

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav porodní asistence

Veronika Zapletalová, DiS.

Mimoděložní těhotenství

Bakalářská práce

Vedoucí práce: Mgr. Štěpánka Bubeníková, Ph.D.

Olomouc 2018

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a použila jen uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

Olomouc 26. dubna 2018

podpis

Poděkování

Děkuji Mgr. Štěpánce Bubeníkové, Ph.D., za odborné vedení a poskytnutí cenných rad při tvorbě bakalářské práce. Dále děkuji celé rodině, především manželovi za trpělivost a podporu během celého studia.

ANOTACE

Typ závěrečné práce: Bakalářská práce

Téma práce: Mimoděložní těhotenství

Název práce: Mimoděložní těhotenství v souvislosti s IVF

Název práce v AJ: Ectopic pregnancy

Datum zadání: 2018-01-31

Datum odevzdání: 2018-04-26

Vysoká škola, fakulta, ústav: Univerzita Palackého v Olomouci

Fakulta zdravotnických věd

Ústav porodní asistence

Autor práce: Veronika Zapletalová, DiS.

Vedoucí práce: Mgr. Štěpánka Bubeníková, Ph.D.

Oponent práce: Mgr. Kateřina Janoušková

Abstrakt v ČJ: Přehledová bakalářská práce pojednává o dohledaných poznatcích týkajících se mimoděložního těhotenství. Sumarizuje poznatky o výskytu mimoděložního těhotenství v souvislosti s technikami asistované reprodukce, jejími rizikovými faktory a zabývá se příčinami incidence ektopické gravidity. Jejím cílem bylo sumarizovat data o úspěšnosti asistované reprodukce v ČR. Dále podává informace o nejčastěji užívaných metodách v reprodukční medicíně. Z dohledaných informací hodnotí rizikové faktory, jejich častost a výskyt u žen v reprodukčním věku. Zabývá se také léčbou ektopické gravidity a umožňuje náhled do přístupu konzervativního a chirurgického.

Abstrakt v AJ: The bachelor thesis deals with the observed knowledge regarding ectopic pregnancy. It summarizes the findings on the occurrence of ectopic pregnancy in relation to assisted reproduction techniques, its risk factors and addresses the causes of ectopic pregnancy incidence. Its aim was to summarize

data on the success of assisted reproduction in the Czech Republic. It also provides information on the most commonly used methods of reproductive medicine. From the information sought, the risk factors, their frequency and incidence in women of reproductive age are evaluated. It also deals with the treatment of ectopic pregnancy and provides insight into conservative and surgical.

Klíčová slova v ČJ: In vitro fertilizace, asistovaná reprodukce, umělé oplodnění, inseminace, ICSI, ektopická gravidita, mimoděložní těhotenství, abdominální gravidita, ultrazvuk, sonografie, rizika in vitro fertilizace, techniky asistované reprodukce, statistika umělého oplodnění, úspěšnost, porodní asistence

Klíčová slova v AJ: Assisted reproduction, in vitro fertilization, assisted reproductive technics, reproductive technology, ectopic pregnancy, abdominal pregnancy, sonography, risks of in vitro fertilization, statistics of IVF, success of IVF, midwifery, gynecology and obstetrics

Rozsah stran: 41/0příloh

Obsah

Úvod.....	7
Stanovení cílů.....	9
Vstupní studijní literatura.....	9
1. Popis rešeršní činnosti.....	10
2. Metody asistované reprodukce užívané v ČR.....	11
Inseminace.....	11
In vitro fertilizace.....	11
Další pomocné nebo rozšiřující metody.....	12
Kryokonzervace.....	15
3. Asistovaná reprodukce versus mimoděložní těhotenství.....	18
4. Mimoděložní těhotenství.....	22
Diferenciální diagnostika.....	23
5. Terapie ektopické gravidity.....	27
5.1 Konzervativní terapie.....	27
5.2 Chirurgická terapie.....	30
Závěr.....	32
Referenční seznam.....	34
Seznam zkratk.....	41

Úvod

Asistovaná reprodukce je metodou léčby neplodnosti a pracuje se zárodečnými buňkami obou pohlaví. Jedná se o spermie, oocyty a embrya. Je to souhrn několika na sebe navazujících postupů. Cílem asistované reprodukce je dosažení těhotenství v co nejbližší době. Při léčbě je postupováno od metod jednodušších (cvičení hlubokého stabilizačního systému, cvičení pánevního dna, časovaný pohlavní styk, inseminace), k metodám náročnějším (in vitro fertilizace) (Rob, Martan, Citterbart, 2008, str.160).

Narození prvního dítěte ze zkumavky v roce 1978 bylo průlomovou událostí mnohaletého výzkumu, v jehož čele stál embryolog Robert Edwards a gynekolog Patrick Steptoe. Mimetělní oplození oocyty a přenos embrya do dělohy se tak dostaly z výzkumných laboratoří do klinické praxe. Následovalo rychlé rozšíření této metody a její rozvoj v celosvětovém měřítku. Je odhadováno, že do současnosti se již pomocí metod IVF narodilo 5 miliónů dětí v celém světě (J.Y.Huang et al.,2012, str. 778). V tehdejší Československu byly za zásluhy na léčbě neplodnosti a systematické diagnostice oceněni pracovníci Gynekologicko-porodnické kliniky na Obilním trhu v Brně. První dítě zde přišlo na svět v roce 1982 (Řežábek, 2008, str. 120).

Statistické údaje v České republice hovoří o každém pátém páru, který se potýká s neplodností. Při včasné léčbě lze pomoci až 90 % z nich (ÚZIS, 2015, str. 7). V posledních letech došlo k nárůstu počtu center asistované reprodukce. Údaje uvádí asi 40 center po celé České republice (NRAR, Asistovaná reprodukce v ČR 2015). Věkové omezení ženy podstupující IVF je právně ošetřeno legislativou ČR v zákoně z roku 2011, který vešel v platnost v dubnu roku 2012, o spoluúčasti zdravotních pojišťoven na spolufinancování cyklů IVF a věkovém omezení ženy podstupující IVF (Zákon č. 373/2011 sb. , Zákon o specifických zdravotních službách). Centra asistované reprodukce v ČR dosahují kvalit světového měřítká a zastoupení počtu cizinek je vysoké. Tvoří dnes asi 1/3 všech žen léčených pro neplodnost (ÚZIS, 2015, str. 7-14).

Do statistických údajů ČR, týkajících se neplodnosti jsou zařazena fakta o nejčastějších příčinách neplodnosti. Patří k nim z pohledu ženy nezjištěná patologie, absolutní tubární neplodnost, tubární relativní neplodnost, anovulace, ovariální

selhání, imunologická příčina, genetická příčina a endometrióza. Z pohledu muže jsou nejčastější důvody neplodnosti způsobeny špatnou kvalitou spermiogramu, azoospermií a v poslední řadě genetickou či jinou indikací, popřípadě jde také o neplodnost z neznámé příčiny. Data z roku 2015 uvádějí procentuální zastoupení mužské a ženské pohlavní neplodnosti. Výsledek ukazuje zhruba 40 % neschopnost otěhotnět na straně ženy, 40 % na straně muže a zbývajících 20 % je kombinací všech ostatních příčin neplodnosti. Sklon k odsouvání mateřství se stal trendem posledních let a je znát prudký nárůst neplodnosti s ovariálním selháním, v důsledku stárnutí ovarií a snížení kvality oocytů. Proto dle zdroje ÚZIS dochází k nárůstu dárkyň oocytů, které mají zastoupení z řad cizinek EU a jejichž věk je nižší než u žen podstupujících IVF (ÚZIS 2015, str. 20-28).

Jeden z nejvýznamnějších faktorů, ovlivňující efektivitu asistované reprodukce je bezesporu věk ženy. Jsou děleny z hlediska věku do třech skupin. První skupina jsou ženy do 35 let věku, druhá skupina v letech 35-39, poslední skupinou jsou ženy nad 40 let v den zahájení cyklu léčby.

Shrnutí údajů ukazuje na největší úspěšnost léčby neplodnosti žen ve věku do 35 let při jakékoli příčině neplodnosti. Poté je zřejmá nízká efektivita léčby neplodnosti s použitím vlastních oocytů u žen ve věku nad 40 let, právě pro stárnutí oocytů a jejich špatnou kvalitu. Přibližně ¼ žen těhotných po IVF ve věku do 35 let potratí, nad 40 let je to již polovina z nich. Vysoká výpověď informací vyplývajících z národního registru asistované reprodukce poukazuje na setrvalý pokles vícečetných porodů, jednak z důvodu doporučení České lékařské společnosti J.E.Purkyně ke snižování počtu do dělohy transferovaných embryí, a neméně i zákon o úhradě zdravotními pojišťovnami, který motivuje klientky ke snižování počtu přenesených embryí na 1 v prvních dvou cyklech každé ženy (NRAR, 2015, str. 30-34).

Práce pojednává o příčinách neplodnosti, jejím procentuálním zastoupení v ČR i v jiných zemích Evropské Unie (EU). Má za úkol sumarizovat poznatky o výsledcích vyplývajících z dohledaných studií, týkající se neplodnosti, metodách léčby neplodnosti, komplikacích při asistované reprodukci a vymezit poznatky pro budoucí praxi rozbořením dat v těchto dohledaných studiích.

Stanovení cílů:

- 1 Cíl: Předložit dohledané poznatky o podílu úspěšnosti metod IVF v ČR.
- 2 Cíl: Předložit dohledané poznatky o možných rizicích spojených s umělým oplodněním.
- 3 Cíl: Předložit dohledané poznatky o léčbě mimoděložního těhotenství.

Vstupní studijní literatura:

HÁJEK, Zdeněk. *Rizikové a patologické těhotenství*. Vyd. 1. české. Praha: Grada, 2004. ISBN 80-247-0418-8

ROB, Lukáš, Alois MARTAN a Karel CITTERBART. *Gynekologie*. 2., dopl. a přeprac. vyd. Praha: Galén, 2008. ISBN 978-80-7262-501-7.

ROZTOČIL, Aleš a Pavel BARTOŠ. *Moderní gynekologie*. Praha: Grada, 2011. ISBN 978-80-247-2832-2.

Zákon č. 373/2011 sb. , Zákon o specifických zdravotních službách

1. Popis rešeršní činnosti

VYHLEDÁVACÍ KRITERIA

Použití klíčových slov v českém jazyce:

In vitro fertilizace, asistovaná reprodukce, umělé oplodnění, inseminace, ICSI, ektopická gravidita, mimoděložní těhotenství, abdominální gravidita, ultrazvuk, sonografie, rizika in vitro fertilizace, techniky asistované reprodukce, statistika umělého oplodnění, úspěšnost, porodní asistence

Použití klíčových slov v anglickém jazyce:

Assisted reproduction, in vitro fertilization, assisted reproductive technics, reproductive technology, ectopic pregnancy, abdominal pregnancy, sonography, risks of in vitro fertilization, statistics of IVF, success of IVF, midwifery, gynekology and obstetrics

Sumarizace dohledaných dat a využití kritérií pro vyřazení – celkem 215 článků

Pro léta 2012-2017: vyřazeno 98 článků pro duplicitu, jen recenzovaná periodika, kvalifikační práce, články netýkající se cílů, články, které nesplnily kritéria

Kritériím odpovídající: 117 článků

Z nichž použito: 34 článků

EBSCO: 20

Medvik: 3

Pubmed: 6

Cochrain: 1

Česká gynekologie: 4

Odborné knihy: 4

Zákony: 2

2. Metody asistované reprodukce užívané v ČR

Inseminace

Inseminace (IUI) znamená zavedení spermií do pohlavního ústrojí ženy jinak než pohlavním stykem.

Rozlišuje se aplikace spermií na hrdlo nebo do zadní klenby poševní, bez zvláštní úpravy spermatu. A dále efektivnější intrauterinní inseminaci - IUI, kdy jsou očištěné spermie od seminální plazmy vstříknuty přímo do děložní dutiny. (Roztočil et al. 2011, str. 234).

Pokud se jedná o sperma partnera, mluvíme o arteficiální inseminaci homologní neboli AIH – artificial insemination from husband. Pokud se jedná o sperma dárce, jedná se o AID – artificial insemination from donor. (Rob, Martan, Citterbart et al., 2008, str. 163).

In vitro fertilizace

In vitro fertilizace – IVF sestává z několika kroků:

- Kontrolovaná stimulace ovaríí do růstu 18-20 mm, nejčastěji pomocí Gonadotropinů
- Punkce zralých folikulů pod kontrolou ultrazvuku transvaginálně, většinou v krátkodobé celkové anestezii
- Příprava spermií, očištění seminální plazmy a zbavení nepohyblivých spermií či zbavení bakterií a následné přidání k odebraným oocytům, za 4-6 h
- Kontrola vývoje embryí, volba dne embryotransferu, výběr embryí pro kryokonzervaci – zamrazení, popřípadě volba prodloužené kultivace, která má určit embrya, která se nejlépe vyvíjejí

Embryotransfer (ET) je prováděn pomocí tenkého katetru transcervikálně (Roztočil et al. 2012, str. 237).

Při manipulaci se zárodečnými buňkami v mikrobiologické laboratoři je třeba dbát na dodržování čistoty, aby bylo zabráněno kontaminaci reprodukčních buněk. Zavléčení infekce může jednak způsobit růst bakterií nebo hub v kultivačním médiu nebo poškodit přímo vývoj embrya. Ke kontaminaci může dojít prakticky v těle dárce,

při odběru buněk, při jejich zpracování v laboratoři a přenosu do těla příjemce. Výchozí biologické materiály mohou být rozděleny na folikulární tekutinu, ejakulát obsahující spermie nebo spermie získané z testikulární tkáně.

Folikulární tekutina je sterilní materiál, který by mohl být s určitou pravděpodobností kontaminován při průniku punkční jehly vaginálním prostředím. Ejakulát již sterilní není, lze tedy předpokládat přítomnost bakterií i bez známek zánětlivého procesu. Spermie jsou centrifugovány a resuspendovány a i přes tyto metody snižující bakteriální a mykotickou kontaminaci, může zůstat jako zdroj kontaminace kultivačního médium. Za to metoda ICSI se zdá jako bezpečnější, protože při ní nebyla prokázána žádná kontaminace kultivačního média. Testikulární tkáň se odebírá za sterilních podmínek, může se tedy považovat za sterilní. Z těch nejdůležitějších podmínek je třeba brát na zřetel používání jednorázových sterilních pomůcek, desinfekce ploch a prostředí, minimalizovat expozici odkrytých misek, z důvodu práce v proudícím vzduchu, důsledné mytí a desinfekce rukou, užití ochranného oděvu, obuvi, roušky a čepice.

Lze říci, že pokud se virové částice objeví v krvi, za infekční je třeba považovat i folikulární tekutinu, ejakulát popřípadě testikulární tkáň. (Česká gynekologie, 2014, 79, č. 2, str. 156-162).

Další pomocné nebo rozšiřující metody

ICSI – Intra Cytoplasmic Sperm Injection, tedy injekce jedné spermie přímo do vajíčka pomocí skleněné jehly. Je používána v případě mužské sterility a její podíl činí 40-50%, na některých pracovištích až 90%. Důvodem je obava z neoplození vajíček při klasickém IVF. Doplatek činí přibližně 5000 – 10000 Kč, protože pojišťovna ICSI nehradí. (Rob, Martan, Citterbart et al., 2008, str. 165).

Metoda ICSI také představuje léčbu mužské neplodnosti a absence oplodnění po předchozím konvenčním IVF. Její výsledky závisí na několika faktorech. Patří sem kvalita vajíček, kvalita jednotlivých spermií vybraných k injekci a v neposlední řadě věk ženy podstupující IVF (LA SALA, Giovanni Battista, et al. 2015 str. 1 – 11).

Tato metoda představuje vysoký nárůst z hlediska úspěšnosti IVF. Dle výsledků randomizované studie v USA z roku 2015, které zveřejnila National Assisted

Reproductive Technology Surveillance System (NASS), činí nárůst užití ICSI oproti konvenčnímu cyklu IVF až 50% (Sheree L. Boulet, et al., 2015, str. 255).

Randomizovaná studie systému NASS s názvem *Intracytoplasmic morphologically selected sperm injection versus conventional intracytoplasmic sperm injection* zachytila výsledky za rok 1996-2012. Bylo sledováno několik skupin. Z celkového počtu 1 395 634 čerstvých IVF cyklů od roku 1996 do roku 2012, bylo 908 767 cyklů (65,1%) použito ICSI a 486 867 cyklů (34,9%) použito konvenční IVF. Dále byl sledován poměr mužské a ženské neplodnosti, při užití metody ICSI nebo konvenčního IVF. Mezi kritéria výběru respondentů patřil věk ženy, rasa, diagnóza neplodnosti, počet předešlých IVF cyklů, počet spontánních abortů, dále zda se jednalo o vlastní či dárcovské embryo.

Z celkového počtu IVF bylo hlášeno asi 35% z důvodu mužské neplodnosti a zbylé procento se týkalo neplodnosti bez mužského faktoru. Mezi cykly s diagnózou mužské neplodnosti byl nárůst od roku 1996 asi 50%.

Mužský faktor neplodnosti byl zachycen v 36% zmiňovaných cyklů IVF a 64% bylo bez přítomnosti mužské neplodnosti. Celkově bylo ICSI použito v 90% cyklů s mužskou neplodností a v 51% v cyklech bez mužské neplodnosti.

Tato studie zaznamenává nárůst užití cyklů s ICSI při mužské neplodnosti o 20%, avšak v případě ženské neplodnosti nebo jakékoli nevysvětlitelné neplodnosti to bylo až 52%.

Metoda ICSI je užitá zejména v případě mužské neplodnosti, při chromozomálních defektech a při nevysvětlitelné neplodnosti na obou stranách. Vykazuje vyšší pravděpodobnost úspěchu. Tato studie však uvádí úspěšnost pouze při oplodnění vajíčka, nikoli vyšší úspěšnost při implantaci, míře těhotenství či počtu narozených dětí. (Sheree L. Boulet, et al., 2015, str. 255-263).

Výše zmíněná randomizovaná studie lékaře La Sala a spolupracovníků pojednávající o efektivitě ICSI, uvádí novější metodu výběru vhodné spermie. Selekcí jediné spermie pro metodu ICSI umožňuje užití mikroskopu s rozlišením 200-400x. Hodnotí detekci motility, normální morfologii spermií na základě vyhodnocení jejich hlavy, krku a ocasu. MSOME – „motile sperm organelle morphology examination“, metoda, která umožňuje pod vyšším rozlišením, asi 6000x a více, zlepšení výběru spermií. Zavedení metody MSOME do použití ICSI postupu vedlo k intracytoplazmatické morfologii vybrané injekce spermií (IMSI). Studie však

dokazuje, že IMSI nepřináší žádný přínos do klinické praxe. Výsledky nepředstavují jakýkoli přínos v počtu těhotenství, narozených dětí ani počtu oplozených vajíček ve srovnání s běžnou metodou ICSI (LA Sala, Giovanni Battista, et al. 2015 str. 1–11).

MESA – microchirurgical Epididymal Sperm aspiration, TESE (Testicular Sperm Extraction) jsou metodami chirurgickými. Jedná se o získávání spermií přímo s nadvarlete nebo varlete. Největší úspěch těchto metod je vykazován u paraplegiků a u mužů s obstrukcí chámovodů. Při odběru testikulární tkáně je využito k zamrazení i nepoužitých spermií, pro další využití (Rob, Martan, Citterbart et al. 2008, str. 165).

V roce 2014 byl uveden v Rusku článek srovnávající užití čerstvých spermií a zmrazených spermií po odebrání spermií pomocí chirurgické metody TESE. Studie neukazuje signifikantní rozdíl mezi těmito dvěma skupinami (ZHIGALINA, D. I., et al., 2014, str. 1-7).

AH – asistovaný hatching znamená otevření zona pellucida, což je glykoproteinový obal obklopující oocyt a poté celé embryo. Tím umožní embryu „vylíhnutí“ – vyjití z tohoto obalu a snazší implantaci (Roztočil et al. 2012, str. 239.).

PGD – preimplantační genetická diagnostika, pomocí mikromanipulátoru lze z osmibuněčného embrya vyjmout jednu nebo dvě buňky a použít je k analýze DNA. Je tedy možno stanovit přítomnost vadného genu. Ve své podstatě je PGD velkým přínosem jako prevence vložení embryí s vývojovými vadami. Riziko opakování vad, které se vyskytly u příbuzných nebo u dětí dříve narozených je vysoké, až 75% (Roztočil et al. 2012, str. 241).

Stejně periodikum uvedené výše tentokrát v roce 2016 uvedlo článek pojednávající o problémech PGD. Vyplývá z něj, že nejvhodnějším dnem pro získání DNA z blastocysty je den pátý. A přiklání se k názoru, že PGD zvyšuje riziko poškození embrya, může snížit pravděpodobnost implantace a životaschopnost embrya. Studie také tvrdí, že navzdory předešlým studiím je PGD invazivní metodou, při níž existuje poranění samotného embrya. (ZHIGALINA, D. I., et al., 2016, str. 1-7).

Kryokonzervace

Tento pojem znamená zamrazení spermií, oocytů a embryí tekutým dusíkem za teploty $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ na neskutečně dlouhou dobu, uvádí se až 300 let. Zmrazování se provádí v tenkých trubičkách– pejetách, ty se skladují v kryokontejnerech naplněných kapalným dusíkem (Rob, Martan, Citterbart et al., str. 165).

Kryokonzervace spermatu se provádí v případě dárců, což umožnilo vznik spermabanky, dále u mužů s plánovanou cytostatickou léčbou, u mužů, kteří cestují na dlouhou dobu od manželky, a u mužů, jejichž spermie jsou získány chirurgickou cestou. Po rozmrazení je sperma vhodné využít pro intrauterinní inseminaci nebo v případě velmi nízkého počtu spermií využití metody ICSI. V případě oocytů je zamrazen materiál z důvodu, kdy nejsou k dispozici současně obě pohlavní buňky, pokud se jedná např. o ženu s onkologickou léčbou. Ke kryokonzervaci embryí se použijí embrya nadpočetná, pro budoucí užití, což je velmi časově i finančně výhodné. Před zahájením metod a postupů asistované reprodukce je poskytovatel (IVF centrum) povinen podat neplodnému páru informaci o povaze navrhovaných metod a postupů, jejich trvalých následcích a možných rizicích a o způsobu, jakým může být naloženo s nadbytečnými lidskými embryi, včetně předpokládané výše finančních nákladů na jejich uskladnění a dobu jejich uskladnění. Neplodný pár může požadovat, aby při podání informace byl přítomen svědek podle jeho výběru. Záznam o podání informace podepíše neplodný pár, ošetřující lékař, popřípadě svědek; záznam je součástí zdravotnické dokumentace vedené o příjemkyni. Pokud při umělém oplodnění příjemkyně nebyla použita všechna lidská embrya vytvořená ve prospěch neplodného páru, lze je uchovat a použít pro další umělé oplodnění této příjemkyně. To neplatí, jestliže neplodný pár písemně prohlásí, že tato embrya nehodlá použít pro své další umělé oplodnění a zároveň udělí souhlas s jejich použitím pro jiný anonymní neplodný pár, nebo udělí souhlas s použitím nadbytečných embryí k výzkumu podle zákona o výzkumu na lidských embryonálních kmenových buňkách nebo s jejich likvidací (Zákon č. 373/2011 Sb., Zákon o specifických zdravotních službách). Dalším příkladem jsou embrya, která nelze transferovat pro špatný aktuální stav ženy – např. ovariální hyperstimulační syndrom (Rob, Martan, Citterbart et al., str. 165-167).

Retrospektivní studie z roku 2016 v Kanadě sledovala efektivitu přenosu embryí uchovaných kryokonzervací a embryí transferovaných bez použití

kryokonzervace, čili čerstvých embryí. Tato studie obsahovala vzorek 583 cyklů rozdělených do věkových skupin pod 35 let a 36-39 let. 455 žen bylo ve věku pod 35 let, v této skupině byl vidět rozdíl v úspěšnosti transferu zamrazených embryí oproti čerstvým, asi o 10%. Starší skupina, ve které zůstalo 67 korespondentů ve věku 36-39 let vykazovala úspěšnost transferu zamrazených embryí vyšší mírou, asi o 32% (viz tabulka).

<i>Summary of the results found in patients aged 35 years and under [total = 455 cycles]</i>		
	Fresh eSET	Frozen eSET
Number of Cycles	145	310
Positive hCG	86/145 (59.31%)	227/310 (73.22%)
Clinical pregnancy	71/145 (48.96%)	173/310 (55.80%)
Live Birth	61/145 (42.06%)	161/310 (51.93%)

<i>Summary of the results found in patients aged 36-39 years [total = 128 cycles]</i>		
	Fresh eSET	Frozen eSET
Number of Cycles	67	61
Positive hCG	24/67 (35.82%)	44/61 (72.13%)
Clinical pregnancy	14/67 (20.89%)	32/61 (52.45%)
Live Birth	14/67 (20.89%)	32/61 (52.45%)

(Zdroj: Goma et al., 2016, str. 3-8).

Studie také uvádí redukci incidence ektopické gravidity použitím kvalitních embryí ve stadiu blastocysty. Cílem této studie bylo poukázat na výhodu transferu jednoho embrya, které doporučuje i zákon v ČR a k tomu vyšší míru efektivity u zamrazených embryí (Gomaa, et al., 2016, str. 3 – 8.).

Článek z roku 2016 uvádí souhrnné výsledky z 20. Jubilejního symposia asistované reprodukce. K tématu kryokonzervace byl zařazen poslední blok s názvem „Freeze all“ – nový trend v kryokonzervaci vhodný pro všechny? Nad touto problematikou se zamýšlí proto, že vysvětluje dopad nefyziologických hodnot hormonů ve stimulovaném cyklu oproti přirozenému a přiklání se k názoru, že tato nefyziologická hladina hormonů vyvolává během embryotransferu zvýšenou aktivitu děložních stahů, které mají neúspěšný vliv na implantaci. Ideální strategií se tedy jeví zamrazení všech vhodných a kvalitních embryí v čerstvém cyklu za účelem vyhnutí se všech negativních vlivů stimulace. Z diskuse toho symposia vyplynulo, že většina center v ČR využívá tohoto postupu při hrozícím ovariálním hyperstimulačním syndromu (OHHS), při darování oocytů anebo při odkladu léčby ze zdravotní indikace. Nejčastěji se zamrazují blastocysty a více se začíná užívat kryokonzervace oocytů. Metoda přináší úspěšnost léčby, vyšší bezpečnost a spoustu výhod nejen pacientům, ale i lékařům (Český gynekologie, 2016, č.3, str. 238).

V praxi dnes porodní asistentka (PA) čím dál častěji řeší s klientkami problém neplodnosti. V gynekologických ambulancích se již PA běžně setkává s ultrazvukovým měřením růstu folikulů, kontrolou ovulace, podporou ovulace, měřením výšky sliznice a odběrem hladin hormonů během menstruačního cyklu. Poučuje o posílení a cvičení stabilizačního hlubokého systému. Je třeba dbát na empatický přístup ze strany PA, z důvodu podpory psychiky ženy a navázání spolupráce pro úspěšné stanovení správné diagnózy a dosažení těhotenství nejjednoduššími metodami.

3. Asistovaná reprodukce versus mimoděložní těhotenství

Mimoděložní těhotenství je komplikace asistované reprodukce vyžadující chirurgické řešení, může být zařazeno mezi náhlé příhody břišní a často je spojováno s metodami asistované reprodukce jako její komplikace. Graviditas extrauterina (GEU) neboli ektopická gravidita patří k nejčastějším komplikacím asistované reprodukce ve 4,5-7%, spolu s ovariálním hyperstimulačním syndromem v 0,6-14% a na prvním místě ve 20-27% je vícečetná gravidita.

Blastocystou je nazýván 6. den oplozený oocyt. Tímto dnem nabývá schopnosti nidace. Při fyziologickém těhotenství probíhá nidace za optimálních podmínek v děloze. V opačném případě dochází k nidaci mimo dělohu, nejčastěji asi z 95% ve vejcovodech, dále hrdle děložním, rozích děložních a nejméně často v operačních jizvách či abdominální dutině.

Běžná míra rizika GEU u žen, které otěhotněly přirozeně je zhruba 0,5%. Příčinou skutečnosti, že ženy podstupující metody AR jsou morfologicky změněné vejcovody a nemálo i samotný transfer embryí při IVF. Tubární graviditu lze vysvětlit následným vypuzením embrya z dutiny děložní subendometriálními kontrakcemi myometria. Proto je třeba při léčbě metodou IVF pohlížet na možnost ektopické gravidity. Embryo může v krátké době odumřít a je vstřebáno nebo způsobí komplikaci v podobě prudkého krvácení do dutiny břišní, které vyžaduje akutní chirurgické řešení (Praktická gynekologie, 2013, str. 149-152).

Retrospektivní studie z roku 2014 v Belgii pojednává o incidenci ektopické gravidity u zamrazených a čerstvých embryí. V úvodu uvádí spojitost tubární gravidity společně s infertilitou jako zvýšeným rizikem obecně. Připojuje další důvody, které mohou způsobit GEU a to onemocnění vejcovodů, kontrakce dělohy způsobené ovariální stimulací při IVF a vedlejších účincích medikace. Studie srovnává výskyt GEU u 10 046 žen, které podstoupily IVF. Byly rozděleny do dvou skupin, přesně na poloviny. První skupina představovala ženy s užitím čerstvých embryí, u kterých se ektopická gravidita vyskytovala v 1,92% a druhá skupina byly ženy podstupující IVF s rozmrazenými embryi, u nichž se riziko pohybovalo okolo 1,28%. Z toho tedy vyplývá, že neexistuje signifikantní rozdíl mezi užitím zmrazených a čerstvých embryí (Decler, W. et al., 2014, str. 162-164).

O rok později byla uvedena další studie týkající se výskytu ektopické gravidity v souvislosti s metodami IVF. Tentokrát se jednalo o retrospektivní kohortovou studii uskutečněnou v Číně a publikovanou online v září roku 2015. Bylo zařazeno celkem 51 268 žen, podstupujících IVF-ICSI čerstvými embryi. Do experimentální skupiny byly zařazeny ženy, které již prodělaly GEU. A druhá skupina byla skupina kontrolní, mající diagnostikovanou tubární neplodnost bez předešlé zkušenosti s GEU. V obou skupinách byl zaznamenán rozdíl o 1,4% pro incidenci ektopické gravidity v experimentální skupině., což je zanedbatelné číslo. Dále byl srovnán rozdíl mezi nárůstem těhotenství, potratem a nárůstem implantace. Ze všech těchto kritérií a výsledků se studie shoduje na tom, že historie ektopické gravidity neovlivňuje počet donošených těhotenství, ani počet potratů a nikoli počet implantací. Předchozí ektopická gravidita je brána jako riziková pro další metody IVF (Zhen, Xu. 2015, str. 1446- 1451).

Retrospektivní kohortová studie z Číny o incidenci GEU při IVF a při IUI srovnávala rizika výskytu v roce 2015. Z kritérií byly zařazeny věk žen, tubární faktor neplodnosti, zda se jednalo o „čerstvý“ cyklus nebo kryokonzervaci, jaké stádium embrya, počet přenesených embryí, IUI se stimulací nebo bez stimulace, spermie vlastní nebo od dárce. Do výzkumu bylo zařazeno přes 18 tisíc cyklů, které prošly v letech 2009-2015 léčbou neplodnosti na Univerzitě Zhengzhou. Univerzita uvádí postup zhodnocení vitálního těhotenství. Po dokončeném cyklu asistované reprodukce, což je přenos embrya do dělohy, jsou zvané ženy zpět pro kontrolní hladinu HCG v krvi 14. -18. den. Zhruba 35 dní po embryotransferu je provedeno ultrazvukové vyšetření pro kontrolu umístění embrya v děloze. Většinou je diagnostikováno právě sonografií nebo přichází žena pro pozitivní domácí těhotenský test, kdy se na ultrazvuku neobjeví embryo v děloze. V tomto případě zahajují okamžitou hospitalizaci, je podán Mifepristone, Metotrexát a při komplikacích přistupují k laparoskopii.

Z celkového množství všech cyklů byla incidence GEU 3,17%. Při IVF to bylo stejně jako při IUI 3%. Přes všechno se věk nestal rozhodujícím faktorem pro incidenci GEU, byla ve všech věkových skupinách (≤ 28 , 29-37, ≥ 38) stejná. Pokud se jednalo o kritérium neplodnosti, vyšší incidenci vykazovala tubární neplodnost o 1,3% oproti neplodnosti netubární. Dalším zajímavým výsledkem byl průkaz vyššího výskytu GEU u spermatu vlastního oproti dárcovskému spermatu o 2,5%. Co se týká

stimulace cyklu, byl prokázán vyšší výskyt GEU oproti přirozenému o 1,8%. Studie hodnotí rizikovost GEU na stejné úrovni u IVF cyklů, transferu blastocyst a více než jednoho přeneseného embrya. A přes všechna kritéria byla pouze tubární neplodnost spojena s ektopickou graviditou a co se týče spermatu, vyšší výskyt byl ve skupině dárců spermatu při inseminaci. Podává doporučení pro asistovanou reprodukci, že užitím IVF/ICSI, transferu stadia blastocysty a transferu jednoho embrya lze snížit výskyt incidence GEU. Pro IUI platí rozdíl mezi kvalitou spermatu. Dárci se jeví jako úspěšnější (Zhiqin Bu, 2016, str. 90-93).

Meta-analýza a systematické review v roce 2016 z Ruska porovnávají dopad vlivu asistované reprodukce na incidenci ektopické gravidity. Poukazuje na dřívější rizika způsobující mimoděložní těhotenství, mezi která patřila zánětlivá onemocnění pánve, tubární patologie, předešlé chirurgické výkony v pánvi a abnormality dělohy. Studie se zabývala rizikovostí a nárůstem počtu ektopické gravidity vzhledem ke dni transferu embrya po oplození. Konkrétně se 3. a 5. den. Lze zhodnotit, že nebyly shledány žádné signifikantní rozdíly mezi vyšším výskytem ektopické gravidity v těchto dnech. Ze studie také vyplývá, že za rizikové metody asistované reprodukce, zvyšující výskyt ektopické gravidity lze považovat asistovaný hatching, aspekty transferu a techniky transferu, kvalitu a kvantitu embrya.

Další výsledky této studie hovoří o problematice užití čerstvých a zamrazených embryí při užití IVF. Vyplývá z nich, že zamrazení embryí přináší výhodu a minimalizuje výskyt ektopické gravidity. Po shrnutí všech výsledků studie lze poukázat i na dopad užití nekvalitního embrya stejně jako užití více embryí najednou jako riziko GEU. Procentuální rozmezí výskytu GEU při IVF udává mezi 1,4-5,4% (Muller, V.et al., 2016, str. 68-73).

Oproti této studii se staví meta-analýza, která vyhodnotila výzkum v Číně v roce 2016, srovnávající 3. a 5. den, k porovnání snížení rizika výskytu ektopické gravidity. Studie sumarizovala data a uvedla studii, které se účastnilo 143 643 žen podstupujících IVF. Výzkum označuje ektopickou graviditu jako život ohrožující stav, který může vést až ke smrti ženy během rané gravidity. Jako riziko nárůstu počtu ektopických gravidit při IVF oproti přirozené koncepci uvádí hodnotu 1,6-8,6%. Při přirozeném početí embrya niduje v děloze 6. -7. den po oplození. Tomuto stádiu se říká blastocysta. Během IVF oplození se 3. den transferuje oplozené vajíčko přímo

do dělohy, neimplantuje se ihned a vlivem retrográdních kontrakcí svaloviny děložní může být vypuzeno do vejcovodu, kde může dojít k ektopické implantaci. Výsledky hodnotí 5. den jako úspěšnější ve výskytu ektopické gravidity, a v případě čerstvých i zamrazených embryí je tomu také tak. Pátý den snižuje fázi cestování embrya a s ohledem na větší rozměry stádia blastocysty i vyšší odolnost při kontrakcích svaloviny děložní. Studie také uvádí větší efektivitu kvalitního embrya oproti méně kvalitnímu. Kvalitnější embrya dospějí do stádia blastocysty a zahnízdí se, oproti méně kvalitním, která mohou putovat do vejcovodu nebo zaniknout. Studie tedy hodnotí 5. den embryotransferu v podobě blastocysty jako benefit a tím i redukcí výskytu ektopické gravidity oproti 3. dni. A nezáleží na tom, zda bylo embryo čerstvé nebo zmrazené (Bingqian Zhang, et al, 2017, str. 1-14).

4. Mimoděložní těhotenství

Těhotenství neznámé lokalizace, mimoděložní těhotenství, ektopická gravidita nebo také graviditas extrauterina lze brát jako závažnou diagnózu, se kterou se může setkat každá žena ve fertilním věku. Odborné knihy ji označují jako náhlou příhodu břišní. Odpovídá v 6-10% za úmrtí souvisejících s těhotenstvím v prvním trimestru. Včasná diagnostika přispívá od roku 1980, kdy byl poprvé použit transvaginální ultrazvuk, ke snížení úmrtnosti a umožňuje rozšířit terapeutické možnosti. V kombinaci s dynamikou sérové hladiny hormonu HCG mají tato vyšetření 95-97% senzitivu a specifitu pro mimoděložní graviditu (Česká Gynekologie., 2016, str. 63-69).

Ektopická gravidita je těhotenství, kdy dochází k implantaci blastocysty mimo dělohu. V 95-98 % dojde k implantaci ve vejcovodu a ve zbylých procentech se jedná o implantaci v ovariu, omentu, hrdle děložním, kdekoli v abdominální dutině nebo v jizvách, často po sectio cesarea (Roztočil et al. 2011, str. 215).

Nejčastěji žena přichází ke svému gynekologovi s problematikou poruchy cyklu, amenorheou nebo intermitentním krvácením, kolikovitou bolestí, pozitivním domácím těhotenským testem (Praktická gynekologie, 2013, č.17, str. 149-152).

Typickou triádou, kterou uvádí Roztočil v knize Moderní gynekologie a která se objevuje v 50% případů, je abdominální nebo pánevní bolest, amenorhea, metroragie, která následuje po určité době po amenorhey. K méně častým příznakům lze zařadit nejisté známky těhotenství (ranní zvracení, nevolnost, napětí prsou), zvětšení dělohy, které neodpovídá délce amenorhey a lateropozice dělohy (Roztočil et al. 2011, str. 218). Po ruptuře vejcovodu vzniká náhlá prudká bolest, způsobená peritoneálním drážděním s kolapsovým stavem. Doprovází jej hemoperitoneum a volná tekutina v dutině břišní. Dochází k rozvoji anémie, která se odrazí v laboratorních hodnotách, může dojít k hypotenzi, dyspnoei a vývoji typického hemoragického šoku (Praktická gynekologie, 2013, č.17, str. 149-153).

Z dat ÚZIS z let 2014-2015 vyplývá, že v České republice dochází k incidenci mimoděložního těhotenství ve 3,3-3,6 %. Všechny kraje se shodují na věku 29-35 let,

kdy je nejčastější výskyt GEU. A nejčastěji je těhotenství ukončeno do 7. týdne ve všech krajích ČR (ÚZIS, 2014-2015, str.1-178).

Diferenciální diagnostika

V roce 2014 byl uveden přesný diagnostický postup u těhotenství nejisté viability a neznámé lokalizace. Nejdůležitějším úkolem je zhodnocení intrauterinního těhotenství nejisté viability s gestačním váčkem a těhotenství neznámé lokalizace. Cílem všech postupů je dosažení nulového rizika chybného ukončení prosperujícího těhotenství. Gestační váček je viditelný na ultrazvuku přibližně v 5. týdnu těhotenství. Ultrazvukový záznam ukáže kulatou nebo oválnou dutinku, která je uložena v echogenní decidue dělohy, zatím bez plodových struktur. V polovině 6. týdne se objeví žlutkový váček v podobě echogenního kroužku o průměru 3-5 mm, uloženého na vnitřním okraji gestačního váčku. Zpravidla na konci 6. týdne je patrné embryo s přítomnou srdeční pulzací, která je vidět v blízkosti žlutkového váčku. S cílem eliminovat riziko ukončení potenciálně viabilního těhotenství byly upřesněny hodnoty měření parametrů CLR (crown-rump-length). Diagnostika je prováděna vždy na základě transvaginálního ultrazvukového vyšetření. Tato kritéria jsou založena na určité maximální délce embrya (CLR) bez patrné srdeční akce, na průměrné velikosti prázdného gestačního váčku nebo na absenci vývoje embryonálních struktur v určitém časovém horizontu. V současnosti jsou hranice takovéto: embryo bez detekce srdeční akce o $CLR \geq 7$ mm, nebo gestační váček o velikosti ≥ 25 mm se žlutkovým váčkem, nebo bez něj a bez přítomnosti embrya. Tento doporučený postup se opírá o studii Abdallaha et. al. z roku 2011, která zjišťovala falešnou pozitivitu u 8,3% případů pro dříve zvolené hodnocení velikosti embrya bez srdeční akce ≥ 5 mm. Doporučený postup zahrnuje i odchylky až $\pm 0,5$ týdne a zohledňuje odchylky plynoucí ze subjektivního měření i z možných nepravidelností zobrazení struktur gestačního váčku. Pokud hodnoty nedosahují doporučených kritérií, je nutno pro stanovení diagnózy neprospívající gravidity hodnotit nález s odstupem 7-10 dní. O zamklé těhotenství se jedná, pokud hodnotíme při kontrolním ultrazvukovém vyšetření 7. a 14. den abnormální gestační váček.

Těhotenství neznámé lokalizace definuje jako nepřítomnost plodového vejce v děloze či mimo dělohu u ženy s pozitivní hodnotou HCG. Problematikou hodnocení takovýchto těhotenství jsou dnes vysoce citlivé těhotenské testy a časně prováděná ultrazvuková vyšetření. Ve většině případů se totiž následně diagnostikuje zamklé

těhotenství s následným sestupem HCG do neměřitelných hodnot a nelze ani určit kde bylo těhotenství lokalizováno. Většina žen s těhotenstvím neznámé lokalizace bývá hemodynamicky stabilní a nemá žádné nebo jen minimálně vyjádřené symptomy. Nejvhodnější je tedy sledovat vývoj těhotenství a potom určit o jaký typ jde. Tím lze eliminovat ukončení prosperujícího intrauterinního těhotenství. Pokud se předpokládá nízké riziko komplikací, lze naplánovat kontrolní ultrazvukové vyšetření za 7-14 dní. U predikce vysokých rizik komplikací je nutné opakovat kontrolní transvaginální ultrazvuk zkušeným sonografistou a sledovat hemodynamiku HCG v intervalu 48 h (Česká Gynekologie, 2014, č. 3, str. 231-236).

Spolehlivým ukazatelem rizika ektopické gravidity je hemodynamika sérové hladiny HCG v době 0 a 48 h. Uvádí se buď samotný odběr HCG nebo užití logistických regresních modelů, které dokáží lépe odlišit na rozdíl od samotných hodnot HCG riziko časných komplikací. Tyto modely budou v budoucnu sledovány. Doposud se diagnostika opírá o poměr hodnot hladiny HCG 0 a 48 h. Poměr hodnot HCG $<0,87$ by měl svědčit pro zanikající těhotenství, interval $0,87-1,66$ pro suspektní mimoděložní graviditu a poměr hodnot více jak $1,66$ svědčí pro prosperující časně intrauterinní těhotenství. Nedoporučuje se již ani stanovení diskriminačního rozmezí hodnot HCG $1000-2000\text{IU/l}$ pro vizualizace gestačního váčku v dutině děložní. A dokonce při hodnotách nad 3000 IU/l a při negativním sonografickém nálezu může stále jít o vitální intrauterinní graviditu, i když velmi vzácně (Česká Gynekologie, 2014, č. 3, str. 231-236).

Mimoděložní těhotenství představuje komplikaci v prvním trimestru těhotenství. Taran ve své studii z roku 2015 uvádí, že se ektopická gravidita podílí z 6% na těhotenské morbiditě. Dle této randomizované studie činí nárůst ektopické gravidity především ke zvýšení počtu operací na vejcovodech a vyššímu věku rodiček. Jako vysoké riziko hodnotí sterilizaci, protože při užití této metody antikoncepce je výskyt následných gravidit až 30%. U žen užívajících nitroděložní tělísko je incidence nízká oproti těm, co neužívají žádnou antikoncepci. Pokud se u ženy mající zavedené nitroděložní tělísko potvrdila gravidita, jednalo se z 50% o ektopickou graviditu, z pochopitelného důvodu.

Jako mírně se zvyšující riziko bylo prokázáno užití hormonů k léčbě asistované reprodukce, dále tubární patologie, chirurgické výkony a asistovaná reprodukce

samotná. Dále do této skupiny rizik vědci zařadili infekci *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*. A středním rizikem hodnotí věk ženy v rozmezí 35-45 let, spojených s multifaktoriálními riziky související s věkem jako takovým.

Profesor Taran a kolektiv porovnával články se stejnými klíčovými slovy během let 1990-2015 a vytvořil randomizovanou studii o diagnostice a léčbě ektopické gravidity. Symptomy, které uvádí, se shodují s českými knihami, uvedené výše v přehledové práci. Pro diferenciální diagnostiku lze pomýšlet na další diagnózy a vyloučit souvislost s cystami nebo adnexálním tumorem, a to především torze nebo ruptura, infekce – tuboovariální absces, dále apendicitida nebo OHHS s ascitem.

Těhotenství s nejistou viabilitou je charakterizováno nedostatečnou vizualizací na ultrazvuku. Definitivní diagnostiku intrauterinní gravidity hodnotí sledováním nárůstu hormonu HCG a viditelnost gestačního vaku. Pokud se objeví pouze prázdné struktury okolo, je možné mluvit o pseudogestačním vaku. Nebývá centricky uložen, struktury nejsou okolo něj a nebývá nikdy spojen se žlutkovým vákem nebo embryonálními strukturami. Okolo poloviny raných potratů bývá spojeno s těhotenstvím neznámé lokalizace. Následující klasifikace hovoří jasně o diferenciální diagnostice. Definitivní ektopická gravidita znamená průkaz mimoděložního gestačního vaku se žlutkovým vákem a/nebo s embryem. Pravděpodobná ektopická gravidita představuje heterogenní hmotu v adnexální oblasti. Těhotenství neznámé lokalizace hodnotí jako žádný záznam intrauterinní gravidity nebo mimoděložního těhotenství. Pravděpodobná intrauterinní gravidita je spojena s průkazem kruhových struktur a definitivní průkaz intrauterinní gravidity představuje průkaz gestačního vaku spolu se žlutkovým vákem a/nebo embryem.

Spolu s hodnocením ultrazvukových nálezů připojuje hodnocení sérové hladiny dynamiky HCG za 48 h jako definitivní diagnostiku v rámci ektopické gravidity. Hodnoty jsou shodné s doporučeným postupem České republiky uvedeným výše (Taran et al., 2015, str. 693-704).

Retrospektivní studie z Německa, tentokrát v roce 2017, hodnotí rizikové faktory ektopické gravidity. Byly zde zařazeny ženy z gynekologických ambulancí. Období výzkumu probíhalo v letech 2012-2016. Studie obsahovala okolo 3000 žen s ektopickou graviditou a 97 000 žen, které si touto diagnózou neprošly. Z několika věkových skupin, nejmladší byla skupina pod 20 let a nejstarší nad 40 let se jako

nejrizikovější ukázala věková hranice incidence ektopické gravidity 31,5 let v obou skupinách bez nebo s předešlou ektopickou graviditou. Studie zmiňuje celkem 18 diagnóz, souvisejících s výskytem ektopické gravidity. Stejně jako předešlé studie a články sem řadí věk, ektopickou graviditu v minulosti, chirurgické zákroky, vulvitis, endometriózu, ženskou neplodnost, dysmenoreu a v poslední řadě se jako jediná, zaobírá dopadem psychického onemocnění na incidenci ektopické gravidity. Konkrétně deprese, úzkost, poruchy přizpůsobení a somatoformní poruchy. Mimoděložní těhotenství zvyšuje stres a v této souvislosti hodnotí úspěšnost dalšího těhotenství jako rizikového a má neblahý vliv na průběh těhotenství. Doposud nebyla prokázána žádná studie týkající se vlivu psychiatrického onemocnění na výskyt ektopické gravidity a tato studie vychází hypoteticky z toho, že onemocnění psychiky mají negativní vliv na transport blastocysty do dělohy. Shrnutím lze uvést, že největším rizikem pro vznik ektopické gravidity v Německu v gynekologických ambulancím radících se do výzkumu je věk, který přináší komplikace obecně. Na dalším místě je to předešlá ektopická gravidita a dalším velkým faktorem jsou chirurgické výkony v malé pánvi (Jacob, Kalder, Kostev, 2017, vol. 15, str. 1-9).

Důležitou roli při včasné diagnostice hraje čas. PA ve své práci hodnotí především symptomy poukazující na ektopickou graviditu, je často nejbližší osobou ženě při vyřknutí této diagnózy a svým empatickým přístupem pracuje s pacientkou a napomáhá spolupráci s ní. Jejím úkolem je edukace, komunikace a spolupráce s pacientkou a její rodinou.

5. Terapie ektopické gravidity

5.1 Konzervativní

Vyčkávací strategie

Většina ektopických gravidit není zjištěna. Dojde k absorpci nebo odchodu s menstruací. Vyčkávací management je metodou, kdy jsou neurčité hodnoty HCG pod nejnižší hranicí, nelze zjistit graviditu na ultrazvuku anebo se jedná o těhotenství neznámé lokalizace. Těto metody je možno využít u hemodynamicky stabilní pacientky s minimálními nebo žádnými symptomy spolu s průkazem GEU či PUL na ultrazvuku.

Užití Metotrexátu

Z literárního review z roku 2015 vyplývá, že farmakologická terapie ektopické gravidity má své přísné indikace. Vychází z použití Metotrexátu (MTX), což je antagonist kyseliny listové, jehož aktivita se projevuje hlavně v rychle proliferujících buňkách v místě implantace, zejména trofoblastu a má za úkol ukončení gravidity. Léčba spočívá v užití jedné dávky nebo užití více dávek MTX. Dávka se odvíjí od tělesné hmotnosti ženy, lze ji podat formou intravenózní nebo intramuskulární injekce (Cohen et al., 2014, str. 128 e1- 128e5).

Indikace

Hemodynamicky stabilní pacientka, bez symptomů nebo minimální symptomy, HCG hodnota pod 5000 IU/L, bez přítomnosti srdeční akce, ztlustění ve vejcovodu nebo na jiném místě v případě ektopie pod 3,5 cm.

Kontraindikace

Hemodynamicky nestabilní pacientka, suspektní ruptura, heterotopická gravidita, PUL, kojení, onemocnění jater, ledvin, peptický vřed nebo ulcerózní kolitida, akutní onemocnění plic, imunodeficience, hematologické onemocnění, senzitivita na Metotrexát.

Vedlejší účinky

Poškození jater, ledvin, pneumonie, dermatitidy.

Cílem konzervativní terapie je vyhnout se anestezii, chirurgickému zákroku, jejím komplikacím, a zachovat průchodnost a funkčnost vejcovodů a v neposlední řadě efektivnější nákladovost.

Léčba MTX vyžaduje sledování poklesu HCG alespoň o 15% z původní hodnoty druhý den po jeho užití při jediné dávce, a mezi 4. -7. dnem, při užití více dávek Metotrexátu (Refaat et al. 2015, str. 10-18).

V témže roce Taran a kolektiv uvedli německou studii, do které bylo zahrnuto 1327 žen s užitím farmakoterapie, z nichž 1181(89%) bylo úspěšných při léčbě ektopické gravidity při užití jedné dávky MTX a při užití více dávek MTX bylo procento ještě vyšší (93%), ale způsobovalo více vedlejších účinků, jako nevolnost, zvracení, průjem, stomatitidy nebo zvýšené jaterní enzymy (Taran et al.,2015, str 693-704).

Ebner a kolektiv v roce 2015 shromáždili články stejných klíčových slov a zajímaly se o efektivitu léčby ektopické gravidity při farmakoterapii a chirurgickém zákroku. Jako finančně efektivnější udávají farmakoterapii s prediktorem hladiny HCG hormonu v krvi. Léčba malé ektopické gravidity u hemodynamicky stabilní pacientky při hodnotě HCG pod 1500UI/l se zdá úspěšná a finančně efektivní. Při hodnotě HCG mezi 1500-3000UI/l není rozdíl ve finanční efektivitě žádný. Při hodnotě 5000UI/l a více je preferována chirurgická intervence jako finančně efektivní (Ebner, 2015, str. 493-498).

V roce 2016 byla uvedena retrospektivní analýza s názvem Použití Metotrexátu u ektopické gravidity a těhotenství neznámé lokalizace. Cílem této studie, do které bylo zahrnuto 211 žen , z nichž 56 splňovalo podmínky pro užití MTX, bylo stanovit úspěšnost MTX jako konzervativní terapie. Z celého souboru respondentek bylo potvrzeno 48 (86%) s diagnózou ektopické gravidity a 8 (14%) s diagnózou PUL. Z celkového počtu bylo 43 pacientek (73%) úspěšných při terapii MTX, dosažení hladiny β hCG méně než 5UI/L. Této hodnoty bylo dosaženo v průměru za 27 dnů. Analýza rozdělila pacientky na skupinu úspěšnou v terapii MTX a neúspěšnou. V první skupině byl medián β hCG 538IU/l, vyšší počet prvorodiček a žen s předchozí prodělanou ektopickou graviditou v anamnéze. Ve skupině druhé s neúspěšnou terapií MTX byl medián β hCG 1100IU/l, bylo zde více těžkých kuřaček, větší hematosalpinx při vstupním ultrazvukovém vyšetření a vyšší zastoupení žen s endometriózou v anamnéze. Ani v jednom případě nebyla

peroperačně zjištěna ruptura vejcovodu. Ze studie vyplývá, že při dodržení podmínek pro léčbu MTX, lze dosáhnout efektivní a bezpečné terapie s podobnými důsledky na fertilitu ženy jako při chirurgické metodě (Česká gynekologie, 2016, str. 140-146).

V roce 2016 v randomizované studii týkající se dopadu jedné dávky MTX a více dávek MTX, sledují autoři rozdíl mezi vyčkávacím managementem a užitím MTX při včasné diagnóze ektopické gravidity na kvalitu života. Do této studie byly zařazeny ženy hemodynamicky stabilní, s jasně prokázanou ektopickou graviditou na ultrazvukovém vyšetření a s hodnotou HCG pod 1500UI/l nebo ženy s PUL s hodnotou HCG pod 2000UI/l. Tyto ženy byly zařazeny do výzkumu, který probíhal v letech 2007-2012 v Nizozemí. Celkem se jednalo o 73 žen, z nichž 41 užílo dávku MTX a u 32 žen se vyčkávalo bez užití jakékoli terapie. 60% žen mělo očekávaný pokles HCG a bezproblémový průběh ve skupině s vyčkávajícím managementem. 30% z žen, které užíly dávku MTX udávalo nežádoucí účinky. Studie doporučuje, aby ženy, kterým je zjištěna diagnóza ektopické gravidity nebo PUL zvážily vyčkávací strategii, která může přinést své komplikace nebo užití toxického léku (MTX). Protože jak jasně vyplývá ze studie, 60% žen nemělo žádné potíže, hladina β HCG sama poklesla až do hodnoty méně jak 5UI/l. A ze studie také vyplývá, že neexistuje signifikantní rozdíl mezi dopadem těchto metod při léčbě EP na fyzickou či psychickou složku zdraví žen zapojených do tohoto výzkumu (van Mello NM et al., 2015, str.1-5).

Nejnovější poznatky udává retrospektivní kohortová studie z roku 2017 s názvem Comparison of alternative β HCG follow-up protocols after single-dose methotrexate therapy for tubal ectopic pregnancy. Kritériem pro zařazení byla ektopická gravidita prokázaná ultrazvukovým vyšetřením a nedostatečný vzestup HCG během 48 h. Hemodynamicky stabilním ženám bez průkazu ruptury byla podána jediná dávka MTX dle váhy. Během sledování poklesu HCG byl směrodatný den 4. a 7. den. Pokud došlo k poklesu o méně než 15% hodnoty původní, byla léčba považována za úspěšnou. Při nedostatečném poklesu HCG bylo přistoupeno k aplikaci další dávky MTX. Z celkového počtu 117 respondentek, bylo vyřazeno 21 žen, které neodpovídaly kritériím. 96 ženám byla aplikována jedna dávka MTX a 84% z nich mělo úspěšný pokles HCG o více jak 15% a pouze jediná pacientka musela podstoupit chirurgickou intervenci. Z celkového počtu žen, kterým byla aplikována jedna dávka MTX, musela být aplikována druhá dávka MTX a z nich celkem 4 ženy podstoupily chirurgický zákrok. Úspěšná terapie proběhla u 94,8% žen, které bud

užily jednu nebo obě dávky MTX. Studie ve svém závěru vyhodnocuje čtvrtý den jako zbytečný pro hodnocení poklesu HCG. Udává zbytečnou nákladovost, vyvarování se stresu pacientky, která musí čekat další tři dny na vyhodnocení a přiklání se k užití 7. dne jako důležitějšího pro stanovení poklesu HCG a to o více jak 25% (Şükür YE et al., 2017, str. 1161-1165).

5.2 Chirurgická terapie

Nejčastější metodou při užití invazivních metod léčby ektopické gravidity je laparoskopie. Záleží však na tom, co preferuje pacientka, vzhledem k dalším možnostem léčby. Do metod užitých při laparoskopii je zvolena salpingotomie nebo salphingektomie. Salpingotomie znamená naříznutí vejcovodu a vyjmutí ektopické gravidity, bez porušení jeho funkce. Salphingektomie je odstranění ektopické gravidity spolu s vejcovodem. Tato metoda je preferována při velikosti ektopie nad 5 cm, ruptuře či zničení vejcovodu a při krvácení. Je většinou volbou číslo 1 v případě, že pacientka nemá děti, je odkázána na metody asistované reprodukce. Při salpingotomii je nutná kontrola HCG, salphingektomie tuto kontrolu nevyžaduje (Brady, P., nr.10, 2017, str. 618-625).

V roce 2014 Xu et al uvedl článek s názvem Transvaginal Endoscopic Surgery for tubal ectopic pregnancy. Obsahoval randomizovanou studii, která sledovala efekt užití klasické metody laparoskopie oproti méně invazivní metodě transvaginální endoskopie. Bylo zařazeno 38 pacientek s ektopickou graviditou, z nichž 18 podstoupilo přístup transvaginální a 20 žen v kontrolní skupině, které podstoupily klasickou laparoskopickou salphingektomii. Transvaginální endoskopie spočívá ve vaginálním přístupu s incizí hrdla děložního, kudy je vložen trokar do děložní dutiny a tento dvoukanálový endoskop prohlédne celou dutinu děložní i adnexa.

V těchto dvou skupinách byly ženy podobného věku, stejné délky amenorhey a podobné hodnoty HCG v séru. Trvání operace s transvaginálním přístupem bylo nepatrně delší než laparoskopický přístup. Obě skupiny vykazovaly krevní ztrátu menší než 100 ml během operace a ani jedna pacientka nemusela dostat transfuzi. Všechny pacientky v obou skupinách byly bez pooperačních komplikací. Lze tedy shrnout, že obě metody jsou srovnatelné efektivitou i bezpečností. A jako výhodu

pacienty uvádí absenci jizev a menší bolestivost pro transvaginální přístup (Xu et al., 2014, str. 76-82).

Studie z roku 2017 s názvem Disparities in the management of ectopic pregnancy sledovala ženy s diagnózou mimoděložního těhotenství. Tento výzkum byl prováděn v letech 2006-2015 v USA. Byly sem zařazeny ženy, které byly léčeny konzervativně a chirurgicky. Větší počet, 49 090 žen, podstoupilo chirurgický zákrok a 13 498 žen obdrželo MTX. Mezi těmito lety došlo k nárůstu užití MTX z 14,5% na 27,3% a mezi ženami, které podstoupily chirurgické řešení ektopické gravidity formou salphingektomie došlo k nárůstu z 87% na 94% ve stejném časovém období. Nejčastější komplikací bylo krvácení. Výzkum se také týká možnosti volby terapie ektopické gravidity a hodnotí rozdíl mezi ženami s pojištěním a bez pojištění. Je zřejmé, že při včasné diagnóze může mít žena volbu metody terapie, však při větší ektopii a hrozící ruptuře, pokud přijde později, nemá již možnost volby a je přistoupeno k chirurgickému zákroku, který vyžaduje vyšší nákladovost (Hsu et al., 2017, str. 49e1-49e10).

Cílem práce PA při terapii ektopické gravidity je přesná ordinace medikamentů, edukace v rámci příprav k operaci, vysvětlení postupů a seznámení se zvyklostmi daného operačního oddělení a jeho řádem. Dále zajišťuje zvyklou pooperační péči, kontroluje fyziologické funkce pacientky, je nápomocna při hygienických opatření, dopomáhá při nácviu vyprazdňování po operaci, napomáhá při mobilizaci a návratu zdravotního stavu do normálu. S tím souvisí také empatický a částečně psychologický přístup při rozpravě o dalším těhotenství a technikách IVF, v případě opakování chirurgického zákroku na obou vejcovodech.

Závěr

Tato přehledová práce pojednává o problematice asistované reprodukce jako rizikovým faktorem pro vznik mimoděložního těhotenství. Prvním cílem práce je úspěšnost asistované reprodukce. V dnešní době je již nedílnou součástí gynekologického oboru a porodnictví. Metody asistované reprodukce v České republice jsou užívány zhruba ve 40 ti centrech asistované reprodukce. Statistické údaje hovořící o úspěšnosti této léčby neplodnosti jsou uvedeny v údajích ÚZIS. Důležitým faktorem v rámci úspěšného dokončení cyklu umělého oplodnění je věk ženy. Nejúspěšnější skupinou jsou ženy pod 30 let. Z dalších faktorů, které doplňují úspěšnost léčby infertility je užití dárcovských oocytů či spermatu. Tato skutečnost je upřednostňována především pro nízký věk dárců či dárkyň a tím pádem i lepší kvalitu darovaných zárodečných buněk. Z hlediska věku je známo, že kvalita vajíček upadá spolu s věkem a dochází i k jejímu rapidnímu poklesu při odběru. Z dohledaných poznatků vyplývá, že dochází k nárůstu užití metod ICSI nejen při volbě mužské neplodnosti, ale i při jiných důvodech neplodnosti z důvodu zvýšení úspěšnosti oplození oproti konvenčnímu stylu IVF. Ale na druhou stranu lze hodnotit, že tato metoda nepřispívá ke zvýšení porodnosti a dokončení většího počtu těhotenství. Cíl první byl splněn.

Druhým cílem této přehledové práce bylo sumarizovat poznatky o rizicích spojených s metodami asistované reprodukce. Rizik, spojených s léčbou neplodnosti je hned několik. Z největšího procentuálního zastoupení se jedná o vícečetnou graviditu, která je však pomalu na ústupu pro doporučení České gynekologické společnosti o transferu pouze jednoho embrya v každém cyklu IVF. Dále se jedná o OHHS, hlavně u žen podstupující IVF poprvé. Není totiž známa reakce na hormonální léčbu a každý cyklus je individuální. A posledním častým rizikovým faktorem v rámci léčby neplodnosti je mimoděložní těhotenství, které se vyskytuje dle dohledaných studií asi v 3-5% případů. Dohledané poznatky také srovnávají incidenci ektopické gravidity u zamrazených a čerstvých cyklů IVF. Důležitým poznatkem je skutečnost, že při navození umělého cyklu oplození není přesná hladina hormonů jako při nativním cyklu oplození. Je zde hodnocen i den transferu oplozeného embrya do dělohy. Embryo ve stádiu blastocysty je schopno nidace, což je zhruba 6. den po oplození. Dnešní metody asistované reprodukce mohou transferovat embryo již 3. den po oplození a potom je vyšší riziko incidence ektopických gravidit. Jako důvod autoři

uvádějí menší velikost embrya, cestování do vejcovodu a tím pádem možnost ektopické implantace. Proto je stádium blastocysty hodnoceno jako efektivnější pro větší velikost a nemožnost vycestování a odolnost vůči stahům děložním, které zapříčiňuje hormonální terapie při stimulovaném cyklu IVF. Cíl druhý byl splněn.

Třetím cílem bylo předložit dohledané poznatky o léčbě mimoděložního těhotenství. Bylo zjištěno, že ektopická gravidita se může vyskytnout u žen v jakémkoli fertlním věku. Zlatým standardem v diagnostice je ultrazvuk a hodnocení hemodynamické hladiny HCG v krvi. V České republice je tato diagnostika podřízena doporučenému postupu o těhotenství neznámé lokalizace. Ve světě jsou tato doporučení totožná. Co se týče terapie, je důležitá včasná diagnostika, pro možnosti volby. Pokud se jedná o malé mimoděložní těhotenství je možno užít medikamentózní terapii Metotrexátem. V případě vysokých hodnot HCG, doprovodných symptomů, ruptury, komplikací, vyšší ztráty krve je třeba přistoupit k chirurgickému řešení, kde je na zvážení odstranění celého vejcovodu nebo pouze jeho incize s možností zachování fertility do budoucna. Tímto byl splněn i cíl třetí.

Doporučení pro praxi

Informovanost ženy v rámci nemocniční či komunitní péče závisí na znalostech PA, její erudovanosti a spolupráci. I když informované souhlasy s výkony, terapií a dalšími postupy jsou v kompetenci lékaře, často se pacientka obrací na PA s dalšími dotazy, znovu ujišťováním se v porozumění informacím. Dnešní doba je již tak daleko, že metody IVF jsou běžnou součástí každodenní práce gynekologických pracovišť. A empatický přístup a dostatek informací je jen benefitem k získání ženy na svou stranu v rámci spolupráce a dosažení požadovaného cíle. Ať už při léčbě neplodnosti, dosažení těhotenství, či terapii rizikových faktorů asistované reprodukce.

Referenční seznam

1. HSU, Jennifer Y., Ling CHEN, Arielle R. GUMER, et al., 2017. Disparities in the management of ectopic pregnancy. *American Journal, of Ebstetrics and Gynecology* [online]. **2017**(49), 49e1-49e10 [cit. 2018-03-31]. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.03.001. ISBN 10.1016/j.ajog.2017.03.001. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000293781730412X>
2. XU, Boqun, Yawen LIU, Xiaoyan YING a Zhining FAN, 2014. Transvaginal Endoscopic Surgery for Tubal Ectopic Pregnancy. *Scientific Paper* [online]. **2014**(18), 76-82 [cit. 2018-03-31]. DOI: 10.4293/108680813X13693422519875. ISBN 10.4293/108680813X13693422519875. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3939347/>
3. COHEN, Aviad, Liat ZAKAR, Yaron GIL, Jonia AMER-ALSHIEK, Guy BIBI, Benny ALMOG a Ishai LEVIN, 2014. Methotrexate success rates in progressing ectopic pregnancies: a reappraisal. *General gynecology* [online]. **2015**(211), 128 e1- 128e5 [cit. 2018-03-26]. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.03.043. ISBN 10.1016/j.ajog.2014.03.043. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937814002713>
4. COHEN, Aviad, Guy BIBI, Benny ALMOG, Ziv TSAFRIR a Ishai LEVIN, 2014. Second-dose methotrexate in ectopic pregnancies: the role of beta human chorionic gonadotropin. *Fertility and sterility* [online]. **2014**(6), 1646-1649 [cit. 2018-03-26]. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.08.019. ISBN 10.1016/j.fertnstert.2014.08.019. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028214020780>
5. JOHNSON, Neil, Sabine VAN VOORST, Martin C SOWTER, Annika STRANDELL a Ben Willem J MOL, 2015. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation. *Cochrane Library* [online]. **2015**(6), 1-4 [cit. 2018-03-26]. DOI: 10.1002/14651858.CD002125.pub3. ISBN 10.1002/14651858.CD002125.pub3. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002125.pub3>

6. EBNER, Florian, Dominic VARGA, Friederike SORG, Elena VORWERK, Fabienne SCHOCHTER, Wolfgang JANNI, Achim WÖCKEL a Nikolaus DEGREGORIO, 2015. Treatment cost evaluation of extrauterine gravidity: a literature review of medical and surgical treatment costs. *Gynecology and Obstetrics* [online]. **2015**(291), 493-498 [cit. 2018-03-26]. DOI: 10.1007/s00404-014-3488-x. ISBN 10.1007/s00404-014-3488-x. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00404-014-3488-x>

7. ŞÜKÜR, Yavuz Emre, Kazibe KOYUNCU, Mehmet Murat SEVAL, Esra ÇETINKAYA a Fulya DÖKMECI, 2017. Comparison of alternative β hCG follow-up protocols after single-dose methotrexate therapy for tubal ectopic pregnancy. *Gynecology and Obstetrics* [online]. **2017**(6), 1161-1165 [cit. 2018-03-26]. DOI: 10.1007/s00404-017-4527-1. ISBN 10.1007/s00404-017-4527-1. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00404-017-4527-1>

8. *Česká gynekologie*, 2016. **2016**(2). ISSN 1803-6597.

9. The diagnosis and Treatment of ectopic pregnancy, 2015. *Deutsches Arzteblatt international* [online]. **2015**(112), 693-704 [cit. 2018-03-26]. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0693. Dostupné z: <https://www.aerzteblatt.de/int/archive/article?id=172413>

10. VAN MELLO NM, MOL F, HAJENIUS PJ, ANKUM WM, MOL BW, VAN DER VEEN F a VAN WELY M, 2015. Randomized comparison of health-related quality of life in women with ectopic pregnancy or pregnancy of unknown location treated with systemic methotrexate or expectant management. *European Journal Of Obstetrics, Gynecology, And Reproductive Biology* [online]. **192**(1), 1-5 [cit. 2018-03-24]. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.06.007. ISSN 18727654. Dostupné z: [http://www.ejog.org/article/S0301-2115\(15\)00190-6/abstract](http://www.ejog.org/article/S0301-2115(15)00190-6/abstract)

11. ŞÜKÜR YE, KOYUNCU K, SEVAL MM, ÇETINKAYA E a DÖKMECI F, 2017. Comparison of alternative β hCG follow-up protocols after single-dose methotrexate therapy for tubal ectopic pregnancy. *Archives Of Gynecology And Obstetrics* [online]. **296**(6), 1161-1165 [cit. 2018-03-24]. DOI:

- 10.1007/s00404-017-4527-1. ISSN 14320711. Dostupné z:
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00404-017-4527-1>
12. REFAAT, Bassem, Elizabeth DALTON a William L LEDGER, 2015. Ectopic pregnancy secondary to in vitro fertilisation-embryo transfer: pathogenic mechanisms and management strategies. *Reproductive Biology and Endocrinology* [online]. **2015**(1), 2-18 [cit. 2018-03-10]. DOI: 10.1186/s12958-015-0025-0. ISBN 10.1186/s12958-015-0025-0. Dostupné z:
<http://www.rbej.com/content/13/1/30>
13. HSU, Jennifer Y., Ling CHEN, Arielle R. GUMER, et al., 2017. Disparities in the management of ectopic pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [online]. **2017**(217), 1-10 [cit. 2018-03-10]. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.03.001. ISBN 10.1016/j.ajog.2017.03.001. Dostupné z:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000293781730412X>
14. The Diagnosis and Treatment of Ectopic Pregnancy, 2015. *Deutsches Arzteblatt International* [online]. **2015**(112), 693-704 [cit. 2018-03-10]. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0693. Dostupné z:
<https://www.aerzteblatt.de/int/archive/article?id=172413>
15. ZHANG, Bingqian, Linlin CUI, Rong TANG, Lingling DING, Lei YAN, Zi-Jiang CHEN a Qing-Yuan SUN, 2017. Reduced Ectopic Pregnancy Rate on Day 5 Embryo Transfer Compared with Day 3: A Meta-Analysis. *Journal POne* [online]. **2017**(1), 1-14 [cit. 2018-03-09]. DOI: 10.1371/journal.pone.0169837. ISBN 10.1371/journal.pone.0169837. Dostupné z:
<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0169837>
16. DECLEER, Wim, Kaan OSMANAGAOGLU, Geertrui MEGANCK a Paul DEVROEY, 2014. Slightly lower incidence of ectopic pregnancies in frozen embryo transfer cycles versus fresh in vitro fertilization-embryo transfer cycles: a retrospective cohort study. *Fertility and Sterility* [online]. **2014**(1), 162-165 [cit. 2018-03-09]. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.10.002. ISBN 10.1016/j.fertnstert.2013.10.002. Dostupné z:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028213031191>

17. XU, Zhen, Lei YAN, Wen LIU, Xinxin XU, Miao LI, Lingling DING, Jinlong MA a Zi-Jiang CHEN, 2015. Effect of treatment of a previous ectopic pregnancy on in vitro fertilization–intracytoplasmic sperm injection outcomes: a retrospective cohort study. *Fertility and Sterility* [online]. **2015**(6), 1446-1451 [cit. 2018-03-09]. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.08.034. ISBN 10.1016/j.fertnstert.2015.08.034. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028215018804>
18. MULLER, V., M. MAKHMADALIEVA, I. KOGAN, et al., 2016. Ectopic pregnancy following in vitro fertilization: meta-analysis and single-center experience during 6 years. *Gynecological Endocrinology* [online]. **2016**(2), 3-7 [cit. 2018-03-09]. DOI: 10.1080/09513590.2016.1232550. ISBN 10.1080/09513590.2016.1232550. ISSN 0951-3590. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09513590.2016.1232550>
19. GOMAA, Hala, Rania BAYDOUN, Sakina, LAPANA a Samuel SOLIMAN, 2016. Elective single embryo transfer: Is frozen better than fresh?. *Assisted reproduction* [online]. **2016** [cit. 2018-03-09]. DOI: 10.5935/1518-0557.20160002. ISBN 10.5935/1518-0557.20160002. Dostupné z: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/1518-0557.20160002>
20. ŘEŽÁBEK, Karel, 2004. *Léčba neplodnosti: příčiny neplodnosti, metody léčby, mimotělní oplodnění, zákony*. Aktualizované. Praha: Grada. Pro rodiče. ISBN 80-247-1010-2.
21. *Asistovaná reprodukce v ČR 2015*, ISBN 978-80-7472-165-6.
22. ZHIGALINA, D. I., N. A. SKRYABIN, V. G. ARTYUKHOVA, A. V. SVETLAKOV a I. N. LEBEDEV, 2016. Preimplantation genetic diagnosis by blastocentesis: Problems and perspectives. *Russian Journal of Genetics* [online]. **2016**(1), 1-7 [cit. 2018-03-09]. DOI: 10.1134/S1022795416010154. ISBN 10.1134/S1022795416010154. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1134/S1022795416010154>
23. BOULET, Sheree L., Akanksha MEHTA, Dmitry M. KISSIN, Lee WARNER, Jennifer F. KAWWASS a Denise J. JAMIESON, 2015. Trends in Use of and Reproductive Outcomes Associated With Intracytoplasmic Sperm Injection.

- Jama* [online]. **2015**(3), 255-263 [cit. 2018-03-09]. DOI: 10.1001/jama.2014.17985. ISBN 10.1001/jama.2014.17985. Dostupné z: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2014.17985>
24. LA SALA, Giovanni Battista, Alessia NICOLI, Eleonora FORNACIARI, et al., 2015. Intracytoplasmic morphologically selected sperm injection versus conventional intracytoplasmic sperm injection: Intracytoplasmic morphologically selected sperm injection versus conventional intracytoplasmic sperm injection. *Reproductive Biology and Endocrinology*. **2015**(8), 1-11. DOI: 10.1186/s12958-015-0096-y. ISBN 10.1186/s12958-015-0096-y. Dostupné také z: <http://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12958-015-0096-y>
25. PARK, Yong-Seog, Myo Kyung KIM, Chun Kyu LIM, Sun-Hee LEE, Dong-Wook PARK, Ju Tae SEO a Kwang Moon YANG, *Efficacy of cryopreservation of embryos generated by intracytoplasmic sperm injection with spermatozoa from frozen testicular tissue*. DOI: 10.1007/s10815-014-0304-2. ISBN 10.1007/s10815-014-0304-2. Dostupné také z: <http://link.springer.com/10.1007/s10815-014-0304-2>
26. BOULET, Sheree L., Akanksha MEHTA, Dmitry M. KISSIN, Lee WARNER, Jennifer F. KAWWASS a Denise J. JAMIESON, *Trends in Use of and Reproductive Outcomes Associated With Intracytoplasmic Sperm Injection*. DOI: 10.1001/jama.2014.17985. ISBN 10.1001/jama.2014.17985. Dostupné také z: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2014.17985>
27. ROZTOČIL, Aleš a Pavel BARTOŠ, 2011. *Moderní gynekologie*. Praha: Grada. ISBN 978-80-247--2832-2.
28. ROB, Lukáš, Alois MARTAN a Karel CITTERBART, c2008. *Gynekologie*. 2., dopl. a přeprac. vyd. Praha: Galén. ISBN 978-80-7262-501-7.
29. ZHANG, Bingqian, Linlin CUI, Rong TANG, Lingling DING, Lei YAN, Zi-Jiang CHEN a Qing-Yuan SUN, *Reduced Ectopic Pregnancy Rate on Day 5 Embryo Transfer Compared with Day 3: A Meta-Analysis* [online]. [cit. 2017-09-20]. DOI: 10.1371/journal.pone.0169837. ISBN 10.1371/journal.pone.0169837. Dostupné z: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0169837>

30. ZHANG, Yongli, Jinhong CHEN, Wen LU, Bilan LI, Guiqiang DU a Xiaoping WAN, *Clinical characteristics of persistent ectopic pregnancy after salpingostomy and influence on ongoing pregnancy*. DOI: 10.1111/jog.13251. ISBN 10.1111/jog.13251. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1111/jog.13251>
31. HSU, Jennifer Y., Ling CHEN, Arielle R. GUMER, et al., *Disparities in the management of ectopic pregnancy* [online]. [cit. 2017-09-20]. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.03.001. ISBN 10.1016/j.ajog.2017.03.001. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000293781730412X>
32. BU, Zhiqin, Yujing XIONG, Keyan WANG a Yingpu SUN, 2016. Risk factors for ectopic pregnancy in assisted reproductive technology: a 6-year, single-center study. *Fertility and Sterility* [online]. **106**(1), 90-94 [cit. 2017-09-20]. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.02.035. ISBN 10.1016/j.fertnstert.2016.02.035. ISSN 00150282. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028216300085>
33. HSU, Jennifer Y., Ling CHEN, Arielle R. GUMER, et al., *Disparities in the management of ectopic pregnancy*. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.03.001. ISBN 10.1016/j.ajog.2017.03.001. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000293781730412X>
34. WANG, Erica T., Anupama S.Q. KATHIRESAN, Catherine BRESEE, Naomi GREENE, Carolyn ALEXANDER a Margareta D. PISARSKA, *Abnormal implantation after fresh and frozen in vitro fertilization cycles*. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.03.012. ISBN 10.1016/j.fertnstert.2017.03.012. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028217302558>
35. HÁJEK, Zdeněk, Evžen ČECH a Karel MARŠÁL, 2014. *Porodnictví*. 3., zcela přeprac. a dopl. vyd. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-4529-9.
36. *Praktická gynekologie*, 2013. **2013**(17). ISSN pro on-line přístup 1801–8750
37. *Český gynekologie*, 2016. **2016**(1). ISSN 1210-7832

38. Česká gynekologie, 2014, 79, č. 2, str. 156-162, Směrnice ke správné laboratorní praxi při asistované reprodukci – čistota prostředí. ISSN 1805-4455
39. Zákon č. 373/2011 sb. , Zákon o specifických zdravotních službách
40. ÚZIS ČR, NRAR 2017 ISBN 978-80-7472-165-6
- <http://www.uzis.cz/publikace/asistovana-reprodukce-v-ceske-republice-2015>
41. Potraty v ČR 2014-2015
- <https://www.uzis.cz/publikace/potraty-2014%E2%80%932015>
42. Česká gynekologie, 2014, Doporučený postup u těhotenství nejisté viability a neznámé lokalizace

Seznam zkratek

AIH – artificial insemination from husband (sperma partnera)

AID – artificial insemination from donor (sperma od dárce)

AR – asistovaná reprodukce

IUI – intrauterinní inseminace

IVF – in vitro fertilizace

ET – embryotransfer

ICSI – intracytoplasmic sperm injection

MSOME – „motile sperm organelle morphology examination

MESA – microchirurgical epididymal sperm aspiration

TESE - testicular sperm extraction

AH – asistovaný hatching

PGD – preimplantační genetická diagnostika

OHHS – ovariální hyperstimulační syndrom

PA – porodní asistentka

GEU – graviditas extrauterina

ÚZIS – ústav zdravotnických informací a statistiky

HCG – choriogonadotropin

PUL – pregnancy of unknown location

MTX – metotrexát