

# Sterilita pro porodní asistentky

*MUDr. Dana Koryntová, CSc.*

Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

## 1. Úvod

Při definování pojmu sterilita je třeba vycházet z předpokladu, že lidská plodnost všeobecně je poměrně nízká. Pravděpodobnost, že dvacetiletá zdravá žena otěhotní s plodným mužem během jednoho menstruačního cyklu je zhruba pouze 15 %. U cca 60 % párů dojde k otěhotnění během půl roku, zhruba 85 % žen otěhotní do dvou let. Zbývajících 15 % párů, kde žena nepočne ani po dvou letech usilování, je považováno za neplodné a na místě je vyšetření příčin a cílená léčba. Dříve je vhodné zasáhnout tam, kde na poruchu plodnosti můžeme usuzovat už z anamnézy. U ženy jsou to závažné poruchy menstruačního cyklu (především oligo a amenorrhea), jež bývají provázeny anovulací, a dále proběhlá pánevní zánětlivá nemoc či komplikované operace v malé pánvi, které mohou být příčinou neprůchodnosti vejcovodů. U mužů pomýšlíme na neplodnosti především po operaci nesestouplých varlat či varikokély nebo při sexuální dysfunkci. Vyčkávat s vyšetřením není vhodné ani u žen nad 35 let, neboť jejich plodnost s každým rokem dále klesá, spontánní koncepce u ženy 45leté je již vzácností.

## 2. Příčiny neplodnosti

Příčina neplodnosti je asi u jedné třetiny párů na straně ženy, za další třetinu je zodpovědný muž a poslední třetinu tvoří dvojice, kde jsou subfertilní oba.

Cílem základního vyšetření při sterilitě je zjistit, zda je přítomna ovulace, jaká je kvalita spermioqramu a zda jsou průchodné vejcovody. Ostatní vyšetření poskytují informace doplňující.

### 2.1. Spermioqram

Vyšetření spermioqramu je vhodné provést již při první návštěvě ve specializované ambulanci. Nenahradí jej ani údaje o dřívějších úspěšných otěhotněních této či jiné partnerky ani pozitivní postkoitální test u ženy. Před odběrem spermatu, jež se provádí masturbací v oddělené místnosti, se doporučuje třídenní pohlavní abstinence. Trvá-li abstinence déle než 5 dní, mohou být výsledky zkresleny vyšším zastoupením nepohyblivých spermií, při kratší abstinenci je většinou nižší množství spermatu. Po odběru se vzorek nechá po dobu 20 minut zkapalnit při pokojové teplotě nebo v termostatu při 37 °C a prohlíží se poté v počítací komůrce.

Je třeba zdůraznit, že ve varlatech se vytvářejí stále nové a nové spermie. Plodnost muže rozhodně tedy nelze hodnotit na základě jednoho vzorku, zvláště odchyluje-li se od normy. Je nutné vyšetření opakovat, někdy i několikrát, a teprve poté je možno se odpovědně vyjádřit a stanovit vhodný léčebný postup.

**Normální hodnoty spermogramu:**

Množství spermatu	2–5 ml
Koncentrace spermií	20 mil/ml a více
Zastoupení pohyblivých spermií	50 % a více
Kvalita pohybu spermií	Většina s progresivní motilitou
Zastoupení defektních spermií	Do 70 %
Přítomnost kulatých buněk	Do 1 mil/ml

**2.2 Stanovení ovulace**

Dříve se ženám usilujícím o graviditu doporučovalo pravidelné měření bazálních teplot jako průkaz proběhlé ovulace. Dnes tento postup považujeme za zbytečně zdlouhavý a nepřesný. Nahradilo jej především hormonální vyšetření ze séra a ultrazvuková folikulometrie.

**2.2.1 Hormonální vyšetření**

Smysluplné je provádět odběr krve na hormonální vyšetření 2× během menstruačního cyklu.

*3. den cyklu (2.–4. den) – stanovení tzv. bazálních hormonů*

**FSH** – folikulostimulační hormon, tedy hormon, který řídí růst folikulu ve vaječniku. Jeho hladina v začátku cyklu nám říká především to, jak je vaječník na FSH citlivý. Zdravému vaječniku mladé ženy stačí k nastartování růstu folikulů nízká hladina FSH, kolem 4 IU/l. Citlivost na FSH však se stoupajícím věkem klesá a jeho hladiny v začátku cyklu tudíž stoupají. Je to způsobeno snížením počtu a kvality oocytů (klesá ovariální rezerva).

Pro normální ovariální rezervu svědčí hodnoty do 10 IU/l. Jsou-li hodnoty nad 10 IU/l, může sice ještě docházet k normální ovulaci, ale mluvíme již o skrytém ovariálním selhávání a víme, že s radikální léčbou není radno váhat. U žen s hladinou nad 30 IU/l se jedná již o selhání manifestní, kdy k ovulaci nedochází vůbec a jsou přítomny i výpadky menstruace.

**LH** – luteinizační hormon – zvýšené hladiny LH jsou přítomny především u žen, trpících syndromem polycystických vaječníků, dnes označovaným jako hyperandrogenní syndrom. Důležitá není pouze jeho absolutní hodnota, ale také poměr FSH : LH, který u těchto žen bývá 1 : 2 i 1 : 3.

**E2** – estradiol – nízká hladina estradiolu vypovídá stejně jako nízká hladina FSH o dobré ovariální rezervě. Za normu se považují hodnoty do 75–80 pg/ml.

**prolaktin** – vyšší hladiny prolaktinu negativně ovlivňují plodnost, zhoršují kvalitu oocytů, způsobují poruchy ovulace a nedostatečnou tvorbu hormonů v ovariu. Hladina prolaktinu významně stoupá při stresu a ve spánku a po podání některých léků. Falešně vysoké hodnoty proto nacházíme nejčastěji tehdy, pokud se odběr provede dříve než za 2–3 hodiny po probuzení.

*22. den cyklu*

**progesteron** – za známku proběhlé ovulace se považují hodnoty vyšší než 10 ng/ml. Pokud se jedná o ovulaci stimulovanou antiestrogeny nebo gonadotropiny, kde předpokládáme přítomnost většího počtu žlutých tělísek, svědčí pro normální luteální fázi cyklu hodnota progesteronu nad 15 ng/ml.

### 2.2.2 Testovací proužky ke stanovení ovulace

Ovulace nastává většinou za 32–36 hodin poté, co v séru prudce stoupne hladina LH na řádově desetinásobek. Se zpožděním 4–6 hodin stoupne LH také v moči. Tohoto fenoménu využívají komerčně distribuované proužky na stanovení LH. Vzhledem k tomu, že začátek vzestupu sérové hladiny LH je mezi 5.–9. hodinou ranní, stačí k detekci většiny ovulací jedno stanovení proužkem denně v odpoledních či časně večerních hodinách. Je ale třeba upozornit na fakt, že pokud se jedná o ženu s hyperandrogenním syndromem a tedy stálou vysokou sekrecí LH, může být test pozitivní kdykoli během cyklu. Tento test slouží jako orientační pomůcka ženám plánujícím otěhotnění. V klinické praxi nemá velkého uplatnění.

### 2.2.3 Ultrazvuková folikulometrie

Ultrazvukové vyšetření vnitřních rodidel vaginální sondou o frekvenci 7,5 MHz je při diagnostice a léčbě sterility nezastupitelné. Na děloze hodnotíme její velikost, strukturu myometria, výšku a charakter endometria. V první půlce cyklu, kdy je endometrium pouze pod vlivem estrogenů, má charakteristický „triple line“ vzhled a dosahuje výšky kolem 6–8 mm. V luteální fázi je homogenní a oproti myometriu mírně hyperechogenní. K plodnosti má vztah přítomnost deformit dutiny, sept, endometriálních polypů a submukosních myomů. Podezření z ultrazvukového vyšetření potvrdí následná hysteroskopie, která umožňuje patologii i odstranit.

Vejcovody v normální stavu v UZ obraze patrně nejsou. Pokud jsou však změněny v saktosalpingy, zobrazují se jako typické kyjovité lehce žebrované hypoechogenní útvary intimně související s ováriem. Diagnózu potvrdí laparoskopie.

Na ováriích hodnotíme jejich velikost a strukturu. Normální vaječník má rozměry 30 × 20 × 15 mm a nacházíme na něm několik drobných folikulů kolem 5–6 mm. Polycystická ovária jsou objemnější, většinou v dlouhé ose měří kolem 40 mm a mají každé více než 10 folikulů uspořádaných typicky subkortikálně, kde tvoří obraz připomínající náhrdelník. Dalšími častými nálezy u neplodných pacientek jsou endometroidní cysty – kulovité útvary různé velikosti s hypoechogenním obsahem či funkční cysty. Ovária menší, než je norma a spíše solidní nebo jen s jedním či dvěma drobnými folikuly svědčí pro sníženou ovariální rezervu.

Při ultrazvukové folikulometrii hodnotíme velikost a růst folikulů. V nestimulovaném cyklu můžeme dominantní folikul detekovat již kolem 9. dne cyklu, kdy měří kolem 10 mm. Jeho růst probíhá lineárně, kolem 2 mm za den. Dosáhne-li 14–16 mm, lze poměrně spolehlivě stanovit datum předpokládané ovulace, neboť folikul praská při 18–22 mm. Toho využíváme při časování postkoitálního testu, autologní inseminace či transferu rozmražených embryí.

V cyklech stimulovaných antiestrogeny je růst folikulu často atypický, k ovulaci může docházet již mezi 10. a 12. dnem cyklu a naopak ovulace až 17. či 18. den cyklu není výjimečná. Stejně jako při stimulaci gonadotropiny získáváme nenahraditelnou informaci o tom, kolik folikulů se k ovulaci chystá a tak můžeme zhodnotit především rizika vícečetného těhotenství a ovariálního hyperstimulačního syndromu.

## 2.3 Vyšetření průchodnosti vejcovodů

### 2.3.1 Kymoinsuflace

Při kymoinsufiaci instilujeme pomocí Schultzeho kanyly do dutiny děložní CO<sub>2</sub>. Zda plyn prochází vejcovody volně do dutiny břišní posuzujeme jednak poslechem fonendoskopem nad oběma podbřišky, kde je patrný typický šustivý zvuk, jednak hodnotíme křivku nitroděložního tlaku a průtoku plynu. Při vysokém průtoku a nízkém tlaku je průchodnost volná, při nízkém průtoku plynu a vysokém tlaku v dutině děložní je průchodnost omezená. Projde-li plyn do dutiny břišní, je pozitivní frenikový příznak, ženu po postavení píchá či tlačí v rameni. Kymoinsuflace nám poskytuje informaci pouze orientační, provádíme ji hlavně tam, kde primárně patologii tub nepředpokládáme. Její výhodou je jednoduchost provedení, nízká cena a malá zátěž pro pacientku. Při nálezů neprůchodnosti je nutno diagnózu ověřit laparoskopii.

### 2.3.2 Hysterosalpingografie

Při hysterosalpingografii se do dutiny děložní aplikuje kontrastní látka a její průchod vejcovody se snímkuje rentgenologicky. Za hlavní výhodu je považována možnost současného vizuálního hodnocení jak dutiny děložní, tak vejcovodů. Její nevýhodou je expozice ionizujícímu záření, možnost alergické reakce na kontrastní látku obsahující jód a malá senzitivita a specifická vyšetření.

### 2.3.3 Laparoskopie s chromopertubací, hysteroskopie

Laparoskopie s chromopertubací je indikovaná v prvním plánu tehdy, pokud má žena v anamnéze zánětlivou pánevní nemoc, chronickou pánevní bolest, ektopické těhotenství či operaci v malé pánvi. Nebo se nepodaří zjistit jako příčinu sterility andrologický faktor či anovulaci. V malé pánvi se kromě morfologie vnitřního genitálu hodnotí také přítomnost zánětlivých změn, adhezí a endometriózy. Nález na vejcovodech je rozhodující pro stanovení léčebného postupu. Při chromopertubaci se Schultzeho kanylou do dutiny děložní instiluje patentní modř a zkoumá se její průnik vejcovody do dutiny břišní. Je vhodné rovněž vizualizovat appendix a vyloučit na něm zánětlivý proces a posoudit přítomnost adhezí v krajině podjaterní. Ty jsou typické především pro chlamydiovou infekci. Laparoskopii provádíme také s cílem preventivní salpingectomie. Ta je indikovaná, pokud na ultrazvuku opakovaně nacházíme naplněný sactocalpinx a žena neuspěla v 1. cyklu IVF. Přestože u lidí nebylo potvrzeno, že tekutina ze sactosalpingů působí přímo toxicky na nidující se embryo, negativně ovlivňuje endometrium, což snižuje šanci na otěhotnění v procesu IVF.

V jedné anestezii je vhodné provést spolu s laparoskopií i hysteroskopii. Ta umožní detailně zhodnotit velikost a tvar děložní dutiny a vyloučit takové anomálie, jako je septum, submukosní myomy či endometrální polyp.

## **2.4 Další vyšetření sterilního páru**

### **2.4.1 Postkoitální test**

Spočívá v odběru hlenu z hrdla děložního za 8 hodin po souloži. Hodnotí se jednak kvalita hlenu, jeho průzračnost a tažnost a jednak pod mikroskopem přítomnost spermií. Aby byl test pozitivní, měla by být ve vzorku přítomna alespoň jedna dobře pohyblivá spermie.

### **2.4.2 Sérologické vyšetření**

Je zaměřeno především na sexuálně přenosné choroby, tedy HIV, syfilis a chlamydiovou infekci. Některá pracoviště vyšetřují ženy i na hepatitis B a C.

### **2.4.3 Imunologické vyšetření**

Indikované je u idiopatické sterility nebo po opakovaných neúspěších asistované reprodukce. U muže se detekují protilátky proti spermiím (ASA), které mohou být přítomny v jeho séru, v seminální plazmě nebo přímo navázané na spermiích. U ženy se nejčastěji vyšetřují ASA v séru a v cervikálním hlenu, antiovariální protilátky a antifosfolipidové protilátky. Interpretace imunologického vyšetření není jednoduchá a má-li mít dobrý klinický výstup, je nutná spolupráce s reprodukčním imunologem.

### **2.4.4 Genetické vyšetření**

Stanovení karyotypu ženy je indikováno u primární či sekundární hypergonadotropní amenorrhoe, předčasného (i skrytého) ovariálního selhávání, idiopatické sterility, opakované neúspěšné léčbě pomocí IVF a při habituálním potracení. Genetické vyšetření muže je indikováno při nonobstrukční azoospermii, zde je vhodné i cílené vyšetření na mutace cystické fibrózy.

## **3. Léčba sterility**

### **3.1 Léčba anovulace**

Léčba anovulace spočívá ve dvou léčebných strategiích, které se vzájemně doplňují tak, aby bylo dosaženo optimálního výsledku, tedy donošení jednoho zdravého plodu. Jedná se o dlouhodobá léčebná opatření, jako je úprava tělesné hmotnosti a životního stylu (omezení či naopak zvýšení kalorického výdeje), léčba poruch štítné žlázy či hyperprolaktinemie. Na ně pak navazuje samotná stimulace ovulace. Jejím principem je zvýšení hladiny FSH v séru léčené ženy. K tomu může dvěma způsoby. Buď se FSH ženě podá zvenku – tedy formou gonadotropinových injekcí, nebo se vyvolá jeho zvýšené vyplavování z hypofýzy podáním antiestrogenních preparátů.

### **3.1.1 Antiestrogeny**

#### **3.1.1.1 Princip účinku**

Po podání antiestrogenů dojde k obsazení estrogenních receptorů v hypofýze a v hypothalamu. Tak vzniká falešná informace o nedostatku estrogenů v organismu a dojde k vyplavení FSH. Ovarium, které na dosavadní hladiny FSH nereagovalo, je vystaveno silnějšímu podnětu a dojde k nastartování růstu folikulu. Antiestrogeny jsou však účinné pouze u žen, které mají normální hladiny estrogenů. Jsou to ty, které samy byt' třeba nepravidelně menstrují. Pokud menstruaci nemají, reagují na podání progesteronu krvácením ze spádu.

#### **3.1.1.2 Podávání**

Pro léčbu anovulace se používají 2 antiestrogenní preparáty – klomifencitrát (CC – firemní názvy jsou Clostilbegyt, Gravosan, Clomhexal, Clom, Serophen aj.) a tamoxifen. Tamoxifen má oproti klomifencitrátu tu výhodu, že nepůsobí antiestrogenně na endometrium. Klasické dávkovací schéma je u obou léků stejné. Začíná se 1–2 tabletami denně mezi 3.–5. dnem cyklu a podávání trvá 5 dní. Je vhodné ověřit, zda k ovulaci po léčbě skutečně dochází, a to buď ultrazvukovou folikulometrií, nebo stanovením progesteronu v luteální fázi cyklu. Pokud žena nereaguje, je možno dávku zvyšovat až na 4 tbl. denně, případně přidat dexamethazon 1 tbl. na noc.

#### **3.1.1.3 Účinnost léčby**

Léčba anovulace pomocí CC je efektivní, ovulace je dosaženo u 40–80 % žen. Pravděpodobnost otěhotnění je o něco nižší než u ovulace, částečně za to může být zodpovědný antiestrogenní efekt CC na endometrium, cervikální hlen a možná i na oocyty samotné. Některé studie udávají po léčbě CC o něco vyšší pravděpodobnost potratu. Zda je za tento jev zodpovědný sám CC, vysoké hladiny LH u většiny pacientek léčených CC nebo intenzivnější sledování těhotných v rané graviditě, lze těžko říci. Kumulativní četnosti pokračujících těhotenství po 6 měsících léčby jsou 60–75 %, při prodloužení léčby na 10 nebo 12 měsíců se udávají dokonce až 90 %. Dostatečná doba nepřerušovaného podávání je základním předpokladem úspěchu a to především u pacientek s hyperandrogenním syndromem, ukončení léčby dříve než za 6 měsíců lze považovat za předčasné.

#### **3.1.1.4 Nežádoucí účinky**

Komplikace léčby CC jako vícečetná těhotenství a OHSS jsou vzácné. Stejně tak nežádoucí účinky, k nimž patří urtika, alopecie, vasomotorické poruchy či poruchy vidění.

### **3.1.2 Stimulace gonadotropiny**

#### **3.1.2.1 Indikace léčby gonadotropiny**

Stimulace gonadotropiny je indikovaná tam, kde selhala léčba pomocí antiestrogenů, nebo u žen, které mají nedostatečnou produkci estrogenů (jsou hypogonadotropní) a při amenorrhoe nereagují krvácením ze spádu. Nemá smysl je podávat ženám, které mají hladiny FSH 3. den cyklu vysoké, tedy u žen, jejichž ovária na gonadotropiny nereagují (hypergonadotropní anovulace). Před aplikací gonadotropinů je nutno ověřit průchodnost vejcovodů.



Gonadotropiny jsou proteinové povahy a proto se musejí podávat injekční formou. V současné době je na trhu několik typů léků, které se liší svým složením.

1. hMG – humánní menopauzální gonadotropiny. Získávají se extrakcí účinné látky ze sbírané moči menopauzálních žen. Mohou být směsné, tzn. obsahovat kromě FSH také určitý podíl LH, jako je např. Menogon, nebo mohou obsahovat samotné FSH, a to v různě čisté podobě (Fostimon, Metrodin HP). Aplikují se intramuskulárně.
2. rFSH – rekombinantní FSH, získávaný zcela synteticky (Puregon, Gonal F). Oproti hMG se liší absolutní čistotou a lze jej podávat i subkutánně. Jeho účinnost je srovnatelná s hMG. U pacientek hypogonadotropních však není vhodný, protože k zaručení dostatečné tvorby estrogenů je u nich nutno podávat i malé množství LH.

### 3.1.2.2 Dávkování

Stimulace gonadotropiny se zahajuje 2. nebo 3. den od začátku menstruace či uměle navozeného krvácení ze spádu. Cílem je dosáhnout růstu jednoho folikulu a jeho ovulace. Dávka, potřebná k dosažení tohoto efektu, je pro každou ženu jiná. U pacientek s hyperandrogenním syndromem se začíná jednou ampulí (75 IU) denně, u pacientek hypogonadotropních většinou 2 ampulemi. Reakci ovárií je nutno sledovat ultrazvukovou folikulometrií. První vyšetření se provádí za 6–7 dní. Pokud není zřejmý rostoucí folikul, tj. folikul o průměru minimálně 10 mm, je na místě dávku zvýšit o půl až jednu ampuli. Postupným zvyšováním dávky je možno učit u každé jednotlivé pacientky, jaké množství FSH je pro ni nutné k nastartování folikulárního růstu. K ovulaci většinou dochází při průměru folikulu 18–22 mm. U většiny pacientek je spontánní, po náhlém vyplavení LH z hypofýzy. Ale vzhledem k tomu, že gonadotropiny jsou velmi drahé, považuje se za vhodné pojistit správný průběh puknutí folikulu podáním 10000 j. HCG, které endogenní LH pík nahradí.

### 3.1.2.3 Úspěšnost a komplikace léčby gonadotropiny

Správně a trpělivě provedená stimulace gonadotropiny vede k ovulaci téměř u všech normo- a hypogonadotropních žen. V době předpokládané ovulace se buď párům doporučuje mít pohlavní styk nebo je vhodnější provést intrauterinní inseminaci. Po jednom léčebném cyklu je pravděpodobnost otěhotnění 20–25 %, kumulativní četnosti gravidit po opakovaných cyklech jsou vysoké. Pokud k otěhotnění ženy nedojde po 3–4 aplikacích gonadotropinů, které vedly k ovulaci, je indikovaná in vitro fertilizace.

## 3.2 Asistovaná reprodukce

Asistovaná reprodukce zahrnuje metody, při kterých dochází k přímé manipulaci s pohlavními buňkami, tedy spermii a oocyty.

### 3.2.1 Arteficiální inseminace spermii partnera (AIH)

Pokud existuje překážka pohlavního styku, lze provést inseminaci nativním spermatem intravaginálně, případně intracervikálně. V ostatních indikacích, tedy především u idiopatické sterility, cervikálním faktoru sterility (negativní PCT, zjizvené hrdlo po konizaci aj.), u mužské subferty a u imulogické příčiny neplodnosti, provádíme inseminaci intrauterinní. Do dělohy však lze aplikovat pouze samotné spermie v malém množství kultivačního média, nikoli seminální

plazmu. V laboratoři se proto provádí preparace spermií. Vzhledem k tomu, že přežívání spermií po preparaci je významně zkráceno, je nutné AIH provést právě v termínu ovulace, stanoveném nejlépe ultrazvukovou folikulometrií. AIH se provádí jak v cyklech přirozených, bez stimulace, kde je efektivita poměrně malá, tak po stimulaci antiestrogeny i gonadotropiny.

### **3.2.2 Arteficiální inseminace spermiemi dárce (AID)**

Inseminací od dárce významně ubylo od zavedení metody intracytoplazmatické injekce spermie do oocyty. V některých indikacích však zůstává stále nenahraditelná. Jedná se především o situace, kdy je nutno zabránit přenosu genetických a infekčních onemocnění či tam, kde hrozí imunologický konflikt – RH inkompatibilita. Smí se provádět pouze spermatem kryokonzervovaným, což umožňuje opakované vyšetření dárce na HIV a hepatitis B v časovém odstupu 6 měsíců od odběru spermatu. Dále jsou doporučena tato vyšetření: podrobná rodinná a osobní anamnéza, stanovení karyotypu, sérologie na chlamydie, CMV, syfilis, krevní skupina a Rh faktor, vyšetření na nosičství cystické fibrózy a thalassémie. Při výběru konkrétního dárce se přihlíží nejenom ke krevní skupině tak, aby později nebylo možno vyloučit otcovství manžela, ale také k jeho fenotypu. Dárcovství spermatu je u nás přísně anonymní, jednotliví dárce jsou označováni kódy. Oplození spermatem dárce se provádí pouze z manželských párů po podepsání informovaného souhlasu. Inseminace spermatem dárce u svobodných žen či lesbických párů není dle českého právního řádu přípustná.

### **3.2.3 In vitro fertilizace a embryotransfer (IVF ET)**

Metoda IVF ET byla původně vyvinuta pro ženy s neprůchodnými vejcovody. Dnes jsou indikace k jejímu provedení podstatně širší, provádí se u endometriosisy, imunologické sterility, idiopatické sterility nebo při selhání jednodušších metod. Sestává z několika kroků: řízená hyperstimulace ovarií, odběr oocytů, oplodnění in vitro, kultivace embryí, transfer embryí do dělohy. Nadpočetná kvalitní embrya mohou být kryokonzervována pro další transfery.

#### **3.2.3.1 Řízená hyperstimulace ovarií**

Cílem ovariální stimulace je dosažení většího počtu rostoucích folikulů a tím pádem i oocytů k in vitro fertilizaci. Optimální je získat 10–15 zralých oocytů. Samotná stimulace se provádí injekčními gonadotropiny většinou ve vyšších dávkách, než je potřebné k léčbě anovulace. Aby nám však folikuly nedospěly k ovulaci již před odběrem vajíček, podávají se ještě další léky, a to buď agonisté gonadotropin releasing hormonů (Synarel, Zoladex, Decapeptyl aj.) nebo antagonisté gonadotropin releasing hormonů (Cetrotide, Orgalutran aj.) v různých protokolech. Oba tyto typy léků zabraňují uvolňování vlastních gonadotropinů v hypofýze ženy a cyklus se tak dostává plně pod kontrolu. Uvolnění oocyty od stěny folikulu a jeho konečné dozrání se provádí opět HCG (Pregnylem). Jeho aplikace a správné časování je v cyklech s agonisty a antagonisty GnRH naprosto nezbytné, bez něho nezískáme při punkci folikulů žádné vajíčko.

#### **3.2.3.1 Odběr oocytů**

Samotný odběr oocytů se provádí v celkové narkóze či v lokální anestezii. Po desinfekci pochvy ještě vyplachujeme fyziologickým roztokem a vysoušíme tamponem tak, aby se zabránilo kontaminaci aspirované folikulární tekutiny. Jednotlivé folikuly pak napichujeme dlouhou jehlou



pod kontrolou vaginální ultrazvukovou sondou. Získaný materiál ihned přebírá embryologická laboratoř.

### 3.2.3.2 Oplození in vitro

V laboratoři embryoložka pod mikroskopem vyhledává oocyty obalené vrstvou kumulárních buněk a přenáší je do kultivačního média. Po několika hodinách k nim přidává spermie, preparované podobným způsobem jako před inseminací. Oplození hodnotí další den podle počtu prvojader.

### 3.2.3.3 Kultivace embryí

Prodloužená kultivace na 4–5 dní a jejich transfer ve stádiu morul či blastocyst umožňuje vybrat k transferu nejkvalitnější a nejperspektivnější embrya a tak významně zvýšit šanci na otěhotnění.

### 3.2.3.4 Embryotransfer (ET)

Embryotransfer se provádí tenkým katetrem transcervikálně do dutiny děložní. Standartní počet transferovaných embryí jsou 2. Úspěšnost dobrých center pak činí kolem 40 % klinických těhotenství na embryotransfer při nízkém zastoupení dvoučetných gravidit – kolem 10–15 %. Každé pacientce je však třeba zdůraznit, že se jedná o čísla průměrná a pro každou ženu je její šance na úspěch v programu IVF-ET individuální. Závisí především na věku ženy, délce trvání neplodnosti a na její příčině. 15–20 % těhotenství po IVF-ET končí spontánním potratem, 5 % gravidit je ektopických.

Po IVF-ET nebyl zjištěn větší výskyt vrozených vad než v běžné populaci. Rovněž psychický vývoj dětí počatých pomocí IVF-ET je srovnatelný s dětmi počatými in vivo.

### 3.2.4 Intracytoplazmatická injekce spermie do oocytu (ICSI)

První zprávy z r. 1992 o úspěšných těhotenstvích dosažených injekcí jediné spermie skrze zona pellucida do oocytu znamenaly doslova převrat v dosavadním chápání mužské neplodnosti. Pro většinu párů, doposud indikovaných k inseminaci spermatem dárce, se otevřela možnost počít potomka z vlastního genetického materiálu. A to i v případě azospermie, neboť k metodě ICSI se dají použít i spermie chirurgicky odebrané z nadvarlete či varlete (TESE, MESA) se srovnatelnými výsledky. ICSI se provádí nejen u mužů s patologickými parametry spermiogramu, ale také při vysokých titrech antispermatozoálních protilátek a při selhání fertilizace při IVF.

Pokud se k fertilizaci oocytu použije metoda ICSI, je v těhotenství vhodné vyšetřit karyotyp plodu. U plodu se totiž předpokládá lehce zvýšený výskyt jak strukturálních, tak numerických chromozomálních aberací. Výskyt malformací vyšší není. Vzhledem k tomu, že některé poruchy spermiogeneze jsou vázány na defekt Y chromozomu, lze předpokládat u mužů počatých metodou ICSI v dospělosti rovněž sníženou plodnost.

### 3.2.5 Dárcovství oocytů

Na oocyty od dárkyně jsou odkázány ženy, které buď v programu IVF samy nejsou schopny vyprodukovat dostatečný počet kvalitních oocytů, nebo jsou – v menším počtu případů – nositelkami závažné genetické vady. Dárkyněmi jsou pacientky, které samy podstupují mimotělní

oplození a mají velké množství oocytů a ženy, které absolvují stimulaci ovárií pouze za účelem darování oocytů. Příjemkyně oocytů je většinou na trvalé estrogenní substituci, která brání ovulaci a tak umožňuje asi 30 denní interval, ve kterém je možno embryotransfer provést. Pokud jsou získány vhodné oocyty, jsou oplodněny spermatem manžela příjemkyně. Ta přidá k estrogenům ještě gestagenní složku substituce a tím je připravena pro přenos embryí. Vzhledem k tomu, že takto nevzniká žluté tělíčko, je nutno v substituci pokračovat až do nástupu endokrinní funkce placenty, tj. do 12.–14. týdne gravidity.

*D. Koryntová  
Apolinářská 18  
128 51 Praha 2*