

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

ÚSTAV PORODNÍ ASISTENCE

Eva Žemlová

Ovariální selhání, etiopatogeneze, prevence, léčba

Bakalářská práce

Vedoucí práce: Mgr. Štěpánka Bubeníková

Odborný poradce: MUDr. Martina Novotná

Olomouc 2013

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Název práce: Ovariální selhání, etiopatogeneze, prevence, léčba

Název práce v AJ: Ovarian failure, etiopathogenesis, prevention, treatment

Datum zadání: 2013-01-25

Datum odevzdání: 2013-05-03

Vysoká škola, fakulta, ústav: Univerzita Palackého v Olomouci

Fakulta zdravotnických věd

Ústav porodní asistence

Autor práce: Eva Žemlová

Vedoucí práce: Mgr. Štěpánka Bubeníková

Odborný poradce: MUDr. Martina Novotná

Abstrakt v ČJ:

Předmětem bakalářské práce je předložit ucelený pohled na problematiku předčasného ovariálního selhání včetně nejnovějších poznatků týkajících se diagnostiky a léčebných možností. Předčasné ovariální selhání je onemocnění, pro které má dostupná literatura i jiné názvy, např. předčasná menopauza, primární ovariální insuficience či hypergonadotropní hypogonadismus. Vždy se ale jedná o onemocnění s typickou triádou příznaků: amenorea, vysoká hladina folikulostimulačního hormonu (FSH) v krvi a nízká hladina estrogenů v krvi. Cílem bakalářské práce je shrnout poznatky o nejčastějších příčinách vzniku předčasného ovariálního selhání, diagnostických postupech, možnostech prevence a současných trendů v jeho léčbě.

Abstrakt v AJ:

Bachelor thesis presents a comprehensive view into the problem of premature ovarian failure, including the latest findings in the diagnosis and the treatment options. Premature ovarian failure is a disease; we can use for it the other names too, for example: premature menopause, primary ovarian insufficiency or hypergonadotrophic hypogonadism. But it is always a disease with characteristic triad of symptoms: amenorrhea, high levels of follicle stimulating hormone (FSH) in the blood and low levels of estrogen in the blood. The aim of the Bachelor thesis is to summarize the findings or the knowledge of the most common causes of premature ovarian failure, diagnostic procedures, preventive measures and current trends in its treatment

Klíčová slova v ČJ:

ovariální selhání, vývojové vady ovarií, diagnostika ovariálního selhání, prevence ovariálního selhání, léčba ovariálního selhání, hormony, kryokonzervační techniky, metody in vitro fertilizace, hormonální substituce, anti-Mülleriánský hormon

Klíčová slova v AJ:

ovarian failure, ovarian developmental disorders, diagnosis of ovarian failure, ovarian failure prevention, treatment ovarian failure, hormones, cryo-conservation techniques, in vitro fertilization, hormone replacement therapy, anti-Müllerian hormone

Rozsah: 38 s.

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

Olomouc 3. května 2013

podpis

Děkuji Mgr. Štěpánce Bubeníkové za vedení bakalářské práce. Děkuji
MUDr. Martině Novotné za odborný dohled, cenné rady a poskytnuté materiály.

ÚVOD	8
1 ETIOPATOGENEZE OVARIÁLNÍHO SELHÁNÍ	11
1.1 Autoimunitní poškození	12
1.2 Genetické příčiny	12
1.2.1 Turnerův syndrom, mozaika 45X	13
1.2.2 Delece a translokace chromozomů.....	13
1.2.3 Syndrom fragilního X	13
1.3 Iatrogenní poškození	14
1.3.1 Radioterapie	14
1.3.2 Chemoterapie	14
1.3.3 Operativa v malé pánvi	15
1.4 Další příčiny předčasného selhání.....	15
2 DIAGNOSTIKA OVARIÁLNÍHO SELHÁNÍ	17
2.1 Anamnéza.....	17
2.2 Fyzikální a klinické vyšetření	17
2.3 Hormonální screening	18
2.4 Vyšetření anti-Müllerianského hormonu	19
2.5 Vyšetření karyotypu a genetické poradenství	20
2.6 Ultrazvuk ovaríí	20
2.6.1 Měření počtu antrálních folikulů.....	20
2.6.2 Měření objemu ovaria	21
2.6.3 Biopsie ovaríí	21

2.7 Vyšetření autoimunitních onemocnění	21
2.8 Diferenciální diagnostika	21
3 MOŽNOSTI PREVENCE OVARIÁLNÍHO SELHÁNÍ	23
3.1 Kryokonzervace embryí	24
3.2 Kryokonzervace oocytů	24
3.3 Kryokonzervace ovariální tkáně	25
3.4 Kryokonzervace nezralých oocytů	26
3.5 Transpozice ovarii	26
3.6 Použití analog gonadoliberinů	27
4 TERAPEUTICKÉ MOŽNOSTI	28
4.1 Terapie dysfertility	28
4.1.1 In vitro fertilizace	28
4.1.2 In vitro fertilizace s darovaným oocytem	29
4.1.3 Nativní cyklus IVF	29
4.2 Hormonální terapie	29
4.2.1 Terapie estrogen-deficitního syndromu	30
4.2.2 Možnosti léčby	30
ZÁVĚR	31
POUŽITÁ LITERATURA	33
SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	38

ÚVOD

Předčasné ovariální selhání (premature ovarian failure = POF) je stav, při kterém dochází k vyhasínání ovariálních funkcí ženy před jejím 40. rokem. Incidence tohoto onemocnění v poslední době vzrůstá, v současnosti postihuje asi 1% žen před 40. rokem, 0,1 % žen před 30. rokem života a 0,01 % žen mladších 20 let (Dušková, Stárka, 2012, s. 140). Předpokládá se, že toto onemocnění má přímou souvislost s primární amenoreou v 10-15 % případů a se sekundární amenoreou ve 4-18 % případů (Cibula, Živný, 2000, s. 98).

Toto onemocnění popsal jako první v roce 1942 Fuller Albright. Charakterizoval ho jako onemocnění s vysokými „postmenopauzálními“ hladinami folikulostimulačního hormonu (FSH), zároveň nízkými hladinami estrogenů a amenoreou u mladých žen (Kacerovský, 2010, s. 194).

Typické příznaky onemocnění jsou stejné jako u klasické menopauzy, tj. amenorea a vegetativní příznaky v důsledku nedostatku estrogenů (Cibula, Živný, 2000, s. 98). Amenorea může být primární, sekundární po předchozím fertilním období, může se také objevit jako post-pill amenorea či post partum (Prokopová, Crha, 2007, s. 172). Z vegetativních příznaků to jsou zejména návaly horka, deprese, palpitate, noční pocení spojené s poruchami spánku, suché sliznice, zvýšené riziko osteoporózy a kardiovaskulárních poruch (Rob, Martan, Citterbart, 2001, s. 81).

Kacerovský udává rozdělení předčasného ovariálního selhání do 2 skupin: POF s hojným počtem folikulů a POF se zbytkovými či žádnými folikuly. POF s hojným počtem folikulů popisuje jako autoimunitní stav, při kterém dochází k poškození zrajících folikulů, ale primordiální folikuly jsou intaktní. POF s nízkými nebo žádnými folikuly se objevuje při genetických onemocněních, po chemoterapii, po ozáření pánve, při infekcích nebo v souvislosti s endometriózou (Kacerovský, 2010, s. 174). Presl zmiňuje ještě skryté ovariální selhání. Klinickým projevem tohoto onemocnění je idiopatická sterilita při zachované ovulaci a významně vyšší výskyt endometriózy (Presl, 1994, s. 251)

Cílem bakalářské práce je podat přehledný soubor poznatků týkajících se této problematiky. Hlavním stanoveným cílem je shrnout současné trendy v rámci diagnostiky, prevence a léčby. Práce je rozdělena do jednotlivých kapitol zaměřených na příčiny vzniku onemocnění, jeho diagnostiku, možnosti prevence a terapie. Z toho vyplývají stanovené cíle práce.

Cíl č. 1

Předložit poznatky o etiopatogenezi ovariálního selhání

Cíl č. 2

Předložit poznatky o současných možnostech diagnostiky

Cíl č. 3

Předložit poznatky o možnostech prevence

Cíl č. 4

Předložit poznatky o terapeutických možnostech

Vstupní literatura, která sloužila pro vymezení problému a získání základních informací a souvisejících faktorů byla:

CIBULA, David, ŽIVNÝ, Jaroslav, *Syndrom předčasného ovariálního selhání*, Česká gynekologie, 2000, č. 2, s. 98-102, ISSN 1803-6597

PROKOPOVÁ, Ivana, CRHA, Igor, *Předčasné ovariální selhání*, Praktická gynekologie, 2007, roč. 11, č. 4, s. 170-173

ROB, Lukáš, MARTAN, Alois, CITTERBART, Karel, et al., *Gynekologie*, 2. přepracované a doplněné vydání, Galén, 2001, 2008, ISBN 978-80-7262-501-7

ROZTOČIL, Aleš, a kol., *Moderní gynekologie*, Grada Publishing a.s., 2011, s. 528, ISBN 978-80-247-2832-2

Vyhledávání odborných textů pomocí klíčových slov bylo provedeno v období od listopadu 2012 do března 2013. Původní klíčová slova ovariální selhání, vývojové vady ovarií, diagnostika ovariálního selhání, prevence ovariálního selhání, léčba ovariálního selhání a hormony byla v rámci vyhledávací strategie postupně rozšířena o další a to kryokonzervační techniky, metody in vitro fertilizace, hormonální substituce a anti-Mülleriánský hormon.

Rešeršní činnost byla prováděna z období 2000 – 2012 pomocí databází Medvik, Medline, Pubmed, Linkos a Google scholar. Zároveň byla poslána žádost o rešerši do Národní lékařské knihovny ČR v Praze a Národního centra ošetrovatelství a nelékařských zdravotnických oborů NCO NZO v Brně. Potřebné články byly získány i ve Vědecké knihovně FN Brno.

Cílem rešeršní činnosti bylo nalézt dostatečné množství přehledových článků, odborných textů a studií pro získání přehledu k danému tématu.

1 ETIOPATOGENEZE OVARIÁLNÍHO SELHÁNÍ

V etiopatogenezi vzniku předčasného ovariálního selhání se uplatňuje několik teorií. Abychom jim porozuměli, musíme vědět, jakým způsobem vznikají a dozrávají folikuly v ovariích.

Během embryonálního vývoje prvopohlavní buňky, které vznikají ve žloutkovém váčku, migrují do základu genitální lišty. Zhruba v 10. týdnu gravidity je těchto buněk asi půl milionu a kolem 12. týdne se začínají diferencovat do primárních oocytů. Ty se postupně obklopí buňkami granulózy a vznikají tak primordiální a primární folikuly. V 16. – 20. týdnu gravidity je jich asi 6 -7 milionů a od tohoto okamžiku tento počet klesá. V době narození je jich v každém ovariu asi 600 - 700 tisíc, ve věku kolem 20 let asi 80 tisíc, v reprodukčním období ženy jich dozraje 450 - 500 (Huser a kol., 2010, s. 355).

Podle jedné z teorií se na vzniku POF uplatňuje neznámý faktor, který ovlivňuje apoptózu (tzn. programovanou buněčnou smrt) oocytů. Mechanismem apoptózy se organismus cíleně zbavuje buněk, které jsou buď poškozené, nepotřebné nebo nebezpečné. Jejím důsledkem je potom snížený počet oocytů v ovariích nebo jejich zrychlená atrezie (Huser a kol., 2010, s. 355).

Gleicher naopak tvrdí, že pro vznik menopauzy není až tak důležitý věk ženy ani počet folikulů, ale rychlost poklesu jejich počtu během života. Zásadní je proto akcelerace poklesu počtu folikulů, která nastává při asi 25 000, což má být fyziologicky ve věku 37,5 roku. V tomto období totiž začínají atrofovat i klidové folikuly. Menopauza potom nastane přibližně ve věku 51 let při poklesu folikulů pod 1000, tedy 13 let poté, co počet folikulů klesl pod 25 000. U předčasného selhání ovarií tato akcelerace začíná z dosud neznámých důvodů dříve (Gleicher, 2005, s. 28).

V současné době nejsou příčiny vzniku POF objasněny. Cibula a Živný uvádějí, že je ve více jak 50 % případů nedokážeme jasně určit. Mezi nejčastější příčiny pak zařazují autoimunitní poškození folikulárního aparátu a genetické vlivy (Cibula, Živný, 2000, s. 98-99). Jako další možné příčiny vzniku se uplatňují iatrogenní poškození a infekce (Kacerovský, 2010, s. 194).

1.1 Autoimunitní poškození

Autoimunitní poškození ovaria se zařazuje do endokrinopatií, pro které je typická přímá destrukce cílové tkáně. Na tkáni ovaria se dají zjistit lokální změny, které jsou způsobeny cizími antigeny, vlastními změněnými antigeny nebo působením toxinů či léků (Kosová a kol., 2006, s. 578-579). Hlavním důvodem autoimunitního poškození je abnormální imunitní reakce organismu (Prokopová, Crha, 2007, s. 170). Velmi často, asi ve 20 % případů, bývá POF spojeno s jiným autoimunitním onemocněním, nejčastěji s postižením štítné žlázy. Z ostatních endokrinních chorob je vyšší koincidence s Addisonovou chorobou, diabetem mellitem a nemocí hypofýzy (Goswami, 2005).

Cibula uvádí, že patologie týkající se imunitního systému ve smyslu zjištěných autoprotilátek, se dá nalézt u 31-59 % žen. Nejčastěji to jsou protilátky antithyreodiální, proti nadledvině, proti žaludečním buňkám, ovariím, antinukleární protilátky a revmatoidní faktor (Cibula, Živný, 2000, s. 99). Ze studie, která probíhala v letech 1999 – 2001 ve FN Motol vyplynulo, že výskyt protilátek proti ovariím přímo koresponduje s pozdějším selháváním ovarií. Do studie bylo zařazeno 39 dívek s primární nebo sekundární amenoreou či oligomenoreou a u všech byly prokázány protilátky proti různým strukturám ovaria (Kosová a kol., 2006, s. 578).

Dušková navíc zmiňuje vzácnou příčinu vzniku POF a to přítomnost protilátek proti FSH receptorům. V tomto případě je ovarium rezistentní na vysoké hladiny FSH, u pacientek je ale nacházeno větší množství folikulů a nevylučuje proto spontánní nebo indukovaný návrat funkce ovarií (Dušková, Stárka, 2012, s. 141).

1.2 Genetické příčiny

Genetická příčina předčasného ovariálního selhání je diagnostikována u asi 2,5-13 % žen a až u 40 % dívek s primární amenoreou (Cibula, Živný, 2000, s. 99). Rodinná zátěž se pohybuje kolem 4 %. Vyšetření potencionálního rodinného genetického zatížení je nutné vzhledem ke zvýšenému riziku pro ostatní ženy. Včasné diagnóza rodinné predispozice je tedy zásadní pro plánování těhotenství u těchto žen (Goswami, 2005).

Nejčastějšími příčinami jsou abnormality chromozomu X. Mezi ně zařazujeme Turnerův syndrom, mozaicismus 45 X, delecii a translokaci genu a syndrom fragilního X. Vzácně jsou popsány mutace autozomů, například mutace genu pro folikulostimulační hormon FSH, luteinizační hormon LH, nebo pro receptor FSH (Živný, Cibula, 2000, s. 13).

1.2.1 Turnerův syndrom, mozaika 45X

Turnerův syndrom je porucha, při které chybí nebo je defektní jeden chromozom X. V klinickém obraze se objevuje dysgeneze ovarií, která je vždy spojena s primární amenoreou, malým disproporciálním vzrůstem, mentální retardací a dalšími typickými příznaky. Velmi často toto onemocnění doprovázejí srdeční, ledvinové a autoimunitní nemoci (Neumann, Hodík, Rozsival, 2010, s. 807).

Mozaika 45X je onemocnění s přítomností monosomie X chromozomu. Důsledkem jeho chybění je akcelerace folikulární atrezie (Cibula, Živný, 2000, s. 99).

1.2.2 Delece a translokace chromozomů

Delece a translokace jsou strukturální chromozomové aberace, které se projevují vznikem lomů. Následky těchto lomů jsou závislé na tom, kolik genetického materiálu zůstane v chromozomu po této přestavbě. Pokud není zachováno normální množství genetické informace, dochází k fenotypovým projevům onemocnění (Cibula, Živný, 2000, s. 99).

1.2.3 Syndrom fragilního X

Syndrom fragilního X je onemocnění, pro které je specifická abnormalita a to fragilita v části dlouhých ramen chromozomu X. Je nejčastější genetickou příčinou mentální retardace a ženy s tímto onemocněním trpí předčasným ovariálním selháním ve 13-25 % (Cibula, Živný, 2000, s. 99). Mechanismus vzájemného propojení není známý, ale některé studie poukazují na fakt, že je potenciálně vyšší riziko vzniku předčasného selhání při zdědění fragilního X chromozomu od otce než od matky (Goswami, 2005).

1.3 Iatrogenní poškození

Iatrogenním poškozením je myšleno postižení ovarií ženy ve fertilním věku chemoterapií, radioterapií nebo operací v malé pánvi (Prokopová, Crha, 2007, s. 172).

Použití gonadotoxické léčby (chemoterapie a radioterapie) má za následek ireverzibilní poškození zárodečných buněk v ovariu. Zároveň je prokázáno, že čím je pacientka při léčbě starší, tím dříve se projeví selhání ovariální funkce. Při této léčbě dochází k předčasnému vyčerpání folikulů a výraznému úbytku oocytů. Zralé pohlavní buňky jsou přitom na tuto léčbu citlivější než buňky nezralé. Z toho vyplývá, že gonadotoxická léčba v prepubertálním období přináší méně rizik, než léčba v období puberty, adolescence a dospělosti. K projevům předčasného selhání ovarií přitom může dojít až několik let po léčbě (Šnajderová, Mardešić, Sobotka, 2004, s. 219).

1.3.1 Radioterapie

Radioterapie je významným rizikovým faktorem poškození pohlavních buněk a ovarií. Rozsah poškození závisí na radiačním poli, celkové dávce radiace, pohlaví a stupni pohlavního vývoje. Nejzhoršivější efekt má přitom celotělové ozáření v rámci přípravy na transplantaci kostní dřeně (Hudeček a kol, 2010, s. 29).

1.3.2 Chemoterapie

Vliv chemoterapie na ovaria není plně objasněn. Cytostatika zasahují do buněčného cyklu rychle se dělících buněk, mezi které patří i buňky membrána granulosa, jejichž dělení ovlivňují hypofyzární gonadotropiny. Předpokládá se, že právě gonadotropní stimulace ovlivňuje působení chemoterapeutik na ovaria. Cytostatika urychlují zánik zralých oocytů, dozrávání nezralých folikulů a snižují počet primárních folikulů. Klinicky se tento vliv projeví sekundární amenoreou nebo oligomenoreou, která se po skončení léčby může spontánně upravit. Riziko předčasného selhání ovarií závisí na použitém cytostatiku, léčebném režimu a celkové dávce (Huser a kol, 2007, s. 68).

Obnovení ovulace, menstruačního cyklu a tím i reprodukčních funkcí po ukončení chemoterapie je většinou krátkodobé vzhledem k výrazně snížené ovariální rezervě. Nástup menstruace proto není přesným ukazatelem míry poškození ovariální funkce a ženám se doporučuje gravidita co nejdříve po ukončení onkologické léčby (Huser a kol., 2010, s. 167).

1.3.3 Operativa v malé pánvi

Chirurgické výkony na ováriích nebo adnexech, které redukuje ovariální tkáň, jsou dalším významným faktorem snížené ovariální funkce. Tyto ženy mají sníženou rezervu primordiálních folikulů. Menstruační cyklus nebývá narušen, protože zbývající ovariální tkáň je schopna zvýšit produkci ovariálních hormonů. V této souvislosti může dojít k nárůstu hladin FSH a tím k rychlejšímu vyčerpání zbývajících folikulů s následným rozvojem předčasného ovariálního selhání. Proto se i ženám po operativě v malé pánvi doporučuje brzká gravidita (Huser a kol., 2010, s. 166).

Za rizikové považujeme dále ty operace, které poškozují cévní zásobení ovaria. Také elektrokoagulační techniky, které se používají při operacích endometriálních cyst, zánětlivých procesů nebo adhezivních stavů, jsou rizikové vzhledem k možnému poškození ovaria (Hudeček a kol, 2010, s. 29).

1.4 Další příčiny předčasného selhání

Mezi další možné příčiny vzniku POF jsou zařazovány vliv toxinů, virů, galaktosemie, aplazie či hypoplazie tymu (Cibula, Živný, 2000, s. 99).

V rámci toxinů a virů, které by mohly mít vliv na předčasné ovariální selhání, jsou v podezření zejména virus průšnic a toxiny vznikající při kouření cigaret (Goswami, 2005).

Galaktosemie je dědičná porucha metabolismu galaktózy. Postižený jedinec není schopen, kvůli enzymovému defektu, galaktózu využívat, ta se hromadí v organismu a působí v něm toxicky. Následkem tohoto působení je mentální retardace, poškození jater a ledvin, katarakta a u většiny žen předčasné ovariální selhání způsobené zrychlenou atrézií folikulů.

Aplazie nebo hypoplazie tymu je vzácnou příčinou POF. Jejím důsledkem je snížené množství primordiálních folikulů ve vaječniku (Cibula, Živný, 2000, s. 99).

2 DIAGNOSTIKA OVARIÁLNÍHO SELHÁNÍ

V rámci diagnostiky předčasného ovariálního selhání se doporučuje celá řada vyšetření. Do diagnostického základu se zařazuje: anamnéza, fyzikální a klinické vyšetření, hormonální screening, vyšetření karyotypu, ultrazvuk ovaríí, vyšetření případných autoimunitních onemocnění a diferenciální diagnostika (Prokopová, Crha, 2007, s. 172). V posledních letech získává své místo i vyšetření anti-Mülleriánského hormonu (Huser a kol., 2010, s. 357).

2.1 Anamnéza

Odběr anamnézy by se měl zaměřit na průběh menstruačního cyklu a jeho poruchy, dále pátráme po vegetativních projevech vyhasínající ovariální funkce, kterými jsou návaly horka a pocení, palpitace, poruchy spánku, deprese, suché sliznice. Důležité je zjištění možného poškození ovaríí radioterapií, chemoterapií či operací v malé pánvi (Prokopová, Crha, 2007, s. 172). Anamnesticky důležité je v minulosti prodělané autoimunitní onemocnění jako revmatoidní artritida, hypofunkce štítné žlázy, systémový lupus erythematoses, diabetes mellitus nebo hypofunkce nadledvin (Cibula, Živný, 2000, s. 100).

2.2 Fyzikální a klinické vyšetření

Základním klinickým příznakem je primární nebo sekundární amenorea. U primární amenorey je dominantním příznakem nepřítomnost vývoje sekundárních pohlavních znaků, může být přítomen mírný hirsutismus. U sekundární amenorey převládají příznaky klimakterického syndromu (Dušková, Stárka, 2012, s. 141).

U žen s podezřením na předčasné ovariální selhání nacházíme převážně normální gynekologický nález, ale mohou být přítomny známky snížené hladiny estrogenů. Při případném menším vzrůstu je tedy nutné vyloučit Turnerův syndrom. Zvýšená pigmentace kůže a dásní, vypadávání pubického a axilárního ochlupení, nejasné bolesti břicha, nevolnosti se ztrátou hmotnosti by měly upozornit na možnou hypofunkci nadledvin. Nedílnou součástí fyzikálního vyšetření by měla být palpace štítné žlázy (Cibula, Živný, 2000, s. 100).

2.3 Hormonální screening

Vyšetření hladiny gonadotropinů je indikováno u všech žen s amenoreou delší jak 4 měsíce při dosud pravidelných cyklech, dále u žen mladších 40 let s typickými vegetativními příznaky menopauzy, u žen s post-pill amenoreou více jak 6 měsíců po vysazení hormonální antikoncepce a samozřejmě u všech žen a dívek s primární amenoreou (Cibula, Živný, 2000, s. 100).

Spolehlivým diagnostickým údajem jsou hladiny folikulostimulačního hormonu FSH a estradiolu E2 v krvi. U žen s POF laboratorně zjistíme hladinu FSH vyšší než 40 IU/l měřeno 2x po sobě v měsíčním intervalu, hladinu luteinizačního hormonu LH vyšší jak 25 IU/l a zároveň sníženou hladinu estradiolu E2 pod 0,1 nmol/l (Prokopová, Crha, 2007, s. 172).

Tyto funkční ovariální testy odrážejí tzv. ovariální rezervu, tzn. schopnost ovarí produkovat životaschopné oocyty a měly by proto být vždy vyšetřovány souběžně. Podle novějších dat totiž mohou být hladiny FSH relativní. V praxi to popisuje situaci, kdy hodnota FSH u mladé ženy zapadá do normálního rozpětí, ale vzhledem k jejímu věku je již zvýšená. Z toho vyplývá, že hormonální hladiny je nutné vždy interpretovat s ohledem na věk ženy, protože co je v normě u čtyřicetileté ženy, je u třicetileté již zvýšené a rizikové pro vznik předčasného selhání ovarí. Alarmující je již hladina FSH kolem 10 UI/ml. Menstruační cyklus může být zcela pravidelný a ženy nemusejí mít žádné potíže. Přesto lze očekávat sníženou, nebo žádnou reakci ovarí na stimulaci. Nemusí se tedy podařit získat oocyt vhodný k oplození (Gleicher, 2005, s. 30).

Další možností jak potvrdit ztrátu schopnosti ovaria ovlivnit zpětnou vazbou hypofyzární funkci a tím hladinu FSH je měření koncentrace inhibinu. Jeho pokles pod 45 pg/l je diagnosticky významný pro sníženou rezervu ovarí (Hrehorčák, 2005, s. 32). Zejména sérová hladina inhibinu B, který je vytvářen v preantrálních folikulech, dobře koreluje s funkční rezervou folikulů v ovariu a tím nám poskytuje rychlejší a přesnější údaj o poklesu ovariální rezervy než FSH (Huser a kol., 2010, s. 357).

Při podezření na hypofunkci nadlečin je vhodné provést adrenokortikotropní test pro vyloučení Addisonovy choroby (Cibula, Živný, 2000, s. 101).

2.4 Vyšetření anti-Müllerianského hormonu

Anti-Müllerianský hormon AMH je glykoprotein, který má velký význam v diferenciaci plodů mužského a ženského pohlaví. V jeho nepřítomnosti se z Müllerových vývodů vyvíjí vejcovody, děloha a horní část pochvy. Produkce tohoto hormonu u žen začíná perinatálně, do puberty se mírně zvyšuje a v menopauze klesá k neměřitelným hodnotám. Hladiny AMH v séru se během menstruačního cyklu nemění (Petrová, 2011, s. 4).

AMH je tvořen granulózovými buňkami preantrálních a malých antrálních folikulů a jeho vysoká koncentrace potlačuje růst těchto folikulů zejména pomocí FSH. Při jeho nedostatku by docházelo k neustálé přeměně folikulů na zralé a tím k jejich předčasnému vyčerpání (Huser a kol., 2010, s. 357).

U žen s předčasným ovariálním selháním jsou sérové hladiny AMH velmi snížené nebo neměřitelné a to právě v závislosti na počtu antrálních folikulů v ovariích. Z tohoto důvodu může být stanovení hladiny anti-Müllerianského hormonu užitečným markerem pro zjištění ovariální rezervy (Goswami, 2005). Toto vyšetření má význam i pro léčbu neplodnosti v rámci cyklů asistované reprodukce, v diagnostice patologických ovariálních syndromů včetně polycystických ovaríí a granulózových buněčných nádorů (La Marca et al., 2009).

Ze studií, které probíhají od roku 2005, vyplývá, že vyšetření anti-Müllerianského hormonu může být slibným ukazatelem ovariální rezervy. Nevýhodou je to, že dosud neproběhly studie na velkých souborech, nejsou stanoveny fyziologické meze hladin pro různé věkové kategorie, variabilita hladin AMH v průběhu menstruačního cyklu a nezanedbatelné nejsou ani finanční náklady. Z toho vyplývá, že klinický přínos vyšetření AMH nebyl dosud potvrzen (Huser a kol., 2010, s. 357).

2.5 Vyšetření karyotypu a genetické poradenství

Vyšetření karyotypu je doporučeno zejména u žen mladších 30 let. Hlavním cílem je odhalení mozaiky 46 XY, se kterou je spojen vyšší výskyt gonadálních tumorů. Tento nález je pak indikací ke gonadektomii (Prokopová, Crha, 2007, s. 172). Nález aberací na chromozomu X je důležitý pro event. těhotenství, nicméně stanovení karyotypu nemá pro léčbu a sledování pacientky větší význam (Cibula, Živný, 2000, s. 100).

Genetické vyšetření je vhodné provést u všech žen, které splňují diagnostická kritéria předčasného selhání ovarií, zejména s ohledem na rodinné příslušníky. Význam má i vyšetření k vyloučení syndromu fragilního X chromozomu při zjištění mentální retardace u mužského člena rodiny (Cibula, Živný, 2000, s. 100). Podle Čepického je vhodné toto vyšetření nechat plně v kompetenci genetických poraden, nicméně poukazuje na neshodu v názorech na toto vyšetření jak mezi gynekology, tak mezi genetiky (Čepický, 2005, s. 14).

2.6 Ultrazvuk ovarií

Ultrazvuk je neinvazivní vyšetření funkčnosti ovariální tkáně. Nemá přímý vztah k prognóze onemocnění a většinou neovlivňuje léčebný postup (Cibula, Živný, 2000, s. 101).

2.6.1 Měření počtu antrálních folikulů

Nejčastěji používaným vyšetřením je měření počtu antrálních folikulů (antral follicle count, AFC), což jsou malé folikuly velikosti 2-8 mm a jejich počet u zdravé ženy koreluje s jejím věkem. Vyšetření se provádí na začátku menstruačního cyklu vaginální sondou a má především význam pro léčbu onemocnění v rámci metod asistované reprodukce. Spolehlivě předpovídá odpověď ovarií na jejich potenciální stimulaci (Huser a kol., 2010, s. 357). Jejich malý počet poukazuje na možnost předčasného stárnutí ovarií nebo rezistenci ovarií na jejich indukci (Gleicher, 2005, s. 30).

2.6.2 Měření objemu ovaria

Další vyšetřením je měření objemu ovaria (ovarian volume, OV). Ovaria se s věkem zmenšují a snižuje se zásoba oocytů, proto se měření objemu dá použít v rámci vyšetření ovariaální funkce (Gleicher, 2005, s. 30). Původně se provádělo ohraničením ovaria pomocí ultrazvukových značek a poté výpočtem jeho objemu, dnes se používá dopplerovské zobrazení, někdy s využitím 3D nebo 4D zobrazení. Opět se tato metoda využívá zejména v centrech asistované reprodukce, i když údaj samotný není prognosticky významný pro úspěch v cyklu IVF (Huser a kol., 2010, s. 357).

2.6.3 Biopsie ovarii

Biopsie ovarii pod ultrazvukovou kontrolou má relativní diagnostický význam. U žen s předčasným ovariaálním selháním lze prokázat přítomnost folikulů při biopsii až ve 20 %, nicméně tento údaj opět nemá velký význam pro prognózu onemocnění (Prokopová, Crha, 2007, s. 172).

2.7 Vyšetření autoimunitních onemocnění

Nedílnou diagnostickou součástí by mělo být vyšetření k vyloučení autoimunitního poškození jiných orgánů, zejména štítné žlázy. Imunologické vyšetření se rovněž doporučuje u Addisonovy choroby, diabetu, systémového lupu erythematoses a revmatoidní artritidy (Prokopová, Crha, 2007, s. 172). Jsou indikována tato vyšetření: thyroid-stimulating hormon TSH, protilátky proti štítné žláze, sedimentace, krevní obraz, revmatoidní faktor a antinukleární protilátky (Cibula, Živný, 2000, s. 100).

2.8 Diferenciální diagnostika

Diagnosticky je nutné odlišit další příčiny amenorey.

Graviditu vyloučíme nebo potvrdíme stanovením hladiny lidského gonadotropinu hCG.

Hypofyzární amenorea je způsobena nejčastěji adenomem produkující prolaktin nebo onemocněním, které poškozuje funkci hypofýzy.

Hypotalamická amenorea je vyvolaná stresem, hladověním, váhovým úbytkem, intenzivním cvičením nebo celkovým onemocněním. V těchto případech jsou hladiny gonadotropinů v normě nebo lehce snížené.

Pro syndrom polycystických ovarií svědčí typický ultrazvukový nález, vyšší hladiny androgenů a normální hladiny gonadotropinů (Dušková, Stárka, 2012, s. 141-142).

U pacientek s primární amenoreou musíme vyloučit poruchy pohlavní diference a poruchy vývoje. Diagnosticky je nutné potvrdit nebo vyloučit poruchy se somatickými odchylkami nebo poruchy bez somatických odchylek.

V rámci onemocnění se somatickými odchylkami je nejčastěji diagnostikován Turnerův syndrom nebo mozaika 45XO/46XX. U nemocí bez somatických odchylek můžeme diagnostikovat syndrom Rokitanský-Küster-Hauser nebo syndrom testikulární feminizace (Skřenková, Fait, 2008, s. 478).

3 MOŽNOSTI PREVENCE OVARIÁLNÍHO SELHÁNÍ

Primární prevence předčasného ovariálního selhání je prakticky nemožná, protože ve většině případů neznáme ani jeho příčinu ani neumíme identifikovat rizikovou skupinu žen.

V primární prevenci se můžeme zaměřit v zásadě jen na dvě skupiny ohrožených žen: ty, které mají rizikovou anamnézu (výskyt POF v rodině) a ty, které podstupují lékařské výkony potenciálně ohrožující ovariální rezervu (operace pro endometriózu, onkologická onemocnění). Ani zde se však nejedná o primární prevenci v pravém slova smyslu, neumíme zabránit rozvoji POF, můžeme ale předejít jeho důsledkům (ztrátě naděje na vlastní potomky) včasným uchováním ať už kryokonzervované ovariální tkáně nebo zmražených oocytů či embryí.

Vzhledem k tomu, že významným rizikovým faktorem pro vznik předčasného ovariálního selhání je iatrogenní poškození při léčbě onkologických nemocí, vznikl v posledních letech nový medicínský obor, který se zabývá touto problematikou, a to onkofertilita. Tento termín byl navržen v roce 2003 skupinou amerických odborníků na reprodukční medicínu a postupně se ujal i celosvětově. Nezabývá se prevencí onemocnění jako takového, zaměřuje se na prevenci následků onkologické léčby, zejména neplodnost žen.

Pojem onkofertilita je definován jako: „*Vývoj a klinická aplikace metod reprodukční ochrany u pacientů s onkologickým onemocněním*“ (Huser a kol., 2011, s. 92).

Mezi nejčastěji používané metody v současné době patří techniky asistované reprodukce – kryokonzervace embryí, oocytů nebo ovariální tkáně. Tam, kde nelze tyto metody použít, se využívá ochranného působení analog gonadotropních hormonů GnRh, které blokací hypofyzární zpětné vazby na ovarium udrží folikuly v primordiálním stadiu. Je prokázáno, že folikuly v tomto stadiu, jsou méně citlivé na účinky onkologické léčby (Záhumenský a kol., 2011, s. 164).

V poslední době se uplatňuje i metoda kryokonzervace nezralých oocytů s jejich pozdější in vitro maturací IVM (Záhumenský a kol., 2012, s. 175).

3.1 Kryokonzervace embryí

Kryokonzervace embryí je nejčastěji používanou metodou pro zachování plodnosti. Rutinně je využívána v cyklech in vitro fertilizace (IVF). Nevýhodou této metody je nutnost stimulace ovarií a tím posunutí onkologické léčby o 2-3 týdny, proto je nevhodná u nemocí, kde je nutno začít léčbu co nejdříve (Záhumenský a kol., 2012, s. 164). Předpokládá se, že embrya mohou být zamražena na libovolně dlouhou dobu, i když je dokázáno, že těhotenské výsledky jsou horší, než při použití čerstvých embryí.

Ve světě je popsáno těhotenství po transferu zamražených a znovu rozmražených embryí, tzv. kryoembryotransferu KET, v roce 1983, v České republice pak v roce 1994, přičemž porod prvního dítěte po KET u nás byl v roce 1996.

V posledních letech se začíná uplatňovat metoda ultrarychlého mražení tzv. vitrifikace. Při této metodě se vzorek ponoří do tekutého dusíku o teplotě -196°C a dojde tak k přechodu vzorku z tekutého do pevného stavu bez tvorby krystalů. Výsledkem této metody zamražení je vysoké procento přežitých embryí, až nad 90 %. Nezanedbatelnou výhodou vitrifikace je také menší finanční nákladnost a technická jednoduchost. Zároveň nebyl prokázán vyšší výskyt vrozených vývojových vad u dětí porozených při použití KET (Huser a kol., 2011, s. 93).

Zásadními a limitujícími podmínkami pro použití této metody jsou: časné stadium nemoci a dobrý zdravotní stav pacientky, které umožní ovariální stimulaci s následným odběrem oocytů a tím i posunutí začátku onkologické léčby. Neméně závažným, legislativním a etickým omezením, je existence partnera pacientky, který musí písemně souhlasit s poskytnutím spermií a jejich následném použití v IVF cyklu (Huser a kol., 2005, s. 7).

3.2 Kryokonzervace oocytů

Zmražení oocytů je relativně novou možností pro mladé dívky nebo ženy bez partnera. Odebírat a uchovávat lze nezralé i zralé oocyty, ale bylo prokázáno, že zralé oocyty jsou více náchylné na možné poškození při zmražení. Odběr a zmražení oocytů lze provést i bez předchozí hormonální stimulace a není proto nutné odkládat začátek onkologické terapie (Záhumenský a kol., 2012, s. 164).

Tato metoda nebyla v 90. letech 20. století moc používána, právě pro velké procento poškozených oocytů a malou úspěšnost v porovnání s kryokonzervací embryí. K významnému zlepšení výsledků došlo až s rozvojem techniky vitrifikace.

V současné době má metoda kryokonzervace oocytů vysokou úspěšnost a je pravděpodobné, že v budoucnosti postupně nahradí kryokonzervaci embryí, i vzhledem k tomu, že umožňuje posunutí mateřství u jinak zdravých žen do pozdějšího věku (Huser a kol., 2011, s. 94).

3.3 Kryokonzervace ovariální tkáně

Kryokonzervace ovariální tkáně KOT je další metoda, kterou lze použít v těch případech, kdy nelze oddálit začátek onkologické léčby. Cílem této metody je uchovat zdravou ovariální tkáň do doby, než bude žena vyléčená nebo v dlouhodobé remisi onemocnění (Huser a kol., 2011, s. 94).

Odběr ovariální tkáně se většinou provádí laparoskopicky v krátkodobé narkóze. Lze odebrat celé ovarium nebo několik vzorků tkáně pomocí bioptických kleští, přičemž nejoptimálněji se jeví odběr 2-3 vzorků tkáně z obou ovarii, které jsou ještě před kryokonzervací zpracovány na menší kousky, tzv. „cortical strips“. Před samotným zamražením a následnou autotransplantací by měly být vzorky podrobeny analýze, která by měla odhalit potenciální výskyt maligních buněk.

Následnou autotransplantaci ovariální tkáně dělíme podle místa uložení na ortotopickou a heterotopickou. Při ortotopické transplantaci ukládáme štěp do malé pánve, do ovarické fossy nebo do inaktivního ovaria. Relativní nevýhodou je větší invazivita výkonu. Při heterotopické transplantaci se štěp ukládá do podkoží, nejčastěji předloktí nebo podbřišku (Huser a kol., 2007, s. 69-71).

Touto metodou se zabývalo v posledních 10 - ti letech několik experimentálních studií. Z výsledků vyplývá, že největším problémem zůstává hypoxické poškození štěpu. Jeho minimalizace je proto důležitým faktorem pro další fungování. Ze studií zároveň vyplynulo, že funkčnost ovariálního štěpu je průměrně 210 dní. Délka fungování je závislá na míře ischemizace tkáně, velikosti transplantovaného vzorku

a věku ženy. Ve stadiu experimentu jsou i pokusy o odběr a zachování celého ovaria (Huser a kol., 2011, s. 97-98).

Na gynekologicko – porodnické klinice ve Fakultní nemocnici v Brně byl v letech 2005-2011 proveden odběr a kryokonzervace ovariální tkáně u 19 pacientek léčených pro hematologickou malignitu. Zatím nebyly (rok 2012) tyto štěpy použity k transplantaci (Huser a kol., 2012, s. 119).

I když ve studiích, které zmiňují Huser a kol., je popsána obnova funkce ovaríí a dokonce porody dětí po autotransplantaci ovariální tkáně, zůstává kryokonzervace ovariální tkáně zatím metodou experimentální (Huser a kol., 2007, s. 70-73).

3.4 Kryokonzervace nezralých oocytů

Odběr nezralých oocytů, jejich zmrazení a následná in vitro maturace IVM je další možností zachování plodnosti u mladých žen a dívek. Výhodou této metody je použití menšího množství gonadotropinů potřebných pro stimulaci ovaria k následnému odběru oocytů a tím snížení rizika vzniku hyperstimulačního ovariálního syndromu, nižší cena a menší potřeba návštěv pacientek. Nevýhodou je nižší úspěšnost ve srovnání s klasickou in vitro fertilizací IVF. Příčinou je problém v odlišení kvalitních a nekvalitních oocytů (Záhumenský a kol., 2012, s. 175-176).

3.5 Transpozice ovaríí

Transpozice ovaríí je další metodou ochrany ovariální funkce. Lze ji provést při postižení uzlin v malé pánvi, kdy je indikována radioterapie a to přesunutím ovaria s celým nervově cévním svazkem mimo radiační pole za dělohu (Šnajderová, Mardešić, Sobotka, 2004, s. 220). Operace je indikována u mladých žen do 35-40 let, lze ji provést laparotomicky i laparoskopicky, není technicky náročná a není zatížena vyšším rizikem časných komplikací. Pravděpodobnost zachování ovariální funkce se udává nad 83 %, procenta selhání ovariální funkce se značně liší a pohybují se od 12 % do 66 %.

Mezi hlavní argumenty odpůrců této metody patří riziko vzniku ovariálních metastáz a většina onkogynekologů se staví k této metodě negativně (Lubušký a kol., 2004, s. 285-286).

3.6 Použití analog gonadoliberinů

Metoda použití analog gonadoliberinů GnRH vychází z poznatků řízení hypotalamo-hypofýzárně-ovariální osy a z předpokladu, že ovarium v prepubertálním klidovém stadiu je méně citlivé na toxické působení chemoterapie. Podání analog gonadoliberinů u žen podstupujících onkologickou léčbu začíná 7-10 dní před první dávkou chemoterapie a pokračuje po celou dobu léčby. Výhodou této léčby je snadnost podání, minimální potřeba odsunutí začátku chemoterapeutické léčby a v neposlední řadě také nepotřeba partnera pro případnou kryokonzervaci embryí (Moore, 2008).

Příznivým účinkem aplikace analog GnRH je také snížení četnosti a intenzity gynekologického krvácení u onkologických pacientek, které redukuje nutnost substituce krevními deriváty. Další výhodou aplikace analog GnRH je možnost jeho kombinace s ostatními metodami ochrany ovariální funkce, hlavně kryokonzervačními technikami (Crha, Hudeček, Huser, 2011, s. 155).

Studie z posledních let ukazují, že aplikace analog GnRH snižuje riziko vzniku předčasného ovariálního selhání u méně agresivních léčebných postupů. Zároveň tyto studie prokázaly malý ochranný vliv analog gonadoliberinů při použití vysokodávkové a kombinované chemoterapie v pokročilých stádiích onkologického onemocnění (Huser a kol., 2011, s. 95).

Moore zmiňuje několik studií, které se zabývaly podáním analogu GnRH před chemoterapeutickou léčbou u různých typů malignit. Jednalo se o pacientky léčené pro Hodgkinovu chorobu, non-Hodginský lymfom a ženy s karcinomem prsu v různých stádiích nemoci a ve věku 15-50 let. Obecně lze říct, že u pacientek, které užívaly analog GnRH, byl relativně nižší výskyt chemoterapií indukované amenorey oproti pacientkám, které analog GnRH neužívaly. Z toho můžeme usuzovat, že společné podání analog gonadoliberinů spolu s chemoterapií může ochránit ovariální funkci, nicméně výsledky studií budou definitivní po ukončení dosud probíhajících randomizovaných studií (Moore, 2008).

4 TERAPEUTICKÉ MOŽNOSTI

Je potřeba si uvědomit., že léčba neplodnosti je jen jedním z aspektů POF. Rozvoj řady příznaků souvisejících s estrogenním deficitem je nejen somaticky nepříjemný, ale i velmi psychicky náročný. Proto si žena s POF zaslouhuje nejen odbornou gynekologickou péči, ale také citlivý přístup a případnou péči psychologa či psychiatra.

Léčba předčasného ovariálního selhání se rozděluje do 2 základních směrů: terapie neplodnosti a náhrada chybějících hormonů v organismu (Hudeček a kol., 2010, s. 31).

4.1 Terapie dysfertility

Léčebné možnosti, které se využívají v terapii neplodnosti, jsou techniky asistované reprodukce. U žen s předčasným selháním přichází v úvahu klasická in vitro fertilizace IVF, dále IVF s darovaným oocytem a v poslední době se zkouší využití nativních cyklů IVF (Hudeček a kol., 2010, s. 31).

4.1.1 In vitro fertilizace

Klasický stimulační cyklus u žen s předčasným selháním ovarií se vyznačuje vyšší spotřebou gonadotropinů a nižším počtem získaných oocytů. Zároveň je klinicky prokázáno nižší procento gravidit a vyšší procento časných těhotenských ztrát spolu s vyššími náklady na léčbu u žen se sníženou ovariální rezervou. Tato varianta léčby se používá u těch žen, pro které je z různých důvodů neakceptovatelné použití darovaných oocytů.

V Centru asistované reprodukce CAR Fakultní nemocnice Brno byla v letech leden 2003 až září 2004 provedena studie, která se zabývala úspěšností léčby při použití různých metod in vitro fertilizace u žen se sníženou ovariální funkcí. Jednalo se o pacientky starší 40 let a bylo provedeno 118 léčebných cyklů. Při použití klasické metody IVF byla při 38 provedených cyklech úspěšnost 7 %. Míňeno je procento klinických gravidit (Hudeček a kol., 2010, s. 31-33).

4.1.2 In vitro fertilizace s darovaným oocytem

In vitro fertilizace s darovaným oocytem a estrogen-gestagení přípravou endometria se jeví jako nejúspěšnější a nejspolehlivější metoda. Tato léčebná varianta je pro ženy akceptovatelná z několika důvodů. Dítě je geneticky příbuzné otci a žena má možnost jej donosit, porodit a sama kojit (Prokopová, Crha, 2007, s. 173; Hudeček a kol., 2010, s. 31). Úspěšnost této metody ve studii z let 2003-2004 v CAR FN Brno se pohybovala kolem 26,2 % klinických gravidit při realizaci 65 cyklů (Hudeček a kol., 2010, s. 33).

4.1.3 Nativní cyklus IVF

Nativním, nebo častěji používaným, modifikovaným nativním cyklem rozumíme cyklus IVF bez nebo s minimální stimulací ovarií. Modifikovaný nativní cyklus, tzv. mini IVF, je léčebná metoda, při které se dominantní folikul udržuje minimální dávkou FSH při současném podávání antagonistů GnRH k zábraně předčasné ovulace. Nativní cykly a jejich varianty jsou vhodné mj. pro ženy s malou ovariální rezervou a ženy po onkologické léčbě.

Při použití těchto léčebných metod je důležité ženy upozornit na pravděpodobnost více pokusů. Jejich velkou výhodou je možnost opakování každý měsíc, malá fyzická a psychická zátěž, nižší riziko ovariálního hyperstimulačního syndromu, malé množství podaných léků a tím menší množství nežádoucích účinků a celkově kratší doba stimulace. Nevýhodou je nižší účinnost oproti klasickým cyklům a vysoký počet přerušení cyklů. V procentech se úspěšnost této metody pohybuje kolem 34-43 % podle různých autorů. Zároveň se uvádí 30-50 % přerušených cyklů pro předčasnou ovulaci (Paseková, Mardešić, 2012, s. 176-178).

4.2 Hormonální terapie

Hormonální terapie se zaměřuje především na léčbu estrogen-deficitního syndromu a prevenci osteoporózy. Podává se ve formě hormonální antikoncepce nebo ve formě hormonální substituční terapie většinou v závislosti na věku léčené ženy (Prokopová, Crha, 2007, s. 173). Hormonální substituční terapie (HRT, hormone replacement therapy) je skupina preparátů, které obsahují pohlavní hormony a je určena pro léčbu

nedostatku estrogenů. V případě, že HRT obsahuje pouze estrogény, nazýváme ji estrogení substituční terapií (Fait, 2004, s. 3).

4.2.1 Terapie estrogen-deficitního syndromu

Snížená hladina estrogenů patří mezi rizikové faktory rozvoje osteoporózy. Vlivem nedostatku estrogenů dochází také k atrofizaci v oblasti genitálu, uropoetického systému, atrofii kůže, zhoršování zraku a senilní demenci. Tyto změny jsou závažnější u mladších žen (Koliba a kol., 2004, s. 43).

Exogenně dodávané estrogény zabraňují vzniku urogenitální atrofie, příznivě ovlivňují kostní metabolismus, centrální nervový systém a lipidové spektrum. Nežádoucím účinkem je zvýšené riziko tromboembolické nemoci a karcinomu prsu (Prokopová, Crha, 2007, s. 173).

4.2.2 Možnosti léčby

Estrogény se mohou podávat kontinuálně nebo cyklicky po dobu 21 dní s 7denní přestávkou. Aplikace může být perorální, perkutánní, subkutánní, transdermální, intranasální nebo vaginální. Při dlouhodobém podávání zvyšují riziko karcinomu endometria a musí se proto podávat v kombinaci s gestageny (Fait, 2004, s. 7-8). Pro hormonální terapii se téměř vždy používají tzv. přirozené estrogény v co nejnižších, ale ještě účinných dávkách (Živný, 2004, s. 284).

Gestageny se aplikují denně nebo sekvenčně 10-14 dní v 2. polovině cyklu. Při volbě preparátu musí být zohledněny věk ženy, její klinické potíže a možné kontraindikace (Fait, 2004, s. 9). V léčbě se používají syntetické gestageny, protože přirozený progesteron je při perorálním podávání rychle metabolizován a jeho biologická dostupnost je nízká.

Androgeny se podávají ojedinele a to v případech, kdy je kontraindikovaná léčba estrogény. Mají nežádoucí vedlejší účinky jako hirsutismus, akné a zvýšenou hladinu celkového cholesterolu.

Tibolon je syntetický steroid, který příznivě ovlivňuje klimakterický syndrom, denzitu kostí a nepodporuje proliferaci endometria (Živný, 2004, s. 285).

ZÁVĚR

Při sběru a následném zpracování podkladů k této přehledové práci mě překvapilo, o jak široké téma se jedná a do kolika medicínských oborů zasahuje.

Předčasné ovariální selhání je poměrně dlouhou dobu známé onemocnění, ale teprve v posledních 10-15 letech došlo k výrazným pokrokům v rámci jeho prevence a léčby. Tyto pokroky souvisí zejména s rozvojem reprodukční medicíny.

Cílem bakalářské práce bylo podat pokud možno ucelený přehled o tomto onemocnění, které postihuje značné procento žen a výrazně ovlivňuje kvalitu jejich života. Bakalářská práce je rozdělená do jednotlivých kapitol, ve kterých jsou shrnuty poznatky k jednotlivým stanoveným cílům.

Prvním cílem bylo zjistit co nejvíce o etiopatogenezi předčasného ovariálního selhání. Ze získaných informací vyplynulo, že stále platí, že ve více jak 50 % případů nejsme schopni přesně určit příčinu onemocnění. Největší zastoupení má autoimunitní poškození s abnormální imunitní reakcí organismu. Velmi často bývá spojeno s jiným autoimunitním onemocněním, nejč. postižením štítné žlázy. V poslední době se zvyšuje procento žen s ovariálním selháním v důsledku iatrogenního poškození v souvislosti s onkologickou léčbou.

Druhým cílem bylo podat přehled o možnostech diagnostiky tohoto onemocnění. Do klasického standardu patří odběr anamnézy, fyzikální a klinické vyšetření a hormonální screening. Právě opakované a souběžné vyšetření hladin FSH a E2 se považuje za spolehlivý diagnostický údaj. V poslední době se začínají prosazovat i další metody a to stanovení hladin anti-Mülleriánského hormonu a ultrazvuk ovaríí. Vyšetření hladin anti-Mülleriánského hormonu se do budoucna jeví jako užitečný údaj při stanovování ovariální rezervy, nicméně jeho přínos musí teprve potvrdit klinické studie na velkých souborech. Ultrazvuk ovaríí má pak své zastoupení především při léčbě neplodnosti. Do doplňujících vyšetření lze zařadit vyšetření karyotypu, genetické poradenství, vyšetření autoimunitních nemocí a samozřejmě diferenciální diagnostika.

Třetím cílem bylo zjistit, zda jsou nějaké možnosti prevence předčasného ovariálního selhání. Ze získaných informací vyplývá, že v současné době nejde o prevenci nemoci samotné, ale o snahu zachovat fertilitu žen podstupujících onkologickou léčbu. Protože se jedná o poměrně obsáhlou problematiku, vznikl nový medicínský obor, který se jí zabývá. Byl pojmenován onkofertilita. Metody, které tento obor využívá, jsou převážně techniky asistované reprodukce. Nejčastěji používanou variantou je kryokonzervace embryí. Tam, kde nelze čekat na stimulaci ovarií, případně žena nemá partnera, připadá v úvahu kryokonzervace oocytů. V rámci experimentálních metod posledních let se zkouší kryokonzervace ovariální tkáně a nezralých oocytů. Tam, kde nelze použít metody IVF, nebo v kombinaci s nimi, se využívá metoda podání analog gonadoliberinů. Ze studií, které se aplikací analog gonadoliberinů zabývaly, vyplynulo, že tato léčba má ochranný vliv na ovaria při použití méně agresivních chemoterapeutických postupů, nicméně se čeká na závěry z dosud probíhajících randomizovaných studií. V současné době skoro nepoužívanou, ale stále platnou možností ochrany ovarií je jejich transpozice před plánovanou radioterapií.

Posledním cílem bylo zjistit možnosti léčby. Dá se říct, že terapie ovariálního selhání zahrnuje dvě oblasti, léčbu neplodnosti a doplnění chybějících hormonů v organismu. V rámci léčby neplodnosti se opět využívají metody asistované reprodukce. Jako nejvíce úspěšná se jeví in vitro fertilizace s darovaným oocytem. Klasická in vitro fertilizace naráží na problém snížené ovariální odpovědi na stimulaci. V posledních letech se zkouší použití nativních nebo modifikovaných nativních cyklů se žádnou nebo minimální stimulací. Hormonální terapie se podává ve formě hormonální antikoncepce nebo hormonální substituce a zaměřuje se zejména na prevenci osteoporózy a léčbu estrogen-deficitního syndromu.

POUŽITÁ LITERATURA

1. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica* [online]. 2012, roč. 91, č. 11 [cit. 2012-11-28]. ISSN 00016349. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0412.2012.01471.x>
2. CIBULA, David a Jaroslav ŽIVNÝ. 2000. Syndrom předčasného ovariálního selhání. *Česká gynekologie*, roč. 65, č. 2, s. 98-102. ISSN: 1210-7832.
3. CRHA, Igor, Robert HUDEČEK a Martin HUSER. 2011. Analoga gonadoliberinu v léčbě infertility. *Praktická gynekologie*, roč. 15, č. 3-4, s. 152-156. ISSN: 1211-6645.
4. ČEPICKÝ, Pavel, Karel DVORÁK, Tomáš FAIT et al. 2002. Doporučení k diagnostice a terapii poruch menstruačního cyklu. *Česká gynekologie*, roč. 67, č. 3, s. 168-171. ISSN: 1210-7832.
5. ČEPICKÝ, Pavel. 2005. Předčasné ovariální selhání: [komentář]. *Gynekologie po promoci*, roč. 5, č. 2, s. 14-15. ISSN: 1213-2578.
6. DUŠKOVÁ, Michaela a Luboslav STÁRKA. 2012. Předčasné ovariální selhání - primární ovariální insuficience. *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa*, roč. 15, č. 2, s. 139-144. ISSN: 1211-9326.
7. FAIT, Tomáš. 2003. Klimakterium a hormonální substituční terapie. In: *Moderní babičtví*. Praha: Levret, [2003]-. 2004, č. 3, s. 3-12. ISSN: 1214-5572.
8. GLEICHER, Norbert. 2005. Lze v případě stárnutí ovarií mluvit o normě?. *Gynekologie po promoci*, roč. 5, č. 4, s. 28-31. ISSN: 1213-2578.
9. GOSWAMI, D. Premature ovarian failure. *Human Reproduction Update* [online]. 2005-04-29, roč. 11, č. 4, s. 391-410 [cit. 2012-11-28]. ISSN 1355-4786. DOI:

10.1093/humupd/dmi012. Dostupné z:
<http://humupd.oupjournals.org/cgi/doi/10.1093/humupd/dmi012>

10. HREHORČÁK, Martin. 2005. Problém stárnutí ovarií: [komentář k článku: "Lze v případě stárnutí ovarií mluvit o normě?" ze str. 28-31]. *Gynekologie po promoci*, roč. 5, č. 4, s. 32-33. ISSN: 1213-2578.
11. HUDEČEK, Robert, Iva PROKOPOVÁ, Miroslava SVITEKOVÁ a Renáta KRAJČOVIČOVÁ. 2010. Terapeutické možnosti asistované reprodukce u pacientek se sníženou ovariální rezervou. *Praktická gynekologie*, roč. 14, č. 1, s. 26-35. ISSN: 1211-6645.
12. HUSER, Martin, E. JURÁNKOVÁ, Igor CRHA et al. 2007. Kryokonzervace ovariální tkáně - šance na záchranu fertility žen s nádorovým onemocněním. *Česká gynekologie*, roč. 72, č. 1, s. 68-73. ISSN: 1210-7832.
13. HUSER, Martin, H. VIŠŇOVÁ, Pavel VENTRUBA et al. 2005. Možnosti ochrany reprodukčních funkcí u žen podstupujících chemoterapii pro hematologickou malignitu. *Praktická gynekologie*, roč. 9, č. 1, s. 6-8. ISSN: 1211-6645.
14. HUSER, Martin, Igor CRHA a Pavel VENTRUBA. 2011. Onkofertilita - nový směr reprodukční medicíny. *Česká gynekologie*, roč. 76, č. 2, s. 91-99. ISSN: 1210-7832.
15. HUSER, Martin, Igor CRHA, Jana ŽÁKOVÁ a Pavel VENTRUBA. 2010. Proces reprodukčního stárnutí ženy - jeho příčiny a možnosti ovlivnění v praxi. *Česká gynekologie*, roč. 75, č. 4, s. 353-358. ISSN: 1210-7832.
16. HUSER, Martin, Jana ŽÁKOVÁ, Igor CRHA et al. 2012. Kryokonzervace ovariální tkáně u onkologických pacientek - 6 let klinických zkušeností. *Česká gynekologie*, roč. 77, č. 2, s. 118-126. ISSN: 1210-7832.

17. HUSER, Martin, Lenka ŠMARDOVÁ, Pavel VENTRUBA a Jiří MAYER. 2010. Vliv onkologické léčby na lidskou reprodukci. *Klinická onkologie*, roč. 23, č. 3, s. 165-170. ISSN: 0862-495X.
18. KACEROVSKÝ, Marian. 2010. Předčasné ovariální selhání - synopse. *Gynekolog*, roč. 19, č. 5, s. 194. ISSN: 1210-1133.
19. KOLIBA, Peter, Zdenka DANČÍKOVÁ, Libor ŠEVČÍK a Jaroslav KLÁT. 2004. Místo hormonální substituční léčby u pacientek léčených pro zhoubný nádor ovaria. *Praktická gynekologie*, č. 4, s. 43-45. ISSN: 1211-6645.
20. KOSOVÁ, Hana, Jan HOŘEJŠÍ, Jindřich MARTÍNEK a M. VESELÁ. 2006. Autoimunitní poškození ovarií u dospívajících dívek. *Časopis lékařů českých*, roč. 145, č. 7, s. 578-581. ISSN: 0008-7335.
21. LA MARCA, A., F. J. BROEKMANS, A. VOLPE, B.C. FAUSER a N.S. MACKLON. 2009. Anti-Mullerian hormone (AMH): what do we still need to know?. *Human Reproduction* [online]. 2009-08-14, roč. 24, č. 9, s. 2264-2275 [cit. 2012-11-28]. ISSN 0268-1161. DOI: 10.1093/humrep/dep210. Dostupné z: <http://www.humrep.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/humrep/dep210>
22. LUBUŠKÝ, Marek, M. KUDELA, Daniel LUBUŠKÝ et al. 2004. Přínos a rizika transpozice ovarií u mladých žen s ca cervicis uteri. *Česká gynekologie*, roč. 69, č. 4, s. 283-286. ISSN: 1210-7832.
23. MOORE, Halle C. F. Ovariální selhání po chemoterapii karcinomu prsu a role analogů gonadotropin uvolňujícího hormonu při ochraně ovariální funkce. *Linkos* [online]. Copyright 2013 - ČOS ČLS JEP [cit. 2013-02-10]. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/asco/chapter/ovarialni-selhani-po-chemoterapii-karcinomu-prsu-a-role-analogu-gonadotropin-uvolnujiciho-hormonu-pri-ochrane-ovarialni-funkce/>

24. NEUMANN, David, Karel HODÍK a Pavel ROZSÍVAL. 2010. Turnerův syndrom. Variabilní klinický obraz haploinsuficience pseudoautosomálních genů a funkční disomie přirozeně inaktivovaných genů na X-chromosomu. *Postgraduální medicína*, roč. 12, č. 7, s. 807-816. ISSN: 1212-4184.
25. PASEKOVÁ, Vladimíra a Tonko MARDEŠIĆ. 2012. Možnosti IVF v nativním cyklu. *Česká gynekologie*, roč. 77, č. 2, s. 175-178. ISSN: 1210-7832.
26. PETROVÁ, Pavla. 2011. Anti Müllerian hormon. *FONS*, roč. 21, č. 4, s. 10-12. ISSN: 1211-7137.
27. PRESL, J. 1994. Skryté ovariální selhání a idiopatická sterilita. *Česká gynekologie*, roč. 59, č. 5, s. 281. ISSN: 1210-7832.
28. PROKOPOVÁ, Ivana a Igor CRHA. 2007. Předčasné ovariální selhání. *Praktická gynekologie*, roč. 11, č. 4, s. 170-173. ISSN: 1211-6645.
29. ROZTOČIL, Aleš et al. 2011. *Moderní gynekologie*, Grada Publishing a.s., s. 528, ISBN 978-80-247-2832-2
30. SKŘENKOVÁ, Jana a Tomáš FAIT. 2008. Primární amenorea - diferenciální diagnostika. *Moderní gynekologie a porodnictví*, roč. 17, č. 4, s. 477-479. ISSN: 1211-1058.
31. ŠNAJDEROVÁ, Marta, Tonko MARDEŠIĆ a Vladimír SOBOTKA. 2004. Gonadotoxická léčba a ochrana reprodukčních funkcí: Klinická andrologie a sexuologie. *Postgraduální medicína*, roč. 6, č. 2, s. 219-222. ISSN: 1212-4184.
32. ZÁHUMENSKÝ, Jozef, Eduard KUČERA, T. KOSOVÁ et al. 2012. Medicínské, právní a etické aspekty zachování fertility u onkologických pacientek. *Česká gynekologie*, roč. 77, č. 2, s. 163-166. ISSN: 1210-7832.

33. ZÁHUMENSKÝ, Jozef, Peter FELDMÁR, Eduard KUČERA et al. 2012. Reprodukční funkce u onkologických pacientek. *Klinická onkologie*, roč. 25, č. 3, s. 173-177. ISSN: 0862-495X.
34. ŽIVNÝ, Jaroslav. 2004. Stárnutí ženy a hormonální substituční terapie. *Interní medicína pro praxi*, roč. 6, č. 8, s. 403-409. ISSN: 1212-7299.

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

AFC - antral follicle count – počet antrálních folikulů

AMH – anti-Mülleriánský hormon

CAR – Centrum asistované reprodukce

E2 – estradiol

FSH – folikulostimulační hormon

GnRh – gonadotropin-releasing hormon – gonadotropiny uvolňující hormon

hCG – lidský choriogonadotropin

HRT - hormone replacement therapy – hormonální substituční terapie

IVF – in vitro fertilizace

IVM – in vitro maturace

KET – kryoembryotransfer

KOT - kryokonzervace ovariální tkáně

LH – luteinizační hormon

NCO NZO – Národní centrum ošetrovatelství a nelékařských zdravotnických oborů

OV - ovarian volume – objem ovaria

POF – premature ovarian failure - předčasné ovariální selhání

TSH - thyroid-stimulating hormon – hormon stimulující štítnou žlázu