

Univerzita Palackého v Olomouci
Přírodovědecká fakulta
Katedra zoologie a ornitologická laboratoř



Rizika spjatá s asistovanou reprodukcí

Bakalářská práce

Anna Ryšková

Studijní program: Biologie
Studijní obor: Biologie a ekologie
Forma studia: Prezenční

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala sama, s pomocí mé vedoucí paní RNDr. Ivany Fellnerové, PhD. a citované literatury.

V Olomouci dne

Podpis

PODĚKOVÁNÍ

Tímto bych chtěla poděkovat paní RNDr. Ivaně Fellnerové, Ph.D. za odborné vedení mé bakalářské práce, poskytnutí literatury a cenných rad. Dále bych chtěla poděkovat mé rodině a příteli Danielovi za to, že při mně po celou dobu studia stáli a byli mi velkou oporou. V neposlední řadě děkuji všem mým přátelům z oboru Biologie a ekologie za vytvoření toho nejlepšího kolektivu a vzájemnou podporu během celého studia.

BIBLIOGRAFICKÁ IDENTIFIKACE

Jméno a příjmení: Anna Ryšková

Název práce: Rizika spjatá s asistovanou reprodukcí

Typ práce: Bakalářská

Pracoviště: Katedra zoologie a ornitologická laboratoř PŘF UP

Vedoucí práce: RNDr. Ivana Fellnerová, PhD.

Rok obhajoby: 2021

ABSTRAKT

Reprodukční medicína se stala rychle se rozvíjejícím oborem, který primárně slouží k léčbě neplodnosti a pomáhá sterilním párům pomocí speciálních metod k založení vlastní rodiny. Cílem této bakalářské práce je na základě odborných studií shrnout formou literární rešerše nejčastěji se vyskytující i více specifická rizika, která mohou v důsledku asistované reprodukce nastat. I když jde vývoj v oblasti reprodukční medicíny stále kupředu, rizika vyvolaná v důsledku léčby, by neměla být opomíjena. Relativně častou komplikací nastávající v důsledku kontrolované stimulace ovarií je ovariální hyperstimulační syndrom. Ženy podstupující umělé oplodnění také ohrožuje vznik těhotenství ektopického či heterotopického. Avšak zásadním problémem je těhotenství vícečetné, které ovlivňuje celkový zdravotní stav ženy, a také vyvíjejících se plodů. V důsledku toho nastávají předčasné porody, novorozenci mají nízkou porodní váhu a jsou náchylnější k dalším onemocněním. Vrozené vývojové vady dětí narozených pomocí metod asistované reprodukce jsou rovněž zastoupeny častěji, než je tomu u dětí počatých přirozenou cestou. Aby byla úspěšnost těhotenství co nejvyšší, je nutné po celou dobu sledovat zdravotní stav těhotné ženy a stejná pozornost by měla být věnována také jejímu plodu.

Klíčová slova: asistovaná reprodukce, rizika, vícečetná těhotenství, OHSS, předčasný porod

Počet stran: 78

Jazyk: český

BIBLIOGRAPHICAL IDENTIFICATION

First name and surname: Anna Ryšková

Title: Risks Associated with Assisted Reproduction

Type of thesis: Bachelor

Workplace: Department of zoology PřF UP

Supervisor: RNDr. Ivana Fellnerová, PhD.

Year of defense: 2021

ABSTRACT

Reproductive medicine has become a rapidly developing field which primarily serves as a treatment of infertility and with the use of special technologies helps infertile couples to achieve their own family. Based on scientific studies, the aim of this bachelor thesis is to summarize the most common risks as well as more specific complications resulting from assisted reproduction. Even if the progress in the field of reproductive medicine is still moving forward, the consequences of the treatment should not be neglected. Relatively common complication induced by controlled ovarian stimulation is an ovarian hyperstimulation syndrome. Women who undergo IVF are in the risk of ectopic or heterotopic pregnancy. However, multiple pregnancy is still the biggest problem affecting an overall health condition of the woman as well as her foetuses. The results of the multiple pregnancy are preterm births, low weights of newborns and there is a higher rate of their morbidity. Congenital malformations are also more common for these children in comparison with children who were conceived spontaneously. It is necessary to control the health condition of the pregnant woman the whole time of her gravidity and the same attention should be given to the foetus.

Keywords: Assisted Reproduction, Risks, Multiple Pregnancies, OHSS, Preterm Birth

Number of pages: 78

Language: czech

OBSAH

1.	Úvod	7
2.	Cíle práce	8
3.	Přehled reprodukční fyziologie ženy	9
3.1	Sekrece pohlavních hormonů a menstruační cyklus	9
4.	Neplodnost	11
4.1	Neplodnost u ženy	11
4.2	Neplodnost u muže	13
5.	Asistovaná reprodukce	15
5.1	Přehled a popis metod asistované reprodukce	15
5.1.1	Arteficiální inseminace (AI)	15
5.1.2	Ovariální stimulace (OS)	16
5.1.3	<i>In vitro</i> fertilizace a embryotransfer (IVF-ET)	18
5.1.4	Kryokonzervace spermií, oocytů a embryí	21
5.1.5	Preimplantační genetická vyšetření	21
6.	Rizika spjatá s asistovanou reprodukcí	23
6.1	Rizika plynoucí z intrauterinní inseminace	24
6.1.1	Rizika spjatá s procesem inseminace	24
6.1.2	Rizika vícečetného těhotenství	24
6.1.3	Rizika vrozených vývojových vad	31
6.2	Rizika <i>in vitro</i> fertilizace a embryotransferu	32
6.2.1	Rizika spjatá s kontrolovanou ovariální hyperstimulací (COH)	33
6.2.2	Komplikace spjaté s odběrem gamet	38
6.2.3	Rizika intracytoplazmatické injekce spermií	40
6.2.4	Rizika spojená s embryotransferem	42
6.2.5	Rizika kryokonzervace a kryoembryotransferu (KET)	49
7.	Etika a právo v AR	52
7.1	Problematika náhradního mateřství	52
7.2	Etická rizika kryokonzervace embryí	53
7.3	Etické aspekty metody ICSI	54
8.	Závěr	56
9.	Seznam použitých zkratk	58
10.	Seznam použité literatury	60

1. Úvod

Velké množství párů je v dnešní době postiženo závažným problémem, který neovlivňuje pouze fyzickou kondici jedinců, ale má také vliv na jejich psychickou stránku. Řekne-li se slovo neplodnost, mnoho lidí si zajisté ani neuvědomí, jak velkého rozsahu tato komplikace dosahuje. V globálním měřítku trpí neplodností 8–12 % párů a v České republice dokonce každý sedmý pár. Vědci navíc předpokládají, že v budoucnosti neplodných lidí ještě přibude. Otázka zní, co je příčinou tohoto trendu, zda se dá nějak řešit nebo je-li možné mu zcela zamezit. Centra asistované reprodukce přinášejí alespoň částečnou odpověď, jelikož zde specializovaní odborníci pomáhají k založení rodiny osobám, kterým je v důsledku neplodnosti znemožněno mít přirozenou cestou vlastního potomka.

Od roku 1978, kdy se pomocí metody *in vitro* fertilizace narodila první žena, uplynulo již mnoho let a za tu dobu se asistovaná reprodukce (AR) stala jakousi první pomocí v řešení neplodnosti. Zavedení speciálnějších metod jako je kryoembryotransfer nebo intracytoplazmatická injekce navíc zvýšilo procentuální úspěšnost mimotělního oplození. Nicméně, i když se o metodách AR hovoří většinou pozitivně, existují četná rizika, ovlivňující zdravotní stav ženy i plodu. Komplikace plynoucí z metod asistované reprodukce by rozhodně neměly být přehlíženy a opomíjeny. V každém případě by se měl pár, který hodlá o AR zažádat, připravit na to, že proces nemusí být vždy úspěšný a většinou se neobejde bez komplikací. Může dojít k samovolnému potratu plodu nebo umělému přerušení těhotenství v případě nepříznivého vývoje, jenž by mohl být pro ženu život ohrožující. Také rizika pro vyvíjející se embryo, mohou mít trvalé následky například formou vrozených vývojových vad.

Cílem této bakalářské práce je, na základě odborných vědeckých poznatků, poskytnout přehled nejčastěji se vyskytujících, ale i méně častých rizik, která mohou vznikat u ženy po podstoupení léčby. Popsány budou rovněž možné komplikace objevující se u vyvíjejících se plodů a novorozenců. Ačkoli budou v této práci zmíněna především zdravotní rizika, je nutné poznamenat, že se ve vztahu k AR se vyskytuje aktuálně i mnoho etických či právních otázek a některé z nich budou popsány v rámci poslední kapitoly.

2. Cíle práce

Cílem této bakalářské práce je s použitím dostupné literatury vypracovat literární rešerši na téma rizika spjatá s asistovanou reprodukcí.

Základní cíle:

1. V úvodní části zpracovat základní problematiku lidské neplodnosti.
2. Poskytnout přehled aktuálně používaných metod asistované reprodukce.
3. Popsat potenciální rizika, která vznikají u žen po podstoupení léčebného procesu.
4. Popsat komplikace objevující se u vyvíjejících se plodů a v raných stádiích života po narození.

3. Přehled reprodukční fyziologie ženy

Proces tvorby pohlavních buněk ženy se nazývá oogeneze a probíhá postupným vývojem buněk oogonií. Během prvních tří měsíců zárodečného vývoje vzniká 6–7 milionů primordiálních folikulů uložených v kůře ovarii. Počet primordiálních folikulů se však postupem vývoje postupně snižuje a před narozením jich zůstává asi 1–2 miliony. Vajíčka v primordiálních folikulech vstupují během osmého až třináctého týdne vývoje plodu do prvního meiotického dělení, kdy se zastaví v profázi působením inhibičního faktoru. Tyto primární oocyty setrvávají v profázi až do nástupu puberty. Teprve když žena začne ovulovat, tak je v rámci každého cyklu u jednoho vajíčka dokončeno první meiotické dělení. Druhé meiotické dělení je zastaveno v metafázi a může pokračovat pouze po oplození spermií (Trojan *et al.*, 2003).

3.1 Sekrece pohlavních hormonů a menstruační cyklus

Hlavními orgány podílejícími se na sekreci hormonů u ženy jsou hypothalamus, adenohipofýza a ovaria. Tyto tři orgány produkují většinu hormonů hrajících roli v menstruačním cyklu ženy. Menstruační cyklus se dělí na tři fáze: folikulární, ovulační a luteální (URL 1). Zásadní funkcí hypothalamu je produkce GnRH, který se dostává do adenohipofýzy, v níž se váže na specifické receptory a aktivuje tak tvorbu folikulostimulačního (FSH) a luteinizačního hormonu (LH). V ovarii se tvoří vlivem FSH a LH estrogény (stimulují ovulaci), gestageny (růst endometria) a androgeny (Trojan *et al.*, 2003; Rob *et al.*, 2012). **Folikulární fáze** začíná prvním dnem menstruace a trvá 10–14 dní do doby, než je sekretován luteinizační hormon. GnRH produkovaný hypothalamem aktivuje v adenohipofýze folikulostimulační hormon, který ovlivní vývoj několika folikulů s vajíčky v ovarii. Pouze jeden folikul však roste, dozrává a produkuje estradiol. Tento hormon svým působením snižuje v krvi množství FSH a děložní sliznice se připravuje na možnou nidaci oplozeného vajíčka (URL 1). **Ovulační fáze** nastává kolem 14. dne cyklu. Z adenohipofýzy je uvolněno velké množství LH, a tím je indukována ovulace, kdy je vajíčko uvolněno z Graafova folikulu do vejcovodu (URL 1). **Fáze luteální** následuje po ovulační fázi a trvá 12–16 dní, tj. do prvního dne následující menstruace. Folikulární buňky z prasklého Graafova folikulu začnou vytvářet lutein vlivem LH a tvoří se *corpus luteum* (žluté tělísko). Žluté tělísko sekretuje hormon progesteron (příprava děložní sliznice na nidaci) a estradiol, což utlumuje produkci FSH a LH (nedochází ke zrání dalšího folikulu).

Pokud nedojde k oplození vajíčka, žluté tělísko zaniká a produkce FSH a LH je obnovena, čímž je zahájen nový cyklus (URL 1; Trojan *et al.*, 2003; Rob *et al.*, 2012).

4. Neplodnost

Neplodnost neboli sterilita je dnes velmi rozšířeným problémem, s nímž se musí potýkat stále více lidí. V návaznosti na téma neplodnosti je pak nutné rozlišovat dva základní pojmy, s nimiž se neplodnost pojí. Termínem sterilita je označena neplodnost v pravém slova smyslu, tzn. neschopnost ženy otěhotnět ani po roce pravidelného nechráněného sexuálního styku, zatímco termínem infertilita je označen stav, kdy žena sice otěhotní, ale není schopna dítě donosit (Řežábek, 2018). WHO navíc ještě rozlišuje primární a sekundární neplodnost. Primární neplodností je míněn stav, kdy žena není schopna otěhotnět během jednoho roku, aniž by používala jakýkoliv typ antikoncepce, přičemž v minulosti těhotná nikdy nebyla. Sekundární neplodností je označována situace, kdy k úspěšnému těhotenství v minulosti došlo, avšak k opětovnému zdárnému těhotenství nedochází (URL 2). Vyjádřeno procentuálně, problematika neplodnosti je asi v 50 % na straně ženy, u mužů je to kolem 40 %. Případů, kdy jsou oba partneři neplodní, je asi 20 %. U 10 % pacientů nelze konkrétně stanovit příčina jejich sterility (Řežábek, 2018). Celosvětově je postiženo neplodností asi 8–12 % párů v reprodukčním věku (Ombelet *et al.*, 2008). Konkrétně v České republice je neplodný asi každý sedmý pár (URL 3). Je-li dvojice přesvědčená, že chce neplodnost řešit pomocí asistované reprodukce, dojde nejprve ke vstupní konzultaci na konkrétní reprodukční klinice, kde se stanoví příslušná diagnóza, a poté se nastaví vhodný typ léčby.

4.1 Neplodnost u ženy

Příčiny neplodnosti u ženy, primární i sekundární, mohou být různé. Například Řežábek (2018) rozděluje neplodnosti ženy dle etiologie na: vrozené, morfologicky podmíněné, hormonální, imunologické, infekční, psychogenní, související s jiným onemocněním, idiopatické či sterilitu z vyčerpání ovarií. Za nejběžnější faktory sterility se pak obecně považují právě problémy ovariální, tubární, endometrióza či děložní abnormality. Velkou komplikací se také stává konstatní odkládání těhotenství až do pokročilého věku (Adamson & Baker, 2003). Méně častými důvody sterility (infertility) jsou faktory imunologické, cervikální a infekční (Shushan & Schenker, 1992). Infekce, vyvolávána nejčastěji bakteriemi *Chlamydia trachomatis* nebo *Neisseria gonorrhoeae*, může u žen způsobit závažné onemocnění označované jako hluboký zánět pánevní. Postupné šíření bakterií z pochvy do dělohy, vejcovodů a vaječníků, způsobuje poškození

reprodukčních orgánů, což může mít za následek chronickou bolest, nemožnost otěhotnění nebo ektopické těhotenství (Tao *et al.*, 2018).

Ovariální faktor

Je-li příčinou neplodnosti ovariální faktor, u ženy nedochází k ovulaci vůbec (anovulace), nebo je ovulace nepravidelná (oligoovulace). Indikátorem ovariálních problémů je pak menstruace, ke které nemusí docházet vůbec, nebo je naopak nezvykle častá (Adamson & Baker, 2003). Polycystický ovariální syndrom (PCOS) je také značnou komplikací, znemožňující otěhotnění. V důsledku syndromu polycystických ovarii je u žen zvýšená koncentrace mužských pohlavních hormonů (androgenů) a ve vaječnicích se vyskytuje větší množství folikulů s nezralými vajíčky, která se neuvolňují. V důsledku toho mohou být vaječníky zvětšené (Mustafa *et al.*, 2019).

Tubární faktor

Pokud je zdrojem sterility faktor tubární, je zpravidla příčinou infekce vejcovodů, což má za následek jejich neprůchodnost a oplození je nemožné. Infekce a následné zablokování vejcovodů bývá zapříčiněno bakteriemi jako je již zmiňovaná *Chlamydia trachomatis* nebo *Neisseria gonorrhoeae*. Tyto bakterie se přenášejí sexuálním kontaktem, a proto se tento problém může vyskytovat častěji u žen promiskuitních (Mårdh, 2004; Tao *et al.*, 2018).

Endometrióza

Jedním z nejběžnějších, ale také poměrně vážných onemocnění žen v reprodukčním věku, je endometrióza. Příznakem tohoto onemocnění je přítomnost endometriálních buněk mimo dutinu děložní. Endometrióza se projevuje bolestivou menstruací (dysmenorrhea), častým spottingem nebo slabým krvácením před očekávanou menstruací. Udává se, že 30–50 % žen je v důsledku endometriózy neplodných (Holoch *et al.*, 2010).

Děložní abnormality

Mezi nejčastější děložní abnormality ovlivňující sterilitu (infertilitu), patří děložní polypy (útvary rostoucí z endometria, které mohou čnít do děložního hrdla nebo být přítomny přímo v děložní dutině), submukózní myomy či intrauterinní adheze (děložní srůsty) (Fatemi *et al.*, 2010). Zvláštní vrozenou vývojovou vadou dělohy je *uterus septus*, kdy během ontogenetického vývoje dochází k tvorbě přepážky a děloha je takto částečně nebo zcela zdvojená. V některých případech se vyvíjejí dělohy dvě (Krupičková, 2019).

Imunologický a genetický faktor

Dalšími dvěma faktory ovlivňujícími zdárné početí je faktor imunologický a genetický. Genetické vady, které vedou k neplodnosti, zahrnují chromozomální abnormality jako jsou například delece, duplikace, aj. Mutacemi mohou být zasaženy klíčové geny, podílející se na řízení biologických procesů jako je oogeneze, udržování ovariální rezervy, hormonální signalizace nebo vývoj ženských pohlavních orgánů (Yatsenko & Rajkovic, 2019). V případě imunologického faktoru si tělo ženy vytváří protilátky proti spermiím (antisperm antibodies; ASA) či vlastním vajíčkům (Shushan & Schenker, 1992). Tyto protilátky jsou detekovatelné v krvi, spermatu, folikulární tekutině, a také v cervikovaginálním sekretu. ASA znemožňují svým působením pohyblivost spermií a následné oplození oocyty (Mahdi *et al.*, 2012).

4.2 Neplodnost u muže

Vývoj mužských gamet probíhá v procesu spermatogeneze, kdy dochází k tvorbě spermií ve varlatech a následnému hromadění v nadvarlatech, kde dozrávají a získávají schopnost pohybu. Celkově trvá tvorba spermií 74 dní a je regulována hormony androgeny a gonadotropiny (Řežábek, 2018). Stejně jako tomu bylo u ženských faktorů, také u mužů mohou být problémy spojovány s anatomickými vadami či genetickými faktory. Příčiny mužské neplodnosti se rozdělují do tří kategorií: pretestikulární, testikulární a posttestikulární. Důvody sterility v polovině případů nejsou známy, mohou mít původ vrozených vad, nebo se může jednat o neplodnost získanou např. stylem života. Mužům se doporučuje vyšetření pomocí spermioqramu, což je metoda, která slouží k odhalení spermatických abnormalit (Poongothai, 2009).

Pretestikulární příčiny

U pretestikulárních příčin se jedná zejména o hypogonadotropický hypogonadismus, což je onemocnění způsobující nefunkčnost pohlavních žláz, a s tím spojenou tvorbu pohlavních hormonů. Dále jsou zde zahrnuty poruchy koitální např. erektilní dysfunkce nebo jiné specifické potíže jako je retrográdní ejakulace, přičemž jediným možným řešením tohoto problému, je metoda IVF (Krausz, 2010).

Testikulární příčiny

Testikulární příčiny neplodnosti mají většinou různý původ, a také jejich rozdělování je variabilní. Například De Kretser (1997) rozděluje faktory neplodnosti na genetické (Klinefelterův syndrom, mikrodelece na chromozomu Y), vrozené, infekční (orchitida), vaskulární (torze, varikokéla) a imunologické. Friedman & Dull (2012) rozdělují testikulární poruchy podobným způsobem na vrozené a získané. Mezi vrozené příčiny je zařazen anorchismus, kryptorchismus či genetické poruchy. Získanými testikulárními poruchami se rozumí například testikulární torze, orchitida (zánět varlat), problémy po chirurgickém zákroku nebo varikokéla. V případě varikokély dochází ke zduření a otoku žilní pleteně, která odvádí krev z varlat, nadvarlat a šourku, což způsobuje bolest a sníženou produkci spermatu. Opomenuty by neměly být také faktory vnější, které ovlivňují spermatogenezi. Zde se řadí například teplota těla, chemoterapie, užívání drog nebo různé typy škodlivého záření (De Kretser, 1997; Friedman & Dull, 2012). Řežábek (2018) řadí mezi testikulární poruchy neplodnosti také vliv nádorů, tvorbu spermií neschopných oplození jako jsou např. spermie nepohyblivé, s defekty akrosomu nebo pooperační či pourazové faktory.

Posttestikulární příčiny

Posttestikulární příčiny zahrnují komplikace, které nezasahují přímo varlata. Funkce varlat tedy zůstává normální, avšak postiženy mohou být chámovody, semenné váčky, nadvarlata, prostata nebo močová trubice (Kubíček, 2017). Patří zde také problémy vyvolány infekcemi, vrozenými vadami, obstrukčními příčinami např. sterilizací nebo psychogenními a neurogenními potížemi (Řežábek, 2018).

5. Asistovaná reprodukce

„Asistovanou reprodukcí se rozumí metody a postupy, při kterých dochází k odběru zárodečných buněk, k manipulaci s nimi, ke vzniku lidského embrya oplodněním vajíčka spermií mimo tělo ženy, k manipulaci s lidskými embryi, včetně jejich uchovávání, a to za účelem umělého oplodnění ženy“ (URL 4). Pomocí metod AR, může docházet k úspěšné léčbě neplodnosti. V některých případech se může jednat o poměrně jednoduchou a neinvazivní metodu stimulace ovulace, jindy je žádoucí zvolit složitější postup. Na druhou stranu stoprocentní úspěšnost otěhotnění po podstoupení AR, není nikdy zaručena u všech párů, které tuto léčbu absolvují (Řežábek, 2018).

Centra asistované reprodukce na území České republiky se musí řídit dle platné legislativy. O AR mohou zažádat pouze heterosexuální páry. Jelikož se jedná o párovou terapii, je potřebná účast obou partnerů, avšak není podmínkou, aby se zcela všech návštěv účastnili oba. Jedincům nebo párům homosexuálním tedy není v ČR povoleno o AR žádat. Žena rovněž nesmí překročit věkovou hranici 48 let + 364 dní v den embryotransferu (ET) nebo inseminace. Jakmile žena nabude čtyřicátého devátého roku, je zakázáno provádět léčebné procesy. Umělé oplodnění nesmí být za normálních okolností využito pro selekci pohlaví. Výjimku tvoří pouze případy, u nichž je zvýšené riziko výskytu vážných geneticky podmíněných nemocí s vazbou na pohlaví (URL 4; 5; 6). Co se týče dárcovství pohlavních buněk, v ČR je zaručena anonymita dárců i dárkyň. Konkrétní centra AR si mohou samostatně stanovovat podmínky pro optimální léčbu, např. klinika GENNET navíc omezuje BMI pacientky na 40, jelikož je u pacientek s nadváhou složitější odběr oocytů, zvyšuje se riziko poranění okolních orgánů (močového měchýře, střeva) a celková úspěšnost léčby je výrazně nižší (URL 7).

5.1 Přehled a popis metod asistované reprodukce

5.1.1 Arteficiální inseminace (AI)

Při této metodě dochází k umělému přenosu spermií do pohlavního ústrojí ženy. Nejvíce efektivním, a proto nejvíce používaným typem inseminace, je intrauterinní inseminace (IUI), kdy se vstříknou spermie přímo do dělohy. Inseminace však může být provedena i do pochvy nebo na děložní hrdlo (Řežábek, 2018). Před tím, než je provedena samotná intrauterinní inseminace, musí být spermie vyčištěny a vyseparovány ze seminální plazmy. Běžně používanou metodou je metoda swim-up nebo centrifugace ejakulátu přes

hustotní gradienty, což zaručuje získání pouze kvalitních spermií, s nimiž se dále pracuje (Vayena *et al.*, 2002). Arteficiální inseminace se navíc rozděluje podle zdroje spermií, a to na spermie od dárce (artificial insemination from donor; AID) a na spermie od manžela (artificial insemination from husband; AIH). Dříve se arteficiální inseminace používala především v případech, kdy bylo otěhotnění nemožné kvůli mužskému faktoru neplodnosti. Po mnoho let tak bylo možné uskutečnit AIH pouze v případě, že muž trpěl různými fyziologickými problémy jako je retrográdní ejakulace, impotence nebo hypospadiie (rozštěp močové trubice na spodní straně penisu). Později se přidaly i další důvody, které umožnily podstoupení AIH. Jedná se o imunologické ženské faktory, zahrnující například tvorbu protilátek vůči spermiím v cervikálním hlenu (ASA) nebo vaginismus (Mahdi *et al.*, 2012). Jsou-li u muže nalezeny anomálie ve spermatu, tedy například oligospermie (nízká koncentrace spermií v ejakulátu), azospermie (nepřítomnost spermií v ejakulátu), astenospermie (snížená pohyblivost), teratospermie (špatný tvar) nebo kombinace těchto vad, taktéž se doporučuje využít léčbu AIH. Ačkoliv je v ČR legislativně zakázáno homosexuálním párům podstoupit jakoukoliv léčbu AR, v některých zemích již metoda IUI předčila své využití právě u takovýchto dvojic, oproti párům heterosexuálním (Ombelet & Van Robays, 2010; Vayena *et al.*, 2002; Mustafa *et al.*, 2019).

5.1.2 Ovariální stimulace (OS)

V rámci ovariální stimulace je nutné rozlišovat dva pojmy, a to ovariální stimulaci pro IUI či pro nativní cyklus, a dále pak kontrolovanou ovariální hyperstimulaci (COH), která slouží pro metodu IVF. Konkrétní postupy stimulace vaječníků pro obě metody budou popsány v dalším odstavci. Obecně lze však říct, že se vaječníky stimulují proto, aby se zvýšil počet ovariálních folikulů se zralými vajíčky (Rob *et al.*, 2012). OS je často prvním krokem AR, pomocí níž se *in vivo* zmnoží počet uvolněných oocytů v rámci každého menstruačního cyklu ženy. Jak bylo již zmíněno, tato metoda se může kombinovat s IUI, což také přispívá k úspěšnému oplodnění. Nicméně, ovariální stimulace *in vivo* (s využitím nebo bez využití IUI) není zcela kontrolovatelná, a proto dochází ke zvyšování možnosti vícečetného těhotenství či jiných nežádoucích účinků. Pokud nedojde ke spontánnímu otěhotnění ani po stimulaci ovarii nebo případně po využití metody IUI, je možné podstoupit *in vitro* fertilizaci, která probíhá v laboratorních podmínkách (Fauser *et al.*, 2005). U kontrolované ovariální hyperstimulace, která se používá pro IVF byl na základě několika studií stanoven také optimální počet oocytů, které by měly být po COH pro IVF získány. Výsledné množství by se mělo pohybovat mezi cca 10–15

plnohodnotnými oocyty (Vaiarelli *et al.*, 2018). Odpovědní reakce ženského organismu na stimulaci vaječníků je nicméně individuální záležitostí a mezi různými ženami bývá variabilní. Reakce, které můžeme považovat za varovné či extrémní, jsou buď nízké (špatné) odpovědi na COH, nebo naopak reakce nadměrně silné (Polyzos & Sunkara, 2015). Pacientky s nízkou reakcí na COH mají zpravidla pouze 3 a méně oocytů, naopak za nadměrnou reakci se považuje vývoj cca 15 oocytů a více (Vaiarelli *et al.*, 2018).

Na začátku hormonální stimulace je tedy nutné rozlišovat, pro jaký účel (jakou metodu) tato stimulace bude sloužit. V rámci IUI je možnost využití oplození v tzv. nativním cyklu, kdy k hormonální stimulaci nedochází vůbec a IUI se provádí při přirozené ovulaci vajíčka nebo může být ovulace indukována pomocí hCG (lidský choriový gonadotropin). Běžnější je však před IUI mírná ovariální stimulace (IUI + OS), což je odborně nazýváno jako cyklus s minimální stimulací. Vaječnícíky se stimulují nejčastěji pomocí antiestrogenů jako je klomifen citrát nebo gonadotropiny (např. hMG) a cílem je růst maximálně 2–4 folikulů. Ke spuštění ovulace je poté využit hCG s následnou inseminací (URL 8; Řežábek, 2018). Cílem hormonální stimulace pro IVF je získání optimálního počtu oocytů (viz výše), následně odebraných a oplozených mimotělně. Hormonální stimulace pro IVF se tak odlišuje od stimulace pro IUI, jelikož je žádoucí dozrání mnohem vyššího počtu oocytů. K tomuto účelu se používají léčiva, která jsou schopna maximalizovat činnost vaječníků, a také blokovat samovolnou ovulaci (Trávník, 2015). Pro správné určení léčby jsou tak vymezeny dva typy léčebných schémat (protokolů), které se dělí na krátké (s agonisty nebo antagonisty GnRH) a dlouhé (Thalakottoor, 2015; Řežábek, 2018). Dlouhý protokol je nejvíce používaný a byl také vymyšlen dříve než protokol krátký. Při dlouhém protokolu se začíná se stimulací ovarií pomocí GnRH agonistů již v luteální fázi předchozího cyklu, po níž následuje menstruační fáze (Thalakottoor, 2015). Účelem je utlumení hypofýzy, potlačující následně produkci vlastního endogenního gonadotropinu, který by měl normálně vliv na funkci ovarií. Jakmile je potlačena funkce hypofýzy, podávají se agonisté GnRH do doby, než je možné užít hCG. Výhodou tohoto typu stimulace je například to, že je hypofýza plně pod kontrolou a nedochází tak k přirozené sekreci LH. Nevýhodou je pak delší doba léčebného procesu a možnost vzniku ovariálního hyperstimulačního syndromu (OHSS) (Thalakottoor, 2015; Ho *et al.*, 2008). Krátký protokol se liší od dlouhého tím, že agonisté GnRH jsou podáváni od druhého dne menstruačního cyklu do doby, než se naplánuje podání hCG. Výhodným krokem tohoto protokolu je využití přirozené produkce FSH, který se uvolňuje při podání agonisty.

Záporným důsledkem je nekontrolovatelné působení LH a předčasná luteinizace folikulů (Ho *et al.*, 2008). Krátký protokol s agonisty se však používá málokdy, většinou mají-li pacientky malou ovariální zásobu (Řežábek, 2018). Druhým typem krátkého protokolu je s využitím antagonistů GnRH. Antagonista se podá až po nějaké době, kdy mají folikuly dostatečnou velikost. Svým působením antagonistu blokuje produkci gonadotropinů, což má vliv také na LH (nedojde k nežádoucí sekreci LH a předčasnému zrání folikulů) (Trávník, 2015).

5.1.3 *In vitro* fertilizace a embryotransfer (IVF-ET)

In vitro fertilizace je proces oplodnění mimo tělo v umělém laboratorním prostředí, kdy dochází k odběru vajíčka, jeho laboratornímu ošetření – kultivaci se spermii, sledování jeho vývoje, a poté k přenesení embrya do dělohy v rámci embryotransferu (Řežábek, 2018). Poprvé byla tato metoda použita v roce 1978 v Anglii. Dnes je již metoda *in vitro* fertilizace světově rozšířená a narodily se díky ní miliony dětí (Begum, 2008). IVF se používá hlavně u žen, které trpí tubárními faktory neplodnosti, endometriózou nebo polycystickým ovariálním syndromem. Dalším indikátorem může být přítomnost protilátek vůči spermii nebo abnormality ve spermatu (oligospermie, astenospermie aj.) (Vayena *et al.*, 2002).

IVF probíhá v několika krocích, přičemž se postupuje od jednodušších po složitější postupy. Často se v první řadě stimulují vaječníky ženy za účelem získání co největšího množství kvalitních vajíček. Hormonální stimulace probíhá do té doby, dokud nejsou vajíčka připravená k odběru. 34–36 hodin před odběrem si žena na pokyn lékaře aplikuje hormon hCG, čímž se načasuje ovulace a následně jsou vajíčka odebrána. Partner si odebere spermie masturbací ve stejný den jako probíhá mimotělní oplodnění (URL 9; URL 10; URL 11). Pokud trpí muž například obstrukcí chámovodů, lze spermie získat speciálními chirurgickými zákroky. Při metodě MESA (Microsurgical Epididymal Sperm Aspiration) jsou spermie odebrány z nadvarlete. TESE (Testicular Sperm Extraction) je metoda, kdy jsou spermie odebrány přímo z varlat (Rob *et al.*, 2012). Zárok odběru vajíček netrvá dlouho, ale až na výjimky je nutná celková anestezie, jelikož dochází k odsávání folikulů z vaječníků pomocí speciální jehly, která se zavádí přímo přes stěnu pochvy, a to pod ultrazvukovou kontrolou (Özaltın *et al.*, 2018). Při nejjednodušší, klasické metodě umělého oplodnění se k odebraným vajíčkům přidají spermie partnera (či dárce) a probíhá společná

kultivace. Po 24 hodinách vyhodnotí embryolog úspěšnost oplození vajíček spermii (URL 9; URL 10).

Pravděpodobnost úspěšného oplození lze zvýšit použitím speciálních metod (ICSI, PICSI, MACS). Při metodě ICSI (intracytoplazmatická injekce spermii) se aplikuje jedna zralá imobilní spermie do cytoplazmy zralého oocyty, jež se nachází v metafázi II. Před konkrétním procesem injekce spermie do ooplazmy, vybere embryolog vhodnou spermii. Spermie musí být nejprve znehybněna, posléze je nasáta do ostré mikropipety a pomocí mikromanipulátoru vpravena přímo do zralého oocyty (Lu *et al.*, 2011; Begum, 2008). Alternativní metodou, díky níž jsou vybrány spermie pro ICSI, je metoda PICSI (intracytoplazmatická injekce preselektované spermie). Spermie jsou selektovány svou schopností vázat se na hyaluronan. Hyaluronan je hlavním komponentem extracelulární matrix obklopující zralý oocyt a při přirozeném procesu oplození se podílí na vazbě mezi spermii a vajíčkem (Repping, 2019). Další modifikací metody ICSI je IMSI (intracytoplazmatická injekce morfologicky selektované spermie), při které jsou detailně prohlédnuty morfologie spermii a na základě toho je vybrána ta nejvhodnější. Spermie jsou pozorovány při velkém zvětšení cca 6600x (Neri *et al.*, 2013). Metoda ICSI a její modifikace se doporučuje mužům, v jejichž ejakulátu je malý počet spermii nebo trpí-li vrozenými anatomickými vadami spermii. Rovněž je vhodná v případě, kdy je problému na úrovni pretestikulární (erektilní dysfunkce) nebo imunologické. Provádí se také u párů, u kterých opakovaně nedošlo k oplození v důsledku funkčního selhání gamet např. kvůli neschopnosti průniku spermie přes některý z obalů vajíčka a následnému splnutí (Begum, 2008; Řežábek, 2018).

Dalším krokem následujícím po vlastním oplození, je embryotransfer. Tento proces následuje nejčastěji 3–5 den od punkce vajíček. ET je uskutečňován pomocí speciálního katetru, v němž se nachází embrya. Katetr je zaveden přes cervikální kanál až do děložní dutiny a cílem úspěšného ET je vložení embryí do místa v děloze, ve kterém je nejvyšší šance na jejich uchycení (Mains & Van Voorhis, 2010). V dnešní době si reprodukční medicína klade za cíl minimalizovat množství transferovaných embryí, aby nedocházelo ke komplikacím souvisejících s vícečetným těhotenstvím (viz kapitola 6.1.2 a 6.2.4). Původně nebyla možnost nadbytečná embrya zamrazit, a proto se transferovala buď všechna, nebo většina dostupných embryí (Řežábek, 2018). Dnes dochází k transferu nejčastěji maximálně 3 embryí, ale většinou je to ještě méně (1–2 embrya). Výjimku tvoří pouze ženy starší, které

již mají nižší šanci na otěhotnění nebo dochází-li opakovaně k selhání cyklu. V tomto případě může být v rámci ET přidáno jedno embryo navíc (ASRM, 2013). ASRM (2013) konkrétně uvádí, že u žen mladších třiceti sedmi let, se transferují maximálně 2 embrya. Ženám s věkem 38–40 let by neměla být transferována více než 3 embrya. Ženám s věkem 41–42 let by nemělo být transferováno více než 5 embryí. Do 39 let věku ženy je cyklus IVF-ET hrazen 3x. Čtvrtý cyklus je pojišťovnou hrazen pouze v případě, že bylo v prvních dvou cyklech transferováno pouze jedno embryo (viz elective single embryo transfer; eSET) (Řežábek, 2018). Za průkopníky eSET jsou považovány Skandinávské státy, konkrétně Finsko. Cílem této metody je přenos jediného nejkvalitnějšího embrya s největším potenciálem pro úspěšný vývoj, a tím je již předem zaručena redukce dvojčetného či vícečetného těhotenství. Většinou dochází k výběru jednoho embrya ze dvou, někdy i většího počtu dostupných embryí. Selektce je založena na mnoha kritériích např. konkrétních profilech pacientů, jejich věku, příčin neplodnosti, zkušeností s předešlými metodami AR, morfologii embryí a jejich specifickém vývoji (Sunde 2007; Řežábek, 2018). Další možností, jak lze snížit pravděpodobnost vícečetného těhotenství, je využití redukce embryí až po provedení ET (Antsaklis *et al.*, 2004). Prvotními pokusy o redukci embryí byla jejich transcervikální sací aspirace. Od této metody však bylo upuštěno v 80. letech 20. století v důsledku komplikací, které vyvolávala. Nahrazena byla transabdominální či transvaginální aplikací chloridu draselného do srdce plodu. Transvaginální redukce vícečetného těhotenství vyžaduje celkovou anestezii, zatímco v případě transabdominální postačuje lokální anestezie (Palshetkar *et al.*, 2011). Většinou se tato aplikace provádí mezi 10. až 13. týdnem těhotenství, a to z několika důvodů. Procedura se v tomto období vykonává technicky nejlépe, většina spontánních potratů nastává před tímto obdobím a zbývající plody jsou již dobře detekovatelné ultrazvukem (Običan *et al.*, 2015). Před zahájením procesu je břicho pacientky vydesinfikováno, a poté je skrze něj zavedena jehla s obsahem 1–3 ml chloridu draselného do vybraného nebo vybraných plodů. Pokud plod nadále vykazuje známky života, je aplikována ještě dodatečná dávka. Jehla by měla být ponechána zavedená 1–2 minuty a plod musí být pečlivě sledován. Dojde-li k zástavě srdce, považuje se plod za odumřelý a je ponechán v děloze ženy, dokud se samovolně nevstřebá (Antsaklis *et al.*, 2004; Običan *et al.*, 2015). Metody redukce vícečetného těhotenství by se v jistém smyslu daly považovat za přínosné, jelikož se pomocí nich dá vyvarovat mateřským rizikům. Stále se však kolem těchto procedur vyskytují etické otázky. Většina žen, u nichž byla redukce vícečetného těhotenství provedena, popisuje tento proces jako psychicky a emocionálně náročný (Običan *et al.*, 2015). Proto by páry měly brát v potaz, že takovýto

invazivní zákrok může mít dopad kromě fyzické kondice ženy, také na její psychiku (Antsaklis *et al.*, 2004).

5.1.4 Kryokonzervace spermií, oocytů a embryí

V klasickém programu IVF-ET se po zdárné stimulaci ovarií, odběru oocytů a jejich kultivaci se spermiemi, přenese několik embryí do dělohy ženy. Vzhledem k tomu, že se však netransferují veškerá embrya, je možnost některá z nich zmrazit. To se děje procesem kryokonzervace. První úspěšné těhotenství, které vzniklo díky metodě pomalého zmrazování a následném kryoembryotransferu (KET), bylo v roce 1984. Od té doby se proces kryokonzervace a následného transferu stále zdokonaluje a rozšiřuje (Sha *et al.*, 2018). Dnes je upřednostňována metoda vitrifikace, během níž dochází za účasti kryoprotektiv k velice rychlému zamrazení. Oproti metodě pomalého zamrazování má totiž lepší výsledky přežívání poté, co dojde k rozmrazení embryí (Evans *et al.*, 2014). Metoda kryokonzervace se nepoužívá pouze k zamrazování embryí, ale je možné zamrazit také oocyty či spermie. K zamezení škodlivých účinků vlivem zmrazování a rozmrazování slouží již zmíněná kryoprotektiva jako je glycerol, ethylen glykol, methanol aj., blokující vznik velkých krystalů (Yurchuk *et al.*, 2018). Při procesu zmrazování jsou použity speciální trubičky (pejety), jejichž tvar je vhodný pro snadnou manipulaci a jejich malý průměr umožňuje snadný přestup tepla při zamrazování a rozmrazování. Pejety jsou skladovány v kryokontejnerech s kapalným dusíkem (Rob *et al.*, 2012).

5.1.5 Preimplantační genetická vyšetření

Preimplantační genetická vyšetření zahrnují postupy, které je možné využít ještě před ET. Pro účely genetického testování se používají dva typy postupů, a to PGD (preimplantační genetická diagnostika) a PGS (preimplantační genetický screening). V případě PGD se zjišťuje, zda embryo nezdědilo konkrétní chromozomální vadu po svých rodičích. U PGS se jedná o celkové testování na přítomnost aneuploidii. Jedná se tedy o testování rozsáhlejší (URL 12). Nachází-li se u páru dědičné genetické onemocnění nebo jsou-li partneři nosiči strukturních chromozomálních abnormalit, je vhodné provést přímo PGD. Pomocí PGD mohou být úspěšně odhalena embrya s vrozenými vývojovými vadami (VVV). Jestliže se dané poruchy vyskytovaly již dříve u předků, je riziko dědičnosti těchto vad asi 25–75%. Embrya se zděděnými vadami jsou následně vyřazena a nedojde k jejich ET (Rob *et al.*, 2012). Postupů, které se používají ke konkrétnímu typu genetického testování (PGD či PGS), je hned několik. Původnější metoda FISH (fluorescenční *in situ*

hybridizace) se využívá k vyšetření konkrétních chromozomů s tím, že maximální počet chromozomů, které mohou být metodou FISH analyzovány, je 12. Další používanou metodou je PCR (polymerázová řetězová reakce). FISH nebo PCR se využívá zejména v rámci PGD (Garcia-Herrero, 2016; Gutiérrez-Mateo *et al.*, 2011). Novější metody jako je CGH (komparativní genomová hybridizace) nebo aCGH (microarray-komparativní genomová hybridizace), slouží k celkové analýze genomu, tedy pro PGS. Pomocí CGH nebo aCGH lze včas poukázat na případné ztráty či nadbytek genetického materiálu na chromozomech a oproti metodě FISH jsou více komplexní. I když CGH a microarray-CGH poskytují obdobné výsledky, microarray-CGH má tu výhodu, že vyhodnocuje kompletní stav rychleji (Alfarawati *et al.*, 2011; Gutiérrez-Mateo *et al.*, 2011). Novou metodou používanou při genetickém testování je metoda založená na iontovém polovodičovém sekvenování (SSP). Výhodami se v tomto případě zdá být vysoká rychlost sekvenace a nízké provozní náklady (Wang *et al.*, 2019).

6. Rizika spjatá s asistovanou reprodukcí

Metody asistované reprodukce, dnes široce rozšířené celosvětově, přináší neplodným párům vidinu potenciálního rodičovství. Partneri, kteří se tedy rozhodnou léčbu sterility podstoupit, musí počítat nejen s tím, že se jedná o velký zákrok do těla ženy, ale týká se také muže, jenž by měl být celou dobu své partnerce psychickou podporou. Rozhodnutí o podstoupení této léčby proto musí být rozhodnutím obou parterů. Následující tabulka uvádí pro přehlednost jednotlivé metody AR a s tím spojená rizika, která budou následně popsána v jednotlivých kapitolách (viz Tabulka 1).

Tabulka 1: Přehled metod AR a z nich plynoucích rizik pro ženu a pro plody.

Metoda AR	Mateřská rizika	Rizika pro plod
IUI	vaginální krvácení, infekce, vícečetné těhotenství, preeklampsie, diluční anémie	předčasný porod, nízká porodní váha, perinátální mortalita TTTS, vanishing twin, IUGR, VVV
IVF: a) ovariální stimulace	OHSS, adnexální torze, nádorová onemocnění	-
b) odběr oocytů	krvácení, infekce, adnexální torze, poranění břišních orgánů	-
c) vlastní oplození: (ICSI)	<i>placenta praevia</i> , abrupce placenty, gestační diabetes, hypertenze	genetické vady, VVV
d) ET	narušení endometria, vícečetné těhotenství, ektopické těhotenství, heterotopické těhotenství	Předčasný porod, SGA, nízká porodní váha, VVV
e) KET	placentární komplikace, hypersenzitivní choroby, poporodní krvácení	LGA, pozdní porod, vysoká porodní váha, rakovina

6.1 Rizika plynoucí z intrauterinní inseminace

IUI představuje první možnost, kterou mohou páry procházející AR využít. Jedná se o neinvazivní, ne příliš drahou a efektivní pomoc při léčbě neplodnosti (detailněji je tato metoda popsána v kapitole 5.1.1 a 5.1.2). Zejména se doporučuje ženám, zdrojem jejichž neplodnosti je cervikální, imunologický nebo nevysvětlitelný faktor. Také muži trpící např. poruchami ejakulace nebo spermatickými vadami, mohou této metody využít. IUI se nedoporučuje pacientkám, jejichž věk je již pokročilejší nebo v případě vážné formy endometriózy. Taktéž muži s vážnými poruchami neplodnosti, u nichž by metoda IUI nebyla úspěšná, jsou přímo odkázáni na speciálnější metody jako je IVF nebo ICSI (Řežábek, 2018; Allahbadia, 2017). Komplikace vznikající u žen v důsledku IUI lze rozdělit na komplikace vyvolané ovariální stimulací, která většinou IUI předchází (zejména vícečetné těhotenství) a komplikace spjaté s inseminačním procesem (viz kapitoly 6.1.1 a 6.1.2). V rámci kapitol 6.1.2 a 6.1.3 budou popsány také komplikace vznikající u plodů konkrétně v důsledku metody IUI + OS a metody IUI bez předešlé OS.

6.1.1 Rizika spjatá s procesem inseminace

V průběhu inseminace může docházet k poranění děložního čípku nebo děložní sliznice při zavádění inseminačního katetru, což může vyvolat krvácení, bolestivost a trauma. Vzácně může být vlivem intrauterinní inseminace vyvolána u ženy také alergická reakce např. na sperma jako takové nebo na média používající se k promytí spermatu (Kundnani *et al.*, 2018). Extrémně vzácně může dojít v průběhu zavádění promytých spermií do dělohy také k přenosu mikroorganismů jako je například *Escherichia coli*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis* aj. Tyto mikroorganismy následně vyvolávají infekci, která může vyústit ve velmi vážné onemocnění známé jako hluboký zánět pánevní. Procento výskytu této choroby v důsledku IUI je však extrémně nízké (Matorras *et al.*, 2017; Kundnani *et al.*, 2018).

6.1.2 Rizika vícečetného těhotenství

V této kapitole budou rozlišena vícečetná těhotenství plynoucí z intrauterinní inseminace s předcházející ovariální stimulací (IUI + OS), a dále pak vícečetná těhotenství pouze po intrauterinní inseminaci bez ovariální stimulace (IUI). Ačkoli je riziko vzniku mnohočetného těhotenství v obou případech poměrně nízké, pojí se s mnoha patologickými

faktory, a to jak pro matku, tak také pro vyvíjející se plody. Jednotlivé komplikace žen i plodů budou popsány v následujících kapitolách.

Vícečetná těhotenství po IUI + OS

I když je v dnešní době stimulace vaječnicků pomocí antiestrogenů minimalizována, stále zde setrvává riziko ovulace většího počtu oocytů, které mohou být po provedení inseminace oplozeny a následkem toho se pak v děloze může vyvíjet více plodů (zejména dvojvaječná dvojčata) (Chaabane *et al.*, 2015; Allahbadia, 2017). Některé neplodné páry považují tento fakt za úspěch, kterým mohou dosáhnout vysněné rodiny (Doyle, 1996). Nicméně je důležité si uvědomit, že vícečetná těhotenství s sebou přináší nejvíce potenciálních rizik jak pro ženy, tak také pro vyvíjející se plody (Ombelet *et al.*, 2005). Celkově se odhaduje, že IUI + OS může být příčinou až 10 % všech probíhajících vícečetných těhotenství (Tjon-Kon-Fat *et al.*, 2016). Studie Chaabane *et al.* (2015) se věnovala přímo pravděpodobnosti vzniku vícečetného těhotenství po užívání ovariálních stimulatorů, a dále pak OS v kombinaci s IUI. Autoři uvádějí, že OS toto riziko zvýšila čtyřnásobně a použití IUI v kombinaci s OS dokonce devítinásobně. Mezi velmi časté mateřské komplikace spjaté s vícečetným těhotenstvím se řadí například preeklampsie a eklampsie, předčasný porod či poporodní krvácení. Problematickým faktorem u plodů je jejich nízká porodní váha, což může být následkem předčasného porodu nebo placentální dysfunkce. Jinými zmiňovanými riziky jsou pak vrozené vývojové vady (VVV) (Hazekamp *et al.*, 2000).

Mateřská rizika

Zásadním problémem vícečetného těhotenství je mateřská mortalita, která je až trojnásobně vyšší oproti ženám s jednočetným těhotenstvím. Celkový rozvoj různých rizikových onemocnění při mnohočetném těhotenství je také častější, než v těhotenství s jedním plodem (ESHRE, 2000). Nejvíce zastoupenými potížemi, z nichž některé mohou být až život ohrožující, je preeklampsie, hypertenze (vyšší krevní tlak), gestační diabetes nebo anémie (Studničková *et al.*, 2016; Koterová, 2008). Také samovolné potraty nebo předčasné porody spojené s poporodním krvácením nejsou ojedinělými komplikacemi v případě mnohočetného těhotenství (Fauser *et al.*, 2005).

Preeklampsie je velmi problematické onemocnění, které postihuje celosvětově 2–8 % všech těhotenství a je důsledkem vysoké perinatální i mateřské mortality a morbidit (Ives *et al.*, 2020). Toto onemocnění je spojováno s hypertenzí, výskytem otoků

a proteinurií, kdy se v moči koncentruje vyšší množství bílkovin, než je obvyklé. Preeklampsie zasahuje vícero orgánů jako jsou např. játra, ledviny, plíce, mozek, srdce nebo placenta a způsobuje jejich trvalé nebo dočasné poškození. U plodů může preeklampsie vyústit v rozvoj intrauterinní růstové restrikce (IUGR) či jejich odumření (Ives *et al.*, 2020; Phipps *et al.*, 2019). Podle American Congress of Obstetricians and Gynecologists je preeklampsie definována jako náhlý vzestup systolického krevního tlaku na hodnoty vyšší než 140 mmHg nebo diastolického krevního tlaku na hodnoty vyšší než 90 mmHg, a to za přítomnosti proteinurie, kdy se ve 24 hodinovém vzorku moči koncentruje více než 300 mg bílkovin. Za vážnou formu preeklampsie se považuje krevní tlak vyšší než 160/110 mmHg, těžká forma proteinurie, selhávání ledvin, edémy plic nebo náhlé poruchy vidění (Phipps *et al.*, 2019). Patogeneze preeklampsie zatím není zcela objasněna, ale za jednu z možných příčin je považována abnormální interakce mezi trofoblastem embrya a cévami děložní sliznice matky, což lze nazývat jako placentární syndrom. Placenta není schopna zásobovat plod krví, jelikož dochází k narušení cévní výstelky vlivem vazokonstrikce a aktivaci koagulačního systému, což vede ke vzniku sraženin, které blokují krevní průtok. Navíc dochází k nadměrné produkci kyslíkových radikálů, které taktéž placentu poškozují (Sanjay & Giriya, 2014; Phipps *et al.*, 2019). Mezi rizikové faktory preeklampsie je řazena např. předešlá incidence preeklampsie v rodině, pokročilý věk ženy (nad 35 let), *diabetes mellitus*, obezita (BMI >30), chronická hypertenze, chronická onemocnění ledvin, systémový *lupus erythematodes*, placentální abrupce, IUGR, či trisomie 13. chromozomu (Phipps *et al.*, 2019; Ives *et al.*, 2020). Odborné poznatky naznačují, že jediným způsobem, jakým se lze vyvarovat preeklampsii, je vyvolání porodu. Vědci se však i nadále snaží najít způsob, jak zmírnit komplikace preeklampsie, a také jakým způsobem prodloužit těhotenství, aby nemusel být porod vyvoláván předčasně (Phipps *et al.*, 2019). American Congress of Obstetricians and Gynecologists doporučuje jako preventivní opatření vůči rozvoji preeklampsie denní užívání aspirinu a vápníku, které by redukovalo možnost rozvoje preeklampsie u rizikových skupin žen (Ives *et al.*, 2020). Probíhající výzkum je rovněž věnován léčivům ze skupiny statinů jako je např. prevastin. V budoucnosti by tato léčiva mohla sloužit jako vhodná prevence k rozvoji preeklampsie (Ives *et al.*, 2020; Phipps *et al.*, 2019).

Mnohočetná těhotenství vedou častěji také k výskytu **diluční** (relativní) **anémie**, kdy se v těle ženy znásobuje množství plazmy, avšak poměr erytrocytů se nezvyšuje. Proto se zdá, že je pacientka relativně chudokrevná. Vyvíjející se plody mají navíc vyšší nároky na

spotřebu železa, což rovněž vede k anémii. Tento stav je obvykle pouze přechodný a není zcela vážný (Ombelet *et al.*, 2005). Problematickým faktorem u diluční anémie se však stává vyšší náchylnost žen k předporodnímu a poporodnímu krvácení, což může ohrozit život ženy, dojde-li k velké ztrátě krve (Vayena *et al.*, 2002; Murray & Norman, 2014).

Rizika pro plody

Ačkoliv je mnoho studií zaměřených na perinatální rizika vícečetných plodů (především dvojčat) po využití metod AR, výsledky těchto studií jsou velice nejednotné, a navíc pouze málo z nich je soustředěno vyloženě na rizika dvojvaječných dvojčat po využití metody IUI + OS (Bensdorp *et al.*, 2016). V průběhu psaní této práce jsem našla pouze dvě studie, v nichž jsou rizika dětí po IUI + OS dobře popsána. Jednu z těchto analýz provedli autoři Bensdorp *et al.* (2016) na území Nizozemska. Autoři zde porovnávali dvojvaječná dvojčata narozená po IUI + OS s dvojčaty narozenými po spontánní koncepci. Nízké porodní váhy, malý gestační věk, ani VVV se dle výsledků nelišily mezi dvěma srovnávanými skupinami dvojčetných plodů. Jediným rozdílem mezi dětmi ze skupiny IUI + OS a dětmi po spontánní koncepci bylo rozdílné Apgar skóre <7 a častější perinatální mortalita u dětí po IUI + OS. Z 6552 dvojvaječných dvojčat narozených po spontánní koncepci mělo Apgar skóre <7 jen 337 z nich (5 %), zatímco z 1022 dvojčetných plodů narozených po IUI + OS mělo Apgar skóre <7 68 z nich (6,7 %). Perinatální mortalita byla u dvojčat po IUI + OS 3%, zatímco u dětí po spontánním početí 2,3% (Bensdorp *et al.*, 2016). Druhá studie, která se zabírala vlivem IUI + OS na perinatální rizika, byla studie autorů Ombelet *et al.* (2006). Stejně jako v předešlé analýze jsou zde srovnávány dvě skupiny dizygotních dvojčat, rozdělených na skupinu kontrolní (plody počaty přirozenou cestou) a skupinu dvojčetných plodů po IUI + OS. V obou skupinách bylo zahrnuto celkem 1320 dětí. Riziko velmi nízké porodní váhy (<1500 g) bylo zvýšené u plodů ze skupiny IUI + OS (9 % plodů) oproti kontrolní skupině, kde se velmi nízká porodní váha vyskytla u 6,8 % plodů. Dalším rozdílem mezi srovnávanými skupinami bylo riziko velmi předčasného porodu. Z kontrolní skupiny bylo velmi předčasně porozeno 85 dětí (6,4 %), zatímco ve sledované skupině to bylo 114 dvojčat (8,6 %). Ve studované skupině se také častěji vyskytovaly porody mrtvého dítěte či perinatální mortalita. Tyto výsledky však nebyly po statistickém vyhodnocení uznány jako statisticky signifikantní. Obě studie tak vykazují poměrně odlišné výsledky. Zatímco v případě studie Ombelet *et al.* (2006) nebyla zvýšená perinatální mortalita dvojvaječných dvojčat statisticky signifikantní, v případě druhé studie Bensdorp *et al.* (2016) byl tento fakt potvrzen.

Vícečetná těhotenství po IUI

IUI bez ovariální stimulace může potenciálně taktéž doprovázet vznik vícečetného těhotenství, kdy dochází zřejmě díky manipulacím k úplnému rozdělení jediného oplozeného vajíčka. Zatímco mateřská rizika jsou shodná jako v případě IUI + OS, komplikace plodů jsou odlišné. Rozdělením jediného vajíčka se začnou vyvíjet jednovaječná dvojčata, která pak sdílejí společnou placentu. Z toho mohou následně plynout specifické komplikace jako je např. Twin to Twin Transfusion syndrome (TTTS), zánik jednoho z plodů (vanishing twin), vrozené vývojové vady nebo intrauterinní růstové restrikce, které jsou častější právě u dvojčat monochoriálních monozygotických než dizygotických. V literatuře je často používán synonymní termín pro IUGR, což je fetální růstová restrikce (FGR) (Studničková *et al.*, 2016; Allahbadia, 2017).

Twin to Twin Transfusion Syndrome (TTTS)

TTTS je specifickou komplikací, která postihuje vždy monozygotická monochoriální dvojčata. Stěžejním faktorem pro rozvoj TTTS je tedy doba, kdy dojde k rozdělení embrya. Rozdělí-li se embryo 3.–8. den po oplození, mohou již mít dvojčata sdílenou placentu (v cca 70 % případů) (Studničková *et al.*, 2016). Chowdhury *et al.* (2020) udává, že TTTS postihuje cca 15 % všech jednovaječných monochoriálních dvojčat. Původ vzniku TTTS není zcela jasný, ale předpokládá se souvislost s přítomností placentárních anastomóz, což jsou cévy na placentě propojující oběhy obou plodů. Placentárních anastomóz je několik typů. Běžně jsou nejvíce zastoupeny hluboké arteriovenózní anastomózy, propojující arteriální zásobení jednoho z dvojčat a venózní druhého z dvojčat. Rozdílný tlak v arteriích a vénách způsobuje jednosměrný tok krve. Další dva typy jsou povrchové arterioarteriální a venovenózní anastomózy, které umožňují naopak tok krve oboustranně. K rozvoji TTTS přispívá nevyvážené množství různých typů anastomóz na placentě, s tím, že nejvíce se zde vyskytují arteriovenózní. Krev je tak vedena především jedním směrem (Mosquera *et al.*, 2012). Dvojče, od něhož je krev převáděna na jeho sourozence, se nazývá donor. Příjemce krve se naopak označuje jako recipient (Baschat *et al.*, 2011). I když není nevyvážená cirkulace krve při TTTS výhodná ani pro jeden z plodů, ohrožen je oproti recipientovi více donor (Chowdhury *et al.*, 2020). Celkově může vést TTTS k rozvoji kardiovaskulárních chorob u obou plodů. U recipienta vzniká hypervolemie (nadměrné zásobování plodu krví), polyurie (vyučování více moči) a v důsledku toho také polyhydramnion (velké množství plodové vody). Jako následek hypervolemie může být až srdeční selhání plodu. Donor trpí opačnými jevy jako je hypovolemie (nedostatek krve),

oligourie (vylučuje velmi málo moči) a oligohydramnion (málo plodové vody) (Baschat *et al.*, 2011). V důsledku oligohydramnionu se může zdát, že je donor jakoby uvíznutý v plodových obalech, které na něj přiléhají. Tomuto obrazu se říká „stuck twin“ (Mosquera *et al.*, 2012). Pro odhalení TTTS je proto důležité pravidelně docházet na ultrazvuková vyšetření, přičemž kritickým obdobím pro rozvoj TTTS je 16.–22. týden těhotenství (Koterová, 2008).

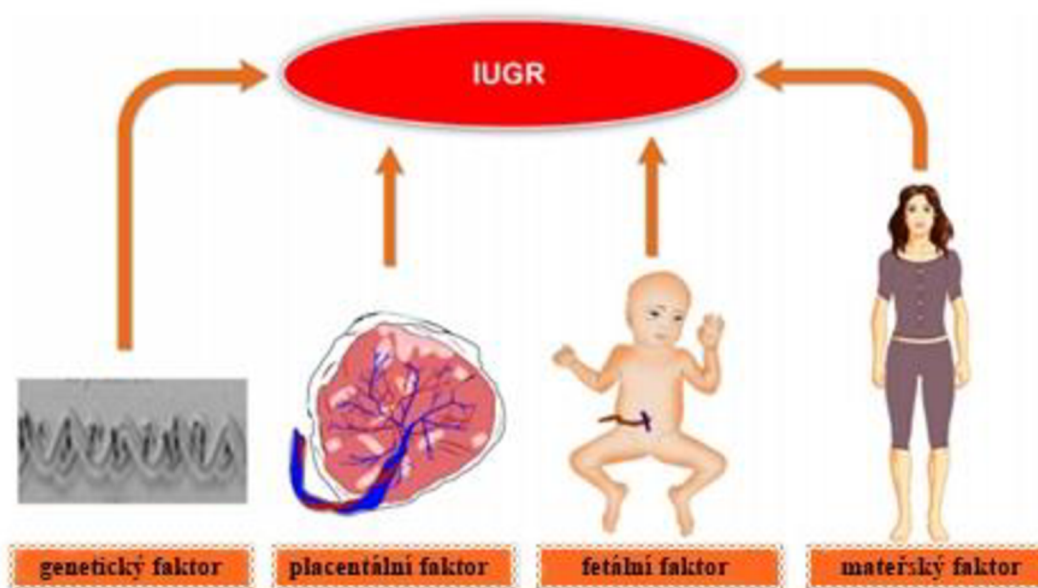
Intrauterinní zánik jednoho z plodů (Vanishing Twin)

Během těhotenství může docházet ke spontánnímu zániku jednoho z plodů, a to zejména do konce 10. týdne těhotenství. V pokročilejším stadiu těhotenství je zánik plodu daleko méně častý a vývoj zbývajících jedince není tímto faktorem ovlivněn (Koterová, 2008). Je-li však odumřelý plod nadále přítomen v děloze, mění se na *fetus papyraceus*, což znamená, že je postupem času mumifikován. Problematická může být situace právě u monochoriálních monozygotických dvojčat, kdy zánik jednoho z plodů silně ovlivní vývoj druhého dvojčete (Koterová, 2008; Gadre & Gangatirkar, 2019). Během prvního trimestru se zánik jednoho z plodů projevuje u ženy jako vaginální krvácení a mírná bolest v podbříšku. V pozdějších stádiích může zánik jednoho z plodů zvýšit u jeho sourozence pravděpodobnost rozvoje IUGR, předčasného porodu, výskyt mozkové obrny nebo perinatální mortality. *Fetus papyraceus* rovněž nastává jako následek multifetální redukce (Gadre & Gangatirkar, 2019).

Intrauterinní růstová restrikce (fetální růstová restrikce)

Ve vztahu k IUGR (FGR) je nutné si vymezit dva termíny, které spolu souvisí, ale každý z nich vyjadřuje něco mírně odlišného. Pojem malý gestační věk (small gestational age; SGA) zahrnuje všechny novorozence, jejichž váha je při narození nižší, než váha 90 % všech ostatních novorozenců (leží pod 10. percentilem pro gestační věk dítěte). IUGR zahrnuje veškeré novorozence, jejichž váha nebo délka při narození leží pod 10. percentilem gestačního věku, avšak odráží patologické vlivy vnitřního prostředí, v němž se plody vyvíjí. Takovéto vlivy mohou být např. genetického nebo environmentálního původu (viz Obrázek 1) (Sharma *et al.*, 2016). Dá se tedy říct, že všechny děti s malým gestačním věkem nemusí být postiženy IUGR, ale všechny děti s IUGR budou při narození s malým gestačním věkem (Wollmann, 1998). Jednodušeji vyjádřeno, IUGR by se dala popsat jako odchylka od predikované (typické) vývojové křivky pro daný gestační věk, což je způsobeno nežádoucí

reakcí plodu na vnitřní prostředí. Díky časně diagnostice IUGR lze zamezit zvýšené perinatální a neonatální mortalitě (Sharma *et al.*, 2016).



Obrázek 1: Faktory podněcující vznik intrauterinní růstové restrikce (upraveno podle Sharma *et al.*, 2016).

Na základě speciálního vzorce, kterým se porovnává obvod hlavy ku obvodu břicha, se stanovily dva podtypy IUGR. Asymetrický typ (Typ I) je takový, kdy je obvod břicha relativně menší ku zbytku těla a vyskytuje se až u 75 % případů. Většinou se rozvíjí ve třetím trimestru v důsledku insuficience placenty (placenta není schopna vyživovat plod a zásobovat ho kyslíkem). Symetrický typ (Typ II) se objevuje již v raných stádiích těhotenství a vyznačuje se tím, že je růst všech částí těla plodu opožděný, a proto je plod malý. Symetrický typ IUGR se může rozvinout jako reakce na příjem škodlivých látek např. nikotinu, v reakci na určitou infekci, nebo může být geneticky podmíněný (Monk & Moore, 2004; Wollmann, 1998). Studie Monk & Moore (2004), Resnik (2002) a studie Wollmann (1998) uvádí několik nejvíce pozorovaných prediktorů (mateřských, placentálních a fetálních), které mají vliv na rozvoj IUGR (viz Tabulka 2).

Tabulka 2: Faktory ovlivňující rozvoj IUGR a jejich dílčí znaky.

Dílčí znaky	Typ faktoru		
	Mateřský	Placentální	Fetální
	hypertenze, preeklampsie hypoxie závažné chronické infekce kouření, alkohol, drogy nízká váha a výška mladý věk	malá velikost placenty nepravdivý tvar placenta praevia	chromozomální vady infekce (bakteriální, virové) kardiovaskulární vady gastrointestinální vady

Komplikace, projevující se u obou typů IUGR, můžeme v zásadě rozdělit na dlouhodobé a krátkodobé. Nejvíce závažným dlouhodobým rizikem je špatný neurologický vývoj (Sharma et al., 2016). Silná korelace byla nalezena také mezi IUGR a rozvojem vrozených vývojových vad nebo chromozomálními abnormalitami (trisomie 13., 18. a 21. chromozomu (Resnik, 2002). Mezi krátkodobá rizika se pak řadí hypoglykémie nebo hyperglykémie, perinatální asfyxie, hypotermie, novorozenecká žloutenka, problémy s příjmem potravy, hypokalcémie či nekrotizující enterokolitida, při níž je silně poškozeno střevo plodu a tvoří se v něm zánět (Sharma *et al.*, 2016). Ke snížení mortality plodů s IUGR je nutné docházet pravidelně k lékaři, který pomocí barevného Dopplerovského vyšetření krevního oběhu placenty a plodu stanoví důvod zpomaleného růstu plodů a zvolí vhodnou léčbu, popř. načasování porodu (Sharma *et al.*, 2016; Resnik 2002).

6.1.3 Rizika vrozených vývojových vad

Vrozenými vývojovými vadami (VVV) plynoucími konkrétně z IUI se zabývalo pouze několik retrospektivních kohortových studií. Studie El-Chaar *et al.* (2009) srovnávala vrozené vývojové vady plodů u 790 pacientek, jež podstoupily AR s kontrolní skupinou pacientek, které počaly přirozenou cestou. Celkový počet pacientek byl rozdělen do tří podskupin na základě metody AR, která u nich byla využita. Konkrétně IUI zde podstoupilo 173 pacientek s tím, že u 2,89 % plodů se objevily vrozené vývojové vady, zatímco u dětí po spontánním početí to bylo 1,86 %. Zejména se jednalo o vady kardiovaskulární

a gastrointestinální. Slabinou této studie však je, že zde nebyla separátně analyzovaná vícečetná a jednočetná těhotenství. Další retrospektivní kohortová studie zabývající se vrozenými vývojovými vadami byla provedena autory Sagot *et al.* (2012). Autoři zde porovnávali vznik vrozených vývojových vad u jednočetných a dvoučetných těhotenství za použití metody IUI a metody IVF-ET. Kontrolní skupinou byly plody počaty přirozenou cestou. V případě jednočetných těhotenství po IUI bylo nalezeno dvakrát větší riziko výskytu vrozených vývojových vad v porovnání se spontánně počatými plody. Komplikace se týkaly zejména poruch oběhového systému, dále pak muskuloskeletálních vad jako byl v tomto případě např. vbočený palec, obličejová asymetrie nebo abnormality páteře a kyčlí. U dvoučetných těhotenství naopak nebyly nalezeny velké odlišnosti mezi studovanou a kontrolní skupinou. Autoři zmiňují, že tento fakt mohl být způsoben malým vzorkem zkoumaných dvojčat. Podobné výsledky uvádí také studie Zhu *et al.* (2006), kde byla porovnávána skupina pacientů klasifikovaných jako plodní s druhou skupinu pacientů označených jako neplodní. Autoři navíc srovnávali podobně jako ve studii El-Chaar *et al.* (2009) pravděpodobnost výskytu vrozených vývojových vad pro jednotlivé metody AR. U jednočetných těhotenství se po IUI (bez OS) zvýšilo riziko výskytu poruch oběhového systému, skeletu a urogenitálního traktu. Z celkového počtu 1331 dětí narozených po IUI, byly VVV nalezeny v 6,5 % případů. U dětí narozených po spontánním početí to bylo z celkové kohorty 5764 novorozenců u 344 z nich (cca 6 %). Dvojčetné plody postihovaly zejména vady skeletu, oběhového systému, ale také vady nervového systému nebo dýchací soustavy. Slabinou této studie však je, že v případě dvoučetných plodů nebyla separátně analyzována dvojčata jednovaječná a dvojevaječná.

6.2 Rizika *in vitro* fertilizace a embryotransferu

I když je metoda *in vitro* fertilizace široce využívaným a poměrně účinným přístupem v léčbě neplodnosti, ani v tomto případě nemůže být vyloučeno, že se žena či plod nebude potýkat s komplikacemi v průběhu léčebného procesu. Mezi nejčastější rizika klasické metody IVF-ET, ale také metody ICSI, se řadí mimoděložní těhotenství, riziko předčasného ukončení těhotenství, potrat nebo odumření plodu. Také vícečetné těhotenství, které souvisí s transferem většího počtu embryí do dělohy, není zcela vyloučeno (URL 13). Pro plod jsou stejně jako v případě IUI hrozbou VVV a další specifická rizika (Davies *et al.*, 2012; Hansen *et al.*, 2013). Možné komplikace jsou dle jednotlivých fází procesu IVF-ET rozděleny do dalších kapitol.

6.2.1 Rizika spjatá s kontrolovanou ovariální hyperstimulací (COH)

V průběhu hormonální léčby (pomocí gonadotropinů) hrozí ženě hned několik možných komplikací, kterým je třeba předcházet, a proto musí pacientka docházet na pravidelné kontroly. Často zmiňovaným problémem je např. ovariální hyperstimulační syndrom, dále pak napětí či bolestivost prsou, výkyvy nálad, nadýmání, bolestivost břicha, otoky nebo svědění v místě aplikace medikamentu aj. (URL 1). Dalšími méně obvyklými komplikacemi jsou nádorová bujení či incidence adnexální torze (Brinton, 2007; Spitzer *et al.*, 2012).

Ovariální hyperstimulační syndrom (OHSS)

Patofyziologie a etiologie OHSS:

Ovariální hyperstimulační syndrom je závažným rizikovým faktorem, vytvářejícím se u žen jako následek kontrolované stimulace vaječnicků. Trpí-li žena jeho těžkou formou, může se stát až životem ohrožující iatrogenní komplikací (Kwik & Maxwell, 2016). Mírné příznaky OHSS se vyskytují u 3–6 % žen, těžká forma OHSS se může objevit u 0,1–3 % všech cyklů AR a v případě rizikových skupin žen je pravděpodobnost výskytu OHSS až 20% (Nastri, 2010). OHSS vzniká jako negativní důsledek stimulace ovarií pomocí medikamentů, zejména gonadotropinů (Vlahos & Gregoriou, 2006). Následné použití hCG může kromě ovulace způsobit také rozvoj tohoto syndromu, jelikož svým působením zvyšuje koncentraci cytokinu VEGF (vascular endothelial growth factor), který způsobuje vyšší permeabilitu kapilár (Timmons *et al.*, 2019; Vlahos & Gregoriou, 2006). VEGF ovlivňuje rovněž funkci *corpus luteum*, a také ovariální angiogenezi (ASRM, 2008). Díky zvýšené permeabilitě kapilár, pronikají snadněji tekutiny z intravaskulárního prostoru do prostoru intersticiálního. Klinické projevy OHSS jsou způsobeny právě tímto průtokem tekutin, kdy je intersticiální prostor přeplněn (Vloeberghs *et al.*, 2009). Vaječnícíky jsou v důsledku syndromu zvětšené a mají tendenci k torzi nebo krvácení (Kwik & Maxwell, 2016). Mnohočetné cesty nacházející se na ovariích mohou mít v průměru 1–4 cm (Řežábek, 2018). Nejobvyklejšími projevy při OHSS jsou bolest a napětí v podbříšku, nevolnost či zvracení, průjemy, nafouknutí břicha, problémy s dýcháním, ascites (více volné tekutiny v dutině břišní) nebo rychlé přibírání na váze (URL 1; Timmons *et al.*, 2019). Časný OHSS se projevuje do devíti dnů, kdy byl podán hCG pro finální zrání folikulů. Pozdní OHSS se objevuje po více než deseti dnech a bývá závažnější než časný OHSS. Závažnost příznaků OHSS rozděluje Timmons *et al.* (2019) do 4 kategorií (Tabulka 3).

Tabulka 3: Rozdělení typů OHSS na základě závažnosti jeho příznaků (upraveno podle Timmons *et al.*, 2019).

Typ OHSS	Příznaky	Průměr ovarii [cm]
Mírný OHSS	Nadýmání, mírná bolest břicha	Většinou < 8 cm
Střední OHSS	Střední bolest břicha, zvracení a nevolnost, ascites	Většinou 8–12 cm
Těžký OHSS	Klinický ascites, oligourie, hypoproteinanémie	Většinou > 12 cm
Kritický OHSS	Kritický ascites, oligo/anurie, tromboembolie	

Rizikové faktory vzniku ovariální hyperstimulačního syndromu:

Za rizikové skupiny pro rozvoj OHSS se považují ženy mladší než 35 let, zejména trpí-li poruchami ovulace (Timmons *et al.*, 2019; Luke *et al.*, 2010). Taktéž ženy s nižší váhou (nízkým BMI) jsou OHSS postiženy častěji. Spojitost byla nalezena i v případě, že se žena potýká polycystickým ovariálním syndromem nebo pokud se u ní OHSS vyskytl již dříve (Vlahos & Gregoriou, 2006). V porovnání různých ras, je pak u negroidní rasy větší riziko rozvoje tohoto syndromu, a dokonce je zde třikrát vyšší šance pro vznik jeho těžké formy (Luke *et al.*, 2010).

Prevence a léčba OHSS:

Dávkování gonadotropinů by se mělo minimalizovat a léčba by měla trvat jen nezbytně dlouhou dobu pro dosažení cíle (URL 1). Klíčovou prevencí před vznikem syndromu je ovlivnění navození ovulace, tedy v případě nadměrného růstu folikulů, nepodání hCG. Pacientka by také měla být seznámena na reprodukční klinice s možnými projevy OHSS a v případě podezření na rozvoj tohoto syndromu ohlásit svůj zdravotní stav lékaři (Kwik & Maxwell, 2016). Běžně používaným přístupem lékařů je v případě hrozby OHSS také tzv. coasting, kdy dojde k přerušení dávkování gonadotropinem na 2–3 dny v případě, že jsou hladiny estradiolu příliš vysoké. hCG se rovněž neaplikuje do doby, než poklesnou hladiny estradiolu na bezpečnou úroveň (Vlahos & Gregoriou, 2006). Studie autorů Delvigne & Rozenberg (2001) uvádí, že až 60 % všech dotázaných lékařů, by

preferovalo metodu coastingu namísto úplného zrušení léčebného procesu AR. Včasné potlačení rozvoje OHSS je dnes možné skrze užití agonistů GnRH, namísto hCG pro finální zrání folikulů. Dle posledního reportu ESHRE je prokázáno, že s používáním agonistů GnRH se výrazně snížilo procento pacientek v Evropě trpících OHSS. Jedna studie také poukazuje na pozitivní vliv kisspeptinu při redukci rozvoje OHSS. Ve vztahu ke kisspeptinu je však nutné provést další výzkum (Thomsen & Humaidan, 2015).

Jelikož se u žen s OHSS často vyskytuje bolest břicha a nevolnost, lékaři doporučují vyvarovat se namáhavým fyzickým aktivitám, a také pohlavnímu styku, poněvadž by mohlo dojít k poškození ovarií (Kwik *et al.*, 2015). V případě jakékoliv formy OHSS musí být přijímáno dostatečné množství tekutin. Ženy samotné si dále musí kontrolovat svou váhu, příjem a výdej tekutin, sledovat, zda se nezhoršují bolesti břicha (OHSS může podmiňovat adnexální torzi), dušnost, nebo celkové zdravotní rozpoložení. Podstoupit by se měl také odběr krve pro kontrolu krevního obrazu (Kwik *et al.*, 2015).

Adnexální torze

Patofyziologie a etiologie adnexální torze:

Ovariální (adnexální) torze (viz Obrázek 2) je velice závažnou a relativně vzácnou gynekologickou komplikací, která vyžaduje až u 3 % pacientek chirurgický zákrok (Gorkemli *et al.*, 2002). Adnexální torze vzniká následkem rotace ovaria kolem své vlastní osy, což vede k okluzi ovariální tepny a žíly, čímž je znemožněno zásobení vaječníku krví (Berkkanoglu *et al.*, 2019). Problematická je zejména diagnostika tohoto rizikového onemocnění. Nejčastěji se projevuje jako akutní bolest v oblasti pánve nebo břicha, a to na jedné či obou stranách (záleží, které ovarium je postiženo) (Gorkemli *et al.*, 2002; Berkkanoglu *et al.*, 2019). V případě, že je navíc přítomný OHSS, jsou symptomy obou komplikací velice podobné (Spitzer *et al.*, 2012). Další příznaky komplikující odhalení adnexální torze, jelikož se podobají projevům běžných těhotenství, zahrnují např. zvracení, horečky, leukocytózu (zvýšený počet bílých krvinek) nebo nauzeu (Vloeberghs *et al.*, 2009; Spitzer *et al.*, 2012). Vaječníky s normální velikostí jsou však zasaženy ovariální torzí extrémně vzácně (Oelsner & Shashar, 2006).

Rizikové faktory adnexální torze:

Do rizikových skupin pro vznik adnexální torze jsou řazeny ženy, které byly jakožto riziková skupina klasifikovány již v minulosti, a dále pak ženy procházející COH (Romanski *et al.*, 2017). Rovněž je prokázáno, že OHSS má přímý vliv na torzi adnex,

jelikož jsou v důsledku tohoto syndromu vaječníky zvětšené (Spitzer *et al.*, 2012). Dalšími ohroženými skupinami jsou ženy, jejichž vaječníky jsou nadměrně velké a těžké např. v důsledku ovariálních tumorů či polycystických ovarii (Oelsner & Shashar, 2006). Jsou-li ovariální cysty větší než 5 cm, automaticky se zvyšuje pravděpodobnost výskytu tohoto problému (Romanski *et al.*, 2017). Celkově je výskyt ovariální torze častější u žen těhotných než negravidních (Spitzer *et al.*, 2012).

Prevence a léčba adnexální torze:

Není-li adnexální torze včas odhalena, může způsobit až ireverzibilní poškození vaječnicků a jejich ischemickou nekrózu (Oelsner & Shashar, 2006; Sachdeva & Gainer, 2018). K základnímu vyšetření, které může dopomoci odhalit torzi adnex, se používá vaginální a břišní ultrazvuk. Pomocí barvené Dopplerovy sonografie lze detekovat ovariální vaskularitu, a tím určit, zda jsou ovaria krevně zásobována či nikoliv. V případě, že není viditelný krevní průtok, může to naznačovat ovariální torzi (Vloeberghs *et al.*, 2009).



Obrázek 2: Adnexální torze (URL 14).

Nádorová onemocnění po COH

Přípravkem, který se používal při metodě IVF hlavně v minulosti, je klomifen citrát. Svým působením podněcuje hypofýzu k produkci většího množství FSH a LH, což má za následek rozvoje většího množství folikulů. Před ovulací je proto prokázána vyšší koncentrace estradiolu v krvi (Sovino *et al.*, 2002). Dnes se klomifen citrát využívá hlavně u cyklů s IUI nebo v nativních cyklech a pro IVF se využívá minimálně. Některé studie však na negativní působení klomifen citrátu poukazují, a proto jsou v rámci této kapitoly zařazeny. Pro stimulaci ovarii u metody IVF se dnes využívají především gonadotropiny (FSH) (URL 1). Otázkou tedy je, zda nadprodukce hormonů způsobená těmito

medikamenty neovlivňuje rozvoj nádorového bujení. Některé dřívější studie tuto skutečnost potvrzují, ačkoli novodobější výzkumy naopak nenacházejí signifikantní vztah mezi rozvojem rakoviny a stimulací ovarií (Sanner *et al.*, 2009; Burkman *et al.*, 2003; Althuis *et al.*, 2005; Brinton, 2007; Jensen *et al.*, 2009). Ve vztahu k rozvoji rakoviny, byly navrženy dvě potenciálně možné hypotézy. První hypotéza zní, že léčiva, která vyvolávají opakované ovulace v rámci jednoho cyklu, pozměňují epitel ovarií a zvyšují tak riziko vzniku maligního ovariálního nádoru. Druhá hypotéza zní, že dlouhodobé působení léčiv na hypofýzu zvyšuje riziko rozvoje nádorového bujení (Cusidó *et al.*, 2007).

Ovariální tumory

V případě vzniku rakoviny ovarií v důsledku procesu kontrolované stimulace vaječnicků existuje pár studií, které našly v tomto případě souvislosti, nicméně stále převažuje názor, že COH nemá vliv na rozvoj rakoviny (Brinton, 2007; Sanner *et al.*, 2009; Yli-Kuha *et al.*, 2012; van Leeuwen *et al.*, 2011). Ve studii van Leeuwen *et al.* (2011) byla porovnávána skupina žen léčených pomocí COH a skupina žen, u nichž COH využita nebyla. Bylo zjištěno, že u skupiny žen po COH bylo 2x vyšší riziko rozvoje ovariálních tumorů, a to zejména hraničních. Autoři však poukazují zejména na problematiku mírně zvýšeného rozvoje invazivních ovariálních karcinomů ve skupině žen po COH, přičemž tento výzkum trval déle než 15 let. Naopak ve skupině neléčených pacientek se tyto nádory téměř nevyskytovaly. Další studií, která naznačila obavy z rozvoje nádoru po ovariální stimulaci, byla kohortová studie Sanner *et al.* (2009). V porovnání s běžnou populací žen sice nebyla nalezena nějaká extrémní odchylka, avšak mírně zvýšené riziko k rozvoji ovariálních tumorů bylo nalezeno u žen léčených gonadotropiny. U hraničních tumorů bylo stanoveno zvýšené riziko u žen, které užívaly klomifen citrát v porovnání s celkovou populací žen. Sanner *et al.* (2009) i van Leeuwen *et al.* (2011) nicméně doporučují provést další výzkumy zaměřené na tuto problematiku. K vyvrácení hypotézy, že nádorové onemocnění vaječnicků je ovlivněno COH, přispívá rozsáhlá kohortová studie Jensen *et al.* (2009) a Yli-kuha *et al.* (2012). V případě analýzy Jensen *et al.* (2009) nebyla nalezena žádná korelace mezi ovariálními tumory a užitím gonadotropinů, klomifen citrátu nebo hCG.

Rakovina prsu

Stejně jako v případě ovariálních tumorů, byl zkoumán vliv hormonálních léčiv na rozvoj rakoviny prsu. Ve většině case-control studií, provedených v různých letech, však

nebyly nalezeny žádné signifikantní výsledky mezi působením medikamentů a rozvojem nádoru prsu (Brinton, 2007). Výsledky mohly být ovlivněny malým počtem sledovaných pacientek s rakovinou, nepřesnými údaji o rozvoji nádoru nebo například nemožností sledovat veškeré vlivy, související s rozvojem rakoviny (Brinton, 2007). Case-control studie Burkman *et al.* (2003), zmiňuje negativní působení hMG (lidský menopauzální gonadotropin), který funguje na podobném principu jako je např. klomifen citrát, tedy podněcuje růst folikulů (Řežábek, 2018). Burkman *et al.* (2003) uvádí, že ženy, jež užívaly více než šest měsíců hMG nebo prodělaly šest léčebných cyklů s hMG, měly dvakrát až třikrát vyšší riziko rozvoje rakoviny prsu než ostatní ženy. I tento fakt však nemusí být zcela relevantní, jelikož dotázaných žen bylo v této studii malé procento. Kohortová studie Lerner-Geva *et al.* (2006) se taktéž zabírala vlivem hormonálních léčiv na rozvoj rakoviny prsu. V této studii bylo naopak od studie Burkman *et al.* (2003) poukázáno na negativní vliv klomifen citrátu, který zvyšoval pravděpodobnost rozvoje rakoviny prsu u léčených žen, oproti skupině kontrolní (žen neléčených) (Lerner-Geva *et al.*, 2006)

Endometriální karcinom

Zda souvisí hormonální léčba neplodnosti s rozvojem endometriálního karcinomu bylo zkoumáno rovněž několika studii (Brinton, 2007; Althuis *et al.*, 2005). Stejně jako v předešlých dvou případech (rakoviny prsu a vaječnicků) jen minimum výzkumů odhalilo přímou spojitost. Nicméně doba výzkumu byla ve většině případů méně než 10 let (Althuis *et al.*, 2005). Kohortová studie Althuis *et al.* (2005), prováděna na území USA, se zabývala vlivem klomifen citrátu na rozvoj endometriálního karcinomu. V průběhu studie bylo nalezeno 39 případů žen s karcinomem endometria. Z těchto žen byly nejvíce ohroženy ty, které užívaly klomifen citrát 6 nebo více cyklů. Navíc se zjistilo, že právě u obézních žen nebo žen, které nikdy nebyly těhotné, je výskyt tohoto onemocnění nejčastější. Nejvíce zasaženou skupinou pak byly ženy obézní v kombinaci s tím, že nikdy nebyly gravidní.

6.2.2 Komplikace spjaté s odběrem gamet

Získávání oocytů je zásadním krokem k úspěšnému procesu IVF. Lékař musí dbát na správnou techniku odběru a vyvarovat se potenciálním rizikům. Aspirace folikulární tekutiny s vajíčky je prováděna tenkou jehlou přizpůsobenou pro transvaginální ultrasonografií. I když je tato metoda považována za bezpečnou, mohou se vyskytnout potíže spojeny se zavlečením infekce nebo komplikace vyvolány mechanicky např. krvácení při odběru oocytů (Özaltın *et al.*, 2018). Ačkoli je odběr oocytů celosvětově používanou

metodou, neexistuje mnoho dat upozorňujících na možné komplikace při odběru. Mezi možné nežádoucí potíže by se dalo zařadit vaginální a nitrobřišní krvácení, bolestivost v oblasti břicha po odběru oocytů, zánět pánevní, adnexální torze (zejména trpí-li žena OHSS) nebo poranění břišních orgánů (střevo, močový měchýř). Výskyt těchto vážnějších rizik není však vyšší než 1,5 % (Siristatidis *et al.*, 2013). Studie Ludwig *et al.* (2006) uvádí, že pociťování bolesti se u sledovaných pacientek zvyšovalo přímo úměrně s množstvím odebraných oocytů. Ve vztahu k anestezii nebo použití sedativ nebyly nalezeny žádné komplikace. Nejčastějším problémem ve zkoumané skupině žen bylo vaginální krvácení (asi 2–3 % případů) (Ludwig *et al.*, 2006). Lehké krvácení se však nepovažuje za velkou potíž a jednoduše se dá zastavit tamponádou nebo stehy. Nitrobřišní krvácení je vyvoláno většinou vpichem jehly do vaječníku a obvykle se samovolně zastaví. Vážnější formy krvácení se vyskytují u žen, které trpí poruchou srážlivosti krve. Mechanické narušení jiných břišních orgánů jako je střevo, močovod nebo močový měchýř, téměř vůbec nestává. Stejně tak je velice vzácný výskyt infekcí. Záněty, pokud se výjimečně vyskytnou, jsou léčeny antibiotiky (Ludwig *et al.*, 2006; Siristatidis *et al.*, 2013).

Za invazivní metody odběru spermií se považují specifické chirurgické operativní zákroky, které se používají v případě, že je u muže prokázána azoospermie, a tak není prakticky možné získat spermie přirozenou ejakulací (Coward & Mills, 2017). Obstrukční azoospermie způsobuje neprůchodnost ejakulatorního traktu v oblasti nadvarlat nebo postihuje chámovody, které jsou u těchto mužů rovněž neprůchozí (v určitých případech mohou být chámovody vrozeně nevyvinuté) (Bittner, 2020). Těmto mužům se doporučuje podstoupit odběr spermií z nadvarlete metodou MESA nebo PESA (perkutánní epididymální aspirace spermií) (Coward & Mills, 2017). Neobstrukční azoospermie vzniká z mnoha příčin. Může se jednat kryptorchismus, virové záněty varlat, dále pak o hormonální vlivy nebo problematiku chemoterapie či radioterapie (Bittner, 2020). U mužů s neobstrukční azoospermii se doporučuje odebrat spermie přímo z varlat metodou TESA (aspirace testikulárních spermií) nebo TESE (Coward & Mills, 2017). Možné komplikace těchto zákroků se nejčastěji projevují až po výkonu a jsou poměrně vzácné. Mezi nejčastější problémy se řadí infekce nebo hematomy po skrotálních zákrocích odběru spermií. Tyto komplikace však vznikají v méně než 3 % případů (Coward & Mills, 2017). Další komplikace zahrnují nejčastěji otok, přecitlivělost, bolest, svědění nebo hydrokélu v oblasti šourku. Po metodě TESE byl vyzorován u pacientů vznik intratestikulárního hematomu ihned po zákroku, většinou však samovolně vymizel, aniž by omezil funkci varlat (Esteves

et al., 2011). Metoda TESE může rovněž způsobovat trvalé poškození varlat, což se pak projevuje na snížené hladině produkovaného testosteronu (Carpi *et al.*, 2009). Coward & Mills (2017) a Esteves *et al.* (2011) uvádějí konkrétní nevýhody jednotlivých zákroků. Jako největší nevýhodu v rámci PESA vnímají možnost selhání zákroku s následným doporučením pro odběr metodou TESE, vznik hematomu, obstrukci nadvarlat nebo nemožnost spermie zamrazit. V rámci metody MESA jsou uvedeny potíže jako relativně nízké procento úspěšnosti nebo náročnější a zdlouhavější celkový proces odběru. TESA má relativně nízké procento úspěšnosti u mužů s neobstrukční azoospermií a limitována je také kryokonzervace, kdy se spermie musí použít vždy pouze čerstvé a nelze je tedy zamrazit. Mnohdy také dochází k získání pouze malého množství spermií. TESE je nevýhodná zejména pro delší rekonvalescenční čas po zákroku nebo může dojít k zjizvení varlat nebo jejich trvalému poškození.

6.2.3 Rizika intracytoplazmatické injekce spermií

Mateřská rizika ICSI

Jak bylo již zmíněno, metoda ICSI je v podstatě modifikovanější metodou IVF a v zásadě jí předchází obdobné procesy. Dá se tedy předpokládat, že také potenciální rizika budou podobná jako u metody IVF. Specifičtějšími mateřskými problémy plynoucími z ICSI, se zabývala studie Nagata *et al.* (2019). Bylo zde porovnáváno několik různých skupin pacientek klasifikovaných dle využití metody AR a kontrolní skupinu tvořily ženy po spontánním početí. V kontrolní skupině bylo zahrnuto 90 506 žen. Žen podstupujících pouze COH bylo 3939, IVF-ET zahrnovalo 1476 žen a metoda ICSI 1671 pacientek. Výsledky poukazují na častější placentální i jiné komplikace u žen, které podstupovaly IVF-ET nebo ICSI. Ve skupině ICSI se vyskytovala častěji *placenta praevia* (placenta uložena v dolní části dělohy), abrupce placenty (odtržení placenty od vnitřní strany dělohy), gestační diabetes či hypertenze. Obvyklejší výskyt *placenta praevia* u žen po ICSI potvrzuje také studie Rosamundstad *et al.* (2006), v níž autoři uvádějí dokonce čtyřnásobně vyšší riziko. Zvýšený výskyt *placenta praevia* a abrupce placenty ve skupině žen po ICSI je uvedeno taktéž ve studii Healy *et al.* (2010). *Placenta praevia* se objevila u žen po ICSI ve 2,6 % případů, zatímco v kontrolní skupině to bylo 1,1 % případů. Abrupce placenty vykazovala menší rozdíly, a to 0,9 % případů u žen po ICSI a 0,4 % případů z kontrolní skupiny. Nagata *et al.* (2019) také upozorňuje na to, že mimo placentální poruchy se u žen po AR zvýšila i míra porodů provedených císařským řezem.

Rizika ICSI pro plod

Ačkoliv se metoda ICSI doporučuje neplodným mužům s abnormalitami ve spermatu, výzkum ukazuje, že genetické poruchy jsou častější právě u těchto mužů než u mužů plodných. Za normálních okolností by s velkou pravděpodobností k oplození defektní spermií vůbec nedošlo. Metoda ICSI však svým působením obchází překonávání přirozených bariér, které se v procesu oplození vyskytují. Proto vyvstává otázka, zda nemůže tímto způsobem dojít k přenosu genetických vad na potomstvo (Lipshultz & Lamb, 2007). Studie Xie *et al.* (2017) prováděná ve východní Číně, se zaměřila na muže s oligospermií a azospermií. Celkový počet testovaných mužů byl 912, z toho 378 mužů s oligospermií a 534 s azospermií. Výsledky jejich testování potvrdily přítomnost genetických abnormalit u 206 mužů z 912 (22,6 %). U mužů s oligospermií to bylo 60 ze 378 (15,9 %) a u mužů s azospermií 146 z 534 (27,3 %). Oproti kontrolní skupině, kde byly chromozomální abnormality pouze v 1,9 % případů, je tento výsledek téměř alarmující. Výskyt chromozomálních abnormalit potvrzuje také dřívější studie prováděná na území Francie. Gekas *et al.* (2001) uvádí, že z celkového množství 2196 pacientů byly chromozomální abnormality odhaleny u 6,1 % mužů. Více postižení byli muži s azospermií oproti mužům s oligospermií. Před provedením ICSI se doporučuje párům provést genetické testování, aby se zamezilo zmíněným problémům (Xie *et al.*, 2017).

Studie věnující se vrozeným vývojovým vadám po metodě ICSI vykazují variabilní výsledky. Rozsáhlou meta-analýzu provedl v roce 2005 Hansen *et al.* V této studii bylo zahrnuto celkem 25 dostupných článků, avšak pouze pět z nich se věnovalo vyloženě vývojovým vadám po ICSI. Analýza těchto pěti studií odhalila, že riziko vzniku vývojových vad je u potomků po ICSI dvojnásobně vyšší, než je tomu v celkové populaci. Tento fakt podporuje studie Zhu *et al.* (2006), v níž z celkového počtu 398 novorozenců byly malformace nalezeny u 35 z nich. Zejména to byly vady muskuloskeletální, genitální nebo poruchy oběhové soustavy. Australská studie Davies *et al.* (2012) uvádí, že riziko malformací bylo po metodě ICSI cca 1,8x vyšší, což také souhlasí se studií Hansen *et al.* (2005) a Zhu *et al.* (2006). Ve srovnání klasické metody IVF a metody ICSI, bylo riziko vývojových vad u IVF mírně snížené. Autoři předpokládají, že vyšší šance na rozvoj vývojových vad může být u metody ICSI způsobena invazivnější manipulací s gametami (Davies *et al.*, 2012). Také autoři Wen *et al.* (2010) našli vztah mezi ICSI a vrozenými vývojovými vadami. V tomto případě se jednalo o srdeční vady, které byly u potomků skupiny žen po ICSI častější než u žen po spontánním otěhotnění. Autoři

dodávají, že IUGR byly naopak běžnější u plodů po spontánním početí. Vrozenými vadami srdce se věnovala také meta-analýza Giorgione *et al.* (2018), jelikož právě srdeční defekty jsou často důvodem perinatální mortality. V rámci této analýzy bylo zahrnuto 41 článků, z čehož 35 bylo kohortových studií a 6 bylo case-control studií. Porovnávalo bylo 25 856 novorozenců narozených pomocí ICSI a 287 995 dětí narozených po spontánní koncepci. Analýza odhalila zvýšené riziko srdečních vad téměř o 50 % u novorozenců narozených po metodě ICSI oproti dětem z kontrolní skupiny. Autoři proto navrhuji včasnou fetální echokardiografii jakožto možné řešení. Starší studie Wennerholm *at al.* (2000) sledovala rozvoj VVV ve Švédsku. Z celkové kohorty 937 novorozenců se vývojové vady objevily u 7,6 % dětí. Závažnější poruchy se vyskytovaly častěji u dvojčat než u jednočetných plodů. Specifickou poruchou, která vykazovala vyšší míru výskytu oproti jiným vrozeným vývojovým vadám, byla hypospadie. Autoři Fedder *et al.* (2007) tento fakt ve své studii potvrzují. Vrozené vývojové vady byly v této studii prokázány u obou pohlaví. U chlapců byl nejvíce zasažen urogenitální systém, konkrétně zde převyšovala všechny ostatní zdravotní komplikace právě hypospadie. Onemocnění u děvčat byla variabilnější. Pro obě pohlaví byl pak společný výskyt srdečních vad. Novější švédská studie Källén *et al.* (2010) naopak četnější výskyt hypospadie nepotvrdila, tudíž vyvrací předchozí studii Wennerholm *et al.* (2000). Četnějším rozvojem vrozených vývojových vad urogenitální soustavy se zabírala také meta-analýza Massaro *et al.* (2015). Výzkum sestával z 22 studií, avšak po zařazení pouze vhodných studií s nízkou pravděpodobností pro bias, nebylo toto riziko statisticky signifikantní. Menší subanalýzy sice odhalily větší riziko pro hypospadii nebo kryptorchismus, ale ani v tomto případě se nejednalo statisticky signifikantní data.

6.2.4 Rizika spojená s embryotransferem

Podobně jako v případě IUI se mohou naskytnout komplikace během samotného procesu ET, kdy dochází k zavádění embryí do dělohy pomocí speciálního katetru. Potenciálním rizikem může být poškození endometria katetrem, vložení embrya do neoptimální pozice nebo poškození embryí během procesu. Tato rizika jsou nicméně poměrně nízká (Mains & Van Voorhis, 2010). Vlivem narušení endometria může také docházet k navození kontrakcí dělohy, což způsobuje uvolňování prostaglandinů a oxytocinu, a to může vést až k vypuzení embrya. Kontrakce dělohy vyvolány narušením endometria jsou tak spojovány s nízkou úspěšností těhotenství (Tiras & Cenksoy, 2014). Další zmiňovaná rizika se již týkají přímo problémů vyskytujících se u matky a plodu v probíhajícím těhotenství.

Mimoděložní (ektopické) těhotenství (*graviditas ectopica*)

Patofyziologie a etiologie ektopického těhotenství:

Ektopické těhotenství je poměrně známou komplikací, vyskytující se ve vztahu k IVF-ET a nastává asi v 2–5 % případů, zatímco při spontánním otěhotnění jsou to pouze 2 % (Suchánková *et al.*, 2017). Ženy podstupující AR mohou mít v důsledku tohoto procesu poškozeny tuby, a proto je i riziko ektopického těhotenství vyšší (Řežábek, 2018). Ke vzniku mimoděložního těhotenství dochází poté, co oplozené vajíčko neniduje v děloze, ale mimo ni (Lee *et al.*, 2018). Dojde-li k tomuto typu těhotenství, embryo je nedostatečně cévně zásobeno, a tak je znemožněn i jeho růst. Lokalizace ektopických těhotenství je různá. Nejvíce však dochází k nidaci ve vejcovodech (95–97 % případů). Z toho jsou ampulární části vejcovodů zasaženy nejvíce (55–80 % případů), 20–25 % případů se pak nachází v isthmu (zúžená část vejcovodů), infundibulum (vřetenovitá část vejcovodu přiléhající k ovariu) a fimbrie jsou postiženy ektopickým těhotenstvím asi v 17 % případů (Migda *et al.*, 2011). Jinými méně obvyklými místy, kde dochází k nidaci oplozeného vajíčka, mohou být přímo vaječníky, dutina břišní nebo cervix (Lee *et al.*, 2018). V případě ektopických těhotenství na méně obvyklých místech, než je vejcovod, je složitá jejich diagnostika a jsou spojovány s vysokou mortalitou žen. Například dojde-li k ektopickému abdominálnímu těhotenství, je mortalita žen cca 11% (Barnhart, 2009; Suchánková *et al.*, 2017). Ve valné většině případů není možné plod, vyvíjející se mimo dělohu donosit. Ačkoliv i v tomto případě bylo nalezeno několik výjimek, které byly označeny za životaschopné (Kharat *et al.*, 2017). Největším rizikem mimoděložního těhotenství je jeho prasknutí, což způsobí silné krvácení a je vyžadován okamžitý chirurgický zákrok (Lee *et al.*, 2018). Nejčastějšími symptomy ektopického těhotenství jsou bolesti nebo křeče v oblasti pánve či podbřišku, vaginální krvácení nebo kombinace obojího. Dále se vyskytují příznaky podobné děložnímu těhotenství jako je např. nauzea nebo napětí v prsou (Lee *et al.*, 2018; Kazandi & Turan, 2011)

Rizikové faktory ektopického těhotenství:

Ektopické těhotenství se nejčastěji objevuje u žen, u nichž k tomuto stavu došlo již v minulosti. Taktéž poškození vejcovodů z důvodu zánětu pánevního nebo předešlé operace, přispívá k jeho rozvoji. Jinými faktory, považovanými za rizikové, je předešlá léčba neplodnosti, kouření tabákových výrobků, věk ženy (více než 35 let) nebo časté střídání sexuálních partnerů, což může vyvolávat zavlečení infekce do vejcovodů a jejich následnou obstrukci (Barnhart, 2009; Kazandi & Turan, 2011).

Prevence a léčba:

Vyskytují-li se u ženy některé ze zmíněných příznaků, je nejpodstatnější podstoupení důkladného vyšetření, které může úspěšně odhalit mimoděložní těhotenství (Lee *et al.*, 2018; Zdeňková *et al.*, 2015). K vyšetření se používá sérový těhotenský test, který je přesnější než močový test, kdy se kontroluje přítomnost β -hCG (těhotenský hormon). Hladina β -hCG, progesteronu a estradiolu je obecně nižší u ektopického těhotenství než v případě intrauterinního (Zdeňková *et al.*, 2015). Při normálním těhotenství je pod ultrazvukem viditelný gestační váček v děloze, když je hladina β -hCG nad diskriminační hodnotou, což je cca 1500–2000 IU/l. Během ektopického těhotenství je hodnota β -hCG obvykle nižší než 1000 IU/l a zpravidla není pod ultrazvukem rozlišitelný gestační váček (Lee *et al.*, 2018). Pokud se těhotenský test prokáže jako negativní, je vyloučena jakákoliv forma těhotenství. V případě, že je však pozitivní a symptomy směřují k ektopickému těhotenství, je nutno provést důkladné ultrazvukové transvaginální a transabdominální vyšetření. Odhalí-li ultrazvukové vyšetření gestační váček mimo děložní dutinu, je považováno těhotenství za ektopické (Lee *et al.*, 2018). Pokud je ektopické těhotenství diagnostikováno brzy, dá se řešit injekčním vpravováním léku metotrexátu (analog kyseliny listové) do ektopického plodu, který následně inhibuje proliferující buňky (buňky trofoblastu, fetální buňky) (Kazandi & Turan, 2011). Dalším krokem je pak chirurgický laparoskopický či laparotomický zákrok (Zdeňková *et al.*, 2015). V některých případech dojde ke spontánnímu vymizení ektopického těhotenství, aniž by musela být nastolena léčba (Barnhart, 2009).

Heterotopické těhotenství:

Patofyziologie a etiologie heterotopického těhotenství:

Heterotopické těhotenství se odlišuje od ektopického tím, že nejen že dochází k nidaci embrya v jiných částech těla než v děloze (zejména vejcovodech), ale souběžně také probíhá těhotenství intrauterinní (Jin *et al.*, 2020). Studie poukazují na to, že po podstoupení léčby COH a následného IVF došlo k procentuálnímu navýšení výskytu heterotopického těhotenství (Wu *et al.*, 2018; Marcus *et al.*, 1995). Příznaky heterotopického těhotenství se podobají ektopickému, ale v některých případech jsou pacientky asymptomatické, což znemožňuje včasnou diagnostiku heterotopického těhotenství. Dalším problémem jsou zvětšené vaječníky v důsledku ovariální stimulace, které mohou maskovat ektopické těhotenství (Lee *et al.*, 2018). Retrospektivní studie Wu *et al.* (2018) uvádí, že hlavními příznaky při heterotopickém těhotenství je vaginální

krvácení, bolestivost v podbřišku, krvácení v důsledku prasknutí ektopického těhotenství či nevolnost. Podobné údaje jsou zaznamenány i ve starší studii Marcus *et al.* (1995). Konkrétně je zde uvedeno, že ze dvaceti sledovaných pacientek bylo 45 % asymptomatických, 30 % trpělo vaginálním krvácením a bolestí v podbřišku a 25 % pouze bolestí v podbřišku bez vaginálního krvácení. Rizikové faktory pro heterotopické těhotenství jsou shodné jako v případě těhotenství ektopického.

Léčba:

Zcela zásadním krokem v léčbě heterotopického těhotenství, je odstranění rizikového mimoděložního plodu a ponechání plodu intrauterinního. Léčba pomocí metotrexátu není za normálních okolností vhodná, ale je možné tento medikament použít, pokud dojde k samovolnému potratu děložního plodu. Vzhledem k tomu, že nejčastějším ektopickým těhotenstvím je těhotenství tubulární, je možné odstranění celého vejcovodu. U pacientek s prasklou ektopickou graviditou je nutná laparoskopická nebo laparotomická operace. Možným řešením je také transvaginální sací aspirace embrya, což je možno zkombinovat ještě s aplikací chloridu draselného nebo metotrexátu do embrya (Wu *et al.*, 2018; Zdeňková *et al.*, 2015). Ve většině případů dochází po odstranění rizikového ektopického těhotenství k úspěšnému donošení plodu nitroděložního (Marcus *et al.*, 1995).

Embryotransfer a riziko vícečetného těhotenství

Mnohočetná těhotenství po ET byla obvyklá dříve, kdy docházelo k transferu většího počtu embryí do dělohy, aby se zvýšila pravděpodobnost otěhotnění. Nicméně problémy, které následkem vícečetného těhotenství nastávaly, bylo potřeba řešit. Proto dnes dochází k využití metody eSET, přičemž se transferuje do dělohy pouze jedno nejkvalitnější embryo (viz kapitola 5.1.3). V některých případech se stále využívá redukce vícečetných plodů pomocí injekce chloridu draselného do plodu až po vykonání ET. Palshetkar *et al.* (2011), ve své studii popisuje specifické potíže, které následovaly po celkové proceduře redukce embryí u 12 pacientek. Ačkoli došlo k úspěšné redukci všech trojčetných plodů na dvojčetné, u tří pacientek došlo po zákroku ke spottingu. Jedna pacientka potratila týden po zákroku všechny plody (míra spontánního potratu byla v tomto případě 8,3 %). Pět žen donosilo plody až k porodu, který byl proveden císařským řezem a u dvou pacientek byl zaznamenán předčasný porod. Celkově byla úspěšnost multifetální redukce 91,6%.

Pakliže léčba i po využití eSET opakovaně selhává, je možné výjimečně transferovat více než 1 embryo, což se však většinou odráží na vícečetném těhotenství, kdy dochází

nejběžněji k vývoji dvojvaječných dvojčat (viz kapitola 6.1.2). Rozsáhlá studie Ikemoto *et al.* (2018) také poukazuje na zvýšené riziko rozdělení jediného oplozeného oocyту a vzniku monozygotických vícečetných plodů po eSET (podobně jako v případě IUI). Zatímco v běžné populaci je po spontánním početí toto riziko asi 0,40–0,45%, v případě metody eSET bylo odhalena 1,36% šance na rozdělení oplozeného oocyту a vývoji mnohočetných jednovaječných plodů. S vývojem vícečetných jednovaječných plodů se pak selektivně váže velké množství komplikací (viz kapitola 6.1.2). Mateřská rizika vícečetných těhotenství jsou obdobná jako v případě metody IUI + OS nebo IUI. Na rozdíl od metody IUI + OS nebo IUI, kde bylo relativně málo studií zaměřených vyloženě na komplikace plodů plynoucích z této metody AR, metodě IVF-ET je věnováno velké množství odborných poznatků, které vykazují variabilní výsledky a budou popsány v dalších kapitolách.

Riziko předčasných porodů, nízké porodní váhy, SGA

Nejčastější zmiňovanou komplikací plodů po IVF-ET jsou předčasné porody, které mají mimo jiné vliv také na nízkou porodní váhu novorozenců (Murray & Norman, 2014). Čím více se navíc jedinců v děloze vyvíjí, tím nižší je pak jejich váha při narození. Právě tyto dva faktory (nízká porodní váha a předčasný porod) jsou považovány za nejproblematictější (Ombelet *et al.*, 2005; Doyle, 1996). Další zmiňované potíže u plodů zahrnují malý gestační věk, vyšší nemocnost a mortalitu, a také vrozené vývojové vady. Co se týká genetických onemocnění (Patauův syndrom, Downův s., Turnerův s. nebo Klinefelterův s.), nebyla nalezena souvislost mezi metodou IVF a vznikem daných syndromů (Davies *et al.*, 2012; Källén *et al.*, 2005). Pro přehled a porovnání jednotlivých rizikových faktorů plodů po IVF-ET, slouží následně uvedené studie. Analýzy Källén *et al.* (2005), Lei *et al.* (2019), Marino *et al.* (2014), Henningsen *et al.* (2011) a meta-analýza Elias *et al.* (2020) byly zaměřeny na perinatální rizika u dětí narozených po IVF-ET v porovnání s novorozenci narozenými po spontánní koncepci. Nejčastěji zmiňovanými komplikacemi je na základě těchto studií právě nízká porodní váha, předčasný porod a SGA. Ve studii Lei *et al.* (2019) bylo zahrnuto 1873 dětí narozených po IVF a jako kontrolní skupina sloužila kohorta dětí narozených po spontánní koncepci, kterých bylo 6768. Výsledky naznačují, že předčasně narozených dětí (před 37. gestačním týdnem) po IVF bylo 39,3 %, zatímco v případě kontrolní skupiny to bylo 35,5 %. Riziko nízké porodní váhy (mezi 1500–2499 g) bylo oproti kontrolní skupině také zvýšené. U kontrolní skupiny dětí to bylo v 29,9 % případů, ve skupině dětí po IVF to bylo dokonce ve 38 % případů.

Výsledky starší studie Källén *et al.* (2005) taktéž uvádí, že předčasný porod u jednočetných těhotenství, se vyskytl z cca 10 000 zkoumaných novorozenců u 9,6 %, zatímco u celkové populace (nepodstupující IVF) to bylo 5,3 %. Z celkové zkoumané populace byla porodní váha novorozenců nižší než 2500 g asi v 7,3 % případů a 1,8 % dětí mělo váhu pod 1500 g. SGA se vyskytl v 5,1 % případů, zatímco v celkové populaci to bylo 2,8 %. Analýza Henningsen *et al.* (2011) byla zameřena na srovnání neonatálních komplikací sourozenců. Autoři zde srovnávali novorozence narozené po spontánním početí (kontrolní skupina) a jejich sourozence narozené pomocí metody IVF. Ve skupině dětí po IVF bylo zahrnuto 3879 novorozenců a stejně takové množství dětí bylo zahrnuto do skupiny kontrolní. Z výsledků vyplývá, že potomci po IVF byli v průměru o 65 g lehčí při narození než jejich sourozenci z kontrolní skupiny. Průměrný gestační věk byl 1,4x kratší u dětí po IVF než v opačném případě. Také nízká porodní váha (<2500 g) byla častější u dětí po IVF. Zatímco v případě jejich sourozenců z kontrolní skupiny to bylo v 3,8 % případů, u sledované kohorty to bylo 5,5 % případů. Shodné výsledky byly nalezeny v případě velmi nízké porodní váhy (<1500 g), kdy v obou skupinách bylo toto riziko 1,1%. Malý gestační věk (<37 týdnů) byl rovněž běžnější ve skupině dětí po IVF, kde to bylo v 7,1 % případů. Naopak v případě jejich sourozenců to bylo pouze 5,6 %. Gestační věk menší než 32. týdnů byl shodný v obou případech (1,1%). Výskyt častějších předčasných porodů, nízké porodní váhy i malého gestačního věku potvrzuje meta-analýza Elias *et al.* (2020), v níž bylo analyzováno celkem 14 relevantních studií. Marino *et al.* (2014) mimo již zmíněné problémy uvádí také dvakrát častější porody mrtvého dítěte po využití metody IVF oproti novorozencům po spontánním početí.

Vrozené vývojové vady

Další studie byly věnovány zejména vrozeným vývojovým vadám plodů, které postihují různé orgánové systémy, narušují jejich funkci, a to může vést k celoživotním komplikacím a v raných stádiích po narození také k vyšší mortalitě (Davies *et al.*, 2012; Zhu *et al.*, 2006). Davies *et al.* (2012) srovnává ve své studii skupinu žen po spontánním otěhotnění a skupinu pacientek, které využily metodu ICSI. Snaží se mimojiné upozornit na to, že mateřský faktor jako je věk, zdravotní stav, ale například i rasa, mohou mít vliv na vývoj plodu. V porovnání skupin žen po spontánním otěhotnění a skupiny žen podstupující AR byly ženy podstupující AR věkově starší a spíše europoidní rasy. Navíc u nich bylo zvýšené riziko porodu mrtvého dítěte, předčasného porodu nebo měli jejich novorozenci nízkou porodní váhu. Vrozené vývojové vady byly nalezeny častěji u jednočetných plodů,

avšak u dvoučetných plodů nebyl nalezen signifikantní výsledek mezi kontrolní skupinou a skupinou žen po AR. Jednočetné plody byly zatíženy zejména vadami muskuloskeletálními, urogenitálními, kardiovaskulárními, gastrointestinálními nebo poruchami centrální nervové soustavy (včetně dětské mozkové obrny). U dvojčat bylo zvýšené riziko pouze v případě respiračních poruch. Taktéž studie Zhu *et al.* (2006) uvádí častější výskyt vrozených vývojových vad u dětí z jednočetných těhotenství po podstoupení IVF. Nejvíce postiženy byly soustavy oběhová, urogenitální, muskuloskeletální a nervová. V této studii je oproti studii Davies *et al.* (2012) poukázáno také na častější výskyt chromozomálních abnormalit. U vícečetných těhotenství však studie neprokázala statisticky signifikantní výsledek (Zhu *et al.*, 2006). Častější výskyt vrozených vývojových vad potvrzují také rozsáhlé meta-analýzy autorů Pandey *et al.* (2012) a Hansen *et al.* (2013). Hansen *et al.* (2013) uvádí dokonce 32% vyšší riziko vývojových vad v případě dětí po IVF v porovnání s dětmi z kontrolní skupiny.

Stěžejním faktorem ovlivňujícím rozvoj dítěte je výskyt neurologických vad. Rozsáhlá kohortová studie Strömberg *et al.* (2002) se zabývala rozvojem dětské mozkové obrny a opožděným vývojem novorozenců. Výsledky naznačují, že rozvoj mozkové obrny je mnohem častější u jednočetných i dvojčetných plodů po IVF než u kontrolních skupin novorozenců. K tomuto faktu může přispívat také nízká váha při narození, předčasný porod, malý gestační věk nebo mateřské faktory (např. věk). Autoři proto navrhuji využití eSET, jakožto možného řešení. Druhá studie, která podporuje hypotézu o rozvoji dětské mozkové obrny u dětí po IVF, je analýza Källén *et al.* (2010). Z celkového počtu 6225 dětí, které prodělaly mozkovou obrnu, bylo 138 narozených po IVF. Z nich pak 73 vícečetných novorozenců a 65 jednočetných. Novější studie Goldsmith *et al.* (2018), v níž bylo zahrnuto 2914 dětí narozených pomocí AR, rovněž potvrdila častější výskyt dětské mozkové obrny. Celková skupina pozorovaných novorozenců byla rozdělena dle gestačního věku do jednotlivých podskupin, které byly analyzovány samostatně. Tyto podskupiny zahrnovaly děti narozené v termínu, předčasně a velmi předčasně. Dvakrát vyšší riziko mozkové obrny bylo potvrzeno pouze u dětí, které se narodily velmi předčasně (gestační věk <32 týdnů) v porovnání s dětmi se shodným gestačním věkem, avšak narozených po spontánní koncepci.

6.2.5 Rizika kryokonzervace a kryoembryotransferu (KET)

Metoda kryoembryotransferu (KET) se zdá být výhodná jak pro ženy, tak také pro plody. Žena díky této metodě nemusí znovu procházet celým cyklem AR a složitou hormonální stimulací ovarií, s níž se pojí četná rizika. V určitých případech dochází ke zamrazení všech získaných embryí, zejména kvůli potenciálnímu rozvoji OHSS. Následné rozmrazení embryí a jejich transfer tak může proběhnou až po zotavení ženského organismu (Chen *et al.*, 2016). Pozitiva pro plod jsou zejména menší rizikovost předčasných porodů a nízké porodní váhy, nižší mortalita, a také méně časté porody dětí s SGA (Maheshwari *et al.*, 2016). Tento fakt je zřejmě ovlivněn receptivitou endometria, která se liší v případě transferu čerstvých embryí oproti KET. Předpokládá se, že COH před IVF-ET negativně působí na endometriální receptivitu, což je ovlivněno suprafyziologickou hladinou estradiolu (E₂) a progesteronu. Během folikulární fáze mohou tyto hormony způsobovat biochemické a morfologické změny na endometriu, což se pak odráží v neschopnosti otěhotnět po provedení ET. V případě KET lze ovlivnit přípravu endometria na příjem embrya přímo pomocí E₂ a progesteronu a vývoj endometria je tak lépe kontrolovatelný než v případě COH s použitím gonadotropinů (Roque *et al.*, 2013). Kryokonzervace embryí se zdá být vhodná rovněž pro ženy, které trpí rakovinou a v brzké době je čeká léčebný proces, a proto je pro ně výhodné nechat některá embrya zamrazit k budoucímu využití (Tandulwadkar *et al.*, 2019). Nicméně, i když se tato metoda asistované reprodukce jeví spíše v tom lepším světle, i v tomto případě jsem našla studie přinášející poznatky o negativních důsledcích.

Rizika kryokonzervace a KET pro plod

Podstatným faktorem poškozujícím soudržnost buněk v procesu zmrazování (respektive vitrifikace), je tvorba nitrobuněčných ledových krystalků. Dochází-li k tvorbě ledu, je nutné použít větší koncentraci různých kryoprotektiv. Kryoprotektiva svým působením zvyšují stupeň dehydratace buňky, což zamezuje tvorbě ledových krystalů. Požadované ochrany před poškozením lze také docílit měněním rychlosti mrazení a ohřívání (Kopeika *et al.*, 2014). Negativními důsledky kryokonzervace pro embryo pak mohou být např. denaturace proteinů, poškození membrán, změny iontového zastoupení (vysoký obsah soli), dehydratace, poškození cytoskeletu aj. (Tandulwadkar *et al.*, 2019).

Jiných výsledků, které by poukazovaly na negativní vliv kryokonzervace a KET ve vztahu k plodu, jsem našla jen málo. Většina studií potvrzuje nižší riziko předčasného

porodu, malého gestačního věku i nízké porodní váhy (Takeshima *et al.*, 2016; Maheshwari *et al.*, 2016; Chen *et al.*, 2016; Sha *et al.*, 2018; Ishihara *et al.*, 2014; Ernstad *et al.* 2019). Nicméně výskyt vyšší porodní váhy u novorozenců byl v porovnání s transferem čerstvých embryí častější právě u embryí zmrazených. Maheshwari *et al.* (2016) uvádí, že vyšší porodní váha (více než 4 kg) byla z 16 521 novorozenců po KET 15,1%, zatímco po běžném ET to bylo z 95 911 dětí 8,9 %. Porodní váha vyšší než 4,5 kg byla rovněž obvyklejší u dětí po KET, konkrétně se jednalo o 3,1 % případů, naopak při běžném ET to bylo 1,5 %. Vyšší porodní váhu u novorozenců po KET potvrzuje také meta-analýza Maheshwari *et al.* (2018).

Meta-analýza Sha *et al.* (2018) odhalila častější vznik LGA (large for gestational age) u dětí po KET. LGA zahrnuje děti, které se rodí zpravidla po termínu a mají větší váhu, než je norma (cca 2 standardní odchylky). Tento fakt potvrzuje také studie Pelkonen *et al.* (2010), kde 3,6 % novorozenců po KET bylo LGA oproti transferu s čerstvými embryi, kde to bylo 2,1 % dětí. Vyšší riziko LGA po kryoembryotransferu taktéž zmiňuje studie Ishihara *et al.* (2014). Studie Ernstad *et al.* (2019) mimo zvýšené riziko LGA u novorozenců po KET, které bylo nalezeno u 637 dětí z 9726 (6,5 %) oproti dětem po klasickém ET (3,5 %), zmiňuje problematiku pozdních porodů, makrosomie, Apgar skóre <7 či syndrom aspirace mekonie u těchto dětí.

Co se týká VVV, v porovnání klasického ET a KET, studie nenachází žádné signifikantní rozdíly a dá se tak předpokládat, že výskyt vývojových vad je u obou metod srovnatelně častý (Maheshwari *et al.*, 2016; Maheshwari *et al.*, 2018; Pelkonen *et al.*, 2014; Belva *et al.*, 2016).

Nová retrospektivní kohortová studie prováděná na území Dánska nicméně varuje před potenciálním rizikem rozvoje rakoviny u dětí po KET. I když je mnoho studií věnováno perinatálním rizikům jako je LGA, pozdní porod nebo vyšší porodní váha, jen málo studií zkoumá dlouhodobější následky jako je právě rozvoj rakoviny u těchto dětí. Předpokládá se, že rakovina se může u dětí rozvinout vlivem epigenetických změn embryí, oocytů nebo placenty, což může nastávat v důsledku užívání medikamentů pro stimulaci ovarií nebo přímo v důsledku konkrétních procesů AR (Hargreave *et al.*, 2019). Kohortová studie Hargreave *et al.* (2019) odhalila rakovinu z celkové kohorty dětí, kterých bylo pomocí metody KET narozeno 3356 a z toho byla rakovina potvrzena u 14 z nich. Zvýšené riziko bylo u dětí v případě leukémie (5 případů), a dále se u nich vyskytovaly tumory periferní

nervové soustavy. Statisticky nesignifikantní výsledek související s rozvojem rakoviny byl naopak potvrzen v případě metody IVF-ET a metody ICSI.

Rizika kryokonzervace a KET pro ženu

Komplikace vznikající v důsledku KET jsou u ženy podobně jako v případě plodu relativně neobvyklé. O specifických problémech žen po KET pojednává studie Zhang *et al.* (2020). Autoři zde zmiňují zvýšené riziko těhotenstvím navozené hypertenze, které bylo asi 1,1%, oproti ženám po běžném ET, což bylo 0,4%. Tento fakt potvrzuje také studie Chen *et al.* (2016), Ishihara *et al.* (2014) a meta-analýza Sha *et al.* (2018). Stejně tak ve studii Ernstad *et al.* (2019) je upozorňováno na vyšší riziko těhotenstvím navozené hypertenze i preeklampsie po KET oproti transferu s čerstvými embryi či žen po spontánní koncepci. V rámci KET byly hypersenzitivní choroby potvrzeny u 663 pacientek z 9726 (6,8 %), zatímco u klasického ET to bylo z 24 365 žen v 1268 případech (5,2 %) a po spontánní koncepci z 1 127 566 pacientek u 44 176 z nich (3,9 %). Studie Maheshwari *et al.* (2016) uvádí, že se u žen po KET snížilo procento předporodního a poporodního krvácení v porovnání s klasickým ET. Toto tvrzení je však v rozporu se studií Ernstad *et al.* (2019), v níž je zmiňováno zvýšené riziko poporodního krvácení u žen po KET, které se vyskytlo u 9,7 % pacientek, zatímco v případě klasického ET to bylo pouze 6,5 % případů a u žen po spontánní koncepci 5,2 % případů. Studie Sha *et al.* (2018) popisuje méně častý výskyt *placenta praevia* a placentální abrupce po KET než při klasickém ET, což je v souladu se studií Ernstad *et al.* (2019). Nicméně, i když bylo ve studii Ernstad *et al.* (2019) potvrzeno nižší riziko *placenta praevia* a placentální abrupce u KET v porovnání s klasickým ET, v případě srovnání žen po KET a žen po spontánním početí, tento fakt neplatil. Zatímco u žen po KET byla incidence *placenta praevia* 1,1%, u žen po spontánním početí byla pouze 0,3%. Mírně zvýšené riziko bylo nalezeno i v případě abrupce placenty, kdy u žen po KET bylo toto riziko 0,5% a žen po spontánním početí 0,3%. Dvě studie dále upozorňují na zvýšené riziko *placenta accreta* (placenta je zcela fixovaná do děložní stěny) (Kasser *et al.*, 2015; Ishihara *et al.*, 2014). Studie Kasser *et al.* (2015) uvádí, že ze 1571 pacientek byla *placenta accreta* potvrzena u 51 z nich (3,3%). Japonská studie Ishihara *et al.* (2014) uveřejnila podobné výsledky. V tomto případě byla šance na vznik obdobné placentální komplikace 3x vyšší v případě transferu zamrazených a následně rozmrazených embryí než u embryí čerstvých. Celkově však z vědeckých poznatků vyplývá, že KET není oproti jiným metodám AR nadměrně rizikovou metodou.

7. Etika a právo v AR

7.1 Problematika náhradního mateřství

Náhradní (surogátní) mateřství je dnes velice diskutovaným tématem, jelikož je do AR zahrnuta mimo páru, který ji podstupuje, také třetí osoba (náhradní matka). Mimo běžných komplikací v těhotenství se u náhradního mateřství vyskytují problémy zejména etické, psychosociální a právní. Celosvětově je právní úprava náhradního mateřství variabilní. Země, které považují náhradní mateřství za ilegální jsou Německo, Francie, Španělsko nebo Jižní Korea naopak legální je surogátní mateřství v Izraeli, Velké Británii, Řecku, Portugalsku, Belgii či Nizozemí (Nováková *et al.*, 2018; Císařová & Sovová, 2015). Česká republika je specifická v tom, že zde chybí právní regulace náhradního mateřství, zákon ho prakticky nezakazuje ani nepovoluje. V rámci náhradního mateřství se rozdělují dvě formy, a to náhradní mateřství s použitím vajíčka náhradní matky (s následným oplodněním pomocí IUI) nebo náhradní mateřství s vajíčkem jiné ženy (pomocí procesu IVF a ET) (Nováková *et al.*, 2018). První možnost odborné společnosti nedoporučují, a tak se náhradním mateřstvím většinou myslí stav, kdy pomocí metod AR dojde k implantaci embrya biologických (žadatelských) rodičů do dělohy náhradní matky, která v podstatě „propůjčí svou dělohu“ (Pektorová & Ventruba, 2015). Pozitivum náhradního mateřství je, že jej mohou využít ženy, kterým zcela chybí děloha nebo nemají-li funkční vaječníky. Na počátku dochází ke vzájemné dohodě mezi surogátní matkou a žadatelským párem, kdy náhradní matka přislíbí, že odnese a porodí dítě pro jiné osoby a po porodu ho předá žadatelským rodičům. Nicméně ne vždy dochází ze strany surogátní matky k dodržení tohoto slibu, což pak značně komplikuje celou situaci (Pilka *et al.*, 2009). Poměrně zajímavým faktem je, že lze k umělému oplodnění a následnému náhradnímu mateřství využít jedné či obou gamet od dárců, a tak nemusí mít potomek k žadatelskému páru genetickou vazbu (Nováková *et al.*, 2018). Z logiky věci lze odvodit, že daný potomek může mít teoreticky až pět různých „rodičů“, a to náhradní matku, dárce a dárkyni vajíčka a spermii, a pak pár, který dítě vychovává. Pochází-li spermie od muže z žadatelského páru, je nutné po průkazu těhotenství u náhradní matky přiznat otcovství, a to se souhlasem těhotné ženy. Jakmile se dítě narodí, surogátní matka by se ho měla vzdát a dát ho k adopci. Dítě je svěřeno do péče otce a genetická matka musí zažádat o jeho adopci. Nakonec by mělo dojít k osvojení si geneticky příbuzného potomka (Pektorová & Ventruba, 2015). Pokud je ale náhradní matka vdaná, vyvstává další problém, jelikož dle § 776 NOZ by otcem dítěte měl být manžel náhradní matky. V tomto případě je nejjednodušší, aby muž

z objednatelského páru zvážil možnost osvojení, stejně jako je běžné v případě jeho partnerky (URL 15). Nejzásadnějším problémem však je, že v souladu s § 775 NOZ je matkou dítěte žena, která ho porodila (Císařová & Sovová, 2015; Pilka *et al.*, 2009). Vyvstává tak otázka, co se stane, jakmile se žena nebude chtít dítěte po porodu vzdát a předat ho žadatelskému páru. V případě, že tato situace nastane, dojde k porušení dohody mezi náhradní matkou a žadatelským párem, avšak nelze náhradní matce nárok na dítě odepřít. Opačným problémem může být stav, kdy objednatelský pár odmítne dítě po narození převzít do své péče například kvůli jeho postižení či vrozené vývojové vadě. I v tomto případě nelze objednatelský pár nutit do výchovy, a proto veškerá odpovědnost připadá na ženu, která dítě porodila (URL 15). Dojde-li během těhotenství ke smrti objednatelského páru, dochází k převedení veškerých rodičovských povinností na náhradní matku, aniž by původně zamýšlela toto dítě vychovávat (Purvis, 2012).

7.2 Etická rizika kryokonzervace embryí

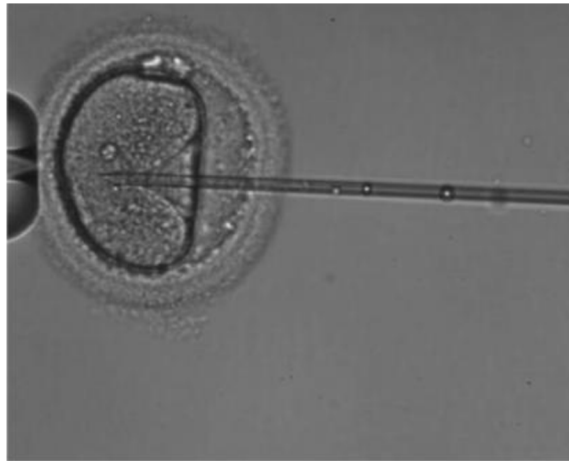
V rámci IVF-ET se transferují zpravidla maximálně dvě embrya, výjimečně i více (zejména u starších pacientek). Co se stane ale se zbylými embryi, které se v daný moment nevyužijí? Názory na morální postavení embrya se poměrně rozcházejí (Haasová, 2012). Prvním pohledem na věc je vnímání embrya jako lidské bytosti, a to ihned po splynutí vajíčka a spermie. Tuto definici podporují zejména různé církve a věřící lidé. Druhý názor zastává zejména odborná vědecká společnost, lékaři i etici. Vnímání embrya je zde na úrovni potenciální lidské bytosti, jelikož se až kolem 15. dne začnou tvořit primitivní nervové buňky, tzn. do 14. dne nemá embryo status lidské bytosti. Třetí názor stanovuje Tkaňová direktiva Evropské Unie, kdy je embryo ve fázi před ET považováno za status léčebného buněčného přípravku (Haasová, 2012; Khorshid & Alvero, 2020). Rozhodnutí, co se bude s přebytečnými embryi dít, je vždy na rodičích (pokud jsou naživu). Bankowski *et al.* (2005) a Mihai *et al.* (2017) uvádí hned několik možností, které mohou rodiče zvolit. Jedná se buď o dodatečné zamražení embryí se záměrem jejich ET v budoucnosti, darování embryí jinému páru, darování embryí na výzkum, jejich zamražení a následná likvidace nebo udržování embryí v zamraženém stavu. To, zda budou nadbytečná embrya zlikvidována, si rozhodují jejich rodiče. V určitých případech nechce již pár platit za jejich zamražení, a tak udělí povolení k jejich likvidaci. Často se také stává, že pár přestane zcela komunikovat s reprodukční klinikou nebo přestane platit za zamražení embryí, čímž se jich v podstatě vzdá a klinika může rozhodnout, co se s nimi bude dále dít (Mihai *et al.*, 2017). Některé páry se snaží přijímat alternativnější způsob eliminace svých embryí. Mohou se

rozhodnout, že nechají svá embrya přenést do místa v těle ženy, kde je téměř vyloučeno, že by se mohla dál vyvíjet, nebo dojde k ET v době, kdy je velká nepravděpodobnost jejich uchycení. Tímto způsobem se lze nadbytečných embryí zbavit, avšak ne tak drastickým způsobem jako je přímá likvidace (Khorshid & Alvero, 2020). Darování embryí jinému páru je legálně uznáváno v různých státech např. České republice, Španělsku, Řecku, Belgii, Velké Británii, USA nebo Rusku. Naopak zakázáno je v Itálii, Dánsku, Rakousku, Litvě nebo Švédsku (Mihai *et al.*, 2017). Darování embryí jinému páru může být vhodnou alternativou pro obě strany. Pár, který embrya daruje se svým způsobem zbaví zodpovědnosti a vědomí, že by jinak byla embrya odkázána například k likvidaci a pár, který embrya přijímá, má teoreticky možnost založit vlastní rodinu. Nicméně darování embryí jinému páru neumožňují všechny reprodukční kliniky, a také se zde setkáme například s otázkou anonymity dárců (Bankowski *et al.*, 2005). Darování nadbytečných embryí k vědeckému účelu je striktně regulováno zákony a etickou komisí v jednotlivých státech. I když se výzkum uskutečňován na lidských embryích zdá být eticky rozporuplný, může přinést velké množství nových poznatků a je podporován i ze strany lékařů či vědců. Jedná se zejména o výzkum kmenových buněk, které jsou pluripotentní a teoreticky by mohly být využity k vytváření orgánů a tkání *in vitro* pro transplantaci. Také se hovoří o využití kmenových buněk v léčbě rakoviny (Mihai *et al.*, 2017; Bankowski *et al.*, 2005). Na základě vědeckých poznatků lze konstatovat, že ať už se pár rozhodne jakkoliv, ne vždy je to rozhodnutí snadné a mnohdy může vyvolávat trvalou psychickou újmu, a to např. v případě, že dojde k určení embryí k likvidaci nebo žije-li dvojice s vědomím, že jiný pár vychovává jejich genetického potomka.

7.3 Etické aspekty metody ICSI

Někteří vědci vnímají metodu ICSI (viz Obrázek 3) jako problematickou zejména proto, že za normálních okolností by zřejmě nebyla schopna defektní spermie překonat přirozené obaly vajíčka a k oplození by pravděpodobně vůbec nedošlo. Při této metodě se však usnadní proces oplození aplikací vybrané spermie přímo do vajíčka, čímž se obejde přirozené překonávání bariér oocyty (Simopoulou *et al.*, 2016). Studie Boulet *et al.* (2015) dokazuje, že se během let zvýšilo procento lidí, kteří podstoupili metodu ICSI. Zatímco v roce 1996 to bylo 34 % párů, v roce 2012 to již bylo 76 %. Dyer *et al.* (2016) zmiňuje, že se ICSI napříč různými státy využívá v různé míře. V Evropě je využití této metody cca 65%, v Asii cca 55% a některé státy světa mají i více než 90% využití (zejména Latinská Amerika a Střední východ). Poněvadž tato metoda nachází čím dál větší uplatnění

a předpokládá se, že se bude využívat i nadále, z hlediska etického se jeví jako poměrně kontroverzní. Jedná se o vcelku invazivní zákrok, kdy se spermie v podstatě vpraví přímo do cytoplazmy oocyty. Lze tak tvrdit, že se jedná o jakési obcházení přírodního výběru, jelikož samotnou spermii vybírá embryolog, což znamená, že složitý proces oplození, který závisí na mnoha fyziologických i biochemických faktorech, je zkrátka vynechán (Haasová, 2012). Vědci si také kladou otázku, zda nejsou děti po narození v důsledku ICSI postiženy různými VVV nebo nevyskytuje-li se u nich častější mortalita a morbidita. Mnoho studií se sice věnuje perinatálním rizikům plynoucím z tohoto procesu, avšak dlouhodobější rizika jsou zatím stále předmětem zkoumání.



Obrázek 3: Mikroinjekce jedné spermie do oocyty (Simoupolou *et al.*, 2016).

8. Závěr

V dnešní době je využití asistované reprodukce velmi rozšířené a pro sterilní páry přináší možné řešení jejich problému. I když jsou reprodukční kliniky na čím dál lepší úrovni, využívají nejmodernější technologie a snaží se párům zajistit co nejkvalitnější pomoc, stále je léčebný proces spojen s řadou fyzických, etických i právních otázek. Jakékoliv manipulace s gametami jsou na základě odborných článků spojovány s menšími či většími riziky, které se nevztahují pouze na ženu, ale také na její plod či plody, a dále jejího partnera. Valná většina této práce byla věnována právě fyzickým komplikacím, ale je nutno podotknout, že i psychologická či psychosociální rizika by neměla být přehlížena.

Rizik ve vztahu k ovariální stimulaci je velké množství a vážou se jak k metodě IUI + OS, tak také k metodě COH pro IVF. Relativně častým rizikem, vyskytujícím se u žen v reakci na kontrolovanou stimulaci ovarií pro IVF je OHSS, který v podstatě odráží nepřiměřenou reakci ovarií na jejich hyperstimulaci. V dnešní době však existují prostředky, kterými se dá rozvoji tohoto syndromu včas zamezit. Dalšími potenciálními riziky v rámci COH jsou incidence adnexálních torzí či možnost nádorových bujení. Asi největší komplikaci pak představují vícečetná těhotenství, která ohrožují jak ženu, tak také vyvíjející se plody.

K vícečetným graviditám může docházet během intrauterinní inseminace s přecházející ovariální stimulací, kdy žena ovuluje vyšší počet oocytů, které jsou následně oplozeny, a tak se mohou vyvíjet vícevaječné plody (hlavně dvojvaječná dvojčata). Zvýšená incidence rozdělení jediného oplozeného oocytu (zřejmě kvůli manipulacím) však byla zaznamenána také po využití metody IUI bez OS. Po rozdělení oplozeného oocytu se začnou vyvíjet plody jednovaječné, které mají velice často sdílenou placentu, a to pak zvyšuje pravděpodobnost výskytu nejrůznějších rizik např. TTTS, IUGR či vanishing twin. V obou případech, ať už se jedná o plody jednovaječné či vícevaječné (po kterékoliv metodě), se zvyšuje riziko VVV. Problematika mnohočetných těhotenství spojená s transferem více embryí do dělohy u metody IVF-ET je dnes úspěšně regulována pomocí eSET či multifetální redukce. Nicméně ani dnes není zcela zaručeno, že by k vícečetné graviditě po IVF-ET vůbec nedocházelo. Selhává-li opakovaně léčba, je možné v ojedinělých případech transferovat i více embryí než jedno, což se pak odráží na vývoji více plodů. Mateřská rizika vícečetných těhotenství jsou shodná ve všech případech. Tyto komplikace zahrnují zejména

preeklampsii, diluční anémii, těhotenstvím navozenou hypertenzi, samovolné potraty či předporodní nebo poporodní krvácení.

Dalšími mateřskými komplikacemi po provedení ET jsou ektopická či heterotopická těhotenství, která mohou být v některých případech až život ohrožující. Ve vztahu k plodům jsou na základě vědeckých poznatků potvrzeny předčasné porody, s čímž se pojí nízká porodní váha, SGA, vyšší nemocnost a mortalita. Také výskyt vrozených vývojových vad je u těchto dětí vyšší. Několik studií naznačilo obavy z rozvoje dětské mozkové obrny a opožděného vývoje dětí po narození, což souvisí s nepříznivým vývojem nerovnováhy soustavy. Ohledně metody ICSI jsem našla specifitější mateřské komplikace, jejichž výskyt byl u žen po této metodě zvýšený. Jedná se zejména o placentární problémy jako je *placenta praevia* či abrupce placenty. Plody po ICSI opět ohrožují zejména VVV různého typu např. kardiovaskulární nebo urogenitální. Vědci také upozorňují na problematiku genetických abnormalit u potomstva vlivem vybrání defektní spermie, která by za normálních okolností nebyla schopna oplození. Nicméně i tento faktor je možné podchytit zejména pomocí PGD nebo PGS.

Kryobryotransfer a kryokonzervace vykazují spíše pozitiva než negativa. Díky KET nemusí žena znovu prodělat zdlouhavý proces COH, a tak se může účinně vyvarovat potenciálním komplikacím. Plody po KET netrpí většinou předčasnými porody, nízkou porodní vahou ani malým gestačním věkem. Právě naopak se zde vyskytuje vyšší porodní váha, nižší mortalita, LGA či pozdní porody. Nové studie však přinášejí poznatky ohledně rozvoje rakoviny, která se u dětí po KET vyskytuje častěji. Mateřské komplikace po KET se vztahují zejména na placentární problémy jako je *placenta accreta* či *placenta praevia*.

Problémy mohou nastávat také u samotného procesu inseminace, odběru gamet či embryotransferu, kdy dochází k zákrokům, které vyžadují velkou přesnost. Ačkoliv je riziko během těchto procesů velice nízké, stále se může stát, že dojde k drobným poranění děložní sliznice či děložního čípku nebo k zavlečení infekce. U odběru gamet jsou nežádoucími potížemi vaginální a břišní krvácení či zvýšená bolestivost v oblasti břicha po zákroku.

V neposlední řadě se rizika AR týkají také etických a právních aspektů. Problém v České republice je zejména na straně legislativy, kdy např. u náhradního mateřství může docházet ke konfliktům mezi objednatelským párem a náhradní matkou, jelikož tato metoda začlenění třetího člověka do léčebného procesu není právně regulována.

9. Seznam použitých zkratk

aCGH.....	microarray komparativní genomová hybridizace (microarray based comparative genomic hybridisation)
AID.....	arteficiální inseminace spermii od dárce (arteficial insemination from donor)
AIH.....	arteficiální inseminace spermii od manžela (arteficial insemination from husband)
AR.....	asistovaná reprodukce (assisted reproduction)
ASA.....	protilátky proti spermii (antisperm antibodies)
BMI.....	body mass index
CGH.....	komparativní genomová hybridizace (comparative genomic hybridisation)
COH.....	kontrolovaná hyperstimulace ovarií (controlled ovarian hyperstimulation)
eSET.....	elektivní single embryo transfer (elective single embryo transfer)
ESHRE.....	Evropská společnost pro lidskou reprodukci a embryologii (European Society of Human Reproduction and Embryology)
ET.....	embryotransfer
FGR.....	fetální růstová restrikce plodu (fetal growth restriction)
FISH.....	fluorescenční <i>in situ</i> hybridizace (fluorescence <i>in situ</i> hybridisation)
FSH.....	folikulostimulační hormon
GnRH.....	gonadotropin uvolňující hormon (gonadotropin-releasing hormone)
hCG.....	lidský choriový gonadotropin (human chorionic gonadotropin)
hMG.....	lidský menopauzální gonadotropin (human menopausal gonadotropin)
ICSI.....	intracytoplazmatická injekce (intracytoplasmic sperm injection)
IMSI.....	intracytoplazmatická injekce morfologicky selektované spermie
IUGR.....	intrauterinní růstová restrikce (intrauterine growth restriction)
IUI.....	intrauterinní inseminace (intrauterine insemination)
IVF.....	<i>in vitro</i> fertilizace (<i>in vitro</i> fertilization)
IVF-ET.....	<i>in vitro</i> fertilizace a embryotransfer (<i>in vitro</i> fertilization and embryotransfer)
KET.....	kryoembryotransfer
LGA.....	velký na gestační věk (large for gestational age)

LH.....	luteinizační hormon
MACS.....	magnetická selekce spermií (magnetic activated cell sorting)
MESA.....	mikrochirurgické odsátí spermií z nadvarlete (microsurgical epididymal sperm aspiration)
OHSS.....	ovariální hyperstimulační syndrom (ovarian hyperstimulation syndrome)
OS.....	ovariální stimulace
PCOS.....	polycystický ovariální syndrom (polycystic ovary syndrome)
PCR.....	polymerázová řetězová reakce (polymerase chain reaction)
PGD.....	preimplantační genetická diagnostika (preimplantation genetic diagnosis)
PGS.....	preimplantační genetický screening (preimplantation genetic screening)
PICSI.....	intracytoplazmatická injekce preselektované spermie (preselective intracytoplasmic sperm injection)
SGA.....	malý na gestační věk (small for gestational age)
SSP.....	iontové polovodičové sekvenování (semiconductor sequencing platform)
TESE.....	chirurgické získávání spermií z varlete (testicular sperm extraction)
TTTS.....	transfuzní syndrom dvojčat (twin to twin transfusion syndrome)
VEGF.....	vaskulární endotelový růstový faktor (vascular endothelial growth factor)

10. Seznam použité literatury

ADAMSON G.D., BAKER V.L. (2003): Subfertility: causes, treatment and outcome. *Best practise & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* **17**, 169–185.

ALFARAWATI S., FRAGOULI E., COLLS P., WELLS D. (2011): First births after preimplantation genetic diagnosis of structural chromosome abnormalities using comparative genomic hybridization and microarray analysis. *Human Reproduction* **26**, 1560–1574.

ALLAHBADIA G.N. (2017): Intrauterine Insemination: Fundamentals Revisited. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India* **67**, 385–392.

ALTHUIS M.D., MOGHISSI K.S., WESTHOFF C.L., SCOCCIA B., LAMB E.J., LUBIN J.H., BRINTON L.A (2005): Uterine Cancer after Use of Clomiphene Citrate to Induce Ovulation. *American Journal of Epidemiology* **161**, 607–615.

AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE (ASRM) (2008): Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertility and Sterility* **90**, 188–193.

AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE (ASRM) (2013): Criteria for number of embryos to transfer: a committee opinion. *Fertility and Sterility* **99**, 44–46.

ANTSAKLIS A., SOUKA A.P., DASKALAKIS G., PAPANTONIOU N., KOUTRA P., KAVALAKIS Y., MESOGITIS S. (2004): Embryo reduction versus expectant management in triplet pregnancies. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* **16**, 219–222.

BANKOWSKI B.J., LYERLY A.D., FADEN R.R., WALLACH E.E. (2005): The social implications of embryo cryopreservation. *Fertility and Sterility* **84**, 823–832.

BARNHART K.T. (2009): Ectopic Pregnancy. *The New England Journal of Medicine* **361**, s. 379–387.

BASCHAT A., CHMAIT R.H., DEPREST J., GRATACÓS E., HECHER K., KONTOPOULOS E., QUINTERO R., SKUPSKI D.W., VALSKY D.V., VILLE Y. (2011): Twin-to-Twin transfusion syndrome (TTTS). *Journal of Perinatal Medicine* **39**, 107–112.

- BEGUM M.R. (2008): Assisted Reproductive Technology: Techniques and Limitations. *Journal of Bangladesh College of Physicians and Surgeons* **26**, 135–141.
- BELVA F., BONDUELLE M., ROELANTS M., VERHEYEN G., VAN LANDUYT L. (2016): Neonatal health including congenital malformation risk of 1072 children born after vitrified embryo transfer. *Human Reproduction* **31**, 1610–1620.
- BENSDORP A.J., HUKKELHOVEN CH.W., VAN DER VEEN F., MOL B.W.J., LAMBALK C.B., VAN WELY M. (2016): Dizygotic twin pregnancies after medically assisted reproduction and after natural conception: maternal and perinatal outcomes. *Fertility and Sterility* **106**, 371–377.
- BERKKANOGLU M., COETZEE K., BULUT H., OZGUR K. (2019): Risk of ovarian torsion is reduced in GnRH agonist triggered freeze-all cycles: a retrospective cohort study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* **39**, 212-217.
- BITTNER L. (2020): Metody chirurgické extrakce spermií u azospermických pacientů. *Urologie pro praxi* **21**, 31–33.
- BOULET S.L., MEHTA A., KISSIN D.M., WARNER L., KAWWASS J.F., JAMIESON D.J. (2015): Trends in Use of Reproductive Outcomes Associated With Intracytoplasmic Sperm Injection. *JAMA* **313**, 225–263.
- BRINTON L. Long-term effects of ovulation-stimulating drugs on cancer risk (2007): *Reproductive BioMedicine Online* **15**, 38–44.
- BURKMAN R.T., TANG M.T.Z., MALONE K.E., MARCHBANKS P.A., MCDONALD J.A., FOLGER S.G. (2003): Infertility drugs and the risk of breast cancer: findings from the National Institute of Child Health and Human Development Women's Contraceptive and Reproductive Experiences Study. *Fertility and Sterility* **79**, 844–851.
- CARPI A., SABANEKH E., MECHANICK J. (2009): Controversies in the management of nonobstructive azoospermia. *Fertility and Sterility* **91**, 963–970.
- COWARD R.M., MILLS J.N. (2017): A step-by-step guide to office-based sperm retrieval for obstructive azoospermia. *Translational Andrology and Urology* **6**, 730–744.
- CÍSAŘOVÁ D., SOVOVÁ O. (2015): Náhradní mateřství v právní praxi. *Časopis zdravotnického práva a bioetiky* **5**, 13–24.

- CUSIDÓ M., FÁBREGAS R., BARRIS P., ESCAYOLA C., BARRI P.N. (2007): Ovulation induction treatment and risk of borderline ovarian tumors. *Gynecological Endocrinology* **23**, 373–376.
- DAVIES M.J., MOORE V.M., WILLSON K.J., VAN ESSEN P., PRIEST K., SCOTT H., HAAN E.A., CHAN A. (2012): Reproductive Technologies and the Risk of Birth Defects. *The New England Journal of Medicine* **366**, 1803–1813.
- DE KRETZER D.M. (1997): Male infertility. *Lancet* **349**, 787–790.
- DELVIGNE A., ROZENBERG S. (2001): Preventive attitude of physicians to avoid OHSS in IVF patients. *Human Reproduction* **16**, 2491–2495.
- DOYLE P. (1996): The outcome of multiple pregnancy. *Human Reproduction* **11**, 110–120.
- DYER S., CHAMBERS G.M., DE MOUZON J., NYGREN K.G., ZEGERS-HOCHSCHILD F., MANSOUR R., ISHIHARA O., BANKER M., ADAMSON G.D. (2016): International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies world report: Assisted Reproductive Technologies 2008, 2009 and 2010. *Human Reproduction* **31**, 1588–1609.
- EL-CHAAR D., YANG Q., GAO J., BOTTOMLEY J., LEADER A., SEN S.W., WALKER M. (2009): Risk of birth defects increased in pregnancies conceived by assisted human reproduction. *Fertility and Sterility* **92**, 1557–1561.
- ELIAS F.T.S., WEBER-ADRIAN D., PUDWELL J., CARTER J., WALKER M., GAUDET L., SMITH G., VELEZ M.P. (2020): Neonatal outcomes in singleton pregnancies conceived by fresh or frozen embryo transfer compared to spontaneous conceptions: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics* **302**, 31–45.
- ESHRE Capri Workshop Group (2000): Multiple gestation pregnancy. *Human Reproduction* **15**, 1856–1864.
- ESTEVEZ S.C., MIYAOKA R., AGARWAL A. (2011): Sperm Retrieval Techniques for Assisted Reproduction. *International Brazilian Journal of Urology* **37**, 570–583.

- ERNSTAD E.G., WENNERHOLM U.B., KHATIBI A., PETZOLD M., BERGH CH. (2019): Neonatal and maternal outcome after frozen embryo transfer: Increased risks in programmed cycles. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* **221**, 126–138.
- EVANS J., HANNAN N.J., EDGELL T.A., VOLLENHOVEN B.J., LUTJEN P.J., OSIANLIS T., SALAMONSEN L.A., ROMBAUTS L.J.F. (2014): Fresh versus frozen embryo transfer: backing clinical decisions with scientific and clinical evidence. *Human Reproduction* **20**, 808–821.
- FATEMI H.M., KASIUS J.C., TIMMERMANS A., VAN DISSELDORP J., FAUSTER B.C., DEVROEY P., BROEKMANS F.J. (2010): Prevalence of unsuspected uterine cavity abnormalities diagnosed by office hysteroscopy prior to in vitro fertilization. *Human Reproduction* **25**, 1959–1965.
- FAUSER B.C.J.M., DEVROEY P., MACKLON N.S. (2005): Multiple birth resulting from ovarian stimulation for subfertility treatment. *Lancet* **365**, 1807–1816.
- FEDDER J., GABRIELSEN A., HUMAIDAN P., ERB K., ERNST E., LOFT A. (2007): Malformation rate and sex ratio in 412 children conceived with epididymal or testicular sperm. *Human Reproduction* **22**, 1080–1085.
- FRIEDMAN S.K., DULL R.B. (2012): Male Infertility: An Overview of the Causes and Treatments. *US Pharmacist* **37**, 39–42.
- GADRE S., GANGATIRKAR R. (2019): Fetus Papyraceous in Monochorionic Diamniotic Twins. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India* **69**, 40–43.
- GARCIA-HERRERO S., CERVERO A., MATEU E., MIR P., PÓO M.E., RODRIGO M.V., RUBIO C. (2016): Genetic Analysis of Human Preimplantation Embryos. *Current Topics in Development Biology* **120**, 421–447.
- GEKAS J., THEPOT F., TURLEAU C., SIFFROI J.P., DADOUNE J.P., WASELS R., BENZACKEN B., and Association des Cytogeneticiens de Langue Francaise (2001): Chromosomal factors of infertility in candidate couples for ICSI: an equal risk of constitutional aberrations in women and men. *Human Reproduction* **16**, 82–90.
- GIORGIONE V., PARAZZINI F., FESSLOVA V., CIPRIANI S., CANDIANI M., INVERSETTI A., SIGISMONDI C., TIBERIO F., CAVORETTO P. (2018): Congenital

heart defects in IVF/ICSI pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* **51**, 33–42.

GOLDSMITH S., MCINTYRE S., BADAWI N., HANSEN M. (2018): Cerebral palsy after assisted reproductive technology: a cohort study. *Developmental Medicine & Child Neurology* **60**, 73–80.

GORKEMLI H., CAMUS M., CLASEN K. (2002): Adnexal torsion after gonadotrophin ovulation induction for IVF or ICSI and its conservative treatment. *Archives of Gynecology and Obstetrics* **267**, 4–6.

GUTIÉRREZ-MATEO C., COLLS P., SANCHÉZ-GARCÍA J., ESCUDERO T., PRATES R., KETTERSON K., WELLS D., MUNNÉ S. (2011): Validation of microarray comparative genomic hybridization of comprehensive chromosome analysis of embryos. *Fertility and Sterility* **95**, 953–957.

HAASOVÁ I. (2012): Etika asistované reprodukce. *Urologie pro praxi* **13**, 254–258.

HANSEN M., BOWER C., MILNE E., DE KLERK N., KURINCZUK J.J. (2005): Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects—a systematic review. *Human Reproduction* **20**, 328–338.

HANSEN M., KURINCZUK J.J., MILNE E., DE KLERK N., BOWER C. (2013): Assisted reproductive technology and birth defects: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction* **19**, 330–353.

HARGREAVE M., JENSEN A., HANSEN M.K., DEHLENDORFF CH., WINTHER J.F., SCHMIEGELOW K., KJAER S. (2019): Association Between Fertility Treatment and Cancer Risk in Children. *JAMA* **322**, 2203–2210.

HAZEKAMP J., BERGH C., WENNERHOLM U.B., HOVATTA O., KARLSTRÖM P.O., SELBING A. (2000): Avoiding multiple pregnancies in ART. *Human Reproduction* **15**, 1217–1219.

HEALY D.L., BREHENY S., HALLIDAY J., JAQUES A., RUSHFORD D., GARRETT C., TALBOT J.M., BAKER H.W.G. (2010): Prevalence and risk factors for obstetric haemorrhage in 6730 singleton births after assisted reproductive technology in Victoria Australia. *Human Reproduction* **25**, 265–274.

HENNINGSEN A.K.A., PINBORG A., LIDEGAARD Ø., VESTERGAARD CH., FORMAN J.L., ANDERSEN A.N. (2011): Perinatal outcomes of singleton siblings born after assisted reproductive technology and spontaneous conception: Danish national sibling-cohort study. *Fertility and Sterility* **95**, 959–963.

HO CH.H., CHEN S.U., PENG F.S., CHANG CH.Y., LIEN Y.R., YANG Y.S. (2008): Prospective comparison of short and long GnRH agonist protocols using recombinant gonadotrophins for IVF/ICSI treatments. *Reproductive BioMedicine* **16**, 632–639.

HOLOCH K.J., LESSEY B.A. (2010): Endometriosis and Infertility. *Clinical obstetrics and gynecology* **53**, 429–438.

CHAABANE S., SHEEHY O., MONNIER P., BISSONNETTE F., TRASLER J.M., FRASER W., BÉRARD A. (2015): Association between stimulators with or without intrauterine insemination, and assisted reproductive technologies on multiple births. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **213**, 1–14.

CHEN Z.J., SHI Y., SUN Y., ZHANG B., LIANG X., CAO Y., YANG J., LIU J., WEI D., WENG N., TIAN L., HAO C., YANG D., ZHOU F., SHI J., XU Y., LI J., YAN J., QUIN Y., ZHAO H., ZHANG H., LEGRO R.S. (2016): Fresh versus Frozen Embryos for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome. *The New England Journal of Medicine* **375**, 523–533.

CHOWDHURY T.S., MAHTAB N.T., MAHMUD S.R.O.V., CHOWDHURY T.A. (2020): Twin-to-twin transfusion syndrome: an obstetric catastrophe. *BirDEM Medical Journal* **10**, 207–211.

IKEMOTO Y., KURODA K., OCHIAI A., YAMASHITA S., IKUMA S., NOJIRI S., ITAKURA A., TAKEDA S. (2018): Prevalence and risk factors of zygotic splitting after 937 848 single embryo transfer cycles. *Human Reproduction* **33**, 1984–1991.

ISHIHARA O., ARAKI R., KUWAHARA A., ITAKURA A., SAITO H., ADAMSON G.D. (2014): Impact of frozen-thawed single-blastocyst transfer on maternal and neonatal outcome: an analysis of 277,042 single-embryo transfer cycles from 2008 to 2010 in Japan. *Fertility and Sterility* **101**, 128–133.

IVES CH.W., SINKEY R., RAJAPREYAR I., TITA A.T.N., OPARIL S. (2020): Preeclampsia – Pathophysiology and Clinical Presentations. *Journal of the American College of Cardiology* **76**, 1690–1702.

JENSEN A., SHARIF H., FREDERIKSEN K., KJAER S.K. (2009): Use of fertility drugs and risk of ovarian cancer: Danish population based cohort study. *Reproductive BioMedicine Online* **338**, s. 1–8.

JIN X.Y., LI CH., XU W., LIU L., WEI M.L., FEI H.Y., LI J., ZJOU F., ZHANG S.Y. (2020): Factors associated with the incidence of ectopic pregnancy in women undergoing assisted reproductive treatment. *Chinese Medical Journal* **133**, 2054–2060.

KASSER D.J., MELAMED A., BORMANN CH., MYERS D.E., MISSMER S.A., WALSH B.W., RACOWSKY C., CARUSI D.A. (2015): Cryopreserved embryo transfer is an independent risk factor for placenta accreta. *Fertility and Sterility* **103**, 1176–1184.

KAZANDI M., TURAN V. (2011): Ectopic pregnancy; risk factors and comparison intervention success rates in tubal ectopic pregnancy. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology* **38**, 67–70.

KÄLLÉN B., FINNSTRÖM O., NYGREN K.G., OTTERBLAD P., OTTERBLAD OLAUSSON P. (2005): In vitro fertilization (IVF) in Sweden: infant outcome after different IVF fertilization methods. *Fertility and Sterility* **84**, 611–617.

KÄLLÉN B., FINNSTRÖM O., LINDAM A.P., NILSSON E., NYGREN K.G., OTTERBLAD OLAUSSON P. (2010): Cerebral palsy in children born after in vitro fertilization. Is the risk decreasing? *European Journal of Paediatric neurology* **14**, 526–530.

KÄLLÉN B., FINNSTRÖM O., LINDAM A.P., NILSSON E., NYGREN K.G., OTTERBLAD OLAUSSON P. (2010): Congenital Malformations in Infants Born after In Vitro Fertilization in Sweden. *Birth Defects Research (Part A): Clinical and Molecular Teratology* **88**, 137–143.

KHARAT D., GIRI P.G., FONSECA M. (2017): A study of epidemiology of ectopic pregnancies in a tertiary care hospital of Mumbai, India. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology* **6**, 3942–3946.

- KHORSHID A., ALVERO R. (2020): Consenting and ethical considerations in embryo cryopreservation. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* **32**, 380–384.
- KOPEIKA J., THORNHILL A., KHALAF Y. (2014): The effect of cryopreservation on the genome of gametes and embryos: principles of cryobiology and critical appraisal of the evidence. *Human Reproduction* **21**, 209–227.
- KOTEROVÁ K. (2008): Vícečetná gravidita. *Moderní babičtví* **16**, 3–8.
- KRAUSZ C. (2010): Male infertility: Pathogenesis and clinical diagnosis. *Best Practise & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* **25**, 271–285.
- KRUPÍČKOVÁ D. (2019): Těhotenství u ženy s vrozenou vývojovou vadou dělohy – uterus septus communicans cum cervix duplex et vagina septa. *Actual Gyn* **11**, 14–17.
- KUBÍČEK V. (2017): Léčba neplodného muže. *Urol. Praxi* **18**, 170–177.
- KUNDNANI M.T., DALAL R., PALSHETKAR N.P., PAI H.D. (2018): Complications of Intrauterine Insemination. *Indian Journal of Clinical Practice* **5**, 140–145.
- KWIK M., KARIA S., BOOTHROYD C. (2015): RANZCOG CREI Consensus Statement on treatment of Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *Australian and New Zeland Journal of Obstetrics and Gynaecology* **55**, 413–419.
- KWIK M., MAXWELL E. (2016): Pathophysiology, treatment and prevention of ovarian
- LEE R., DUPUIS C., CHEN B., SMITH A., KIM Y.H. (2018): Diagnosing ectopic pregnancy in the emergency setting. *Ultrasonography* **1**, 78–87.
- LEI L.L., LAN Y.L., WANG S.Y., FENG W., ZHAI Z.J. (2019): Perinatal complications and live-birth outcomes following assisted reproductive technology: a retrospective cohort study. *Chinese Medical Journal* **133**, 2408–2416.
- LERNER-GEVA L., KEINAN-BOKER L., BLUMSTEIN T., BOYKO V., OLMAR L., MASHIACH S., RABINOVICI J., POTASHNIK G., LUNENFELD E., SCHENKER J.G., SHUSHAN A., FISHMAN A., COHEN I., VAGMAN I., LUNENFELD B. (2006): Infertility, ovulation induction treatments and the incidence of breast cancer – a historical prospective cohort of Israeli women. *Springer* **100**, 201–212.

LIPSHULTZ L.I., LAMB D. (2007): Risk of transmission of genetic diseases by assisted reproduction. *Nature clinical practise urology* **4**, 460–461.

LU Z., ZHANG X., LEUNG C., ESFANDIARI N., CASPER R.F., SUN Y. (2011): Robotic ICSI (Intracytoplasmic Sperm Injection). *IEE Transactions on Biomedical Engineering* **58**, 2102–2108.

LUDWIG A.K., GLAWATZ M., GRIESINGER G., DIEDRICH K., LUDWIG M. (2006): Perioperative and post-operative complications of transvaginal ultrasound-guided oocyte retrieval: prospective study of >1000 oocyte retrievals. *Human Reproduction* **21**, 3235–3240.

LUKE B., BROWN M.B., MORBECK D.E., HUDSON S.B., CODDINGTON C.H.C., STERN J.E. (2010): Factors associated with ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) and its effect on assisted reproductive technology (ART) treatment and outcome. *Fertility and Sterility* **94**, 1399–1404.

MAHDI B.M., SALIH W.H., CAITANO A.E., KADHUM B.M., IBRAHIM D.S. (2012): Frequency of Antisperm Antibodies in Infertile Women. *Journal of Reproduction and Infertility* **12**, 261–265.

MAHESHWARI A., RAJA E.A., BHATTACHARYA S. (2016): Obstetric and perinatal outcomes after either fresh or thawed frozen embryo transfer: an analysis of 112,432 singleton pregnancies recorded in the Human Fertilisation and Embryology Authority anonymized dataset. *Fertility and Sterility* **106**, 1703–1708.

MAHESHWARI A., PANDEY S., RAJA E.A., SHETTY A., HAMILTON M., BHATTACHARYA S. (2018): Is frozen embryo transfer better for mothers and babies? Can cumulative meta-analysis provide a definitive answer? *Human Reproduction* **24**, 35–58.

MAINS L., VAN VOORHIS B.J. (2010): Optimizing the technique of embryo transfer. *Fertility and Sterility* **94**, 785–790.

MARCUS S.F., MACNAMEE M., BRINSDEN P. (1995): Heterotopic pregnancies after in-vitro fertilization and embryo transfer. *Human Reproduction* **10**, 1232–1236.

- MARINO J., MOORE V.M., WILLSON K.J., RUMBOLD A., WHITROW M.J., GILES L.C., DAVIES M.J. (2014): Perinatal Outcomes by Mode of Assisted Conception and Sub-Fertility in an Australian Data Linkage Cohort. *PLoS ONE* **9**, 1–10.
- MASSARO P.A., MACLELLAN L., ANDERSON P.A., ROMAO R.L.P. (2015): Does Intracytoplasmic Sperm Injection Pose an Increased Risk of Genitourinary Congenital Malformations in Offspring Compared to In Vitro Fertilization? A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Urology* **193**, 1837–1842.
- MATORRAS R., RUBIO K., IGLESIAS M., VARA I., EXPÓSITO A. (2017): Risk of pelvic inflammatory disease after intrauterine insemination: a systematic review. *Reproductive BioMedicine Online* **36**, 164–171.
- MÅRDH P.A. (2004): Tubal factor infertility, with special regard to chlamydial salpingitis. *Current Opinion in Infectious Diseases* **17**, 49–52.
- MIGDA M.I., MIGDA M.A., MALEŃCZYK M., WENDER-OŻEGOWSKA E. (2011): Heterotopic pregnancy in the absence of risk factors – diagnostics difficulties. *Ginekologia Polska* **82**, 866–868.
- MIHAI D., BRATIŁA E., MEHEDINTU C., BERCEANU C., PITURU S.M. (2017): The ethical aspects regarding cryopreserved embryos. *Romanian Journal of Legal Medicine* **25**, 317–321.
- MONK D., MOORE G.E. (2004): Intrauterine growth restriction – genetic causes and consequences. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* **9**, 371–378.
- MOSQUERA C., MILLER R.S., SIMPSON L.L. (2012): Twin-Twin Transfusion Syndrome. *Seminars in Perinatology* **36**, 182–189.
- MURRAY S.R., NORMAN J.E. (2014): Multiple pregnancies following assisted reproductive technologies – A happy consequence or double trouble? *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* **19**, 222–227.
- MUSTAFA M., SHARIFA A.M., HADI J., IIZAM E.M., ALIYA S. (2019): Male and Female Infertility: Causes, And Management. *Journal of Dental and Medical Sciences* **18**, 27–32.

NAGATA CH., YANG L., YAMAMOTO-HANADA K., MEZAWA H., AYABE T., ISHIZUKA K., KONISHI M., OHYA Y., SAITO H., SAGO H. and Japan Environment & Children's Study Group (2019): Complications and adverse outcomes in pregnancy and childbirth among women who conceived by assisted reproductive technologies: a nationwide birth cohort study of Japan environment and children's study. *BMC Pregnancy and Childbirth* **19**, 1–11.

NASTRI C.O., FERRIANI R.A., ROCHA I.A., MARTINS W.P. (2010): Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology and prevention. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* **27**, 121–128.

NERI Q.E., LEE B., ROSENWAKS Z., MACHACA K., PALERMO G.D. (2013): Understanding fertilization through intracytoplasmic sperm injection (ICSI). *Cell calcium* **55**, 24–37.

NOVÁKOVÁ K., KONEČNÁ H., SUDOVÁ M. (2018): Náhradní mateřství v České republice: způsoby hledání náhradní matky. *Časopis zdravotnického práva a bioetiky* **8**, 32–42.

OBIČAN S., BROCK C., BERKOWITZ R., WAPNER R.J. (2015): Multifetal Pregnancy Reduction. *Clinical Obstetrics and Gynecology* **58**, 574–584.

OELSNER G., SHASHAR D. (2006): Adnexal Torsion. *Clinical Obstetrics and Gynecology* **49**, 459–463.

OMBELET W., DE SUTTER P., VAN DER ELST J., MARTENS G. (2005): Multiple gestation and infertility treatment: registration, reflection and reaction—the Belgian project. *Human Reproduction Update* **11**, 3–14.

OMBELET W., MARTENS G., DE SUTTER P., GERRIS J., BOSMANS E., RUYSSINCK G., DEFOORT P., MOLENBERGHS G., GYSELAERS W. (2006): Perinatal outcome of 12 021 singleton and 3108 twin births after non-IVF-assisted reproduction: a cohort study. *Human Reproduction* **21**, 1025–1032.

OMBELET W., COOKE I., DYER S., SEROUR G., DE VROEY P. (2008): Infertility and the provision of infertility medical services in developing countries. *Human Reproduction Update* **14**, 605–621.

- OMBELET W., VAN ROBAYS J. (2010): History of human artificial insemination. *Facts Views & Vision in Obgyn.* **7**, 137–143.
- ÖZALTIN S., KUMBASAR S., SAVAN K. (2018): Evaluation of complications developing during and after transvaginal ultrasound – guided oocyte retrieval. *Ginekologia Polska* **89**, 1–6.
- PALSHETKAR N., PAI H., PISAT S., GOGATE J., BANSAL B., PISAT S. (2011): Perinatal Outcome After Multifetal Reduction: A Study of 12 Cases. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India* **61**, 286–290.
- PANDEY S., SHETTY A., HAMILTON M., BHATTACHARYA S., MAHESHWARI A. (2012): Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction* **18**, 485–503.
- PEKTOROVÁ M., VENTRUBA P. (2015): Surogace, ano či ne? *Česká Gynekologie* **80**, 297–299.
- PELKONEN S., KOIVUNEN R., GISSLER M., NUOJUA-HUTTENEN S., SUIKKARI A.M., HYDÉN-GRANSKOG C., MARTIKAINEN H., TIITINEN A., HARTIKAINEN A.L. (2010): Perinatal outcome of children born after frozen and fresh embryo transfer: the Finnish cohort study 1995–2006. *Human Reproduction* **25**, 914–923.
- PELKONEN S., HARTIKAINEN A.L., RITVANEN A., KOIVUNEN R., MARTIKAINEN H., GISSLER M., TIITINEN A. (2014): Major congenital anomalies in children born after frozen embryo transfer: a cohort study 1995–2006. *Human Reproduction* **29**, 1552–1557.
- PHIPPS E.A., THADHANI R., BENZING T., KARUMANCHI S.A. (2019): Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nature Reviews Nephrology* **15**, 275–289.
- PILKA L., RUMPÍK D., PILKA R., KOUDELKA M., PRUDIL L. (2009): Surogátní mateřství – literární názory a praxe. *Česká Gynekologie* **74**, 144–147.
- POLYZOS N.P., SUNKARA S.K. (2015): Sub-optimal responders following controlled ovarian stimulation: an overlooked group? *Human Reproduction* **30**, 2005–2008.

- POONGOTHAI J., GOPENATH T.S., MANONAYAKI S. (2009): Genetics of human male infertility. *Singapore Medical Journal* **50**, 336–347.
- PURVIS D.E. (2012): Intended Parents and the Problem of Perspective. *Yale Journal of Law and Feminism* **24**, 211–253.
- REPPING S. (2019): Evidence-based medicine and infertility treatment. *Lancet* **393**, 380–382.
- RESNIK R. (2002): Intrauterine Growth Restriction. *Obstetrics & Gynecology* **99**, 490–496.
- ROMANSKI P.A., MELAMED A., ELIAS K.M., STANIC A.K., ANCHAN R.M. (2017): Association between peak estradiol levels and ovarian torsion among symptomatic patients receiving gonadotropin treatment. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* **34**, 627–631.
- ROSAMUNDSTAD L.B., ROSAMUNDSTAD P.R., SUNDE A., VON DÜRING V., SKJAERVEN R., VATTEN L.J. (2006): Increased risk of placenta praevia in pregnancies following IVF/ICSI; a comparison of ART and non-ART pregnancies in the same mother. *Human Reproduction* **21**, 2353–2358.
- ROQUE M., LATTES K., SERRA S., PSYCH I.S.B., GEBER S., CARRERAS R., CHECA M.A. (2013): Fresh embryo transfer versus frozen embryo transfer in in vitro fertilization cycles: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility* **99**, 156–162.
- SAGOT P., BECHOUA S., FERDYNUS C., FACY A., FLAMM X., GOUYON J.B., JIMENEZ C. (2012): Similarly increased congenital anomaly rates after intrauterine insemination and IVF technologies: a retrospective cohort study. *Human Reproduction* **27**, 902–909.
- SACHDEVA G., GAINDER S. (2018): Outcome of pregnancy following IVF/IUI complicated by ovarian torsion: case reports. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology* **7**, 5169–5172.
- SANNER K., CONNER P., BERGFELDT K., DICKMAN P., SUNDFELDT K., BERGH T., HAGENFELDT K., JANSON P.O., NILSSON S., PERSSON I. (2009): Ovarian

epithelial neoplasia after hormonal infertility treatment: long-term follow-up of a historical cohort in Sweden. *Fertility and Sterility* **91**, 1152–1158.

SANJAY G., GIRIJA W. (2014): Preeclampsia–Eclampsia. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India* **64**, 4–13.

SHA T., YIN X., CHENG W., MASSEY I.Y. (2018): Pregnancy-related complications and perinatal outcomes resulting from transfer of cryopreserved versus fresh embryos in vitro fertilization: a meta-analysis. *Fertility and Sterility* **109**, 330–342.

SHARMA D., SHASTRI S., SHARMA P. (2016): Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. *Clinical Medicine Insights: Pediatrics* **10**, 67–83.

SHARMA D., SHASTRI S., SHARMA P. (2016): Intrauterine Growth Restriction – Part 1. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* **29**, 3977–3987.

SHUSHAN A., SCHENKER J.G. (1992): Immunological Factors in Infertility. *American journal of reproductive immunology* **28**, 285–287.

SIMOUPOULOU M., GIANNELLOU P., BAKAS P., GKOLES L., KALAMPOKAS T., PANTOS K., KOUTSILIERIS M. (2016): Making ICSI Safer and More Effective: A Review of the Human Oocyte and ICSI Practice. *In vivo* **30**, 387–400.

SIRISTATIDIS C., CHRELIAS C., ALEXIOU A., KASSANOS A. (2013): Clinical complications after transvaginal oocyte retrieval: A retrospective analysis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* **33**, 64–66.

SOVINO H., SIR-PETERMANN T., DEVOTO L. (2002): Clomiphene citrate and ovulation induction. *Reproductive BioMedicine Online* **4**, 303–310.

SPITZER D., WIRLEITNER B., STEINER H., ZECH N.H. (2012): Adnexal Torsion in Pregnancy after Assisted Reproduction – Case Study and Review of the Literature. *Geburtsh Frauenheilk* **72**, 716–720.

STRÖMBERG B., DAHLQUIST G., ERICSON A., FINNSTRÖM O., KÖSTER M., STJERNQVIST K. (2002): Neurological sequelae in children born after in-vitro fertilisation: a population-based study. *The Lancet* **359**, 461–465.

STUDNIČKOVÁ M., VOJTĚCH J., VELEBL P., MARKOVÁ I., HAŠLÍK L., KROFTA L., L'UBUŠKÝ M. (2016): Komplikace vícečetného těhotenství. *Postgraduální medicína* **18**, 375–380.

SUCHÁNKOVÁ E., PAVLÁSEK J., BYDŽOVSKÁ I., L'UBUŠKÝ M. (2017): Abdominální těhotenství u pacientky po císařském řezu, oboustranné salpingektomii a embryotransferu. *Česká Gynekologie* **82**, 122–125.

SUNDE A. (2007): Significant reduction of twins with single embryo transfer in IVF. *Reproductive BioMedicine Online* **15**, 28–34.

TAKESHIMA K., JWA S.CH., SAITO H., HIRAHARA F., YOSHIMURA Y., SAKUMOTO T. (2016): Impact of single embryo transfer policy on perinatal outcomes in fresh and frozen cycles – analysis of the Japanese Assisted Reproduction Technology registry between 2007 and 2012. *Fertility and Sterility* **105**, 337–346.

TANDULWADKAR S., PATIL M., NAIK S. (2019): Optimising the Outcome of Embryo Transfer. *European Medical Journal* **5**, 110–119.

TAO X., GE S.Q., CHEN L., CAI L.S., HWANG M.F., WANG CH.L. (2018): Relationship between female infertility and female genital infections and pelvic inflammatory disease: a population-based nested controlled study. *CLINICS* **73**, 1–6.

THALAKOTTOOR F.L. (2015): Protocols for Gonadotropin Use. *Springer India* **7**, 71–82.

THOMSEN L., HUMAIDAN P. (2015): Ovarian hyperstimulation syndrome in the 21st century: the role of gonadotropin-releasing hormone agonist trigger and kisspeptin. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* **27**, 210–214.

TIMMONS D., MONTRIEF T., KOYFMAN A., LONG B. (2019): Ovarian hyperstimulation syndrome: A review for emergency clinicians. *American Journal of Emergency Medicine* **37**, 1577–1584.

TIRAS B., CENKSOY P.O. (2014): Practice of Embryo Transfer: Recommendations During and After. *Seminars in Reproductive Medicine* **32**, 291–296.

TJON-KON-FAT R.I., BENS DORP A.J., SCHOLTEN I., REPPING S., VAN WELY M., MOL B.W.J., VAN DER VEEN F. (2016): IUI and IVF for unexplained subfertility: where did we go wrong? *Human Reproduction* **31**, 2665–2667.

TRÁVNÍK P. (2015): Moderní tendence ve stimulaci ovarii. *Praktické lékařství* **11**, 123–125.

VAIARELLI A., CIMADOMO D., UBALDI N., RIENZI L., UBALDI F.M. (2018): What is new in the management of poor ovarian response in IVF? *Current opinion in Obstetrics and Gynecology* **30**, 155–162.

VAN LEEUWEN F.E., KLIP H., MOOIJ T.M., VAN DE SWALUW A.M.G., LAMBALK C.B., KORTMAN M., LAVEN J.S.E., JANSEN C.A.M., HELMERHORST F.M., COHLEN B.J., WILLEMSSEN W.N.P., SMEENK J.M.J., SIMONS A.H.M., VAN DER VEEN F., EVERS J.L.H., VAN DOP P.A., MACKLON N.S., BURGER C.W. (2011): Risk of borderline and invasive ovarian tumours after ovarian stimulation for *in vitro* fertilization in a large Dutch cohort. *Human Reproduction* **26**, 3456–3465.

VLAHOS N.F., GREGORIOU O. (2006): Prevention and Management of Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *New York Academy of Sciences* **1092**, 247–264.

VLOEBERGHES V., PEERAER K., PEXSTERS A., D'HOOGHE T. (2009): Ovarian hyperstimulation syndrome and complications of ART. *Best Practise & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* **23**, 691–709.

WANG L.Y., RAO X.Q., LUO Y.Q., LIU B., PENG CH.F., CHEN D., YAN K., QIAN Y.Q., YANG Y.M., HUANG Y.Z., CHEN M., SUN Y.X., LI H.G., YE Y.H., JIN F., LIU H.L., DONG M.Y. (2019): Preimplantation genetic diagnosis and screening (PGD/S) using a semiconductor sequencing platform. *Human Genomics* **13**, 1–8.

WEN S.W., LEADER A., WHITE R.R., LÉVEILLÉ M.C., WILKIE V., ZHOU J., WALKER M.C. (2010): A comprehensive assessment of outcomes in pregnancies conceived by *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* **150**, 160–165.

WENNERHOLM U.B., BERGH C., HAMBERGER L., LUNDIN K., NILSSON L., WIKLAND M., KÄLLÉN B. (2000): Incidence of congenital malformations in children born after ICSI. *Human Reproduction* **15**, 944–948.

- WOLLMANN H.A. (1998): Intrauterine Growth Restriction: Definition and Etiology. *Hormone Research* **49**, 1–6.
- WU Z., ZHANG X., XU P., HUANG X. (2018): Clinical analysis of 50 patients with heterotopic pregnancy afer ovulation induction or embryo transfer. *European Journal of Medical Research* **23**, 1–9.
- XIE CH., CHEN X., LIU Y., WU Z., PING P. (2017): Multicenter study of genetic abnormalities associated with severe oligospermia and non-obstructive azoospermia. *Journal of International Medical Research* **46**, 107–114.
- YATSENKO S.A., RAJKOVIC A. (2019): Genetics of human female infertility. *Biology of Reproduction* **101**, 549–566.
- YLI-KUHA A.N., GISSLER M., KLEMETTI R., LUOTO R., HEMMINKI E. (2012): Cancer morbidity in a cohort of 9175 Finnish women treated for infertility. *Human Reproduction* **27**, 1149–1155.
- YURCHUK T., PETRUSHKO M., FULLER B. (2018): Science of cryopreservation in reproductive medicine – Embryos and oocytes as exemplars. *Early Human Development* **126**, 6–9.
- ZDEŇKOVÁ A., FANTA M., CALDA P. (2015): Metotrexát v léčbě ektopické gravidity. *Actual Gynecology and Obstetrics* **7**, 27–32.
- ZHANG X., BAI L., REN H., LIU Y., GUO S., XU P., ZHENG J., ZHENG L., TAN J. (2020): Perinatal and maternal outcomes after frozen versus fresh embryo transfer cycles in women of advanced maternal age. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* **257**, 133–137.
- ZHU J.L., BASSO O., OBEL C., BILLE C., OLSEN J. (2006): Infertility, infertillity treatment, and congenital malformations: Danish national birth cohort. *BioMedicine Online* **333**, 1–5.

Knižní zdroje

ROB L., MARTAN A., CITTERBART K. (2012): *Gynekologie*. 2. doplněné a přepracované vydání. Praha: Galén, 319. ISBN: 978-80-7262-501-7.

ŘEŽÁBEK K. (2018): *Asistovaná reprodukce*. 3. aktualizované a doplněné vydání. Praha: Maxdorf, 154. ISBN: 978-80-7345-553-8.

TROJAN S. a kolektiv. (2003): *Lékařská fyziologie*. 4. vydání, přepracované a doplněné. Praha: Grada Publishing, 771. ISBN: 80-247-0512-5.

VAYENA E., ROWE PJ., GRIFFIN PD. (2002): *Current Practices and Controversies in Assisted Reproduction: report of a WHO meeting*. Geneva: World Health Organization, 404. ISBN: 9241590300.

Internetové zdroje

URL 1: AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE (ASRM).

Medications for Inducing Ovulation: A Guide for Patients [online]. American Society for Reproductive Medicine [cit. 2020-11-24]. Dostupné z:

https://www.reproductivefacts.org/globalassets/rf/news-and-publications/bookletsfact-sheets/english-fact-sheets-and-info-booklets/booklet_medications_for_inducing_ovulation.pdf

URL 2: WORLD HEALTH ORGANISATION. *Reproductive health* [online].

[cit. 2020-10-18]. Dostupné z:

<https://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/definitions/en/>

URL 3: CENTRUM ASISTOVANÉ REPRODUKCE FAKULTNÍ NEMOCNICE

OLOMOUC. *Definice neplodnosti* [online]. [cit. 2020-10-17]. Dostupné z:

<https://car.fnol.cz/definice-neplodnosti>

URL 4: ČESKO. Zákon č. 373/2011 Sb. ze dne 6. listopadu 2011. Zákon o specifických zdravotních službách. In: *Sbírka zákonů České republiky*. 1. 4. 2011, částka 131.

[online]. [cit. 2021-04-09]. Dostupné z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2011-373>

URL 5: PRONATAL. *Legislativa* [online]. [cit. 2020-11-03]. Dostupné z:

<https://pronatal.cz/cs/legislativa>

- URL 6: REPROFIT. *Neplodnost* [online]. [cit. 2020-11-03]. Dostupné z: <https://www.reprofit.cz/neplodnost/co-je-umele-oplodneni/>
- URL 7: GENNET. *Asistovaná reprodukce-stanovení vhodné léčby* [online]. [cit. 2020-11-03]. Dostupné z: <https://www.gennet.cz/stanoveni-vhodne-lecby>
- URL 8: APOLLO FERTILITY. *IUI with Fertility Drugs* [online]. [cit. 2021-06-20]. Dostupné z: <https://www.apollofertility.com/blog/fertility/iui-with-fertility-drugs/>
- URL 9: REPROFIT. *Léčba IVF-Techniky léčby IVF* [online]. [cit. 2020-11-17]. Dostupné z: <https://www.reprofit.cz/lecba-ivf/metody-lecby-ivf/>
- URL 10: PFC (Prague Fertility Centre). *Co to je IVF a jak probíhá umělé oplodnění* [online]. [cit. 2020-11-17]. Dostupné z: <https://www.pragueivf.com/cs/blog/umele-oplodneni>
- URL 11: FERTICARE PRAGUE. *Průběh léčby* [online]. [cit. 2020-11-17]. Dostupné z: <https://www.ferticareprague.eu/cz/prubeh-lecby/>
- URL 12: ISCARE. *PGS* [online]. [cit. 2020-11-22]. Dostupné z: <https://www.iscare.cz/ivf/laboratorni-metody/pgs>
- URL 13: FERTICARE. *Úspěšnost a rizika umělého oplodnění* [online]. [cit. 2021-03-01]. Dostupné z: <https://www.ferticare.eu/cz/uspesnost-umeleho-oplodneni/>
- URL 14: ODEJINMI J. *Ovarian torsion; a gynaecological emergency* [online]. [cit. 2021-07-07]. Dostupné z: <http://www.ukgynaecologist.com/jimis-blog/ovarian-torsion-a-gynaecological-emergency>
- URL 15: EPRAVO.CZ. *Právní problematika náhradního (surogátního) mateřství* [online]. [cit. 2021-06-25]. Dostupné z: <https://www.epravo.cz/top/clanky/pravni-problematika-nahradniho-surogatniho-materstvi-112201.html>