

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI  
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD  
Ústav porodní asistence

Markéta Lošáková

**Diagnostika a léčba neplodnosti**

Bakalářská práce

Vedoucí práce: RNDr. Jana Březinová, Ph.D.

Olomouc 2012

## Prohlášení

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci zpracovala samostatně a použila jen prameny uvedené v seznamu literatury.

V Olomouci dne 30.4.2012

Markéta Lošáková

## Poděkování

Děkuji RNDr. Březinové Janě, Ph.D. za odborné vedení mé bakalářské práce, za cenné rady a připomínky, které mi poskytla při jejím zpracování.

## ANOTACE BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

**Název práce:**

Diagnostika a léčba neplodnosti

**Název práce v AJ**

Diagnostics and treatment of infertility

**Datum zadání:** 2012 -01-30

**Datum odevzdání:** 2012-05-04

**Vysoká škola, fakulta, ústav:** Univerzita Palackého v Olomouci

Fakulta zdravotnických věd

Ústav porodní asistence

**Autor práce:** Lošáková Markéta

**Vedoucí práce:** RNDr. Jana Březinová, Ph.D.

**Abstrakt v ČJ:**

Práce je zpracována na téma: „ Diagnostika a léčba neplodnosti“.

V úvodu jsou popsány příčiny neplodnosti, klinické příznaky a procento jejich výskytu.

V další části jsou zpracovány diagnostické a léčebné postupy. Jedná se o popis vyšetřovacích metod, vzájemné porovnání mezi sebou a jejich klinické využití v odborné praxi.

Z léčby je v práci shrnuta komplexní příprava a provedení „ IVF“ (*In vitro fertilizace*), včetně popisu metod asistované reprodukce. V práci jsou také zahrnuty případy možné komplikace, vzniklé při současných použitých metodách a následně alternativní metody jejich řešení.

**Abstrakt v AJ:**

The thesis deals with the problematic of „Diagnostics and treatment of infertility“. In the introduction part there are described the reasons of infertility, its medical signs and the percentage of its occurrence. In the further part the diagnosis and treatment are discussed. The various methods of diagnostics are described and compared and there is their use in the praxis discussed.

From the treatment methods there is the whole process of “*In vitro fertilisation*” described as well as other methods of assisted reproduction. The possible complications connected with the treatment are depicted together with their alternative solutions.

**Klíčová slova v ČJ:** neplodnost, sterilita, diagnostika a léčba neplodnosti, IVF a ET, hormony, ICSI

**Klíčová slova v AJ:** infertility, sterility, diagnostics and treatment of infertility, IVF and ET, hormones, ICSI

**Rozsah:** 53 s, 7 příloh

# Obsah

<b>1. ÚVOD .....</b>	<b>8</b>
<b>2. NEPLODNOST .....</b>	<b>11</b>
<b>3. PŘÍČINY NEPLODNOSTI .....</b>	<b>12</b>
3.1 PŘÍČINY NEPLODNOSTI ŽENY .....	12
3.1.1 <i>Ovariální faktor neplodnosti.....</i>	12
3.1.2 <i>Tubární faktor neplodnosti.....</i>	13
3.1.3 <i>Endometrióza .....</i>	14
3.1.4 <i>Cervikální faktor .....</i>	15
3.1.5 <i>Děložní faktor .....</i>	15
3.1.6 <i>Poševní faktor.....</i>	15
3.1.7 <i>Imunologický faktor.....</i>	15
3.1.8 <i>Idiopatická neplodnost .....</i>	16
3.2 PŘÍČINY NEPLODNOSTI MUŽE .....	16
3.2.1 <i>Příčiny anatomické .....</i>	16
3.2.2 <i>Příčiny imunologické.....</i>	17
3.2.3 <i>Léky.....</i>	17
<b>4. DIAGNOSTIKA NEPLODNOSTI .....</b>	<b>18</b>
4.1 DIAGNOSTIKA ŽENSKÉ NEPLODNOSTI .....	18
4.1.1 <i>Samovyšetřovací testy.....</i>	18
4.1.2 <i>Diagnostická vyšetření.....</i>	18
4.1.3 <i>Srovnání diagnostických metod.....</i>	22
4.2 DIAGNOSTIKA MUŽSKÉ NEPLODNOSTI .....	25
4.2.1 <i>Spermiogram .....</i>	25
4.2.2 <i>Urologické vyšetření .....</i>	27
4.2.3 <i>Genetické vyšetření .....</i>	27
<b>5. LÉČBA NEPLODNOSTI .....</b>	<b>28</b>
5.1 CHIRURGICKÁ LÉČBA ŽENY .....	28
5.2 FARMAKOLOGICKÁ LÉČBA ŽENY .....	29
5.3 LÉČBA NEPLODNOSTI MUŽE .....	30
5.3.1 <i>Varikokéla.....</i>	30
5.3.2 <i>Retrográdní ejakulace .....</i>	31
5.3.3 <i>Mikrochirurgický odběr spermií z varlete a nadvarlete.....</i>	31

5.4	FARMAKOLOGICKÁ LÉČBA MUŽŮ.....	32
5.5	JINÉ METODY LÉČBY NEPLODNÉHO PÁRU .....	32
<b>6.</b>	<b>METODY ASISTOVANÉ REPRODUKCE.....</b>	<b>33</b>
6.1	INTRAUTERINNÍ INSEMINACE (IUI) .....	33
6.2	OPLOZENÍ METODOU IVF A ET .....	34
6.2.1	<i>Stimulace</i> .....	34
6.2.2	<i>Monitorování cyklu</i> .....	34
6.2.3	<i>Odběr a kultivace oocytů</i> .....	35
6.2.4	<i>Fertilizace oocytů</i> .....	35
6.2.5	<i>Kultivace oocytů a embryí</i> .....	36
6.2.6	<i>Embryotransfer</i> .....	36
6.3	MIKROMANIPULAČNÍ TECHNIKY .....	36
6.3.1	<i>ICSI (Intracytoplazmatická injekce spermie)</i> .....	37
6.3.2	<i>Asistovaný hatching (AH)</i> .....	38
6.4	PRIMPLANTAČNÍ GENETICKÁ DIAGNOSTIKA (PGD) .....	38
6.5	KRYOKONZERVACE EMBRYÍ A GAMET .....	39
6.6	KOMPLIKACE IVF.....	40
6.6.1	<i>Ovariální hyperstimulační syndrom (OHSS)</i> .....	40
6.6.2	<i>Vícečetná těhotenství</i> .....	41
6.7	DEMOGRAFICKÝ POHLED NA ASISTOVANOU REPRODUKCI.....	41
<b>7.</b>	<b>DISKUSE.....</b>	<b>42</b>
<b>8.</b>	<b>ZÁVĚR.....</b>	<b>44</b>
<b>9.</b>	<b>LITERATURA.....</b>	<b>46</b>
<b>10.</b>	<b>SEZNAM ZKRATEK .....</b>	<b>51</b>
<b>11.</b>	<b>SEZNAM PŘÍLOH.....</b>	<b>53</b>

## 1. ÚVOD

„Znáte se dostatečně dlouho, začínáte uvažovat o vlastním dítěti a tak se rozhodnete, že se vezmete. Svatební pochod dozněl, bydlení je zařízené a v práci máte vytvořenou dobrou pozici, přesně podle plánu. Prostě doba vhodná k narození dítěte. Tenhle měsíc ještě nejdeme na ples, v září také ne budu skládat státnice z němčiny a nechci si dělat nervy s ranními nevolnostmi. V říjnu se do toho pustíme. Jenže říjen se nevydařil, listopad také nevyšel, dokonce ani prosinec, leden, únor. Jak jste předtím měli hlavu plnou různých úkolů a zájmů, tak teď tam máte jen těhotenství „. (Konečná Hana 2003). Od pradávna je těhotenství záležitostí, které nastává v době, kdy se muž a žena rozhodnou počít spolu dítě. Někdy bohužel přichází těhotenství nečekaně v nevhodnou dobu a stává se tak nepříjemnou životní komplikací, někdy spojenou i s trvalými zdravotními následky. Problémy s početím jsou mnohdy příčinou trápení, neshod mezi partnery, které mohou způsobit hormonální nesrovnalosti v organismu ženy a tím naději na otěhotnění ještě více oddálit.

Pro mnoho párů je těhotenství přáním, které zůstává nesplněno, ale medicína jim dokáže pomoci ve většině případů. Diagnostika a léčba neplodnosti mohou být pro některé páry dlouhodobým procesem, ale v současnosti existuje spousta moderních diagnostických a terapeutických metod, které ve většině případů problém s neplodností vyřeší. Léčba neplodnosti je velmi složitým procesem, zasahujícím do řady lékařských oborů - gynekologie, genetika, urologie, psychologie, sexuologie. Také právníkům připravuje k řešení nezvyklé situace (nebiologičtí rodiče, náhradní mateřství, atd.), proto zde nejsou přesně stanovena pravidla etiky. Nezanedbatelnou je i otázka ekonomických nákladů spojených s léčbou, která je částečně hrazena z prostředků veřejného zdravotnictví, ale v nemalé míře se musí spolupodílet i léčený pár. (Řežábek 2008).

Moje bakalářská práce sbírá materiály o této problematice s použitím dostupných informačních zdrojů se snahou vytvořit přehledovou studii. Protože problematice neplodnosti je věnována značná pozornost, bylo publikováno velké množství laických, polo odborných i odborných prací. Cílem bakalářské práce bylo:

Cíl 1: Popsat jednotlivé příčiny neplodnosti a jejich zastoupení v populaci.

Cíl 2: Předložit poznatky o možnostech diagnostických vyšetřeních.

Cíl 3: Shrnout poznatky o způsobech léčby neplodnosti.



Cíl 4: Seznámit s léčbou neplodnosti metodou *In Vitro* Fertilizace a Embryo Transferu (IVF a ET).

Základní bibliografické citace studijní literatury zahrnovala:

- Doherty, M.C., Clark, M.M. Léčba neplodnosti: Podrobný rádce pro neplodné páry. 1.vyd. Brno: Computer Press, 2006. s. 121. ISBN 80-251-0771-X.
- Mrázek, M. Umělé oplodnění. 1.vyd. Praha: Triton, 2003. s. 62. ISBN 80-7254-413-6.
- Kudela, M. et al., Základy gynekologie a porodnictví. 1.vyd. Universita Palackého Olomouc, 2004. s. 273. ISBN 9788024419753.
- Ulčová-Gallová, Z. Neplodnost – útok imunity. 1.vyd. Praha: Grada Publishing, 2006. s. 141. ISBN 80-247-1493-0.
- Citterbart, K., et al. Gynekologie. 1.vyd. Praha:Univerzita Karlova, 2001. s. 278. ISBN 80-246-0318-7.

Provedla jsem rešerše v období od ledna 2012 do dubna 2012 z literárních pramenů z let 2001-2011 a to pomocí:

- a) databáze MEDLINE, MEDVIK, SOLEN, GYNSTART, PUBMED, FREE MEDICAL JOURNALS
- b) vyhledávače GOOGLE.cz, GOOGLE scholar,
- c) časopisecké a jiné zdroje:
  - Urologie pro praxi ISSN: 1213-1768
  - Česká gynekologie ISSN: 1210-7832
  - Praktická gynekologie ISSN: 1211-6645
  - Actual Gyn ISSN: 1803-9588
  - Human Reproduction ISSN: 0268-1161
  - Fertility and Sterility ISSN: 0015-0282
  - The American Journal of Clinical Nutrition ISSN: 0002-9165
  - Human Reproduction Update ISSN: 1355-4786
  - The Israel Medical Association Journal ISSN: 1565-1088
  - Prague Medical Report ISSN: 1214-6994
- d) klíčová a vyhledávací slova: neplodnost, sterilita, diagnostika a léčba neplodnosti, IVF a ET, hormony, ICSI,

- e) Celkem jsem vyhledala 67 článků, z toho 53 v českém jazyce a 14 v anglickém jazyce. Z nich jsem 23 ve své bakalářské práci nepoužila z důvodu nevhodnosti k danému cíli.

## 2. NEPLODNOST

Neplodnost je mezi odborníky hodnocena jako nemoc. Obecný termín neplodnost v sobě zahrnuje pojmy sterilita nebo infertilita, které jsou užívané v různých literárních zdrojích. Infertilitou je označován stav, kdy žena otěhotní, ale není schopna plod donosit. Uvádí se, že průměrně každý pátý pár má problémy v reprodukčním věku s otěhotněním. S neplodností se často setkáváme u žen, které si pořizují děti po 35 roce života, kdy se jejich plodnost prudce snižuje. (Doherty, Clark, 2006, s. 13).

Normální plodností páru je označován stav, kdy žena otěhotní nejpozději do dvou let při pravidelném nechráněném pohlavním styku (Forti, Krausz, 1998). Jiný literární zdroj uvádí, že při normální plodnosti obou partnerů dojde k otěhotnění ženy již do jednoho roku (Chavarro et al., 2007).

Poruchy plodnosti se vyskytují u 15 – 20 % párů. Obecně můžeme konstatovat, že na neplodnosti se ze 40% podílí mužský faktor, ze 40% ženský faktor a ve 20% se jedná o kombinaci obou faktorů nebo nejsou lékaři v současné době schopni důvod diagnostikovat (Doherty, Clark, 2006, s. 13).

Ulčová Gallová (2006) uvádí vyšší podíl ženského faktoru a menší zastoupení neobjasněné příčiny neplodnosti (graf. 1).

Léčbou neplodnosti se v České republice v současné době zabývá více než 30 specializovaných soukromých nebo státních center asistované reprodukce.

Mezinárodní statistická klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů (MKN) *klasifikuje* následující příčiny neplodnosti:

Tab. č.1 Klasifikace příčin neplodnosti (Mezinárodní klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů, 1999).

<b>Diagnóza</b>	<b>Klasifikace</b>
N 97.0	ženská neplodnost spojená s anovulací
N 97.1	ženská neplodnost spojená s nemocí vejcovodu
N 97.2	ženská neplodnost spojená s nemocí dělohy
N 97.4	mužská neplodnost
N 97.8	ženská neplodnost jiného původu
N 97.9	ženská neplodnost NS

### 3. PŘÍČINY NEPLODNOSTI

Důvody, proč žena nemůže otěhotnět lze rozdělit z různých hledisek. Neplodnost u ženy označujeme jako **primární**, jestliže žena nikdy nebyla těhotná a **sekundární**, jestliže žena byla těhotná a těhotenství skončilo buď porodem, nebo potratem a pokusy o další těhotenství selhávají. Citterbart et al., příčiny neplodnosti nazývají faktory (Citterbart et al., 2001, s. 129).

#### 3.1 PŘÍČINY NEPLODNOSTI ŽENY

Důvody neplodnosti žen a jejich zastoupení jsou uvedeny v grafech 2, 3. Jednotliví autoři se liší, jak v kategoriích, tak v jejich zastoupení. Podle Ulčové-Gallové (graf. č 2 ) je nejčastější příčinou ovariální faktor (40 %), následuje tubární faktor (20 %), jiné příčiny (14 %) a imunologický faktor (11 %) (Ulčová-Gallová 2006,s. 37). Citterbart et al., (graf. č. 3) za nejčastější příčinu považují ovariální a tubární faktor (32,5 %), dále endometriózu (20 %), a na rozdíl od výše uvedeného, imunologickou příčinou neplodnosti podle něj trpí pouze 2,5 % žen (Citterbart et al. 2001, 138).

##### 3.1.1 OVARIÁLNÍ FAKTOR NEPLODNOSTI

O tomto faktoru se uvažuje v souvislosti s narušenou normální činností vaječnicků. Tato funkce je omezena buď částečně, nebo úplně a proto nedochází k tvorbě zralých kvalitních oocytů. Citterbart et al., popisují výskyt tohoto faktoru průměrně u 32,5 % neplodných žen a hodnotí ho jako nejčastější příčinu neplodnosti (Citterbart et al., 2001, s. 129). U žen, u kterých je tento faktor diagnostikován, je častým klinickým příznakem amenorea, kdy žena menstruaci nemá nebo má, ale s nepravidelnými anovulačními cykly. V některých případech se k těmto příznakům může přidružit hirsutismus (zvýšené ochlupení), obezita, akné nebo také galaktorea (tvorba a vylučování mléka bez závislosti na kojení) - příznaky, které se vyskytují u žen s polycystickými ovárii nebo s vysokou hladinou hormonu prolaktinu (hyperprolaktinemií).

##### 3.1.1.1 Příčiny poruchy ovulace

Mezi příčiny, které způsobují poruchu ovulace, řadíme onemocnění, kdy porucha vznikla primárně ve vaječnicích. Tento stav je nazýván *primární dysfunkce ovárií*.

V některých případech může být jednou z příčin poruchy ovulace také *dysgeneze gonád* (genetická vývojová vada ženského genitálu), kdy jedinou léčbou této poruchy je dárcovství oocytů.

Poruchy ovulace se mohou vyskytovat i v souvislosti s jiným onemocněním, kdy příčina je způsobena poruchou v centrálním nervovém systému na ose hypotalamus – hypofýza – ovárium. Většinou se jedná o onemocnění štítné žlázy, metabolická nebo jiná onemocnění. Tento stav je nazýván *sekundární dysfunkce*.

### 3.1.1.2 Diagnóza anovulace

V klinické praxi se dnes setkáváme se čtyřmi skupinami žen, trpícími touto poruchou

- *Hyperprolaktémická anovulace* je stav, kdy hladina sérového prolaktinu je vyšší než norma, t.j. 600-800 mIU/ml.
- *Hypogonadotropní anovulace* - jestliže hladina sérového estradiolu ( $E_2$ ) je nižší než 0,1 mnol/l.
- *Hypergonadotropní anovulace* - hladina sérového FSH je opakovaně vyšší než 20 mIU/l. Pokud se tato vysoká hodnota FSH vyskytuje opakovaně u žen mladších 40let, může svědčit pro předčasné ovariální selhávání.
- *Normogonadotropní anovulace* je stav, kdy hodnota sérového FSH a LH je v normálním rozmezí, ale hodnota LH může být vyšší než hodnota FSH. Tato porucha může vzniknout při patologickém pulsatilním toku GnRH. Nevyváženost těchto sérových hladin hormonů je často spojena s diagnózou polycystických ovárií (Citterbart et al., 2001, s. 129-130).

### 3.1.2 TUBÁRNÍ FAKTOR NEPLODNOSTI

Tubární faktor vzniklá v důsledku poškození vejcovodů buď vrozeným nevyvinutím vejcovodů, nebo sekundárními změnami jako je adhezivní proces v oblasti adnexální krajiny. Na neplodnosti ženy se průměrně podílí ve 32,5 % (Citterbart et al., 2001, s. 131). Dle Ulčové-Gallové se tento faktor vyskytuje pouze ve 20 % (Ulčová-Gallová, 2006, s. 37). Pokud jsou vejcovody poškozeny oboustrannou neprůchodností nebo došlo k jejich odstranění (zánět, mimoděložní těhotenství) hovoříme o *absolutním tubárním faktoru neplodnosti* (Citterbart et al., 2001, s. 131).

### 3.1.2.1 Příčiny poškození vejcovodů

Sem řadíme vývojové vady vejcovodu, které jsou méně časté, než u vývojových poruch dělohy. Dalším problémem, který může být na vejcovodech diagnostikován, jsou zánětlivá poškození vznikající následkem nemocí přenosných pohlavním stykem.

Původcem zánětlivého poškození je *Neisseria gonorrhoeae* a *Chlamydia trachomatis*, kdy zánět přestoupí na tuby ascendentní cestou z děložního hrdla, z dutiny děložní nebo přestupem z okolí.

Poškození vejcovodů vzniká také iatrogenní příčinou, která nastala v důsledku operace v malé pánvi s následnými zánětlivými komplikacemi. Výsledkem působení vzniklých zánětů je změněná kvalita a vzhled vejcovodů. Fimbriální ústí vejcovodu se mění na uzavřený vak (*sactosalpinx*), ve kterém se hromadí tekutina a vzniká *hydrosalpinx* nebo hnis (*pyosalpinx*). Další příčinou vzniku tohoto faktoru může být ložisko endometriózy nebo prodělané tubární těhotenství, které může nevratně vejcovod poškodit (Citterbart et al., 2001, s. 131).

### 3.1.3 ENDOMETRIÓZA

Jde o onemocnění postihující 40 - 60 % neplodných žen (Doherty, Clark, 2006, s. 18). Podle Citterbarta et al., se počet neplodných žen, kterým bylo diagnostikováno toto onemocnění pohybuje průměrně ve 20% (Citterbart et al., 2001, s. 132). Profesorka Ulčová Gallová řadí endometriózu do imunologického faktoru, který se podle ní vyskytuje v 11 % (Ulčová-Gallová, 2006, s. 89). Příčinou endometriózy je výskyt endometriálních ložisek mimo dutinu děložní. Tato ložiska se mohou objevit kdekoliv v malé pánvi, ale nejčastější výskyt je na vaječnicích, vejcovodech a ostatních orgánech v okolí. Výskyt endometriálních cyst vyplněných krví na vaječnicích negativně ovlivňuje vývoj vajíčka, zabraňuje ovulaci a mění kvalitu vnitřního prostředí vejcovodu. Tímto onemocněním se často vyprovokuje tvorba adhezivních procesů v malé pánvi zejména v oblasti vejcovodů. Toto onemocnění lze prokázat pouze operačně diagnostickou laparoskopií. Příčina onemocnění není zcela objasněna. Mezi typické příznaky svědčící pro endometriózu řadíme bolestivou a silnou menstruaci, bolest při defekaci, neplodnost a v neposlední řadě výskyt endometriálních cyst v oblasti malé pánve (Doherty, Clark, 2006, s. 18).

### 3.1.4 CERVIKÁLNÍ FAKTOR

Cervikální faktor neplodnosti vzniká v důsledku anatomických poruch, přidružených gynekologických zánětů a změnou ve složení cervikálního hlenu. V některých případech je postižení způsobeno iatrogeně po gynekologických zákrocích, při kterých vzniká stenóza děložního hrdla, která znemožňuje spermii projít děložním kanálem. Tímto faktorem je postiženo asi 5 % neplodných žen (Doherty, Clark, 2006, s. 20). Citterbart et al., popisují výskyt tohoto faktoru průměrně ve 3,5 % (graf 3, Citterbart et al., 2001, s. 128).

### 3.1.5 DĚLOŽNÍ FAKTOR

Tento typ neplodnosti se vyskytuje průměrně v 6 %.

Jedná se zejména o změny dutiny dělohy následkem vývojových vad, které se vyskytují v různých formách a kombinacích. Jde o uterus septus (rozdělení dutiny děložní septem), uterus bicornis (rozštěpené děložní tělo na dva rohy a z každého odstupuje jeden vejcovod), duplex (zdvojená děloha) hypoplázií dělohy (děloha normálního tvaru, ale menšího vzrůstu) a přítomnost myomů v dutině děložní (myom-mezenchymální benigní nádor hladké svaloviny děložního těla). Z iatrogeních poškození jde především o poškození dutiny děložní způsobené operačními výkony, v důsledku kterých vznikají nejčastěji děložní adheze spojené s neplodností (*Ashermannův syndrom*). V poslední řadě jde o zánět děložní sliznice, který vzniká přestupem z děložního hrdla nebo v důsledku gynekologických zákroků (Citterbart et al., 2001, s. 133).

### 3.1.6 POŠEVNÍ FAKTOR

Vývojové vady nebo protražované záněty pochvy se jako příčina neplodnosti vyskytují jen vzácně. Podle Citterbarta et al., postihuje ženy průměrně ve 3,5 % (Citterbart et al., 2001, s. 134). Ulčová-Gallová uvádí jeho výskyt pouze v 1 % (Ulčová-Gallová, 2006, s. 37).

### 3.1.7 IMUNOLOGICKÝ FAKTOR

Ulčová-Gallová dává imunologický faktor do souvislosti s jinou příčinou neplodnosti. Odůvodněním je úzká souvislost pohlavních orgánů s neuroendokrinně imunitními procesy. Pokud tyto vzájemné vztahy nejsou v rovnováze, vznikají poruchy nejen v oblasti reprodukce (Ulčová-Gallová, 2011, s. 88). Při zjišťování imunologické příčiny neplodnosti se imunolog zaměřuje na poruchy v buněčné a humorální imunitě. U poruch

buněčné imunity se jedná především o sníženou imunologickou toleranci, výskyt embryocytotoxických cytokinů. Při vyšetřování humorální imunity se imunolog zaměřuje na protilátky proti spermiím, proti zona pellucida, antifosfolipidové protilátky, vyšetření štítné žlázy a jiné (Drahošová et al., 2009, s. 169). Podíl imunologického faktoru na příčinách neplodnosti se liší, podle jednotlivých autorů se vyskytuje ve 2,5 %. (Citterbart et al., 2001, s. 134), podle Ulčové-Gallové se tento faktor vyskytuje až v 11 %, protože autorka do něj řadí i endometriózu (Ulčová-Gallová, 2006, s. 89). Indikací k imunologickému vyšetření je opakované selhání léčebných cyklů metodou IVF, nevysvětlitelná sterilita, autoimunní choroby a jiné příčiny sterility (Ulčová-Gallová, 2011, s. 88).

### 3.1.8 IDIOPATICKÁ NEPLODNOST

Podle Citterbarta et al., by idiopatická neplodnost neměla být považována za diagnózu, neboť jde o selhání diagnostiky (Citterbart et al., 2001 s. 138). Dle Ulčové-Gallové se neznámá příčina neplodnosti vyskytuje až v 9 %. Diagnóza idiopatická neplodnost je přiřazena páru, který má výsledky všech provedených vyšetření obou partnerů v normě (Ulčová-Gallová, 2006, s. 41). Doherty, Clark uvádí, že statisticky páry s diagnózou nevysvětlitelné neplodnosti mají až 40 – 60 % nadějí na otěhotnění v průběhu čtyř let v závislosti na způsobu léčby (Doherty, Clark, 2006, s. 24).

## 3.2 PŘÍČINY NEPLODNOSTI MUŽE

Mužská neplodnost tvoří asi 40-50 % příčin neplodnosti (Lousová et al., 2008, s. 36) a v současné době je velmi diskutovaným tématem. Existuje celá škála příčin neplodnosti muže, z nichž nejčastější je tvorba a vyzrávání spermií, porucha průchodnosti vývodů, kterými spermie prochází (Doherty, Clark, 2006, s. 57).

### 3.2.1 PŘÍČINY ANATOMICKÉ

Mezi nejčastější anatomické příčiny vyskytující se asi u 15 % mužů patří varikokéla (rozšířené žíly v šourku) (Doherty, Clark, 2006, s. 57). Následkem této patologie může dojít k poškození spermiogeneze a ke zhoršení kvality spermií (Kubíček, 2010 a, s. 19). Další faktory, se kterými se v klinické praxi setkáváme, jsou genetické a vrozené poruchy genitálu, do nichž patří nevyvinutí nebo chybění chámovodu a Klinefelterův syndrom (Doherty, Clark, 2006, s. 59). Poškození varlat může souviset také s poruchou



sestupu varlat nebo může vzniknout jako následek prodělaných zánětů varlat (Zvěřina, 2010, s. 196).

Dalším problémem, který se může ve fertilním období u mužů objevit je retrográdní ejakulace čili stav, kdy semeno je při orgasmu vstříknuto do močového měchýře.

Vzniká asi u 2 % mužů a to nejčastěji po poranění páteře nebo u mužů s a roztroušenou sklerózou (Lousová et al., 2008 s. 36).

Mezi ejakulační problémy patří i nemožnost pohlavního styku z důvodu neschopnosti dosáhnout erekce. Tento problém vychází z tělesných potíží, kdy muž je impotentní vlivem onemocnění, jako je diabetes mellitus, vysoký krevní tlak a jiné choroby (Doherty, Clark, 2006, s. 61).

### 3.2.2 PŘÍČINY IMUNOLOGICKÉ

Podstatou imunologických poruch je přítomnost protilátek proti spermiím.

Mechanismus jejich vzniku je stejný jako u napadení cizího materiálu nebo bakterie.

Tento faktor nacházíme u 10 % neplodných mužů. Problémem navazující na tento faktor je celá řada příčin například chemoterapie, zranění, zhoubné onemocnění varlat a jiné. Překážkou spontánního oplození může být přítomnost protilátek navázaných na hlavičky spermií, které brání průniku spermie do vajíčka (Doherty, Clark, 2006, s. 59-60). Antispermatozoidální protilátky se vyskytují u 30 - 50 % mužů (Ulčová-Gallová, 2006, s 26.).

### 3.2.3 LÉKY

V dnešní době existuje celá řada léků působících negativně na mužskou plodnost.

Příkladem jsou léky na snížení krevního tlaku, cytostatika nebo některá antibiotika.

Mechanismus poruchy plodnosti je složitý, ale většina léků ovlivňuje rovnováhu

rozhodující pro tvorbu spermií. Další skupinou léků ovlivňující potenci jsou anabolické steroidy (Doherty, Clark, 2006, s. 61-62).

## **4. DIAGNOSTIKA NEPLODNOSTI**

### **4.1 DIAGNOSTIKA ŽENSKÉ NEPLODNOSTI**

#### **4.1.1 SAMOVYŠETŘOVACÍ TESTY**

##### **4.1.1.1 Měření bazální teploty**

Jedná se o jednoduchou metodu, spočívající v měření teploty v pochvě každé ráno v klidu, ještě před tím, než žena vstane z lůžka. Ke zvýšení teploty dochází v době ovulace po uvolnění vajíčka (oocytu). Měření bazální teploty je nutné provádět po dobu minimálně tří měsíců, aby poskytla dostatečnou představu o tom, kdy u ženy proběhne ovulace. Metoda není vhodná u žen ve směnném provozu. V současné době je nahrazována jinými, účinnějšími metodami určení ovulace (Doherty, Clark, 2006, s. 26).

##### **4.1.1.2 Ovulační testy**

Komerčně vyráběné testy pomáhají určit ovulaci z ranní moče ženy na základě vzestupu hladiny luteinizačního hormonu (LH) v období před ovulací. Testy různých citlivostí a spolehlivostí jsou volně k dostání v lékárnách i s návodem na použití (Doherty, Clark, 2006, s. 27).

#### **4.1.2 DIAGNOSTICKÁ VYŠETŘENÍ**

##### **4.1.2.1 Anamnéza**

Anamnéza je nedílnou součástí celkového komplexního gynekologického vyšetření. V anamnéze je zjišťován zdravotní stav, věk obou partnerů, délka snahy o koncepci, způsob života a druh zaměstnání. Ovlivnění fertility je potřeba uvážit u lidí z průmyslových odvětví, ve kterých je možnost vzniku intoxikace (barvírny, chemické závody, lakýrny). Anamnéza by měla mapovat i období dětství a dospívání, a často může odhalit příčinu problémů, u žen to mohou být prodělané záněty vnitřních pohlavních orgánů, nepříznivý vliv má také apendix. U mužů se nesmí zapomínat na možné operace na genitálu, úrazy nebo vývojové vady spojené s následnou operací (Moudrý, 1947, s. 55).

#### 4.1.2.2 Gynekologické vyšetření

Při první konzultaci v centru asistované reprodukce se u všech žen provádí gynekologické vyšetření. Součástí tohoto komplexního gynekologického vyšetření je kolposkopie, odběr onkologické cytologie, vyšetření prsou a v některých případech i odběr kultivace na mikrobiologii. Tento odběr se provádí z kanálu děložního hrdla, k vyloučení skryté infekce genitálu žen vyvolané mikroby *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma*, *Neisseria gonorrhoe* (Mrázek, 2003, s. 22).

#### 4.1.2.3 Sonografické vyšetření

Součástí gynekologického vyšetření je provedení ultrazvuku, jehož cílem je neinvazivní vyšetření poměrů malé pánve, kdy je hodnocena velikost, tvar dělohy, vzhled vejcovodů, vaječníků před započítím vlastní léčby. Vejcovody nejsou za normálních okolností na ultrazvukovém obraze patrné, ale v okolí vaječníků může být často vidět cystický útvar – *sactosalpinx* (Doležal et. al., 1998). Nedílnou součástí ultrazvukového vyšetření je folikulometrie, která spočívá ve změření průměrné velikosti dorůstajícího dominantního folikulu. Mezi 9. - 12. dnem menstruačního cyklu měříme velikost neovulačního folikulu, který dosahuje v konečné fázi 20-24 mm (Koryntová, Středa, 2008, s. 445).

#### 4.1.2.4 Vyšetření bazálních hladin hormonů v krvi

Hladiny hormonů jsou vyšetřovány mezi 2. - 5. dnem menstruačního cyklu. Základní vyšetřované hormony jsou folikulostimulační hormon (FSH), luteinizační hormon (LH), prolaktin (PRL), 17 $\beta$ estradiol (E2), hormony štítné žlázy trijodthyronin (T3), tetrajodthyronin (T4), tyreostimulační hormon (TSH) a v některých případech lze ještě vyšetřit testosteron (Te), dehydroepiandrosteron sulfát (DHEA), sex hormone binding globuline (SHBG) (Mrázek, 2003, s. 22.). Normální hodnota FSH v séru se pohybuje do 8 IU/l, pokud je jeho hladina vyšší, existuje podezření na předčasné ovariální selhávání. Hladina hormonu LH se pohybuje ve stejném rozmezí jako hladina hormonu FSH, ale pokud se jeho bazální hladina 2 - 3 násobně zvýší, může tento stav ukazovat na syndrom PCO (polycystické ovária).

U neplodných žen je často diagnostikována vysoká hladina PRL (hyperprolaktinémie), (Balasičová et al., 2011, s. 25).

Dalším novým perspektivním markerem je Antimüllerian hormone (AMH), marker vypovídající o činnosti vaječníků, který je produkován buňkami antrálních folikulů (Sobek, 2010 [online] [cit. 2011-11-05]).

#### 4.1.2.5 Hysterosalpingografie

Principem tohoto vyšetření je rentgenové zobrazení dutiny děložní a vejcovodů s použitím jodové kontrastní látky (Citterbart et al., 2001, s. 38) nebo olejové kontrastní látky, která však způsobuje značnou bolestivost při samotném výkonu.

Kontrastní látka se do dutiny děložní aplikuje pomocí buď speciální Schultzeho kanyly (Středa et al., 2009, s. 38) nebo je možno použít i jednorázových pomůcek, které se fixují v dutině děložní nafouknutím speciálního balónku (Baramki, 2005, s. 1605).

Před vyšetřením, které se provádí v 1. polovině menstruačního cyklu, je nutné vyloučit u ženy alergii na jodovou kontrastní látku, incipientní graviditu nebo zánět pohlavních orgánů. Před provedením výkonu je nutné vyloučit gynekologický zánět odebráním mikrobiálního obrazu poševního, vyšetřením krevního obrazu a sedimentace.

Indikací k HSG je průkaz průchodnosti vejcovodů, výskytu vývojových vad dělohy, přítomnosti děložních myomů nebo endometriálních polypů (Citterbart et al., 2001, s. 38). Po provedení výkonu mohou nastat komplikace např. pánevní absces, alergie na kontrastní látku, perforace dělohy a s tím spojený vznik peritonitidy. Proto se v literatuře poukazuje na správné provedení výkonu zkušeným lékařem. (Koryntová, Středa, 2008, s. 449).

#### 4.1.2.6 Sonografická kontrastní hysterosalpingografie (HyCoSy)

HyCoSy metoda umožňuje diagnostikovat drobné polypy, myomy nebo jiné nepravidelnosti v dutině děložní. Principem tohoto vyšetření je zavedení tenké cévky do dutiny děložní, do které se aplikuje fyziologický roztok a následně se provede ultrazvukové vyšetření. Roztok dilatuje dutinu děložní a lékař na obrazovce sleduje její nepravidelnosti. HySoSy je doplňujícím vyšetřením HSG a poskytuje více informací o dutině děložní (Doherty, Clark, 2006, s. 130).

#### 4.1.2.7 Hysteroskopie (HSK)

HSK se řadí mezi moderní diagnostické operační metody, při níž je možno zjištěnou patologii ihned odstranit. Důležitou úlohu plní při řešení děložního faktoru sterility a jejím velkým pozitivem je možnost optického zhodnocení nálezu na děložním hrdle,

dutině děložní a následný odběr materiálu na histologické vyšetření. V dnešní době je používaná tzv. diagnostická HSK, která v jedné době umožňuje např. provést biopsii endometria, resekci děložního septa, resekci intrauterinních polypů, resekci děložních myomů nebo odstranění cizích těles a adhezí z dutiny děložní (Babjak, Eim, 2009, s 18).

#### 4.1.2.8 Laparoskopie

Koryntová, Středa považují laparoskopii v dnešní diagnostice neplodnosti za standardní vyšetření (Koryntová, Středa, 2008, s. 449). Tato operační metoda umožňuje zjištění ložisek endometriózy, vyloučení a odstranění adhezí v malé pánvi a jiných patologií dělohy, vejcovodů a vaječníků.

Laparoskop je endoskopický nástroj s optikou, umožňující jednak optickou kontrolu pánevní a břišní dutiny, jednak odstranění ložisek přítomné endometriózy nebo adhezivního procesu v malé pánvi (Doherty, Clark, 2006, s. 33). V průběhu výkonu lze ověřit také průchodnost vejcovodů chromopertubací, při které se do dělohy vstříkují roztok s modrým barvivem, který za normálních okolností vytéká vejcovody do dutiny břišní (Mrázek, 2003, s. 24). Provedení LSK indikuje gynekolog v případech pozitivní anamnézy zejména po prodělaném pánevním zánětu, při pánevních bolestech a jiných patologiích. V průběhu operace se provádí také výkony ovlivňující fertilitu jako je ovariální drilling (do vaječníků je laparoskopicky zavedena několikrát speciální jehla působící na tkáň vysokofrekvenčním proudem k nastartování ovulace) nebo salpingectomie (odstranění vejcovodů) (Koryntová, Středa, 2008, s. 550).

#### 4.1.2.9 Transvaginální hydrolaparoskopie (THL)

THL je moderní endoskopická metoda sloužící k vyšetření vnitřních rodidel. (Středa et al., 2009, s. 20). Výkon se provádí v krátkodobé celkové anestezii za pomoci fyziologického roztoku (Koryntová, Středa, 2008, s. 449). Dle Balasche je výhodou výkonu možná přímá vizualizace vejcovodů s následným hodnocením orgánů malé pánve (Balasch, 2000, s. 2256). Tato metoda se provádí s chromopertubací a HSK. Dle Koryntové, Středy je tato metoda přesnější než klasická LSK (Koryntová, Středa, 2008, s. 449).

#### 4.1.2.10 Genetické vyšetření ženy

Jedná se o speciální vyšetření, které doporučuje většina lékařů center asistované reprodukce. Tato metoda může odhalit možné chromozomální abnormality jedince

či páru (Sobek, 2010 [online] [cit. 2011-11-05]), jejichž přenos na potomka, v indikovaných případech může při léčbě metodami *in vitro* fertilizace vyloučit preimplantační genetická diagnostika (PGD). Genetické vyšetření se doporučuje zvláště u ovariálního selhávání, kdy může genetik diagnostikovat např. mozaiku Turnerova syndromu (Barták, 2011 [online] [cit. 2011-11-05]).

#### 4.1.2.11 Imunologické vyšetření

Jde o specializované vyšetření, které se provádí na vybraných pracovištích. Lékař ho doporučuje při výskytu onkologického onemocnění, opakovaně neúspěšného umělého oplodnění, nevysvětlitelné sterility a jiných příčin neplodnosti. Vyšetření indikuje lékař gynekolog, genetik, revmatolog, ale i jiný odborník. U žen se vyšetřují protilátky jednak v séru, ovulačním sekretu děložního hrdla nebo ve folikulární tekutině. Protilátky se vyšetřují proti spermiím, vajíčku, ováriu, trofoblastu a proti buněčným antigenům. (Ulčová-Gallová, 2011, s. 88).

### 4.1.3 SROVNÁNÍ DIAGNOSTICKÝCH METOD

#### 4.1.3.1 Hysterosalpigografie (HSG)

Podle některých autorů je výhodou HSG její bezpečnost, nízké ekonomické náklady, možnost ambulantního provedení výkonu (Citterbart et al., 2001, s. 38), spolehlivost je zvláště efektivní u tubárního faktoru (Středa et al., 2009, s. 19). Naopak Koryntová, Středa popisují metodu HSG jako neefektivní v diagnostice dalších patologií, např. endometriózy a peritoneálních adhezí. Z důvodu menší bolestivosti a žádného radiačního záření je oproti klasické HSG efektivnější metoda HyCoSy. Zda je HyCoSy rovnocennou vyšetřovací metodou s HSG z publikací nevyplývá (Koryntová, Středa, 2008, s. 44). Středa et al., porovnávali efektivitu HSG a zároveň srovnává mezi sebou HSG s LSK. Výsledky ukázaly vysokou shodu průkazu normální průchodnosti vejcovodu u obou metod. Středa et al., dále poukazují na závěry kanadské studie o možnosti odložit provedení vyšetření metodou LSK o 10 měsíců, jestliže byl HSG nález v normě (Středa et al., 2009, s. 19).

#### 4.1.3.2 Laparoskopie (LSK)

Klasická LSK je invazivní diagnostickou metodou, která je doporučována jako konečná vyšetřovací metoda v diagnostice neplodnosti a často je kombinována s chromopertubací (zjištění průchodnosti vejcovodů) (Středa et al., 2009, s. 20).

Ve srovnání s metodou HSG je LSK metodou více invazivní je nutné nejen podání celkové anestezie, ale také hospitalizace s pracovní neschopností (Středa et al., 2009, s. 20). V souvislosti s těmito závěry Sobek uvádí, že u asymptomatických žen je lepší provést vyšetření pouze HSG a dle výsledků indikovat další postup, operační LSK, která je vhodnější než LSK diagnostická (Sobek, 2010 [online] [cit. 2011-11-05]). Protože neexistuje randomizovaná studie, která by se zabývala standardním prováděním diagnostické LSK u asymptomatických žen s normálním nálezem, Bosteels et al., zdůrazňují výhody LSK v diagnostice adhezí, endometriózy a jiných patologií v malé pánvi u neplodných žen (Bosteels et al., 2007, s. 820). Také Středa et al., v závěrech provedené retrospektivní studie doporučují provedení diagnostické LSK, až při abnormálním hysterosalpingografickém nálezu (Středa et al., 2009, s. 20).

Výhodou LSK je však možnost odstranění zjištěných poruch a anomálií. Např. Bosteels et al., ve své studii prokázali vyšší procento získaných těhotenství i vyšší počet implantovaných embryí po provedení salpingektomie při diagnostikovaném hydrosalpingu (Bosteels et al., 2007, s. 485). V souladu s těmito závěry také Mardešič uvádí, že provedení salpingektomie před prvním cyklem IVF je vhodné nejen u žen s hydrosalpingem, ale i u žen s prokazatelným poškozením vejcovodů bez hydrosalpingu (Mardešič, 2001, s. 264).

#### 4.1.3.3 Transvaginální hydrolaparoskopie (THL)

Tato endoskopická metoda dovoluje zobrazení a vyšetření vnitřních gynekologických orgánů a tvoří zlatý standard v diagnostice tuboperitoneálního faktoru sterility (Středa et al., 2009, s. 20). Mardešič označuje tuto metodu jako optimální pro ženy s poruchou plodnosti bez zjevné pánevní patologie (Mardešič, 2010, s. 136).

Koryntová, Středa a Cicinelli et al., popisují 95 % shodu v diagnostice průchodnosti tub mezi THL a HSG, ale diagnostika adhezí byla lépe viditelná u THL (Koryntová, Středa 2008, s. 449; Cicinelli et al., 2001, s. 1051).

Další výhoda THL spočívá v ambulantním provedení a v dobré viditelnosti vejcovodů s postupným zhodnocením všech orgánů malé pánve (Středa et al., 2009, s. 20).

Korytová, Středa ale poukazují na lepší možnosti chirurgického ošetření orgánů malé pánve při LSK než při THL (Korytová, Středa, 2008, s. 449).

Sobek jr., Vodička, Sobek uvádí riziko komplikací poranění střeva 0,65 %, z důvodu nemožnosti kontrolovat přístup do břišní dutiny (Sobek jr., Vodička, Sobek, 2007, s. 12),

ale podle Koryntové, Středy a Mardešiče je toto riziko u zkušených lékařů pouze 0,25 % (Mardešič, 2010, s 137; Koryntová, Středa, 2008, s. 449).

Dle dostupné literatury může THL v kombinaci s HSK a chromopertubací nahradit diagnostickou LSK a HSG (Koryntová, Středa, 2008, s. 449.).

#### 4.1.3.4 Ultrazvukově asistovaná transvaginální hydrolaparoskopie (UTHL)

Jde o metodu založenou na stejném principu jako je THL, ale s použitím ultrazvuku. Ultrazvuk umožňuje lékaři sledovat polohu používaných chirurgických nástrojů po celou dobu výkonu a tím snížit riziko možných komplikací. Tato metoda je bezpečná i při vyšetřování žen s dělohou v retroverzi-flexi (Sobek jr., Vodička, Sobek, 2007, s. 13).

#### 4.1.3.5 Hysteroskopie (HSK)

Moderní diagnostická a zároveň i terapeutická metoda patřící mezi miniinvazivní chirurgické výkony. S velmi dobrými výsledky je tato metoda využívána při léčbě děložního faktoru, protože vzniklou patologii je možné ihned odstranit a zároveň odebrat vzorky na histologické vyšetření. Ve srovnání s ultrazvukovým vyšetřením nebo HSG poskytuje lepší zobrazení dutiny děložní (Babjak, Eim, 2009, s. 18). Sobek ve své práci navíc doporučuje použití HSK v kombinaci s LSK (Sobek, 2010, [online] [cit. 2011-11-05]). Babjak, Eim považují HSK za užitečnou diagnostickou metodu s malou invazivitou, krátkou dobou výkonu a nízkými ekonomickými náklady (Babjak, Eim, 2009, s. 21).

Při hysteroskopii odhalením děložních anomálií a jejich odstraněním se může zvýšit i pravděpodobnost spontánního otěhotnění (Babjak, Eim, 2009, s. 13). Při HSK mohou být detekovány např. intrauterinní polypy, adheze nebo vývojové anomálie dělohy. Všechny tyto patologie se mohou podílet na problémech s implantací a donošením vzniklého těhotenství.

Přítomnost polypů v děložní dutině navozuje zvýšení speciálního růstového faktoru glykodelinu. Tento faktor je produkován děložní sliznicí, výška hladiny souvisí s výškou endometria a negativně ovlivňuje plodnost ženy (Silberstein et al., 2006, s. 195). U 5 - 39 % žen s opakovanými aborty byly diagnostikovány intrauterinní srůsty. Po jejich odstranění je nevyhnutelné okamžité zavedení nitroděložního tělíška na dobu několika měsíců, jako prevence výskytu opětovných adhezí v kombinaci s estrogenní terapií. Množství úspěšně ukončených těhotenství po léčbě se pohybuje mezi 40 - 66 %



(Babjak, Eim, 2009, s. 20-21). Kučera et al., doporučují v dalším těhotenství důkladnou ultrazvukovou kontrolu umístění placenty z důvodu vyšší prevalence placentárních patologií. Např. placenta akreta se vyskytuje asi ve 13 % (Kučera et al., 2005, s. 316.). Vrozené vývojové vady dělohy, zejména uterus septus (rozdělení dutiny děložní septem) a bicornis (rozštěpené děložní tělo na dva rohy a z každého odstupuje jeden vejcovod), jsou dávány do souvislosti s vyšším výskytem předčasných porodů (Babjak, Eim, 2009, s. 21). Dle Homera, Li, Cookeho se po hysteroskopickém odstranění děložního septa prevalence donošeného těhotenství zvyšuje o 30 - 80 % (Homer, Li, Cooke, 2000, s. 13).

## **4.2 DIAGNOSTIKA MUŽSKÉ NEPLODNOSTI**

### **4.2.1 SPERMIOGRAM**

Stanovení základních parametrů spermiogramu je diagnostické neinvazivní vyšetření muže (Balasičová et al., 2011, s. 24), které je součástí komplexního vyšetření neplodného páru. Hodnocení se provádí podle platných doporučení Světové zdravotnické organizace (WHO), která stanovují hodnoty tzv. normozoospermie (normální hodnota spermiogramu). Základními parametry, které jsou standardně hodnoceny v nativním ejakulátu, jsou barva, viskozita, pH ejakulátu, objem, celková koncentrace, celková a progresivní (tzv. pohyb a+b) pohyblivost spermií, přítomnost leukocytů, epitelíí, aglutinací atd. (Koryntová, Středa 2008, s. 446). Pro vyšetření morfologie se používá fixovaný barvený preparát, na kterém je hodnocen normální nebo patologický vzhled hlavičky, krčku a bičíku. Mimo manuálního hodnocení jsou v současné době používány pro hodnocení kvality spermatu speciální přístroje. Sobek ve své práci poukazuje na vhodnost doplnění parametrů základního spermiogramu také o stanovení protilátek přímo vázaných na spermie, o tzv. MAR-test (mixed antiglobulin test) (Sobek, 2010 [online] [cit 2011-11-05]). Stanovení základních parametrů spermiogramu je pouze teoretickým hodnocením, neboť opravdu neplodný muž je jen ten, u kterého byla po několika kontrolních vyšetřeních spermiogramu diagnostikována azoospermie a nebyly nalezeny žádné spermie ani v sedimentu po centrifugaci (Koryntová, Středa, 2008, s. 446.).

Před provedením vyšetření je doporučována doba pohlavní abstinence asi 3-5 dnů, protože v prvních dnech stoupá objem ejakulátu denně o 11,9 % (Balasičová et al., 2011, s. 24). Muž získává vzorek ejakulátu k vyšetření masturbací tak, aby došlo

k zachycení první porce spermatu do čisté sterilní zkumavky. Pokud muž není schopen odběru ejakulátu ve zdravotnickém zařízení (psychické problémy), je možné provedení odběru v domácím prostředí, ale transport vzorku do zdravotnického zařízení musí proběhnout nejpozději do 60 minut od odběru. Vzorek musí být uchováván při teplotě lidského těla (Kubíček, 2010 a, s. 204.).

Koryntová, Středa doporučují při průkazu azoospermie nebo u těžkých poruch spermioqramu provedení urologického a genetického vyšetření muže. S tímto nálezem je výskyt urologických abnormalit častější než u mužů s normálními hodnotami spermioqramu (Koryntová, Středa, 2008, s. 446).

#### 4.2.1.1 Hodnocení spermioqramu

Nomenklatura parametrů ejakulátu dle WHO 1999 uvádí tyto základní kategorie, které se mohou navzájem kombinovat:

- *Normozoospermia*: Normální hodnoty spermioqramu byly: objem 2 ml,  $20 \times 10^6/\text{ml}$ , pohyblivost > 50 %, normální morfologie 15 %.
- *Oligozoospermia*: Koncentrace spermií je menší než  $20 \times 10^6/\text{ml}$ .
- *Asthenozoospermia*: Méně než 50 % spermií s progresivní pohyblivostí.
- *Teratozoospermia*: V ejakulátu je méně než 15% spermií s normální morfologií.
- *Azoospermia*: V ejakulátu nejsou přítomny žádné spermie.
- *Aspermia*: Muž nemá žádný ejakulát (Kubíček, 2010 a, s. 210)

Tab. 2 Hodnoty normálního spermioqramu dle WHO 2010

pH ejakulátu	7,2-8,0
Objem ejakulátu	1,5 ml
Celkový počet spermií	39 mil/ml
Počet spermií	15mil/ml
Celková pohyblivost	39 %
Progresivní pohyblivost	32 %
Striktní morfologie	4%

#### 4.2.2 UROLOGICKÉ VYŠETŘENÍ

Vyšetření muže na urologii se provádí při zjištění abnormálního spermioqramu, který může být ovlivněn například varikokélou, která brání tvorbě kvalitních spermií z důvodu zvýšené teploty ve varleti. Urologické vyšetření může odhalit i jiné důvody, které vedou ke snížené kvalitě spermií. (Sobek, 2010 [online] [cit. 2011-11-05]).

Po zjištění podrobné anamnézy je urologem provedeno např. vyšetření ultrazvukové, doporučeno např. hormonální vyšetření zahrnuje stanovení sérových hladin gonadotropinů u muže. Vyšetřována je hladina FSH, LH, testosteron a PRL. Je známo, že zvýšená hladina FSH negativně ovlivňuje spermatogenezu (Citterbart et al., 2001, s. 137).

V ejakulátu normálních parametrů mohou být přítomny bílé krvinky pouze do 1 miliónu na ml. Vyšší počet leukocytů může svědčit pro probíhající zánětlivé procesy. Kultivační vyšetření se provádí ze získaného ejakulátu nebo výtěrem močové trubice muže.

V některých případech může být zánět u muže způsoben přítomností *chlamydií*, *mykoplazmat* a *ureaplazmat*, které mohou negativně ovlivnit také plodnost. Při průkazu těchto infekčních agens je vhodné přeléčit všechny sexuální partnery antibiotiky.

Při vyšetřování ejakulátu mohou být na první pohled patrné shluky spermií (hlavička-hlavička, hlavička – bičík) svědčící pro přítomnost protilátek v ejakulátu. Přítomnost protilátek se však takto projevovat nemusí. Imunologické vyšetření zaměřené na neplodnost se provádí většinou u obou partnerů (Ulčová-Gallová, 2006, s. 17).

Protilátky se vyšetřují nejen ze séra, ale také z ejakulátu muže (Citterbart et al., 2001, s. 137-138). V séru a v seminální plazmě se nejčastěji vyšetřují protilátky proti spermiím v izotopu IgG a IgA (Ulčová-Gallová, 2011, s. 89).

#### 4.2.3 GENETICKÉ VYŠETŘENÍ

Genetické vyšetření se provádí většinou u obou partnerů, ale patologický spermioqram, zejména nepřítomnost spermií po vyloučení obstrukce je více než žádoucí. Vyšetření je zaměřeno na krátké raménko chromozomu Y a může diagnostikovat různé genetické poruchy. Většinou jde o výskyt mozaiky, Klinefelterův syndrom. Se zjištěnou azoospermií může souviset i nález mutace genů pro cystickou fibrózu (Sobek, 2010 [online] [cit.2011-11-05]).

## 5. LÉČBA NEPLODNOSTI

### 5.1 CHIRURGICKÁ LÉČBA ŽENY

Chirurgická léčba neplodnosti (LSK a HSK) je využívána při zjištění mechanické překážky – adhezí v oblasti malé pánve, zejména v oblasti vejcovodů a vaječníků. Další indikací k chirurgické léčbě je přítomnost sactosalpingu patologicky změněného vejcovodu, jehož vznik souvisí s adhezivními procesy v oblasti vejcovodů. Takto změněný vejcovod lze diagnostikovat z provedeného ultrazvukového nebo bimanuálního gynekologického vyšetření. Mikrochirurgickým způsobem může být řešen výskyt sactosalpingu, při kterém je obnovována funkce postiženého vejcovodu, ale tento způsob léčby není příliš efektivní. V dnešní době dochází spíše k úplnému odstranění poškozeného vejcovodu.

Operativně jsou také odstraňovány myomy a ložiska endometriózy. Myom (mezenchymový benigní nádor hladké svaloviny děložního těla) deformující dutinu děložní je častou příčinou časných potratů, neboť embryo není schopno fyziologické implantace v dutině děložní. Prevalence výskytu myomů u žen do 30 let je asi 30 %, u neplodných žen je tato prevalence 2x vyšší. U těchto žen se doporučuje odstranění leiomyomů nad 4 cm (Babjak, Eim, 2009 s. 20). Po odstranění myomů je vhodné odložit plánované těhotenství tak, aby v nedostatečně zhojeném místě po odstraněném myomu, nedošlo k ruptuře rostoucí dělohy (Řežábek, 2008, s. 49-52).

Častým onemocněním, které vyžaduje chirurgické a následné farmakologické ošetření je endometrióza. V závislosti na stupni postižení, je léčba endometriózy chirurgická, spočívající v odstranění endometriálních ložisek a adhezí v malé pánvi nebo farmakologická, při které jsou ženě aplikovány léky, které potlačují tvorbu vlastních hormonů a tím i vznik nových endometriálních ložisek (Citterbart et al., 2001, s. 132-133). Těmito preparáty jsou analoga gonadoliberinu (GnRH analoga), která navozují v těle ženy sníženou hormonální aktivitu, pseudomenopauzu. Aby jejich aplikace byla dostatečně účinná, je nutné je podávat po dobu 3 - 6 měsíců ve 28 denních intervalech. Nejčastěji se užívají depotní přípravky triptorelinu (Diphereline 3 mg, firma IBSEN) a goserelinu (Zoladex, firma ZENECA).

U lehkých stupňů endometriózy se může použít i nízkodávková kombinovaná hormonální antikoncepce, která svým působením snižuje riziko obnovy endometriálních ložisek (Crha, 2010, s. 176.)

## 5.2 FARMAKOLOGICKÁ LÉČBA ŽENY

Při farmakologické léčbě neplodnosti se využívá hormonálních preparátů, které mají stimulovat činnost vaječnicků a dozrávání oocytů nebo hormonů, které mohou příznivě podporovat již vznikající těhotenství v luteální fázi cyklu (insuficience žlutého tělíska). Stimulované cykly lze následně využít pro plánovanou spontánní koncepci, k provedení intrauterinní inseminace (IUI) nebo k mimotělnímu oplodnění (IVF a ET). Léky první volby ke stimulaci vaječnicků pro plánovanou koncepci nebo pro IUI jsou **antiestrogeny**. Zástupcem je klomifen citrát (Clomhexal firma HEXAL), jehož výhodou je dobrá snášenlivost a cenová dostupnost. Je lékem první volby a s jeho podáváním se začíná 3. nebo 5. den menstruačního cyklu. U některých žen tento preparát negativně ovlivňuje výšku děložní sliznice a tím zhoršuje podmínky pro implantaci embrya (Crha, 2010, s. 173). Naopak u některých žen může dojít při podávání antiestrogenů k multifolikulárnímu růstu a tedy k uvolnění většího počtu vajíček. Při následném provedení IUI může vzniknout vícečetné těhotenství, ve vzácných případech i ke vzniku ovariálního hyperstimulačního syndromu (OHSS) (Keck, Tempfer, Hugues, 2007, s. 125). Pokud nedochází k reakci ovárií na podávání CC, je nutné doplnit stimulační schéma o gonadotropiny (Barták, 2011[online] [cit. 2011-11-05]). Středa et al., pak doporučují opatrné postupné zvyšování dávek gonadotropinů (Středa et al., 2011, s. 109).

Ke stimulaci vaječnicků pro léčbu metodami mimotělního oplození jsou používána různá stimulační schémata, která jsou sestavena na základě specifického účinku jednotlivých použitých preparátů. Bývají označována jako dlouhá, krátká nebo ultrakrátká stimulační schémata a jsou lékařem vybírána na základě znalosti zejména hormonálního profilu ženy. Významnou skupinou léků, využívanou v těchto speciálních stimulačních protokolech, jsou **analoga gonadoliberinů**: agonisté GnRH nebo antagonisté GnRH. Těmito preparáty se snižuje riziko předčasné ovulace v důsledku vyplavení endogenního LH. **Agonisté GnRH** – depotní jsou používány v injekční formě a jsou finančně velmi nákladné. V počátečním stádiu, po jejich aplikaci před zahájením vlastní stimulace ve folikulární nebo luteální fázi cyklu, dochází v těle ženy ke zvýšené sekreci FSH a LH z hypofýzy (flare-up) a následně k jejímu útlumu (down-regulace)

(Crha, 2010, s. 173). **Antagonisté GnRH** patří také do skupiny analog, ale liší se mechanismem svého působení, protože po jejich aplikaci dochází k poklesu tvorby FSH a LH ihned. (Urbánek, 2007 [online] [cit. 2012-01-10]). Výběr vhodného farmakologického přípravku závisí na jeho složení, aplikační formě a zkušenosti s ním, ale také na zjištěné příčině neplodnosti a výsledcích hormonálního vyšetření léčené ženy (Středa et al., 2011, s. 108).

Vlastní stimulace probíhá pomocí stimulačních léků **gonadotropinů**. V současné době lze použít urinárních (uFSH) nebo rekombinantních (rFSH) folikulostimulačních hormonů. Urinární gonadotropiny jsou vyrobeny z moče menopauzálních žen a obsahují kromě FSH i LH a jsou aplikovány formou intramuskulárních injekcí (injekce do svalu). Rekombinantní gonadotropiny jsou vyrobeny na základě biotechnologie. Aplikují se podkožně pomocí speciálního pera s dávkovačem.

Byly publikovány výsledky řady studií, které se zabývaly porovnáním úspěšnosti léčby a spotřebou IU při použití urinárních (levnějších) a rekombinantních (dražších) preparátů. Z těchto studií vyplývá, že menší spotřeba je při podávání rFSH. Dávkování a počet aplikovaných jednotek FSH se řídí doporučeními odborných společností, zkušenostmi lékaře a znalostí hormonálního profilu léčené ženy. Postupné zvyšování dávek rFSH má zvlášť význam u žen se syndromem polycystických ovarií (PCO), tak, aby se snížilo riziko vzniku nebo rozvoje OHSS (Středa et al., 2011, s. 109). Keck, Tempfer, Hugues uvádí snížené riziko OHSS ze 14 % na 0,14 % u žen s PCO, u kterých bylo postupné zvyšování dávek rFSH (Keck, Tempfer, Hugues, 2007, s. 120-140). Analýzy studií z let 1999, 2000 a 2007 opakovaně prokázaly vyšší úspěch léčby mimotělního oplodnění při použití stimulace rFSH u dlouhého GnRH agonistického protokolu (Středa et al., 2011, s. 110). Ani jedna ze 7 studií neprokázala v dlouhých GnRH agonistických protokolech rozdíly mezi užitím rFSH a uFSH (Coomarasamy et al., 2008, s. 310).

## **5.3 LÉČBA NEPLODNOSTI MUŽE**

### **5.3.1 VARIKOKÉLA**

Kritéria k operační léčbě mužské příčiny neplodnosti jsou různá a je nutné brát v úvahu kvalitu spermogramu a následné problémy s plodností. Chirurgická léčba u mužů se využívá např. při zjištění varikokély (Kubíček, 2010 b, s.19; Doherty, Clark, 2006, s. 66). V současné době je nejvíce využívána laparoskopická varikolektomie, při které

dochází k podvazu testikulární artérie a vény. Při inguinální varikolektomii se podvazují testikulární cévy v inguinálním kanálu (Sobek, Hrbková, 2002, s. 551).

Kromě klasických operačních postupů lze použít i mikrochirurgické metody. Kubíček ve své práci popisuje užití mikrochirurgických metod formou žilní anastomózy nebo mikrochirurgické varikolektomie. Efekt terapie varikokély byl hodnocen v retrospektivních a randomizovaných studiích, podle kterých při správně volené léčbě došlo ke spontánnímu otěhotnění u 35 – 40 % párů během jednoho roku od terapie a během dvou let k otěhotnění 30 - 75 % párů (Kubíček, 2010 b, s. 20). Jiné literární zdroje uvádí, že operace varikokély výsledky spermogramu nezlepší (Koryntová, Středa, 2008, s. 446) nebo, že zlepšení spermogramu lze očekávat pouze u včasné chirurgické léčby (Doherty, Clark, 2006, s. 66). Zvěřina varikokélu hodnotí jako negativně působící faktor, ale podle něj nebylo potvrzeno, že operace tohoto onemocnění má vždy příznivý vliv na plodnost (Zvěřina, 2010, s. 198).

### 5.3.2 RETROGRÁDNÍ EJAKULACE

Při retrográdní ejakulaci jsou spermie uvolňovány do močového měchýře. Léčba tohoto stavu může být konzervativní a farmakologická, spočívající ve zvyšování svalového napětí močového měchýře (Doherty, Clark, 2006, s. 68) nebo chirurgická, úpravou močového měchýře. Pokud jsou tyto metody neúspěšné, lze pro účely mimotělního oplození v laboratoři získat centrifugací spermie z moči a použít je podle počtu a vitality ke klasickému oplození nebo ke vpichu spermie do vajíčka (Lousová et al., 2008, s. 37-38).

### 5.3.3 MIKROCHIRURGICKÝ ODBĚR SPERMIÍ Z VARLETE A NADVARLETE

U mužů s azoospermii je možnost získání spermií chirurgickým zákrokem na varleti nebo nadvarleti a následně užití u mimotělního oplodnění pomocí mikromanipulačních metod. Spermie se získávají při ireverzibilní obstrukční azoospermii odběrem spermií z nadvarlete (MESA) nebo u mužů s neobstrukční azoospermii se odebírá tkáň varlete (TESE), ze které jsou v laboratoři získávány spermie (Ventruha, Žáková, Višňová, 2002, s. 577-578).

#### **5.4 FARMAKOLOGICKÁ LÉČBA MUŽŮ**

U poruch spermatogeneze je medikamentózní léčba různá. Nejjednodušší formou léčby je užívání vitamínů (A, B, C, D, E). Z hormonální léčby je možno podávat antiestrogeny, androgeny, gonadotropiny (Sobek, Hrbková, 2002, s. 552).

#### **5.5 JINÉ METODY LÉČBY NEPLODNÉHO PÁRU**

Současná medicína nabízí velké množství vyšetřovacích a léčebných postupů, které jsou často pro neplodné páry finančně náročné. Proto se v některých rozvojových zemích začala využívat tradiční přírodní medicína využívající extraktů vyrobených z rostlin. Bazán, Correa, Fait popisují ve své práci tradiční peruánskou medicínu založenou na užívání extraktů z Maca de Gato. Jde o rostliny, které se pěstují v peruánských Andách. Jejich léčebný účinek se nachází v listech rostliny obsahující silná fytofarmaka, která mají pozitivní vliv nejen na plodnost. Autoři popsali relativní úspěšnost léčby u žen do jednoho roku od zahájení léčby, u mužů pozitivní účinek léčby na množství ejakulátu. Kvalita ejakulátu popsána nebyla (Bazán, Correa, Fait, 2009, s. 232-233).



## 6. METODY ASISTOVANÉ REPRODUKCE

Důležitým vědeckým a terapeutickým objevem při léčbě neplodnosti v posledních desetiletích je možnost oplození vajíčka spermií mimo tělo (*in vitro*) a přenos takto vzniklého embrya do dělohy, jak ve veterinární, tak v humánní oblasti medicíny. Metoda mimotělního oplození u člověka byla poprvé použita 70 letech 20. století a za úspěšné průkopníky jsou považováni Patrick Steptoe a Robert Edward. Od narození prvního dítěte, Luisy Brownové v roce 1978 v Anglii, se metody postupně rozšířily po celém světě (Ventruba, Žáková, Višňová, 2002, s. 572). Do asistované reprodukce se řadí metody, kdy jsou gamety zpracovávány a hodnocené mimo organismus ženy a muže. Do těla se následně vrací gamety – spermie metodou inseminace nebo embryo procesem embryotransferu (Kudela et al., 2004, s. 59).

### 6.1 INTRAUTERINNÍ INSEMINACE (IUI)

Tato metoda je využívána za účelem oplodnění, kdy zpracované sperma od partnera nebo dárce je zavedeno do dutiny děložní. Úspěšnost této metody je závislá na průchodnosti vejcovodů, která by měla být předem ověřena lékařem a kvalitě spermatu. Tento výkon se provádí do období předpokládané ovulace, které je časováno ultrazvukovým monitorováním růstu folikulů. V době očekávané ovulace získá muž sperma masturbací a po odstranění seminální plazmy, jsou promyté a koncentrované spermie aplikovány do dělohy (Doherty, Clark, 2006, s. 45).

Intrauterinní inseminace (IUI) se může provádět v přirozeném cyklu, kdy žena neužívá žádné léky. IUI v přirozeném cyklu se provádí méně často, protože většinou dochází k ovulaci jen jednoho folikulu a možnost na otěhotnění je v tomto cyklu nižší. Ve většině případů jsou IUI prováděny ve stimulovaných cyklech, ve kterých jsou ženám podávány jen antiestrogeny (klomifen citrát) nebo i gonadotropiny (FSH, hMG). Počet a růst folikulů je monitorován na ultrazvuku pomocí folikulometrie a ovulace je indukována aplikací injekce lidského choriogonadotropního hormonu (hCG). Sobek, Hrbková uvádí, že pravděpodobnost otěhotnění při provedení jedné inseminace se pohybuje mezi 5 - 15 % a v úvahu je nutné brát druh stimulace a kvalitu spermatu (Sobek, Hrbková, 2002, s. 549). Dle Bartáka provádění IUI zvyšuje pravděpodobnost otěhotnění tím, že se spermie do genitálu ženy dostanou ve správnou dobu, v době indukované ovulace a také lze tento výkon provádět (při ověřené průchodnosti

vejcovodů) i mezi cykly asistované reprodukce. Navíc jde o metodu levnou a jednoduchou (Barták, 2011 [online] [cit. 2011-11-05]).

## 6.2 OPLOZENÍ METODOU IVF A ET

Léčba neplodnosti metodami IVF a ET je zdlouhavým procesem, který zahrnuje období vyšetřování, stanovení diagnózy, navržení optimálního postupu, v závislosti na zjištěných příčinách, vlastní léčbu a zpracování jejího výsledku. Léčba navíc nemusí být ihned úspěšná, takže je pár vystaven vysoké zátěži psychické i ekonomické.

Vlastní proces léčby metodou IVF a ET zahrnuje:

- Výběr párů optimálního protokolu, stimulační příprava vaječnicků, ultrazvukové monitorování
- Odběr oocytů a jejich následné oplodnění *in vitro*
- Kultivaci embryí
- Transfer embryí do dělohy a zmrazení nadbytečných embryí
- Luteální podporu a diagnostiku těhotenství

### 6.2.1 STIMULACE

Začátku stimulace předchází výběr vhodného stimulačního protokolu. Protokol je lékařem vybírán na základě znalosti výsledků vyšetření ženy tak, aby bylo sníženo riziko vzniku komplikací, ale současně nedošlo ke snížení šance na dosažení těhotenství. Při normální odpovědi vaječnicků je vhodný dlouhý stimulační protokol, u žen s nižší ovariální odpovědí je lepší užití krátkého stimulačního protokolu (Mrázek, 2003, s. 32). Suchá et al., uvádí, že dlouhý stimulační protokol je terapeuticky úspěšnější než protokol krátký (33 % vs. 24 %) (Suchá et al., 2002, s. 24). Ventruba, Žáková, Višňová také potvrdili vyšší efektivitu dlouhého protokolu zejména proto, že je dosahováno zisku většího počtu oocytů a navíc je monitorování dlouhého cyklu jednodušší než u krátkého protokolu. Ve své práci se také zmiňují o stimulaci s použitím GnRH antagonistů, u kterých je kratší doba stimulace a nižší spotřeba gonadotropinů (Ventruba, Žáková, Višňová, 2002, s. 573).

### 6.2.2 MONITOROVÁNÍ CYKLU

Ultrazvukové monitorování stimulovaných ovárií je nedílnou součástí léčby. Přináší informace o reakci ovárií, velikosti folikulů, výšky a charakteru děložní sliznice.

U žen s opakovaně vyššími hladinami FSH je vhodné před zahájením stimulace provést vyšetření hladiny FSH v daném cyklu. Pokud je hladina FSH > 20 U/l je doporučeno zrušení cyklu. Je-li hladina FSH v daném cyklu v rozmezí mezi 11-15 U/l je prognóza úspěšnosti poloviční, při FSH < 10 U/l je prognóza normální (Ventruba, Žáková, Višňová, 2002, s. 574). Po dosažení optimální velikosti Graafových folikulů (18 - 20 mm) je možné stanovit odběrem z krve sérové hladiny E2, LH, P (Mrázek, 2003, s. 40). V případě možnosti vzniku a rozvoje OHSS (hladiny E2 > 18,5 nmol/l) nebo po zjištění předčasného peaku LH je nutné cyklus ukončit (Ventruba, Žáková, Višňová, 2002, s. 574).

K indukci ovulace pro vlastní maturaci oocytů je aplikován hCG v dávce 5000-10 000 IU injekčně do svalu (intramuskulárně) (Mrázek, 2003, s. 40).

### 6.2.3 ODBĚR A KULTIVACE OOCYTŮ

Transvaginální odběr oocytů se provádí za 36 hodin po aplikaci injekce hCG. Punkce vaječnicků probíhá pod ultrazvukovou kontrolou. Jde o efektivní a bezpečnou metodu v celkové anestezii (Ventruba, Žáková, Višňová, 2002, s. 574). Žena je uložena do gynekologické polohy a zevní rodidla opláchnuta vlažným fyziologickým roztokem. Použití běžných dezinfekčních roztoků je nevhodné z důvodu negativního vlivu na vajíčka. Poté přes zadní poševní klenbu je zavedena jehla o průměru 1,2 mm, její hrot je sledován na ultrazvuku a odsáta folikulární tekutina i s oocyty.

Po výkonu je nutná kontrola krvácení z vpichů. Zdravotní stav ženy je po dobu dvou hodin sledován včetně kontroly fyziologických funkcí. Po odpočinku následuje domluva s embryologem o způsobu oplodnění. (Mrázek, 2003, s. 43).

Počet a kvalita ovocytů je následně hodnocena v embryologické laboratoři. Po odběru jsou oocyty kultivovány v kultivačním boxu při teplotě 37°C do doby jejich fertilizace. V den odběru oocytů je také nutný odběr ejakulátu u partnera, sperma je zpracováno a nejkvalitnější spermie jsou vybrány k fertilizaci. Pro metodu klasického oplození jsou použity všechny nalezené oocyty, pro mikromanipulační metody jsou vybrány jen oocyty s prvním pólovým tělískem (Ventruba, Žáková, Višňová, 2002, s. 575).

### 6.2.4 FERTILIZACE OOCYTŮ

Vlastní mimotělní oplodnění se provádí v kultivačním médiu v embryologické laboratoři za přísně aseptických podmínek. Metody, používané k oplození jsou znázorněny na obr. 2.

V současné době se používá klasická metoda oplození nebo mikromanipulace.

Tzv. metoda klasického oplození znamená, že k oocytu se přidají spermie partnera a ty vlastním pohybem docestují k vajíčku a pronikají jeho obaly (Mrázek, 2003, s. 43).

### 6.2.5 KULTIVACE OOCYTŮ A EMBRYÍ

Oplozená vajíčka jsou kultivována a během dalších 24 hodin dochází k rýhování buněk a vývoji embryí. (Řežábek, 2008, s. 67). Za 17 hodin po fertilizaci je provedena kontrola vývoje embryí pod mikroskopem (Ventruba, Žáková, Višňová, 2002, s. 575). V dnešní době většina párů využívá metodu prodloužené kultivace, což znamená přenos embryí po třech, čtyřech a pěti dnech. (Řežábek, 2008, s. 67). Z prodloužené kultivace jsou vyřazena embrya se zpomaleným nebo zastaveným vývojem (Ventruba, Žáková, Višňová, 2002, s. 575). Mrázek uvádí zvýšené procento úspěšnosti u embryí s prodlouženou kultivací (Mrázek, 2003, s. 46). Řežábek popisuje, že přínosem delší doby kultivace je opakované sledování vývoje embryí a přenos do dutiny děložní jen těch nejlepších (Řežábek, 2008, s. 67). Pavelková et al., nezjistili ve své práci, ve které analyzovali výsledky embryotransferů po IVF prováděných 2. den kultivace ve srovnání 4 den kultivace embrya, rozdíl v počtu otěhotnění po klasické a prodloužené kultivaci (Pavelková et al., 2011, s. 120).

### 6.2.6 EMBRYOTRANSFER

Jde o bezbolestný zákrok, při kterém je ženě v gynekologické poloze do pochvy zavedeno gynekologické zrcadlo a fyziologickým roztokem je očištěn děložní čípek. Poté je embryo nebo embrya zavedena děložním hrdlem do dutiny děložní (Mrázek, 2003, s. 46). Do dělohy jsou přenášena většinou jedno nebo dvě vybraná embrya, po domluvě s léčeným párem. Úspěšnost tzv. elektivního single embryo transferu (přenosu vybraného jediného embrya) je ovlivněna výběrem embrya, přípravou endometria a vlastních zkušeností pracoviště (Poláková, 2010, s. 132). Od dubna letošního roku existuje nová možnost úhrady dalšího, čtvrtého léčebného cyklu ženě, která si v prvních dvou cyklech nechá zavést vždy pouze toto jediné embryo.

## 6.3 MIKROMANIPULAČNÍ TECHNIKY

Principem těchto technik je zvýšení úspěšnosti fertilizace u oplození *in vitro*, zejména u žen s opakovaně neúspěšným oplozením, embryotransferem nebo v případě mužského faktoru neplodnosti. Významným přínosem těchto technik je dosažení těhotenství

u párů, u kterých bylo dříve jediným řešením oplodnění spermatem dárce nebo adopce. Mezi mikromanipulační techniky řadíme ICSI, AH.

### 6.3.1 ICSI (INTRACYTOPLAZMATICKÁ INJEKCE SPERMIE)

Tato metoda byla poprvé popsána v roce 1992 a představovala novou metodu v léčbě především andrologického faktoru neplodnosti. Jde o výkon, kdy pod mikroskopem je tenkou skleněnou kapilárou zavedena jediná spermie přímo do cytoplazmy oocytu.

Van Steirthehem et al. tuto metodu zdokonalili. V roce 1995 bylo publikováno první těhotenství po oplození metodou vpichu spermie do vajíčka. Indikací k ICSI je nejen snížená pohyblivost a počet spermií, ale tato metoda je nedílnou součástí léčby u imunitních poruch, kdy přítomnost protilátek proti spermiím neumožňuje navázání a proniknutí spermie do oocytů. Při ICSI jsou spermie vpraveny do cytoplazmy, která odstraní všechny bakterie či protilátky vázané na spermie, takže jejich negativní vliv se neprojeví (Sobek, Hrbková, 2002, s. 550). Výkon se provádí v embryologické laboratoři vybavené mikromanipulačním zařízením s mikroskopem a mikromanipulátory pomocí speciálních mikropipet pro fixaci oocytu a mikroinjekční pipety. Spermie, která se vybere pro fertilizaci oocytu, je znehybněna a nasáta do mikroinjekční pipety, ve které je malé množství média (Ventruba, Žáková, Višňová, 2002, s. 577).

Sobek, Hrbková uvádí, že pravděpodobnost vzniku embrya u zralého oocytu metodou ICSI je až v 95 %. V současné době je indikace k provedení této metody rozsáhlá, s úspěchem bývá využívána i u normospermiků (muži s normálními hodnotami spermioqramu), u kterých došlo k selhání fertilizace klasickou metodou (Sobek, Hrbková, 2002, s. 550).

Diskutovanou otázkou ve spojení s metodou ICSI je „obcházení přirozeného výběru spermie“. Klinická studie zabývající se psychomotorickým a kognitivním vývojem u dětí po ICSI nezjistila rozdíl mezi dětmi počatými touto metodou v porovnání s běžnou populací ani v motorickém ani mentálním vývoji. V obou případech tvoří, ale rizikovou skupinu děti z vícečetných těhotenství. Tendence nižšího počtu hodnocených dvojčat ukázala na snahu center pro asistovanou reprodukci minimalizovat počty vícečetných těhotenství a přispívat tak k nižšímu výskytu vývojových a mentálních poruch u dětí počatých po AR (Sobotková et al., 2008, s. 8-9).

Šnajderová et al., analyzovali výskyt VVV, zdravotní stav a somatický vývoj u dětí po ICSI s běžnou populací. Zjistili, že výskyt VVV u dětí počatých po ICSI je daleko vyšší

než v běžné populaci. Nemocnost dětí je srovnatelná s běžnou populací, ale děti počaté po metodě ICSI jsou vedeny v různých odborných poradnách. Růst a vývoj u dětí po ICSI není odlišný s běžnou populací. Probandi mají dle studie větší obvod hlavy a paže. Proto je spolupráce odborníků na reprodukční medicínu a pediatriů velmi důležitá (Šnajderová et al., 2008, s. 28).

### 6.3.2 ASISTOVANÝ HATCHING (AH)

Jde o techniku, kdy embryolog naruší šetrně zonu pellucidu (ZP) embrya ještě před jeho transferem do dutiny děložní. Tuto techniku lze provádět mechanicky nařiznutím ZP pomocí mikromanipulačního zařízení nebo chemicky a to částečnou destrukcí ZP v roztoku s nižším pH nebo laserovým paprskem. Cílem této metody je snadnější uvolnění embrya ze ZP a zvýšení jeho implantační schopnosti. AH je často prováděn a indikován u žen starších 35 let nebo u embryí, u kterých je prokazatelně silnější obal (Ventruba, Žáková, Višňová, 2002, s. 577).

## 6.4 PRIMPLANTAČNÍ GENETICKÁ DIAGNOSTIKA (PGD)

PGD je metoda, která navazuje na techniky asistované reprodukce a umožňuje časnou prenatalní diagnostiku chromozomálních abnormalit embrya odebráním několika buněk na genetické vyšetření (Ventruba, Žáková, Višňová, 2002, s. 578). Blastomery jsou z embrya odebrány třetí den kultivace, buňky trofoblastu ve stádiu blastocyty po prodloužené kultivaci. Odborným provedením tohoto zákroku se však embryo nepoškodí, neboť buňky v tomto stádiu jsou schopny samostatného vývoje.

Indikací k PGD jsou vrozené chromozomální aberace, výskyt mozaiky u některého z rodičů, opakovaná zástava vývoje embryí v období prodloužené kultivace nebo porod plodu s VVV. Před provedením samotné metody IVF a ET je doporučováno prekoncepční genetické vyšetření a stanovení karyotypu obou partnerů. V současnosti je ke stanovení chromozomálních numerických změn užívaná metoda flouorescenční in situ hybridizace (FISH) (Ventruba, Žáková, Višňová, 2002, s. 578). Mardešič et al., uvádí, že tato metoda umožňuje partnerům se zjištěnou chromozomální translokací v krátké době otěhotnět a porodit zdravé dítě (Mardešič et al., 2011, s. 103).

Na základě výsledků provedených genetických vyšetření blastomer embryolog rozhodne o zavedení těch embryí, která nenesou abnormální chromozomální výbavu a mají velkou šanci na implantaci a vývoj zdravého plodu (Zudová, 2006, s. 65).

## 6.5 KRYOKONZERVACE EMBRYÍ A GAMET

Metoda kryobiologie se začala rozvíjet v roce 1940, kdy byla popsána metoda mražení embryí bez tvorby ledových krystalů a která se využívá i v dnešní době. První těhotenství u člověka ze zamraženého osmibuněčného embrya bylo popsáno v Austrálii v roce 1983 a o rok později následoval porod dvojčat v Holandsku.

Jde o proces, kdy šetrným způsobem za pomoci tekutého dusíku dochází ke zmražení spermií, embryí a oocytů. Gamety a embrya jsou uloženy do zvláštních nosičů - pejet a umístěny do speciálních kontejnerů s tekutým dusíkem při teplotě  $-196^{\circ}\text{C}$ .

Mražení spermií je používáno již dlouhá léta, metoda spočívá v naředění ejakulátu speciálním kryokonzervačním roztokem a jeho postupné ochlazování. Zmražení spermií může vést ke snížení jejich fertilitní schopnosti, ale u normálních vzorků je i po rozmražení dostatečný počet pohyblivých spermií použitelných k oplození metodami AR. Spermie mohou být kryokonzervovány i jako preventivní opatření před cytostatickou léčbou onkologických onemocnění (Ventruba, Žáková, Višňová, 2002, s. 578-579). Spermie, které jsou zamrazeny neproprané (nejsou zbaveny seminální plazmy) jsou lépe chráněny před poškozením v průběhu mražení a vykazují větší pohyblivost po rozmražení. Je možné zmrazit i vzorek testikulární tkáně získané při TESE, ale dle Žákové et al., je výhodnější z tkáně vybrat spermie a následně je zamrazit. Po rozmražení je pohyblivost spermií snížena o 20 - 50 %. Zavedením kryokonzervační metody vitrifikace se zvýšila úspěšnost v zamražení oocytů. Mražení oocytů se využívá hlavně u žen s onkologickým onemocněním, u žen s rizikem předčasného ovariálního stárnutí nebo žen, které nechtějí bezprostředně otěhotnět a chtějí si uchovat oocyty k oplození v dalších letech.

Také k uchování nadpočetných kvalitních embryí jsou používány metody pomalého mražení nebo vitrifikace.(Žáková et al., 2011, s. 16-20). Mrázek uvádí, že úspěšnost embryotransferu se zmraženými embryi je nižší, než u embryotransferu, který je proveden bezprostředně po oplození (Mrázek, 2003, s. 50).

Doba skladování buněk a tkání není striktně určena, ale měla by být daným pracovištěm určena z důvodu zabránění organizačních a etických problémů. Prokázaná doba skladování, při níž jsou gamety a embrya schopné vývoje jsou pro oocyty 4 roky, pro embrya 12 let a pro spermie až 28 let (Žáková et al., 2011, s. 16-20).

## 6.6 KOMPLIKACE IVF

V průběhu nebo po ukončení IVF se mohou v některých případech objevit komplikace, mezi které patří krvácení z vpichu jehly do vaječníku, pánevní zánět, OHSS nebo vícečetné těhotenství.

Krvácení z vpichu jehly do vaječníků není časté, protože při použití ultrazvuku jsou velké cévy dobře viditelné a jde se jim tedy vyhnout. Krvácení z malých cév v důsledku normální krevní srážlivosti velmi rychle ustává (Mrázek, 2003, s. 51)

### 6.6.1 OVARIÁLNÍ HYPERSTIMULAČNÍ SYNDROM (OHSS)

Ovariální hyperstimulační syndrom je nejzávažnější iatrogenní komplikací léčby metodami asistované reprodukce. Základní příčinou je zvýšená propustnost kapilár s únikem tekutiny do extravaskulárního prostoru – intersticia - a do dutin (břišní, pohrudniční, perikardiální). OHSS vzniká jako následek po stimulaci gonadotropiny, výskyt této komplikace je udáván mezi 0,5 - 11,2 % (Marek, Machač, 2003, s. 389). Mrázek udává incidenci této komplikace pouze u 0,5-1 % žen (Mrázek, 2003, s. 51). Feldmár et al., uvádí i velmi vzácný výskyt spontánní formy hyperstimulačního syndromu bez předchozí ovariální hyperstimulace (Feldmár et al., 2009, s. 9).

Riziko vzniku OHSS zvyšuje přítomnost syndromu polycystických ovárií, mladý věk žen, typ stimulačního protokolu a v neposlední řadě incipientní gravidita. Z prvních příznaků, které se mohou při OHSS objevit je ascites různých rozměrů. Větší výpotky se mohou projevit dušností, která je způsobena také velkým objemem ovárií a vysokou polohou bránice. OHSS se může vyskytovat v různé intenzitě a proto je rozlišováno několik stupňů od lehkého až po těžký stupeň, který je spojen s abnormalitou koagulace a postižením funkce ledvin.

Časný OHSS vzniká v průběhu stimulace a není většinou tak závažný. Ženám je potom zpravidla nabídnuta možnost odložení embryotransferu se zamražením embryí. Pozdní typ OHSS vzniká později, je vyprovokován graviditou a jeho prognóza je závažnější. Z terapeutického hlediska je ženám s touto komplikací podáván albumin a krystaloidy formou infuzní terapie. Léčba těžkých stavů vyžaduje spolupráci internisty, gynekologa, hematologa (Marek, Machač, 2003, s. 389-392).



## 6.6.2 VÍCEČETNÁ TĚHOTENSTVÍ

Mnohočetné těhotenství znamená přítomnost více než jednoho plodu v děloze (Doherty, Clark, 2006, s. 76) a v souvislosti s metodami asistované reprodukce souvisí i přenos většího počtu embryí. Proto je stále diskutovanějším tématem kvalita a počet přenášených embryí. Většina takto vzniklých těhotenství je dvoučetných a jsou klasifikována jako dizygotní, neboť vznikla z přenosu dvou embryí a jejich genotyp je odlišný. Bichoriální, biamniální dvojčata se vyskytují asi v 25 -30 % a monochoriální biamniální dvojčata se vyskytují průměrně asi v 70 – 75 %. Výskyt monozygotních dvojčat je méně častý, ale přesto vyšší po technikách AR. Tento typ dvojčat vzniká oddělením buněk jednoho embrya. Monochoriální monoamniální dvojčata se vyskytují pouze v 1 – 2 % z živě narozených dětí. U spontánně vzniklých těhotenství se monozygotní dvojčata vyskytují pouze v 0,4 - 0,45 %.

Závěrem Oráčová et al., uvádí, že vznik monozygotních dvojčat po AR je spojen s různými faktory, kterými jsou embryonální vývoj, implantace, změny v kultivačních podmínkách. Nelze také vyloučit genetické faktory. (Oráčová et al., 2010, s. 133-135).

## 6.7 DEMOGRAFICKÝ POHLED NA ASISTOVANOU REPRODUKCI

Demografie ČR za posledních 20 let dosáhla velké proměny. Hlavní změnou byl odklad mateřství na pozdější věk, což bylo příčinou prudkého poklesu porodnosti na konci 90. let 20. století.

V současné době se v ČR pomocí technik AR rodí ročně přibližně 4 000 dětí. Dle informací Národního registru asistované reprodukce ČR z roku 2007 se narodilo 3 805 dětí. Velký nárůst AR byl viditelný mezi roky 1994 a 1999, kdy se počty cyklů IVF/ICSI více než ztrojnásobily (Kocourková, 2011, s. 22-27).

## 7. DISKUSE

Vzhledem k neustálému posouvání mateřství do vyšších věkových kategorií představuje sterilita problém, který se v dnešní době vyskytuje často a neplodnost je považována za nemoc 21. století. Neohrožuje sice člověka na životě, ale v jeho nitru působí na psychosociální stav.

Asistovaná reprodukce je moderní medicínský obor zabývající se léčbou neplodnosti a její diagnostický a léčebný postup je u každého páru zcela individuální. Proto správný postup lékařů vede k velkému procentu úspěchů a z původně sterilních párů se mohou stát rodiče, kteří si z porodnice budou odvážet zdravé dítě v náručí. WHO definuje neplodnost jako stav, kdy žena a muž nedosáhli koncepce po 2 letech při pravidelném nechráněném pohlavním styku.

Velký rozvoj znalostí o lidské reprodukci v posledních desetiletích způsobil vývoj diagnostický metod, pomocí kterých můžeme detekovat většinu příčin způsobujících neplodnost. Za nejčastější příčinu poruchy plodnosti ženy je považován ovariální faktor v průměru u 32,5 % žen (Citterbart et al., 2001), ale Ulčová-Gallová (2006) ji uvádí až u 40 % párů. Rozdělení faktorů se může odlišovat dle jednotlivých autorů. Spousta literární zdrojů uvádí jako samostatný faktor endometriózu, ale např. Ulčová-Gallová (2006) tento faktor zařazuje do imunologické příčiny. V mužské neplodnosti je nejčastější příčinou patologický spermioqram, který může být nejčastěji ovlivněn varikokélou.

Příčiny neplodnosti u mužů i žen jsou zjišťovány pomocí různých diagnostických metod a následně dle zjištěné příčiny je zvolen nejvhodnější a nejefektivnější léčebný postup.

Ve své práci uvádím a porovnávám poznatky a data z různých literárních zdrojů, které vychází z rozboru randomizovaných klinických studií nebo metaanalýz.

V kapitole Diagnostika jsem se pokusila porovnat výhody a nevýhody, invazivitu, náročnost, ekonomickou nákladnost a to zejména přínos jednotlivých vyšetření ke zjištění, popřípadě odstranění příčin neplodnosti mezi sebou.

Z použitých literárních zdrojů vyplývá, že hysterosalpingografie může být nadále využívanou screeningovou metodou a je schopna s vysokou spolehlivostí odhalit uzávěr vejcovodů (tubární faktor), ale naopak tato metoda není schopna detekovat

adheze v malé pánvi. Proto při abnormálním hysterosalpingografickém nálezu je nutné provedení diagnostické laparoskopie. Výhodná je také kombinace laparoskopie a hysteroskopie, kdy je možné vyšetření nejen orgánů malé pánve, ale také dutiny děložní s následným odběrem vzorků na histopatologické vyšetření. Laparoskopie je považována za zlatý standard v léčbě neplodnosti, ale není možné ji provádět rutinně z hlediska finančních nákladů a velké invazivity.

Další moderní diagnostickou metodou, která se v posledních desetiletích objevila je transvaginální hydrolaparoskopie. Jedná se o metodu, která umožňuje vyšetření tuboovariálního komplexu a někteří lékaři ji upřednostňují jako metodu první volby při podezření na tuboovariální faktor neplodnosti. Později byla tato metoda vylepšena použitím ultrazvuku, kterým je možné zajistit bezpečnější přístup do dutiny břišní, kontrolovat pozici chirurgických nástrojů a tím i snížit riziko možných komplikací. Výhodou této metody je ambulantní provedení, ale nenahradí klasickou laparoskopii. V posledních letech se zdokonalily léčba, preparáty užívané ke stimulacím a laboratorní techniky asistované reprodukce. Z pohledu ekonomického zatížení společnosti se jedná o metody velmi nákladné, i když se na financování léčby neplodnosti podílí i léčený pár. Velkým přínosem je možnost užití velmi „čistých“ rekombinantních gonadotropinů, které jsou vyráběny biotechnologiemi a obsahují jen FSH. Randomizované studie prokázaly při jejich aplikaci větší ovariální odpověď, menší spotřebu a menší riziko komplikací.

Postupným vývojem asistované reprodukce se v devadesátých letech 20. století rozšířily některé metody, které zvyšují úspěšnost otěhotnění. Jde zejména o mikromanipulační techniky, jako jsou vpich spermie přímo do cytoplazmy vajíčka (ICSI) nebo asistovaný hatching (AH), které jsou indikovány po domluvě páru s embryologem. Větší rozvoj mikromanipulačních technik souvisí se stoupajícím věkem léčených párů a tím i klesající kvalitou oocytů a spermií. Současně se rozvíjejí i nové technologie, které usnadňují hodnocení kvality vznikajících embryí a umožňují snižovat počet přenášených embryí bez toho, že by došlo k poklesu úspěšnosti léčby. Dle statistických dat a demografických prognóz pro ČR nejsou počty dětí počatých a porozených po mimotělních metodách z hlediska vývoje populace v ČR zanedbatelné. Léčba neplodnosti a asistovaná reprodukce není v dnešní době záležitostí úzkého kruhu „nemocných“ a specializovaných odborníků, ale i celospolečenským problémem s dopady ve všech sférách života.

## 8. ZÁVĚR

Cílem mé bakalářské práce bylo nastudovat, shromáždit a porovnat mezi sebou dostupné literární zdroje a vytvořit přehledovou studii o neplodnosti.

### *Cíl první*

Byly popsány jednotlivé příčiny neplodnosti u mužů a žen, jejich podíl na problémech s početím a porodem podle publikovaných údajů.

### *Cíl druhý*

Byly předloženy poznatky o diagnostických metodách používaných při vyšetřování příčin neplodnosti a jejich vzájemné porovnání. Popsala jsem zde jednoduché samovyšetřovací metody, ale i metody vysoce odborné, včetně komplexního gynekologického vyšetření a diagnostických invazivních metod vyšetření neplodnosti u ženy. Předložila jsem jejich vzájemné porovnávání dle dat z vyhledané literatury. V části zabývající se andrologickou příčinou neplodnosti, jsem popsala základní diagnostická vyšetření a možnosti řešení zjištěných patologií. Uvedla jsem i parametry hodnot tzv. normospermiogramu.

### *Cíl třetí*

Shrnula jsem poznatky o možnostech léčby neplodnosti, kterou jsem rozdělila na léčbu chirurgickou a farmakologickou. Ve skupině farmakologické léčby ženy jsem porovnávala výsledky randomizovaných studií od různých autorů týkající se urinárních a rekombinantních gonadotropinů. V léčbě muže jsem kromě klasické chirurgické léčby, nastínila možnost chirurgického odběru tkáně varlete nebo nadvarlete s jeho následným zpracováním a použitím v asistované reprodukci.

### *Cíl čtvrtý*

Je zaměřen na předložení poznatků o léčbě neplodnosti metodami asistované reprodukce. Byl popsán výběr vhodného stimulačního protokolu, léčiv, průběh celého léčebného procesu, včetně laboratorních metod zvyšujících pravděpodobnost fertilizace a implantace přenesených embryí. Závěrem jsou popsány a zhodnoceny možné

komplikace během stimulace a po provedení IVF, včetně jejich následného alternativního řešení.

## 9. LITERATURA

1. Bazán, C., Correa, J., Fait, T. Tradiční peruánská medicína v léčbě neplodnosti. *Praktická Gynekologie*. 2009, 13, 4, s. 232-233. ISSN 1211-6645.
2. Babjak, B., Eim, B.J. Hysteroskopie v diagnostice a terapii ženské neplodnosti. *Praktická gynekologie*. 2009, 13, 1, s. 18-22. ISSN 1211-6645.
3. Balasch, J. Investigation of the infertile couple: investigation of the infertile couple in the era of assisted reproductive technology: a time for reappraisal. *Human Reproduction* 2000, 15, s. 2251-2257. ISSN 0268-1161.
4. Balasičová, K., Hančíková, L., Toporcerová, S., Kraus, V.m.l., Ostró, A. Neplodnost - etiologie a diagnostika. *Gynekolog*. 2011, 20, 1, s. 22-26. ISSN 1210-1133.
5. Baramki, E.A. Hysterosalpingography. *Fertility and Sterility*. 2005, 83,6, s. 1595-1606. ISSN 0015-0282.
6. Barták, A. Diagnostika a léčba neplodnosti - praktický pohled. *Gynekolog* [online] 2011. [cit. 2011-11-05]. ISSN 1210-1133. Dostupné na: <http://www.gyne.cz/clanky/2011/311c11.htm>.
7. Bosteels, J., Van Herendael, B., Weyers, S. et al. The position of diagnostic laparoscopy in current fertility practice. *Human Reproduction Update*. 2007, 13, s. 477-845. ISSN 1355-4786.
8. Cicinelli, E., Matteo, M., Causio, F. et al. Tolerability of the mini-pan-endoscopy approach (transvaginal hydrolaparoscopy and minihysteroscopy) versus hysterosalpingography as an outpatient infertility investigation. *Fertility and Sterility*. 2001, 76, s. 1048-1051. ISSN 0015-0282.
9. Citterbart, Karel, et al. *Gynekologie*. 1. vyd. Praha: Galén, 2001. s. 278. ISBN 80-7262-094-0.
10. Coomarasamy, A., Afnan M., Chemma, D. van d. et al. Urinary hMG versus recombinant FSH for controlled ovarian hyperstimulation following an agonist long down-regulation protocol in IVF or ICSI treatment: a systematic review and metaanalysis. *Human Reproduction*. 2008, 23, s. 310-315. ISSN 0268-1161.
11. Crha, I. Farmakoterapie v reprodukční medicíně. *Praktické lékařství*. 2010, 6, 4, s. 173-176. ISSN 1801-2434.
12. Doherty, C.M., Clark, M.M. *Léčba neplodnosti: podrobný rádce pro neplodné páry*. 1. vyd. Brno, 2006. s. 121. ISBN 80-251-0771-X.

13. Doležal, Ladislav, et al. *Základy sonografie v porodnictví a gynekologii*. 1. vyd. Olomouc: Vyd. Univ. Palackého, 1998. s. 154. ISBN 80-7067-835-6.
14. Drahošová, M., Madar, J., Janatková, I., Jančovičová, K. Diagnostic infertility-immunologic al laboratory markers. *Journal of Reproductive Immunology*. 2009, 81, 2, s. 168-169. ISSN 0165-0378.
15. Feldmár, P., Hrehorčák, M., Korbel, M., Malá, I., Šuchová, K., Halaška, M., Chmel, R., Rob, L. Analýza bioimpedance - nová metoda v predikci ováriálního hyperstimulačního syndromu? *Česká gynekologie*. 2009, 74, 1, s. 8-12. ISSN 1210-7832.
16. Forti, G., Krausz, C. (1998): Evaluation and treatment of the infertile couple. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 83: 4177 – 4188. ISSN 0021-972X.
17. Homer, HA., Li, TC., Cooke, ID. The septate uterus: a reiew of management and reproductive outcome. *Fertility and Sterility*. 2000, 73, s.1-14. ISSN 0015-0282.
18. Chavarro, E. J., Rich-Edwards, J. W., Rosner, B. A., Willett, W. C., Nutr, A. J. C. (2007): American society for nutrition, dietary fatty acid intakes and the risk of ovulatory infertility. *The American Journal of Clinical Nutrition* . 85: 231 - 237. ISSN 0002-9165.
19. Keck, C., Tempfer, CB., Hugues, JN. Conservative infertility management. *Informa Healthcare*. 2007, s. 120-140. ISSN 1386-9620.
20. Kocourková, J. Demografické přínosy asistované reprodukce v ČR. *Praktická gynekologie*. 2011, 15, 1, s. 22-27. ISSN 1211-6645.
21. Konečná, Hana. *Na cestě za dítětem: dvě malá křídla*. 1 vyd. Praha: Galén, 2009. s. 296. ISBN 978-80-7262-591-8.
22. Koryntová, D., Středa, R. Diagnostika neplodného páru. *Moderní gynekologie a porodnictví*. Praha. 2008, 17, 4, s. 443-450. ISSN 1211-1058.
23. Kubíček, V. Spermatologické vyšetření. *Urologie pro praxi*. 2010 a, 11, 4, s. 204-210. ISSN 1213-1768.
24. Kubíček, V. Varikokéla, porucha venózní drenáže varlat. Diagnostika, terapie. *Urologie pro praxi*. 2010 b, 11, 1, s. 11-21. ISSN 1213-1768.
25. Kučera, E., Křepelka, P., Krofta, L. et al. Těhotenské komplikace po intrauterinní hysteroskopické chirurgii. *Česká gynekologie*. 2005, 70, s. 312-316. ISSN 1210-7832.
26. Kudela, Milan. et al. *Základy gynekologie a porodnictví*. 1. vyd. Olomouc: Vyd. Univ. Palackého, 2004. s. 273. ISBN 80-244-0837-6.

27. Lousová, E., Žáková, J., Beharka, R., Ventruba, P., Pacík, D., Pochopová, H.,  
Retrográdní ejakulace - jedna z příčin mužské neplodnosti. *Praktická gynekologie*.  
2008, 12, 1, s. 36-37. ISSN 1211-6645.
28. Mardešič, T., Kosařová, M., Zudová, D., Jelínková, L., Sobotka, V., Gregor, V.  
Možnosti a výsledky preimplantační genetické diagnostiky (PGD) u párů  
s chromozomální translokací. *Česká gynekologie*. 2011, 76, 2, s. 100-103. ISSN 1210-  
7832.
29. Mardešič, T., Vobořil, J., Bečvářová, V. et al. Effect of salpingectomy on the results of  
IVF in woman with tubal steility-prospective study. *Česká gynekologie*. 2001, 66,  
s. 259-264. ISSN 1210-7832.
30. Mardešič, Tonko. Transvaginální hydrolaparoskopie. *Endoskopie*. 2010, 19, 3-4, s. 136-  
137. ISSN 1211-1074.
31. Marek, D., Machač, Š. Ovariální hyperstimulační syndrom - soubor interních  
komplikací u gynekologických pacientek podstupujících in vitro fertilizaci. *Interní  
medicína pro praxi*. 2003, 8, s. 389-393. ISSN 1803-5868.
32. Mezinárodní statistická klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů. Praha.  
1999, s. 206-207. ISBN 80-7169-787-7.
33. Moudrý, Jiří. *Fertilita a sterilita s hlediska biologických a fyziologických studií*. 1.vyd.  
Praha: Spolek českých lékařů v Praze, 1947, s. 483.
34. Mrázek, M. *Umělé oplodnění I*. 1.vyd. Praha: Triton, 2003. s. 62. ISBN 80-7254-413-6.
35. Oráčová, E., Trávník, P., Tauwinklová, G., Veselá, K., Hromadová, L., Veselý, J.  
Monozygotní dvojčata v asistované reprodukci. *Praktická gynekologie*. 2010, 14, 3,  
s. 133-136. ISSN 1211-6645.
36. Pavelková, J., Řezábek, K., Moosová, M., Světlíková, M. Prodloužená kultivace embryí  
při IVF nezvyšuje naději na otěhotnění. *Česká gynekologie*. 2011, 76, 2, s. 120-122.  
ISSN 1210-7832.
37. Poláková, M. Elektivní single embryo transfer. *Praktická gynekologie*. 2010, 14, 3,  
s. 128-132. ISSN 1211-6645.
38. Řezábek, Karel. *Léčba neplodnosti*. 4. aktualizované vyd. Praha: Nakladatelství Grada  
Publishing, 2008. s. 171. ISBN 978-80-247-2103-3.



39. Silberstein, T., Saphier, O., Voorhis, B. et al. Endometrial polyps in reproductive - age fertile and infertile woman. *IMAJ*. 2006, 8, s.192-195. ISSN 1565-1088.
40. Sobek, A. jr., Vodička, J., Sobek, A. Transvaginální hydrolaparoskopie a ultrazvukově asistovaná hydrolaparoskopie - dvě ambulantní metody vyšetření ženské pánve. *Česká gynekologie*. 2007, 72, 1, s. 11-15. ISSN 1210-7832.
41. Sobek, A. Péče o pár s poruchou plodnosti v ordinaci gynekologa. *Aktuální gynekologie a porodnictví*. [online]. 2010, 2, s. 26-31. [cit. 2011-11-05]. ISSN 1803-9588. Dostupné na: [http://www.actualgyn.com/pdf/cz\\_2010\\_29.pdf](http://www.actualgyn.com/pdf/cz_2010_29.pdf)
42. Sobek, A., Hrbková, K., Mužský faktor neplodnosti. *Moderní gynekologie a porodnictví*. 2002, 11, 4, s. 546-552. ISSN 1211-1058.
43. Sobotková, D., Krejčířová, D., Šnajderová, M., Mardešič, T., Kraus, J., Zemková, D., Gregor, V., Šípek, A., Lánská, V. Psychomotorický a kognitivní vývoj dětí narozených po mimotělním oplodnění metodou intracytoplazmatické injekce spermie. *Česká gynekologie*. 2008, 73, 1, s. 4-9. ISSN 1210-7832.
44. Středa, R., Koryntová, D., Mardešič, T., Sobotka, V., Sobotková, J. Prokázané klinické účinky rekombinantních gonadotropinů v porovnání s urinárními v indukci ovulace. *Česká gynekologie*. 2011, 76, 2, s. 108-113. ISSN 1210-7832.
45. Středa, R., Mardešič, T., Kult, D., Lazarovská, S., Slámová, J., Vobořil, J. Význam hysterosalpingografie v průkazu tubárního faktoru neplodnosti. *Česká gynekologie*. 2009, 74, 1, s. 18-21. ISSN 1210-7832.
46. Suchá, R., Ulčová-Gallová, Z., Pikner, R., Bouše, V., Křižanovská, O., Topolčan, O., Švábek, L., Rokyta, P., Rokyta, Z. Dlouhý a krátký stimulační protokol v IVF: hormonální hladiny ve folikulární tekutině a v séru. *Praktická gynekologie*. 2002, 4, s. 22-25. ISSN 1211-6645.
47. Šnajderová, M., Zemková, D., Mardešič, Šípek, A., Gregor, V., Krejčířová, D., Sobotková, D., Kraus, J., Lánská, V. Vrozené vývojové vady, zdravotní stav a somatický vývoj narozených po intracytoplazmatické injekci spermie. *Česká gynekologie*. 2008, 73, 1, s. 22-29. ISSN 1210-7832.
48. Ulčová - Gallová, Z. Snížená plodnost a současné možnosti vyšetřování v reprodukční imunologii. *Česká gynekologie*. 2011, 76, 2, s. 88-90. ISSN 1210-7832.
49. Ulčová-Gallová, Zdena. *Neplodnost - útok imunity*. 1. vyd. Praha: Nakladatelství Grada Publishing, 2006. s. 141. ISBN 80-247-1493-0.

50. Urbánek, Š. Léčebné přípravky v ambulanci pro léčbu neplodnosti. *Remedia* [online]. 2007, 5 [cit. 2012-01-10]. ISSN 0862-8947. Dostupné na <http://www.remédia.cz/Archiv-rocniku/Rocnik-2007/5-2007/Lecebne-pripravky-v-ambulanci-pro-lecbu-neplodnosti/e-9p-9Z-iv.magarticle.aspx>
51. Ventruba, P., Žáková, P., Višňová, H. Metody a techniky asistované reprodukce *Moderní gynekologie a porodnictví*. 2002, 11, 4, s. 572-579. ISSN 1211-1058.
52. Zudová, D. Preimplantační genetická diagnostika - princip a využití párů s androgenním faktorem sterility. *European andrology*. 2007. 2006, s. 65. ISSN 1802-4793.
53. Zvěřina, J. Poruchy mužské plodnosti. *Urologie pro praxi*. 2010, 11, 4, s. 196-199. ISSN 1213-1768.
54. Žáková, J., Ventruba, P., Lousová, E., Crha, I., Hudeček, R. Kryokonzervace buněk a tkání v asistované reprodukci. *Praktická gynekologie*. 2011, 15, 1, s. 16-21. ISSN 1211-6645.

## 10. SEZNAM ZKRATEK

AH	Asistovaný hatching
AMH	Antimúlerian hormone
AR	Asistovaná reprodukce
CC	Klomifen citrát
DHEA	Dehydroepiandrosteron sulfát
E <sub>2</sub>	17β estradiol
FISH	Fluorescenční in – situ hybridizace
FSH	Folikulostimulační hormon
GnRH1	Hormon gonadoliberin, regulující hladinu gonadotropinů
hCG	Lidský choriový gonadotropin
HSG	Hyterosalingografie
HSK	Hysteroskopie, endoskopické vyšetření dělohy
HyCOSy	Sonografická transvaginální hydrolaparoskopie
IU	Mezinárodní jednotky
IUI	Intrauterinní inseminace
IVF a ET	In vitro fertilizace, oplození oocyty mimo tělo ženy a přenos vzniklého embrya do dělohy
KET	Kryoembryotransfer
LH	Luteinizační hormon
LSK	Laparoskopie, endoskopické vyšetření malé pánve
MAR test	Mixed antiglobulin test
MESA	Mikrochirurgická epididymální aspirace spermií
MOP	Mikrobiální obraz poševní
OHSS	Ovariální hyperstimulační syndrom
PCOS	Syndrom polycystických ovarií
PGD	Preimplantační diagnostika
PRG	Progesteron
PRL	Hormon prolaktin
rFSH	Rekombinantní gonadotropiny
SHBG	Sex hormone binding globuline, gen výrazně ovlivňující plodnost muže

T3	Hormon štítné žlázy - trijodthyronin
T4	Hormon štítné žlázy - tetrajodthyronin
TESE	Testikulární extrakce spermií
THL	Transvaginální hydrolaparoskopie
TSH	Hormon štítné žlázy - tyreostimulační hormon
uFSH	Urinární gonadotropiny
VVV	Vrozená vývojová vada plodu
WHO	Světová zdravotnická organizace
ZP	Zona pellucida

## 11. SEZNAM PŘÍLOH

Příloha č. 1 Podíl žen a mužů na neplodnosti (graf)

Příloha č. 2 Podíl neplodnosti žen (graf)

Příloha č. 3 Podíl příčin neplodnosti žen (graf)

Příloha č. 4 Stádia vývoje embrya *in vitro* (obrázek)

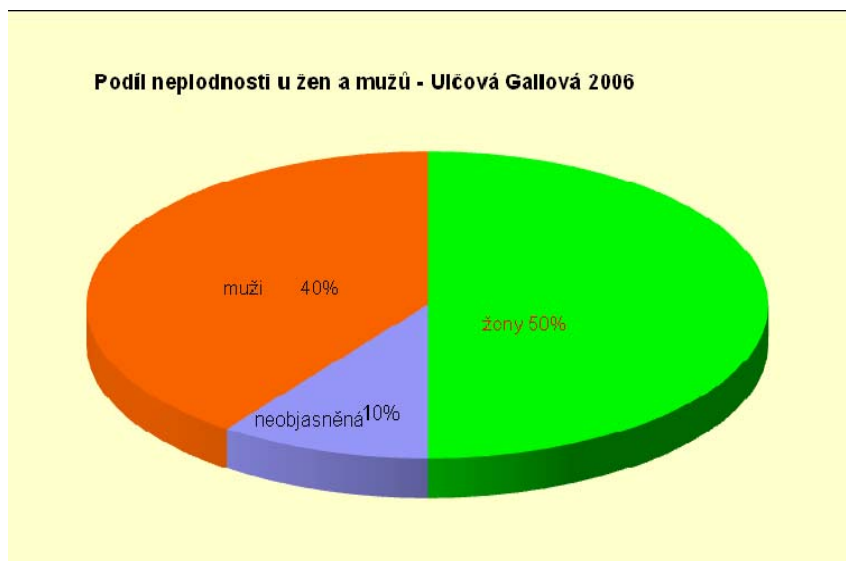
Příloha č. 5 Schéma metod oplození (obrázek)

Příloha č. 6 Oocyt s komplexem buněk corona radiata a cumulus oophorus (obrázek)

Příloha č. 7 Jádru blastomery s červeně vyznačenými dvěma signály X chromozomu  
(obrázek)

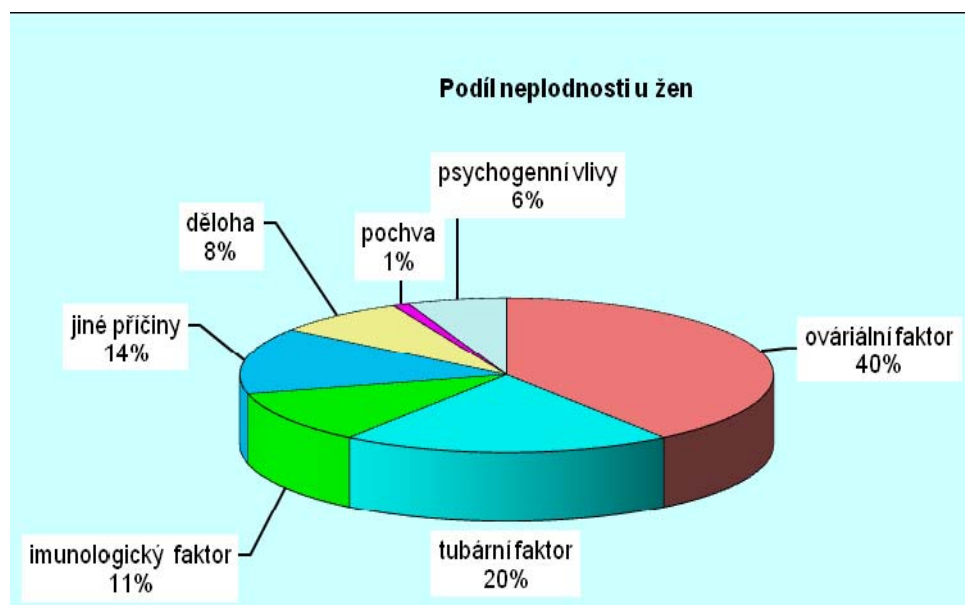
# PŘÍLOHY

## Příloha č.1



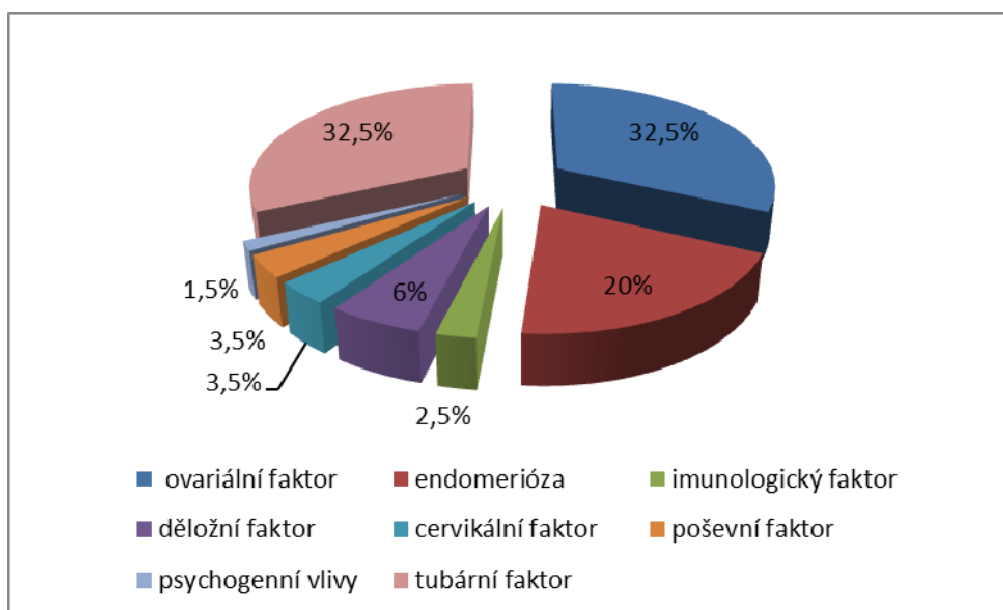
Graf. 1: Podíl žen a mužů na neplodnosti (Ulčová-Gallová 2006)

## Příloha č. 2



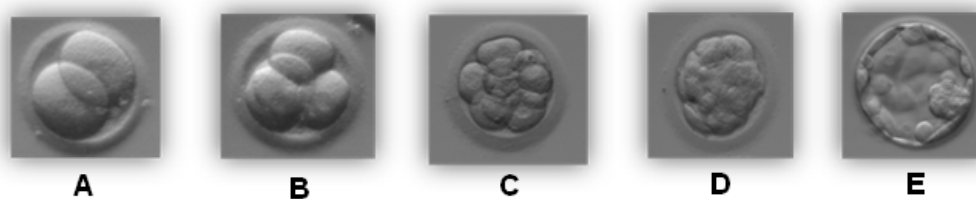
Graf 2: Podíl neplodnosti žen podle Ulčové-Gallové 2006

Příloha č. 3



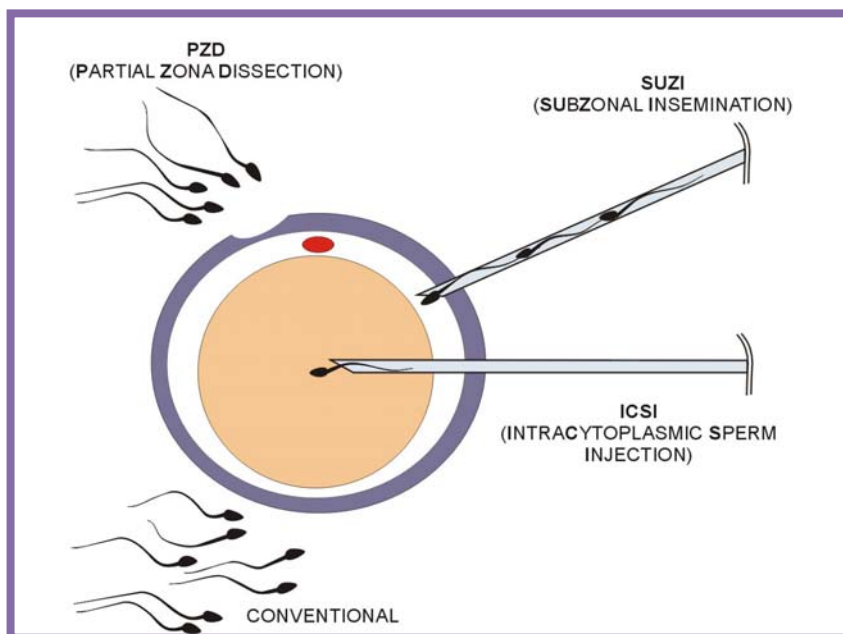
Graf. č. 3: Podíl příčin neplodnosti žen podle Cittebarta 2001

Příloha č. 4



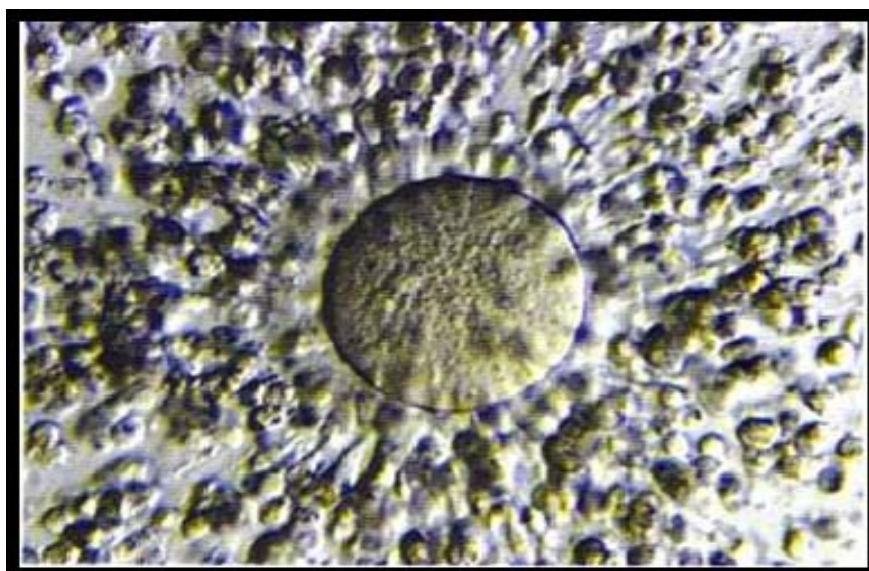
Obr. č 1: Stádia vývoje embrya in vitro: stádium A-2 buňky, B-4buňky, C 8 buněk, D-blastocysta, (Arleta s.r.o., archiv školitele)

Příloha č. 5



Obr. č. 2: Schéma metod oplození (archiv školitele)

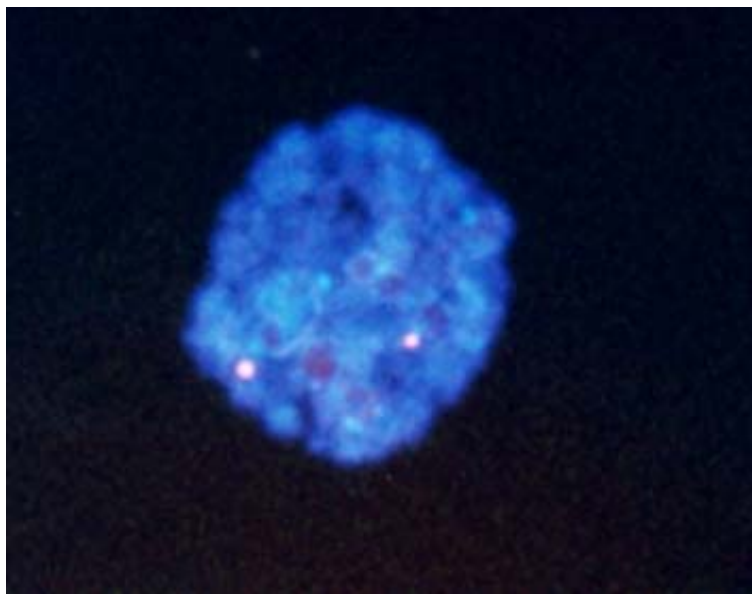
Příloha č. 6



Obr. č. 3: Oocyt s komplexem buněk corona radiata a cumulus oophorus (archiv školitele)



Příloha č. 7



Obr. č. 4: Jádro blastomery s červeně vyznačenými dvěma signály X chromozomu  
(archiv školitele)