

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Ústav veřejného zdravotnictví

Bc. Anna Kudrnová

**Epidemiologie faktorů neplodnosti
u pacientů podstupujících asistovanou
reprodukcí**

Diplomová práce

Vedoucí práce: Mgr. Kateřina Azeem, PhD.

Olomouc 2021

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci vypracovala samostatně, s využitím pouze citovaných zdrojů v souladu se zákonem č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů.

Moravský Krumlov 25.března 2021

Poděkování

Ráda bych na tomto místě poděkovala vedoucí diplomové práce Mgr. Kateřině Azeem, PhD. za odborné vedení a za poskytování cenných rad. Dále bych ráda poděkovala celému týmu embryologické laboratoře Repromeda za praktické rady, trpělivost a poskytnutí zázemí pro vypracování diplomové práce, zejména RNDr. Gabriele Tauwinklové a Mgr. Kamilovi Najamy.

Obsah

Úvod.....	7
1 Cíl práce a řešeršní strategie	10
1.1 Popis problému.....	10
1.1.1 PECOT.....	10
1.2 Obecný cíl	11
1.3 Klíčová slova.....	11
1.4 Rešeršní strategie	11
1.5 Výsledky rešerše	12
1.6 Teoretický cíl	12
1.7 Výzkumný cíl	13
2 Neplodnost a její příčiny	14
2.1 Pojem neplodnost	14
2.2 Hormonální vlivy	15
2.3 Faktory neplodnosti.....	15
2.3.1 Anomálie dělohy	15
2.3.2 Věk.....	16
2.3.3 Endometrióza	17
2.3.4 Syndrom polycystických ovaríí	17
2.3.5 Mužský faktor neplodnosti a vyšetření spermogramu.....	18
2.4 Životní styl a poruchy plodnosti	18
2.4.1 Obezita	18
2.4.2 Kouření	19
3 Asistovaná reprodukce.....	21
3.1 Definice asistované reprodukce	21
3.2 Legislativa.....	22

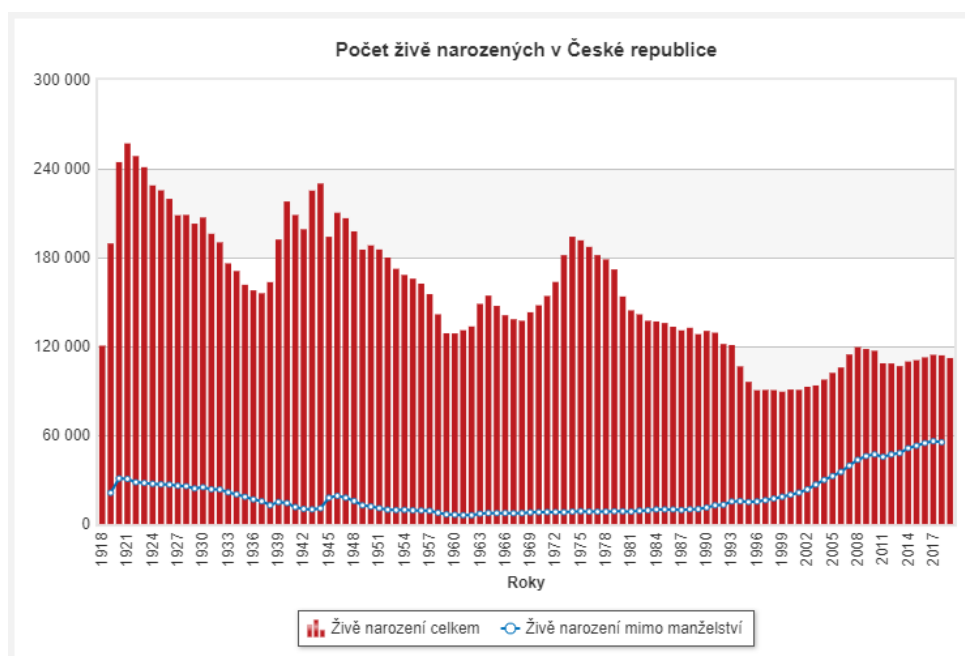
3.3	Úhrady asistované reprodukce pojišťovny.....	23
3.4	Asistovaná reprodukce v České republice	24
3.5	Léčba neplodnosti v centru asistované reprodukce Repromeda	26
3.5.1	Vstupní konzultace a vyšetření páru	26
3.5.2	Hormonální stimulace, odběr oocytů a odběr spermií.....	28
3.5.3	Oplození oocytů spermiemi	28
3.5.4	Embryotransfer, kryokonzervace a kryoembryotransfer	29
3.5.5	Darování pohlavních buněk	30
4	Materiál a metody	31
4.1	Zkoumané parametry	32
4.1.1	Věk.....	32
4.1.2	BMI.....	32
4.1.3	Kouření	32
4.1.4	Délka snahy o otěhotnění.....	33
4.1.5	Spermiogram.....	33
4.1.6	Syndrom polycystických ovaríí	35
4.1.7	Endometrióza.....	35
4.1.8	Odběr oocytů, oplození a kultivace embryí	36
4.1.9	Embryotransfer, klinická gravidita a porod	36
4.2	Parametry úspěšnosti asistované reprodukce	38
4.3	Statistická analýza.....	40
5	Výsledky a diskuse	41
5.1	Věk	43
5.2	BMI.....	48
5.3	Kouření.....	51
5.4	Délka snahy o otěhotnění	54
5.5	Spermiogram.....	57

5.6	Syndrom polycystických ovaríí.....	61
5.7	Endometrióza	65
5.8	Kombinace faktorů neplodnosti	68
5.8.1	Ženy kuřačky s nadváhou a obezitou.....	68
5.8.2	Spermiogram u mužů kuřáků a výsledky léčby neplodnosti	70
	Závěr	73
	Anotace	75
	Soupis bibliografických citací	76
	Seznam zkratk	87
	Seznam tabulek	89
	Seznam grafů	91
	Seznam obrázků.....	92

Úvod

Na konci 20. a na počátku 21. století začal nejen v České republice trend odkládání mateřství a s tím související neustále se zvyšující věk prvorodiček. Směrem k negativním číslům se ale pohybují i jiné ukazatele plodnosti a porodnosti v České republice, jako je počet živě narozených dětí nebo míra úhrnné plodnosti.

Na začátku devadesátých let 20. století byl průměrný věk ženy při narození prvního dítěte 25 let, v současné době už dosahuje 30 let (Český statistický úřad 2021a). Od vzniku republiky v roce 1918 do začátku 21. století kolísá celkový počet živě narozených dětí, což může být následkem první a druhé světové války (Graf 1) (Český statistický úřad 2021b). V devadesátých letech 20. století významně klesla plodnost a porodnost zejména tím, že se posunulo rodičovství do pozdějšího věku. Od té doby se tyto ukazatele neustále drží na velmi nízké hodnotě. Zatímco od roku 1918 do devadesátých let 20. století se míra porodnosti pohybovala v průměru kolem 175 tisíc živě narozených dětí, v následujících letech postupně klesala až se její průměr snížil na dnešních zhruba 106 tisíc.



Graf 1: Počet živě narozených dětí od roku 1918 do roku 2017 (převzato z <https://www.czso.cz/csu/stoletistatistiky/pocet-zive-narozenyh-v-ceske-republice> 10.8.2020)

Úroveň úhrnné plodnosti, neboli průměrný počet dětí, které připadají na jednu ženu při zachování specifických měr plodnosti daného roku, se sice od konce devadesátých let 20. století mírně zvyšuje, neustále se však pohybuje pod hranicí prostého zachování reprodukce, což by bylo 2,1 dítěte na jednu ženu (Český statistický úřad 2020). Naposledy bylo této hodnoty v České republice dosaženo v roce 1980, mezi lety 1994 a 2011 se úhrnná plodnost držela pod hodnotou 1,5 v roce 2018 dosáhla hodnoty 1,71 dítěte na jednu ženu.

Neustále se zvyšující věk prvorodiček nebo nižší počet živě narozených dětí může souviset i s problémem otěhotnět. Čím dál více párů má problémy se založením rodiny, a tudíž vyhledávají lékařskou pomoc v centrech asistované reprodukce (AR). Dokazují to data, která s asistovanou reprodukcí v České republice souvisí. Z údajů Ústavu zdravotnických informací a statistiky z Národního registru reprodukčního zdraví z Modulu asistované reprodukce je patrný například nárůst počtu center asistované reprodukce mezi lety 2007 až 2017 z 27 na 43 (Řežábek & Pohlová, 2019). Narůstající počet center ukazuje na i jejich větší využití páry, které mají problémy s otěhotněním přirozenou cestou. Zároveň narůstá i počet jednotlivých cyklů asistované reprodukce, tedy počet jednotlivých pokusů o otěhotnění, zvyšuje se také počet žen, které tyto cykly absolvují a v průběhu let stoupá i věk žen, které do procesu asistované reprodukce vstupují.

Ženy podstupující asistovanou reprodukci nejčastěji trpí tzv. ovariálním faktorem, který zahrnuje ztrátu ovulace nebo probíhající či hrozící ovariální selhání (nízká zásoba folikulů ve vaječnících), případně tubárním faktorem, při kterém mohou být například neprůchodné vejcovody. Drtivá většina mužů podstupující asistovanou reprodukci se potom potýká s patologickými změnami v ejakulátu (Řežábek & Pohlová, 2019).

Se zvyšujícím se zájmem o asistovanou reprodukci mám osobní zkušenost, protože sama pracuji na klinice reprodukční medicíny a preimplantační genetické diagnostiky Repromeda již třetím rokem. I přes aktuální situaci s koronavirem COVID-19 se neustále zvyšuje poptávka po léčbě a přichází čím dál tím více párů, které mají s plodností problém. Napadla mně tedy otázka, zda souvisejí faktory neplodnosti s úspěšností asistované reprodukce.

V teoretické části jsem se na začátku v kapitole Cíl práce a řešeršní strategie stanovila základní problém, vytvořila cíl práce a provedla řešeršní strategie. Následně jsem

stanovila teoretický a výzkumný cíl. V kapitole Příčiny neplodnosti jsem popsala pojem neplodnost a za pomoci rešerše literatury jsem vyhledala a sepsala nejčastější faktory neplodnosti, se kterými se mohou potýkat páry podstupující AR a jaký vliv mohou mít tyto faktory na její úspěšnost. V kapitole Asistovaná reprodukce jsem nejprve nastínila obecnou definici asistované reprodukce a její ukotvení v české legislativě. Také jsem popsala úhrady asistované reprodukce pojišťovnami a nastínila data o asistované reprodukci v České republice, která shromažďuje Ústav zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS). Dále jsem postupně rozebrala léčbu pomocí asistované reprodukce, tak, jak ji pár absolvuje v rámci kliniky reprodukční medicíny Repromeda. Na konci kapitoly jsem stručně popsala darování pohlavních buněk od nepříbuzného dárce.

V praktické části jsem v kapitole Materiál a metody popsala, jakým způsobem byl získán soubor pacientů. V podkapitole Zkoumané parametry jsem popsala faktory neplodnosti, které jsem vybrala na základě literární rešerše a také to, jakým způsobem jsem o nich získala jednotlivé údaje. Dále jsem vysvětlila, co je myšleno jako výsledky léčby a jak se tyto výsledky hodnotí. V podkapitole Parametry úspěšnosti léčby jsem popsala vyhodnocení úspěšnosti léčby asistované reprodukce a statistické zpracování dat, které jsem použila pro zhodnocení rozdílů mezi výsledky pro jednotlivé faktory neplodnosti. V kapitole Výsledky a diskuse jsem popsala a následně diskutovala jednotlivé výsledky úspěšnosti léčby asistované reprodukce v souvislosti s rizikovými faktory neplodnosti.

1 Cíl práce a řešeršní strategie

V následující kapitole byla popsána metodika diplomové práce. Nejprve byl popsán problém, na základě problému bylo vytvořeno PECOT pro řešeršní strategii, což je nástroj k formulování cíle. Byl stanoven obecný cíl diplomové práce a byla určena klíčová slova a provedena řešeršní strategie. Nakonec byl stanoven teoretický a výzkumný cíl diplomové práce.

1.1 Popis problému

Problémy s plodností a dosažením těhotenství může být dnes řešeno využitím služeb klinik asistované reprodukce. Každým rokem se zvyšuje počet párů, které přicházejí na kliniku reprodukční medicíny Repromeda a mají zájem o léčbu. Vliv na plodnost může zdravotní stav i životní styl pacientů. Vliv těchto faktorů, které ovlivňují reprodukční výsledek byl předmětem zkoumání této práce.

1.1.1 PECOT

P – pacienti kliniky reprodukční medicíny Repromeda, kteří přicházejí s problémem otěhotnět a postupují léčbu asistované reprodukce. Tito pacienti využívají k léčbě pouze vlastní pohlavní buňky.

E – pacienti, kteří jsou exponováni rizikovému faktoru.

C – pacienti, kteří nejsou exponováni rizikovému faktoru.

O – očekávaným výsledkem je zjištění míry vlivu rizikových faktorů na výsledky léčby. Bude měřena úspěšnost oplození oocytů, zisk kvalitního embrya, úspěšnost dosažení klinické gravidity a úspěšnost porodu.

T – sběr dat probíhal retrospektivně v roce 2018. Z cyklů provedených v tomto roce již lze hodnotit výsledky klinických gravidit a výsledky porodů. Hodnocení probíhalo

do konce roku 2020. Pokud do té doby žena neotěhotněla, byl případ považován za neúspěšný.

1.2 Obecný cíl

Zjistit vliv sledovaných faktorů neplodnosti na úspěšnosti léčby metodami asistované reprodukce.

1.3 Klíčová slova

Epidemiologie, neplodnost, faktory neplodnosti, asistovaná reprodukce, *in vitro* fertilizace.

1.4 Rešeršní strategie

Jako rešeršní strategie byla zvolena strategie stavebních kamenů. Vybraná klíčová slova byla spojena Booleovským operátorem AND nebo OR. Jako první bylo použito obecné slovo epidemiologie (epidemiology), dále neplodnost (infertility), asistovaná reprodukce (assisted reproduction), *in vitro* fertilizace (*in vitro* fertilization – IVF) a faktory neplodnosti (factors of infertility).

Rešerše byla provedena pomocí internetových databází PubMed a Web of Science. Dále byl použit internetový vyhledávač literatury Google Scholar.

1.5 Výsledky rešerše

PubMed

Klíčová slova: epidemiology AND assisted reproduction AND infertility.

Podmínky vyhledávání: roky 2015–2020; vyhledávání ve všech částech dokumentu.

Nalezeno 914 odkazů.

Web of Science

Klíčová slova: (epidemiology OR factors of infertility) AND assisted reproduction AND infertility.

Podmínky vyhledávání: roky 2000–2020, vyhledávání ve všech částech dokumentu, typ souboru článků nebo review.

Nalezeno 970 odkazů.

Google Scholar

Klíčová slova: epidemiology AND infertility AND assisted AND reproduction AND risk factor of infertility AND Europe.

Podmínky vyhledávání: roky 2010–2020, seřazeno dle relevance.

Nalezeno 17 600 odkazů.

1.6 Teoretický cíl

Provést rešerši literatury, popsat jednotlivé rizikové faktory a jejich vliv na plodnost u párů, které podstupují asistovanou reprodukci. Stanovit vztah mezi úspěšností cyklu asistované reprodukce a jednotlivými rizikovými faktory, případně mezi skupinami rizikových faktorů. Nastínění pojmu asistované reprodukce, její ukotvení v české legislativě a popis procesu léčby a metod, které jsou k léčbě využívány.

1.7 Výzkumný cíl

Zjistit, zda jsou rizikové faktory neplodnosti popsáné v teoretické části diplomové práce přítomny u pacientů, kteří podstoupili léčbu neplodnosti v centru asistované reprodukce Repromeda. Dále bylo cílem zjistit, jak tyto faktory ovlivnily úspěšnost léčby u párů, které absolvovaly cyklus asistované reprodukce od 1. 1. 2018 do 31. 12. 2018.

Data jednotlivých pacientů byla podrobena retrospektivní komparativní analýze. Páry s rizikovými faktory, popřípadě skupinami faktorů byly srovnány s páry, u kterých tento faktor nebo skupina faktorů nebyla přítomna.

Nulová hypotéza: mezi přítomností/mírou rizikového faktoru neplodnosti a úspěšností léčby neplodnosti neexistuje statisticky významný vztah.

Alternativní hypotéza: mezi přítomností/mírou rizikového faktoru neplodnosti a úspěšností léčby neplodnosti existuje statisticky významný vztah.

2 Neplodnost a její příčiny

V následující kapitole bude nejprve popsána neplodnost jako pojem a následně budou popsány jednotlivé faktory neplodnosti u párů, které podstupují asistovanou reprodukci. Popsány budou ty rizikové faktory, které byly nalezeny na základě literární rešerše. Bude také popsán vliv jednotlivých faktorů neplodnosti na výsledky asistované reprodukce.

2.1 Pojem neplodnost

Neplodnost je definována jako neschopnost páru dosáhnout těhotenství po šesti měsících až jednom roce pravidelného nechráněného pohlavního styku. V České republice má problém s neplodností až 20 %. I v případě, že jsou oba partneři zdraví, je pravděpodobnost otěhotnění v jednom menstruačním cyklu asi 25 %. Pokud má pár problém s otěhotněním, je ve 40 % příčina na straně muže, ve 40 % na straně ženy a u 20 % párů je příčina neplodnosti dána vlivem faktorů od obou partnerů.

Gnoth a kolektiv dokonce neplodnost dělí na subplodnost a neplodnost (Gnoth et al. 2005). Subplodnost popisují jako pouze prodlouženou dobu, po kterou pár nemůže otěhotnět. V tomto případě nakonec žena otěhotní v prvních šesti menstruačních cyklech. Pro tyto páry je zbytečné podstupovat léčbu neplodnosti, jelikož jejich šance na spontánní otěhotnění je vysoká a ani s léčbou by nedosáhli rychlejšího výsledku. Za vážnou subplodnost je považována neúspěšná snaha o otěhotnění ve dvanácti menstruačních cyklech, přičemž až 55 % z těchto párů porodí do 36 měsíců. Za opravdu neplodné páry s velmi nízkou šancí na otěhotnění jsou považovány ty, které se snaží o otěhotnění 48 měsíců a déle. U párů z posledních dvou zmiňovaných skupin je vhodné se zaměřit na příčinu neplodnosti, protože čím dříve s léčbou začnou (a to platí zejména pro poslední skupinu), tím se jejich pravděpodobnost na dosažení gravidity zvyšuje.

2.2 Hormonální vlivy

Hormony mají v léčbě asistované reprodukce vliv nejen na její úspěšnost, tedy dosažení těhotenství a porodu, ale také na její průběh, jelikož mohou ovlivňovat hormonální stimulaci ovarií. Jedním z nejvýznamnějších hormonů je anti-Müllerian hormon (AMH), který je považován za ukazatel ovariální rezervy. Jeho hodnota v krvi není stabilní, podle věku ženy stoupá a klesá. Nejvyšší hodnota AMH je detekovatelná u dívek v pubertě a mezi 23.–25. rokem života (Bozza et al. 2014). Se vzrůstajícím věkem se hladina AMH postupně snižuje a v období menopauzy je hladina hormonu nedetekovatelná (Jamil et al. 2016). U zdravé populace se hodnoty AMH pohybují v rozmezí 1,1–3,9 ng/ml (Štelcl 2018). Ženy trpící syndromem polycystických ovarií (PCOS – Polycystic Ovary Syndrom) mívají hladinu AMH vyšší. U žen, které podstupují asistovanou reprodukci, může být nízká hodnota AMH ukazatelem predikce špatné nebo žádné reakce na stimulaci vaječnicků hormony. Například La Marca a kolektiv ve své studii potvrdili pozitivní korelaci mezi počtem získaných oocytů a hladinami AMH v krvi žen, které podstupovaly AR (La Marca et al. 2009).

Mezi další hormony s vlivem na plodnost jsou řazeny prolaktin a tyreotropní hormon (TSH) (Cramer et al. 2003). Zvýšená hladina prolaktinu v krvi může například narušovat ovulaci, TSH má naopak vliv na produkci dalších hormonů jako jsou estradiol a progesteron. Ženy se zvýšenou hladinou TSH nemají problémy s plodností, ale až 25 % z nich může mít nepravidelný menstruační cyklus.

2.3 Faktory neplodnosti

2.3.1 Anomálie dělohy

Mezi jedny z hlavních příčin v ženské neplodnosti patří vrozené anomálie dělohy, jako je například děložní septum, které vzniká při vývoji člověka nesprávným rozdělením dvou Müllerových kanálů při vývoji ženského pohlavního systému. Těhotenství u žen s děložním septem končí až v 79 % případů potratem v prvním nebo ve druhém trimestru (Taylor a Gomel 2008). Mezi získané děložní změny, které mají vliv

na plodnost, patří polypy, které vznikají nadměrným růstem děložní výstelky, endometria. V neposlední řadě jsou to myomy, benigní nádory dělohy, které vznikají z buněk hladké svaloviny. Alespoň jeden myom se vyskytuje u 5–10 % neplodných žen. Vrozené i získané abnormality dělohy mohou bránit správnému průchodu spermií nebo mohou ovlivňovat vnímavost endometria k embryu, což brání jeho uhnízdění.

2.3.2 Věk

Jedním z nejzávažnějších faktorů plodnosti i úspěšnosti léčby asistované reprodukce je věk žen (Cimadomo et al. 2018). Spolu se vzrůstajícím věkem se snižuje ovariální rezerva a může se zvyšovat riziko časných potratů nebo snižovat pravděpodobnost dosažení klinického těhotenství (van Loendersloot et al. 2010). V oocytech starších žen se mohou častěji objevovat chromozomální abnormality, které vznikají kvůli poruchám v meióze během oogeneze (Crosignani et al. 2008). Zejména u žen nad 35 let se zvyšuje podíl embryí, které jsou aneuploidní, zároveň u těchto žen může docházet k nižšímu poměru oplozených oocytů (FR – fertilization rate) a horšímu vývoje embrya do stádia blastocysty (Cimadomo et al. 2018). Aneuploidie embryí mohou zapříčinit z malé části i otcovské spermie, oocyty jsou však důvodem aneuploidii až v 90 % případů. Jako hraniční věk pro signifikantně nižší úspěšnost otěhotnění při podstoupení asistované reprodukce je udáván věk 35 let (Sharma et al. 2002).

Na plodnost může mít ale vliv i věk mužů (Sharma et al. 2015). Zvyšující se věk je spojován se zvýšeným rizikem monogenních genetických onemocnění u potomků a zároveň zvýšeným výskytem různých typů poruch jako jsou autismus, schizofrenie, bipolární porucha nebo dětská leukémie. Vyšší věk má u mužů vliv na kvalitu ejakulátu a na fyziologickou funkci varlat. Začíná se objevovat zhoršení integrity deoxyribonukleové kyseliny (DNA – deoxyribonucleotic acid) ve spermiích (Horta et al. 2019), zejména u mužů, kteří jsou starší 50 let (Wright et al. 2014). Kvůli zhoršené integritě DNA se mohou častěji objevovat mutace, což může mít za následek chromozomální aneuploidie embryí, zvýšené riziko potratů, předčasného porodu nebo prodloužení léčby pomocí asistované reprodukce. Zároveň mohou poruchy v DNA spermií vést ke snížení pravděpodobnosti oplození oocytů (García-Ferreyra et al. 2015). Nelze přesně určit, od jakého roku věku muže se zhoršuje jeho plodnost, některé studie

uvádí zhoršení po 30. roce života (Ford et al. 2000), jiné uvádějí jako věkovou hranici pro signifikantní zhoršení plodnosti 40 let (De La Rochebrochard a Thonneau 2005).

2.3.3 Endometrióza

Endometrióza je charakteristická přítomností tkáně ze sliznice dutiny děložní jinde než v děložní dutině a je spojena s bolestmi zejména v oblasti malé pánve (Murta et al. 2018). Prevalence endometriózy v populaci se v rámci různých studií liší, podle Murta v běžné populaci postihuje endometrióza 10–15 % žen, v neplodné populaci dokonce 30–50 % žen, podle studie Prefuma a Rossi je endometrióza diagnostikována u 6–8 % párů, které podstupují asistovanou reprodukci (Prefumo a Rossi 2018). Důvodem může být to, že endometrióza probíhá často ve skryté formě a nemusí tak být u všech žen, které jí trpí, odhalena. Nejčastěji se endometriální tkáň vyskytuje na povrchu vaječníků, na povrchu dělohy, vejcovodů nebo v oblasti kolem rekta (Mehedintu et al. 2014). Endometrióza sama o sobě nebývá hlavní příčinou neplodnosti u žen podstupujících asistovanou reprodukci, může jí však být ovlivněna kvalita a počet oocytů, které jsou získány při ovariální punkci (Orazov et al. 2019; Murta et al. 2018). Právě v kohortové studii Orazova a kolektivu byl u skupiny žen s endometriózou získán větší počet nezralých oocytů než u skupiny žen bez přítomnosti endometriózy.

2.3.4 Syndrom polycystických ovarii

Syndrom polycystických ovarii je endokrinní porucha, tedy nerovnováha v množství hormonů v těle ženy. PCOS postihuje 6–21 % všech žen (Joham, Anju et al. 2015) a někteří autoři uvádějí, že je diagnostikován u 18–25 % žen, které podstupují asistovanou reprodukci (Decanter et al. 2013). Ženy trpící PCOS mají kromě poruch plodnosti také vyšší prevalenci glukozové intolerance, jsou častěji obézní, trpí metabolickým syndromem a častěji mají poruchu menstruačního cyklu než ženy, které PCOS netrpí (Mu et al. 2019). Ženy s PCOS, které podstupují AR, jsou ohroženy hyperstimulačním syndromem (OHSS – Ovarian Hyperstimulation Syndrom). Tento syndrom je nejčastější komplikací asistované reprodukce a je charakterizován nadměrným růstem folikulů při hormonální ovariální stimulaci se současným rizikem,

že ne všechny oocyty z mnoha získaných budou mít správnou zralost pro oplození. Mezi komplikace OHSS je řazeno hromadění tekutiny v tělních dutinách, zejména pak v dutině břišní a hrudní (Corbett et al. 2014).

2.3.5 Mužský faktor neplodnosti a vyšetření spermogramu

Mužský faktor neplodnosti může být buď jedinou příčinou neplodnosti páru nebo může významně přispívat k neúspěchu otěhotnění (Nayan et al. 2018) a je jím myšlena kvalita ejakulátu neboli spermogram. Na jeho výsledky může mít vliv řada vnějších faktorů (viz výše), zároveň může být ovlivněn genetickou výbavou muže (Skakkebaek et al. 2015).

Vliv na plodnost má počet spermií, jejich progresivní pohyb a v neposlední řadě jejich morfologie. Každý z těchto parametrů má svoji hranici normy a pokud se všechny parametry pohybují nad touto hranicí, výsledek spermogramu se nazývá normoozoospermie. Bylo zjištěno, že muži, kteří jsou součástí neplodného páru mívají častěji výsledek spermogramu jiný, než normální (Danis a Samplaski 2019). Výsledky studií, které hodnotí vztah mezi parametry spermogramu a výsledky asistované reprodukce se velmi liší, také podle toho, jaké metody pro oplození vajíček spermiemi jsou použity. Byl však zjištěn nižší počet klinických těhotenství u partnerek mužů s nižší pohyblivostí spermií (Kasman et al. 2021). I další studie potvrzují korelaci mezi zhoršenou pohyblivostí spermií a výsledky AR (Harris et al. 2019), jiné však nenalezly mezi kvalitou ejakulátu a výsledky AR souvislost (Mariappen et al. 2018).

2.4 Životní styl a poruchy plodnosti

2.4.1 Obezita

Ke stanovení kategorií tělesné hmotnosti se celosvětově využívá index tělesné hmotnosti (BMI – body mass index), který je vypočítán poměrem hmotnosti v kilogramech a druhé mocnině výšky v metrech. Na základě BMI je rozlišováno 5 kategorií: těžká podvýživa, podváha, normální váha, nadváha a obezita. Nadváha a obezita jsou podle Světové

zdravotnické organizace (WHO – World Health Organization) charakterizovány jako nadměrné hromadění tuku, které poškozuje zdraví (WHO 2020). Podle WHO v roce 2016 trpělo nadváhou nebo obezitou 39 % dospělých a 40 % z nich byly právě ženy. V České republice podle posledních údajů z roku 2014 překročilo hranici normy 56 % dospělé populace, 17 % z nich bylo obézních (Puklová 2018).

Nadváha a obezita se může kromě jiných zdravotních rizik projevat předčasnými těhotenskými ztrátami, úmrtím plodu nebo komplikacemi v těhotenství (Luke 2017). Obézní ženy, které podstupují AR také potřebují vyšší dávky stimulačních hormonů, které jsou užívány ke stimulaci růstu folikulů před odběrem oocytů. Obezita je spojená se změnami v metabolismu sacharidů a tuků, což je první krok ke vzniku inzulínové rezistence. Může být narušena tvorba hormonů, což může vést k PCOS. U žen s nadváhou nebo obezitou byly prokázány horší výsledky cyklů asistované reprodukce ve smyslu nižší míry implantace embrya, dosažení klinického těhotenství (Luke 2017), častějších výskytů časných potratů (Supramaniam et al. 2018) nebo nižší míry porodů (Rittenberg et al. 2011). Jiní autoři nenašli ve svých studiích signifikantní rozdíl mezi vyšší hodnotou BMI a úspěchem léčby AR (Ben-Haroush et al. 2018).

Výsledky studií, které porovnávaly obezitu u mužů, kvalitu jejich ejakulátu a vliv těchto faktorů na výsledky AR se značně různí. Ve studii Thomsena a kolektivu, ve které byla zjišťována souvislost mezi hodnotou BMI, kvalitou ejakulátu a výsledky AR, nebyla nalezena statisticky významná shoda mezi těmito parametry (Thomsen et al. 2014), naproti tomu v systematickém review Campbella a kolektivu bylo zjištěno, že obezita u mužů je spojena s jejich sníženým reprodukčním potenciálem (Campbell et al. 2015).

2.4.2 Kouření

Kouřením, které má negativní vliv na plodnost a výsledky asistované reprodukce, není myšleno jen kouření cigaret, ale i dýmky, doutníků nebo jiných výrobků s obsahem tabáku a nikotinu. Kuřačky v porovnání se ženami, které nekouří, mívají v rámci cyklu asistované reprodukce nižší počet získaných oocytů při ovariální punkci, menší množství oplozených oocytů nebo sníženou pravděpodobnost otěhotnění (Zhang et al. 2018). Kouření má také negativní vliv na hormonální stimulaci ženy před odběrem vajíček a zároveň byla u kuřaček zjištěna téměř poloviční pravděpodobnost dosažení

klinického těhotenství a porodu než u nekuřáček (Mínguez-Alarcón et al. 2018). Snížení pravděpodobnosti dosažení klinického těhotenství u kuřáček může být způsobeno nižším nárůstem endometria, které nemusí dosahovat takové výšky jako u nekuřáček (Heger et al. 2018). Kouření je škodlivé také během těhotenství, kdy může zapříčínovat špatný růst a vývoj plodu, vyšší potratovost, předčasný porod nebo zvýšenou míru perinatální a kojenecké úmrtnosti. Studie Klonoff-Cohena a kolektivu se zaměřovala na celé páry a zjistila, že páry kuřáků nebo páry s kouřením v anamnéze měly menší pravděpodobnost úspěchu AR než ty, které nekouřily nikdy (Klonoff-Cohen et al. 2001).

U mužů kouření negativně ovlivňuje kvalitu ejakulátu. Kouřením může být ovlivněn jeho objem, snížen celkový počet spermií a jejich celkový i progresivní pohyb (Tang et al. 2019). Zároveň byly u kuřáků zjištěny horší parametry morfologie spermií (Niederberger 2019). Zhoršení kvality ejakulátu ve všech parametrech byly potvrzeny i dalšími studiemi (Li et al. 2011). Podlimitní hodnoty vyšetření ejakulátu ale nemusí znamenat horší výsledky léčby asistované reprodukce. Při oplazování vajíček je často využívána metoda injekce spermie přímo do cytoplazmy oocytu (ICSI – intracytoplasmatic sperm injection), čímž je zajištěn výběr kvalitnější spermie.

3 Asistovaná reprodukce

V kapitole bude popsána definice asistované reprodukce a bude vysvětleno, jak na asistovanou reprodukci a její úhradu zdravotními pojišťovnami nahlíží legislativa. Budou nastíněna data o asistované reprodukci v České republice, a nakonec bude popsán proces léčby tak, jak je prováděn v centru asistované reprodukce Repromeda.

3.1 Definice asistované reprodukce

V České republice je asistovaná reprodukce podle zákona 373/2011 Sb. o specifických zdravotních službách popisována jako „metody a postupy, při kterých dochází k odběru zárodečných buněk, k manipulaci s nimi, ke vzniku lidského embrya oplodněním vajíčka spermií mimo tělo ženy, k manipulaci s lidskými embryi, včetně jejich uchovávání, a to za účelem umělého oplodnění ženy“ (Česko 2011b). Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR definuje asistovanou reprodukci jako souhrn postupů, využívajících k dosažení těhotenství laboratorní ošetření zárodečných buněk (spermií a oocytů) a embryí (Řežábek & Pohlová, 2019). Podle serveru stopneplodnosti.cz je asistovaná reprodukce v dnešní době nejefektivnějším nástrojem léčby neplodnosti a oplození oocytu spermií mimo tělo ženy a následný přenos embrya do děložní dutiny je nejzásadnější vědecký a terapeutický objev léčby neplodnosti za poslední desetiletí (Rumpík nedatováno). Lékaři dokážou pomocí technik asistované reprodukce pomoci až 95 % neplodných párů, což z ní dělá efektivní způsob, jak v dnešní době léčit neplodnost.

Centrum asistované reprodukce je specializované zdravotnické zařízení, které se zaměřuje na léčbu neplodnosti párů pomocí všech účinných léčebných metod, které zahrnují i program darování oocytů, spermií a embryí. Většina center zároveň poskytuje preimplantační genetickou diagnostiku, která s rozvojem genetických metod nemusí být prováděna pouze za účelem léčby neplodnosti (Řežábek & Pohlová, 2019). Centra asistované reprodukce se mohou také zabývat léčbou některých gynekologických

onemocnění, případně andrologií nebo sexuologií, mohou také poskytovat klinickou diagnostiku nebo konzultace s klinickými psychology. Většina center asistované reprodukce zároveň poskytuje zachování reprodukce před onkologickou léčbou.

3.2 Legislativa

Vznik a provozování zdravotnického zařízení, tedy i centra asistované reprodukce, se v České republice řídí z velké většiny zákonem 372/2011 Sb., o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování. Oprávnění k jeho provozu poskytuje krajský úřad, v jehož správním obvodu se zdravotnické zařízení nachází (Česko 2011a). Oprávnění k provozu se uděluje právnické osobě, která je bezúhonná, má stanoveného odborného zástupce, má oprávnění využívat k poskytování zdravotních služeb zdravotnické zařízení, které splňuje požadavky na technické a věcné vybavení, má splněny požadavky na personální zabezpečení k provozu centra a v neposlední řadě netrvá žádná z překážek pro udělení oprávnění k poskytování zdravotních služeb.

Ze zákona č. 373/2011 Sb., o specifických zdravotních službách vyplývá, za jakých podmínek lze přistoupit k asistované reprodukci, co znamená umělé oplodnění ženy nebo jaké buňky lze pro oplodnění ženy použít. Dále je zde řečeno, kdo je oprávněn poskytovat léčbu asistované reprodukce. Výkon asistované reprodukce nelze provést za účelem výběru pohlaví potomka, pouze pokud lze tímto výběrem předejít vážnému genetickému onemocnění, které je na pohlaví vázané. Zákon také upravuje věk ženy, ve kterém smí podstoupit asistovanou reprodukci. Zákon nařizuje provádět postupy asistované reprodukce pouze u osob, které jsou zdravotně způsobilé, a to platí jak pro osoby, kterým mají být zárodečně buňky odebrány, tak pro osoby, na kterých je provedeno umělé oplodnění. Dále je důležitá svéprávnost osob, které podstupují asistovanou reprodukci. Poskytovatel zdravotních služeb je povinen předem seznámit pár podstupující asistovanou reprodukci se všemi metodami a postupy včetně možných rizik a trvalých následků, s informacemi, jak se určuje rodičovství u dětí vzniklých pomocí asistované reprodukce a dále s orientační finanční částkou, kterou budou muset na léčbu vynaložit. Při sdělování těchto informací může být přítomna třetí osoba jako svědek. Pár podepisuje písemný souhlas s provedením asistované reprodukce, který

je součástí zdravotní dokumentace a který musí být podepsán před každým jedním umělým oplodněním. Vzniklá embrya, která nebyla použita pro umělé oplodnění, lze uchovat pro další použití nebo na základě souhlasu obou partnerů zlikvidovat či použít pro jiný anonymní pár. Tato embrya lze na základě souhlasu také použít pro výzkum podle zákona o výzkumu na lidských embryonálních kmenových buňkách (zákon č. 227/2006 Sb.). Poskytovatel zdravotní péče má právo po 10 letech skladování embryí bez dalšího využívání nebo souhlasu s likvidací vyzvat pár k vyjádření o dalším skladování embryí, včetně požadování souhlasu s jejich likvidací.

Jelikož se v centru asistované reprodukce pracuje s lidskými buňkami, jsou centra povinna dodržovat zákon č. 296/2008 Sb., o zajištění jakosti a bezpečnosti lidských tkání a buněk určených k použití u člověka. Tento zákon upravuje například sledovatelnost buněk od dárce k příjemci nebo podmínky dovozu lidských buněk ze třetích zemí (Česko 2008).

3.3 Úhrady asistované reprodukce pojišťovnami

V roce 2015 vstoupila v platnost novela zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění, která zpřesňuje zákon pro úhradu služeb poskytnutých v souvislosti s umělým oplodněním. Zdravotní pojištění hradí zdravotní služby v rámci mimotělního oplodnění, které jsou poskytnuty ženám s oboustrannou neprůchodností vejcovodů od 18 let do dosažení 39. roku věku, ostatním ženám pak od 22 let do dne dosažení 39. roku věku (Česko 2015). Zdravotní pojišťovna hradí tuto léčbu nejvíce třikrát za život, případně čtyřikrát, pokud je splněna podmínka, že v prvních dvou případech bylo přeneseno do dělohy ženy nejvýše jedno lidské embryo. Druhou metodou, kterou hradí zdravotní pojišťovny je intrauterinní inseminace (IUI), která se nezapočítává do limitu tří, respektive čtyř cyklů AR (Všeobecná zdravotní pojišťovna 2015). Pacienti si nehradí ani péči, která je standardně hrazena z veřejného zdravotního pojištění, například ultrazvukové vyšetření. V praxi to ale neznamená, že je léčba pomocí asistované reprodukce hrazena zdravotní pojišťovnou v plné výši. Pacientky si částečně hradí například léky pro hormonální stimulaci, v samoplátcovském režimu jsou také

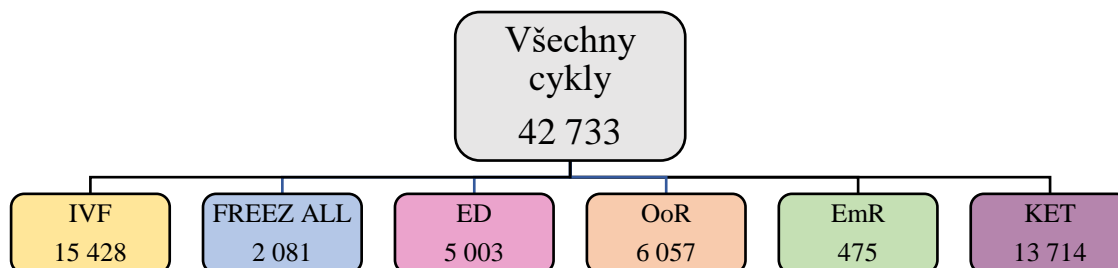
specifické laboratorní metody pro přípravu spermií nebo oplození oocytů. Zdravotní pojišťovny hradí jen určité jednodušší metody.

3.4 Asistovaná reprodukce v České republice

Každé centrum asistované reprodukce je podle vyhlášky č. 373/2016 Sb. o předávání údajů do Národního zdravotnického informačního systému povinno podávat hlášení o všech výkonech provedených v centru asistované reprodukce (Česko 2016). Modul asistované reprodukce společně s modulem novorozenců, modulem potratů a modulem rodiček spadá pod Národní registr reprodukčního zdraví. Všechny Národní zdravotní registry má ve správně Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Údaje z Národních zdravotních registrů jsou volně dostupné na webových stránkách Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR. Data sesbíraná v Národním registru asistované reprodukce jsou každoročně publikována v ročence o léčbě asistovanou reprodukcí v České republice (Asistovaná reprodukce v České republice.).

Podle publikace vydané za rok 2017 bylo v tomto roce v České republice provozováno 43 registrovaných center asistované reprodukce (Řežábek & Pohlová, 2019). Výkony, které jsou prováděny v těchto centrech jsou rozděleny na:

- FREEZ ALL cykly – všechna vytvořená embrya jsou zamražena, případně odbioptována a geneticky vyšetřena,
- IVF – cykly s čerstvým transferem 5denního embrya,
- ED – cykly dárkyň oocytů,
- OoR – cykly příjemkyň oocytů,
- EmR – cykly příjemkyň embryí,
- KET – cykly kryoembryotransferů, kdy je transferováno rozmražené pěti- nebo šestidenní embryo (Obrázek 1).



Obrázek 1: Počet jednotlivých výkonů provedených v roce 2017 v České republice (použita data z publikace Asistovaná reprodukce v ČR 2017 (Řežábek & Pohlová, 2019))

Průměrný věk žen, které zahájily IVF cyklus v roce 2017 byl 35,8 let. V rámci cyklu KET to bylo 37,2 let, což je způsobeno jednak tím, že cyklus KET je až následující po cyklu IVF, popřípadě FREEZ ALL cyklu, také opakujícími se transfery zamražených embryí v případě neúspěchu předchozího transferu, provedením transferu v pozdějších letech v rámci druhého těhotenství nebo v rámci cyklů darovaných oocytů či embryí ve vyšším věku ženy. Průměrný věk u dárkyní vajíček byl 27,0 let. U cyklů s využitím darovaných oocytů to bylo 41,3 let, jelikož pro tento cyklus se rozhodnou ženy, které již vyčerpaly své možnosti v rámci cyklu s vlastními vajíčky. Kromě kategorie dárkyň meziročně stoupá průměrný věk ve všech sledovaných kategoriích.

V rámci jednoho cyklu se meziročně snižuje průměrný počet transferovaných embryí. V roce 2017 to bylo 1,3 embrya, přitom v roce 2008 to bylo 1,87 embrya. Důvodem snižování počtu transferovaných embryí je jednak zabránění mnohočetným graviditám a přecházení souvisejícím rizikům a zároveň způsob úhrady zdravotní pojišťovnou, která hradí za život ženy celkem čtyři cykly asistované reprodukce.

3.5 Léčba neplodnosti v centru asistované reprodukce Repromeda

V rámci podkapitoly Léčba neplodnosti v centru asistované reprodukce Repromeda bude popsán celý proces léčby, tak, jak jej absolvují pacienti, kteří do centra přicházejí. Bude popsán průběh konzultací a vyšetření páru, budou nastíněny jednotlivá vyšetření, která pár absolvuje a metody a postupy, které jsou při léčbě neplodnosti využívány.

3.5.1 Vstupní konzultace a vyšetření páru

V rámci vstupní konzultace lékař (IVF specialista) s párem konzultuje osobní a rodinnou anamnézu a dosud absolvovaná vyšetření. U žen je požadován výsledek pravidelné prohlídky od praktického gynekologa a pokud muž nebo žena chodí k jinému lékaři specialistovi, jsou vyžádány lékařské zprávy z vyšetření nebo proběhlých zákroků. V rámci konzultace jsou diskutovány možné příčiny a faktory neplodnosti a pár dostane informace o možnostech a průběhu léčby. Pokud má pár o léčbu zájem, jsou mu při další návštěvě provedena jednotlivá vyšetření.

U žen se jedná o ultrazvukové vyšetření malé pánve a gynekologické vyšetření, kdy je zjištěna poloha a tvar ženských pohlavních orgánů. Odběr hladiny pohlavních hormonů z krve se provádí většinou druhý den menstruačního cyklu a jsou zjišťovány hladiny hormonů souvisejících s plodností (folikulostimulační hormon, luteinizační hormon, estrogen, progesteron, prolaktin a další). Z krve se dále provádí testy na pohlavně přenosné choroby jako jsou hepatitida B, hepatitida C, syfilis, nebo HIV. Jako základní genetické vyšetření se provádí vyšetření karyotypu. Lze provést i doplňkové imunologické vyšetření, které zahrnuje stanovení nespecifických a specifických protilátek proti spermiím, vaječnícům a tkáni placenty.

Mezi základní vyšetření prováděná u mužů patří vyšetření spermioqramu, který je v centru Repromeda prováděn a hodnocen podle WHO manuálu Examination and processing of human semen (Vyšetření a zpracování lidského ejakulátu) (WHO 2010). Toto vyšetření se provádí z ejakulátu po dvou až tří denní pohlavní abstinenci a stanovuje se objem, pH, zkapalnění, počet a pohyblivost spermií a jejich morfologie.

Tabulka 1 zobrazuje hodnoty jednotlivých výsledků spermioqramu. U mužů se stejně jako u žen provádí vyšetření karyotypu.

Mezi rozšířená genetická vyšetření obou partnerů se řadí Panelová diagnostická analýza (PANDA), což je genetický test, který umožňuje vyšetřit mutace v genech, které zapříčiňují poruchy plodnosti, poruchy vývoje embryí, nebo jiná genetická onemocnění. Vyšetření je zaměřeno na choroby jako: cystická fibróza, spinální muskulární atrofie, nesyndromová hluchota, syndrom fragilního X, trombofilní mutace, vyšetření variant v genu pro odezvu na hormonální stimulaci a mutace v androgenním receptoru a mikródelece na chromozomu Y.

V případě, že v ejakulátu nejsou přítomny žádné spermie, se přistupuje k chirurgickému odběru testikulární tkáně z varlete (TESE – Testicular Sperm Extraction) nebo k mikrochirurgické aspiraci obsahu kanálků nadvarlete (MESA – Microchirurgical Epididymal Sperm Aspiration), které jsou prováděny v celkové anestezii. Pokud jsou jednou z těchto cest spermie nalezeny, je aspirát nebo tkáň kryokonzervována a spermie jsou později použity k oplození oocytů.

Před podstoupením léčby AR je nutné, aby pár absolvoval genetickou konzultaci s klinickým genetikem, při které je porucha plodnosti rozebrána z genetického hlediska, je také rozebrána anamnéza blízkých rodinných příslušníků a jsou zohledněny zdravotní rizika pro potomky páru.

Po proběhnutí všech potřebných vyšetření a genetických konzultací pár absolvuje další konzultace s IVF specialistou, na které jsou probírány výsledky jednotlivých vyšetření. Páru může být také doporučena změna životního stylu, například redukce váhy, omezení kouření nebo užívání potravinových doplňků na podporu tvorby a kvality spermií. V případě podezření na endometriózu je doporučena hysteroskopie nebo laparoskopické vyšetření. Čím jsou pacienti starší nebo je jejich snaha o otěhotnění delší, tím spíš se lékař snaží najít shodu mezi ním a párem a urychlit léčbu pro dosažení lepších výsledků. Nakonec je sestaven protokol pro hormonální stimulaci ženy, jsou vybrány metody oplození a případná preimplantační genetická vyšetření embryí.

3.5.2 Hormonální stimulace, odběr oocytů a odběr spermií

Pro úspěšný průběh asistované reprodukce je potřeba získat od ženy větší počet oocytů, čehož je dosaženo hormonální stimulací, která je součástí každého IVF cyklu. Injekční aplikace hormonů je prováděna samotnou pacientkou po zaškolení zdravotní sestrou a je zahájena 2.–3. den menstruačního cyklu. Hormonální stimulace probíhá přibližně 10–12 dnů a po celou dobu je velikost dozrávajících folikulů pravidelně měřena lékařem pomocí ultrazvuku (folikulometrie). Přesný den odběru oocytů (OPU – ovariální punkce) je stanoven lékařem. Při ovariální punkci je v krátké celkové anestezii za přítomnosti anesteziologa z ovarií odsáta folikulární tekutina, která je pod ultrazvukem odsávána tenkou jehlou přes poševní stěnu do zkumavek. Ty jsou předány do embryologické laboratoře, kde jsou ve folikulární tekutině vyhledány oocyty.

Ve stejný okamžik odevzdává muž v andrologické laboratoři vzorek ejakulátu, který je podle dohodnutých metod zpracován a připraven k oplození oocytů. Tentýž den dochází k oplození oocytů spermiemi.

3.5.3 Oplození oocytů spermiemi

Základní metodou oplození oocytů je konvenční oplození. Při této metodě se umístí neočištěné oocyty do misky s kultivačním médiem, přidají se k nim spermie a do druhého dne by mělo dojít k samovolnému oplození (DeCherney 1986). Tato metoda má ale relativně nízkou úspěšnost, a proto je používána zejména při vysokém počtu odebraných oocytů nebo u mladších pacientek. V dnešní době se čím dál více používají mikromanipulační techniky – intracytoplazmatické injekce spermií (ICSI – intracytoplasmatic sperm injection) nebo intracytoplazmatické injekce preselektovaných spermií (PICSI – physiological intracytoplasmatic sperm injection).

Metoda ICSI je nejpoužívanější mikromanipulační technika, při které je do každého vajíčka aktivně mikrojehlou přenesena jedna spermie. Tato metoda je nezbytná při sníženém počtu spermií nebo při jejich nedostatečné pohyblivosti, dále pak při nízkém počtu získaných oocytů, kdy je cílem vytvoření co nejvíce kvalitních embryí. PICSI je modifikovaná metoda ICSI, u které je principem vazba zralé spermie na speciálně potažený povrch Petriho misky hyaluronanem.

3.5.4 Embryotransfer, kryokonzervace a kryoembryotransfer

Oplozené oocyty se kultivují v inkubátoru při teplotě 37 °C a při 5–6% koncentraci CO₂. Pokud jsou do druhého dne oocyty oplozeny, pokračuje se v jejich kultivaci až do 5., respektive 6. dne. Vyvíjející se embrya jsou každý den kontrolována a pokud se jejich vývoj zastaví nebo se nevyvíjí dobře, jsou z kultivace vyřazena. Zpravidla 5. den je proveden přenos embrya tenkou kanylou přes děložní hrdlo přímo do dělohy ženy (embryotransfer). Na základě doporučení mezinárodních odborných společností a výboru Sekce asistované reprodukce České gynekologicko-porodnické společnosti je nejčastěji přenášeno pouze jedno embryo, aby bylo zabráněno vícečetnému těhotenství. Transfer více embryí nezvyšuje pravděpodobnost otěhotnění, pouze přináší komplikace spojené právě s vícečetným těhotenstvím jako předčasný porod nebo nízká porodní váha (Tobias et al. 2016). Nadbytečná, ale kvalitní embrya jsou zamrzána pro další použití.

Pokud je indikováno preimplantační genetické vyšetření, je z embrya 5., respektive 6. den po oplození provedena biopsie, při které je odebráno 5–10 buněk trofoblastu (vnější obal embrya), ze kterého v pozdějších fázích vývoje vznikají plodové obaly a placenta (Trávník 2018a). Taková velikost odebraného vzorku nijak neohrožuje další vývoj embrya. Biopát je odeslán na preimplantační genetické vyšetření a odbioptované embryo je kryokonzervováno, dokud není znám výsledek vyšetření. Pomocí genetických vyšetření je možno ověřit normální počet chromozomů v buňkách embrya, vyloučit monogenně přenosná genetická onemocnění (cystická fibróza, Marfanův syndrom, ...) nebo odhalit přítomnost nebalancované translokace nebo jiné strukturní změny na chromozomech. Pokud je embryo vhodné k transferu, je rozmrazeno a transferováno po hormonální přípravě do dělohy pacientky (kryoembryotransfer). V dnešní době je používaná metoda kryokonzervace (vitifikace), která v podstatě nepoškozuje buňky v embryu a ty jsou pak po opětovném rozmrazení v dobrém stavu. Celý proces tedy nemá vliv na kvalitu embryí (Rienzi et al. 2017).

Výhodou kryokonzervace všech embryí i bez preimplantačního genetického vyšetření je, že lze dosáhnout lepší připravenosti sliznice dělohy na přijetí embrya v dalším z menstruačních cyklů, než je tomu ve stimulovaném cyklu a zároveň je nižší riziko vzniku ovariálního hyperstimulačního syndromu (Wong et al. 2014).

3.5.5 Darování pohlavních buněk

Léčbu darovanými buňkami podstupují páry, které nejsou schopny dosáhnout těhotenství za využití svých vlastních pohlavních buněk. Kromě samostatného darování oocytů a spermií lze darovat celá embrya pro tento účel vytvořená. Darování pohlavních buněk je ze zákona vždy anonymní ve všech směrech, tedy vzájemně mezi anonymním dárcem a neplodným párem, a zároveň mezi anonymním dárcem a dítětem narozeným z asistované reprodukce (Česko 2011b).

U žen je indikací pro darování oocytů absence vaječnicků, předčasné selhání jejich činnosti například po chemoterapii nebo radioterapii u onkologických pacientek, opakovaně získaný malý počet oocytů při punkci nebo jejich nízká kvalita případně opakované selhání fertilizace, těžké formy ovariální endometriózy nebo genetická indikace, která není řešitelná pomocí preimplantačního genetického testování.

U mužů je indikací pro darování spermií porucha tvorby spermií, vysoce patologický spermioqram, opakované selhání fertilizace, poškození spermií chemoterapií nebo radioterapií nebo genetické vady, které nejsou řešitelné metodami preimplantačního genetického testování.

4 Materiál a metody

Retrospektivní komparativní analýza se zabývala daty pacientů, kteří zahájili cyklus léčby v roce 2018 v centru asistované reprodukce Repromeda. Za začátek cyklu bylo považováno datum ovariální punkce. Pokud některé páry absolvovaly ve zkoumaném období více cyklů, byly ve výsledném souboru uvedeny víckrát. Analýza však vychází z výsledků jednotlivých cyklů, proto v případě, že pár podstoupil několik cyklů, je každý cyklus uveden zvlášť.

Data pro analýzu byla získána z programu SmartMEDIX. Tento program je využíván pro zápis všech dat o pacientech, kteří absolvují jakékoli vyšetření nebo léčbu na klinice Repromeda. Program zároveň umožňuje získávání souhrnných dat, která mohou být využívána pro hodnocení úspěšnosti kliniky, pro lepší vizualizaci její činnosti za uplynulá období nebo vytváření vizí do dalších let.

Cílem této analýzy bylo zaměřit se na páry, které k léčbě pomocí asistované reprodukce využívají pouze vlastní pohlavní buňky a oplození oocytů bylo provedeno pomocí metod ICSI nebo PICSI. V prvním kroku byly vyčleněny všechny tyto ovariální punkce, které proběhly v roce 2018. Cykly s darovanými oocyty, spermiemi a embryi musely být pro konečný soubor pacientů vyřazeny, jelikož by mohly zkreslovat konečné výsledky. Vybraná data byla seřazena podle data ovariální punkce, a kromě zkoumaných faktorů neplodnosti byly do přehledu doplněny parametry důležité pro výpočet úspěšnosti AR – počet získaných oocytů při ovariální punkci, počet zralých oocytů vhodných k oplození, počet oplozených oocytů, počet blastocyst vhodných k embryotransferu, počet embryotransferů, dosažená klinická gravidita a porod.

4.1 Zkoumané parametry

4.1.1 Věk

Pacienti byli rozděleni na základě věku, kterého dosáhli v době zahájení cyklu, do několika věkových kategorií. Kategorie byly vybrány na základě poznatků z literatury. Ženy byly rozděleny do 3 skupin, ≤ 34 let, 35–39 let a ≥ 40 let, muži do dvou věkových skupin, ≤ 40 let a ≥ 41 let.

4.1.2 BMI

V ordinaci lékaře sestra zvažila a změřila každou ženu. Na základě těchto hodnot byla vypočítána hodnota BMI. U mužů nebyl tento parametr zjišťován.

Velikost hodnot BMI u zkoumaného souboru byla rozdělena podle Queteletova indexu tělesné hmotnosti, a to jako:

- $\leq 16,50$ těžká podváha,
- 16,51–18,49 podváha,
- 18,50–25 normální váha,
- $\leq 25,01$ –30 nadváha,
- $\geq 30,01$ obezita.

4.1.3 Kouření

Informace o tom, zda jsou žena nebo muž kuřáci, byla zjištěna při první konzultaci s lékařem na klinice AR. Tento parametr je součástí osobní anamnézy každého pacienta. Za kouření bylo považováno kromě kouření cigaret i kouření dýmek, doutníků a různých druhů elektronických cigaret.

Délka kouření ani vykouřené množství za den nebyly zohledňovány, stejně jako jestli byli pacienti bývalí kuřáci. Pro potřeby analýzy byl zkoumaný soubor rozdělen pouze do skupin – kouří, nekouří.

4.1.4 Délka snahy o otěhotnění

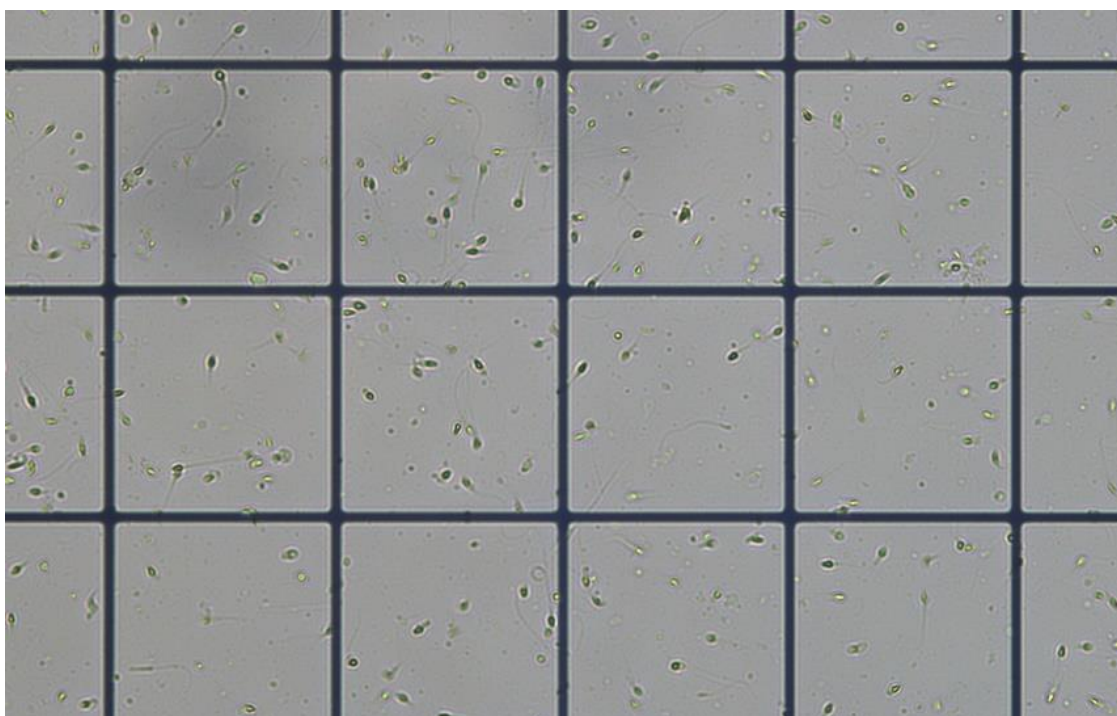
Doba, po jakou se páry snažily o otěhotnění byla zjištěna při první konzultaci s lékařem na klinice asistované reprodukce. Tento parametr je součástí osobní anamnézy každého pacienta. Pro lepší uchopení a výpočet úspěšnosti byla délka snahy u zkoumaného souboru dělena po půl roce.

4.1.5 Spermioqram

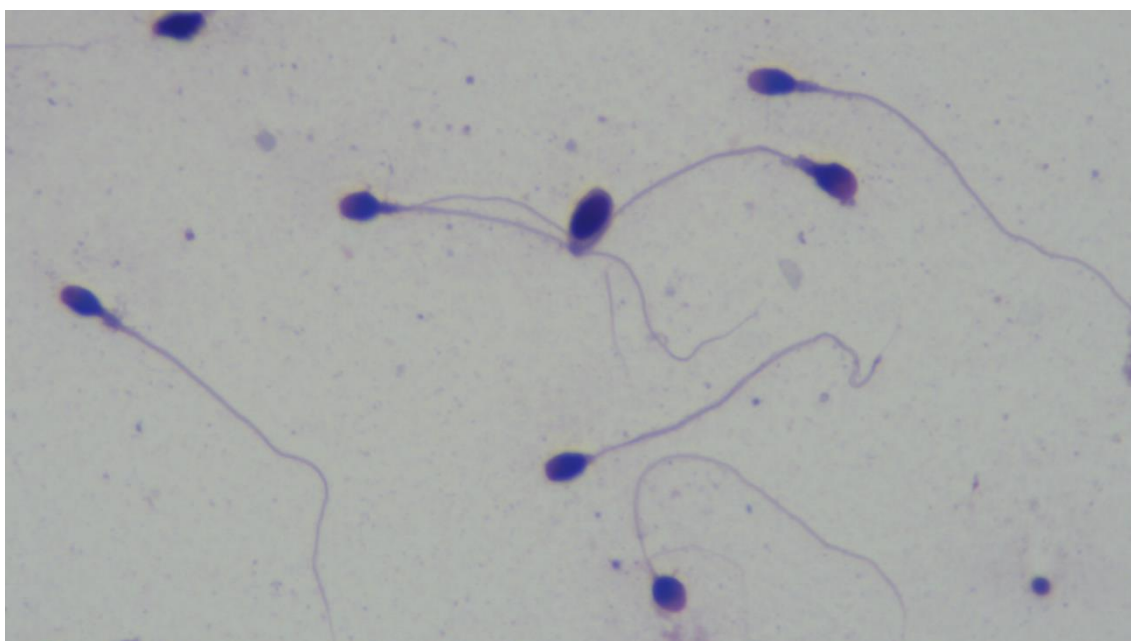
Výsledky spermioqramu byly získány z vyšetření ejakulátu v andrologické laboratoři, který byl získán masturbací. Vyšetření ejakulátu proběhlo v rámci zpracování spermií k oplození vajíček v den ovariální punkce. Spermioqram byl vyhodnocen podle manuálu WHO Examination and processing of human semen (WHO 2010) a výsledek byl stanoven na základě vyhodnocení daných parametrů. Hodnocení koncentrace a pohybu spermií bylo provedeno pomocí Maklerovy komůrky v mikroskopu s použitím objektivu 10x20 (Obrázek 2). Morfologie spermií byla hodnocena jako obarvený nátěr na podložním skle s použitím imerzního objektivu 10x100 (Obrázek 3).

Muži byly rozděleni do následujících skupin podle výsledku vyšetření:

- N – normozoospermie,
- A – astenozoospermie,
- T – teratozoospermie,
- O – oligozoospermie,
- OA – oligoastenozoospermie,
- AT – astenoteratozoospermie,
- OT – oligoteratozoospermie,
- OAT – oligoastenoteratozoospermie,
- K – kryptozoospermie,
- TESE – chirurgické získání spermií z varlete (testicular sperm extraction).



Obrázek 2: Hodnocení koncentrace a pohybu spermií v Maklerově komůrce (fotografie z archivu centra AR Repromeda, foceno na mikroskopu Nikon ECLIPSE E200, zvětšení 10x20)



Obrázek 3: Morfologické hodnocení nátěru ejakulátu na podložním skle, barveno barvicí metodou Diff-Quick (fotografie z archivu centra AR Repromeda, foceno na mikroskopu Nikon ECLIPSE E200, zvětšení 10x100, pozorováno pod imerzním objektivem)

Tabulka 1: Hodnoty pro hodnocení parametrů spermioqramu dle WHO

	Objem ejakulátu [ml]	Celkový počet spermií [10 ⁶]	Koncentrace spermií [10 ⁶ /ml]	Celkový pohyb spermií [%]	Progresivní pohyb spermií [%]	Morfologie spermií [%]
N	≥1,5	≥39	≥15	≥40	≥32	≥4
A	≥1,5	≥39	≥15	<40	<32	≥4
T	≥1,5	≥39	≥15	≥40	≥32	<4
O	≥1,5	<39	<15	≥40	≥32	≥4
OA	≥1,5	<39	<15	<40	<32	≥4
AT	≥1,5	≥39	≥15	<40	<32	<4
OT	≥1,5	<39	<15	≥40	≥32	<4
OAT	≥1,5	<39	<15	<40	<32	<4
K	spermie nalezeny až po centrifugaci					
TESE	spermie nalezeny po chirurgickém odběru z varlete					

Legenda: šedě vyšrafovaná pole značí snížení daného parametru pod hranici normy; hodnocení viz výše.

4.1.6 Syndrom polycystických ovarii

Syndrom polycystických ovarii byl diagnostikován na základě výsledku vyšetření hladiny AMH v krvi a podle ultrazvukového nálezu na vaječnicích. Tato diagnóza byla stanovena IVF specialistou nebo odesílajícím gynekologem a IVF specialistou pouze potvrzena.

4.1.7 Endometrióza

Diagnóza endometriózy byla buď zjištěna a potvrzena registrujícím gynekologem a žena poskytla výsledky vyšetření při první konzultaci s lékařem jako součást osobní anamnézy, nebo byla žena při podezření odeslána na vyšetření, kterým byla endometrióza potvrzena (laparoskopie nebo hysteroskopie). Řada žen, které trpí endometriózou, však nemusí trpět klinickými příznaky, které jsou s ní spojeny. U takových žen nevzniká podezření na endometriózu a nemusí u nich být diagnostikována.

4.1.8 Odběr oocytů, oplození a kultivace embryí

Po hormonální stimulaci byly v den ovariální punkce ženám v celkové anestezii odebrány oocyty, které byly očištěny od kumulární masy a byla vyhodnocena jejich zralost. Ze všech oocytů byly pro oplození vybrány zralé oocyty v metafázi II (MII). Nezralé oocyty byly z dalšího zpracování vyřazeny.

Oocyty MII byly pomocí metody ICSI nebo PICSI oplozeny spermii a kultivovány při teplotě 37 °C a 5–6% koncentraci CO₂, 16–20 hodin po oplození byly oocyty prohlédnuty a byly hodnoceny známky oplození – vytvoření samčího a samičího prvojádra (2PN). Neoplozené nebo neregulérně oplozené oocyty byly z kultivace vyřazeny a kultivace pokračovala do 5. respektive 6. dne.

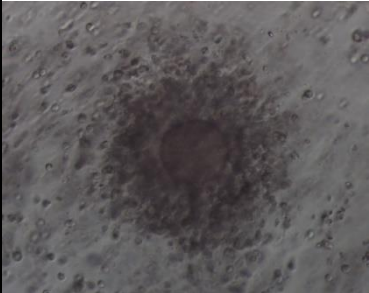
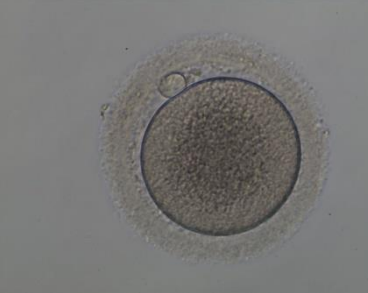





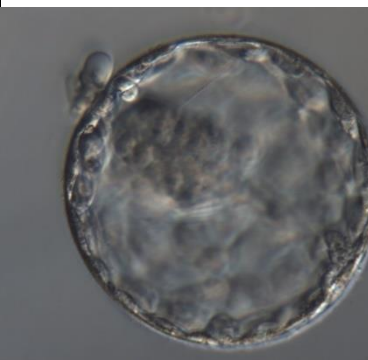
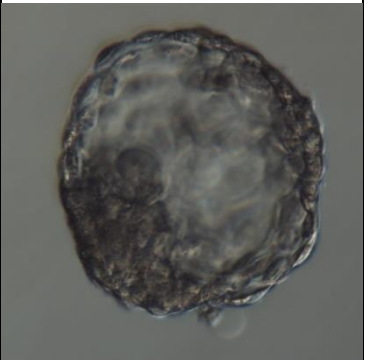
4.1.9 Embryotransfer, klinická gravidita a porod

Vývoj embrya byl průběžně sledován a 5. nebo 6. den bylo vyhodnoceno, zda se embryo vyvinulo do stádia blastocysty (BC). Nejvyšší kvalita blastocysty byla 5. den transferována a zbylá kvalitní embrya byla kryokonzervována. V případě, že bylo indikováno preimplantační genetické vyšetření embryí, byly 5. nebo 6. den blastocysty odbioptovány a kryokonzervovány. V tomto případě byl embryotransfer proveden až na základě výsledků vyšetření preimplantační genetické diagnostiky. Vývojová stádia oocytu a embrya zobrazuje a popisuje Tabulka 2.

Čtrnáct dní po embryotransferu byl proveden těhotenský test z moči. Pokud byl výsledek pozitivní, byla 15.–17. den po embryotransferu potvrzena biochemická gravidita stanovením hladiny choriového gonadotropinu (hCG) v krvi. Klinická gravidita byla potvrzena 6.–7. týden po embryotransferu pomocí ultrazvuku, při kterém byla hodnocena přítomnost gestačního vaku v děloze. Po potvrzení klinické gravidity ženy absolvovaly ještě jedno ultrazvukové vyšetření, při kterém byla potvrzena akce srdeční. Poté byly pacientky předány do péče registrujícího gynekologa nebo do těhotenské poradny.

Pacientky byly požádány, aby výsledek těhotenství nahlásily centru Repromeda. Zároveň byly asi měsíc po termínu porodu aktivně kontaktovány a byl u nich výsledek těhotenství zjišťován.

Tabulka 2: Fáze vývoje oocytu od chvíle odběru při ovariální punkci po 6. den vývoje¹

Den odběru oocytů Oocyt v kumulu	Den odběru oocytů Oocyt v metafázi II (MII)	Den 1 Oplozený oocyt (2PN)
		
Den 2 2buněčné embryo	Den 2 4buněčné embryo	Den 3 8buněčné embryo
		
Den 4 Kompaktní morula (KM)	Den 5 Expandovaná blastocysta (EBC)	Den 6 Zone free blastocysta (NBC)
		

¹ Fotografie byly pořízeny v centru asistované reprodukce Repromeda s použitím invertovaného mikroskopu Nikon ECLIPSE Ti2, zvětšení 10x20).

4.2 Parametry úspěšnosti asistované reprodukce

Pomocí výpočtů, kterými lze vyhodnotit procentuální úspěšnost AR, byl rozlišen a vyhodnocen vliv jednotlivých faktorů neplodnosti (skupin faktorů neplodnosti) na úspěšnost AR.

Výsledky, které byly využity pro výpočet úspěšnosti byly následující:

- počet oocytů, které byly získány při ovariální punkci,
- počet zralých oocytů, které byly oplozovány spermii (MII),
- počet oocytů, které byly do druhého dne oplozeny (2PN),
- počet všech embryí, která dosáhla stádia blastocysty (BC),
- počet blastocyst vhodných k transferu (blastocysty dostatečné kvality/s normálním výsledkem po genetickém testování),
- počet transferů,
- dosažení klinické gravidity,
- porod živého plodu.

Parametr podíl zralých oocytů je podíl oocytů MII k počtu odebraných oocytů při ovariální punkci.

$$\text{podíl zralých oocytů} = \frac{\text{počet MII}}{\text{počet získaných oocytů}}$$

Pomocí parametru fertilization rate (FR) je hodnocena úspěšnost oplozených oocytů. Je definován jako poměr počtu oplozených oocytů (2PN) k počtu zralých oplozovaných oocytů (MII).

$$FR = \frac{\text{počet oplozených 2PN}}{\text{počet oplozovaných MII}}$$

Utilization blastocyst rate (UBR) je parametr, pomocí kterého je hodnocena úspěšnost vzniku kvalitní blastocysty vhodné k embryotransferu (ET) nebo ke kryokonzervaci. Je definován jako poměr počtu blastocyst vhodných k ET nebo ke kryokonzervaci k počtu oplozených oocytů (2PN).

$$UBR = \frac{\text{počet blastocyst k ET/KK}}{\text{počet oplozených 2PN}}$$

Pregnancy rate (PR) je parametr, pomocí kterého je hodnoceno dosažení klinické gravidity, tedy potvrzení těhotenství po embryotransferu za pomoci ultrazvuku. Je definován jako poměr počtu potvrzených gravidit k počtu zahájených cyklů. Kumulativní PR je potom poměr počtu gravidit a součtu všech embryotransferů pacientky v rámci jednoho léčebného cyklu.

$$PR = \frac{\text{počet potvrzených gravidit}}{\text{počet zahájených cyklů}}$$

$$PR_{\text{kumulativní}} = \frac{\text{počet potvrzených gravidit}}{\text{počet všech embryotransferů}}$$

Posledním parametrem hodnocení úspěšnosti je take home baby rate (THBR), tedy počet narozených dětí. Je definován jako poměr počtu narozených dětí k počtu všech zahájených cyklů.

$$THBR = \frac{\text{počet narozených dětí}}{\text{počet zahájených cyklů}}$$

4.3 Statistická analýza

Výsledky byly zpracovány pomocí popisné statistiky a pomocí statistické analýzy. Tou byla zkoumána závislost mezi parametry úspěšnosti AR a jednotlivými rizikovými faktory (věk, BMI, kouření, délka snahy, spermioqram, PCOS, endometrióza). Nezávislost vypočtených dat byla testována pomocí kategoriální analýzy (Anděl 2011). Za statisticky významnou byla považována hodnota $p < 0,05$. Za statisticky velmi významnou byla považována hodnota $p < 0,01$.

$$\text{Testovací kritérium: } \chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^s \frac{\left(\frac{n_{i,j} \cdot n_{\bullet,j}}{n} \right)^2}{\frac{n_{i,\bullet} \cdot n_{\bullet,j}}{n}}$$

$$\text{Kde: } n_{i,\bullet} = \sum_{j=1}^s n_{i,j}, n_{\bullet,j} = \sum_{i=1}^r n_{i,j}, n = n_{\bullet,\bullet} = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^s n_{i,j}$$

$$\text{Doplňk kritického oboru: } \bar{W}_\alpha = \langle 0, \chi_{1-\alpha}^2(k) \rangle,$$

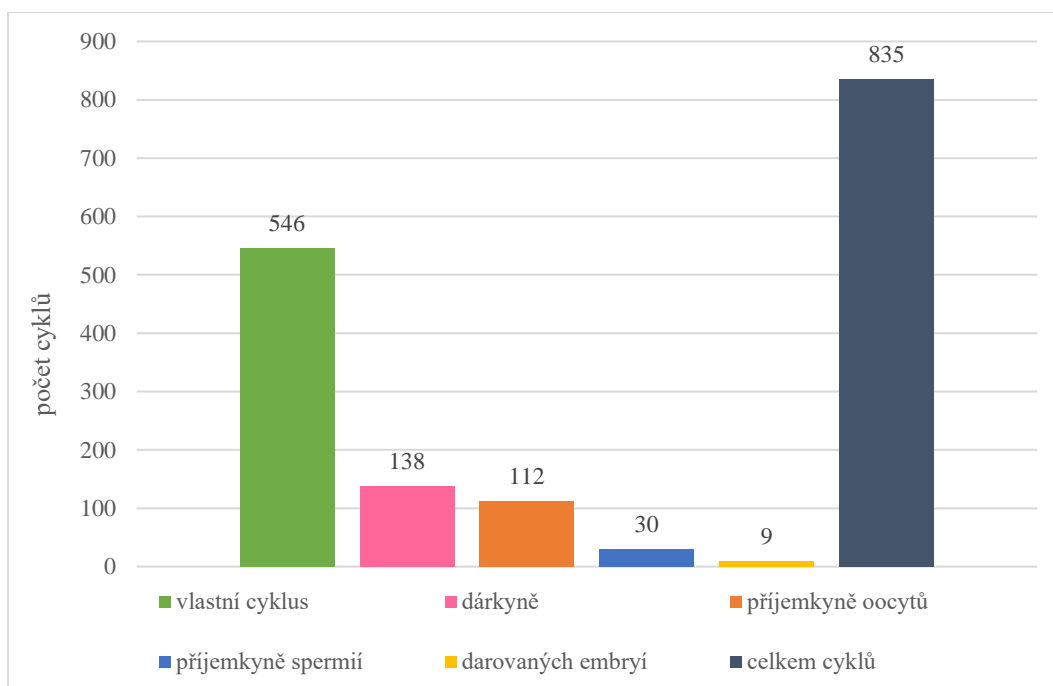
$$\text{kde } k = (r - 1)(s - 1) \text{ a } \alpha = 0,05 \text{ nebo } \alpha = 0,01.$$

H_0 : Zkoumaný parametr úspěšnosti asistované reprodukce nezávisí na zkoumaném rizikovém faktoru.

H_A : Zkoumaný parametr úspěšnosti asistované reprodukce závisí na zkoumaném rizikovém faktoru.

5 Výsledky a diskuse

V roce 2018 v centru AR Repromeda proběhlo celkem 835 cyklů asistované reprodukce. Ze všech cyklů bylo 546 s vlastními buňkami párů (tzv. partnerské darování), 138 cyklů dárkyň oocytů, 112 cyklů příjemkyň oocytů, 30 cyklů příjemkyň spermií a 9 cyklů darovaných embryí. Grafické znázornění a počty všech cyklů provedených v centru AR Repromeda jsou uvedeny níže (Graf 2). Pro hodnocení úspěšnosti metod AR byly použity pouze výsledky vlastních cyklů.



Graf 2: Počet všech cyklů v roce 2018, které proběhly v centru asistované reprodukce Repromeda

Tabulka 3: Úspěšnost dosažení klinické gravidity a porodu u cyklů s vlastními buňkami v rámci roku 2018 bez ohledu na rizikové faktory

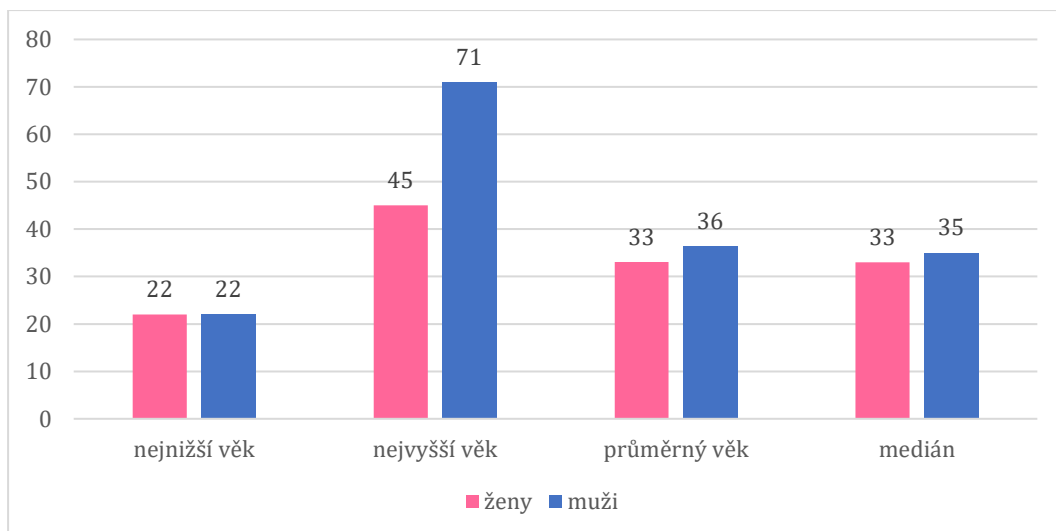
Úspěšnost všech cyklů	Rate	%
PR	0,425 (232/546)	42,5
THBR	0,386 (211/546)	38,6

V České republice od roku 2007 do roku 2017 vzrostl počet center asistované reprodukce z 26 na 43. Stejně tak se více než zdvojnásobil celkový počet provedených cyklů ze 17 682 v roce 2007 na 42 773 v roce 2017 (Řežábek & Pohlová, 2019). Narůstající zájem o asistovanou reprodukci dokazuje i počet celkově provedených cyklů v centru AR Repromeda, které vzrostly z 370 provedených cyklů v roce 2009 jak s vlastními, tak s darovanými buňkami, na 835 těchto cyklů v roce 2018. Analýza dat v této práci byla provedena pouze u cyklů s vlastními pohlavními buňkami, kterých proběhlo v roce 2018 546.

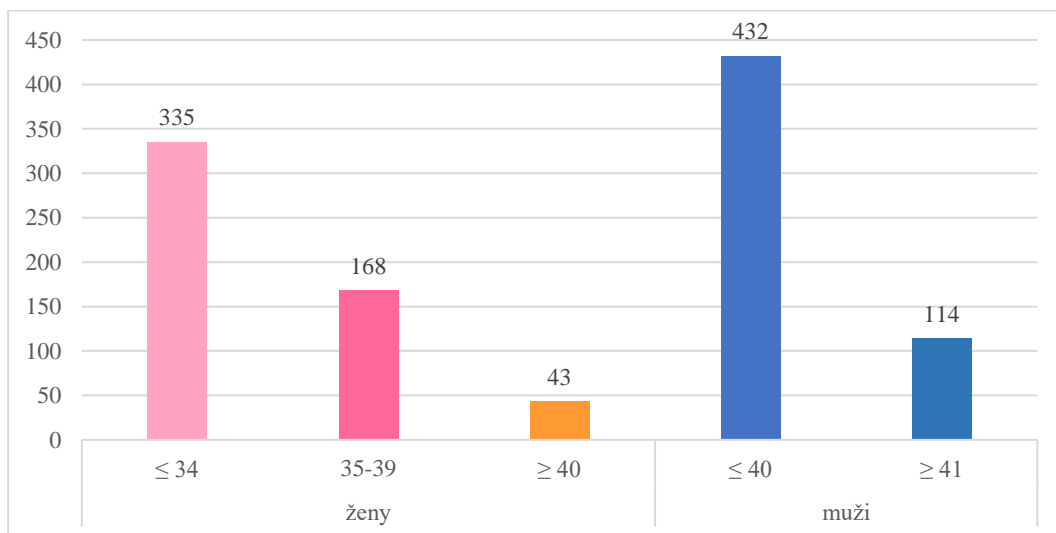
V rámci České republiky bylo v roce 2017 z 15 428 cyklů potvrzeno 3 334 klinických gravidit, což je 21,6% úspěšnost. Porodů bylo potvrzeno 1 977, což znamená 12,8% úspěšnost (Řežábek & Pohlová, 2019). Úspěšnost dosažení klinického těhotenství a porodu v centru AR Repromeda u párů, které využívají vlastní pohlavní buňky bez ohledu na přítomnost rizikových faktorů v roce 2018 je uvedena v Tabulka 3. Vyšší úspěšnost ve zkoumaném souboru může být dána využitím dat z cyklů s vlastními pohlavními buňkami. Celorepublikově jsou hodnoceny všechny proběhnuté cykly, tedy i ty s darovanými pohlavními buňkami, které častěji absolvují starší ženy a výsledek může být ovlivněn věkem. Centrum AR Repromeda také na rozdíl od jiných center provádí v relativně velké míře preimplantační genetické testování u embryí, což výrazně zvyšuje celkovou úspěšnost.

5.1 Věk

Nejnižší a nejvyšší věk žen a mužů, jejich průměrný věk a medián jsou uvedeny níže (Graf 3). Ženy a muži byly rozděleny do kategorií podle věku (Graf 4).



Graf 3: Rozložení věku ve zkoumaném souboru mezi ženami a muži



Graf 4: Celkový počet žen a mužů ze zkoumaného souboru, rozdělený do věkových kategorií

Tabulka 4: Podíl zralých oocytů ze všech získaných oocytů v závislosti na věku žen

Podíl zralých oocytů			
	Věkové skupiny	Podíl zralých oocytů	%
Ženy	≤34	0,699 (3452/4941)	69,9
	35–39	0,685 (1263/1843)	68,5
	≥40	0,667 (196/294)	66,7

$$\chi^2 = 2,192, \bar{W}_{0,05} = (0; 5,991), \chi^2 \in \bar{W}_{0,05}.$$

H_0 se nezamítá, tedy nelze vyloučit, že podíl zralých oocytů není závislý na věku žen.

Tabulka 5: Úspěšnost oplození oocytů v závislosti na věku žen

Fertilization Rate			
	Věkové skupiny	FR	%
Ženy	≤34	0,760 (2625/3452)	76,0
	35–39	0,770 (972/1263)	77,0
	≥40	0,786 (154/196)	78,6

$$\chi^2 = 0,974, \bar{W}_{0,05} = (0; 5,991), \chi^2 \in \bar{W}_{0,05}.$$

H_0 se nezamítá, tedy nelze vyloučit, že fertilization rate není závislý na věku žen.

Tabulka 6: Úspěšnost oplození oocytů v závislosti na věku mužů

Fertilization Rate			
	Věkové skupiny	FR	%
Muži	≤40	0,759 (3107/4091)	75,9
	≥41	0,785 (644/820)	78,5

$$\chi^2 = 2,539, \bar{W}_{0,05} = (0; 3,814), \chi^2 \in \bar{W}_{0,05}.$$

H_0 se nezamítá, tedy nelze vyloučit, že fertilization rate není závislý na věku mužů.

Tabulka 7: Úspěšnost zisku kvalitní blastocysty v závislosti na věku žen

Utilization Blastocyst Rate			
	Věkové skupiny	UBR	%
Ženy	≤34	0,509 (1337/2625)	50,9
	35–39	0,456 (443/972)	45,6
	≥40	0,377 (58/154)	37,7

$$\chi^2 = 24,491, \bar{W}_{0,05} = (0; 5,991), \chi^2 \notin \bar{W}_{0,05}.$$

H_0 se zamítá, tedy utilization blastocyst rate je závislý na věku žen.

$$\chi^2 = 24,491, \bar{W}_{0,01} = (0; 9,210), \chi^2 \notin \bar{W}_{0,01}.$$

H_0 se zamítá i na vyšší hladině statistické významnosti, utilization blastocyst rate je závislý na věku žen.

Tabulka 8: Úspěšnost zisku kvalitní blastocysty v závislosti na věku mužů

Utilization Blastocyst Rate			
	Věkové skupiny	UBR	%
Muži	≤40	0,491 (1524/3107)	49,1
	≥41	0,488 (314/644)	48,8

$$\chi^2 = 0,018, \bar{W}_{0,05} = (0; 3,814), \chi^2 \in \bar{W}_{0,05}.$$

H_0 se nezamítá, tedy nelze vyloučit, že utilization blastocyst rate není závislý na věku mužů.

Tabulka 9: Úspěšnost dosažení klinické gravidity v závislosti na věku žen

Pregnancy Rate			
	Věkové skupiny	PR	%
Ženy	≤34	0,555 (186/335)	55,5
	35–39	0,268 (45/168)	26,8
	≥40	0,02 (1/9)	2,00

$$\chi^2 = 41,611, \bar{W}_{0,05} = (0; 5,991), \chi^2 \notin \bar{W}_{0,05}.$$

H_0 se zamítá, tedy pregnancy rate je závislý na věku žen.

$$\chi^2 = 41,611, \bar{W}_{0,01} = (0; 9,210), \chi^2 \notin \bar{W}_{0,01}.$$

H_0 se zamítá i na vyšší hladině statistické významnosti, pregnancy rate je závislý na věku žen.

Tabulka 10: Úspěšnost dosažení klinické gravidity v závislosti na věku mužů

Pregnancy Rate			
	Věkové skupiny	PR	%
Muži	≤40	0,449 (194/432)	44,9
	≥41	0,333 (38/114)	33,3

$$\chi^2 = 5,745, \bar{W}_{0,05} = (0; 3,814), \chi^2 \in \bar{W}_{0,05}.$$

H_0 se nezamítá, tedy nelze vyloučit, že pregnancy rate není závislý na věku mužů.

Tabulka 11: Úspěšnost porodu v závislosti na věku žen

Take Home Baby Rate			
	Věkové skupiny	THBR	%
Ženy	≤34	0,501 (168/335)	50,1
	35–39	0,250 (42/168)	25,0
	≥40	0,02 (1/43)	2,00

$$\chi^2 = 55,814, \bar{W}_{0,05} = (0; 5,991), \chi^2 \notin \bar{W}_{0,05}.$$

H_0 se zamítá, tedy take home baby rate je závislý na věku žen.

$$\chi^2 = 55,814, \bar{W}_{0,01} = (0; 9,210), \chi^2 \notin \bar{W}_{0,01}.$$

H_0 se zamítá i na vyšší hladině statistické významnosti, tedy take home baby rate je závislý na věku žen.

Tabulka 12: Úspěšnost porodu v závislosti na věku mužů

Take Home Baby Rate			
	Věkové skupiny	THBR	%
Muži	≤40	0,409 (177/432)	40,9
	≥41	0,298 (34/114)	29,8

$$\chi^2 = 5,439, \bar{W}_{0,05} = (0; 3,814), \chi^2 \in \bar{W}_{0,05}.$$

H_0 se nezamítá, tedy nelze vyloučit, že take home baby rate není závislý na věku mužů.

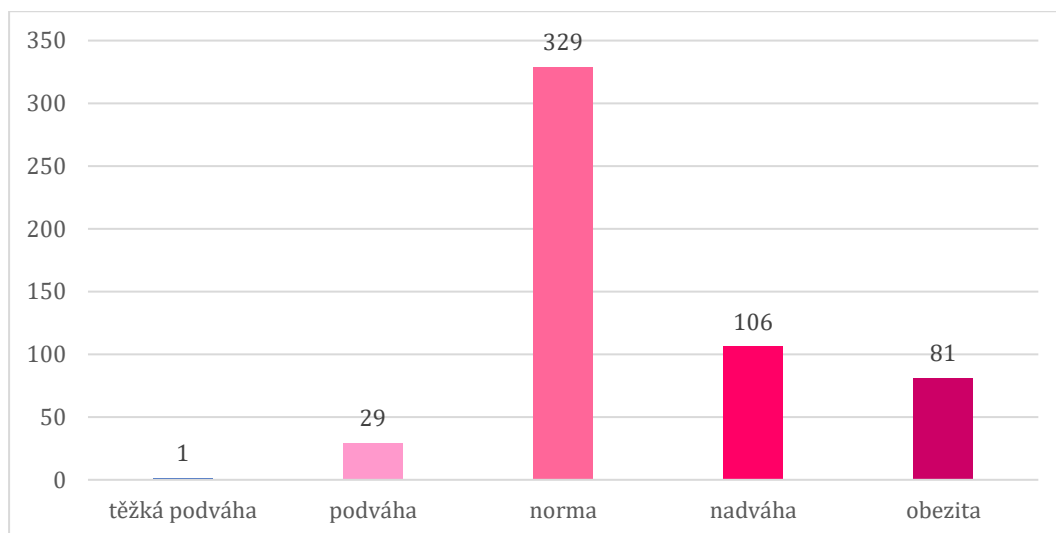
Ve zkoumaném souboru se vyskytovaly ženy i muži od 22 let, což odráží fakt, že hranice pro hrazení léčby AR pojišťovnou je 22 let (Česko 2015). Nejstarší ženy dosáhly věku 45 let, což souvisí s tím, že ženy mohou podstoupit asistovanou reprodukci pouze do 49 roku věku, (Česko 2011b) a zároveň starší ženy většinou nepodstupují asistovanou reprodukci s vlastními buňkami, protože už nemají dostatečnou ovariální rezervu. U mužů není nastavena žádná horní věková hranice pro absolvování léčby.

Úspěšnost zisku zralých oocytů ze všech odebraných oocytů se se zvyšujícím se věkem žen snižovala, avšak rozdíl se neukázal být jako statisticky významný (Tabulka 4). Fertilization rate se mezi skupinami žen neukázal statisticky významný, dokonce se se vzrůstajícím věkem mírně zvyšoval (Tabulka 5). Tento nevýznamný rozdíl mohl být zapříčiněn použitím pokročilých technik asistované reprodukce jako jsou ICSI nebo PICSI, které byly provedeny v rámci všech cyklů. Při jejich použití bývá oplozeno téměř 80 % oocytů bez zavislosti na dalších faktorech (Trávník 2018b), což dokazují i výsledky FR u mužů, kde ve skupině do 40 let bylo dosaženo 75,9% úspěšnosti a ve skupině nad 41 let 78,5% (Tabulka 6). UBR se mezi věkovými skupinami žen lišil dokonce na vyšší hladině statistické významnosti (Tabulka 7). Tento statisticky významný rozdíl potvrzuje hypotézu že u starších žen dochází ke snižování kvality oocytů a tedy k poruše vývoje embrya do stádia kvalitní blastocysty (Cimadomo et al. 2018). U mužů nebyl v parametru UBR zaznamenán statisticky významný rozdíl (Tabulka 8). U úspěšnosti dosažení klinické gravidity (PR) i porodu (THBR) se věk pacientek se ukázal být statisticky významný i na vyšší hladině statistické významnosti (Tabulka 9 a Tabulka 11). Tento fakt byl potvrzen i studií Zhanga a kolektivu, kteří prokázali sníženou úspěšnost v dosažení těhotenství u starších žen (Zhang et al. 2020). U mužů byl sice sledován rozdíl mezi věkovými skupinami u PR i u THBR, nebyl však statisticky významný (Tabulka 10 a Tabulka 12). Lze říct, že věk muže nehraje v těchto případech žádnou roli, což potvrzuje například studie Lai a kolektivu, kteří ve své studii muže rozdělili také do skupin do 40 a nad 40 let a nezjistili signifikantní vliv mužského věku na úspěšnost AR (Lai et al. 2018). Stejně tak potvrdili spíš vliv věku ženy jak na počet získaných oocytů, tak na celkovou úspěšnost AR.

5.2 BMI

Ženy byly rozděleny do jednotlivých kategorií podle hodnoty jejich BMI (Graf 5). Nejvíce žen bylo zařazeno do kategorie norma. Nejnižší zjištěná hodnota BMI byla 16,3, nejvyšší potom 47,75. Průměrná hodnota BMI byla 24,81, medián 23,55.

U mužů nebyl tento parametr zjišťován.



Graf 5: Počty žen v jednotlivých kategoriích BMI

Tabulka 13: Úspěšnost oplození oocytů v závislosti na BMI žen

Fertilization Rate		
Kategorie	FR	%
Těžká podváha	0,750 (12/16)	75,0
Podváha	0,819 (185/226)	81,9
Norma	0,755 (2233/2958)	75,5
Nadváha	0,774 (749/968)	77,4
Obezita	0,770 (572/743)	77,0

$$\chi^2 = 5,758, \bar{W}_{0,05} = (0; 9,488), \chi^2 \in \bar{W}_{0,05}.$$

H_0 se nezamítá, tedy nelze vyloučit, že fertilization rate není závislý na BMI žen.

Tabulka 14: Úspěšnost zisku kvalitní blastocysty v závislosti na BMI žen

Utilization Blastocyst Rate		
Kategorie	UBR	%
Těžká podváha	0,500 (6/12)	50,0
Podváha	0,600 (111/185)	60,0
Norma	0,500 (1114/2233)	50,0
Nadváha	0,658 (347/749)	65,8
Obezita	0,455 (260/572)	45,5

$$\chi^2 = 14,683, \bar{W}_{0,05} = \langle 0; 9,488 \rangle, \chi^2 \notin \bar{W}_{0,05}.$$

H_0 se zamítá, tedy utilization blastocyst rate je závislý na BMI žen.

$$\chi^2 = 14,683, \bar{W}_{0,01} = \langle 0; 13,276 \rangle, \chi^2 \notin \bar{W}_{0,01}.$$

H_0 se zamítá i na vyšší hladině statistické významnosti, tedy nelze vyloučit, že utilization blastocyst rate je závislý na BMI žen.

Tabulka 15: Úspěšnost dosažení klinické gravidity v závislosti na BMI žen

Pregnancy Rate		
Kategorie	PR	%
Těžká podváha	0 (0/1) ²	0
Podváha	0,345 (10/29)	34,5
Norma	0,407 (134/329)	40,7
Nadváha	0,472 (50/106)	47,2
Obezita	0,469 (38/81)	46,9

$$\chi^2 = 2,774, \bar{W}_{0,05} = \langle 0; 7,815 \rangle, \chi^2 \in \bar{W}_{0,05}.$$

H_0 se nezamítá, tedy nelze vyloučit, že pregnancy rate není závislý na BMI žen.

² Z důvodu nedostatku dat vyloučeno z testu nezávislosti.

Tabulka 16: Úspěšnost porodu v závislosti na BMI žen

Take Home Baby Rate		
Kategorie	THBR	%
Těžká podváha	0 (0/1) ²	0
Podváha	0,345 (10/29)	34,5
Norma	0,374 (123/329)	37,4
Nadváha	0,415 (44/106)	41,5
Obezita	0,419 (34/81)	41,9

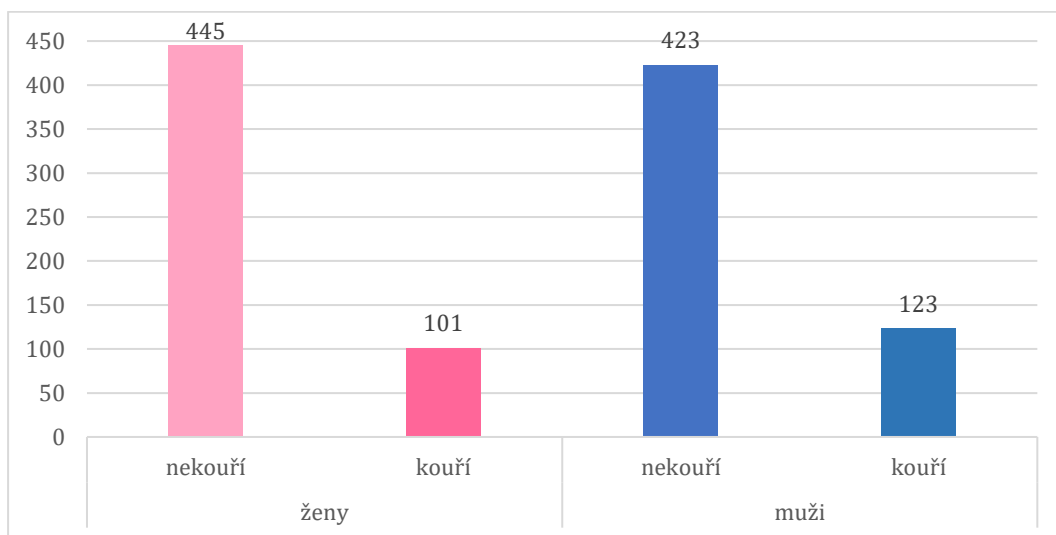
$$\chi^2 = 1,176, \bar{W}_{0,05} = (0; 7,815), \chi^2 \in \bar{W}_{0,05}.$$

H_0 se nezamítá, tedy nelze vyloučit, že take home baby rate není závislý na BMI žen.

Prevalence nadváhy a obezity u žen v dospělé populaci v České republice v roce 2014 byla 49 % (Eurostat 2020), ve zkoumaném souboru prevalence dosáhla 34 %. Zjištěná nižší prevalence může být zapříčiněna věkově omezenou skupinou žen, vyšších hodnot BMI dosahují starší ženy, které se v souboru nevyskytují (Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky 2010). Bylo zjištěno, že na parametr FR nemá hodnota BMI ženy statisticky významný vliv, dokonce se úspěšnost ukázala být mírně vyšší u žen s nadváhou a obezitou a u žen s podváhou (Tabulka 13). Rozdíl dokonce i na vyšší hladině statistické významnosti byl pozorován v úspěšnosti zisku kvalitní blastocysty, kde nejmenší procentuální úspěšnost zisku blastocysty byla pozorována u obézních žen, a naopak nejvyšší u žen s nadváhou (Tabulka 14). Nadváha může být spojena s výskytem PCOS (Mu et al. 2019), přičemž tyto ženy mají vyšší zisk oocytů a tedy vyšší šanci na zisk blastocysty, což potvrzuje i studie Beydouna a jeho kolektivu (Beydoun et al. 2009). Zjištění nízké úspěšnosti UBR u obézních žen podporuje i studie Brewera a Balena (Brewer a Balen 2010). Úspěšnost v dosažení klinického těhotenství a porodu nebyla podle výpočtů statisticky významně závislá na BMI žen, což potvrdily i studie Arabipoor a kolektivu nebo Schliep a kolektivu (Arabipoor et al. 2019; Schliep et al. 2018). I přesto PR dosáhnul u žen s nadváhou a obezitou vyšších hodnot než u žen s normální váhou (Tabulka 15). Podobných výsledků dosáhnul parametr THBR, ve kterém byly úspěšnější ženy s nadváhou a obezitou, než ženy s normální hmotností (Tabulka 16).

5.3 Kouření

Ve zkoumaném souboru bylo mezi ženami zjištěno 445 nekuřáček a 101 kuřáček. Mezi muži bylo zjištěno 423 nekuřáků a 123 kuřáků (Graf 6). Celkově tedy více lidí nekouří a zároveň častěji kouří muži. Data byla rozdělena do čtyř kategorií: oba kouří, oba nekouří, kouří pouze žena, a kouří pouze muž. Tímto rozdělením byly vyloučeny u skupiny „kouří pouze muž“ ženské faktory neplodnosti (například kvalita oocytu vzhledem k věku) a u skupiny „kouří pouze žena“ vyloučena mužské faktory neplodnosti (patologie spermiogramu).



Graf 6: Počet kuřáků a nekuřáků ve zkoumaném souboru

Tabulka 17: Úspěšnost oplození oocytů v závislosti na kouření

Fertilization Rate		
Kategorie	FR	%
Oba nekouří	0,771 (2739/3551)	77,1
Oba kouří	0,743 (544/732)	74,3
Kouří pouze žena	0,771 (148/192)	77,1
Kouří pouze muž	0,734 (320/436)	73,4

$$\chi^2 = 5,050, \bar{W}_{0,05} = (0; 7,815), \chi^2 \in \bar{W}_{0,05}$$

H_0 se nezamítá, tedy nelze vyloučit, že fertilization rate není závislý na kouření.

Tabulka 18: Úspěšnost zisku kvalitní blastocysty v závislosti na kouření

Utilization Blastocyst Rate		
Kategorie	UBR	%
Oba nekouří	0,491 (1344/2739)	49,1
Oba kouří	0,463 (252/544)	46,3
Kouří pouze žena	0,500 (74/148)	50,0
Kouří pouze muž	0,525 (168/320)	52,5

$$\chi^2 = 3,192, \bar{W}_{0,05} = (0; 7,815), \chi^2 \in \bar{W}_{0,05}.$$

H_0 se nezamítá, tedy nelze vyloučit, že utilization blastocyst rate není závislý na kouření.

Tabulka 19: Úspěšnost dosažení klinické gravidity v závislosti na kouření

Pregnancy Rate		
Kategorie	PR	%
Oba nekouří	0,419 (167/399)	41,9
Oba kouří	0,481 (37/77)	48,1
Kouří pouze žena	0,416 (10/24)	41,6
Kouří pouze muž	0,391 (18/46)	39,1

$$\chi^2 = 1,260, \bar{W}_{0,05} = (0; 7,815), \chi^2 \in \bar{W}_{0,05}.$$

H_0 se nezamítá, tedy nelze vyloučit, že pregnancy rate není závislý na kouření.

Tabulka 20: Úspěšnost porodu v závislosti na kouření

Take Home Baby Rate		
Kategorie	THBR	%
Oba nekouří	0,383 (153/399)	38,3
Oba kouří	0,455 (35/77)	45,5
Kouří pouze žena	0,333 (8/24)	33,3
Kouří pouze muž	0,326 (15/46)	32,6

$$\chi^2 = 2,513, \bar{W}_{0,05} = (0; 7,815), \chi^2 \in \bar{W}_{0,05}.$$

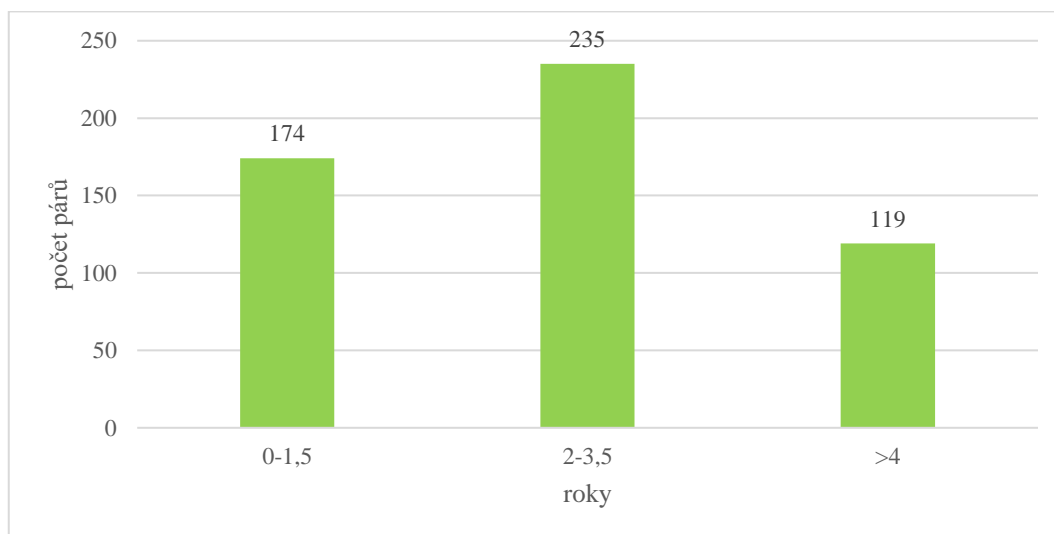
H_0 se nezamítá, tedy nelze vyloučit, že take home baby rate není závislý na kouření.

Faktor kouření byl zkoumán jak z hlediska páru, kdy kouří nebo nekouří oba partneři, tak z hlediska kouření pouze jednoho z partnerů. Pro účely práce byli zahrnuti pouze aktivní kuřáci bez ohledu na míru nebo délku kouření. Tímto rozdělením bylo zajištěno oddělení působení jiných rizikových faktorů než kouření na úspěšnost AR. Prevalence denních a příležitostných kuřáků v České republice mezi muži byla v roce 2018 34,7 % a mezi ženami 22,7 % (Csémy et al. 2019). Ve zkoumaném souboru pacientů bylo současných kuřáků mezi muži 22,5 % a mezi ženami 18,5 %, což je méně než v české populaci. Zde se nejspíš projevuje trend zdravějšího životního stylu mladší generace. FR se pohyboval u všech skupin kolem 75 % (Tabulka 17). Těmito výsledky tedy nebyla potvrzena hypotéza získaná ze studie Zhanga a kolektivu, že ženy kuřačky mají nižší míru oplození oocytů (Zhang et al. 2018). Alespoň nepatrný rozdíl byl zjištěn u parametru UBR, kde byla pozorována lepší úspěšnost v případě, že oba z páru nekouří, než když kouří oba (Tabulka 18). U parametru PR ani THBR nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly mezi skupinami (Tabulka 19 a Tabulka 20). Stejně jako v případě této diplomové práce, ani studie Cinara a kolektivu nebo Wrighta a kolektivu nezjistili vliv kouření na oplození oocytů nebo dosaženou klinickou graviditu (Cinar et al. 2014; Wright et al. 2006).

Jedním z faktorů, které se do výsledků mohly promítnout je nedostatečná velikost zkoumaného souboru a tím i neschopnost zachytit rozdíly v úspěšnosti. Další otázkou je, zda všichni pacienti uváděli při zjišťování anamnézy lékařem vždy pravdivá data. Minimálně část pacientů si mohla být negativního vlivu kouření vědoma.

5.4 Délka snahy o otěhotnění

Páry přicházejí do centra asistované reprodukce zpravidla nejdříve po půl roce snahy o otěhotnění. Nejkratší doba snahy byla 0 let, nejdelší 19 let. Páry, jejichž snaha byla právě 0 let, absolvovaly léčbu AR z jiného zdravotního důvodu bez přechodí snahy o otěhotnění. Délka snahy byla rozdělena do třech skupin: 0–1,5 roku, 2–3,5 roku a více než 4 roky. Skupiny byly zvoleny podle počtu párů, které do nich spadaly a zároveň bylo přihlédnuto k celkové délce období. Do 1,5 roku je doba pro otěhotnění pomocí AR krátká, vzhledem k tomu, že páry přijdou již po nějakém čase snažení a mohou absolvovat vyšetření, která mohou trvat několik měsíců. Do 3,5 roku byla doba snažení střední a nad 4 roky dlouhá. Počty párů, které spadaly do jednotlivých skupin jsou uvedeny v (Graf 7).



Graf 7: Délka snahy o otěhotnění u jednotlivých párů rozdělena do kategorií

Tabulka 21: Úspěšnost oplození oocytů v závislosti na délce snahy o otěhotnění

Fertilization Rate		
Délka snahy	FR	%
0–1,5	0,767 (1194/1557)	76,7
2–3,5	0,765 (1746/2281)	76,5
>4	0,756 (811/1073)	75,6

$$\chi^2 = 0,494, \bar{W}_{0,05} = \langle 0; 5,991 \rangle, \chi^2 \in \bar{W}_{0,05}.$$

H_0 se nezamítá, tedy nelze vyloučit, že take fertilization rate není závislý na délce snahy.

Tabulka 22: Úspěšnost zisku blastocysty v závislosti na délce snahy o otěhotnění

Utilization Blastocyst Rate		
Délka snahy	UBR	%
0–1,5	0,517 (617/1194)	51,7
2–3,5	0,495 (865/1746)	49,5
>4	0,439 (356/811)	43,9

$$\chi^2 = 12,077, \bar{W}_{0,05} = \langle 0; 5,991 \rangle, \chi^2 \notin \bar{W}_{0,05}.$$

H_0 se zamítá, tedy utilization blastocyst rate je závislý na délce snahy.

$$\chi^2 = 12,077, \bar{W}_{0,01} = \langle 0; 9,210 \rangle, \chi^2 \notin \bar{W}_{0,01}.$$

H_0 se zamítá i na hladině vyšší statistické významnosti, tedy utilization blastocyst rate je závislý na délce snahy.

Tabulka 23: Úspěšnost dosažení klinické gravidity v závislosti na délce snahy o otěhotnění

Pregnancy Rate		
Délka snahy	PR	%
0–1,5	0,466 (81/174)	46,6
2–3,5	0,423 (107/253)	42,3
>4	0,370 (44/119)	37,0

$$\chi^2 = 2,660, \bar{W}_{0,05} = \langle 0; 5,991 \rangle, \chi^2 \in \bar{W}_{0,05}.$$

H_0 se nezamítá, tedy nelze vyloučit, že pregnancy rate není závislý na délce snahy.

Tabulka 24: Úspěšnost porodu v závislosti na délce snahy o otěhotnění

Take Home Baby Rate		
Délka snahy	THBR	%
0–1,5	0,420 (73/174)	42,0
2–3,5	0,399 (101/253)	39,9
>4	0,311 (37/119)	31,1

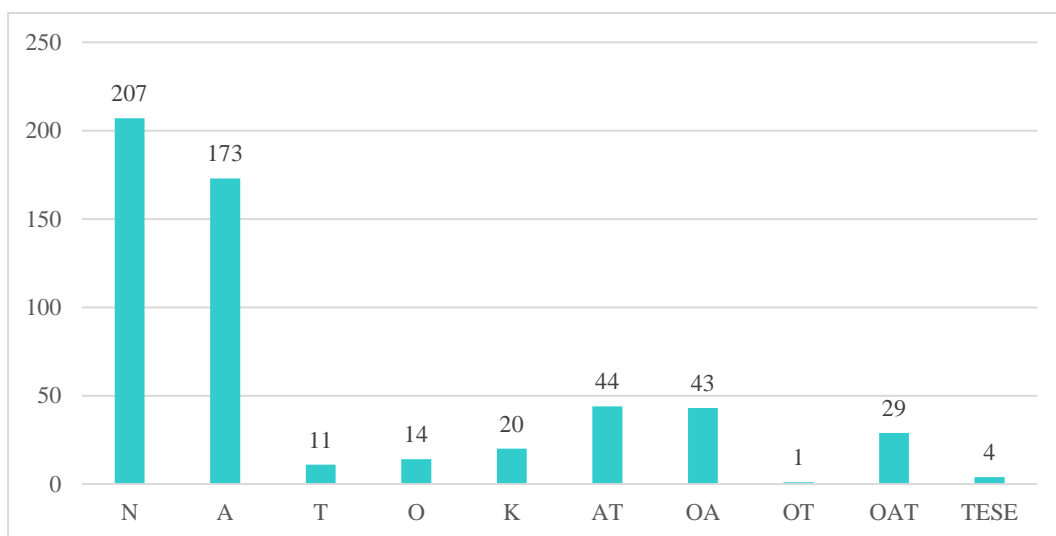
$$\chi^2 = 3,840, \bar{W}_{0,05} = (0; 5,991), \chi^2 \in \bar{W}_{0,05}.$$

H_0 se nezamítá, tedy nelze vyloučit, že take home baby rate není závislý na délce snahy.

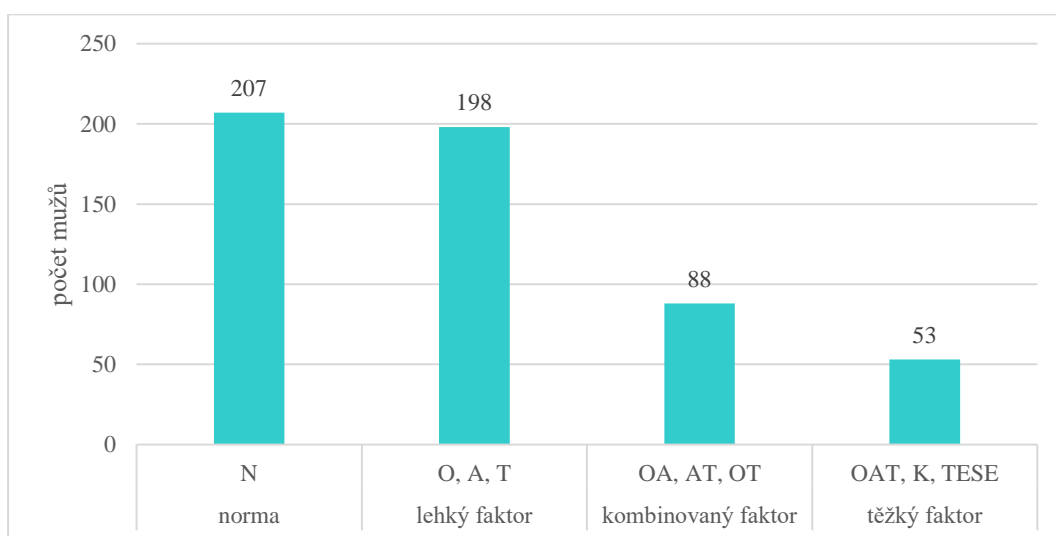
I když faktor délky snahy o otěhotnění nebyl přesně specifikován v žádné literatuře, v centru asistované reprodukce Repromeda je tento údaj zjišťován u každého páru. Faktor byl tedy zahrnut do analýzy, aby bylo možné si vytvořit závěr o tom, zda délka snahy úspěšnost ovlivňuje. Délka snahy o otěhotnění tedy byla rozdělena do tří skupin. Nejpočetnější (235) byla skupina párů, které se snaží o těhotenství 2–3,5 let. Parametr FR nebyl délkou snahy ovlivněn, úspěšnost se u všech skupin pohybovala kolem 76 % (Tabulka 21). Parametr UBR byl délkou snahy ovlivněn, a to dokonce na vyšší hladině statistické významnosti (Tabulka 22). Páry, které se snažily delší dobu byly pravděpodobně starší a mohly mít víc přidružených faktorů neplodnosti než páry, které se snažily kratší dobu, do výsledků se tedy mohl zároveň projevit věk pacientek (Zhang et al. 2020) nebo výsledek spermogramu, který mohl parametr UBR ovlivnit. PR nebyl délkou snahy ovlivněn, rozdíl mezi jednotlivými skupinami vyšel statisticky nevýznamný, i když opět nejvyšší úspěšnost byla dosažena u skupiny s nejkratší snahou o těhotenství a postupně se snižovala s rostoucí délkou snahy (Tabulka 23). V rámci parametru THBR opět nebyla potvrzena statistická významnost mezi výsledky pro jednotlivé skupiny, projevil se však statisticky nevýznamný trend poklesu úspěšnosti léčby v závislosti na délce snahy o otěhotnění (Tabulka 24).

5.5 Spermioqram

Muži byly rozděleny do skupin na základě jejich výsledků vyšetření spermioqramu (Tabulka 1). Počet mužů v kategoriích podle výsledku vyšetření spermioqramu ukazuje Graf 8. Vzhledem k nízkému počtu mužů v některých z kategorií byly patologie spermioqramu rozděleny do čtyř kategorií – normální parametry (N), lehký faktor neplodnosti, (O, A, T), kombinovaný faktor neplodnosti (OA, AT, OT) a těžký faktor neplodnosti (OAT, K, TESE) (Graf 9).



Graf 8: Počet mužů v jednotlivých kategoriích rozdělených podle výsledků spermioqramu



Graf 9: Počet mužů v jednotlivých kategoriích rozdělených podle výsledků spermioqramu

Tabulka 25: Úspěšnost oplození oocytů v závislosti na spermiogramu

Fertilization Rate		
Kategorie	FR	%
Norma	0,815 (1498/1839)	81,5
Lehký faktor	0,750 (1321/1761)	75,0
Kombinovaný faktor	0,719 (572/796)	71,9
Těžký faktor	0,700 (360/515)	70,0

$$\chi^2 = 49,091, \bar{W}_{0,05} = \langle 0; 7,815 \rangle, \chi^2 \notin \bar{W}_{0,05}.$$

H_0 se zamítá, tedy fertilization rate je závislý na spermiogramu.

$$\chi^2 = 49,091, \bar{W}_{0,01} = \langle 0; 11,345 \rangle, \chi^2 \notin \bar{W}_{0,01}.$$

H_0 se zamítá i na hladině vyšší statistické významnosti, tedy fertilization rate je závislý na spermiogramu.

Tabulka 26: Úspěšnost zisku blastocysty v závislosti na spermiogramu

Utilization Blastocyst Rate		
Kategorie	UBR	%
Norma	0,489 (733/1498)	48,9
Lehký faktor	0,513 (678/1321)	51,3
Kombinovaný faktor	0,486 (278/572)	48,6
Těžký faktor	0,414 (149/360)	41,4

$$\chi^2 = 11,241, \bar{W}_{0,05} = \langle 0; 7,815 \rangle, \chi^2 \notin \bar{W}_{0,05}.$$

H_0 se zamítá, tedy utilization blastocyst rate je závislý na spermiogramu.

$$\chi^2 = 11,241, \bar{W}_{0,01} = \langle 0; 11,345 \rangle, \chi^2 \in \bar{W}_{0,01}.$$

H_0 se nezamítá na hladině vyšší statistické významnosti, tedy nelze vyloučit, že utilization blastocyst rate není závislý na spermiogramu.

Tabulka 27: Úspěšnost dosažení klinické gravidity v závislosti na spermiogramu

Pregnancy Rate		
Kategorie	PR	%
Norma	0,464 (96/207)	46,6
Lehký faktor	0,389 (77/198)	38,9
Kombinovaný faktor	0,409 (36/88)	40,9
Těžký faktor	0,434 (23/53)	43,4

$$\chi^2 = 2,438, \bar{W}_{0,05} = (0; 7,815), \chi^2 \in \bar{W}_{0,05}.$$

H_0 se nezamítá, nelze tedy vyloučit, že pregnancy rate není závislý na spermiogramu.

Tabulka 28: Úspěšnost dosažení klinické gravidity v závislosti na spermiogramu

Take Home Baby Rate		
Kategorie	THBR	%
Norma	0,420 (87/207)	42,0
Lehký faktor	0,359 (71/198)	35,9
Kombinovaný faktor	0,375 (33/88)	37,5
Těžký faktor	0,377 (20/53)	37,7

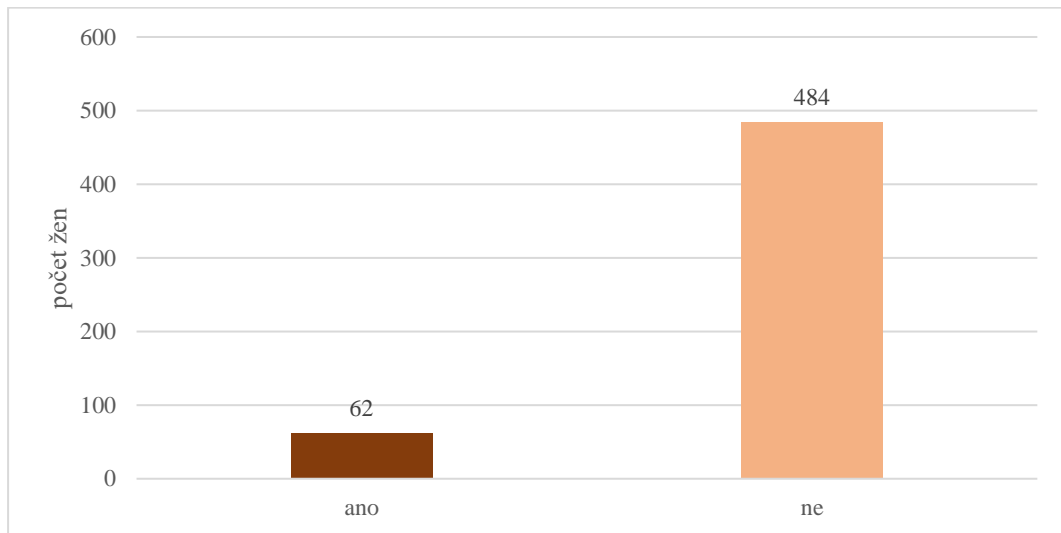
$$\chi^2 = 1,715, \bar{W}_{0,05} = (0; 7,815), \chi^2 \in \bar{W}_{0,05}.$$

H_0 se nezamítá, nelze tedy vyloučit, že take home baby rate není závislý na spermiogramu.

FR mezi jednotlivými skupinami na základě výsledků spermogramu byl vyhodnocen jako statisticky významný. Podle předpokladu byla nejvyšší úspěšnost dosažena u skupinu mužů s normálními parametry spermogramu a postupně se snižovala v závislosti na kvalitě ejakulátu (Tabulka 25). Tento výsledek potvrzují i nalezené studie García-Vázquez a kolektivu a Donnellyho a kolektivu (García-Vázquez et al. 2016; Donnelly et al. 1998). V parametru UBR se patologie spermogramu projevila až u těžkého faktoru, kdy UBR dosáhl nižší hodnoty než u ostatních skupin, pouze 41,4 % (Tabulka 26). Rozdíl mezi kategoriemi se ukázal jako statisticky významný, ovšem pouze na nižší hladině statistické významnosti. Na co však neměly výsledky spermogramu vliv byla úspěšnost dosažení klinické gravidity a porodu. U obou parametrů byly rozdíly mezi kategoriemi statisticky nevýznamné (Tabulka 27 a Tabulka 28).

5.6 Syndrom polycystických ovaríí

Výskyt syndromu polycystických ovaríí u žen byl vyhodnocen jako ano/ne a ženy podle toho byly rozděleny do dvou skupin (Graf 10).



Graf 10: Výskyt PCOS u žen ve analyzovaném souboru

Data pro zjištění závislosti počtu oocytů odebraných při ovariální punkci na přítomnosti PCOS byla před provedením testu nezávislosti sloučena do skupin podle počtu získaných oocytů (Graf 11).

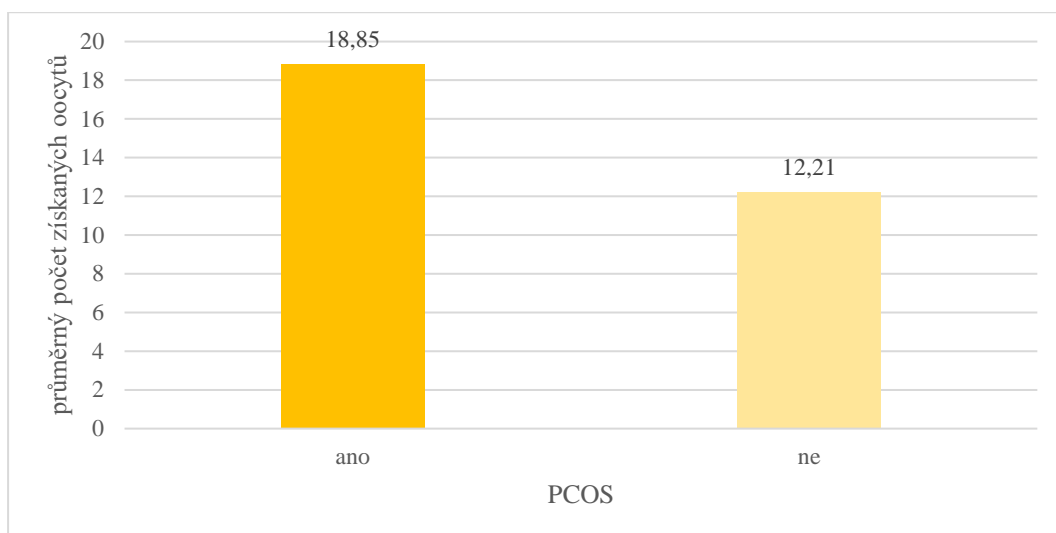
$$\chi^2 = 32,428, \bar{W}_{0,05} = \langle 0; 11,070 \rangle, \chi^2 \notin \bar{W}_{0,05}.$$

H_0 se zamítá, počet získaných oocytů je závislý na přítomnosti PCOS u žen.

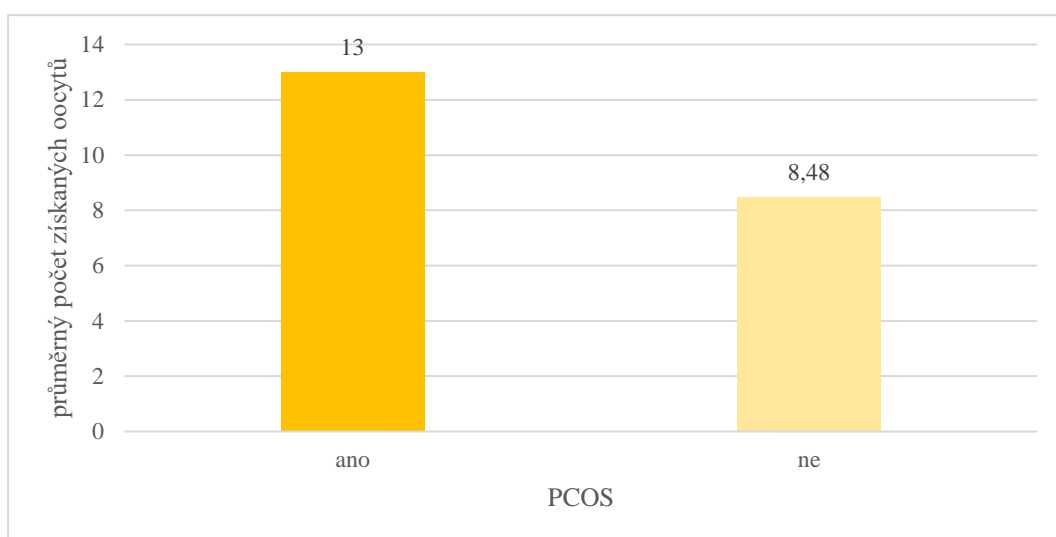
$$\chi^2 = 32,428, \bar{W}_{0,01} = \langle 0; 15,086 \rangle, \chi^2 \notin \bar{W}_{0,01}.$$

H_0 se zamítá i na vyšší hladině statistické významnosti, tedy počet získaných oocytů je závislý na přítomnosti PCOS u žen.

Data pro zjištění závislosti počtu oocytů a jejich zralosti (kvality) odebraných při ovariální punkci na přítomnosti PCOS byla před provedením testu nezávislosti sloučena do skupin podle počtu odebraných oocytů (Graf 12).



Graf 11: Průměrný počet získaných oocytů v jednom cyklu u žen s PCOS a u žen bez PCOS



Graf 12: Průměrný počet zralých oocytů v jednom cyklu u žen s PCOS a bez PCOS

Procentuální zisk zralých oocytů byl obou skupin shodně 69 %.

Tabulka 29: Úspěšnost oplození oocytů v závislosti na přítomnosti PCOS

Fertilization Rate		
PCOS	FR	%
Ano	0,787 (634/806)	78,7
Ne	0,759 (3117/4105)	75,9

$$\chi^2 = 2,780, \bar{W}_{0,05} = \langle 0; 3,841 \rangle, \chi^2 \in \bar{W}_{0,05}.$$

H_0 se nezamítá, tedy fertilization rate není závislý na přítomnosti PCOS u žen.

Tabulka 30: Úspěšnost zisku blastocysty v závislosti na přítomnosti PCOS

Utilization Blastocyst Rate		
PCOS	UBR	%
Ano	0,514 (326/634)	51,4
Ne	0,485 (3117/4105)	48,5

$$\chi^2 = 166,078, \bar{W}_{0,05} = \langle 0; 3,841 \rangle, \chi^2 \notin \bar{W}_{0,05}.$$

H_0 se zamítá, tedy utilization blastocyst rate je závislý na přítomnosti PCOS u žen.

$$\chi^2 = 166,078, \bar{W}_{0,01} = \langle 0; 6,635 \rangle, \chi^2 \notin \bar{W}_{0,01}.$$

H_0 se zamítá i na hladině vyšší statistické významnosti, tedy utilization blastocyst rate je závislý na přítomnosti PCOS u žen.

Tabulka 31: Úspěšnost dosažení klinické gravidity v závislosti na přítomnosti PCOS

Pregnancy Rate		
PCOS	PR	%
Ano	0,645 (40/62)	64,5
Ne	0,397 (192/484)	39,7

$$\chi^2 = 13,885, \bar{W}_{0,05} = \langle 0; 3,841 \rangle, \chi^2 \notin \bar{W}_{0,05}.$$

H_0 se zamítá, tedy pregnancy rate je závislý na přítomnosti PCOS u žen.

$$\chi^2 = 13,855, \bar{W}_{0,01} = \langle 0; 6,635 \rangle, \chi^2 \notin \bar{W}_{0,01}.$$

H_0 se zamítá i na hladině vyšší statistické významnosti, tedy pregnancy rate je závislý na přítomnosti PCOS u žen.

Tabulka 32: Úspěšnost porodu v závislosti na přítomnosti PCOS

Take Home Baby Rate		
PCOS	THBR	%
Ano	0,548 (34/62)	54,8
Ne	0,366 (177/484)	36,5

$$\chi^2 = 7,736, \bar{W}_{0,05} = (0; 3,841), \chi^2 \notin \bar{W}_{0,05}.$$

H_0 se zamítá, tedy take home baby rate je závislý na přítomnosti PCOS u žen.

$$\chi^2 = 7,736, \bar{W}_{0,01} = (0; 6,635), \chi^2 \notin \bar{W}_{0,01}.$$

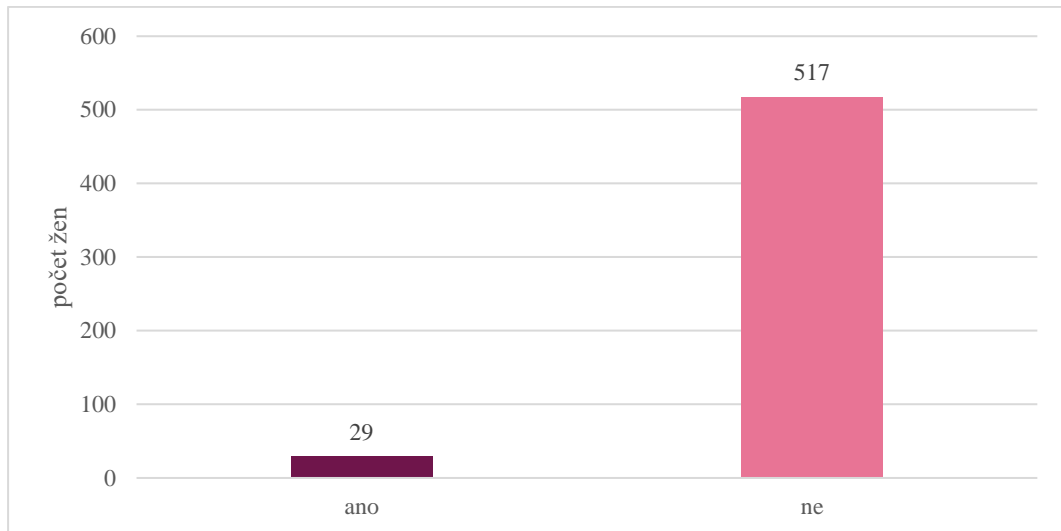
H_0 se zamítá i na hladině vyšší statistické významnosti, tedy take home baby rate je závislý na přítomnosti PCOS u žen.

Syndrom polycystických ovarií byl zjištěn u 62 žen z 546, což je 11,4 %. Prevalence PCOS u žen v populaci se liší podle dostupné literatury, ale je uváděna od 5 do 13 % (Šarapatková 2009; Sha et al. 2019; Beydoun et al. 2009) v závislosti na populaci, ze které jsou data získána. Tyto výsledky korespondují s výskytem PCOS u zkoumaného souboru.

Rozdíly v počtu získaných oocytů u žen s PCOS a u žen bez PCOS se ukázal být statisticky významný i na vyšší hladině statistické významnosti, a byla tak potvrzena teorie, že u žen s PCOS je zisk oocytů vyšší (Corbett et al. 2014). Procentuálně mají obě tyto skupiny stejný podíl zralých oocytů, 69 %. Tímto výsledkem nebyla potvrzena nižší kvalita oocytů u žen s PCOS. U parametru FR se přítomnost PCOS ukázala být jako statisticky nevýznamná (Tabulka 29). Statisticky významný i na hladině vyšší statistické významnosti byl však parametr UBR (Tabulka 30). Tento rozdíl mohl být zapříčiněn vyšším počtem celkově získaných oocytů i MII oocytů u žen s PCOS, které tak mají vyšší šanci na úspěšný vývoj embryí do stádia blastocysty. Statisticky významný rozdíl byl u parametru PR (Tabulka 31). Stejně tak byl statisticky významný rozdíl u parametru THBR (Tabulka 32). Rozdíl byl zřejmě zapříčiněn vyšším průměrným počtem získaných oocytů u žen s PCOS, což potvrzuje i studie autorky Sha a jejího kolektivu (Sha et al. 2019).

5.7 Endometrióza

Výskyt endometriózy u žen byl vyhodnocen jako ano/ne. Rozsah ani umístění endometriální tkáně nebylo pro potřeby této analýzy zkoumáno. Graf 13 popisuje rozdělení žen do skupin s endometriózou a bez endometriózy.



Graf 13: Výskyt endometriózy u žen v analyzovaném souboru

Tabulka 33: Úspěšnost oplození oocytů v závislosti na přítomnosti endometriózy

Fertilization Rate		
Endometrióza	FR	%
Ano	0,836 (148/177)	83,6
Ne	0,761 (3603/4734)	76,1

$$\chi^2 = 5,329, \bar{W}_{0,05} = \langle 0; 3,841 \rangle, \chi^2 \notin \bar{W}_{0,05}.$$

H_0 se zamítá, tedy fertilization rate je závislý na přítomnosti endometriózy.

$$\chi^2 = 5,329, \bar{W}_{0,01} = \langle 0; 6,635 \rangle, \chi^2 \in \bar{W}_{0,01}.$$

H_0 se nezamítá na hladině vyšší statistické významnosti, tedy nelze vyloučit, že fertilization rate není závislý na přítomnosti endometriózy.

Tabulka 34: Úspěšnost zisku blastocysty v závislosti na přítomnosti endometriózy

Utilization Blastocyst Rate		
Endometrióza	UBR	%
Ano	0,595 (88/148)	59,5
Ne	0,486 (1750/3603)	48,6

$$\chi^2 = 6,745, \bar{W}_{0,05} = (0; 3,841), \chi^2 \notin \bar{W}_{0,05}.$$

H_0 se zamítá, tedy utilization blastocyst rate je závislý na přítomnosti endometriózy.

$$\chi^2 = 6,745, \bar{W}_{0,01} = (0; 6,635), \chi^2 \notin \bar{W}_{0,01}.$$

H_0 se zamítá i na hladině vyšší statistické významnosti, tedy utilization blastocyst rate je závislý na přítomnosti endometriózy.

Tabulka 35: Úspěšnost dosažení klinické gravidity v závislosti na přítomnosti endometriózy

Pregnancy Rate		
Endometrióza	PR	%
Ano	0,517 (15/29)	51,7
Ne	0,420 (217/517)	42,0

$$\chi^2 = 1,069, \bar{W}_{0,05} = (0; 3,841), \chi^2 \in \bar{W}_{0,05}.$$

H_0 se nezamítá, tedy nelze vyloučit, že pregnancy rate není závislý na přítomnosti endometriózy.

Tabulka 36: Úspěšnost dosažení klinické gravidity ze všech provedených embryotransferů v závislosti na přítomnosti endometriózy

Kumulativní Pregnancy Rate		
Endometrióza	PR	%
Ano	0,428 (15/35)	42,8
Ne	0,395 (217/549)	39,5

$$\chi^2 = 0,152, \bar{W}_{0,05} = (0; 3,841), \chi^2 \in \bar{W}_{0,05}.$$

H_0 se nezamítá, tedy nelze vyloučit že kumulativní pregnancy rate není závislý na přítomnosti endometriózy.

Tabulka 37: Úspěšnost porodu v závislosti na přítomnosti endometriózy

Take Home Baby Rate		
Endometrióza	THBR	%
Ano	0,448 (13/29)	44,8
Ne	0,325 (168/517)	32,5

$$\chi^2 = 1,885, \bar{W}_{0,05} = (0; 3,841), \chi^2 \in \bar{W}_{0,05}.$$

H_0 se nezamítá, tedy nelze vyloučit že take home baby rate není závislý na přítomnosti endometriózy u žen.

Ve zkoumaném souboru byla endometrióza zaznamenána pouze u 29 žen z 546, tedy u 5 % žen. Výskyt endometriózy v populaci se podle různých autorů liší. Podle Tomeše je to 10 % žen v reprodukčním věku (Tomeš, 2019), podle Prefuma a Rossiho je to 6–8 % (Prefumo & Rossi, 2018) a podle Murty dokonce až 50 % (Murta et al., 2018). S velkou pravděpodobností jsme nezachytili všechny ženy, které endometriózou trpěly. Část žen nemusí pociťovat obtíže s endometriózou spojené, pouze nemohou otěhotnět a spadají tak do kategorie tzv. idiopatické sterility, tedy neplodnosti s nezjištěnou příčinou. Abychom spolehlivě vyloučili endometriózu, museli bychom všechny pacientky podrobit laparoskopickému vyšetření malé pánve, což není v možnostech kliniky Repromeda.

U žen s endometriózou byla úspěšnost oplození oocytů vyšší, než u žen bez endometriózy (Tabulka 33). Toto zjištění bylo v rozporu právě s výsledky studie Murta a jeho kolektivu, kteří naopak zjistili vyšší úspěšnost oplození oocytů u žen bez endometriózy. U parametru UBR byl zjištěn rozdíl na vyšší hladině statistické významnosti (Tabulka 34), což je opět v rozporu se studií Murta a kolektivu. Úspěšnost dosažení klinické gravidity byla statisticky nevýznamná (Tabulka 35). V případě endometriózy byl vypočten ještě parametr kumulativní PR, který bere v úvahu všechny provedené embryotransfery, tedy i ty neúspěšné, ovšem ani tady nebyl mezi skupinami zjištěn rozdíl, který by byl statisticky významný (Tabulka 36). Stejně tak bylo u žen s endometriózou dosaženo vyšší úspěšnosti porodu než u žen bez endometriózy (Tabulka 37). Vzhledem k tomu, že žen s prokázanou endometriózou bylo v našem souboru málo a zároveň nemůžeme vyloučit, že část pacientek trpěla nerozpoznanou endometriózou, jsou výsledky zatíženy chybou malých čísel a bylo by třeba je ověřit na větším souboru.

5.8 Kombinace faktorů neplodnosti

5.8.1 Ženy kuřačky s nadváhou a obezitou

V rámci hodnocení úspěšnost AR byly zkoumány faktory neplodnosti i v kombinaci mezi sebou. Nejprve to byly ženy, které trpěly nadváhou nebo obezitou a zároveň kouřily. Ve druhé části to byly muži kuřáci v porovnání s výsledky vyšetření spermioqramu.

Tabulka 38: Úspěšnost oplození oocytů u žen s nadváhou a obezitou v závislosti na kouření

Fertilization Rate			
Ženy	Kouření	FR	%
s nadváhou a obezitou	Ano	0,805 (317/394)	80,5
	Ne	0,762 (1004/1317)	76,2

$$\chi^2 = 3,073, \bar{W}_{0,05} = (0; 3,841), \chi^2 \in \bar{W}_{0,05}.$$

H_0 se nezamítá, tedy nelze vyloučit, že fertilization rate není u žen s nadváhou a obezitou závislý na kouření.

Tabulka 39: Úspěšnost zisku blastocysty u žen s nadváhou a obezitou v závislosti na kouření

Utilization Blastocyst Rate			
Ženy	Kouření	UBR	%
s nadváhou a obezitou	Ano	0,423 (137/317)	42,3
	Ne	0,468 (470/1004)	46,8

$$\chi^2 = 1,254, \bar{W}_{0,05} = (0; 3,841), \chi^2 \in \bar{W}_{0,05}.$$

H_0 se nezamítá, tedy nelze vyloučit, že utilization blastocyst rate není u žen s nadváhou a obezitou závislý na kouření.

Tabulka 40: Úspěšnost dosažení klinické gravidity u žen s nadváhou a obezitou v závislosti na kouření

Pregnancy Rate			
Ženy	Kouření	PR	%
s nadváhou a obezitou	Ano	0,590 (23/39)	59,0
	Ne	0,439 (65/148)	43,9

$$\chi^2 = 2,808, \bar{W}_{0,05} = (0; 3,841), \chi^2 \in \bar{W}_{0,05}.$$

H_0 se nezamítá, tedy nelze vyloučit, že pregnancy rate není u žen s nadváhou a obezitou závislý na kouření.

Tabulka 41: Úspěšnost porodu u žen s nadváhou a obezitou v závislosti na kouření

Take Home Baby Rate			
Ženy	Kouření	THBR	%
s nadváhou a obezitou	Ano	0,513 (20/39)	51,3
	Ne	0,392 (58/148)	39,2

$$\chi^2 = 1,857, \bar{W}_{0,05} = (0; 3,841), \chi^2 \in \bar{W}_{0,05}.$$

H_0 se nezamítá, tedy nelze vyloučit, že take home baby rate není u žen s nadváhou a obezitou závislý na kouření.

U skupiny žen s nadváhou a obezitou, které zároveň kouří nebyl zaznamenán očekávaný statisticky významný rozdíl ani v jednom z parametru úspěšnosti (Tabulka 38, Tabulka 39, Tabulka 40 a Tabulka 41). Tento výsledek může být ovlivněn vyšším počtem získaných oocytů u obézních žen, které častěji trpí PCOS, který je predispozicí k vyšší šanci na získání více embryí a tím pádem k vyšší úspěšnosti dosažení klinické gravidity a porodu. Zároveň nebyly tyto pacientky rozděleny podle věku, což je jeden z nejsilnějších předpokladů pro dosažení úspěchu při podstupování AR.

Tyto výsledky potvrzují předchozí výsledky úspěšností jednotlivých faktorů, tedy kouření a nadváhy a obezity u žen, které v rámci zkoumaného souboru neprokázaly vliv na žádný z parametrů úspěšnosti asistované reprodukce.

5.8.2 Spermioqram u mužů kuřáků a výsledky léčby neplodnosti

Tabulka 42: Úspěšnost oplození oocytů u mužů kuřáků v závislosti na spermioqramu

Fertilization Rate			
	Spermioqram	FR	%
Muži kuřáci	Norma	0,803 (318/396)	80,3
	Lehký faktor	0,742 (320/431)	74,2
	Kombinovaný faktor	0,646 (153/237)	64,6
	Těžký faktor	0,702 (73/104)	70,2

$$\chi^2 = 19,944, \bar{W}_{0,05} = \langle 0; 7,815 \rangle, \chi^2 \notin \bar{W}_{0,05}.$$

H_0 se zamítá, tedy fertilization rate je u mužů kuřáků závislý na spermioqramu.

$$\chi^2 = 19,944, \bar{W}_{0,01} = \langle 0; 11,345 \rangle, \chi^2 \notin \bar{W}_{0,01}.$$

H_0 se zamítá i na hladině vyšší statistické významnosti, tedy fertilization rate je u mužů kuřáků závislý na spermioqramu.

Tabulka 43: Úspěšnost zisku blastocysty u mužů kuřáků v závislosti na spermioqramu

Utilization Blastocyst Rate			
	Spermioqram	UBR	%
Muži kuřáci	Norma	0,513 (163/318)	51,3
	Lehký faktor	0,506 (162/320)	50,6
	Kombinovaný faktor	0,386 (59/153)	38,6
	Těžký faktor	0,493 (36/73)	49,3

$$\chi^2 = 7,611, \bar{W}_{0,05} = \langle 0; 7,815 \rangle, \chi^2 \in \bar{W}_{0,05}.$$

H_0 se nezamítá, tedy nelze vyloučit, že utilization blastocyst rate není u mužů kuřáků závislý na spermioqramu.

Tabulka 44: Úspěšnost dosažení klinické gravidity u mužů kuřáků v závislosti na spermioqramu

Pregnancy rate			
	Spermioqram	PR	%
Muži kuřáci	Norma	0,488 (20/41)	48,8
	Lehký faktor	0,388 (19/49)	38,8
	Kombinovaný faktor	0,500 (11/22)	50,0
	Těžký faktor	0,455 (5/11)	45,5

$$\chi^2 = 1,224, \bar{W}_{0,05} = (0; 7,815), \chi^2 \in \bar{W}_{0,05}.$$

H_0 se nezamítá, tedy nelze vyloučit, že utilization blastocyst rate je u mužů kuřáků závislý na spermioqramu.

Tabulka 45: Úspěšnost porodu u mužů kuřáků v závislosti na spermioqramu

Take home baby rate			
	Spermioqram	THBR	%
Muži kuřáci	Norma	0,463 (19/41)	46,3
	Lehký faktor	0,347 (17/49)	34,7
	Kombinovaný faktor	0,455 (10/22)	45,5
	Těžký faktor	0,364 (4/11)	36,4

$$\chi^2 = 1,565, \bar{W}_{0,05} = (0; 7,815), \chi^2 \in \bar{W}_{0,05}.$$

H_0 se nezamítá, tedy nelze vyloučit, že take home baby rate je u mužů kuřáků závislý na spermioqramu.

U parametru FR se mužů kuřáků ukázal být statisticky významný rozdíl v závislosti na výsledcích jejich spermiogramu (Tabulka 42). V tomto případě se potvrzuje, že výsledky spermiogramu mají vliv na FR. Vliv kouření na parametry spermiogramu a tím i úspěšnost výsledků zároveň potvrzují články Li a kolektivu nebo Bundhuna a kolektivu (Li et al. 2011; Bundhun et al. 2019). U parametru UBR byla zjištěna nejvyšší úspěšnost u mužů kuřáků s normálním spermiogramem a podobně u mužů s lehkým faktorem a těžkým faktorem. Nejnižší úspěšnosti zisku kvalitní blastocysty byla zjištěna u skupiny mužů kuřáků s kombinovaným faktorem, rozdíly mezi skupinami však nebyly statisticky významné (Tabulka 43). U parametru PR bylo dosaženo nejvyšší úspěšnosti u mužů s normálním spermiogramem a u mužů s kombinovaným faktorem, nižší úspěšnost byla dosažena u mužů s lehkým a těžkým faktorem (Tabulka 44). U parametru THBR byly výsledky úspěšnosti u jednotlivých skupin velmi podobné jako u PR, lišily se pouze o jednotky procent (Tabulka 45). Podle velmi malých rozdílů ve výsledcích úspěšnosti PR a THBR je potvrzeno, že výsledky spermiogramu mají na tyto parametry úspěšnosti malý vliv.

Závěr

Teoretickým cílem této diplomové práce bylo zjistit, jak faktory neplodnosti ovlivňují výsledky asistované reprodukce. V první části byl stanoven obecný problém a byla provedena rešeršní strategie. V kapitole Faktory neplodnosti byla nejprve definována neplodnost a následně byly popsány jednotlivé faktory neplodnosti tak, jak byly nalezeny v rámci rešeršní strategie. V kapitole Asistovaná reprodukce byla asistovaná reprodukce definována, byla popsána legislativa, jakou je řízena, byly nastíněny úhrady AR pojišťovny a byla popsána data o AR v rámci České republiky. Následně byl popsán proces AR prováděný v centru reprodukční medicíny Repromeda.

V praktické části diplomové práce byl retrospektivní komparativní analýzou hodnocen soubor párů, které absolvovaly cyklus asistované reprodukce s vlastními pohlavními buňkami v roce 2018 v centru asistované reprodukce Repromeda. Cílem bylo zjistit, jak epidemiologické faktory neplodnosti jako jsou věk, hodnota BMI, kouření, výsledky spermogramu nebo výskyt PCOS či endometriózy, souvisí s úspěšným zakončením léčby, tedy s dosažením klinické gravidity a porodu. Kromě parametrů úspěšnosti AR, které byly hodnoceny u všech zkoumaných faktorů neplodnosti, byl u vybraných faktorů neplodnosti hodnocen i počet všech získaných oocytů, nebo počet získaných zralých oocytů. Byla hodnocena i celková úspěšnost cyklů za rok 2018 bez ohledu na jakýkoli faktor neplodnosti.

V České republice byla v rámci všech cyklů úspěšnost dosažení klinické gravidity 21,6 % a úspěšnost porodu 12,8 %. V centru reprodukční medicíny Repromeda byla v rámci cyklů s vlastními pohlavními buňkami úspěšnost dosažení klinické gravidity 42,5 % a úspěšnost porodu 38,6 %. Rozdíl v úspěšnosti může být dán vyšším věkem pacientek, které postupují cykly s darovanými buňkami. Zároveň centrum reprodukční medicíny Repromeda na rozdíl od většiny ostatních center provádí ve velké míře preimplantační genetické testování embryí, které zvyšuje úspěšnost cyklů. U rizikového faktoru věku bylo zjištěno, že věk žen ovlivňuje zejména získání kvalitní blastocysty k embryotransferu, dosažení klinické gravidity a porodu. Věk muže překvapivě neovlivnil jediný parametr úspěšnosti AR. Hodnota BMI u ženy ovlivňovala pouze jediný parametr, a to získání kvalitní blastocysty k embryotransferu, jiné parametry nebyly

hodnotou BMI ovlivněny. Souvislost mezi rizikovým faktorem a úspěšností se neukázala ani u žen kuřáček, které měly nadváhu nebo byly obézní. Překvapivé výsledky přineslo porovnání úspěšnosti AR a kouření. To oproti očekávání neovlivnilo úspěšnost ani v jednom ze zkoumaných parametrů. Ovlivnění úspěšnosti AR se projevilo, když bylo kouření dáno do souvislosti s výsledkem spermioqramu. U této skupiny pacientů byl ovlivněn podíl oplozených oocytů. Délka snahy o otěhotnění ovlivnila pouze zisk kvalitní blastocysty k embryotransferu. Výsledky spermioqramu u mužů ovlivnily úspěšnost oplození oocytů a zisk kvalitní blastocysty k embryotransferu. Se vzrůstající závažností andrologického faktoru se zhoršovala úspěšnost léčby neplodnosti. U žen, které trpěly syndromem polycystických ovarii bylo zjištěno, že průměrný počet získaných oocytů při ovariální punkci byl významně vyšší, stejně tak jako průměrný počet zralých oocytů, což se shodovalo s předpokladem. Dále přítomnost syndromu polycystických ovarii měla vliv na úspěšnost zisku kvalitní blastocysty k embryotransferu, dosažení klinické gravidity a porodu. U posledního rizikového faktoru, endometriózy, byl zjištěn vliv na úspěšnost oplození oocytů a na zisk kvalitní blastocysty.

Největší vliv na úspěšnost asistované reprodukce byl zjištěn u vzrůstajícího věku žen v kombinaci s patologickým výsledkem spermioqramu. Oba tyto faktory lze alespoň do jisté míry ovlivnit. Bylo také zjištěno, že páry přicházejí do centra asistované reprodukce nejčastěji druhý až třetí rok snahy o otěhotnění. Vhodnou osvětou cílové populace lze dosáhnout toho, aby neplodné páry vyhledaly odbornou pomoc dříve. Tím by se mohl snížit průměrný věk žen, které absolvují cykly AR. Další možností, pro páry nebo i jednotlivce, kteří záměrně odkládají rodičovství, je social freezing. Jedná se o preventivní kryokonzervaci pohlavních buněk pro pozdější použití i v rámci desetiletí, přičemž čím dříve jsou buňky odebrány a kryokonzervovány, tím lepších výsledků při jejich pozdějším použití lze dosáhnout. Spermioqram u mužů lze taktéž v některých případech relativně snadno ovlivnit, například zdravou stravou, dostatkem pohybu nebo užíváním podpůrných vitamínů.

Cíl této diplomové práce byl naplněn, byl zjištěn vliv některých z faktorů neplodnosti na úspěšnost asistované reprodukce. U těch faktorů neplodnosti, u kterých se vliv neprokázal, by bylo potřeba zajistit větší zkoumaný soubor pacientů. Tím by bylo možné dosáhnout spolehlivých výsledků.

Anotace

Autor: Bc. Anna Kudrnová.

Vedoucí diplomové práce: Mgr. Kateřina Azeem, PhD.

Název diplomové práce: Epidemiologie faktorů neplodnosti u pacientů podstupujících asistovanou reprodukci.

Název diplomové práce v anglickém jazyce: Epidemiology of infertility and characteristics of couples using services of assisted reproduction centers.

Anotace: Diplomová práce se zabývá faktory neplodnosti, které se vyskytují se u párů, které se léčí pomocí metod asistované reprodukce. V diplomové práci byl zkoumán vliv těchto faktorů na úspěšnost léčby párů v centru asistované reprodukce Repromeda. Mezi zkoumanými faktory neplodnosti byl věk, hodnota BMI, délka snahy o otěhotnění, kouření, kvalita ejakulátu, syndrom polycystických ovarií a endometrióza. Bylo zjištěno, že na úspěšnost oplození oocytů má největší vliv kvalita ejakulátu, a to jak u všech mužů, tak u mužů kuřáků. Na úspěšnost zisku kvalitní blastocysty má vliv věk ženy, hodnota BMI, délka snahy o otěhotnění, kvalita ejakulátu a syndrom polycystických ovarií. Na úspěšnost dosažení klinické gravidity má vliv věk ženy a syndrom polycystických ovarií a na úspěšnost porodu má taktéž vliv věk ženy a syndrom polycystických ovarií.

Rozsah práce: 92 stran.

Jazyk práce: čeština.

Soupis bibliografických citací

ANDĚL, Jiří, 2011. *Základy matematické statistiky*. 3. ISBN 978-80-7378-162-0.

ARABIPOOR, Arezoo, Mahnaz ASHRAFI, Mandana HEMAT a Zahra ZOLFAGHARI, 2019. The effects of maternal and paternal body mass index on live birth rate after intracytoplasmic sperm injection cycles. *International Journal of Fertility and Sterility* [online]. **13**(1), 24–31. ISSN 20080778. Dostupné z: doi:10.22074/ijfs.2019.5433

BEN-HAROUSH, Avi, Ido SIROTA, Lina SALMAN, Weon Young SON, Togas TULANDI, Hananel HOLZER a Galia ORON, 2018. The influence of body mass index on pregnancy outcome following single-embryo transfer. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* [online]. **35**(7), 1295–1300. ISSN 15737330. Dostupné z: doi:10.1007/s10815-018-1186-5

BEYDOUN, Hind A., Laurel STADTMAUER, May A. BEYDOUN, Helena RUSSELL, Yueqin ZHAO a Sergio OEHNINGER, 2009. Polycystic Ovary Syndrome, Body Mass Index and Outcomes of Assisted Reproductive Technologies. *Reproductive BioMedicine Online* [online]. **18**(6), 856–863. ISSN 14726483. Dostupné z: doi:10.1016/S1472-6483(10)60037-5

BOZZA, Claudia, Fabio PUGLISI, Matteo LAMBERTINI, Etin Osa OSA, Massimo MANNO a Lucia DEL MASTRO, 2014. Anti-Müllerian hormone: Determination of ovarian reserve in early breast cancer patients. *Endocrine-Related Cancer* [online]. **21**(1). ISSN 13510088. Dostupné z: doi:10.1530/ERC-13-0335

BREWER, Christopher J. a Adam H. BALEN, 2010. The adverse effects of obesity on conception and implantation. *Reproduction* [online]. **140**(3), 347–364. ISSN 14701626. Dostupné z: doi:10.1530/REP-09-0568

BUNDHUN, Kumar Pravesh, Girish JANOO, Akash BHURTU, Abhishek Rishikesh TEELUCK, Sani Mohammad Zafooruddin SOOGUND, Manish PURSUN a Feng HUANG, 2019. Tobacco Smoking and Semen Quality in Infertile Males: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of urology* [online]. **202**(3), 446.

ISSN 15273792. Dostupné z: doi:10.1097/01.JU.0000574400.71886.27

CAMPBELL, Jared M., Michelle LANE, Julie A. OWENS a Hassan W. BAKOS, 2015. Paternal obesity negatively affects male fertility and assisted reproduction outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Reproductive BioMedicine Online* [online]. **31**(5), 593–604. ISSN 14726491. Dostupné z: doi:10.1016/j.rbmo.2015.07.012

ČESKO, 2008. *Zákon č. 296/2008 Sb. Zákon o zajištění jakosti a bezpečnosti lidských tkání a buněk určených k použití u člověka a o změně souvisejících zákonů (zákon o lidských tkáních a buňkách)* [online]. Dostupné z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2008-296>

ČESKO, 2011a. *Zákon č. 372/2011 Sb. Zákon o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování (zákon o zdravotních službách)* [online]. Dostupné z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2011-372?text=372%2F2011>

ČESKO, 2011b. *Zákon č. 373/2011 Sb. Zákon o specifických zdravotních službách* [online]. Dostupné z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2011-373?text=373%2F2011>

ČESKO, 2015. *Zákon č. 200/2015 Sb. Zákon, kterým se mění zákon č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů, zákon č. 551/1991 Sb., o Všeobecné zdravotní pojišťovně České republiky, v* [online]. Dostupné z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2015-200>

ČESKO, 2016. *Vyhláška č. 373/2016 Sb. o předávání údajů do Národního zdravotnického informačního systému* [online]. Dostupné z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2016-373>

ČESKÝ STATISTICKÝ ÚŘAD, 2020. *Aktuální populační vývoj v kostce*.

ČESKÝ STATISTICKÝ ÚŘAD, 2021a. *Aktuální populační vývoj v kostce* [online]. Dostupné z: <https://www.czso.cz/csu/czso/aktualni-populacni-vyvoj-v-kostce>

ČESKÝ STATISTICKÝ ÚŘAD, 2021b. *Demografický obraz zemí Koruny české za první světové války v publikaci ČSÚ* [online]. Dostupné z: https://www.czso.cz/csu/czso/demograficky_obraz_zemi_koruny_ceske_za_prvni_svetove_valky_v_publicaci_csu

CIMADOMO, Danilo, Gemma FABOZZI, Alberto VAIARELLI, Nicolò UBALDI,

Filippo Maria UBALDI a Laura RIENZI, 2018. Impact of maternal age on oocyte and embryo competence. *Frontiers in Endocrinology* [online]. **9**(JUL). ISSN 16642392. Dostupné z: doi:10.3389/fendo.2018.00327

CINAR, Ozgur, Serdar DILBAZ, Fusun TERZIOGLU, Bensu KARAHALIL, Cigdem YÜCEL, Rukiye TURK, Lale TASKIN a Kenan S. KOSE, 2014. Does cigarette smoking really have detrimental effects on outcomes of IVF? *Obstetrical and Gynecology and Reproductive Biology* [online]. **174**, 106–110. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.12.026

CORBETT, Shannon, Doron SHMORGUN, Paul CLAMAN, Anthony CHEUNG, Sony SIERRA, Belina CARRANZA-MAMANE, Allison CASE, Cathie DWYER, James GRAHAM, Jon HAVELOCK, Sarah HEALEY, Robert HEMMINGS, Kimberly LIU, Tarek MOTAN, Ward MURDOCK, David SMITHSON, Tannys VAUSE, Benjamin WONG a Mathias GYSLER, 2014. The prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* [online]. **36**(11), 1024–1033. ISSN 17012163. Dostupné z: doi:10.1016/S1701-2163(15)30417-5

CRAMER, D. W., P. M. SLUSS, R. D. POWERS, P. MCSHANE, E. S. GINSBURG, M. D. HORNSTEIN, A. F. VITONIS a R. L. BARBIERI, 2003. Serum prolactin and TSH in an in vitro fertilization population: Is there a link between fertilization and thyroid function? *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* [online]. **20**(6), 210–215. ISSN 10580468. Dostupné z: doi:10.1023/A:1024151210536

CROSIGNANI, Pier Giorgio, J. COLLINS, K. DIEDRICH, S. FRANKS, J. P.M. GERAEDTS, P. A. JACOBS, B. KARGES, S. KENNEDY, A. MAROZZI, L. REGAN, D. T. BAIRD, P. DEVROEY, E. DICZFALUSY, J. L.H. EVERS, B. C.J.M. FAUSER, L. FRASER, L. GIANAROLI, A. GLASIER, I. LIEBAERS, G. RAGNI, A. SUNDE, B. TARLATZIS a A. VAN STEIRTEGHEM, 2008. Genetic aspects of female reproduction. *Human Reproduction Update* [online]. **14**(4), 293–307. ISSN 13554786. Dostupné z: doi:10.1093/humupd/dmn009

CSÉMY, Ladislav, Alena FIALOVÁ, Zuzana DVOŘÁKOVÁ, Miroslav KODL a Miroslava SKÝVOVÁ, 2019. *Užívání tabáku a alkoholu v České republice 2018* [online]. Dostupné z: http://www.szu.cz/uploads/documents/szu/aktual/uzivani_tabaku_alkoholu_cr_2018

.pdf

DANIS, Rachel B. a Mary K. SAMPLASKI, 2019. Sperm Morphology: History, Challenges, and Impact on Natural and Assisted Fertility. *Current Urology Reports* [online]. **20**(8). ISSN 15346285. Dostupné z: doi:10.1007/s11934-019-0911-7

DE LA ROCHEBROCHARD, E. a P. THONNEAU, 2005. Paternal age: Are the risks of infecundity and miscarriage higher when the man is aged 40 years or over? *Revue d'Epidemiologie et de Sante Publique* [online]. **53**(HS2). ISSN 03987620. Dostupné z: doi:10.1016/s0398-7620(05)84767-4

DECANTER, Christine, Geoffroy ROBIN, Patricia THOMAS, Maryse LEROY, Catherine LEFEBVRE, Benoit SOUDAN, Valerie LEFEBVRE-KHALIL, Brigitte LEROY-MARTIN a Didier DEWAILLY, 2013. First intention IVF protocol for polycystic ovaries: Does oral contraceptive pill pretreatment influence COH outcome? *Reproductive Biology and Endocrinology* [online]. **11**(1), 1. ISSN 14777827. Dostupné z: doi:10.1186/1477-7827-11-54

DECHERNEY, A. H., 1986. In vitro fertilization and embryo transfer: A brief overview. *Yale Journal of Biology and Medicine*. **59**(4), 409–414. ISSN 00440086.

DONNELLY, Eilish T., Sheena E.M. LEWIS, James A. MCNALLY a William THOMPSON, 1998. In vitro fertilization and pregnancy rates: The influence of sperm motility and morphology on IVF outcome. *Fertility and Sterility* [online]. **70**(2), 305–314. ISSN 00150282. Dostupné z: doi:10.1016/S0015-0282(98)00146-0

EUROSTAT, 2020. *Overweight and obesity - BMI statistics* [online]. Dostupné z: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=File:Proportion_of_overweight_and_of_obese_women,_2014.png

FORD, W. C.L., Kate NORTH, Hazel TAYLOR, Alexandra FARROW, M. G.R. HULL a Jean GOLDING, 2000. Increasing paternal age is associated with delayed conception in a large population of fertile couples: Evidence for declining fecundity in older men. *Human Reproduction* [online]. **15**(8), 1703–1708. ISSN 02681161. Dostupné z: doi:10.1093/humrep/15.8.1703

GARCÍA-FERREYRA, Javier, Daniel LUNA, Lucy VILLEGAS, Rocío ROMERO,

Patricia ZAVALA, Roly HILARIO a Julio DUEÑAS-CHACÓN, 2015. High Aneuploidy Rates Observed in Embryos Derived from Donated Oocytes are Related to Male Aging and High Percentages of Sperm DNA Fragmentation. *Clinical Medicine Insights: Reproductive Health* [online]. **9**, CMRH.S32769. ISSN 1179-5581. Dostupné z: doi:10.4137/cmhr.s32769

GARCÍA-VÁZQUEZ, Francisco, Joaquín GADEA, Carmen MATÁS a William HOLT, 2016. Importance of sperm morphology during sperm transport and fertilization in mammals. *Asian Journal of Andrology* [online]. **18**(6), 844–850. ISSN 17457262. Dostupné z: doi:10.4103/1008-682X.186880

GNOTH, C., E. GODEHARDT, P. FRANK-HERRMANN, K. FRIOL, Jürgen TIGGES a G. FREUNDL, 2005. Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Human Reproduction* [online]. **20**(5), 1144–1147. ISSN 02681161. Dostupné z: doi:10.1093/humrep/deh870

HARRIS, A. L., J. C. VANEGAS, E. HARITON, P. BORTOLETTO, M. PALMOR, L. A. HUMPHRIES, C. TANRIKUT, J. E. CHAVARRO a A. K. STYER, 2019. Semen parameters on the day of oocyte retrieval predict low fertilization during conventional insemination IVF cycles. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* [online]. **36**(2), 291–298. ISSN 15737330. Dostupné z: doi:10.1007/s10815-018-1336-9

HEGER, Anna, Michael SATOR a Detlef PIETROWSKI, 2018. Smoking Decreases Endometrial Thickness in IVF/ICSI Patients. *Geburtshilfe Frauenheilkd* [online]. Dostupné z: doi:10.1055/s-0043-123762

HORTA, Fabrizio, B. VOLLENHOVEN, M. HEALEY, L. BUSIJA, S. CATT a P. TEMPLE-SMITH, 2019. Male ageing is negatively associated with the chance of live birth in IVF/ICSI cycles for idiopathic infertility. *Human Reproduction* [online]. **34**(12), 2523–2532. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1093/humrep/dez223

JAMIL, Zehra, Syeda Sadia FATIMA, Khalid AHMED a Rabia MALIK, 2016. Anti-Mullerian Hormone: Above and beyond Conventional Ovarian Reserve Markers. *Disease Markers* [online]. **2016**. ISSN 18758630. Dostupné z: doi:10.1155/2016/5246217

JOHAM, ANJU, E., Helena J. TEEDE, Sanjeeva RANASINHA, Sophia ZOUNGAS a

Jacqueline BOYLE, 2015. Prevalence of Infertility and Use of Fertility Treatment in Women with Polycystic Ovary Syndrome: Data from a Large Community-Based Cohort Study. *Journal of Women's health* [online]. Dostupné z: doi:10.1089/jwh.2014.5000

KASMAN, Alex M., Shufeng LI, Qianying ZHAO, Barry BEHR a Michael L. EISENBERG, 2021. Relationship between male age, semen parameters and assisted reproductive technology outcomes. *Andrology* [online]. **9**(1), 245–252. ISSN 20472927. Dostupné z: doi:10.1111/andr.12908

KLONOFF-COHEN, Hillary, Loki NATARAJAN, Richard MARRS a Bill YEE, 2001. Effects of female and male smoking on success rates of IVF and gamete intra-Fallopian transfer. *Human Reproduction* [online]. **16**(7), 1382–1390. ISSN 02681161. Dostupné z: doi:10.1093/humrep/16.7.1382

LA MARCA, A., G. SIGHINOLFI, D. RADI, C. ARGENTO, E. BARALDI, A. Carducci ARTENISIO, G. STABILE a A. VOLPE, 2009. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Human Reproduction Update* [online]. **16**(2), 113–130. ISSN 13554786. Dostupné z: doi:10.1093/humupd/dmp036

LAI, S. F., Raymond H.W. LI, William S.B. YEUNG a Ernest H.Y. NG, 2018. Effect of paternal age on semen parameters and live birth rate of in-vitro fertilisation treatment: A retrospective analysis. *Hong Kong Medical Journal* [online]. **24**(5), 444–450. ISSN 10242708. Dostupné z: doi:10.12809/hkmj177111

LI, Ying, Hui LIN, Yafei LI a Jia CAO, 2011. Association between socio-psychobehavioral factors and male semen quality: Systematic review and meta-analyses. *Fertility and Sterility* [online]. **95**(1), 116–123. ISSN 00150282. Dostupné z: doi:10.1016/j.fertnstert.2010.06.031

LUKE, Barbara, 2017. Adverse effects of female obesity and interaction with race on reproductive potential. *Fertility and Sterility* [online]. **107**(4), 868–877. ISSN 15565653. Dostupné z: doi:10.1016/j.fertnstert.2017.02.114

MARIAPPEN, Uma, Kevin N. KEANE, Peter M. HINCHLIFFE, Satvinder S. DHALIWAL a John L. YOVICH, 2018. Neither male age nor semen parameters influence clinical pregnancy or live birth outcomes from IVF. *Reproductive Biology*

[online]. **18**(4), 324–329. ISSN 1642431X. Dostupné z: doi:10.1016/j.repbio.2018.11.003

MEHEDINTU, C., M. N. PLOTOGEA, S. IONESCU a M. ANTONOVICI, 2014. Endometriosis still a challenge. *Journal of medicine and life*. **7**(3), 349–357. ISSN 18443117.

MÍNGUEZ-ALARCÓN, Lidia, Jorge E. CHAVARRO a Audrey J. GASKINS, 2018. Caffeine, alcohol, smoking, and reproductive outcomes among couples undergoing assisted reproductive technology treatments. *Fertility and Sterility* [online]. **110**(4), 587–592. ISSN 15565653. Dostupné z: doi:10.1016/j.fertnstert.2018.05.026

MU, Liangshan, Yue ZHAO, Rong LI, Yuchen LAI, Hsun Ming CHANG a Jie QIAO, 2019. Prevalence of polycystic ovary syndrome in a metabolically healthy obese population. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* [online]. **146**(2), 164–169. ISSN 18793479. Dostupné z: doi:10.1002/ijgo.12824

MURTA, Mário, Roberto Carlos MACHADO, Fernando ZEGERS-HOCHSCHILD, Miguel Angel CHECA, Marcos SAMPAIO a Selmo GEBER, 2018. Endometriosis does not affect live birth rates of patients submitted to assisted reproduction techniques: analysis of the Latin American Network Registry database from 1995 to 2011. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* [online]. **35**(8), 1395–1399. ISSN 15737330. Dostupné z: doi:10.1007/s10815-018-1214-5

NAYAN, Madhur, Nahid PUNJANI, Ethan GROBER, Kirk LO a Keith JARVI, 2018. The use of assisted reproductive technology before male factor infertility evaluation. *Translational Andrology and Urology* [online]. **7**(4), 678–685. ISSN 22234691. Dostupné z: doi:10.21037/tau.2018.06.08

NIEDERBERGER, Craig, 2019. Re: Tobacco Smoking and Semen Quality in Infertile Males: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of urology* [online]. **202**(3), 446. ISSN 15273792. Dostupné z: doi:10.1097/01.JU.0000574400.71886.27

ORAZOV, Mekan Rakhimberdievich, Victor Yevseyevich RADZINSKY, Igor Isaakovich IVANOV, Marina Borisovna KHAMOSHINA a Victoriya Borisovna SHUSTOVA, 2019. Oocyte quality in women with infertility associated endometriosis. *Gynecological Endocrinology* [online]. **35**(sup1), 24–26. ISSN 14730766. Dostupné

z: doi:10.1080/09513590.2019.1632088

PREFUMO, Federico a A. Cristina ROSSI, 2018. Endometriosis, endometrioma, and ART results: Current understanding and recommended practices. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology* [online]. **51**, 34–40. ISSN 15321932. Dostupné z: doi:10.1016/j.bpobgyn.2018.01.019

PUKLOVÁ, Vladimíra, 2018. Výskyt nadváhy a obezity. (1), 1–6.

ŘEŽÁBEK, Karel a Radka POHLOVÁ, 2019a. *Asistovaná reprodukce v České republice 2017, ÚZIS ČR* [online]. ISBN 9788074721823. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/res/f/008274/asistoreprodukce2017.pdf>

ŘEŽÁBEK, Karel a Radka POHLOVÁ, 2019b. *Asistovaná reprodukce v ČR 2017*. B.m.: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. ISBN 978-80-7472-182-3.

RIENZI, Laura, Clarisa GRACIA, Roberta MAGGIULLI, Andrew R. LABARBERA, Daniel J. KASER, Filippo M. UBALDI, Sheryl VANDERPOEL a Catherine RACOWSKY, 2017. Oocyte, embryo and blastocyst cryopreservation in ART: systematic review and meta-analysis comparing slow-freezing versus vitrification to produce evidence for the development of global guidance. *Human reproduction update* [online]. **23**(2), 139–155. ISSN 14602369. Dostupné z: doi:10.1093/humupd/dmw038

RITTENBERG, Vivian, Srividya SESHADRI, Sesh K. SUNKARA, Sviatlana SOBALEVA, Eugene OTENG-NTIM a Tarek EL-TOUKHY, 2011. Effect of body mass index on IVF treatment outcome: An updated systematic review and meta-analysis. *Reproductive BioMedicine Online* [online]. **23**(4), 421–439. ISSN 14726483. Dostupné z: doi:10.1016/j.rbmo.2011.06.018

RUMPÍK, David, nedatováno. *Asistovaná reprodukce* [online]. Dostupné z: <http://www.stopneplodnosti.cz/o-neplodnosti/asistovana-reprodukce>

ŠARAPATKOVÁ, Hana, 2009. Současný pohled na syndrom polycystických ovarií. *Interní medicína pro praxi*. **10**(10), 461–465. ISSN 1212-7299.

SCHLIEP, Karen C, Sunni L MUMFORD, Katherine A AHRENS, James M HOTALING, Douglas T CARRELL, Megan LINK, Stefanie N HINKLE, Kerri KISSELL, Christina A PORUCZNIK, Ahmad O HAMMOUD, Child HEALTH, In Vitro FERTILIZATION, Salt Lake CITY, Salt Lake CITY, Salt Lake CITY, Salt Lake

CITY a Lake CITY, 2018. Effect of male and female body mass index on pregnancy and live birth success after in vitro fertilization [online]. **103**(2), 388–395. Dostupné z: doi:10.1016/j.fertnstert.2014.10.048.Effect

SHA, Tingting, Xiaojuan WANG, Wenwei CHENG a Yan YAN, 2019. A meta-analysis of pregnancy-related outcomes and complications in women with polycystic ovary syndrome undergoing IVF. *Reproductive BioMedicine Online* [online]. **39**(2), 281–293. ISSN 14726491. Dostupné z: doi:10.1016/j.rbmo.2019.03.203

SHARMA, Rakesh, Ashok AGARWAL, Vikram K. ROHRA, Mourad ASSIDI, Muhammad ABU-ELMAGD a Rola F. TURKI, 2015. Effects of increased paternal age on sperm quality, reproductive outcome and associated epigenetic risks to offspring. *Reproductive Biology and Endocrinology* [online]. **13**(1), 1–20. ISSN 14777827. Dostupné z: doi:10.1186/s12958-015-0028-x

SHARMA, Vinay, Victoria ALLGAR a M. RAJKHOWA, 2002. Factors influencing the cumulative conception rate and discontinuation of in vitro fertilization treatment for infertility. *Fertility and Sterility* [online]. **78**(1), 40–46. ISSN 00150282. Dostupné z: doi:10.1016/S0015-0282(02)03160-6

SKAKKEBAEK, Niels E., Ewa RAJPERT-DE MEYTS a Anders JUUL, 2015. Male Reproductive Disorders and Fertility Trends: Influences of Environment and Genetic Susceptibility. *Physiological Reviews* [online]. Dostupné z: doi:10.1152/physrev.00017.2015

ŠTELCL, Marcel, 2018. *Klinické souvislosti testování hladiny AMH.*

SUPRAMANIAM, Prasanna Raj, Monica MITTAL, Enda MCVEIGH a Lee Nai LIM, 2018. The correlation between raised body mass index and assisted reproductive treatment outcomes: A systematic review and meta-analysis of the evidence. *Reproductive Health* [online]. **15**(1), 1–15. ISSN 17424755. Dostupné z: doi:10.1186/s12978-018-0481-z

TANG, Qiuqin, Feng PAN, Xian WU, Cody E. NICHOLS, Xinru WANG, Yankai XIA, Stephanie J. LONDON a Wei WU, 2019. Semen quality and cigarette smoking in a cohort of healthy fertile men. *Environmental Epidemiology* [online]. **3**(4), e055. ISSN 2474-7882. Dostupné z: doi:10.1097/ee9.0000000000000055

TAYLOR, Elizabeth a Victor GOMEL, 2008. The uterus and fertility. *Fertility and Sterility* [online]. **89**(1), 1–16. ISSN 00150282. Dostupné z: doi:10.1016/j.fertnstert.2007.09.069

THOMSEN, Lise, Peter HUMAIDAN, Leif BUNGUM a Mona BUNGUM, 2014. The impact of male overweight on semen quality and outcome of assisted reproduction. *Asian Journal of Andrology* [online]. **16**(5), 749–754. ISSN 17457262. Dostupné z: doi:10.4103/1008-682X.125398

TOBIAS, Tamara, Fady I. SHARARA, Jason M. FRANASIAK, Patrick W. HEISER a Emily PINCKNEY-CLARK, 2016. Promoting the use of elective single embryo transfer in clinical practice. *Fertility Research and Practice* [online]. **2**(1), 1–9. ISSN 2054-7099. Dostupné z: doi:10.1186/s40738-016-0024-7

TRÁVNÍK, Pavel, 2018a. *Klinická embryologie*. Praha: Mladá fronta. ISBN 978-80-904697-0-9.

TRÁVNÍK, Pavel, 2018b. *Klinická embryologie*. B.m.: Mladá fronta. ISBN 978-80-204-4940-5.

ÚSTAV ZDRAVOTNICKÝCH INFORMACÍ A STATISTIKY ČESKÉ REPUBLIKY, 2010. *Evropské výběrové šetření o zdravotním stavu v ČR - EHIS CR*.

VAN LOENDERSLOOT, L. L., M. VAN WELY, J. LIMPENS, P. M.M. BOSSUYT, S. REPPING a F. VAN DER VEEN, 2010. Predictive factors in in vitro fertilization (IVF): A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update* [online]. **16**(6), 577–589. ISSN 13554786. Dostupné z: doi:10.1093/humupd/dmq015

VŠEOBECNÁ ZDRAVOTNÍ POJIŠŤOVNA, 2015. *Otázka týdne* [online]. Dostupné z: <https://www.vzp.cz/o-nas/tiskove-centrum/otazky-tydne/zmeny-ve-zdravotni-peci-od-zari-2015>

WHO, 2010. *WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen (5th edition)*. B.m.: World Health Organization. ISBN 978 92 4 154778 9.

WHO, 2020. *Obesity and overweight*.

WONG, Kai Mee, Madelon VAN WELY, Fulco VAN DER VEEN, Sjoerd REPPING a Sebastiaan MASTENBROEK, 2014. Fresh versus frozen embryo transfers for assisted

reproduction. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. **2014**(7). ISSN 1469493X. Dostupné z: doi:10.1002/14651858.CD011184

WRIGHT, C., S. MILNE a H. LEESON, 2014. Sperm DNA damage caused by oxidative stress: Modifiable clinical, lifestyle and nutritional factors in male infertility. *Reproductive BioMedicine Online* [online]. **28**(6), 684–703. ISSN 14726491. Dostupné z: doi:10.1016/j.rbmo.2014.02.004

WRIGHT, K. P., J. R. TRIMARCHI, J. ALLSWORTH a D. KEEFFE, 2006. The effect of female tobacco smoking on IVF outcomes. *Human Reproduction* [online]. **21**(11), 2930–2934. ISSN 14602350. Dostupné z: doi:10.1093/humrep/del269

ZHANG, Jing-jing, Xiaoyan LIU, Li CHEN, Shouxin ZHANG, Xia ZHANG, Cuifang HAO a Yi-liang MIAO, 2020. *Advanced maternal age alters expression of maternal effect genes that are essential for human oocyte quality.*

ZHANG, Ruo Peng, Wen Zhen ZHAO, Bei Bei CHAI, Qing Yi WANG, Cheng He YU, Hui Ying WANG, Liu LIU, Li Quan YANG a Shu Hua ZHAO, 2018. The effects of maternal cigarette smoking on pregnancy outcomes using assisted reproduction technologies: An updated meta-analysis. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction* [online]. **47**(9), 461–468. ISSN 24687847. Dostupné z: doi:10.1016/j.jogoh.2018.08.004

Seznam zkratek

2PN	2 pronuclear (2 prvojádra)
A	astenozoospermie
AMH	anti-Müllerian hormon
AR	asistovaná reprodukce
AT	astenoteratozoospermie
BC	blastocysta
BMI	Body Mass Index (index tělesné hmotnosti)
DNA	deoxyribonucleotic acid (deoxyribonukleová kyselina)
EBC	expandovaná blastocysta
ED	cyklus dárkyně oocytů
EmR	cyklus příjemkyně embryí
ET	embryotransfer
FR	fertilization rate
hCG	choriový gonadotropin
HIV	Human Immunodeficiency Virus (virus lidské imunitní nedostatečnosti)
ICSI	intracytoplasmatic sperm injection (injekce spermie do cytoplazmy oocytu)
IUI	intrauterinní inseminace
IVF	<i>in vitro</i> fertilizace
K	kryptozoospermie
KET	kryoembryotransfer
KM	kompaktní morula

MESA	Microsurgical Epididymal Sperm Aspiratiom (mikrochirurgické odsátí spermií z nadvarlete)
MII	metafáze II
N	normozoospermie
NBC	zone free blastocysta
O	oligozoospermie
OA	oligoastenozoospermie
OAT	oligoastenoteratozoospermie
OHSS	Ovarian Hyperstimulation Syndrom (ovariální hyperstimulační syndrom)
OoR	cyklus příjemkyně oocytů
OPU	ovariální punkce
OT	oligoteratozoospermie
PANDA	Panelová diagnostická analýza
PCOS	Polycystic Ovary Syndrom (syndrom polycystických ovarii)
PICSI	Physiological intracytoplasmatic sperm injection (injekce preselektované spermie do cytoplazmy oocytu)
PR	pregnancy rate
T	teratozoospermie
TESE	Testicular Sperm Extraction (chirurgické získání spermií z varlete)
THBR	take home baby rate
TSH	tyreotropní hormon
UBR	utilization blastocyst rate
WHO	World Health Organization (Světová zdravotnická organizace)

Seznam tabulek

Tabulka 1: Hodnoty pro hodnocení parametrů spermogramu dle WHO	35
Tabulka 2: Fáze vývoje oocyty od chvíle odběru při ovariální punkci po 6. den vývoje	37
Tabulka 3: Úspěšnost dosažení klinické gravidity a porodu u cyklů s vlastními buňkami v rámci roku 2018 bez ohledu na rizikové faktory	41
Tabulka 4: Podíl zralých oocytů ze všech získaných oocytů v závislosti na věku žen	44
Tabulka 5: Úspěšnost oplození oocytů v závislosti na věku žen	44
Tabulka 6: Úspěšnost oplození oocytů v závislosti na věku mužů.....	44
Tabulka 7: Úspěšnost zisku kvalitní blastocysty v závislosti na věku žen	45
Tabulka 8: Úspěšnost zisku kvalitní blastocysty v závislosti na věku mužů.....	45
Tabulka 9: Úspěšnost dosažení klinické gravidity v závislosti na věku žen	45
Tabulka 10: Úspěšnost dosažení klinické gravidity v závislosti na věku mužů.....	46
Tabulka 11: Úspěšnost porodu v závislosti na věku žen	46
Tabulka 12: Úspěšnost porodu v závislosti na věku mužů.....	46
Tabulka 13: Úspěšnost oplození oocytů v závislosti na BMI žen	48
Tabulka 14: Úspěšnost zisku kvalitní blastocysty v závislosti na BMI žen	49
Tabulka 15: Úspěšnost dosažení klinické gravidity v závislosti na BMI žen	49
Tabulka 16: Úspěšnost porodu v závislosti na BMI žen	50
Tabulka 17: Úspěšnost oplození oocytů v závislosti na kouření	51
Tabulka 18: Úspěšnost zisku kvalitní blastocysty v závislosti na kouření	52
Tabulka 19: Úspěšnost dosažení klinické gravidity v závislosti na kouření	52
Tabulka 20: Úspěšnost porodu v závislosti na kouření	52
Tabulka 21: Úspěšnost oplození oocytů v závislosti na délce snahy o otěhotnění.....	55
Tabulka 22: Úspěšnost zisku blastocysty v závislosti na délce snahy o otěhotnění.....	55
Tabulka 23: Úspěšnost dosažení klinické gravidity v závislosti na délce snahy o otěhotnění.....	55
Tabulka 24: Úspěšnost porodu v závislosti na délce snahy o otěhotnění.....	56
Tabulka 25: Úspěšnost oplození oocytů v závislosti na spermogramu	58
Tabulka 26: Úspěšnost zisku blastocysty v závislosti na spermogramu	58
Tabulka 27: Úspěšnost dosažení klinické gravidity v závislosti na spermogramu	59

Tabulka 28: Úspěšnost dosažení klinické gravidity v závislosti na spermioqramu	59
Tabulka 29: Úspěšnost oplození oocytů v závislosti na přítomnosti PCOS.....	63
Tabulka 30: Úspěšnost zisku blastocysty v závislosti na přítomnosti PCOS	63
Tabulka 31: Úspěšnost dosažení klinické gravidity v závislosti na přítomnosti PCOS	63
Tabulka 32: Úspěšnost porodu v závislosti na přítomnosti PCOS	64
Tabulka 33: Úspěšnost oplození oocytů v závislosti na přítomnosti endometriózy.....	65
Tabulka 34: Úspěšnost zisku blastocysty v závislosti na přítomnosti endometriózy ...	66
Tabulka 35: Úspěšnost dosažení klinické gravidity v závislosti na přítomnosti endometriózy	66
Tabulka 36: Úspěšnost dosažení klinické gravidity ze všech provedených embryotransferů v závislosti na přítomnosti endometriózy.....	66
Tabulka 37: Úspěšnost porodu v závislosti na přítomnosti endometriózy	67
Tabulka 38: Úspěšnost oplození oocytů u žen s nadváhou a obezitou v závislosti na kouření	68
Tabulka 39: Úspěšnost zisku blastocysty u žen s nadváhou a obezitou v závislosti na kouření	68
Tabulka 40: Úspěšnost dosažení klinické gravidity u žen s nadváhou a obezitou v závislosti na kouření	69
Tabulka 41: Úspěšnost porodu u žen s nadváhou a obezitou v závislosti na kouření ..	69
Tabulka 42: Úspěšnost oplození oocytů u mužů kuřáků v závislosti na spermioqramu	70
Tabulka 43: Úspěšnost zisku blastocysty u mužů kuřáků v závislosti na spermioqramu	70
Tabulka 44: Úspěšnost dosažení klinické gravidity u mužů kuřáků v závislosti na spermioqramu	71
Tabulka 45: Úspěšnost porodu u mužů kuřáků v závislosti na spermioqramu	71

Seznam grafů

Graf 1: Počet živě narozených dětí od roku 1918 do roku 2017 (převzato z https://www.czso.cz/csu/stoletistatistiky/pocet-zive-narozenyh-v-ceske-republice 10.8.2020)	7
Graf 2: Počet všech cyklů v roce 2018, které proběhly v centru asistované reprodukce Repromeda	41
Graf 3: Rozložení věku ve zkoumaném souboru mezi ženami a muži	43
Graf 4: Celkový počet žen a mužů ze zkoumaného souboru, rozdělený do věkových kategorií	43
Graf 5: Počty žen v jednotlivých kategoriích BMI	48
Graf 6: Počet kuřáků a nekuřáků ve zkoumaném souboru	51
Graf 7: Délka snahy o otěhotnění u jednotlivých párů rozdělena do kategorií	54
Graf 8: Počet mužů v jednotlivých kategoriích rozdělených podle výsledků spermiogramu	57
Graf 9: Počet mužů v jednotlivých kategoriích rozdělených podle výsledků spermiogramu	57
Graf 10: Výskyt PCOS u žen ve analyzovaném souboru	61
Graf 11: Průměrný počet získaných oocytů v jednom cyklu u žen s PCOS a u žen bez PCOS	62
Graf 12: Průměrný počet zralých oocytů v jednom cyklu u žen s PCOS a bez PCOS... ..	62
Graf 13: Výskyt endometriózy u žen v analyzovaném souboru	65

Seznam obrázků

Obrázek 1: Počet jednotlivých výkonů provedených v roce 2017 v České republice (použita data z publikace Asistovaná reprodukce v ČR 2017 (Řežábek & Pohlová, 2019)).....	25
Obrázek 2: Hodnocení koncentrace a pohybu spermií v Maklerově komůrce (fotografie z archivu centra AR Repromeda, foceno na mikroskopu Nikon ECLIPSE E200, zvětšení 10x20)	34
Obrázek 3: Morfologické hodnocení nátěru ejakulátu na podložním skle, barveno barvicí metodou Diff-Quick (fotografie z archivu centra AR Repromeda, foceno na mikroskopu Nikon ECLIPSE E200, zvětšení 10x100, pozorováno pod imerzním objektivem).....	34