

Slovenská gynekologicko – pôrodnícka spoločnosť  
a GYN–FIV, a.s. – centrum pre gynekológiu, urológiu a asistovanú reprodukciu

Slovak gynaecological – obstetrical society  
and GYN–FIV, a.s. – Centre for gynaecology, urology and assisted reproduction

# ABSTRAKTY ABSTRACTS



# VITA NOVA

5. ROČNÍK MEDZINÁRODNEJ VZDELÁVACEJ AKCIE  
THE 5<sup>TH</sup> INTERNATIONAL EDUCATIONAL EVENT  
21. – 22. SEPTEMBER 2017

Kongresová sála hotela Radisson Blu Carlton  
Hviezdoslavovo námestie 3, Bratislava

Congress Hall of the Radisson Blu Carlton Hotel  
Hviezdoslavovo námestie 3, Bratislava, Slovakia



BRATISLAVA

ŽILINA

NITRA



Viac ako prianie...  
**...viac ako čokol'vek**



CENTRUM ASISTOVANEJ REPRODUKCIE  
[www.gyn-fiv.sk](http://www.gyn-fiv.sk)

Slovenská gynekologicko – pôrodnícka spoločnosť  
a GYN–FIV, a.s. – centrum pre gynekológiu, urológiu a asistovanú reprodukciu

---

Slovak gynaecological – obstetrical society  
and GYN–FIV, a.s. – Centre for gynaecology, urology and assisted reproduction



**5. ROČNÍK MEDZINÁRODNEJ VZDELÁVACEJ AKCIE  
THE 5<sup>TH</sup> INTERNATIONAL EDUCATIONAL EVENT  
21. – 22. SEPTEMBER 2017**

---

Kongresová sála hotela Radisson Blu Carlton  
Hviezdoslavovo námestie 3, Bratislava

---

Congress Hall of the Radisson Blu Carlton Hotel  
Hviezdoslavovo námestie 3, Bratislava, Slovakia



# ZÁKLADNÉ INFORMÁCIE / BASIC INFORMATION

---

## Odborný garant / Guarantor

Slovenská gynekologicko – pôrodnícka spoločnosť  
Slovak Gynaecological – Obstetrical Society

## Koordinátor akcie / Event Coordinator

MUDr. Peter Harbulák, PhD.

## Témy / Topics

- Výber správneho embrya
  - Individuálny pohľad na stimuláciu ovulácie
  - Súčasný konsenzus v manažmente liečby neplodnosti
  - Spolupráca interklinických disciplín v liečbe neplodnosti
  - Materno – fetálna medicína
- 
- Selection of the best embryo
  - Individual perspective on ovarian stimulation
  - Current consensus in management of infertility treatment
  - Cooperation of interclinical disciplines in infertility treatment
  - Maternal–fetal medicine

## Termín / Date & Time

21. september 2017 (štvrtok / Thursday)

registrácia od 12.30 hod. / participants registration from 12.30 p.m

22. september 2017 (piatok / Friday)

registrácia od 7.30 hod. / participants registration from 7.30 a.m.

## Vedecká rada / Scientific Committee

Prof. MUDr. Miroslav Borovský, PhD.

Prof. MUDr. Ján Danko, PhD.

Doc. MUDr. Vladimír Ferianec, PhD.

Prof. MUDr. Karol Holomáň, CSc.

MUDr. Martin Petrenko, CSc.

Doc. MUDr. Martin Redecha, CSc.

Prof. MVDr. Jiří Rubeš, CSc.

MUDr. David Rumpík

Doc. MUDr. Igor Rusňák, CSc.

Doc. MUDr. Jozef Záhumenský, PhD.

## Rokovací jazyk / Event Language

Slovenčina / Slovak

(professional interpretation available)

Angličtina / English

(tlmočenie je zabezpečené)

Akcia má pridelených 13 kreditov ARS CME.

Potvrdenie o účasti obdrží účastník po absolvovaní prednášok.

The conference is included in the ARS CME credit system, ARS CME approved 13 credits for each participant. The participants will receive the confirmation after having attended the lectures.

# PRÍHOVOR / WELCOME

---

Vážené kolegyne a kolegovia,

som rád, že Vás môžem privítať na vzdelávacej akcii VITA NOVA.

Piatym ročníkom sa snažíme pokračovať v napĺňaní vízie o vytvorenie tradície pre odovzdávanie teoretických i praktických skúseností v oblasti gynekológie a asistovanej reprodukcie v európskom rozmere.

Je mi cťou, že na naše podujatie prijali pozvanie poprední európski a slovenskí odborníci. Dúfam, že pripravený program bude pre každého z nás odborným prínosom, osobné stretnutia s kolegami upevnia dobré vzťahy a prinesú inšpiráciu k ďalšej spolupráci.

V mene všetkých, ktorí sa podieľali na organizovaní 5. ročníka medzinárodnej vzdelávacej akcie VITA NOVA Vám ďakujem, že ste prijali pozvanie a želám príjemné dni.

Dear Colleagues,

I am delighted to welcome you all to our educational event VITA NOVA.

The fifth annual will be devoted to our efforts to continue in fulfilling the vision on establishing the tradition for sharing theoretical and also practical experience in the field of gynaecology and assisted reproduction at the European level.

I am honoured that our invitation to this event has been accepted by the renowned European and Slovak experts. I hope that the forthcoming programme will meet all your professional expectations and will also strengthen good relationships and be inspiring for further cooperation.

On behalf of all those involved in organizing the 5<sup>th</sup> International Educational Event VITA NOVA I would like to thank you for accepting our invitation and wish you a pleasant days.

— MUDr. Peter Harbulák, PhD.



# PROGRAM / PROGRAMME ŠTVRTOK / THURSDAY 21. SEPTEMBER 2017

---

## BLOK 1 Nelekárski zdravotníčki pracovníci (paramedicals) • 14.00 – 16.20

- Zuzana Behúňová** Klomiféncitrát – starý známy?  
*Slovensko*
- Iveta Stenová** Zachovanie fertility u pacientok s karcinómom prsníka  
*Slovensko*
- Martin Pustaj** Spermiogram... a čo ďalej?  
*Slovensko*
- Pavel Svitok** Úloha zinku v procese reprodukcie  
*Slovensko*

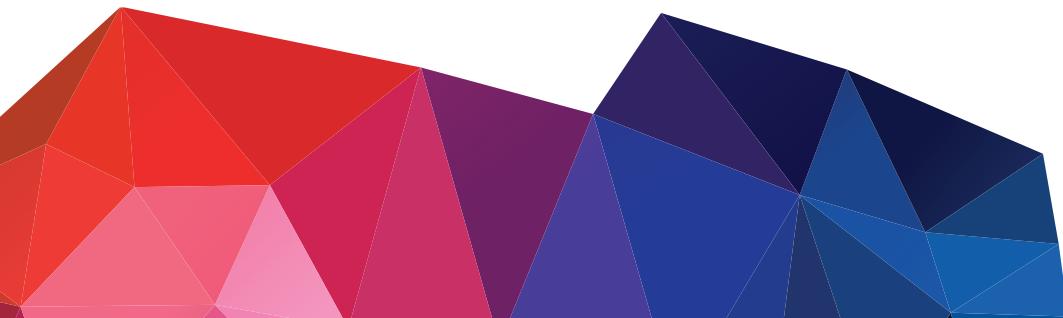
### Diskusia / Discussion

## BLOK 2 Embriologický • 16.30 – 19.00

- Giovanni Coticchio** Biological and clinical correlates of human fertilization  
*Talianisko*
- Maria José de Los Santos** Mitochondrial copy number in human blastocysts  
*Španielsko*
- Jozef Laurinčík** Jadierko – jeden z kľúčových hráčov v skorej embryogenéze  
*Slovensko*
- Gabriela Kaňová** Morfokineticke parametre implantovaných embryí v procese IVF  
*Slovensko*

### Diskusia / Discussion

— SPOLOČENSKÝ VEČER, ZAČIATOK O 20.00 / GALA DINNER, BEGINNING AT 20.00



# PROGRAM / PROGRAMME PIATOK / FRIDAY 22. SEPTEMBER 2017

---

## BLOK 1 Stimulačné protokoly • 8.45 – 11.00

**Colin Howles** Recent experience with new r-hFSH preparations for ART  
Švajčiarsko

**Filippo Ubaldi** Experience with Corifollitropin alfa in different patient profiles  
Taliancko

**Scott M Nelson** Individualisation of treatment in IVF/ICSI  
Veľká Británia

**Gianluca Gennarelli** LH in the stimulation protocols  
Taliancko

### Diskusia / Discussion

## BLOK 2 Sympózium sekcie asistovanej reprodukcie SGPS • 11.30 – 13.15

**Peter Harbulák** Odporúčané postupy v liečbe neplodnosti na Slovensku  
Slovensko

**Silvester Galo** Endometrióm a endometrium pri endometrióze  
Slovensko

**Peter Krajčovič** IVF – primeraná cena za efektívnu liečbu neplodnosti  
Slovensko

**Martin Petrenko** Prevencia adhézií v reprodukčnej medicíne  
Slovensko

### Diskusia / Discussion

## — OBED / LUNCH BREAK

## BLOK 3 Interklinické disciplíny • 14.15 – 16.00

**Iveta Švecová** Špecifická skríningových vyšetrení pri viacplodovej tehotnosti  
Slovensko

**Katarína Bergendiová** Diagnostické možnosti pri poruchách reprodukcie – naše skúsenosti  
Slovensko

**Gabriel Minárik** Trisomy test na Slovensku – súčasnosť a perspektívy  
Slovensko

### Diskusia / Discussion

## BLOK 4 Materno – fetálna medicína • 16.00 – 18.45

**Jozef Záhumenský** Vírusové infekcie plodu  
Slovensko

**Marián Križko Jr.** Preeklampsia – možnosti predikcie a prevencie  
Slovensko

**Martin Gábor** Ultrazvuková diagnostika intrauterinného stavu plodu  
Slovensko

**Vladimír Ferianec** Intrauterinné shuntingové operácie plodu  
Slovensko

**Marek Dráb** Diagnostika a intrauterinná liečba spina bifida  
Slovensko

### Diskusia / Discussion



## MUDR. ZUZANA BEHÚŇOVÁ, PHD.

GYN–FIV, Centrum pre gynekológiu, urológiu a asistovanú reprodukciu,  
Bratislava, Slovensko

GYN–FIV, Centre for Gynaecology, Urology and Assisted Reproduction,  
Bratislava, Slovakia

### SK

Dr. Behúňová absolvovala v roku 1990 LFUK Bratislava, odbor všeobecné lekárstvo. Od roku 1990 až doteraz (od 2005 znížený úvazok) pracuje na II. Gynekologicko–pôrodnícka klinika LFUK a UNB ako gynekológ–pôrodník. V roku 1993 dosiahla atestáciu I. stupňa z gynekológie a pôrodníctva.

V roku 1994 absolvovala štvrtročný študijný pobyt na Tufts University v Bostone a Colorado University v Denveri, USA. V roku 1997 dosiahla atestáciu II. stupňa z gynekológie a pôrodníctva.

V 2001–2003 pôsobila v Centre asistovanej reprodukcie I. a II. gynekologicko–pôrodníckej kliniky FNPs a LFUK Bratislava. V roku 2010 ukončila externé doktorandské štúdium udelením titulu PhD. na LFUK Bratislava zamerané na asistovanú reprodukciu. Od 2005 pôsobí v GYN–FIV a.s. Bratislava v centre pre gynekológiu, urológiu a asistovanú reprodukciu ako odborný garant pre jednodňovú chirurgiu a lekár–gynekológ. Pravidelne sa aktívne a pasívne zúčastňuje na vedeckých podujatiach doma a v zahraničí.

### EN

Dr. Behúňová, Ph.D. graduated from the Faculty of Medicine, Comenius University in Bratislava in 1990 with a degree in General Medicine. Since 1990 (since 2005 part-time employment) she has been working as an obstetrician–gynaecologist at the 2nd Department of Gynaecology and Obstetrics of FM CU and University Hospital in Bratislava. In 1993 she completed her education with the specialty board exam (level 1) in the field of Gynaecology and Obstetrics.

In 1994 she completed her 3-month internship at the Tufts University in Boston and Colorado University in Denver, USA. In 1997 she completed her education with the specialty board exam (level 2) in Gynaecology and Obstetrics.

In 2001–2003 she worked in the Centre for Assisted Reproduction at the 1st and 2nd Department of Gynaecology and Obstetrics of the Medical Teaching Hospital with Outpatient Department and the FM CU Bratislava. She attended postgradual study focused on Assisted Reproduction at the FM CU in Bratislava in a part-time form and received her Ph.D. title in 2010. Since 2005 she has been working in GYN–FIV a.s. – Centre for Gynaecology, Urology and Assisted Reproduction in Bratislava at the position of a professional guarantor for one-day surgery and as a gynaecologist. She regularly participates in scientific events both in Slovakia and abroad.

§ MUDr. Peter Harbulák, PhD., RNDr. Miriamá Molčanová, MUDr. Iveta Stenová, PhD.

## Klomiféncitrát – starý známy?

Klomiféncitrát sa v klinickej praxi používa už bezmála 50 rokov. Dodnes sa najčastejšie využíva na stimuláciu ovulácie u pacientok s anovuláciou, resp. oligoovuláciou, a to predovšetkým u pacientok so syndrómom polycystických ovárií.

Cieľom tohto príspevku je pripomenúť si indikácie predpisovania tohto lieku, jeho dávkovanie, dĺžku užívania, možné nežiaduce účinky, resp. kontraindikácie jeho aplikácie. A to preto, že jeho preskripcia sa do veľkej miery zovšeobecnila a zabúda sa pri nej na viaceré dôležité aspekty, ako je napr. vyšetrenie spermogramu partnera, vyšetrenie priechodnosti vajíčkovodov u pacientky, prihliadanie na jej vek, hmotnosť, alebo iné faktory sterility. V neposlednom rade je dôležité jasne stanoviť, kedy je už potrebné pacientku odoslať z ambulancie na špecializované pracovisko a zbytočne liečbu klomiféncitrátom nepredlžovať.

Klomiféncitrát je pri správnej indikácii vysoko účinný liek (napr. u pacientok s PCOS sa pri jeho aplikácii dosiahne ovulácia až u 73 % z nich), ale jeho predpisovanie je potrebné po rokoch zrevidovať.

## Clomiphene citrate – an old friend?

Clomiphene citrate has been used in clinical practice for nearly 50 years. To date, most often it is used to stimulate ovulation in patients with anovulation, or oligoovulation, especially in patients with the polycystic ovarian syndrome.

The aim of this paper is to recall indications for prescribing this drug, its dosage, duration of use, possible side effects, or contraindications to its application. This is because its prescription has been largely generalized and several important aspects are neglected within the prescription, such as semen analysis of the partner, testing patency of the fallopian tubes of the female patient, the consideration of her age, weight, and other factors of infertility. Finally, it is important to clearly determine when it is necessary to refer the patient to a specialized facility and not to extend clomiphene citrate treatment unnecessarily.

Clomiphene citrate is in the correct indication a highly active drug (e.g. in patients with PCOS after its application, the ovulation is obtained in 73 % of them), but it is necessary to revise its prescribing after some years of use.



## MUDR. IVENTA STENOVÁ, PHD.

GYN–FIV, Centrum pre gynekológiu, urológiu a asistovanú reprodukciu,  
Bratislava, Slovensko

GYN–FIV, Centre for Gynaecology, Urology and Assisted Reproduction,  
Bratislava, Slovakia

### SK

MUDr. Stenová absolvovala r. 1991 Lekársku fakultu UK Bratislava – odbor všeobecný lekár. Od r. 1991 do januára 2015 pracovala ako sekundárny lekár na II. Gynekologicko–pôrodníckej klinike UFUK a UNB Bratislava – Ružinov (posledných desať rokov na parciálny pracovný úvazok). V roku 1995 dosiahla atestáciu I. stupňa z gynekológie a pôrodníctva. R. 2000–2005 viedla ambulanciu pre liečbu sterility na II. Gynekologicko–pôrodníckej klinike LFUK a UNB Bratislava – Ružinov.

V roku 2004 absolvovala atestáciu II. stupňa z gynekológie a pôrodníctva. R. 2009 absolvovala subšpecializačnú atestáciu z reprodukčnej medicíny. V roku 2010 ukončila externé doktorandské štúdium udelením titulu PhD. na LFUK Bratislava – zameranie na asistovanú reprodukciu. Od r. 2005 až doteraz je členom lekárskeho tímu GYN– FIV a.s. Bratislava. V rámci vedecko – výskumnej činnosti je autorom a spoluautorom niekoľkých vedeckých prác publikovaných v domácich a zahraničných odborných časopisoch a pravidelne sa aktívne a pasívne zúčastňuje na domácich a zahraničných vedeckých podujatiach.

### EN

MUDr. Stenová graduated from the Faculty of Medicine Comenius University in Bratislava in 1991 in the field of General Medicine. From 1991 to January 2015 she worked as a gynaecologist at the 2nd Department of Gynaecology and Obstetrics of FM CU and University Hospital in Bratislava – Ružinov (over the last 10 years with a part-time load). In 1995 she completed her education with passing a specialty board exam (level 1) in the field of Gynaecology and Obstetrics. In 2000 – 2005 she was in charge of an outpatient office for infertility treatment at the 2nd Department of Gynaecology and Obstetrics of FM CU and University Hospital in Bratislava – Ružinov.

In 2004 she completed her education with the specialty board exam (level 2) in the field of Gynaecology and Obstetrics. In 2009 she completed her subspecialty board exam in Reproductive Medicine. In 2010 she completed her postgradual study focused on Assisted Reproduction at the FM CU in Bratislava and earned her Ph.D. title. Since 2005 she has been a member of the medical team in GYN– FIV a.s. Bratislava. Regarding research and scientific activities she is the author and co-author of several scientific papers published in domestic and foreign professional journals. She regularly participates (actively and passively) in scientific events both in Slovakia and abroad.

## Zachovanie fertility u pacientok s karcinómom prsníka

Karcinóm prsníka je najčastejší karcinóm u žien v reprodukčnom veku (vo vyspelých krajinách 1 z 8 žien). Približne 2 % karcinómu prsníka sa vyskytuje u žien 20–34–ročných, 11 % u žien 25–44–ročných. U mladých žienide zväčša o invazívny karcinóm s vysokou prevalenciou duktálneho infiltrujúceho typu. Väčšina žien po operačnej liečbe pravdepodobne podstúpi adjuvantnú chemoterapiu, ktorá bude ohrozovať ich plodnosť. Miera dôsledkov závisí od veku, dávky a trvania liečby. Chemoterapia indukuje znižovanie ovariálnej rezervy. Predpokladá sa, že môže posunúť „ovariálny vek“ takmer o 10 rokov. V súčasnosti je trend zlepšovania kvality života prežívajúcich pacientok a potreba redukcie dlhodobých dôsledkov protinádorovej liečby. Limitujúcimi faktormi v stratégii zachovania fertility u žien s onkologickým ochorením v reprodukčnom veku sú vek, bazálna ovariálna rezerva, typ a štadium onkologického ochorenia, návrh terapeutického plánu – chemoterapia (CHT – typ, dávka, trvanie), rádioterapia (RAT – anatomická lokalita, dávka, trvanie), rozsah chirurgického zátkoku, predpokladané dlhodobé dôsledky liečby, možnosť oddialenia adjuvantnej liečby, možnosť ovariálnej stimulačnej liečby, sociálna situácia, biologická povaha tumoru a riziko metastáz do ovárií. Súčasná veda odporuča v snahe zachovania fertility u onkologických pacientok viaceru postupov: redukcia gonádotoxicity (transpozícia ovárií pred RAT, výber menej toxickej CHT, súčasné podávanie GnRH analógov, alebo hormonálna antikoncepcia počas CHT). Ďalej kryoprezervácia (embryí, oocytov, kortexu ovária, celého ovária), konzervatívny chirurgický výkon. V súčasnosti je schválená ASRM len technika kryoprezervácie embryí a oocytov. Pokial situácia umožňuje stimuláciu ovárií, je potrebné zahájiť ju čo najskôr ako je možné, zvyčajne GnRH antagonistovým protokolom. Pri konvenčných protokoloch sa na stimuláciu používajú exogénne gonádotropíny od 2.–3. dňa cyklu, prípadne u pacientok s hormonálne senzitívnymi tumormi sa odporuča inhibítorka aromatáz (letrozol), prípadne tamoxifen. „Random – start“ stimulácia umožňuje zahájenie stimulácie gonádotropínm počas luteálnej alebo neskorej folikulárnej fázy. Podľa nového konceptu fyziológie ovárií možno počas každého menštruačného cyklu dosiahnuť viacnásobnú „vlnu“ rekrutovania folikulov. Máme zväčša len jeden pokus, preto je snaha maximalizovať počet získaných embryí a oocytov na kryokonzerváciu. Pred stimuláciou je preto potrebné dôsledne posúdiť ovariálnu rezervu (AMH, AFC). Vzhľadom na výšší výskyt zniženej ovariálnej rezervy možno počítať s vyšším percentom „low response“ a vyššou spotrebou gonádotropínov.

## Fertility preservation in breast cancer patients

Breast cancer is the most common cancer in women of reproductive age (in developed countries, 1 out of 8 women). Approximately 2 % of breast cancer occurs in women aged 20–34 years, 11 % in women aged 25–44 years. In young women, it is mostly about invasive carcinoma with the high prevalence of infiltrating ductal type. Most women after surgical treatment are likely to undergo adjuvant chemotherapy that will jeopardise their fertility. The extent of sequelae depends on the age, the dose, and duration of the treatment. Chemotherapy induces the reduction of ovarian reserve. It is assumed that it can move “ovarian age” by almost 10 years. Currently, there is a tendency of improving the quality of life in surviving patients and the need for reducing long-term consequences of anticancer therapy. Limiting factors in the strategy of maintaining fertility in oncological patients in reproductive age are the following: age, basal ovarian reserve, the type and stage of cancer, proposal of a therapeutic plan – chemotherapy (CHT – the type, dose, duration), radiation therapy (RAT – anatomical location, dose, duration), extent of surgery, anticipated long-term effects of treatment, possible delay of adjuvant treatment, possibility of ovarian stimulation therapy, social situation, biological nature of the tumour, and the risk of ovarian metastases. Modern science recommends several ways in order to preserve fertility in cancer patients: reduction of gonadotoxicity (ovarian transposition before RAT, choosing less toxic CHT, concomitant administration of GnRH analogues, or hormonal contraceptives during CHT). Also, cryopreservation of embryos, oocytes, ovarian cortex, the entire ovary), and conservative surgery. Currently, cryopreservation of embryos and oocytes is the only approved technology by ASRM. If the situation allows stimulation of the ovaries, it is necessary to start it as soon as possible, usually with the GnRH antagonist protocol. In conventional protocols for stimulation, there are used exogenous gonadotropins from cycle days 2–3; in patients with hormone-sensitive tumours it is suggested the use of the aromatase inhibitor (letrozole) or tamoxifen. “Random – start” stimulation allows the stimulation by gonadotropins during the luteal or late follicular phase. According to the new concept of ovarian physiology it is possible to achieve multiple “wave” of recruited follicles during each menstrual cycle. We usually get only one attempt, and thus it is our effort to maximize the number of retrieved embryos and oocytes for cryopreservation. Before stimulation, it is, therefore, necessary to carefully assess ovarian reserve (AMH, AFC). Due to the higher incidence of decreased ovarian reserve we may count with a higher percentage of low response and higher consumption of gonadotropins.



## MGR. MARTIN PUSTAJ

GYN–FIV, Centrum pre gynekológiu, urológiu a asistovanú reprodukciu,  
Bratislava, Slovensko

GYN–FIV, Centre for Gynaecology, Urology and Assisted Reproduction,  
Bratislava, Slovakia

### SK

Mgr. Pustaj ukončil v roku 2010 štúdium na Univerzite Konštantína Filozofa v Nitre v odbore Biológia.

Od roku 2012 pracuje v spoločnosti GYN–FIV,a.s. – centrum pre gynekológiu, urológiu a asistovanú reprodukciu v Bratislave, v súčasnosti na pozícii embryológa. Jeho hlavnou špecializáciou je oblasť andrológie. Zúčastňuje sa domácich a zahraničných kongresov so zameraním na asistovanú reprodukciu, andrológiu a embryológiu.

### EN

Mgr. Pustaj completed in 2010 his studies at Constantine the Philosopher University in Nitra in the field of Biology.

Since 2012 he has been working for the company GYN–FIV,a.s. – centre for Gynaecology, Urology and Assisted Reproduction in Bratislava, as an embryologist. He is particularly specialised in the field of Andrology. He actively participates in domestic and international congresses focused on assisted reproduction, andrology, and embryology.

## Spermiogram... A čo ďalej?

Pomer ženskej a mužskej neplodnosti je približne 50:50, pričom aj v našej populácii začína pomaly prevažovať mužská neplodnosť. Znižená plodnosť môže byť spôsobená nesprávnym životným štýlom, konzumáciou návykových a omamných látok, hormonálnymi, genetickými a tiež imunologickými odchýlkami. Základom pri vyšetrovaní neplodnosti muža je spermiogram, ktorým sa určuje počet, pohyblivosť a morfológia spermí. Poruchy plodnosti sa však môžu vyskytovať aj na úrovni DNA, ktoré nie sú viditeľné pri štandardnom hodnotení spermiogramu. Rozšírené vyšetrenie spermí môže odhaliť príčinu mužskej neplodnosti a následne určiť vhodný postup pri jej liečbe. Zahŕňa fragmentáciu DNA spermí, intenzitu oxidačného stresu, prítomnosť protílátok proti spermiam v ejakuláte a podiel živých spermí. Index fragmentácie DNA v percentách určuje fertilizačný potenciál spermí a pravdepodobnosť výskytu abortov. Stanovenie miery intenzity oxidačného stresu je ďalším významným parametrom hodnotenia plodnosti muža. Nadmerné množstvo výskytu voľných radikálov spôsobuje nerovnováhu v ľudskom tele a vzniká oxidačný stres, ktorý je zodpovedný za poškodenie membrány spermí, zníženie ich pohyblivosti a schopnosti splynúť s oocytom, poruchu aktivácie akrozómovej reakcie či poškodenie DNA spermí. Skrytou príčinou neplodnosti muža je aj prítomnosť protílátok proti spermiam v ejakuláte a nízky podiel živých spermí. Protiľatky proti spermiam vznikajú najčastejšie ako dôsledok infekcie alebo poranenia a môžu negatívne ovplyvňovať schopnosť spermí oplodiť oocity. Prítomnosť veľkého podielu nepohyblivých ale živých spermí môže znamenať defekty v štruktúre bičíkov. Metóda MACS pomocou magnetického poľa a špeciálnych mikročastíc umožňuje vyselektovať spermie s nefragmentovanou DNA, ako aj neapoptotické spermie, ktoré sa potom použijú na oplodnenie.

## Semen analysis... and what next?

The ratio of female and male infertility is about 50:50, while even in our population male infertility begins slowly predominant. Reduced fertility can be caused by incorrect lifestyle, consumption of addictive and opiate substances, hormonal, genetic and also immunologic abnormalities. The basis of the investigation of infertility is semen analysis which determines the sperm count, sperm motility, and morphology. Fertility disorders can also occur at the DNA level which are not visible in the standard evaluation of semen analysis. Advanced examination of sperm may reveal the cause of male infertility and then determine an appropriate procedure for its treatment. It includes DNA fragmentation of sperm, the intensity of oxidative stress, the presence of antibodies against sperm in the ejaculate and the proportion of live sperm. DNA fragmentation index is determined as a percentage of sperm fertilizing potential and likelihood of abortion occurrence. Determination of the degree of intensity of oxidative stress is another important parameter for evaluation of fertility in men. The occurrence of excessive amounts of free radicals results in the imbalance in the body and produces oxidative stress which is responsible for damage to the membrane of sperm, reducing their mobility and ability to fuse with the oocyte, and a failed activation of the acrosome reaction or damage to sperm DNA. The underlying cause of male infertility is the presence of antibodies against sperm in the ejaculate and a low percentage of live sperm. Antisperm antibodies occur most frequently as a result of infection or injury and may adversely affect the ability of sperm to fertilize oocytes. The presence of a large proportion of vital but immotile sperm may indicate defects in the structure of flagella. MACS method using a magnetic field and special microparticles allows sperm with unfragmented DNA as well as nonapoptotic sperm to be separated, which are then used for fertilization.



## MGR. PAVEL SVITOK, PHD.

GYN–FIV, Centrum pre gynekológiu, urológiu a asistovanú reprodukciu,  
Bratislava, Slovensko

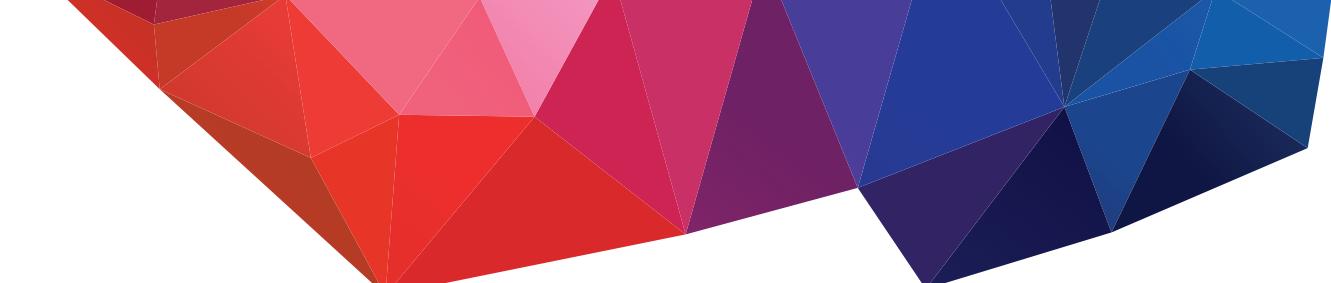
GYN–FIV, Centre for Gynaecology, Urology and Assisted Reproduction,  
Bratislava, Slovakia

### SK

Mgr. Svitok ukončil magisterské štúdium v roku 2012 na Katedre živočíšnej fyziológie a etológie Univerzity Komenského v Bratislave. V roku 2016 doplnil svoje vzdelanie dizertačnou skúškou. Od roku 2016 pracuje v spoločnosti GYN–FIV, a.s. – centrum pre gynekológiu, urológiu a asistovanú reprodukciu v Bratislave, na pozícii embryológ. Je autorom mnohých publikácií v odborných časopisoch. Zúčastňuje sa domácich a zahraničných kongresov so zameraním na asistovanú reprodukciu, andrológiu a embryológiu.

### EN

Mgr. Svitok completed his master's studies in 2012 at the Department of Animal Physiology and Ethology, Faculty of Natural Sciences Comenius University in Bratislava. In 2016, he completed his education with a dissertation examination. Since 2016 he has been working for the company GYN–FIV,a.s. – centre for Gynaecology, Urology and Assisted Reproduction in Bratislava, as an embryologist. He has published a number of articles in professional journals. He actively participates in domestic and international congresses focused on assisted reproduction, andrology, and embryology.



✉ RNDr. Miriam Molčanová, Mgr. Martin Pustaj, MUDr. Peter Harbulák, PhD.

## Úloha zinku v procese reprodukcie

Neplodnosť predstavuje významný problém modernej spoločnosti, na ktorom sa podieľajú obe pohlavia približne rovnakým dielom. Príčin neplodnosti je mnoho. Jednu z nich predstavuje nedostatočný príjem stopových prvkov, ktoré zohrávajú nezastupiteľnú úlohu v procese reprodukcie. Zinok spoluzodpovedá za vývoj a správnu funkciu pohlavných orgánov, produkciu testosterónu a spermogenézu.

Chráni spermie a ich DNA pred poškodením oxidačným stresom. Zároveň znížuje imunitnú odpoveď organizmu proti spermiam. Viaceré štúdie dokázali výrazné zlepšenie kvality spermí u mužov, ktorých strava obsahovala väčšie množstvá zinku. Pozoroval sa priaznivý účinok na celkový počet motilných spermí, lepšia pohyblivosť, ako aj morfológia spermí. Zinok má taktiež dokázateľne priaznivé účinky na ženskú plodnosť. Je nevyhnutný pre stabilizáciu a syntézu DNA, chráni pred oxidačným stresom, a tak vytvára vhodné prostredie pre vývoj embrya. Naopak, jeho nízke koncentrácie boli pozorované u žien trpiacich neplodnosťou a podstupujúcich IVF liečbu.

## The role of zinc in reproduction

Infertility is a major problem of modern society affecting both sexes more or less equally. The causes of infertility are numerous. One of them is an inadequate intake of trace elements which play a crucial role in the process of reproduction. Zinc is responsible for the development and proper function of the sex organs, testosterone production, and spermatogenesis. It protects sperm and their DNA from damage caused by oxidative stress. At the same time, it reduces the immune response of the body against sperm. Several studies have shown a significant improvement in sperm quality in men whose diet contained larger amounts of zinc. There was a positive effect on the total number of motile sperm, their better motility and morphology as well. Zinc has also proven beneficial effects on female fertility. It is necessary for the stabilization and DNA synthesis, it protects against oxidative stress, thus creating a favourable environment for the development of the embryo. On the contrary, its low concentrations were observed in women suffering from infertility and undergoing IVF treatment.



## GIOVANNI COTICCHIO, PH.D.

*Biogenesi Centrum reprodukčnej medicíny, Monza, Taliansko  
Biogenesi Reproductive Medicine Centre, Monza, Italy*

### SK

Dr. Coticchio študoval na Univerzite v Palerme, Taliansko, kde získal titul bakalár biologických vied a PhD. titul v oblasti bunkovej a vývojovej biológie. Študoval tiež na Univerzite v Nottinghame, Veľká Británia, kde získal titul magister lekárskych vied v oblasti metód asistovanej reprodukcie. Počas tohto štúdia pracoval ako klinický embryológ a ako postgraduálny odborný asistent rozvíjal svoj výskumný záujem na poli humánnej IVF. Neskôr v pozícii klinického embryológa a vedúceho výskumu nastúpil do IVF kliniky Tecnobios Procreazione v talianskej Bologni, kde zohral klúčovú úlohu pri zavedení jedného z prvých a najúspešnejších programov kryokonzervácie oocytov. V súčasnosti pracuje ako vedúci výskumu v centre reprodukčnej medicíny Biogenesi v talianskej Monze, kde riadi niekoľko projektov v oblasti klinickej embryológie a základného vedeckého výskumu. Jeho hlavné vedecké záujmy sa týkajú výskumu dozrievania oocytov a ich kryokonzervácie, interakcií oocytových a somatických buniek a výberu oocytov a embryí.

Dr. Coticchio publikoval viac ako 55 pôvodných článkov a recenzií, je spoluautorom 5 knižných kapitol, vydal 2 knihy a je pozývaný ako prednášateľ na mnohé medzinárodné konferencie a sympóziá. V súčasnosti je koordinátorom odbornej sekcie pre embryológiu v medzinárodnej organizácii ESHRE.

### EN

Dr. Coticchio studied at the University of Palermo (Italy) where he was awarded a BSc in biological sciences and a PhD in cell and developmental biology. He also studied at the University of Nottingham (UK), achieving a MMedSci in assisted reproduction technology. Whilst there, he held a clinical embryology position and developed research interests in human IVF as post-doctoral fellow. Later, as clinical embryologist and research supervisor, he joined Tecnobios Procreazione (Bologna, Italy), where he was crucial in the establishment of one of the first and most successful oocyte cryopreservation programmes. He is currently research supervisor at Biogenesi (Monza, Italy), where he directs several clinical embryology and basic science research projects. His primary research interests concern oocyte maturation and cryopreservation, oocyte–somatic cells interactions, and oocyte and embryo selection.

Dr. Coticchio has published over 55 original articles and reviews, co-authored five book chapters, edited two books, and has been an invited speaker at numerous international conferences and symposia. He is currently Coordinator of the ESHRE Special Interest group in Embryology.

## Biologické a klinické korelácie ľudského oplodnenia

Oplodnenie je rozhodujúca fáza vývoja, pri ktorom mužské a ženské gaméty splynú, aby vytvorili nového jedinca. Preto javy vyskytujúce sa v priebehu oplodnenia poskytujú informácie o funkcií pohlavných buniek a pravdepodobne majú dlhodobé účinky na vývoj a životoschopnosť embrya. V posledných niekoľkých rokoch sa v IVF laboratóriách zaviedla time-lapse mikroskopia (TLM) ako nástroj na neinvazívne posúdenie morfokinetickej javov predimplantačného vývoja, ktoré môžu predpovedať vývojový potenciál embrya. Hoci niektoré spôsoby a javy delenia embrya a tvorby blastocysty sa skúmali intenzívne, procesu oplodnenia sa venovala pozornosť iba príležitostne. To do značnej miery zanechalo oblasť vývoja embrya nezmapovanú. V skutočnosti, nové smery alebo výskum naznačujú, že správne vysvetlenie neskorších fáz vývoja môže byť ovplyvnené, alebo sa odráža v choreografii intracelulárneho preskupenia organel a biochemických podnetov, ktoré sa vyskytujú počas oplodnenia. Na experimentálnych modeloch sa už dokázalo, že niektoré z týchto udalostí sa dajú zistiť pomocou TLM. Napríklad, v oocytoch myší sa ukázalo, že intracelulárne kmitania  $\text{Ca}^{2+}$  vyvolané spermiami počas oplodnenia spôsobujú pohyby cytoplazmy, ktoré môžu byť neinvazívne detegované pomocou TLM a zobrazovacou analýzou a javia sa ako prediktívne pre životoschopnosť embrya pred a po jeho implantácii. V súlade s týmto stanoviskom, naše predbežné morfokinetickej údaje vedú k identifikácii predtým nepoznaných javov – ako je napríklad interakcia medzi vonkajším obalom oocytu a spermie, cytoplazmatické toky a aberácie pronukleárnej morfokinetyky – ktoré otvárajú nový pohľad na ľudské oplodnenie a naznačujú, že kvalita embrya môže závisieť na javoch vyskytujúcich sa v priebehu prvých 24 hodín vývoja.

## Biological and clinical correlates of human fertilization

Fertilization is a crucial phase of development by which the female and male gametes merge to form a new entity. Therefore, phenomena occurring during fertilization offer information on gamete function and probably have long-term effects on embryo development and viability. Over the last several years, time lapse microscopy (TLM) has been introduced in IVF laboratories as a tool to assess non-invasively morphokinetic events of preimplantation development that may predict embryo developmental potential. To this aim, however, while several patterns and phenomena of embryo cleavage and blastocyst formation have been intensely investigated, only occasionally attention has been paid to the process of fertilization. This has left largely uncharted a territory of embryo development. Indeed, novel lines or research suggest that the correct unfolding of later stages of development may be affected by, or reflected in, the choreography of intracellular rearrangement of organelles and biochemical cues that occur during fertilization. In experimental models, there is already proof that some of such events may be detected by TLM. For example, in mouse oocytes it was shown that during fertilization sperm-induced intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  oscillations cause movements of the cytoplasm that can be detected non-invasively by TLM and image analysis and appear to be predictive of pre- and postimplantation embryo viability. Consistent with this view, our preliminary morphokinetic data have led to the identification of previously unrecognized phenomena – such as sperm–oocyte cortex interaction, cytoplasmic flows and aberrations of pronuclear morphokinetics – that open a new window on human fertilization and suggest that embryo quality can depend on events occurring during the first 24 hours of development.



## MARIA JOSÉ DE LOS SANTOS, PH.D.

*Klinika liečby neplodnosti IVI, Valencia, Španielsko  
Reproduction medicine centre IVI, Valencia, Spain*

### SK

Dr. Maria José de los Santos získala doktorský titul v odbore Biológia na Lekárskej fakulte Univerzity vo Valencii, Španielsko, v roku 1996. Následne v roku 1999 absolvovala postgraduálne štúdium v oblasti imunológie reprodukcie na Harvard Medical School v Bostone, USA, vo vedeckom laboratóriu Fearing Research Laboratory. V roku 1997 začala pracovať ako embryológ v IVF laboratóriu v nemocnici Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School. Od roku 2000 je riaditeľkou IVF laboratória v centre IVI vo Valencii v Španielsku.

Získala niekoľko ocenení za vedeckú prácu, vrátane cien American Fertility for Reproductive Medicine Award. Seattle, USA, Sociedad Española de Infertilidad Oral Communication Award, Sevilla, Španielsko a ASEBIR Best Clinical Oral Communication Award, Valencia, Španielsko.

Dr. de los Santos je členkou mnohých odborných spoločností, napr. Sociedad Española de Infertilidad (SEF), ASEBIR a ESHRE. V súčasnosti je španielskou vládou poverená prácou na príprave 3. verzie smernice Rady Európy pod názvom Guide to the Quality and Safety of Tissues and Cells for Human Application (Smernica pre kvalitu a bezpečnosť tkanív a buniek určených na humánne použitie) a je bývalou koordinátorkou odbornej sekcie pre embryológiu v medzinárodnej organizácii ESHRE. Publikovala 50 vedeckých prác v recenzovaných lekárskych časopisoch.

### EN

Dr. María José de los Santos earned her doctor degree in Biology from the School of Medicine of the University of Valencia, Spain, in 1996. Subsequently, in 1999 she completed her postdoctoral fellowship in the field of Immunology of Reproduction at Fearing Research Laboratory, Harvard Medical School. In 1997 she started to work as an embryologist at IVF Laboratory in the Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School. Since 2000 she has been Director of IVF Laboratory at IVI–Valencia in Spain.

She has been awarded several prizes in the research field, including American Fertility for Reproductive Medicine Award. Seattle, USA, Sociedad Española de Infertilidad Oral Communication Award, Sevilla, Spain, and ASEBIR Best Clinical Oral Communication Award, Valencia, Spain.

Dr. de Los Santos is a member of numerous professional associations, e.g. Sociedad Española de Infertilidad (SEF), ASEBIR, and ESHRE. Currently, she holds positions as Past–Coordinator of Special Interest Group in Embryology ESHRE and Designated participant from the Spanish Government for the 3rd edition of "Guide to the Quality and Safety of Tissues and Cells for Human Application" of the European Council. She has published 50 scientific papers in peer-reviewed medical journals.

## Počet kópií mitochondrií v ľudských blastocystách

Mitochondrie sú bunkové organely s mnohými dôležitými funkciemi pre fyziológiu bunky. Medzi tieto funkcie patrí tvorba adenozintrifosfátu (ATP) prostredníctvom oxidatívnej fosforylácie, biosyntéza hému, pyrimidínov a steroidov, homeostáza vápnika a železa, programovaná bunková smrť (apoptóza) a  $\text{Ca}^{2+}$  signalizácia. Ľudský mitochondrialný genóm pozostáva z dvojvláknovej cirkulárnej DNA o dĺžke 16,6 kb obsahujúcej ťažký (H) a ľahký (L) reťazec. Obsahuje kódovanú informáciu uloženú súhrne v 37 génoch. Dvanásť z trinástich génov, ktoré kódujú proteíny potrebné pre oxidatívnu fosforyláciu, sú umiestnené na ťažkom reťazci. Avšak funkcia mitochondrií nie je úplne autónoma a závisí aj od génov bunkového jadra. Štúdie u rôznych živočíšnych druhov vrátane človeka potvrdili, že k replikácii mitochondrialnej DNA (mtDNA) nedochádza počas skorých štadií embryogenézy. So začínajúcou diferenciáciou buniek dochádza aj k prvým replikáciám mtDNA. Preto sa zdá, že počiatok mitochondrialnej vybavenej vajíčka by malo byť dostatočné pre udržanie energie a ďalších procesov potrebných pre skorý vývoj embryo. Počas delenia zygoty, mitochondrie a s obsahom svojej mtDNA sa rozdelia medzi dcérské bunky – blastomery. Preto počet mitochondrií v rámci celého embryo ostáva nezmenený, ale klesá počet mitochondrií na bunku. Morfológické a funkčné zmeny mitochondrií sú pozorovateľné od zygoty po bunky blastocysty. Na úrovni elektrónovej mikroskopie majú mitochondrie sférický tvar s obsahom elektrónovo denzného matrixu a nepočetnými kristami. V štádiu 4–bunkového embra sú už mitochondrie mierne podlhovasté s o niečo viac početnejšími kristami. V štádiu blastocysty, v bunkách trofoblastu sú mitochondrie prevažne podlhovasté, klesá denzita mitochondrialného matrixu a pozorovateľné sú aj početné kryštaly, čo potvrdzuje zvýšenú aktivitu mitochondrií a vyššiu spotrebú kyslíka. Zaujímavé je, že počet mitochondrií vnútorej masy buniek blastocysty je nižší v porovnaní s bunkami trofoblastu. Počet kópií mitochondrií bol v korelácií s vekom, aneuploidiami, a bol tiež navrhnutý ako ukazovateľ embryonálnej životoschopnosti, a to spôsobom, že negatívna korelácia je vytvorená medzi obsahom kópií mitochondrií a embryonálnym implantačným potenciáлом. Dôvodom je to, že faktor stresu počas kultivácie embryo môže vyvoláť zvýšenie mitochondrialného obsahu ako kompenzačný spôsob zotavenia sa zo stresu, ale pretože stres už ovplyvní embryonálnu životoschopnosť, schopnosť embryo ďalej sa vyvíjať môže byť negatívne ovplyvnená následkom prehnaného metabolizmu. Tieto výsledky však neboli potvrdené ďalšími skupinami vedcov, ktorí neprekázali koreláciu s biologickou životoschopnosťou embryo, a preto nemôžu byť použité ako ukazovateľ predikcie klinického výsledku transferu blastocysty do dutiny maternice. Navýše, ani vek, ani ploidia nemajú vplyv na konečný počet kópií mtDNA. Mnoho faktorov môže pôsobiť mätiúco a ovplyvňovať konečný počet kópií mtDNA v bunkách embryo. Táto prednáška sa bude zaoberať distribúciou počtu kópií mtDNA v ľudských blastocystách a bude sa venovať rôznymi demografickými vlastnosťami embryo a pacientky, ktoré môžu mať vplyv na konečný obsah mtDNA v ľudskej blastocyste kultivovanej v IVF laboratóriach.

## Mitochondrial copy number in human blastocysts

Mitochondria are cellular organelles with an important function for cellular physiology. Among different functions are adenosine triphosphate (ATP) generation via oxidative phosphorylation, biosynthesis of heme, pyrimidines and steroids, calcium and iron homeostasis, and programmed cell death (apoptosis) and  $\text{Ca}^{2+}$  signaling. In humans, the mitochondrial genome is composed of a double-stranded circular DNA of 16.6 kb containing the heavy (H) and light (L) strand. It contains information to code a total of 37 genes. Twelve out of the thirteen genes that code for proteins necessary for oxidative phosphorylation are located on the H strand. However, a mitochondrial function is not autonomous and depends on nuclear-derived genes. Studies in different species including humans have shown that mtDNA replication does not occur during early stages of embryogenesis and only when differentiation commences, there is a replication of mtDNA copy number. Therefore, it seems that the initial mitochondrial baggage of the oocyte should be sufficient to sustain energy and other processes necessary for early embryo development. Along cleavages, mitochondria with their mtDNA content will be divided into the number of blastomeres, so despite the fact that the net number of mitochondria does not change per embryo, the average number of them per blastomere will decrease along embryo development. Moreover, both morphology and activity changes will be observed on mitochondria from oocyte to blastocyst. In oocyte, mitochondria will be of a rounded shape with electron-dense matrix and a few cristae, at a 4-cell-stage, mitochondria are a little more elongated with increasing transverse cristae, and at a blastocyst stage, in the trophectoderm cells, mitochondria will be much more elongated, decrease the matrix electron density and more cristae will be observed, which coincides with a mitochondrial activity and increase in oxygen consumption. Interestingly, the amount of mitochondrial content in the inner cell mass will be lower compared to the concentration observed in the trophectoderm cells. Mitochondrial copy number has been correlated with age, aneuploidy, and also it has been proposed as a marker of embryonic viability in a way that a negative correlation is established between the mitochondrial copy content and embryonic implantation potential. The rationale behind is that a stress factor during embryo culture may induce an increase in mitochondrial content as a compensatory way to recover from stress, but since stress has already affected the embryonic viability, the ability of the embryo to develop may be negatively affected due to exaggerated metabolism. These results though have not been repeated by other groups who did not find any correlation with embryo biological competence and therefore were not able to predict a clinical outcome after blastocyst transfer. Moreover, neither age, nor ploidy have an impact on the final mtDNA copy number. Many factors can act as a confounder affecting the final mtDNA copy number. This lecture will explore the distribution of mtDNA copy number in the human blastocysts and will explore different embryonic and patient demographic features that may affect the final mtDNA content in human blastocyst generated in the IVF laboratories.



## PROF. PROF.H.C. DR. MVDR. JOZEF LAURINČÍK, DRSC.

Univerzita Konštantína Filozofa v Nitre, Slovensko  
Constantine the Philosopher University in Nitra, Slovakia

### SK

Prof. Prof.h.c. Dr. MVDr. Jozef Laurinčík, DrSc. je embryológ svetového významu. Jeho medzinárodná reputácia sa prejavuje účasťou na viacerých medzinárodných výskumných projektoch (napr. 1991–2012 Dánsko; 1992–2013 Nemecko; 1994–2011 Rakúsko; 1994–2010 USA atď.) a získaním niekoľkých medzinárodných ocenení (napr. Humboldtové štipendium, Prof.h.c. atď.). Má široké a hlboké znalosti technológií v oblasti embryí vrátane aplikácie biologického zobrazovania a molekulárnej biológie. Výsledky jeho výskumu sú zdokumentované v celkom 92 CC publikáciach (s celkovým SCI 1 651) a 98 ústnych prezentáciách, medzi ktorými bolo veľa prednášok na významných vedeckých konferenciách. Počas svojej vedeckej kariéry koordinoval 29 výskumných projektov, z ktorých bolo 21 na medzinárodnej úrovni. Od roku 2004 sa jeho životopis pravidelne objavuje v časopisoch „Who's Who in Medicine and Healthcare“ a „Who's Who in the World“ v USA. Prof. Jozef Laurinčík je priekopníkom v oblasti popredných výskumných aktivít z celého sveta so zameraním na technológie v oblasti embryí ([www.laurinci.com](http://www.laurinci.com)).

### EN

Prof. Prof.h.c. Dr. MVDr. Jozef Laurincik, DrSc. is a world class embryologist. His international reputation becomes evident by his participation in several international research projects (e.g. 1991–2012 Denmark; 1992–2013 Germany; 1994–2011 Austria; 1994–2010 USA etc.) and by several international awards (e.g. Alexander von Humboldt fellowship, Prof.h.c. etc.). He has a broad and in-depth understanding of embryo technologies including the application of bio-imaging and molecular biology. The results of his research are documented in a total of 92 CC publications (with a total SCI 1 651), and in 98 oral presentations among which were numerous lectures at important scientific conferences. During his scientific career, he coordinated 29 research projects, 21 of which were international. Since 2004 his CV is regularly published in "Who's Who in Medicine and Healthcare" and "Who's Who in the World" in the USA. Prof. Jozef Laurincik is a pioneer in the field of emryo-technology leading research activities from around the globe ([www.laurinci.com](http://www.laurinci.com)).



✉ Matej Murin, Michal Benc, Lazo Pendovski, Ljupche Kochoski, Martin Morovič,  
Jaroslav Demko, František Strejček

## Jadierko – jeden z kľúčových hráčov v skorej embryogenéze

Pred niekoľkými rokmi štúdie vypracované na ošípaných a myšiach, u ktorých sa odstránili (enukleácia) alebo dokonca mikromanipuláciou vymenili (nukleolotransfer) fibrilárne sféry jadierok oocytov, preukázali, že táto oblasť je úplne zásadná tak pre dokončenie meiózy oocytov (Kyogoku a kol., 2011) ako aj pre ďalší vývoj embrya (Ohushi a kol., 2008). Preto komponenty prenášané z oblasti jadierka oocytu do embrya nepredstavujú len samotný materiál jadierka, ale zahŕňajú ďalšie biomolekuly, ktoré sú pre vývoj embrya klúčové. Na základe týchto štúdií je jasné, že fibrilárna sféra jadierka oocytu je pre počatie a ďalší život skutočne potrebná.

Stále je však záhadou, aký typ biomolekúl, ktoré fibrilárne sféry jadierok obsahujú, je pre vyvívajúce sa embryo dôležitý. V aktuálnej prezentácii budeme hovoriť o obsahu fibrilárnych sfér jadierok analyzovaných pomocou transkriptomiky a proteomiky a o vývojovej kompetencii týchto oblastí testovaných modernou mikromanipulačnou technikou, pomocou ktorej sa fibrilárne sféry jadierok budú transplantovať z jedného oocytu do druhého. Okrem toho sa budeme venovať možnosti zlepšenia vývojovej kompetencie oocytov nízkej kvality prostredníctvom transferu fibrilárnych sfér jadierok z oocytov vysokej kvality.

Táto práca bola podporená slovenskou Agentúrou na podporu výskumu a vývoja na základe zmluvy č. APVV-14-0001 a tiež projektov CZ.02.1.01/0.0/0.0/15\_003/0000460, VEGA 1/0022/15, VEGA 1/0327/16.

## The nucleolus – one of the key players in early embryogenesis

A few years ago, elegant studies in pig and mouse where the oocyte's nucleolar spheres were removed (enucleolation) or even exchanged by micromanipulation (nucleolotransfer) demonstrated that the nuclear sphere is completely essential both for completion of the oocyte's meiosis (Kyogoku et al., 2011) and for further embryonic development (Ohushi et al., 2008). Hence, the components conveyed from the oocyte's nucleolar sphere to the embryo are not merely nucleolar material but include other biomolecules that are crucial for the embryo to develop. Based on these studies the oocyte's nucleolar sphere is indeed required for conception and further life.

It is still an unresolved enigma what type of biomolecules that are conveyed by the nucleolar sphere are important for the developing embryo. In current presentation, we will discuss the content of the sphere analysed by transcriptomics and proteomics, and the developmental competence of the sphere tested by advanced micromanipulation where nucleolar spheres will be transplanted from one egg to another. Moreover, the possibility to improve the developmental competence of "low quality" oocytes by the transfer of the nucleolar spheres from "high quality" oocytes will be discussed.

*This work was supported by the Slovak Research and Development Agency under the contract No. APVV-14-0001, and also by the projects CZ.02.1.01/0.0/0.0/15\_003/0000460, VEGA 1/0022/15, VEGA 1/0327/16.*



## MVDR. GABRIELA KAŇOVÁ, PHD.

GYN–FIV, Centrum pre gynekológiu, urológiu a asistovanú reprodukciu,  
Bratislava, Slovensko

GYN–FIV, Centre for Gynaecology, Urology and Assisted Reproduction,  
Bratislava, Slovakia

### SK

Dr. Kaňová ukončila štúdium na Univerzite veterinárskeho lekárstva v Košiciach v roku 2001.

Následne absolvovala doktorandské štúdium v rámci Slovenskej akadémie vied v Košiciach. Zúčastnila sa odbornej stáže na Akadémii vied Českej republiky. Publikovala v zahraničných odborných časopisoch ako Molecular Reproduction and Development, Zygote, Theriogenology a Mediators of Inflammation. Aktívne sa zúčastňuje domáčich a zahraničných medzinárodných kongresov. V roku 2006 začala pracovať v spoločnosti GYN–FIV, a.s. – centrum pre gynekológiu, urológiu a asistovanú reprodukciu v Bratislave a v súčasnosti zastáva funkciu vedúceho embryológova.

### EN

Dr. Kaňová graduated from the Veterinary Medicine University in Košice in 2001. Later she completed her postgradual study at the Slovak Academy of Sciences in Košice. She took her internship at the Academy of Sciences of the Czech Republic. She is the author of many publications in international scientific journals: Molecular Reproduction and Development, Zygote, Theriogenology and Mediators of Inflammation. She actively participates in national and international congresses. Since 2006 she has been working in GYN–FIV, a.s. – Centre for Gynecology, Urology and Assisted Reproduction in Bratislava and currently she holds the position of a chief embryologist.

## Morfokinetické parametre implantovaných embryí v procese IVF

Výber embryí s najvyšším vývojovým potenciálom predstavuje základ pre úspešný IVF cyklus. Morfokinetický prístup hodnotenia ich kvality je čoraz viac používanou metodikou embryológov. Použitie inkubátora so vstavaným time-lapse systémom redukuje potrebu manipulácie s embryami mimo inkubátora za účelom pozorovania. Ich kontinuálne sledovanie, rozpoznanie nepresnosti či porúch delenia môže byť použité k predikcii implantácie, výskytu aneuploidí, či k predpovedi ďalšieho vývoja. Narastajúci počet odborných publikácií jednoznačne potvrdzuje prínos takéhoto sledovania v procese IVF. Materiál a metodika: Na morfokinetickej hodnoteniu embryí používame inkubátor EmbryoScope™, ktorý je schopný nepretržitého sledovania ich morfológie a delenia. Celkovo sme pomocou time-lapse systému vyhodnotili 9192 embryí získaných z 1904 cyklov. Porovnávali sme delenie 412 embryí so známou implantáciou oproti ostatným (2916 embryí, ktoré boli transferované ale neúspešné v implantácii, alebo nevieme jednoznačne určiť implantáciu; 2635 embryí, ktoré boli kryokonzervované a 3229 embryí, ktoré nedosiahli štádium blastocysty). V klasickom inkubátoru HeraCell 150 boli kultivované embryá získané z 2021 cyklov. Všetky cykly boli absolvované v centre Gyn-Fiv, a.s. v období šiestich rokov od mája 2011 do apríla 2017.

Priemerný čas prvého rozdelenia implantovaných embryí bol  $26,26 \pm 0,13$  h po fertilizácii, kým u embryí, ktoré neboli implantované, bol čas  $27,17 \pm 0,07$  h po fertilizácii ( $p<0,01$ ). Embryá, ktoré nedosiahli štádium blastocysty, majú priemerný čas prvého rozdelenia  $30,29 \pm 0,12$  h po fertilizácii ( $p<0,001$ ). Priemerný čas dosiahnutia štádia blastocysty bol  $103,50 \pm 0,35$  h pre implantované embryá a  $105,60 \pm 0,18$  h pre neimplantované embryá ( $p<0,001$ ). U pacientok starších ako 37 rokov, ktoré mali transferované embryá vyhodnotené time-lapse systémom, boli dosiahnuté hodnoty PR 39,4 % oproti štandardnému inkubátoru 30,8 % ( $p<0,01$ ) a CPR pre embryá vyhodnotené time-lapse systémom 29,7 % oproti embryám v klasickom inkubátoru 22,4 % ( $p<0,05$ ).

Výsledky štúdie poukazujú na to, že hodnotenie kvality embryí pomocou time-lapse technológie zohráva významnú úlohu vo zvyšovaní úspešnosti liečby IVF, nakoľko táto technika sa stáva dôležitým neinvazívnym nástrojom na objektívnu identifikáciu embryí s najvyšším implantačným potenciálom. Je potrebné uskutočniť ďalšie štúdie s prihliadaním na použitie viacerých typov inkubátorov a rozdielne postupy jednotlivých laboratórií, ktoré prispejú k štandardizácii parametrov hodnotených embryí.

## Morphokinetic parameters of implanted embryos in the IVF process

Selection of embryos with the highest development potential is the basis for a successful IVF cycle. The morphokinetic approach for assessing their quality is an increasingly used methodology of embryologists. Using an incubator with the built-in time-lapse system reduces the need for manipulation with embryos outside the incubator due to their observation. Their continuous monitoring, and detection of inaccuracies or cleavage disorders can be used to predict implantation, the incidence of aneuploidies, or to predict further development. An increasing number of scientific publications clearly confirms the benefits of such monitoring in the IVF process.

Material and methods: For morphokinetic assessment of embryos, we use EmbryoScope™ incubator that is capable of continuous monitoring of their morphology and division. Overall, with using time-lapse system we evaluated a total of 9,192 embryos retrieved from 1,904 cycles. We compared the cleavage of 412 embryos with known implantation to the others (2,916 embryos that were transferred but failed to implant, or we cannot clearly determine implantation; 2,635 embryos were cryopreserved, and 3,229 embryos did not reach the blastocyst stage). In a conventional incubator HeraCell 150, there were cultured embryos collected from 2,021 cycles. All the cycles were performed in the Gyn-Fiv Centre over the period of six years from May 2011 to April 2017.

The average time of the first cleavage of implanted embryos was  $26.26 \pm 0.13$  h after fertilization, whereas in embryos that were not implanted, the time was  $27.17 \pm 0.07$  h after fertilization ( $p<0.01$ ). In embryos that have not reached the blastocyst stage, the average time of the first cleavage was  $30.29 \pm 0.12$  h after fertilization ( $p<0.001$ ). The average time to reach the blastocyst stage was  $103.50 \pm 0.35$  h for implanted embryos and  $105.60 \pm 0.18$  h for non-implanted embryos ( $p<0.001$ ). In patients older than 37 years who had transferred embryos assessed by time-lapse system, there were achieved PR values of 39.4 % compared to 30.8 % ( $p<0.01$ ) of standard incubator and CPR for embryos assessed by time-lapse system 29.7 % compared to embryos in a classic incubator 22.4 % ( $p<0.05$ ).

Study results suggest that the evaluation of embryo quality using time-lapse technology plays an important role in enhancing the success of IVF treatment, as this technique has become an important non-invasive tool to objectively identify the embryos with the highest implantation potential. It is needed to conduct even more studies taking into account using more incubator types and different laboratory procedures, which will contribute to the standardization of the parameters of evaluated embryos.



## COLIN M. HOWLES, M.D., PH.D., CBIOl MSB, FRSR

ARIES Consulting, Ženeva, Švajčiarsko  
ARIES Consulting, Geneva, Switzerland

### SK

Dr. Colin Michael Howles pracuje 40 rokov v oblasti reprodukčnej endokrinológie. V roku 1984 začal svoju kariéru v oblasti IVF, keď sa pripojil k priekopníckemu tímu pod vedením pána Patricka Steptoea a profesora Roberta Edwardsa na prvej IVF klinike na svete v Bourn Hall, Cambridge vo Veľkej Británii. V súčasnosti pôsobí v Ženeve a v roku 2013 založil spoločnosť ARIES Consulting, ktorá sa venuje inovačným technológiám a najmodernejším riešeniam na zlepšenie výsledkov liečby pre páry, ktoré majú problémy s počatím. Aktuálne pomáha niekoľkým spoločnostiam s biotechnologickými a medicínskymi zariadeniami a taktiež priamo spolupracuje s IVF klinikami po celom svete. Od roku 2016 je čestným členom Dekanátu Univerzity klinických vied v Edinburgu. Dr. Howles pracoval 25 rokov v oblasti liečby plodnosti na rôznych pracoviskách spoločnosti Serono, dnes Merck Serono, a koncom osemdesiatych a v deväťdesiatych rokoch 20. storočia sa zaoberal vývojom a klinickým zavedením prvého vysoko purifikovaného gonadotropínu odvodeného z moču (Metrodin HP) a neskôr rekombinantného h-FSH (follitropin alfa; GONAL-f), rh-LH (LUVERIS), rhCG (OVITRELLE) a antagonistu GnRH, cetrorelixu (CETROTIDE). Často prednáša na všetkých kontinentoch a doteraz publikoval príspevky vo viac ako 75 recenzovaných prácach, kapitolách v knihách a je spoluautorom Učebnice o technikách asistovanej reprodukcie. Dr. Howles získal titul PhD. v odbore Reprodukčná endokrinológia a je členom vedeckej spoločnosti Royal Society of Medicine v Londýne.

### EN

Dr. Colin Michael Howles, has worked for 40 years in the field of Reproductive Endocrinology. In 1984, he started his career journey in human IVF when he joined the pioneering team of the late Mr Patrick Steptoe and Prof. Robert Edwards in the world's first IVF clinic, Bourn Hall, Cambridge, UK. Dr. Howles is currently based in Geneva and in 2013 founded the company ARIES Consulting that is committed to delivering innovative technologies and cutting edge solutions to improve treatment outcomes for couples who have difficulty conceiving. He is currently assisting a number of biotech and medical device companies as well as working directly with IVF clinics across the world. Since 2016 Colin also has the position of Honorary Fellow in the Deanery of Clinical Sciences University of Edinburgh. He spent 25 years working in the Fertility therapeutic area for Serono and latterly Merck Serono, and during the late 1980's and 1990's, Colin was involved in the development and clinical introduction of the first highly purified urinary derived gonadotropin (Metrodin HP) and, subsequently, recombinant h-FSH (follitropin alfa; GONAL-f), rh-LH (LUVERIS), rhCG (OVITRELLE) and the GnRH antagonist, cetrorelix (CETROTIDE). He has lectured widely across the Continents and to date, contributed to over 75 peer reviewed papers, book chapters and is a co-editor of the Textbook of Assisted Reproductive Techniques. He holds a Ph.D. in Reproductive Endocrinology and is a Fellow of the Royal Society of Medicine in London.

## Súčasné skúsenosti s novými rhFSH preparátmi v asistovanej reprodukcii

Na indukciu ovulácie u žien sa už 75 rokov používajú exogénne podávané gonádotropíny. V technológii výroby gonádotropínov sa dosiahli významné pokroky, a to najmä v priebehu posledných 20 rokov. Ich vývoj prešiel dlhú cestu od éry preparátov získaných z animálnej a humánej hypofýzy, cez éru preparátov z derivátov moču. V súčasnosti je na trhu široký výber gonádotropínov rekombinantných aj urinárnych, ktoré sa využívajú v asistovanej reprodukcii. Vo všeobecnosti sa všetky používajú na multifolikulárnu stimuláciu za účelom získania viacerých zrelých oocytov. Tento proces sa označuje ako kontrolovaná ovariálna stimulácia (COS), ktorá je základným kameňom liečby pre oplodnenie in vitro a transfer embrya. V súčasnosti sa na celom svete na COS široko využívajú rekombinantné humánne folikulostimulačné hormóny (rhFSH; folitropíny), ktoré sú k dispozícii vo forme injekčného roztoku v naplnenom pere. Používajú sa bud' samostatne, alebo v kombinácii s ďalšími gonádotropínovými preparátmi. V posledných rokoch došlo k ďalšiemu zvýšeniu dostupnosti nových alternatívnych preparátov, ktoré sú podobné pôvodnému rhFSH (prvý komerčne dostupný bol v roku 1995), alebo modifikovanému rhFSH buď ako fúzna molekula (korifollitropín alfa), alebo sa prostredníctvom štrukturálnych rozdielov v glykozylácii (follitropín delta a follitropín epsilon) dosahuje vplyv na farmakokinetické a farmakodynamické profily molekúl.

Tento príspevok sa bude zaoberať prezentovaním a diskusiou o dostupných klinických údajoch o nových folitropínových preparátoch.

## Recent experience with new rhFSH preparations for ART

Exogenously administered gonadotropins for ovulation induction in the human female have been in use for about 75 years. Major advances in technology, especially over the last 20 years, have brought the field of gonadotrophin therapy a very long way since the early era of animal-, human pituitary-, and urinary-derived hormones. Today, there is a wide choice of gonadotropins, both recombinant and urinary-derived for use in assisted reproduction, but overall, they are all used with the aim of promoting the growth of multiple follicles and the harvest of mature oocytes. This process is termed Controlled ovarian stimulation (COS), which is the cornerstone of treatment for in vitro fertilization and embryo transfer. Today, recombinant human follicle-stimulating hormone (r-hFSH; follitropins) preparations, which are available in liquid formulations and delivered with a pen device, are widely used around the world for COS either alone or in combination with other gonadotropin preparations. The last few years has seen a further increase in the availability of new follitropin alternatives similar to the original rhFSH (first commercially available in 1995) or modified rhFSH either as a fusion molecule (corifollitropin alfa) or through structural differences in glycosylation (follitropin delta and follitropin epsilon), which impact the pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of the molecules.

The available clinical data on the new follitropin preparations will be presented and discussed.



## PROF. FILIPPO MARIA UBALDI, M.D.

GENERAL Centrum reprodukčnej medicíny, Rím, Taliansko  
GENERAL Center for Reproductive Medicine, Roma, Italy

### SK

Prof. Filippo Maria Ubaldi je lekár a riaditeľ kliniky GENERA v centrách pre reprodukčnú medicínu v mestách Rím, Marostica, Umbertide a Neapol, Taliansko. S dosiahnutými akademickými hodnosťami v pôrodníctve a gynekológiu a magisterským titulom z andrológie a reprodukčnej medicíny sa tiež intenzívne venuje vzdelávacím a vydavateľským aktivitám spolu s vykonávaním lekárskej praxe. Je spoluautorom 8 kníh o reprodukčnej medicíne a 150 vedeckých prác uvedených v domácich a zahraničných vedeckých časopisoch z oblasti reprodukčnej medicíny s H-indexom 40. Je editorom dohody o reprodukčnej medicíne pod názvom „Medicina della Riproduzione Umana“ uverejnenej v Taliansku v roku 2010. Dr. Ubaldi bol pozvaným rečníkom na viac ako 300 národných a medzinárodných kongresoch na tému reprodukčnej medicíny a je vedeckým koordinátorom viac ako 30 kongresov a kurzov. Bol členom Výkonného výboru ESHRE počas rokov 2005–2009 a bol predsedom 26. výročného zasadnutia spoločnosti ESHRE, ktoré sa konalo v Ríme v júni 2010. V roku 2012 získal národnú certifikáciu ako riadny profesor v gynekológiu a pôrodníctve. V rokoch 2014–2015 bol členom Poradného výboru pre technické otázky zriadeného Ministerstvom zdravotníctva pre heterológne oploďenie.

### EN

Prof. Filippo Maria Ubaldi is a medical doctor, Clinical Director at the GENERA Centres for Reproductive Medicine in Rome, Marostica, Umbertide and Naples, Italy. With academic degrees in Obstetrics and Gynaecology, Masters in Andrology and Reproductive Medicine, he is also intensely dedicated to educational, editorial and practitioner activities. He is a co-author of 8 books on Reproductive Medicine and of 150 scientific papers in national and international scientific journals of Reproductive Medicine, his author's H-index is 40. He was the editor of the treaty on Reproductive Medicine 'Medicina della Riproduzione Umana' published in Italy in 2010. He has been invited as a speaker to over 300 national and international congresses on the topic of Reproductive Medicine and has been a scientific coordinator of more than 30 congresses and courses. He was a member of the ESHRE Executive Committee over 2005–2009, and he has been Chairman of the 26th ESHRE Annual Meeting held in Rome in June 2010. In 2012, he achieved the national certification as Full Professor in Obstetrics and Gynaecology. In 2014–2015, he has been a member of the Technical Advisory Board established by the Ministry of Health on heterologous fertilization.

## Skúsenosti s korifolitropínom alfa v rôznych profiloch pacientok Experience with Corifollitropin alfa in different patient profiles

# 25 rokov MSD na Slovensku



Už 25 rokov prinášame pacientom na Slovensku inovatívne lieky a očkovacie látky. Dnes sme na vrchole vývoja riešení v boji proti globálne najnáležavejším zdravotníckym výzvam. Vďaka profesionálnemu tímu odborníkov dnes zápasíme s viac než 30 typmi rakoviny, hepatitídou C, systémovými autoimunitnými ochoreniami, antibiotikám-odolnými „superbaktériami“ aj kardio-metabolickými chôrobnami. Chceme ísť príkladom. Preto je našou najväčšou ambíciou spolupráca s odborníkmi a inštitúciami na Slovensku pri zvyšovaní štandardu zdravotnej starostlivosti a zlepšovaní prístupu k inovatívnej liečbe.

Pre viac informácií navštívte [www.msd.sk](http://www.msd.sk)

Copyright © 2017 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA.  
Všetky práva vyhradené. Merck Sharp & Dohme, s.r.o., Karadžičova 2, Bratislava 811 09  
Tel: +421 2 5828 2010, [dpc\\_czechslovak@merck.com](mailto:dpc_czechslovak@merck.com)  
01-2018-CORP-1213838-0000  
Dátum vypracovania: Marec 2017

 **MSD**  
INVENTING FOR LIFE



## PROF. SCOTT NELSON

*Glasgow Royal Fertility Clinic, Glasgow, Veľká Británia  
Glasgow Royal Fertility Clinic, Glasgow, United Kingdom*

### SK

Prof. Scott Nelson je vedúci Katedry pôrodníctva a gynekológie na Univerzite v Glasgow (VB). Lekársku prax absolvoval v Glasgow a PhD. titul v oblasti liečby plodu získal na Univerzite v Dundee. Následnú klinickú prax absolvoval v Glasgow ako klinický vedecký pracovník v oblasti maternálnej medicíny a asistovaného oplodnenia. Profesor Nelson uplatňuje svoje odborné znalosti najmä využívaním biomarkerov pre potreby individualizácie starostlivosti. Publikoval viac ako 120 rukopisov, vrátane významných prác zameraných na asistované oplodnenie v odborných časopisoch The Lancet, JAMA a Plos Medicine. V súčasnosti je príjemca grantov z amerického Národného inštitútu zdravia, z Európskej únie, nadácie Wellcome Trust a britskej Rady pre medicínsky výskum v oblasti reprodukčnej medicíny.

### EN

Prof. Scott Nelson is the Muirhead Chair in Obstetrics and Gynaecology at the University of Glasgow. He undertook his medical training in Glasgow with a PhD in fetal therapy from the University of Dundee. Further clinical academic training was undertaken in Glasgow as a Clinician Scientist in maternal medicine and assisted conception. Professor Nelson's particular area of expertise is in the use of biomarkers to individualize care. He has published more than 120 manuscripts including landmark papers on assisted conception in The Lancet, JAMA and Plos Medicine. He currently holds grants from the US National Institute of Health, The European Union, Wellcome Trust and the UK Medical Research Council in reproductive medicine.



## Individualizácia liečby pri metódach IVF a ICSI

Cieľom individualizácie liečby v IVF je zabezpečiť, aby každá žena dostala optimálnu liečbu a maximálnu šancu na živonarodené dieťa. Každý krok v procese IVF je teraz možné prispôsobiť základnému fenotypu jedinca, s klinickými informáciami získanými z každého následného kroku IVF procesu informujúc o tom, ako by sme liečbu mali ďalej prispôsobiť s cieľom maximalizovať šance na tehotenstvo a eliminovať iatrogénne a nevyhnutné riziká. Doteraz sme boli obmedzení nedostatkom účinných a presných biomarkerov a rozsiahlych spoľahlivých údajov pre usmernenie postupov pre stimuláciu vaječníkov. Tomuto nedostatku sa teraz venuje klinická štúdia ESTHER-1. Bola prvou rozsiahloou štúdiou, ktorá použila unikátny algoritmus obsahujúci Anti-Müllerov hormón (AMH) a telesnú hmotnosť pacientky pre uľahčenie individualizovanej stimulácie vaječníkov. Táto štúdia preukázala, že individualizovaná dávka folitropínu delta bola spojená so zlepšením klinicky spoľahlivých výsledkov a odpovede ovárií pri zachovaní jeho účinnosti. Postupom času táto štúdia vytvára nový porovnávací štandard, kedže lekári teraz uznávajú hodnotu základného fenotypu na zabezpečenie reprodukovateľnej a optimálnej stimulácie vaječníkov.

## Individualisation of treatment in IVF/ICSI

The objective of individualisation of treatment in IVF is to ensure that every single woman receives optimal treatment and the maximal chance of a live-birth. Every step in the IVF process can now be personalised to an individual's baseline phenotype, with the clinical information obtained from each subsequent step of the IVF journey informing how we should tailor further, to maximize the chances of pregnancy and eliminate iatrogenic and avoidable risks. Historically we have been limited by a lack of effective and accurate biomarkers and large scale robust data to guide practice for ovarian stimulation. The ESTHER-1 trial has now addressed this deficiency, and was the first large scale trial to use a unique algorithm incorporating anti-müllerian hormone (AMH) and bodyweight to facilitate individualised ovarian stimulation. This trial demonstrated that an individualised dose of follitropin delta was associated with an improvement in clinical safety outcomes and ovarian response while maintaining efficacy. As we move forward, this trial sets a new bench mark, with clinicians now recognising the value of the baseline phenotype to ensure a reproducible and optimal ovarian stimulation.



## DR. GIANLUCA GENNARELLI, PH.D.

*Klinika liečby neplodnosti LIVET, Turín, Taliansko  
Infertility clinic LIVET, Torino, Italy*

### SK

Dr. Gianluca Gennarelli absolvoval štúdium medicíny s vyznamenaním na Turínskej univerzite (Taliansko) v roku 1989. Špecializačné štúdium v odbore gynekológia a pôrodníctvo ukončil v roku 1993 na tej istej univerzite. V rokoch 1993 – 1998 absolvoval študijný pobyt na Klinike gynekológie a pôrodníctva Uppsalskej univerzity vo Švédsku, kde získal PhD. titul v odbore gynecologickej endokrinológie. Svoju dizertačnú prácu nazval „Syndróm polycystických vaječníkov. Štúdia o faktoroch možného vplyvu na telesný tuk a metabolizmus sacharidov“. Podieľal sa na niekoľkých štúdiách v oblasti gynekologickej endokrinológie a reprodukčnej medicíny a je autorom alebo spoluautorom viacerých článkov v zahraničných karentovaných časopisoch, kapitol v odborných knihách a vedeckých monografií. Je redaktorom zahraničných odborných časopisov Human Reproduction a Human Reproduction Update. V súčasnosti pôsobí ako špecialista na Oddelení reprodukčnej medicíny Turínskej univerzity. V roku 2014 získal titul docenta.

Desať rokov vyučuje reprodukčnú medicínu na Lekárskej fakulte a gynekológiu a pôrodníctvo v postgraduálnom štúdiu na Turínskej univerzite.

### EN

Dr. Gianluca Gennarelli graduated from Turin University (Italy) with magnum cum laude 1989. He completed his residency in Obstetrics and Gynecology at the same University in 1993. He worked as a research fellow at the Department of Obstetrics and Gynecology of Uppsala University (Sweden) between 1993 – 1998, obtaining a PhD in Gynecological Endocrinology. The doctoral thesis was "Polycystic Ovary Syndrome. A study on factors of potential impact on body fat and carbohydrate metabolism". He has taken part in several studies in the field of Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine, and he is author/co-author of several internationally peer reviewed articles, book chapters and monographs. He has been Associate Editor of Human Reproduction, and of Human Reproduction Update. He currently works as a senior consultant at the Reproductive Medicine Unit of Turin University. In 2014, he was granted the title of Associate Professor.

He has been teaching Reproductive Medicine at the School of Medicine and the Postgraduate School in Obstetrics and Gynecology of Turin University over the last ten years.

## Úloha LH v stimulačných protokoloch

Potreba asistovanej reprodukcie sa vo svete neustále zvyšuje. Heterogenita stavov neplodnosti a profilu pacientok vyžaduje individualizáciu stimulačných protokolov. Navyše, priemerný vek žien, ktoré podstupujú ovariálnu stimuláciu, stále rastie, čo sa odráža vo väčšom počte pacientok s nedostatočnou (slabou alebo suboptimálnou) odpovedou na stimuláciu vaječníkov. V súčasnosti je na stimuláciu ovárií k dispozícii viaceré medikamentóznych preparátov. Medzi nimi si LH preparát, spočiatku považovaný za zbytočný, až dokonca škodlivý, získal veľkú pozornosť pre svoje potenciálne výhody z hľadiska počtu a kvality získaných oocytov. Niektoré klúčové otázky však ostávajú nevyriešené. Predovšetkým nie je jasné, ktoré podskupiny pacientok by mali mať najväčší prospech zo suplementácie LH. Doteraz sa zdali byť ideálne pacientky so slabou ovariálnou odpovedou (podľa rôznych definícií, vrátane Bolonských kritérií), ženy staršie ako 35 rokov a pacientky v súčasnosti označované ako respondentky so suboptimálnou ovariálnou odpovedou (podľa Poseidonskej definície – Patient–Oriented Strategies Encompassing IndividualizeD Oocyte Number). Napriek pribudujúcim informáciám na tému suplementácie LH sú výsledky výskumov nepresvedčivé, až kontroverzné. Druhá otvorená otázka sa týka dávky a načasovania suplementácie LH. Tieto sa môžu v závislosti od typu stimulačného protokolu (GnRH agonistový, GnRH antagonistový) lísiť. A napokon, mnohé diskusie sa vedú o zdrojoch LH v stimulačných preparátoch. V skutočnosti je LH využiteľný ako rekombinantná molekula v izolovaných dávkach. LH aktivita sa ale dosahuje aj podaním hCG, ktorý zdiela rovnaký bunkový receptor s LH, ale je vďaka svojmu odlišnému polčasu rozpadu a aktivácií rôznych post–receptorových spojení 4–5–krát aktívnejší ako prirodzený LH. Ľudský menotropín (hMG), ktorý sa v súčasnosti používa na stimuláciu ovárií, obsahuje tiež hCG. Na základe najnovších literárnych zdrojov na túto tému sa budeme v našej prezentácii venovať niektorým faktom, ktoré porovnávajú účinnosť rekombinantného FSH + rekombinantného LH versus hMG v súbore pacientok, ktoré boli rozdelené do podskupín od slabej až po normálnu ovariálnu odpoved.

## LH in stimulation protocols

The need for assisted reproduction is increasing worldwide. The heterogeneity of infertility conditions and of patients' profile requires tailoring stimulation protocols for each individual. Furthermore, the mean age of women is increasing steadily, which reflects into a larger proportion of patients with difficult (poor or suboptimal) responses to ovarian stimulation. Several medications are currently available. Among the others, LH, initially considered of no use or even deleterious, has gained much consideration for its potential benefits in terms of number and quality of oocytes recovered at pick up. However, some crucial questions remain unsolved. First of all, it is not clear which subgroups of patients would benefit most from LH supplementation: so far, poor responders (according to various definitions, including the Bologna criteria), women over 35 years of age, and patients recently identified as suboptimal responders (according to the Poseidon definition) seem to be the ideal target. Whereas the literature on the topic is increasing, results are not conclusive, if not conflicting. A second open question regards the dose and the timing of LH supplementation, which could vary according to the type of stimulation protocol (e.g. with GnRH agonists or antagonists). Finally, much debate focuses on LH "activity" and its source. As a matter of fact, LH is available as recombinant molecule, in discrete doses. However, LH activity is also exerted by hCG, which shares the same cell receptor with LH, but is 4–5 times more active than natural LH due to its different half-life and to the activation of different post receptor pathways. Human menotrophin (hMG), currently used in ovarian stimulations, contains hCG. In the presentation, after an update of the literature on the topic, we report some data comparing the efficacy of recombinant FSH + recombinant LH vs hMG, in a series of patients distributed on a range of poor–normal ovarian response.



## MUDR. PETER HARBULÁK, PHD.

GYN–FIV, Centrum pre gynekológiu, urológiu a asistovanú reprodukciu,  
Bratislava, Slovensko

GYN–FIV, Centre for Gynaecology, Urology and Assisted Reproduction,  
Bratislava, Slovakia

### SK

Dr. Harbulák absolvoval Lekársku fakultu Univerzity Komenského v Bratislave, odbor všeobecné lekárstvo, v roku 1988. Vzdelanie si doplnil atestáciou I. a II. stupňa v odbore gynekológia a pôrodníctvo a ďalšou atestáciou v odbore reprodukčná medicína. Pracoval ako lekár vo Fakultnej nemocnici s poliklinikou v Bratislave a v jej centre pre humánnu reprodukciu. V rámci odborných stáží pôsobil v rokoch 1990 až 2000 opakovane na francúzskej Clinique Mutualiste „La Sagesse“ v Rennes. V roku 2003 absolvoval odbornú stáž v Kanade vo Vancouveri, v Genesis Fertility Centre. V súčasnej dobe sa odborne zameriava a participuje na projektoch venujúcich sa skúmaniu úlohy LH v protokoloch stimulácie ovulácie v IVF cykloch. V roku 2004 založil v Bratislave GYN–FIV, a.s. – centrum pre gynekológiu, urológiu a asistovanú reprodukciu – kde pôsobí ako vedúci lekár a odborný garant.

### EN

Dr. Harbulák graduated from the Faculty of Medicine, Comenius University in Bratislava in 1988 in the study branch General Medicine. He completed his education with the specialty board exams (Level 1 and 2) in Gynaecology and Obstetrics and additional specialty in Reproductive Medicine. He worked as a physician in the University Hospital in Bratislava and in its Centre for Human Reproduction. He performed repeatedly his internship from 1990 to 2000 at a French Clinique Mutualiste „La Sagesse“ in Rennes. He also completed his internship in Canada in Vancouver, in the Genesis Fertility Centre in 2003. Currently, he is focused on and participates in the projects devoted to the research of the role of LH in protocols of ovarian stimulation in IVF cycles. He founded GYN–FIV, a.s. – Centre for Gynaecology, Urology and Assisted Reproduction in Bratislava in 2004 – where he works as a chief physician and scientific guarantor.

✉ MUDr. Zuzana Behúňová, PhD, MUDr. Silvester Galo, PhD., MUDr. Iveta Švecová, PhD.,  
MUDr. Bergendiová Katarína, PhD, RNDr. Tibenská Elena, PhD., MUDr. Katarína Melišová, PhD.

## Odporúčané postupy v liečbe neplodnosti na Slovensku

Neplodnosť je podľa WHO problémom páru. Príčiny sú multifaktoriálne, často sa vzájomne prelínajú. Na ich diagnostike a liečbe sa podieľa viaceri klinických disciplín, ktorých úzka spolupráca je zásadným spôsobom prospiešná v úspešnosti liečby. S rastúcim počtom dnes objasnených faktorov sterility je nevyhnutná ich účinná koordinácia, ktorá zvýši efektivitu manažmentu liečby a v neposlednom rade racionalizuje náklady na liečbu. Sekcia asistovanej reprodukcie na Slovensku, po vzore viacerých odborných spoločností na liečbu neplodnosti, vypracovala dokument zahrňujúci diagnostiku a liečbu najčastejšie sa vyskytujúcich príčin neplodnosti u žien na našich podmienkach na podklade „evidence based medicine“ a odporúča liečebné postupy v klinickej praxi „klinické guidelines“.

Dokument zahŕňa nasledovné príčiny ženského faktora neplodnosti:

1. Oddalovanie koncepcie a stúpajúci vek rodičiek. Výpoved' a dôveryhodnosť testov ovariálnej rezervy.
2. Diagnostika a liečba najčastejšie sa vyskytujúcich príčin neplodnosti u žien (tubárny faktor, endometrióza, myómy).
3. Vyšetrenie imunologických príčin sterility a infertility.
4. Hematologicke vyšetrenie.
5. Genetické vyšetrenie a odporúčania k predimplantačnému genetickému vyšetreniu embryí.

Príčiny neplodnosti neplodných párov sú početné a nie je možné ich obsiahnuť v celom rozsahu.

Cieľom tohto dokumentu je zvýšiť efektivitu diagnostiky a liečby najčastejších príčin ženskej neplodnosti, a tak pomôcť neplodným párom dosiahnuť tehotnosť a pôrod zdravého plodu.

## Recommended practices in the treatment of infertility in Slovakia

According to WHO, infertility is a problem of the whole couple. The causes are multifactorial, often intersecting each other. Their diagnosis and treatment are involved in several clinical disciplines, whose close cooperation is fundamentally beneficial to a success rate of treatment. Regarding an increasing number of today clarified factors of infertility, their effective coordination is essential as it enhances the efficiency of management treatment, and last but not least reduces treatment costs. The Section of Assisted Reproduction in Slovakia, following the example of several professional societies for the treatment of infertility, has prepared a document comprising the diagnosis and treatment of the most frequent causes of infertility in women in our country on the basis of "evidence-based medicine" and recommended "clinical guidelines" in clinical practice.

The document includes the following causes of female factor infertility:

1. Postponing the conception and advanced maternal age. Evidence and credibility of ovarian reserve tests.
2. Diagnosis and treatment of the most frequent causes of infertility in women (tubal factor, endometriosis, fibroids).
3. Examination of immunological causes of sterility and infertility.
4. Hematologic examination.
5. Genetic examination and recommendations on preimplantation genetic testing of embryos.

The causes of infertility of infertile couples are numerous and cannot be included in its entirety. The aim of this document is to increase the efficiency of diagnosis and treatment of the most common causes of female infertility and thus help infertile couples achieve pregnancy and give birth to a healthy baby.



## MUDR. SILVESTER GALO, PHD.

GYN–FIV, Centrum pre gynekológiu, urológiu a asistovanú reprodukciu,  
Žilina, Slovensko

GYN–FIV, Centre for Gynaecology, Urology and Assisted Reproduction,  
Žilina, Slovakia

### SK

Dr. Galo absolvoval v roku 1997 Jesseniovu lekársku fakultu Univerzity Komenského v Martine. Po ukončení štúdia pracoval do roku 2010 na Gynekologicko–pôrodníckej klinike JLF UK v Martine ako sekundárny lekár. Počas pôsobenia na tomto pracovisku sa venoval endoskopickej operatíve a zároveň výskumu endometriózy. V rokoch 2000 a 2004 absolvoval špecializačné skúšky z gynekológie a pôrodníctva a v roku 2010 obhájil dizertačnú prácu na tému „Nové možnosti diagnostiky endometriózy“. V rokoch 2010 a 2011 pracoval v Sanatóriu Helios Martin v odbore reprodukčnej medicíny. V období rokov 2012 až 2016 pôsobil ako medicínsky riaditeľ na klinike asistovanej reprodukcie Iscare v Martine. Počas pôsobenia na tejto klinike, v roku 2015, úspešne absolvoval subšpecializačnú atestáciu z Reprodukčnej medicíny. Na prelome rokov 2016 a 2017 sa osobne podieľal na vybudovaní a otvorení nového centra pre liečbu neplodnosti GYN–FIV v Žiline, kde v súčasnosti pracuje ako vedúci lekár. V posledných dvoch rokoch sa spolupodieľal na tvorbe projektu Konsenzus manažmentu párov s poruchami plodnosti pre klinickú prax. Je autorom viacerých prednášok a publikácií, venujúcich sa najmä endometrióze, publikovaných v domácich a zahraničných odborných časopisoch.

### EN

Dr. Galo graduated from the Jessenius Faculty of Medicine Comenius University (JFM CU) in Martin, Slovakia, in 1997. After completing his studies he worked as a house officer at the Clinic of Gynaecology and Obstetrics JFM CU in Martin by 2010. During his work at this workplace he was involved in endoscopic surgical procedures and at the same time in the research of endometriosis. In 2000 and 2004 he completed the board exams in Gynaecology and Obstetrics and in 2010 he defended a dissertation thesis "New possibilities of endometriosis diagnosis" and earned his Ph.D. title. In 2010 and 2011 he worked at the Sanatorium Helios in Martin in the field of Reproductive Medicine. Since 2012 he has been Medical Director of the Centre of Assisted Reproduction Iscare, a.s. in Martin. In 2015 he passed a subspecialty board exam in Reproductive Medicine. At the turn of 2016 and 2017, he was personally involved in the developing and opening of the new Centre of Assisted Reproduction GYN–FIV in Žilina, where he currently holds a position of Head Physician. He is an author of several lectures and publications particularly focused on endometriosis published in domestic and international professional journals. Over the last two years, Dr. Galo has also participated in the design of the project Consensus management of couples with fertility problems for clinical practice. He is an author of several lectures and publications particularly focused on endometriosis published in domestic and international professional journals.

## **Endometrióm a endometrium pri endometrióze**

Endometrióza je závažné ochorenie, ktoré postihuje najmä ženy vo fertilnom veku. Výskyt ochorenia sa odhaduje na 10–15 % žien v reprodukčnom období. Hlavnými klinickými prejavmi ochorenia sú bolestivé symptómy ktoré významne znižujú kvalitu života. Ďalším prejavom, často latentným, bez iných klinických prejavov je neplodnosť. Práve pri liečbe neplodnosti sú úplne iné strategické postupy nielen pri liečbe, ale už pri diagnostike. Pri závažnejších formách endometriózy – pri výskyte endometriómov by mal byť chirurgický zásah čo najviac šetrný k ovariám a hlavne ovariálnej rezerve. Každá operácia na vaječníkoch – najmä extirpácia endometriómov môže mať za následok výrazné zníženie úspešnosti metód asistovanej reprodukcie a tým nižšie šance na otehotnenie. V tomto smere pretrváva nezhoda medzi špecialistami v odbore asistovanej reoprodukcie a gynekológmi – operatérmi. Podiel nesprávne liečených sterilných žien s endometriómami sa odhaduje na 85 %, hoci jednoznačné algoritmy pre rozmanitosť prejavov neexistujú. Endometrióza je ochorenie celého organizmu, ktoré okrem lokálnych prejavov má aj negatívny vplyv na funkciu ostatných tkanív. Svojimi imunomodulačnými mechanizmami zasahuje aj do receptivity endometria a tým negatívne ovplyvňuje nidáciu embrya. Prednáška má za cieľ prezentovať výsledky štúdií, ktoré poukazujú na potrebu rozdielneho prístupu k sterilným ženám s endometriózou a obzvlášť pri výskyte endometriómu.

## **Endometrioma and endometrium in endometriosis**

Endometriosis is a serious disease that mainly affects women of childbearing age. The disease incidence is estimated at 10–15 % of women of reproductive age. The major clinical manifestations of the disease are painful symptoms that significantly impair quality of life. Another manifestation, often latent, without other clinical signs is infertility. Particularly in the treatment of infertility, there are completely different strategic approaches not only to the treatment but already in the process establishing the diagnosis. In more serious forms of endometriosis – when endometriomas occur, the surgical intervention should be as considerate to the ovaries as possible and particularly to the ovarian reserve. Each operation on ovaries – especially extirpation of endometriomas – may result in significant reduction of the success rate of the methods in assisted reproduction, and thus lower the chances of getting pregnant. In this respect, a disagreement between specialists in the field of assisted reproduction and gynaecologists–surgeons remains. The proportion of improperly treated sterile women with endometriomas is estimated at 85 %, although there are no exact algorithms due to the diversity of signs. Endometriosis is a disease of the whole organism, which in addition to local manifestations has a negative effect on the function of other tissues. Through its immunomodulatory mechanisms, it also affects the receptivity of the endometrium and thus negatively affects the nidation of the embryo. This lecture aims to present the results of studies that highlight the need for differential treatment for infertile women with endometriosis and particularly in the occurrence of endometrioma.



## MUDR. PETER KRAJKOVIČ

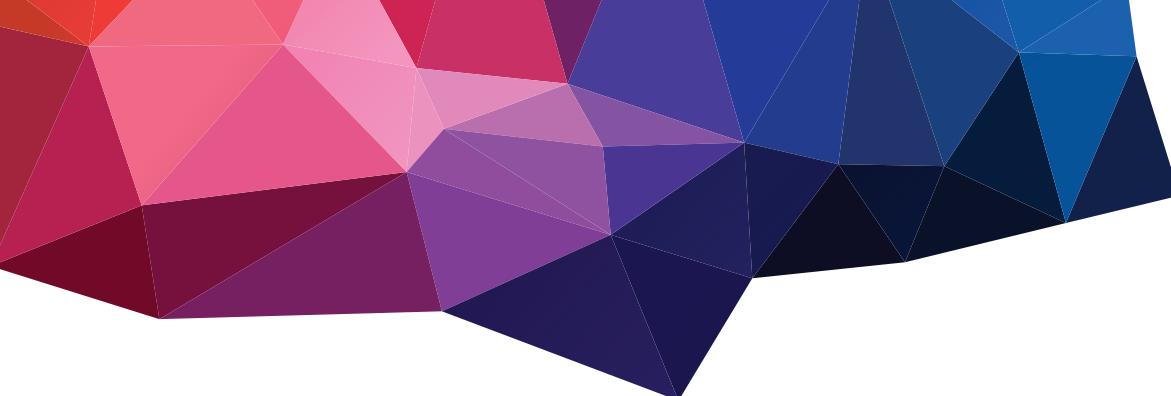
*Centrum asistovanej reprodukcie Helios, Martin, Slovensko  
Centre of Assisted Reproduction Helios, Martin, Slovakia*

### SK

Dr. Krajčovič absolvoval v roku 1999 štúdium všeobecného lekárstva na Jesseniovej lekárskej fakulte Univerzity Komenského v Martine. Absolvoval atestácie v odbore gynekológia a pôrodníctvo a reprodukčná medicína. Zúčastnil sa študijného pobytu na Universitäts Klinik v Zúrichu, Švajčiarsko, a v Sanatoriu Helios v Brne, Česká republika. Po ukončení štúdia pracoval do roku 2005 na Gynekologicko–pôrodníckej klinike JLF UK v Martine ako gynekológ–pôrodník. Od roku 2005 pracuje v Sanatóriu Helios v Martine a od roku 2007 pôsobí vo funkcií vedúceho lekára tohto zariadenia.

### EN

Dr. Krajčovič graduated in 1999 from the Jessenius Faculty of Medicine Comenius University (JFM CU) in Martin, Slovakia, in General Medicine. He completed his board exams in the field of Gynaecology and Obstetrics and in Reproductive Medicine. He finished his study fellowships at the University Hospital in Zurich, Switzerland, and at the Sanatorium Helios in Brno, Czech Republic. After completing his studies he worked as a gynaecologist–obstetrician at the Clinic of Gynaecology and Obstetrics JFM CU in Martin by 2005. Since 2005 he has been working in the Sanatorium Helios in Martin and since 2007 he has been Chief Physician in the same facility.



## IVF – primeraná cena za efektívnu liečbu neplodnosti

IVF je dnes štandardnou liečbou mnohých neplodných párov a indikácie na použitie tejto metódy sa neustále rozširujú. Je to jedna z oblastí medicíny, ktorá zaznamenala neskutočný rozvoj v posledných dvadsiatich rokoch. Obojavili sa nové postupy, médiá na kultiváciu embryí, prístroje na monitorovanie stavu embryí a metódy predimplantačnej genetickej diagnostiky. Výskum a používanie nových postupov však prináša zo sebou aj zvýšené náklady na poskytovanie zdravotnej starostlivosti v tejto oblasti. Na Slovensku boli nastavené kritériá na liečbu IVF a jej financovanie veľmi dávno a priebežne sa neaktualizujú. Preto zdravotnou poisťovňou nie je hradená liečba ICSI, monitorovanie embryí, metódy PGD a mnohé iné. Podľa súčasných pravidiel sú zdravotnou poisťovňou hradené párom 3 cykly IVF v indikovaných prípadoch v čiastočnej úhrade a spoluúčasť pacienta je nutná aj pri úhrade liekov. Zavádzanie nových metód a postupov sa tak prenáša na financovanie pacientom. Iná je situácia u párov, ktorým zdravotná starostlivosť nie je hradená zdravotnou poisťovňou a pári si plne hradí celú liečbu. Všetky centrá IVF na Slovensku majú zverejnený cenník výkonov na webových stránkach a pacienti sú informovaní o cenách jednotlivých výkonov. Je na rozhodnutí páru, ktoré výkony bude chcieť realizovať. Do budúcnosti je určite vhodné rozšíriť indikácie na IVF hradené zdravotnou poisťovňou a rokovat o preplácaní niektorých náročných výkonov, napríklad predimplantačnej genetickej diagnostiky.

## IVF – a reasonable price for the effective treatment of infertility

IVF is now a standard treatment for many infertile couples, and indications for the use of this method are constantly expanding. It is one of the fields of medicine which has seen incredible development over the last twenty years. New techniques, media for culturing embryos, devices to monitor the status of embryos and methods of preimplantation genetic diagnosis have emerged. However, research and use of new techniques also bring increased health care costs in this field. In Slovakia, there were criteria for IVF treatment and its financing set a long time ago, and they have not been continuously updated. Therefore, health insurance companies do not cover ICSI treatment, monitoring of embryos, PGD techniques, and many others. Under the current rules, a health insurance company covers three IVF cycles per a couple, in the indicated cases with only a partial payment, and patient participation is also needed in payment for medicines. Thus, the introduction of new methods and procedures is carried over to be paid by the patient. The situation is different in couples to whom provision of health care is not covered by a health insurance company, and the couple pays for the whole treatment in full. All IVF centres in Slovakia have published their price lists of procedures on their websites and patients are informed about the prices of particular procedures. It is up to the couple which procedures will be performed. In the future, it is certainly advisable to extend indications for IVF covered by a health insurance company and negotiate the reimbursement of some demanding procedures, such as preimplantation genetic diagnosis.



## MUDR. MARTIN PETRENKO, CSc.

*Univerzitné centrum reprodukčnej medicíny UNB,  
Bratislava, Slovensko*

*University Centre of Reproductive Medicine at the University Hospital,  
Bratislava, Slovakia*

SK

V roku 1979 absolvoval štúdium medicíny, odbor Všeobecné lekárstvo, na Lekárskej fakulte Univerzity Komenského v Bratislave. V rokoch 1983 a 1987 získal atestáciu I. a II. stupňa v odbore gynekológia a pôrodnictvo a v roku 2009 atestáciu v odbore reprodukčná medicína.

Od roku 1979 do roku 1994 pracoval ako odborný asistent na I. gynekologicko–pôrodníckej klinike LF UK v Bratislave. Od roku 1994 do roku 2007 pôsobil v Českej republike na Gynekologicko–pôrodníckej klinike LF Masarykovej univerzity v Brne na poste primária kliniky. Po návrate na Slovensko vykonáva funkciu primária I. gynekologicko–pôrodníckej kliniky LF UK a UN v Bratislave a je zároveň vedúcim Univerzitného centra reprodukčnej medicíny.

Od roku 2012 je MUDr. Petrenko, CSc. hlavným odborníkom Ministerstva zdravotníctva SR pre reprodukčnú medicínu. Vo svojej práci sa zameriava hlavne na oblasť reprodukčnej medicíny a asistovanej reprodukcie, spolu s gynekologickou endoskopiou. Okrem toho sa zaoberá zdravotníckym manažmentom a informačnými technológiami v zdravotníctve. Od roku 2011 je predsedom Sekcie asistovanej reprodukcie SGPS.

EN

In 1979, he graduated from the Faculty of Medicine Comenius University in Bratislava where he studied the programme of General Medicine. In 1983 and 1987, he completed his education with the specialty board exams in the field of Gynaecology and Obstetrics and in 2009 a further specialty in Reproductive Medicine.

From 1979 to 1994, he worked as a lecturer at the 1st Clinic of Gynaecology and Obstetrics of the FM CU in Bratislava. From 1994 to 2007, worked in the Czech Republic where he held a post of Consultant at the Clinic of Gynaecology and Obstetrics of the Faculty of Medicine Masaryk University in Brno. Since returning to Slovakia, he has been working as Consultant of the 1st Clinic of Gynaecology and Obstetrics of the FM CU and University Hospital in Bratislava, and he is also Head of the University Centre for Reproductive Medicine.

Since 2012, MUDr. Petrenko, CSc. has been serving as the chief expert of the Ministry of Health of the Slovak Republic for Reproductive Medicine. In his work, he is focused particularly on the field of reproductive medicine and assisted reproduction, along with gynaecological endoscopy. In addition, he deals with healthcare management and information technologies in health care. Since 2011, he is President of the Section of Assisted Reproduction of the Slovak Society of Gynaecology and Obstetrics.

## Prevencia adhézíí v reprodukčnej medicíne

Výskyt, komplikácie a materiálne dôsledky následného riešenia pooperačných komplikácií po klasických i endoskopických brušných operáciách sú dnes klinicky i ekonomicky jasne preukázané. Expertná pracovná skupina pre adhézie v rámci Európskej spoločnosti pre gynékologickú endoskopiu už v roku 2007 publikovala svoj súborný referát a doporučanie ako predchádzat tvorbe pooperačných adhézii aplikovaním chirurgických opatrení s používaním antiadhezívnych prípravkov, a to pri vysokorizikových chirurgických výkonoch akými sú operácie vaječníkov, operácie endometriózy, operácie vajcovodov, myomektómie a adheziolýzy. Slovenská gynékologicko–pôrodnica spoločnosť SLS sa taktiež zaoberala touto problematikou a v roku 2010 publikovala svoje doporučanie, v ktorom zdôraznila význam prevencie ako najúčinnejšieho a v praxi aplikovateľného nástroja. Posledné medzinárodné stanovisko pre danú problematiku je výsledkom panelu expertov pre európske štandardy preventie adhézii z roku 2012. Je všeobecne známe, že populáčna krivka v európskych krajinách, teda aj u nás, významne klesá a prognózy nie sú priaznivé ani do budúcnosti. Moderná a účinná liečba neplodnosti je jedným z významných faktorov pri snahе o zvrátenie tohto nepriaznivého vývoja. Slovensko je v tejto oblasti medicíny na európskej úrovni, centrálnej asistovanej reprodukcie a reprodukčnej medicíny majú porovnatelné výsledky s ostatnými európskymi krajinami. Je však taktiež všeobecne známe, že táto liečba, ak má byť účinná a úspešná, je aj patrične nákladná, o čom majú podobný prehľad všetky tri slovenské zdravotné poisťovne, ale aj samotné neplodné páry. Vzhľadom na to, že tvorba adhézii po gynékologickejch operáciach je významným rizikovým faktorom vzniku ženskej neplodnosti, najmä jej tubárneho a peritoneálneho faktora, prevencia tvorby pooperačných zrastov pomôže pozitívne ovplyvniť zdravotný stav operovaných žien, ich pooperačné ťažkosti a najmä ich plodnosť v reprodukčnom veku. Adhézie sú definované ako jazvovité tkaniivo, ktoré vytvára abnormalné spojenie medzi dvomi a viacerými orgánmi a tkanivami organizmu. Incidencia adhézii je porovnatelná pri laparoskopickom i laparotomickom prístupe. Viac ako tretina pacientok po laparotómii býva z dôvodu adhézii reoperovaných do 10 rokov od prvej operácie. Najčastejšími komplikáciami adhézii sú neplodnosť, ileózne stavy, chronická panvová bolest, zápalové ochorenia panvy a zvýšené operačné riziko pri relaparotómii, či pri second–look výkone. Základmi antiadhezívnej stratégie je dodržovanie zásad fyziologického operovania a samozrejme aj použitie antiadhezívnych prípravkov. K zásadám fyziologického operovania patrí hlavné správna indikácia výkonu a používanie mikrochirurgických techník. K najpo- užívanejším antiadhezívnym preparátom patria prípravky farmakologické, fyzikálne bariéry, gélové bariéry a tekuté prípravky so širokým pokrytím. European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) je vrcholnou odbornou spoločnosťou pre reprodukčnú medicínu vo svete. V roku 2011 stanovila samostatná pracovná skupina ESHRE pre reprodukčnú chirurgiu v Štokholme odporúčané postupy pre prevenciu adhézii v reprodukčnej chirurgii (Adhesion prevention in reproductive surgery). V roku 2013 stanovila samostatná pracovná skupina ESHRE odporúčané postupy pre ženy s endometriózou (Management of women with endometriosis). V oboch týchto materiáloch sú analyzované viaceré antiadhezívne preparáty, dominuje kyselina hyaluronová, ktorá je najčastejšie odporúčanou substanciou na prevenciu pooperačných zrastov. Využitie antiadhezívnych preparátov bolo taktiež predmetom panelovej diskusie niekolkých popredných odborníkov z oblasti reprodukčnej medicíny a gynékologickej endoskopie na výročnom kongrese ESHRE v Lisabone v júni 2015 s rovnakým odporúčaním. Odporúčania ESHRE sú odborne uznanými materiálmi na celom svete, sú akceptované i Sekciou asistovanej reprodukcie SGPS SLS a riadime sa nimi i v slovenskej reprodukčnej medicíne.

## Prevention of adhesions in reproductive medicine

Incidence, complications and material consequences of subsequent solutions of postoperative complications after classic and endoscopic abdominal surgery are today clinically and economically clearly demonstrated. The ESGE (European Society for Gynaecological Endoscopy) Adhesions Research Working Group already in 2007 published its summary report and guideline how to prevent the formation of post-surgical adhesions by applying surgical measures with the use of anti-adhesion products, namely in high-risk surgical procedures such as ovarian surgery, surgery for endometriosis, fallopian tubes surgery, myomectomy, and adhesiolysis. The Slovak Gynaecological and Obstetric Society (SGOS) of the Slovak Medical Association (SMA) also addressed those issues, and in 2010 published its recommendation, which emphasized the importance of prevention as the most effective and in practice applicable tool. A recent international viewpoint on the matter in question is the result of the panel of experts on European standards for the prevention of adhesions in 2012. It is well known that a population curve in European countries, i.e. also in our country, significantly decreases and the forecasts are not favourable either for the future. Modern and effective treatment for infertility is one of the most important factors in an effort to reverse this unfavourable trend. In this medical field, Slovakia is at the European level, centres of assisted reproduction and reproductive medicine have comparable results with other European countries. However, it is also common knowledge that such treatment to be effective and successful is also correspondingly expensive. It shows that all the three Slovak health insurance companies, but also infertile couples themselves, have a detailed overview of the situation. Given that the formation of adhesions after gynaecologic surgery is a major risk factor for female infertility, in particular its tubal and peritoneal factor, prevention of post-surgical adhesions will help positively influence the health status of women undergoing operation, their postoperative problems and particularly their fertility in reproductive age. Adhesions are defined as scar tissue which binds together normally separate anatomical structures between two or more organs and tissues of the body. The incidence of adhesions is comparable in a laparoscopic and also laparatomic approach. More than a third of patients after laparotomy is usually reoperated due to adhesions within 10 years from the first operation. The most common complications of adhesions are infertility, ileus-related conditions, chronic pelvic pain, pelvic inflammatory disease, and an increased operational risk in relaparotomy, or the second-look surgery. The basics of anti-adhesion strategy is to observe the principles of physiological surgery and certainly also the use of anti-adhesion products. The principles of physiological surgery mainly include a proper indication of the procedure and the use of microsurgical techniques. The most widely used anti-adhesive preparations include pharmacological agents, physical barriers, gel barriers, and liquid preparations with a broad coverage. The European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) is the top professional society for reproductive medicine in the world. In 2011, ESHRE Special Interest Group Reproductive Surgery in Stockholm established guidelines for preventing adhesions in reproductive surgery (Adhesion prevention in reproductive surgery). In 2013, ESHRE Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium established guidelines for women with endometriosis (Management of women with endometriosis). In both of these materials, there are discussed several anti-adhesion drugs, among which hyaluronic acid dominates, and which is the most often recommended substance for the prevention of postoperative adhesions. The use of anti-adhesion preparations was also the subject of a panel discussion of a few leading experts in the field of reproductive medicine and gynaecological endoscopy at the ESHRE Annual Congress in Lisbon in June 2015 with the same guideline. ESHRE guidelines are professionally recognized materials worldwide; they are also accepted by the Section of Assisted Reproduction SGOS SMA, and we follow them also in the field of reproductive medicine in Slovakia.



## MUDR. IVETA ŠVECOVÁ, PHD.

GYN–FIV, Centrum pre gynekológiu, urológiu a asistovanú reprodukciu,  
Žilina, Slovensko

GYN–FIV, Centre for Gynaecology, Urology and Assisted Reproduction,  
Žilina, Slovakia

### SK

Dr. Iveta Švecová absolvovala v roku 2009 JLFUK Martin, odbor všeobecné lekárstvo. Od roku 2009 do roku 2017 pracovala na Gynekologicko–pôrodníckej klinike UNM Martin ako gynekológ – pôrodník a odborný asistent (2013 – 2017). V roku 2011 absolvovala študijný pobyt na I. Gynekologicko pôrodníckej klinike Semmelweissovej Univerzity v Budapešti so zameraním na invazívnu a neinvazívnu prenatálnu diagnostiku. V roku 2013 ukončila interné doktorandské štúdium udelením titulu PhD. na JLFUK Martin zamerané na využitie molekulovej biológie v prenatálnej diagnostike. V roku 2016 dosiahla atestáciu II. stupňa v odbore gynekológia a pôrodníctvo. Od 2017 pôsobí v GYN–FIV s.r.o. Žilina v centre pre gynekológiu, urológiu a asistovanú reprodukciu ako odborný garant pre jednodňovú chirurgiu a lekár–gynekológ. Pravidelne sa aktívne a pasívne zúčastňuje na vedeckých podujatiach doma a v zahraničí, v roku 2014 bola členkou vedeckej rady a spoluorganizátorkou „3rd Central Eastern European Symposium on free nucleic acids in NIPT“.

### EN

Dr. Švecová graduated from the Jessenius Faculty of Medicine in Martin, Comenius University in 2009 with a degree in General Medicine. From 2009 to 2017 she has been working as an obstetrician–gynaecologist and graduate assistant (2013 – 2017) at the Clinic of Obstetrics and Gynaecology of JFM CU and University Hospital in Martin. In 2011, she completed the internship at 1st Clinic of Obstetrics and Gynaecology at Semmelweiss University in Budapest focused on invasive and non-invasive prenatal diagnosis. She attended postgraduate study focused on the methods of Molecular Biology in prenatal diagnosis at the JFM CU in Martin in a full-time form and received her Ph.D. title in 2013. In 2016, she completed her education with the specialty board exam (level 2) in Gynaecology and Obstetrics. Since 2017 she has been working in GYN–FIV s.r.o. – Centre for Gynaecology, Urology and Assisted Reproduction in Žilina at the position of a professional guarantor for one-day surgery and as a gynaecologist. She regularly participates in scientific events in Slovakia and abroad, in the year 2014 she was a member of scientific committee and co-organiser of the “3rd Central Eastern European Symposium on free nucleic acids in NIPT“.

## Špecifická skriningových vyšetrení pri viacplodovej tehotnosti

Viacplodová tehotnosť sa vyskytuje približne v 2 – 3 % všetkých pôrodot, pričom počet viacnásobných tehotností medziročne stúpa vzhladom na častejšie využitie techník umelej reprodukcie (ART). Akokoľvek, počas sledovania vývoja trendov za posledné dve desaťročia bol zaznamenaný pokles výskytu troj- a štvornásobnej tehotnosti, pričom aj pri neustálom náraste počtu dvojplodových tehotností sa ich medziročné tempo nárastu spomaľuje. Ultrazvuk výrazne zlepší starostlivosť o ženy s viacplodovou tehotnosťou. Či už sa jedná o samotnú diagnostiku viacplodovej tehotnosti v úvode, pokračujúc určením chorionicity a amnionicity, meraním dĺžky krčka maternice v rámci prevencie predčasného pôrodu, skríningu štrukturálnych abnormalít a aneuploidií, manažmente špecifických komplikácií a intrapartálneho použitia ultrazvuku. Biochemický skríning v prípade viacplodovej tehotnosti je štandardne vykonávaný pre dvojplodovú tehotnosť. Pomocou niektorých typov softwarov je možné ho vykonať aj v prípade troj- a štvorplodovej tehotnosti, avšak interpretácia výsledkov v tejto skupine môže byť problematická. Samotný biochemický skríning teda u viacnásobnej tehotnosti nie je možné použiť, pretože je neinformatívny; vždy je potrebné ho kombinovať s ultrazvukovým vyšetrením. Zvýšenie senzitivity a špecificity skríningu v tejto skupine prinieslo so sebou zavedenie metód neinvazívneho prenatálneho testovania (NIPT), ktoré v prípade dvojplodovej tehotnosti dosahuje falošnú pozitivitu v rozsahu od 0 do 0,2 % pri detekcii trizómie 21, 13 a 18. Viacnásobná tehotnosť výrazne zvyšuje maternálu aj fetálnu morbiditu a mortalitu a je fenoménom, ktorý bude konštantne prítomný v skupine pacientov s asistovanou reprodukciou. Je preto podstatné zlepšovať všetky druhy skriningových metód počas prenatálnej starostlivosti za účelom lepšieho a adekvátneho manažmentu. Táto prednáška by mala priniesť prehľad odporúčaní v tejto oblasti, ako aj poukázať na problematické stránky jednotlivých skriningových prístupov.

## Specifics of screening in multiple pregnancy

Multiple pregnancy occurs in about 2–3 % of all births, and the number of multiple pregnancies is increasing year-on-year in the view of the increased use of assisted reproductive technology (ART). However, while watching the development of trends over the last two decades, there has been noticed a reduction in the incidence of triplet and quad pregnancies, even given the constant increase in the number of twin pregnancies, their annual rate of increase is slowing down. Ultrasound significantly improved care for women with multiple pregnancy. Whether it deals with the diagnosis of multiple pregnancy at the beginning, continuing by determination of chorionicity and amnionicity, measuring cervical length within the prevention of preterm birth, screening structural abnormalities and aneuploidies, management of specific complications and intrapartum ultrasound. Biochemical screening in multiple pregnancy is normally performed for a twin pregnancy. Using certain types of software, it can be performed even in triplet and quad pregnancies, but the interpretation of the results in this group can be questionable. Thus, biochemical screening itself in multiple pregnancy cannot be used as it is uninformative; it is always needed to be combined with ultrasound examination. The increase in sensitivity and specificity of screening for this group has resulted in the introduction of non-invasive methods for prenatal testing (NIPT), which in the case of twin pregnancy accounts for false positivity ranging from 0 to 0.2 % in the detection of trisomy 21, 13, and 18, respectively. Multiple pregnancy significantly increases maternal and foetal morbidity and mortality and is a phenomenon that is constantly present in the group of patients with assisted reproduction. Therefore, it is essential to improve all kinds of screening methods during prenatal care for better and adequate management. This lecture presents an overview of recommendations in this area, as well as points out the problematic aspects of particular screening approaches.



## MUDR. KATARÍNA BERGENDIOVÁ, PHD.

*ImunoVital Centrum, Bratislava, Slovensko*

*ImunoVital Centre, Bratislava, Slovakia*

SK

Dr. Bergendiová je lekárka s 25–ročnou praxou v pediatrii a klinickej imunológii a alergológií. Pracovala v Detskej fakultnej nemocnici Kramáre v Bratislave, v bývalom Národnom ústavе tuberkulózy a respiračných chorôb Podunajské Biskupice a v Pneumo– Alergo Centre, ktoré budovala spolu s MUDr. Branislavom Drugdom a MUDr. Martinom Brezinom v rokoch 2003 – 2013. V januári 2014 založila nové Centrum pre klinickú imunológiu a alergológiu – ImunoVital Centrum, kde aj pracuje. Má 2 špecializačné atestácie (z pediatrie a z klinickej imunológie a alergológie). Dr. Bergendiová je držiteľkou certifikátov z kurzu prietokovej cytometrie a funkčnej diagnostiky a tiež medzinárodného certifikátu z nového odvetvia športovej imunológie ako jediná na Slovensku. V roku 2002 obhájila na LF UK dizertačnú doktorandskú prácu „Šport a imunitný systém“ a získala titul PhD. Od roku 2014 sa venuje aj problematike reprodukčnej imunológie, ktorú prednáša aj na domácich aj zahraničných podujatiach. Je členkou viacerých slovenských odborných spoločnosti (imunologickej, imunoalergologickej, pneumologickej a pediatrickej) a tiež Medzinárodnej spoločnosti pre šport a imunológiu a Spoločnosti pre reprodukčnú imunológiu. Prednáša na domácich aj zahraničných kongresoch a publikovala množstvo publikácií v domácich aj zahraničných odborných časopisoch. Okrem práce v ambulancii pracuje aj ako konziliárny lekár pre alergické ochorenia a imunológiu pre top–tím športovcov v príprave na OH a iné významné športové podujatia, kde spája svoj koníček (šport) so svojou profesiou. So športovým tímom SR sa ako lekárka výpravy zúčastnila LOH 2004 v Aténach, LOH 2008 v Pekingu a ZOH 2010 vo Vancouveri.

EN

Dr. Bergendiová is a physician with 25–year experience in paediatrics and clinical immunology and allergology. She worked in the Children's University Hospital Kramáre in Bratislava, in the former National Institute of Tuberculosis and Respiratory Diseases Podunajské Biskupice and in the Pneumo–Alergo Centre, which she built up together with MUDr. Branislav Drugda and MUDr. Martin Brezina over the years 2003 – 2013. In January 2014 she established a new centre for clinical immunology and allergology – ImunoVital Centre, where she still works. She achieved two specialized board exams (in Paediatrics and in Clinical Immunology and Allergology). Dr. Bergendiová holds certificates from the course on flow cytometry and functional diagnosis and an international certificate in a new area of Sports Immunology as the only one in Slovakia. In 2002 she defended her dissertation thesis "Sport and the Immune System" at the Faculty of Medicine Comenius University in Bratislava and earned a Ph.D. title. Since 2014, she has also been involved in reproductive immunology, which she lectures at domestic and foreign events. She is a member of several Slovak professional societies (Immunological, Immuno–allergological, Pneumological, and Paediatric) and a member of the International Society for Exercise and Immunology and Society for Reproductive Immunology. She lectures at domestic and international congresses and has published numerous papers in domestic and foreign medical journals. Apart from outpatient practice, she also works as a consulting physician for allergic diseases and immunology for the top–team of athletes preparing for Olympic Games and other major sport events, where she combines her hobby (sport) with her profession. She served as a doctor of the Slovak Olympic team and participated in the 2004 Summer Olympics in Athens, 2008 Summer Olympics in Beijing, and 2010 Winter Olympics in Vancouver.

## Diagnostické možnosti pri poruchách reprodukcie

Poruchy plodnosti sa v súčasnosti stávajú čoraz výraznejším zdravotným problémom a ovplyvňujú život veľkej časti populácie západnej a strednej Európy. Z toho vyplýva potreba zdôrazňovať úlohu správnej diagnostiky a liečby. Po tom, čo sa vylúčí genetická, hormonálna, anatomická, infekčná a hematologická príčina poruchy plodnosti, sa testuje prítomnosť patologických mechanizmov imunitného systému. Tie zodpovedajú až za 10–20 % neobjasnených prípadov porúch plodnosti.

Imunitné poruchy plodnosti sú charakterizované narušenou reguláciou imunitných procesov, ktoré svoj účinok smerujú proti plodu namiesto toho, aby navodili jeho toleranciu. Po momente oplodnenia je pre telo fyziologické, že v krvi prevládajú  $T_H1$ -lymfocyty a svojím pôsobením zabezpečujú boj proti cudzorodým antigénom, ktoré sú nevyhnutné pre zachovanie integrity organizmu. Až po oplodnení nastáva fyziologické preklopenie pomeru v prospech tlmivých  $T_H2$ -lymfocytov.

O imunologickej poruche plodnosti uvažujeme u žien s opakovanými spontánnymi potratmi (po 2 spontánnych potratoch bez rozdielu veku), po neúspešných pokusoch niektoré z metód asistovanej reprodukcie (ak nedôjde k počatiu, ale takisto ak nedôjde k donoseniu života schopného plodu), pri imunopatológii v rodine, keď sú dokázané systémové alebo orgánové špecifické autoimunitné ochorenia.

Dôsledná laboratórna diagnostika s následnou terapiou zlepší skóre v prospech fyziologického oplodnenia až po pôrod zdravého dieťaťa a rovnako zlepší aj úspešnosť asistovanej reprodukcie. Pokiaľ laboratórna diagnostika nezistí žiadny problém, môžeme hovoriť o idiopatickej sterilite – neplodnosť z neznámych príčin. Z toho vyplýva, že aj v diagnostike sú ešte biele miesta, ktoré sa dajú odstrániť len výskumom a zavádzaním nových vyšetrovacích metód.

## Diagnostic options for reproductive disorders

Fertility disorders are now becoming more and more significant health problems and affect the life of a large part of the population in Western and Central Europe. This indicates the need to emphasize the role of proper diagnosis and treatment. After ruling out genetic, hormonal, anatomical, infectious, and haematologic causes of infertility, the presence of pathological mechanisms of the immune system is tested. They account for 10–20 % of unexplained cases of fertility disorders.

Immune disorders of infertility are characterized by impaired regulation of immune processes that aim their activity against the foetus instead of inducing its tolerance. Up to the moment of fertilization, it is physiological for the body that  $T_H1$ -lymphocytes prevail in the blood and via their effect, they ensure the fight against foreign antigens necessary for maintaining the integrity of the organism. Once fertilization happens, physiological switching of the ratio in favour of buffer  $T_H2$ -lymphocytes occurs.

Immunological infertility is considered in women with recurrent spontaneous abortions (after 2 miscarriages regardless of age), after unsuccessful attempts of some of the methods of assisted reproduction (in the event of no conception, but also no bearing of a full-term viable foetus), if immunopathology runs in the family, if systemic or organ-specific autoimmune diseases are confirmed.

Thorough laboratory diagnosis along with subsequent therapy improves the score in favour of physiological fertilization up to the delivery of a healthy baby as well as improving the success rate of assisted reproduction. As long as laboratory diagnosis detects no problem, we can talk about idiopathic infertility – infertility of unknown causes. It follows that in the diagnosis there are still blank areas that can be removed only by research and introduction of new diagnostic techniques.



## RNDR. GABRIEL MINÁRIK, PHD.

*Medirex a.s., Bratislava, Slovensko  
Medirex a.s., Bratislava, Slovakia*

### SK

Dr. Gabriel Minárik vyštudoval Prírodovedeckú fakultu UK v Bratislave, kde pokračoval v doktorandskom štúdiu v odbore Molekulárna biológia. Dlhodobo sa venoval sekvenovaniu DNA a ako prvý viedol v rámci Slovenska pracovisko umožňujúce servisné sekvenovanie DNA, ktorého služby využívali mnohé ďalšie vedecké pracoviská. Od roku 2006 sa v spolupráci s poprednými slovenskými klinickými odborníkmi venuje výskumu nádorových ochorení, ktorého výsledkom bolo naštartovanie personalizácie cielenej terapie vychádzajúcej z genotypizácie nádorových tkanív týchto ochorení na Slovensku. Od toho istého roku sa venuje výskumu cirkulujúcich nukleových kyselín, v rámci ktorého boli na pracovisku zavedené metódy neinvazívnej prenatálnej detektie pohlavia plodu a RhD statusu plodu, ktoré sa neskôr začali využívať v rutinnej neinvazívnej prenatálnej diagnostike. S nástupom moderných metód masívneho paralelného sekvenovania (MPS) sa začal špecializovať na ich aplikáciu vo výskume a rutinnej klinickej praxi a absolvoval s tým súvisiace študijné pobedy v Darmstadt, Oxford a Hinxton. Výsledkom výskumu pracovnej skupiny, v ktorej pôsobil, je aj komerčne dostupný test na neinvazívny prenatálny skríning častých aneuploidí plodu z maternálnej cirkulujúcej DNA – Trisomy test. V súčasnosti pôsobí ako manažér oddelenia rozvoja genetiky v spoločnosti Medirex a.s.. Podľa informácie z databázy Scopus je autorom alebo spoluautorom 60 publikácií, ktoré boli citované viac ako 350-krát.

### EN

Dr. Gabriel Minárik graduated from the Faculty of Natural Sciences Comenius University in Bratislava where he continued in his Ph.D. study program in the field of Molecular Biology. For a long time, he kept himself fully occupied with DNA sequencing. In Slovakia, he was the very first one being in charge of the workplace providing DNA sequencing whose services were used by a number of other scientific institutions. Since 2006, in cooperation with the Slovak renown clinical experts, he has been engaged in cancer research which resulted in introducing personalized targeted cancer therapies based on genotyping tumor tissues of these diseases in Slovakia. Since then, he has also been involved in the research of circulating nucleic acids which led to the introduction of methods for non-invasive prenatal detection of fetal sex and fetal RhD status. Later they became widely used in routine non-invasive prenatal diagnosis. With the advent of modern methods of massive parallel sequencing (MPS), he began to specialize in their application in research and routine clinical practice, and thus he also completed the research-related fellowships in Darmstadt, Oxford, and Hinxton. The outcome of the research working group he was a member of is also a commercially available test for non-invasive prenatal screening for common fetal aneuploidy from the maternal circulating DNA – Trisomy test. He is currently working as Manager of the Development of Genetics in the company Medirex a.s. According to the information from the Scopus database, he is the author or co-author of 60 publications which have been cited more than 350 times.

## Trisomy test na Slovensku – súčasnosť a perspektívy

Neinvazívne prenatálne testovanie (NIPT) založené na analýze cirkulujúcej DNA tehotných žien sa stáva integrálnou súčasťou prenatálnej genetiky. V posledných rokoch sa prostredníctvom angažovanosti mnohých laboratórií v tejto oblasti neinvazívne prenatálne testovanie častých trizómii stalo celosvetovo dostupné. Jedným z laboratórií, ktoré sa v tejto oblasti tiež etablovalo prostredníctvom svojho Trisomy testu, je laboratórium Medirex a.s.

Trisomy test za obdobie svojej dostupnosti nielen na území Slovenska preukázal, že poskytuje výsledky vykazujúce porovnateľné hodnoty senzitívity, špecifítivity a porovnateľný podiel neinformatívnych výsledkov ako celosvetovo dostupné alternatívne testy spadajúce do kategórie NIPT. Na základe týchto výsledkov a v nadväznosti na ďalší vývoj metódy bola do rutinnej praxe uvedená aj rozšírená verzia Trisomy testu – Trisomy test+, ktorým sa rozširuje portfólio analyzovaných chromozómových aneuploidí o aneuploidie pohlavných chromozómov a vybrané závažné chromozómové mikrodelecie. Trisomy test+ je rovnako ako Trisomy test založený na celogenómovom sekvenovaní a umožňuje detekciu aj iných ako cielených chromozómových aberácií, ktorých interpretácia z pohľadu možných klinických dopadov na zdravotný stav plodu nemusí byť vždy jednoznačná z dôvodu významnej biologickej variability, ktorá s problematikou NIPT súvisí. Preto je potrebné klásť dôraz aj na laboratórne možnosti overenia týmto testom identifikovaných potenciálne závažných náleziev nezávislými metódami vychádzajúcimi z analýzy následne invazívne získaného genetického materiálu plodu.

## Diagnostic options for reproductive disorders

Non-invasive prenatal testing (NIPT) based on the analysis of circulating DNA in pregnant women has become an integral part of prenatal genetics. Over the last years, through the involvement of many laboratories in this field, non-invasive prenatal testing of common trisomies has become available worldwide. One of the laboratories in this field having established itself through its TRISOMY test is the laboratory in Medirex. a.s.

TRISOMY test within a period of its availability not only in Slovakia has demonstrated that it provides the results showing comparable values of sensitivity, specificity and a comparable proportion of non-informative results as alternative tests available worldwide falling under the category of NIPT. Based on these results and following the further development of this method, in routine practice there has been introduced an extended version of TRISOMY test – TRISOMY test+, by which the portfolio of analysed chromosomal aneuploidies is extended by sex chromosome aneuploidies and selected severe chromosomal microdeletions. Accordingly, Trisomy test+ is also based on whole-genome sequencing enabling detection of other than targeted chromosomal aberrations whose interpretation in view of the potential clinical impact on the health of the foetus may not always be straightforward because of significant biological variability that is related to the issues of NIPT. It is, therefore, necessary to place emphasis also on laboratory possibilities of verification of potentially serious findings identified via this test by independent methods stemming from the analysis of subsequently invasively acquired genetic material of the foetus.



## DOC. MUDR. JOZEF ZÁHUMENSKÝ, PHD.

II. gynekologicko–pôrodnícka klinika LFUK a UNB,  
Bratislava, Slovensko

2<sup>nd</sup> Department of Gynaecology and Obstetrics of FM CU and University Hospital,  
Bratislava, Slovakia

SK

Dr. Záhumenský v roku 1995 ukončil štúdium na Lekárskej fakulte Univerzity Komenského v Bratislave. V roku 1998 absolvoval atestáciu I. stupňa a v roku 2002 atestáciu 2. stupňa z gynekológie a pôrodnictva na Slovenskej postgraduálnej akadémii medicíny. V rokoch 2003 – 2007 absolvoval kombinované postgraduálne doktorandské štúdium na 1. Lekárskej fakulte Karlovej Univerzity v Prahe, kde mu bol udelený titul PhD. V roku 2010 získal zvláštnu odbornú spôsobilosť k výkonu povolania lekára v odbore: Perinatologie a fetomaternalná medicína. V roku 2010 obhájil habilitačnú prednášku na tému „Faktory ovplyvňujúci kvalitu života žen v poporodním období“ na 1. Lekárskej fakulte Karlovej Univerzity v Prahe v odbore Gynekológia pôrodnictvo, kde mu bol udelený titul docent. Dr. Záhumenský vykonáva funkciu prednosti kliniky na II. Gynekologicko–pôrodníckej klinike LFUK a UN v Bratislave a zároveň pracuje ako súdny znalec pre odbor Zdravotníctvo a farmácia, odvetvie Gynekológia a pôrodnictvo pre SR. Je recenzentom časopisu International Journal of Gynecology and Obstetrics. Dr. Záhumenský je spoluriešiteľom 3 grantových úloh, autorom a spoluautorom množstva článkov v odborných časopisoch, učebnice, monografie a odporúčaných postupov pre ČGPS a SGPS. Venuje sa aj pedagogickej činnosti, v rokoch 2011 – 2012 pracoval na pozícii docent na 1. Lekárskej fakulte Univerzity Karlovy v Prahe. Aktuálne pracuje ako docent na 3. Lekárskej fakulte Univerzity Karlovy v Prahe a tiež na katedre Ošetrovateľstva Trnavskej univerzity.

EN

Dr. Záhumenský graduated from the Faculty of Medicine Comenius University in Bratislava in 1995. In 1998, he completed his 1st specialty board exam and in 2002 the 2nd specialty board exam in Gynecology and Obstetrics at the Slovak Postgraduate Academy of Medicine. Over the years 2003 – 2007, he completed his combined Ph.D. study at the 1st Faculty of Medicine Charles University in Prague where he earned a Ph.D. title. In 2010, he received special professional competence to practice medicine in the field Perinatology and Fetal–maternal Medicine. In 2010, he defended his habilitation lecture on "Factors affecting the quality of life of women in the postpartum period " at the 1st Faculty of Medicine Charles University in Prague in the field of Gynecology and Obstetrics where he was awarded the title of Associate Professor. He is Head of Department at the 2nd Clinic of Gynecology and Obstetrics of FMCU and University Hospital in Bratislava, and at the same time he works as Authorized Expert for the field of Health and Pharmacy, section Gynecology and Obstetrics in Slovakia; he is a reviewer for the International Journal of Gynecology and Obstetrics. Dr. Záhumenský is a coordinator of three grant projects, author and co–author of numerous articles in professional journals, textbook, monograph, and best practice guidelines for the Czech and Slovak Societies of Gynecology & Obstetrics. He is also engaged in educational activities, in 2011 – 2012 he worked as Associate Professor at the 1st Faculty of Medicine Charles University in Prague. Currently, he holds the position of Associate Professor at the 3rd Faculty of Medicine Charles University in Prague and the Department of Nursing Trnava University.



✉ doc. MUDr. Vladimír Ferianec, PhD.

## Vírusové infekcie v tehotnosti

Autor vo svojej prednáške prináša najnovšie poznatky o vplyve klinicky zjavných aj inaparentných vírusových infekcií na priebeh tehotnosti a na následky pre vývoj plodu.

V súčasnosti sa považujú niektoré tehotenské patológie (predčasný pôrod, IUGR a preeklampsia) za možný dôsledok aktivácie imunitného systému matky, ktorého príčinou môže byť aj vírusová infekcia. Spornou a klinicky komplikovanou ostáva problematika infekcie CMV v tehotnosti, kde nemáme jasné prediktory patologickejho vývoja plodu. Ako slubná metóda sa zdá použitie MR pri vyhľadávaní drobných lézií v mozgu infikovaného plodu. Autor prináša jasné odporúčania k vedeniu tehotnosti u lézií vulvy spôsobených lokalizovanou infekciou HPV a HSV 1, 2, ako aj vplyv chrípky na priebeh tehotnosti a možné riešenie fetálnej anémie spôsobenej infekciou parvovírusom B19.

## Viral infections in pregnancy

The author in his lecture provides the latest findings on the impact of both clinically apparent and inapparent viral infections on the course of pregnancy and the consequences for foetal development.

Today, certain pregnancy pathologies (premature birth, IUGR, and preeclampsia) are considered as a possible consequence of the activation of the mother's immune system which may be due to the viral infection. CMV infection in pregnancy remains a controversial and clinically complicated issue, in which we have no clear predictors of pathologic foetal development. As a promising method seems to be the use of MRI in search of small lesions in the brain of an infected foetus. The author provides clear recommendations for the management of pregnancy in lesions of the vulva caused by localized HPV and HSV-1, HSV-2 infections, as well as the impact of influenza on the course of pregnancy, and a possible solution of foetal anaemia caused by parvovirus B19 infection.



## MUDR. MARIÁN KRIŽKO, PHD.

*II. gynekologicko–pôrodnícka klinika LFUK a UNB, Bratislava, Slovensko  
GYN–FIV, a.s., Centrum pre gynekológiu, urológiu a asistovanú reprodukciu,  
Bratislava, Slovensko*

*2<sup>nd</sup> Department of Gynaecology and Obstetrics of FM CU and University Hospital,  
Bratislava, Slovakia*

*GYN–FIV, a.s., Centre for Gynaecology, Urology and Assisted Reproduction,  
Bratislava, Slovakia*

### SK

Dr. Križko v roku 2001absolvoval Lekársku fakultu Univerzity Komenského v Bratislave, odbor všeobecné lekárstvo. Od roku 2002 pracuje ako sekundárny lekár na II. gynekologicko–pôrodníckej klinike LFUK v Univerzitnej nemocnici v Bratislave, kde absolvoval aj špecializačné štúdium v odbore gynekológia a pôrodníctvo. Postgraduálne doktorandské štúdium zamerané na problematiku 3D sonografie v prenatálnom skríningu vývojových chýb plodu ukončil v roku 2010. Od roku 2005 je externým zamestnancom centra GYN–FIV, a.s. Je autorom viacerých publikácií a prednášok venujúcich sa metódam v prenatálnej diagnostike a sonografickému vyšetreniu v gynekológii a pôrodníctve.

### EN

Dr. Križko graduated from the Faculty of Medicine, Comenius University in Bratislava in 2001 in the field of General Medicine. Since 2002 he has been working as a house officer at the 2nd Department of Gynaecology and Obstetrics in University Hospital in Bratislava, where he also completed a specialized study in Gynaecology and Obstetrics. He completed his postgraduate study devoted to problems of 3D ultrasonography in prenatal screening of birth defects in the fetus in 2010. Since 2005 he has been working part-time for the centre GYN–FIV, a.s. He is the author of several publications and lectures focused on methods in prenatal diagnosis and ultrasonographic examination in gynaecology and obstetrics

## Preeklampsia – možnosti predikcie a prevencie

Preeklampsia je najčastejším závažným zdravotným problémom tehotenstva s celosvetovým výskytom 2–8 %. Predovšetkým preeklampsia s včasným nástupom (pred 34. týždňom gravidity) je spojená so závažnými dôsledkami pre plod a matku ako dôsledok nedostatočnej prestavby špirálových tepien maternice v procese placentácie. Napriek tomu, že výskum doposiaľ nedosiahol výrazný pokrok v liečbe preeklampsie, schopnosť identifikovať ženy s vysokým rizikom vývoja včasnej preeklampsie sa počas uplynulého desaťročia značne zvýšila. Prezentácia ponúka prehľad o možnostiach včasnej prvotrimestrovej identifikácie žien s rizikom vývoja preeklampsie na podklade charakteristík zo strany matky, biofyzikálnych ako aj biochemických markerov. Zaobráva sa problematikou prediktívnych multimarkerových testov. Taktiež poukazuje na možnosť preventívnych opatrení a manažmentu gravidity u žien s vysokým rizikom vývoja preeklampsie. Nástup klinickej manifestácie preeklampsie v druhej polovici gravidity môže byť predikovaný na podklade pomery proangiogénnych a antiangiogénnych biochemických markerov, preukazujúceho dysfunkciu endotelu. Jednou z možností vplývajúcej na zníženie maternej a perinatálnej morbiditu i mortality v súvislosti s preeklampsiou je profylaktická liečba nízkymi dávkami kyseliny acetylsalicylovej. Benefit preukazuje začiatok užívania kyseliny acetylsalicylovej pred 16. týždňom gravidity so znížením frekvencie včasnej preeklampsie.

## Preeclampsia – options of prediction and prevention

Preeclampsia is the most common serious medical problem of pregnancy with a global incidence of 2–8 %. In particular, preeclampsia with early onset (before the 34th week of gestation) is associated with serious consequences for the fetus and the mother as a result of the insufficient transformation of spiral arteries of the uterus in the process of placentation. Although the research has not reached a substantial progress in the treatment of preeclampsia so far, the ability to identify women at high risk of developing early preeclampsia has greatly increased over the last decade. The presentation provides an overview of the possibilities of early identification of women at risk of developing preeclampsia in the first trimester on the basis of the characteristics of the mother, and both biophysical and biochemical markers. It deals with the issues of multimarker predictive tests. It also points to the possibility of preventive measures and management of pregnancy in women at high risk of developing preeclampsia. The onset of clinical manifestations of preeclampsia in the second half of pregnancy can be predicted on the basis of the ratio of pro- and anti-angiogenic biochemical markers proving endothelial dysfunction. One of the options having an impact on reducing maternal and perinatal morbidity and also mortality related to preeclampsia is the prophylactic treatment of low dose aspirin (acetylsalicylic acid). The beginning of taking aspirin before the 16th week of gestation has been proved beneficial with a reduction in the frequency of early preeclampsia.



## MUDR. MARTIN GÁBOR, PHD.

*II. gynekologicko–pôrodnícka klinika LFUK a UNB, Bratislava, Slovensko  
GYN–FIV, a.s., Centrum pre gynekológiu, urológiu a asistovanú reprodukciu,  
Bratislava, Slovensko*

*2<sup>nd</sup> Department of Gynaecology and Obstetrics of FM CU and University Hospital,  
Bratislava, Slovakia  
GYN–FIV, a.s., Centre for Gynaecology, Urology and Assisted Reproduction,  
Bratislava, Slovakia*

### SK

MUDr. Martin Gábor ukončil štúdium v odbore Všeobecné lekárstvo na Lekárskej fakulte Univerzity Komenského v Bratislave v roku 2010. V súčasnosti dokončuje doktorandské a špecializačné štúdium na II. gynekologicko–pôrodníckej klinike LF UK a UNB, kde pracuje ako sekundárny lekár. Od roku 2011 pôsobí ako lekár 3D ultrazvukovej diagnostiky plodu v Centre GYN– FIV v Bratislave. V roku 2014 absolvoval študijný pobyt na Frauenheilklinik der Medizinischen Universitaet vo Viedni v Rakúsku.

V rokoch 2011–2013 sa zúčastnil niekoľkých kurzov v Prahe, ktoré boli zamerané hlavne na USG diagnostiku. V roku 2015 ukončil externé doktorandské štúdium udelením titulu PhD. na LFUK Bratislava. V roku 2017 dosiahol atestáciu z gynekológie a pôrodníctva. Je autorom a spoluautorom viac ako 10 vedeckých prác publikovaných v domácich a zahraničných odborných časopisoch. Pri príprave vysokoškolskej učebnice „Vybrané kapitoly z pôrodníctva“ (Karol Holomáň a kol.) prispel kapitolami o predčasnom pôrode a pôrode plodu v polohe koncom panvovým.

### EN

Dr. Martin Gábor completed his studies in the field of General Medicine at the Faculty of Medicine Comenius University (FM CU) in Bratislava in 2010. Currently, he is completing his Ph.D. programme and a specialised study at the 2nd Clinic of Gynaecology and Obstetrics of FM CU and University Hospital in Bratislava, where he works as a house officer. Since 2011 he has been working as a physician of 3D foetal ultrasound diagnostics at the GYN– FIV Centre in Bratislava. In 2014 he completed his research fellowship at the Frauenheilklinik der Medizinischen Universitaet in Vienna, Austria.

In the years 2011–2013 he attended several courses in Prague, Czech Republic, which were particularly focused on USG diagnostics. He attended postgraduate study at the FM CU in Bratislava and received her Ph.D. title in 2015. In 2017 he completed his education with the specialty board exam in the field of Gynaecology and Obstetrics. Dr. Gábor is an author and co-author of more than 10 scientific papers published in domestic and international medical journals. He contributed with the book chapters on preterm delivery and breech delivery to the university textbook called "Selected Topics of Obstetrics" (Karol Holomáň et al.).

## Ultrazvuková diagnostika intrauteriného stavu plodu

Ultrasonografia je základnou modalitou v diagnostike vnútromaternicového stavu plodu. V prvom a druhom trimestri tehotnosti sú možnosti presnej diagnostiky a prognózy relatívne obmedzené, no využitie ultrazvuku v treťom trimestri ponúka rozsiahle a detailné možnosti verifikácie stavu a kompenzácie plodu.

Ultrazvukové parametre sa v diagnostike stavu plodu posudzujú buď ako morfologické a biometrické parametre alebo ako funkčné dopplerovské znaky častí cievneho riečišťa feto–umbiliko–placento–uterinného komplexu. Biometrické parametre plodu sú základným prvkom komplexnej diagnostiky stavu plodu a datácie gravidity ako takej. Okrem morfologických charakteristík vývojových patológií samotných orgánov sú v popredí diagnostiky stavu plodu dôležité najmä všeobecné ultrazvukové znaky kardiovaskulárnej a metabolickej dekompenzácie – edém, ascites, fluidothorax, hydrops, zmeny placenty, plodovej vody a biofyzikálneho profilu. K dopplerovským znakom verifikácie stavu a kompenzácie plodu patrí meranie prietokových charakteristík ciev arteriae uterinae, arteria umbilicalis, vena umbilicalis, arteria cerebri media, ductus venosus, aorta a vena splenica.

Skríningové ultrazvukové posúdenie intrauteriného stavu plodu predstavuje jednoduché postupy primárneho záchytu alterácie. Následná detailná a diferenciálna diagnostika má byť centralizovaná do pracovísk materno–fetálnej medicíny a expertnej ultrazvukovej diagnostiky plodu s dostatočným materiálno–technickým i personálnym obsadením.

## Ultrasound assessment of intrauterine status of the fetus

Ultrasonography is an essential modality in the diagnosis of intrauterine fetal status. In the first and second trimesters of pregnancy, the possibilities for accurate diagnosis and prognosis are relatively limited, but the use of ultrasound in the third trimester offers extensive and detailed possibilities of verification of the fetal status and compensation.

Ultrasound parameters in the diagnosis of the fetal status are considered as either morphological and biometric parameters or functional Doppler features of part of the vascular bed in the fetal–placental–umbilical–uterine complex. Fetal biometric parameters are an essential element of the comprehensive diagnosis of the fetal status and dating of pregnancy itself. In addition to morphological characteristics of developmental pathologies of the organs themselves, in the foreground of diagnosis of the fetal status, there are important particularly general ultrasound signs of cardiovascular and metabolic decompensation – edema, ascites, fluidothorax, hydrops, changes in the placenta, amniotic fluid and biophysical profile. Doppler features of verification of the fetal status and compensation include measurement of flow characteristics of the blood vessels arteria umbilicalis, vena umbilicalis, arteria cerebri media, ductus venosus, aorta, and vena splenica.

Screening ultrasound assessment of intrauterine fetal status is the simple practice of initial detection of an alteration. Subsequent detailed and differential diagnosis has to be centralized to the centres of maternal–fetal medicine and expert ultrasound diagnosis of the fetus with adequate material–technical equipment and staff.



## DOC. MUDR. VLADIMÍR FERIANEC, PHD.

II. gynekologicko–pôrodnícka klinika LFUK a UNB, Bratislava, Slovensko  
GYN–FIV, a.s., Centrum pre gynekológiu, urológiu a asistovanú reprodukciu,  
Bratislava, Slovensko

2<sup>nd</sup> Department of Gynaecology and Obstetrics of FM CU and University Hospital,  
Bratislava, Slovakia

GYN–FIV, a.s., Centre for Gynaecology, Urology and Assisted Reproduction,  
Bratislava, Slovakia

### SK

Doc. Ferianec ukončil Lekársku fakultu UK v Bratislave v roku 1991. Odvtedy pôsobí na II. gynekologicko–pôrodníckej klinike LFUK a UNB. Špecializačné atestácie v odbore gynekológia a pôrodníctvo absolvoval v rokoch 1994 a 1998. V rokoch 2006 a 2007 získal subšpecializácie v odboroch ultrazvuk v gynekológiu a pôrodníctve a materno–fetálna medicína. V roku 2006 ukončil externé doktorandské štúdium udelením titulu PhD. na LFUK Bratislava. Počas uvedeného obdobia pôsobil aj v Španielsku (Hospital Princeps d’Espanya, Bellvitge, Barcelona, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, Hospital Clínico San Carlos, Madrid) a získal kompletnú španielsku špecializačnú kvalifikáciu (Licenciado en Medicina y Cirugía, Médico Especialista en Obstetricia y Ginecología, Títulación de Nivel III de Ecografía Obstétrico–Ginecológica). V rokoch 2002 – 2005 pôsobil ako vedúci lekár gynekologicko–pôrodníckeho oddelenia Clínica Hospiten Rambla, Santa Cruz de Tenerife a v Hospital Universitario de Canarias. V roku 2015 získal „Zertifikat Mammasonographie nach den Richtlinien der DEGUM. Je autorom a spolu-autorom viac ako 130 vedeckých publikácií. Je autorom jednej monografie a spoluautorom 4 učebníc. V súčasnosti pracuje ako vedúci lekár sonografie, prenatalnej diagnostiky a fetálnej medicíny na II. gynekologicko – pôrodníckej klinike LF UK. Spolupôsobí v privátnej gynekologickej praxi Gynaex a zastáva funkciu garanta pre USG a materno–fetálnu medicínu v spoločnosti GYN–FIV a.s. V roku 2015 mu bol Univerzitou Komenského v Bratislave udelený titul docent v študijnom odbore gynekológia a pôrodníctvo. V roku 2016 získal ocenenie v anekete TOP inovácie v medicíne, v kategórii gynekológia, organizovanej Hospodárskymi a Zdravotníckymi novinami.

### EN

Assoc. Prof. Ferianec graduated from the Faculty of Medicine, Comenius University Bratislava in 1991. Since then he has been working at the 2nd Department of Gynaecology and Obstetrics of FM CU and University Hospital Bratislava. He completed his specialty board exams in Gynaecology and Obstetrics in 1994 and 1998. In 2006 and 2007 he earned subspecialties in Ultrasound in Gynaecology and Obstetrics and Materno–foetal Medicine. In 2006 he completed his Ph.D. programme in part–time form at the Faculty of Medicine, CU Bratislava. He worked also in Spain (Hospital Princeps d’Espanya, Bellvitge, Barcelona, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, Hospital Clínico San Carlos, Madrid) and received a complex Spanish specialized qualification (Licenciado en Medicina y Cirugía, Médico Especialista en Obstetricia y Ginecología, Títulación de Nivel III de Ecografía Obstétrico–Ginecológica). In 2002 – 2005 he worked as Head Physician in Hospital Universitario de Canarias a Clínica Hospiten Rambla, Tenerife. In 2015 he received a certificate "Zertifikat Mammasonographie nach den Richtlinien der DEGUM". He is the author and co–author of 118 scientific publications. Currently, he works as Head Physician of sonography, prenatal diagnosis and perinatology at the 2nd Department of Gynaecology and Obstetrics of FM CU. He cooperates in a private gynaecological practice Gynaex and holds the position of guarantor for USG and materno–foetal medicine in the Gyn–Fiv Centre. In 2015 he was awarded the title of Associate Professor in the study field of Gynaecology and Obstetrics by the Comenius University Bratislava.

## Intrauterinné shuntingové operácie plodu

Nenarodený plod s abnormálnym vývojom sa vďaka biomedicínskemu pokroku, ktorý priniesol prenatálny skríning a vysoko-rozlišovacie zobrazovacie metódy, stal skutočným pacientom. Situácie, ako sú fetálne malformácie alebo „in utero“ vzniknuté problémy môžu byť v súčasnosti „in utero“ nielen diagnostikované, ale aj liečené. Fetálna terapia v niektorých situáciach okrem konzervatívnej medikamentóznej liečby vyžaduje aj invazívny intrauterinný chirurgický prístup. Ideou fetálnej chirurgie je zabrániť irreverzibilnému poškodeniu orgánov a intrauterinnému, alebo skorému postnatálnemu úmrtiu. Fetálne intervencie predstavujú široké spektrum výkonov na plodoch, pokiaľ sú ešte spojené s placentárnu cirkuláciou. Očakávaný benefit pre plod i matku však musí prevyšiť riziká s nimi spojené. Fetálna chirurgická liečba využíva širokú škálu techník a možno ju podľa nich rozdeliť do viacerých kategórií. Rozvojom prístrojového vybavenia a techniky sa však postupne stáva menej invazívnu. Perkutánna fetálna chirurgia sa využíva najmä vo vhodných prípadoch obstrukčnej uropatie, pleurálneho výpotku a cystických útvarov hrudníka. Po lokálnej anestézii a sedácii matky a dieťaťa sa realizuje malá incízia na prednej brušnej stene matky. Následne sa cez ňu zavedie trokár so shuntom (špeciálne navrhnutým katétrom) a zavádzacom cez stenu maternice a plodové obaly do intraamniálneho priestoru. Následne sa cez určené miesto na plode zavedie a umiestni do priestoru vyplneného tekutinou (močový mechúr, výpotok, cystický útvar). Celý výkon je nevyhnutne kontinuálne kontrolovaný sonograficky. Počas výkonu je matke podávaná tokolýza a uterinná aktivita sa sleduje ešte 4 hodiny po zákroku. Nevyhnutný je aj kontinuálny monitoring frekvencie srdca plodu staršieho ako 24 týždňov. Pri správnom umiestnení, shunt prechádza fetálnym hrudníkom alebo brušou stenou a dekomprimuje cystickú dutinu alebo močový mechúr.

### Torako–amniálny shunting

Kongenitálna cystická adenomatózna malformácia (CCAM) a veľké pleurálne efúzie (fetálny hydrothorax) sú spojené s polyhydramnionom, pulmonálnou hypopláziou, hydropsom a vysokou mortalitou. Jednorazová alebo epizodická aspirácia týchto lézii naplnených tekutinou in utero je prospiešná len v niektorých prípadoch. Dlhovlájkúca drenáž s inzerciou torako–amniálneho shuntu je vhodným spôsobom liečby pri veľkých efúziách a makrocystických CCAM, ktoré sa zvyknú po jednorazovej punkcii rýchlo opakovať. Dlhodobá drenáž môže vyriešiť polyhydramnion, redukovať riziko predčasného pôrodu, zvrátiť fetálny hydrops a umožniť normálny rast plúc.

### Veziko–amniotický shunting

Je najbežnejšou metódou uvoľnenia obstrukcie močového traktu. Klasická technika spočíva v umiestnení katétru pod USG kontrolou. Distálny koniec sa umiestni do močového mechúra fétu a proximálny koniec do amniovéj dutiny. Hlavným technickým problémom pri umiestňovaní katétru je oligohydramnion alebo anhydramnion. Z toho dôvodu je zvyčajne nevyhnutné pred umiestnením veziko–amniotického shuntu realizovať amnioinfúziu.

## Intrauterine fetal surgery by shunt placement

An unborn fetus with abnormal development has become a real patient thanks to a biomedical progress that has introduced the prenatal screening and high-resolution imaging techniques. The conditions such as fetal malformations or "in utero" resulting problems may be nowadays not only diagnosed but also treated "in utero". Fetal therapy in some situations, in addition to conservative medical therapy, also requires an intrauterine invasive surgical approach. The idea of fetal surgery is to prevent irreversible organ damage and intrauterine or premature postnatal death. Fetal interventions represent a broad spectrum of procedures on fetuses when they are still joint with placental circulation. However, the expected benefit to the fetus and the mother must outweigh the risks associated with them. The fetal surgical treatment uses a wide variety of techniques, and according to them, they can be divided into several categories. But with the development of instrumentation and techniques, it is gradually becoming less invasive. Percutaneous fetal surgery is mainly used in appropriate cases of obstructive uropathy, pleural effusion and cystic formations in the thorax.

After local anesthesia and sedation of the mother and child, a small incision on the anterior abdominal wall of the mother is performed. Then the trocar shunt (a specially designed catheter) with the use of introducer is inserted into the uterine wall and fetal membranes into the intraamniotic space. Subsequently, through a certain entry site on the fetus, it is introduced and placed in the area filled with fluid (bladder, effusion, cystic lesion). The whole procedure is strictly performed under continuous ultrasound guidance. During the procedure, the mother is given tocolysis, and the uterine activity is monitored for the next 4 hours after the surgery. In the fetus older than 24 weeks, continuous heart rate monitoring is inevitable. Upon proper placement, a shunt passes through the fetal thorax or abdominal wall and decompresses the cystic cavity or the bladder.

### Thoracoamniotic shunting

Congenital cystic adenomatoid malformations (CCAM), and large pleural effusions (fetal hydrothorax) are associated with polyhydramnios, pulmonary hypoplasia, hydrops and high mortality. Single or episodic aspiration of such lesions filled with fluid in utero is beneficial only in certain cases. Prolonged drainage with the insertion of a thoracoamniotic shunt is a proper treatment for large effusions and macrocystic CCAM, which tend to relapse quickly after a single puncture. Long-term drainage can solve polyhydramnios, reduce the risk of premature birth, reverse fetal hydrops, and allow normal growth of the lungs.

### Vesicoamniotic shunting

It is the most common method for releasing urinary tract obstruction. A standard technique consists in placing the catheter under ultrasound guidance. The distal end is placed in the urinary bladder of the fetus and the proximal end in the amniotic cavity. The main technical problem when placing the catheter is oligohydramnios or anhydramnios. Therefore, it is usually necessary to perform amnioinfusion before placing a vesicoamniotic shunt.



## MUDR. MAREK DRÁB, PHD.

II. gynekologicko–pôrodnícka klinika LFUK a UNB,  
Bratislava, Slovensko

2<sup>nd</sup> Department of Gynaecology and Obstetrics of FM CU and University Hospital,  
Bratislava, Slovakia

### SK

Dr. Marek Dráb ukončil v roku 1999 štúdium medicíny na Lekárskej fakulte Univerzity Komenského v Bratislave. V roku 2003 získal špecializáciu v odbore gynekológia a pôrodníctvo prvého stupňa. Doktorandské štúdium ukončil v roku 2010 v odbore gynekológia a pôrodníctvo na základe úspešnej obhajoby dizertačnej práce na tému „Význam vyšetrenia kostnej drene pri karcinóme prsníka“. V roku 2014 získal špecializáciu v odbore ultrazvuk v gynekológii a pôrodníctve. V období rokov 1999 – 2010 pracoval ako sekundárny lekár na II. gynekologicko–pôrodníckej klinike LF UK a UN Bratislava a od roku 2011 pôsobí na tej istej klinike ako odborný asistent. Súčasne pracuje ako gynekológ–pôrodník v spoločnosti OBGYN s.r.o., kde sa zameriava na ultrazvuk v gynekológii a pôrodníctve. V roku 2004 dr. Dráb absolvoval študijný pobyt na Gynekologicko–pôrodníckej klinike Univerzitnej nemocnice v Ríme. V rokoch 2015 – 2016 pôsobil v Národnom ústavе srdcových a cievnych chorôb, a.s., Detské kardiocentrum na ambulancii prenatálnej echokardiografie. Od 19.5.2007 do 1.4.2008 sa dr. Dráb podieľal na vypracovaní medzinárodnej klinickej štúdie, ktorá sa zaoberala účinnosťou medikamentóznej liečby na pooperačné bolesti po hysterektómii. Dr. Dráb získal v roku 2004 certifikát „FMF Certificate of Competence in Ultrasound Examination at 11–14 weeks“ a v roku 2010 certifikát „Forbildungskurs Sono–Elastographie“. Je autorom alebo spoluautorom 47 odborných článkov a publikácií.

### EN

Dr. Marek Dráb graduated from the Faculty of Medicine Comenius University in Bratislava in 1999 in the field of General Medicine. In 2003, he earned his board exam in the field of Gynaecology and Obstetrics. He completed the Ph.D. programme in 2010 in the field of Gynaecology and Obstetrics with a successful dissertation defence on the topic "The Role of the Bone Marrow Examination in Breast Cancer". In 2014, he earned the specialization in the field of Ultrasound in Gynaecology and Obstetrics. In 1999 – 2010, he worked as a house officer at the 2nd Clinic of Gynaecology and Obstetrics of the FM CU and University Hospital in Bratislava, and since 2011 he has been working as a lecturer at the same clinic. At the same time, he is working as a gynaecologist–obstetrician in the company OBGYN s.r.o. where he focuses on ultrasound examination in gynaecology and obstetrics. In 2004, dr. Dráb completed his internship at the Clinic of Gynaecology and Obstetrics, University Hospital in Rome, Italy. In the years 2015 – 2016, he worked at the National Institute of Cardiovascular Diseases, a.s., Children's Cardiology Centre, in the outpatient office of prenatal echocardiography. From 19 May 2007 to 1 Apr 2008, dr. Dráb participated in conducting an international clinical trial dealing with the efficacy of medicinal treatment for post–operative pain following abdominal hysterectomy. In 2004, dr. Dráb achieved the FMF Certificate of Competence in Ultrasound Examination at 11–14 weeks, and in 2010 the certificate Forbildungskurs Sono–Elastographie. He is the author or co–author of 47 scientific papers and publications.



František Horn, Peter Papcun, Jozef Záhumenský, Martin Meuli

## Diagnostika a intrauterinná liečba spina bifida

Pri myelomeningokéle (MMC) ide o závažné komplexné abnormality patriace do skupiny rázštepov chrbtice – spina bifida. Pri vhodnej postnatálnej zdravotnej starostlivosti prežije väčšina MMC pacientov s rôznym rozsahom ťažkostí, v priamej závislosti od úrovne lézie konečného postihnutia. Vďaka údajom z klinickej štúdie MOMS–Trial (Management of Myelomeningocele Study) z decembra 2010 sa starostlivosť o pacientov s rázštepom chrbtice zásadne zmenila. U intrauteriných pacientov s touto diagnózou je pri dostatočnej kvalifikácii možné vykonať otvorený zákrok na plode medzi 19. a 26. týždňom tehotnosti. Pri zákroku sa otvorený defekt v chrbtici anatomicky uzavrie tak, aby v mieche v priebehu pokračujúceho intrauteriného vývoja nedochádzalo k ďalšiemu neurologickému poškodeniu. Takto možno očakávané postihnutie významne zmierniť alebo v najlepšom prípade mu predísť. Ultrazvuková diagnostika napomáha k presnej lokalizácii miesta defektu v kosti ako aj okolitých mäkkých tkanív. Ultrazvuk s vysokým rozlíšením teda pre

## Diagnosis and intrauterine treatment of spina bifida

In myelomeningocele (MMC), there occur serious, complex abnormalities belonging to the group of neural tube defects – spina bifida. If appropriate postnatal care is provided, most MMC patients with a diverse range of difficulties in a direct relation to the level of the lesion of final disability may survive. Thanks to data from a clinical study MOMS–Trial (Management of Myelomeningocele Study) of December 2010, the management of patients with spina bifida has changed considerably. In intrauterine patients with this diagnosis, it is possible, with sufficient qualification, to perform open surgery on the foetus between 19th and 26th week of gestation. Within the surgical intervention, an open defect in the spine is anatomically closed so that in the spinal cord during the ongoing intrauterine development no further neurological damage occurs. Thus, it can be expected to alleviate disability significantly or at best to prevent it. Ultrasound diagnosis facilitates the precise location of the defect in the bone and also surrounding soft tissues. High-recognition ultrasound, therefore, represents a state-of-the-art method for accurate diagnosis of MMC and also perioperative navigation and monitoring of the condition of the foetus.

# PRESNOSŤ PRE ÚSPECH V IVF



## S NAŠÍM VYLEPŠENÝM PREDPLNENÝM GONAL-f® PEROM

**Detaily, na ktorých záleží**

**Skrátená informácia o lieku:** Gonal-f® 450 IU/0,75 ml, 900 IU/0,75 ml, injekčný roztok v naplnenom pere. **Terapeutické indikácie:** Anovulácia (vrátane syndrómu polycystických ovárií), u žien, ktoré nereagovali na liečbu citrátom klonifénu, stimulácia dozrevania viacerých folikulov u žien podstupujúcich superovuláciu pri metódach asistovanej reprodukcie (ART). Gonal-f® v spojení s preparátom luteinizačného hormónu (LH) sa odporúca na stimuláciu vývoja folikulov u žien so závažnou deficienciou LH a FSH, s hladinou LH v sére <1,2 IU/l, Gonal-f® spolu s liečbou ľudským chorionogonadotropínom (hCG) je indikovaný na stimuláciu spermatozogenézy u mužov s vrodeným alebo získaným hypogonadotropným hypogonadizmom. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Liečba Gonal-f® sa má začať podávať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou porúch fertility. Gonal-f® je určený na subkutánne podávanie. Dávkovanie je individualizované podľa jednotlivých terapeutických indikácií. **Kontraindikácie:** precitlivenosť na follitropín alfa, pomocné látky, nádory hypotalamu a hypofýzy, zväčšenie ovárií alebo cysty, ktoré nie sú spôsobené ochorením polycystických ovárií, gynekologické krvácanie z neznámej príčiny, karcinóm ovárií, maternice alebo prsníkov. Gonal-f® sa nesmie podávať, ak nemožno dosiahnuť účinný odpoveď, ako je: primárne zlyhanie ovárií, malformácia pohľavných orgánov inkompatibilná s graviditou, fibroidné nádory maternice inkompatibilné s graviditou, primárna insuficiencia semenníkov. **Osobité upozornenia a opatrenia pri používaní:** Liečba GONALOM-f sa má začať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou porúch fertility. Pacienti s porfýriou alebo s porfýriou v rodinnej anamnéze sa počas liečby s Gonal-f® majú dôkladne sledovať. **Liekové a iné interakcie:** Súbežné podávanie Gonal-f® s inými liečivami na stimuláciu ovulácie (napr. hCG, citrát klonifénu) môže zosilňovať folikulárnu odpoveď, súbežné podávanie GnRh agonistu alebo antagonistu na indukciu desenzibilizácie hypotalamu si môže vyžadovať zvyšenie dávky Gonal-f. **Gravidita a laktácia:** počas gravidity a laktácie Gonal-f® nie je indikovaný. **Nežiaduce účinky:** bolesť hlavy, tromboembolizmus, gastrointestinálne syndromy, ovariálne cysty, ovariálny hyperstimulačný syndróm, mierne systémové alergické reakcie, reakcie v mieste vpichu injekcie; akné, gynekomaстie a varikokéla u mužov, prirastok telesnej hmotnosti. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Merck Serono Europe Ltd., 56 March Wall, Londýn E14 9TP, Veľká Británia. **Dátum revízie textu:** marec 2017. Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Podrobnejšie informácie nájdete v plnej verzii Súhrnu charakteristických vlastností lieku, ktorý Vám poskytneme na adresu: Merck, spol. s.r.o., Dvořákovo nábrežie 4, 810 06 Bratislava 16, tel. 02-49267 111, fax 02-49267 777.

# Prolutex®

Vodný roztok progesterónu  
na subkutánne podanie.



## Naše riešenie, vaša prirodzená vol'ba.

- Jediný dostupný vodný roztok na Slovensku.
- Subkutánna injekcia prírodného progesterónu v dávke 25 mg /deň.
- Na efektívnu podporu luteálnej fázy.

### Skrátený súhrn charakteristických vlastností lieku Prolutex® 25 mg injekčný roztok.

**Zloženie lieku:** Každá injekčná liekovka (1,119 ml) obsahuje 25 mg progesterónu (teoretická koncentrácia 22,35 mg/ml). Pomocná látka so známym účinkom. **Lieková forma:** Injekčný roztok. **Terapeutické indikácie:** Prolutex® je indikovaný u dospeľých na luteálnu podporu ako súčasť liečebného programu technológie asistovanej reprodukcie (ART) pre neplodné ženy, ktoré nemôžu používať alebo netolerujú vaginálne prípravky. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Dospelí: Jedna 25 mg injekcia denne od dňa odboravajíčka, zvyčajne až do 12. týždňa potvrdenej gravidity. Keďže indikácie pre Prolutex® sa obmedzujú na ženy vo fertilnom veku, odporúčame dávkovanie pre deti a staršie osoby nie je vhodné. Prolutex® sa podáva subkutánou (25 mg) alebo intranuskulárnom (25 mg) injekciou. **Kontraindikácie:** Prolutex® sa nemôžu používať u osôb s niektorým z nasledujúcich stavov:

precitlivenosť na progesterón alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, nediagnostikované krvácание z pošvy, zistený zamknutý potrat alebo mimomaternicové tehotenstvo, závažná dysfunkcia alebo ochorenie pečene, zistený alebo suspektný karcinóm prsníka alebo rakoviny pohlavného ústrojenstva, akútny arteriálny alebo venózny tromboembolizmus alebo závažná tromboflebitída, alebo anamnéza týchto udalostí, porfýria, anamnéza idiotípicej žltácky, závažného svrbenia alebo pemphigoidu gestationis počas tehotenstva. **Osobitné upozornenia:** Prolutex® sa má vysadiť pri podzoraní na niektorý z nasledujúcich stavov: infarkt myokardu, cerebrovaskulárne poruchy, arteriálny alebo venózny tromboembolizmus, tromboflebitída alebo trombóza sietnic. Opatrnosť sa odporúča u pacientok s miernou až stredne závažnou dysfunkciou pečene, u pacientok s depreziou, retenciou tekutín,

stanostlivé sledovanie je potrebné pri stavoch, ktoré by mohli byť ovplyvnené týmto faktormi (napr. epilepsia, migrena, astma, srdcová alebo reñálna dysfunkcia). Náhle vysadenie podávania progesterónu môže spôsobiť zvýšenú úzkosť, náladovosť a zvýšenú náchylnosť na krč. **Liekové a iné interakcie:** Súčasné používanie s inými liekmi sa neodporúča. **Nežiaduce účinky:** Najčastejšie hľásenými nežiaducimi liekovými reakciami počas liečby Proluexom v klinickom skúšaní sú reakcie v mieste podania, poruchy funkcie prsníkov a vulvo-vaginálne poruchy. **Dátum poslednej revízie textu:** január 2014. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** IBSA Slovakia, s. r. o., Bratislava. **Spôsob výdaja lieku:** Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Informácie pre zdravotníckych pracovníkov. Pred predpisaním lieku sa oboznámte s úplným znením súhrnu charakteristických vlastností.

### Zastúpenie pre SR:

IBSA Slovakia, s. r. o. • Mýtna 42, 811 05 Bratislava • Tel.: 02/5262 0978 • Fax: 02/5262 0979 • E-mail: ibsa@ibsa.sk  
[www.ibsa.sk](http://www.ibsa.sk)





**Pracujeme na výzvach  
v reprodukčnej medicíne:  
od počatia až po narodenie  
novej bytosti**



FERRING Slovakia s.r.o.  
Galvaniho 7/D, 82104 Bratislava, Slovakia



Výskum.  
Inovácia.  
Zodpovednosť.

[www.richter.sk](http://www.richter.sk)



GEDEON RICHTER  
Kvalitná terapia  
už niekoľko generácií



**MERCK**



[www.vita-nova.sk](http://www.vita-nova.sk)

