



Názov:

**Diagnostika, liečba a prevencia porúch plodnosti
štandardný postup**

Autori:

**MUDr. Peter Harbulák, PhD.
MUDr. Iveta Švecová, PhD.
MUDr. Zuzana Behúňová, PhD.
MUDr. Silvester Galo, PhD.
MUDr. Katarína Bergendiová, PhD.
MUDr. Katarína Melišová
MUDr. Martina Vulganová
MUDr. Elena Marušáková
MUDr. Martin Hrivňák, PhD.
MUDr. Igor Bartl
MUDr. Ivan Kubiš
MUDr. Branislav Obšitník, PhD.**

Špecializačný odbor:

**Gynekológia a pôrodníctvo
Reprodukčná medicína
Urológia
Sexuológia**

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

Diagnostika, liečba a prevencia porúch plodnosti – štandardný postup

Číslo ŠP	Dátum predloženia na Komisiu MZ SR pre ŠDTP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
0289	22. máj 2023	schválený	1. jún 2023

Autori štandardného postupu

Autorský kolektív:

MUDr. Peter Harbulák, PhD.; MUDr. Iveta Švecová, PhD.; MUDr. Zuzana Behúňová, PhD.; MUDr. Silvester Galo, PhD.; MUDr. Katarína Bergendiová, PhD.; MUDr. Katarína Melišová; MVDr. Martina Vulganová; MUDr. Elena Marušáková; MUDr. Martin Hrivňák, PhD.; MUDr. Igor Bartl; MUDr. Ivan Kubiš; MUDr. Branislav Obšitník, PhD.

Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu

Prispievatelia a hodnotitelia: členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných diagnostických a terapeutických postupov MZ SR; hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; hodnotitelia AGREE II; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre ŠDTP a patientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; NCZI; Sekcia zdravia MZ SR, Kancelária WHO na Slovensku.

Odborní koordinátori: doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH; doc. MUDr. Alexandra Krištúfková, PhD.; prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP

Recenzenti

členovia Komisie MZ SR pre ŠDTP: MUDr. Ingrid Dúbravová; PharmDr. Tatiana Foltánová, PhD.; prof. MUDr. Jozef Glasa, CSc, PhD.; MUDr. Darina Haščíková, MPH; prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.; doc. MUDr. Martin Hrubíško, PhD., mim. prof.; doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH; MUDr. Jana Kelemenová; MUDr. Branislav Koreň; doc. MUDr. Alexandra Krištúfková, PhD.; prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc.; PhDr. Mária Lévyová; MUDr. Boris Mavrodiev; Mgr. Katarína Mažárová; Ing. Jana Netriová, PhD. MPH; prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP, FEFIM; Mgr. Renáta Popundová; MUDr. Jozef Pribula, PhD., MBA; MUDr. Ladislav Šinkovič, PhD., MBA; PharmDr. Ellen Wiesner, MSc.; MUDr. Andrej Zlatoš

Technická a administratívna podpora

Podpora vývoja a administrácia: Ing. Peter Čvapek, MBA, MPH; Mgr. Barbora Vallová; Mgr. Ľudmila Eisnerová; Mgr. Mário Fraňo; Ing. Petra Hullová; JUDr. Ing. Zsolt Mánya, PhD., MHA; Ing. Katarína Krkošková; Mgr. Miroslav Hečko; PhDr. Dominik Procházka; Ing. Martina Šimonovičová

Podporené grantom z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom: „Tvorba nových a inovovaných postupov štandardných klinických postupov a ich zavedenie do medicínskej praxe” (kód NFP312041J193)

Kľúčové slová

infertilita, ovariálna rezerva, tubárna patológia, endometrióza, myómy, prezervácia fertily, onkofertilita, ovariálna stimulácia

Zoznam skratiek

AFC	počet antrálnych folikulov / antral follicle count
AMH	anti-Müllerov hormón / anti-Müllerian hormone
ART	metódy asistovanej reprodukcie / assisted reproductive techniques
ATB	antibiotická liečba
BPA	bisfenol-A /bisphenol A
CAR	centrum asistovanej reprodukcie
CBAVD	kongenitálna bilaterálna absencia vas deferens
CF	cystická fibróza
CFTR	gén pre cystickú fibrózu / cystic fibrosis transmembrane regulator gene
CIK	circulujúce imunokomplexy
CNS	centrálny nervový systém
COC	kombinované orálne kontraceptíva / combined oral contraceptives
COS	kontrolovaná ovariálna stimulácia / controlled ovarian stimulation
CRP	C- reaktívny proteín
ČSAKI	Česká spoločnosť alergológie a klinickej imunológie
DDT/DDE	dichlórdifenyiltrichlóretán / dichlórdifenyldicichlóretylén
EDCs	endokrinné disruptory / endocrine disrupting compounds
ESHRE	Európska spoločnosť pre humánnu reprodukciu a embryológiu / European Society of Human Reproduction and Embryology
FP	zachovanie fertility / fertility preservation
FSH	folikuly stimulujúci hormón
GEU	ektopická gravidita / graviditas extrauterina
GnRH	gonadotropín uvoľňujúci hormón / Gonadotrophin – releasing hormone
GPP	konsenzus odborníkov na základe klinickej praxe / good practice point
hCG	humánný chóriový gonadotropín
hMG	humánný menopauzálny gonadotropín
HSG	hysterosalpingografia
HSK	hysteroskopia
HsP	proteín tepelného šoku / heat shock protein
HyFoSy	ultrazvukové vyšetrenie priechodnosti vajíčkovodov kontrastnou látkou / hysterosalpingo foam sonography
IgA	imunoglobulín A
IgG	imunoglobulín G
IgM	imunoglobulín M
IK	imunokomplexy
IUGR	intrauterinná rastová retardácia plodu / intrauterine growth restriction
IUI	intrauterinná inseminácia / intrauterine insemination
IVF	in vitro fertilizácia
IVF/ICSI	in vitro fertilizácia/ intracytoplazmatická injekcia spermie
IVM	in vitro maturácia/ in vitro maturation
LH	luteinizačný hormón
LPS	podpora luteálnej fázy / luteal phase support
LPT	laparotómia
LSK	laparoscopia
MESA	mikrochirurgická aspirácia spermíí z nadsemenníkov/ microsurgical epididymal sperm aspiration

MRI	magnetická rezonancia
NK bunky	prirodené zabíjače /natural killer cells
OHSS	ovariálny hyperstimulačný syndróm
OPU	punkcia oocytov
OS	ovariálna stimulácia
PCD	primárna ciliárna dyskinéza
PCO	polycystické vaječníky / polycystic ovaries
PCOS	syndróm polycystických vaječníkov /polycystic ovary syndrome
PGD	predimplantačná genetická diagnostika
PGS	predimplantačný genetický skrining
PID	zápalové ochorenie panvy / pelvic inflammatory disease
POF	predčasné ovariálne zlyhanie /premature ovarian failure
POI	predčasná ovariálna insuficiencia / premature ovarian insufficiency
RF	reumatoidný faktor
SCREENIVF	nástroj na skrining žien alebo mužov z hľadiska emočného rizika pred začiatkom liečby neplodnosti
SSAKI	Slovenská spoločnosť alergológie a klinickej imunológie
STI	Sexuálne prenosné infekcie /sexual transmitted infections
TESA/E	aspirácia (extrakcia) spermii zo semeníkov/ testicular sperm aspiration (extraction)
TVS	transvaginálna ultrasonografia
WHO	Svetová zdravotnícka organizácia / World Health Organization

Vypracovaný štandardný postup je adaptáciou medzinárodných postupov pre starostlivosť o ženy/páry s poruchou plodnosti (ESHRE 2020).

Účelom štandardného postupu je stanoviť jednotný postup **starostlivosti o ženu/pár s poruchou plodnosti**, ktorého cieľom sú:

1. včasné zachytenie a odoslanie ženy / páru do centra asistovanej reprodukcie k dosiahnutiu najvyššej možnej úspešnosti liečby,
2. jednotný postup v diagnostike príčin neplodnosti u ženy / páru,
3. prevencia a zachovanie plodnosti u žien s onkologickým ochorením alebo iným závažným ochorením spôsobujúcim poruchu plodnosti.

1. Kompetencie

Poskytovanie zdravotnej starostlivosti žene pri liečbe neplodnosti a pri zachovaní plodnosti u pacientok s novodiagnostikovaným onkologickým ochorením sa vykonáva:

1. v ambulancii s odborným zameraním na reprodukčnú medicínu (centrá reprodukčnej medicíny),
2. na klinike asistovanej reprodukcie (ďalej obe ako „centrá reprodukčnej medicíny“, alebo „IVF centrá“).

Kompetentní zdravotnícki pracovníci sú:

1. lekár so špecializáciou v špecializačnom odbore gynekológia a pôrodnictvo a so subšpecializáciou v odbore reprodukčná medicína (ďalej len „lekár IVF“),
2. lekár so špecializáciou v špecializačnom odbore gynekológia a pôrodnictvo a zaradený do subšpecializačného odboru reprodukčná medicína (ďalej len „lekár zaradený do IVF“),

3. lekár so špecializáciou v špecializačnom odbore klinická onkológia, alebo v subšpecializačnom odbore onkológia v gynekológii (ďalej len „onkológ“),
4. lekár so špecializáciou v špecializačnom odbore hematológia a transfuziológia (ďalej len „hematológ“),
5. lekár so špecializáciou v špecializačnom odbore imunológia a alergológia (ďalej len „imunológ“),
6. lekár so špecializáciou v špecializačnom odbore endokrinológia (ďalej len „endokrinológ“),
7. lekár so špecializáciou v špecializačnom odbore urológia (ďalej len „urológ“),
8. lekár so špecializáciou v špecializačnom odbore sexuológia (ďalej len „sexuológ“),
9. lekár so špecializáciou v špecializačnom odbore klinická genetika (ďalej len „genetik“),
10. sestra v centre reprodukčnej medicíny,
11. pôrodná asistentka v centre reprodukčnej medicíny,
12. psychológ,
13. psychiater,
14. psychoterapeut.

Správna spolupráca tímu príslušných zdravotníckych pracovníkov je nevyhnutným predpokladom pre včasnú diagnostiku a liečbu porúch plodnosti a pre úspešnú prevenciu neplodnosti u pacientok s novodiagnostikovaným onkologickým ochorením alebo závažným ochorením spôsobujúcim poruchy plodnosti.

2. Úvod

Poruchy plodnosti/neplodnosť je podľa WHO problémom páru. Neplodnosť je definovaná ako neschopnosť páru počať spontánne pri pravidelnom nechránenom pohlavnom styku v dĺžke trvania viac ako 12 mesiacov, alebo ako zhoršenie schopnosti jednotlivca rozmnožovať sa, či už individuálne alebo so svojím partnerom (Borghet a kol., 2018). Príčiny sú multifaktoriálne, často sa vzájomne prelínajú. Na ich diagnostike a liečbe sa podieľa viacero klinických disciplín, ktorých úzka spolupráca je základom pre úspešnosť liečby. S rastúcim počtom dnes objasnených faktorov sterility je nevyhnutná ich účinná koordinácia, ktorá zvyšuje efektivitu manažmentu liečby a v neposlednom rade aj racionalizuje náklady na liečbu.

V súčasnosti ženy často odsúvajú otehotnenie do vyššieho veku, či už z kariérnych alebo spoločenských dôvodov. Aj v dôsledku tohto trendu narastá populácia žien s malígnym ochorením ešte pred ukončením reprodukcie. Včasná diagnostika a možnosti liečby onkologických ochorení zvyšujú percento prežívania pacientok. Protinádorová liečba, aj keď je zameraná na zlepšovanie kvality života a redukciu jej dlhodobých následkov, negatívne ovplyvňuje reprodukčné funkcie ženy. Cieľom prezervácie fertility u žien s onkologickým ochorením je zabrániť neplodnosti, ktorá môže nastať po liečbe nádorového ochorenia. Hlavné chemoterapia a rádioterapia majú nepriaznivý vplyv na ovariálnu rezervu a výrazne sa podieľajú na predčasnom zlyhaní ovárií. Manažment liečby je multidisciplinárny a terapia sa volí pre každú jednu pacientku individuálne.

Sekcia asistovanej reprodukcie Slovenskej gynekologicko-pôrodnickej spoločnosti podľa vzoru viacerých odborných spoločností pre liečbu neplodnosti vypracovala dokument, ktorý zahŕňa odporúčania na diagnostiku a liečbu najčastejšie sa vyskytujúcich príčin ženskej neplodnosti v našich podmienkach (Harbulák a kol., 2017).

3. Prevencia

Najvýznamnejším negatívnym prediktívnym faktorom v prípade infertility je narastajúci vek ženy v čase otehotnenia. Životný štýl a environmentálne faktory majú taktiež významnú úlohu v etiológii infertility (Hart, 2016). Prevencia by mala byť preto zameraná na zvyšovanie povedomia o poklese plodnosti s narastajúcim vekom v dôsledku znižovania počtu vajíčok a zhoršovania ich kvality. Je podstatné, aby pacientky boli informované o možnosti zmrazenia vajíčok za účelom zachovania fertility. Je veľmi dôležité, aby sa aj k ženám s onkologickým ochorením, ktoré v budúcnosti plánujú rodinu, dostali aktuálne a dostatočné informácie o možnostiach zachovania plodnosti, ktoré môžu ovplyvniť celý ich život. V súčasnosti túto možnosť využíva iba 10 % žien. Muži už dlhý čas využívajú kryokonzerváciu spermií z medicínskych indikácií (napr. práca v toxickom prostredí, plánovaná chemoterapia). Mrazenie oocytov zrovnoprávňuje ženy s mužmi a poskytuje im rovnakú šancu na založenie vlastnej rodiny. Pre ženy s medicínskou indikáciou na kryokonzerváciu oocytov si refundácia nákladov tejto liečby vyžaduje odbornú aj spoločenskú diskusiu. Základom úspechu v snahe urobiť viac pre našich pacientov je aktívna spolupráca a vytvorenie spoločného konsenzu v manažmente liečby medzi onkológmi, chirurgickými odborníkmi a centrami asistovanej reprodukcie. Pribúda počet podporných hlasov na zmenu odborného aj laického pohľadu z „onkologického pacienta“ na mladého človeka, ktorý po prekonaní ťažkého ochorenia dostane reálnu šancu na plnohodnotný život a vlastnú rodinu.


Preventívne opatrenia (zvyšovanie povedomia, reštrikčné opatrenia) je možné vykonať aj v prípade ovplyvňovania životného štýlu populácie. Medzi jednoznačne potvrdené rizikové faktory spojené s neplodnosťou patria niektoré abúzy (príjem alkoholu, fajčenie – inhalácia aerosolov z horenia tabaku, z nahrievania tabaku a z elektronických cigariet, konzumovanie marihuany, drog), obezita a inaktivita, ale na druhej strane aj nadmerné cvičenie, podvýživa alebo užívanie anabolických steroidov. V týchto prípadoch je potrebná neustála edukácia a propagácia najnovších vedeckých poznatkov za účelom dosiahnutia lepšieho reprodukčného zdravia populácie. Do popredia záujmu sa dostávajú aj štúdie dokazujúce vplyv environmentálnych faktorov, predovšetkým kontaminácia vody a vzduchu (pesticídmi, ftalátmi, bisfenolom -A (BPA) a endokrinnými disruptormi).

4. Epidemiológia

4.1 Epidemiológia infertility

Odhaduje sa, že infertility postihuje celosvetovo 8 – 12 % párov v reprodukčnom veku. Na výskyte neplodnosti sa v 25 % podieľa samostatne ženský faktor, v 33 % samostatne mužský faktor, v 20 – 30 % je príčina u oboch partnerov a v 15 – 20 % je príčina idiopatická, tzn. príčina neplodnosti sa nedá určiť. U žien medzi najčastejšie príčiny neplodnosti patrí vyšší vek a anovulačné cykly, endometrióza, poruchy priechodnosti vajcovodov, syndróm polycystických vaječníkov (PCOS), predčasné zlyhanie vaječníkov, iné endokrinologické poruchy, myómy a iné napr. imunologické a genetické poruchy. Príčinou neplodnosti môže byť aj liečba onkologického ochorenia. Tabuľka č. 1 Tabuľka č. 1 uvádza epidemiológiu najčastejších príčin infertility podľa WHO. Vzhľadom k odkladaniu otehotnenia narastá počet infertilných žien z dôvodu anovulačných cyklov podmienených ich vyšším vekom. Okrem toho sa so stúpajúcim vekom u žien zvyšuje počet pridružených ochorení vedúcich k infertility (myómy, endometrióza, onkologické ochorenia).

Tabuľka č. 1

 Najčastejšie príčiny sterility u žien podľa WHO (Zdroj: Barratt a kol., 2017)	
Príčina	Častosť
Anovulácia	25 %
Endometrióza	15 %
Adhézie/pozápalové zmeny v panve	12 %
Nepriechodnosť a funkčné poruchy vajcovodov	22 %
Hyperprolaktinémia	7 %

Incidenca infertility neustále stúpa. Graf č. 1 zobrazuje vývoj celkovej fertility (počet detí na 1 ženu) podľa reálnych svetových ukazovateľov do roku 2010, následne je v grafe odhad na ďalšie obdobie. Tento graf pochádza z dokumentu United nations zameraného na revíziu demografického vývoja populácie.

Slovensko je súčasťou Európskej únie a incidencia infertility u nás je podobná ako v susedných krajinách. Nakoľko Národný register zahájil zber dát v júli 2022, na Slovensku nemáme k dispozícii presné štatistické údaje. Incidenca neplodnosti sa opiera o údaje z Európskeho registra.

Graf č. 1 Celosvetový vývoj celkovej fertility podľa UN. Od r. 2010 odhad. (Zdroj: World Population Prospects: The 2012 Revision.)

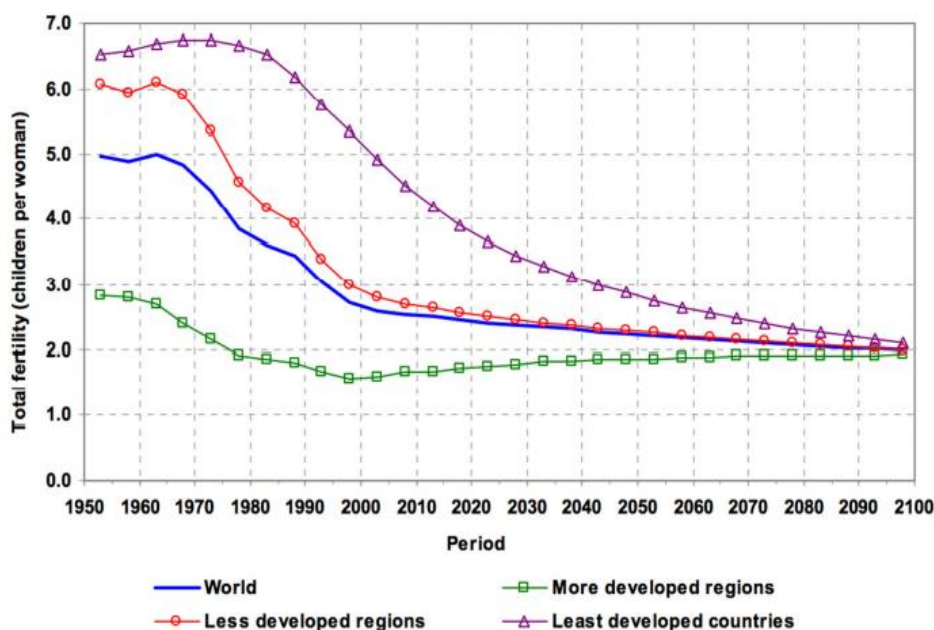
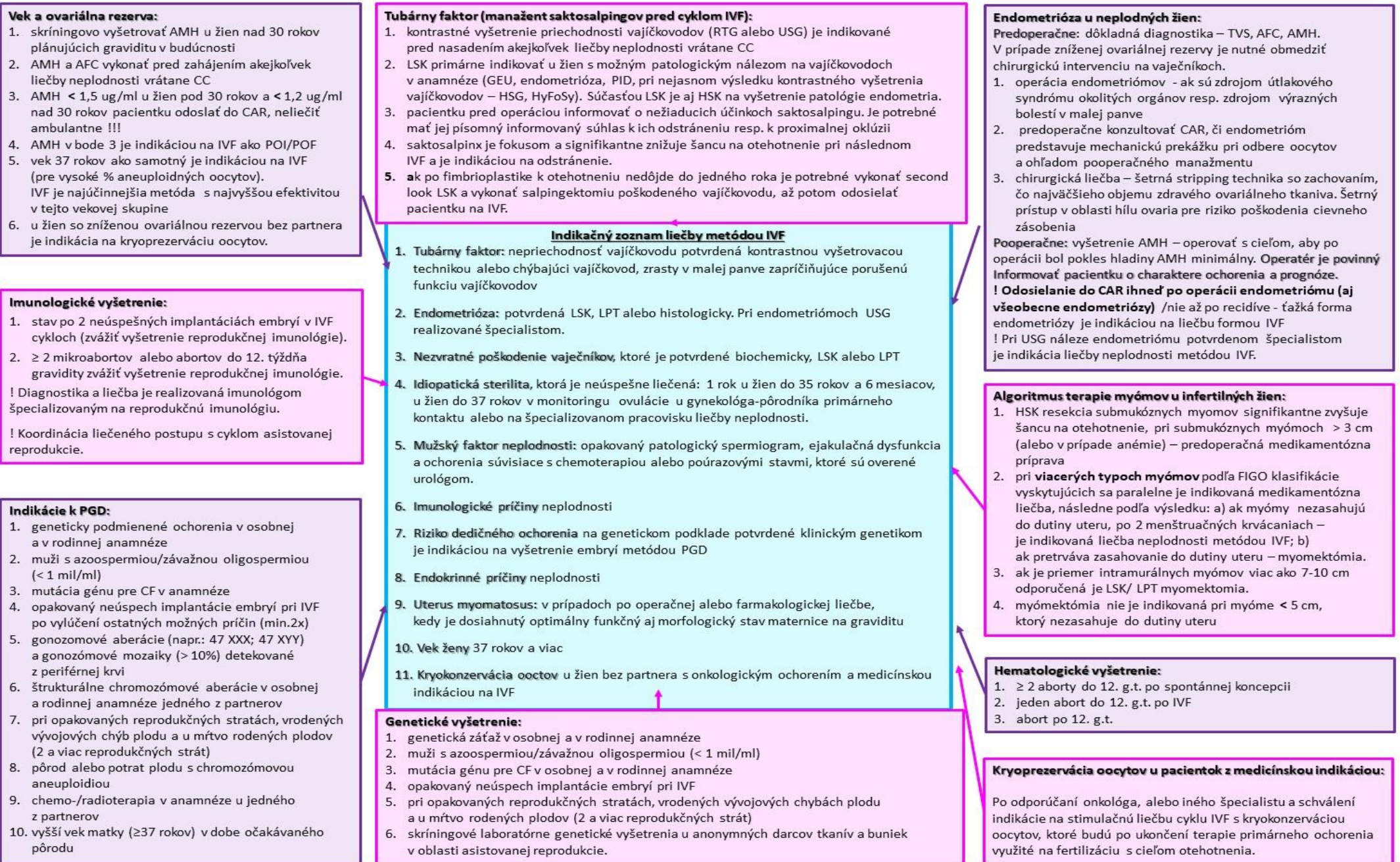


Fig. 1. Fertility estimates (1950–2010) and projections (2010–2050) by region [11] (United Nations, D.o.E.a.S.A., Population Division, *World Population Prospects: The 2012 Revision*. United Nations. New York, 2013: p. Paper No. ESA/P/WP.228).

Indikačný zoznam a kritériá k liečbe neplodnosti je komplexne zobrazený na Obrázku č. 1, v nasledujúcich kapitolách sú podrobne rozpisované jednotlivé príčiny porúch plodnosti a ich manažment.

Obrázok č. 1 Indikačný zoznam k liečbe v centre asistovanej reprodukcie (spracované a odsúhlasené výborom sekcie reprodukčnej medicíny SGPS)



Vysvetlivky: AFC – počet antrálnych folikulov, AMH – anti-Müllerov hormón, CAR – centrum asistovanej reprodukcie, CC – klomifénium-citrát, CF – cystická fibróza, GEU – extrauterinná gravidita, GnRH – gonadotropín uvoľňujúci hormón, g.t. – gestačný týždeň, HSG – hysterosalpingografia, HSK – hysteroskopia, HyFoSy – ultrazvukové vyšetrenie priechodnosti vajčíkovodov, IVF – in vitro fertilizácia, LSK – laparoscopia, LPT – laparotómia, mil. – milión, min. – minimálne, ml – mililiter, PGD – predimplantačná genetická diagnostika, POI/POF – predčasná ovariálna insuficiencia/predčasné ovariálne zlyhanie, TVS – transvaginálny ultrazvuk, USG – ultrazvuk

5. Patofyziológia/Etiológia neplodnosti

Existujú tri základné faktory ovplyvňujúce spontánnu koncepciu:

- a) dĺžka trvania odkladu koncepcie,
- b) vek ženy,
- c) infertilita podmienená inými ochoreniami.

5.1 Dĺžka trvania odkladu koncepcie

80 % spontánnych tehotností sa vyskytne v prvých šiestich ovariálnych cykloch pri pravidelnom nechránenom pohlavnom styku počas plodných dní ženy. Jeden z dvoch párov, ktoré neotehotneli počas prvých 6-tich mesiacov, otehotnie počas nasledujúcich šiestich mesiacov. Po 12-tich mesiacoch je zostávajúcich 10 % párov označených ako infertilné, ale podiel živonarodených detí v nasledujúcich 36 mesiacoch je u nich 55 %. Po 48-mich mesiacoch zostáva 5 % párov, ktoré sú definitívne infertilné a ich šanca spontánne otehotnieť sa približuje nule (Gnoth a kol. 2005). Pretože ženy odkladajú otehotnenie do vyššieho veku, odďaľuje sa tým aj diagnostika rôznych patológií asociovaných s neplodnosťou a vedie to následne k signifikantnému nárastu infertility u páru.

5.2 Vek ženy

Na Slovensku za posledných 20 rokov poklesla úhrnná plodnosť na jednu ženu vo fertilnom veku z 1,9 dieťaťa na 1,34. Priemerný vek prvorodičiek stúpol z 21 na 27 rokov. V Európskych krajinách sa tento priemer blíži 30-tim rokom a dnes nie je nezvyčajné mať prvé dieťa po 35. roku života ženy (Eijkemans a kol., 2014). Vekový faktor zohráva v liečbe neplodnosti čoraz významnejšiu úlohu. Plodnosť ženy začína klesať po 27. roku jej života, a výrazne klesá po 35. roku. Eijkemans a kol. popísali postupný pokles fertility vzhľadom k veku následne: o 4,5 % v 25. rokoch života, o 7 % v 30. rokoch, o 12 % v 35. rokoch, o 20 % v 38. rokoch. Neskôr je pokles fertility ešte výraznejší o 50 % v 41. rokoch, 90 % v 45. rokoch až ku 100 % v 50. rokoch (Eijkemans a kol., 2014).


Mnohé štúdie poukazujú na fakt, že väčšina žien si nie je vedomá, že odklad tehotnosti zvyšuje riziko infertility (Schmidt, 2010). Pokročilý materský vek má nepriaznivý vplyv na kvalitu oocytov, čím sa znižuje šanca na otehotnenie. Viaceré štúdie opisujú dobrú úspešnosť pri fertilizácii oocytov aj vo vyššom veku, ale nižšiu úspešnosť implantácie embryí a zvýšenú incidenciu potratov vo včasnej tehotnosti. U mladých žien sa aneuploidia oocytov vyskytuje v 20 %, u starších dosahuje 50 % a naďalej progresívne stúpa. V liečbe neplodnosti sa stretávame s čoraz početnejšou skupinou žien starších ako 35 rokov. So stúpajúcim vekom dochádza aj k zhoršovaniu ostatných markerov ovariálnej rezervy. Ovariálna rezerva je funkčný potenciál vaječníka, ktorý odzrkadľuje počet a kvalitu v ňom obsiahnutých oocytov. Z veľkého množstva markerov ovariálnej rezervy sa v súčasnosti za najvýpovednejšie a najpresnejšie považuje hormonálny marker – AMH (anti-Müllerov hormón) a sonografický marker – AFC (počet antrálnych folikulov, z angl. antral follicle count). AMH predstavuje zásobu preantrálnych a drobných antrálnych folikulov v ováriách. V súčasnosti sa považuje za marker najvyššej validity a významný prediktor starnutia ovárií. Hladina AMH v sére hodnotí ovariálnu rezervu a súčasne pravdepodobnosť otehotnenia. Veľkou výhodou pre prax je možnosť jeho stanovenia v ktorejkoľvek fáze menštruačného cyklu. AFC sa stanovuje pomocou transvaginálnej ultrasonografie. Hodnotí sa počet folikulov veľkosti 2 – 10 mm v oboch

ováriách. V kombinácii s AMH poskytuje komplexnú informáciu o ovariálnej rezerve. Predikcia nízkej ovariálnej rezervy je podstatná pre diagnostiku a manažment liečebných postupov v klinickej praxi. Z pohľadu reprodukčnej prognózy sa pre AMH a AFC stanovila „hraničná hodnota nízkej ovariálnej rezervy“ (tzv. cut-off value), ktorá umožňuje pomerne presne predpokladať horšiu prognózu v reaktivite ovárií na stimuláciu. Pre AMH bola za hraničnú hodnotu nízkej ovariálnej rezervy z pohľadu reprodukčnej prognózy u žien mladších ako 30 rokov stanovená hladina 1,5 ng/ml. U žien starších ako 30 rokov hladina 1 ng/ml. Pre AFC sa v súlade so široko akceptovanými a najčastejšie citovanými publikáciami za hraničnú hodnotu v predikcii nízkej ovariálnej rezervy určila hodnota 5 – 7. Sekcia asistovanej reprodukcie pri SGPS odporúča u žien starších ako 30 rokov, ktoré v budúcnosti plánujú graviditu, skriningovo vyšetřovať AMH. Vek výrazne určuje prognózu otehotnenia. Pri normálnych hodnotách ovariálnej rezervy by ženy mladšie ako 35 rokov mali byť odoslané do centra asistovanej reprodukcie po jednom roku neúspešnej snahy o otehotnenie. Ženy staršie ako 35 rokov by mali byť odoslané už po 6 mesiacoch. Vzhľadom na klesajúce percento euploidných oocytov v spontánnych ovariálnych cykloch vo vyššom veku je už samotný vek ženy 37 rokov a viac indikáciou na liečbu metódou IVF. AMH je v súčasnosti najspoľahlivejším markerom ovariálnej rezervy, ktorý v kombinácii s AFC poskytuje komplexnú informáciu o pravdepodobnosti otehotnenia. Oba markery majú byť vyhodnotené v úvodnej fáze diagnostiky, pred začatím liečby neplodnosti. Znížená ovariálna rezerva stanovená uvedenými markermi je indikáciou na liečbu metódou IVF. V tejto skupine pacientok je IVF najúčinnnejšou metódou s najvyššou efektivitou liečby. Preto je potrebné tieto pacientky neodkladne odoslať na špecializované pracoviská na liečbu neplodnosti. U žien so zníženou ovariálnou rezervou, ktoré nemajú partnera a pre pacientky pred plánovanou onkologickou liečbou, ktorá s vysokou pravdepodobnosťou ohrozí ich plodnosť, je indikovaná stimulácia ovárií s následnou kryokonzerváciou oocytov (Harbulák a kol., 2017).

5.3 Najčastejšie patologické stavy asociované s infertilitou

Tieto patologické stavy môžeme rozdeliť na tie, ktoré sa vyskytujú u oboch pohlaví, alebo sú špecifické pre dané pohlavia (Tabuľka č. 2).

Tabuľka č. 2

 Najčastejšie patologické stavy spojené s infertilitou		
Patologický stav ako príčina infertility	Ženy	Muži
Hypogonádotropný hypogonadizmus	X	X
Hyperprolaktinémia	X	X
Infekcia	X	X
Systémové ochorenia	X	X
Faktory životného štýlu (frekvencia pohlavného styku, reštrikcia v príjme potravy a nadmerné cvičenie, stres, obezita, fajčenie – inhalácia aerosolov z horenia tabaku, z nahrievania tabaku a z elektronických cigariet, konzumácia marihuany a príjem alkoholu a návykových látok)	X	X
Imunologické faktory	X	X
Onkologické ochorenia	X	X
Genetické faktory (kosangvinita, porucha funkcie cílií, cystická fibróza)	X	X
Predčasné zlyhanie vaječníkov	X	
Syndróm polycystických vaječníkov	X	
Endometrióza	X	
Myómy	X	
Endometriálne polypy	X	
Tubárny faktor	X	
Porucha funkcie semenníkov		X
Post-testikulárne poruchy		X
Kvalita spermií		X
Endokrinné disruptory		X

5.3.1 Faktory ovplyvňujúce obe pohlavia

5.3.1.1 Hypogonádotropný hypogonadizmus

Hypogonádotropný hypogonadizmus vedie k nedostatočnej stimulácii gonád luteinizačným hormónom (LH) a folikuly stimulujúcim hormónom (FSH). Vzniká pri nedostatočnej alebo absentujúcej sekrécii hypotalamického gonadotropín uvoľňujúceho hormónu (GnRH) alebo pri nefunkčnej hypofýze. Hlavnou príčinou insuficiencie GnRH je porucha migrácie GnRH produkujúcich neurónov do predného mozgu. Môže byť asociovaná aj s anosmiou (Kallmanov syndróm), v prípade ak nie je, hovoríme o normosmickom idiopatickom hypotalamickom hypogonadizme (Hart a kol. 2016). Geneticky podmienený centrálny hypogonadizmus sa častejšie vyskytuje u mužov ako u žien. Kallmanov syndróm má prevalenciu 1/5000 s jasnou predominciou u mužov (Schmidt 2010).

5.3.1.2 Hyperprolaktinémia

Prolaktín inhibuje sekréciu gonadotropínov, čo vedie k anovulácii. U mužov hyperprolaktinémia spôsobuje znížené hladiny sérového testosterónu, poruchy fertility a sexuálne dysfunkcie (De Rosa a kol., 2003). Prevalencia je približne 10 na 100 000 mužov

a 30 na 100 000 žien, pričom prevalencia u žien dosahuje vrchol medzi 25. – 34. rokom života (Kars a kol., 2009).

5.3.1.3 Infekcia

Jednotlivé infekčné agens majú vzhľadom k poškodeniu fertility rozdielny účinok. U mužov býva dôsledkom infekcie poškodenie semenníkov, vytvorenie obštrukcie alebo infekcia priamo poškodzuje spermie (Rana a kol., 2018; Klein a kol., 2020). U žien infekcie spôsobujú zápaly malej panvy (PID – pelvic inflammatory disease) a obštrukciu vajcovodov (Basit a kol., 2022; Stevens a kol., 2018; Woodhall a kol., 2018). Najčastejším infekčným agens vyvolávajúcim neplodnosť je Chlamydia trachomatis, ktorá spôsobuje subfertilitu u mužov aj u žien (obštrukcia vajcovodov, PID). Ďalším patogénom negatívne pôsobiacim na funkciu vajčkovodov je Neisseria gonorrhoeae. Výskyt Neisserie gonorrhoeae je však vysoký v juhovýchodnej Ázii, Afrike a západnej pacifickej oblasti, v Európe je nízky.

5.3.1.4 Systémové ochorenia

Systémové ochorenia ako sepsa a ťažké renálne poruchy bránia implantácii embrya. Niektoré ochorenia, ako je napríklad nestabilizovaný diabetes mellitus, celiakia, nedostatočná hladina vitamínu D, aktívne autoimunitné ochorenia a subklinická hypotyreóza sú spojené so zníženou šancou otehotnenia (Hart, 2016). Taktiež metabolický syndróm a hypertenzia môžu znižovať pohyblivosť spermií, viesť k vyššiemu zastúpeniu morfológických patológií a samotná hypertenzia aj k poruchám erekcie (Hart, 2016). K zníženej plodnosti vedú aj chronické ochorenia obličiek (Hart, 2016).

Endokrinné ochorenia sú tiež jedným z významných faktorov ovplyvňujúcich fertilitu (choroby hypotalamu, hypofýzy aj vrátane hyperprolaktinémie). Choroby štítnej žľazy, ako aj prítomnosť protilátok proti štítnej žľaze býva asociovaná s poruchou implantácie embryí, včasnými tehotenskými stratami, a to pravdepodobne pre nerozpoznané autoimunitné ochorenie (Hart, 2016).

5.3.1.5 Faktory životného štýlu ovplyvňujúce plodnosť

Medzi faktory životného štýlu ovplyvňujúce plodnosť patria: frekvencia pohlavného styku, reštrikcia v príjme potravy a nadmerné cvičenie, stres, obezita, fajčenie – inhalácia aerosolov z horenia tabaku, z nahrievania tabaku a z elektronických cigariet, konzumácia marihuany a príjem alkoholu a návykových látok.

5.3.1.6 Imunologický faktor neplodnosti

U žien a mužov trpiacich infertilitou sa pozoruje zvýšená frekvencia nárastu abnormálnych imunologických výsledkov. Presné rozdelenie jednotlivých imunopatológií je zahrnuté v kapitole „Diagnostika a liečba“. Osobitne treba spomenúť ženy s autoimunitnými ochoreniami, ktoré majú zvýšené riziko infertility vzhľadom na účinok protilátok, ktoré ovplyvňujú fertilizáciu oocyty a implantáciu embrya. Predčasné ovariálne zlyhanie bolo popísané u žien so systémovým lupus erythematosus a myasténiou gravis. Autoimunitné ooforitídy môžeme pozorovať ako súčasť syndrómu polyglandulárneho autoimunitného zlyhanie I. a II. typu, ktorý je spojený s tvorbou protilátok proti viacerým endokrinným orgánom. Ženy s neliečenou celiakiou majú zvýšený výskyt reprodukčných abnormalít vrátane

neplodnosti, potrácania a intrauterinnej rastovej retardácie plodu (IUGR) (Tersigni a kol., 2014).

5.3.1.7 Onkologické ochorenia a fertilita

V súčasnosti ženy často odsúvajú otehotnenie do vyššieho veku z kariérnych, alebo spoločenských dôvodov. V dôsledku tohto trendu narastá populácia žien s onkologickým ochorením pred ukončením reprodukcie. Včasná diagnostika a možnosti liečby zvyšujú percento prežívania pacientok s onkologickým ochorením. Protinádorová liečba, aj keď je zameraná na zlepšovanie kvality života a redukciu jej dlhodobých následkov, negatívne ovplyvňuje reprodukčné funkcie ženy.

Cieľom prezervácie fertility u žien s onkologickým ochorením je zabrániť neplodnosti, ktorá môže nastať po liečbe onkologického ochorenia. Hlavne chemoterapia a rádioterapia majú nepriaznivý vplyv na ovariálnu rezervu a výrazne sa podieľajú na predčasnom zlyhaní ovárií. Manažment liečby je multidisciplinárny a pre každú jednu pacientku sa terapia volí individuálne.

V USA sa 10 % novodiagnostikovaných malignít stanoví v populácii žien mladších ako 45 rokov (Phillips a kol., 2015). Počet onkologických pacientov diagnostikovaných v reprodukčnom veku stúpa. Súčasne s odkladaním otehotnenia a stúpajúcim vekom rodičiek (na Slovensku bol v roku 2019 priemerný vek prvoroďičky 27,2 roka) (EUROSTAT, 2019), narastá incidencia pacientok s onkologickým ochorením, ktoré ešte nenaplnili svoje reprodukčné zámery.

Podľa National Cancer Institute (USA) sú najčastejšími ochoreniami u detí a adolescentiek leukémia, tumory centrálného nervového systému (CNS) a lymfómy, u žien v reprodukčnom veku je to karcinóm prsníka, štítnej žľazy, Hodgkinov lymfóm a melanóm. Najčastejším ochorením je karcinóm prsníka, každoročne je diagnostikovaných 10,5 % pacientok do veku 45 rokov (National Cancer Institute, 2017 a Miller a kol., 2020).

5.3.1.8 Genetický faktor neplodnosti

Genetické ochorenia asociované s neplodnosťou špecifickou pre pohlavie sú podrobne popísané v príslušných kapitolách o ženskej a mužskej infertilite (kapitoly 5.3.2 a 5.3.3). Tu spomenieme všeobecné genetické faktory, ktoré sa spájajú s neplodnosťou.

5.3.1.8.1 Kosangvinita

Kosangvinné manželstvo je zvyčajne definované ako manželstvo medzi mužom a ženou, ktorí sú príbuzní ako bratranec/sesternica z druhého kolena alebo bližšie (Biittles a kol., 2010). Viac ako polovica celosvetovej populácie žije v regiónoch, kde je kosangvinné manželstvo bežné a rozšírené (Severná Afrika, Stredný východ, Západná a Centrálna Ázia, India, Južná Amerika). V Európe, Rusku, Severnej Amerike a Austrálii je zriedkavé, aj keď môže byť praktizované v etnických a religióznych minoritách (Stoltenberg, 2009). V publikovaných štúdiách sa dokázalo, že kosangvinné manželstvá sú spojené so ženskou infertilitou a predčasným znižovaním ovariálnej rezervy. U mužov sa podobný efekt nezistil (Seher a kol., 2015). V týchto manželstvách signifikantne stúpa výskyt autozomálne recesívnych ochorení, čo

vplýva na reprodukčné a vývojové ukazovatele zdravia, ako je neplodnosť a habituálne potrúpanie (Turki a kol., 2016).

5.3.1.8.2 Genetický faktor neplodnosti /u oboch pohlaví/

Najčastejšie genetické poruchy rovnako ovplyvňujúce plodnosť u oboch pohlaví sú porucha ciliárnych funkcií a cystická fibróza.

5.3.1.8.2.1 Porucha funkcie cílií

Efektívny transport embrya a spermíí vo vajcovode závisí od efektívnej aktivity riasiniek vo vajcovode. Riasinky vo vajcovode môžu byť poškodené patogénmi a zápalom, ale aj primárnymi ochoreniami spojenými s poruchou štruktúry a funkcie riasiniek (PCD – primárna ciliárna dyskinéza). Zároveň sú tieto stavy predispozíciou pre ektopickú implantáciu embrya a subfertilitu. Väčšina mužov s PCD sú postihnutí sekundárnou infertilitou spôsobenou imobilitou spermíí v dôsledku defektného pohybu bičíkov. PCD je raritné, autozomálne recesívne ochorenie s prevalenciou približne na 1 z 10 000 – 40 000 pôrodov. V niektorých izolovaných komunitách je výskyt PCD vzhľadom na kosangvinitu vysoký, napr. Volendam – Holandsko, Britská ázijská populácia a populácia Amishov a Menonitov v USA (Damseh a kol., 2017).

5.3.1.8.2.2 Cystická fibróza (CF)

Mutácie v CF géne pre transmembránový regulátor vodivosti (CFTR – CF Transmembrane Conductance Regulator) postihuje rovnako mužskú aj ženskú plodnosť. Táto mutácia postihuje populáciu na celom svete, ale častejšia je u severoeurópskej bielej populácie (približne 1 z 2 500 jedincov) a v populácii Aškenázi židov (cca 1 z 2 270) (Schrijver a kol., 2011). CF je asociovaná so ženskou neplodnosťou vzhľadom na priamy efekt na epiteliálne bunky reprodukčného traktu. Pri tejto poruche dochádza k výraznému zahusteniu cervikálneho hlienu, čo znemožňuje prechod spermíí krčkom maternice. Vplyv CF na dutinu maternice a vajcovody je menej signifikantný, ale vplyv porušeného metabolizmu bikarbonátov vedie ku zhoršeniu kapacitácie spermíí vo vajcovode (Ahmad a kol., 2013). Muži s CF zvyčajne nemajú vyvinuté vas deferens. Hypoplázia alebo aplázia vas deferens a seminálnych vezikúl sa môže vyskytovať obojstranne alebo jednostranne. Vývoj semenníkov vo všeobecnosti nebýva poškodený (Ong a kol., 1993).

5.3.2 Faktory ženskej neplodnosti

5.3.2.1 Predčasné zlyhanie vaječníkov

Predčasné zlyhanie vaječníkov (POF) sa vyskytuje približne u 1 % žien. Je definované ako amenorrhea pred 40. rokom života, za prítomnosti elevácie folikulo-stimulačného hormónu (FSH) v sére, potvrdenej pri dvoch opakovaných meraniach. Podľa ESHRE je POF definované ako strata ovariálnej funkcie pred 40. rokom života ženy, spojená s nízkou hladinou estradiolu a vysokou hladinou gonadotropínov (ESHRE, 2015). Takisto je možné ho detegovať nízkou hladinou AMH. Príčiny môžu byť rôzne: genetické, environmentálne, infekčné (napr. po prekonaní záškrtu), spojené s autoimunitnými ochoreniami, metabolickými ochoreniami (napr. biochemické poškodenie v prípade galaktozémie) alebo sekundárne po prekonaní onkologického ochorenia a protinádorovej liečby. Avšak vo väčšine prípadov jednoznačnú príčinu nepoznáme.

Najčastejšou genetickou príčinou je Turnerov syndróm. Ďalšou častou genetickou príčinou je fragilný chromozóm X. Zatiaľ čo naplno vyjadrená mutácia (> 200 opakovaní CGG) je spojená s mentálnou retardáciou a autizmom, prítomnosť od 55 do 200 repetícií je fenotypovo vyjadrená predčasným ovariálnym zlyhaním (Hart, 2016).

5.3.2.2 Syndróm polycystických vaječníkov

Syndróm polycystických vaječníkov (PCOS) je heterogénny stav, je to najčastejšie sa vyskytujúca endokrinná porucha u žien, ktorá postihuje 5 – 10 % populácie (Franks, 2008). PCOS sa prejavuje širokým spektrom príznakov, ku ktorým patrí nepravidelný menštruačný cyklus, oligoovulácia až anovulácia, infertilita, znížená implantácia embrya, tehotenské komplikácie, hirutizmus (Boomsma a kol., 2006), metabolické poruchy (inzulínová rezistencia, metabolický syndróm, porucha glukózovej tolerancie, diabetes mellitus 2. typu, kardiovaskulárne rizikové faktory (Aprodonidze a kol., 2005) až po psychologické príznaky (úzkosť, depresia, porucha vnímania “seba”) (Bozdag a kol., 2016). PCOS sa tradične definuje pomocou Rotterdamských kritérií ako syndróm, pri ktorom sú prítomné aspoň dve z nasledujúcich troch kritérií: nepravidelná alebo absentujúca ovulácia, morfológický obraz PCO stanovený ultrazvukom a hyperandrogenémia. Avšak ako je uvedené v definícii podľa ESHRE, syndróm je veľmi heterogénny a preto je jeho definitívna diagnostika veľmi obtiažna. U týchto žien je signifikantne vyššia hladina AMH (u väčšiny viac ako 5 ng/ml) vzhľadom na vysoký počet antrálnych folikulov. Redukcia hmotnosti a zmena životného štýlu môže výrazne zvýšiť šance na ovuláciu a otehotnenie. Výskyt PCOS s metabolickou dysfunkciou je častejší v skupinách s nízkym socioekonomickým statusom, u ktorých je rozvinutá obezita (Merkin a kol., 2016).

5.3.2.3 Endometrióza

Endometrióza je ochorenie charakterizované prítomnosťou endometriu podobného epitelu a/alebo strómy mimo endometria a myometria, zvyčajne spojené so zápalovým procesom (AAGL, ESGE, ESHRE and WES, 2021). Presná prevalencia endometriózy nie je známa, ale odhaduje sa v rozpätí 2 – 10 % v ženskej populácii, pričom má až 50 % výskyt u neplodných žien (Zondervan a kol. 2020). Patofyziologické mechanizmy endometriózy spôsobujúce neplodnosť zahŕňajú anatomické zmeny a morfológické poruchy od adhézií a fibrózy až po endokrinné abnormality a imunologické poruchy na molekulárno-biologickej úrovni (Tanbo a kol. 2002). Je dokázané, že endometrióza znižuje úspešnosť IVF cyklov a mieru úspešnosti implantácie embrya (Barnhart a kol., 2002).

5.3.2.4 Myómy

Incidencia myómov ako sóla faktora sterility predstavuje 1 – 2,4 %. U pacientok s myómami sa vo všeobecnosti opisuje signifikantne vyššie relatívne riziko problémov s otehotnením, vyšší výskyt spontánnych abortov, nesignifikantne vyšší výskyt predčasných pôrodov. Možný nežiaduci vplyv myómov na fertilitu spočíva v deformácii dutiny uteru, nepriaznivom ovplyvnení perfúzie endometria, navodení lokálnej zápalovej odpovede endometria, v zmene lokálneho hormonálneho prostredia, poruche kontraktility a v zmene receptivity endometria (Cook a kol., 2010).

5.3.2.5 Endometriálne polypy

V prípade prítomnosti polypov endometria bola popísaná možná porucha implantácie embrya a včasné tehotenské straty. Sú asociované so zníženou koncentráciou IGFBP-1 v strede sekrečnej fázy ovariálneho cyklu, TNF- α a osteopontínu, markerov implantácie. Po chirurgickej polypektómii sa dokázala ich normalizácia (Ben-Nagi a kol.,2009).

5.3.2.6 Tubárny faktor neplodnosti

Tubárny faktor je príčinou neplodnosti celosvetovo u 22 % žien. Samotná tubárna sterilita, ktorá indukovala rozvoj odboru asistovanej reprodukcie, sa v súvislosti s trendom odkladania reprodukcie dostáva do minoritného postavenia. Stále však treba myslieť na to, že nemusí ísť len o mechanickú príčinu nemožnosti stretu gamét, ale že sa jedná aj o neskorý prejav chlamýdiovej infekcie (možné zníženie fertility aj imunitnými mechanizmami HsP 60). Sprievodným javom sú aj saktosalpingy. V absolútnej väčšine prípadov vznikajú následkom zápalového ochorenia v malej panve. Najčastejším etiologickým faktorom je infekcia spôsobená Chlamydia trachomatis, ale môže sa jednať aj o Neisseriu gonorrhoe a iné, raritne zastúpené agens.

5.3.2.6.1 Typy saktosalpingov z hľadiska prognózy

Saktosalpingy so zlou prognózou sú hrubostenné s fibrotickými zmenami, dilatované na viac ako 3 cm. Intraluminálna mukóza absentuje alebo sa vyskytuje len na ojedinelých ostrovčekoch, sú prítomné intraluminálne adhézie. Najhoršiu prognózu majú bilaterálne saktosalpingy vizualizovateľné ultrazvukovým vyšetrením.

Saktosalpingy s dobrou prognózou sú tenkostenné, intraluminálne sú prítomné sploštené a separované vrstvy mukózy. Intraluminálne adhézie absentujú, ale sú prítomné len ojedinele. Na ich exaktné posúdenie je potrebná tuboskopia počas laparoskopie.

Nežiaduce účinky saktosalpingov na úspešnosť IVF cyklov rezultujú do nižšieho počtu implantovaných embryí, nižšieho počtu gravidít, nižšieho počtu živonarodených detí. Majú za následok vyšší počet abortov v I. trimestri a vyšší počet extrauterinných gravidít. Dôsledkom nižšej receptivity endometria, embryotoxicity látok obsiahnutých v tekutine saktosalpingu alebo následkom mechanického vyplavovania tekutiny zo saktosalpingu do dutiny matrice sa znižuje úspešnosť IVF cyklov o 30 – 50 %. Pacientku treba dôkladne informovať o nežiaducich účinkoch saktosalpingov na úspešnosť IVF cyklu a v prípade ich potvrdenia navrhnúť chirurgický manažment.

5.3.3 Faktory ovplyvňujúce mužskú neplodnosť

5.3.3.1 Porucha funkcie semenníkov /testikulárny faktor/

Testikulárna dysfunkcia je najčastejšou príčinou porušenej spermatogenézy (Jungwirth a kol., 2012). Môžeme ju rozdeliť na kongenitálne, získané alebo idiopatické zlyhanie funkcie. Kongenitálne poruchy sa môžu prejaviť ako anorchia, testikulárna dysgenéza a kryptorchizmus. Genetické abnormality môžu taktiež spôsobiť kongenitálne poruchy. Dve najčastejšie genetické príčiny sú Klinefelterov syndróm (47 XXY) a mikrodelécie v oblasti Y chromozómu. Prevalencia Klinefelterovho syndrómu je približne 1 z 500 – 1 000 mužov (Bojesen a kol., 2003). Dospelí pacienti s Klinefelterovým syndrómom sa prejavujú hypergonadotropným

hypogonadizmom (nízke sérové hladiny testosterónu, vysoké FSH a LH, nedetekovateľná hladina inhibínu B – u väčšiny pacientov). U týchto pacientov sa popisuje infertilita v dôsledku absencie zárodočných buniek. Aj keď vyšetrenie ejakulátu zvyčajne preukáže azoospermiiu, u niektorých mužov môžu pretrvávajúť drobné okrsky zachovanej spermatogenézy, v ktorej zrejme môže v ojedinelých prípadoch dochádzať k dozrievaniu zreých foriem spermií (Aksglaede a kol., 2006). Mikrodelécie v AZF oblasti Y chromozómu sú spojené s alteráciou spermogramu s prejavmi postihnutia rôzneho rozsahu (od izolovaného postihnutia Sertolihho buniek až po celkovú hypospermatogenézu) (Foresta a kol., 2001). Pohlavie determinujúca oblasť SRY je lokalizovaná na krátkom ramienku Y chromozómu (Yp11), zatiaľ čo podstatné gény zahrnuté do spermatogenézy sú lokalizované na proximálnej časti dlhého ramienka (Yq11). Označovaná oblasť sa nazýva aj azoospermia factor (AZF), táto oblasť je rozdelená na 3 podoblasti: AZFa, AZFb a AZFc. Mikrodelécie Y-chromozómu sa popisujú u 5 – 10 % neplodných mužov (Sadeghi-Nejad a kol., 2017). Najčastejšie sa vyskytujúca mutácia je mikrodelécia AZFc, ktorá je sprevádzaná deléciou génu DAZ a spôsobuje stredne závažnú až závažnú oligozoospermiiu. Mikrodelécie AZFa a AZFb sú spojené s azoospermiiou. (Asadi a kol., 2017)


Získaná testikulárna dysfunkcia môže byť dôsledkom traumy, torzie semenníka, exogénnych faktorov (napr. liekov), endogénnych faktorov (napr. systémových ochorení, varikokély) alebo operáciou, ktorá spôsobila poškodenie vaskulárnej anatómie semenníka. Varikokéla sa vyskytuje u 11,7 % mužov s normálnym spermogramom a u 25,4 % mužov s abnormálnym spermogramom (Jungwirth a kol., 2012). Presný mechanizmus, akým varikokéla ovplyvňuje plodnosť nepoznáme, pričom sa predpokladá, že sa nejedná o solitárny faktor. Pravdepodobne ide o komplex patofyziologických faktorov s centrálnou úlohou oxidatívneho stresu (Jensen a kol., 2017). Reaktívne oxidatívne látky a celkový posun oxidatívnej rovnováhy vedie k oxidácii mastných kyselín v membránach spermií a spôsobuje zmeny v ich morfológii, motilite a fertilizačnej schopnosti (Romeo a kol., 2014). Ďalšie mechanizmy zahrnuté v patofyziológii varikokély sú hypertermia, reflux renálnych a adrenálnych metabolitov, hormonálna nerovnováha a tvorba protilátok proti spermiám (Jensen a kol., 2017).

5.3.3.2 Post-testikulárne poruchy

Post-testikulárne poruchy vznikajú v dôsledku dysfunkčnej ejakulácie alebo obštrukcie. Obštrukcia môže byť lokalizovaná na úrovni epididymys, vas deferens, alebo nižších vývodných ciest. Táto obštrukcia môže byť získaná alebo vrodená (Lee a kol., 2012). Najčastejšie sa vyskytuje epididymálna obštrukcia. Obštrukcia vas deferens býva spôsobená infekciou, vazektómiou, alebo operáciou hernie (Jungwirth a kol., 2012). Kongenitálna bilaterálna absencia vas deferens (CBAVD) sa vyskytuje s frekvenciou 1 na 1 600 mužov, najčastejšie u mužov s CF (Oates a kol., 1994). Youngov syndróm alebo aj sinusitis – infertility syndróm je vzácna kombinácia symptómov ako sú bronchiektázie, rinosinuitída a azoospermia, pri ktorej sa jedná o funkčnú obštrukciu spôsobenú poruchou transportu spermií genitálnym traktom (Handelsman a kol., 1984). Obštrukcie ejakulačného traktu pozorujeme u 1 – 3 % mužov s post-testikulárnymi poruchami (Meacham a kol., 1993). Tieto obštrukcie môžu byť cystické, alebo pozápalové. Cystické obštrukcie sú zvyčajne vrodené (cysta Mülleriánskeho vývodu alebo urogenitálny sinus/utrikulárna cysta) a sú lokalizované mediálne od prostaty medzi ducti ejaculatorii. Pozápalové obštrukcie sa zvyčajne vyskytujú sekundárne

po uretrálnej prostatitíde. Kongenitálne aj získané kompletne obštrukcie ducti ejakulatorii a seminálnych vezikúl sú zvyčajne spojené s nízkym objemom ejakulátu, zníženým množstvom, alebo absenciou seminálnej fruktózy a kyslým pH seminálnej tekutiny (Jungwirth a kol., 2012).

Tabuľka č. 3

 Faktory ovplyvňujúce neplodnosť
FAKTORY OVPLYVŇUJÚCE NEPLODNOSŤ
Vek ženy a odklad gravidity
Kvalita spermií
FAKTORY OVPLYVŇUJÚCE NEPLODNOSŤ SPOJENÉ S PATOLOGICKÝMI STAVMI
OBE POHLAVIA
Hypogonadotropný – hypogonadizmus
Hyperprolaktinémia
Infekcie
Systémové/metabolické ochorenia
Faktory životného štýlu
Imunologické faktory
Onkologické ochorenia
Genetické faktory
FAKTORY ŽENSKEJ NEPLODNOSTI
Anovulačné cykly/poruchy ovulácie
POF
PCOS
Endometrióza
Myómy
Polypy endometria
Tubárny faktor
Vrodené chyby maternice
FAKTORY MUŽSKEJ NEPLODNOSTI
Testikulárny faktor
<i>Kongenitálny</i>
<i>Získaný</i>
<i>Idiopatický</i>
Post-testikulárny faktor
<i>Dysfunkčné poruchy</i>
<i>Obštrukčné poruchy</i>


Vysvetlivky: POF – predčasné ovariálne zlyhanie, PCOS – syndróm polycystických vaječníkov

5.4 Kvalita spermií

V roku 2010 World Health Organization (WHO) znížila referenčné hranice pre normálne hodnoty spermogramu. Referenčnú skupinu predstavovali muži z partnerských párov,

u ktorých bol čas dosiahnutia tehotnosti ≤ 12 mesiacov (Cooper a kol., 2010). Za referenčné hodnoty normálneho spermioqramu považujeme objem ejakulátu 1,5 mL; celkový počet spermíí 39 miliónov v ejakuláte; koncentrácia spermíí 15 miliónov/mL; vitalita 58 % živých; progresívna motilita 32 %; celková (progresívna + neprogresívna) motilita 40 %; morfologicky normálne formy 4,0 %. Kvalita ejakulátu v tejto referenčnej skupine bola vyššia ako u všeobecnej populácie (zmiešaná populácia mužov neznámej plodnosti). Vo viacerých štúdiách sa popisuje pokles kvality spermíí. Systematický prehľad (Carlsen a kol., 1992), ktorý vyhodnotil 61 štúdií publikovaných medzi rokmi 1938 a 1990 analyzoval koncentráciu spermíí u plodných mužov a u mužov neznámej fertility. Autori zistili signifikantný pokles v priemernej koncentrácii spermíí (zo 113 miliónov/mL na 66 miliónov/mL) a v objeme ejakulátu (z 3,4 ml na 2,75 ml). Tieto výsledky (preukázané vo viacerých nezávislých prácach) spustili celosvetovú debatu o možnom znižovaní mužskej plodnosti. Došlo k diskusii, či zmeny laboratórných metód, štatistické nezrovnalosti a heterogenita vyhodnocovaných populácií nemohli do výskumu vniesť "bias" a či výsledky neovplynili ďalšie faktory ako sú vek, čas abstinencie alebo dedičná variabilita. Popisujú sa aj geografické rozdiely vo vývoji kvality spermíí. Napríklad Swan a spoluautori (Swan a kol., 2000) popísali signifikantný pokles v koncentrácii spermíí u mužov v Severnej Amerike a Európe, pričom tento pokles bol výraznejší v porovnaní s celosvetovým vývojom popísaný Carlsenom a kol. – približne 1 % ročne (Carlsen a kol., 1992). Redmon a spoluautori popísali signifikantné rozdiely v jednotlivých parametroch spermioqramu vzhľadom na rasu/etnicitu. V kohorte afroameričanov bol objem ejakulátu, koncentrácia spermíí, celkové množstvo spermíí a celková motilita spermíí nižšia v porovnaní s latinsko-americkou kohortou (Redmon a kol., 2013). Veľa štúdií sledovalo aj vplyv enviromentálnej expozície spermíí dioxínom. Štúdia od autorov Faure a kol. (Faure a kol., 2014) potvrdila jasný vzťah medzi zhoršením kvality spermíí a expozíciou dioxínom.

Tabuľka č. 4

 Referenčné hladiny spermioqramu (spracované podľa Cooper a kol. 2010)	
Parameter	Spodná referenčná hodnota
Objem	> 1,5 ml
Celkový počet spermíí v ejakuláte	39 miliónov
Koncentrácia spermíí na milimeter (ml)	15 miliónov
Celková motilita (PR+NP)	40 %
Koncentrácia progresívne pohyblivých spermíí (PR)	> 32 %
Vitalita („živé spermie“)	> 58 %
Normálna morfológia spermíí	> 4 %

5.5 Endokrinné disruptory

Endokrinné disruptory (Endocrine Disrupting Compounds (EDCs)) sú exogénne chemikálie alebo zmes chemikálií, ktoré narúšajú hormonálny systém (Gore a kol., 2015). K najdôležitejším EDC patrí bisfenol A (BPA, syntetická chemikália široko používaná v spracovaní plastov a živíc), ftaláty a ich estery (látky zabezpečujúce plasticitu a ohybnosť

materiálov), pesticíd atrazín (používaný pri komerčnom pestovaní obilia), polychlorované bifenyly (PCB, zakázané v r. 1979) a DDT/DDE (insekticídy), (Hart, 2016). Štúdie na zvieratách dokázali výrazný vplyv EDC na fertilitu samičiek. U týchto samičiek sa pozoroval znížený počet folikulov, menej častá ovulácia, poruchy meiózy a poruchy implantácie embrya. Dostatok štúdií potvrdzujúcich tento vplyv na fertilitu žien neexistuje, ale predpoklad podobného účinku ako v animálnych modeloch je evidentný. V prípade mužskej fertility existujú dôkazy o zhoršení kvality spermogramu vplyvom expozície EDC, ale aj zvýšenie výskytu kryptorchizmu, hypospádie a zvýšenie rizika rakoviny semenníkov. Avšak je potrebné vykonať ešte ďalší výskum (Hart, 2016 a Sifakis a kol., 2017).

6. Klasifikácia

Neploďnosť môžeme rozdeliť na primárnu a sekundárnu. Ako primárne neploďnú definujeme ženu, ktorá nikdy nebola tehotná a spĺňa súčasne vyššie uvedené kritériá neploďnosti. Ako sekundárne neploďnú definujeme ženu, ktorá už v minulosti tehotná bola, avšak momentálne nie je schopná otehotnieť. Rovnaká kategorizácia platí aj pre mužov (Zegers-Hochschild a kol., 2017).

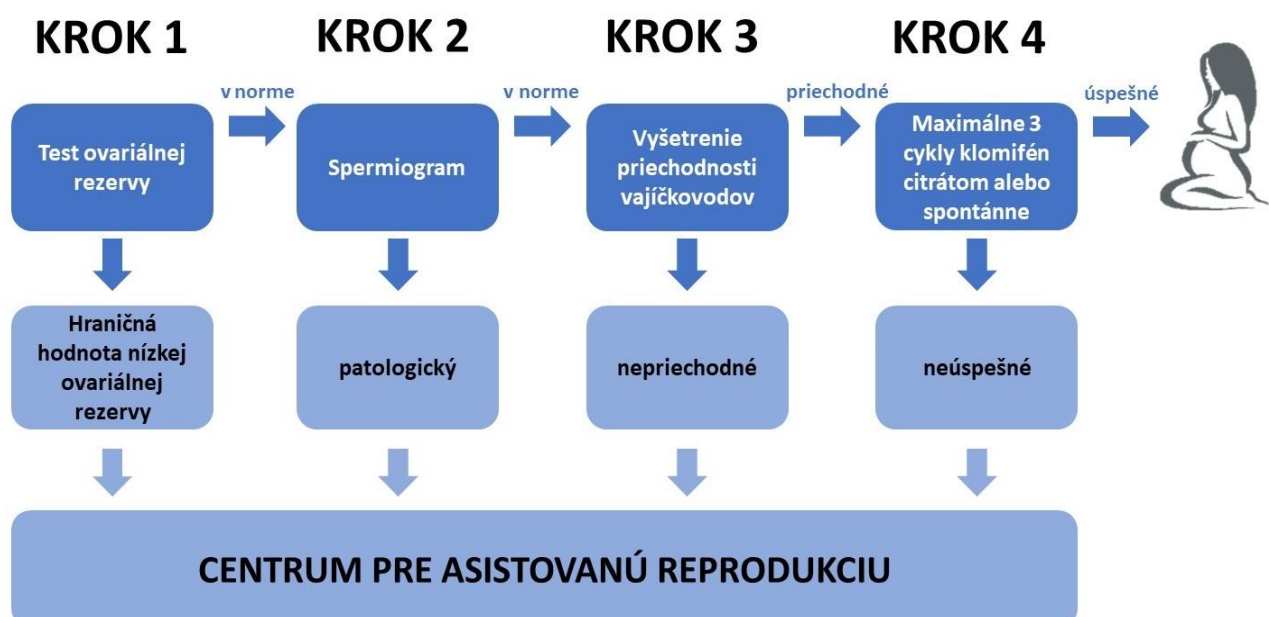
7. Klinický obraz

Klinický obraz infertility je veľmi rôznorodý, prejavuje sa špecificky pri jednotlivých patologických stavoch, ktoré sú podrobne uvedené v kapitole 5. Indikačné kritériá pre diagnostiku neploďnosti popisuje jej základná definícia a jednotlivé diagnosticko-terapeutické postupy, ktoré sú uvedené v kapitole 8.

8. Diagnostika

Prehľadná diagnostika a liečba páru s poruchou plodnosti v ambulancii gynekológa primárneho kontaktu je znázornená v Obrázku č. 2.

Obrázok č. 2: Schéma diagnostiky a liečby párov s poruchou plodnosti v ambulancii gynekológa primárneho kontaktu



8.1 Vek a ovariálna rezerva

Ovariálna rezerva je funkčný potenciál vaječníka, ktorý odzrkadľuje počet a kvalitu v ňom obsiahnutých oocytov. Z veľkého množstva markerov ovariálnej rezervy sa v súčasnosti za najvýpovednejšie a najpresnejšie považuje hormonálny marker – AMH a sonografický marker – AFC.

AMH predstavuje zásobu preantrálnych a drobných antrálnych folikulov v ováriách. V súčasnosti sa považuje za marker najvyššej validity a významný prediktor starnutia ovárií. Hladina AMH v sére hodnotí ovariálnu rezervu a súčasne pravdepodobnosť otehotnenia. Veľkou výhodou pre prax je možnosť jeho stanovenia v ktorejkoľvek fáze menštruačného cyklu.

AFC stanovujeme pomocou transvaginálnej ultrasonografie. Hodnotí sa počet folikulov veľkosti 2 – 10 mm v oboch ováriách. V kombinácii s AMH poskytuje komplexnú informáciu o ovariálnej rezerve. Predikcia nízkej ovariálnej rezervy je podstatná pre diagnostiku a manažment liečebných postupov v klinickej praxi.

Z pohľadu reprodukčnej prognózy sa pre AMH a AFC stanovila „hraničná hodnota nízkej ovariálnej rezervy“ (tzv. cut-off values), ktorá umožňuje pomerne presne predpokladať horšiu prognózu v reaktivite ovárií na stimuláciu. Pre AMH bola za hraničnú hodnotu nízkej ovariálnej rezervy z pohľadu reprodukčnej prognózy u žien mladších ako 30 rokov stanovená hladina 1,5 ng/ml. U žien starších ako 30 rokov hladina 1 ng/ml.

Pre AFC sa v súlade so široko akceptovanými a najčastejšie citovanými publikáciami za hraničnú hodnotu v predikcii nízkej ovariálnej rezervy určila hodnota 5 – 7. Sekcia asistovanej reprodukcie pri SGPS tiež odporúča u žien starších ako 30 rokov, ktoré v budúcnosti plánujú graviditu, skriningovo vyšetrovať AMH. Vek výrazne určuje prognózu otehotnenia. Pri normálnych hodnotách ovariálnej rezervy by ženy mladšie ako 35 rokov mali byť odoslané do centra asistovanej reprodukcie po jednom roku neúspešnej snahy o otehotnenie. Ženy staršie ako 35 rokov by mali byť odoslané už po 6 mesiacoch. Vzhľadom na klesajúce percento euploidných oocytov v spontánnych ovariálnych cykloch vo vyššom veku je už samotný vek ženy 37 rokov a viac indikáciou na liečbu metódou IVF.

AMH je v súčasnosti najspoľahlivejším markerom ovariálnej rezervy, ktorý v kombinácii s AFC poskytuje komplexnú informáciu o pravdepodobnosti otehotnenia. Oba markery je potrebné vyhodnotiť v úvodnej fáze diagnostiky, ešte pred začatím liečby neplodnosti. Znížená ovariálna rezerva stanovená uvedenými markermi je indikáciou na liečbu metódou IVF. V tejto skupine pacientok je IVF najúčinnnejšou metódou s najvyššou efektivitou liečby. Preto je potrebné tieto pacientky neodkladne odoslať na špecializované pracovisko pre liečbu neplodnosti. U žien so zníženou ovariálnou rezervou, ktoré nemajú partnera a pre pacientky pred plánovanou onkologickou liečbou, ktorá s vysokou pravdepodobnosťou ohrozí ich plodnosť, je indikovaná stimulácia ovárií s následnou kryokonzerváciou oocytov (Harbulák a kol., 2017).

8.2 Tubárna patológia

U žien s idiopatickou sterilitou sa vyšetrenie priechodnosti vajčkovodov robí ambulantne buď pod ultrazvukovou kontrolou sonograficky kontrastnou látkou (HyFoSy – hysterosalpingofoam sonografia) alebo pod röntgenologickou kontrolou (HSG – hysterosalpingografia). U žien s predpokladaným patologickým nálezom na vajčkovodoch (anamnéza ektoptickej gravidity, endometriózy, zápalového ochorenia v malej panve) je metódou voľby laparoskopické vyšetrenie. V týchto prípadoch je optimálna kombinácia LSK s hysteroskopiou (HSK) s cieľom posúdenia prípadnej patológie endometria.

Cieľom liečby je zamedziť prítoku tekutiny zo saktosalpingu do dutiny uteru. Pred každým chirurgickým výkonom je potrebné získať od pacientky jej písomný informovaný súhlas. Salpingektómia je indikovaná u každej pacientky s unilaterálnym alebo bilaterálnym saktosalpingom pred IVF cyklom. Chirurgický výkon má byť šetrný, aby sa minimálne poškodilo spoločné cievne zásobenie ipsilaterálneho ovária. Proximálna oklúzia tuby je z hľadiska zvýšenia úspešnosti IVF cyklu rovnocenný výkon ako salpingektómia. Uprednostňuje sa pri nepriaznivých anatomických pomeroch v malej panve alebo u pacientok s nízkou ovariálnou rezervou s cieľom maximálne zachovať cievne zásobenie ipsilaterálneho ovária. Pretože tekutina saktosalpingu už nebude drénovaná do dutiny uteru, je optimálne súčasne vykonať distálnu fenestráciu saktosalpingu, aby sa predišlo jeho zväčšovaniu. Po salpingektómii, resp. proximálnej oklúzii tuby, je vhodné počkať minimálne dva mesiace do zahájenia stimulácie ovulácie. Je to čas potrebný na obnovenie receptivity endometria. O konzervatívnom chirurgickom postupe (salpingostómia, fimbrioplastika) možno uvažovať iba u mladých žien, ak nie sú prítomné iné faktory sterility a iba v prípade saktosalpingov s tzv. dobrou prognózou. Ak po takomto chirurgickom výkone nedôjde k otehotneniu do jedného roka, je potrebné vykonať second look laparoskopiu. Pri recidíve saktosalpingu sa odporúča vykonať salpingektómiu a následne odoslať pacientku do centra pre liečbu neplodnosti (Harbulák a kol., 2017).

8.3 Endometrióza

Manažment liečby ochorenia u žien, u ktorých sú v popredí bolestivé symptómy, a ktoré neplánujú v budúcnosti graviditu, sa zásadne líši od liečby žien s neplodnosťou. V prvej skupine je hlavným cieľom liečby odstránenie ložísk endometriózy (chirurgicky aj medikamentózne). U neplodných žien je cieľom navodenie gravidity.

8.3.1 Diagnostika


Laparoskopia predstavuje „zlatý štandard“ v diagnostike endometriózy. Súčasťou chirurgického výkonu je chromopertubácia. Nevyhnutnou súčasťou diagnostiky je vyšetrenie markerov ovariálnej rezervy (AFC, AMH) s cieľom posúdiť funkčnú zdatnosť ovárií a zhodnotiť ovariálnu rezervu. Ak je znížená, je nutné obmedziť chirurgickú intervenciu na vaječníkoch na minimum. Diagnostika endometriómu ultrazvukovým vyšetrením špecialistom je pri súčasne zníženej hladine markerov ovariálnej rezervy (AMH, AFC) indikáciou na liečbu sterility metódou IVF. Pred plánovanou operáciou sa odporúča konzultovať pooperačný manažment pacientky s centrom pre liečbu neplodnosti.

8.3.2 Chirurgická liečba

Samotná diagnostická laparoscopia nezvyšuje pravdepodobnosť spontánnej gravidity. Excízia, ablácia ložísk endometriózy spolu s prípadnou adheziolýzou zvyšujú pravdepodobnosť na spontánne otehotnenie. Konzervatívne chirurgické postupy zamerané na redukciu endometriózneho tkaniva len mierne zvyšujú pravdepodobnosť spontánnej gravidity. Význam excízie ložísk hlbokoj infiltrujúcej endometriózy na spontánne otehotnenie je sporný.

Výskyt endometriómov znižuje ovariálnu rezervu, pravdepodobnosť spontánneho otehotnenia a zároveň limituje úspešnosť metód asistovanej reprodukcie. V prípade extirpácie endometriómov je toto zníženie ešte výraznejšie. Preto je nutné zvážiť benefit samotnej chirurgickej liečby (vid' Tabuľka č. 5). Pri operačnom výkone treba postupovať maximálne opatrne a snažiť sa o zachovanie čo najväčšieho objemu zdravého ovariálneho tkaniva. Šetrný prístup je nevyhnutný hlavne v oblasti hilu ovária, kde sa odporúča minimalizovať použitie elektrokoagulácie pre riziko poškodenia cievneho zásobenia, čo môže viesť k následnému zníženiu ovariálnej rezervy. Operácia endometriómov by mala byť vyhradená len pre individuálne prípady, ak predstavujú mechanickú prekážku pri odbere oocytov alebo sú endometriómy zdrojom útlakového syndrómu okolitých orgánov, resp. zdrojom výrazných bolestí v malej panve. Operatér je povinný informovať pacientku o charaktere a prognóze ochorenia a po operácii odoslať na špecializované pracovisko pre liečbu neplodnosti.

Tabuľka č. 5

 Odporúčaný postup pred indikáciou chirurgickej intervencie pre endometrióm (25)		
Charakteristika	Operovať	Neoperovať
Predchádzajúca operácie pre endometriózu	nikdy	≥ 1x
Ovariálna rezerva	normálna	znížená
Bolestivé symptómy	prítomné	nepřítomné
Lateralita	unilaterálna	bilaterálna
USG markery malignity	prítomné	nepřítomné
Progresia rastu	rýchly rast	bez progresie

Vysvetlivky: USG – ultrazvuk

8.3.3 Medikamentózna liečba

Medikamentózna liečba endometriózy je zameraná na supresiu ovariálnych funkcií. Po liečbe nedochádza k zvýšenej pravdepodobnosti spontánneho otehotnenia, preto sa u žien s neplodnosťou neodporúča. Indikovaná je jedine liečba analógmi GnRH s cieľom tlmenia bolestivých symptómov do zahájenia liečby neplodnosti metódou IVF.


8.3.4 Manažment liečby neplodnosti pri endometrióze

Pri ľahkej forme endometriózy (I., II. stupeň) a nepřítomnosti iných faktorov neplodnosti (t. j. priechnodné tuby, normozoospermia, normálna ovariálna rezerva) sa odporúča intrauterinná inseminácia (IUI) maximálne počas šiestich mesiacov po laparoskopii. Opakovaný neúspech IUI je indikáciou na IVF.

Pri ťažkej forme endometriózy a pri endometriómoch (III., IV. stupeň) liečba neplodnosti spočíva v IVF.

Odporúčanie pre klinickú prax v prípade endometriózy je znázornené v Tabuľke č. 6.

Tabuľka č. 6

 Odporúčanie pre klinickú prax v prípade endometriózy (Harbulák a kol. 2015)		
Predoperačne	Chirurgická liečba	Pooperačne
a) diagnostika b) transvaginálne USG c) AFC d) AMH e) FSH (3. deň cyklu) f) zvážiť chirurgickú liečbu g) myslieť na ovariálnu rezervu h) informovať pacientku o charaktere ochorenia a prognóze	- šetrná stripping technika so zachovaním čo najväčšieho objemu zdravého ovariálneho tkaniva - šetrný prístup v oblasti hľu ovaria pre riziko poškodenia cievneho zásobenia	a) medikamentózna liečba endometriózy sa neodporúča b) indikovaná je jedine liečba GnRH analógmi za účelom tlmenia bolestivých symptómov pred IVF c) stupeň I. – II. - IUI - pri neúspechu počas 6 mesiacov pokračovať v IVF d) stupeň III. – IV.: - IVF ako 1. voľba

Vysvetlivky: AFC – počet antrálnych folikulov, AMH – anti-Müllerov hormón, FSH – folikulo-stimulačný hormón, GnRH – gonadotropín uvoľňujúci hormón, IUI – intrauterinná inseminácia, IVF – in vitro fertilizácia, USG – ultrasonografia

8.4 Myómy

Incidencia myómov ako sólo faktora sterility predstavuje 1 – 2,4 %. U pacientok s myómami sa vo všeobecnosti popisuje signifikantne vyššie relatívne riziko problémov s otehotnením, vyšší výskyt spontánnych abortov, nesignifikantne vyšší výskyt predčasných pôrodov. Možný nežiaduci vplyv myómov na fertilitu spočíva v deformácii dutiny uteru, nepriaznivom ovplyvnení perfúzie endometria, navodení lokálnej zápalovej odpovede endometria, v zmene lokálneho hormonálneho prostredia, poruche kontraktility a v zmene receptivity endometria.

8.4.1 Zhodnotenie a klasifikácia myómov

Rozhodujúcimi parametrami na posúdenie možných nežiaducich vplyvov myómov je ich lokalizácia, veľkosť, vaskularizácia, reziduálna vrstva myometria vzhľadom na serózu a vzťah myómu k dutine maternice/endometriu.

8.4.2 Diagnostika

Transvaginálna sonografia (TVS) je odporúčanou zobrazovacou technikou v diagnostike myómov maternice. Jej výhodou je dostupnosť a neinvazivita. Dokáže rozlíšiť myómy od veľkosti 4 – 5 mm, ale nie je ideálna pri náleze mnohopočetnej myomatózy. V takom prípade sa odporúča 3D sonografia, ktorá poskytuje lepšiu topograficko-anatomickú orientáciu a dokáže vyhodnotiť aj objem myómu. Magnetická rezonancia (MRI) je vhodná zobrazovacia

metóda na hodnotenie viacpočetných myómov a v sporných prípadoch na posúdenie submukóznej penetrácie (resp. junkčnej zóny).

Hysterosalpingografia na zhodnotenie submukózných myómov nie je ako sólo zobrazovacia metóda postačujúca, preto sa neodporúča. Hysterosonografia poskytuje vysokú špecifickosť pri identifikácii submukózných myómov, dokáže indikovať potrebu chirurgickej liečby, resp. jej modalitu. Hysteroskopia je najpresnejšia intervenčná metóda rezervovaná na chirurgické riešenie submukózných myómov maternice.

8.4.3 Liečba

V liečbe myómov maternice sa využíva konzervatívny – medikamentózne prístup alebo chirurgický prístup. Pri voľbe správnej terapie je podstatné posúdiť vek pacientky, závažnosť symptómov (bolesť, krvácanie, infertilita), pranie zachovať fertilitu, lokalizáciu myómov vzhľadom na FIGO klasifikáciu a objem myómov. Posudzovanie musí byť prísne individuálne. Algoritmus terapie myómov je presne popísaný v aktuálnom štandardnom diagnostickom a terapeutickom postupe: Diagnostický a terapeutický manažment myómov maternice.

8.5 Imunologický faktor sterility

Uvedený text obsahuje odporúčané postupy pri diagnostike imunologických príčin porúch plodnosti podľa odporúčania „Pracovnej skupiny pre reprodukčnú imunológiu ČSAKI a SSAKI”.

8.5.1 Indikácie na imunologické vyšetrenie

1. Sterilita a infertilita – po vylúčení alebo vyriešení iných možných príčin.
2. Stav po dvoch neúspešných implantáciách kvalitných embryí v IVF cykloch.
3. U žien a mužov so známou diagnózou imunopatologického ochorenia ako súčasť základného skríningu príčin sterility.
4. Stav po dvoch potratoch v I. trimestri a/alebo po jednom potrate v II. trimestri gravidity.

8.5.2 Kontraindikácie imunologického vyšetrenia

1. Akútne infekčné ochorenie.
2. Stav po nedávnom pôrode či potrate, alebo po chirurgickom zákroku v brušnej dutine – odstup najmenej šesť týždňov.
3. Prebiehajúca hormonálna liečba (konkrétne hormonálna antikoncepcia alebo ovariálna hyperstimulácia) – po ukončení odstup najmenej jeden menštruačný cyklus.
4. Relatívnou kontraindikáciou je prebiehajúca imunointervenčná (imunosupresívna alebo imunostimulačná) liečba. Imunologické vyšetrenie sa realizuje len v prípade, že prerušenie alebo ukončenie liečby nie je možné.
5. Abúzus drog, alkoholu, nikotínu alebo liekov.

8.5.3 Laboratórne vyšetrenia ženy

Odporúčané laboratórne vyšetrenia sú:

- Imunologické laboratórne vyšetrenie prvej voľby.

- Krvný obraz a diferenciálny krvný obraz, sérové hladiny IgG, IgA a IgM, CRP, event. CIK (cirkulujúce imunokomplexy) a RF (reumatoidný faktor) je nutné vyšetriť vždy.
- Sérové hladiny TSH, fT4, základné markery hereditárnych a získaných trombofílií a hemokoagulačné parametre sa odporúča vyšetriť v závislosti od konkrétneho klinického stavu.
- Niektoré imunologické parametre (popis nižšie).

Vyšetrenie imunologických parametrov:

1. PROTIĽÁTKY PROTI SPERMIÁM – pozitivita môže byť dôvodom neschopnosti prirodzeného oplodnenia a znižuje úspech IUI.
2. PROTIĽÁTKY PROTI ZONA PELLUCIDA– pozitivita je indikáciou na IVF/ICSI a asistovaný hatching.
3. PROTIĽÁTKY PROTI OVÁRIÁM– vyskytujú sa častejšie u žien s polyglandulárnou autoimunitou, ale predovšetkým u žien s predčasným zlyhaním ovárií. U väčšiny žien s pozitivitou protilátok proti ováriám treba počítať s neuspokojivou odpoveďou na hormonálnu ováriálnu hyperstimuláciu v IVF cykloch. Pozitivita nie je dôvodom na zvažovanie imunointervenčnej liečby. Vhodné je podrobné vyšetrenie ováriálnej rezervy.
4. PROTIĽÁTKY PROTI FOSFOLIPIDOM – signalizujú perspektívne rizikovú graviditu. Predkoncepčne sa odporúča imunomodulačná, antiagregačná liečba a/alebo antikoagulačná liečba v gravidite.
5. PROTIĽÁTKY PROTI TKANIVOVEJ TRANSGLUTAMINÁZE – ide o vysoko senzitivný biomarker celiakie. Je významne exprimovaný v trofoblaste a zvyšuje riziko sterility a vzniku abnormalít placenty. Odporúča sa doživotná bezlepková diéta. Snaha o otehotnenie sa odporúča až po vymiznutí sérových autoprotiĽátok.
6. ANTINUKLEÁRNE PROTIĽÁTKY – sú spojené s poruchami plodnosti aj u asymptomatických žien. Kortikoterapia sa odporúča predkoncepčne aj v gravidite. Je potrebné sledovanie pacientky aj s ohľadom na riziko rozvoja systémového autoimunitného ochorenia.
7. PROTIĽÁTKY PROTI TYREOPEROXIDÁZE – je to marker autoimunitného postihnutia štítnej žľazy. Odporúča sa podrobné vyšetrenie funkcie štítnej žľazy.
8. IMUNOFENOTYPIZÁCIA LYMFOCYTOV PERIFÉRNEJ KRVI – vysoké počty cirkulujúcich NK buniek (natural killers – prirodzených zabíjačov) sú pri Th1 lymfocytárnom fenotype združené s vysokým rizikom prevládajúceho cytotoxického fenotypu uterinných NK buniek. Odporúča sa predkoncepčná imunomodulačná liečba.
9. FUNKČNÁ AKTIVITA CIRKULUJÚCICH NK BUNIEK – markerom miery aktivácie NK buniek po stimulácii špecifickými antigénmi (spermie, trofoblast) je buď niektorý z aktivačných lymfocytárných znakov (CD69), alebo inkorporácia rôzne značených molekúl do DNA proliferujúcich NK buniek. Odporúča sa predkoncepčná imunomodulačná liečba.
10. EMBRYOTOXICKÉ/EMBRYOPROTEKTÍVNE CYTOKÍNY – medzi prozápalové a embryotoxické cytokíny patrí: TNFalfa, IFN-gama, IL-6, IL-17, pri ich vyšších hodnotách sa odporúča predkoncepčná imunomodulačná liečba.

8.6 Genetický faktor sterility

Každému laboratórnemu vyšetreniu musí predchádzať klinicko-genetické vyšetrenie oboch partnerov, ktoré vykonáva lekár so špecializáciou v odbore lekárska genetika.

A. Laboratórne vyšetrenie pri mužskej a ženskej neplodnosti

1. Vyšetrenie karyotypu oboch partnerov.
2. Vyšetrenie mikrodencií azoospermia faktora (AZF).
Indikácie:
 - a. Muži s azoospermou /závažnou oligospermou (< 1 mil./ml pohyblivých spermií).
3. Vyšetrenie najčastejších špecifických populačných mutácií, v prípade nálezu 0 alebo 1 mutácie, sekvenčná analýza génu pre cystickú fibrózu (CFTR) u pacientov so závažnou oligo/azoospermou.

Indikácie:

- a. Muži s klinickou diagnózou kongenitálnej bilaterálnej/unilaterálnej absencie vas deferens (CBAVD/CUAVD).
- b. Muži s obštrukčnou azoospermou/závažnou oligospermou, po vylúčení chromozómovej aberácie a mikrodencií AZF.
4. Vyšetrenie prenášacstva permutácie v géne FMR1 pre syndróm fragilného chromozómu X (FRAXA) u pacientok s predčasným zlyhaním ovárií.

Indikácie:

- a. Ženy s prejavmi predčasného zlyhávania ovárií.
- b. Ženy s familiárnym výskytom predčasného zlyhania ovárií.
5. Vyšetrenie iných špecifických príčin sterility (monogénovo podmienené genetické ochorenia, syndrómy).

B. Genetické laboratórne vyšetrenie pri opakovaných reprodukčných stratách, vrozených vývojových chybách plodu a u mŕtvo narodených plodov (pri 2 a viac reprodukčných stratách v osobnej anamnéze)

1. Vyšetrenie karyotypu oboch partnerov.
2. Cytogenetické a molekulárno-genetické vyšetrenie potrateného plodu.
3. Vyšetrenie trombofilných mutácií F V Leiden, F II protrombín.

C. Skriningové laboratórne genetické vyšetrenia u anonymných darcov tkanív a buniek v oblasti asistovanej reprodukcie

1. Vyšetrenie karyotypu u darcov gamét.
2. Vyšetrenie prenášacstva pre cystickú fibrózu (gén CFTR) vrátane ďalších závažných monogénových ochorení s relatívne vysokou populačnou prevalenciou.

D. Predimplantačné genetické laboratórne vyšetrenie. Predimplantačnému genetickému vyšetreniu predchádza konzultácia u lekára genetika a vyšetrenie karyotypu oboch partnerov.

1. Predimplantačný genetický skrining (PGS) Array CGH (technológia mikročipov), SNP array, NGS (sekvenovanie novej generácie) umožňujú vyšetriť aneuploidie všetkých 24 chromozómov.

Indikácie:


- a. Vek ženy > 35 rokov v čase pôrodu.
 - b. Opakované neúspechy IVF cyklov (≥ 2).
 - c. Opakované aborty po vylúčení ostatných príčin (≥ 2).
 - d. Gonozómové aberácie a mozaiky gonozómov > 10 %.
 - e. Andrologický faktor (oligoasthenoteratozoospermia gravis), alebo použitie spermii získaných metódou MESA/TESE.
 - f. Pôrod alebo potrat dieťaťa (plodu) s chromozómovou aberáciou. g. Chemoterapia alebo rádioterapia v osobnej anamnéze partnerov.
2. Predimplantačná genetická diagnostika (PGD).
Indikácie stanovuje lekár so špecializáciou z lekárskej genetiky. Každý pár má vyšetrený karyotyp.
- Indikácie:
- a. Štruktúrové chromozómové aberácie.
 - b. Monogénovo podmienené choroby s rizikom postihnutia plodu.
 - c. Autozomálne recesívne choroby.
 - d. Autozomálne dominantné choroby s včasným a neskorým nástupom klinických príznakov.
 - e. Choroby viazané na pohlavie.
 - f. Vyšetrenie pohlavia pri chorobách viazaných na pohlavie, kde nie je možná priama diagnostika.
 - g. HLA typizácia embrya v prísne indikovaných prípadoch – výskyt závažného ochorenia v rodine, ktoré vyžaduje transplantáciu buniek kostnej drene s maximálnou zhodou v HLA znakoch.

8.7 Mužský faktor sterility

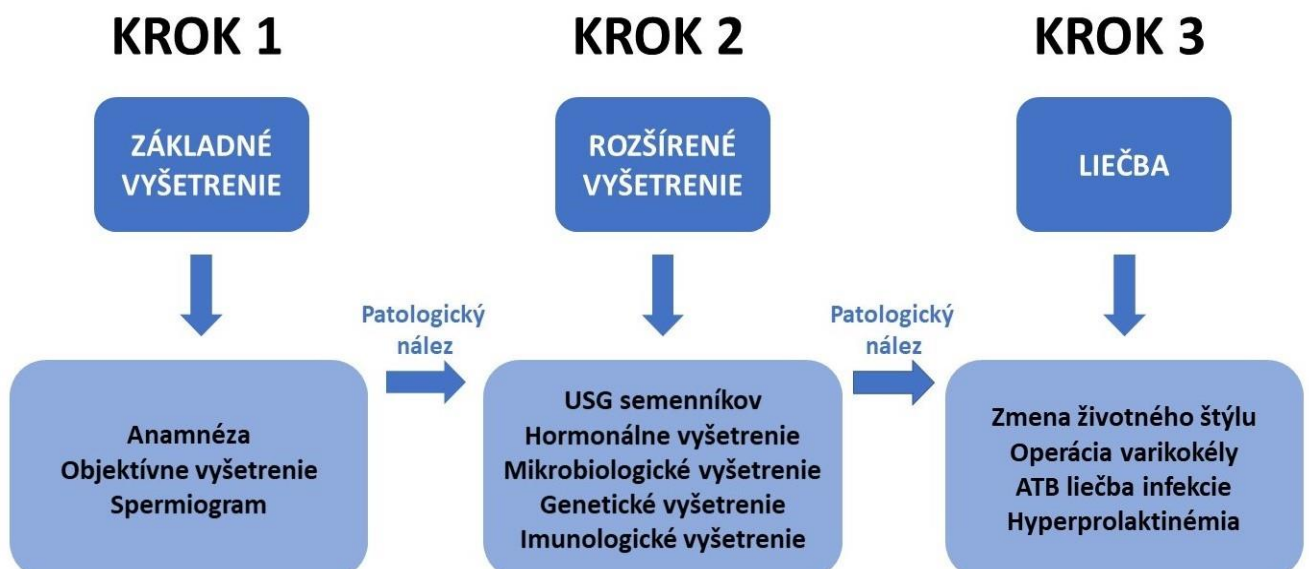
V súčasnosti vieme, že na neplodnosti páru sa významne podieľa aj mužský faktor. Najmenej 30 % prípadov infertility je spôsobených postihnutím muža a v ďalších 20 % sa jedná o postihnutie oboch partnerov súčasne. Infertilita muža je príčinou neplodnosti páru približne v polovici prípadov. Muži majú záujem podieľať sa na diagnostike a liečbe neplodného páru. Po príčinách mužskej neplodnosti sa však väčšinou dôkladne nepátra a medicínska starostlivosť sa obmedzuje na vyšetrenie spermogramu. Diagnostika mužskej neplodnosti je v súčasnosti dobre prepracovaná. Napriek tomu, že je príčina neplodnosti u pomerne veľkého percenta pacientov neznáma, urologické a andrologické vyšetrenie a liečba môže plodnosť muža zlepšiť. Z tohto dôvodu je nevyhnutné, aby každý muž s patologickým spermogramom absolvoval andrologické, alebo urologické vyšetrenie (Hrivnák a kol. 2017).

Cieľom urologického a andrologického vyšetrenia a liečby je umožniť párom s poruchami plodnosti adekvátnu diagnostiku a liečbu štandardizáciu diagnosticko-liečebného procesu. Zlepšenie spolupráce medzi andrológmi, urológmi, gynekológmi, centrami asistovanej reprodukcie a ďalšími odborníkmi (endokrinológmi, reprodukčnými imunológmi, genetikmi, sexuológmi, psychiatrami, psychológmi, soc. pracovníkmi).

Tabuľka č. 7

 Diagnostika a liečba muža neplodného páru (spracované podľa Hrivnák a kol. 2017)	
Kedy vyšetriť muža z neplodného páru?	<ul style="list-style-type: none"> • po 1 roku nechránených pravidelných pohlavných stykov • po 6 mesiacoch, ak má partnerka nad 35 rokov • ak sú minimálne dva štandardne vyšetrené spermioqramy patologické • ak dochádza u ženy ku opakovaným abortom • ak bola u ženy zistená sexuálne prenosná infekcia (STI) s vplyvom na plodnosť • vždy v prípade situácie, ochorenia alebo akejkoľvek medicínskej intervencie, ktorá môže mať dopad na plodnosť pacienta
Kedy vyšetriť spermioqram?	<p>V každom prípade, kedy akákoľvek medicínska intervencia môže mať dopad na sexuálne funkcie, musí byť pacient informovaný a v prípade žiadosti urobené opatrenia na zachovanie fertility do budúcnosti (nutné poučenie o vplyve ochorenia, alebo akejkoľvek medicínskej intervencie, zároveň poučenie o kryoprezervácii spermií!), napríklad pri:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chemoterapii • rádioterapii • nádorových ochoreniach • chronických ochoreniach • ochoreniach semenníkov a pod.
Kto má vyšetrovať spermioqram?	<ul style="list-style-type: none"> • andrológ • urológ • centrum asistovanej reprodukcie • špeciálne laboratórium na diagnostiku plodnosti • pracovisko s certifikátom na vyšetrenie spermioqramu

Obrázok č. 3: Schéma diagnostiky a liečby muža s poruchami plodnosti



K základnému vyšetreniu u muža patrí:

- Anamnéza – trvanie neplodnosti, prekonané ochorenia (retencia semenníkov, vrodené urogenitálne vady, urogenitálne zápaly, erektilná dysfunkcia, predčasná ejakulácia, ostatné (napr. diabetes mellitus, ochorenia štítnej žľazy a iné).
- Objektívne vyšetrenie – penis, semenníky, prostata, druhotné pohlavné znaky.
- Spermioqram – hodnotený podľa kritérií WHO (2010, alebo 2014), pri patologickom náleze aspoň 2 vyšetrenia.

K rozšírenému vyšetreniu u muža patrí:

- USG semenníkov – pri azoospermii, alebo malom objeme ejakulátu aj prostaty.
- Hormonálne vyšetrenie – LH, FSH, testosterón, prolaktín.
- Mikrobiologické vyšetrenie – chlamýdie, ureaplazmy, mykoplazmy (odporúčaný je výter PCR), bežná flóra, kultivácia ejakulátu nemá význam.
- Genetické vyšetrenie – pri azoospermii a ťažkej oligozoospermii (spermatozoa < 5 mil/ml).
- Imunologické vyšetrenie.

Možnosti liečby u muža:

- Mapovanie a zmena životného štýlu muža.
- Operácia varikokély.
- Prehodnotenie aktuálnej liečby muža s možným vplyvom na plodnosť.
- Antibiotická liečba (ATB) infekcie (14 – 21 dní), pričom výber ATB volíme podľa citlivosti,
 - ak nie je dostupná citlivosť:
 - Chlamýdie – kombinácia iprofloxacin + azitromycín.
 - Ureaplazmy a Mykoplazmy – doxycyklín.
 - po dobratí ATB vždy kontrolný výter po 2 – 4 týždňovej prestávke po skončení ATB liečby.
- Hyperprolaktinémia – endokrinologická liečba.


Idiopatická infertilita

- Hormonálna liečba mužskej infertility je odporúčaná v prípadoch hypogonadotropného hypogonadizmu.
 - Antiestrogény – Tamoxifen 3 x 10 mg, alebo 2 x 20 mg na 3 mesiace, potom kontrolný spermioqram.
- Nehormonálna liečba – perorálne antioxidanty významne zvyšujú percento živonarodených detí po IVF.
- Liečba testosterónom môže plodnosť muža výrazne zhoršiť.
- Asistovaná reprodukcia – IUI, IVF v centrách asistovanej reprodukcie.
- Chirurgický odber spermii – MESA, TESE + následná IVF.

Kontrolný spermioqram sa odporúča minimálne 3 mesiace od ukončenia antibiotickej liečby, operácie varikokély, normalizácie hyperprolaktinémie. Pri hormonálnej liečbe sa spermioqram

odporúča každé 3 mesiace. U muža s normálnym spermioqramom stačí realizovať 1x ročne (Hrivnák a kol. 2017).

Tabuľka č. 8

 Odporúčania pri liečbe muža neplodného páru (spracované podľa Hrivnák a kol. 2017)	
Klinické vyšetrenie	<ul style="list-style-type: none"> je u muža prvým vyšetrením k odhaleniu príčin infertility
Vyšetrenie spermioqramu	<ul style="list-style-type: none"> musí byť v súlade s kritériami a manuálom vyšetrenia spermioqramu podľa WHO muži s ťažkou oligozoospermiou, alebo azoospermiou (spermatozoa < 5 mil/ml) by sa mali podrobiť genetickému vyšetreniu
Operácia varikokély	<ul style="list-style-type: none"> potrebné zvážiť v prípade klinického prejavu varikokély, alebo patologického spermioqramu žiadne dôkazy nenaznačujú benefit liečby varikokély u mužov, ktorí majú normálny spermioqram
Substitučná liečba testosterónom	<ul style="list-style-type: none"> je prísne kontraindikovaná pri liečbe mužskej neplodnosti (znižuje hladiny FSH a LH)
Hypogonaotropný hypogonadizmus	<ul style="list-style-type: none"> odporúča sa medikamentózna liečba mužskej neplodnosti
Erektálna dysfunkcia a predčasná ejakulácia	<ul style="list-style-type: none"> môžu výrazne zhoršiť fertilizačný potenciál muža
Patologický spermioqram	<ul style="list-style-type: none"> u mužov s idiopatickou infertilitou je možné zvážiť možnosť suplementácie výživovými doplnkami s obsahom antioxidantov

9. Liečba v zmysle kontrolovanej ovariálnej stimulácie – COS

Ovariálna stimulácia je definovaná ako farmakologická liečba za účelom indukovať vývoj folikulov. Môže slúžiť na dva základné účely: (1) plánovanie pohlavného styku a (2) intrauterinnú insemináciu alebo na zisk viacerých oocytov súčasne (ich získanie pomocou folikulárnej aspirácie). Nižšie v texte sa budeme zaoberať kontrolovanou ovariálnou stimuláciou (COS) vedúcou k ovariálnej punkcii (OPU) za účelom zisku viacerých oocytov (ESHRE, 2020). Ďalšou časťou tejto kapitoly budú možnosti prezervácie fertility u onkologických pacientov (ESHRE, 2020). V oboch prípadoch sú podkladom odporúčania ESHRE.

9.1 Kontrolovaná ovariálna stimulácia

Na testovanie ovariálnej odpovede na stimulačnú liečbu sa odporúča používať AFC a AMH (Broer a kol., 2013). Na predprípravu pred stimuláciou je prípustné použiť estrogénovú prípravu, tzv. „estrogen priming“, alebo podávanie progesterónu, aj to aj z dôvodu načasovania a plánovania stimulácie. Avšak o prínose takéhoto postupu „evidence based“ dôkazy neexistujú. Naopak, príprava GnRH antagonistom alebo perorálnymi kontraceptívami (COC) pred stimulačnou liečbou pravdepodobne žiaden význam nemá (Farquhar a kol., 2017).

9.1.1 Použitie jednotlivých typov protokolov v závislosti od ováriálnej odpovede pacientok

Pacientky podstupujúce COS rozdeľujeme do 3 základných skupín podľa ich ováriálnej rezervy a teda očakávanej odpovede na stimulačnú liečbu. Tieto skupiny sú: hypo-, normo- a hyper-responderky. V závislosti od predpokladu odpovede existujú odporúčania pre použitie určitých typov stimulačných protokolov.

9.1.1.1 Hyper-responderky

U pacientok s PCO (hyper-responderky) sa jednoznačne odporúča používať GnRH antagonistový protokol za účelom zlepšenia bezpečnosti a zachovania účinnosti liečby (Lambalk a kol., 2017). Pridávanie klomifénium-citrát pri COS sa neodporúča. O prospešnosti pridávania letrozolu jednoznačné dôkazy neexistujú (Jiang a kol., 2018). Odporúčaným protokolom je GnRH antagonistový protokol, avšak pri použití dlhého GnRH agonistového protokolu sa odporúča redukcia iniciálnej dávky gonadotropínov za účelom zachovania bezpečnosti, a teda zníženia rizika vzniku ováriálneho hyperstimulačného syndrómu (OHSS) (Jiang a kol., 2017).

9.1.1.2 Normo-responderky

U normo-responderiek sa pri COS rovnako odporúča GnRH antagonistový protokol, a to pre jeho výhodný bezpečnostný profil (Lambalk a kol., 2017). Opodstatnenie pridávania letrozolu ku gonadotropínom sa nedokázalo (Mukherjee a kol., 2012). Redukcia iniciálnej dávky gonadotropínov sa u normo-reponderiek neodporúča (Sterrenburg a kol., 2011). Dôkazy opodstatňujúce pridávanie klomifénium-citrát pri COS u normo-responderiek neexistujú. U normo-responderiek je možné použiť aj dlhý GnRH agonistový protokol bez redukovania iniciálnej dávky gonadotropínov.

9.1.1.3 Hypo-responderky

Pre hypo-responderky je rovnako vhodný a odporúčaný ako GnRH antagonistový, tak aj GnRH agonistový protokol. (Lambalk a kol., 2017). Klomifénium-citrát samostatne, alebo v kombinácii s gonadotropínmi je pre hypo-responderky rovnako vhodnou liečbou a odporúča sa (Bechtejew a kol., 2017). Opodstatnenie pridávania letrozolu do stimulačného protokolu sa nedokázalo (Lambalk a kol., 2017). Iniciálna dávka gonadotropínov viac ako 300 IU sa u hypo-responderiek neodporúča (Lensen a kol., 2017).

Použitie rekombinantného FSH a humánných menopauzálnych gonadotropínov (hMG) je rovnako účinné (van Wely a kol., 2011). Letrozol sa ako náhrada gonadotropínov neodporúča (Ebrahimi a kol., 2017).

Čo sa týka prezervácie fertility z medicínskych dôvodov, odporúča sa GnRH antagonistový protokol (Rodgers a kol., 2017). V prípade urgentných cyklov zameraných na prezerváciu fertility je vhodnou voľbou “random-start” protokol (Boots a kol., 2016). V prípade prezervácie fertility u estrogén – senzitívnych ochorení sa odporúča pri stimulácii paralelne používať antiestrogénové lieky (letrozol – inhibítor aromatázy, tamoxifén – antiestrogén).

ESHRE odporúča jedno meranie hrúbky endometria v čase triggeringu pri ovariálnej stimulácii (OS).

Triggering (spustenie finálnej fázy dozrievania oocytov pred ich odberom) je zásadným momentom COS. Jeho správne načasovanie je zárukou zisku zreých oocytov. Avšak asociácia veľkosti folikulov ako jediného kritéria pre triggering nie je štúdiami dostatočne podložená. Rozhodnutie o načasovaní triggeringu by malo okrem nameranej veľkosti folikulov a ich počte vziať do úvahy aj hormonálny profil v deň triggeringu, dĺžku trvania stimulácie, finančné náklady, skúsenosti z predchádzajúcej stimulácie, ale aj organizačné postupy centra. Najčastejšie sa finálna maturácia oocytov spúšťa pri veľkosti folikulov 16 až 22 mm. Pracovná skupina ESHRE neodporúča určovať čas triggeringu iba na základe hladín estradiolu alebo iba na základe pomeru estradiol/folikul (Chen a kol., 2014).

Na triggering sa odporúča používať rekombinantné alebo urinárne hCG (obe sú rovnocennou voľbou) (Youssef a kol., 2016). Redukovaná dávka 5 000 IU hCG oproti 10 000 IU sa odporúča v GnRH agonistových protokoloch za účelom zlepšenia bezpečnosti (Madani a kol., 2013). Triggering GnRH agonistom sa odporúča v prípade plánovaného mrazenia embryí, ale aj v prípade prezervácie fertility, či už z dôvodov spoločenských alebo medicínskych. Je možné ho použiť len pri GnRH antagonistových protokoloch.

Podpora luteálnej fázy cyklu je po COS nevyhnutná, keďže bez nej by nedošlo k zabezpečeniu adekvátnych hladín progesterónu, a teda k vytvoreniu podmienok pre implantáciu embrya. Podávanie progesterónu ako podpory luteálnej fázy (LPS – z angl. luteal phase support) sa jednoznačne odporúča (van der Linden a kol., 2015). Odporúčajú sa všetky alternatívy aplikácie progesterónu okrem perorálnej. Najideálnejší spôsob aplikácie, resp. ich rôzne kombinácie, ako aj dávka a trvanie podávania progesterónu sú predmetom aktívnej vedeckej diskusie. Najpreferovanejšou cestou LPS v Európe je vaginálne podávanie progesterónu 2x denne po 400 mg tzn. celková denná dávka 800 mg vaginálnou cestou.

9.1.2 Prevencia OHSS

U žien s rizikom vzniku OHSS sa odporúča triggering pomocou GnRH agonistu (Youssef a kol., 2014). Na prevenciu vzniku neskorého OHSS sa odporúča stratégia “freeze all” v prípade stimulácie agonistovým aj antagonistovým protokolom. Kabergolín a albumín sa odporúčajú ako preventívne doplnkové opatrenia proti vzniku OHSS, v prípadoch ak sa na triggering použil GnRH antagonist.

9.2 Možnosti prezervácie fertility u onkologických pacientok

Ženy vo fertilnom veku s onkologickým ochorením, kde je vysoká možnosť úplného vyliečenia by mali byť informované o možnosti prezervácie fertility. Na základe aktuálne platných predpisov a indikačného zoznamu liečiv je na Slovensku možná úhrada stimulácie ovulácie pred odberom oocytov pred plánovanou onkologickou liečbou.

9.2.1 Redukcia gonádotoxicity onkologickej liečby

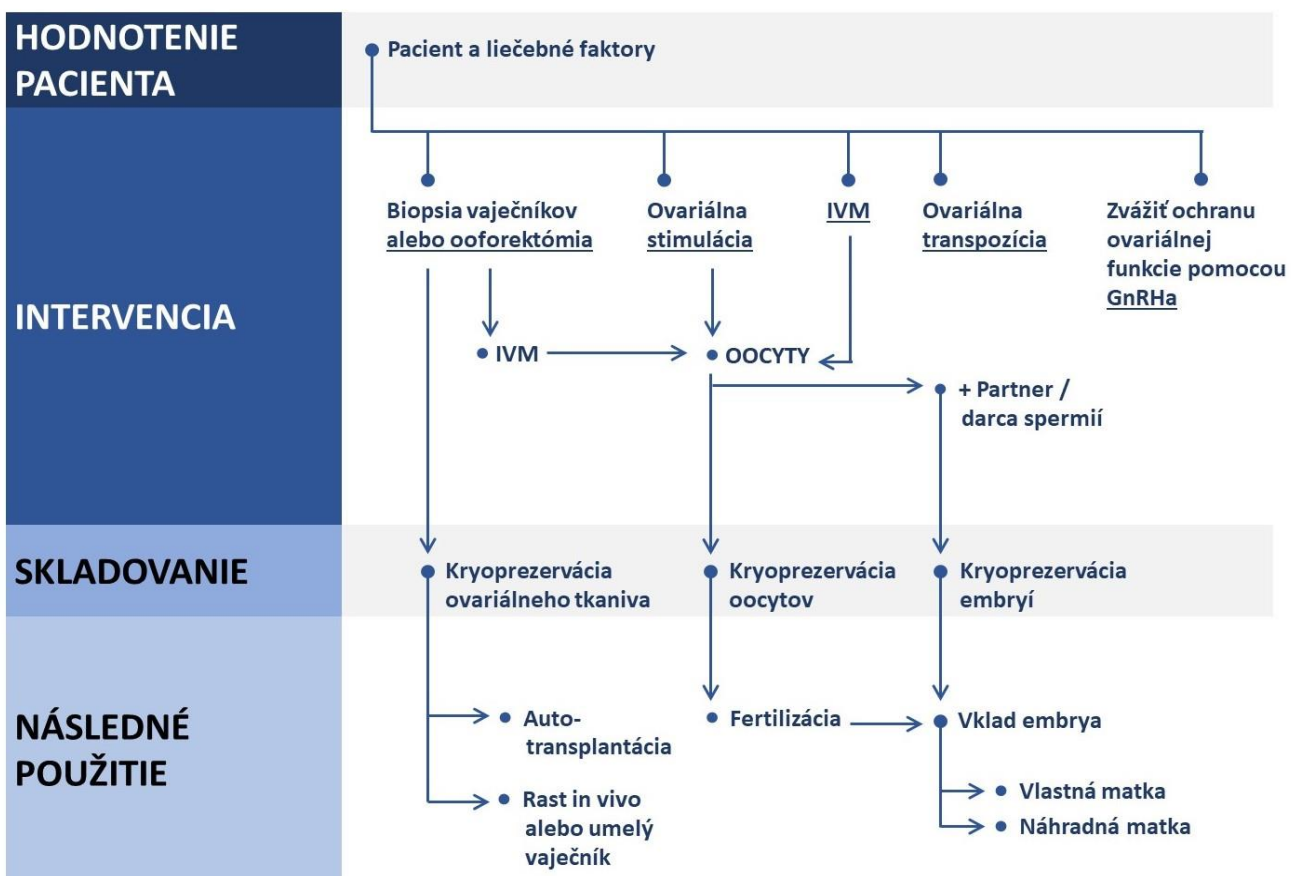
Prvou možnosťou je redukcia gonádotoxicity. To je možné dosiahnuť pomocou ochrany gonád (GnRH analógmi, antikoncepciou, transpozíciou ovárií) alebo výberom menej gonádotoxickej

chemoterapie (ak je to možné). V prípade podávania GnRH analógov (ale aj perorálnej antikoncepcie) je cieľom ochrániť ovárium počas chemoterapie vyblokováním jeho aktivity. Počas chemoterapie je u premenopauzálnych žien s karcinómom prsníka a autoimunitnými ochoreniami primárnou voľbou aplikácia GnRH analógu. O protektívnom účinku GnRH analógu na ovariálnu rezervu a o jeho benefite pre budúcu tehotnosť máme doteraz iba limitované údaje (Lambertini a kol. 2018 a Brunner a kol. 2015). U žien s rakovinou prsníka nie je aplikácia GnRH analógu rovnocennou možnosťou v porovnaní s technikami kryokonzervácie (Lambertini a kol., 2018). U iných typov malignít by nemala byť táto terapia aplikovaná rutinne bez diskusie o jej benefite pre pacienta (Senra a kol., 2018). K ochrane ovariálnej funkcie GnRH agonistami možno pristúpiť až po vykonaní kryokonzervácie alebo v prípade, že je jedinou vhodnou alternatívou prezervácie fertility (ESHRE, 2020).

9.2.2 Kryokonzervácia gamét

Najefektívnejšou a najviac rozšírenou metódou prezervácie fertility je kryokonzervácia gamét (oocytov a spermii) a embryí. Kryokonzervácii embryí a oocytov musí predchádzať ovariálna stimulácia a odber vajíčok. V indikovaných prípadoch je metódou voľby kryokonzervácia ovariálneho tkaniva. Jednotlivé metódy prezervácie fertility u žien uvádza Obrázok č. 4.

Obrázok č. 4: Metódy prezervácie fertility u žien (ESHRE, 2020)



Pozn.: Náhradné materstvo nie je v súčasnosti v Slovenskej republike legislatívne ukotvené.

9.2.2.1 Kontrolovaná ovariálna stimulácia u pacientok s onkologickým ochorením

Kontrolovanú ovariálnu stimuláciu (COS) je možné realizovať takmer u všetkých onkologických postpubertálnych pacientok. COS odďaľuje plánovanú chemoterapiu cca o 14 dní. Medzi raritné prípady, kedy nie je možné vykonať COS, patria pacientky s potrebou okamžitého zahájenia chemoterapie (napr. akútna leukémia), pacientky s POF a pacientky so závažnými komorbiditami.

V prípade onkologického ochorenia sa odporúča GnRH antagonistový stimulačný protokol pre jeho flexibilitu, t.j. možnosť okamžite začať stimuláciu pri časovom obmedzení do zahájenia onkologickej liečby, pre kratšiu dobu stimulácie a nižšiu incidenciu OHSS. Double-stim protokol (dva cykly stimulácie v jednom ovariálnom cykle ženy s dvoma ovariálnymi punkciami) je vhodnou alternatívou so snahou o zisk maximálneho počtu oocytov v jednom cykle. Na skrátenie času sa používa tzv. „random start“ stimulácie, t.j. možnosť zahájenia stimulácie v akejkolvek fáze ovariálneho cyklu (folikulárnej aj luteálnej) (ESHRE, 2020). Vyššie hladiny progesterónu v luteálnej fáze nemajú negatívny vplyv na vývoj folikulov ani na zisk oocytov. Pri „random start“ bol popísaný porovnateľný zisk oocytov v GnRH antagonistových protokoloch ako pri zahájení stimulácie vo včasnej folikulárnej fáze (Marklund a kol., 2020). U pacientok, u ktorých nie je nevyhnutné urgentné zahájenie stimulácie, je možné použiť aj dlhý GnRH agonistový stimulačný protokol (ESHRE, 2020). Pri estrogén-senzitívnych tumoroch sa počas stimulácie odporúčajú použiť antiestrogénové lieky (napr. tamoxifen) alebo inhibítory aromatázy (napr. letrozol), ktoré znižujú hladinu estrogénov. Najvhodnejšou modalitou sú GnRH antagonistové protokoly, v ktorých sa kombinujú gonadotropíny s letrozolom. Pri použití týchto stimulačných protokolov sa dokázal porovnateľný zisk oocytov pri nižšej sérovej hladine estrogénov ako u protokolov so samotnými gonadotropínmi (Azim a kol. 2008). V prípadoch čo i len nízkeho rizika vzniku OHSS sa triggering vykonáva GnRH agonistom. Triggering pomocou hCG sa zvyčajne aplikuje u normálne a slabo odpovedajúcich pacientok. V snahe získať čo najvyšší počet zreých oocytov možno v indikovaných prípadoch využiť tzv. „double triggering“ (GnRH agonista + hCG).

COS u onkologických pacientok je bezpečná metóda, ktorá sa nespája s vyšším rizikom rekurencie malignity (Marklund a kol., 2020). Zvyčajne má pacientka len jeden pokus a preto je snahou COS zisk čo najvyššieho počtu oocytov, s čo najmenšími nepriaznivými dopadmi stimulácie.

10. Prognóza

Ako už bolo uvedené vyššie, prognóza liečby infertility sa so zvyšujúcim vekom výrazne zhoršuje. Okrem stúpajúceho veku prognóza liečby závisí aj od prítomnosti a stupňa závažnosti jednotlivých patologických stavov spôsobujúcich neplodnosť, a preto je veľmi variabilná a individuálna pre každú ženu/každý pár.

11. Stanovisko expertov (posudková činnosť, revízna činnosť, PZS a pod.)

Aktuálne je na Slovensku možná úhrada 3 cyklov umelého oplodnenia z medicínskej indikácie u žien vo veku do 40 rokov zo zdravotného poistenia (formulár na schválenie liečby v centre reprodukčnej medicíny/centre asistovanej reprodukcie).

Z posudkového hľadiska, pacientka počas liečby infertility a liečby jednotlivých patologických stavov spôsobujúcich neplodnosť, má nárok na dočasnú pracovnú neschopnosť. Dĺžku dočasnej pracovnej neschopnosti odporúča odborný ošetrojúci lekár.

12.Zabezpečenie a organizácia starostlivosti

Procesná mapa

1) v časti infertilita

Zmluvný gynekológ – reprodukčiológ – na základe etiológie eventuálne: operatér na vyššom pracovisku, hematológ, endokrinológ, imunológ, genetik

- ak nie sú potrebné špecializované vyšetrenia, vykonanie COS.

2) onkofertilita

Onkológ – reprodukčiológ – vykonanie COS/prezervácie – po vykonaní prezervácie fertility ad onkológ následne eventuálne ad operatér (onkogynekológ).

Eventualita: zmluvný gynekológ odosiela pacientku zároveň k onkológovi aj do centra asistovanej reprodukcie (aby ušetril čas).

13.Ďalšie odporúčania

Pri liečbe neplodnosti u ženy a udržanie plodnosti u pacientok s novodiagnostikovaným onkologickým ochorením je psychosociálna podpora neoddeliteľnou súčasťou (Gameiro a kol., 2015).

Ako sa uvádza v odporúčaní ESHRE psychosociálnu starostlivosť je potrebné začleniť do bežnej starostlivosti o ženu pri liečbe neplodnosti. Psychosociálna starostlivosť je definovaná ako starostlivosť, ktorá umožňuje párom, ich rodinám a ich poskytovateľom zdravotnej starostlivosti optimalizovať starostlivosť o neplodnosť a zvládať psychologické a sociálne dôsledky neplodnosti a jej liečby (Cancer Care for the Whole Patient: Meeting Psychosocial Health Needs, 2008). Väčšina pacientov pociťuje počas liečby emocionálny stres (Verhaak a kol., 2007a,b; Knoll a kol., 2009; Karatas a kol., 2011). To sa prejavuje tým, že až 23 % predčasne preruší liečbu kvôli vnímanej záťaži (Brandes a kol., 2009) a jedna tretina pacientov ukončí liečbu bez dosiahnutia tehotenstva (Pinborg a kol., 2009) a pociťuje ťažkosti pri prispôbovaní sa nesplneným rodičovským cieľom (Verhaak a kol., 2007a,b; Johansson a kol., 2010; Wischmann a kol., 2012; Gameiro a kol., 2014). Dokonca aj keď sa dosiahne tehotenstvo, je to prežívané so zvýšenou úzkosťou súvisiacou so životaschopnosťou a zdravím plodu (Hammarberg a kol., 2008).

Tím odborníkov z ESHRE na podklade systematického prehľadu spracoval dostupné publikácie zamerané na oblasť psychosociálnej starostlivosti a to k 12-tim vopred definovaným otázkam. Každému odporúčaníu bola pridelená hodnotiacia známka (A – C) na základe sily podporných dôkazov (Scottish Intercollegiate guidelines Network, 2010). Za každým odporúčaním je uvedená sila dôkazu (A znamená najsilnejší dôkaz). V prípade, že neidentifikovali dôkazy, tím týchto odborníkov vytvoril odporúčania v rámci bodov dobrej praxe (označené ako GPP) na základe odborného posudku.

Jednotlivé kľúčové otázky a odporúčania sú prevzaté z odporúčania ESHRE. Prvé tri otázky sú všeobecného charakteru a poukazujú na základné potreby a princípy psychosociálnej starostlivosti o pacientku pri liečbe neplodnosti. Otázky č. 3 až 6 sa vzťahujú špecificky k obdobiu pred liečbou. Otázky č. 7 a 8 sú zamerané na obdobie počas liečby a posledné tri otázky (č. 9 – 11) poskytujú informácie pre psychosociálnu starostlivosť po liečbe, a to rozdelené podľa toho, či bola liečba ukončená tehotenstvom alebo bola liečba neúspešná.

13.1 Základné potreby a princípy psychosociálnej starostlivosti o pacientku pri liečbe neplodnosti

1. Aspekty a zložky psychosociálnej starostlivosti sú pre pacienta dôležité

- aký vzťah k nim má personál (Ryan, 1999; Schmidt a kol., 2003; Dancet a kol., 2010; van Empel a kol., 2010, 2011) [A],
- zamestnanci prejavujú pochopenie a venujú pozornosť vplyvu neplodnosti na emocionálny stav (Schmidt a kol., 2003; Dancet a kol., 2010; van Empel a kol., 2010) [A],
- že obaja partneri sú zapojení do procesu liečby (Dancet a kol., 2010) [A],
- ich zapájanie do rozhodovania (Dancet a kol., 2010) [A],
- príjem psychosociálnej starostlivosti od citlivých a dôveryhodných zamestnancov (Dancet a kol., 2010; van Empel a kol., 2010) [A],
- pozornosť zo strany personálu podľa ich odlišných potrieb súvisiacich s ich anamnézou (Karatas a kol., 2010) [B],
- minimálne čakacie doby na kontakt s personálom, dostatok času pri lekárskech konzultáciách a kontinuitu starostlivosti (Ryan, 1999; Dancet a kol., 2010) [A],
- odbornú spôsobilosť personálu v oblasti fertility a personalizovanú starostlivosť (Dancet a kol., 2010) [A],
- poskytovanie príležitostí na kontakt s inými pacientmi (Dancet a kol., 2010) [A],
- pobyt na klinike venovanej starostlivosti o neplodnosť (Dancet a kol., 2010) [A],
- ponuku špecializovanej psychosociálnej starostlivosti (poradenstvo v oblasti neplodnosti alebo psychoterapia) pred, počas a po liečbe IVF (Dancet a kol., 2010) [B].

Pacienti, ktorí vyjadrujú potrebu emocionálnej podpory:

- oceňujú ponuku špecializovanej psychosociálnej starostlivosti (poradenstvo v oblasti neplodnosti alebo psychoterapia) [GPP],
- môžu oceniť prítomnosť sprievodcu počas lekárskeho vyšetrenia [GPP],
- muži oceňujú miestnosti určené na poskytovanie vzoriek spermií [GPP].

2. Zložky bežnej psychosociálnej starostlivosti sú pre pacientov dôležité

- písomné informácie týkajúce sa liečby (Schmidt a kol., 2003; Dancet a kol., 2010; Mourad a kol., 2011) [C],
- vysvetlenie výsledkov liečby a možností liečby (Schmidt a kol., 2003) [C],
- zrozumiteľné a pre pacienta personalizované (t. j. osobne relevantné) informácie o liečbe (Schmidt a kol., 2003; Dancet a kol., 2010; Mourad a kol., 2011) [C],
- poskytovanie informácií o možnostiach psychosociálnej starostlivosti (napr. kontaktné údaje na podporné skupiny, možnosti podpory online, prístup k poradenstvu

alebo psychoterapii v oblasti neplodnosti) (Schmidt a kol., 2003; Cousineau a kol., 2008; Dancet a kol., 2010; Sexton a kol., 2010) [B].

Pacienti s IVF uprednostňujú osobnú, ale aj telefonickú konzultáciu na diskusiu o výsledkoch liečby a budúcich plánoch (Stewart a kol., 2001) [C].

3. Vlastnosti personálu a kliník v oblasti plodnosti súvisia s blahom pacientov

- starostlivosť poskytovaná so zameraním na pacienta je spojená s lepším zdravím pacienta (Aarts a kol., 2012; Gameiro a kol., 2013a,b) [C],
- pozitívne charakteristiky personálu (komunikácia, rešpekt, kompetentnosť, zaangažovanosť a informovanosť) sú spojené s lepším zdravím pacienta (Aarts a kol., 2012; Gameiro a kol., 2013a,b) [C],
- pozitívne klinické charakteristiky (informácie, kompetencia kliniky a personálu a kontinuita) sú spojené s lepším zdravím pacienta (Aarts a kol., 2012; Gameiro a kol., 2013a,b) [C].

Ponuka interaktívnych komplexných intervencií (komplexné intervencie integrujú niekoľko psychosociálnych komponentov, napr. poskytovanie informácií, nácvik zvládania stresu alebo relaxačných stratégií) pravdepodobne neovplyvní individuálnu a vzťahovú pohodu pacienta (Shu-Hsin, 2003; van Zyl a kol., 2005; Gurhan a kol., 2007; Mori, 2009) [B].

Pracovníci v oblasti fertility by mali poskytnúť informácie o diagnostických postupoch vopred, pretože to znižuje úzkosť a stres špecifický pre neplodnosť (Pook a Krause, 2005) [C].

13.2 Psychosociálna starostlivosť v období pred liečbou

Psychosociálna starostlivosť súvisiaca s obdobím pred liečbou sa vzťahuje na obdobie, ktoré začína od prvej návštevy kliniky až do začiatku prvého liečebného cyklu, pričom ide buď o liečbu prvej línie, ako je intrauterinná inseminácia (IUI) alebo o liečbu technológiou asistovanej reprodukcie (ART).

Aké sú potreby pacientov pred liečbou?

Behaviorálne potreby

- jeden z 10 pacientov odoslaných na liečbu neplodnosti sa rozhodne nezačať liečbu (Brandes a kol., 2009) [C],
- dôvody, kvôli ktorým pacienti nezačínajú so žiadnym typom odporúčanej liečby neplodnosti, sú (Gameiro a kol., 2012) [B]:
 - odmietnutie liečby (kvôli etickým otázkam, obavám a nezáujmu o liečbu),
 - osobné dôvody,
 - problémy vo vzťahoch,
 - finančné problémy,
 - psychická záťaž,
- dôvody, prečo pacienti na čakacej listine na začatie liečby ART, nezačnú s odporúčanou liečbou ART sú:
 - problémy vo vzťahu,
 - psychická záťaž súvisiaca s liečbou,

- osobné dôvody,
- problémy súvisiace s klinikou,
- finančné problémy (Gameiro a kol., 2012) [B],
- značný počet pacientov má životný štýl, ktorý môže negatívne ovplyvniť ich celkové a reprodukčné zdravie (Klonoff-Cohen a kol., 2001; Freizinger a kol., 2010; Schilling a kol., 2012) [C].

Emocionálne potreby

- pacienti pred začiatkom liečby IVF nie sú viac depresívni ako bežná populácia alebo ako zodpovedajúca kontrolná populácia (Verhaak a kol., 2007a,b; Lintsen a kol., 2009; Lewis a kol., 2013) [B],
- dôkazy o tom, že sú pacienti pred začiatkom prvého cyklu IVF viac úzkostní (úzkostný stav a vlastnosti) ako bežná populácia, nie sú konzistentné (Verhaak a kol., 2007a,b; Lintsen a kol., 2009; Lykeridou a kol., 2009; Kumbak a kol., 2010; Turner a kol., 2013) [B],
- ženy pred prvolíniovou alebo ART liečbou nevykazujú viac psychiatrických porúch alebo všeobecnej psychopatológie ako bežná populácia (Edelmann a Connolly, 2000; Salvatore a kol., 2001; Dhaliwal a kol., 2004; Van den Broeck a kol., 2010; Zaig a kol., 2013) [C].

Ako môže personál zaoberajúci sa plodnosťou zistiť potreby pacientov pred liečbou?

Odporúča sa, aby personál zaoberajúci sa fertilitou ponúkol pacientom príležitosť na posúdenie ich potrieb a aby boli informovaní o ich emočných potrebách a možnostiach podpory pred začiatkom liečby [GPP].

Behaviorálne potreby

Personál by mal:

- pristupovať k pacientom s vedomím, že v súčasnosti neexistujú žiadne spoľahlivé nástroje alebo prediktor na identifikáciu pacientov, ktorí pravdepodobne nezačnú odporúčanú liečbu neplodnosti (Gameiro a kol., 2012) [B],
- očakávať, že pacienti spontánne neuvádzajú a nezdediajú všetky rizikové faktory súvisiace so zníženou plodnosťou (napr. poruchy príjmu potravy) (Freizinger a kol., 2010) [C],
- mať informáciu, že rizikové faktory (napr. strava, konzumácia alkoholu a fajčenie – inhalácia aerosolov z horenia tabaku, z nahrievania tabaku a z elektronických cigariet) ovplyvňujúce negatívne plodnosť, možno posúdiť pomocou online nástrojov (Landkroon a kol., 2010) [C].

Odborná skupina odporúča, aby pracovníci zaoberajúci sa fertilitou zväžili explicitné zisťovanie prítomnosti rizikových faktorov (napr. užívanie drog, poruchy príjmu potravy) súvisiacich so znížením plodnosti (Freizinger a kol., 2010) [GPP].

Vzťahové a sociálne potreby

- ženy zažívajú vyššie sociálne obavy a sexuálny stres špecifický pre neplodnosť ako muži (Slade a kol., 1997; Newton a kol., 1999; Peterson a kol., 2007, 2008, 2014; Donarelli a kol., 2012) [C],

- spôsoby, akými sa pacienti vyrovnávajú so svojimi problémami s plodnosťou, sú ovplyvnené vzťahovými a sociálnymi problémami špecifickými pre neplodnosť: zdá sa, že používanie prístupu, ktorý pracuje so samotným významom pre pacientku (napr. premýšľanie o probléme plodnosti v pozitívnom svetle, hľadanie iných cieľov v živote) sa spája s nižším stresom v manželstve a nižším sociálnym stresom špecifickým pre plodnosť,
- používanie vyhýbavých stratégií (napr. vyhýbanie sa pobytu medzi tehotnými ženami) sa zdá byť spojené s vyšším stresom v manželstve a vyšším sociálnym stresom špecifickým pre plodnosť (Peterson a kol., 2008) [C],
- v pároch je spôsob, akým jeden partner reaguje na stav/diagnózu neplodnosti, spojený s tým, ako reaguje druhý partner (Peterson a kol., 2008, 2014) [C],
- páry, ktoré majú rozdielne názory na dôležitosť rodičovstva a majú rozdielne sociálne záujmy, môžu vykazovať nižšiu spokojnosť vo vzťahu ako tie, ktoré majú podobné názory (Peterson a kol., 2003) [C].

Emocionálne potreby

Pracovníci v oblasti fertility by mali poskytnúť potrebné informácie o lekárskech výkonoch, pretože to znižuje úzkosť a stres špecifický pre neplodnosť (Pook a Krause, 2005) [C].

Kognitívne potreby

Pracovníci v oblasti plodnosti by mali poskytovať prípravné informácie o lekárskech postupoch, pretože zvyšujú informovanosť pacienta (Hope a Rombauts, 2010) [C].

13.3 Psychosociálna starostlivosť počas liečby

Obdobie „počas liečby“ sa vzťahuje na čas, ktorý zahŕňa akýkoľvek liečebný cyklus, či už ide o liečbu prvej línie, ako je IUI, alebo cykly ART.

Aké sú potreby pacientov počas liečby?

Približne 1 z 12 pacientov a 1 z 5 pacientov nezvládajú liečbu v prvej línii a liečbu ART (Brandes a kol., 2009; Gameiro a kol., 2013a,b) [A].

- dôvody, ktoré pacienti uvádzajú na prerušenie odporúčanej liečby prvej línie, sú (Gameiro a kol., 2012) [A]:
 - odklad liečby (t. j. prerušenie liečby aspoň na 1 rok),
 - logistické a praktické dôvody,
 - odmietnutie liečby,
 - vnímanie zlej prognózy,
 - psychickej záťaže liečby,
- dôvody, prečo pacienti uvádzajú, že mali na prerušenie odporúčanej liečby po jednom neúspešnom cykle IVF/ICSI, sú (Gameiro a kol., 2012) [A]:
 - finančné problémy,
 - psychická a fyzická záťaž liečby,
 - klinické dôvody a organizačné problémy,
 - odloženie liečby (alebo neznáme),
 - problémy so vzťahmi,

- dôvody, ktoré pacienti uvádzajú na prerušenie odporúčaného štandardného liečebného programu ART v troch po sebe nasledujúcich cykloch, sú (Gameiro a kol., 2012) [A]:
 - odloženie liečby,
 - psychická záťaž liečby,
 - fyzická a psychická záťaž liečby,
 - osobné problémy.

Emocionálne potreby

- emocionálny stres pacientok počas cyklu IVF/ICSI kolíše, s vrcholmi v období počas odberu oocytov, prenosu embryí a počas čakacej doby pred tehotenským testom (Boivin a Takefman, 1996; Boivin a kol., 1998; Knoll a kol., 2009; Turner a kol., 2013) [B],
- pozitivistický vplyv žien v priebehu cyklu IVF/ICSI klesá (Knoll a kol., 2009; Boivin a Lancaster, 2010) [B],
- úzkosť a stres sú vyššie, keď pacientky očakávajú výsledky (napr. počas čakania pred tehotenským testom, medzi odberom oocytov a transferom embrya) (Boivin a Takefman, 1996; Boivin a kol., 1998; Verhaak a kol., 2007a,b; Knoll a kol., 2009) [B].

Kognitívne potreby

Pacientky hlásia stredne vysoké až vysoké obavy z toho, či budú mať tehotenstvo ukončené so zdravým živonarodeným dieťaťom, pričom tieto obavy sa v priebehu liečby nezmenšujú (Klonoff-Cohen a kol., 2007) [C].

13.4 Psychosociálna starostlivosť po liečbe

Obdobie „po liečbe“ sa vzťahuje na obdobie začínajúce 1 rok po tom, čo pacienti podstúpia posledný liečebný cyklus, pričom v tejto časti sa rozlišuje prístup k ľuďom, ktorí po liečbe neotehotneli (t. j. neúspešná liečba) a k ľuďom, ktorí otehotneli (t. j. úspešnou liečbou, čo vedie k pôrodu živého novorodenca).

1. Aké sú potreby pacientov po liečbe?

Po neúspešnej liečbe

Vzťahové a sociálne potreby

2 roky po neúspešnej IVF/ICSI liečbe sú pacienti vo všeobecnosti spokojní so svojim manželským vzťahom (Sydsjo a kol., 2005; Johansson a kol., 2009) [C]. Dôkazy o správaní a emocionálnych potrebách pacientov po neúspešnej IVF liečbe sú príliš obmedzené na to, aby bolo možné formulovať podporné odporúčania (Verhaak a kol., 2007a,b; Johansson a kol., 2009). Nenašli sa žiadne dôkazy o kognitívnych potrebách pacientov.

Tehotenstvo po liečbe

Behaviorálne potreby

Ženy, ktoré otehotnejú s pomocou liečby neplodnosti praktizujú životný štýl, ktorý je podobný ženám, ktoré otehotnejú spontánne (Fisher a kol., 2013) [C].

Vzťahové a sociálne potreby

Spôsob, akým sa pacienti chovajú k svojmu plodu, je podobný, či už je plod počatý pomocou liečby ART alebo je počatý spontánne (Hammarberg a kol., 2008; Hjelmstedt a Collins, 2008; Karatas a kol., 2011) [C].

Emocionálne potreby

- ženy, ktoré otehotneli pomocou IVF/ICSI, nepocitujú počas tehotenstva viac symptómov depresie, nemajú horšie sebavedomie alebo horšie duševné zdravie ako ženy, ktoré otehotnejú spontánne (Hammarberg a kol., 2008; Vilska a kol., 2009; McMahon a kol., 2011) [A],
- ženy, ktoré otehotneli pomocou IVF/ICSI, môžu pociťovať väčšiu úzkosť počas tehotenstva ako ženy, ktoré otehotneli spontánne (Hammarberg a kol., 2008). [B].

Kognitívne potreby

Ženy s viacpočetným tehotenstvom po IVF/ICSI môžu mať vyššie očakávania od materstva ako ženy so spontánnym viacpočetným tehotenstvom (Baor a Soskolne, 2010) [C].

2. Ako môže personál zaoberajúci sa plodnosťou zistiť potreby pacientov po liečbe?

Po neúspešnej liečbe

Odborná skupina odporúča, aby pracovníci zaoberajúci sa fertilitou používali pri posudzovaní potrieb pacientov nástroje uvedené v prílohe [GPP].

Behaviorálne potreby

Bývalí pacienti, ktorí zostanú bezdetní 5 rokov po neúspešnej liečbe IVF/ICSI, môžu využívať viac liekov na spanie, častejšie fajčia a konzumujú viac alkoholu ako bývalí pacienti, ktorí sa stali rodičmi prostredníctvom adopcie alebo spontánne (Johansson a kol., 2009) [C].

Vzťahové a sociálne potreby

Bývalí pacienti, ktorí zostanú bezdetní 5 rokov po neúspešnej liečbe IVF/ICSI, majú trikrát vyššiu pravdepodobnosť rozchodu ako bývalí pacienti, ktorí sa stali rodičmi prostredníctvom adopcie alebo spontánne (Johansson a kol., 2009) [C].

Emocionálne potreby

- u žien, ktoré zostali bezdetné 10 rokov po neúspešnej IVF/ICSI liečbe, nie je väčšia pravdepodobnosť vzniku psychiatrických porúch ako u žien v rovnakom veku, ktoré nikdy nepodstúpili liečbu neplodnosti (Yli-Kuha a kol., 2010) [C],
- ženy s pretrvávajúcou túžbou otehotnieť 3 až 5 rokov po neúspešnej liečbe môžu pociťovať viac úzkosti a viac depresie ako ženy, ktoré si nachádzajú nové životné ciele, alebo ženy, ktoré sa stanú matkami (Verhaak a kol., 2007a,b) [C].

Neboli dostupné žiadne dôkazy o detekcii kognitívnych potrieb pacientov po neúspešnej liečbe neplodnosti.

Tehotenstvo po liečbe

Emocionálne potreby

- ženy, ktoré počas liečby absolvovali viacero neúspešných cyklov ART alebo vysoký stres počas liečby, môžu mať väčšiu pravdepodobnosť výskytu symptómov úzkosti počas tehotenstva (Hammarberg a kol., 2008) [C],
- u pacientok s viacpočetným tehotenstvom po ART nie je pravdepodobnejšie, že budú mať horšie duševné zdravie ako u pacientok s jedným tehotenstvom ART (Vilka a kol., 2009) [C].

Pokiaľ bolo v čase spracovania informácií odbornou skupinou známe, neexistujú žiadne štúdie hodnotiace prediktory behaviorálnych, vzťahových alebo kognitívnych potrieb pacientov po liečbe.

3. Ako môžu pracovníci v oblasti fertility riešiť potreby pacientov po liečbe?

Po neúspešnej liečbe

Odborná skupina odporúča, aby pracovníci v oblasti fertility:

- odporučili pacientom, ktorí po ukončení neúspešnej liečby pociťujú alebo sú vystavení riziku (krátkodobo alebo dlhodobo) klinicky významných psychosociálnych problémov, návštevu špecialistu so zameraním na psychosociálnu starostlivosť (poradenstvo pre neplodnosť alebo psychoterapia) [GPP],
- ponúkali dodatočnú psychosociálnu starostlivosť pacientom, ktorým po ukončení neúspešnej liečby hrozí zvýšený psychosociálny stres špecifický pre neplodnosť [GPP],
- ponúkali pacientom príležitosť diskutovať o dôsledkoch ukončenia neúspešnej liečby.

Tehotenstvo po liečbe

Odborná skupina odporúča, aby pracovníci v oblasti fertility:

- odporučili pacientom, u ktorých sa po úspešnej liečbe vyskytnú klinicky významné psychosociálne problémy, alebo u ktorých existuje riziko vzniku klinicky významných psychosociálnych problémov, návštevu špecialistu so zameraním na psychosociálnu starostlivosť (poradenstvo v oblasti neplodnosti alebo psychoterapia) [GPP],
- ponúkli dodatočnú psychosociálnu starostlivosť pacientom s rizikom zvýšenej neplodnosti – špecifických psychosociálnych ťažkostí po úspešnej liečbe [GPP],
- ponúkali pacientom možnosť diskutovať o svojich obavách z dosiahnutého tehotenstva.

14. Alternatívne odporúčania

Ako vylepšiť komunikáciu a spoluprácu ohľadom onkofertility (zdroj: FP ESHRE guideline)

Odporúča sa priama komunikácia medzi tímom klinickej starostlivosti a tímom pracovníkov v oblasti zachovania fertility (FP), najlepšie na stretnutiach multidisciplinárneho tímu. Okrem toho sa odporúča formalizácia koordinátora v tímoch klinickej starostlivosti na uľahčenie stretnutia pacientov v reprodukčnom veku s tímom FP. Všetkým pacientom zvažujúcim FP by mala byť k dispozícii psychologická podpora/poradenstvo a môže byť potrebná špecifická podpora pre konkrétne skupiny pacientov. Rozšírenie prístupu k možnostiam FP je dôležité aj pri organizácii starostlivosti o FP.

Usmernenia majú za cieľ zlepšenie:


- (i) povedomia verejnosti o plodnosti a faktoroch, ktoré na ňu môžu mať negatívny vplyv,
- (ii) informovanosti onkológov o možnostiach FP,
- (iii) cesty sprostredkovania,
- (iv) dostupnosti rôznych postupov RP.

Pokiaľ ide o dostupnosť intervencií FP a skladovanie reprodukčného materiálu, uskutočnil sa prieskum s cieľom zozbierať národné legislatívne informácie v európskych krajinách, pričom sa uznalo, že ide o neustále sa meniacu oblasť. Dospelo sa k záveru, že FP je dostupný vo väčšine, ale nie vo všetkých európskych krajinách preto by si odborníci mali byť vedomí svojej národnej legislatívy a regulačnej situácie. Poskytovanie finančnej podpory je v tejto oblasti menej rozšírené. To môže odrážať rýchlo sa rozvíjajúci charakter niektorých postupov FP a prebiehajúcu zmenu ich stavu z experimentálneho na súčasť zavedenej starostlivosti. Pokiaľ ide o dĺžku skladovania reprodukčných materiálov, predpisy sa v rámci Európy veľmi líšia. Niektoré krajiny majú tiež rôzne predpisy o skladovaní rôznych materiálov. Aj keď sa často používa doba skladovania, môže byť doplnená o hornú vekovú hranicu použitia. Vzhľadom na nízky vek, v ktorom sa môže FP poskytnúť, je často krátka maximálna doba skladovania (5 – 10 rokov v mnohých krajinách) nevyhovujúca a legislatíva by sa mala viac zamerať na maximálny vek použitia.

15.Špeciálny doplnok štandardu

Pacient v súlade so Zákonom č. 576/2004 Z. z., § 6 podpisuje informovaný súhlas. Prílohou je pomôcka pre hodnotenie v rámci poskytovania psychosociálnej starostlivosti (Tabuľka č. 9).

Tabuľka č. 9

 Nástroje na hodnotenie psychosociálnych potrieb (Gameiro a kol., 2015)							
Nástroj	Hodnotené potreby						Referencie
	Špecifické pre fertilitu	Behaviorálne	Vzťahové a sociálne	Emocionálne	Kognitívne	Iné	Zdroj
Beck Depression Inventory (BDI)	Nie			3			(Beck and Beamesderfer, 1976)
Concerns of Women Undergoing Assisted Reproductive Technologies (CART)	Áno				3		(Klonoff-Cohen <i>et al.</i> , 2007)
Cardiff Fertility Knowledge Scale (CFKS)	Áno				3		(Bunting <i>et al.</i> , 2013) www.fertilityknowledge.com
Fertility Quality of life (FertiQoL)	Áno	3	3	3		Kvalita liečby	(Boivin <i>et al.</i> , 2011) www.fertiqol.com
Fertility Status Awareness Scale (FertiSTAT)	Áno	3					(Bunting and Boivin, 2010) www.fertistat.com
General Health Questionnaire (GHQ)	Nie			3			(Goldberg, 1978)
Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)	Nie			3			(Zigmond and Snaith, 1983)
Mental Health Inventory-5 (MHI-5)	Nie			3			(Florian and Drory, 1990)
Patient-centred care questionnaire (PCQ)	Áno					Skúsenosti so zameraním na pacienta	(van Empel <i>et al.</i> , 2010)
Quality of care from patient perspective—specific to IVF treatment (QPP-IVF)	Áno					Kvalita starostlivosti	(Holter <i>et al.</i> , 2014)
SCREENIVF	Áno		3	3	3		(Verhaak <i>et al.</i> , 2010)
World Health Organization Quality of Life Tool (WHOQOL-BREF)	Nie			3			(Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. The WHOQOL Group, 1998)

3 Označuje, že nástroj možno použiť na posúdenie tejto potreby.

16. Odporúčania pre ďalší audit a revíziu štandardu

Ďalší audit a revízia tohto ŠDTP sa odporúča v súlade s úpravami štandardov v renomovaných medzinárodných odborných spoločnostiach (ESHRE), ako aj na základe kompletného odborného rozboru o realizácii a efektívnosti uvedeného ŠDTP.

Literatúra

1. Aksglaede L, Wikström AM, Rajpert-De Meyts E, et al. Natural history of seminiferous tubule degeneration in Klinefelter syndrome. *Hum Reprod Update*. 2006 Jan-Feb;12(1):39-48.
2. Apridonidze T, Essah PA, Luomo MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Apr;90(4):1929-35.
3. Asadi F, Sadighi Gilani MA, Ghaheeri A, et al. The Prevalence of Y Chromosome Microdeletions in Iranian Infertile Men with Azoospermia and Severe Oligospermia. *Cell J*. 2017 Apr-Jun;19(1):27-33.
4. Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K. (2008) Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study. *J. Clin. Oncol*. 26, 2630–2635.
5. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2002 Jun;77(6):1148-55.
6. Barratt CLR, Björndahl L, De Jonge CJ, et al. The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance-challenges and future research opportunities. *Hum Reprod Update*. 2017 Nov 1;23(6):660-680.
7. Basit H, Pop A, Malik A, Sharma S. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Mar 19, 2022. Fitz-Hugh-Curtis Syndrome.
8. Beck AT, Beamesderfer A. Assessment of depression: the depression inventory. *Pharmacopsychiatry* 1976;7:151–169.
9. Bechtejew TN, Nadai MN, Nastri CO, Martins WP. Clomiphene citrate and letrozole to reduce follicle-stimulating hormone consumption during ovarian stimulation: systematic review and metaanalysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;50:315–323.
10. Ben-Nagi J, Miell J, Yazbek J, et al. The effect of hysteroscopic polypectomy on the concentrations of endometrial implantation factors in uterine flushings. *Reprod Biomed Online*. 2009 Nov;19(5):737-4.
11. Berghuis JP, Stanton AL. Adjustment to a dyadic stressor: a longitudinal study of coping and depressive symptoms in infertile couples over an insemination attempt. *J Consult Clin Psychol* 2002;70:433 – 438.
12. Bittles AH, Black ML. The impact of consanguinity on neonatal and infant health. *Early Hum Dev*. 2010 Nov;86(11):737-41.
13. Boivin J, Takefman J, Braverman A. The fertility quality of life (FertiQoL) tool: development and general psychometric properties. *Hum Reprod* 2011; 26:2084–2091.
14. Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Feb;88(2):622-6. doi: 10.1210/jc.2002-021491. PMID: 12574191.
15. Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, et al. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2006 Nov-Dec;12(6):673-83.
16. Boots C.E., Meister M., Cooper A.R., et al. Ovarian stimulation in the luteal phase: systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet* 2016;33:971–980.
17. Borghot M, Vander Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clinical Biochemistry* 62 (2018) 2–10. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012>.
18. Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2016 Dec;31(12):2841-2855.
19. Brandes M, van der Steen JO, Bokdam SB, et al. When and why do subfertile couples discontinue their fertility care? A longitudinal cohort study in a secondary care subfertility population. *Hum Reprod* 2009;24:3127 – 3135.
20. Broer SL, van Disseldorp J, Broeze KA, et al. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. *Hum Reprod Update* 2013b;19:26–36.
21. Brunner HI, Silva CA, Reiff A, et al. 2015. Randomized, double-blind, dose escalation trial of triptorelin for ovary protection in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis. Rheumatol*. 67,1377–1385.
22. Bunting L, Boivin J. Development and preliminary validation of the fertility status awareness tool: FertiSTAT. *Hum Reprod* 2010;25:1722–1733.
23. Bunting L, Tsibulsky I, Boivin J. Fertility knowledge and beliefs about fertility treatment: findings from the International Fertility Decision-making Study. *Hum Reprod* 2013;28:385–397.
24. Cancer Care for the Whole Patient: Meeting Psychosocial Health Needs. 2008. Washington, DC, USA: National Academies Press.
25. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ*. 1992 Sep 12;305(6854):609-13.
26. Clark AM, Thornley B, Tomlinson L, et al. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod* 1998;13:1502 – 1505.
27. Cook H, Ezzati M, Segars JH, McCarthy K. The impact of uterine leiomyomas on reproductive outcomes. *Minerva Ginecol*. 2010 Jun;62(3):225-36.
28. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update*. 2010 May-Jun;16(3):231-45.
29. Cousineau TM, Green TC, Corsini EA, et al. Online psychoeducational support for infertile women: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2008; 23:554 – 566.
30. Damseh N, Quercia N, Rumman N, et al. Primary ciliary dyskinesia: mechanisms and management. *Appl Clin Genet*. 2017 Sep 19;10:67-74.

31. Dancet EA, Nelen WL, Sermeus W, et al. The patients' perspective on fertility care: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2010;16:467 – 487.
32. de Klerk C, Heijnen EM, Macklon NS, et al. The psychological impact of mild ovarian stimulation combined with single embryo transfer compared with conventional IVF. *Hum Reprod* 2006;21:721 – 727.
33. De Rosa M, Zarrilli S, Di Sarno A, et al. Hyperprolactinemia in men: clinical and biochemical features and response to treatment. *Endocrine*. 2003 Feb-Mar;20(1-2):75-82.
34. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. The WHOQOL Group. *Psychol Med* 1998;28: 551–558.
35. Dhaliwal LK, Gupta KR, Gopalan S, Kulhara P. Psychological aspects of infertility due to various causes-prospective study. *Int J Fertil Womens Med* 2004;49:44 – 48.
36. Donarelli Z, Lo Coco G, Gullo S, et al. Are attachment dimensions associated with infertility-related stress in couples undergoing their first IVF treatment? A study on the individual and cross-partner effect. *Hum Reprod* 2012;27:3215 – 3225.
37. Ebrahimi M, Akbari-Asbagh F, Ghalandar-Attar M. Letrozole+ GnRH antagonist stimulation protocol in poor ovarian responders undergoing intracytoplasmic sperm injection cycles: an RCT. *Int J Reprod Biomed* 2017;15:101–108.
38. Edelmann RJ, Connolly KJ. Gender differences in response to infertility and infertility investigations: Real or illusory. *Br J Health Psychol* 2000; 5:365 – 375.
39. Eijkemans MJ, van Poppel F, Habbema DF, Smith KR, Leridon H, te Velde ER. Too old to have children? Lessons from natural fertility populations. *Hum Reprod*. 2014 Jun;29(6):1304-12.
40. ESHRE 2015 guidelines: Management of women with premature ovarian insufficiency, Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology, POI Guideline Development Group.
41. ESHRE 2020 guideline : Female fertility preservation, *Human Reproduction Open*, pp. 1–17, 2020 ;doi:10.1093/hropen/hoaa052.
42. ESHRE 2020 guideline: Ovarian stimulation for IVF/ICSI, The ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation, *Human Reproduction Open*, pp. 1–13, 2020 doi:10.1093/hropen/hoaa009.
43. EUROSTAT 2019, zdroj: <https://ec.europa.eu/eurostat>).
44. Farquhar C, Rombauts L, Kremer JA, et al. Oral contraceptive pill, progestogen or oestrogen pretreatment for ovarian stimulation protocols for women undergoing assisted reproductive techniques. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;5:Cd00610.
45. Faure AC, Viel JF, Bailly A, et al. Evolution of sperm quality in men living in the vicinity of a municipal solid waste incinerator possibly correlated with decreasing dioxins emission levels. *Andrologia*. 2014 Sep;46(7):744-52.
46. Fisher J, Wynter K, Hammarberg K, et al. Age, mode of conception, health service use and pregnancy health: a prospective cohort study of Australian women. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013;13:88.
47. Florian V, Drory Y. Mental Health Inventory (MHI)-Psychometric properties and normative data in the Israeli population. *Psychologia* 1990;2:26 –35.
48. Foresta C, Moro E, Ferlin A. Y chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis. *Endocr Rev*. 2001 Apr;22(2):226-39.
49. Franks S. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *Int J Obes (Lond)*. 2008 Jul;32(7):1035-41.
50. Freizinger M, Franko DL, Dacey M, et al. The prevalence of eating disorders in infertile women. *Fertil Steril* 2010;93:72 – 78.
51. Gameiro S, Boivin J, Dancet E, et al. ESHRE guideline: routine psychosocial care in infertility and medically assisted reproduction-a guide for fertility staff. *Hum Reprod*. 2015 Nov;30(11):2476-85.
52. Gameiro S, Boivin J, Peronace L, Verhaak CM. Why do patients discontinue fertility treatment? A systematic review of reasons and predictors of discontinuation in fertility treatment. *Hum Reprod Update* 2012; 18:652 – 669.
53. Gameiro S, Canavarro MC, Boivin J. Patient centred care in infertility health care: direct and indirect associations with wellbeing during treatment. *Patient Educ Couns* 2013a;93:646 – 654.
54. Gameiro S, van den Belt-Dusebout AW, Bleiker E, et al. Do children make you happier? Sustained child-wish and mental health in women 11 – 17 years after fertility treatment. *Hum Reprod* 2014;29:2238 – 2246.
55. Gameiro S, Verhaak CM, Kremer JA, Boivin J. Why we should talk about compliance with assisted reproductive technologies (ART): a systematic review and meta-analysis of ART compliance rates. *Hum Reprod Update* 2013b;19:124 – 135.
56. Gnath C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, et al. Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Hum Reprod*. 2005 May;20(5):1144-7.
57. Goldberg DP. *Manual of the General Health Questionnaire*. Windsor, UK: National Foundation for Educational Research, 1978.
58. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, et al. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr Rev*. 2015 Dec;36(6):E1-E150.
59. Gürhan N, Oflaz F, Atici D, et al. Effectiveness of nursing counseling on coping and depression in women undergoing in vitro fertilization. *Psychol Rep* 2007;100:365 – 374.
60. Hald F, Andersen AN, Rasmussen PE. Patients' attitudes to medical and psychosocial aspects of care in fertility clinics: findings from the Copenhagen Multi-centre Psychosocial Infertility (COMPI) Research Programme. *Hum Reprod* 2003;18:628 – 637.
61. Hammarberg K, Fisher JR, Wynter KH. Psychological and social aspects of pregnancy, childbirth and early parenting after assisted conception: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2008;14:395 – 414.
62. Handelsman DJ, Conway AJ, Boylan LM, Turtle JR. Young's syndrome. Obstructive azoospermia and chronic sinopulmonary infections. *N Engl J Med*. 1984 Jan 5;310(1):3-9.
63. Harbulák P, Borovský M, Petrenko M, a kol. Odporúčané postupy v liečbe neplodnosti. *Gynekol. prax* 2017; 15 (4): 221-227.
64. Harbulák P. a Behúňová Z. Liečba endometriózy u pacientok so sterilitou, *Slov. Gynec. Porod.* 22, 2015, s. 64-65.
65. Hart RJ. *Physiological Aspects of Female Fertility: Role of the Environment, Modern Lifestyle, and Genetics*. *Physiol Rev*. 2016 Jul;96(3):873-909.
66. Hjelmsstedt A, Collins A. Psychological functioning and predictors of father-infant relationship in IVF fathers and controls. *Scand J Caring Sci* 2008;22:72 – 78.
67. Holter H, Sandin-Bojo AK, Gejervall AL, et al. Quality of care in an IVF programme from a patient's perspective: development of a validated instrument. *Hum Reprod* 2014;29:534–547.
68. Hope N, Rombauts L. Can an educational DVD improve the acceptability of elective single embryo transfer? A randomized controlled study. *Fertil Steril* 2010;94:489 – 495.

69. Hrivnák M, Bartl I, Kubiš I, Obsitník V: Praktické odporúčanie pre manažment neplodného páru pre klinickú prax z pohľadu urológa/andrológa, 2017.
70. Chen Y, Yang T, Hao C, Zhao J. A retrospective study of letrozole treatment prior to human chorionic gonadotropin in women with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization at risk of ovarian hyperstimulation syndrome. *Med Sci Mon Int Med J Exp Clin Res* 2018;24:4248–4253.
71. Chen Y., Zhang Y., Hu M., et al. Timing of human chorionic gonadotropin (hCG) hormone administration in IVF/ICSI protocols using GnRH agonist or antagonists: a systematic review and metaanalysis. *Gynecol Endocrinol* 2014;30:431–437.
72. Chiaffarino F, Baldini MP, Scarduelli C, et al. Prevalence and incidence of depressive and anxious symptoms in couples undergoing assisted reproductive treatment in an Italian infertility department. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;158:235 – 241.
73. International Working Group of AAGL, ESGE, ESHRE and WES; Tomassetti C, Johnson NP, Petrozza J, Abrao MS, Einarsson JI, Horne AW, Lee TTM, Missmer S, Vermeulen N, Zondervan KT et al. An international terminology for endometriosis, 2021. *Hum Reprod Open* 2021;2021:hoab029. hoab029.
74. Jensen CFS, Østergren P, Dupree JM, et al. Varicocele and male infertility. *Nat Rev Urol.* 2017 Sep;14(9):523-533.
75. Jiang S, Kuang Y. Clomiphene citrate is associated with favorable cycle characteristics but impaired outcomes of obese women with polycystic ovarian syndrome undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Medicine* 2017;96:e7540.
76. Johansson M, Adolfsson A, Berg M, et al. Gender perspective on quality of life, comparisons between groups 4 – 5.5 years after unsuccessful or successful IVF treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89:683 – 691.
77. Johansson M, Adolfsson A, Berg M, et al. Quality of life for couples 4 – 5.5 years after unsuccessful IVF treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88:291 – 300.
78. Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H et al. European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update. *Eur Urol* 2012; 62 (2): 324–332.
79. Karatas JC, Barlow-Stewart K, Meiser B, et al. A prospective study assessing anxiety, depression and maternal-fetal attachment in women using PGD. *Hum Reprod* 2011; 26:148 – 156.
80. Karatas JC, Strong KA, Barlow-Stewart K, et al. Psychological impact of preimplantation genetic diagnosis: a review of the literature. *Reprod Biomed Online* 2010;20:83 – 91.
81. Kars M, Souverein PC, Herings RM, et al. Estimated age- and sex-specific incidence and prevalence of dopamine agonist-treated hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Aug;94(8):2729-34.
82. Khademi A, Alleyassin A, Aghahosseini M, et al. Pretreatment beck depression inventory score is an important predictor for post-treatment score in infertile patients: a before-after study. *BMC Psychiatry* 2005;5:25.
83. Klein B, Bhushan S, Gunther S, et al. (2020). Differential tissue-specific damage caused by bacterial epididymo-orchitis in the mouse. *Mol. Hum. Reprod.* 26 215–227.
84. Klonoff-Cohen H, Natarajan L, Klonoff E. Validation of a new scale for measuring Concerns of Women Undergoing Assisted Reproductive Technologies (CART). *J Health Psychol* 2007;12:352 – 356.
85. Klonoff-Cohen H, Natarajan L, Klonoff E. Validation of a new scale for measuring Concerns of Women Undergoing Assisted Reproductive Technologies (CART). *J Health Psychol* 2007;12:352–356.
86. Klonoff-Cohen H, Natarajan L, Marrs R, Yee B. Effects of female and male smoking on success rates of IVF and gamete intra-Fallopian transfer. *Hum Reprod* 2001;16:1382 – 1390.
87. Knoll N, Schwarzer R, Pfuller B, Kienle R. Transmission of depressive symptoms: a study with couples undergoing assisted-reproduction treatment. *Eur Psychologist* 2009;14:7 – 17.
88. Kumbak B, Atak IE, Attar R, et al. Psychologic influence of male factor infertility on men who are undergoing assisted reproductive treatment: a preliminary study in a Turkish population. *J Reprod Med* 2010;55:417 – 422.
89. Lambalk CB, Banga FR, Huime JA, et al. GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type. *Hum Reprod Update* 2017;23:560–579.
90. Lambertini, M., Moore, H.C.F., Leonard, R.C.F., et al. (2018) Gonadotropin-releasing hormone agonists during chemotherapy for preservation of ovarian function and fertility in premenopausal patients with early breast cancer: a systematic review and metaanalysis of individual patient-level data. *J.C.O.* 36, 1981–1990.
91. Landkroon AP, de Weerd S, van Vliet-Lachotzki E, Steegers EA. Validation of an internet questionnaire for risk assessment in preconception care. *Public Health Genomics* 2010;13:89 – 94.
92. Lee HS, Seo JT. Advances in surgical treatment of male infertility. *World J Mens Health.* 2012 Aug;30(2):108-13. doi: 10.5534/wjmh.2012.30.2.108. Epub 2012 Aug 31.
93. Lensen SF, Wilkinson J, Mol BWJ, et al. Individualised gonadotropin dose selection using markers of ovarian reserve for women undergoing IVF/ICSI. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews.* John Wiley & Sons, Ltd, 2017.
94. Lewis AM, Liu D, Stuart SP, Ryan G. Less depressed or less forthcoming? Self-report of depression symptoms in women preparing for in vitro fertilization. *Arch Womens Ment Health* 2013;16:87 – 92.
95. Lintsen AM, Verhaak CM, Eijkemans MJ, et al. Anxiety and depression have no influence on the cancellation and pregnancy rates of a first IVF or ICSI treatment. *Hum Reprod* 2009;24:1092 – 1098.
96. Lykeridou K, Gourounti K, Deltsidou A, et al. The impact of infertility diagnosis on psychological status of women undergoing fertility treatment. *J Reprod Infant Psychol* 2009;27:223 – 237.
97. Lykeridou K, Gourounti K, Sarantaki A, et al. Occupational social class, coping responses and infertility-related stress of women undergoing infertility treatment. *J Clin Nurs* 2011;20:1971–1980.
98. Madani T, Mohammadi Yeganeh L, Ezabadi Z, et al. Comparing the efficacy of urinary and recombinant hCG on oocyte/follicle ratio to trigger ovulation in women undergoing intracytoplasmic sperm injection cycles: a randomized controlled trial. *J Assist Reprod Genet* 2013;30:239–245.
99. Marklund A, Eloranta S, Wikander I, et al. (2020) Efficacy and safety of controlled ovarian stimulation using GnRH antagonist protocols for emergency fertility preservation in young women with breast cancer—a prospective nationwide Swedish multicenter study. *Hum Reprod.* 35(4), 929-938.
100. McMahon CA, Boivin J, Gibson FL, et al. Age at first birth, mode of conception and psychological wellbeing in pregnancy: findings from the parental age and transition to parenthood Australia (PATPA) study. *Hum Reprod* 2011;26:1389 – 1398.

101. Meacham RB, Hellerstein DK, Lipshultz LI. Evaluation and treatment of ejaculatory duct obstruction in the infertile male. *Fertil Steril*. 1993 Feb;59(2):393-7.
102. Merkin SS, Phy JL, Sites CK, Yang D. Environmental determinants of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2016 Jul;106(1):16-24.
103. Miller KD, Fidler-Benaoudia M, Keegan TH, Hipp HS, Jemal A, Siegel RL. Cancer statistics for adolescents and young adults, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020 Nov;70(6):443-459.
104. Montagnini HML, Blay SL, Novo NF, et al. Emotional states of couples undergoing in vitro fertilization. *Estudos de Psicologia* 2009;26:475 – 481.
105. Moran L, Tsagareli V, Norman R, Noakes M. Diet and IVF pilot study: short-term weight loss improves pregnancy rates in overweight/obese women undertaking IVF. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2011;51:455 – 459.
106. Mori A. Supporting stress management for women undergoing the early stages of fertility treatment: a cluster-randomized controlled trial. *Jpn J Nurs Sci* 2009;6:37 – 49.
107. Mourad SM, Hermens RP, Liefers J, et al. A multi-faceted strategy to improve the use of national fertility guidelines; a cluster-randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2011;26:817 – 826.
108. Mukherjee S, Sharma S, Chakravarty BN. Letrozole in a low-cost in vitro fertilization protocol in intracytoplasmic sperm injection cycles for male factor infertility: a randomized controlled trial. *J Hum Reprod Sci* 2012;5:170–174.
109. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS, FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COeIN) for causes of abnormal uterine bleeding in non-pregnant women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet*. Vol 113(1). Pages 3–13.
110. National Cancer Institute - Surveillance, Epidemiology and End Results Program, <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>. May 2017.
111. Nelen WL. ESHRE manual for guideline development. 2009, www.eshre.eu/guidelines (1 December 2014, date last accessed).
112. Newton CR, Sherrard W, Glavac I. The fertility problem inventory: measuring perceived infertility-related stress. *Fertil Steril* 1999;72:54 – 62.
113. Newton C, Feyles V, Asgary-Eden V. Effect of mood states and infertility stress on patients' attitudes toward embryo transfer and multiple.
114. Oates RD, Amos JA. The genetic basis of congenital bilateral absence of the vas deferens and cystic fibrosis. *J Androl*. 1994 Jan-Feb;15(1):1-8.
115. Panagopoulou E, Vedhara K, Gaintarzi C, Tarlatzis B. Emotionally expressive coping reduces pregnancy rates in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2006;86:672 – 677.
116. Peterson BD, Newton CR, Feingold T. Anxiety and sexual stress in men and women undergoing infertility treatment. *Fertil Steril* 2007;88:911 – 914.
117. Peterson BD, Newton CR, Rosen KH. Examining congruence between partners' perceived infertility-related stress and its relationship to marital adjustment and depression in infertile couples. *Fam Process* 2003;42:59 – 70.
118. Peterson BD, Pirritano M, Christensen U, Schmidt L. The impact of partner coping in couples experiencing infertility. *Hum Reprod* 2008;23:1128 – 1137.
119. Peterson BD, Sejbaek CS, Pirritano M, Schmidt L. Are severe depressive symptoms associated with infertility-related distress in individuals and their partners? *Hum Reprod* 2014;29:76 – 82.
120. Phillips SM, Padgett LS, Leisenring WM, et al. Survivors of childhood cancer in the United States: prevalence and burden of morbidity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015 Apr;24(4):653-63.
121. Pinborg A, Hougaard CO, Nyboe Andersen A, Molbo D, Schmidt L. Prospective longitudinal cohort study on cumulative 5-year delivery and adoption rates among 1338 couples initiating infertility treatment. *Hum Reprod* 2009;24:991 – 999.
122. Pook M, Krause W. Stress reduction in male infertility patients: a randomized, controlled trial. *Fertil Steril* 2005;83:68 – 73.
123. Pryor JP, Hendry WF. Ejaculatory duct obstruction in subfertile males: analysis of 87 patients. *Fertil Steril*. 1991 Oct;56(4):725-30.
124. Rana K., Thaper D., Vander H., Prabha V. (2018). *Pseudomonas aeruginosa*: a risk factor for fertility in male mice. *Reprod. Biol.* 18 450–455. [10.1016/j.repbio.2018.08.002](https://doi.org/10.1016/j.repbio.2018.08.002).
125. Redmon JB, Thomas W, Ma W, et al; Study for Future Families Research Group. Semen parameters in fertile US men: the Study for Future Families. *Andrology*. 2013 Nov;1(6):806-14.
126. Reis S, Xavier MR, Coelho R, Montenegro N. Psychological impact of single and multiple courses of assisted reproductive treatments in couples: a comparative study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;171:61 – 66.
127. Rodgers RJ, Reid GD, Koch J, et al. The safety and efficacy of controlled ovarian hyperstimulation for fertility preservation in women with early breast cancer: a systematic review. *Hum Reprod* 2017;32:1033–1045.
128. Romeo C, Santoro G. Free radicals in adolescent varicocele testis. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:912878. doi: 10.1155/2014/912878. Epub 2014 Dec 14.
129. Ryan M. Using conjoint analysis to take account of patient preferences and go beyond health outcomes: an application to in vitro fertilisation. *Soc Sci Med* 1999;48:535 – 546.
130. Sadeghi-Nejad H, Farrokhi F. Genetics of azoospermia: current knowledge, clinical implications, and future directions. Part II: Y chromosome microdeletions. *Urol J*. 2007 Fall;4(4):192-206.
131. Salvatore P, Gariboldi S, Offidani A, et al. Psychopathology, personality, and marital relationship in patients undergoing in vitro fertilization procedures. *Fertil Steril* 2001;75:1119 – 1125.
132. Savant A, Lyman B, Bojanowski C, Upadia J. Cystic Fibrosis. 2001 Mar 26 [updated 2022 Nov 10]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022.
133. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. EH, 8 – 10 Hillside Crescent, Edinburgh EH7 5EA. www.sign.ac.uk. 2010 (1 December 2014, date last accessed).
134. Seher T, Thiering E, Al Azemi M, et al. Is parental consanguinity associated with reduced ovarian reserve? *Reprod Biomed Online*. 2015 Sep;31(3):427-33.
135. Senra JC, Roque M, Talim MCT, et al. (2018) Gonadotropin-releasing hormone agonists for ovarian protection during cancer chemotherapy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* 51,77–86.

136. Sexton MB, Byrd MR, O'Donohue WT, Jacobs NN. Web-based treatment for infertility-related psychological distress. *Arch Womens Ment Health* 2010;13:347 – 358.
137. Shindel AW, Nelson CJ, Naughton CK, et al. Sexual function and quality of life in the male partner of infertile couples: prevalence and correlates of dysfunction. *J Urol* 2008;179:1056 – 1059.
138. Shu-Hsin L. Effects of using a nursing crisis intervention program on psychosocial responses and coping strategies of infertile women during in vitro fertilization. *J Nurs Res* 2003;11:197 – 208.
139. Schilling K, Toth B, Rosner S, et al. Prevalence of behaviour-related fertility disorders in a clinical sample: results of a pilot study. *Arch Gynecol Obstet*. 2012 Nov;286(5):1307-14.
140. Schmidt L. Should men and women be encouraged to start childbearing at a younger age? *Expert Rev. Obstet. Gynecol.* 5 (2010) 145–147.
141. Schmidt L, Holstein BE, Boivin J, et al. Patients' attitudes to medical and psychosocial aspects of care in fertility clinics: findings from the Copenhagen Multi-centre Psychosocial Infertility (COMPI) Research Programme. *Hum Reprod*. 2003 Mar;18(3):628-37.
142. Schrijver I. Mutation distribution in expanded screening for cystic fibrosis: making up the balance in a context of ethnic diversity. *Clin Chem*. 2011 Jun;57(6):799-801.
143. Sifakis S, Androutsopoulos VP, Tsatsakis AM, Spandidos DA. Human exposure to endocrine disrupting chemicals: effects on the male and female reproductive systems. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2017 Apr;51:56-70.
144. Slade P, Emery J, Lieberman BA. A prospective, longitudinal study of emotions and relationships in in-vitro fertilization treatment. *Hum Reprod* 1997;12:183 – 190.
145. Sterrenburg MD, Veltman-Verhulst SM, Eijkemans MJ, et al. Clinical outcomes in relation to the daily dose of recombinant follicle-stimulating hormone for ovarian stimulation in in vitro fertilization in presumed normal responders younger than 39 years: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011;17:184–196.
146. Stevens JS, Criss AK. Pathogenesis of *Neisseria gonorrhoeae* in the female reproductive tract: neutrophilic host response, sustained infection, and clinical sequelae. *Curr Opin Hematol*. 2018 Jan;25(1):13-21.
147. Stewart L, Hamilton M, McTavish A, Fitzmaurice A, Graham W. Randomized controlled trial comparing couple satisfaction with appointment and telephone follow-up consultation after unsuccessful IVF/ICSI treatment. *Hum Fertil (Camb)* 2001;4:249 – 255.
148. Stoltenberg C. Commentary: Of the same blood. *Int J Epidemiol*. 2009 Dec;38(6):1442-7.
149. Swan SH, Elkin EP, Fenster L. The question of declining sperm density revisited: an analysis of 101 studies published 1934-1996. *Environ Health Perspect*. 2000 Oct;108(10):961-6.
150. Sydsjo G, Ekholm K, Wadsby M, Kjellberg S, Sydsjo A. Relationships in couples after failed IVF treatment: a prospective follow-up study. *Hum Reprod* 2005;20:1952 – 1957.
151. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017 Jun;96(6):659-667.
152. Tersigni C, Castellani R, de Waure C, et al. Celiac disease and reproductive disorders: meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms. *Hum Reprod Update*. 2014 Jul-Aug;20(4):582-93.
153. Tuil WS, Verhaak CM, Braat DD, et al. Empowering patients undergoing in vitro fertilization by providing Internet access to medical data. *Fertil Steril* 2007;88:361 – 368.
154. Turki RF, Assidi M, Banni HA, et al. Associations of recurrent miscarriages with chromosomal abnormalities, thrombophilia allelic polymorphisms and/or consanguinity in Saudi Arabia. *BMC Med Genet*. 2016 Oct 10;17(Suppl 1):69.
155. Turner K, Reynolds-May MF, Zitek EM, Tisdale RL, Carlisle AB, Westphal LM. Stress and anxiety scores in first and repeat IVF cycles: a pilot study. *PloS one* 2013;8:e63743.
156. United Nations, D.E.S.A., Population Division, World Population Prospects: The 2012 Revision. United Nations. New York, 2013: p. Paper No. ESA/PP.228.
157. Van den Broeck U, D'Hooghe T, Enzlin P, Demyttenaere K. Predictors of psychological distress in patients starting IVF treatment: infertility- specific versus general psychological characteristics. *Hum Reprod* 2010; 25:1471 – 1480.
158. Vander Borcht M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem*. 2018 Dec;62:2-10. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012.
159. Van der Linden M., Buckingham K., Farquhar C., et al. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;Cd009154.
160. Van Dongen AJ, Kremer JA, Van Sluisveld N, Verhaak CM, Nelen WL. Feasibility of screening patients for emotional risk factors before in vitro fertilization in daily clinical practice: a process evaluation. *Hum Reprod* 2012;27:3493 – 3501.
161. van Empel IW, Aarts JW, Cohlen BJ, Huppelschoten DA, Laven JS, Nelen WL, Kremer JA. Measuring patient-centredness, the neglected outcome in fertility care: a random multicentre validation study. *Hum Reprod* 2010;25:2516 – 2526.
162. van Empel IW, Aarts JW, Cohlen BJ, et al. Measuring patient-centredness, the neglected outcome in fertility care: a random multicentre validation study. *Hum Reprod* 2010;25:2516 –2526.
163. van Empel IW, Dancet EA, Koolman XH, et al. Physicians underestimate the importance of patient-centredness to patients: a discrete choice experiment in fertility care. *Hum Reprod* 2011;26:584 – 593.
164. Van Wely M., Kwan I., Burt A.L., et al. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;Cd005354.
165. van Zyl C, van Dyk AC, Niemandt C. The embryologist as counsellor during assisted reproduction procedures. *Reprod Biomed Online* 2005;11:545– 551.
166. Verhaak CM, Smeenk JM, Eugster A, et al. Stress and marital satisfaction among women before and after their first cycle of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2001 Sep;76(3):525-31.
167. Verhaak CM, Lintsen AM, Evers AW, Braat DD. Who is at risk of emotional problems and how do you know? Screening of women going for IVF treatment. *Hum Reprod* 2010;25:1234 –1240.
168. Verhaak CM, Smeenk JM, Evers AW, Kremer JA, et al. Women's emotional adjustment to IVF: a systematic review of 25 years of research. *Hum Reprod Update* 2007a;13:27 – 36.
169. Verhaak CM, Smeenk JM, Evers AW, et al. Predicting emotional response to unsuccessful fertility treatment: a prospective study. *J Behav Med* 2005b;28:181 – 190.

170. Verhaak CM, Smeenk JM, Nahuis MJ, et al. Long-term psychological adjustment to IVF/ICSI treatment in women. *Hum Reprod* 2007b;22:305 – 308.
171. Verhaak CM, Smeenk JM, van Minnen A, et al. A longitudinal, prospective study on emotional adjustment before, during and after consecutive fertility treatment cycles. *Hum Reprod* 2005a; 20:2253 – 2260.
172. Vilska S, Unkila-Kallio L, Punamaki RL, et al. Mental health of mothers and fathers of twins conceived via assisted reproduction treatment: a 1-year prospective study. *Hum Reprod* 2009;24:367 – 377.
173. Volgsten H, Skoog Svanberg A, Ekselius L, et al. Prevalence of psychiatric disorders in infertile women and men undergoing in vitro fertilization treatment. *Hum Reprod* 2008; 23:2056 – 2063.
174. Volgsten H, Skoog Svanberg A, Ekselius L, et al. Risk factors for psychiatric disorders in infertile women and men undergoing in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril* 2010; 93:1088 – 1096.
175. Wischmann T, Korge K, Scherg H, et al. A 10-year follow-up study of psychosocial factors affecting couples after infertility treatment. *Hum Reprod* 2012;27:3226 – 3232.
176. Woodhall SC, Gorwitz RJ, Migchelsen SJ, et al. Advancing the public health applications of Chlamydia trachomatis serology. *Lancet Infect Dis*. 2018 Dec;18(12):e399-e407.
177. Yli-Kuha AN, Gissler M, Klemetti R, et al. Psychiatric disorders leading to hospitalization before and after infertility treatments. *Hum Reprod* 2010;25:2018 – 2023.
178. Youssef MA, Abou-Setta AM, Lam WS. Recombinant versus urinary human chorionic gonadotrophin for final oocyte maturation triggering in IVF and ICSI cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4: Cd003719.
179. Youssef MA, Van der Veen F, Al-Inany HG, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering antagonist-assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;Cd008046.
180. Zaig I, Azem F, Schreiber S, et al. Psychological response and cortisol reactivity to in vitro fertilization treatment in women with a lifetime anxiety or unipolar mood disorder diagnosis. *J Clin Psychiatry* 2013;74:386 – 392.
181. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertil Steril*. 2017 Sep;108(3):393-406.
182. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1983;67:361 –370.
183. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2020 Mar 26;382(13):1244-1256.

Poznámka:

Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k prevencii a diagnostike ako uvádza tento štandardný postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity alebo liečba, teda prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília.

Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Účinnosť

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť od 1. júna 2023.

Michal Palkovič
minister zdravotníctva