

ANDROLOGICKÝ FAKTOR – ROZHODUJÚCI VPLYV VEKU NA ÚSPEŠNOSŤ ASISTOVANEJ REPRODUKČIE?

Andrological factor-the influence of age on the success of assisted reproduction?

Viera Belušáková, Michaela Grossová, Lenka Rybánska, Jozef Války

Iscare, Klinika reprodukčnej medicíny, gynekológie a urológie, Bratislava

Došlo: 1. 8. 2018

Prijato: 14. 11. 2018

Kontaktní adresa:

MUDr. Viera Belušáková

Iscare, Klinika reprodukčnej medicíny,
gynekológie a urológie

Prievozska/A, 8251 09 Bratislava

e-mail: viera.belusakova@iscare.sk

Stret zájmů: Žádný

Prohlášení o podpoře:

Tento článok je nezávislý, nebol vytvorený s podporou žiadneho grantu.

SOUHRN

Belušáková V, Grossová M, Rybánska L, Války J. Andrologický faktor – rozhodujúci vplyv veku na úspešnosť asistovanej reprodukcie?

Štúdia popisuje retrospektívnu analýzu patológie spermogramu z pohľadu asistovanej reprodukcie, teda andrologického faktora. Analyzujeme vekové rozpätie pacientov podstupujúcich cyklus in vitro fertilizácie na našom pracovisku za posledných 10 rokov, vplyv veku na patológiu spermogramu a vplyv veku mužov na úspešnosť cyklov asistovanej reprodukcie.

Centrá asistovanej reprodukcie sa neustále snažia zvyšovať úspešnosť cyklov in vitro fertilizácie. V súčasnosti sa pozornosť obracia na podrobnejšiu analýzu vplyvu mužského faktora na úspešnosť asistovanej reprodukcie.

Dizajn: retrospektívna analýza andrologického faktora z hľadiska vplyvu veku na parametre spermogramu a úspešnosť asistovanej reprodukcie.

Metódy: porovnali sme vek partnerov pacientok podstupujúcich asistovanú reprodukciu z roku 2007 a 2017. Hodnotili sme jednotlivé parametre spermogramu našich pacientov vzhľadom na vek. Analyzovali sme celkovú koncentráciu spermií, motilitu a morfológiu spermií. Taktiež sme hodnotili vplyv veku na DNA fragmentáciu spermií. Keďže sme potrebovali minimalizovať vplyv ženského vekového faktora v ďalšej analýze sme obmedzili výber respondentov len na program darovaných oocytov a hodnotili sme vplyv veku mužov na úspešnosť metódy IVF-ICSI u párov podstupujúcich asistovanú reprodukciu.

Výsledky: Vek sa zdá byť určujúcim faktorom na kvalitu spermogramu pri hodnotení „normospermikov“ klasickými parametrami spermogramu. Pokles normospermikov vzhľadom na vek je signifikantný. A naopak s vekom rastie kombinácia patológií v spermograme. Pri hodnotení jednotlivých parametrov ako je cel-

ková koncentrácia spermií, motilita a morfológia spermií signifikantný rozdiel nepozorujeme. V hodnotení úspešnosti metódy IVF-ICSI sú závery kontroverzné, obzvlášť pri vyššie uvedenej selekcii pacientov. Rozdiel v úspešnosti donorského programu, však môžeme pripísať reparačnej schopnosti „mladého“ oocyty darkyne.

KLÚČOVÉ SLOVÁ

Andrologický faktor, asistovaná reprodukcia, úspešnosť IVF.

SUMMARY

Belušáková V, Grossová M, Rybánská L, Války J. Andrological factor-the influence of age on the success of assisted reproduction?

The study describes a retrospective analysis of spermogram pathology from assisted reproduction perspective. We analyze the age range of patients undergoing the in vitro fertilization cycle at our workplace over the last 10 years, the effect of age on spermogram pathology, and the influence of age on the success rate of assisted reproduction cycles.

Centres of assisted reproduction are continually trying to increase the success of in vitro fertilization cycles. Attention is now focusing on a more detailed analysis of the influence of male factor on the success of assisted reproduction treatment.

Design: The retrospective analysis of the andrological factor in accordance with the age effects on spermogram parameters and the success rate of assisted reproduction cycles. **Methods:** We compared the age of patients undergoing assisted reproduction cycles from the years 2007 and 2017. We evaluated the individual sperm parameters of our patients in accordance with their age. The total sperm concentration, motility and sperm morphology as well as the influence of age on sperm DNA fragmentation were analyzed.

Because we needed to minimize the influence of female factor, we made a restriction in the consecutive analysis and selected only respondents from the oocyte donation program. We evaluated the influence of age of males on the success of

IVF-ICSI method in couples undergoing assisted reproduction.

Results: Age seems to be a determining factor of the quality of spermogram in the group of normospermics evaluated by classical spermogram parameters. The decrease of normospermics in accordance with the age is significant. On the contrary, combinations of the pathologies in spermogram increase with age. When assessing individual parameters such as total sperm concentration, motility and sperm morphology, there is no significant difference. The conclusions in the analysis of the success of IVF-ICSI method are controversial, especially with the selection of respondents. However, the difference in the success of the donor program can be attributed to the reparative ability of the „young“ donor oocyte.

KEY WORDS

Andrological factor, assisted reproduction, success of IVF.

.....

O vplyve veku ženy na úspešnosť metód asistovanej reprodukcie bolo publikovaných množstvo štúdií. Súčasná reprodukčná medicína však hľadá nové poznatky či možnosti, ako zvýšiť úspešnosť metód asistovanej reprodukcie.

Neplodnosť, či problémy so zníženou plodnosťou sú dnes celospoločenským problémom, ktorý postihuje 8 až 12 % manželstiev na celom svete. Podľa údajov WHO z roku 2004 sa odhaduje, že 60 - 80 miliónov párov po celom svete v súčasnosti trpí neplodnosťou. Andrologický faktor predstavuje 40–50 % podiel neplodnosti u párov v centrách asistovanej reprodukcie, približne 2 % všetkých mužov vykazujú suboptimálne parametre spermií. Napriek tomu ostáva častokrát mimo centra pozornosti pri liečbe sterility neplodného páru.

Preto sa v súčasnosti pozornosť odborníkov upriamuje na vplyv andrologického faktora na úspešnosť asistovanej reprodukcie aj z pohľadu veku muža (1, 2). Analýza ejakulátu muža, je síce nedokonalý, ale stále základný parameter hodnotiaci plodnosť. Zhodnotenie počtu, koncentrácie,

Paramter	Fyziologická hodnota	
Objem	1,5 ml	(95 % CI: 1,4–1,7)
Koncentrácia spermií	15 miliónov spermií / ml	(95 % CI: 12–16)
Celkový počet spermií	39 miliónov spermií na ejakulát	(95 % CI: 33–46)
Morfológia	4 % normálnych foriem	(95 % CI: 3–4), použitím Tygerbergovej metódy
Vitalita	58 % živých spermií	(95 % CI: 55–63)
Progresívna pohyblivosť	32 %	(95 % CI: 31–34)
Celková motilita (progresívna + neprogresívna)	40 %	(95 % CI: 38–42)

Tab. 1. *Revízia fyziologického spermiogramu podľa WHO*

Tab. 1. *Last revision of physiology values of spermiogram*

pohyblivosť a morfológie poskytuje užitočnú informáciu pre úvodné hodnotenie neplodného páru avšak nehovorí o funkčnom potenciáli spermie oplodniť oocyt, neumožňuje predpovedať genetickú konštitúciu spermie, či integritu DNA.

Hodnotenie spermiogramu od počiatkov asistovanej reprodukcie prešlo niekoľkými revíziami. V súčasnosti je platná revízia z roku 2010 (vid tab. 1).

V súčasnosti sa stále častejšie hodnotí aj DNA fragmentácia spermií. Popisuje percentuálne zastúpenie spermií s poškodenou DNA. Obzvlášť smerodajným parametrom sa stáva pri hodnotení idiopatickej mužskej sterility. Fragmentácia DNA bola prvýkrát dokumentovaná Williamsonom v roku 1970, keď pozoroval diskretne oligoméne fragmenty vyskytujúce sa počas bunkovej smrti v primárnych neonatálnych pečňových kultúrach (3).

DNA v spermiách je organizovaná špecifickým spôsobom. Chromatín, vo forme toroidu, v jadre spermie je vysoko kompaktný, stabilný a odolný. Štruktúru toroidu získava hlavne pomocou protamínov, ktoré nahrádzajú históny.

Behom spermiogenézy dochádza k postupnej tzv. protaminácii (nahradenie histónov protamínmi), čiže k nárastom kompaktnosti, ale zároveň k strate schopnosti reparácie DNA. Zrelá spermia stráca reparačnú schopnosť DNA úplne. Zlomy DNA spôsobené vnútornými či vonkajšími faktormi zrelej spermie v epidydimis alebo pri ejakulácii sa prenášajú do procesu fertilizácie.

Medzi vnútorné príčiny patria poruchy spermiogenézy, maturácie spermií či poruchy apoptózy poškodených spermií. Medzi extratestikulárne prí-

rok	2007	2012	2017
Max. vek	53	58	73
Priemerný vek	34,8	38,3	38,5
Minim. vek	22	26	23

Tab. 2. *Vekové rozpätie sledovanej skupiny pacientov*

Tab. 2. *Age range of the monitored group of patients*

činy zahŕňame infekcie, ischémiu či nedostatočné cievne zásobenie semeníkov, sexuálna abstinencia ale aj manipulačné a kryokonzervačné metódy využívajúce sa v asistovanej reprodukcii, či časový posun hodnotenia ejakulátu od ejakulácie.

Ukazuje sa, že vplyv na DNA fragmentáciu má aj teplota či varikokéla, ktoré mieru fragmentácie významne zvyšujú (4, 5).

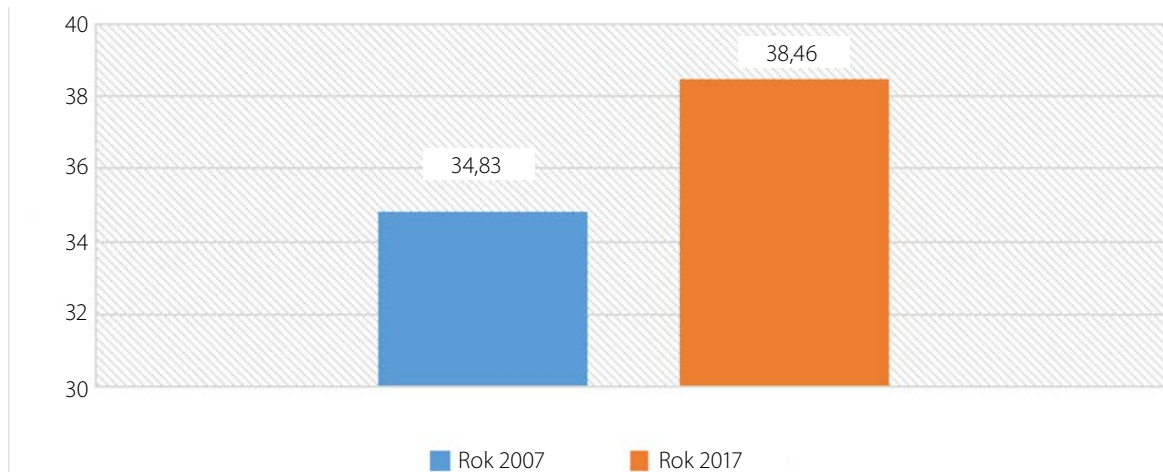
Určitá miera DNA fragmentácie je však tiež znakom fyziologických procesov - apoptózy počas spermatogenézy Sertoli bunkách.

V súčasnosti za normu považujeme 30 % spermií s fragmentovanou DNA.

METÓDY

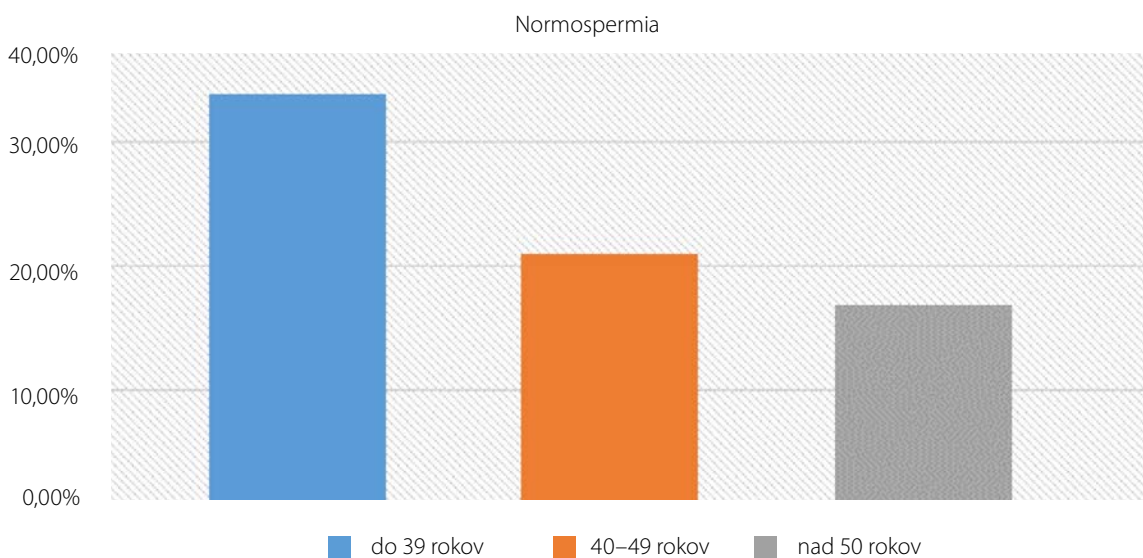
Do analýzy vzrastajúceho veku pacientov boli zahrnutí všetci pacienti bez selekcie, ktorí na našej klinike podstúpili IVF-ICSI v roku 2007 a 2017.

Následne pri hodnotení parametrov spermiogramu sme sa zamerali len na skupinu pacientov z roku 2017, keďže sa zmenila technika hodnotenia spermiogramu. Analyzovali sme 70 pacientov, ktorí podstúpili IVF-ICSI v programe darovaných oocytov. Najčastejšou indikáciou do programu darovaných oocytov bolo predčasné ováriálne zlyhávanie alebo



Obr. 1. Nárast priemerného veku mužov v liečbe neplodnosti metódou IVF (medzi rokmi 2012 a 2017 nie je signifikantný rozdiel, preto v grafe nie je vyznačený)

Fig. 1. Increase in the mean age of men undergoing IVF treatment (the difference between year 2012 and 2017 is not a significant difference, so year 2012 is not shown in the graph)



Obr. 2. Pokles percentuálneho podielu normospermie so stúpajúcim vekom

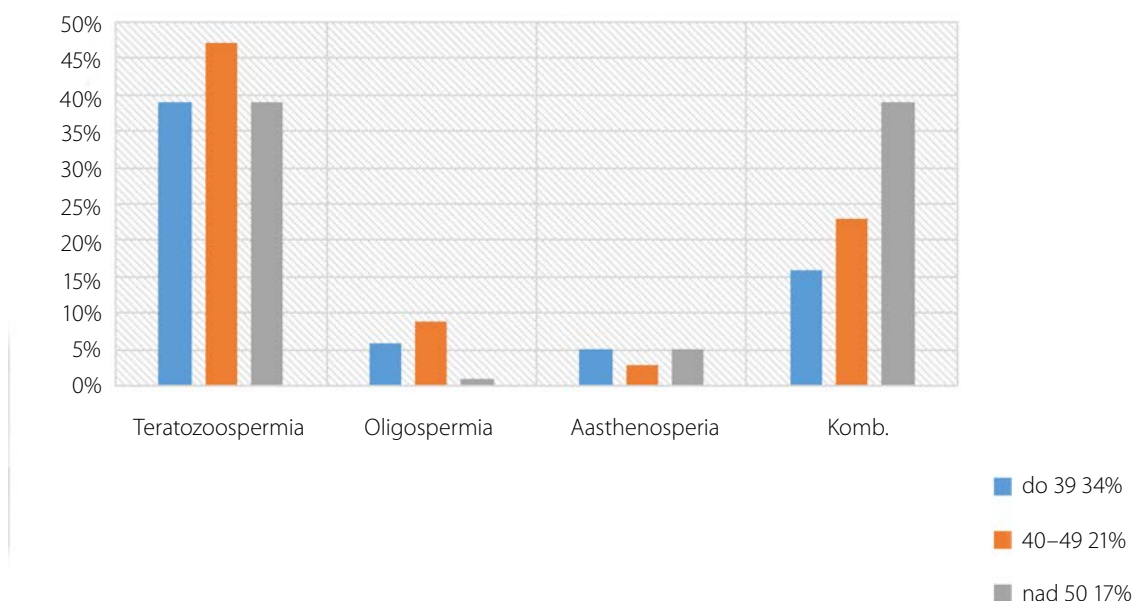
Fig. 2. Decrease of normospermic patients with increase of age in patients group

pokročilý vek pacientky. Skupinu pacientov sme ďalej rozdelili podľa veku vždy na 3 podskupiny, ktoré sme vzájomne porovnávali.

VÝSLEDKY VEK

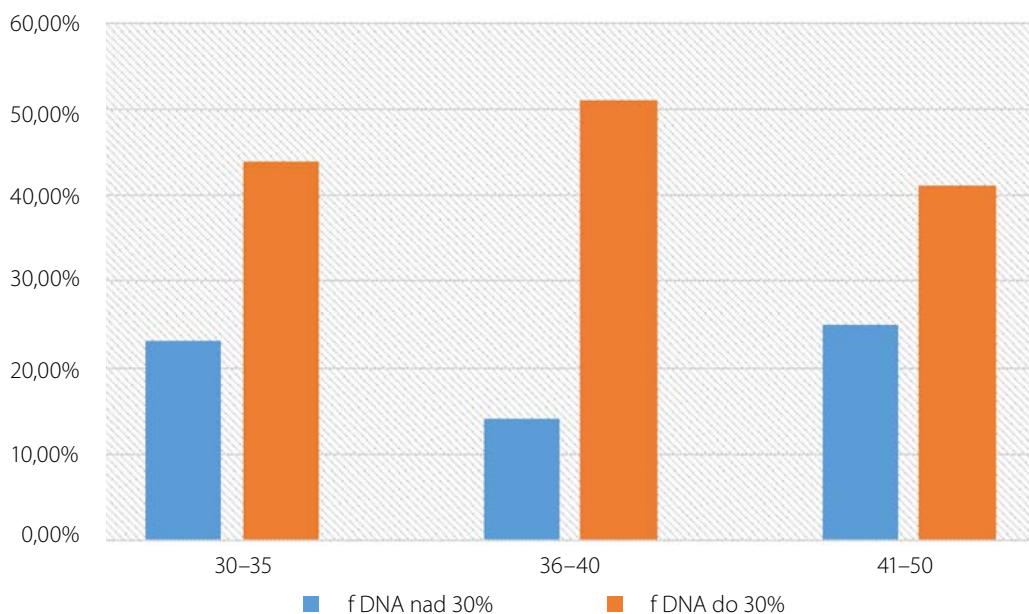
Na našom pracovisku sme analyzovali vekový priemer partnerov pacientiek, ktoré podstu-

povali IVF – ICSI cyklus na našej klinike. Bolo analyzovaných 300 pacientov za každý rok. Do súboru boli zaradení pacienti, ktorí boli bez závažnejších komorbidít, mali fyziologický nález hormonálneho profilu a genetického vyšetrenia. BMI sme nezohľadňovali. Vekový priemer za rok 2007 bol 34,8 roka, v roku 2012 to bolo 38,3 roka. Analýza z roku 2017 poukazuje len mierne zvýšenie priemeru – 38,5 roka (Obr. 1).



Obr. 3. Vplyv veku na prítomnosť patológií (percentuálny podiel) v spermioграме rozdelený do 3 vekových skupín – do 39 rokov, 40-49 rokov, nad 50 rokov

Fig. 3. Age influence on the pathologies of spermioграм



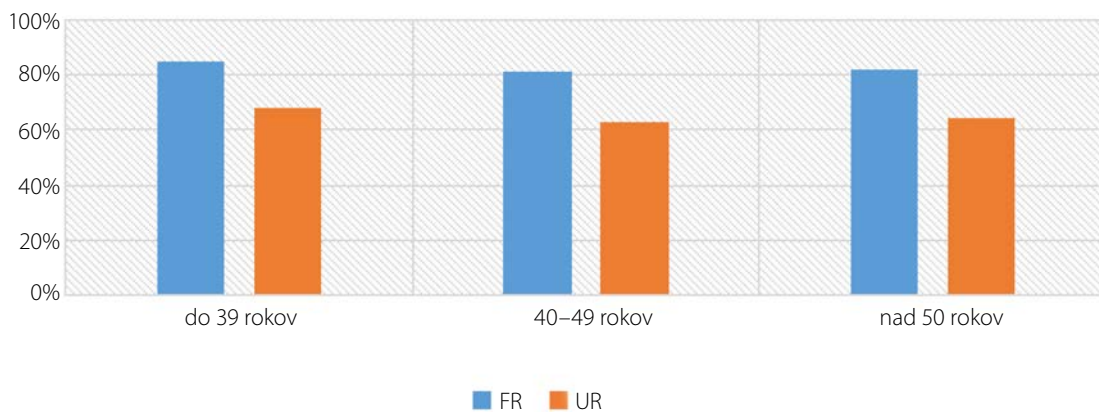
Obr. 4. Percentuálny podiel DNA fragmentácie (fDNA) vzhľadom k veku

Fig. 4. Age influence on the DNA fragmentation in %

Rozdiel jednotlivými medzi rokmi síce nie je signifikantný, je ale zaujímavé pozrieť sa na vekové rozpätie minimálneho a maximálneho veku našich pacientov (Tab. 2).

Po selekcii súboru sme získali 70 respondentov, u ktorých sa hodnotili parametre spermioграму vzhľadom k veku.

Respondentov sme rozdelili do troch vekových skupín, t.j. do 39 rokov, 40-49 rokov a nad 50 rokov. Podľa kvality spermioграму vznikla skupina normospermikov, v ktorej respondenti spĺňali fyziologické hodnoty vo všetkých sledovaných parametroch spermioграму; druhú skupinu tvorili pacienti s kombináciou viacerých patologic-



Obr. 5. Zobrazenie fertilisation rate a utilisation rate vzhľadom k veku

Fig. 5. Age influence on the Utilisation rate and Fertilisation rate after IVF- ET

kých odchýlok v spermiograme. Respondentov, ktorí mali odchýlku len v jednom z hodnotených parametrov sme ponechali skupine podľa typu patológie.

Pri porovnávaní výsledkov je jednoznačná korelácia medzi vekom a kvalitou spermiogramu len v skupine normospermikov a pri kombinácii viacerých patológií. V skupinách s jednou patológiou sme koreláciu s vekom nenašli (obr. 2 a 3). Sme si vedomí, že vzhľadom rozdeleniu súboru na viacero skupín môže dôjsť k štatistickej chybe malých čísel.

DNA FRAGMENTÁCIA

DNA fragmentácia je percentuálne vyjadrenie zlomov DNA v spermiiach, ktoré vznikajú pri ich vývoji alebo počas transportu.

Na našom pracovisku hodnotíme DNA fragmentáciu pomocou testu Halosperm, ktorá vplyvom kontrolovanej denaturácie proteínov vytvorí, tzv. haló tvorené slučkami DNA okolo hlavičky zdravej spermie. Za normu považujeme do 30 %.

Indikačné kritéria k vyšetreniu DNA fragmentácie boli nasledovné: idiopatická mužská sterilita, opakované zlyhanie IVF cyklov, expozícia toxických látok, či závažné infekčné ochorenie v anamnéze.

Z hľadiska pozorovaného zvýšenia veku otcovstva existuje veľký záujem o vplyv starnutia na

Vek	do 39	40-49	50
Koncentrácia motilných spermií x 10 ⁶	23,8	28,3	24,2
Celková koncentrácia spermií x 10 ⁶	39,2	45,2	51,4
ICSI (intracytoplasmatická injekcia spermie)	6,2	6,3	6,9

Tab. 3. Charakteristika súboru 57 respondentov

Tab. 3. Characteristic of patients group

kvalitu spermií, poškodenie ich DNA a objasnenie novej korelácie medzi týmito parametrami.

Súbor tvorilo 65 respondentov, ktorých sme opätovne rozdelili do troch skupín podľa veku: 30-35 rokov, 36-40 rokov, 41 až 50 rokov.

Výsledky nepreukázali koreláciu medzi vekom a mierou DNA fragmentácie. So zhoršujúcimi parametrami spermiogramu sa DNA fragmentácia podľa očakávaní zhoršovala.

VPLYV ANDROLOGICKÉHO FAKTORA NA ÚSPEŠNOSŤ CYKLU IVF-ICS

Cieľom štúdie bolo zanalyzovať vplyv kvality spermiogramu na úspešnosť cyklov IVF. Oddelovať podiel jednotlivých faktorov na úspech asistovanej reprodukcie je náročné vzhľadom ku komplexnosti celého procesu.

Kvôli minimalizácii vplyvu ženského faktora, boli do štúdie zaradené len páry v programe da-

rovaných oocytov. Kritérium veku darkyne, ktorej oocyty sme zaradili do daného súboru, bolo prísnejšie ako je bežné pri zaradení do darcovského programu. Zámerom bolo čo najviac zúžiť diverzitu súboru. Všetky darkyne boli mladé zdravé ženy vo veku od 23–27 rokov, bez genetickej záťaže v rodine. Eliminované boli aj tie, v ktorých rodinnej anamnéze bol zvýšený výskyt civilizačných ochorení. So súboru sme tiež vyradili respondentov s veľmi závažnou oligoasthenoteratozoospermiou.

Po selekcii zostalo v súbore zaradených 57 párov. Podľa vekového rozloženia partnerov sme ich opätovne rozdelili do 3 skupín: do 39 rokov, 40–49 rokov, nad 50 rokov.

Z klasického hodnotenia spermogramu sme sledovali koncentráciu motilných spermií, celkovú koncentráciu spermií. Priemerné hodnoty parametrov sú uvedené v tabuľke 3.

Všetky oocyty boli oplodnené metódou ICSI, v priemere bolo oplodňovaných 6 oocytov pre jeden pár. Zo štatistických parametrov hodnotenia úspešnosti IVF cyklov sme zvolili „utilisation rate“ a „fertilisation rate“ (Obr. 8).

Korelácia medzi vekom partnera a mierou úspešnosti IVF v sledovaných parametroch nebola potvrdená. Výsledky však môžu byť skreslené nízkym počtom respondentov a reparačnou schopnosťou oocytov mladých žien.

DISKUSIA

Starnutie ovplyvňuje mužskú plodnosť rozšahom faktorov, ktoré doteraz nie sú úplne pochopené. Vo všeobecnosti sa množstvo produkovaných spermií, ako aj ich motilita, s vekom znižujú, keďže sa testikulárna histologická architektúra zhoršuje. Navyše starnutie môže mať vplyv na poškodenie spermií DNA vplyvom okolitého prostredia či rôznych ochorení.

Retrospektívnou analýzou kvality spermií sa zaoberajú v súčasnosti mnohé štúdie, mnohokrát s protichodnými závermi. Závažným problémom však ostáva zhoršovanie spermogramu vo všeobecnosti (1).

V našom súbore sa na kvalite spermogramu (pri hodnotení klasických parametrov) vek pod-

pisuje. V súbore 70-tich pacientov so zvyšujúcim sa vekom klesal podiel normospermikov a stúpala podiel patologických spermogramov. Koreláciu sme nepotvrdili ak bola patologická odchýlka len v jednom z hodnotených parametrov.

Naše pozorovania sa zhodujú s podobnými zahraničnými publikáciami. Určujúcim faktorom sa však nezdá byť vek, ale hlavne geografické rozdiely. Možných dôvodov týchto pozorovaní je mnoho, žiadny ale nie je jednoznačne určený. Vplyv môže mať genetická výbava, životné prostredie, výživa, sociálno-ekonomický status či iné príčiny. Podľa záverov viacerých štúdií ide o pokles kvality spermií ruka v ruku s rastúcim výskytom abnormalít mužského genitálneho traktu, kryptorchizmu či hypospádie, ale aj rakoviny semenníkov a iných ochorení rôzne vo svete.

Analýza spermogramu môže byť senzitívnym markerom nielen kvality životného prostredia, ale aj mnohých chronických ochorení (2).

Už v 80. rokoch minulého storočia sa uvádzal trend zhoršovania kvality spermií. V metaanalýze z roku 1992, Carlsen dospel k záveru, že priemerný počet spermií zdravých mužov klesol medzi rokmi 1938 a 1990 o 1 % ročne a štatisticky významné zníženie priemerného počtu spermií o 50 %.

Tento trend pokračuje do dnes a v súčasnosti sa medziročný pokles koncentrácie spermií pohybuje okolo 1,4 % a priemerný pokles v počte oproti 90-tým rokom je 56 % (1). Retrospektívna štúdia 9168 prípadov (mužov vo veku 20 až 77 rokov) získaných z laboratórií Andrológie a reprodukcie v Cordobe v Argentíne počas 10 rokov (1995–2004) ukázala významný pokles objemu spermií, počtu spermií, pohyblivosti, životaschopnosti a normálnej morfológie, a zníženie hladín alfa-glukozidázy a fruktózy vo vzťahu k veku (6).

Svetovým trendom sa však vymyká dánska a švédka populácia, kde pozorujeme opačné trendy (7, 8).

Naše analýzy sa bohužiaľ zhodujú s tými svetovými, čo je vidieť hlavne na mladých zdravých mužoch, ktorí prichádzajú ako potencionálni darcovia spermií. Kritériá pre vhodného darcu, sú prísnejšie než tie, ktoré určujú tzv. normospermika.

Pri porovnávaní údajov z pred 10 rokov sa ukazuje, že v roku 2005 spĺňalo kritériá sa darcovstvo spermií 25 % záujemcov, v súčasnosti je to ledva

polovica. Ak do úvahy zoberieme aj mieru DNA fragmentácie spermií, kritéria spĺňa len 5 % klientov. Z hľadiska pozorovaného zvýšenia veku otcovstva existuje veľký záujem o vplyv starnutia na kvalitu spermií, poškodenie ich DNA a objasnenie možnej korelácie medzi týmito parametrami. Poškodenie DNA spermií sa pripisuje rôznym intra- a extrastetikulárnym faktorom. Pravdepodobne najdôležitejší je vplyv reaktívnych druhov kyslíka (ROS), ktoré môžu opäť vznikať vplyvom endo- alebo exogénnych faktorov (napr. nadmerným stresom, súťažnými športmi, zneužívaním alkoholu a drog alebo nikotínom). Jednovláknové zlomy sú priamym dôsledkom oxidačného ataku na spermie, zatiaľ čo dvojláknové zlomy pravdepodobne vznikajú pri peroxidácii lipidov, či vplyvom ionizačného žiarenia (9). DNA fragmentácia teda nie je statický parameter. Jej miera sa mení aj s kondíciou mužov, preto sa v súčasnosti diskutuje o vplyve veku či sexuálnej abstinencie na kvalitu spermiogramu.

V súčasnosti je k dispozícii niekoľko techník, ktoré hodnotia poškodenie spermií DNA priamo alebo nepriamo vyhodnotením kompaktie spermiových chromatinov. Singh a kol. zistil pomocou kometového testu, že vek muža môže predisponovať k dvojitým reťazcom DNA. Naproti tomu Schmid et al. používajúc rovnakú metódu, uviedli, že vek muža má vplyv len na jednovláknové zlomy, ktoré sú opraviteľné oocytom. Iné štúdie uvádzajú, že vek môže mať vplyv na integritu chromatinu (10).

Na našom pracovisku využívame na hodnotenie DNA fragmentácie metódu Halosperm, ktorú považujeme za vhodnú z hľadiska dostupnosti, jednoduchosti a reprodukovateľnosti. Analýzou našej skupiny respondentov sme jednoznačný vplyv veku nepotvrdili, môže však ísť o chybu malých čísel. V analýze preto naďalej pokračujeme.

Výsledky doterajších zahraničných štúdií sú rozporuplné, jednoznačná korelácia medzi vekom pacienta a DNA fragmentáciou sa nepotvrdila (10, 11).

Podľa odporúčaní WHO, pred analýzou ejakulátu je potrebná sexuálna abstinencia po dobu minimálne 48 hodín, avšak nie dlhšie než sedem dní. Predĺžená sexuálna abstinencia vedie síce k zvýšeniu objemu ejakulátu, koncentrácie spermií a celkového počtu spermií, otázna je ale kvalita.

Ukazuje sa, že by kvalita mohla byť ovplyvnená uchovávaním spermií v epididymis a rýchlosťou prenosu spermií, ktorá naopak závisí od frekvencie ejakulácie. Existuje len niekoľko štúdií o vplyve abstinencie času na pokročilé funkčné parametre spermií, ako je produkcia intracelulárnych reaktívnych kyslíkových foriem (ROS) a integrity DNA; výsledky sa líšia. Niekoľko štúdií uvádza, že skrátenie doby abstinencie viedlo k významnému zníženiu fragmentácie DNA spermií, iné naopak štatistickú významnosť nepotvrdzujú (12, 13).

Podiel genetického zaťaženia je u ľudských pohlavných buniek rôzny. Spermie sú dominantné v prínose bodových mutácií, expandovaných jednoduchých tandemových opakovaní a štrukturálnych chromozómových mutácií. Naopak oprava DNA v zygotе sa považuje za vlastnosť dedenú po materskej línii, vzhľadom k množstvu proteínov a mRNA, ktoré poskytuje oocyt. Poškodenie DNA je jedným z najčastejších zásahov, ktoré napadajú všetky druhy buniek. Na obranu sa vyvinula sa komplikovaná molekulárna a bunková odpoveď za účelom nápravy škôd – tzv. DRA (DNA repair activity). Oocyt nie je výnimkou, jeho reparačné schopnosti sú o to dôležitejšie, že poškodenie DNA by sa prenášalo na ďalšiu generáciu vo forme dedičného ochorenia. Reparačné schopnosti oocytov sú niekoľko úrovnových a aktivujú sa v každej fáze vývoja od embryonálnej až po pre-ovulačnú fázu vývoja oocytu. Pri ovulácii vystupuje oocyt z profázy prvého meiotického delenia, vstupuje do druhého meiotického delenia, počas tohto procesu sú reparačné schopnosti bunky obmedzené až do počiatočných štádií embryonálneho vývoja. Reparačné mechanizmy oocytu sú schopné opraviť DNA spermie v niekoľkých krokoch, záleží od typu poškodenia či zlomu DNA (14).

Reparačná schopnosť oocytu sa teda môže prejavovať na úspešnosti metód asistovanej reprodukcie. K takýmto názorom sme dospeli aj analýzou nášho súboru, kde sa jednoznačný vplyv andrologického faktora na úspešnosť asistovanej reprodukcie nepotvrdil.

V budúcnosti sa plánujeme bližšie zamerať na korelácie patológie spermiogramu a životného štýlu, BMI mužov, taktiež hladiny vitamínu D v súvislosti s mužskou subfertilitou až neplodnosťou.

ZÁVER

Klesajúca mužská plodnosť je alarmujúca celosvetová zdravotná otázka, ktorej rozsah a dopad stále nedokážeme presne uchopiť. Je

potrebný multidisciplinárny prístup a množstvo výskumov základnej etiológie a následnej terapie. Je potrebná osвета a záujem nielen odbornej ale aj laickej verejnosti a otázku mužskej (ne) plodnosti.

LITERATURA

1. Levine H, Jørgensen N, Martino-Andrade A, et al. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis. *Hum Reprod Update* 2017; 23(6): 646–659.
2. Kumar N, Singh AK. Trends of male factor infertility, an important cause of infertility: a review of literature. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2015; 8(4): 191–196.
3. Williamson R. Properties of rapidly labelled deoxyribonucleic acid fragments isolated from the cytoplasm of primary cultures of embryonic mouse liver cell. *JMB* 1970; 51(1): 157–160.
4. Paul C, Murray A, Spears N, et al. A single, mild, transient scrotal heat stress causes DNA damage, sub-fertility and impairs formation of blastocysts in mice. *Reproduction* 2008; 136(1): 73–84.
5. Peluso G, Palmieri A, Cozza PP, et al. The study of spermatid DNA fragmentation and sperm motility in infertile subjects. *Arch Ital Urol Androl* 2013; 85(1): 8–13.
6. Molina RI, Martini AC, Tissera A, et al. Semen quality and aging: analysis of 9.168 samples in Cordoba, Argentina. *Arch Esp Urol*. 2010; 63(3): 214–222.
7. Jørgensen N, Joensen UN, Jensen TK, et al. Human semen quality in the new millennium: a prospective cross-sectional population-based study of 4867 men. *BMJ Open*. 2012; 2(4): e000990.
8. Axelsson J, Rylander L, Rignell-Hydbom A, Giwercman A. No secular trend over the last decade in sperm counts among Swedish men from the general population. *Hum Reprod* 2011; 26(5): 1012–1016.
9. Baudoard C, Ménéz Y, Panteix G, Ravanat JL, et al. Determination of new types of DNA lesions in human sperm. *Zygote* 2008; 16 (1): 9–13.
10. Singh NP, Muller CH, Berger RE. The effects of male age on sperm DNA damage in healthy non-smokers. *Fertil Steril* 2003; 80(6): 1420–1430.
11. Winkle T, et al. The correlation between male age, sperm quality and sperm DNA fragmentation in 320 Men) attending a fertility center. *J Assist Reprod Genet* 2009; 26 (1): 41–46.
12. Agarwal A, Gupta S, Du Plessis S, et al. Abstinence time and its impact on basic and advanced semen parameters. *Urology* 2016; 94: 102–110.
13. Bashir M, Ayad G, Van der Horst S, du Plessis S. Short abstinence: a potential strategy for the improvement of sperm quality. *Middle East Fertil Soc J* 2018; 23 (1): 37–43.
14. Ménéz Y, Dale B, Cohen M. DNA damage and repair in human oocytes and embryos: a review. *Zygote* 2010; 18(4): 357–365.