

Indokolt-e a spermaminták bakteriológiai szűrése *in vitro* fertilizáció előtt?

Berkes-Bara Éva dr. ■ Nemes Annamária ■ Joó Kata, Dudás Beáta
Murber Ákos dr. ■ Urbancsek János dr. ■ Fancsovits Péter dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika,
Asszisztált Reprodukciós Osztály, Budapest

Világszerte egyre több pár keres fel meddőség miatt asszisztált reprodukciós központot. Vitatott kérdés, hogy a kivizsgálás és a kezelés során szükséges-e a sperma rutinszerű bakteriológiai szűrése. Az ondó a mintanyerés higiéniai szabályainak betartása mellett is gyakran tartalmaz baktériumokat. Egyre több tanulmány foglalkozik a sperma mikrobiomjának vizsgálatával. Bacteriospermia nemcsak fertőzés, hanem kontamináció vagy kolonizáció folytán is kialakulhat. A panaszokat okozó fertőzéseket vagy szexuális úton terjedő betegségeket kezelni kell, de megoszlanak a vélemények a tünetmentes pozitív tenyésztési leletek jelentőségéről. Számos kutatás szerint lehet oki szerepe a húgyúti fertőzéseknek a férfimeddőség kialakulásában, és az ondó minőségét ronthatja az emelkedett baktérium- vagy fehérvérsejtszám. Ellentmondók azonban az eredmények a bacteriospermia és a leukocytospermia kezelésének a spermaképre gyakorolt hatásáról. A mikrobákkal szennyezett sperma megfertőzheti a létrejövő embriókat is, és ezzel veszélyeztetheti a kezelés sikerességét. Ezzel szemben a legtöbb tanulmány nem talált szignifikáns különbséget az *in vitro* fertilizációs kezelés eredményességében bacteriospermia jelenlétében vagy hiányában. Ez magyarázható a sperma-előkészítési technikákkal, a tenyésztőoldatok antibiotikumtartalmával és az intracitoplazmatikus spermiuminjekció módszerének használatával. Így megkérdőjelezhető a kezelés során rutinszerűen végzett ondótenyésztés szükségessége és a tünetmentes bacteriospermia kezelése.

Orv Hetil. 2023; 164(17): 660–666.

Kulcsszavak: sperma, tenyésztés, bacteriospermia, *in vitro* fertilizáció

Is bacteriological screening of semen samples before *in vitro* fertilization treatment justified?

The number of couples seeking assisted reproductive technologies is increasing worldwide. The question of whether routine bacteriological screening of semen is necessary during the investigation and treatment of infertility is controversial. The semen sample often contains bacteria even if the hygiene rules for collection are followed. There is a growing number of studies dealing with the importance of the semen microbiome. Bacteriospermia can result not only from infection but also from contamination or colonization. Symptomatic infections or sexually transmitted diseases should be treated, but the relevance of asymptomatic positive cultures is controversial. Several studies have suggested that urinary tract infections may play a role in male infertility and that the quality of semen may be impaired by elevated bacterial or white blood cell counts. However, there are conflicting results on the effect of the treatment of bacteriospermia and leukocytospermia on sperm quality. Semen contaminated with microbes may also infect the embryos, thus compromising the success of treatment. In contrast, most studies have found no significant difference in the effectiveness of *in vitro* fertilization treatment in the presence or absence of bacteriospermia. This can be explained by the sperm preparation techniques, the antibiotic content of the culture media and the use of the intracytoplasmic sperm injection technique. Thus, the need for routine semen culture before *in vitro* fertilization treatment and the management of asymptomatic bacteriospermia is questionable.

Keywords: sperm, culture, bacteriospermia, *in vitro* fertilization

Berkes-Bara É, Nemes A, Joó K, Dudás B, Murber Á, Urbancsek J, Fancsovits P. [Is bacteriological screening of semen samples before *in vitro* fertilization treatment justified?]. Orv Hetil. 2023; 164(17): 660–666.

(Beérkezett: 2023. január 29.; elfogadva: 2023. február 20.)

Rövidítések

DNS = dezoxiribonukleinsav; EAU = (European Association of Urology) Európai Urológiai Szövetség; ICSI = intracitoplazmatikus spermiuminjekció; IVF = *in vitro* fertilizáció; MAGI = (male accessory gland infection) férfi járulékos mirigyek fertőzése; ROS = (reactive oxygen species) reaktívoxigén-gyök; STD = (sexually transmitted disease) szexuális úton terjedő betegség

A spermanyerés aktuális ajánlásai

A meddőség előfordulása világszerte növekszik, és a gyermekáldás reményében egyre több pár keres ellátást [1]. Az asszisztált reprodukciós központok, embriológiai laboratóriumok működését szigorú protokollok szabályozzák. Ennek ellenére megoszlanak a vélemények a biológiai mintáknak, mint például a spermának a rutinszerű bakteriológiai szűréséről [2]. Felmerül a kérdés, hogy a minta esetleges bakteriális szennyezettsége veszélyezteti-e a létrejövő embriókat és ezáltal a kezelés kimenetelét. A spermának az *in vitro* fertilizációs (IVF-) kezelés előtti rutinszerű szűrése és a pozitív esetek kezelése jelenleg erősen vitatott.

A WHO ajánlásokat tesz a spermanyerés előtti higiéniai szabályokra (1. táblázat) [3]. Irányelvei között azonban nem szerepel az ondó rutinszerű tenyésztése IVF-kezelés előtt [4]. Az EAU 2012. évi ajánlása szerint mikrobiológiai vizsgálat a férfimeddőség vizsgálatában akkor javasolt, ha vizeleteltérés, húgyúti fertőzés, a prosztatata, a mellékhere vagy a járulékos mirigyek gyulladása, illetve szexuális úton terjedő betegség (STD) áll fenn [5]. A MAGI diagnózisa fizikális vizsgálaton, valamint prosztatamasszázszt követő vizelet-, továbbá spermaanalízisen alapul. Figyelemfelhívó jel lehet korábbi húgyúti fertőzés, STD, mellékhere-gyulladás. Pozitív tapintási leletnek számít az érzékeny vagy megvastagodott mellékhere, ondóvezeték, illetve eltérés a rectális digitális vizsgálatban. Kórosnak tartjuk a fehérvérsejtek vagy patogének felszaporodását a spermában, STD-k

előfordulását, az emelkedett gyulladásos paramétereket vagy ROS-szinteket, illetve a biokémiai jellemzők eltérését. MAGI-ról beszélünk, ha ezek közül három jel pozitív, vagy ha két jel mellett oligo-, astheno- vagy teratozoospermia áll fenn [6]. A fertőzések antimikrobiális kezelése kötelező [7].

Bacteriospermia

A bacteriospermia diagnózisa állítható fel, amennyiben az ondóban baktériumok fordulnak elő, ezt 10^3 /ml csíraszám esetén tekintjük klinikailag jelentősnek [8]. A *Fertility and Sterility* folyóiratban megjelent tanulmányukban Cottle és mtsai a bacteriospermia határát $>10^4$ /ml nem kórokozó baktériumnál vagy $>10^3$ /ml potenciálisan patogén baktériumnál állították fel [9]. Gram-pozitív és -negatív baktériumok is okozhatnak bacteriospermiát. Az anaerob baktériumok hagyományos módszerekkel nem tenyésztethetők, így a legtöbb munkacsoport aerob és fakultatív anaerob törzseket vizsgált [10]. A leggyakoribb uropatogének a Gram-negatív bélbaktériumok (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Enterobacter* és *Proteus* nemzetségek), melyeket a Gram-pozitív coccusok követnek (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* nemzetség és az *Enterococcus faecalis*) [11].

Egyre több munkacsoport kutatja a bélrendszer és a vizelet mikrobiomjának szerepét különböző betegségek kialakulásában [12]. Hozzájuk hasonlóan az ondó sem steril (2. táblázat) [13]. Bár a húgyúti flórától elkülönített vizsgálata a gyakorlatban nem kivitelezhető, a legújabb kutatások szerint a sperma is önálló mikrobiommal bír [13]. Egy 2021-ben végzett vizsgálat újgenerációs szekvenálással a beletől és a húgyutaktól eltérő összetételű ondómikrobiomot írt le [14]. Egyes kutatások szerint a mikrobiom diverzitása eltér egészséges és meddőségben szenvedő férfiaktól [14]. Egy 2020-ban publikált metaanalízis nem talált különbséget az egészséges és a meddő férfiak spermájának bakteriológiai összetételében, de összefüggés állt fenn az *E. faecalis* vagy a *Corynebacterium* nemzetség tagjai és a spermiumok csökkent motilitása, a *Pseudomonas* nemzetség és az oligoastheno-zoospermia, valamint a *Prevotella* vagy az *Anaerococcus*

1. táblázat | A WHO ajánlásai betegek részére a spermanyerés részleteiről [3]

A spermagyűjtés elsődleges módja az önkielégítés.
Az egész mintát össze kell gyűjteni, és jelezni kell, ha hiányos.
A mintanyerés 2–7 nap önmegtartóztatás után történjék.
Az ideális helyszín a mintanyerésre egy laboratóriumközeli helyiség. Ha nem oldható meg, a mintát testhőmérsékleten kell a laboratóriumba szállítani 30–50 percen belül.
A mintatároló tiszta, széles szájú, spermiumokra nem toxikus műanyag edény legyen, melyet mintanyerés előtt szobahőmérsékleten kell tartani és a megfelelő azonosítókkal felcímkézni.
Az önkielégítés előtt a páciens vizeljen, mossa meg a kezét és péniszét szappannal, mossa le a szappant, szárítsa meg a kezét és péniszét eldobható törülközővel, majd a steril tárolóba nyerve a spermamintát.
A minta feldolgozását a nyerstől számított 3 órán belül el kell kezdeni.

2. táblázat | A spermában kimutatott leggyakoribb baktériumok [13]

<i>Escherichia coli</i> (21%)
<i>Staphylococcus aureus</i> (18%)
<i>Enterococcus faecalis</i> (14%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (10%)
<i>Ureaplasma urealyticum</i> (8%)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> (5%)
<i>Gardnerella vaginalis</i> (5%)
<i>Streptococcus agalactiae</i> (4%)
Egyéb fajok (15%)

nemzetség és a csökkent spermaminőség között. A *Lactobacillus* nemzetség jelenlétében ugyanakkor magasabb spermaminőséget figyeltek meg [13]. A sperma baktériumtartalmát az egyén genetikai és immunológiai jellemzőin túl környezeti hatások, például a szexuális partnerek mikrobiomja is befolyásolja. Feltételezhető, hogy a hüvelyflórához hasonlóan az ondóban is szükség van a mikrobiom egyensúlyára a megfelelő működéshez, és a dysbiosis az opportunistá vagy átmeneti patogén törzsek túlszaporodásán keresztül fertőzést és gyulladásos reakciókat okozhat [13].

Akut vagy krónikus fertőzések tünetekkel vagy azok nélkül is kialakulhatnak, és befolyásolhatják a szervezet immunológiai és endokrin homeosztázisát [15]. Az urogenitalis fertőzések a járulékos mirigyek funkciójának gátlásán, gyulladás okozta elzáródáson vagy a spermára gyakorolt direkt hatáson keresztül szerepet játszhatnak a férfimeddőségben [7]. A baktériumoknak az ondó minőségére gyakorolt hatását nem teljesen értjük, de a legtöbb kutatás egyetért abban, hogy csökkenthetik a spermiumkoncentrációt, a progresszív motilitást és a morfológiát [11]. A kórokozók a spermiumokra toxikus anyagokat termelhetnek, a spermiumok agglutinációját és immobilizációját okozhatják, a hímivarsejtekhez tapadhatnak, továbbá a fertőzésre adott gyulladásos reakció során termelődő szabad gyökök károsíthatják a spermiumokat [6]. A gyulladásos mediátorok károsíthatják a Sertoli-sejteket, így ezáltal a spermatogenezist és az acrosomareakciót [11].

Leukocytospermia

Leukocytospermiairól beszélhetünk, amennyiben a sperma fehérvérsejteket tartalmaz, a WHO ennek határértékeként $>10^6$ fehérvérsejt/ml spermaszintet határozott meg [3]. Az ondó fehérvérsejtjeinek felszaporodásához vezethet többek között fertőzés, gyulladás, a spermiumképzés zavarai, herevisszér, de drog- vagy alkoholfogyasztás és kломifénkezelés is. Egyes kutatások a referenciaértéknél alacsonyabb leukocytakonzentráció mellett is megfigyelték a spermában a ROS-ok felszaporodását és fokozott DNS-károsodást a fehérvérsejtmentes mintákhoz képest, bár a klasszikus spermaparaméterekben nem láttak különbséget [16]. A leukocytospermia ezáltal fokozott oxidatív stresszhez vezethet [17]. Az utóbbival magyarázható a magas fehérvérsejtszám mellett talált gyengébb spermaminőség [18, 19] és az IVF-kezelések eredményességének csökkenése [20]. Ezzel szemben más munkacsoport nem talált különbséget [21], vagy egyenesen magasabb terhességi arányt állapított meg IVF-kezelés során leukocytospermia esetén [22]. A bacteriospermia és a leukocytospermia közti összefüggés szintén ellentmondásos, a korábbi hipotézisekkel szemben a fehérvérsejtek jelenléte nem jelzi előre a bacteriospermia [9, 10, 19, 23, 24]. Egy 2021-ben a Cleveland Clinicen végzett vizsgálat során háromhetes doxiciklinkezelést követően a leukocytospermia szignifikáns csök-

kenését találták [25]. A spermaparaméterek nem javultak, a spontán terhességi arány azonban szignifikánsan magasabb volt a kezelt csoportban. Nem mérték ugyan, de okaként feltételezik a leukocytospermia párhuzamosan javuló ROS-szinteket és DNS-fragmentációt. *Moskovtsev és mtsai* antioxidáns-kezelést követően nem, azonban specifikus terápia (herevisszerműtét vagy antibiotikumkezelés) hatására javuló DNS-fragmentációs értéket állapítottak meg [26]. Azóta számos munkacsoport vizsgálta az antibiotikum- vagy antioxidáns-kezelés hatását a meddőségi kezelés kimenetelére leukocytospermia esetén, de a terápia egyértelmű hasznát ez idáig nem tudták kimutatni [27].

A bacteriospermia előfordulása

A bacteriospermia előfordulása széles tartományban, 10–85% között mozog [19]. Irányelvek hiányában a különböző munkacsoportok eltérő határértékeket használnak a baktériumkoncentráció meghatározására. Ez, valamint a különböző higiéniai, sperma-előkészítési protokollok, illetve baktériumkimutatási módszerek megnehezítik a tanulmányok összehasonlítását. Bacteriospermia nemcsak fertőzés esetén alakulhat ki, hátterében fennállhat kontamináció vagy urethralis kolonizáció is, melyek elkülönítése kihívást jelent.

Szignifikáns különbséget találtak a spermaminták baktériumtenyésztésében azon férfiak között, akik figyelmét felhívták a spermayerés előtti kézmosásra, és azok között, akiket erre nem utasítottak [28]. Egy nagyobb elemszámú retrospektív vizsgálat során vizeletürítés és szappanos kéz-, illetve a nemi szervek mosása után a betegek 22%-ában állapítottak meg bacteriospermia, 30%-ukban pedig polimikrobiális flórát, azaz több mint két domináns fajt. A *Staphylococcus* nemzetség tagjainak relatív alacsony előfordulását a higiéniai szabályok betartásával magyarázták [10]. *Cottel és mtsai* IVF-kezelés előtt az első vizeletsugár, a középsugár és a spermaminta baktériumtartalmát vizsgálták [9]. A negatív vizelet mellett talált pozitív spermaminták közötti eltérést szerintük a vizelet és sperma eltérő fizikai tulajdonságai, az eltérő nyomásviszonyok és a bőrrel való érintkezés magyarázhatja, egyben fertőzés helyett a kontamináció valószínűségét veti fel. Szerintük a vizelet- és ondóminták baktériumtartalmának inkongruenciája miatt kérdéses a spermayerés előtti vizelet hatékonyága a kontamináció megelőzésére. Ehhez hasonlóan más kutatások alapján is elkerülhetetlen a bőrflórával való kontamináció, mivel a sulcus coronalisban található törzsek nagy része az urethrá is kolonizálja [29]. Ezt támasztja alá az is, hogy a bőr antibakteriális kezelése csökkenti ugyan a spermaminta baktériumtartalmát, de a bőrfloórát nem [30]. Egy, a Centre Hospitalier Regional Universitaire de Lille-ben folytatott prospektív vizsgálat a fentieknél szigorúbb higiéniai szabályok – a pénisz antibakteriális és antifungális fertőtlenítése, majd vizeletürítés – után nyert spermamintákat vizsgált meddő férfiaknál, és az esetek

29%-ában steril, 41%-ában polimikrobiális mintát, 30%-ában pedig bacteriospermiát állapított meg [24]. A szigorú előkészítési protokollnak köszönhetően a mintákban minimális bőrfloórát találtak. Eredményeik alapján a polimikrobiális flóra a húgyutak normális kolonizációját jelentheti, és a steril minta valójában csak alacsonyabb csíraszámú kolonizációt mutat, ami egyéni sajátosság lehet. A baktériumok koncentrációja az idő során változott. A flóra külső behatásokra, mint például a szexuális aktivitás, dinamikusan változik, és az opportunist baktériumok túlszaporodása az ökoszisztéma zavarával, patogének elszaporodásával járhat. Emiatt a szerzők véleménye szerint legalább kétszer ismételt spermatenyesztés szükséges a fertőzés alátámasztásához és a kezeléshez [26].

A bacteriospermia hatása a spermaképre

Az egyik legnagyobb elemszámú vizsgálat meddő férfiak 15%-ában talált bacteriospermiát, ennek 90%-át *E. faecalis*, *E. coli*, *Streptococcus agalactiae* és *S. aureus* tette ki [19]. A steril mintákkal összehasonlítva nem találtak szignifikáns különbséget a spermiumkoncentrációban, -mozgékonyosságban, -morfológiában és a DNS-fragmentációs indexben. Ehhez hasonlóan számos más kutatócsoport sem talált eltérést bacteriospermia esetén a sperma minőségi paramétereiben [31, 32]. Ellentétes eredményre jutott egy 2022. évi vizsgálat, mely bacteriospermia jelenlétében szignifikánsan csökkent spermiummotilitást talált normálmorfológia mellett [33]. De Francesco és mtsai bacteriospermia esetében szignifikánsan alacsonyabb spermiumkoncentrációt és -mozgékonyosságot mértek, bár a paraméterek a WHO kritériumai szerint még így is a normáltartományba estek. Emiatt náluk felmerült az antibiotikumkezelés esetleges előnye [10]. Egyes szerzők pedig csak bizonyos baktériumok (például *Streptococcus viridans* és *E. faecalis*) mellett állapítottak meg csökkent spermaminőséget [34]. A Sienai Egyetemen meddő férfiaknál baktériumfajtól függetlenül alacsonyabb spermiumkoncentrációt mértek, de ez az oligozoospermia határát nem érte el [23]. A bacteriospermia mellett gyakran találtak csökkent spermaminőség miatt az eddigi ellentmondásos bizonyítékok ellenére is indokolt lehet a rutinszerű spermatenyesztés és az antibiotikumkezelés [11].

Az IVF-kezelés eredményessége bacteriospermia esetén

IVF-kezelés során megkerüljük a szervezet természetes védekezőmechanizmusait. Egy francia kutatócsoport nem talált különbséget az embriók osztódásában bacteriospermia esetén, a terhességi arány azonban szignifikánsan magasabb volt negatív spermatenyesztés mellett [35]. Emiatt azt feltételezték, hogy baktériumok jelenlétében kóros lehet a megtermékenyülés, vagy a méhbe

kerülő baktériumok károsan befolyásolják az embriók fejlődését. A terhességi kimenetel nem függött a baktériumok fajtájától, illetve attól, hogy a férfiak részesültek-e kezelésben. A szerzők más munkacsoporthoz hasonlóan javasolták az IVF-kezelés előtti rutinszerű spermatenyesztést [36].

Intracitoplazmatikus spermiuminjekció (ICSI-) kezelésben részt vevő férfiaknál bacteriospermia esetén szignifikánsan alacsonyabb spermiumkoncentrációt és -motilitást találtak egy német asszisztált reprodukciós centrumban, ezzel magyarázták a szignifikánsan alacsonyabb megtermékenyülési arányt [37]. A terhességi arányban viszont nem találtak szignifikáns különbséget. A vizsgálat alapján ICSI-kezelés előtt a sperma tenyésztése és a bacteriospermia kezelése szükséges [37].

Egy 2021. évi iráni tanulmány során *E. coli* és *Staphylococcus saprophyticus* mellett szignifikánsan csökkent spermaminőséget figyeltek meg a deproaminációban, a kromatinkondenzációban, az életképességben és az acrosomareakcióban, emellett a *S. saprophyticus* spermiumfarokhoz való szoros adhézióját látták a centrifugálás után is [38]. Ez szerepet játszhat az ICSI-vel összehasonlítva az IVF-kezelésnél talált alacsonyabb megtermékenyülési arányban bacteriospermia esetén. A terhességi arány IVF- és ICSI-kezelést követően is alacsonyabb volt a mikrobiológiailag negatív férfiakhoz képest.

Štěpetova és mtsai embriók IVF-kezelés során használt tenyésztőoldatait vizsgálva 8%-ukban találtak bakteriális szennyezettséget, ennek forrását a hüvelyváladék és a sperma elemzésével nem tudták bizonyítani. Bizonyos baktériumnemzetségek esetén gyengébb minőségű embriókat figyeltek meg, de a terhességi arány a baktériumok fajtájától és mennyiségétől független volt [39].

A Royal College of Surgeons in Ireland and Rotunda Hospitalban végzett, kis elemszámú vizsgálat a kezelések felében talált baktériumkontaminációt a spermában, a tüsző- vagy tūmosó folyadékban, az embriókultúrákban azonban nem tudták ezeket kimutatni [40]. A baktériumok jelenléte nem befolyásolta a megtermékenyülést, az embrióosztódást és a terhességek létrejöttét.

A *Human Reproduction* folyóiratban megjelent tanulmányban beszámolnak egy, az USA-ban végzett kutatásról, mely szerint IVF-kezelés során a spermában előforduló baktériumok nem befolyásolták a létrejött terhességek arányát. A terhességi arány akkor sem javult, ha a férfi sikeres antibiotikumkezelésben részesült [41].

Krissi és mtsai 2004. évi prospektív tanulmánya során IVF-kezelés előtt a spermamintában talált baktériumok nem fordultak elő az embriók tenyésztőoldatában [28]. Nem találtak különbséget a megtermékenyülési arányban, illetve az embrióminőségben sem. Szintén nem befolyásolta szignifikánsan a bacteriospermia a terhességi rátát IVF-kezelés során [9].

Ehhez hasonlóan más szerzők sem tudtak szignifikáns különbséget bizonyítani a megtermékenyülési és a terhességi arányban IVF-kezelés során kontaminált és nem kontaminált spermákat összehasonlítva [42–45].

Megoszlanak a vélemények az antibiotikumkezelésnek az IVF-kezelés kimenetelére gyakorolt hatásáról. A bacteriospermia doxiciklinkezelése nem javította a megtermékenyülési arányt [46]. A rendelkezésre álló legújabb eredmények szerint antibiotikumprofilaxis nem javasolt asszisztált reprodukciós módszerek alkalmazása előtt, hacsak nem szerepel a női anamnézisben például kismencedei gyulladás. Ehhez hasonlóan egészséges férfiaknál sem ajánlott az antibiotikumprofilaxis [2]. A bacteriospermia antibiotikumos kezelésének a férfifertilitásra káros hatásai lehetnek, mivel több antimikrobiális szerről kimutatták, hogy károsítja a spermatogenezist, vagy toxikusak a spermiumokra [47]. Emellett antibiotikumkezelés hatására nemcsak a patogének, hanem a *Lactobacillus*ok koncentrációja és ezáltal potenciális védőhatása is csökken.

Liversedge és mtsai IVF-kezelés előtt a bacteriospermia antibiotikumos kezelése után Gram-negatív baktériumok gyakoribb előfordulását figyelték meg a hüvelyváladék tenyésztése során [45]. A hüvelyflóra megváltozása és a rezisztens törzsek kiszéleklődése a petesejt leszívásakor előforduló kontamináció révén veszélyeztetheti az embriókat. Emiatt ez a munkacsoport felhagyott az IVF előtti rutinszerű spermatenyésztéssel, és nem javasolja tünetmentes férfiak antibiotikumos kezelését.

Az embriók fertőzésének megelőzése

Az aszepszis szabályainak betartása mellett több módszer is segíthet elkerülni az embriók mikrobiális szennyezését.

Az antibiotikumok használata a tenyésztőoldatokban eliminálja az alacsony csíraszámban jelen lévő baktériumokat, ezzel magyarázható, hogy a spermában előforduló baktériumok nem befolyásolják az asszisztált reprodukciós kezelések kimenetelét. Kimutatták, hogy a penicillin- és sztreptomicintartalmú tenyésztőoldat hatékonyan kiirtja a bakteriális kontaminációt [40]. Ezzel együtt azonban növelheti az antibiotikumrezisztens törzsek előfordulását. Egyes központokban az embrió tenyésztőoldata nem tartalmaz antibiotikumot, és emiatt kötelező a férfiak rendszeres spermatenyésztése és a pozitív esetek kezelése [48].

Az antibiotikum használatától függetlenül a centrifugálási eljárások szintén hatékonyak a spermiumok és a baktériumok elválasztásában és jobb minőségű minta előállításában [4]. Egyben a minták mosása, illetve az oldatok hozzáadása okozhatja a baktériumkolóniák hígulását [2]. Az így csökkent telepszámmal magyarázható, hogy a baktériumok jelenléte nem befolyásolja a kezelés kimenetelét.

Az ICSI-módszer esetében a spermium áthatol a petesejt összes védekezőhatárán, így potenciálisan fertőzést juttathat be a létrejövő embrióba. Ezzel szemben egy két éve végzett kutatás arról számolt be, hogy a hagyományos IVF-kezelés során talált tenyésztőoldat-kontaminációt sikeresen meg tudták előzni a későbbi kezelés során

ICSI alkalmazásával [49]. Ennek oka lehet, hogy a petesejt a cumulus eltávolítása után nem érintkezik közvetlenül a kontaminált spermamintával [50]. Egy 1999. évi esettanulmányban a spermában antibiotikumkezelés ellenére is perzisztáló *E. coli*-kontaminációról és sikertelen IVF-kezelésekről számoltak be, végül terhesség sebészi spermiumnyerést és ICSI-t követően jött létre [51]. *Shu és mtsai* IVF-kezelés során kontaminált fagyasztott embrió zónáját eltávolítva érték el sikeres terhességet [52]. A hagyományos IVF- és ICSI-eljárásokat mikrobiológiai szempontból összehasonlítva, IVF-kezeléseknél nagyobb esélyt láttak gombafertőzésre, arra utalva, hogy az infekció apai eredetű, és ICSI-kezeléssel az embriófertőzés elkerülhető [2]. A mikrofélusztatás ICSI-kezelésben szintén megelőzheti a sperma normálmikrobiomjából származó fertőzést, de hatékonyságát a megtermékenyülésben, a terhességi arányban még vizsgálni szükséges [2].

Következtetés

A sperma nyerése és feldolgozása során szigorúan be kell tartani a higiéniai szabályokat. Ennek ellenére gyakori a baktériumtörzsek jelenléte a spermamintában; a bacteriospermia oka lehet átmeneti kolonizáció, fertőzés vagy a minta kontaminációja is. A panaszokat okozó fertőzések és az STD-k kezelése kötelező, azonban a tünetmentes pozitív tenyésztések értékelésével körültekintéssel kell eljárni, hogy elkerüljük a felesleges antibiotikumadást.

Vitatott a bacteriospermia és a leukocytospermia klinikai relevanciája a férfimedddőségben. Bár a legtöbb tanulmány szerint az emelkedett baktériumkoncentráció negatív hatást gyakorol a spermaképre, az IVF-kezelést követő terhességi arányt a pozitív tenyésztési eredmények az esetek többségében nem befolyásolták. Emiatt számos kutatócsoport egyetért abban, hogy IVF-kezelés előtt nem szükséges rutinszerű spermatenyésztés és a bacteriospermia antibiotikumkezelése. Jelenleg azonban nem állnak rendelkezésre erre vonatkozó egyértelmű ajánlások, a kérdés eldöntéséhez a jövőben nagy elemszámú randomizált, kontrollált kutatások lennének szükségesek.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: B.-B. É.: Az összefoglaló elkészítése. N. A., J. K., D. B., M. Á.: Az irodalom kutatása. U. J.: Szakmai, mentori támogatás, valamint a kézirat végleges változatának jóváhagyása. F. P.: A szövegezés segítése, a közlemény szerkesztésének megtervezése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Sun H, Gong TT, Jiang YT, et al. Global, regional, and national prevalence and disability-adjusted life-years for infertility in 195 countries and territories, 1990–2017: results from a global burden of disease study, 2017. *Aging* (Albany NY) 2019; 11: 10952–10991.
- [2] Borges ED, Berteli TS, Reis TF, et al. Microbial contamination in assisted reproductive technology: source, prevalence, and cost. *J Assist Reprod Genet.* 2020; 37: 53–61.
- [3] World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 6th ed. Geneva, 2021. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/343208> [accessed: 28 January 2023].
- [4] Jue JS, Ramasamy R. Significance of positive semen culture in relation to male infertility and the assisted reproductive technology process. *Transl Androl Urol.* 2017; 6: 916–922.
- [5] Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, et al. European Association of Urology guidelines on male infertility: the 2012 update. *Eur Urol.* 2012; 62: 324–332.
- [6] Tvrdá E, Duračka M, Benko F, et al. Bacteriospermia – a formidable player in male subfertility. *Open Life Sci.* 2022; 17: 1001–1029.
- [7] Schuppe HC, Pilatz A, Hossain H, et al. Urogenital infection as a risk factor for male infertility. *Dtsch Arztebl Int.* 2017; 114: 339–346.
- [8] McGowan MP, Burger HG, Baker HW, et al. The incidence of non-specific infection in the semen in fertile and sub-fertile males. *Int J Androl.* 1981; 4: 657–662.
- [9] Cottell E, Harrison RF, McCaffrey M, et al. Are seminal fluid microorganisms of significance or merely contaminants? *Fertil Steril.* 2000; 74: 465–470.
- [10] De Francesco MA, Negrini R, Ravizzola G, et al. Bacterial species present in the lower male genital tract: a five-year retrospective study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011; 16: 47–53.
- [11] Pergialiotis V, Karampetsou N, Perrea DN, et al. The impact of bacteriospermia on semen parameters: a meta-analysis. *J Family Reprod Health* 2018; 12: 73–83.
- [12] Oláh Cs, Váradi M, Horváth O, et al. Oncological relevance of gut and urine microbiomes. [A bél- és a vizelet mikrobiom-összetételének onkológiai vonatkozásai.] *Orv Hetil.* 2021; 162: 579–586. [Hungarian]
- [13] Farahani L, Tharakan T, Yap T, et al. The semen microbiome and its impact on sperm function and male fertility: a systematic review and meta-analysis. *Andrology* 2021; 9: 115–144.
- [14] Lundy SD, Sangwan N, Parekh NV, et al. Functional and taxonomic dysbiosis of the gut, urine, and semen microbiomes in male infertility. *Eur Urol.* 2021; 79: 826–836.
- [15] Zóka A, Kádár B, Vad E. Immunologic complications of infections: the relevance of the grey zone. [Fertőzésekhez kapcsolódó immunológiai jelenségek: a szürke-zóna jelentősége.] *Orv Hetil.* 2021; 162: 1526–1532. [Hungarian]
- [16] Agarwal A, Mulgund A, Alshahrani S, et al. Reactive oxygen species and sperm DNA damage in infertile men presenting with low level leukocytospermia. *Reprod Biol Endocrinol.* 2014; 12: 126.
- [17] Pentyla S, Lee J, Annam S, et al. Current perspectives on pyospermia: a review. *Asian J Androl.* 2007; 9: 593–600.
- [18] Moskovtsev SI, Willis J, White J, et al. Leukocytospermia: relationship to sperm deoxyribonucleic acid integrity in patients evaluated for male factor infertility. *Fertil Steril.* 2007; 88: 737–740.
- [19] Domes T, Lo KC, Grober ED, et al. The incidence and effect of bacteriospermia and elevated seminal leukocytes on semen parameters. *Fertil Steril.* 2012; 97: 1050–1055.
- [20] Henkel R, Kierspel E, Hajimohammad M, et al. DNA fragmentation of spermatozoa and assisted reproduction technology. *Reprod Biomed Online* 2003; 7: 477–484.
- [21] De Geyter C, De Geyter M, Behre HM, et al. Peroxidase-positive round cells and microorganisms in human semen together with antibiotic treatment adversely influence the outcome of in-vitro fertilization and embryo transfer. *Int J Androl.* 1994; 17: 127–134.
- [22] Barraud-Lange V, Pont JC, Ziyat A, et al. Seminal leukocytes are Good Samaritans for spermatozoa. *Fertil Steril.* 2011; 96: 1315–1319.
- [23] Moretti E, Capitani S, Figura N, et al. The presence of bacteria species in semen and sperm quality. *J Assist Reprod Genet.* 2009; 26: 47–56.
- [24] Virecoulon F, Wallet F, Fruchart-Flamenbaum A, et al. Bacterial flora of the low male genital tract in patients consulting for infertility. *Andrologia* 2005; 37: 160–165.
- [25] Hamada A, Agarwal A, Sharma R, et al. Empirical treatment of low-level leukocytospermia with doxycycline in male infertility patients. *Urology* 2011; 78: 1320–1325.
- [26] Moskovtsev SI, Lecker I, Mullen JB, et al. Cause-specific treatment in patients with high sperm DNA damage resulted in significant DNA improvement. *Syst Biol Reprod Med.* 2009; 55: 109–115.
- [27] Jung JH, Kim MH, Kim J, et al. Treatment of leukocytospermia in male infertility: a systematic review. *World J Mens Health* 2016; 34: 165–172.
- [28] Krissi H, Orvieto R, Ashkenazi J, et al. Effect of contaminated preprocessed semen on fertilization rate and embryo quality in assisted reproductive techniques. *Gynecol Endocrinol.* 2004; 18: 63–67.
- [29] Willén M, Hoist E, Myhre EB, et al. The bacterial flora of the genitourinary tract in healthy fertile men. *Scand J Urol.* 1996; 30: 387–393.
- [30] Kim FY, Goldstein M. Antibacterial skin preparation decreases the incidence of false-positive semen culture results. *J Urol.* 1999; 161: 819–821.
- [31] Gregoriou O, Botsis D, Papadias K, et al. Culture of seminal fluid in infertile men and relationship to semen evaluation. *Int J Gynecol Obstet.* 1989; 28: 149–153.
- [32] Esfandiari N, Saleh RA, Abdoos M, et al. Positive bacterial culture of semen from infertile men with asymptomatic leukocytospermia. *Int J Fertil Womens Med.* 2002; 47: 265–270.
- [33] Volz Y, Ebner B, Pfützinger P, et al. Asymptomatic bacteriospermia and infertility – what is the connection? *Infection* 2022; 50: 1499–1505.
- [34] Rodin DM, Larone D, Goldstein M. Relationship between semen cultures, leukospermia, and semen analysis in men undergoing fertility evaluation. *Fertil Steril.* 2003; 79(Suppl 3): 1555–1558.
- [35] Guillet-Rosso F, Fari A, Taylor S, et al. Systematic semen culture and its influence on IVF management. *Br J Obstet Gynaecol.* 1987; 94: 543–547.
- [36] Damirayakhian M, Jeyendran R, Land S. Significance of semen cultures for men with questionable semen quality. *Arc Androl.* 2006; 52: 239–242.
- [37] Zeyad A, Hamad M, Amor H, et al. Relationships between bacteriospermia, DNA integrity, nuclear protamine alteration, sperm quality and ICSI outcome. *Reprod Biol.* 2018; 18: 115–121.
- [38] Ghasemian F, Esmailnezhad S, Mehdipour Moghaddam MJ. *Staphylococcus saprophyticus* and *Escherichia coli*: tracking from sperm fertility potential to assisted reproductive outcomes. *Clin Exp Reprod Med.* 2021; 48: 142–149.
- [39] Štěpetova J, Baranova J, Simm J, et al. The complex microbiome from native semen to embryo culture environment in human in vitro fertilization procedure. *Reprod Biol Endocrinol.* 2020; 18: 1–13.
- [40] Cottell E, McMorro J, Lennon B, et al. Microbial contamination in an in vitro fertilization-embryo transfer system. *Fertil Steril.* 1996; 66: 776–780.

- [41] Shalika S, Dugan K, Smith RD, et al. The effect of positive semen bacterial and Ureaplasma cultures on in-vitro fertilization success. *Hum Reprod.* 1996; 11: 2789–2792.
- [42] Stovall DW, Bailey LE, Talbert LM. The role of aerobic and anaerobic semen cultures in asymptomatic couples undergoing in vitro fertilization: effects on fertilization and pregnancy rates. *Fertil Steril.* 1993; 59: 197–201.
- [43] Bussen S, Zimmermann M, Schleyer M, et al. Relationship of bacteriological characteristics to semen indices and its influence on fertilization and pregnancy rates after IVF. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1997; 76: 964–968.
- [44] Forman R, Guillet-Rosso F, Fari A, et al. Importance of semen preparation in avoidance of reduced in vitro fertilization results attributable to bacteria. *Fertil Steril.* 1987; 47: 527–530.
- [45] Liversedge NH, Jenkins JM, Keay SD, et al. Antibiotic treatment based on seminal cultures from asymptomatic male partners in in-vitro fertilization is unnecessary and may be detrimental. *Hum Reprod.* 1996; 11: 1227–1231.
- [46] Montagut JM, Leprêtre S, Degoy J, et al. Ureaplasma in semen and IVF. *Hum Reprod.* 1991; 6: 727–729.
- [47] Schlegel PN, Chang TS, Marshall FF. Antibiotics: potential hazards to male fertility. *Fertil Steril.* 1991; 55: 235–242.
- [48] Leterrier M, Fréour T, Guillouzoic A, et al. Semen cultures analysis: retrospective study during a 6-year period and interest in the management of infertility. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011; 30: 401–406.
- [49] Lin LL, Guu HF, Yi YC, et al. Contamination of ART culture media. The role of semen and strategies for prevention. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2021; 60: 523–525.
- [50] Kastrop PM, de Graaf-Miltenburg LA, Gutknecht DR, et al. Microbial contamination of embryo cultures in an ART laboratory: sources and management. *Hum Reprod.* 2007; 22: 2243–2248.
- [51] Seidman DS, Madjar I, Levron J, et al. Testicular sperm aspiration and intracytoplasmic sperm injection for persistent infection of the ejaculate. *Fertil Steril.* 1999; 71: 564–566.
- [52] Shu Y, Prokai D, Berga S, et al. Transfer of IVF-contaminated blastocysts with removal of the zona pellucida resulted in live births. *J Assist Reprod Genet.* 2016; 33: 1385–1388.

(Berkes-Bara Éva dr.,
Budapest, Esztergályos u. 10., 1184;
e-mail: berkesbaraeva@gmail.com)

PÁLYÁZAT

A Prof. Dr. Romics László Akadémikus Emlékére Alapítvány pályázatot hirdet Magyarországon dolgozó, magyar állampolgárságú, 40 éven aluli orvosok és orvosbiológiai kutatással foglalkozó személyek számára.

A pályázat célja: a klinikai gyógyítás, vagy orvosi tudományos kutatás területén dolgozók kiemelkedő tudományos tevékenységének elismerése.

Előnyt élveznek azok a pályázók, akik az Alapítvány névadójának munkásságát folytatva cardiovascularis és anyagcsere-betegségek területéről nyújtanak be pályázatot.

A pályázat benyújtásának határideje: **2023. május 15.** (elbírálásának határideje: 2023. május 30.) A Kuratórium által odaítélésre kerülő díj: I. helyezett nettó 250 000 Ft, II. díj nettó 150 000 Ft, III. helyezett nettó 100 000 Ft.

A pályázatot a palyazat@romicsalapitvany.hu e-mail címre elektronikus aláírással ellátva (ügyfélkapuval létrehozott AVDH aláírás is megfelelő), PDF formátumban kell benyújtani.

A pályázatot természetes személy, saját nevében, magyar nyelven nyújthatja be, a pályázati anyag ábrák nélkül maximum 15.000 leütés (karakter) terjedelmű lehet. A pdf fájl mérete nem haladhatja meg a 25 MB-ot. A pályázathoz a fentiekhez azonos módon, külön pdf formátumú fájlban mellékelni kell rövid szakmai életrajzot, a születési idő, lakcím és telefon elérhetőségek megjelölésével. A szakmai önéletrajz végén nyilatkozni kell, hogy a pályázó a közölt személyes adatoknak a Romics Alapítvány által történő kezeléséhez hozzájárul, tudomásul veszi, hogy a Kuratórium minden tagja megismerheti adatait és pályázatát. A pályázatot papíron kinyomtatott formában **nem kell** megküldeni.

Az Alapítvány adatairól, működéséről az alapítvány honlapján – www.romicsalapitvany.hu – található információ.