

Univerzita Karlova v Praze
Přírodovědecká fakulta
Studijní program: Biologie
Studijní obor: Teoretická a evoluční biologie



Bc. Lucie Procházková

Vliv latentní toxoplazmózy na funkci štítné žlázy u těhotných žen
Influence of Latent Toxoplasmosis on Thyroid Gland Function in Pregnant Women

Diplomová práce

Vedoucí práce: RNDr. Kaňková Šárka, Ph.D.

Praha, 2013

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani žádná její část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 14. 8. 2013

Bc. Lucie Procházková

Na tomto místě bych ráda poděkovala především mé školitelce, doktorce Šárce Kaňkové, bez které by tato práce nemohla vzniknout. Byla mi po celou dobu studia oporou, obětavou rádkyní a projevila nemálo trpělivosti a schopnosti mě podpořit, vždy, když jsem to potřebovala. Za odborné rady patří mé díky doktorce Drahomíře Springer, docentu Pavlu Caldovi, doktorce Elišce Potlukové a doktoru Petru Kodymovi. Za uvedení do problematiky vyšetření na toxoplazmózu děkuji paní Blance Širocké. V neposlední řadě děkuji mé rodině a přátelům, za podporu nejen během studia.

Abstrakt

Vlivu latentní toxoplazmózy na funkci štítné žlázy se v minulosti již věnovalo několik studií. V jejich výsledcích však panují neshody. Cílem této diplomové práce bylo zjistit, zda latentní toxoplazmóza ovlivňuje hladinu protilátek proti tyreoidální peroxidáze v prvním trimestru těhotenství, analyzovat vliv toxoplazmózy na hladinu tyreotropního hormonu a zjistit, zda má interakce latentní toxoplazmózy a autoimunitních tyreopatií vliv na způsob otěhotnění, na prenatální vývoj plodu, na délku těhotenství a způsob porodu. Výsledky této práce by mohly vnést více světla do této problematiky.

Práce vznikla jako retrospektivní studie, do které bylo zahrnuto 1434 těhotných žen, které podstoupily serologické vyšetření v rámci screeningu v prvním trimestru a serologické vyšetření v rámci screeningu štítné žlázy. Séra těchto žen byla také vyšetřena na toxoplazmózu. Soubor dat obsahoval údaje o výsledcích serologických vyšetření matek, ultrazvukovém vyšetření plodu, způsobu otěhotnění, průběhu těhotenství a způsobu porodu. Výsledky byly získány pomocí statistického vyhodnocení získaných dat.

Naše výsledky ukázaly, že toxoplazma pozitivní ženy měly častěji pozitivní screening anti TPO nad 500 mU/l. Vliv na celkový výsledek screening štítné žlázy a na celkový screening anti TPO nebyl pozorován. Výsledky neparametrické Spermanovy korelace odhalily rozdíly v hladině tyreotropního hormonu. Toxoplazma pozitivní ženy měly nižší průměrnou hladinu, než ženy toxoplazma negativní. Nebyl však prokázán vliv latentní toxoplazmózy na zvýšené, ani na snížené hodnoty tyreotropního hormonu. Toxoplazma pozitivní ženy podstupovaly častěji umělé oplodnění. Nejvyšší zastoupení IVF bylo zjištěno u žen, které byly toxoplazma i anti TPO pozitivní. Anti TPO pozitivita měla vliv na prenatální vývoj plodu u toxoplazma pozitivních i toxoplazma negativních žen. Ženy s latentní toxoplazmózou, ani ženy anti TPO pozitivní nerodily předčasně. Anti TPO pozitivita neovlivňovala délku těhotenství u toxoplazma negativních, ani u toxoplazma pozitivních žen. Také neměla vliv na způsob porodu u toxoplazma pozitivních, ani u toxoplazma negativních žen.

Abstract

While several past studies dealt with the effects of latent toxoplasmosis on the function of the thyroid gland and on the pregnancy separately, the former one with varied results, this work combines the two areas together with goals to determine whether the latent toxoplasmosis affects levels of antibodies against thyroid peroxidase (TPO) in the 1st trimester of pregnancy, to analyze the effect of toxoplasmosis on the levels of the thyrotrophic hormone and to learn whether the interactions between latent toxoplasmosis and autoimmune thyropathies affect conception, foetal development, length of pregnancy and mode of delivery in childbirth. The work follows on the recent years' discoveries of our laboratory that showed the latent toxoplasmosis to affect both the course of pregnancy and the prenatal development of a child. It also takes up directly on a screening of autoimmune thyropathies in pregnant women conducted in years 2006 to 2009 in General University Hospital. The retrospective study comprised of 1434 pregnant women who underwent serological examination as a part of the 1st trimester screening and whose serum was subsequently examined for toxoplasmosis. The data set obtained from medical databases contained results of serological screening of the mothers, ultrasound examination of the foetuses, information about conception, the course of pregnancy and the mode of delivery. Our results showed the Toxoplasma-positive women to have more often positive screening for anti-TPO over 500 mU/l. The effects on the overall screening of the thyroid gland and on the overall anti-TPO screening weren't observed. Toxoplasma-positive women had lower average level of thyrotrophic hormone than the negative controls. Toxoplasma-positive women underwent an in vitro fertilization more often than uninfected women. The highest number of IVF was observed in both Toxoplasma-positive and anti-TPO positive women. Anti-TPO positivity affected the prenatal development of a foetus in both Toxoplasma-positive and Toxoplasma-negative women, no effect was, however, found for the length of pregnancy as well as for the mode of delivery in both Toxoplasma-positive and Toxoplasma-negative groups of women. The results of this work are anticipated to contribute to many discussions in the area of clinical research.

Obsah

1. Úvod.....	8
2. Literární přehled	9
2.1. Těhotenství.....	9
2.1.1. Datování těhotenství	9
2.1.2. Vývojová stádia embrya a plodu	11
2.1.3. Prenatální diagnostika.....	12
2.2. Štítná žláza.....	14
2.2.1. Makroskopická anatomie štítné žlázy.....	14
2.2.2. Mikroskopická anatomie štítné žlázy	15
2.2.3. Funkce štítné žlázy a její regulace	16
2.2.4. Poruchy štítné žlázy	17
2.2.5. Štítná žláza v těhotenství	22
2.2.6. Porucha funkce štítné žlázy a reprodukce.....	24
2.3. Toxoplazmóza.....	25
2.3.1. Životní cyklus <i>Toxoplasma gondii</i>	25
2.3.2. Latentní toxoplazmóza.....	26
2.3.3. Toxoplazmóza v těhotenství	27
2.3.4. Latentní toxoplazmóza a hormony	29
2.3.5. Latentní toxoplazmóza a štítná žláza	30
3. Cíle práce	30
3.1. Specifické cíle diplomové práce	30
4. Materiál a metodika	31
4.1. Soubor osob	31
4.2. Údaje získané z databáze VFN a 1.LF UK.....	32
4.3. Vyšetření na toxoplazmózu	33
4.4. Screening štítné žlázy	35
5. Statistické zpracování dat	36
6. Výsledky	36
6.1. Popisná statistika.....	36
6.2. Vliv latentní toxoplazmózy na funkci štítné žlázy v těhotenství.....	38
6.3. Interakce vlivu latentní toxoplazmózy a anti TPO positivity na způsob otěhotnění	39
6.4. Interakce vlivu latentní toxoplazmózy a anti TPO positivity na prenatální vývoj dítěte	41
6.5. Interakce vlivu latentní toxoplazmózy a anti TPO positivity na délku těhotenství..	47
6.6. Interakce vlivu latentní toxoplazmózy a anti TPO positivity na způsob porodu.....	49

7.	Diskuze	51
7.1.	Vliv latentní toxoplazmózy na funkci štítné žlázy v těhotenství.....	52
7.2.	Interakce vlivu latentní toxoplazmózy a anti TPO positivity na způsob otěhotnění	54
7.3.	Interakce vlivu latentní toxoplazmózy a anti TPO positivity na prenatální vývoj dítěte	55
7.4.	Interakce vlivu latentní toxoplazmózy a anti TPO positivity na délku těhotenství..	56
7.5.	Interakce vlivu latentní toxoplazmózy a anti TPO positivity na způsob porodu.....	56
8.	Závěry	57
9.	Seznam literatury	60

1. Úvod

Latentní toxoplazmóza byla dlouho považována za bezpříznakovou a neškodnou formu infekce, která na svého hostitele nemá příliš velký vliv. V posledních letech se díky zájmu, který je tomuto fenoménu věnován zjistilo, že opak je pravdou. Latentní toxoplazmóza ovlivňuje člověka v mnoha ohledech od modulace imunitního (Radon a kol. 2003) a endokrinního systému (Stahl a Kaneda, 1998), přes změny v osobnostním profilu a chování (Lindová a kol., 2006) až po změny fenotypové (Kaňková a kol., 2007a). *Toxoplasma gondii* je proto často využívaným organismem pro studium manipulační hypotézy. Tento heteroxenní parazit má celosvětové rozšíření a postihuje asi třetinu lidské populace (Jones a kol., 2001).

Štítná žláza patří mezi nejdůležitější orgány s vnitřní sekrecí. Její hormony tyroxin a trijótironin produkované folikulárními buňkami zajišťují tělesný růst, diferenciaci buněk a účastní se energetického, výživového a iontového metabolismu (Springer, 2010). V prenatálním období je optimální produkce tyroidálních hormonů matky nezbytná pro správný vývoj plodu, především pro diferenciaci buněk a vývoj mozku (Anselmo a kol., 2004). Onemocnění štítné žlázy patří mezi nejčastější endokrinopatie. Nějakou formou tyreopatie je postižena téměř polovina populace. Ženy bývají postiženy častěji než muži a výskyt onemocnění se zvyšuje s věkem (Límanová a kol., 2010). Autoimunitní tyreopatie (AIT) jsou nejčastější onemocnění štítné žlázy ve vyspělých zemích (Eriksson a kol., 2012). Ženy s autoimunitním poškozením štítné žlázy mají vyšší riziko nedostatečné funkce žlázy během těhotenství, což může negativně ovlivňovat prenatální i postnatální vývoj dítěte (Hauerová a kol., 2002). Dříve provedené práce zabývající se vztahem latentní toxoplazmózy a štítné žlázy ukazují, že by toxoplazmóza mohla zvyšovat riziko AIT (Tozzoli a kol. 2008b; Shapira a kol., 2012). Jedním z ukazatelů AIT je tvorba protilátek proti tyroidální peroxidáze (anti TPO). Dosavadní výzkum vlivu latentní toxoplazmózy na hladinu anti TPO u těhotných žen ukazuje sporné výsledky. Jsou známé studie, které tento vliv potvrzují (Wasserman a kol., 2009) i vyvracejí (Groër a kol., 2011).

Cílem této diplomové práce bylo zjistit, zda infekce latentní toxoplazmózou zvyšuje hladinu anti TPO v prvním trimestru těhotenství, analyzovat vliv toxoplazmózy na hladinu tyreotropního hormonu a zjistit, jestli má interakce latentní toxoplazmózy a AIT vliv na způsob otěhotnění, na prenatální vývoj plodu, na délku těhotenství a způsob porodu. Výsledky této práce by mohly přinést nové poznatky v této problematice.

2. Literární přehled

2.1. Těhotenství

2.1.1. Datování těhotenství

Začátek těhotenství se v klinické praxi počítá od 1. dne posledního menstruačního krvácení, po kterém následuje oplození (fertilizace) vajíčka (oocyty). Normální těhotenství trvá 40 týdnů (plus minus dva týdny) a počítá se na týdny a dny (gestační, či menstruační stáří plodu). Období gestace končí porodem, popřípadě potratem. Vývoj plodu začíná fertilizací a trvá 38 týdnů (plus minus dva týdny) (koncepční stáří plodu). Vývoj plodu končí porodem zdravého novorozence na konci 38. týdne (koncepční stáří), respektive 40. týdne (gestační stáří). V současnosti je nejpřesnější datování těhotenství založeno na pozorování gestačního stáří s maximální délkou embrya (MLL – maximal longitudinal length), či později s temeno-kostrční vzdáleností (CRL – crown rump length) plodu v prvním trimestru. Pokud je rozdíl větší, než sedm dní, upravuje se stáří těhotenství a termín porodu dle CRL (MLL) (klinická praxe, ústní sdělení gynekologa-porodníka). Délku těhotenství nelze určit do stádia vzniku blastocysty. Prvním objektivním markerem v ranném období těhotenství v tomto je hCG (human chorionic gonadotropin – lidský choriový gonadotropin), specifický glykoprotein vznikající v syncytiotrofoblastu, který je důkazem přítomnosti embrya. Diferenciace syncytiotrofoblastu je spojena s uhnížděním (nidací) blastocysty, ke kterému dochází sedmý den po oplození. hCG je detekovatelný v séru matky za několik hodin po implantaci, v moči o pár hodin později. Ultrazvukovým vyšetřením lze rozlišovat embryo od začátku diferenciace mezodermového blastemu embrya v prvosegmeny. V tomto období má gestační váček (chorion) průměr okolo 10 mm a lze rozlišit zárodečný terčik a žloutkový vak. Srdeční klička embrya začíná tepat mezi 23. a 25. dnem po oplození. Pokud nedojde k ustavení embryochoriové cirkulace,

embryo odumírá a dochází k zamlklému potratu (missed abortion). Ideální je stanovit stáří těhotenství současně s ultrazvukovým stanovením gravidity při prvním vyšetření (Jirásek a kol., 2010). Měření CRL v prvním trimestru je nejpřesnější metodou pro určení stáří těhotenství (Wisser a kol., 1994).

2.1.2. Vývojová stádia embrya a plodu

Prenatální vývoj je rozdělen do tří nestejně dlouhých úseků. Stádium embryonálního vývoje trvá 8 týdnů od početí (tj. do 10. gestačního týdne těhotenství) a končí splynutím okrajů očních víček, ke kterému dochází u embryí s CRL 27 – 35 mm (Jirásek, 2010). Všeobecně uznávaný systém stádií embryonálního vývoje rozděluje první postovulační týdny do 23 stádií (Carnegie stages), jejichž stáří je určováno dle zevních morfologických změn a histologické struktury některých orgánů (O'Rahilly a Müller, 1987). Jirásek (1984) rozdělil prenatální vývoj od oplození až do porodu do 10 stádií, jejichž určení stáří je založeno na zevních znacích a nevyžaduje histologické zpracování. Embryonální období se dle Jiráskova (1984) dělí na osm stádií čítající oplození oocyty, rýhování oocyty a vznik moruly, vznik blastocysty, stádium bilaminárního zárodečného terčiku, kdy se vytváří ektoderm a entoderm, dále stádium trilaminárního zárodečného terčiku, kdy se tvoří intraembryonální mezoderm, vytváření somitů a uzavírání nervové trubice, vytváření končetin a obličeje a konečně stádium s embryem, které má plně diferencované končetiny včetně prstů, základ nosu a uzavřené primární patro. Tvoří se víčka, jejichž okraje splývají a uzavírají oční štěrbinu.

Stádium fetálního vývoje začíná od 10. menstruačního týdne. Do fetálního vývoje se zařazují plody prvního (celková tělesná váha 2 – 100 g), a druhého trimestru (101 – 500 g). Plody, které nejsou životaschopné se mohou potratit. Plody, které přežívají déle než 24 hodin, jsou označovány jako novorozenci (Jirásek, 2010).

Od 23. menstruačního týdne začíná stádium perinatálního období, které je ukončené porodem. Rodí se živí nebo mrtví novorozenci. Dle porodní váhy dělíme dle Jiráskova (1984) novorozence na:

- extrémně nezralý novorozenec s extrémně nízkou váhou (pod 500 g)
- nezralý novorozenec s velice nízkou váhou (501 – 750 g)
- nezralý novorozenec s nízkou porodní váhou (751 – 1000 g)
- nedonošený novorozenec (1001 – 2500 g)
- normální zralý novorozenec (2501 – 4200 g)
- makrosomický novorozenec (nad 4200 g)

2.1.3. Prenatální diagnostika

Prenatální diagnostika je založená na spolupráci klinické genetiky, gynekologie a porodnictví, ultrazvukové diagnostiky a klinické biochemie. Jedinci s vrozenými chromozomálními aberacemi představují v současné době nadále závažný zdravotnický, sociální, etický, ale i ekonomický problém. Vrozené vady patří k významným příčinám perinatální, novorozenecké a kojenecké úmrtnosti. Chromozomální aberace představují odchylky karyotypu ve smyslu nestandardního počtu chromozomů (numerické aberace) či ve smyslu narušené struktury jednotlivých chromozomů (strukturální aberace). Tyto odchylky se mohou týkat jak nepohlavních (autozomální aberace), tak i pohlavních chromozomů (gonozomální aberace). Mezi syndromy způsobenými autozomálními aberacemi převažují trizomie 21. chromozomu (Downův syndrom), trizomie 18. chromozomu (Edwardsův syndrom) a trizomie 13. chromozomu (Patauův syndrom). V případech syndromů způsobených gonozomálními aberacemi jde převážně o znásobení počtu gonozomů (Klinefelterův syndrom – 47 XXY, syndrom 47 XXX či 47 XYY), případně o monozomii (Turnerův syndrom – 45 X). Indikací ke stanovení karyotypu je věk matky, anamnestické údaje z rodinné anamnézy, pozitivita kombinovaného testu v prvním trimestru (stanovení rizika chromozomální aberace na základě kombinace věku matky, hladin volné beta podjednotky hCG a PAPP-A a hodnoty šíjového projasnění plodu získané z ultrazvukového vyšetření v 11. – 14. týdnu těhotenství), pozitivita biochemického screeningu ve druhém trimestru a přítomnost ultrazvukových markerů chromozomálních aberací při ultrazvukovém vyšetření ve druhém trimestru. Pro diagnózu chromozomálních aberací je stále zlatým standardem cytogenetické vyšetření karyotypu. Pro získání materiálu k vyšetření se uplatňují klasické invazivní metody (amniocentéza, odběr choriových klků a kordocentéza) (Gregor a kol, 2009).

Screening v prvním trimestru těhotenství spočívá ve vyhodnocení výsledků z biochemického vyšetření krve (v 10. – 13. týdnu těhotenství) a ultrazvukového vyšetření (v 11. – 14. týdnu těhotenství). Při biochemickém vyšetření se zjišťují sérové hladiny těhotenského proteinu PAPP-A a volné beta podjednotky hCG (free β hCG) (Loucký a kol., 2008). Při ultrazvukovém vyšetření se zjišťují především hodnoty CRL a nuchálního projasnění (NT – nuchal translucency) plodu a přítomnost nosní kosti (NB – nasal bone). Dle anamnézy se vyšetřují i jiné ultrazvukové markery (Calda, 2010).

Těhotenský protein PAPP-A (pregnancy associated plasma protein A) se dostal do popředí zájmu díky práci Brambati a kol. (1991), ve které byla nalezena souvislost se sníženou hladinou tohoto proteinu v prvním trimestru těhotenství a Downovým syndromem. Od té doby je PAPP-A považován za jeden z nejdůležitějších biochemických markerů fetálních aneuploidí. Je rutinně využíván pro biochemický screening Downova syndromu v prvním trimestru těhotenství spolu s free β hCG (Wald a kol., 1995). Snížené hladiny PAPP-A v prvním trimestru těhotenství také souvisejí s komplikacemi jako je předčasný porod, intrauterinní růstová retardace plodu, preeklampsie a narození mrtvého plodu (Kirkegaard a kol., 2010). V těhotenství je PAPP-A syntetizován především buňkami syncytiotrofoblastu (Kalousová a kol., 2004). V průběhu fyziologického těhotenství koncentrace PAPP-A v séru lineárně stoupá až do porodu (Lin a kol., 1976). Hladiny PAPP-A proteinu jsou v séru těhotných žen sníženy ve většině případů chromozomálních aberací, u Downova syndromu (trizomie 21. chromozomu) jen v prvním trimestru těhotenství (Loucký a kol., 2008).

Free β hCG patří k markerům biochemického screeningu v prvním trimestru. Jedná se o degradační produkt hCG, který je syntetizován syncytiotrofoblastem po celé těhotenství. Hladina free β hCG se zvyšuje do 10. týdne těhotenství, pak pozvolna klesá až do 22. týdne, následně se mírně zvyšuje do 32. týdne a pak mírně klesá až do konce těhotenství. Optimální období pro odběr hladiny free β hCG na kombinovaný screening je 11. týden těhotenství (Hájek a kol., 2000). U Downova syndromu je hladina free β hCG zvýšená, u Edwardsova (Hallahan a kol., 1998) a Patauova syndromu je hladina naopak snížena. U aberací pohlavních hormonů je hladina free β hCG v normě (Hájek a kol., 2000).

Základním ultrazvukovým screeningovým vyšetřením vývoje plodu je vyšetření nuchálního projasnění. Toto vyšetření odhaluje cirkulační insuficience, které jsou častým příznakem trizomií 21, 13 a 18 a monozomie X. Cirkulační insuficience je také spojena s těžkými srdečními vadami (Jirásek, 2010). Nuchální translucence je tvořena vrstvou tekutiny pod kůží krku a sahá do různé vzdálenosti přes hlavu a krk. Tato vrstva je přítomna u všech plodů mezi 11. – 14. týdnem těhotenství. Se zvětšujícím se množstvím této tekutiny se zvyšuje riziko postižení plodu. Avšak i významné zvětšení tloušťky NT nemusí nutně znamenat postižení plodu, to může určit pouze diagnostické vyšetření jako je amniocentéza a odběr choriových klků (Caldá, 2010). Ultrazvukové vyšetření v prvním trimestru dále umožňuje rozeznat místo implantace, počet implantovaných gestačních váčků, vztah mezi choriem a amniovým váčkem, spojená dvojčata, embrya s neuzavřenou nervovou trubicí, embrya postižená exencefalií, anencefalií a holoprocencefalií, embrya s transverzální míšní lézí a transverzální léze končetin. Ultrazvukové vyšetření v prvním trimestru je nutné doplnit ultrazvukovým vyšetřením v 18. – 22. gestačním týdnu (odhaluje anatomické malformace a srdeční vady) a ve 30.–32. gestačním týdnu (umožňuje odhalit kostní vady). Ultrazvuková prenatalní vyšetření umožňují diagnostiku většiny vývojových vad (Jirásek, 2010).

2.2.Štítná žláza

2.2.1.Makroskopická anatomie štítné žlázy

Štítná žláza patří k nejdůležitějším endokrinním orgánům. Její dva laloky motýlovitého tvaru jsou uloženy vpředu na krku po stranách štítné chrupavky hrtanu v úrovni obratlů C₅ – Th₁. Levý a pravý lalok jsou v dolní části obvykle spojeny můstkem žlázové tkáně. Na zadní straně laloků jsou umístěna příštítná tělíška. Velikost štítné žlázy je závislá na příjmu jódu, na věku, pohlaví a tělesné hmotnosti. V dospělosti váží kolem 15 – 20 g (Límanová a kol., 2006).

2.2.2. Mikroskopická anatomie štítné žlázy

Pod tenkým vazivovým pouzdrém je štítná žláza tvořena folikuly o průměru 50 – 500 μm . Jsou tvořeny centrálním koloidem, který je ohraničen folikulárními buňkami ležícími na bazální membráně (Límanová a kol., 2006). Folikulární buňky produkují hormony tyroxin (T4), který je produkován v množství 80 μg za den a trijódtyronin (T3) s produkcí 20 μg denně. T4 má funkci prohormonu jelikož je v organismu dejodázami přeměňován na biologicky aktivní T3. T3 jako účinný hormon ovlivňuje tělesný růst, diferenciaci buněk a účastní se energetického, výživového a iontového metabolismu (Springer, 2010). V séru se T4 váže na bílkovinné nosiče. Hlavním transportním proteinem je vazebný globulin pro tyroxin (TBG), který váže 70 % tyroxinu. Ostatní T4 se váže na albumin a prealbumin. Pouze 0,04 % celkového tyroxinu tvoří volná frakce (FT4), která může bezprostředně vstupovat do buněk. Hladina celkového T4 je tedy výrazně ovlivňována koncentrací sérových proteinů, z toho důvodu se dává přednost stanovení FT4 (Zima, 2007) Druhým typem buněk, které se účastní na stavbě štítné žlázy, jsou buňky parafolikulární (C-buňky), kde je syntetizován a v granulech ukládán hormon kalcitonin. C-buňky jsou lokalizované v pojivu mezi folikuly (Silbernagl a kol., 2003). Folikulární buňky jsou výrazně polarizované. V apikálním úseku jsou struktury odpovídající vysoké exo a endocytotické aktivitě (Límanová a kol., 2006). Hlavní stavební jednotkou T4 a T3 je jód, který se do organismu dostává s potravou, kde se poté váže v podobě jodidového iontu (Guyton, 2011). Doporučený denní příjem jódu je okolo 150 mg (Bülow Pederson a kol., 2002). V těhotenství a při rychlém růstu, například v období puberty asi 200 – 250 mg. Při příjmu menším než 50 mg/den není štítná žláza schopna udržet dostatečnou hormonální sekreci, zvětšuje se a vzniká struma, až hypotyreóza (Límanová, 2006).

2.2.3. Funkce štítné žlázy a její regulace

Účinky hormonů štítné žlázy mají vliv prakticky na celý organismus. Hormon se po vstupu do buňky naváže v jádře na příslušný receptor a dojde k indukci dosud ne zcela objasněných dějů, jejichž cílem je tvorba různých enzymů, které později vedou ke změnám metabolické aktivity buněčných systémů. Hormony štítné žlázy se podílejí především na regulaci glukózového metabolismu zvyšováním resorpce glukózy ze střeva a její produkci. Zároveň však zvyšují využití glukózy ve svalech a jiných tkáních. Dále se podílejí na regulaci lipidového metabolismu, kdy působí na organismus zvýšenou citlivostí vůči katecholaminům. Ty zesilují produkci a oxidaci volných mastných kyselin v játrech a periferních tkáních. Na regulaci proteinového metabolismu se podílejí tím, že stimulují syntézu nejrůznějších proteinů včetně některých hormonů. Hormony štítné žlázy mají vliv také na funkci gastrointestinálního systému a zásadně ovlivňují nervovou činnost a vývoj organismu. Dále zvyšují úroveň bazálního metabolismu a spotřebu kyslíku tkáněmi, regulují látkovou přeměnu živin a potencují účinek jiných hormonů (Springer, 2009).

Regulace štítné žlázy probíhá po ose hypotalamus – adenohipofýza – štítná žláza. Z hypotalamu je uvolňován neurosekreční hormon tyreolibertin (TRH), jehož sekrece je regulována hladinami T3 a T4 v krvi (Smallridge a Ladenson, 2001). Hypotalamus reaguje na množství těchto hormonů. Pokud hladina T3 a T4 v krevním oběhu klesne, TRH uvolňuje tyroid stimulující hormon, neboli tyreotropin (TSH) z tyreotropních buněk adenohipofýzy, který štítnou žlázu stimuluje k syntéze a sekreci hormonů. Pokud je hladina tyroidálních hormonů dostatečná, hypofýza sníží sekreci TSH a štítná žláza redukuje množství vylučovaných hormonů. Syntéza TSH je řízena již zmíněnou kontrolou pomocí TRH a dále negativní zpětnou vazbou přes hladiny T3 v tyreotropních buňkách adenohipofýzy (Límanová a kol., 1995). Uvolňování TSH je inhibována somatostatinem (Smallridge a Ladenson, 2001). Jeho sekrece probíhá ve 24 hodinových pulzních vlnách (Límanová, 2006).

2.2.4. Poruchy štítné žlázy

Onemocnění štítné žlázy patří v populaci mezi nejčastější endokrinopatie. Počet jedinců z celkové populace trpících hypotyreózou je 3 – 5 %, hypertyreózou 0,2 – 1 % a tyreoidálními uzly až kolem 30 – 40 %. Poruchy funkce štítné žlázy mají výrazně nerovnoměrnou distribuci. Značně závisí na pohlaví a věku. Ženy bývají postiženy častěji než muži a to v poměru 6 – 8 : 1 a výskyt se zvyšuje s věkem. Ženy ve věku 45–50 let jsou postiženy v 15 – 20 %. Výskyt tyreopatií je významně ovlivněn jódovým zásobením v dané geografické oblasti, genetickými predispozicemi jedince, imunitním systémem i dalšími vlivy jako jsou léky nebo vnější prostředí (Límanová a kol., 2010). Funkční postižení probíhá často nepozorovaně. Důsledky neléčené poruchy štítné žlázy jsou často závažné a vedou ke snížení celkové kvality života (Zima, 2002). U poruch funkce štítné žlázy existuje genetická dispozice k familiárnímu výskytu, infekční onemocnění a léky mohou iniciovat tyreotoxikózu i hypotyreózu, psychická zátěž a stres předchází často tyreotoxikóze Graves – Basedova typu. Těhotenství může aktivovat autoimunitní tyreoidální poruchy (La Franchi a kol., 2005).

2.2.4.1. Záněty štítné žlázy

Jako tyreoiditida jsou označovány poruchy funkce štítné žlázy způsobené nějakou formou zánětu. Patří sem záněty způsobené infekcí, subakutní tyreoiditida, subakutní granulomatózní tyreoiditida doprovázená prudkými bolestmi, autoimunitní onemocnění štítné žlázy a vzácná Riedelova tyreoiditida (Desailloud a Hober, 2009). V oblastech s dostatečným příjmem jódu patří záněty mezi nejčastější onemocnění štítné žlázy. Chronické záněty způsobené autoimunitními mechanismy jsou častější, než záněty subakutní. Největší zrádností autoimunitních zánětů je, že vznikají postupně a nemusí se projevit bolestmi. Pacient často své příznaky nevnímá a léčba není zahájena včas. Pokud je funkce štítné žlázy oslabena, je nutné podávání hormonů (Alexander a kol., 2004).

2.2.4.2. *Struma a nedostatek jódu*

Jako struma se označuje zvětšená štítná žláza. Při celkovém zvětšení hovoříme o difuzní strumě, při tvorbě jednoho a více uzlů se jedná o strumu uzlovou. Příčin strumy může být celá řada od autoimunitních pochodů, přes různé záněty až po důsledek nadměrného, či ve většině případů nedostatečného přísunu jódu (Límanová a kol., 1995).

Nedostatek jódu matky během těhotenství vede k poruchám intrauterinního vývoje plodu. Dnes již poměrně vzácný kreténismus je způsoben závažným nedostatkem jódu v prenatálním období. Avšak i mírný nedostatek vede k poruchám růstu a vyžívání plodu a často bývá zodpovědný za poruchy plodnosti, komplikace v průběhu těhotenství a za zvýšenou novorozeneckou a kojeneckou úmrtnost. Těmto komplikacím lze předcházet zařazením mořských ryb a mořských produktů do jídelníčku. U nás je hlavním zdrojem jodizovaná sůl (Zamrazil, 2001).

2.2.4.3. *Hypofunkce štítné žlázy*

Hypotyreózu lze rozdělit dle lokalizace poruch na centrální a periferní (Límanová a kol., 1995). Hypofunkce štítné žlázy je způsobena nedostatečným zásobením organismu hormony T3 a T4. Diagnostikovaná je na základě snížených hodnot těchto hormonů a zvýšených hodnot TSH. Nedostatečná funkce štítné žlázy se projevuje zpomalením téměř všech metabolických pochodů v organismu. Nejčastější příčinou bývá chronický zánět, který žlázu poškozuje. Dalšími příčinami může být předchozí operace štítné žlázy i léčba radiojódem. Hlavními příznaky jsou únava, zimomřivost, spavost a celková zpomalenost, snížení psychické i fyzické aktivity. Pacienti často trpí zácpou a nadýmáním, bolestmi svalů a kloubů a pocitem těžkého jazyka. Srdeční tep je zpomalený a častými laboratorními nálezy jsou zvýšená hladina celkového cholesterolu, lipidů a kreatinínázy. Hodnoty jaterních enzymů bývají sniženy, stejně jako hladiny sérového myoglobinu. Hypotyreóza je úspěšně léčena substitucí hormonů štítné žlázy (Límanová, 2006). Snižená funkce štítné žlázy bývá mnohem častější u žen než u mužů (4,8 : 0,9) (Bjoro a kol., 2000). Nejčastější příčinou vzniku hypotyreózy je ve vyspělých zemích autoimunitní onemocnění štítné žlázy, tedy Hashimotova či Ordova tyreoiditida, celosvětově je pak hlavním důvodem nedostatečný přísun jódu (Eriksson a kol., 2012). Přechod od eutyroidního stavu až do klinické hypotyreózy způsobené autoimunitním onemocněním štítné žlázy je postupný proces trvající několik let (Efraimidis a kol., 2011). Carlé a kol. (2009) poukázali na fakt, že Hashimotova tyreoiditida (charakterizovaná přítomností strumy) a Ordova tyreoiditida (charakterizovaná atrofií štítné žlázy) nepředstavují dvě odlišné choroby, ale měly by být chápány spíše jako dvě extrémní situace vyskytující se v rámci škály onemocnění štítné žlázy. Subklinická hypotyreóza je diagnostikovaná na základě zvýšených hodnot TSH a normálních hodnot T4 (Bjoro a kol., 2000).

2.2.4.4. *Hyperfunkce štítné žlázy*

Příčiny zvýšené funkce štítné žlázy mohou být různé. Nejčastěji se jedná o stimulaci žlázy při autoimunitním postižení. Dále může jít o nezávislou funkci části žlázy, kdy činnost překračuje potřeby organismu. Pacienti bývají překotní, podráždění, často trpí nespavostí, průjmy, pocity horka a více se potí, dochází k váhovému úbytku i při obvyklém energetickém příjmu. V pokročilé fázi onemocnění se projevuje svalová slabost a v některých případech i pálení v očích a dvojité vidění. Většinou bývá přítomno struma. Typickým laboratorním nálezem jsou zvýšené hodnoty tyreoidálních hormonů. Hyperfunkce je úspěšně léčena preparáty tlumící činnost štítné žlázy. V některých případech je nutné přistoupit k chirurgickému odstranění celé štítné žlázy, nebo její části (Límanová a kol., 2006). Stejně jako hypotyreóza, je hyperfunkce štítné žlázy častější u žen než u mužů (2,5 : 0,6 %) a její incidence stoupá s věkem (Bjørø a kol., 2000). Přechod z eutyroidního stavu do klinické hypertyreózy způsobené Gravesovou chorobou, je na rozdíl od hypotyreózy rychlejší a odehrává se v řádech několika měsíců (Efthymidis a kol., 2011).

2.2.4.5. Autoimunitní onemocnění štítné žlázy

U mnoha lidí bývá štítná žláza nedostatečně, či vůbec tolerována imunitním systémem (Tozzoli a kol., 2008a). Právě autoimunitní onemocnění je především ve vyspělých státech příčinou nedostatečné, či nadměrné činnosti štítné žlázy (Eriksson a kol., 2012). Mezi AIT je řazena Hashimotova hypotyreóza, Gravesova hypertyreóza, atrofická tyreoiditida a postpartální dysfunkce štítné žlázy (Brix a kol., 2000). Autoimunitní onemocnění je charakterizováno přítomností protilátek proti tyreoidální peroxidáze, tyreoglobulinu (Holowell a kol., 2002) či receptorům pro TSH, případně proti jeho α podjednotce (Chen a kol., 2003). V etiologii tohoto onemocnění hraje velkou roli vnější prostředí, ale především genetické pozadí jedince (Manji a kol., 2006). Hansen a kol. (2006) prokázali, že příznaky autoimunitního onemocnění štítné žlázy jsou pod silným genetickým vlivem, na protilátky samotné pak dále působí věk, pohlaví a množství TSH a T3 v séru pacienta. I autoimunitní onemocnění štítné žlázy je častější žen než u mužů (Bjøro a kol., 2000). V posledních letech se uvažuje, že za vznikem autoimunitního onemocnění štítné žlázy může stát mikrochimérismus, při kterém dochází k vmezeření mikrochimerických fetálních buněk do tkáně mateřské štítné žlázy a reakce mezi matkou a intaratyreoidálním štěpem zapříčiní chronický zánět (Klitschar a kol., 2001). Mikrochimerické buňky se častěji nachází u žen, které již porodily (Renne a kol., 2004) a také byly nalezeny u matek, které trpěly Hashimotovou tyreoiditidou, ale ne u žen zdravých (Klitschar a kol., 2006).

2.2.5. Štítná žláza v těhotenství

Během těhotenství musí štítná žláza matky zásobovat vyvíjející se plod přiměřeným množstvím hormonů, aby nebyl narušen jeho správný vývoj. Hormony štítné žlázy jsou důležitým faktorem pro diferenciaci buněk plodu a působí především na vývoj mozku (Anselmo a kol., 2004). V graviditě je štítná žláza regulována sníženou dostupností jódu, zpětnovazebnými mechanizmy při nižší hladině volného tyroxinu a vzestupem hladiny hCG (Kořenek, 2009). hCG je syntetizován nejdříve buňkami trofoblastu a později tuto funkci plní placenta. Začátek nárůstu hCG je pozorován dvanáctý a třináctý den po oplození a stoupá až do svého maxima mezi 45. – 70. dnem (Marshall a kol., 1968). Vzhledem k tomu, že TSH a hCG mají podobnou stvbu alfa podjednotky, hCG se váže na receptory pro TSH a tím způsobuje vyšší produkci tyroidálních hormonů a potlačuje tak množství TRH (Grün a kol., 1997). Zvýšení hladiny hCG vede ke zvyšování mateřského T4 a T3 v době kritického vývoje mozkové kůry (Hauerová a kol., 2002).

2.2.5.1. Poruchy funkce štítné žlázy v těhotenství

Disfunkci štítné žlázy může iniciovat samotné těhotenství, protože se jedná o období zvýšeného nároku na endokrinní orgány (Abalovich a kol., 2007). Nesprávná funkce žlázy se může vyskytovat jak u plodu, tak u matky, nebo u obou současně. Společné postižení se vyskytuje většinou v případě deficitu jódu. Manifestní hypotyreóza je u těhotných poměrně vzácná, ale subklinická forma, kdy je sérová hladina TSH zvýšená, ale hladina volného tyroxinu je v referenčním rozmezí se vyskytuje asi u 2 % těhotenství (Casey a kol., 2005). Těhotenská hypotyreóza je často autoimunitního původu. Ženy s autoimunitním poškozením štítné žlázy mají vyšší riziko nedostatečné funkce žlázy, během těhotenství, ale i rozvoje poporodní tyreoidity a měly by u nich být celé těhotenství sledovány hodnoty TSH. Poporodní tyreoidita je definována jako přechodná, nebo trvalá porucha funkce štítné žlázy způsobená autoimunitním zánětem a objevuje se v prvním roce po porodu asi u 5 – 9 % žen (Hauerová a kol., 2002). Neléčená hypotyreóza je spojena se závažnými komplikacemi jako je preeklampsie, nízká porodní váha plodu, abrubce placenty a častý výskyt spontánních potratů a perinatální úmrtnosti (Su a kol., 2011; Negro a kol., 2006). V takových případech je nutná léčba L-tyroxinem (Becks a Burrow, 1991). Jeho užívání má pozitivní vliv na neurologický postnatální vývoj dítěte (Haddow a kol., 1999). Männistö a kol. (2010) zjistili, že pokud žena trpí v těhotenství klinickou, či subklinickou hypotyreózou, má vyšší riziko hypofunkce štítné žlázy v pozdějším věku. Toto riziko se zvyšuje, pokud se společně s hypotyreózou vyskytují i tyreoidální protilátky.

Na počátku těhotenství se tvoří větší množství TBG, čímž se zvyšuje koncentrace T4. Jak již bylo řečeno, nárůst hladiny hCG v průběhu těhotenství vede také k vyšší produkci volného T4 a supresi TSH. Subklinická hypertyreóza má dlouhodobé následky jako je osteoporóza, kardiovaskulární onemocnění a možnost zvratu v manifestní hypotyreózu, nebo selhání štítné žlázy. Manifestní hypertyreóza se vyskytuje asi ve dvou případech na tisíc těhotných žen (Lazarus, 2002). Nejčastěji se v těhotenství vyskytuje přechodná tyreotoxikóza a tyreotoxikóza Graves-Basedowa typu (Becks a Burrow, 1991). Přechodná těhotenská tyreotoxikóza je způsobena přímou stimulací štítné žlázy vlivem hCG a postihuje přibližně 3 % těhotných žen. Vyskytuje se v první polovině těhotenství a nemá autoimunitní původ ani není spojena se zhoršenou prognózou pro matku ani pro plod. Tyreotoxikóza Graves – Basedowa typu je autoimunitního původu a vyskytuje se pouze u 0,2 % těhotných žen. Pokud není dostatečně kontrolována, může vést ke komplikacím v těhotenství jako je preeklampsie, předčasný porod, potrat, abrupce placenty, malformace plodu a nízká porodní váha. Možné je i srdeční selhání, nebo tyreotoxická krize matky. Plod je ohrožen neonatální hypertyreózou, nezralostí a intrauterinní růstovou retardací. U žen bez klinických příznaků poruchy funkce štítné žlázy se často vyskytují pozitivní anti TPO protilátky (protilátky proti tyreoidální peroxidáze). U těchto žen je zvýšené riziko těhotenské hypotyreózy (Hauerová a kol., 2000).

2.2.6. Porucha funkce štítné žlázy a reprodukce

Onemocnění štítné žlázy má negativní dopad na fertilitu ženy. Autoimunitní poškození štítné žlázy může být spojována s neplodností, opakovanými potraty i selháním metod asistované reprodukce. Jedná se o nejčastější negynekologické onemocnění neplodných žen (Marai a kol., 2004). Zvýšená i snížená funkce štítné žlázy mohou být též příčinou neplodnosti a poruch menstruačního cyklu. Vyšetření TSH, volného tyroxinu a autoprotiátěk proti štítné žláze je důležitým krokem ke zjištění příčin neplodnosti (Matalon a kol., 2001).

2.3. Toxoplazmóza

Toxoplazmóza je zoonóza jejímž původcem je obligátní jednobuněčný intracelulární parazit *Toxoplasma gondii* množící se výhradně v hostitelských buňkách (Jíra a Rosický, 1983). Je řazen mezi Alveolata do kmene Apicomplexa, třídy Coccidea a řádu Eimeriida (Hausmann a Hülsmann, 2003). Své rodové jméno dostala podle půlměsíčitého tvaru tachyzoitů a bradyzoitů (Innes, 2009). Název druhu má podle severoafrického hlodavce *Ctenodactylus gundi*, ve kterém ji v roce 1908 objevil Charles Nicoll při hledání rezervoáru leishmaniózy (Nicolle a Manceaux, 1908). Jedná se o jednoho z nejrozšířenějších lidských parazitů v rozvinutých zemích. Postihuje nejméně třetinu světové populace (Jones a kol., 2001). V České Republice se prevalence dlouhodobě pohybuje okolo 30 % (Kodym a kol., 2000).

2.3.1. Životní cyklus *Toxoplasma gondii*

Životní cyklus tohoto heteroxenního parazita má tři rozmnožovací fáze odehrávající se ve dvou hostitelích. Mezihostitelem může být jakýkoli teplokrevný obratlovec, včetně člověka. K jeho nákaze dochází fekálně-orální cestou oocystami, nebo v případě karnivorů pozřením masa obsahující tkáňové cysty. Nákaza se také může šířit kongenitálně transplacentárním přechodem (Jíra a Rosický, 1983). V mezihostiteli dochází ke dvěma fázím nepohlavního množení. Rychle se množící tachyzoity, kteří mohou napadat různé typy buněk jsou typičtí pro první fázi. Krví a lymfatickými cestami se šíří do ostatních tkání. V druhé fázi dochází ke vzniku tkáňových cyst ve kterých se pomalu množí bradyzoity. Bradyzoity přetrvávají v mezihostiteli celý jeho život (Tenter a kol., 2000). Definitivním hostitelem je kočka domácí a jiné kočkovité šelmy. Po pozření bradyzoitů, či oocyst dochází ve střevním epitelu definitivního hostitele jak k dalšímu vegetativní množení, tak i k tvorbě gamet. Kopulací mikro a makrogamet vznikají oocysty izosporového typu, které jsou vylučované do prostředí, kde dlouhodobě přežívají. Na vzduchu sporulují a v každé oocystě se vytvoří dvě sporocysty obsahující čtyři sporozoity, kteří jsou infekční pro mezihostitele. Sporozoity pronikají do střevních enterocytů mezihostitele a mění se na rychle se množící tachyzoity (Jíra a Rosický, 1983; Tenter a kol., 2000).

2.3.2. Latentní toxoplazmóza

V minulosti panoval obecně přijímaný předpoklad, že latentní toxoplazmóza nemá vliv na mezihostitele a výzkum byl zaměřen především na klinické následky akutní a kongenitální toxoplazmózy. Vliv dlouhodobého přežívání parazita v tkáních mezihostitele měl v minulosti i přes vysokou prevalenci v populaci minimální pozornost (Holliman, 1997). Z důvodu eliminace rizika kongenitální toxoplazmózy byla latentní forma toxoplazmózy u žen před otěhotněním dokonce považována za žádoucí (Webster, 2001). Zájem o studium latentní toxoplazmózy výrazně vzrostl poté, co byly u lidí s latentní toxoplazmózou pozorovány změny v psychologickém profilu, které by mohly vést ke zvýšení pravděpodobnosti přenosu parazita do definitivního hostitele (Flegr a Hrdý, 1994). a poté co bylo zjištěno, že latentní toxoplazmóza ovlivňuje lidské chování (Flegr a kol., 1996).

Z klinického hlediska se toxoplazmóza rozděluje na formu získanou v průběhu života a formu získanou v prenatálním období. Nejprve dojde k akutní fázi, která probíhá u člověka většinou bezpříznakově. U některých jedinců může docházet ke zduření mízních uzlin na krku a šíji, popřípadě horečce, bolesti hlavy a svalů a únavě (Hill a Dubey, 2003). Pro imunodeficientní pacienty je typický těžký průběh infekce, často provázený myokarditidou, hepatitidou, pneumonií, či velmi závažnou nekrotizující encefalitidou (Buchta a kol., 1998), způsobující těžké bolesti hlavy, hemiparézu, dezorientaci, křeče a v některých případech i kóma. Postnatálně získaná infekce může být buď lokalizovaná, nebo generalizovaná (Hill a Dubey, 2003).

Klinické příznaky akutní toxoplazmózy po několika týdnech, či měsících spontánně vymizí a infekce se mění v latentní formu, která je charakteristická tkáňovými cystami. Ve vzácných případech ale mohou obtíže přetrvávat i po dobu několika let, v takovém případě se jedná o toxoplazmózu chronickou (Webster, 2001).

2.3.3. Toxoplazmóza v těhotenství

Ke kongenitální toxoplazmóze dochází při transplacentárním přenosu *T. gondii* z matky na plod v průběhu těhotenství. Děje se tomu tak přibližně v polovině případů (Montoya a kol., 2004). Při toxoplazmóze plodu, může dojít k jeho různě závažným defektům, v závislosti na tom, v jakém období těhotenství se matka nakazila. Nejnebezpečnější je nákaza v prvním trimestru těhotenství, kdy může docházet k vážnému poškození plodu (Webster, 2001). Největší, avšak nepříliš častou komplikací je takzvaná tetráda, popisovaná jako hydrocefalus, mozkové kalcifikace, chorioretinitida a těžké křeče (Bergin a La Piana, 1981). Tato poškození často vedou ke slepotě, mozkové retardaci, nebo úmrtí plodu, následované spontánním potratem. Častější komplikací jsou poškození zraku a centrální nervové soustavy (Desmonts a Couvreur, 1974). Pokud dojde k infekci ve třetím trimestru, ve většině případů se rodí zdraví novorozenci, ale u některých se následky infekce projeví až v pozdějším věku. Nejčastěji se jedná o poškození zraku (Tenter a kol., 2000).

Většina autorů se zabývá klinicky významnějším vlivem akutní formy toxoplazmózy v těhotenství. Vliv latentní toxoplazmózy na průběh těhotenství byl v minulosti dost opomíjen. Sharf a kol. (1974) zjistili na souboru žen s patologickou porodní historií, že by infekce latentní toxoplazmózou mohla zvyšovat riziko potratu, předčasného porodu a mrtvě narozených novorozenců. Quablan a kol. (2002) vliv latentní toxoplazmózy na riziko potratu nepotvrdili. Kaňková a kol. (2007a) zjistili, že, latentní toxoplazmóza ovlivňuje pohlavní index ve prospěch chlapců u žen, které mají latentní toxoplazmózu relativně krátkou dobu. Naproti tomu ženy, které měly latentní toxoplazmózu již delší dobu porodily více dívek, než chlapců. Tyto účinky byly sledovány i u myší, které byly parazitem laboratorně infikované (Kaňková a kol., 2007b). Ženy s latentní toxoplazmózou váží v době před otěhotněním víc, než ženy, které jsou toxoplazma negativní (Flegr a kol., 2005a). U toxoplazma pozitivních žen byly zaznamenány vyšší přírůstky váhy i v době těhotenství. Především u Rh negativních žen, které přibraly av průměru víc, než ostatní ženy (Kaňková a kol., 2010). Latentní toxoplazmóza matek ovlivňuje i psychomotorický vývoj dítěte v prvních 18 měsících života. Děti toxoplazma pozitivních žen měly pomalejší psychomotorický vývoj, než děti matek, které latentní toxoplazmózu neměly (Kaňková a kol., 2012). Kaňková a Flegr (2007) také zjistili, že v 16. týdnu těhotenství odhadnutém podle data poslední menstruace, měly toxoplazma pozitivní ženy podle ultrazvukového vyšetření mladší plod, než ženy, které latentní toxoplazmózu neměly. Také zjistili, že toxoplazma pozitivní ženy měly v průměru o 1,3 dny delší těhotenství. Autoři navrhují, že by tento jev mohl být důsledkem pomalejšího růstu plodu v prvních týdnech těhotenství u toxoplazma pozitivních žen. Jako možné příčiny uvádějí několik mechanismů. Toxoplazma může přímo zpomalovat vývoj plodu, může oddalovat okamžik implantace blastocysty, nebo může zeslabovat kontrolu kvality zárodků a tím umožňovat vývoj zárodků s mírnými vývojovými poruchami. Jako nejpravděpodobnější mechanismus se autorům jeví zeslabení kontroly kvality zárodků, jehož důsledkem přežijí zárodky, které by byly za normálních okolností likvidovány. Zeslabení kontroly by mohlo být způsobeno imunopresí vlivem infekce. Tuto hypotézu podporuje rozsáhlá studie Hostomské a kol. (1957) zabývající se výskytem Downova syndromu u dětí toxoplazma pozitivních žen. Tato studie odhalila, že 84 % matek dětí s Downovým syndromem pozitivně reagovalo na kožní test podle Frenkela na toxoplazmózu. Oproti tomu byla v normální populaci, která sloužila jako kontrola pozitivita na tento test pouze ve 32 %.

2.3.4. Latentní toxoplazmóza a hormony

Pohlavní hormony mají vliv na imunitní systém. Zvýšená koncentrace testosteronu potlačuje imunitu (Roberts a kol., 2001). Flegr a kol. (2008) prokázali rozdíly v hladině testosteronu ve slinách u toxoplazma pozitivních jedinců. Toxoplazma pozitivní muži měli vyšší hladinu testosteronu ve slinách a naopak toxoplazma pozitivní ženy měly nižší hladinu, než nenakažení kontrolní jedinci. Fotografie toxoplazma pozitivních mužů byly ženami hodnoceny jako maskulinější a dominantnější (Hodková a kol., 2007). Toxoplazma pozitivní muži jsou v průměru o 3 cm vyšší, než muži toxoplazma negativní. Ženy i muži s latentní toxoplazmózou mají na levé ruce nižší poměr druhého a čtvrtého prstu, než muži a ženy, kteří infikovaní nejsou (Flegr a kol., 2005b). Nižší poměr druhého a čtvrtého prstu je vysvětlován vyšší koncentrací prenatálního testosteronu (Manning, 1998). Ve studii Kaňkové a kol. (2011) však byly hladiny testosteronu v séru laboratorně infikovaných myších samců i samic nižší, než u nenakažených kontrol. Zvýšená koncentrace testosteronu byla zjištěna u nakažených mužů i žen ve studii Shirbazou a kol. (2011) a také u krys (Vyas, 2013). Alternativní vysvětlení pro vyšší hladinu testosteronu u mužů navrhl James (2010). Domnívá se, že jedinci s vyšší hladinou pohlavních hormonů jsou náchylnější k infekci toxoplazmou. Jeho hypotéza může vysvětlovat zvýšenou koncentraci testosteronu u mužů, ale v odpovědi na změny v koncentracích testosteronu u laboratorně infikovaných hlodavců neobstojí. Současné výsledky spíše ukazují na fakt, že toxoplazma ovlivňuje hladinu testosteronu, než že by změna hladiny testosteronu zvyšovala pravděpodobnost infekce.

2.3.5. Latentní toxoplazmóza a štítná žláza

Dříve provedené studie zabývající se vztahem latentní toxoplazmózy a funkcí štítné žlázy ukazují poněkud sporné výsledky. Stahl a Kaneda (1998) zjistili, že u laboratorně infikovaných myší dochází k poklesu hladiny sérového tyroxinu. Ve své studii vyloučili možnost primární poruchy funkce štítné žlázy u sledovaných myší a došli k závěru, že je tento efekt způsoben infekcí toxoplazmózou. Autoři studie z roku 2003 se domnívají, že by infekce latentní toxoplazmózou mohla snižovat riziko autoimunitního onemocnění u svého hostitele tím, že způsobuje vyšší produkci protizánětlivého cytokinu IL-10 (Radon a kol. 2003). Jejich hypotéza je však v rozporu s dalšími pracemi, které na toto téma vznikly. Wasserman a kol. (2009) sledovali hladiny anti TPO u těhotných žen a zjistili, že ženy s latentní toxoplazmózou měly hladiny anti TPO zvýšené častěji, než ženy, které nakažené nebyly. V práci Groër a kol. (2011) však nebyla závislost hladin anti TPO u těhotných žen a protilátek IgG proti toxoplazmóze prokázána. Tozzoli a kol. (2008b) zjistili, že pacienti s autoimunitním onemocněním štítné žlázy mají výrazně vyšší prevalenci protilátek IgG proti toxoplazmóze, než kontrolní skupina. Infekce toxoplazmózou by tedy mohla ovlivňovat rozvoj Hashimotovi tyreoidity a Gravesovy choroby. K podobným názorům došli ve své studii i Shapira a kol. (2012).

3. Cíle práce

Hlavním cílem této diplomové práce je analyzovat vliv latentní toxoplazmózy na funkci štítné žlázy v době těhotenství. Dále bude testován vliv interakce toxoplazmózy a onemocnění štítné žlázy na průběh celého těhotenství a samotný porod.

3.1. Specifické cíle diplomové práce

Na rozsáhlém souboru dat analyzovat vliv latentní toxoplazmózy na hladinu TSH a anti TPO u žen v 9. – 11. týdnu těhotenství.

Zjistit zda latentní toxoplazmóza v době těhotenství zvyšuje riziko autoimunitních tyreopatií (AIT).

Zjistit zda interakce latentní toxoplazmózy a autoimunitních tyreopatií nemá negativní dopad na způsob otěhotnění.

Zjistit zda interakce latentní toxoplazmózy a autoimunitních tyreopatií nemá negativní vliv na prenatální vývoj dítěte, na délku těhotenství a na způsob porodu.

4. Materiál a metodika

4.1.Soubor osob

Soubor dat obsahoval údaje získané z databáze Gynekologicko-porodnické kliniky Všeobecné fakultní nemocnice v Praze a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy. Jednalo se o retrospektivní studii, do které byla zahrnuta data od 1434 těhotných žen. Hlavním kritériem pro zařazení dat do studie bylo serologické vyšetření, které každá žena podstoupila v 9. – 11. týdnu těhotenství v rámci prvotrimestrálního screeningu Dawnova syndromu a jiných vrozených vad v Ústavu klinické biochemie a laboratorní diagnostiky VFN a 1.LF UK v Praze v letech 2008 nebo 2009.

Těhotné ženy souhlasily se zařazením do studie podepsáním informovaného souhlasu. Séra, která byla matkám v 1. trimestru odebrána, byla zamražena a následně použita k vyšetření na toxoplazmózu. Studie byla schválena etickou komisí Přírodovědecké fakulty Univerzity Karlovy i etickou komisí VFN. Všechny údaje byly anonymizovány a v této podobě zpracovávány.

4.2. Údaje získané z databáze VFN a 1.LF UK

Veškeré údaje týkající se matek a dětí v této studii byly vybrány z lékařských databází VFN. Pro vyhodnocení výsledků studie pro účely této diplomové práce byly použity níže uvedené údaje:

- hladiny specifického těhotenského proteinu A (PAPP-A), hladiny volné beta podjednotky lidského choriogonadotropinu (free β hCG) a údaje z ultrasonografického vyšetření plodu: CRL a BPD plodu (údaje zjištěny v rámci screeningu v prvním trimestru)
- váha a stáří matky, gestační stáří plodu, počet předešlých porodů, způsob otěhotnění, délka těhotenství a způsob porodu.

Biochemické markery pro screening v 1. trimestru těhotenství byly v sérech těhotných žen stanoveny v Ústavu klinické biochemie a laboratorní diagnostiky VFN a 1.LF UK v Praze. Jednalo se o free β hCG a PAPP-A. Dále zde byly vyšetřeny hladiny protilátek proti tyreoperoxidáze (anti TPO) a hladin tyreotropního hormonu (TSH).

Free β hCG byla stanovována technologií založenou na neradioaktivním přenosu energie. Pro stanovení TSH byla využita sendvičová imunoanalýza s přímou chemiluminometrickou technologií, pro stanovení anti TPO kompetitivní imunoanalýza s přímou chemiluminometrickou technologií.

4.3. Vyšetření na toxoplazmózu

Séra byla vyšetřena v Národní referenční laboratoři (NRL) pro toxoplazmózu Státního zdravotního ústavu. Stanovení protilátek třídy IgG metodou ELISA jsem se osobně účastnila. Metodikou mě provázela paní Blanka Širocká, která zde pracuje jako laborantka. Za pozitivní hodnotu IgG byl považován index positivity od 1,2. Za negativní hodnotu byl považován index positivity od 0 do 0,8 a hraniční od 0,9 do 1,1. Při hodnotách indexu positivity nad 1,2 byla séra NRL pro toxoplazmózu dále vyšetřena metodou KFR pro potvrzení positivity. Při hodnotách titru KFR nad 1:64 byla vyšetřena metodou ELISA protilátky třídy IgM z důvodu posouzení možné akutní infekce toxoplazmózou (Tilton a kol., 1992). Určení, zda je toxoplazmóza v akutní fázi, je poměrně složité. Titr KFR a hladiny jednotlivých tříd imunoglobulinů je potřeba posuzovat v celkovém kontextu a sledovat shodu, či neshodu různých testů. Velice důležitým kritériem je i dynamika tvorby protilátek (Ondriska a kol., 2000). V naší studii bylo důležité prokázat, že žena byla infikována, že od akutní infekce již uběhla dostatečná doba a toxoplazmóza je tedy v latentní fázi. Vzhledem k tomu, že se jednalo o retrospektivní studii, nebylo možné u vzorků s pozitivními IgM s jistotou prokázat, že akutní toxoplazmóza již proběhla. Tato situace nastala ve dvou případech. U těchto žen jsme měli k dispozici informace o průběhu těhotenství a porodu. Vzhledem k tomu, že nic nenasvědčovalo o probíhající akutní toxoplazmóze, jsme se rozhodli i tyto dvě ženy do statistického testování zařadit. Ve výsledcích byl minimální rozdíl v tom, zdali byly tyto ženy do statistiky zahrnuty, či nikoli. V případě, že byl během testování zjištěn statisticky významnější rozdíl, byly ve výsledcích uvedeny obě varianty.

Stanovení antitoxoplasmických protilátek třídy IgG a IgM v séru přímou ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) metodou (osobně jsem prováděla)

Antitoxoplasmické protilátky třídy IgG se stanovují přímou ELISA metodou. Antigen *Toxoplasma gondii* je navázán v jamkách mikrotitrační destičky. V případě přítomnosti antitoxoplasmických protilátek dochází k jejich vazbě na antigen. Na vytvořený imunokomplex se váže specifický imunoglobulin značený enzymem. Antitoxoplasmické protilátky třídy IgM se stanovují metodou ELISA double-sandwich. Vnitřní povrch jamek je potažen protilátkou proti lidskému IgM. Na ni se navážou všechny IgM ze vzorku, včetně specifických antitoxoplasmických, pokud jsou ve vzorku přítomny. Dalším krokem je inkubace s tracerem (směs antigenu *Toxoplasma gondii* a monoklonální protilátky proti povrchovému proteinu p30 *Toxoplasma gondii*, která je enzymaticky značená křenovou peroxidázou). Při ní dojde k vazbě antigenu a posléze i označené protilátky na navázané antitoxoplasmické protilátky třídy IgM.

Do rámu destičky byl vsazen potřebný počet stripů (s počtem jamek odpovídajícím počtu vyšetřovaných sér + negativních, hraničních a pozitivních kontrol). Do 10 ml zkumavek byl napipetován 1ml ředícího roztoku pro vzorky a 10 µl séra. Kontrolní vzorky byly dodávány v pracovním ředění. Do každé jamky bylo aplikováno 100 µl ředěného vzorku či kontroly v pracovním ředění. Nakapaná destička byla přiklopena víčkem a inkubována po dobu 60 minut v termostatu při teplotě 37 °C. Po inkubaci byla destička pětkrát promyta na promývače mikrotitračních destiček promývacím roztokem. Při stanovení IgM bylo do všech jamek (mimo blank) nakapáno 100 µl rekonstituovaného traceru. Nakapaná destička byla přiklopena víčkem a inkubována po dobu 60 minut v termostatu při teplotě 37 °C. Po inkubaci byla destička pětkrát promyta na promývače mikrotitračních destiček promývacím roztokem. Při stanovení IgG bylo do všech jamek (mimo blank) nakapáno 100 µl konjugátu. Nakapaná destička byla přiklopena víčkem a inkubována po dobu 60 minut v termostatu při teplotě 37 °C. Po inkubaci byla destička pětkrát promyta na promývače mikrotitračních destiček promývacím roztokem. Do každé jamky bylo dále aplikováno 100 µl jednosložkového substrátu TMB - Complete. Inkubace při 37 °C ve tmě trvala 20 minut. Po tomto čase byla reakce zastavena 100 µl/zastavovacího roztoku. Bezprostředně po zastavení byla na spektrofotometru změřena absorbance při vlnové délce 450 nm proti blanku (jamka A1).

Interpretace výsledků ELISA testu ke stanovení antitoxoplasmických IgG a IgM byla založena na výpočtu indexu positivity (IP), který byl získán podílem absorbance vyšetřovaného vzorku a absorbance cut off kontroly.

EIA *Toxoplasma* IgG i EIA *Toxoplasma* IgM, které vyrábí TEST-LINE s.r.o. Clinical Diagnostics, nesou značku CE a validace je garantovaná výrobcem. Metody jsou validovány pro vyšetření vzorků patientských sér a plasmy včetně vzorků od novorozenců. Test pro stanovení IgG byl platný, jestliže byla absorbance blanku menší než 0,150, absorbance negativní kontroly menší než 0,250, průměrná absorbance CUT-OFF v rozmezí 0,250-0,850 a pokud byla absorbance pozitivní kontroly nejméně trojnásobkem CUT-OFF. Test pro stanovení IgM byl platný, jestliže byla absorbance blanku menší než 0,150, absorbance negativní kontroly menší než 0,250, průměrná absorbance CUT-OFF v rozmezí 0,200-1,000 a pokud byla absorbance pozitivní kontroly nejméně dvojnásobkem CUT-OFF. Pozitivní i negativní kontroly jsou součástí diagnostické soupravy.

4.4. Screening štítné žlázy

Screening štítné žlázy těhotných žen není součástí prenatalní diagnostiky. VFN získala grant, díky kterému bylo možné těhotné ženy otestovat.

K určení celkového výsledku screeningu štítné žlázy byly využity hladiny TSH a anti TPO. Za negativní screening byly považovány hladiny TSH od 0,06 do 3,67 mU/l a hladiny anti TPO do 143 mU/l (Springer a kol., 2009). Pozitivní screening byl rozdělen do pěti skupin.

První skupina byla tvořena ženami trpící chronickou lymfocytární tyreoididou s hodnotami TSH nad 3,67 mU/l a anti TPO nad 143 mU/l, druhá ženami se subklinickou hypothyreózou s hodnotami TSH nad 3,67 mU/l a anti TPO do 143 mU/l, třetí skupina s hodnotami TSH pod 0,06 mU/l a anti TPO nad 143 mU/l byla tvořena anti TPO hypertyreózními ženami, čtvrtou skupinu tvořily ženy s hodnotami TSH pod 0,06 mU/l a anti TPO pod 143 mU/l. Sekrece TSH v této skupině byla snížena vlivem hCG. Poslední skupinu tvořily anti TPO eutyreózní ženy, které měly hodnoty TSH v normě, ale hodnoty anti TPO přesahovaly 143 mU/l (Potlukova a kol., 2012).

5. Statistické zpracování dat

Získaná data byla vyhodnocována pomocí programu STATISTICA verze 8.0. Kategoriální veličiny byly vyhodnocovány pomocí kontingenčních tabulek, pro spojité veličiny s normálním rozdělením byly použity obecné lineární modely a regrese. Data, která neměla normální rozložení, byla analyzována pomocí neparametrické Spearmanovy korelace. Použití jednotlivých testů a statistických modelů bude podrobněji popsáno dále v kapitole výsledky.

Pokud matka porodila dvojčata, měla ve statistickém souboru samostatný řádek pro každé dítě. Data týkající se matek dvojčat byla tedy zastoupena dvakrát a pro statistické vyhodnocování byla duplicitní data vyřazena. Ze statistického vyhodnocování týkajícího se prenatálního vývoje, délky těhotenství a způsobu porodu byla vyřazena všechna data matek, které porodily dvojčata.

6. Výsledky

6.1. Popisná statistika

Z celkového počtu 1434 žen jich 40 porodilo dvojčata. Průměrný věk matek byl 31 let, nejmladší ženě bylo 18 a nejstarší 45 let. Údaje o paritě byly k dispozici jen u 680 matek, které porodily v Gynekologicko-porodnické klinice Všeobecné fakultní nemocnice v Praze a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy. Z tohoto počtu bylo 380 prvorodiček, 280 žen porodilo druhé dítě, 234 třetí, 11 čtvrté a jedna žena porodila šesté dítě.

Všech 1434 žen v souboru bylo testováno na hladiny TSH a anti TPO. Z tohoto počtu mělo 1184 žen negativní screening štítné žlázy a 250 pozitivní. Rozdělení žen do jednotlivých skupin pozitivního screeningu je podrobněji uvedeno v tabulce č 1. Celková prevalence pozitivního screeningu štítné žlázy byla 17,4 %. Negativní výsledek anti TPO mělo celkem 1255 a pozitivní 179 žen. Prevalence pozitivivity anti TPO byla 12,5 %.

Skupina	TSH zvýš. aTPO poz.	TSH zvýš. aTPO neg.	TSH sníž. aTPO poz.	TSH sníž. aTPO neg.	TSH norm. aTPO poz.
Počet žen	33	37	5	34	141

Tabulka č. 1 Pozitivní screening štítné žlázy

Z 1434 žen v souboru bylo 1250 testováno na toxoplazmózu. Séra od zbylých 184 žen nebylo možné dohledat a tudíž nemohla být na toxoplazmózu otestována. Toxoplazma negativních bylo 967 a pozitivních 283 žen. Celková prevalence toxoplazmózy byla 22,6 %. V tabulce č. 2 jsou ženy rozděleny podle toho, jestli byly toxoplazma pozitivní, či negativní a do jaké skupiny pozitivního screeningu spadaly.

	Negativní screening štítné žlázy	Pozitivní screening štítné žlázy (skupiny)					Celkem
		TSH zvýš. aTPO poz.	TSH zvýš. aTPO neg.	TSH sníž. aTPO poz.	TSH sníž. aTPO neg.	TSH norm. aTPO poz.	
Toxoplazma negativní	833	18	22	3	20	71	967
Toxoplazma pozitivní	233	7	4	1	10	28	283
Celkem	1066	25	26	4	30	99	1250

Tabulka č. 2 Screening štítné žlázy u toxoplazma negativních a pozitivních žen

6.2. Vliv latentní toxoplazmózy na funkci štítné žlázy v těhotenství

Vliv latentní toxoplazmózy na výsledek celkového screeningu štítné žlázy a pozitivního screeningu anti TPO byl testován pomocí kontingenčních tabulek. Z testů byla vyřazena duplicitní data matek dvojčat.

Vliv latentní toxoplazmózy na celkový výsledek screeningu štítné žlázy v těhotenství nebyl statisticky prokázán ($\chi^2=2,44$; $df=1$; $p=0,118$). Toxoplazma pozitivní ženy měly v 17,7 % pozitivní screening štítné žlázy a toxoplazma negativní ženy ve 13,9 %. Vliv latentní toxoplazmózy na výsledek screeningu anti TPO také nebyl statisticky prokázán ($\chi^2=2,34$; $df=1$; $p=0,126$). Toxoplazma pozitivní ženy měly v 12,7 % pozitivní screening anti TPO a toxoplazma negativní ženy v 9,5 %.

Dále byl testován vliv latentní toxoplazmózy na hladinu anti TPO nad 500 mU/l (binární veličina: pod 500 mU/l nebo nad 500 mU/l), tato hladina byla zvolena na základě klinické zkušenosti (ústní sdělení MUDr. Eliška Potluková). Analýza dat ukázala, že toxoplazma pozitivní ženy měly signifikantně častěji hladiny anti TPO nad 500 mU/l (8,8 %) než toxoplazma negativní ženy (4,4 %) ($\chi^2=7,35$; $df=1$; $p=0,007$).

Vliv latentní toxoplazmózy na TSH nad 3,67 a pod 0,06 mU/l byl testován pomocí kontingenčních tabulek. Z testů byla vyřazena duplicitní data matek dvojčat. Vliv latentní toxoplazmózy na TSH nad 3,67 mU/l nebyl prokázán ($\chi^2=0,02$; $df=1$; $p=0,884$). Nebyl prokázán ani vliv latentní toxoplazmózy na TSH pod 0,06 mU/l ($\chi^2=1,77$; $df=1$; $p=0,184$).

Jelikož spojitá proměnná hladina TSH neměla normální rozdělení, vliv latentní toxoplazmózy na hladinu TSH byl testován pomocí neparametrické Spearmanovy korelace. Z testu byla vyřazena duplicitní data matek dvojčat. Byl prokázán vliv latentní toxoplazmózy na výsledek screeningu celkových hladin TSH ($N=1250$; $R=-0,06$; $p=0,047$). Toxoplazma negativní ženy měly průměrnou hladinu TSH 1,531 mU/l a toxoplazma pozitivní 1,490 mU/l.

6.3. Interakce vlivu latentní toxoplazmózy a anti TPO positivity na způsob otěhotnění

Data o způsobu otěhotnění byla k dispozici u 1345 žen. Z toho 184 žen podstoupilo umělé oplodnění (in vitro fertilizace – IVF). Celková prevalence IVF ve studovaném souboru byla 13,7 %. V České Republice se prevalence IVF pohybuje okolo 10 % (ústní sdělení MUDr. Calda).

Nejprve jsme pomocí kontingenční tabulky testovali vliv latentní toxoplazmózy na způsob otěhotnění. Z testu byla vyřazena duplicitní data matek dvojčat. Z tabulky č. 3 lze vypočítat, že toxoplazma negativní ženy měly 12,4 % prevalenci IVF a toxoplazma pozitivní 17,5 %. Ženy s latentní toxoplazmózou signifikantně častěji podstoupily IVF ($\chi^2=4,39$; $df=1$; $p=0,036$). Tento test jsme ještě zopakovali po vyřazení dvou žen, které měly pozitivní IgM a mohly tak být v akutní fázi infekce. I v tomto případě byl test statisticky signifikantní ($\chi^2=3,98$; $df=1$; $p=0,046$).

	IVF ne	IVF ano	Celkem
Toxo neg	787	111	898
Toxo poz	222	47	269
Celkem	1009	158	1167

Tabulka č. 3 Vliv latentní toxoplazmózy na způsob otěhotnění

Interakce vlivu latentní toxoplazmózy a anti TPO pozitivita na způsob otěhotnění byla testována pomocí kontingenční tabulky. Také z tohoto testu byla vyřazena duplicitní data matek dvojčat. Interakce vlivu latentní toxoplazmózy a anti TPO pozitivita na způsob otěhotnění byla statisticky signifikantní ($\chi^2=4,75$; $df=1$; $p=0,029$). V tabulce č. 4 je vidět, že z 811 žen, které byly toxoplazma i anti TPO negativní jich IVF podstoupilo 95 (11,7 %) a z 35 žen, které byly toxoplazma i anti TPO pozitivní jich IVF podstoupilo 11 (31,4 %). I tento test jsme ještě zopakovali po vyřazení dvou žen, které měly pozitivní IgM. V tomto případě byl test na hranici statistické signifikance ($\chi^2=3,59$; $df=1$; $p=0,058$).

		IVF ne	IVF ano	Celkem
Toxo neg.	aTPO neg.	716	95	811
Toxo neg.	aTPO poz.	71	16	87
Celkem toxo neg.		787	111	898
Toxo poz.	aTPO neg.	198	36	234
Toxo poz.	aTPO poz.	24	11	35
Celkem toxo poz.		222	47	269
Celkem žen		1009	158	1167

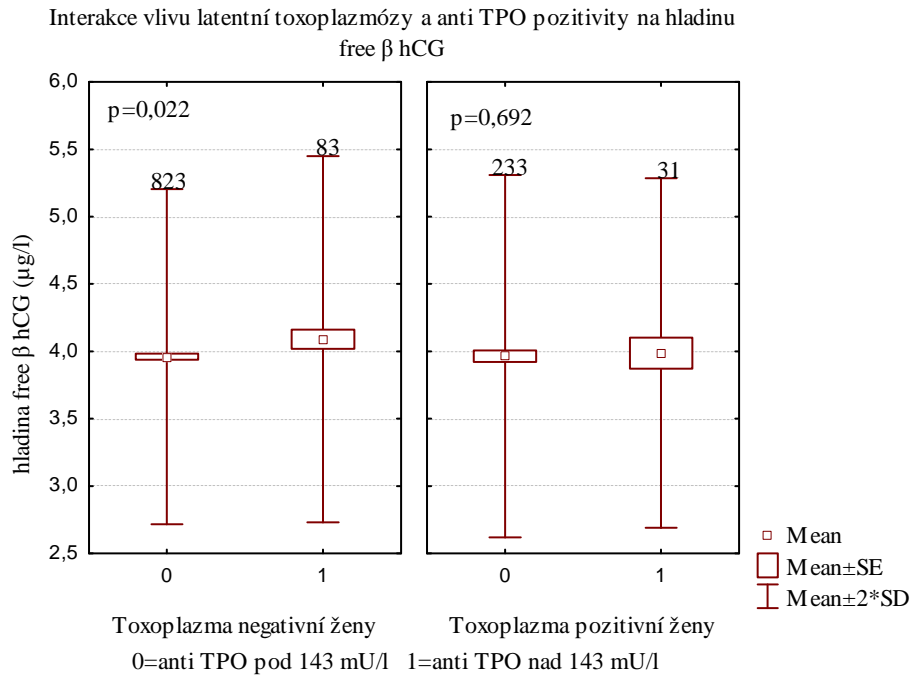
Tabulka č.4 Vliv latentní toxoplazmózy a anti TPO pozitivita na způsob otěhotnění

6.4. Interakce vlivu latentní toxoplazmózy a anti TPO positivity na prenatální vývoj dítěte

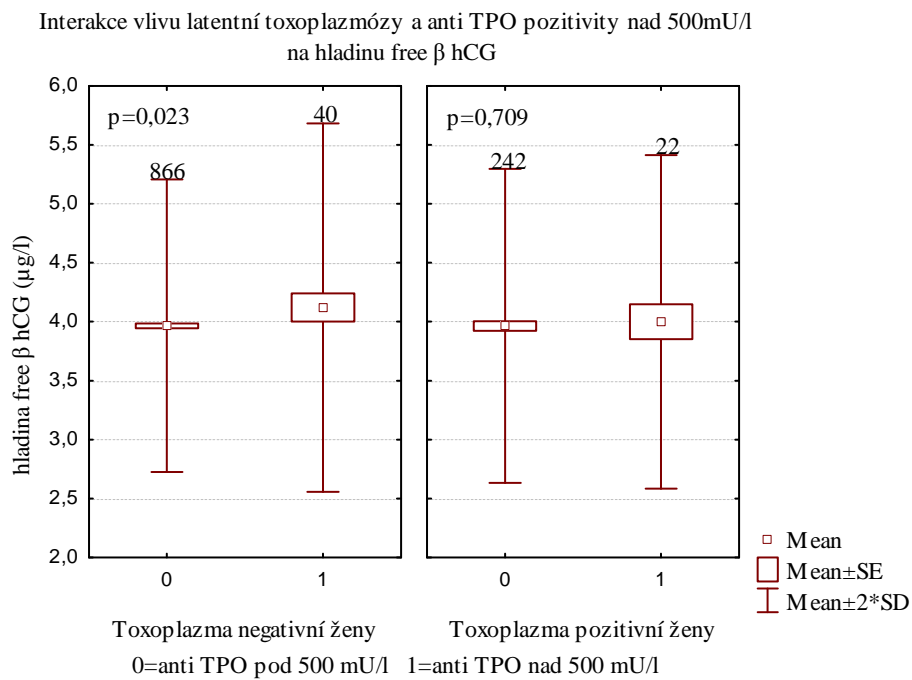
Vzhledem k tomu, že spojité proměnné hladina free β hCG, hladina PAPP-A, CRL plodu a BPD plodu měly normální rozdělení, byla interakce vlivu latentní toxoplazmózy a anti TPO positivity na tyto proměnné testována pomocí obecných lineárních modelů. Jako kovariáta byla v případě, že měla na výsledek testování statisticky signifikantní vliv, použita váha a věk matky v době odběrů a gestační stáří plodu v době odběrů free β hCG a PAPP-A, nebo v době ultrazvukového vyšetření (CRL a BPD). Použité kovariáty a jejich výsledky budou uvedeny u jednotlivých testů. Z testů byla vyřazena všechna data matek dvojčat. Testována byla vždy interakce vlivu latentní toxoplazmózy a anti TPO positivity na hladinu free β hCG, hladinu PAPP-A, CRL a BPD plodu v celém souboru dat, dále pak vliv anti TPO positivity na hladinu free β hCG, hladinu PAPP-A, CRL a BPD plodu zvlášť u toxoplazma negativních i toxoplazma pozitivních žen.

Při testování interakce vlivu latentní toxoplazmózy a anti TPO positivity na hladinu free β hCG bylo jako kovariáta použito gestační stáří plodu a váha matky. Interakce vlivu latentní toxoplazmózy a anti TPO positivity na hladinu free β hCG nebyla statisticky prokázána v celém souboru dat (N= 1170; F=0,5; p=0,482) (gestační stáří plodu N=1170; F=112,87; p=0,000; váha matky N=1170; F=85,37; p=0,000), ani u toxoplazma pozitivních žen (N=264; F=0,16; p=0,692) (gestační stáří plodu N=264; F=21,96; p=0,000; váha matky N=264; F=23,48; p=0,000). Statisticky signifikantní výsledky byly zjištěny u toxoplazma negativních žen (N=906; F=5,25; p=0,022) (gestační stáří plodu N=906; F=91,71; p=0,000; váha matky N=906; F=62,21; p=0,000). U toxoplazma negativních a anti TPO pozitivních žen byla průměrná hodnota free β hCG 4,1 $\mu\text{g/l}$. U toxoplazma negativních a anti TPO negativních žen dosahovala průměrná hodnota free β hCG 4,0 $\mu\text{g/l}$. Graficky jsou výsledky zaneseny v grafu číslo 1.

Interakce vlivu latentní toxoplazmózy a anti TPO positivity nad 500 mU/l (binární veličina: pod 500 mU/l nebo nad 500 mU/l) na hladinu free β hCG nebyla statisticky prokázána v celém souboru dat (N=1170; F=0,92; p=0,336) (gestační stáří plodu N=1170; F=112,61; p=0,000; váha matky N=1170; F=85,93; p=0,000), ani u toxoplazma pozitivních žen (N=264; F=0,14; p=0,709) (gestační stáří plodu N=264; F=21,93; p=0,000; váha matky N=264; F=23,67; p=0,000). Statisticky signifikantní výsledky byly zjištěny i v tomto případě jen u toxoplazma negativních žen (N=906; F=5,19; p=0,023) (gestační stáří plodu N=906; F=91,59; p=0,000; váha matky N=906; F=62,55; p=0,000). U toxoplazma negativních a anti TPO nad 500 mU/l pozitivních žen byla průměrná hodnota free β hCG 4,2 μ g/l. U toxoplazma negativních a anti TPO nad 500 mU/l negativních žen dosahovala průměrná hodnota free β hCG 4,0 μ g/l. Graficky jsou výsledky zaneseny v grafu číslo 2



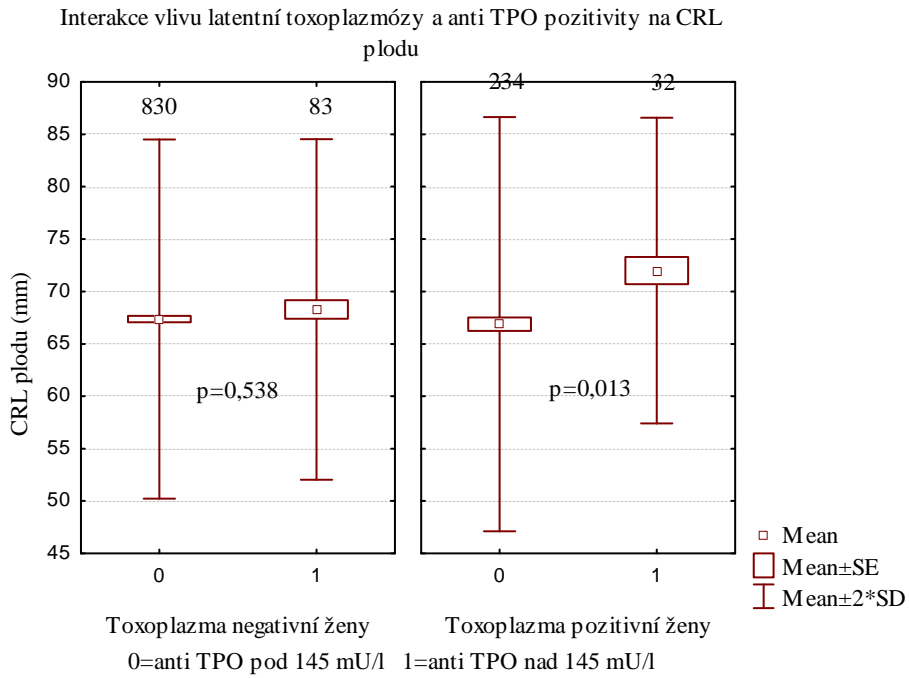
Graf č.1 Interakce vlivu latentní toxoplazmózy a anti TPO positivity na hladinu free β hCG



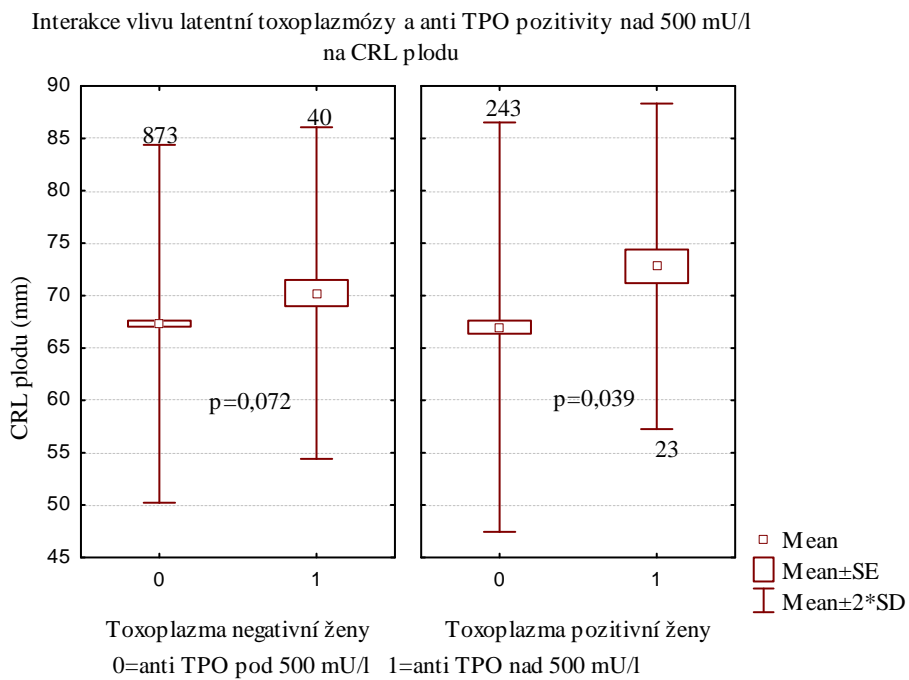
Graf č. 2 Vliv interakce latentní toxoplazmózy a anti TPO positivity nad 500 mU/l na hladinu free β hCG

Při testování interakce vlivu latentní toxoplazmózy a anti TPO pozitivita na hladinu PAPP-A bylo jako kovariáta použito gestační stáří plodu, váha a věk matky. Interakce vlivu latentní toxoplazmózy a anti TPO pozitivita na hladinu PAPP-A nebyla statisticky signifikantní v celém souboru dat (N=1170; F=0,01; p=0,922) (gestační stáří plodu N=1170; F=487,15; p=0,000; váha matky N=1170; F=159,14; p=0,000; věk matky N=1170; F=4,32; p=0,038), u toxoplazma negativních (N=906; F=0,16; p=0,690) (gestační stáří plodu N=906; F=413,29; p=0,000; váha matky N=906; F=138,14; p=0,000; věk matky N=906; F=1,61; p=0,205), ani u toxoplazma pozitivních žen (N=264; F=0,02; p=0,896) (gestační stáří plodu N=264; F=84,30; p=0,000; váha matky N=264; F=23,91; p=0,000; věk matky N=264; F=4,31; p=0,039). Nebyla statisticky prokázána ani interakce vlivu latentní toxoplazmózy a anti TPO pozitivita nad 500 mU/l na hladinu PAPP-A v celém souboru dat (N=1170; F=0,09; p=0,766) (gestační stáří plodu N=1170; F=488,11; p=0,000; váha matky N=1170; F=159,30; p=0,000; věk matky N=1170; F=4,38; p=0,037), u toxoplazma negativních (N=906; F=0,08; p=0,780) (N=906; F=0,20; p=0,656) (gestační stáří plodu N=906; F=413,28; p=0,000; váha matky N=906; F=138,06; p=0,000; věk matky N=906; F=1,64; p=0,205), ani u toxoplazma pozitivních žen (N=264; F=0,24; p=0,627) (gestační stáří plodu N=264; F=85,23; p=0,000; váha matky N=264; F=24,27; p=0,000; věk matky N=264; F=4,39; p=0,037).

Při testování interakce vlivu latentní toxoplazmózy a anti TPO positivity na CRL plodu bylo jako kovariáta použito gestační stáří plodu a věk matky. Interakce vlivu latentní toxoplazmózy a anti TPO positivity na CRL plodu byla statisticky prokázána v celém souboru dat (N=1179; F=4,465; p=0,035 + graf č. 3) (gestační stáří plodu N=1179; F=1203,35; p=0,000; věk matky N=1179; F=32,67; p=0,000). Průměrná CRL plodu celého souboru byla 67,5 mm. Průměrná CRL plodu matek, které byly toxoplazma i anti TPO pozitivní byla 72,0 mm. Nejnižší CRL byla zjištěna u plodů matek, které byly toxoplazma pozitivní a anti TPO negativní. Tyto plody dosahovaly průměrné délky 66,9 mm. Průměrná CRL plodu matek, které byly toxoplazma negativní a anti TPO pozitivní byla 68,3 mm a matek, které byly toxoplazma negativní a anti TPO negativní 67,9 mm. Interakce vlivu latentní toxoplazmózy a anti TPO positivity na CRL plodu byla statisticky prokázána také u toxoplazma pozitivních žen (N=266; F=6,289; p=0,013 + graf č. 3) (gestační stáří plodu N=266; F=140,35; p=0,000; věk matky N=266; F=6,14; p=0,014). U toxoplazma negativních žen vliv statisticky signifikantní nebyl (N=913; F=0,38; p=0,538 + graf č. 3) (gestační stáří plodu N=913; F=1274,05; p=0,000; věk matky N=913; F=32,04; p=0,000). Nebyla také prokázána interakce vlivu latentní toxoplazmózy a anti TPO positivity nad 500 mU/l na CRL plodu v celém souboru dat (N=1179; F=0,49; p=0,484 + graf č. 4) (gestační stáří plodu N=1179; F=1195,14; p=0,000; věk matky N=1179; F=33,15; p=0,000), ani u toxoplazma negativních žen (N=913; F=3,25; p=0,072 + graf č. 4) (gestační stáří plodu N=913; F=1272,37; p=0,000; věk matky N=913; F=32,12; p=0,000). U toxoplazma pozitivních žen byl tento vliv statisticky signifikantní (N=266; F=4,32; p=0,039 + graf č. 4) (gestační stáří plodu N=266; F=137,48; p=0,000; věk matky N=266; F=6,50; p=0,011). Celkově nejvyšší průměrná CRL dosahující 72,8 mm byla zjištěna u plodů toxoplazma pozitivních žen, které měly anti TPO nad 500 mU/l. U toxoplazma pozitivních a anti TPO nad 500 mU/l negativních žen byla průměrná CRL 67,0 mm, u toxoplazma negativních a anti TPO negativních žen 67,3 mm a u toxoplazma negativních a anti TPO pozitivních žen 70,2 mm.



Graf č. 3 Interakce vlivu latentní toxoplazmózy a anti TPO positivity na CRL plodu



Graf č.4 Interakce vlivu latentní toxoplazmózy a anti TPO positivity nad 500 mU/l na CRL plodu

Při testování interakce vlivu latentní toxoplazmózy a anti TPO positivity na BPD plodu bylo jako kovariáta použito gestační stáří plodu a věk matky. Interakce vlivu latentní toxoplazmózy a anti TPO positivity na BPD plodu nebyla statisticky signifikantní v celém souboru dat (N=1154; F=0,01; p=0,927) (gestační stáří plodu N=1154; F=976,60; p=0,000; věk matky N=1154; F=14,83; p=0,000), u toxoplazma negativních dat (N=894; F=0,64; p=0,423) (gestační stáří plodu N=894; F=932,13; p=0,000; věk matky N=894; F=13,04; p=0,000), ani u toxoplazma pozitivních žen (N=260; F=0,92; p=0,338) (gestační stáří plodu N=260; F=134,34; p=0,000; věk matky N=260; F=3,85; p=0,000). Nebyla statisticky prokázána ani interakce vlivu latentní toxoplazmózy a anti TPO positivity nad 500 mU/l na BPD plodu v celém souboru dat (N=1154; F=0,73; p=0,393) (gestační stáří plodu N=1154; F=975,49; p=0,000; věk matky N=1154; F=14,90; p=0,000), u toxoplazma negativních (N=894; F=1,81; p=0,178) (gestační stáří plodu N=894; F=931,59; p=0,000; věk matky N=894; F=12,93; p=0,000), ani u toxoplazma pozitivních žen (N=260; F=0,27; p=0,602) (gestační stáří plodu N=260; F=133,35; p=0,000; věk matky N=260; F=4,03; p=0,046).

6.5. Interakce vlivu latentní toxoplazmózy a anti TPO positivity na délku těhotenství

Údaje o délce těhotenství byly k dispozici u 764 žen, které porodily v Gynekologicko-porodnické klinice Všeobecné fakultní nemocnice v Praze a první lékařské fakulty Univerzity Karlovy. Z toho jich 111 porodilo před 266 dnem těhotenství. Celková prevalence předčasného porodu byla v tomto souboru 14,5 %.

Nejprve jsme pomocí kontingenčních tabulek testovali zvlášť vliv latentní toxoplazmózy na předčasný porod (binární veličina: porod před 266 dnem nebo porod 266 den či po 266 dni těhotenství) a zvlášť vliv anti TPO positivity na předčasný porod. Z testů byla vyřazena data matek, které porodily dvojčata. K předčasnému porodu došlo u 14,7 % toxoplazma negativních a u 16,7 % toxoplazma pozitivních žen. U anti TPO negativních žen došlo k předčasnému porodu ve 14,0 %, u anti TPO pozitivních žen v 18,5 %. Vliv latentní toxoplazmózy ($\chi^2=0,34$; df=1; p=0,560), ani anti TPO positivity ($\chi^2=1,37$; df=1; p=0,242) na předčasný porod však nebyl statisticky signifikantní.

Dále jsme pomocí kontingenčních tabulek testovali interakci vlivu latentní toxoplazmózy a anti TPO positivity na předčasný porod v celém souboru dat ($\chi^2=0,48$; $df=1$; $p=0,489$). Z tabulky č. 6 lze vypočítat, že předčasně porodilo 14,1 % žen, které byly toxoplazma a anti TPO negativní, 14,8 % žen, které byly toxoplazma negativní a anti TPO pozitivní, 20,8 % žen, které byly toxoplazma pozitivní a anti TPO negativní a 28,6 % žen, které byly jak toxoplazma i anti TPO pozitivní. Interakce vlivu latentní toxoplazmózy a anti TPO positivity na předčasný porod také nebyl prokázán. I v tomto testu byla vyřazena data matek, které porodily dvojčata.

	Porod v termínu	Porod předčasně	Celkem
Toxo neg. + aTPO neg.	396	65	461
Toxo neg. + aTPO poz.	115	20	135
Celkem toxo neg.	511	85	596
Toxo poz. + aTPO neg.	38	10	48
Toxo poz. + aTPO poz.	15	6	21
Celkem toxo poz.	53	16	69
Celkem	564	87	655

Tabulka č. 6 Vliv interakce latentní toxoplazmózy a anti TPO positivity na předčasný porod.

Dále jsme testovali vliv anti TPO positivity na délku těhotenství. Vzhledem k tomu, že spojitá proměnná délka těhotenství neměla normální rozdělení (ani po zlogaritmování), byla ke statistickému testování použita neparametrická Spearmanova korelace. Z testů byla vyřazena data matek, které porodily dvojčata.

Nepodařilo se nám statisticky prokázat vliv anti TPO positivity na délku těhotenství v celém souboru dat (N=764; R=-0,06; p=0,095), ani zvlášť u toxoplazma negativních (N=509; R=-0,09; p=0,052) a toxoplazma pozitivních žen (N=156; R=-0,11; p=0,154). Statisticky signifikantní nebyl v tomto případě ani vliv anti TPO positivity nad 500 mU/l. A to jak v celém souboru dat (N=764; R=-0,04; p=0,235), tak ani u toxoplazma negativních (N=509; R=-0,08; p=0,079) a toxoplazma pozitivních žen (N=156; R=-0,58; p=0,561).

Dále jsme testovali vliv anti TPO positivity na délku těhotenství pouze u žen, které nerodily předčasně. Do testování byly tedy zahrnuty pouze ženy, jejichž těhotenství trvalo déle než 266 dní. Ani v tomto případě jsme nezjistili žádný statisticky signifikantní výsledek. A to jak v celém souboru dat (N=653; R=-0,05; p=0,212), tak zvlášť u toxoplazma negativních (N=434; R=-1,55; p=0,122) a toxoplazma pozitivních žen (N=130; R=-0,68; p=0,497). Tento vliv nebyl prokázán ani u anti TPO positivity nad 500 mU/l v celém souboru dat (N=653; R=-0,06; p=0,108), u toxoplazma negativních (N=434; R=-0,08; p=0,104) ani u toxoplazma pozitivních žen (N=130; R=-0,70; p=0,484).

6.6. Interakce vlivu latentní toxoplazmózy a anti TPO positivity na způsob porodu

Data o způsobu porodu byla k dispozici u 762 žen, které porodily v Gynekologicko-porodnické klinice Všeobecné fakultní nemocnice v Praze a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy. Z tohoto počtu jich 500 rodilo vaginálně a 262 žen podstoupilo císařský řez. Celková prevalence císařských řezů ve studovaném souboru byla 34,4 %.

Interakce vlivu latentní toxoplazmózy a anti TPO positivity na způsob porodu byla testována pomocí kontingenční tabulky. Z testu byla vyřazena data matek, které porodily dvojčata. Tato interakce však nebyla statisticky signifikantní ($\chi^2=0,97$; df=1; p=0,325; tabulka č. 7).

	Vaginálně	Císařským řezem	Celkem
Toxo neg. + aTPO neg,	307	149	456
Toxo neg. + aTPO poz.	28	20	48
Celkem toxo neg,	335	169	504
Toxo poz. + aTPO neg.	86	49	135
Toxo poz. + aTPO poz.	11	10	21
Celkem toxo poz.	97	59	156
Celkem	432	228	660

Tabulka č. 7 Interakce vlivu latentní toxoplazmózy a anti TPO pozitivita na způsob porodu

7. Diskuze

V dříve provedených studiích, které se zabývaly vlivem latentní toxoplazmózy na funkci štítné žlázy v těhotenství jsou rozdílné výsledky. Wasserman a kol. (2009) sledovali hladiny anti TPO u těhotných žen a zjistili, že ženy s latentní toxoplazmózou měly hladiny anti TPO zvýšené častěji, než ženy, které nakažené nebyly. V práci Groër a kol. (2011) však nebyla závislost hladin anti TPO u těhotných žen a protilátek IgG proti toxoplazmóze prokázána. Sporné výsledky však nacházíme i u prací, které sledovali vliv latentní toxoplazmózy na rozvoj autoimunitních onemocnění. Tozzoli a kol. (2008b) zjistili, že pacienti s autoimunitním onemocněním štítné žlázy mají výrazně vyšší prevalenci protilátek IgG proti toxoplazmóze, než kontrolní skupina. Infekce toxoplazmózou by tedy mohla iniciovat rozvoj AIT. K podobným výsledkům dospěli ve své studii i Shapira a kol. (2012). Na druhou stranu se autoři studie z roku 2003 domnívají, že by infekce latentní toxoplazmózou mohla snižovat riziko autoimunitního onemocnění u svého hostitele tím, že způsobuje vyšší produkci protizánětlivého cytokinu IL-10 (Radon a kol. 2003).

Díky naší studii jsme zjistili, že toxoplazma pozitivní ženy měly častěji pozitivní screening anti TPO nad 500 mU/l. Nepozorovali jsme ale vliv toxoplazmózy na celkový výsledek screeningu štítné žlázy, ani na celkový screening anti TPO. Podařilo se nám odhalit rozdíly v hladině tyreotropního hormonu u toxoplazma pozitivních a toxoplazma negativních žen. Neprokáali jsme však vliv latentní toxoplazmózy na zvýšené, ani na snížené hodnoty tyreotropního hormonu. Dále jsme odhalili, že toxoplazma pozitivní ženy podstupovaly častěji umělé oplodnění. IVF nejčastěji podstupovaly ženy, které byly toxoplazma i anti TPO pozitivní. Pozorovali jsme vliv anti TPO positivity na prenatální vývoj plodu u toxoplazma pozitivních i toxoplazma negativních žen. Také se nám podařilo zjistit, že ženy s latentní toxoplazmózou, ani ženy anti TPO pozitivní nerodily předčasně. Dále jsme zjistili, že anti TPO pozitivita neovlivňovala délku těhotenství u toxoplazma negativních, ani u toxoplazma pozitivních žen a neměla vliv na způsob porodu u toxoplazma pozitivních, ani u toxoplazma negativních žen.

7.1. Vliv latentní toxoplazmózy na funkci štítné žlázy v těhotenství

Z 1250 žen testovaných na toxoplazmózu jich bylo 967 negativních a 283 pozitivních. Prevalence toxoplazmózy v souboru žen byla 22,6 %, což je mírně pod dlouhodobým průměrem v České Republice. Nižší prevalence může být dána průměrným věkem žen v souboru (31 let), ale také tím, že se jedná převážně o ženy, které žijí v Praze. Ve městech je prevalence toxoplazmózy obecně nižší (Kodym a kol., 2000).

Jako parametry pro hodnocení screeningu štítné žlázy jsme použili vyšetřené hladiny TSH a anti TPO. Za negativní screening jsme uvažovali hladiny TSH od 0,06 do 3,67 mU/l a hladiny anti TPO do 143 mU/l (Springer a kol., 2009). Stanovení TSH má v tyreoidologii klíčovou roli a je považováno za primární diagnostický nástroj k rozlišení hypertyreoidních a eutyreoidních pacientů a při zjišťování hypertyreózy u těhotných žen (Límanová, 2006). Anti TPO je jedním z markerů autoimunitního procesu ve štítné žláze. Vyšetření anti TPO umožňuje určit etiologii funkcí poruchy a odhalit ženy se zvýšeným rizikem rozvoje tyreopatie v graviditě, nebo po porodu (Ladenson a kol., 2000).

Z 1434 žen v souboru mělo 1184 žen negativní screening štítné žlázy a 250 pozitivní. Toxoplazma pozitivní ženy měly pozitivní screening štítné žlázy v 17,7 % a toxoplazma negativní ženy ve 13,9 %. Vliv latentní toxoplazmózy na celkový výsledek screeningu štítné žlázy se nám nepodařilo prokázat. Původní záměr, testovat vliv toxoplazmózy na šest skupin tyreopatií dle Potlukové (2012), jsme museli opustit, protože v některých skupinách (viz tabulka č.2) bylo příliš malé zastoupení dané tyreopatie a výsledky by nebyly relevantní.

Anti TPO do 143 mU/l mělo celkem 1255 žen. Pozitivní výsledky jsme zjistili u 179 žen. Celková prevalence anti TPO positivity byla 12,5 %, což přibližně odpovídá výsledkům jiné studie, která se zabývala hladinou anti TPO u těhotných žen (Negro a kol., 2006). Toxoplazma pozitivní ženy měly pozitivní anti TPO ve 12,7 % a toxoplazma negativní ženy v 9,5 %. Vliv toxoplazmózy na anti TPO pozitivitu jsme však statisticky neprokázali. Na základě klinické zkušenosti (ústní sdělení MUDr. Eliška Potluková) jsme se rozhodli otestovat vliv latentní toxoplazmózy na hladinu anti TPO nad 500 mU/l. Toxoplazma pozitivní ženy měly anti TPO nad 500 mU/l v 8,8 % a toxoplazma negativní ženy ve 4,5 %. Zjistili jsme, že toxoplazma pozitivní ženy měly signifikantně častěji pozitivní screening anti TPO nad 500 mU/l. Zvýšené hladiny anti TPO u žen s latentní

toxoplazmózou by mohly znamenat, že toxoplazmóza zvyšuje riziko rozvoje AIT u těhotných žen. Tyto klinicky významné výsledky korespondují s prací Wassermana a kol. (2009). Otázkou zůstává jakým mechanismem je tento efekt vyvolán. Roli by mohly mít molekulární mimikry parazita, ale možný je i vliv nějakého třetího faktoru (Wasserman a kol., 2009). Mechanismus vlivu latentní toxoplazmózy na autoimunitní poškození štítné žlázy není zatím zcela objasněn a vyžaduje další studium, pro které by bylo vhodné rozšířit soubor osob, aby mohl být otestován vliv toxoplazmózy na jednotlivé skupiny tyreopatií.

Dále jsme zjistili, že latentní toxoplazmóza nemá vliv na snížené, ani zvýšené hladiny TSH (TSH nad 3,67 a pod 0,06 mU/l), ale pomocí neparametrické Spearmanovy korelace jsme prokázali vliv toxoplazmózy na celkovou hladinu TSH. Toxoplazma negativní ženy měly průměrnou hladinu TSH 1,531 mU/l, toxoplazma pozitivní 1,490 mU/l. Pozorované výsledky jsou sice statisticky signifikantní, ale z klinického hlediska jsou rozdíly hladin TSH u toxoplazma pozitivních a negativních žen málo významné. Stahl a Kaneda (1998) zaznamenali u laboratorně infikovaných myší poklesu hladiny tyroxinu. Zjistili, že nebyla narušena struktura folikulárních buněk a navrhli, že by toxoplazmóza mohla ovlivňovat funkci hypotalamu a tím i regulaci TSH. Názor, že by infekce toxoplazmózou mohla způsobovat změny v hypotaloma-hypofyzární regulaci zastávají i Tozzoli a kol. (2008b).

7.2. Interakce vlivu latentní toxoplazmózy a anti TPO positivity na způsob otěhotnění

Z 1345 žen jich 184 podstoupilo IVF. Prevalence IVF ve studovaném souboru byla 13,7 %. Na výši prevalence měl vliv fakt, že jsme data použitá v této studii získali v Gynekologicko-porodnické klinice Všeobecné fakultní nemocnice, která slouží jako centrum pro asistovanou reprodukci a podíl IVF je u jejich pacientek vyšší. Zjistili jsme, že ženy s latentní toxoplazmózou častěji podstupovaly IVF. Dále jsme testovali interakci vlivu latentní toxoplazmózy a anti TPO positivity na způsob otěhotnění. Ženy, které byly toxoplazma i anti TPO negativní podstoupily IVF v 11,7 % a ženy, které byly toxoplazma i anti TPO pozitivní v 31,4 %. Tento vliv byl statisticky prokázán. Latentní toxoplazmóza by tedy mohla nepřímo ovlivňovat fertilitu ženy. Autoimunitní poškození štítné žlázy může být spojována s neplodností, opakovanými potraty i selháním metod asistované reprodukce (Marai a kol., 2004). Bussen a kol. (2000) navrhli, že by zvýšená hladina anti TPO mohla narušovat vývoj trofoblastu. Jednou z možných příčin neplodnosti by tedy mohla být vyšší hladina anti TPO u žen s latentní toxoplazmózou. S vyšší prevalencí IVF je spojena vyšší pravděpodobnost vícečetného těhotenství. Ze statistického vyhodnocování týkajícího se prenatálního vývoje, délky těhotenství a způsobu porodu jsme vyřadili data matek, které porodily dvojčata a přišli jsme tak o část dat, která by mohla přispět k pochopení této problematiky.

7.3. Interakce vlivu latentní toxoplazmózy a anti TPO positivity na prenatální vývoj dítěte

Vzhledem k tomu, že každá žena podstoupila vyšetření hladiny free β hCG a PAPP-A a ultrazvukové vyšetření plodu v jiný den, bylo jako kovariáta při všech testech interakce vlivu latentní toxoplazmózy a anti TPO positivity na prenatální vývoj použito gestační stáří plodu v době vyšetření. V některých testech měl na výsledek vliv věk a váha matky. V takovém případě jsme tyto proměnné také použili jako kovariátu. Vliv další třetí proměnné na výsledky testování jsme nepozorovali. Zjistili jsme, že anti TPO pozitivita ovlivňovala prenatální vývoj plodu u toxoplazma pozitivních i u toxoplazma negativních žen. Toxoplazma negativní a anti TPO pozitivní ženy měly vyšší průměrnou hodnotu free β hCG, než toxoplazma negativní a anti TPO negativní ženy. U toxoplazma pozitivních žen jsme neprokázali rozdíl v průměrných hodnotách free β hCG. Dále jsme prokázali interakci vlivu latentní toxoplazmózy a anti TPO positivity na CRL plodu. Zjistili jsme, že průměrná CRL plodu toxoplazma pozitivních a anti TPO pozitivních žen byla o 5,1 mm vyšší, než u toxoplazma pozitivních a anti TPO negativních žen. Největší rozdíly v průměrné CRL plodu jsme zjistili právě mezi těmito dvěma skupinami. U toxoplazma negativních žen jsme rozdíl v průměrných CRL plodu nepozorovali. Nejvyšší průměrné hodnoty CRL plodu jsme zjistili u toxoplazma pozitivních a anti TPO nad 500 mU/l pozitivních žen. Vlivu latentní toxoplazmózy na prenatální vývoj plodu se v minulosti věnovala práce Kaňkové a Flegra (2007), kteří zjistili, že v 16. týdnu těhotenství odhadnutém podle data poslední menstruace, měly toxoplazma pozitivní ženy podle ultrazvukového vyšetření mladší plod, než ženy, které latentní toxoplazmózu neměly. V našem souboru měly největší plody ženy, které byly anti TPO pozitivní. Jedním z důvodů vyšších hodnot free β hCG u anti TPO pozitivních žen by mohla být právě větší velikost plodu těchto žen. Při testování interakce vlivu latentní toxoplazmózy a anti TPO positivity na hladinu PAPP-A a hodnoty BPD plodu jsme nepozorovali žádné statisticky významné výsledky.

7.4. Interakce vlivu latentní toxoplazmózy a anti TPO positivity na délku těhotenství

Kaňková a Flegr (2007), kteří se již zabývali vlivem latentní toxoplazmózy na délku těhotenství zjistili, že toxoplazma pozitivní ženy měly v průměru o 1,3 dny delší těhotenství. My jsme zjistili, že anti TPO pozitivita nemá vliv na délku těhotenství u toxoplazma negativních, ani u toxoplazma pozitivních žen. Tento test jsme zopakovali u žen, jejichž těhotenství trvalo déle než 266 dní. Ani v tomto případě jsme nepozorovali žádný vliv. Sledovali jsme také vliv latentní toxoplazmózy a anti TPO positivity na předčasný porod. Ani v jednom případě jsme nezjistili signifikantní výsledky.

7.5. Interakce vlivu latentní toxoplazmózy a anti TPO positivity na způsob porodu

Ze 762 žen jich 500 rodilo vaginálně a 262 žen podstoupilo císařský řez. Celková prevalence císařských řezů ve studovaném souboru byla 34,4 %. Interakci vlivu vlivu latentní toxoplazmózy a anti TPO positivity na způsob porodu se nám nepodařilo prokázat.

8. Závěry

Ženy s latentní toxoplazmózou měly častěji pozitivní screening anti TPO nad 500 mU/l

- Na základě statistických výsledků lze shrnout, že toxoplazma pozitivní ženy měly častěji pozitivní screening anti TPO nad 500 mU/l, než ženy, které byly toxoplazma negativní. Nebyl však zjištěn vliv latentní toxoplazmózy na celkový výsledek screeningu štítné žlázy v těhotenství, ani na celkový výsledek screeningu anti TPO.

Ženy s latentní toxoplazmózou měly nižší hladinu TSH

- Výsledky neparametrické Spearmanovy korelace odhalily rozdíly v hladině TSH u toxoplazma pozitivních a toxoplazma negativních žen. Toxoplazma pozitivní ženy měly nižší průměrnou hladinu TSH, než ženy toxoplazma negativní. Nebyl však prokázán vliv latentní toxoplazmózy na zvýšené, ani na snížené hodnoty TSH.

Ženy s latentní toxoplazmózou podstupovaly častěji umělé oplodnění, než ženy, které byly toxoplazma negativní

- Statistické vyhodnocení dat ukázalo, že toxoplazma pozitivní ženy podstupovaly signifikantně častěji umělé oplodnění, než ženy, které byly toxoplazma negativní.
- Vliv interakce latentní toxoplazmózy a anti TPO positivity na IVF byl statisticky signifikantní. Nejvyšší zastoupení IVF bylo zjištěno u žen, které byly toxoplazma, i anti TPO pozitivní.

Anti TPO pozitivita ovlivňovala prenatální vývoj plodu u toxoplazma pozitivních i u toxoplazma negativních žen

- Analýza dat odhalila, že anti TPO pozitivita i anti TPO pozitivita nad 500 mU/l měla vliv na prenatální vývoj plodu u toxoplazma pozitivních i toxoplazma negativních žen.

- Toxoplazma negativní a anti TPO pozitivní ženy měly vyšší průměrnou hodnotu free β hCG, než toxoplazma negativní a anti TPO negativní ženy. U toxoplazma pozitivních žen nebyl rozdíl v průměrných hodnotách free β hCG statisticky signifikantní. Stejně tak byla vyšší průměrná hodnota free β hCG u toxoplazma negativních a anti TPO nad 500 mU/l pozitivních žen, než u toxoplazma negativních a anti TPO nad 500 mU/l negativních žen.
- Průměrná CRL plodu toxoplazma pozitivních a anti TPO pozitivních žen byla vyšší, než u toxoplazma pozitivních a anti TPO negativních žen. Největší rozdíly v průměrné CRL plodu byly zjištěny mezi toxoplazma pozitivními a zároveň anti TPO pozitivními ženami a toxoplazma pozitivními a zároveň anti TPO negativními ženami. U toxoplazma negativních žen nebyl rozdíl v průměrných CRL plodu statisticky signifikantní. U toxoplazma pozitivních a anti TPO nad 500 mU/l pozitivních žen byla průměrná CRL plodu vyšší, než u toxoplazma pozitivních a anti TPO nad 500 mU/l negativních žen. Toxoplazma pozitivní a anti TPO nad 500 mU/l pozitivní ženy měly plody s nejvyšší CRL.
- Anti TPO pozitivita, ani anti TPO pozitivita nad 500 mU/l neměla vliv na hladinu PAPP-A u toxoplazma pozitivních, ani u toxoplazma negativních žen.
- Stejně tak neměla anti TPO pozitivita, ani anti TPO pozitivita nad 500 mU/l vliv na BPD plodu u toxoplazma pozitivních, ani u toxoplazma negativních žen.

Ženy s latentní toxoplazmózou, ani ženy anti TPO pozitivní nerodily předčasně

- Po statistickém zhodnocení dat nebyl zjištěn vliv anti TPO positivity na porod před 266. dnem těhotenství u toxoplazma pozitivních, ani u toxoplazma negativních žen
- Nebyla prokázána ani interakce vlivu latentní toxoplazmózy a anti TPO positivity na předčasný porod

Anti TPO pozitivita neovlivňovala délku těhotenství u toxoplazma negativních, ani u toxoplazma pozitivních žen

- Po provedení analýzy dat lze konstatovat, že anti TPO pozitivita, ani anti TPO pozitivita nad 500 mU/l neměla vliv na délku těhotenství jak v celém souboru dat, tak u toxoplazma negativních, ani u toxoplazma pozitivních žen.

Vliv anti TPO positivity na délku těhotenství nebyl zjištěn ani u žen, jejichž těhotenství trvalo déle než 266 dní.

- Anti TPO pozitivita, ani anti TPO pozitivita nad 500 mU/l neovlivňovala délku těhotenství ani u žen, jejichž těhotenství trvalo déle než 266 dní a to jak v celém souboru dat, tak u toxoplazma negativních, ani u toxoplazma pozitivních žen.

Anti TPO pozitivita neměla vliv na způsob porodu u toxoplazma pozitivních, ani u toxoplazma negativních žen

- Po statistickém zpracování dat lze konstatovat, že anti TPO pozitivita, ani anti TPO pozitivita nad 500 mU/l neměla vliv na četnost porodů císařským řezem u toxoplazma negativních, ani u toxoplazma pozitivních žen.

9. Seznam literatury

Abalovich M., Amino N., Barbour L. A., Cobin R. H., De Groot L. J., Glinoe D., Mandel S. J., Stagnaro-Green A. (2007): Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and metabolism* 92: S1-S47.

Alexander E. K., Marsquss E., Lawrence J., Jarolim P., Fischer G. A., Larsen P. R. (2004): Timing and magnitude of increases in levotyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *The New England journal of medicine* 351: 241-249.

Anselmo J., Cao D., Karrison T., Weiss R. E., Refetoff S. (2004): Fetal loss associated with excess thyroid hormone exposure. *Journal of the American Medical Association* 292: 691-695.

Becks G., Burrow G. N. (1991): Thyroid disease in pregnancy. *The Medical clinics of North America* 75: 121-50.

Bergin D. J., La Piana F. G (1981): Natural history of the congenital eyelid tetrad (Komoto's syndrome). *Annals of Ophthalmology* 13(10): 1145-1148.

Bjøro T., Holmen J., Krüger Ø., Midthjell K., Hunstad K., Schreiner T., Sandnes L., Brochman H. (2000): Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in large, unselected population. The Health Study of Nord-Trøndelag (HUNT). *European Journal of Endocrinology* 143: 639-647.

Brambati B., Lanzani A., Tului L. (1990): Ultrasound and biochemical assessment of first trimester of pregnancy. *The Embryo* 181-194.

Brix T.H., Kyvik K.O., Hegedus L. (2000): A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 85: 536-539.

Buchta V., Horáček J., Horák V., Jílek P. (1998): *Základy mikrobiologie a parazitologie pro farmaceuty*. Praha: Karolinum, 192 s.

Bussen S., Steck T., Dietl J. (2000): Increased prevalence of thyroid antibodies in euthyroid women with a history of recurrent in-vitro fertilization failure. *Human reproduction* 15(3): 545-548.

Bülow Pedersen I., Laurberg P., Knudsen N., Jorgensen T., Perrild H., Ovesen L., Rasmussen L. B. (2006): Lack of association between thyroid autoantibodies and parity in population study argues against microchimerism as a trigger of thyroid autoimmunity. *European Journal of Endocrinology* 154: 39-45.

Calda P. (2010): Ultrazvukové vyšetření plodu a screening v prvním trimestru. V Calda P., Břešťák M., Fischerová D. a kol. (2010): Ultrazvuková diagnostika v těhotenství a gynekologii. Praha: Aprofema 496 s.

Carlé A., Pedersen I. B., Knudsen N., Perrild H., Ovesen L., Jorgensen T., Laurberg P. (2009): Thyroid volume in hypothyroidism due to autoimmune disease follows a unimodal distribution: Evidence against primary thyroid atrophy and autoimmune thyroiditis being distinct diseases. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 94: 833-839.

Casey B. M., Dashe J. S., Wells C. E., McIntire D. D., Byrd W., Leveno K. J., Cunningham F. G. (2005): Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstetrics and Gynecology* 105: 239-245.

Chen C. R., Pichurin P., Nagayama Y., Latrofa F., Rapaport B., McLachlan S. M. (2003): The thyrotropin receptor autoantigen in Grave's disease is the culprit as well as the victim. *Journal of Clinical Investigation* 111: 1897-1904.

Desmonts G., Couvreur J. (1974): Congenital toxoplasmosis. A prospective study of 378 pregnancies. *The New England journal of medicine* 290: 1110-1116.

Dessaillood R., Hober D. (2009): Viruses and the thyroiditis: an update. *Virology Journal* 6:5 doi: 10.1186/1743-422X-6-5.

Effraimidis G., Strieder T. G. A., Tijssen J. G. P., Wiersinga W. M. (2011): Natural history of the transition from euthyroidism to overt autoimmune hypo or hyperthyroidism: a prospective study. *European Journal of Endocrinology* 164: 107-113.

- Eriksson N., Tung J.Y., Kiefer A.K., Hinds D.A., Francke U., Mountain J.L., Do C.B. (2012): Novel associations for hypothyroidism include known autoimmune risk loci. PLoS ONE 7(4): e34442.
- Flegr J., Hrdy I. (1994): Influence chronic toxoplasmosis on some personality factors. Folia Parasitologica 41: 122-126.
- Flegr J., Zitková Š., Kodým P., Frynta D. (1996): Induction of changes in human behaviour by the parasitic protozoan *Toxoplasma gondii*. Parasitology 113: 49-54.
- Flegr J., Hrdá S., Kodým P. (2005a): Influence of latent 'symptomatic' toxoplasmosis on body weight of pregnant women. Folia Parasitologica 52: 199-204.
- Flegr J., Hrušková M., Hodný Z., Hanušová J. (2005b): Body height, body mass index, waist-hip ratio, fluctuating asymmetry and second to fourth digit ratio in subjects with latent toxoplasmosis. Parasitology 130: 621-628.
- Flegr J., Lindová J., Kodým P. (2008): Sex-dependent toxoplasmosis-associated differences in testosterone concentration in humans. Parasitology 135: 427-431.
- Gregor V., Šípek A., Šípek A. jr., Horáček J., Langhammer P., Petržílková L., Calda P. (2009): Prenatální diagnostika chromozomálních aberací Česká republika: 1994 – 2007. Česká gynekologie 74(1): 44-54.
- Groër M. W., Yolken R. H., Xiao J. C., Beckstead J. W, Fuchs D., Mohapatra S. S., Seyfang A., Postolache T. T. (2011): Prenatal depression and anxiety in *Toxoplasma gondii*-positive women. American Journal of Obstetrics and Gynecology 204(5): 433.e1-7.
- Grün J. P., Meurist S., De Nayer P., Glinoyer D. (1997) The thyrotrophic role of human chorionic gonadotropin (hCG) in the early stages of twin (versus single) pregnancies. Clinical Endocrinology 46: 719-725.
- Guyton A. C.(2011): Thyroid metabolic hormones. V Guyton A. C., Hall J. E. (2011): Textbook of medical physiology. Philadelphia: 907-920.

Haddow J. E., Palomaki G. E., Allan W. C., Williams J. R., Knight G. J., Gagnon J., O'Heir C. E., Mitchell M. L., Hermos R. J., Waisbren S. E., Faix J. D., Klein R. Z. (1999): Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *New England Journal of Medicine* 341: 549-555.

Hallahan T. W., Krantz D. A., Tului L., Alberti E., Buchanan P. D., Orlandi F., Klein V., Larsen J. W. Jr, Macri J. N. (1998): Comparison of urinary free beta (hCG) and beta-core (hCG) in prenatal screening for chromosomal abnormalities. *Prenatal diagnosis* 18(9): 893-900.

Hauerová D., Pikner R., Topolčan O. a kol. (2002): Thyreopatie u těhotných žen a jejich vývoj po porodu. *Vnitřní lékařství* 48(11): 1060-1064.

Hausmann K., Hülsmann N. (2003): *Protozoologie*. Praha: Academia 347 s.

Hájek, Z., Kulovaný M., Macek M. (2000): *Základy prenatální diagnostiky*. Praha: Grada Publishing 424 s.

Hill D. E., Dubey J. P. (2003): *Toxoplasma gondii*. V Torrence M. E., Isaacson R.E. (2003): *Microbial Food Safety in Animal Agriculture: current topics*. 1. vyd. Iowa State Press: A Blackwell Publishing Company 420 s.

Hodkova H., Kolbekova P., Skallová A., Lindová J., Flegr J. (2007): Higher perceived dominance in *Toxoplasma* infected men – a new evidence for role of increased level of testosterone in toxoplasmosis-associated changes in human behavior. *Neuroendocrinology Letters* 28: 110-114.

Holliman R. E. (1997): Toxoplasmosis, behaviour and personality. *Journal of Infection* 35: 105-110.

Hollowell J. G., Staehling N. W., Flanders W. D., Hannon W. H., Gunter E. W., Spencer C. A., Braverman L.E. (2002): Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988-1994): National Health and Nutrition Examination Survey. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 87: 489-499.

Hostomská L., Jírovec O., Horáčková M., Hrubcová M. (1957): Účast toxoplasmické infekce matky při vzniku mongoloidismu dítěte. *Československá Pediatrie* 12: 713-723.

- Innes E. A. (2009): A Brief History and Overview of *Toxoplasma gondii*. *Zoonoses and Public Health* 57: 1-7.
- James W. H. (2010): Potential solutions to problems posed by the offspring sex ratio of people with parasites and viral infections. *Folia Parasitologica* 57: 114-120.
- Jirásek J. E. (1984): Atlas of human perinatal morphogenesis. Boston: Martinus Hyhoff Publishers 157 s.
- Jirásek J. E. (2010): Těhotenství a vývojová stádia embrya a plodu. V Calda P., Břešťák M., Fischerová D. a kol. (2010): Ultrazvuková diagnostika v těhotenství a gynekologii. Praha: Aprofema 496 s.
- Jíra J., Rosický B. (1983): Imunodiagnostika a epidemiologie toxoplasmózy. Praha: Academia 262 s.
- Jones J.L., Kruszon-Moran D., Wilson M., McQuillan G., Navin T., McAuley J.B. (2001): *Toxoplasma gondii* infection in the United States: seroprevalence and risk factors. *American Journal of Epidemiology* 154: 357-365.
- Kalousová M., Horejší M., Fialová L., Soukupová J., Sulková S., Malbohan I. M., a kol. (2004): Increased levels of pregnancy-associated plasma protein A are associated with mortality in hemodialysis patients: preliminary results. *Blood Purification* 22: 298-300.
- Kankova S., Flegr J. (2007): Longer pregnancy and slower fetal development in women with latent "asymptomatic" toxoplasmosis. *BMC Infectious Diseases* 7: 114.
- Kankova S., Sulc J., Nouzova K., Fajfrlík K., Frynta D., Flegr J. (2007a): Women infected with parasite *Toxoplasma* have more sons. *Naturwissenschaften* 94: 122-127.
- Kankova S., Kodym P., Frynta D., Vavrinova R., Kubena A., Flegr J. (2007b): Influence of latent toxoplasmosis on the secondary sex ratio in mice. *Parasitology* 134: 1709-1717.
- Kaňková, Š., Šulc, J., Flegr, J. (2010): Increased pregnancy weight gain in women with latent toxoplasmosis and RhD-positivity protection against this effect. *Parasitology* 137: 1773-1779.

- Kaňková, Š., Kodym, P., Flegr, J. (2011). Direct evidence of Toxoplasma-induced changes in serum testosterone in mice. *Experimental Parasitology* 128: 181-183.
- Kaňková, S., Sulc, J., Krivohlava, R., Kubena, A., Flegr, J. 2012: Slower postnatal motor development in infants of mothers with latent toxoplasmosis during the first 18 months of life. *Early Human Development* 88: 879-874.
- Kirkegaard I., Uldbjerg N., Oxvig C. (2010): Biology of pregnancy-associated plasma protein-A in relation to prenatal diagnostics: an overview. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 89: 1118-1125.
- Klitschar M., Schwaiger P., Mannweiler S., Regauer S., Kleiber M. (2001): Evidence of fetal microchimerism in Hashimoto's thyroiditis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 86: 2494-2498.
- Klitschar M., Immel U. D., Kehlen A., Schwaiger P., Mustafa T., Mannweiler S., Regauer S., Kleiber M., Hoang V. U. C. (2006): Fetal microchimerism in Hashimoto's thyroiditis: a quantitative approach. *European Journal of Endocrinology* 154: 237-241.
- Kodym P., Maly M., Svandova E., a kol. (2000): Toxoplasma in the Czech Republic 1923-1999: first case to widespread outbreak. *International Journal of Parasitology* 30: 11-18.
- Kořenek A. (2009): Screening poruch štítné žlázy v graviditě a po porodu. *Praktická Gynekologie* 13(3): 137-141.
- Ladenson P. W., Singer P. A., Ain K. B., Bagchi N., Bigos S. T., Levy E. G, MD; Smith S. A., Daniels G. H. (2000): American thyroid association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Archives of internal medicine* 160(11): 1573-1577.
- La Franchi S. H., Haddow J.E., Hollowell J.G. (2005): Is thyroid inadequacy during gestation a risk factor for adverse pregnancy and development outcome? *Thyroid* 15(1): 60-71.
- Lazarus J.H. (2002): Epidemiology and prevention of thyroid disease in pregnancy. *Thyroid* 12: 861-865.

- Lin T. M., Halbert S. P., Spellacy W. N., Gall S. (1976): Human pregnancy-associated plasma proteins during the postpartum period. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 124: 382-387.
- Lindová J., Novotná M., Havlíček J., Smídová E., Skallová A., Kolbeková P., Hodný Z., Kodým P., Flegr J. (2006): Gender differences in behavioural changes induced by latent toxoplasmosis. *International Journal for Parasitology* 36: 1485-1492.
- Límanová Z., Němec J., Zamrazil J. (1995): *Nemoci štítné žlázy: diagnostika a terapie*. Praha: Galen, 197 s.
- Límanová Z. a kol. (2006): *Štítná žláza*, Praha: Galén 371s.
- Límanová Z., Pikner R., Springer D. (2010): Doporučení pro laboratorní diagnostiku funkčních a autoimunitních onemocnění štítné žlázy. *Klinická biochemie a metabolismus* 19: 48-61.
- Loucký J., Springer D., Zima T. (2008): Možnosti screeningu Downova syndromu v České republice. *Česká gynekologie* 73: 160-162.
- Manji N., Carr-Smith J. D., Boelaert K., Allahabadia A., Armitage M., Chatterjee V. K., Lazarus J. H., Pearce S. H., Vaidya B., Gough S. C., Franklyn J. A. (2006): Influences of age, gender, smoking, and family history on autoimmune thyroid disease phenotype. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 91: 4873-4880.
- Manning J. T., Scutt D., Wilson J., Lexis-Jones D. I. (1998): The ratio of 2nd to 4th digit length: A predictor of sperm numbers and concentrations of testosterone, luteinizing hormone and estrogen. *Human Reproduction* 13: 3000-3004.
- Marai I., Carp H., Shai S., Shabo R., Fishman G., Shoenfeld Y. (2004): Autoantibody panel screening in recurrent miscarriages. *American journal of Reproductive Immunology* 51: 235-240.
- Marshall J. R., Hammond C. B., Ross G. T., Jacobson A., Rayford P., Odell W. D. (1968): Plasma and urinary chorionic gonadotropin during early human pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 32: 760-764.

Matalon S. T., Blank M., Ornoy A., Shoenfeld Y. (2001): The association between anti-thyroid antibodies and pregnancy loss. *American journal of reproductive immunology* 45: 72-77.

Männistö T., Vääräsmäki M., Pouta A., Hartikainen A. L., Ruokonen A., Surcel H. M., Bloigu A., Järvelin M. R., Suvanto E. (2010): Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 95: 1084-1094.

Montoya J.G., Liesenfeld O. (2004): Toxoplasmosis. *Lancet* 363(9425): 1965-1976.

Negro R., Formoso G., Mangieri T., Pezzarossa A., Dazzi D., Hassan H. (2006): Euthyroid women with autoimmune thyroid disease undergoing the assistant reproduction technologies. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 91: 2587-2591.

Nicolle C., Manceaux L. (1908): Sur une infection A corps de Leishman (ou organismes voisins) du gondi. *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences* 147: 763-766.

Ondriska F., Jalili N., Čatar G. (2000): The diagnostic procedures in toxoplasmosis. *Bratislavské lekárske listy* 101(5): 294-301.

O'Rahilly R., Müller F. (1987): Developmental stages in human embryos: Including a revision of Streeter's "Horizons" and a survey of the Carnegie collection. Washington DC: Carnegie Institution of Washinton 285-302.

Potlukova E., Potluka O., Jiskra J., Limanova Z., Telicka Z., Bartakova J., Springer D. (2012): Is age a risk factor for hypothyroidism in pregnancy? An Analysis of 5223 Pregnant Women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 97: 19451-952.

Quablan H. S., Jumaian N., Abu-Salem A., Hamadelil F. Y., Mashagbeh M., Abdel-Ghani F. (2002): Toxoplasmosis and habitual abortion. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 22(3): 296-298.

Radon K., Dressel H., Windstetter D., Reichert J., Schmid M., Nowak D. (2003): Toxoplasma gondii infection, atopy and autoimmune disease. *European Journal of Medical Research* 8:147-153.

Renné C., Ramos Lopez E., Steimle-Grauer S. A., Ziolkowski P., Pani M. A., Luther C., Holzer K., Encke A., Wahl R. A., Bechstein W. O., Usadel K. H., Hansmann M. L., Badenhoop K. (2004): Thyroid fetal male microchimerism in mothers with thyroid disorders: presence of Y-chromosomal immunofluorescence in thyroid-infiltrating lymphocytes is more prevalent in Hashimoto's thyroiditis and Grave's disease than in follicular adenomas. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 89: 5810-5814.

Roberts C. W., Walker W., Alexander J., (2001): Sex-associated hormones and immunity to protozoan parasites. *Clinical Microbiology Reviews* 14: 476-488.

Shapira Y., Agmon-Levin N., Selmi C., Petříková J., Barzilai O., Rama M., Bizzaro N., Valentini G., Matucci-Cerinic M., Anaya C., Katz B. P., Shoenfeld Y. (2012): Prevalence of anti-toxoplasma antibodies in patients with autoimmune diseases. *Journal of autoimmunity* 39: 112-116.

Shirbazou S., Abasian L., Meymand F. T. (2011): Effects of Toxoplasma gondii infection on plasma testosterone and cortisol level and stress index on patients referred to Sina hospital, Tehran. *Jundishapur Journal of Microbiology* 4: 167-173.

Silbernagl, S., Lang, F. (2001): Atlas patofyziologie člověka. Grada Publishing, Praha.

Smallrige R. C. A Ladenson P. V. (2001): Consequences to neonatal health. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 86: 2349-2353.

Springer D. (2009): Štítná žláza v Průvodce laboratorními nálezy 02, C1.3/1-14, B 1.3./1-2.

Springer D. (2010): Štítná žláza. *Labor Aktuell* 1: 4-9.

Springer D., Zima T., Limanova Z. (2009): Reference intervals in evaluation of maternal thyroid function during the first trimester of pregnancy. *European Journal of Endocrinology* 160: 791-797.

- Stahl W., Kaneda Y (1998): Impaired thyroid function in murine toxoplasmosis. *Parasitology* 117: 217-222.
- Su P. Y., Huang K., Hao J. H., Xu Y. Q., Yan S. Q., Li T., Xu Y. H., Tao F. B. (2011): Maternal thyroid function in the first twenty weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development: a prospective population-based cohort study in China. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 96: 0000-0000.
- Tenter A. M., Heckeroth A. R., Weiss L. M. (2000): *Toxoplasma gondii*: from animals to humans. *International Journal for Parasitology* 30: 1217-1258.
- Tilton R. C., Balows A., Hohnadel D. C., Reiss R. F. (1992): *Clinical laboratory medicine*. Mosby – Year Book 468, 469, 895 s.
- Tozzoli R., Giavarina D., Villalta D., Soffiati G., Bizzaro N. (2008a): Definition of reference limits for autoantibodies to thyroid peroxidase and thyroglobulin in a large population of outpatients using an indirect method based on current data. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 132: 1924-1928.
- Tozzoli R., Barzilai O., Ram M., Villalta D., Bizzaro N., Sherer Y., Shoenfeld Y. (2008b): Infections and autoimmune thyroid diseases: Parallel detection of antibodies against pathogens with proteomic technology. *Autoimmunity Reviews* 8: 112-115.
- Vyas A. (2013): Parasite-augmented mate choice and reduction in innate fear in rats infected by *Toxoplasma gondii*. *Journal of Experimental Biology* 216: 120-126.
- Wald N. J., Kennard A., Hackshaw A. K. (1995): First trimester serum screening for Down's syndrome. *Prenatal Diagnosis* 15: 1227-1240.
- Wasserman E. E., Nelson K., Rose N. R., Rhode C., Pillion J. P., Seaberg E., Talor M. V., Burek L., Eaton W., Duggan A., Yolken R. H (2009): Infection and thyroid autoimmunity: A seroepidemiologic study of TPOaAb. *Autoimmunity* 42(5): 439-446.
- Webster J. P. (2001): Rats, cats, people and parasites: the impact of latent toxoplasmosis on behaviour. *Microbes and Infection* 3: 1037-1045.

Wisser J., Dirschedl P., Krone S. (1994): Estimation of gestational age by transvaginal sonographic measurements of greatest embryonic length in dated human embryos. *Ultrasound in obstetrics and gynecology* 4: 457-462.

Zamrazil V. (2001): Vliv věku na štítnou žlázu. *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa* 4: 46-52.

Zima T. (2002): *Laboratorní diagnostika*, Praha: Galén 728 s.