penis má charakteristickou schopnost erekce*(Študent a kol., 2003)*.

3.1.2.1.1 Erekce

Erekce je výsledkem poměrně složitého procesu, na kterém se podílí nervový, cévní a hormonální systém.

Při sexuálním vzrušení muže jsou podněty zpracovány v mozku a v míše. Nervy vysílají vzruchy do cévního řečiště, kde nejprve dochází k ochabnutí hladké svaloviny tepen přivádějících krev do penisu. Ty pak v krátkém čase dodají velký objem krve do topořivých

těles , které se naplňují a zvětšují. Současně se zúží průsvit žil, a tedy se výrazně sníží odtok krve z penisu. Takto tedy dochází k erekci – ztopoření penisu.

Erekce se pak udržuje až do ejakulace nebo po dobu sexuální stimulace. Poté dojde k obrácení tohoto procesu – tlak v penisu se sníží, krev odteče, penis ochabuje a vrací se do klidové fáze *(Dvořáček, 1998)*.

3.1.2.1.2 Ejakulace

Dosáhne-li sexuální vzrušení určitého stupně, dochází nervovými podněty ke stahům chámovodu a spermie z nadvarlete se spolu se sekretem prostaty dostávají do močové trubice (emise). Při následné ejakulaci svaly hráze vypudí rytmickými kontrakcemi semeno z močové trubice *(Dvořáček, 1998)*.

3.1.2.2 Šourek

Šourek (scrotum) je kožní vak, který obsahuje varle, nadvarle a část chámovodu. Eliminuje vliv nitrobřišního tlaku na varle a ovlivňuje teplotní poměry spermatogeneze. Šourek je uložen pod stydkou kostí za kořenem penisu. Jeho stěna se skládá z vrstev, které se diferencovaly v souvislosti se sestupem varlat a odpovídají vrstvení břišní stěny.

Kůže šourku je tenká, pigmentovaná a obsahuje velké mazové žlázy, početné potní žlázy a silné řídké chlupy. Ve střední čáře je vytvořen kožní šev (raphae scroti). V hloubce mu odpovídá vazivová přepážka, která dělí šourek na dva díly. Hladká svalovina v podkoží je podkladem tunica dartos scroti, jejíž tonus ovlivňuje stupeň zvrásnění kůže v šourku.

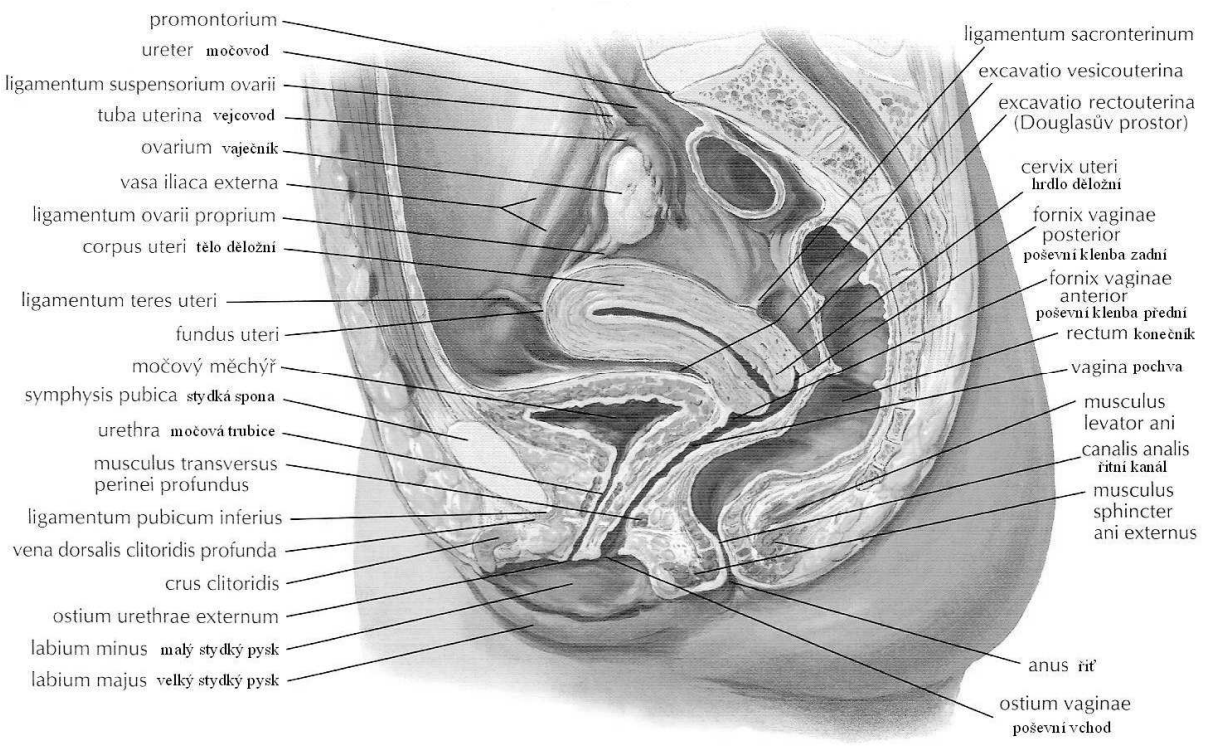
Funkcí šourku je regulovat teplotu varlete – pro normální vývoj spermií je třeba, aby jeho teplota byla alespoň o $2^{o}C$ nižší, než je teplota tělesná. Hlavní roli v regulaci teploty má tunica dartos *(Dvořáček, 1998)*.

3.2 Pohlavní soustava ženy

Pohlavní soustava ženy zajišťuje několik základních funkcí :

- Tvorbu (oogenezi) a zrání vajíček
- Produkci ženských pohlavních hormonů
- Uskutečnění pohlavního spojení
- Dojde-li k oplození vajíčka, vytváří vhodné prostředí pro vývoj plodu a jeho porod *(Jelínek a Ticháček, 1998)*.

Ženské pohlavní orgány se dělí na ***vnitřní*** pohlavní orgány, které tvoří vaječníky, vejcovody, děloha, pochva, ***vnější*** pohlavní orgány, ke kterým patří stydký hrbolek, velké a malé stydké stydké pysky, poštěváček, poševní předsíň a Bartholiniho žlázy (viz obr. 5), a ***prsy*** *(Martius a kol., 1997)*.



Obr. 5 Pohlavní soustava ženy *(Nettter F. H..: ANATOMICKÝ ATLAS ČLOVĚKA (1. vydání) Grada Publishing a.s. Praha 2003)*

3.2.1 Vnitřní pohlavní orgány

3.2.1.1 Vaječníky

Vaječník (ovarium) je párový orgán, který má funkci gonády s rozsáhlou a složitou endokrinní aktivitou. Rozměry vaječníku se značně mění a závisí na období života ženy. V dětství je vaječník velmi malý, u dospělé, fyziologicky vyvinuté ženy je průměrně 3-5 cm dlouhý, 1,5-3 cm široký a 0,5-1,5 cm silný. Hmotnost vaječníku se začíná snižovat od 30. roku ženy. Poloha vaječníku závisí na okolních orgánech a poloze dělohy.

Povrch ovaria je krytý jednou vrstvou zárodečného epitelu.

Korovou vrstvu ovaria tvoří pod epitelem zahuštěné vazivové elementy, takže vzniká tuhý bělavý obal (tunica albuginea ovarii). Když tento obal ještě více zesílí, způsobuje poruchy funkce ovaria. Hlubší partie korové zóny obsahují vřetenovité fibrocyty, kolagenní a retikulární vlákna atd. *(Ponťuch,1987)*.

Dřeňová vrstva ovaria (zona medullaris) obsahuje fibrilární vazivo, řídké svazky vláken hladkého svalstva, shluky chromafilních buněk, síť tenkostěnných kanálků (rete ovarii), tepny, žilní pleteně a četné lymfatické cévy.

Část ovaria, přiléhající k mezosalpingu, kterou prochází krevní a lymfatické cévy, se označuje se jako hilus ovarii *(Ponťuch,1987)*.

3.2.1.1.1 Oogeneze

Na samém počátku vývoje vajíčka se diferencují z primordiálních gonocytů tzv. oogonie, které se již během embryonálního vývoje mitoticky dělí. Vzniká tak větší počet oocytů I. řádu, který se během dalšího života ženy již nezvětšuje. V době pohlavního dospívání dochází k jejich mnohonásobnému zvětšování (až 10 000 krát). Na konci růstové fáze vstupují do prvního zracího dělení. Z každého oocytu I. řádu vzniká jeden velký oocyt II. řádu a jedna malá buňka pólová. Druhým zracím dělením vzniká z každého oocytu II. řádu jedna ootida a jedna buňka pólová. Současně se dělí první pólová buňka, takže každá ootida má na povrchu 3 malé pólové buňky. Ty jsou postupně vsstřebávány a vzniká zralé vajíčko (ovum) *(Knoz,1984)*.

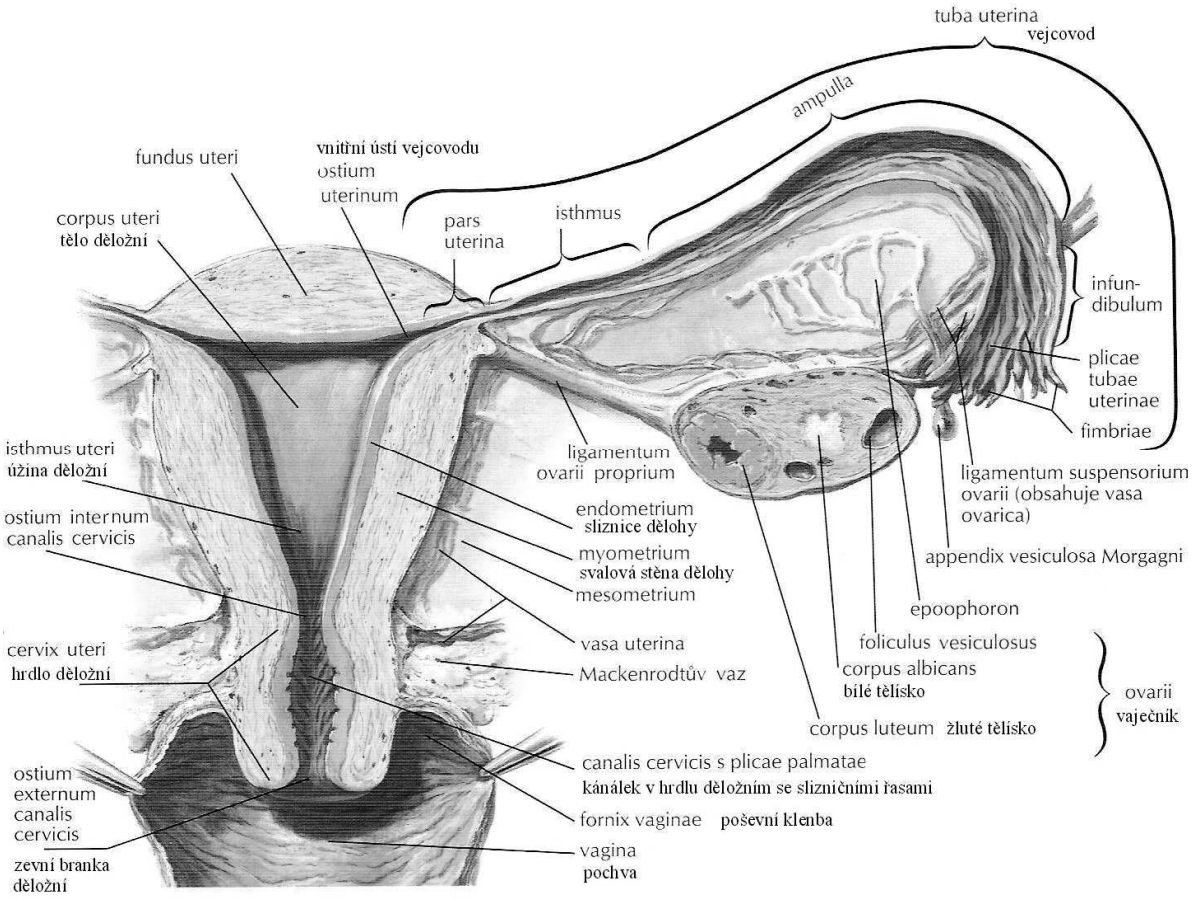
3.2.1.2 Vejcovody

Vejcovod (tuba uterina) je párový trubicový orgán, dlouhý 10-15 cm a široký 0,5 cm. Začíná volným, do břišní dutiny otevřeným ústím (ostium abdominale) a končí po přechodu stěnou děložního rohu v děložní dutině – vnitřní ústí vejcovodu (ostium uterinum tubae) *(Ponťuch,1987)*. Stěna vejcovodu je potažena serosou a obsahuje kruhovitá a podélná svalová vlákna a na záhyby bohatou sliznici z jednoduchého řasinkového epitelu. Řasinky kmitají směrem do dutiny děložní, čímž je udržováno proudění tekutiny tímto směrem. Fimbriální trychtýř (na ostiu abdominale) je pohyblivý, takže se může v období ovulace chemotakticky překlopit přes folikul připravený k ovulaci. Oplodnění spojením oocytu a spermatozoa na zygotu nastává v ampulární části vejcovodu. Transport zygoty je uskutečněn peristaltikou tubární svaloviny *(Martius a kol., 1997)*.

Vejcovod se skládá z těchto částí:

- ***Infundibulum*** – trychtýř, tvořený 10 až 15 cípovými řasami (fimbriae), které se sbíhají k abdominálnímu ústí;
- ***Ampulla tubae*** – tvoří asi polovinu délky vejcovodu, je plochá, poměrně široká, lumen má průměr 2-4 mm;
- ***Isthmus tubae*** – zúžená část vejcovodu, s průsvitem 1-2 mm a kruhovým průřezem

- ***Pars uterina tubae*** – je nejužší částí vejcovodu (viz obr. 6), má štěrbinovitý průsvit a prochází stěnou děložního rohu *(Ponťuch,1987)*.



Obr.6 Uterus a přídatné orgány – frontální řez *(Nettter F. H.: ANATOMICKÝ ATLAS ČLOVĚKA (1. vydání) Grada Publishing a.s. Praha 2003)*

3.2.1.3 Děloha

Děloha (uterus) vzniká jako symetrický orgán v průběhu embryonálního vývoje. Je to svalnatý orgán hruškovitého tvaru vážící 40-60 g. Rozlišujeme na ní tyto části:

- corpus uteri,
- isthmus uteri,
- cervix uteri.

Corpus uteri (tělo děložní) pozůstává ze silné svalové stěny – myometria, které obsahuje úzké vřetenovité buňky hladkého svalstva a vysoký podíl vazivových buněk. Ze zevnějšku je tělo děložní potaženo až přibližně do výše istmu perimetriem, záhybem pobřišnice, který je jakoby vchlípen do malé pánve. Endometrium je vrstva sliznice, která vystýlá dutinu děložní. Anatomicky a funkčně v něm rozeznáváme dvě vrstvy: lamina basalis (silná asi 0,5 mm,

zůstává zachována jak v průběhu menstruace, tak při poporodním odlučování placenty) a lamina functionalis.

Isthmus uteri (úžina děložní) vytváří mimo těhotenství spolu s kraniálním ostium internum přechod od těla k hrdlu děložnímu. Odlišení istmu od děložního hrdla má své oprávnění, poněvadž se jeho funkce v průběhu těhotenství mění. Asi od 12. týdne těhotenství se rozvinuje a pomáhá děložnímu tělu pojmout plod. Za porodu je však třeba isthmus opět počítat mezi měkké části porodních cest, poněvadž má jen málo svaloviny a nepodílí se na děložních stazích.

Cervix uteri (hrdlo děložní) se skládá z portio vaginalis (děložní čípek) a nad ním uložené supravaginální části. Celková délka obnáší asi 3 cm. Podíl svaloviny je malý – asi 8%. Endocervix se skládá ze sliznice bohaté na krypty a pokryté hlenotvorným cylindrickým epitelem. Funkčně přináleží cervixu ochrana před ascenzí patogenních bakterií tím, že je hrdlo uzavřeno hlenovou zátkou. Po pohlavním styku slouží zátka jako pohlavní rezervoár spermatozoí. K rozšíření cervixu v průběhu porodu dochází retrakcí a dilatací *(Martius a kol., 1997)*.

3.2.1.4 Pochva

Pochva (vagina) vytváří přechod od zevních pohlavních orgánů k vnitřním. U ženy, která ještě neměla pohlavní styk, je oddělena od introitu kožovitým hymenem s centrálním otvorem. Při prvním pohlavním styku dochází k defloraci ve formě trhlinek hymenu. Jako „známku prodělaného porodu“ nacházíme v místě hymenu jen jeho zbytky *(Martius a kol., 1997)*.

Pochva je trubicovitý útvar asi 8 cm dlouhý, 2-3 cm široký, značně roztažitelný. Začíná poševním vchodem (ostium, introitus vaginae) a končí úponem kleneb na poševní část děložního hrdla (na čípek). Přední poševní stěna je kratší (8-10 cm),zadní o něco delší (10-12 cm) *(Ponťuch,1987)*. Poševní stěna se skládá ze dvou vrstev hladkého svalstva, z nichž jedna probíhá podélně a druhá cirkulárně, a z hojného množství elastických vláken. Vnitřní stěna je vystlána vícevrstevnatým nerohovatějícím dlaždicovým epitelem. Horní vrstva poševního epitelu prodělává pod vlivem ovariálních hormonů typické změny *(Martius a kol., 1997)*.

3.2.2 Vnější pohlavní orgány

Všechny vnější pohlavní orgány nasedající na stydký oblouk a symfýzu souhrně nazýváme vulva.

3.2.2.1 Stydký hrbolek

Stydký hrbolek – hrma (mons pubis) jedná se o podkožní tukový polštář ležící na symfýze. Kůže je pokryta chloupky. Zřetelná horizontální hranice ochlupení směrem k podbřišku patří k typickým sekundárním pohlavním znakům ženy *(Martius a kol., 1997)*.

3.2.2.2 Velké stydké pysky

Velké stydké pysky (labia majora pudendi) jsou ventrodorzálně probíhající valy, přibližně 3 cm široké. Dorzálně se spojují v zadní komisuře (comissura labiorum majorum posterior), ventrálně je jejich spojení méně výrazné – labia přecházejí do mons pubis.

Velké stydké pysky jsou kryty kůží, která se na mediální straně více podobá sliznici. Pysky se skládají z tukové tkáně smíšené s vazivem a z povrchové vrstvy hladkých svalů.

Velikost a tvar velkých stydkých pysků závisí na typu žen, období jejich života a na počtu porodů *(Ponťuch,1987)*.

3.2.2.3 Malé stydké pysky

Malé stydké pysky (labia minora pudendi) jsou tvořena asi 0,5 cm silnou kožní řasou. Jsou uloženy mediálně od velkých stydkých pysků. Jejich tvar je proměnlivý – někdy jsou nízké, jindy se podobají velkým lalokům. Často nejsou úplně symetrické. Jejich volný kraj bývá hrbolovitý a někdy poněkud hrubší. Nejširší jsou v úrovni zevního ústí uretry. Ventrálně se malé stydké pysky rozdělují, pod klitorisem tvoří uzdičku (frenulum clitoridis) a nad ním předkožku poštěváčka (praeputium clitoridis). Dorzálně se spojují ve frenulum labiorum *(Ponťuch,1987)*.

3.2.2.4 Poštěváček

Poštěváček (clitoris) spolu s bulbus vestibuli tvoří erektilní tělesa vulvy.

Clitoris se dělí na dvě ramena – crura clitoridis – která se pod stydkou sponou spojují do corpus clitoridis (tělo poštěváčka), končící žaludem (glans clitoridis). Skládá se z kavernózní tkáně. Na povrchu je pevná fascia clitoridis *(Ponťuch,1987)*.

3.2.2.5 Bartholiniho žlázy

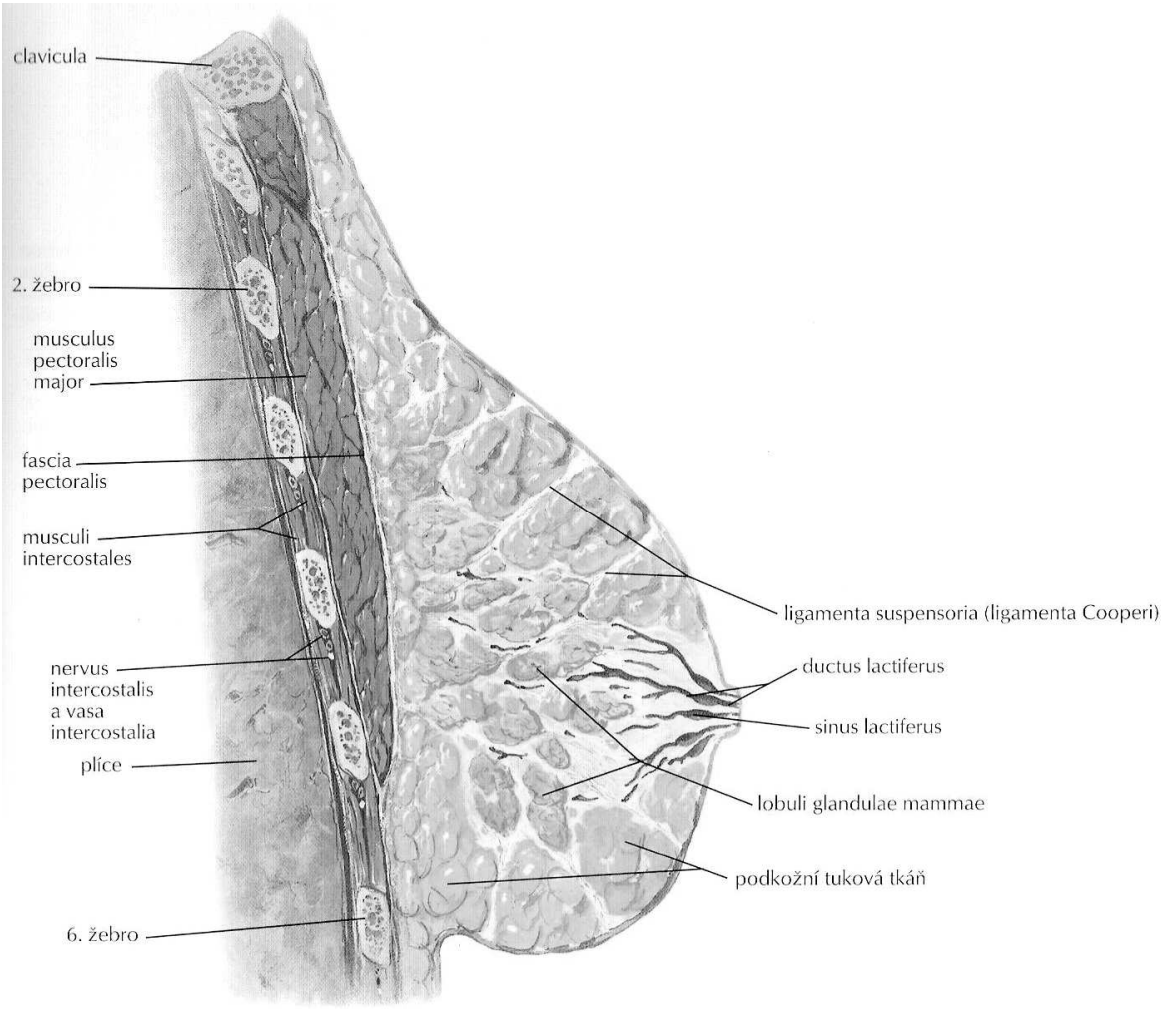
Bartholiniho žlázy (glandulae vestibulares majores) – velké hlenovorné žlázy poševní předsíně jsou umístěny na hranici mezi střední a zadní třetinou kavernózních těles ve velkých stydkých pyscích. Jejich vývody probíhají pod labia minora a ústí laterálně do vestibulum vaginae *(Martius a kol., 1997)*.

3.2.3 Prsy

Prsní žlázy jsou uloženy v oblasti kůže nad druhým až sedmým žebrem. Tělo žlázy se skládá z vlastní žlázy, tuku a vaziva a je ohraničeno povrchovou a hlubokou fascií (viz obr. 7). Hluboká fascie umožňuje pohyblivost prsu proti hrudní stěně.

Tkáň žlázy se skládá z alveolů mléčných žlázek a z mlékovodů. Ty jsou uloženy v různě vyvinuté tukové tkáni. Jednotlivé žlázové lalůčky (lobuli) jsou přes kanálky (ductuli) spojeny s hlavními mlékovody (ducti). Krátce před vstupem do prsní bradavky vyúsťují do sinus lactiferi, které přejímají během kojení funkci rezervoáru.

Do prsní bradavky (mamillae) ústí 8-15 vývodů. Ta je kryta epitelem pokožky, který je pigmentovaný stejně jako dvorec bradavky (areola mammae). V kůži je věnec mazových žlázek (Montgomeryho žlázky). V bradavkách je hladké svalstvo, které umožňuje jejich erekci (*Martius a kol., 1997)*.



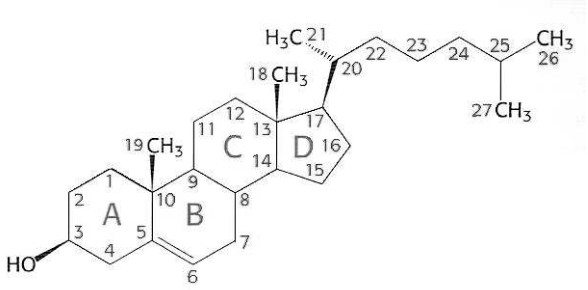
Obr. 7 Mléčná žláza – sagitální řez *(Nettter F. H.: ANATOMICKÝ ATLAS ČLOVĚKA (1. vydání) Grada Publishing a.s. Praha 2003)*

3.3 Hormony

Žlázy s vnitřní sekrecí produkují biologicky aktivní látky – ***hormony.*** Úkolem hormonů je regulovat pochody látkové přeměny. Pro činnost hormonů je charakteristické, že vyvolávají specifický účinek, mohou působit v nepatrné koncenraci a že jsou přenášeny tělními tekutinami. Z těchto důvodů může být místo vzniku hormonů značně vzdáleno od místa jejich působení.

Z chemického hlediska jsou hormony ***bílkoviny*** nebo ***polypeptidy*** (hormony hypotalamu, hypofýzy, příštitných tělísek, pankreatu), ***aromatické sloučeniny*** (hormony štítné žlázy, dřeně nadledvin a epifýzy) nebo ***steroidy*** (hormony nadledvinové kůry a gonád).

Steroidní hormony jsou dvojího typu – buď jsou odvozené od látek obsahujících 21 atomů uhlíku (C), nebo 19 atomů C. C-21 steroidy obsahují postranní řetězec, který je připojen v pozici 17 (hormony kůry nadledvin). C- 19 steroidy mají v pozici 17 skupinu C=O (pohlavní hormony). Všechny steroidní hormony jsou odvozeny od cholesterolu (viz obr. 8) (*Janský a Novotný, 1981)*.



Obr. 8 Cholesterol – písmena A, B, C, D ve vzorci cholesterolu označují kruhy, čísla 1 – 27 označují polohy atomů C *(Berg J. M., Tymoczko J. L., Stryer L.: BIOCHEMISTRY (5th edition) W. H. Freeman and Company. New York 2002*)

Úkolem hormonů je zasahovat do nitrobuněčných dějů a regulovat je podle potřeb organismu. Základní účinek hormonů spočívá v tom, že buď aktivují různé hormony, nebo vyvolávají syntézu enzymů nových.

Hormony působí na cílové tkáně prostřednictvím buněčných receptorů, a to v zásadě dvojím způsobem. Působení nesteroidních hormonů je založeno na reakci s membránou cílových buněk.

Mechanismus působení ***steroidních hormonů***, uvádějících v činnost syntézu nových enzymů, má tento charakter: steroidní hormony vzhledem ke své malé molekule a pro svou rozpustnost v tucích pronikají poměrně snadno plazmatickou membránou dovnitř buňky, kde reagují se specifickými bílkovinami cytoplazmy – s hormonálními receptory. Vzniklý komplex receptor – hormon přechází do jádra buňky, kde reaguje s nehistonovou (kyselou) částí chromatinového komlexu. Potom dojde k disociaci komlexu komlexu receptor – hormon na subjednotky. Jedna zůstává vázána na kysalé bílkoviny a druhá reaguje s deoxyribonukleovou kyselinou (DNA) v chromatinu a vytváří iniciační místo, se kterým může reagovat molekula ribonukleové kyseliny (RNA) polymerázy. Takto ovlivněný segment DNA je pak transkribován a vytvoří mediatorovou ribonukleovou kyselinu (mRNA), která přejde do cytoplazmy, kde se napojí na ribozomy a uvede v chod syntézu nové bílkoviny.

Pod vlivem pohlavních hormonů dochází v organismu k nejrozmanitějším změnám – k dospívání jedince, k tvorbě jeho pohlavních buněk, k vývoji jeho pohlavních orgánů a

k rozvoji typického pohlavního chování, vedoucího k vlastnímu pohlavnímu aktu – ke kopulaci. Pod vlivem pohlavních hormonů dále dochází k vývoji oplozené pohlavní buňky, k růstu embrya a k ovlivnění procesů souvisejících s péčí o mláďata.

Z fyziologického hlediska rozmnožování představuje složitě regulovaný proces zahrnující v sobě především hormony ***adenohypofýzy*** (folikulizační hormon – FSH, luteinizační hormon – LH (ICSH) a luteotropní hormon - LTH), hormony ***varlete*** (testosteron), ***vaječníku*** (estrogeny, progesteron) a ***placenty*** (chorioganadotropin, somatomamotropin, estrogeny a progesteron).

Adenohypofýza

V adenohypofýze vzniká celkem sedm hormonů: adrenokortikotropní hormon (ACTH), tyreotropní hormon (TSH), folikulizační hormon (FSH), hormon stimulující vmezeřené (intersticiální) buňky varlete (ICSH, zvaný též luteinizační – LH), luteotropní hormon (LTH, zvaný též prolaktin – PL), růstový (somatotropní) hormon (STH) a intermedin (melanoforový hormon – MSH). Z těchto vliv na řízení pohlavní činnosti mají:

Folikulizační hormon (FSH), ve vodě rozpustný glykoproteid, působí na vlastní zárodečnou tkáň. U mužů podporuje tvorbu pohlavních buněk v epitelu semenotvorných kanálků varlete, u žen podporuje růst folikulů ve vaječníku a tvorbu etrogenů. Vzniká v hypofýze neustále; v malém množství i u pohlavně nedospělých jedinců. Folikuly však začínají reagovat na přítomnost FSH až v pubertě.

Luteinizační hormon (LH, ICSH) je též ve vodě rozpustný glykoproteid. U mužů podporuje růst intersticiálních buněk varlete a stimuluje sekreci testosteronu, u žen spolu s FSH stimuluje syntézu progesteronu a estrogenů ve vaječníku. Vedle toho přeměňuje testosteron na estrogen.

Luteotropní hormon (LTH) je bílkovinný hormon málo rozpustný ve vodě. Objevuje se u mužů i žen během celého života. Jeho produkce stoupá v těhotenství a v časné době laktace.

3.3.1 Řízení pohlavní činnosti u muže

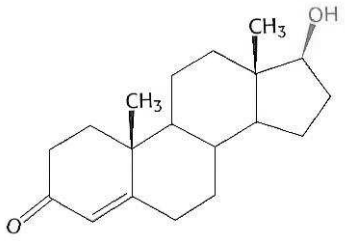
Mužská pohlavní činnost je ovlivňována dvěma tropními hormony z adenohypofýzy (FSH a ICSH). Vlastním efektorovým hormonem je ***testosteron***. V Sertoliho buňkách varlat vzniká i malé množství estrogenu.

Testosteron zařazujeme mezi androgeny, je steroidní hormon produkovaný intersticiálními Leydigovými buňkami varlat *(Janský a Novotný, 1981).*

Testosteron, společně s dalšími androgeny:

- Zajišťuje rozvoj samčích pohlavních orgánů a udržuje jejich funkční aktivitu.
- Ovlivňuje vývoj sekundárních pohlavních znaků (ochlupení, hlubší hlas, atd.).
- Řídí spermatogenezi.
- Ovlivňuje samčí pohlavní chování.
- Stimuluje růst svalové tkáně.
- Zintenzivňuje růst a sekreci přídatných pohlavních žláz *(Šimek a kol., 2004)*.

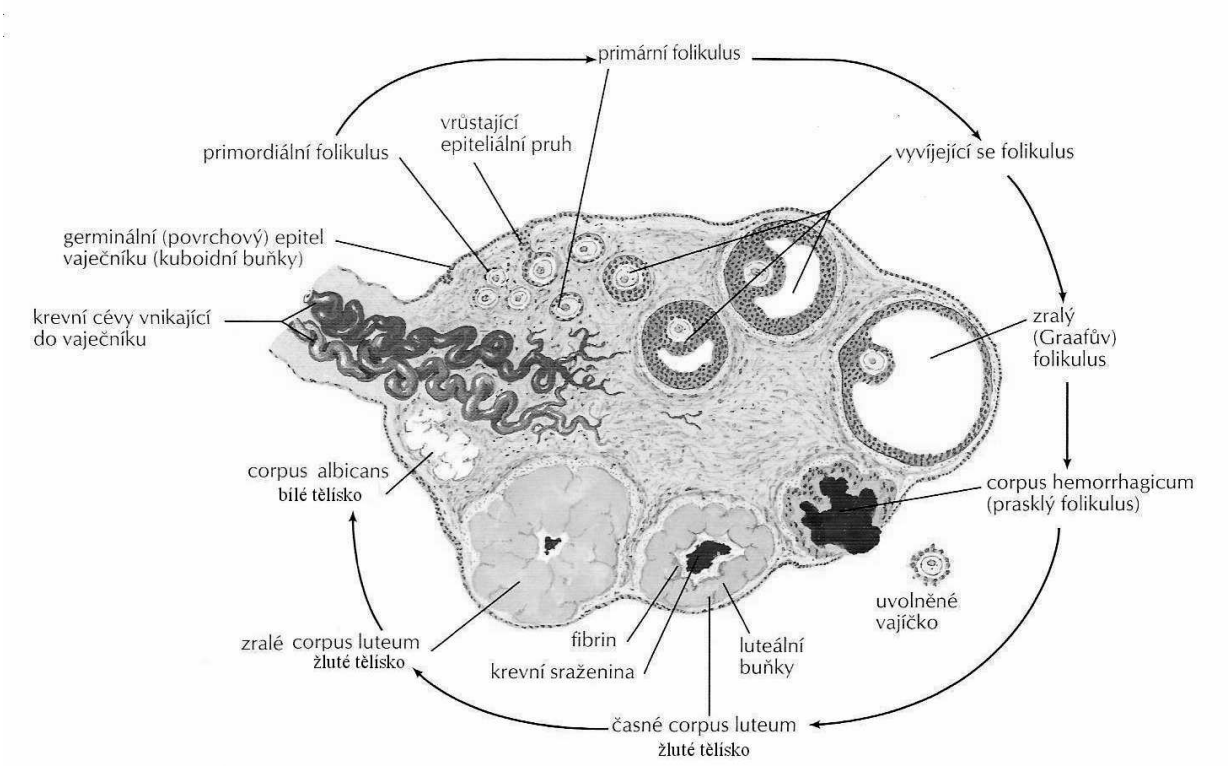
Androgeny jsou mužské pohlavní hormony. Vznikají ve varlatech, malá množství též v kůře nadledvin (a to i u ženy, u níž způsobují mj. ochlupení v podbřišku a v podpaží). Patří ke steroidním hormonům. Nejvýznamnějším androgenem je ***testosteron*** (viz obr. 9), resp. dihydrotestosteron (vznikají ve varlatech), slabšími androgeny jsou androstendion, androsteron *(Vokurka a kol.,2004).*



Obr. 9 Testosteron *(Berg J. M., Tymoczko J. L., Stryer L.: BIOCHEMISTRY (5th edition) W. H. Freeman and Company. New York 2002*)

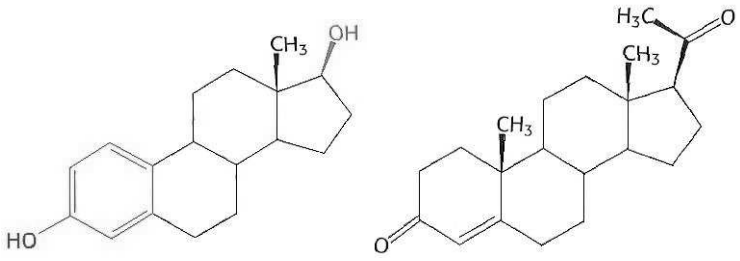
3.3.2 Řízení pohlavní činnosti u ženy

Po celé plodné období ženy probíhají ve vaječnících periodické změny. Vytvářejí se v nich Graafovy folikuly, obsahující vaječnou buňku. Zrání Graafova folikulu probíhá tak, že se v něm zvětšuje množství tekutiny, folikul tím roste, jeho stěna se ztenčuje až nakonec tlakem tekutiny praskne. Vyplavení zralého vajíčka nazýváme ovulace. Na místě prasklého folikulu vzniká tzv. žluté tělísko. Nenastane-li oplození vajíčka, žluté tělísko degeneruje v tělísko bílé. Nastane-li oplození, rozvíjí se ve žluté tělísko těhotenské *(Vácha a kol., 2004).*



Obr. 10 Vývojová stadia vajíčka a folikulu *(Nettter F. H.: ANATOMICKÝ ATLAS ČLOVĚKA (1. vydání) Grada Publishing a.s. Praha 2003)*

Ve folikulu ve vaječníku vznikají dva druhy hormonů, které se ve své činnosti doplňují. Jsou to jednak ***estrogeny*** (zejména estradiol-E_2, dále pak estron, estriol), vznikající v Graafově folikulu a ve žlutém tělísku, jednak ***gestageny*** (zejména progesteron), vznikající ve žlutém tělísku. Ovariální změny jsou řízeny gonadotropními hormony hypofýzy (FSH, LH neboli ICSH a LTH).



Obr. 11 Estradiol (vlevo) a progesteron (vpravo) *(Berg J. M., Tymoczko J. L., Stryer L.: BIOCHEMISTRY (5th edition) W. H. Freeman and Company. New York 2002* **)**

Estrogeny – ženské pohlavní hormony, tvořené především ve vaječnících (rovněž jsou tvořeny v kůře nadledvin a v tukové tkáni). Patří k steroidním hormonům. Přirozeným estrogenem je zejména ***estradiol*** (dále estriol, estron), existují i estrogeny syntetické (např. ethinylestradiol). Jejich hladina u dospělé ženy kolísá s menstruačním cyklem. V pubertě jsou estrogeny zodpovědné za růst pohlavních orgánů (dělohy, pochvy) a vývoj druhotných pohlavních znaků. Během menstruačního cyklu vedou k růstu endometria a jeho přípravě na nidaci oplodněného vajíčka *(Vokurka a kol.,2004).* V mléčné žláze vyvolávají tvorbu mléčných kanálků a působí i na děložní svaly tím, že zvyšují jejich citlivost na oxytocin *(Vácha a kol., 2004).* Z celkových účinků vedou estrogeny k zadržení vody a sodíku, zvyšují obsah bílkovin a snižují množství cholesterolu v krvi, podporují tvorbu kostní hmoty, zvyšují libido a ovlivňují psychiku. Existují i v lékové formě, v některých případech se podávají po přechodu. Jejich působení je naopak nežádoucí např. u rakoviny prsu nebo dělohy, jejíž růst mohou podporovat. V takových případech se podávají léky, které jejich tvorbu tlumí tzv. ***antiestrogeny*** *(Vokurka a kol., 2004).*

Gestageny (progestiny) – skupina ženských pohlavních hormonů, k nimž patří ***progesteron***. Vznikají ve větším množství ve vaječnících ve žlutém tělísku (corpus luteum) ve druhé polovině menstruačního cyklu a po oplodnění i v placentě. Patří ke skupině steroidních hormonů. Jejich funkcí je zejména příprava pohlavních orgánů k těhotenství (děloha je připravena k výživě oplodněného vajíčka, děložní hrdlo se zužuje a cervikální hlen se stává viskóznějším, nedochází k dalšímu uvolnění vajíčka – ovulaci) a jeho udržování (snižuje citlivost dělohy na oxytocin). Gestageny ovlivňují i přípravu mléčné žlázy ke kojení a mají celkové účinky (zvyšují teplotu, způsobují větší vylučování vody a sodíku atd.). Léčebně se kromě progesteronu využívají i uměle vyrobené gestageny – u hrozících potratů, poruch krvácení a jako antikoncepční tablety. Zkoumá se jejich ochranný vliv proti vzniku některých gynekologických nádorů *(Vokurka a kol., 2004).*

3.3.2.1 Menstruační cyklus

Prvním dnem cyklu je začátek menstruačního krvácení.

V období 5. – 14. dne cyklu dozrává pod vlivem FSH z adenohypofýzy Graafův folikul ve vaječníku. Sám ovšem produkuje estradiol, který má pozitivně zpětnovazebný účinek na adenohypoofýzu v produkci FSH i LH. Produkce estradiolu (i FSH a LH) prudce stoupá a děložní sliznice odloupnutá při menstruaci se regeneruje a proliferuje. Vrůstají do ní nové

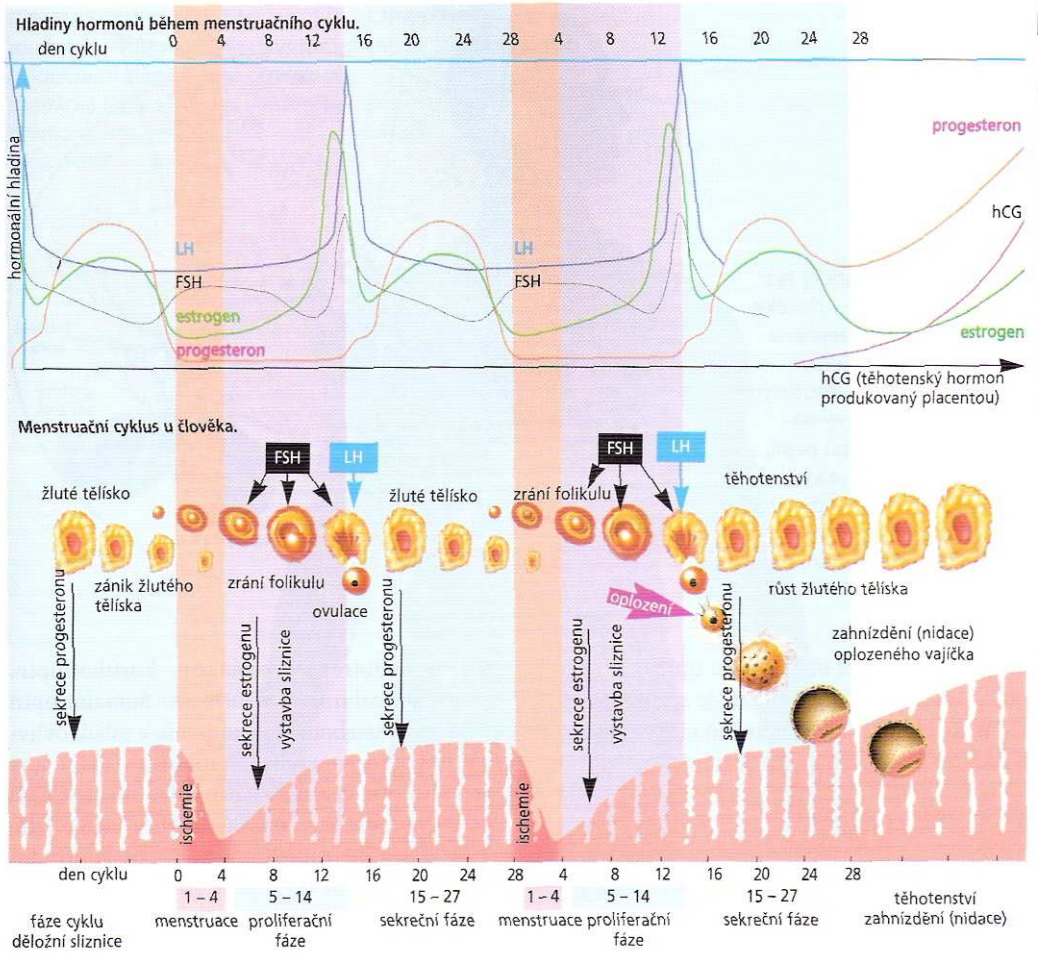
vlásečnice zásobující povrchovou třetinu sliznice – jde o proliferační fázi. Hlen děložní branky (cervix) řídne.

14. den vysoký titr LH vyvolá ovulaci – prasknutí folikulu, uvolnění vajíčka a vznik žlutého tělíska. Cervikální hlen je vodnatý a děložní branka otevřená. Podmínky jsou ideální pro přijetí spermie a oplození vajíčka.

14. -28. den rozvíjející se žluté tělísko produkuje kromě estradiolu zejména progesteron. Pod jeho vlivem :

- V děložní sliznici dochází k přestavbě žlázek a k produkci sekretu – sliznice se připravuje na uhnízdění oplozeného vajíčka. Proto se tato fáze nazývá sekreční nebo luteální fáze.
- Hlenová zátka postupně postupně změní konzistenci a stává se nepropustnou pro spermie .
- Snižuje se kontraktilita děložní svaloviny a tak i riziko předčasného porodu.
- Zvýší se tělesná teplota asi o 0,5°C.
- Sekrece FSH i LH z adenohypofýzy klesá. Smysl je možno hledat v zábraně zrání dalšího folikulu. Pokles LH má za následek postupnou involuci a zánik žlutého tělíska.

K zániku ovšem dojde jen v případě, že se oplodněné vajíčko neusadí v děloze a celý cyklus se opakuje. Děložní sliznice ztrácí hormonální ochranu E_2 a P, to vede k vazokonstrikci cév, ischémii a odlučování odumřelých vrstev spojenému s krvácením – menstruační fáze *(Vácha a kol., 2004).* .



Obr. 12 Menstruační cyklus člověka a jeho hormonální řízení *(Rosypal S.: NOVÝ PŘEKLED BIOLOGIE (1. vydání) Scientia. Praha 2003)*

3.3.2.2 Fyziologie těhotenství a porod

Spermie produkují enzym hyaluronidázu, který umožňuje, aby jedna z nich pronikla povrchovou membránou vajíčka do jeho nitra. Splynutím hlavičky spermie s jádrem vajíčka vzniká první buňka nového organizmu – zygota. V následujících dnech se pohlavní buňky dělí a za 4-6 dnů se vajíčko dostává z vejcovodu do dělohy jako morula nebo blastula. Povrchové buňky začínají vrůstat do děložní sliznice a účastní se tvorby placenty. Od okamžiku nidace rozrýhovaného vajíčka do děložní sliznice hovoříme o těhotenství (graviditě). Z blastuly vzniká gastrula se základy orgánů, poté zárodek a od 6. týdne vývinu hovoříme již o plodu. Souběžně s vývojem embrya a plodu se dále vyvíjí i placenta.

Estrogeny a progesteron jsou v počátečním období těhotenství vylučovány žlutým tělískem, jehož existence a funkce je udržována choriovým gonadotropinem (HCG – human chorionic gonadotropin – produkovaný placentou), který v této funkci nahrazuje LH.

Produkce E_2 i P udržují sliznici v sekreční fázi. HCG vzniká v placentě již od 10. dne těhotenství. Od druhého měsíce začíná placenta sama v dostatečné míře produkovat také E_2 i P a postupně přebírá funkci žlutého tělíska, které zaniká. Důležitým hormonem placenty je také ***choriový somatropin***, ovlivňující růst a vývin plodu. Normální těhotenství trvá v průměru 40 týdnů.

Porod vyvolávají hormonální změny a mechanické vlivy ze spodní části dělohy. Klesá hladina progesteronu, tím se zvýší citlivost na oxytocin a ten vyvolá děložní stahy, jejichž intenzita se stupňuje. Porod usnadňuje také skupina hormonů placenty nazvaná relaxin, který způsobuje relaxaci vaziva pánve a spony stydké.

V prvních 3-4 dnech po porodu mléčná žláza produkuje pouze mléku podobnou látku bohatou na bílkoviny – kolostrum (mlezivo), poté již mateřské mléko. Řízení laktace zabezpečuje hormon adenohypofýzy prolaktin *(Vácha a kol., 2004)*.

4 Poruchy reprodukce u lidí

4.1 Neplodnost

Manželství je považováno za neplodné, když při konvenční frekvenci nechráněných pohlavních styků žena do 1 až do 2 let neotěhotní. Potom je pár jako jednotka systematicky vyšetřován základními a speciálními metodami, aby se vyloučila celá řada příčin (andrologická, hormonální, anatomická, genetická, imunologická a psychogenní). Snížená plodnost se nejčastěji vyskytuje v kombinaci několika příčin. Pracovní anamnéza (střídání denních a nočních služeb, riziková pracoviště zatížená nikotismem, drogami, barvami, laky, ředidly, změnami teplot na pracovišti, stresovým faktorem, apod.) se stává jednou z nejpodstatnějších informací pro gynekologa *(Ulčová-Gallová, 2002).*

Při posuzování plodnosti ženy se používají tyto termíny:

- ***Sterilita*** **-** je stav kdy žena neotěhotní vzdor tomu, že si oba partneři dítě přejí a mají pravidelný pohlavní styk. Při ***absolutní*** sterilitě je oplodnění vyloučeno, protože její příčina je nevyléčitelná, při sterilitě ***relativní*** je naděje na úspěch léčby. Sterilita relativní může být ***primární*** (žena nebyla dosud těhotná), nebo sekundární (nastala po předchozím potratu nebo porodu).
- ***Infertilita*** – znamená, že žena otěhotní, těhotenství však nedonosí a neporodí životaschopné dítě. Infertilita ***primární*** - žádné těhotenství neskončilo porodem životaschopného dítěte, ***sekundární*** - po porodu životaschopného dítěte opakovaně neúspěšná těhotenství *(Kobilková a kol., 1982).*

Porucha plodnosti je výsledkem nedostatečné souhry neuro-endokrinně-imunitního celku. Psychogenní faktor je u párů s poruchami plodnosti přítomen prakticky vždycky a hodně záleží na osobnosti lékaře, jak tento faktor oslabí nebo posílí.

Ze soustředěného studia poruch plodnosti se usuzuje, že ze 40% je příčina na straně ženy, ze 40% muž a z 20% u obou partnerů *(Ulčová-Gallová, 2002).*

Příčiny neplodnosti u muže

- ***Vrozená***: 46 XXY (Klinefelterův syndrom), mikrodelece Y chromozomu, ageneze testes, nepohyblivé spermie u mukoviscidózy, Sertolli-cell-only syndrom (germiální aplazie), hypospadie atd.

Nenávratně poškozená testes v důsledku neléčeného kryptorchismu je porucha primárně vrozená, ale vzhledem k velmi dobré prognóze léčby v raném dětství je tento nález v dospělosti považován za zanedbání lékařské péče v dětském věku.

- ***Obstrukční***: oboustranný pozánětlivý uzávěr v oblasti nadvarlete nebo chámovodů – gonoroe, parotitis, též stav po mužské sterilizaci podvazem chámovodů, někdy po inadekvátně provedené operaci inguinální hernie, stav po traumatech testes či ductus deferens
- ***Hormonální***: nedostatečná stimulace z hypofýzy, útlum hypofýzy vysokými dávkami androgenů, estrogenů
- ***Postradiační či toxická***: cytostatika, kadmium, toxický vliv nádorů, dichlorbrompropan používaný v zemědělství, gossypol – olej z bavlníku zkoumaný jako látka umožňující dočasnou mužskou antikoncepci.
- ***Imunologická***: obtížně prokazatelná
- ***V souvislosti s infekcí***: např. chlamydiemi
- ***Lékové interference***: léky s estrogenním účinkem – cimetidin atd.
- ***Související s jiným onemocnění***: kachexie způsobená malnutricí nebo nádorem, těžké avitaminózy, alkoholismus, cirhóza jater, závažná postižení nadledvin, diabetes mellitus či thyreopatie
- ***Idiopatická***: často navenek se projevující výraznou oligoastenozoospermií *(Řežábek, 2002)*.

Užitečné je také dělení na:

- ***Pretestikulární příčiny*** – velmi vzácná onemocnění:
  - Hypotalamu
  - Hypofýzy – nádory hypofýzy (prolaktinom), stavy po úrazu hlavy, cévní příhody, atd.
  - Hormonální dysbalance- endogenní (adrenokortikální nádory leydigeomu, nádor varlete, nádor nebo hyperplazie kůry nadledvin, atd.), exogenní (přívod kortikoidů provází léčbu ulcerózní kolitidy, Crohnovy choroby, revmatoidní artritidy)

- ***Testikulární příčiny*** – jsou v běžné populaci nejčetnější. Zahrnují širokou škálu onemocnění: chromozomální abnormita (především Klinefelterův syndrom), vrozené vady varlat (bilaterální anorchie, kryptorchizmus), varikokéla, trauma varlete, orchitida atd.
- ***Posttestikulární příčiny*** – především poruchy v transportní cestě spermatozoí a poruch jejich motility a funkce atd. *(Kawaciuk, 2000)*.
- ***Neurogenní příčiny*** – po úrazech páteře, impotence, poruchy kohabitace, ejakulace a potence.

Příčiny neplodnosti u ženy

- ***Vrozená***: 45 X (Turnerův syndrom), androgenní insenzitivita (tzv. testikulární feminizace), adrenogenitální syndrom (AGS) nediagnostikovaný v dětském věku a tudíž adekvátně neléčený, parciální AGS zjištěný až v dospělosti atd.
- ***Morfologicky podmíněná***: pozánětlivý uzávěr obou tub, periovariální adheze, andometrální polyp, submukózní myom, Ashermanův syndrom (chybění endometria), někdy vrozené vývojové vady dělohy
- ***Hormonální***: poruchy cykličnosti ovariální funkce
- ***Z vyčerpání ovarií***: věkem , radiací, toxicky atd.
- ***Imunologická***: často v souvislosti s endometriózou, též protilátky proti spermiím nebo proti zona pellucida oocytů a embryí
- ***V souvislosti s infekcí***: např. toxoplasmóza, borelióza, cytomegalovirus, chronická endometritis, např. tuberkulózní
- ***Psychogenně podmíněná***
- ***Lékové interference:*** antikoncepce, inhibitory prostaglandinů u syndromu neprasklého folikulu (LUF), nesprávně časované podávání gestagenů před ovulací, depotní gestageny s dlouhodobým (měsíce až roky) účinkem.
- ***Související s jiným onemocněním***: kachexie způsobená malnutricí nebo nádorem, těžké avitaminózy, morfinismus, závažná onemocnění nadledvin, diabetes mellitus či thyreopatie
- ***Idiopatická***

Obdobně jako u muže můžeme rozlišovat neplodnost:

- ***Preovariální*** – mentální anorexie, hypofyzární poruchy a nádory, Sheehanův syndrom, hyperprolaktinemie, adrenogenitální syndrom, též snad syndrom polycystických ovarií, diabetes mellitus, thyreopatie, nadměrná obezita.
- ***Ovariální*** – ageneze a dysgeneze ovarií v souvislosti s diagnostikovatelnými patologiemi karyotypu anebo bez nich , kastrace chirurgická nebo postradiační nebo toxická – cytostatika, ovariální vyčerpání – selhání, LUF.
- ***Postovarální*** – tubární neprůchodnost , nedostatečný vývoj děložní sliznice, mnohdy související s luteální insuficiencí, imunologické *(Řežábek, 2002)*.

4.2 Charakeristika vybraných poruch plodnosti

4.2.1 Luteální insuficience a LUF

Termín luteální insuficience se používá pro dvě či dokonce tři situace:

- nízká hladina progesteronu při normální délce luteální fáze,
- normální hladina progesteronu, ale zkrácená délka luteální fáze (méně než 11 dní),
- porucha endometriální reakce na progesteron.

Syndrom luteinizovaného neprasklého folikulu je naproti tomu charakterizován pravidelným menstruačním cyklem s cyklickými změnami jako u ovulujících žen. K uvolnění oocytu z folikulu však nedochází *(Koryntová a Čepický, 2002)*.

Obraz luteální insuficience tak, jak je popsán výše, se častěji vyskytuje na krajích reprodukčního života, tj. v pubertě a v klimakteriu. U zdravých fertilních žen se udává výskyt zkrácené luteální fáze na asi 5% cyklů. Všeobecně se chápe jako nejlehčí porucha v řadě luteální insuficience – anovulace – anovulační oligomenorea – normoestrinní amenorea-hypoestrinní amenorea. Podle toho se vyskytuje např. na počátku ztráty hmotnosti, při vyšší fyzické aktivitě, při kojení, chronických systémových nemocech, psychosociálním stresu apod. Podobně je její výskyt vysoký u ovulujících žen s dysfunkcí thyreoidey, nadledvin a u žen s hyperprolaktinemií. Mezi neuroendokrinními odlišnostmi jsou zmiňovány: zvýšená pulzní sekrece LH, deficit FSH ve folikulární fázi, nedostatečný vzestup LH, abnormální poměr LH:FSH ve folikulární fázi, lehká prolaktinemie, deficit luteální sekrece LH. Možné

jsou i příčiny ovariální (snížený počet primordiálních folikulů, urychlená luteolýza) a děložní (endometritis, nedostatek progesteronových receptorů). Přestože v úvahu přichází celá řada příčin luteální insuficience, není žádná z nich považována za jednoznačnou.

Etiologie LUF syndromu zůstává rovněž nejasná, jako příčina je nejčastěji uváděna porucha preovulačního vyplavení LH. Dále bývají popisovány absence preovulačního lehkého vzestupu progesteronu. V novějších pracích se za primární považuje snížená mitotická aktivita buněk granulózy, způsobená nedostatkem růstových faktorů.

Udává se, že u sterilních párů se luteální insuficience vyskytuje asi ve 3-8%, u opakovaného potrácení (3 za sebou jdoucí časné potraty) dokonce 20-40%. Současná literatura se luteální insuficiencí zabývá nejčastěji v souvislosti s užíváním gestagenní antikoncepce (minipilulky, podkožní implantáty) nebo kombinované hormonální antikoncepce *(Koryntová a Čepický, 2002)*.

LUF je spojován s idiopatickou sterilitou, chronickou pánevní zánětlivou nemocí a s endometriózou.

Zkrácená luteální fáze se diagnostikuje např. pomocí měření bazální teploty, sériovou folikulometrií nebo stanovením LH z moči. Pokud se provádí sériové stanovení hladiny progesteronu, např. 5, 7, 9 dní po ovulaci, má součet hodnot přesáhnout 30 ng/ml. Nižší hodnota svědčí pro diagnózu luteální insuficience ve smyslu nedostatečné tvorby progesteronu. Všeobecně se akceptuje, že k diagnóze nestačí ojedinělý výskyt popsaných jevů, ale jejich potvrzení alespoň ve dvou cyklech.

Diagnóza LUF je většinou stanovena ultrazvukovou folikulometrií. Charakteristický je pomalejší růst folikulu, který nedosahuje 2 mm za den. Po preovulačním vzestupu LH se jeho růst urychlí, ale po 36 hodinách nedojde k typické ruptuře.

Význam terapie luteální insuficience je sporný, protože výsledky kontrolovaných studií nejsou jednoznačné. Je nutno především vyloučit nebo vyléčit příčinu, je-li známa (terapie hyperprolaktinemie, či poruchy tyreoidey, omezení tělesné aktivity, nárůst hmotnosti apod.).

Jde-li o idiopatickou luteální insuficienci, jsou 3 zásadní možnosti :

1. aplikace antiestrogenů 5. – 9. dne cyklu, někdy 3. -7. den cyklu,
2. suplementace progesteronem nebo progestiny,
3. stimulace gonadotropiny, podávají se nízké dávky od 2. dne cyklu.

U LUF syndromu přichází v úvahu vyloučení léků tlumících syntézu prostaglandinů.

V případě neúspěchu je jedinou možnou léčebnou metodou in vitro fertilizace a transferu embrya (IVF/ET). V punktátu folikulů jsou pak často nalezeny oocyty schopné oplození *(Koryntová a Čepický, 2002)*.

4.2.2 Tubární sterilita

Tubární faktor je diagnostikován asi ve 25 % případů, je-li příčina sterility na straně ženy. Hlavní úlohou vejcovodu v reprodukčním procesu je transport a výživa gamet, resp. zygoty a blastocyty. Tyto procesy zahrnují kapacitaci a transport spermií, fertilizaci, transport ampulou, preistmickou retenci blastocysty, transport istmem a transport uterotubárním spojením *(Mardešić, 2002)*.

Poškození funkce vejcovodu, vedoucí k narušení výše uvedených procesů, může být organické nebo funkční. Organické poškození se může týkat proximální části vejcovodu (obtížně rozlišitelné od funkční formy), nebo distální části vejcovodu (typické pro pozánětlivé stavy). Peritubární adheze provázejí tubární okluzi asi v polovině případů, mohou však být i jedinou příčinou sterility při volně průchodných vejcovodech. O funkčních poruchách, týkajících se především istmické části, jsou naše znalosti značně kusé a neúplné.

V etiologii tubární sterility jsou dominantním faktorem záněty vejcovodů. Uplatňuje se především multifaktoriální mikrobiální složka, přenášená nejčastěji při pohlavním styku. Dalším častým a závažným faktorem je mimoděložní těhotenství. O fertilitě po mimoděložním těhotenství rozhoduje především stav kontralaterálního vejcovodu. Dalším významným faktorem sterility je endometrióza.

I přes existenci řady víceméně orientačních či exaktních diagnostických metod představuje „zlatý standard“ v diagnostice tubárního faktoru sterility a v rozhodování o dalším postupu při léčbě neplodnosti stále laparoskopie. Při současné efektivitě a rozvoji metod asistované reprodukce je však opakovaně diskutována i samotná otázka významu chirurgické (laparoskopické) korekce tubárního faktoru sterility.

Všechny publikované skórovací systémy se při posuzování závažnosti poškození vejcovodů v podstatě opírají o hodnocení stejných kritérií: rozsah a typ adhezí, průchodnost vejcovodu, vzhled endosalpingu v hysterosalpingografickém (HSG) obraze a stupeň postižení stěny vejcovodu v laparoskopickém obraze. Ze studií vyplývá, že pouze u pacientek v prognostické skupině I a II má smysl indikovat operační řešení tubárního faktoru, u pacientek v prognostické skupině III a IV je pravděpodobnost dosažení intrauterinní gravidity malá a riziko mimoděložního těhotenství vysoké *(Mardešić, 2002)*.

Výsledky korekce tubárního faktoru sterility konvenčními chirurgickými postupy nebyly nikdy dobré, k významnému zlepšení však došlo po zavedení mikrochirurgických principů a technik.

Úspěšnost chirurgické korekce závisí především na rozsahu postižení. Laparoskopická adheziolýza poskytuje excelentní výsledky pohybující se mezi 55 – 62 % intrauterinních gravidit při relativně nízkém riziku mimoděložního těhotenství 4 – 8 %. Předpokladem je kompletní odstranění adhezí, obnovení normálních anatomických poměrů v malé pánvi a absence defektů serózy v souvislosti s provedeným výkonem. Pokud se výše uvedená kritéria nepodaří splnit, klesá dramaticky úspěšnost výkonu na 17 – 19 % a takové pacientky je lépe okamžitě předat do programu in vitro fertilizace (IVF).

Při řešení distální tubární léze přicházejí do úvahy dva typy výkonů – salpingoneostomie a fimbrioplastika. Salpingoneostomie vykazuje nejnižší úspěšnost mezi operacemi pro tubární faktor sterility, výsledky fimbrioplastiky jsou nadějnější. Po fimbrioplastice lze očekávat vyšší počet intrauterinních těhotenství ukončených porodem a méně mimoděložních těhotenství. Také časový interval mezi chirurgickým zákrokem a otěhotněním je po fimbrioplastice obecně kratší než po neostomii.

Očekávané výsledky chirurgického zákroku jsou podmíněny závažností poškození vejcovodů, zejména typem a rozsahem adhezí, dilatací ampulární části vejcovodu, rozsahem ztráty fimbriálních řas, tloušťkou stěny vejcovodu a architekturou endosalpingu při HSG vyšetření. Se závažností poškození vejcovodů se nejenom snižuje úspěšnost výkonu, ale i zvyšuje riziko mimoděložního těhotenství *(Mardešić, 2002)*.

Zajímavé a jistě oprávněné jsou diskuse porovnávající finanční náročnost chirurgické korekce tubárního faktoru sterility a IVF. Přímé srovnání obou přístupů k tubární sterilitě je však obtížné vzhledem k různým lokálním okolnostem.

Náklady na chirurgické ošetření v souvislosti s tubární sterilitou byly vyčísleny na 3 500 dolarů v Holandsku, 4 000 dolarů v Norsku a 8 000 – 10 000 dolarů v USA. Cena IVF cyklu je v Holandsku 1 600 dolarů, 1 500 dolarů v Norsku a 7 000 – 11 000 dolarů v USA.

Náklady na porod dítěte po mikrochirurgické operaci byly v Norsku vyčísleny na 17 000 dolarů a 50 000 dolarů v USA, zatímco porod dítěte po IVF stojí 12 000 – 16 000 dolarů v Holandsku, 12 000 dolarů v Norsku a 66 000 dolarů v USA.

Tubární chirurgie má stále své místo při léčbě žen s tubární sterilitou. Chirurgický přístup a mimotělní oplodnění (IVF) jsou výkony komplementární a nikoliv navzájem si

konkurující. Klíč k úspěchu a hlavní zodpovědnost lékaře spočívá v adekvátní selekci (indikaci) pacientů *(Mardešić, 2002)*.

4.2.3 Erektilní dysfunkce

Mužská erektilní dysfunkce (ED) je definována jako trvalá (nejméně 6 měsíců se vyskytující) neschopnost dosáhnout a udržet erekci dostatečnou k uspokojivé sexuální aktivitě.

Pojem „erektilní dysfunkce“ vystihuje podstatu a charakter této sexuální poruchy lépe než dříve užívaný pojem „impotence“.

I když ED je benigní onemocnění, má vztah k fyzickému i psychickému zdraví a má významný dopad na kvalitu života postižených mužů i jejich rodin.

Erektilní dysfunkce se dělí na:

- ***organické:*** dochází k nim v důsledku cévních, nervových a endokrinních příčin nebo na anatomickém podkladě (kavernozopatie),
- ***psychogenní:*** jsou způsobovány centrální inhibicí erektilních mechanismů bez přítomnosti jakékoli somatické poruchy,
- ***smíšené:*** jsou vyvolávány kombinací organických psychogenních příčin,
- ***medikamentózně indukované:*** způsobené užíváním léků *(Študent a kol., 2003)*.

Ze studie Massachussets Male Aging Study (MMAS), která probíhala v letech 1987-1989 a zahrnula náhodný vzorek nehospitalizovaných mužů ve věku 40-70 let z 11 měst USA, vyplynulo, že určitý stupeň ED udává 52% mužů. Převažovaly přitom středně závažné ED (25%), následovány byly dysfunkcemi mírného stupně (17%) a dysfunkcemi úplnými (10%).

Ve studii MMAS byl dále zjištěn velmi těsný vztah mezi rostoucím věkem a výskytem ED. Prevalence v jednotlivých věkových studiích činila:

- 39% u mužů ve čtvrtém decenniu,
- 48% u mužů v pátém decenniu,
- 57% u mužů v šestém decenniu,
- 67% u mužů v sedmém decenniu,
- 75% u mužů v osmém decenniu.

Podobná studie zkoumající prevalenci ED proběhla i v České republice. Byli osloveni muži ve věku 35-65 let. Výsledkem bylo obdobné zjištění: 54% mužů trpí určitou formou ED; z toho 12% udává těžký stupeň ED, 14% střední a 28% mírný stupeň ED.

Nejvýznamnějšími rizikovými faktory pro ED zaznamenanými ve studii Krimpen (uveřejněná v roce 2001, zabývající se urogenitálními problémy a celkovým zdravotním stavem mužů ve věku 50-75 let v Holandsku) byly:

- zvyšující se věk,
- vzrůstající index tělesné hmotnosti,
- kardiovaskulární onemocnění,
- benigní hyperplazie prostaty,
- hypertenze,
- kouření,
- diabetes mellitus.

ED mohou mít psychogenní, cévní, neurogenní, hormonální, myogenní či kombinovaný původ. Je třeba zdůraznit, že klasifikace etiologie poruchy jsou relativně zjednodušující, neboť samotná přítomnost organické poruchy ještě neznamená, že jde o jedinou příčinu ED, a že tedy lze vyloučit možnosti současně přítomné příčiny psychické.

ED můžeme rozdělit na:

- ***primární ED,*** která se obvykle vyvíjí již v pubertě a ve většině případů souvisí s vrozenými cévními abnormalitami,
- ***sekundární ED,*** pro kterou je charakteristický nástup obtíží po období normálního sexuálního života s intaktní erektilní funkcí.

Předpokladem úspěšné léčby je znalost příčin vedoucích k ED. Cílem léčby je určit její etiologii a pokud možno léčebně ovlivnit příčinné faktory vedoucí k ED, než léčit jen samotné symptomy. Některé modifikovatelné faktory jako životní styl a negativní vliv léků mohou být ovlivněny ještě před vlastním nasazením léčby či v jejím průběhu.

Terapii ED můžeme dělit z různých hledisek, např:

- konzervativní léčba (psychologická, perorální léčba, podtlakové erekční přístroje),
- minimálně invazivní léčba (injekční terapie),
- chirurgická léčba (implantace penilních protéz, revaskularizační léčba apod.) *(Študent a kol., 2003).*

4.2.4 Varikokéla

Varikokéla je varikózní rozšíření v. testicularis a plexus pampiniformis. Je jednou z nejlépe známých příčin oligospermie a subfertility. Významná varikokéla zhoršuje testikulární funkce a prokazatelně vede ke snížení plodnosti. Rozlišujeme varikokélu:

- **idiopatickou,** jež je následkem retrográdního toku venózní krve do plexus pampiniformis při chybění či nedostatečnosti venózních chlopní ve v. testicularis. Ve více než 90 % se vyskytuje vlevo,
- **symptomatickou,** která bývá většinou způsobena zevní kompresí v. spermatica, a to buď přímo nádorem ledviny, ledvinné pánvičky, ureteru nebo jiným tumorózním procesem v retroperitoneu. Její výskyt je stejně četný na pravé i na levé straně.
- **Idiopatická varikokéla** je definována jako varikózní rozšíření a prodloužení vén pampiniformního plexu. Idiopatická varikokéla je téměř vždy lokalizována vlevo. Tomu odpovídá zastoupení stranové lokalizace, jež kolísá od 70 do 100 % pro levostranné varikokély a od 0 do 7 % pro pravostranné varikokély. Vykazuje významnou věkovou závislost a podle mnoha autorů se jen vzácně vyskytuje před pubertou. Mezi různými autory není dosud jednotný názor na prvotní příčinu idiopatické varikokély *(Študent a kol., 2003).*

Varikokéla vede ke zhoršení testikulární funkce, a tím velmi často k subfertilitě. U 40 % mužů vyšetřovaných pro poruchu spermiogramu nacházíme varikokélu. Poruchu spermiogeneze při varikokéle se snaží vysvětlit mnoho teorií. Všechny se shodují v tom, že hlavními patogenetickými příčinami jsou kongenitální insuficience chlopní ve v. spermatica interna a venózní hypertenze ve v. renalis sinistra. Oba tyto faktory způsobují retrográdní tok krve spermatickou žílou a vedou k městnání v plexus pampiniformis. Následkem je porucha mikrocirkulace, hypoxie až ischémie varlete, což může být příčinou poruchy spermiogeneze především levého varlete. Venózní městnání způsobuje rovněž poruchu termoregulace, a to se již týká obou varlat.

- Existuje několik způsobů dělení idiopatických varikokél. Obtížnost v určení stupně varikokély spočívá v subjektivním hodnocení stupně dilatace vén pampiniformního plexu a event. velikosti varlete. Nověji se uplatňují klasifikace využívající dopplerovské vyšetření *(Študent a kol., 2003).*

Dopplerovské vyšetření

Protože malé, ale klinicky významné varikokély mohou být přehlédnuty i při pečlivém fyzikálním vyšetření, bylo zkoušeno několik diagnostických metod. Mezi první patřilo dopplerovské pero. S dalším rozvojem zobrazovací techniky se dnes pro diagnostiku varikokély uplatňuje barevné dopplerovské mapování CFM (colour flow mapping). Při tomto vysoce citlivém vyšetření zachytíme zpětný tok krve ve spermatických žilách. Jeho velikost klasifikujeme podle Fuse do tří stupňů:

1. stupeň – reflux při maximálním Valsalvově pokusu vestoje,
2. stupeň – reflux při minimálním Valsalvově pokusu vestoje,
3. stupeň – reflux při Valsalvově pokusu vleže.
4. Dopplerovské vyšetření je i suverénní metodou v posouzení úspěšnosti operační léčby varikokély *(Študent a kol., 2003)*.

Základní léčbou varikokély zůstává operace. K chirurgické léčbě je doporučována celá řada výkonů. Základem úspěchu výkonu je přerušení spermatické žíly, a tím zabránění reflexu krve cestou spermatické vény do plexus pampiniformis. Doporučovaných postupů postupů je celá řada, jsou prováděny otevřenou cestou, mikrochirurgickými metodami, laparoskopicky či radiologickou embolizací. Používá se však i nechirurgická léčba, například skrotální hypotermie.

Skrotální hypotermie vychází z předpokladu, že při městnání reflektující krve ve skrotu při varikokéle dochází k hypertermii skrota a současně je tepelným gradientem ovlivněno i kontralaterální varle. Snížení teploty skrota o 2°C může zlepšit jak spermiogenezi, tak i možnost oplodnění. Pro tento účel bylo sestrojeno a v USA patentováno tzv. testikulární hypotermní zařízení, které se skládá z vodního rezervoáru, pumpy a hadiček, kterými proudí voda a zvlhčuje bavlněný povlak skrota. Zařízení je doporučeno nosit stále po dobu 6 měsíců, spát s odhalenou spodní částí těla a v Trendelenburgově poloze. Po této době má dojít ke zlepšení spermiogramu *(Študent a kol., 2003)*.

4.2.5 Kryptorchizmus

Kryptorchizmus je častá vývojová vada, která může v dospělosti vést ke snížené fertilitě a může být zdrojem zvýšeného výskytu testikulárních malignit. Vývojem poznání se prosazoval různý terapeutický přístup. Ten v současné době vychází z poznatků embryogeneze a embryonálního sestupu varlete, dále z postpubertálního vývoje varlete a z vývoje hormonálního prostředí *(Dvořáček, 1998)*.

Název kryptorchizmus se u nás někdy používá pro nehmatné varle. Výhodnější je použít tento termín pro celou skupinu patologických stavů a abnormálním uložením varlete, tak jak je používán v anglosaské literatuře.

Varle se může během svého sestupu zastavit, pak hovoříme o ***retinovaném varleti.*** Vzácně může odbočit mimo svoji fyziologickou dráhu, a pak se jedná o ***ektopii*** varlete. Pokud při operaci nenalezneme tkáň varlete, pak hovoříme o ***agenezi varlete***, přestože vzhledem k nejasné etiologii by lépe odpovídal termín anorchie či chybějící varle.

Retence varlete je popisována u 9–30% nedonošených a u 3,4–5,8% donošených novorozenců. V jednom roce života má retinované varle ještě 0,8–1,8% chlapců. Po tomto období je další spontánní sestup nepravděpodobný.

Nejčastější je ingvinální retence (72%), dále preskrotální (20%) a abdominální (8%), ageneze varlete je zjišťována v 2,6%. Oboustraná retence se vyskytuje u jedné třetiny případů a pravá strana je postižena častěji (v 70%) *(Dvořáček, 1998)*.

Mechanismus vzniku kryptorchizmu není stále jasný:

- ***Hormonální příčiny*** se zdají zřejmé, ale jsou sporné nálezy hormonálních hladin u kryptorchiků a zatím není objasněn mechanismus působení androgenů na sestup varlete.
- ***Hypotéza nedostatečného intraabdominálního tlaku*** byla zavržena, když se ukázalo, že u omfalokél varle nesestupuje, pouze když je současně postižen i mozek.
- Možné ***mechanické faktory*** – krátké spérmatické cévy, neschopnost generovat intraabdominální tlak, fasciální pruh blokující vchod do skrota.
- ***Epididymální teorie***, podle které maturace nadvarlete je zásadní pro „vedení“ varlete do skrota, čemuž odpovídají velmi časté anomálie epididymis u kryptorchizmu.

Některé studie uvádějí tyto možné mechanismy:

- Hormonální prostředí – zatím se však nepodařilo prokázat, že exogení estrogeny mají vliv na vzrůst kryptorchizmu v populaci.
- Většina nesestouplých varlat je na úrovni třísla. Proto se předpokládá defekt v ingvinoskrotální fázi sestupu varlete. Hormonální insuficience přitom nemusí vést k symetrickému postižení. Příčinou může být příliš vysoko ukončený nervus genitofemoralis. To vysvětluje minimální účinek hormonální léčby kromě retraktilních varlat.
- U ektopického varlete může být příčinou chybná lokalizace či funkce nervus genitofemoralis *(Dvořáček, 1998)*.

Jedna z možných klasifikací kryptorchismu:

- ***Retraktilní varle*** – je vysunováno ze své intraskrotální polohy zvýšenou aktivitou kremasterového reflexu. Jemnou manipulací může být staženo do šourku. Zde zůstává, pokud vyrušíme stah svalů břišních a m. cremaster (např. v polozev tureckém sedu). Ojedinělé zprávy ukazují, že fertilita je u těchto varlat nepostižena.
- ***Retinované varle (tzv. pravý kryptorchizmus)*** – je varle, které lze nalézt v průběhu jeho dráhy sestupu během fetálního období. Rozlišujeme abdominální, ingvinální a supraskrotální retenci. ***Skluzné varle*** je retinované varle, které lze stáhnout do šourku, ale ihned po uvolnění tahu se vrací do původní polohy mimo šourek.
- ***Ektopické varle*** – je umístěno mimo svoji dráhu sestupu, např. v blízkosti femorálních cév, suprapubicky, na perineu, v opačné polovině skrota, v malé pánvi, atd.
- ***Ageneze varlete (či chybějící varle)*** – nacházíme slepě končící spermatické cévy, různě vyvinutý chámovod, bez makroskoických či mikroskopických známek přítomnosti tkáně varlete. Je možné, že varle existovalo v prenatálním období. Občas nalézáme na konci chámovodu tuhý uzlík, který může, ale nemusí obsahovat ojedinělé spermatické kanálky.
- ***Vzestup varlete***- je ojediněle popisován v posledních letech jako možná skutečnost**.**

Z hlediska terapeutického se rozlišuje ***varle hmatné a nehmatné***. Přibližně 20 % všech kryptorchických varlat je nehmatných *(Dvořáček, 1998).*

Léčba kryptorchizmu je v zásadě dvojí:

- ***Hormonální***
- ***Operační***

Hormonální léčba kryptorchizmu – používá se buď choriový gonadotropin (HCG) nebo analogy gonadotropin- releasing hormon (LH-RH). Čím je varle uloženo níže, tím je hormonální léčba úspěšnější. U retraktilních varlat je hormonální léčba úspěšná ve 100 %. Nehmatné varle na hormonální léčbu prakticky nereaguje.

Operační léčba kryptorchizmu – u hmatného varlete je základní operací orchiopexe.

Ze studií vyplývá, že index fertility (počet spermatogonií na řez kanálkem) významně klesá u kryptorchizmu nad 1 rok věku. Zdá se, že umístění či rozsah stranového postižení má menší vliv na index fertility než délka trvání kryptorchizmu. Přesto oboustranný nález měl výrazně nižší výsledky indexu fertility. Prepubertální nesestouplé varle již nemá zárodečné buňky vůbec. Infertilita byla zjištěna u 32 % jednostranných retencí a u 59 % oboustraných

retencí. Paternita se ale u jednostranných kryptorchiků příliš od ostatní populace neliší, na rozdíl od oboustranného kryptorchizmu. Stále není zcela jasné, do jaké míry včasná orchiopexe může zlepšit fertilitu a zejména paternitu. Je zřejmé, že řada kryptorchiků oplodní své manželky i při nízkých spermiologických hodnotách (Dvořáček, 1998).

4.2.6 Imunologická příčina neplodnosti

Obor reprodukční medicíny bezprostředně navazuje na stále se prohlubující znalosti o vztazích sítě neuroendokrinně-imunitní. Dříve se výzkumníci domnívali, že složité procesy rozmnožování u zvířat a u lidí jsou ovládány především centrální nervovou soustavou a hormonálními hladinami. V posledních letech se však ukázalo, že imunitní systém v procesu reprodukcc sehrává řadu významných kroků, ať už z pohledu buněčné (fagocytující a antigen prezentující buňky, např. makrofágy), nebo protilátkové imunity (specifické protilátky namířené nejčastěji proti spermiím nebo zygotě). Nezastupitelnou úlohu mají i mezibuněčné působky především cytokiny.

Dnes je známo, že imunitní systém se podílí na reprodukčních neúspěších až z dvaceti procent. Význam imunologie v reprodukční medicíně nelze zjednodušovat jen do oblasti neplodnosti, klinická i molekulární imunologie směřuje i do diagnóz opakované dosud nevysvětlitelné potrácivosti, opakovaného neúspěchu v in vitro fertilizačním postupu, při preeklamsii, při endometrióze *(Ulčová-Gallová, 2002)*.

Imunologické vztahy reprodukčního systému muže jsou charakteristické existencí imunologické tolerance vůči spermiím, nezralým formám spermií, Sertoliho a Leydigovy, což brání rozvoji autoimunitních reakcí. Seminální plazma zdravého muže navíc obsahuje celou řadu imunosupresivních faktorů – např. cytokiny, které vznikají mezibuněčnou souhrou semenných buněk – T-lymfocytů, makrofágů, granulocytů. Tlumivé cytokiny chrání spermie před autoimunitním poškozením. Seminální plazma však obsahuje obsahuje celou řadu dalších nespecifických působků.

Při porušení hematotestikulární bariéry (úrazy nebo punkce varlat, záněty nádorová onemocnění, AIDS apod.) dochází ke kontaktu doposud privilegovaných a imunologicky chráněných povrchových epitopů spermií s imunokompetentními buňkami, které produkují příslušnou protilátku. Tyto protilátky se naváží na povrch spermie a způsobí tak jejich aglutinaci nebo immobilizaci či cytotoxicitu. Protilátky proti spermiím tedy brání progresivnímu pohybu spermií ženským pohlavním traktem, dokáží ovlivnit i kapacitaci a akrozomální reakci spermií, zasahují i do přímé fertilizace oocytu. Setkáváme se i

s postfertilizačním účinkem namířeným proti zygotě a proti preimplatačnímu časnému embryu. Nejčastějším výsledkem je neprůchodnost spermií děložním hrdlem nebo neschopnost spermie adherovat k zoně pellucidě. Protilátky proti spermiím nejčastěji shlukují spermie hlavičkami, nebo bičíky nebo bičíky a hlavičkami současně.

Léčebné ovlivňování imunokompetentních buněk u sterility imunologicky podmíněné je u mužů je přísně individuální. Záleží především na typu a hladině protilátek a způsobu a procentu aglutinovaných spermií v důsledku imunologického konfliktu *(Ulčová-Gallová, 2002)*.

Neplodnost a protilátky u ženy

Neplodnost a protilátky proti spermiím

Spermie jako takové jsou pro ženu antigenně i geneticky cizí buňky. U imunologické příčiny poruchy plodnosti předpokládáme v první řadě poruchu přirozené snášenlivosti, při které se kromě neobyčejně složitého mechanismu specifických a nespecifických faktorů bude podílet i systém neuroendokrinní.

„Přecitllivělý“ (především náchylnost k alergickým reakcím, opakované záněty rodidel apod.) reprodukční trakt pacientky je schopný už při prvním setkání se spermiemi vytvořit protilátky proti spermiím. Složitý izoimunizační proces v senzibilizovaném organismu pohlavního ústrojí ženy bývá navíc usnadněn v tom případě, že partnerovi chybí v ejakulátu imunosupresivní faktor seminální plazmy.

Plné rozvinutí imunologické reakce závisí jednak na površích spermií, na imunogenních látkách obsažených v seminální plazmě, ale především na proměnlivé vnímavosti rozpoznávacích imunitních mechanismů, kterých je celá řada, a které jsou geneticky podmíněné *(Ulčová-Gallová, 2002)*.

Po nechráněném koitu u imunologické příčiny neplodnosti lze najít protilátky proti spermiím pocházející:

- buď přímo z ejakulátu (jedná se o autoprotilátky),
- nebo došlo k vytvoření těchto protilátek v hrdle (izoprotilátky),
- nebo pocházejí protilátky z hrdla děložního i z ejakulátu.

Existuje-li pak porušení fyziologického vztahu ovulační hlen – spermie, v přítomnosti spermaglutinačních protilátek spermie aglutinují (hlavičkami, bičíky, hlavičkami a bičíky), tím ztrácejí svoji progresivní pohyblivost. V přítomnosti immobilizačních protilátek spermie

ztrácí motilitu, aniž by se shlukly, v případě cytotoxických protilátek jsou narušena enzymatická vybavení především hlaviček spermií, tzv. akrozomální části. Akrozomální oblast hlavičky spermie je velmi důležitou oblastí, která je zodpovědná za lytickou funkci v oblasti zona pellucida oocytu.

Léčebné ovlivňování imunokompetentních buněk v oblasti hrdla děložního spočívá v zablokování setkání imunokompetentních buněk s antigeny především spermií. U mladšího páru je na místě koitus condomatus na 3 – 6 – 9 měsíců a průběžně v období ovulace sledování titru protilátek proti spermiím v hrdle děložním. V některých případech se osvědčuje kombinace chráněného pohlavního styku s intrauterinní inseminací propranými spermiemi.

V případě prokázání protilátek proti spermiím v sérech nebo jiných biologických tekutinách (folikulární, peritoneální) je na místě použít kombinaci celkové imunoseprese s IVF. Léčba kortikoidy je vždycky přísně individuální, musí být indikovaná a ne používaná „naslepo“. Vyžaduje stoprocentní spolupráci léčeného s ošetřujícím lékařem *(Ulčová-Gallová, 2002)*.

Porucha plodnosti a protilátky proti zona pellucida

Zona pellucida, deset mikrometrů „silná“ glykoproteinová matrix obklopující oocytární hmotu, slouží v podstatě jako ochranná vrstva obklopující dozrávající oocyt. Zona pellucida je klíčovým místem vzájemného setkání spermie s vajíčkem při fertilizaci.

Jedním z důvodů neproniknutí spermií do oocytu (předpokládáme normální enzymatické vybavení hlaviček spermií) může být imunologická bariéra. Vysoká hladina antizonálních protilátek způsobuje zabránění vstupu spermie do vajíčka při přirozené nebo umělé fertilizaci. Detailními vyšetřeními se zjistilo, že hladiny protilátek proti zona pellucida bývají u některých žen tím vyšší, čím častěji u těchto pacientek dochází k odběrům oocytů ze stimulované ovariální tkáně v průběhu IVF.

Vedle desenzibilace přísně definovanými antigeny zona pellucida je z praktického hlediska terapeuticky vhodná opět přísně individuální léčba kortikoidy ve spojení s IVF a to s její mikromanipulační technikou intracytoplasmatické injekce spermie přímo pod zonu pellucidu (ICSI – intracytoplasmatic sperm injection) *(Ulčová-Gallová, 2002)*.

Neplodnost a antifosfolipidový syndrom

Po vyloučení známých příčin opakovaného potrácení (inkompetence hrdla, hypoplazie dělohy, hormonální, infekční a genetická příčina) bych se ráda zmínila o antifosfolipidovém syndromu, který souvisí s nálezem vysokých titrů antifosfolipidových protilátek (APA), recedivujícími habituální potraty, trombocytopenií a trombózou.

Antifosfolipidové protilátky zahrnují velkou skupinu protilátek, které bývají spojovány nejen s komplikacemi v časné graviditě (ale i s infekčním onemocněním, s neurologickými onemocněními, atd.). Přítomnost vysokých hladin antifosfolipidových protilátek může ovlivnit normální fertilizaci tím, že se tyto protilátky naváží na fosfolipidy ovariální tkáně tak, že zabraňují vytvoření a uvolnění funkčního oocytu. Vlastní fertilizační proces může být ovlivněn i přímými vazbami antifosfolipidových protilátek na povrchové komponenty oocytu a spermie.

Z posledních sledování se ukazuje, že s poruchami plodnosti budou spojovány nálezy hladin APA nejen v tradičních biologických tekutinách jako je sérum, ale také v ovulačním hlenu, či v peritoneálním folikulárním sekretu, nebo dokonce i v seminální plazmě.

Antifosfolipidový syndrom dnes již není jenom záležitostí oboru gynekologie a porodnictví, ale i lékařů internistů, imunologů a alergologů, psychiatrů, cévních chirurgů, infekcionistů a praktických lékařů *(Ulčová-Gallová, 2002)*.

Současná reprodukční imunologie a reprodukční medicína využívá plně znalostí neuroendokrinně imunologických a svoje diagnostické a vyšetřovvací přístupy směřuje k diagnostice protilátek proti spermiím, proti zona pellucida a paletě dalších autoprotilátkových aktivit *(Ulčová-Gallová, 2002)*.

5 ZÁVĚR

K tématu této práce mě přivedly příběhy lidí v mém okolí. Chtěla jsem alespoň částečně proniknout do jednoho ze vzrůstajících problémů současného světa.

Vzhledem k rozsahu této práce jen stručně zmíněna stavba a funkce rozmnožovací soustavy, větší důraz je kladen na část pojednávající o samotné neplodnosti – její rozdělení a charakteristiky několika nejčastějších či nejdiskutovanějších příčin neplodnosti.

Jak již bylo nastíněno, mnoho kapitol by si zasloužilo hlubší a detailnější zpracování. Mnohá, taktéž velmi důležitá a zajímavá témata patřící rovněž do této problematiky zde bohužel ani zmíněna nejsou.

V diplomové práci bych se dále ráda věnovala problematice neplodnosti, tentokrát se zaměřením na antikoncepci a umělé oplodnění, jejich klady a zápory.

6 Seznam použité literatury

- Nettter F. H.: *ANATOMICKÝ ATLAS ČLOVĚKA* (1. vydání) Grada Publishing a.s. Praha 2003
- Janský L., Novotný I.: *FYZIOLOGIE ŽIVOČICHŮ A ČLOVĚKA* (1. vydání) Avicenum. Praha 1981
- Jelínek J., Ticháček V.: *BIOLOGIE PRO GYMNÁZIA* (3. doplněné a opravené vydání) Nakladatelství Olomouc 1998
- Berg J. M., Tymoczko J. L., Stryer L.: *BIOCHEMISTRY (* 5th edition) W. H. Freeman and Company. New York 2002
- Dvořáček J. : *UROLOGIE* (1. vydání) ISV. Praha 1998
- Kobilková J. a kolektiv: *GYNEKOLOGIE A PORODNICTVÍ* vydavatel: Univerzita Karlova v Praze, nakladatel: SPN. Praha 1982
- Ponťuch A.: *GYNEKOLOGIE A PORODNICTVÍ Učebnice pro lékařské školy* (1.vydání) Avicenum. Praha 1987
- Koryntová D., Čepický P.: *LUTEÁLNÍ INSUFICIENCE A LUF, Moderní gynekologie a porodnictví* vol. 11, č. 4 prosinec 2002
- Mardešić T.: *TUBÁRNÍ STERILITA, Moderní gynekologie a porodnictví* vol. 11, č. 4 prosinec 2002
- Martius G., Breckwoldt M., Pfleiderer A. – přeložil: MUDr. Vladimír Šabata CSc.: *GYNEKOLOGIE A PORODNICTVÍ* Vydavatel´stvo Osveta. Martin 1997
- Kawaciuk I.: *UROLOGIE* (1. vydání) nakladatelství H+H, Jinočany 2000
- Knoz J.: *OBECNÁ ZOOLOGIE I.* (3. vydání) vydavatel: Univerzita J. E. Purkyně v Brně, nakladatel: SPN Praha 1984
- Rosypal S. a kolektiv: *NOVÝ PŘEKLED BIOLOGIE* (1. vydání) Scientia. Praha 2003
- Študent V., Záťura F., Mucha Z.: *ZÁKLADY UROLOGICKÉ ANDROLOGIE* Galén. Praha 2003
- Řežábek K.: *VYŠETŘENÍ PRO STERILITU, Moderní gynekologie a porodnictví* vol. 11, č. 4 prosinec 2002
- Vácha M., Bičík V., Petrásek R.,Šimek V., Fellnerová I.: *SROVNÁVACÍ FYZIOLOGIE ŽIVOČICHŮ* (2. vydání) Masarykova univerzita v Brně 2004
- Vokurka M., Hugo J. a kolektiv: *VELKÝ LÉKAŘSKÝ SLOVNÍK* (4. vydání) Maxdorf. Praha 2004

7 Seznam obrázků

- Obr. 1 Pohlavní soustava muže…… 9
- Obr. 2 Varle, nadvarle, chámovod…… 10
- Obr. 3 Prostata a semenné váčky …… 12
- Obr. 4 Řez tělem penisu…… 15
- Obr. 5 Pohlavní soustava ženy…….. 18
- Obr. 6 Uterus a přídatné pohlavní orgány…… 20
- Obr. 7 Mléčná žláza……..... 24
- Obr. 8 Cholesterol…… 25
- Obr. 9 Testosteron…… 27
- Obr. 10 Vývojová stadia vajíčka a folikulu……... 28
- Obr. 11 Estradiol (vpravo a vlevo progesteron…… 28
- Obr. 12 Menstruační cyklus člověka a jeho hormonální řízení…… 31