

Péče o pár s poruchou plodnosti v ordinaci gynekologa

Aleš Sobek jr., Aleš Sobek
Fertimed, Olomouc/Polanka nad Odrou

Korespondenční adresa: MUDr. Aleš Sobek, Boleslavova 2, Olomouc, 77900
Tel./Fax.: +420 585 221 292, e-mail: sobek@fertimed.cz

Publikováno: 21. 12. 2010 Přijato: 10. 9. 2010 Akceptováno: 1. 11. 2010
Actual Gyn 2010, 2, 26-31 ISSN 1803-9588 © 2009, Aprofema s.r.o.
Článek lze stáhnout z www.actualgyn.com



Citujte tento článek jako: Sobek A Jr, Sobek A. Péče o pár s poruchou plodnosti v ordinaci gynekologa. Actual Gyn. 2010;2:26-31

MEDICAL CARE OF INFERTILE PATIENTS IN THE AMBULANCE OF A GYNAECOLOGIST

Review article

Abstract

Infertility is defined as the inability to conceive with the period of twelve months of regular sexual intercourse. There are 15–20 % couples in reproductive age affected. Men and women are equally responsible for about 40% of cases respectively. The aim of the article is to summarize the basic knowledge about infertility diagnostics and treatment for purpose of an ambulant gynaecologist.

Key words:

infertility, gynaecological ambulance, diagnostics, treatment, sperm examination, hormon

Přehledový článek

Abstrakt

O poruše plodnosti mluvíme tehdy, pokud k otěhotnění nedojde po 12 měsících nechráněného pohlavního styku. Poruchou plodnosti trpí 15–20 % párů v reprodukčním věku. Vzhledem k tomu, že problémy s plodností páru většinou řeší nejprve ženy, bývá obvodní gynekolog prvním, kdo se problémy neplodného páru zabývá. Cílem práce je podat souhrnné informace o diagnostice a léčbě poruch plodnosti, a to jak v centru asistované reprodukce, tak zejména v ambulanci obvodního gynekologa, pro kterého je tento článek určen především.

Klíčová slova:

neplodnost, gynekologická ambulance, diagnostika, léčba, spermogram, hormony

Poruchou plodnosti trpí 15–20 % párů v reprodukčním věku. Ve 40 % případů jde o poruchu na straně muže, ve 40 % na straně ženy a asi ve 20 % se na neplodnosti podílejí oba partneři. O poruše plodnosti mluvíme tehdy, pokud k otěhotnění nedojde po 12 měsících nechráněného styku.

Ve většině případů je iniciátorem žádosti o vyšetření a léčbu žena, která se obrátí na svého gynekologa, jen zřídka bývá první kontakt iniciován mužem v ordinaci urologa. Na oba partnery je vždy nutno pohlížet jako na ucelenou jednotku a do vyšetření a léčebné péče zahrnout oba současně.

A. Základem péče a prvním krokem je, stejně jako v jiných odbornostech, anamnéza.

AA. Gynekologická anamnéza:

Gynekologickou anamnézu odebíráme vždy pouze v přítomnosti ženy. Získáme tak často i informace, které by žena před současným partnerem probírat nechtěla.

Nepravidelnosti menstruačního cyklu vyvolávají podezření na špatnou funkci hypofýzy či ovarii. Jejich výskyt po vysazení hormonální antikoncepce lze přičítat spíše maskování preexistující hormonální poruchy, než tím, že pravidelné užívání hormonů poruchu způsobilo.

Porody (hmotnost a délka dětí, způsob ukončení, patologie v těhotenství), potraty (týden, příčiny výšších potratů) a event. projevy infekcí v souvislosti s těhotenstvím a po jeho ukončení nám poskytnou informaci o stavu dělohy a vejcovodů a mohou být důvodem k jejich včasnému vyšetření. Výrazné patologie musí vést k zamyšlení, zdali je vhodné, aby žena další těhotenství podstupovala. Léčbou na sebe bere lékař zodpovědnost, která je zcela jiná než zodpovědnost za těhotenství spontánně vzniklé. U závažných celkových onemocnění (diabetes, hypertenze, poruchy funkce ledvin a srdce a další) je nutné vyžádat posouzení specialisty.

Extrauterinní gravidity v anamnéze a způsob jejich řešení. V souvislosti s tímto se nabízí otázka, zdali jsou v éře IVF stále indikovány paliativní výkony. Ty na jednu stranu zachovávají vejcovod a možnost spontánního otěhotnění, na druhou stranu ale zvyšují riziko opětovné implantace plodu mimo dělohu a tím i riziko dalšího operativního zákroku.

Ptáme se rovněž na **operace na děloze** a časový odstup od těchto operací, na **záněty malé pánve** a jejich léčbu. V případě častých zánětů zařazujeme diagnostiku průchodnosti vejcovodů na přední místo v algoritmu vyšetření páru.

U obou partnerů pátráme po **poruchách plodnosti** u nich samých i v nejbližší rodině (vrozené vývojové vady, potraty, vícečetná těhotenství, léčba neplodnosti). Ty mohou být indikací ke genetickému vyšetření páru.

AB. Negynekologická anamnéza:

Nejdůležitějším údajem je **věk ženy** (1, 2). Biologicky je ideální věk pro otěhotnění 24 let (maximální kvalita vaječných buněk a funkce vaječnic). Za optimální však považujeme rozmezí 26–32 let, kdy je ještě kvalita vaječných buněk dobrá, ale žena je již většinou ekonomicky i sociálně vyspělejší. Při odkladu snahy o otěhotnění je nutno mít na zřeteli, že u cca 10 % žen ve věku 32 let již můžeme pozorovat známky předčas-

ného selhávání vaječnic (3). Od 35 let věku již dochází k rychlému snížení funkce ovarii a po 40. roce věku produkují ovaria kvalitní oocyty jen ojediněle. Obavy o předčasné selhávání vaječnic musíme mít u všech **autoimunitních chorob** jako jsou poruchy štítné žlázy, Crohnova choroba, astma (4), dále u **kuřáček** (5), u **poruch menstruačního cyklu**, u **obezity i nízké tělesné hmotnosti** (6).

U obou partnerů pátráme po **závažných onemocněních** u nich samých i v nejbližší rodině. Ty mohou být indikací ke specializovanému vyšetření, a to převážně u ženy (kardiologické, urologické, neurologické, psychiatrické atd.). Ošetřující lékař by měl při léčbě brát vždy ohled na zdravotní rizika, která pro matku případné těhotenství přinese. K otěhotnění bychom měli pomáhat jen těm ženám, u kterých je dobrá prognóza narození zdravého dítěte a které nebudou případným těhotenstvím výrazně ohroženy.

B. Vlastní diagnostika příčin neplodnosti páru:

1. Vyšetření partnera – spermioqram – je prvním a nejjednodušším krokem. V současné době přichází v platnost V. edice WHO manuálu z roku 2010.

Při srovnání hodnot spermioqramu publikovaných v III. (7) a V. edici WHO manuálu (8), je zřejmé, že opět došlo k poklesu průměrného počtu spermií u fertálních mužů, které je dle WHO posuzováno jako hranice normy (**tabulka 1**). V. edice používá jiná kritéria hodnocení pohyblivosti spermií (PR progresivní pohyblivost = dřívější a+b, NP neprogresivní pohyblivost = dřívější c a IM nepohyblivé spermie=dříve d). Tento krok se nezdá být šťastný, neboť mnoho našich laboratoří stále ještě nepracuje dle WHO doporučení a bude tak velmi obtížné přejít plošně na novou klasifikaci. I přes tyto „zmatky“ je patrné, že se nároky na celkovou pohyblivost snížily. V oddílu hodnocení morfologie spermií jde především o širší zavádění „striktní“ metody hodnocení (9, 10).

Součástí vyšetření spermií může být na některých pracovištích i stanovení protilátek, přímo vázaných na spermie (**MAR – mixed antiglobulin test**). Zde je korelace s klinickými projevy více prokazatelná, oproti stanovení cirkulujících protilátek v séru muže a ženy, v ejakulátu nebo v cervikálním sekretu.

V **tabulce 1** jsou uvedeny pouze hodnoty základních vyšetřovaných parametrů a na jejich základě i zjednodušený návrh léčby. Pro názornost uvádíme i hodnoty platné od roku 1992 do roku 2010.

Pokud je to možné, doporučujeme obracet se s vyšetřením spermioqramu na nejbližší CAR (centrum asistované reprodukce). Laboratoř CAR má více zkušeností a nález je většinou doplněn i rozmezím hodnot a klinickým závěrem. Počet spermií a celková pohyblivost jsou dostačující pro prvotní posouzení plodnosti muže a doporučení léčebného postupu (**tabulka 1**).

2. Velmi jednoduchým vyšetřením je tzv. postkoitální test. Jeho výsledky nám poskytnou klinicky ucelené informace o přežívání spermií v cervikálním hlenu. Jeho výsledky jsou ovlivňovány kvalitou hlenu, imunologickým konfliktem s protilátkami v hlenu nebo na povrchu spermií, počtem, pohyblivostí a přežíváním spermií. Podmínkou je načasování na období jeho optimální kvality, což je nejčastěji v ovulaci. U hyperestrogenní anovulace lze test provést kdykoli v období hojného hlenu

Tabulka 1 Základní hodnoty vyšetření spermioqramu

	Norma 2010	Norma 1992	Snížení/Zvýšení	Doporučený postup
Počet spermií	15 mil/ml	20 mil/ml	oligospermie azoospermie	15-20 mil → časovaný styk 10-15 mil → IUI v CAR 5-10 mil → IVF/ICSI - CAR 0,1- 5 mil → ICSI v CAR 0 -TESE → CAR
Pohyblivost	40 % (progresivní+neprogresivní) 32 % (progresivní)	75 % (a,b,c) 50 % progresivní (a,b) 25 % kvalitní progresivní (a)	asthenospermie	IUI → CAR
Morfologie	4 % (striktní)	30 %	teratospermie	CAR → genetika, ICSI
Leukocyty	1 mil/ml	1 mil/ml	pyospermie	urolog, kultivace, ATB
Objem	1,5 ml	1,5 ml	snížení = hypovolémie zvýšení = infekce?	urolog (retrográdní ejakulace, obstrukce)
MAR test	< 50 % pohyblivých spermií s navázanými protilátkami	< 10 % pohyblivých spermií s navázanými protilátkami	autoimunitní poškození spermií	CAR → IUI, ICSI

s dostatečnou tažností. Dle WHO je doba odběru hlenu doporučována 3–6 hodin po styku, vyšetření ale lze provést i za delší dobu (po styku předchozího dne). Pokud najdeme více než 5 dobře pohyblivých spermií na zorné pole mikroskopu (200x zvětšení), můžeme vyloučit imunologický konflikt obou partnerů i nízkou kvalitu spermií. Odběr cervikálního hlenu lze provést pupečnickovou cévkou pro novorozence. Vyšetření je však lépe přenechat CAR.

3. Urologické vyšetření muže indikujeme při poruše spermiogenezy. Urolog musí vyloučit varikokélu, která zvyšováním teploty varlete snižuje produkci kvalitních spermií. Příčinou snížené produkce spermií však bohužel mohou být také nádory varlete a nadvarlete nebo systémová onemocnění.

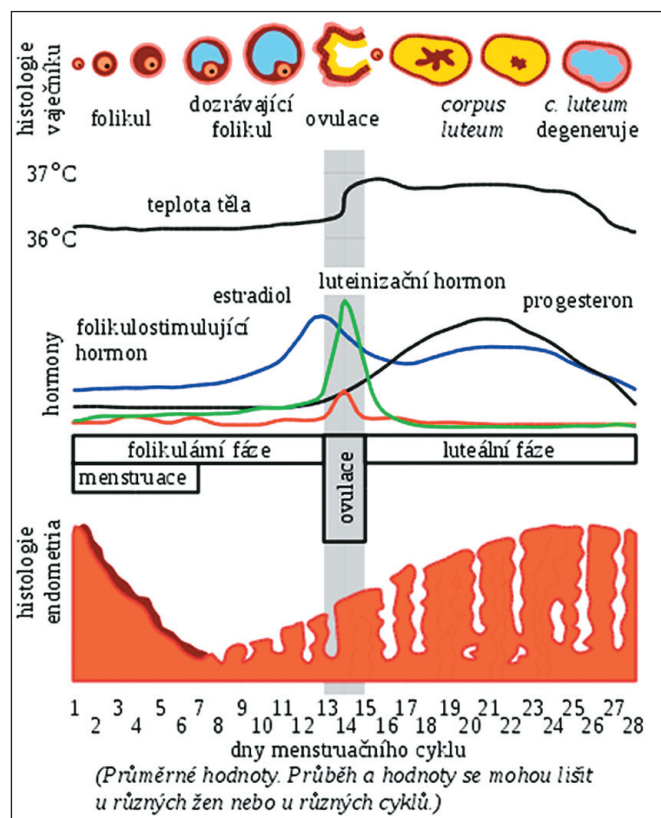
4. Genetické vyšetření páru indikuje většinou až specializované centrum. Mezi nejčastější nálezy u mužů patří výskyt mozaik nebo „čistě“ formy Klinefelterova syndromu (47 XYY), cystické fibrozy (heterozygotů – CAVD – congenital absence of vas deference), DAZ (deleted in azoospermia) faktoru. U žen je nepříliš vzácným nálezem asymptomatická mozaika Turnerova syndromu (45X0/46XX) nebo jiné mozaiky numerických poruch gonozomů (45X0/46XX/47XXY). Některá centra asistované reprodukce mají vlastní genetická oddělení specializovaná na reprodukci.

5. Gynekologické a ultrazukové vyšetření ženy dokáže odhalit:

- poruchy vývoje pochvy, dělohy a vaječnicků
- vývoj folikulu, ovulaci, vývoj žlutého tělíska (CAVE, vaječnický se ve své funkci pravidelně nestřídají a oocyt může do dělohy docestovat i kontralaterálním vejcovodem)
- hydrosalpingy (jen část tub s kompletní periferní okluzí je v době vyšetření naplněna tekutinou, její nepřítomnost nevylučuje hydrosalpinx)
- endometriózu (ložiska >10 mm) převážná většina viditelných ložisek je v ovariální tkáni, miliární endometriózu nelze UZ vyloučit
- vaječnický s poruchou funkce typu PCOS (polycystic ovarian syndrom) a nádory
- výskyt myomů a polypů a jejich vztah k endometriu
- vývoj endometria (hypoechoogenní v proliferaci, hyperchoogenní v sekreci, za minimální výšku pro implantaci je považováno 7 mm)
- zapomenuté intrauterinní tělísko či jeho část

i. AFC (antral follicular count) při menstruaci může zpřesnit stanovení ovariální rezervy – jednoduché vyšetření, které je málo využíváno a vyžaduje jistou zkušenost se sledováním folikulárního vývoje.

6. Hormonální vyšetření ženy provádíme 2.-5. den menstruačního cyklu (**tabulka 2**), tedy za bazálních podmínek, před fyziologickým vzrůstem hormonálních hladin. Vyšetření prolaktinu (PRL), antimüllerian hormonu (AMH) a testosteronu (Te) lze provádět kdykoli, vyšetření progesteronu je nutno provádět v sekreční fázi cyklu. Jeho hodnota potvrzuje či vylučuje ovulaci v tomto jediném cyklu. Stanovení peak LH (event. FSH, E2) je vhodný pro potvrzení ovulace. Jeho stanovení je nenáročné (komerčně dostupné močové testy), ale pro nutnost několikanásobného vyšetření v periovulačním období je v praxi málo využíváno (**graf 1**).

**Graf 1** Změny hormonálních hladin v ovulačním cyklu

Tabulka 2 Vyšetření hormonů a klinická doporučení

Hormon	Rozmezí	Diagnóza při vyšší hladině/léčba	Diagnóza při nižší hladině/léčba	Doporučení
FSH	2,0-10 (IU/ml)	předčasné selhání vaječnicků/stimulace IVF – transfer cytoplasmy – darované oocyty	hypogonadotropní stav/stimulace IUI-IVF	ad CAR
LH	0,5-10 (IU/ml)	PCOS	hypogonadotropní stav/stimulace IUI-IVF	ad CAR
LH/FSH	< 2	PCOS/ stimulace IVF		ad CAR
PRL	2,8-29,2 ng/l 59-619 mIU/l	hyperprolaktinémie		antiprolaktinemika, perimetr, CT hypofýzy
Te	1,0-3,0 nmol/l	hyperandrogenní stav		ad CAR
E2		závislé na věku	závislé na věku	
AMH	1-5 ng/ml 14,3 – 48,6 pmol/l	PCO < 1,1 ng/ml...vysoké riziko selhání IVF (zrušení cyklu pro malou odpověď ovarií)	předčasné selhání vaječnicků > 7 ng/ml...(vysoké riziko zrušení cyklu pro OHSS)	ad CAR
DHEAS	51-321 µg/dl	hyperandrogenní stav		ad CAR
Chlamydie-protilátky	pozitivní			přímá detekce chlamydií, ATB, vyšetření průchodnosti tub

Tabulka 3 WHO klasifikace poruch menstruačního cyklu

Skupina	Diagnóza	Testy	Popis
I	Hypothalamicko – hypofyzární selhání (hypogonadotropní hypogonadismus)	nízké FSH, LH, E2, norm. PRL	amenoroe
II	Hypothalamicko – hypofyzární dysfunkce (normogonadotropní anovulace)	nízké E2, norm PRL, FSH, LH	různé poruchy menstruačního cyklu
III	Selhání vaječnicků (hypergonadotropní hypogonadismus)	vysoké FSH, norm PRL	amenoroe
IV	Vrozené nebo získané poruchy pohlavního ústrojí	negat. estrogenový test	amenoroe
V	Neploďné ženy s hyperprolaktinemií a prokázaným tumorózním nebo zánětlivým procesem v hypothalamo-hypofyzární oblasti	vysoký PRL, CT, rtg nález	různé poruchy menstruačního cyklu
VI	Neploďné ženy s hyperprolaktinemií bez prokázaného tumorózního nebo zánětlivého procesu v hypothalamo-hypofyzární oblasti	vysoký PRL	různé poruchy menstruačního cyklu
VII	Nemenstrující ženy bez zvýšené hladiny prolaktinu a prokázané tumorózní nebo zánětlivé léze hypotalamu nebo hypofýzy	norm. PRL, FSH, nízké E2	amenoroe

Antimüllerian hormone (AMH) je nový marker činnosti vaječnicků produkovaný granulosoými buňkami preantrálních a malých antrálních folikulů. Jeho hladiny jsou v přímé korelaci s počtem antrálních folikulů. Jsou charakterizovány stabilním poklesem směrem k menopauze, bez výkyvů v průběhu menstruačního cyklu. V budoucnosti by se AMH mohl stát rutinním screeningovým markerem snížené ovariální činnosti s jehož pomocí bychom byli schopni odhadnout ovariální rezervy i úspěch stimulace ovarií.

Doporučeno je i vyšetření funkce štítné žlázy, těžké poruchy, které by měly významný vliv na fertilitu, v naší populaci však naštěstí již nevidáme. Záchyt protilátek proti chlamydiím je indikací k přímému stanovení chlamydií v cervikálním sekretu a k vyšetření stavu vejcovodů. Pozitivní průkaz chlamydií je indikací k ATB léčbě.

7. Vyšetření průchodnosti vejcovodů u žen s pozitivní zánětlivou anamnézou je možné ponechat na CAR nebo odeslat ženu dle svých možností na:

a. HSG – hysterosalpingografie. Klasické vyšetření, které bylo dříve možné provést na každém RTG pracovišti. Vyšetření se nyní neprávem provádí málo a pro malé zkušenosti gynekologa, aplikujícího kontrastní látku nevhodným způsobem, je mnohdy málo instruktivní. Je jedinou možností, jak prokázat endosalpingozu.

b. Ultrazvuková hysterosalpingografie je pro velmi omezenou schopnost zobrazit průchodnost vejcovodů prováděna minimálně (11)

c. UTHL – ultrazvukově asistovaná transvaginální hydrolaparoskopie (12, 13) a **THL – transvaginální hydrolaparoskopie** (14). Jde o ambulantní metody s velkým diagnostickým potenciálem a minimálním rizikem pro pacientku. Přístup do dutiny břišní je veden přes zadní klenbu poševní a vyšetření vejcovodů je prováděno v tekutině, která je do Douglasova-

prostoru (CD) instilována při předchozí hysteroskopii (UTHL) nebo po punkci CD (UHTL/THL). Metoda je prováděna na ambulantní bázi a svou zátěží pro pacientku je zcela srovnatelná s drobnými gynekologickými výkony (revize dutiny děložní, HSK). Výhodou UTHL je i použití levného instrumentaria na jedno použití a průběžná kontrola výkonu ultrazvukem, který dobře zobrazuje volnou tekutinu v Douglasově prostoru.

d. LSK – klasická diagnostická nebo **operativní laparoskopie**. Operativní LSK indikujeme v případě podezření na tubární faktor, endometriózu, myomy či rudimentární roh děložní. Je velmi vhodné, aby informovaný souhlas před operačním zákrokem obsahoval i souhlas pacientky s případnými odstraněním poškozených vejcovodů. Pro asymptomatickou pacientku je vhodnější podstoupit HSG nebo UTHL/THL a v případě nutnosti následně operační LSK, než diagnostickou LSK jako první krok a následně, po podepsání souhlasu, operační LSK.

e. HSK – hysteroskopie je součástí každé UTHL/THL a měla by být součástí i LSK při poruchách plodnosti. Samostatně ji indikujeme při nálezu polypů a nepravdělného krvácení.

Diagnostiko-léčebný pohovor s párem

Doporučujeme provést sdělení základních výsledků (anamnéza, UZ a gynekologické vyšetření, spermio-gram, základní hormonální vyšetření) a návrh dalších diagnostických a léčebných postupů oběma partnerům. Získáme tím důvěru i muže a usnadníme ženě rozhodnutí, které je takto činěno oběma partnery. V rozhovoru musíme zhodnotit hlavně **vliv věku**. Při věku ženy přesahujícím 35 let je vhodné ihned pár odeslat do CAR, u žen mladších 20 let je k zamyšlení, zdali, při kvalitních spermiiích, nezačít několika měsíci měření bazálních tělesných teplot a časováním styku.

Velké možnosti má ošetřující lékař v doporučení vhodného typu chování a návyků. Je nutné podat informace, že **kouření** snižuje kvalitu jak vaječných buněk, tak i spermiií. Pravděpodobnost otěhotnění je snížena o 30 % a procento potratů je zvýšeno 3–5x. Výrazná nadváha a **obezita**, stejně jako **podvýživa**, snižuje kvalitu gamet. Úprava hmotnosti je velmi vhodná i vzhledem k omezení těhotenských komplikací (těhotenský diabetes, hypertenze, pozdní gestóza, předčasný porod, hypotrofie plodu atd.). Při návrhu opatření (odvykání kouření, redukční dieta) musíme vzít opět v úvahu věk (nepodmiňovat odeslání do CAR váhovým úbytkem v 39 letech) i psychický stav páru, který nemusí být úměrný věku. Někdy je psychika ženy velmi zatížena každým dalším cyklem bez otěhotnění a tlakem okolí, takže oddalování léčebných postupů by mohlo ještě více zhoršit její psychický stav a tím následně i činnost vaječnic.

Výsledky je nutno sdělovat citlivě (hlavně u špatného stavu spermiií) a mnohdy je vhodné možnosti jen naznačit (použití spermiií dárců či vaječných buněk dárkyň) a ponechat další informování na CAR.

Léčba v ordinaci ambulantního gynekologa je možná, ale není nezbytně nutné ji páru nabídnout. Je možné ji přenechat specializovanému centru.

Léčebné možnosti standardní gynekologické ambulance

1. Časování styku provádíme nejlépe ultrazvukovou predikcí ovulace. K ovulaci dochází při průměru dominantního folikulu 20–22 mm s možnými drobnými individuálními odchylkami. Kvalitní folikul LH rychlostí 2 mm denně. Predikce ovulace detekcí LH pomocí močových testů je problematická, nepřesná a drahá.

2. Stimulace vaječniců. Pro stimulaci používáme antiestrogeny (clomifen citrát: Clostilbegyt[®], Clomhexal[®]) nebo Tamoxifen[®] od 3. nebo 5. dne cyklu po dobu 5 dní v dávce 1–3 tabletky denně. Je vhodné provádět ultrazvukové sledování růstu folikulu a správně načasovat ovulaci (Pregnyl[®] 5000 IU im) při dosažení ovulačního průměru (20 mm).

3. Podpora sekreční fáze endometria. Činnost žlutého tělíska lze po ovulaci podpořit aplikací HCG (Pregnyl[®]). Kvalitu endometria po dobu celé sekreční fáze zlepšuje gestageny (Utrogestan[®], Agolutin[®])

4. Příprava sliznice pro přenos embrya. V některých případech (transfer darovaného nebo zamraženého embrya či embrya z darovaných oocytů) je mnohdy nutné připravit pouze sliznici děložní bez vazby na ovulaci. Docílíme toho aplikací estrogenů od začátku cyklu ve vzestupných dávkách 4–10 mg denně, které po dosažení kvalitní sliznice (>7 mm) doplňujeme aplikací progesteronu v dávce 600 mg denně. Tuto léčbu je nezbytné ponechat až do plného převzetí hormonální produkce placentou, což je v 10.–12. týdnu těhotenství. Předčasné ukončení aplikace hormonů vede k potratu. V případě špinění je nutno dávku estrogenů ihned zvýšit.

5. Léčba hyperprolaktinémie (Bromocriptin: Medocryptine[®], Parlodel[®], Kabergolin: Cabera[®], Dostinex[®], Quinagolid: Norprolac[®]) je podmíněna vyloučením tumoru hypofýzy (RTG, CT, MR) a útlaku optického nervu (perimetr).

Gynekolog je pro ženu velmi významným rádcem a má její plnou důvěru. Při doporučení léčby v CAR je vhodné odesílat pacienty do nejbližšího CAR a teprve potom, pokud tato alternativa není pro pár přijatelná, volit vzdálenější centrum. Zklamání žen, které se po odeslání do vzdáleného centra oklikou vracejí do CAR v blízkosti jejich bydliště, mnohdy ústí v nedůvěru ve svého gynekologa a přechod k jinému specialistovi.

Literatura

1. Speroff L. The effect of aging on fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 1994;6:115-20
2. Sobek A Jr, Tkadlec E, Hladíková B, Sobek A. Is there a declining trend in ovarian function among infertility clinic patients? *Hum Reprod.* 2010; 25:127-32
3. Nikolaou D, Templeton A. Early ovarian ageing: a hypothesis. Detection and clinical relevance. *Hum Reprod.* 2003;18:1137-9
4. Alper MM, Garner PR. Premature ovaria failure: it's relationship to autoimmune disease. *Obstet Gynecol.* 1985;66:17–30
5. Freour T, Masson D, Mirallie S, Jean M, Bach K, Dejoie T, Barriere P. Active smoking compromises IVF outcome and affects ovarian reserve. *Reprod Biomed Online.* 2008;16:96-102
6. Van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJC, Habema JDF, Hompes PGA, et al. Obesity affects spon-

- taneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Hum Reprod.* 2008;23:324–328
7. WHO laboratory manual for the Examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction (III. Edition) Cambridge University press, 1992, Avon, UK
 8. WHO laboratory manual for the Examination and processing of human semen (V. Edition) WHO press, 2010 Geneva, Switzerland
 9. Menkveld R, Oettlé EE, Krater TF, Swanson RJ, Acosta AA, Oehninger S. Atlas of Human Sperm Morphology, Williams and Wilkins;1991, Baltimore, USA
 10. Sobek A, Hrbková K. Hodnocení morfologie spermií „striktní metodou“. *Česká Gynekologie.* 1996;2:91-95
 11. Beresford W. Ultrasonic Hysterography: A New Technique. *The Lancet.* 1973;15:595-596
 12. Sobek A Jr, Hammadeh M, Vodicka J, Sobek A. Ultrasonographically guided transvaginal hydrolaparoscopy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87:1077-80.
 13. Sobek A Jr, Vodička J, Sobek A. Transvaginální hydrolaparoskopie a ultrazvukově asistovaná hydrolaparoskopie - dvě ambulantní metody vyšetření ženské pánve. *Česká Gynekologie.* 2007;72(1):11-15
 14. Mardešič T. Transvaginální hydrolaparoskopie (THL) – nový standard v diagnostice tuboperitoneálního faktoru sterility? *Reprodukční medicína.* 1/2003, Abstr. str.32-33