

# **Poruchy plodnosti - příčiny, diagnostika, léčba**

I. Crha

# LIDSKÁ NEPLODNOST

**Definice WHO:** Dvojice je považována za neplodnou, pokud žena neotěhotní do 2 let při pravidelném pohlavním styku bez antikoncepce.

- primární sterilita
- sekundární sterilita

**Epidemiologie:** 60 - 80 milionů párů v celém světě, prevalence sterility od 5% (Čína) po 17,6% (Švédsko)

# INCIDENCE PŘÍČIN NEPLODNOSTI

- Ovariální faktor: 40 %
- Andrologický faktor: 40 %
- Tubární faktor: 25 - 30 %
- Endometrióza: 10 %
- Děložní faktor: 5 %
- Cervikální faktor: 5 %
- Imunologický faktor: 1- 3 %

# LIDSKÁ NEPLODNOST

## Věk a fertilita

Plodnost ženy je po 35 letech 3 x nižší než u ženy mladší 25 let

**Příčiny:** ovariální dysfunkce, neuroendokrinní změny hypothalamo - hypofyzární osy, kontaminace prostředí

# Fyziologie fertility

- ovulace
- migrace vajíčka
- průnik spermií
- fertilizace
- migrace embrya
- implantace v dutině děložní

# Ovulace

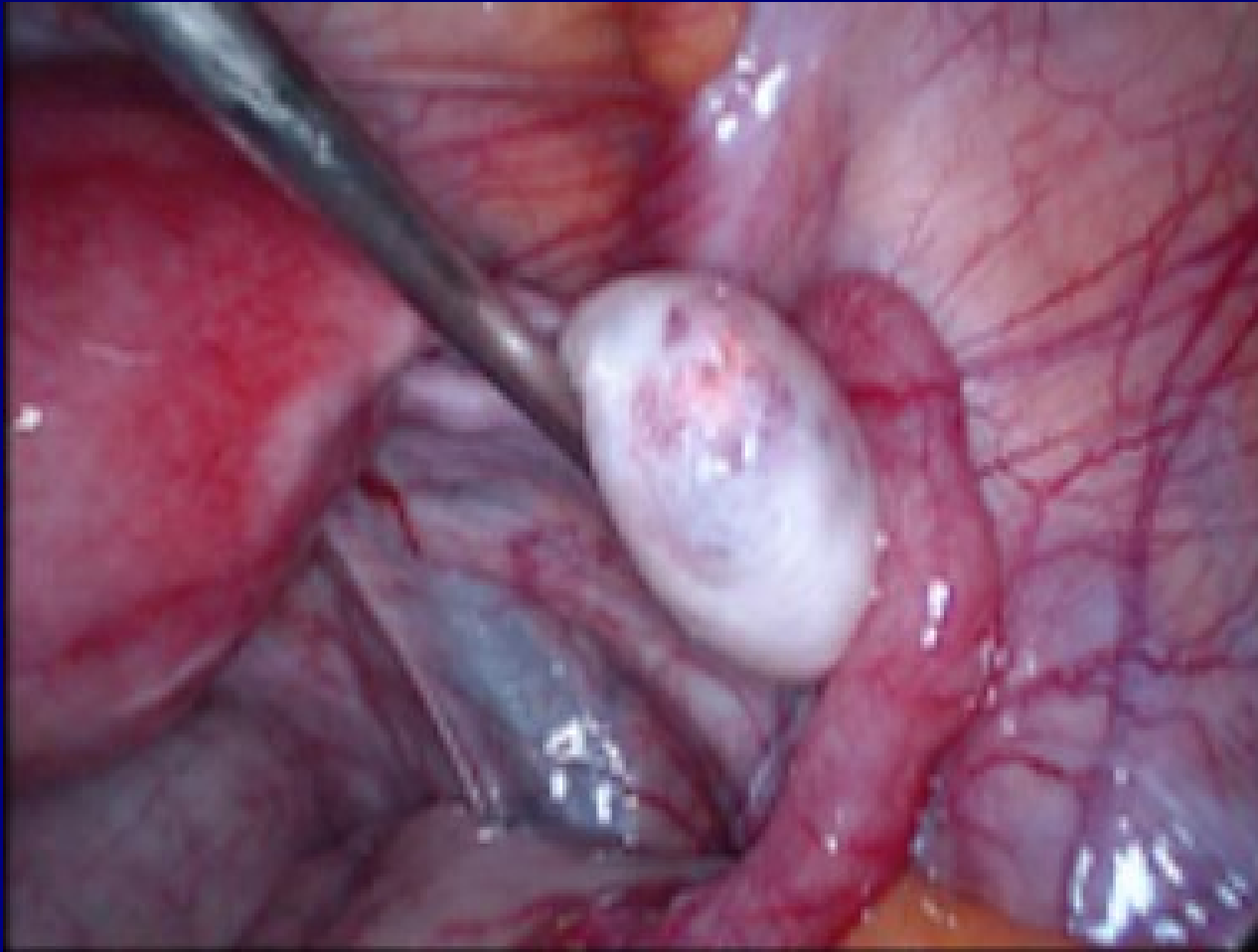
## Hormonální regulace:

- gonadoliberin - GnRH
- gonadotropiny FSH, LH
- activin, inhibin
- ovariální steroidy - estrogeny, gestageny

## Vliv dalších endokrinních faktorů:

- prolactin
- štítná žláza
- nadledvina

# Normální ovarium



# Ovulace

## Vyšetření

- **hormonální hladiny**
- **ultrazvukové vyšetření**
- **mikroabraze endometria**
- **bazální teplota**
- *funkční cytologie*
- *vyšetření čípku děložního*





# Zralý oocyt - metafáze II



# Předčasné ovariální selhání (POF)

- ☞ vyhasnutí činnosti vaječníku u žen před 40. rokem věku
- ☞ anovulace
- ☞ hypoestrinismus
- ☞ Incidence cca 1 % žen ve věku 40 let
- ☞ 0,1 % ve věku 30 let

# Příznaky POF

- 📄 **Poruchy menstruačního cyklu - nepravidelné menses, amenorrhoea**
- 📄 **Sterilita, anovulace**
- 📄 **Vasomotorické příznaky - pocení, návaly**
- 📄 **Organické příznaky - suchost sliznic**
- 📄 **Metabolické příznaky - osteoporóza**

# **Etiologie POF**

## **Nedostatek folikulů v ovariu**

- a. Snížený počet folikulů v ováriu**
- b. Zrychlená atrezie folikulů**

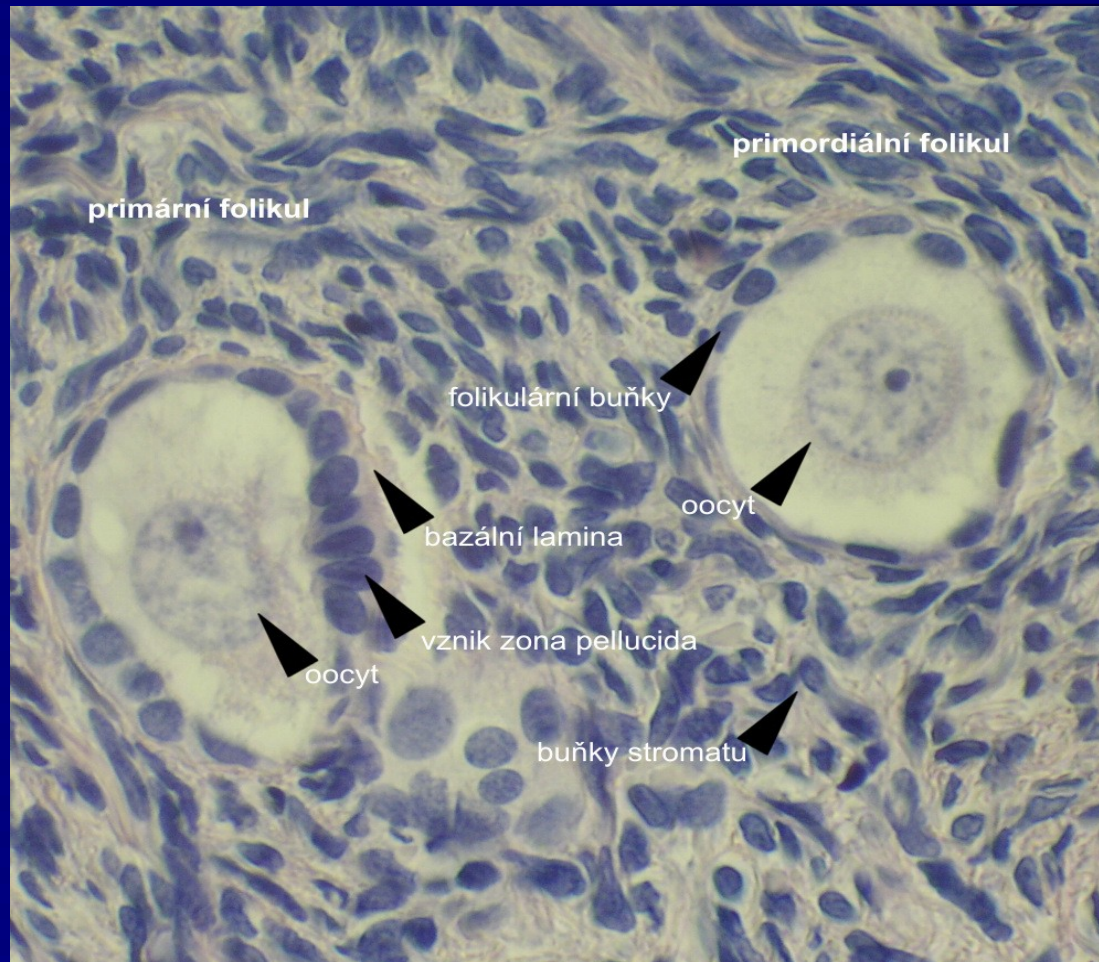
## **Porucha funkce folikulů**

- rezistence folikulů ke stimulaci gonadotropiny - sy rezistentního ovária**

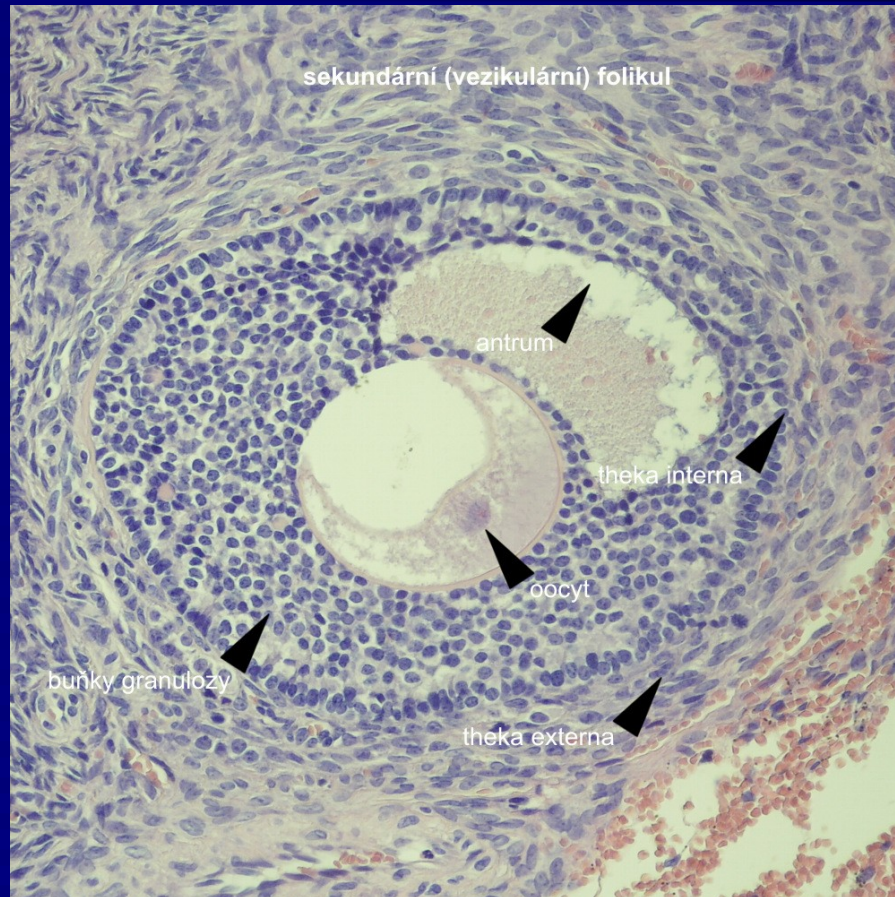
# Etiologie POF

- **nedostatek folikulů v ovariu**
- **chromozomální abnormality**
  - **iatrogenní poškození**
  - **metabolická onemocnění**
  - **infekce**
  - **idiopatická příčina**

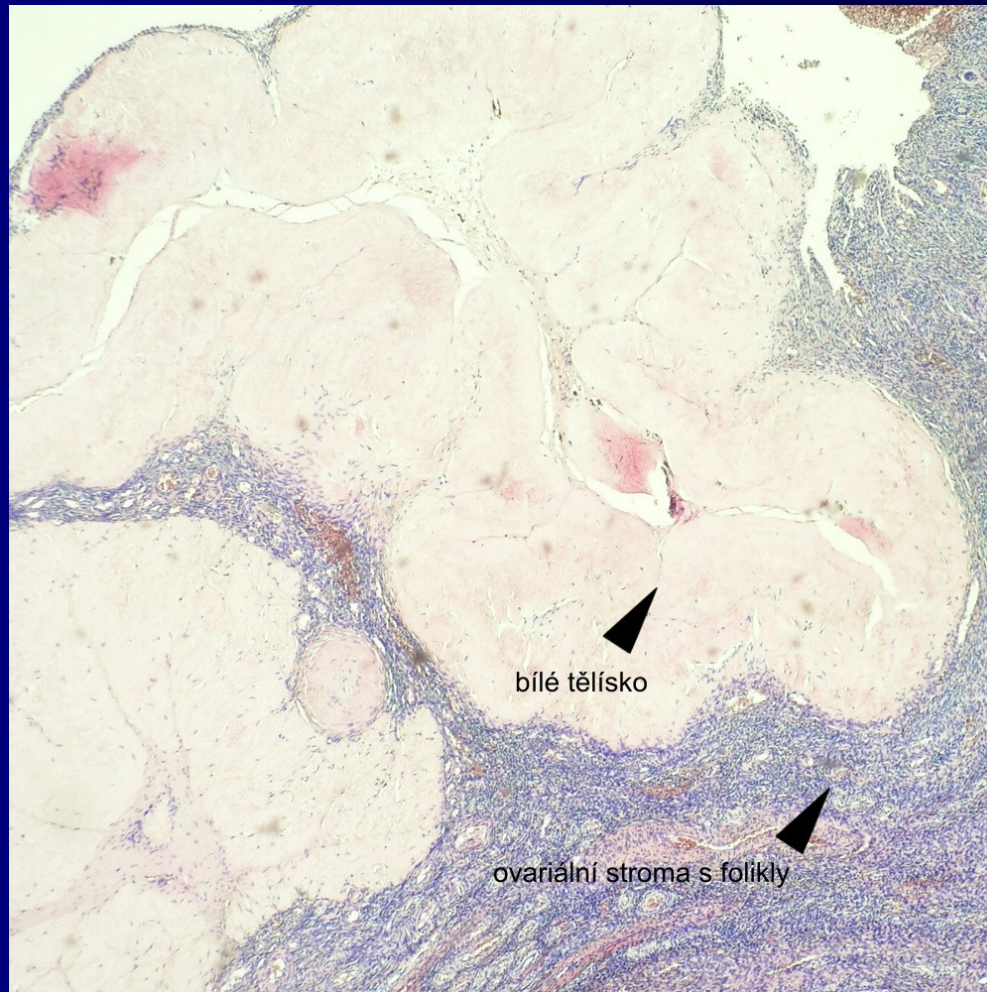
# Primordiální folikul



# Sekundární folikul



# Corpus albicans





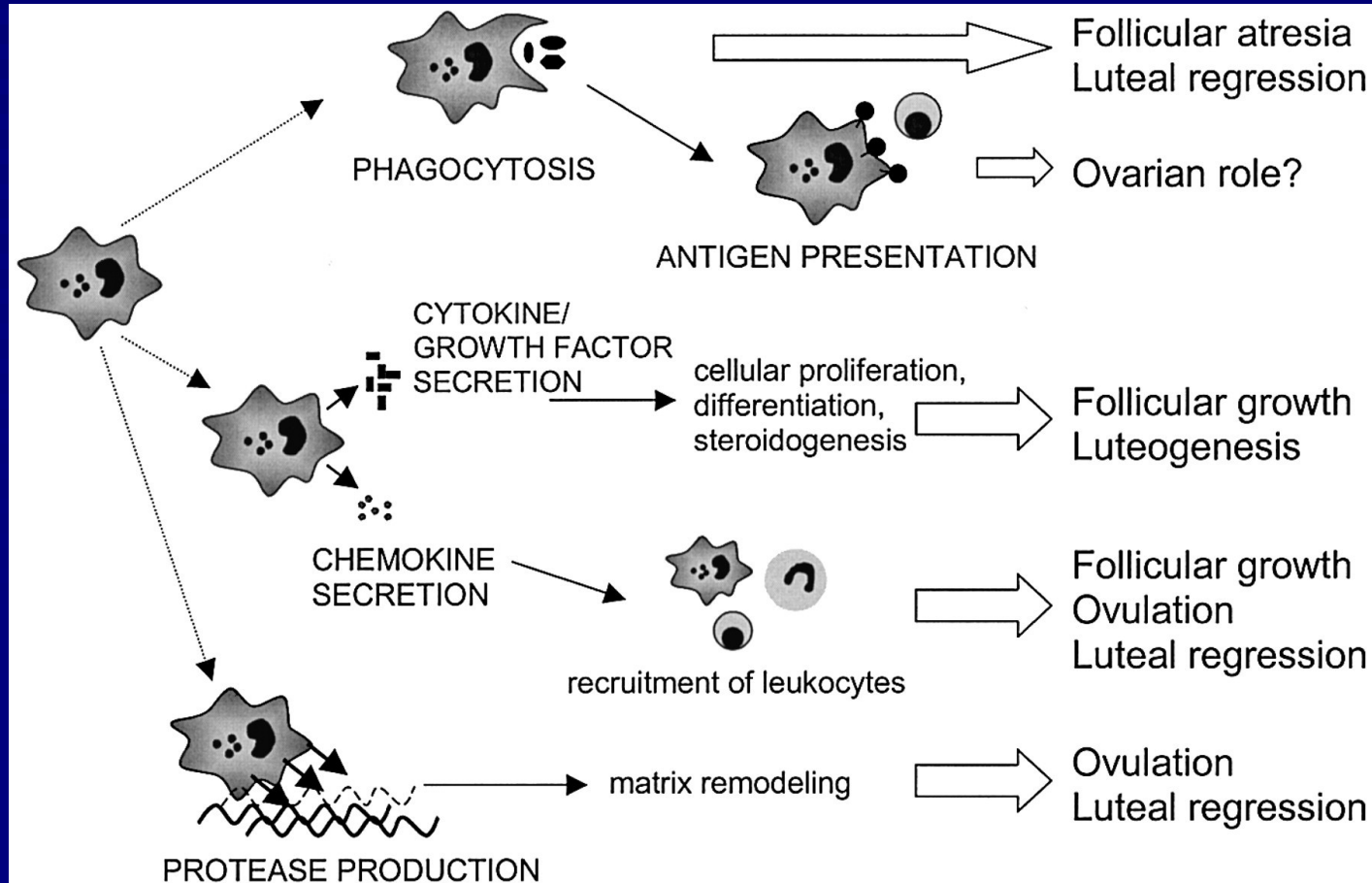
# **Etiologie POF - idiopatické příčiny**

**Idiopatické příčiny** – cca 60 % případů

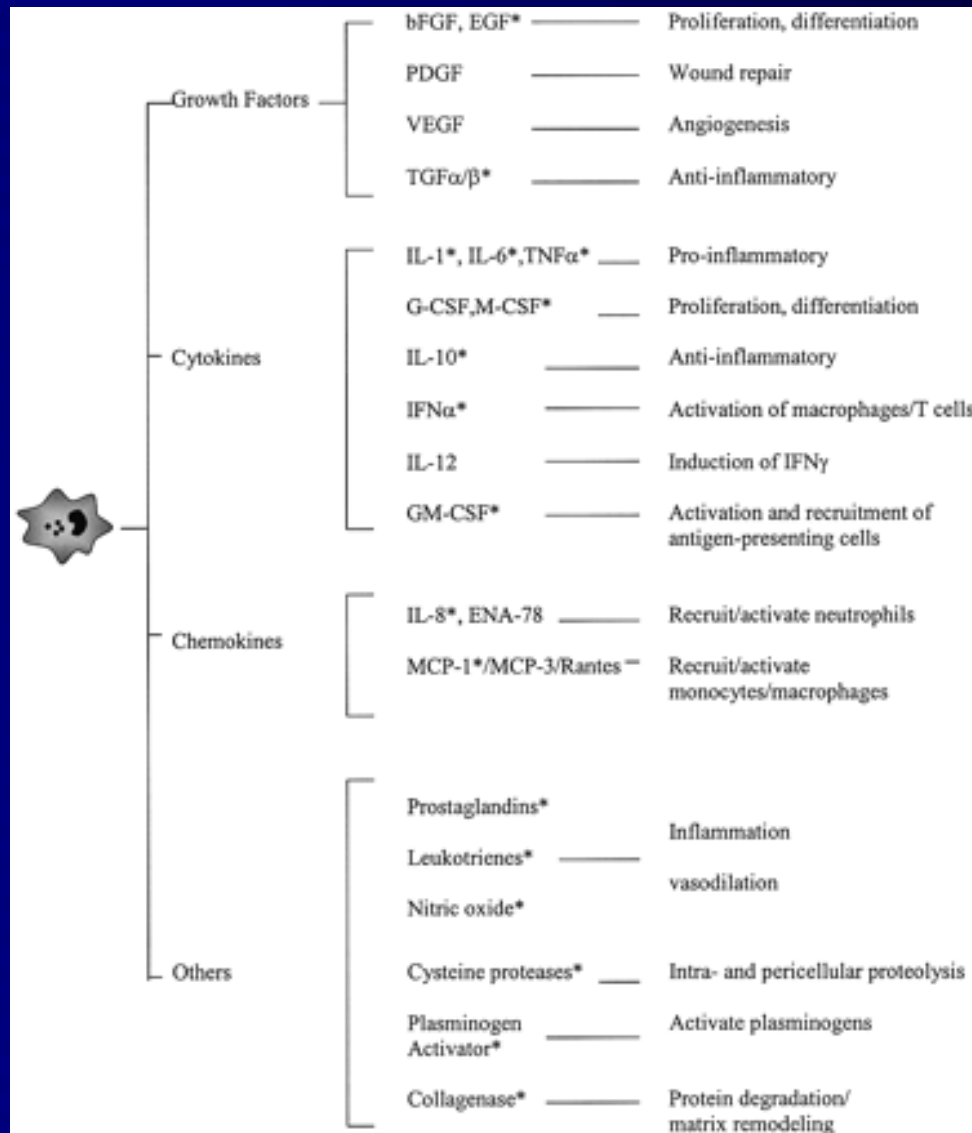
- dosud nevyjasněné příčiny
- defekt migrace zárodečných buněk,
- geneticky podmíněná zrychlená atrézie

**Faktory prostředí** - toxiny, cigaretový kouř

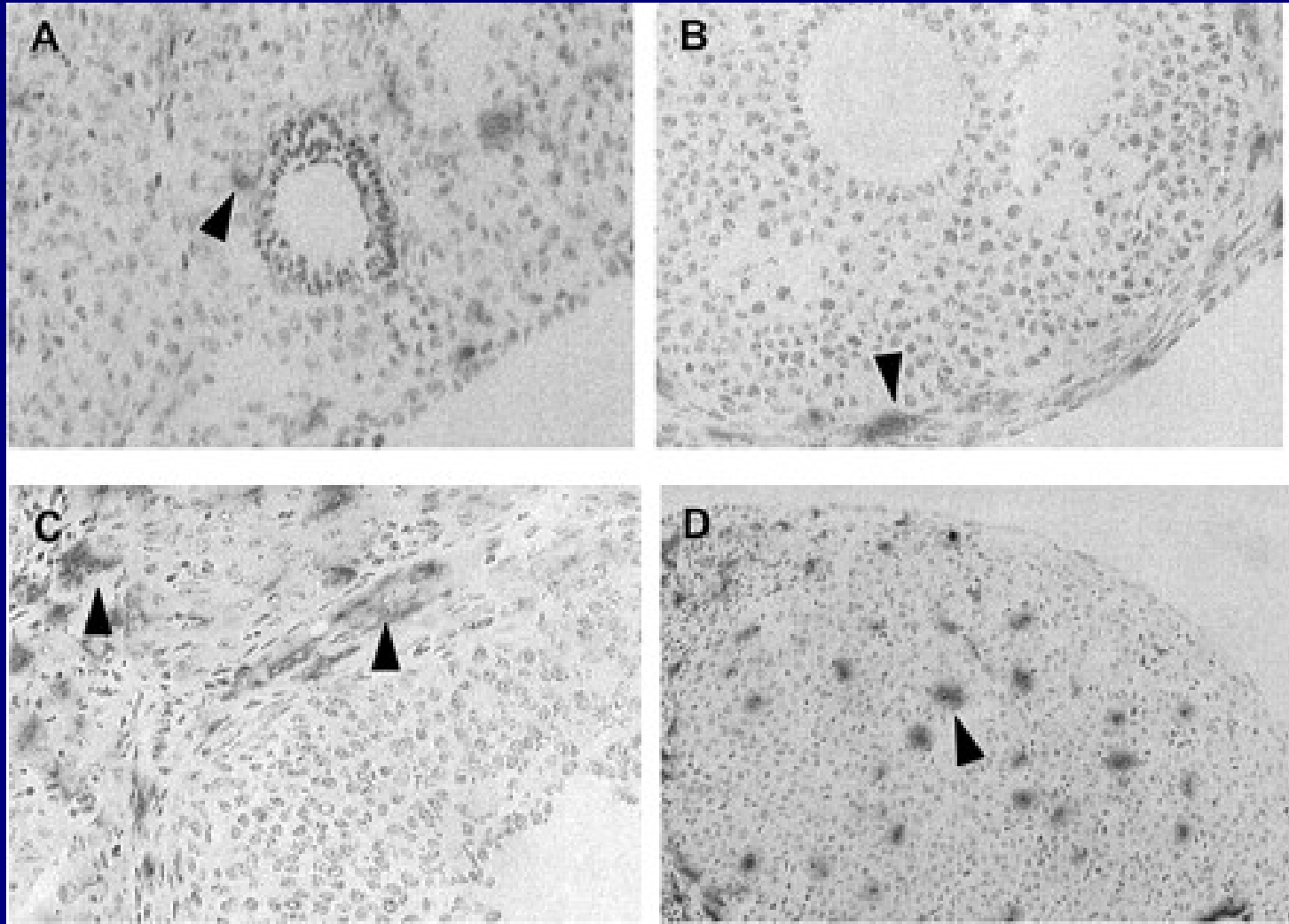
# Úloha makrofágů v ovariu



# Sekrece makrofágů v ovariu:



# Průkaz makrofágů v ovariu



A: primordiální folikul B: theka C: interstitium D: corpus luteum

# Etiologie POF

## ■ Chromozomální abnormality – 20% případů

### Numerické chromozomální aberace

- monosomie X, trisomie X, mozaika
- fragilní X
- trisomie 13, 18

### Strukturální chromozomální aberace

- translokace, delece

# Lištovité ovarium



# **Etiologie POF - Iatrogenní poškození**

## **Chemoterapie při léčbě malignit**

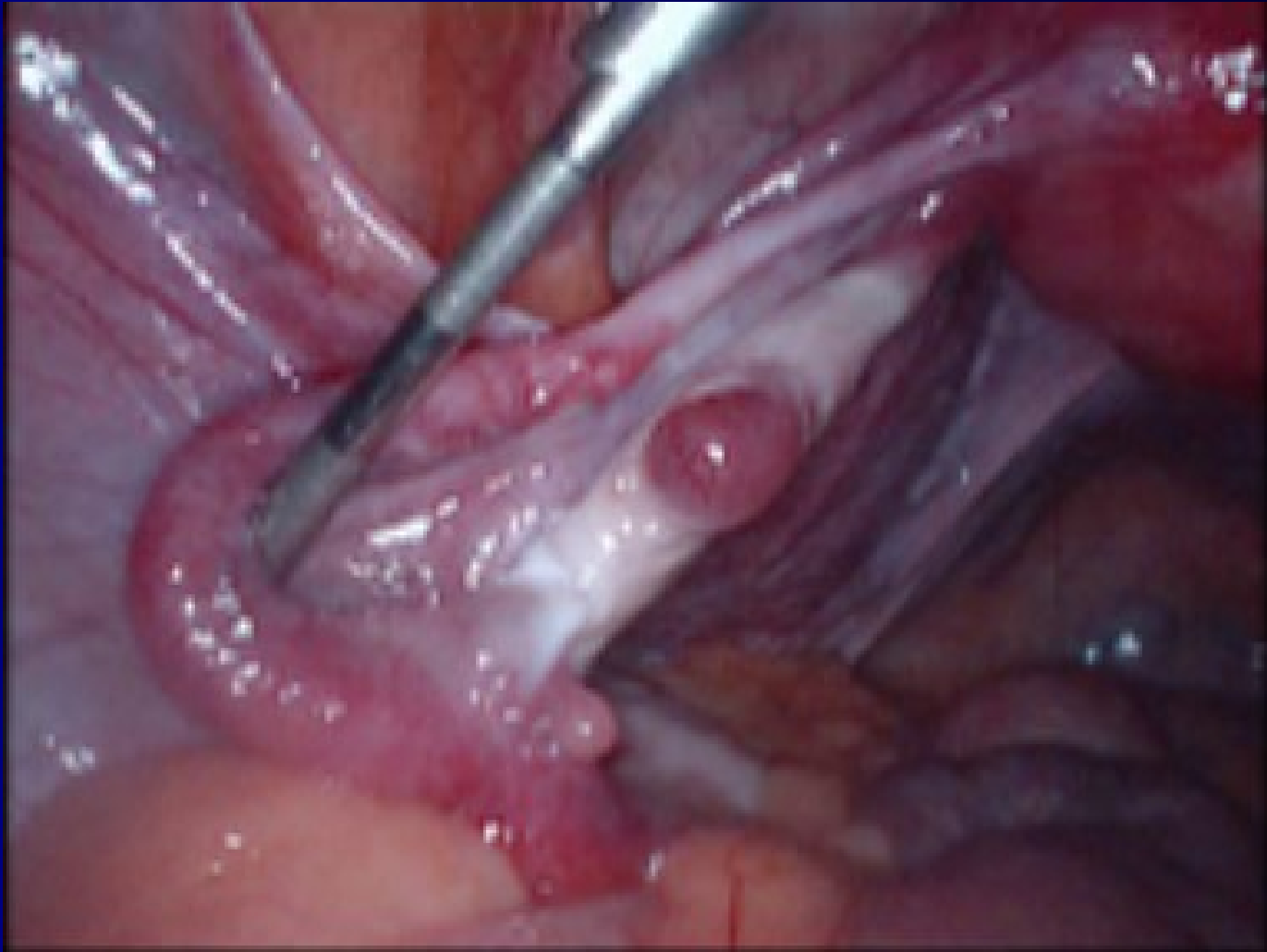
**- dávka, věk, typ chemoterapeutika**

## **Radioterapie v oblasti malé pánve**

**- dávka, věk, ozařovaná oblast**

## **Chirurgie v oblasti malé pánve**

# Ovarium po chemoterapii





# Ovarium po resekcji cysty



# **Etiologie POF**

## **Porucha funkce folikulů ovaria**

- **autoimunitní onemocnění**
- **defekt gonadotropinových receptorů**
- **defekt molekuly gonadotropinů**
- **defekt steroidních enzymů**

# **Etiologie POF**

## **Autoimunitní příčiny – 20 % případů**

- **kombinované autoimunitní syndromy**
- **autoimunitní hypothyreóza**
- **Addisonova choroba – protilátky proti steroidy produkujícím buňkám kůry nadledvin a ovária**
- **chronická mukokutánní kandidóza**

# **Etiologie POF**

## **Autoimunitní příčiny**

**Ostatní autoimunitní onemocnění**

**např.: myasthenia gravis, Crohnova choroba, diabetes mellitus, vitiligo, systémový lupus erythematoses, revmatoidní arthritida**

# Možnosti léčby POF

## Nedostatek pohlavních hormonů

- hormonální substituce – HRT, COC

## Poruchy plodnosti

- embryotransfer z darovaných oocytů
- kryokonzervace embryí, oocytů  
nebo ovariální tkáně před  
plánovanou chemoterapií

# Vyšetření spermatu

Objem:  $\geq 1.5$  ml a více

Koncentrace:  $\geq 15$  milionů/ml

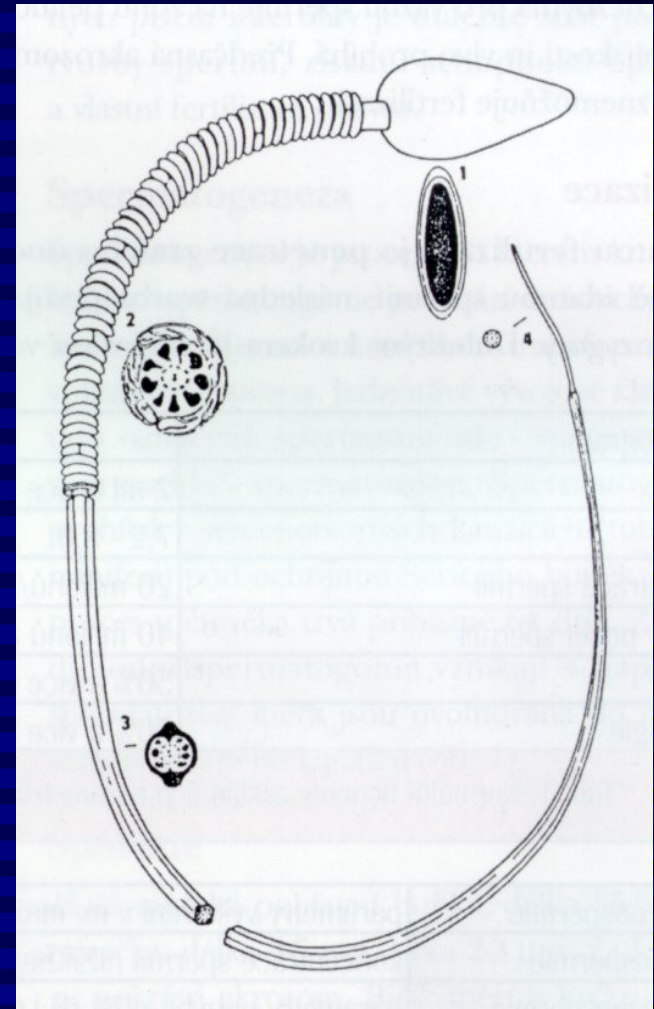
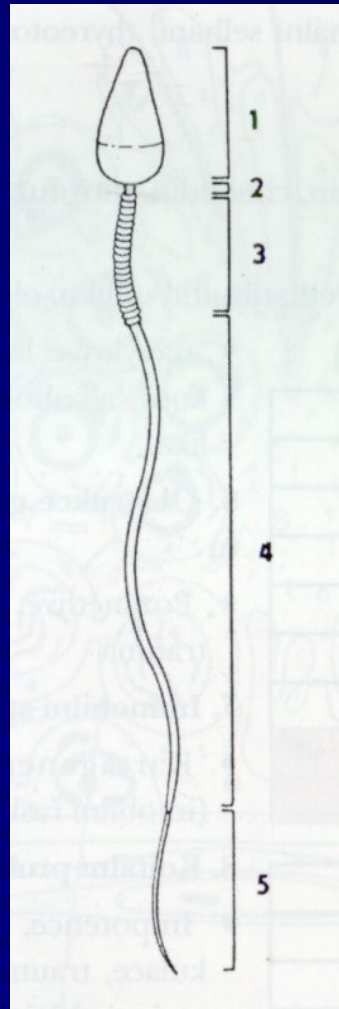
Celkový počet spermií:  $\geq 39$  milionů

Progresivní pohyb:  $\geq 32\%$

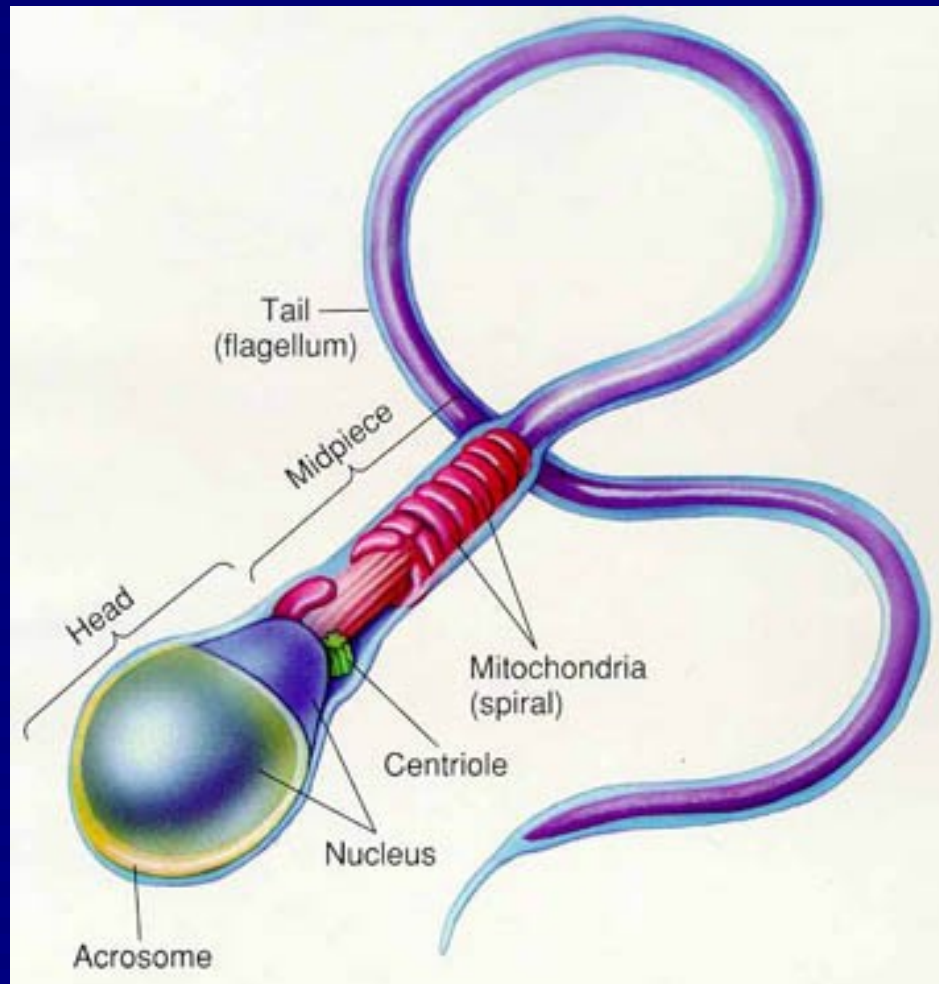
Normální morphologie:  $\geq 4\%$

# ANDROLOGICKÝ FAKTOR

Spermie

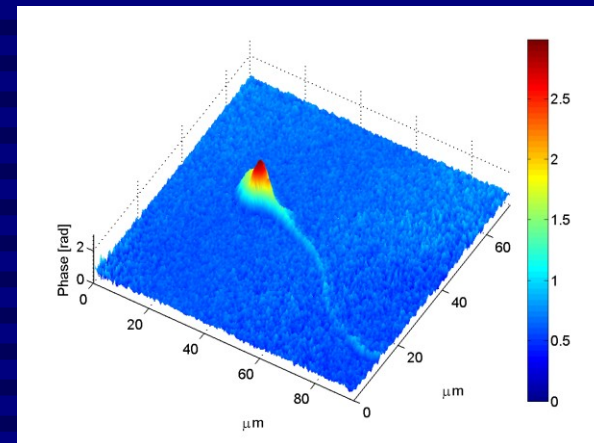
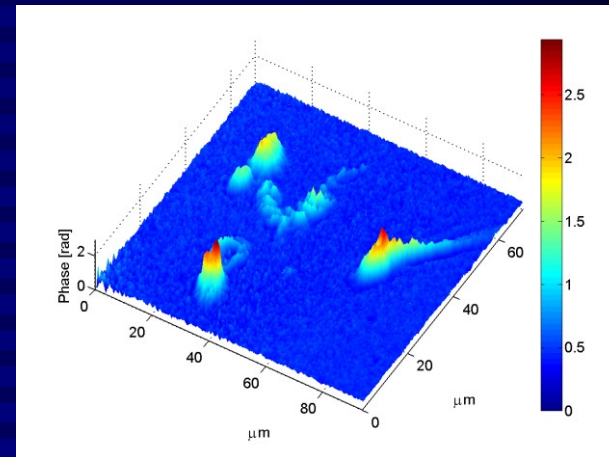
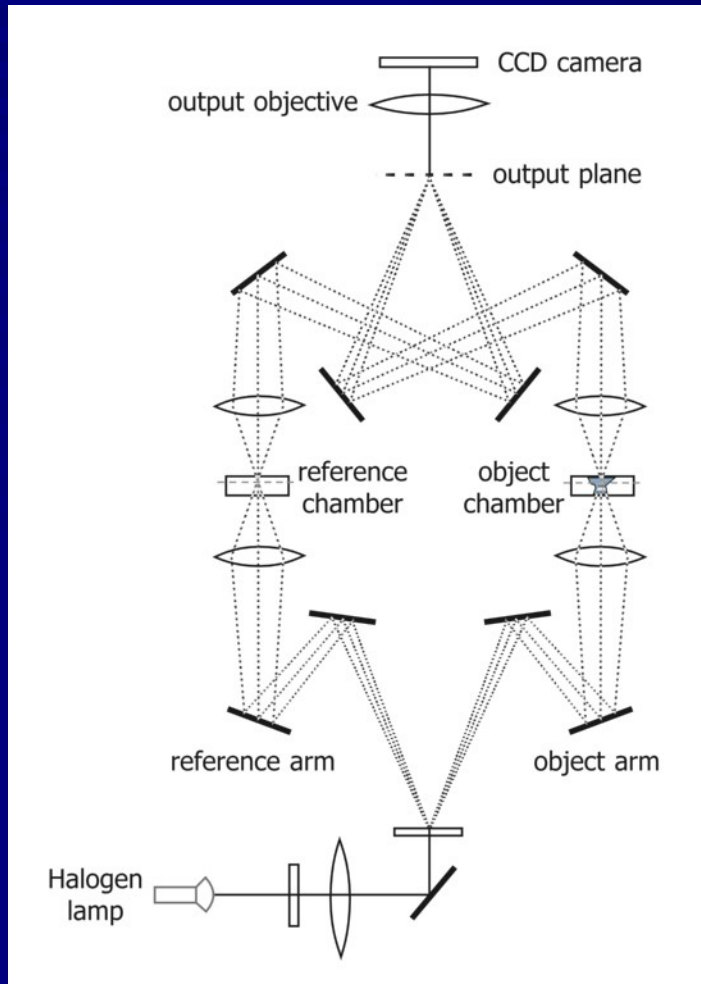


# Spermie





# Spermie v obraze digitální holografické mikroskopie (DHM)



# Názvosloví spermatologie

Normozoospermia	normální ejakulát
Oligozoospermia	nižší koncentrace
Asthenozoospermia	snížený pohyb
Teratozoospermia	zhoršená morfologie
Azoospermie	žádná spermatozoa
Aspermia	bez ejakulátu

# ANDROLOGICKÝ FAKTOR

Průměrná koncentrace spermií:

1940 ..... 110 mil/ml

1990 ..... 60 mil/ml

**Impotentia generandi** - mužská infertilita

**Erektilní dysfunkce** - neschopnost  
pohlavního styku

# Syndrom testikulární dysgeneze

- zhoršování kvality spermatu
- nárůst kryptorchismu
- nárůst hypospadií
- nárůst zhoubných nádorů varlete

# Patogeneze

Alterace funkce Sertoliho buněk



Alterace buněčné diferenciacie



Patologie spermatu



CIS buňky → Maligní tumory testes

# Patogeneze

Alterace funkce Leydigových buněk



Deficit androgenů



Hypospadiie



Kryptorchismus

# Interakce spermií a cervikálního hlenu

- Kurzrok - Millerův test
- Sims - Huhnerův postkoitální test
- Kremerův “sperm-cervical mucus penetration test”





# Chirurgický odběr spermií

## MESA, TESE

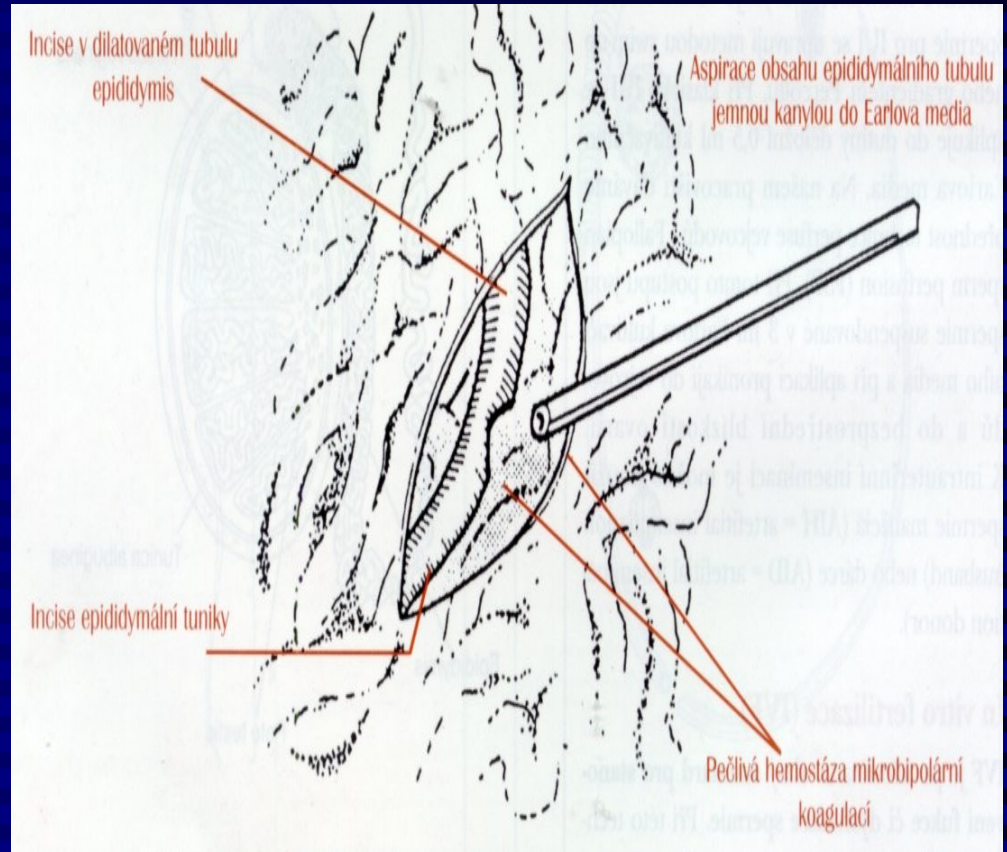
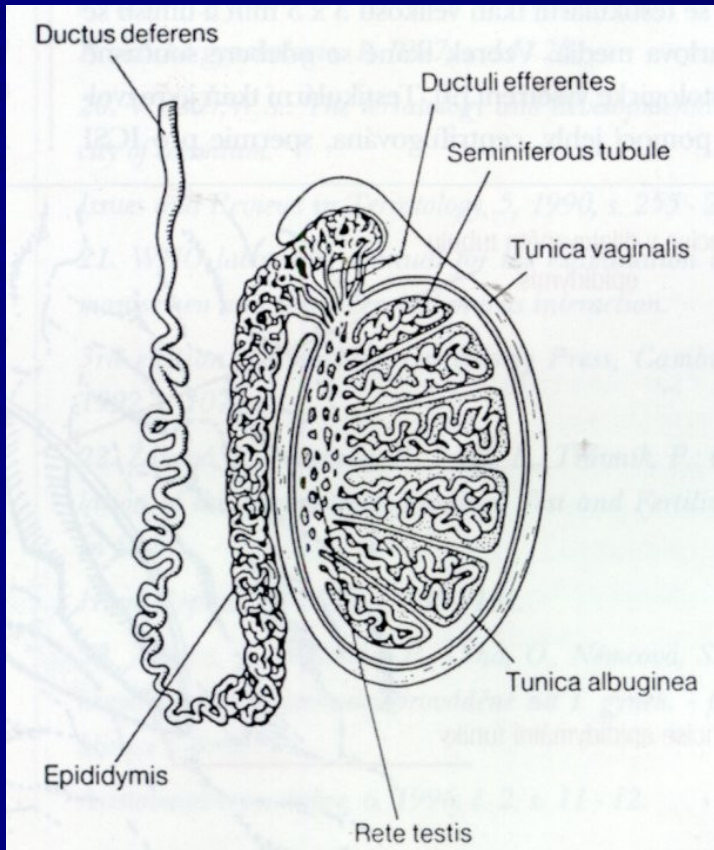
### Obstrukční azoospermie

- microsurgical epididymal sperm aspiration - MESA

### Neobstrukční azoospermie

- testicular sperm extraction - TESE

# MESA/TESE



# Průchodnost vejcovodů

- **rtg - hysterosalpingographie**
- **laparoskopie a chromopertubace**
- **ultrazvuková salpingografie**

# Chromopertubace



# Endometrióza



Sakrouterinní vaz 63 %

Ovaria 56 %

Douglas 25 %

Měchýř 20 %

Samps. Cysty 20 %

Lig. Latum 8 %

Střevo 6 %

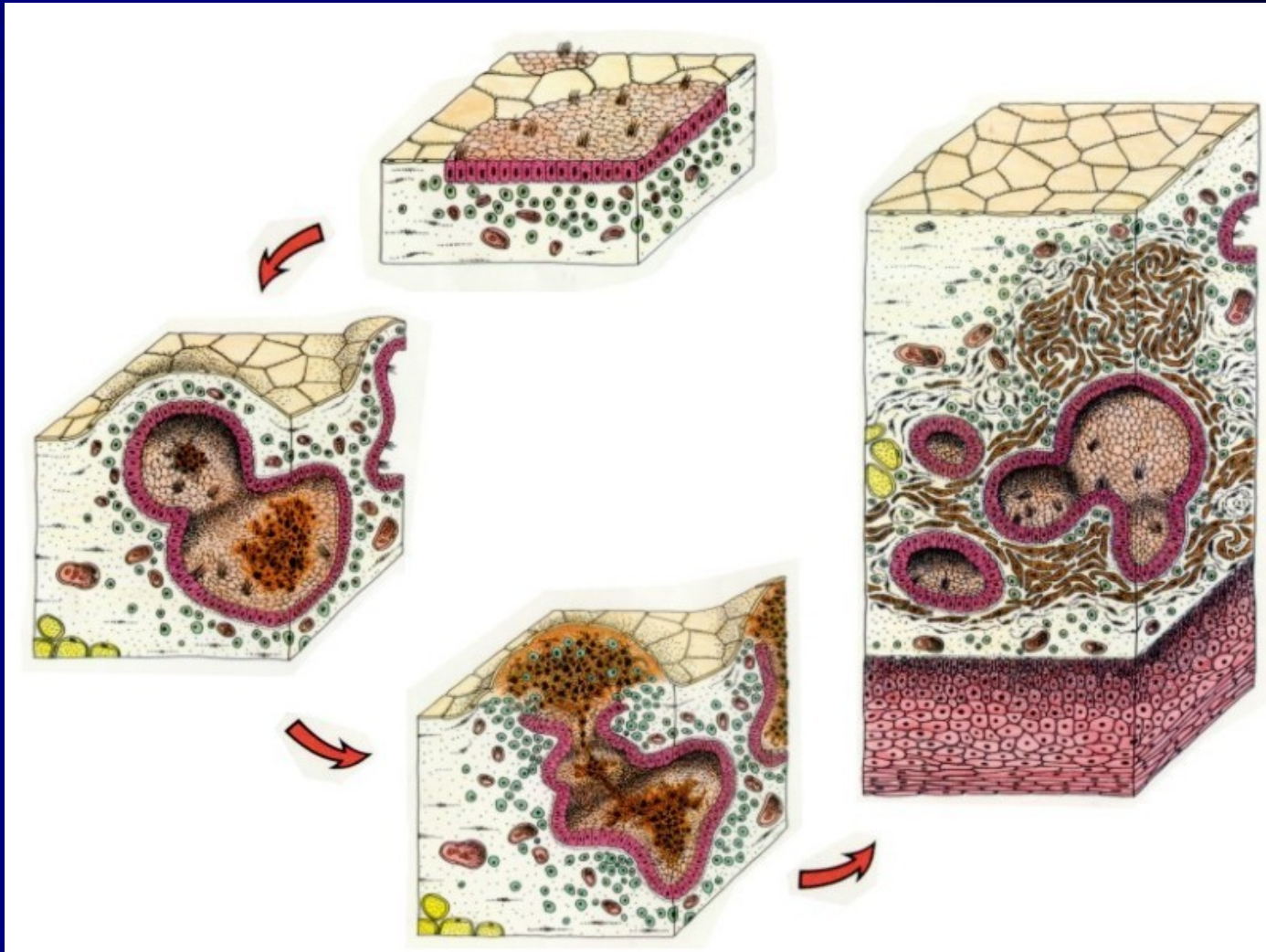
# Endometrióza



# **Etiologie endometriózy**

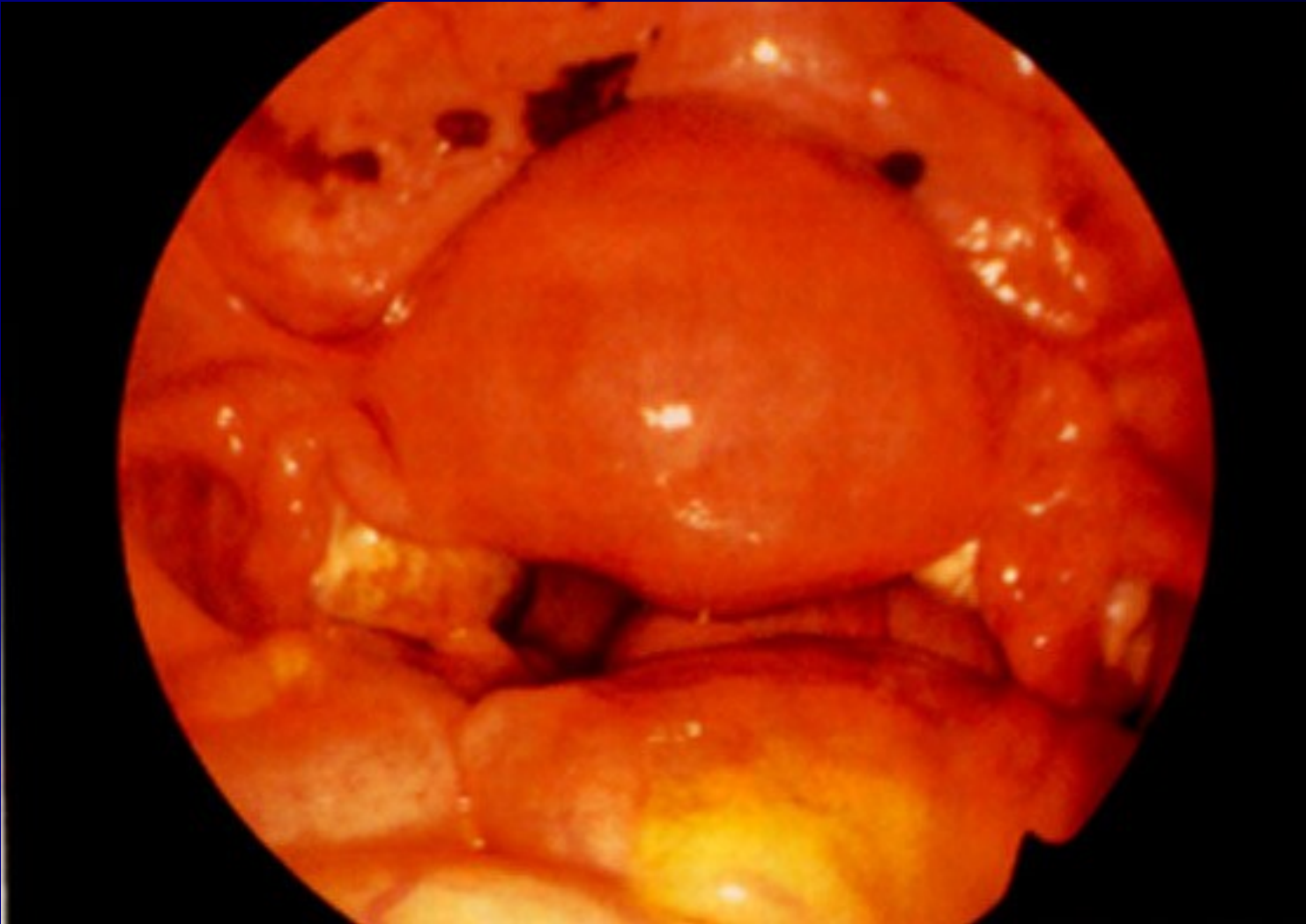
- **Metaplastická (Meyer, 1919)**
- **Implantační teorie (Sampson, 1921)**
- **Indukční teorie (Merril, 1966)**
- **Transportní teorie (Halban, Meigs)**
- **Imunologická teorie (Dmowski, 1987)**
- **Teorie LUF**

# Endometrióza

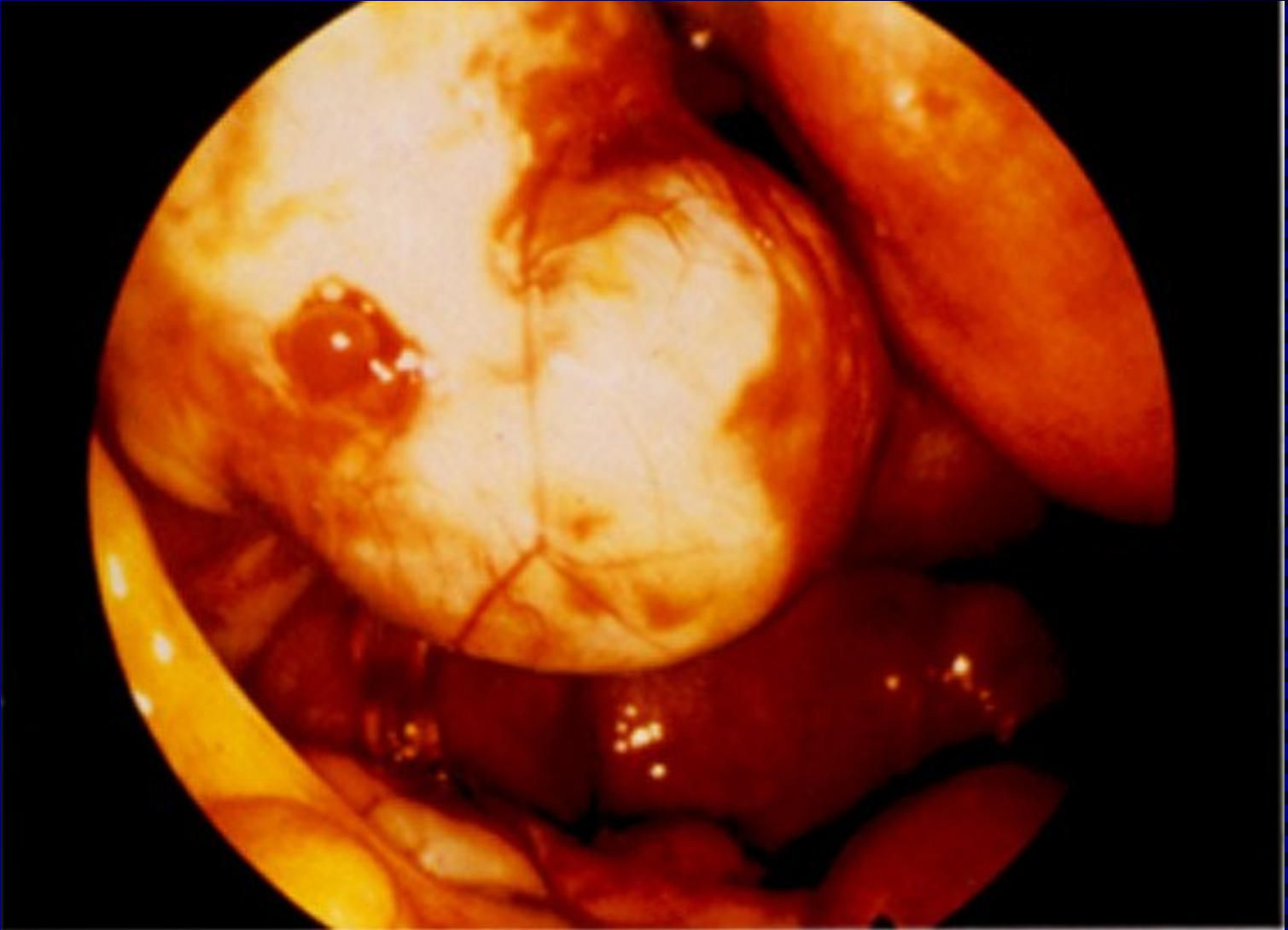




# Endometrióza



# Endometrióza



# Terapie endometriózy respektuje:

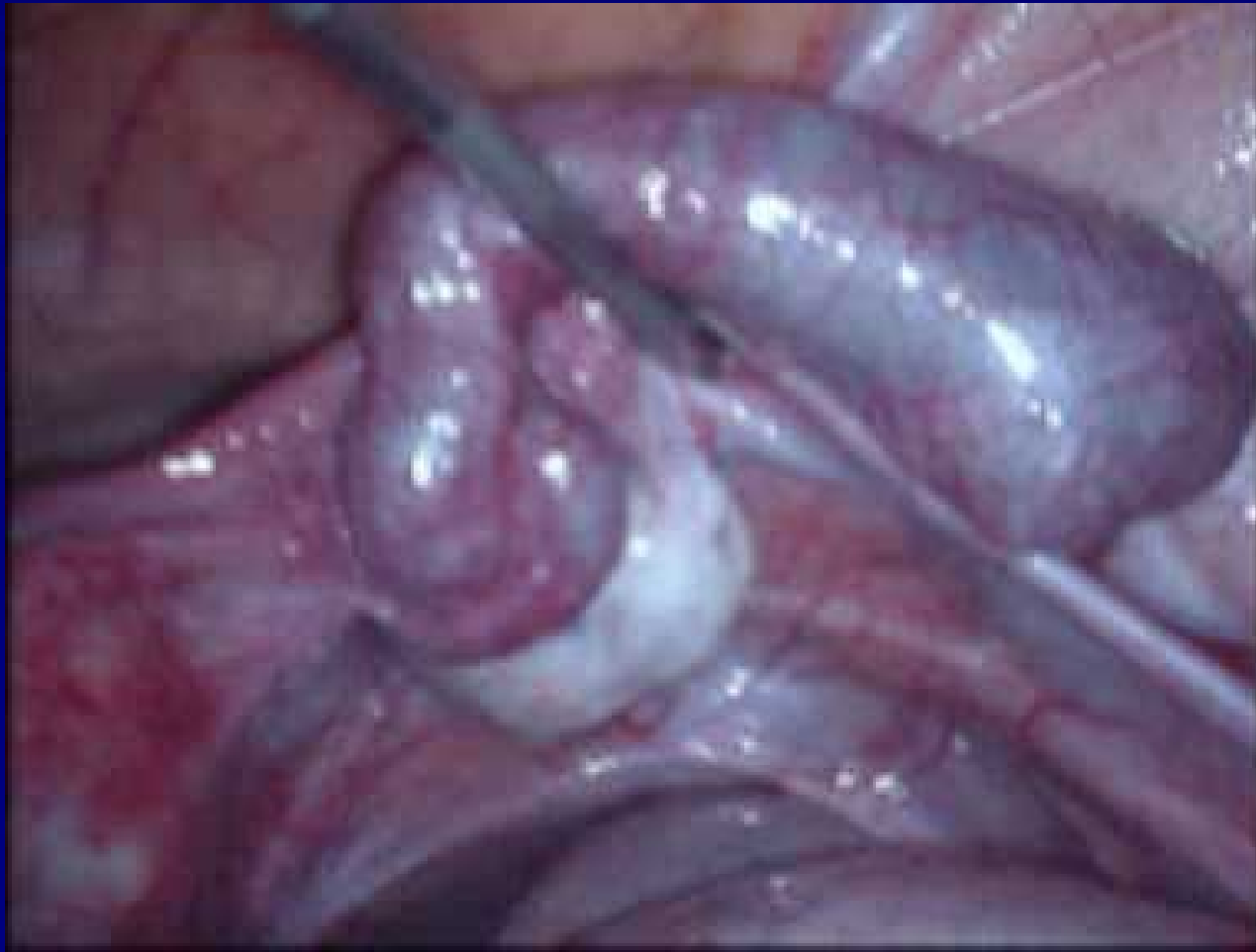
- **Závažnost symptomů**
- **stadium endometriózy**
- **fertilitu**
- **věk pacientky**
- **předchozí terapii**

# Komplexní diagnostická laparoskopie

## KDL hodnotí:

- odpověď na ovariaální stimulaci, ovaria
- nález v malé pánvi - adheze, endometriózu
- průchodnost vejcovodů (chromopertubace)
- appendix
- játra

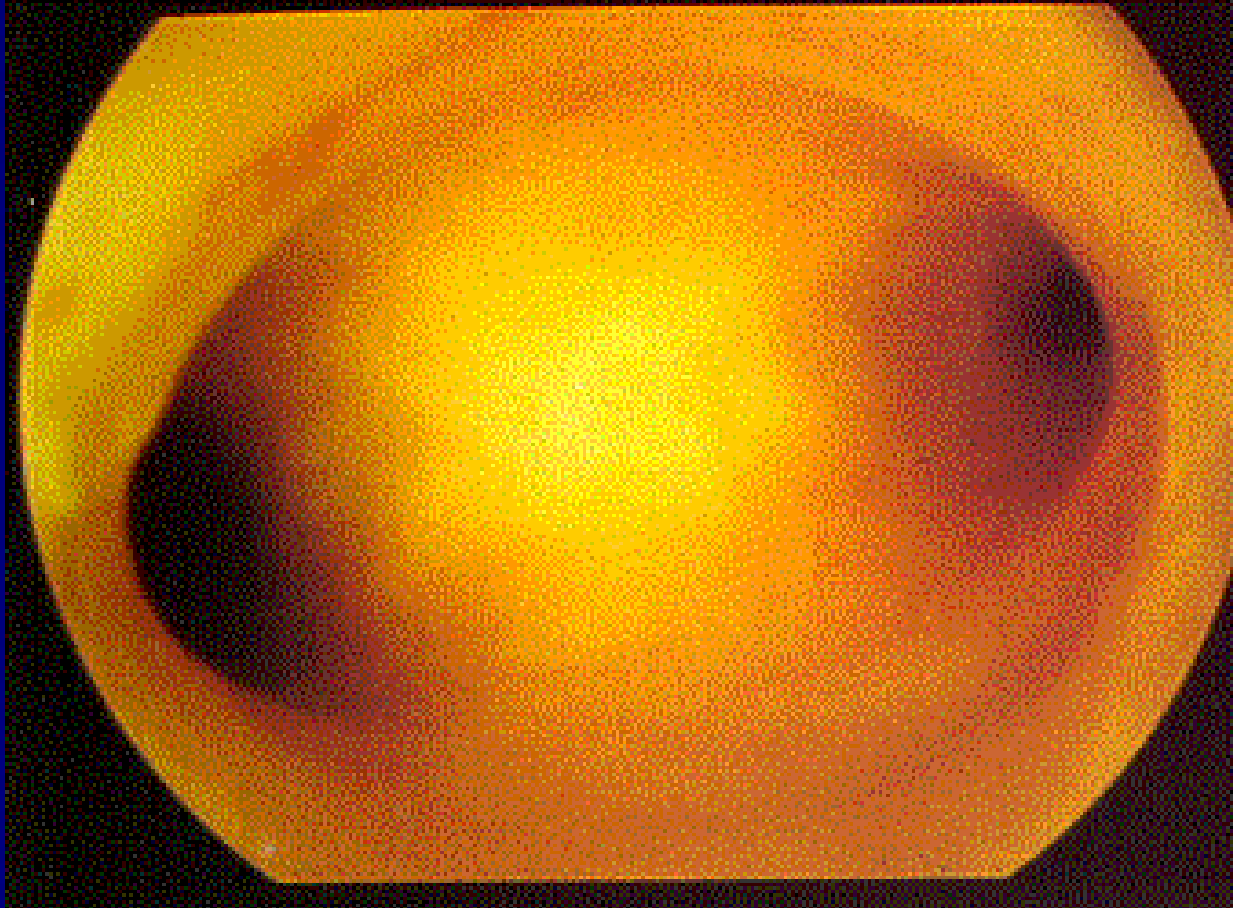
# Sactosalpinx



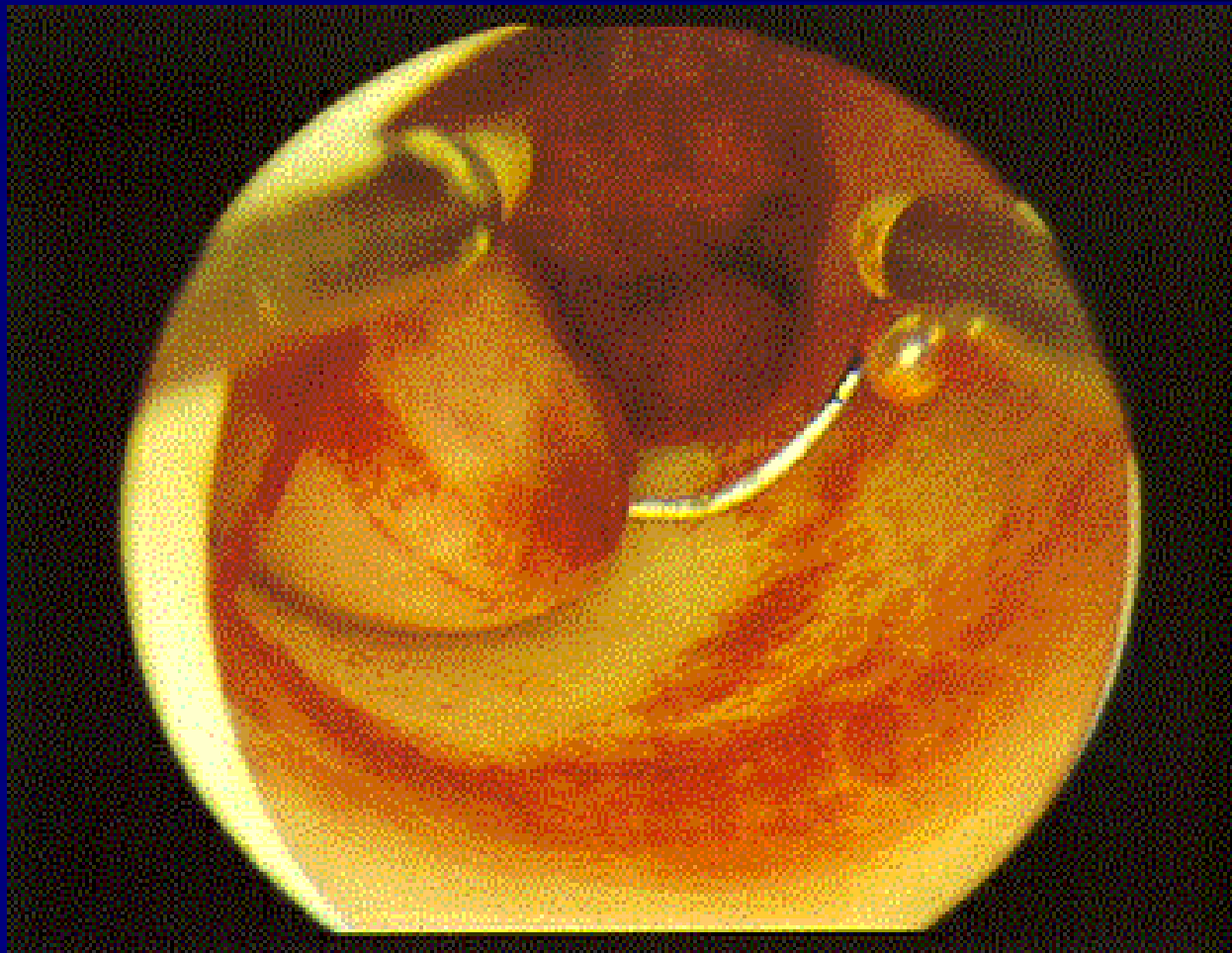
# Hysteroskopie

- **diagnoza vrozených děložních anomálií  
(uterus septus, subseptus)**
- **endometriální polypy**
- **intrauterinní leiomyomy**
- **chronický zánět**

# Hysteroskopie

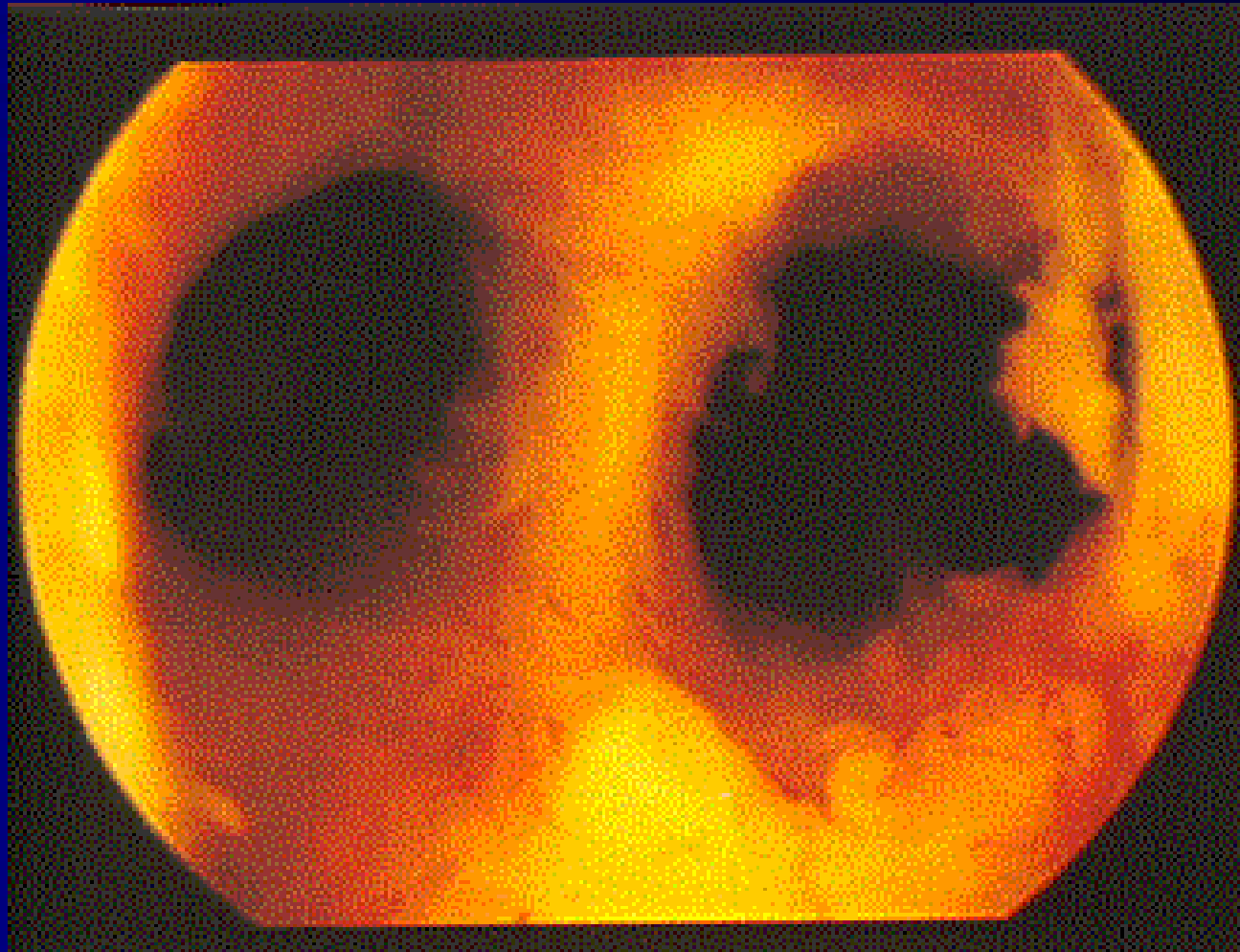


# Hysteroskopie





# Hysteroskopie



# Ovariální stimulace

- **clomifen citrát**
- **human menopausal gonadotropin hMG**
- **folliculostimulating hormone FSH**
- **HP FSH, recombinantní FSH**
- **human chorionic gonadotropin hCG**

# Monitorování ovulace

- follikulometrie
- hormonální hladiny - 17 beta estradiol,  
LH, progesterone

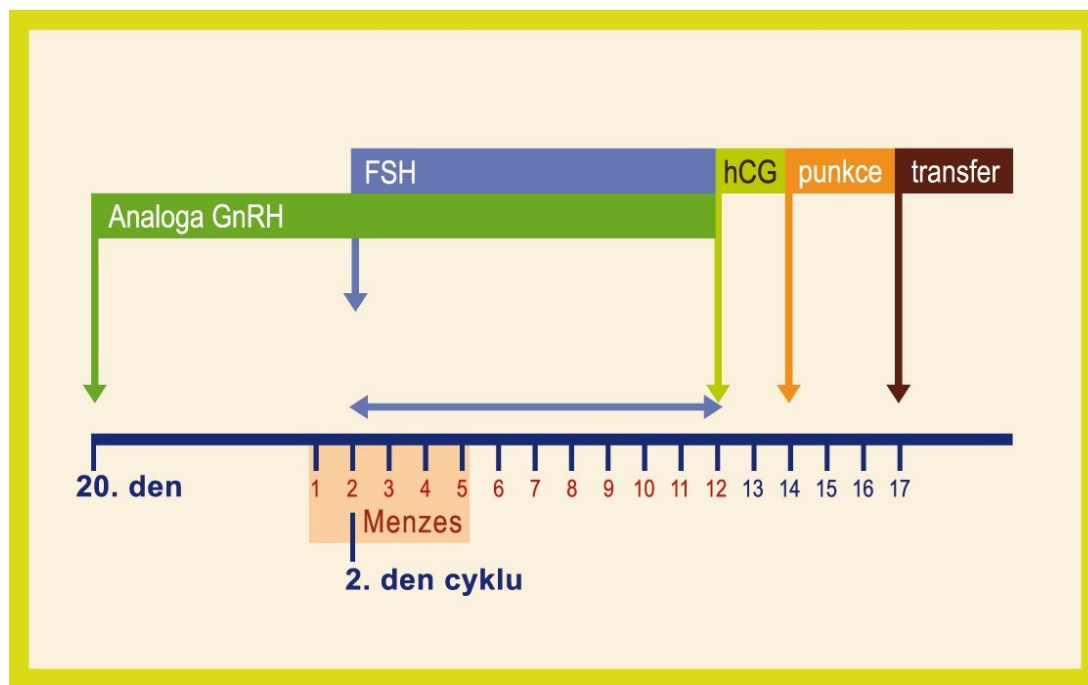
# Folikulometrie



# In vitro fertilization - IVF

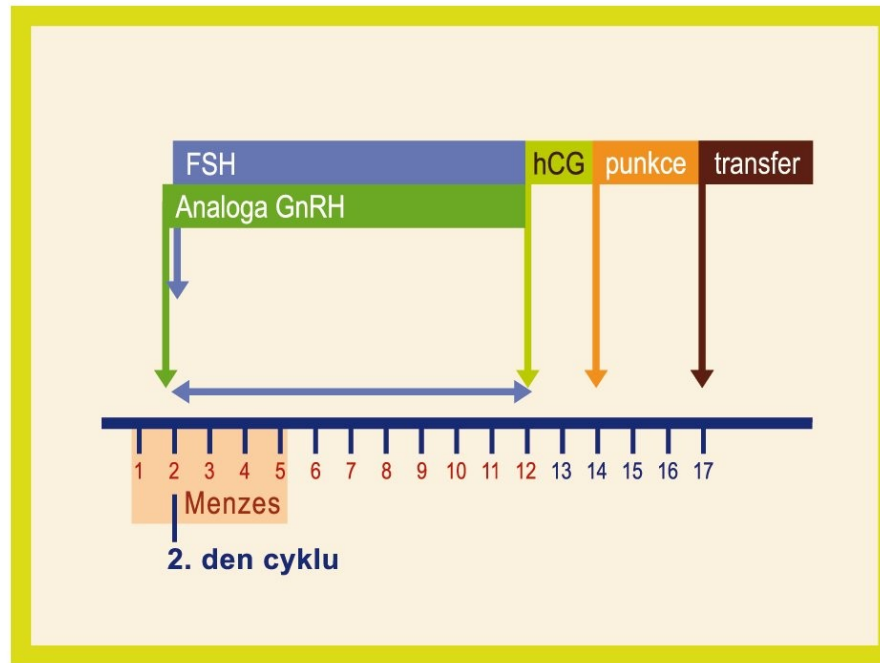
- **ovariální stimulace**
- **monitorování**
- **odběr oocytu**
- **fertilizace**
- **kultivace**
- **embryotransfer**

# Ovariální stimulace - dlouhý protokol



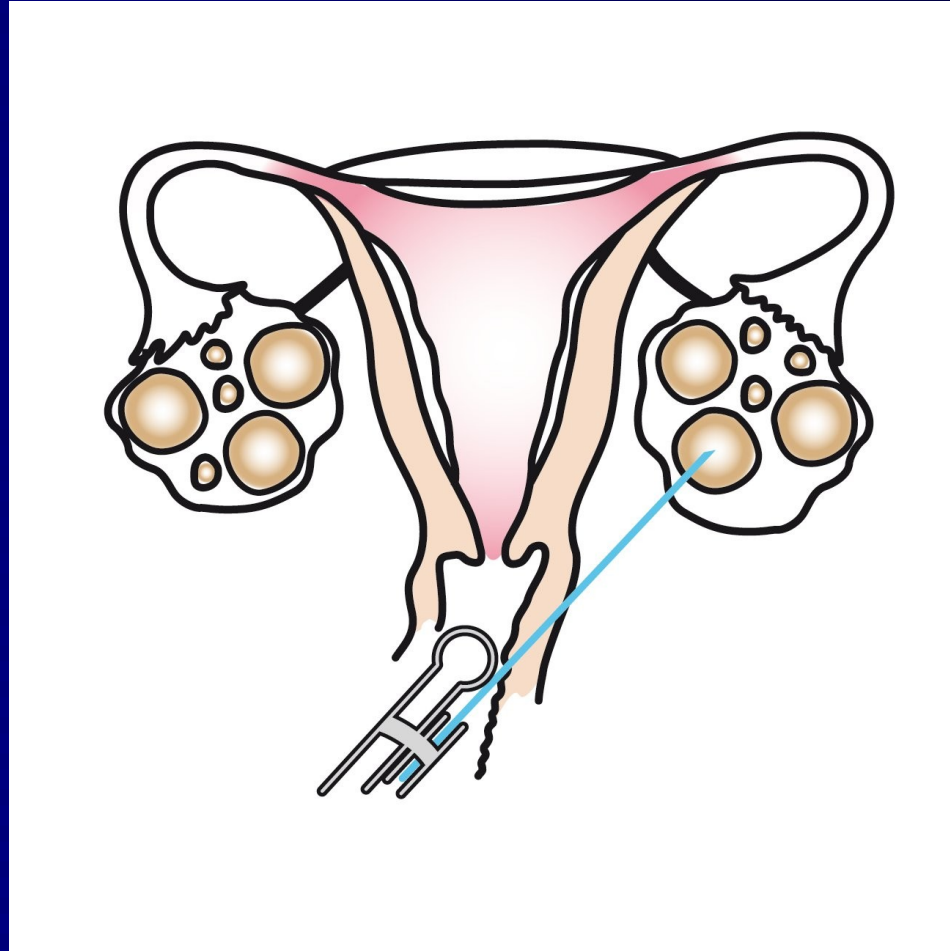
GnRH – Gonadotropin Releasing Hormon  
FSH – Folikulostimulační Hormon  
hCG – human Chorionic Gonadotropin

# Ovariální stimulace - krátký protokol



GnRH – Gonadotropin Releasing Hormon  
FSH – Folikuloestimulační Hormon  
hCG – human Chorionic Gonadotropin

# Aspirace folikulární tekutiny





# Oplozený oocyt - zygota



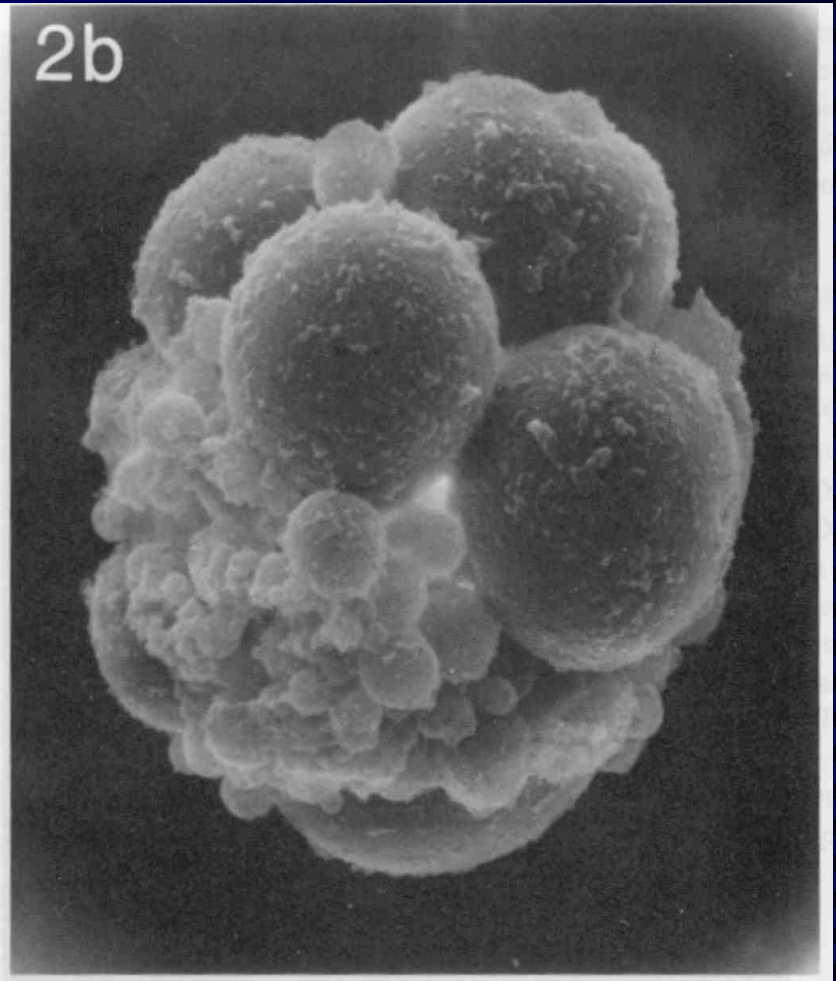
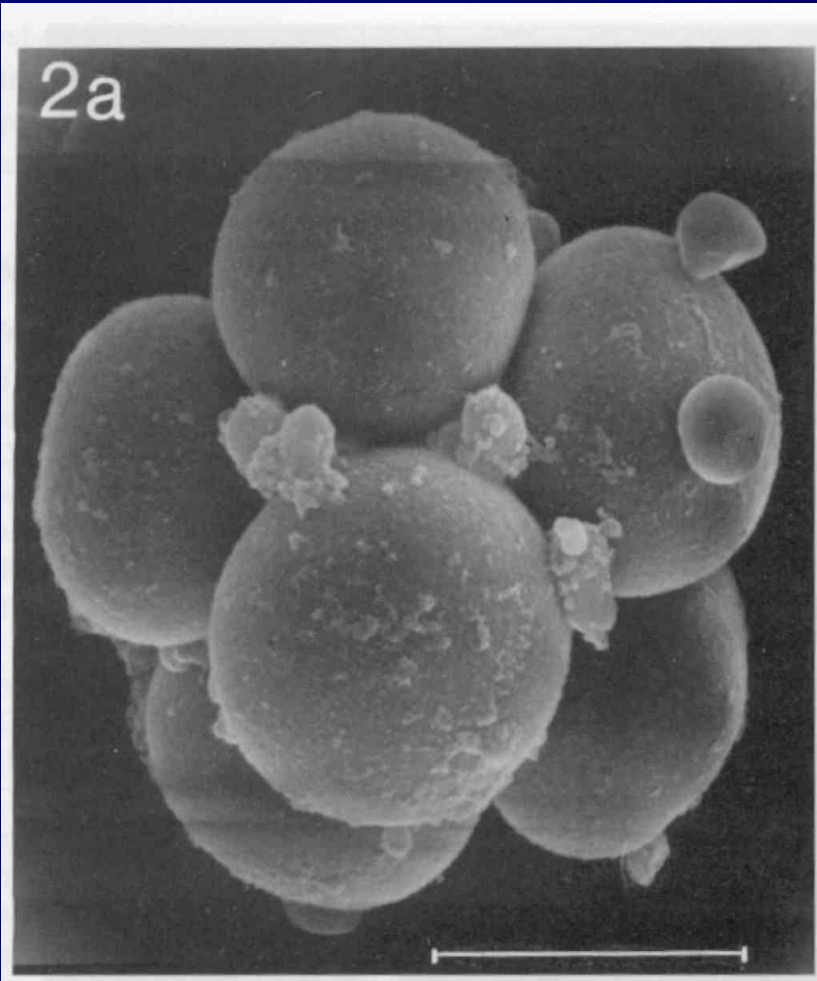
# 2bb embryo po 24 hod. kultivace



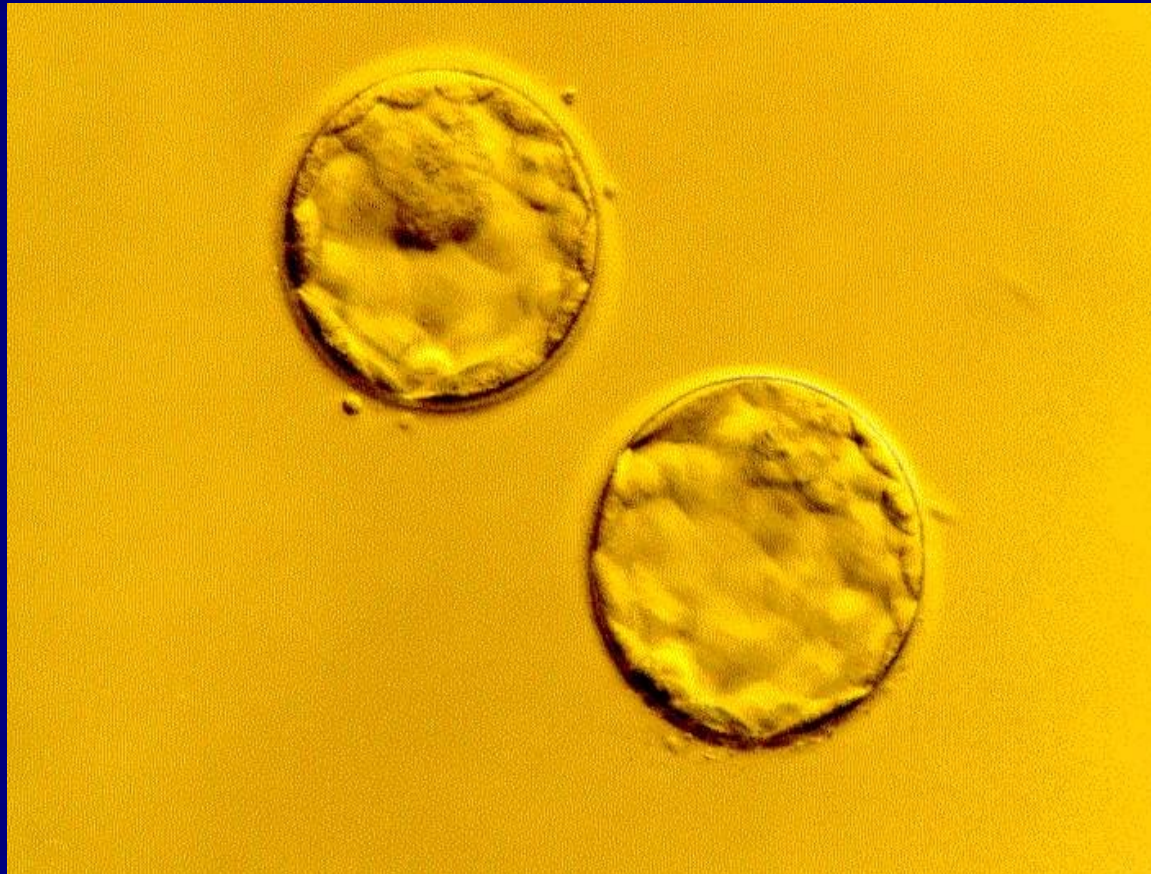
# 8bb embryo po 72 hod. kultivace



# Fragmentace embryí



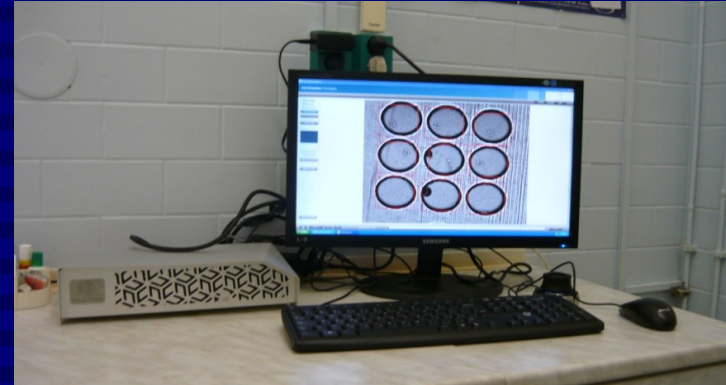
# Embrya ve stadiu blastocysty



# Monitoring vývoje embryí - Primo Vision System



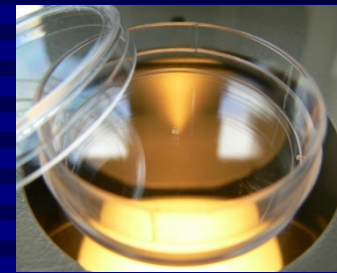
**Kompaktní digitální inverzní mikroskop**



**Kontrolní řídicí jednotka**



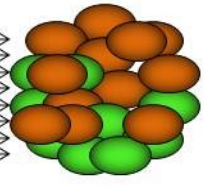
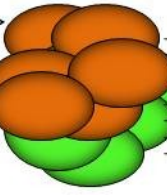
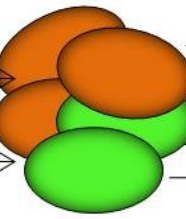
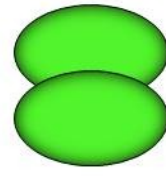
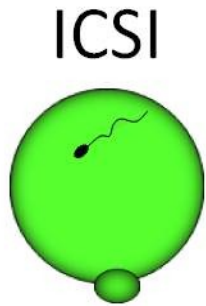
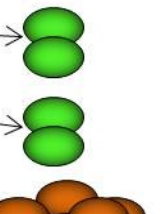
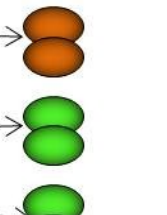
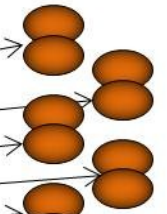
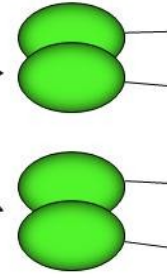
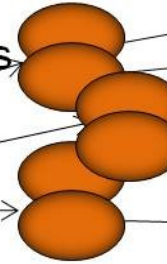
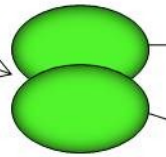
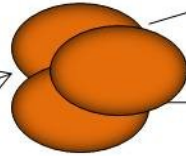
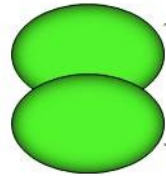
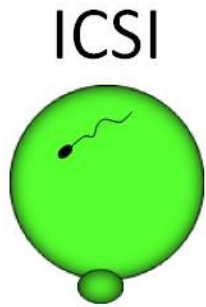
**Speciální „WOW“ miska**





# Abnormal cell-division during the 2nd cell cycle resulted in a potentially mozaic embryo

Mosaic embryo contains both euploid and aneuploid cells



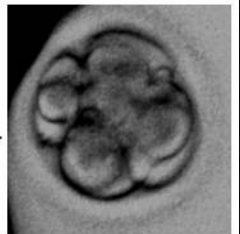
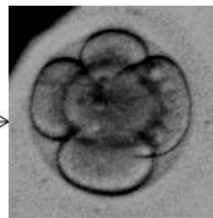
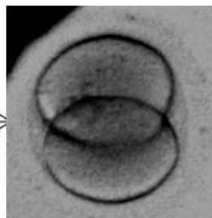
ICSI

2 cells

5 cells

10 cells

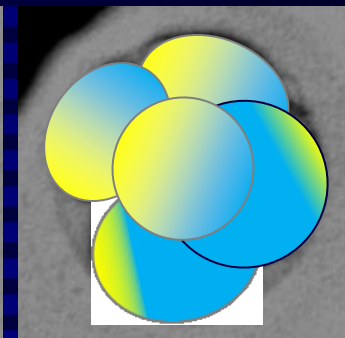
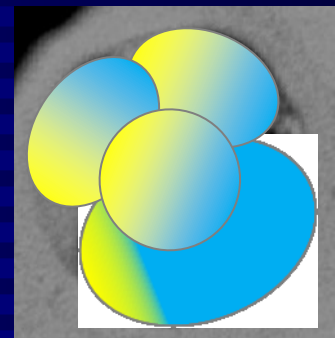
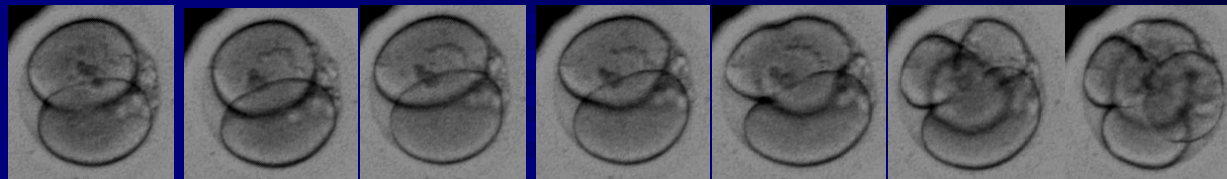
20 cells



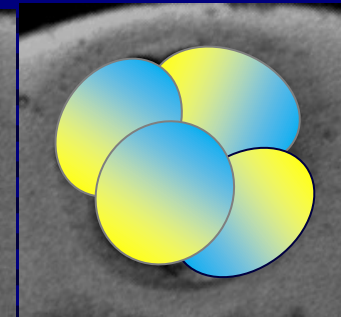
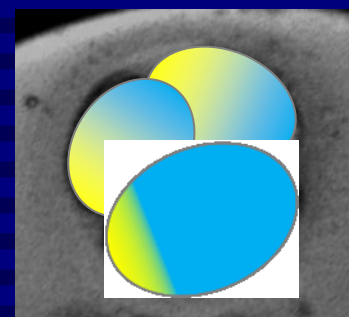
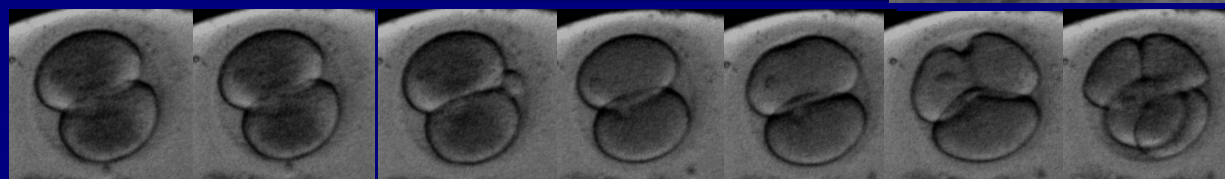


# Zachycené abnormální dělení

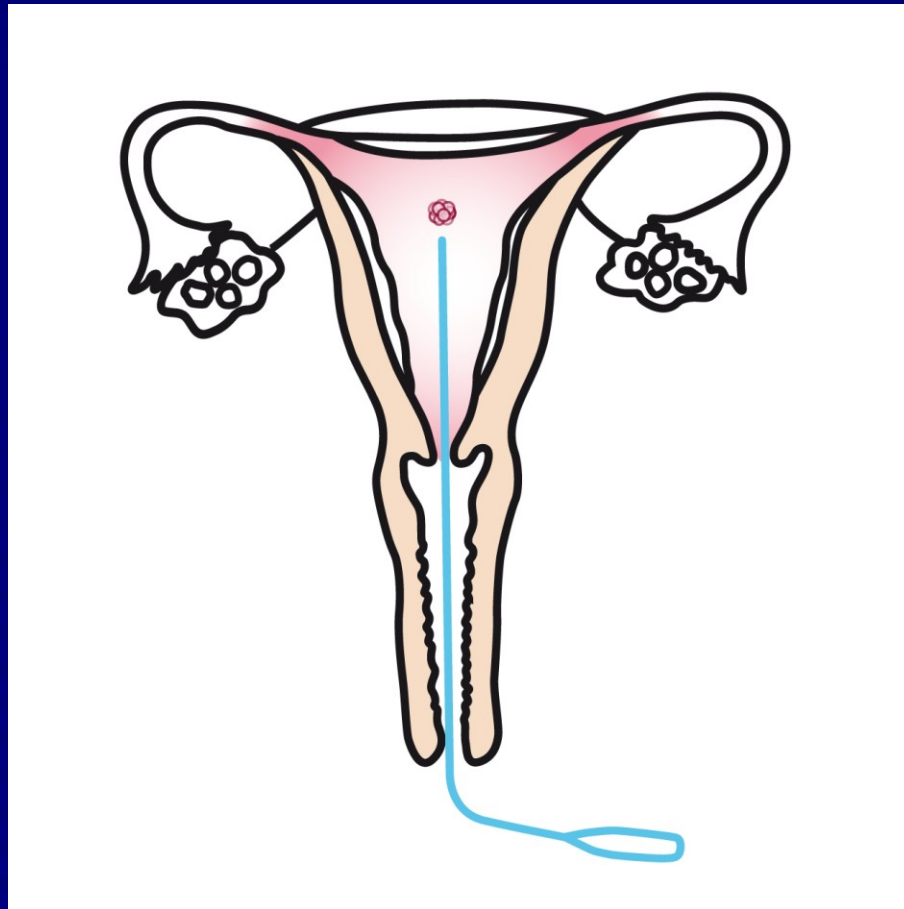
Abnormální dělení



Normální dělení



# Embryotransfer



# Kryokonzervace embryí



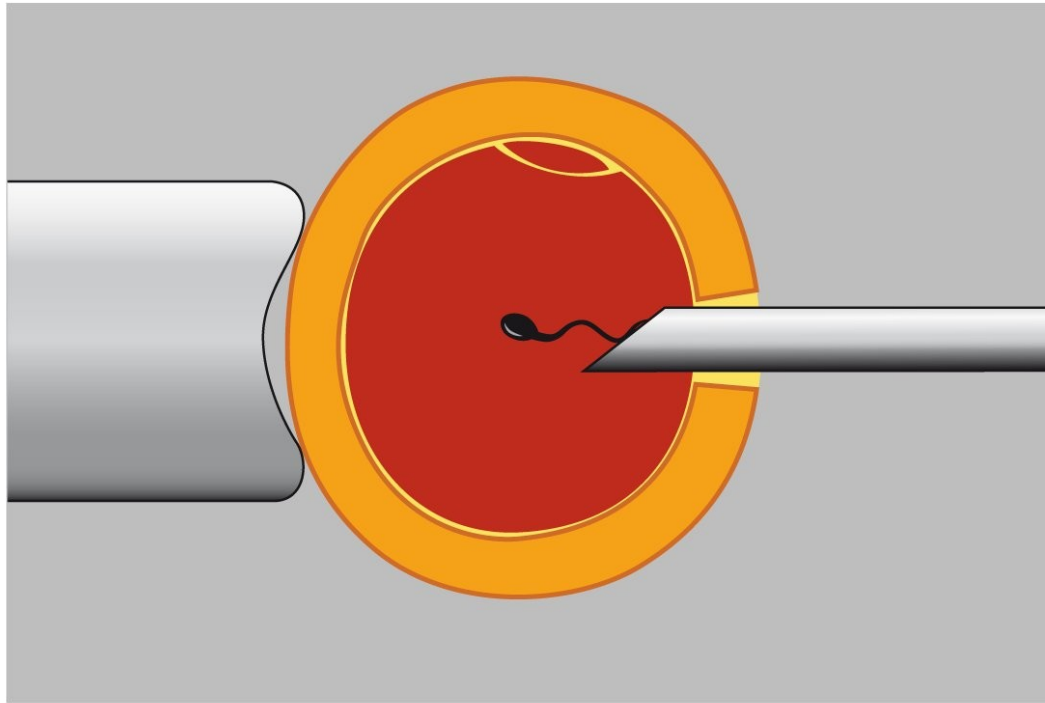
# Micromanipulace

- intracytoplasmatic sperm injection -

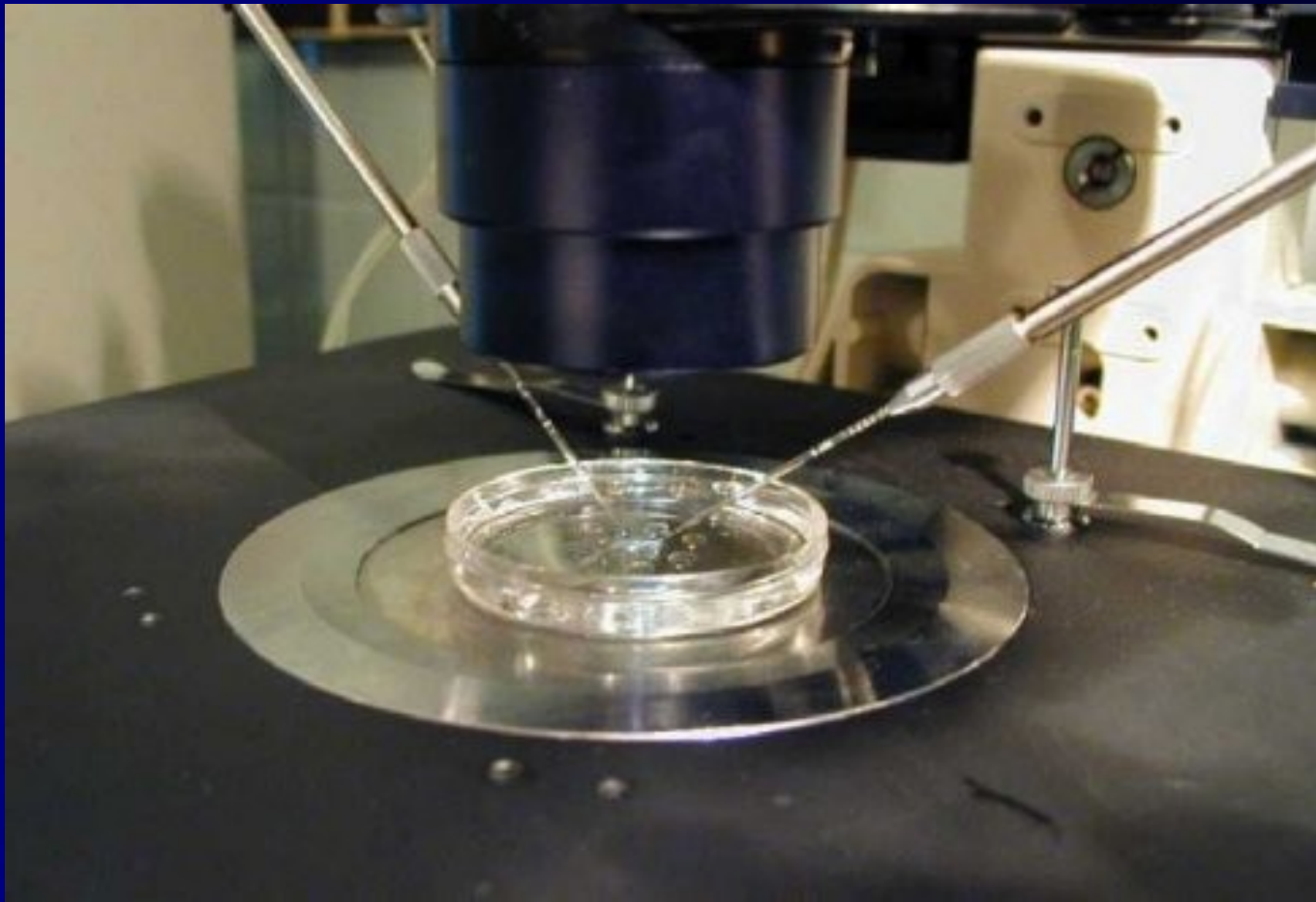
ICSI

- assisted hatching - AH

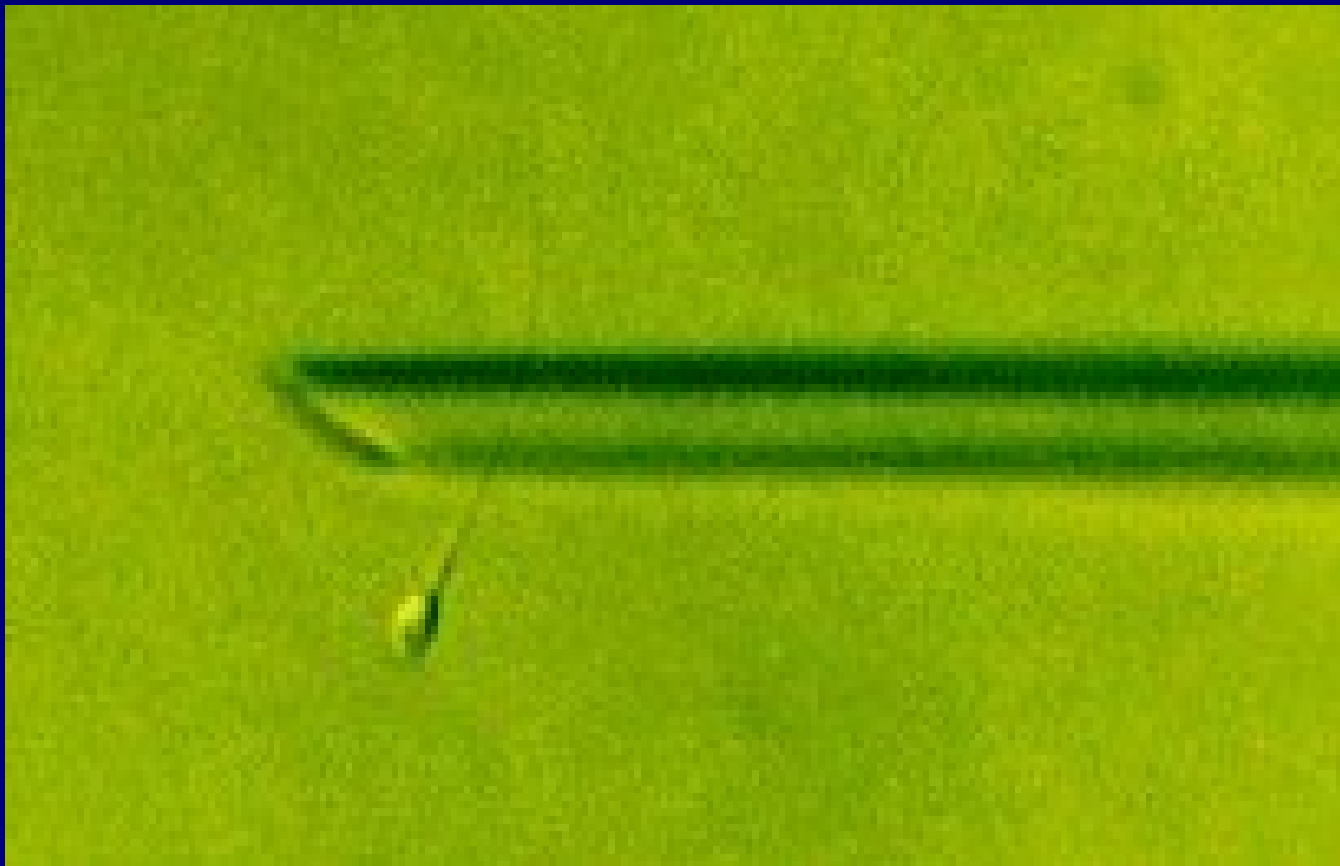
# ICSI – intracytoplasmic sperm injection



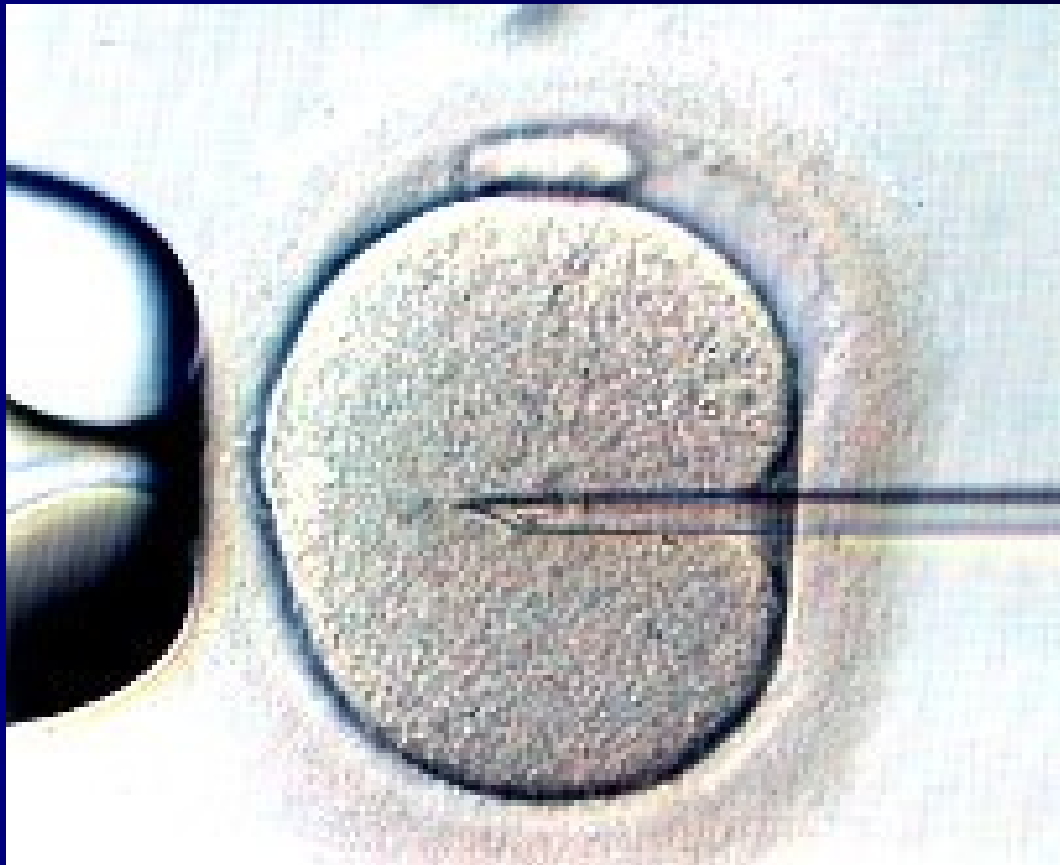
# Mikromanipulační pipety



# Znehybnění spermie

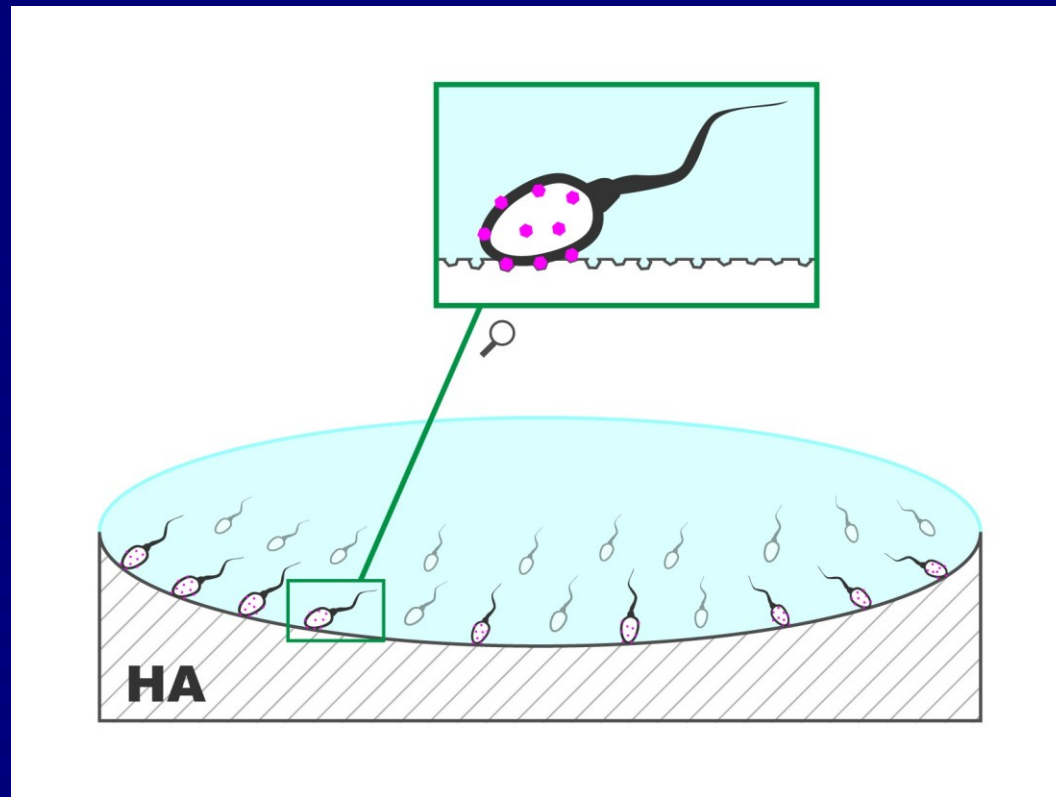


# Spermie umístěná v cytoplasmě

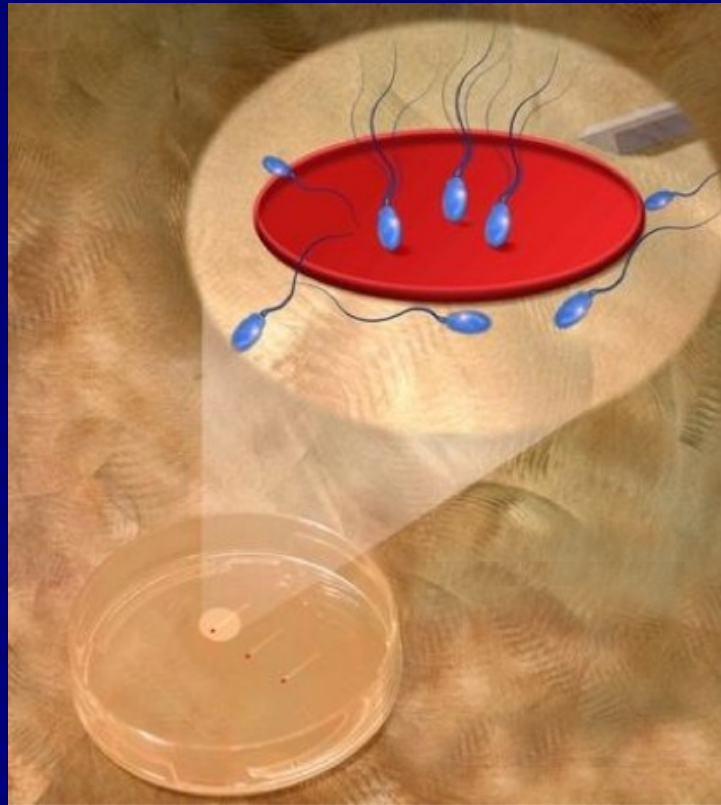




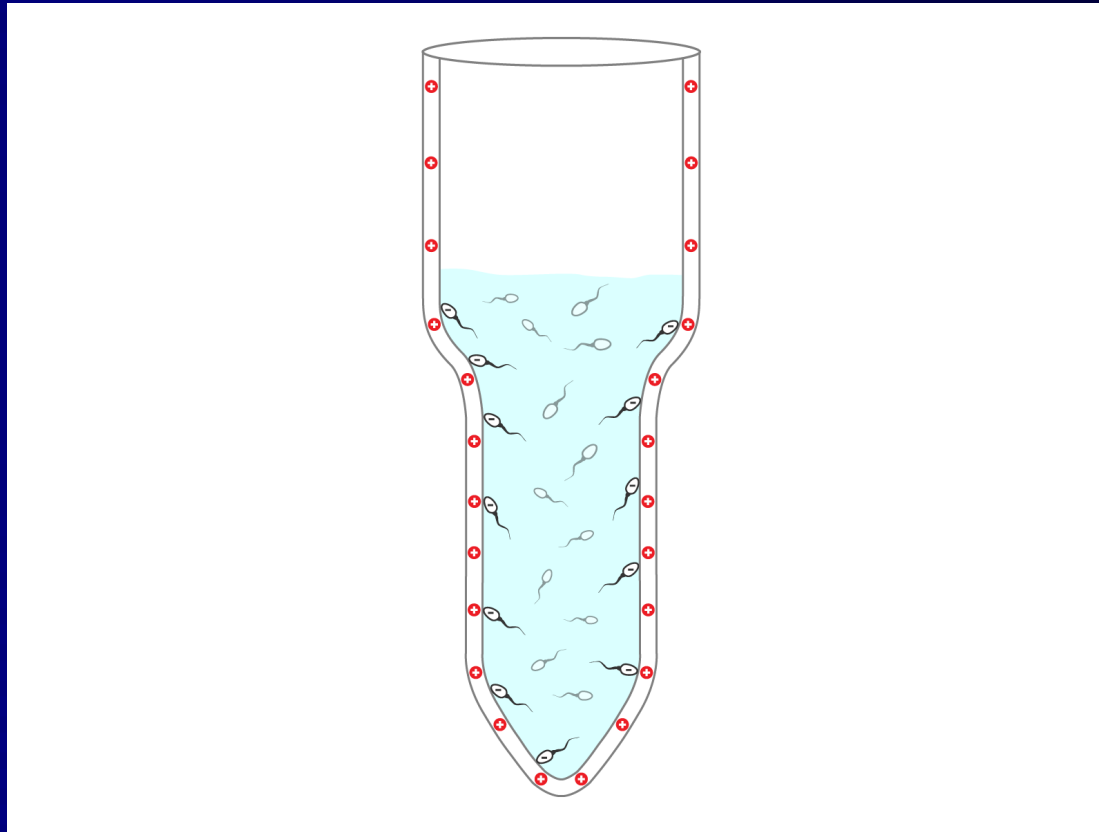
# Selekce zralé spermie – vazba na kyselinu hyaluronovou (HA)



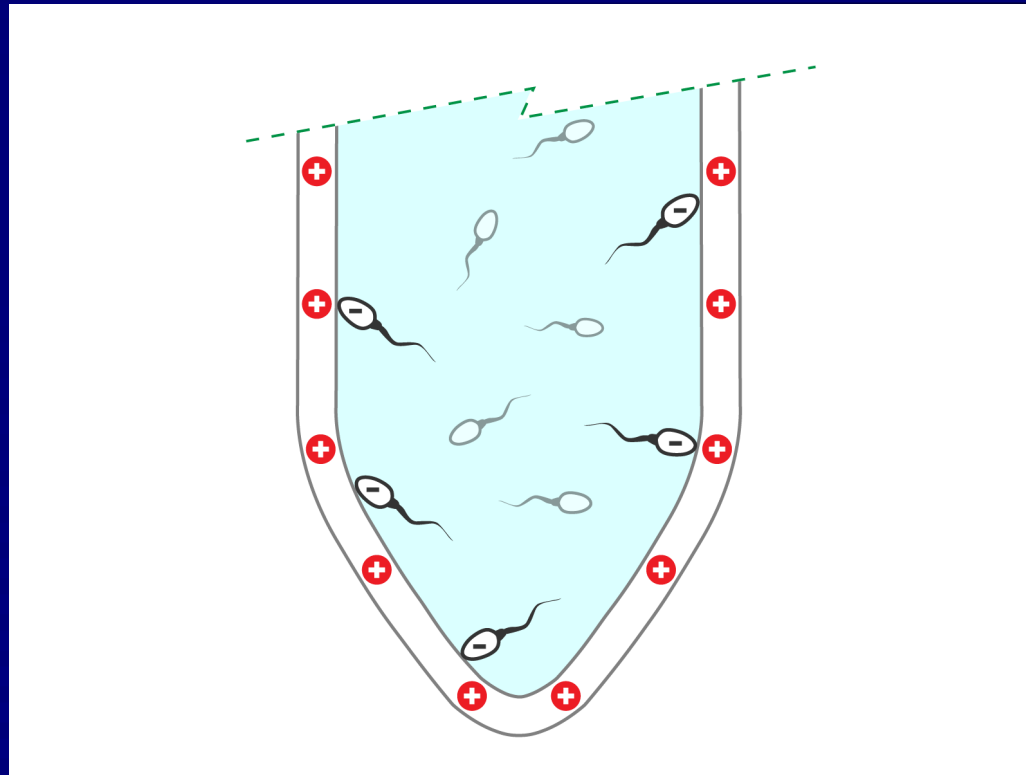
# PICSI – metoda výběru zralé spermie (preselected sperm ICSI)



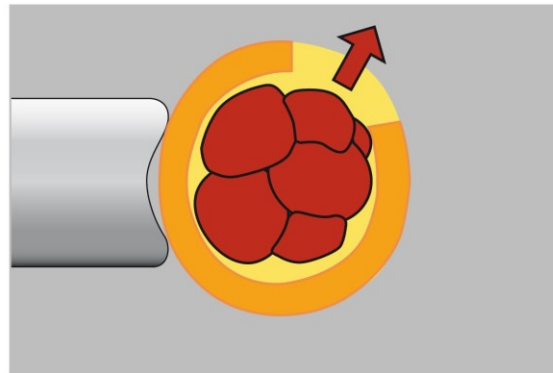
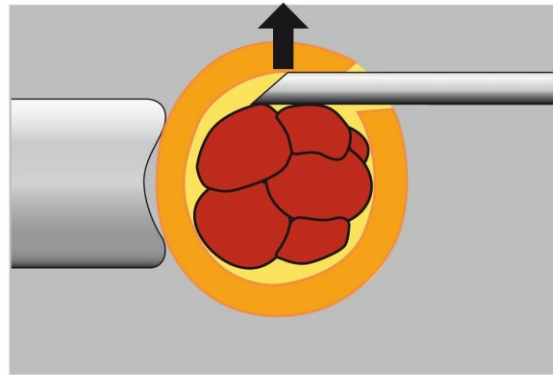
# Selekce zralé spermie – elektrokinetický „zeta“ potenciál



# Selekce zralé spermie – elektrokinetický „zeta“ potenciál



# Asistovaný hatching



# Asistovaný hatching



# Asistovaný hatching

## Indikace:

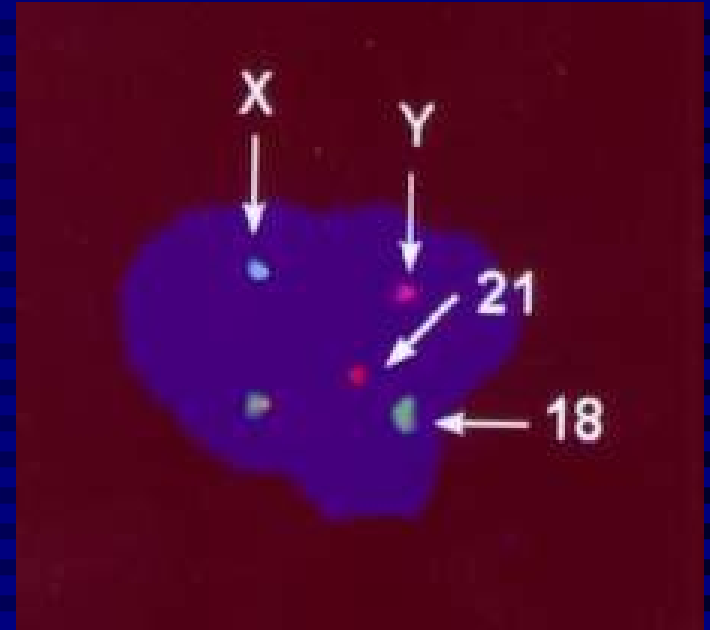
- neúspěšné transfery v anamnéze
- vyšší věk ženy
- abnormní vzhled zony pellucidy
  - síla zony
  - transparence
  - homogenita

# Dárcovství gamet

- Dárcovství spermií
- Dárcovství oocytů
- Dárcovství embryí
- Náhradní (surogátní) mateřství



# Preimplantační genetická diagnostika PGD



**Reprodukční medicína má výrazný  
mutidisciplinární charakter – samostatný  
obor specializačního vzdělávání**