

# Mužská neplodnosť z pohľadu centra asistovanej reprodukcie

Martin Pustaj, Gabriela Kaňová, Peter Harbulák

*V súčasnosti sa mužský faktor sterility podieľa približne na polovici prípadov neplodnosti páru. Základné vyšetrenie plodnosti muža, spermioqram, nedokáže odhaliť všetky príčiny sterility. Rozšírené vyšetrenia umožňujú objasniť doposiaľ idiopatické formy neplodnosti, medzi ktoré patrí aj oxidačný stres, poškodenie DNA v spermiiach alebo imunologické poruchy. Zistenie príčin ich vzniku prispieje k zefektívneniu diagnostiky a liečby neplodného páru.*

**Kľúčové slová:** andrologický faktor, vyšetrenie spermii, oxidačný stres, fragmentácia DNA, protilátky proti spermiiam

## **Male infertility from the perspective of the assisted reproduction. Consensus in pair management with man fertility disorders**

*Currently, the male factor participates in about half of cases of couple infertility. Basic examination of male fertility, semen analysis, cannot identify all causes of infertility. Extended examinations enable to specify idiopathic forms of infertility, including oxidative stress, DNA damage in sperm or immunologic disorders. Finding the causes of their development will contribute to better effectiveness of diagnosis and treatment of infertile couples.*

**Keywords:** andrological factor, semen analysis, oxidative stress, DNA fragmentation, anti-sperm antibodies

Gynekol. prax 2020; 18 (3): 140-144

## Úvod

Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) definuje pár ako neplodný v prípade, ak nie je schopný počať dieťa ani napriek pravidelnému nechránenému pohlavnému styku počas minimálne jedného roka<sup>(1)</sup>. Neplodnosť je teda problémom páru, nie jednotlivca. V súčasnosti sa mužský faktor podieľa približne na polovici prípadov neplodnosti párov<sup>(2)</sup>. Medzi známe príčiny stále stúpajúceho počtu prípadov mužskej neplodnosti sa radia civilizačné faktory, ako je nesprávny životný štýl, stres a znečistené životné prostredie<sup>(3-6)</sup>. Základným diagnostickým vyšetrením muža je spermioqram, ktorým možno odhaliť poruchu plodnosti. Až 40 % mužov s normálnymi hodnotami spermioqramu je neplodných<sup>(7)</sup>. Ide o mužskú idiopatickú sterilitu. Dnes je k dispozícii viacero možností detailnejšieho vyšetrenia ejakulátu, ktoré môžu odhaliť skryté príčiny andrologického faktora neplodnosti.

## Epidemiológia

Asi 25 % párov nedokáže spontánne počať potomka do 1 roka, 56 % párov vyhľadáva lekársku pomoc pre neplodnosť, 40 % párov opúšťa liečbu a nakoniec iba 10 % dosiahne úspech v liečbe<sup>(8,9)</sup>. Neplodnosť tvorí štatisticky v 30 % ženský faktor, 30 % mužský faktor, v 25 % je príčina neplodnosti v páre a 15 % tvoria nevysvetliteľné príčiny. Pomer ženskej a mužskej neplodnosti je približne 50 : 50, pričom aj v našej populácii začína pomaly prevažovať mužská neplodnosť<sup>(3,4)</sup>.

## Spermioqram

Základným vyšetrením plodnosti muža je vyšetrenie spermii – spermioqram. Podľa odporúčaní WHO 2010 spermioqram hodnotí nasledujúce parametre: objem a pH ejakulátu, počet všetkých spermii, počet pohyblivých spermii, druh pohybu a jeho zastúpenie, podiel morfoloicky normálnych foriem spermii vo vyšetrovanej vzorke<sup>(1)</sup>. Na vizuálne hodnotenie spermioqramu sa používa Maklerova komôrka (**obrázok 1**) a na digitálne

hodnotenie plne automatický prístroj LensHooke (**obrázok 2**), ktorý generuje dynamické obrázky vo vysokom rozlíšení a výsledky aj v podobe videa<sup>(11)</sup>.

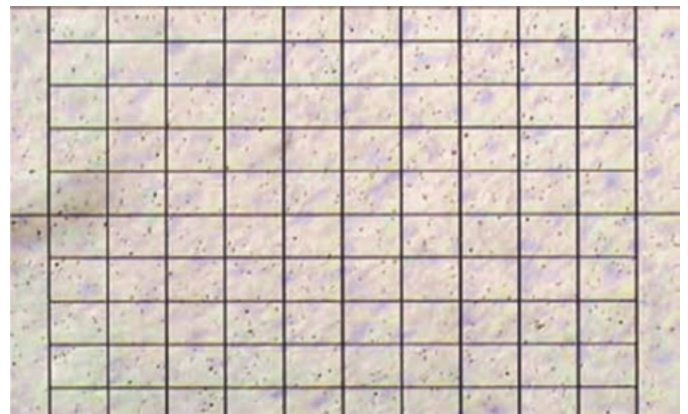
Za posledných 50 rokov klesla kvalita spermii v populácii tak výrazne, že sa referenčné hodnoty podľa WHO niekoľkokrát upravovali<sup>(1)</sup> (**tabuľka 1**).

Vyšetrenie spermioqramu dokáže odhaliť 90 % prípadov mužskej neplodnosti<sup>(5)</sup>, nedokáže však objasniť iné príčiny súvisiace s poškodením spermii alebo s imunologickými poruchami.

## Oxidačný stres

Oxidačný stres (OS) je nerovnováha medzi antioxidačnou kapacitou bunky a množstvom voľných radikálov. Za vznik OS sú zodpovedné reaktívne formy kyslíka (ROS), ktoré môžu zapríčiniť poškodenie živých buniek<sup>(12)</sup>. ROS zohrávajú kľúčovú úlohu pri kondenzácii chromatinu, normálnom vývoji, dozrievaní

**Obrázok 1.** Hodnotenie spermioqramu v Maklerovej komôrke. Na obrázku je mriežka, v ktorej sa vyhodnocujú spermie; 100x zväčšenie



Obrázok 2. Hodnotenie spermogramu semen quality analyzárom LensHooke<sup>(10)</sup>

Tabuľka 1. Porovnanie referenčných hodnôt z r. 1999 a z r. 2010

Rok	1999	2010
Objem	2 ml	1,5 ml
Koncentrácia/ml	20 miliónov	15 miliónov
Progresívna pohyblivosť	50 %	32 %
Životnosť	75 %	58 %
Normálna morfológia	15 %	4 %

a akrozómovej reakcii spermií aj v samotnom procese oplodnenia. Na druhej strane však narušujú rovnováhu medzi oxidantmi a antioxidantmi, a tým poškadzujú spermie. Ak nadmerný OS zasiahne mužské zárodočné bunky, má priamy vplyv na mužskú plodnosť poškodením membrány a mitochondrií spermií, čím zníži ich pohyblivosť a schopnosť splynúť s vajíčkom<sup>(13,14)</sup>. Najznámejšou príčinou fragmentácie (poškodenia) DNA v spermiiach je práve prítomnosť nadmerného OS<sup>(15)</sup>. DNA spermií poškodená vplyvom OS môže zapríčiniť nesprávny vývoj embrya a následné samovoľné potraty<sup>(16,17)</sup>.

Odhaduje sa, že 25 – 50 % neplodných mužov vykazuje zvýšené koncentrácie ROS vo svojom tele. Faktory životného štýlu, sedavý spôsob života, obezita, stres, fajčenie, alkohol, nadmerné cvičenie či niektoré ochorenia (varikokéla, infekcie urogenitálneho traktu) môžu zvýšiť množstvo ROS pôsobiace na plodnosť mužov. V laboratóriu sa hodnotí superoxidová nerovnováha, ktorá sa prejaví intenzitou zafarbenia roztoku (**obrázok 3**).

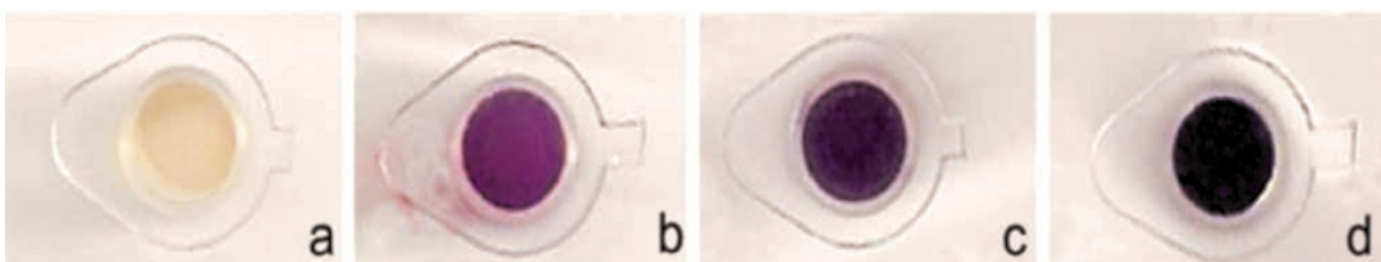
ROS prítomné vo fyziologických hladinách spúšťajú zásadné fyziologické procesy a príjem antioxidantov týmto procesom zabraňuje. Hodnotenie OS meraním oxidačno-redukčného potenciálu (OrP), ktorý predstavuje rovnováhu medzi oxidantmi a antioxidantmi, je novým biomarkerom v diagnostike neplodných mužov.

ROS prítomné vo fyziologických hladinách spúšťajú zásadné fyziologické procesy a príjem antioxidantov týmto procesom zabraňuje. Hodnotenie OS meraním oxidačno-redukčného po-

tenciálu (OrP), ktorý predstavuje rovnováhu medzi oxidantmi a antioxidantmi, je novým biomarkerom diagnostiky neplodných mužov. Vyšetrenie OS prostredníctvom prístroja MiOXSYS, ktorý meria príjem a výdaj elektrónov, dokáže určiť množstvo oxidantov a redukčných činidiel. Vzorka ejakulátu sa nanáša pomocou pipety na aplikačný port senzora MiOXSYS (**obrázok 4**) a výsledky OrP sú vyhodnotené v milivoltoch (mV).

### Vyšetrenie fragmentácie dna spermií

Na základe viacerých štúdií zameraných na koreláciu neplodnosti a vysokej koncentrácie fragmentovanej DNA (obsahujúcej množstvo zlomov) v hlavičkách spermií sa integrita chromatinu považuje za dôležitý parameter určenia kvality spermií a potenciálny predpoklad plodnosti. Chromatín chráni genetickú informáciu spermie počas jej transportu urogenitálnym traktom<sup>(19-21)</sup>. Fragmentovaná DNA v spermiiach znižuje pravdepodobnosť oplodnenia oocyty, správneho vývoja embrya a zvyšuje incidencia abortov<sup>(16,22)</sup>. Navyše, predpokladalo sa, že stav fragmentácie DNA je konštantný parameter kvality spermií nemeniaci sa v čase, čo vyvracajú štúdie dokazujúce vplyv dĺžky manipulácie so vzorkou spermií v procese asistovanej reprodukcie na fragmentáciu<sup>(12,17)</sup>. Zvýšená fragmentácia DNA spermií môže byť spôsobená apoptózou epitelových buniek semenotvorných kanálikov, defektmi v remodelácii chromatinu v procese spermiogenézy, poškodením DNA kyslíkovými radikálmi počas migrácie spermií zo semenotvorných kanálikov do nadsemenníkov, poškodením vplyvom chemoterapie alebo rádioterapie, ale aj vplyvom toxínov z prostredia (znečistený vzduch, pesticídy, fajčenie...)<sup>(20,23)</sup>. Poškodenie DNA spermií môžu ovplyvniť aj infekcie urogenitálneho traktu<sup>(24)</sup>, varikokéla<sup>(25)</sup>, chromozomálne prestatby v karyotype muža<sup>(26)</sup>, onkologické ochorenie<sup>(27)</sup> a podľa štúdie Vargesa a kol.<sup>(27)</sup> fragmentácia DNA v spermiiach súvisí so zvýšenou patológiou spermií. Až 25 % mužov s normálnymi

Obrázok 3. Výsledky testov na prítomnosť superoxidov: a) nulový stupeň, b) nízky stupeň, c) stredný stupeň, d) vysoký stupeň prítomnosti superoxidov<sup>(18)</sup>

hodnotami spermiogramu má vysoké hodnoty DNA fragmentácie (DFI nad 30 %)<sup>(28,29)</sup>.

Na stanovenie DNA fragmentácie sa používa HaloSperm test G2 založený na princípe SCD (sperm chromatin dispersion) testu<sup>(30)</sup>. Použitím fluorescencie možno detegovať jadrá spermií so zvýšenou fragmentáciou DNA, ktoré vytvárajú veľmi malý alebo žiadny halo efekt (z angl. halo – svätožiara, kruh) rozptýlenej DNA (**obrázok 5 A**) a spermie s nízkym stupňom fragmentácie DNA, ktorých slučky DNA vytvárajú veľké halo efekty (**obrázok 5 B**).

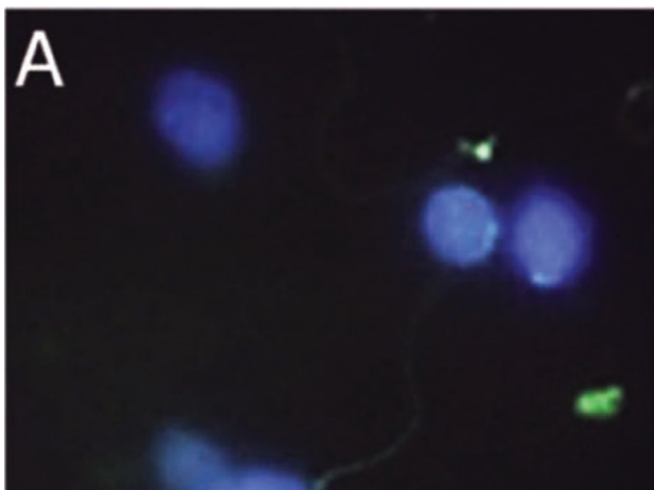
### Stanovenie prítomnosti protilátok proti spermiám v ejakuláte

Ďalšou príčinou neplodnosti, ktorú štandardné vyšetrenie spermií neodhalí, môže byť tvorba protilátok proti spermiám. Bolo dokázané, že mužské pohlavné bunky na svojom povrchu obsahujú antigény<sup>(31,32)</sup>. Keďže spermia ako bunka sa až do puberty nevyvíja, dospelý imunitný systém muža nedokáže rozpoznať vlastné antigény naviazané na spermiách, preto vyvolá proti nim imunitnú odpoveď. Tejto reakcii bránia anatomické (hematotes-

**Obrázok 4.** MiOXSYS poskytuje najpresnejšie meranie oxidačno-redukčného potenciálu – poskytuje úplný obraz o stave oxidačného stresu



**Obrázok 5.** A: Spermie bez halo efektu – fragmentovaná DNA, B: Spermia s halo efektom – nefragmentovaná DNA



tikulárna bariéra Sertolihových buniek) a fyziologické mechanizmy (imunosupresívne faktory)<sup>(18,33)</sup>. K poškodeniu hematotestikulárnej bariéry môže dôjsť pri testikulárnom poranení, pri varikokéle, pri infekciách, pri zranení chrbtice alebo kongenitálnej aplázii semenovodov<sup>(34)</sup>. Protilátky proti spermiám môžu imobilizovať spermie, ovplyvňujú kapacitáciu a akrozómovú reakciu, prienik spermie do oocyty<sup>(8,35)</sup>. Ich výskyt bol zaznamenaný u 8 – 21 % neplodných mužov<sup>(18,33)</sup>.

Riešením pre páry s touto imunologickou príčinou neplodnosti je dnes rutinne využívaná metóda fertilizácie oocytov v rámci asistovanej reprodukcie – ICSI (intracytoplazmatická injekcia spermie), ako aj užívanie antioxidantov, preparátov na podporu imunity i črevnej mikroflóry a pravidelná ejakulácia<sup>(8,36)</sup>.

### Vital test

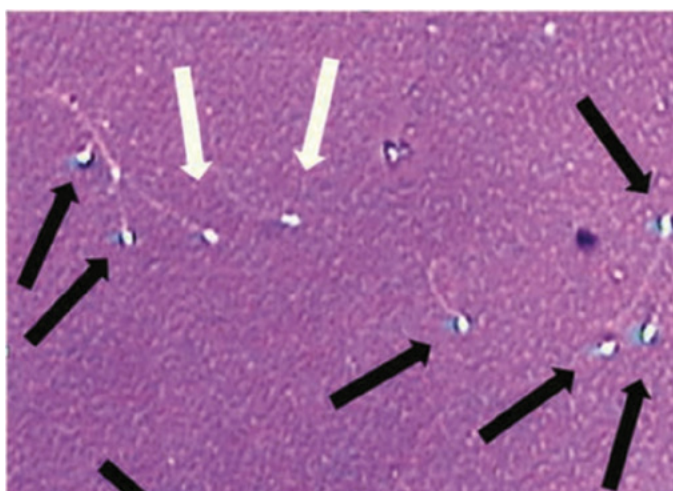
Z diagnostického hľadiska je veľmi dôležité rozoznať živé nepohyblivé spermie od mŕtvych. Existuje viacero typov testov na hodnotenie vitality spermií, ktoré sú založené prevažne na priepustnosti membrány spermie<sup>(37)</sup>. V praxi sa často používa test, ktorého princíp spočíva vo farbení preparátu spermií<sup>(11,38)</sup>. Neživé spermie majú priepustnejšiu membránu, preto farbivo preniká do vnútra bunky, ktorú sfarbí, zatiaľ čo živé spermie ostávajú nesfarbené (**obrázok 6**).

### Microfluidic sperm sorting

Výber kvalitných spermií významne ovplyvňuje šancu na úspešné otehotnenie. Pri prirodzenom oplodnení sú kvalitné spermie od ostatných oddelené v ženskom vajíčkovode. V procese liečby neplodnosti metódami IVF je tento prirodzený mechanizmus ľudského organizmu simulovaný pomocou mikrofluidných čipov<sup>(39)</sup>. Prostredníctvom čipov sa selektuje koncentrát spermií s nižším oxidačným stresom a nižšou fragmentáciou DNA. Spracovaná vzorka spermií je takmer 100 % pohyblivá a má vyššiu kvalitu z hľadiska morfológie ako štandardne spracovaná vzorka spermií. Pri mužskom faktore neplodnosti táto metóda zvyšuje až o tretinu úspešnosť otehotnenia a významne znižuje riziko potratov<sup>(37)</sup>.

Táto metóda selekcie spermií sa odporúča pri zvýšenej fragmentácii DNA spermií a zvýšenom stupni intenzity oxidačného stresu, pri opakovane neúspešných insemináciách, pri nižšej úspešnosti oplodnenia vajíčok, pri opakovane neúspešných embryotransferoch aj pri opakovaných potratoch.

**Obrázok 6. Test vitality spermíí: sfarbené hlavičky – neživé spermie (čierna šípka), biele hlavičky – živé spermie (biela šípka)**



## Záver

Základné vyšetrenie ejakulátu – spermioqram – je v mnohých prípadoch nepostačujúce. Vyšetrenie spermioqramu spolu s oxidačno-redukčným potenciálom predstavuje základ pre

diagnostiku kvality spermíí, pretože vyhodnotenie intenzity ROS indikuje, ale aj kontraindikuje užívanie antioxidantov. Užívanie antioxidantov môže zvýšiť kvantitatívne parametre spermioqramu, v neindikovanom prípade znížiť jeho kvalitu navodením redukčného stresu. Vyšetrenie OrP nám umožňuje identifikovať kvalitu prostredia, v ktorom sa spermie nachádzajú. Dôsledkom nízkej kvality tohto prostredia je zvýšená úroveň fragmentovanej DNA spermíí. Nové vyšetrenia umožňujú objasniť idiopatické formy neplodnosti a príčiny ich vzniku, zistiť potrebu selekcie kvalitných spermíí pomocou MSS, čím prispievajú k zefektívneniu diagnostiky a liečby neplodnosti. Neplodnosť je problémom páru, nie jednotlivca, preto je pri diagnostike a liečbe mužskej neplodnosti nevyhnutné prihliadať na vek partnerky aj na jej ovariálnu rezervu<sup>(40)</sup>.

*Vyhlasenie o bezkonfliktosti: Nemám potenciálny konflikt záujmov.*

## Adresa pre korešpondenciu:

Mgr. Martin Pustaj  
GYN-FIV, a. s.  
Trnavská cesta 106, 821 01 Bratislava  
e-mail: martin.pustaj@gyn-fiv.sk

MVDr. Gabriela Kaňová, PhD.  
MUDr. Peter Harbulák, PhD.  
GYN-FIV, a. s., Bratislava

## Literatúra

1. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. World Health Organization 2010, 5th ed. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44261>
2. Brugh VM, Lipshultz LI. Male factor infertility: evaluation and management. *Med Clin North Am* 2004; 88: 367-385.
3. Feki NC, Abid N, Rebai A, et al. Semen quality decline among men in infertile relationships: experience over 12 years in the South of Tunisia. *J Androl*; 30: 541-547.
4. Molina RI, Martini AC, Tissera A. et al. Semen quality and aging: analysis of 9.168 samples in Cordoba, Argentina. *Arch Españ Urol* 2010; 63: 214-222.
5. Butt F, Akram N. Semen analysis parameters: experiences and insight into male infertility at a tertiary care hospital in Punjab *J Pak Med Assoc* 2013; 63: 558-562.
6. Geoffroy-Siraudin C, Loundou AD, Romain F, et al. Decline of semen quality among 10 932 males consulting for couple infertility over a 20-year period in Marseille, France. *Asian J Androl* 2012; 14: 584-590.
7. Van Der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJC, et al. Role of semen analysis in subfertile couples. *Fertil Steril* 2011; 95: 1013-1019.
8. Samuel R, Feng H, Jafek A, et al. Microfluidic-based sperm sorting & analysis for treatment of male infertility. *Transl Androl Urol* 2018; 7(Suppl 3): 336-S347.
9. <https://www.gyn-fiv.sk/neplodnost/androlgia-muzsky-faktor/stanovenie-protomnosti-proti-spermiam-v-ejakulate/>
10. <https://www.lenshooke.com/product.php?cat=30&id=160>
11. Mortimer D. The male factor in infertility. Part I: Semen analysis. In: *Current problems in Obstetrics, Gynecology and Fertility*. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1985. p. 75-76.
12. Viloria T, Garrido N, Fernández JL, et al. Sperm selection by swim-up in terms of deoxyribonucleic acid fragmentation as measured by the sperm chromatin dispersion test is altered in heavy smokers. *Fertil Steril* 2007; 88: 523-525.
13. Sawyer DE, Mercer BG, Wiklendt AM, et al.: Quantitative analysis of gene-specific DNA damage in human spermatozoa. *Mutat Res* 2003; 529: 21-34.
14. Cocuzza M, Sikka SC, Athayde KS, et al. Clinical relevance of oxidative stress and sperm chromatin damage in male infertility: an evidence based analysis. *Int Braz J Urol* 2007; 33: 603-621.
15. Aitken RJ, Harkiss D, Buckingham DW. Analysis of lipid peroxidation mechanisms in human spermatozoa. *Mol Reprod Dev* 1993; 35: 302-315.
16. Bungum M, Humaidan P, Axmon A, et al. Sperm DNA integrity assessment in prediction of assisted reproduction technology outcome. *Hum Reprod* 2007; 22: 174-179.
17. López-Fernández C, Crespo F, Arroyo F, et al. Dynamics of sperm DNA fragmentation in domestic animals II. The stallion. *Theriogenology* 2007; 68: 1240-1250.
18. Ohi DA, Naz RK. Infertility due to antisperm antibodies. *Urology* 1995; 46: 591-602.
19. Sakkas D, Manicardi GC, Bizzaro D. Sperm nuclear DNA damage in the human. In: *Advances in male mediated developmental toxicity*. Springer Science+Business Media, New York 2003, 73-84.
20. Evenson DP, Wixon R. Clinical aspects of sperm DNA fragmentation detection and male infertility. *Theriogenology* 2006; 65: 979-991.
21. Velez De La Calle JF, Muller A, Walschaerts M, et al. Sperm deoxyribonucleic acid fragmentation as assessed by the sperm chromatin dispersion test in assisted reproductive technology programs: results of a large prospective multicenter study. *Fertil Steril* 2008; 90: 1792-1799.
22. Borini A, Tarozzi N, Bizzaro D, et al. Sperm DNA fragmentation: paternal effect on early post-implantation embryo development in ART. *Hum Reprod* 2006; 21: 2876-2881.
23. Gallegos G, Ramos B, Santiso R, et al. Sperm DNA fragmentation in infertile men with genitourinary infection by Chlamydia trachomatis and Mycoplasma. *Fertil Steril* 2008; 90: 328-334.
24. Enciso M, Muriel L, Fernández JL, et al. Infertile men with varicocele show a high relative proportion of sperm cells with intense nuclear damage level, evidenced by the sperm chromatin dispersion test. *J Androl* 2006; 27: 106-111.
25. Muriel L, Goyanes V, Segrelles E, et al. Increased aneuploidy rate in sperm with fragmented DNA as determined by the sperm chromatin dispersion (SCD) test and FISH analysis. *J Androl* 2007; 28: 38-49.
26. Meseguer M, Santiso R, Garrido N, et al. The effect of cancer on sperm DNA fragmentation as measured by the sperm chromatin dispersion test. *Fertil Steril* 2008; 90: 225-237.
27. Varghese AC, Bragais FM, Mukhopadhyay D, et al. Human sperm DNA integrity in normal and abnormal semen samples and its correlation with sperm characteristics. *Andrologia* 2009; 41: 207-215.
28. Fernández JL, Muriel L, Rivero MT, et al. The sperm chromatin dispersion test: a simple method for the determination of sperm DNA fragmentation. *J Androl* 2003; 24: 59-66.
29. Rappa KL, Rodriguez HF, Hakkarainen GC, et al. Sperm processing for advanced reproductive technologies: Where are we today? *Biotechnol Adv* 2016; 34: 578-587. [10.1016/j.biotechadv.2016.01.007](https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2016.01.007).
30. Kohen R, Nyska A. Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicol Pathol* 2002; 30: 620-650.
31. Bronson RA. Antisperm antibodies: a critical evaluation and clinical guidelines. *J Reprod Immunol* 1999; 45: 159-183.
32. Naz RK. Modalities for treatment of antisperm antibody mediated infertility: novel perspectives. *Am J Reprod Immunol* 2004; 51: 390-397.

33. Shibahara H, ShigetA M, Toji H, et al. Sperm immobilizing antibodies interfere with sperm migration from the uterine cavity through the fallopian tubes. *Am J Reprod Immunol* 1995; 34: 120–124.
34. Benoff S, Cooper GW, Hurley I, et al. Antisperm antibody binding to human sperm inhibits capacitation induced changes in the levels of plasma membrane sterols. *Am J Reprod Immunol* 1993; 30: 113–30.
35. Menge AC, Rosenberg A, Burkons DM. Effects of Uterine Fluids and Immunoglobulins from Semen-Immunized Rabbits on Rabbit Embryos Cultured In Vitro. *Exp Biol Med* 1974; 145: 371–378.
36. <https://www.gyn-fiv.sk/neplodnost/andrologia-muzsky-faktor/>
37. Bohring, C., Krause, W.: Immune infertility: towards a better understanding of sperm (auto)-immunity. The value of proteomic analysis. *Hum Reprod* 2003; 18: 915–924.
38. Verheyen G, Joris H, Crits K, et al. Comparison of different hypo-osmotic swelling solutions to select viable immotile spermatozoa for potential use in intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod Update* 1997; 3: 195–203.
39. Aitken RJ, De Iulius GN, Finnie JM, et al. Analysis of the relationships between oxidative stress, DNA damage and sperm vitality in a patient population: development of diagnostic criteria. *Hum Reprod* 2010; 25: 2415-2426.
40. Harbulák P, Bartl I, Hrivnák M. et al. Konsenzus manažmentu párov s poruchami plodnosti muža. VITA NOVA 2019, kongres pre gynekoógiu a asistovanú reprodukciu, Abstrakty



# OBJEDNÁVKA PŘEDPLATNÉHO 2020



## Moderní gynekologie a porodnictví



GARANTOVANÝ  
AUTODIDAKTICKÝ  
TEST – 2 KREDITY



PŘÍSTUP DO  
ARCHIVU  
ČASOPISU



RECENZOVANÉ ČLÁNKY  
NA ZAJÍMAVÉ TÉMATY

PŘEDPLATNÉ NA [WWW.AMEDI.SK](http://WWW.AMEDI.SK)

(titul) Jméno a příjmení .....

Ulice, město, PSČ .....

.....

e-mail ..... Telefon .....

IČO ..... IČ DPH .....

Podpis .....

ZPŮSOB ÚHRADY:

Faktura

A-medi management, s.r.o.  
Bárdošova 2, 831 01 Bratislava  
IBAN: SK11 1111 0000 0010 2685 2003  
0911 117 949 karvayova@amedi.sk

