

Niepłodność: definicja, podział, metody leczenia

Dr n. med. Marcin Wrona

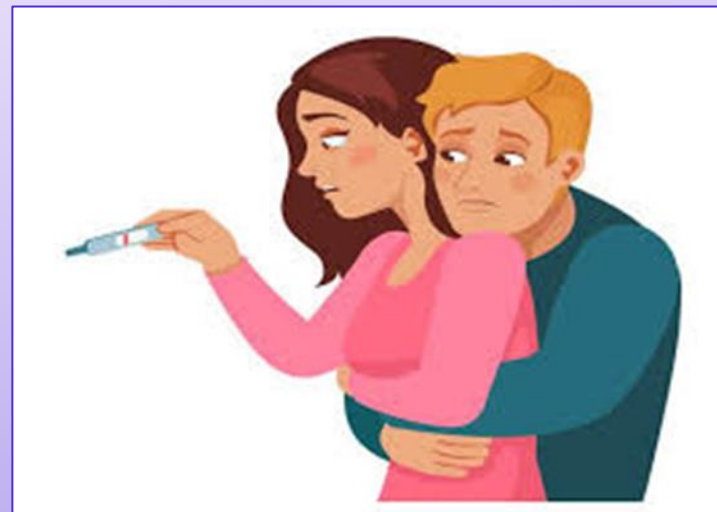


Definicja

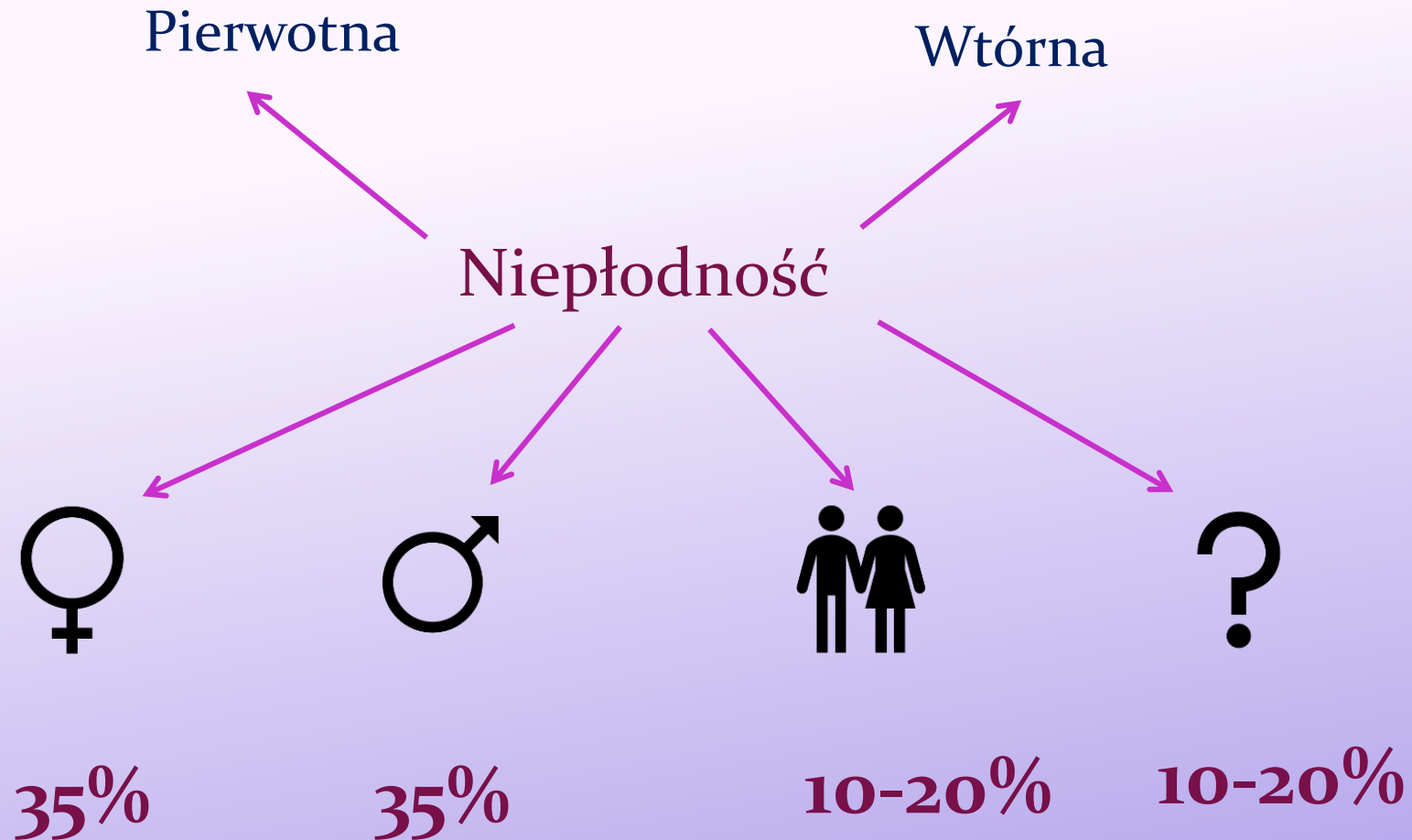
Niepłodność małżeńska (wg WHO) - niemożność uzyskania ciąży po roku regularnego współżycia (2-4 razy w tyg.) bez stosowania antykoncepcji.

Epidemiologia

- dotyczy 10-16 % par
- 60-80 mln par na świecie wg WHO
- w Polsce około 1-1,5 mln par



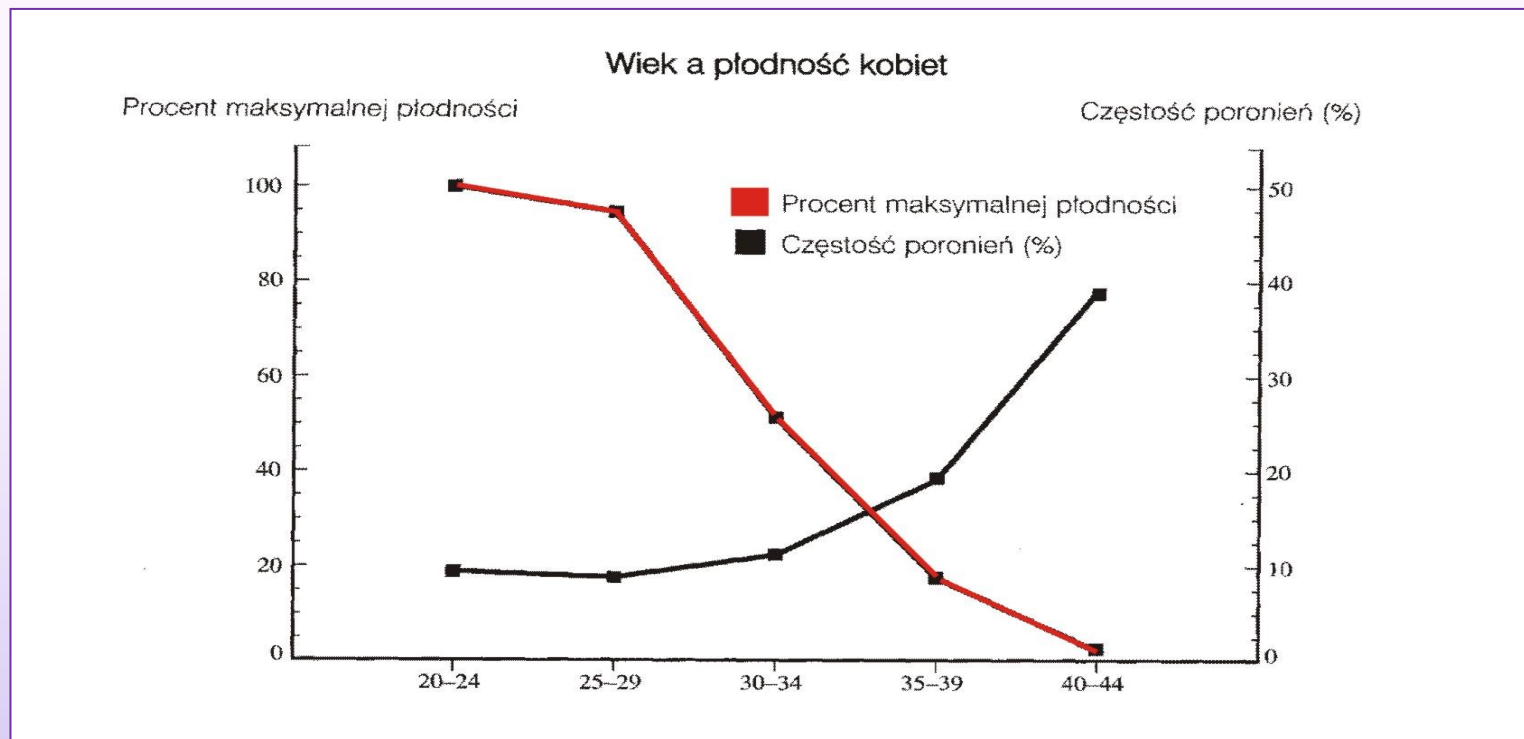
Podział:



Zdolności rozrodcze zdrowej pary

Czas	Odsetek ciężarnych
3 miesiące	57%
6 miesięcy	72%
rok	85%
2 lata	93%

Płodność kobiety na przestrzeni życia



* Speroff L., Fritz M. „Kliniczna Endokrynologia Ginekologiczna i Niepłodność”

Płodność kobiety na przestrzeni życia

Związany z wiekiem spadek płodności kobiet, jak i zwiększone ryzyko poronień samoistnych przypisuje się **atrezji pęcherzyków** i zwiększonej częstości występowania nieprawidłowości, głównie w postaci **aneuploidii**, w starzejących się oocytach.

Narzędzie do oceny płodności u kobiety – **testy rezerwy jajnikowej**.

Kiedy rozpoczynamy diagnostykę niepłodności?

- u pacjentek młodych (poniżej 35. roku życia) bez obciążeń w wywiadzie po roku regularnego współżycia
- u kobiet po 35. roku życia – po 6. miesiącach
- u pacjentek po 40. roku życia – jeszcze wcześniej, nawet bezpośrednio po zadeklarowaniu planów prokreacyjnych

Przyczyny niepłodności kobiecej:

- jajnikowe – dysfunkcja owulacji (30-40 %)
- jajowodowe (30-40%)
- maciczne (5-10 %)
- szyjkowe (5%)
- immunologiczne (5 %)
- idiopatyczne (10%)

Przyczyny zaburzeń owulacji:

niewydolność układu podwzgórzowo-przysadkowego (I gr. WHO)

izolowany niedobór GnRH
hipopituitaryzm
zespół anoreksja-bulimia
udar przysadki
zespół Sheehana

dysfunkcja układu podwzgórzowo-przysadkowego (II gr. WHO)

niedomoga lutealna (niewydolność ciała żółtego)
zespół złuteinizowanego pęcherzyka
PCOS

pierwotna i wtórna niewydolność jajników (III gr. WHO)

dysgeneza gonad
przedwczesne wygaśnięcie czynności jajników
zespół braku wrażliwości jajników na gonadotropiny

hiperprolaktynemia (V i VI gr. WHO)

Metody oceny owulacji:

Pośrednie

- BBT (body basal temperature)
 - Objawy obiektywne (plamienia i ból)
- Pomiar stężenia progesteronu – na 7 dni przed planowaną miesiączką (środek fazy lutealnej)
- USG przezpochwowe powtarzane wielokrotnie oceniające zmiany dojrzewającego pęcherzyka
- Wydalanie LH z moczem

Bezpośrednie

- Ciąża,
- Uwidocznienie komórki jajowej w laparoskopii.

Indukcja owulacji

- Cytrynian klomifenu (CK),
- CK w modyfikacjach,
- Inhibitory aromatazy – letrozol
- Gonadotropiny,
- Analogi GnRh,
- Elektroauteryzacja jajników.

Cytrynian klomifenu

- SERM, selektywny modulator receptora estrogenowego (blokuje receptory estrogenowe w podwzgórzu i przysadce), zwiększa częstość pulsów GnRH, syntezę endogennych gonadotropin pobudzając rozwój pęcherzyków jajnikowych
- Stosowany w przypadkach zaburzeń czynności podwzgórzowo-przysadkowej (gr. II WHO)
- Czas leczenia - 5 dni, rozpoczęcie leczenia – 2-5 d.c. lub dowolny dzień u kobiety nie miesiączkującej (po wykluczeniu ciąży!), dawka 50-150mg/24h (dopuszcza się do dawki 250mg/d)

Cytrynian klomifenu

- Skuteczność indukcji owulacji w prawidłowo dobranej grupie –
 - w dawce 50 mg/dobę 52%,
 - W dawce 100 mg/dobę 60-80%
- Kumulacyjny odsetek ciąż po 3 owulacyjnych cyklach wynosi 60%, w ciągu 6-9 cykli uzyskuje się ciążę w 70-75%,
- Jeśli nie uzyskuje się ciąży po 6 cyklach należy poszerzyć diagnostykę niepłodności lub zmienić sposób leczenia
- Różnica pomiędzy odsetkiem wyindukowanych owulacji a odsetkiem ciąż może być spowodowana między innymi antyestrogennym wpływem cytrynianu klomifenu na endometrium, śluz szyjkowy, transport jajowodowy oraz zwiększenie prawdopodobieństwa subklinicznych strat ciąż
- Działanie uboczne: uderzenia gorąca, poty nocne, tkliwość piersi, bóle głowy, zmiany nastroju, uczucie ucisku lub ból w podbrzuszu oraz nudności, wymioty. Zaburzenia widzenia (nieostre lub podwójne widzenie, mroczki przed oczami, nadwrażliwość na światło) są rzadkie

Cytrynian klomifenu- powikłania

- Ciężce mnogie (ryzyko wzrasta do około 5-8%)
- Zespół hyperstymulacji jajników.
 - Hyperstymulacja jajników jest obserwowana rzadziej niż przy użyciu gonadotropin, a jeżeli występuje, to w postaci łagodnej.
- Brak wzrostu ryzyka ogólnego wad wrodzonych lub też ryzyka powstania jakiejś szczególnej wady
- Liczba poronień nie różni się od tych obserwowanych w ciążach samoistnych
- Metaanaliza wyników ośmiu badań kliniczno-kontrolych wykazała, że terapia nieródek lekami stosowanymi w niepłodności wiąże się z niewielkim wzrostem częstości występowania surowiczych guzów o granicznej złośliwości, ale nie raków inwazyjnych.
- Nie znaleziono dowodów na zwiększenie całkowitego ryzyka raka sutka u kobiet, które przyjmowały cytrynian klomifenu

Inhibitory aromatazy

Letrozol (III generacja inhibitorów aromatazy)

- Działa przez hamowanie aromatazy – enzymu konwertującego androgeny (androstendion i testosteron) do estrogenów (estronu i estradiolu)
- Efektem jest zahamowanie syntezy estrogenów i wywołanie hipoestrogenizmu oraz zwiększone wydzielanie FSH i rozwój pęcherzyka w jajniku
- W odróżnieniu od cytrynianu klomifenu nie wykazuje działania antagonistycznego na receptory estrogenowe (ER) w endometrium (zmniejszenie szansy na implantację). Poprzez zmniejszenie obwodowego stężenia estrogenów może pobudzać ekspresję ER w macicy. Prowadzi to do szybkiego wzrostu endometrium po rozpoczęciu wydzielania estrogenów
- Dodatkowo zahamowanie aromatazy prowadzi do miejscowego nagromadzenia androgenów i zwiększenia ekspresji jajnikowych receptorów dla FSH
- Najczęściej stosuje się przez 5 dni od 3. dnia cyklu w dawkach 2,5 i 5 mg/dobę, rzadziej 7,5 mg/dobę
- Jest skuteczny u 60% kobiet z brakiem owulacji i opornością na cytrynian klomifenu

Gonadotropiny egzogenne

Wskazania

- niewydolność układu podwzgórzowo-przysadkowego (I gr. WHO)
- dysfunkcja układu podwzgórzowo-przysadkowego (II gr. WHO)
- niepłodność o niewyjaśnionej przyczynie.

Gonadotropiny egzogenne

- **MECHANIZM:** wywierają bezpośredni wpływ na pęcherzyk w jajniku. Hormon luteinizujący promuje w komórkach tekalnych konwersję cholesterolu do androstendionu i testosteronu, natomiast FSH indukuje aromatyzację tych androgenów w komórkach ziarnistych do estronu i estradiolu. Oba z powyższych hormonów są niezbędne do wzrostu i dojrzewania pęcherzyka.
- **DAWKOWANIE:** obecnie najczęściej stosuje się schemat z dawkami wzrastającymi. Dawka początkowa wynosi 37,5–50 IU dziennie, od 2. dnia cyklu. Po 7 dniach zaleca się przeprowadzenie kontrolnego badania ultrasonograficznego i podjęcie decyzji o zwiększeniu dawki o 50% lub utrzymaniu dotychczasowej, jeżeli został przekroczony próg wrażliwości pęcherzyka na gonadotropiny (pęcherzyk dominujący > 10 mm)
- **MONITOROWANIE LECZENIA:**
 - samodzielne oznaczanie endogennego piku LH mogą być przydatnym narzędziem określenia czasu spodziewanej owulacji. Pacjentom zaleca się współzycie w dniu oznaczenia LH w moczu i w dniu następnym
 - przezpochwowe badanie ultrasonograficzne jest najbardziej popularną metodą kontroli stymulacji owulacji. Cechy prawidłowej reakcji na stymulację owulacji to: obecność pęcherzyka dominującego (średnica > 10 mm), obecność pęcherzyka okołooowulacyjnego (średnica 18–24 mm), pęknięcie pęcherzyka, wzrost objętości płynu w zagłębieniu odbytniczo-macicznym, cechy luteinizacji pęcherzyka i charakterystyczna dla fazy lutealnej przemiana endometrium

Gonadotropiny - przeciwwskazania

- niezdiagnozowana hiperprolaktynemia, niedoczynność tarczycy i nadnerczy,
- torbiele jajników,
- niezdiagnozowane krwawienie z dróg rodnych,
- nowotwory sutka, endometrium i jajnika,
- niewydolność jajników.

Skuteczność terapii gonadotropinami*

- U kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym:
 - wskaźnik ciąża / cykl 25% (u zdrowej pary ok. 20%)
 - wskaźnik ciąż dla 6 cykli Gn – 90%
- U kobiet niejajczkujących opornych na kломifen:
 - wskaźnik ciąża / cykl 5-15%,
 - wskaźnik dla 6 cykli Gn – 30-60%(najgorsze rokowanie u pacjentek przewlekle niejajczkujących z hiperandrogenizmem – PCOS).

* Poronienia samoistne w ciążach po stymulacji Gn – 20-25 %
(częstość obserwowana klinicznie u zdrowych par – ok. 15%)

Zagrożenia terapii gonadotropinami

Ciąża mnoga* BLIŹNIACZA (zagrożenie wzrasta z wiekiem matki):

- populacja 1,25-1,5%,
- stymulacja CK 5-8%,
- stymulacja Gn 12-15%,
- superowulacja 30%, (trojaczka ok.10%!).

Powikłania ciąży mnogiej:

- poród przedwczesny, - niska masa urodzeniowa,
- wyższa zachorowalność i śmiertelność noworodków,
- cukrzyca ciężarnych.

Nie ma dowodów na częstsze występowanie wad wrodzonych w związku z terapią gonadotropinami !

Gonadoliberyny GnRH - wskazania

- Hipogonadyzm hipogonadotropowy, przy zachowanej reaktywności przysadki na stymulację GnRH,
- Oporność na klomifen w gr. II wg WHO,
- Hiperprolaktynemia po nieudanym leczeniu agonistami dopaminy,
- Metody rozrodu wspomaganego medycznie.

GnRH – schematy podawania i skuteczność

- W sposób pulsacyjny: 2,5-5 ug/puls co 60-90 min
→ owulacja → co 120-240 min lub małe dawki hCG lub progesteron,
- Protokoły: długi, krótki, ultrakrótki.
- 50-80% owulacji, płodność 10-30%,
- 80% ciąż po 6-12 mies. stosowania.

Elektroauteryzacja jajników

- Metoda stosowana u kobiet z PCOS klomifenoopornych (6 cykli stymulacji Clo i brak odpowiedzi).
- Daje przemijające efekty leczenia – do 6-12 miesięcy po zabiegu zwiększona szansa na owulację.
- Ryzyko powstania zrostów okołojajnikowych i zmniejszenia rezerwy jajnikowej.

Zespół hiperstymulacji jajników (OHSS)

Wynika ze zwiększonej przepuszczalności naczyń krwionośnych i ucieczki z nich bogatokomórkowego płynu do jam ciała pod wpływem produktów uwalnianych z wystymulowanych jajników

CZYNNIKI RYZYKA:

- młody wiek
- niska masa ciała
- PCOS
- wysokie dawki Gn
- OHSS w wywiadzie
- wzrost > 30 pęcherzyków

OHSS – obraz kliniczny

OBJAWY FIZYKALNE

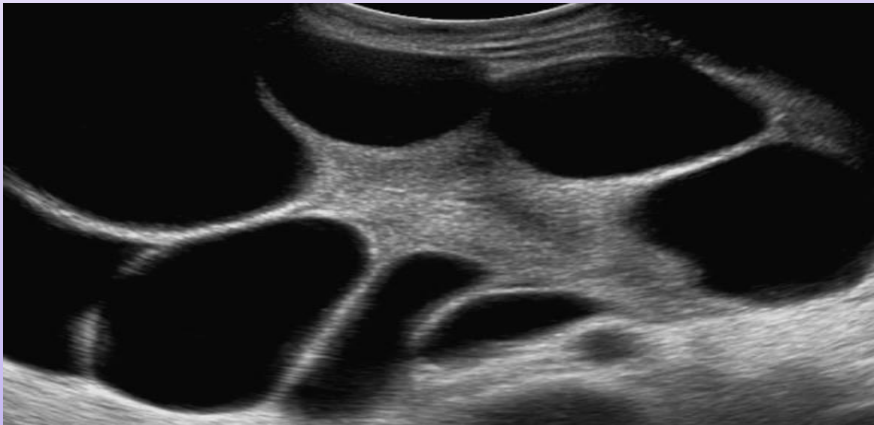
- nudności i wymioty,
- biegunka,
- uczucie duszności, przyspieszenie oddechu,
- przybór masy ciała i obwodu brzucha,
- ból brzucha oraz napięcie powłok,
- tachykardia,
- oliguria i/lub anuria.

Odchylenia w badaniach

- płyn w III przestrzeni (jama otrzewnowa, jama opłucnowa, jama osiedzia),
- obrzęk płuc i zaburzenia oddychania,
- zwiększenie krzepliwości krwi,
- hipowolemia, spadek RR,
- hemokoncentracja,
- zaburzenia elektrolitowe,
- zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej,
- niewydolność nerek,
- zaburzenia czynności wątroby.

OHSS – klasyfikacja

- **Postać łagodna:**
 - uczucie ciężkości i napięcia w dole brzucha,
 - łagodny ból brzucha,
 - wymiary jajników < 8cm.
- **Postać umiarkowana:**
 - umiarkowany ból brzucha,
 - nudności, wymioty,
 - obecność wysięku w USG,
 - wymiary jajników 8-12 cm.
- **Postać ciężka:**
 - wodobrzusze,
 - oliguria,
 - hematokryt >45%,
 - hipoproteinemia,
 - wymiary jajników > 12cm.
- **Postać krytyczna:**
 - znaczne wodobrzusze lub wysięk w jamie opłucnej,
 - hematokryt >55%,
 - leukocytoza >25 tys/ml,
 - oliguria/anuria,
 - ostra niewydolność oddechowa ,
 - zakrzepica.



Czynnik jajowodowy:

- Niedrożność jajowodów,
- Zrosty w miednicy mniejszej,
- Przewlekły i ostry stan zapalny jajowodów.

Wywiad:

- Przebyte zapalenie narządów miednicy mniejszej,
- Przebyte podwiązanie jajowodów,
- Przebyte operacje jamy brzusznej,
- Endometrioza!

Diagnostyka :

- Przeciwciała przeciw chlamydiom
- HSG
- Laparoscopia

Leczenie:

- Plastyka dystalnego końca jajowodu
- IVF , ICSI

Czynnik maciczny:

Nieprawidłowości anatomiczne:

- Brak macicy,
- Macica szczątkowa,
- Przegroda macicy,
- Zrosty wewnątrzmaciczne,
- Mięśniaki macicy (podśluzówkowe)

Nieprawidłowości funkcjonalne

- Zaburzenia przemian w endometrium
- Przewlekłe zapalenie endometrium

Diagnostyka:

- USG przezpochwowe,
- Biopsja endometrialna,
- HSG,
- Histeroskopia.

Czynnik szyjkowy - nieprawidłowa interakcja plemniki-śluz

Zmiany charakterystyki śluzu w trakcie cyklu:

- Faza follikularna (wpływ estrogenów) – śluz obfity, przejrzysty i wodnisty
- Faza lutealna (wpływ progesteronu) – śluz skąpy, gęsty, nieprzejrzysty.

Stany, które powodują niepłodność:

- Przegroda w szyjce,
- Nieprawidłowy śluz szyjkowy,
- Przeciwciała przeciw plemnikowe.

Testy sugerujące obecność przeciwciał p/plemnikowych:

Post Coital Test (Simsa-Huhnera)

- 6-12 godz po stosunku, 1-2 dni przed owulacją, po 2-4 dniach abstynencji
Ocenia liczbę ruchliwych plemników

Test Kurzoka-Millera – test krzyżowy penetracji plemników in vitro

- Śluz kobiety i śluz krwi, nasienie partnera i nasienie dawcy
Porównanie ruchliwości plemników w obu próbach

Przyczyny niepłodności idiopatycznej:

- nieprawidłowości genetyczne komórek rozrodczych i zarodków,
- nieprawidłowości funkcjonalne komórek rozrodczych i zarodków,
- zaburzenia genetyczne partnerów niepodlegające detekcji na obecnym poziomie dostępnej rutynowo diagnostyki genetycznej,
- problemy z zapłodnieniem na poziomie komórkowym,
- zaburzenia funkcji oraz dyskretne anomalie anatomiczne jajowodów (pomimo zachowanej drożności) zaburzające transport komórek rozrodczych oraz zarodków,
- zaburzenia implantacji oraz nieprawidłowości immunologiczne

Niepłodność męska - diagnostyka

- Wywiad (wiek, wywiad rodzinny, zawód, choroby, operacje, palenie papierosów)
- Badanie ogólne (BMI!)
- Badanie nasienia
- Badania hormonalne: FSH, LH, testosteron, prolaktyna

Przyczyny niepłodności męskiej

- **Nieprawidłowa produkcja plemników**

hipergonadotropowy hipogonadyzm, zmiany anatomiczne: wnetrostwo, spodziectwo, żylaki powrózka nasiennego, przebyte infekcje: świnkowe zapalenie jąder, chlamydia, błędy w stosowaniu androgenów egzogennych, guz okolicy podwzgórzowo-przysadkowej.

- **Nieprawidłowa funkcja plemników**

Zapalenie narządów płciowych – najądrza, prostaty, nieprawidłowa reakcja akrosomalna.

- **Nieprawidłowy transport plemników**

niedrożność przewodów wyprowadzających nasienie
ejakulacja wsteczna 3-6%, brak ejakulacji 5-8%.

- **Leki**

onkologiczne, immunosupresyjne, kortykoidy, hipotensyjne, androgeny, p/padaczkowe.

Badanie nasienia WHO 2010

objętość	> 1.5ml
pH	7,2-8,0
Stężenie plemników	>15mln/ml
Całkowita ilość plemników	>39mln
Ruchliwość	>40%
Morfologia	>4% form prawidłowych
Żywotność	>58%
Leukocyty	<1mln/ml
MAR test	<50% pl. pozytywnych

pobrać nasienie po 2-7 dniach abstynencji seksualnej,
dostarczyć w szklanym, plastikowym pojemniku w temp 20-37st

Badanie nasienia

- **Azoospermia** – brak plemników w próbce,
- **Oligozoospermia** – zmniejszona liczba plemników
(zauważalny 5-krotny spadek płodności gdy $<13,5$ mln/ml, poważna oligozoospermia <5 mln/ml),
- **Astenozoospermia** (ruchliwe plemniki $<40\%$, poważna gdy ruchliwość $<32\%$),
- **Nekrozoospermia** (brak żywotności plemników w ejakulacie)
- **Teratozoospermia** (morfologicznie prawidłowe plemniki stanowią $<4\%$).

Leczenie niepłodności męskiej:

- IUI (odsetek ciąż uzależniony od jakości nasienia mężczyzny oraz od wieku kobiety i istniejących lub nieistniejących czynników kobiecej niepłodności),
- IVF, a zwłaszcza ICSI – obecnie metoda z wyboru u mężczyzn z oligoastenoteratozoospermia,
- zapłodnienie nasieniem dawcy (azoospermia).

Metody rozrodu wspomaganego medycznie (ART)

- Inseminacja (IUI)
- IVF (in vitro fertilisation)
- ICSI (intracytoplasmic sperm injection)
- FER (frozen embryo replacement)
- OD (oocyte donation)
- PGD (preimplantation genetic diagnosis)
- IVM (in vitro maturation)

Pozaustrojowe zapłodnienie jest metodą z wyboru u par z:

- nieodwracalnie uszkodzonymi jajowodami,
- brakiem jajowodów,
- umiarkowaną i zaawansowaną endometriozą III i IV stopnia,
- poważnym czynnikiem męskim: przy ciężkiej oligoasthenozoospermii lub azoospermii przy zachowanej spermatogenezie.

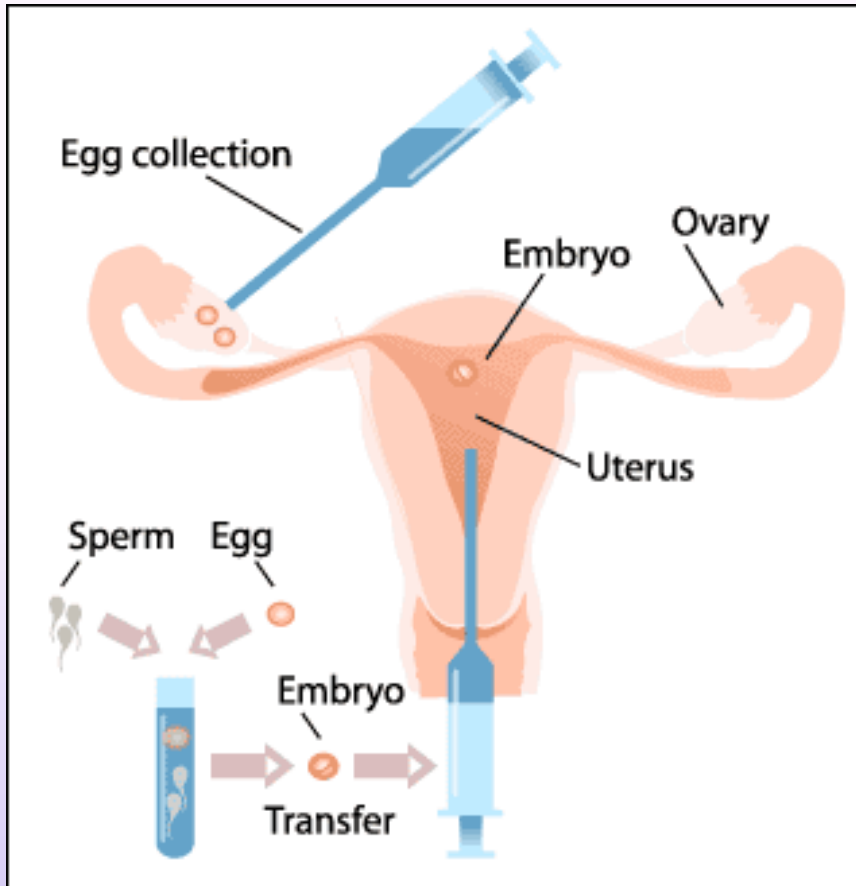
Wskazaniami do leczenia metodą pozaustrojowego zapłodnienia w kolejnym etapie postępowania są nieskuteczne leczenie zachowawcze lub operacyjne u par z:

- umiarkowanym czynnikiem męskim,
- endometriozą I i II stopnia,
- niepłodnością niewyjaśnionego pochodzenia,
- czynnikiem jajowodowym, zaburzeniami jajczkowania.

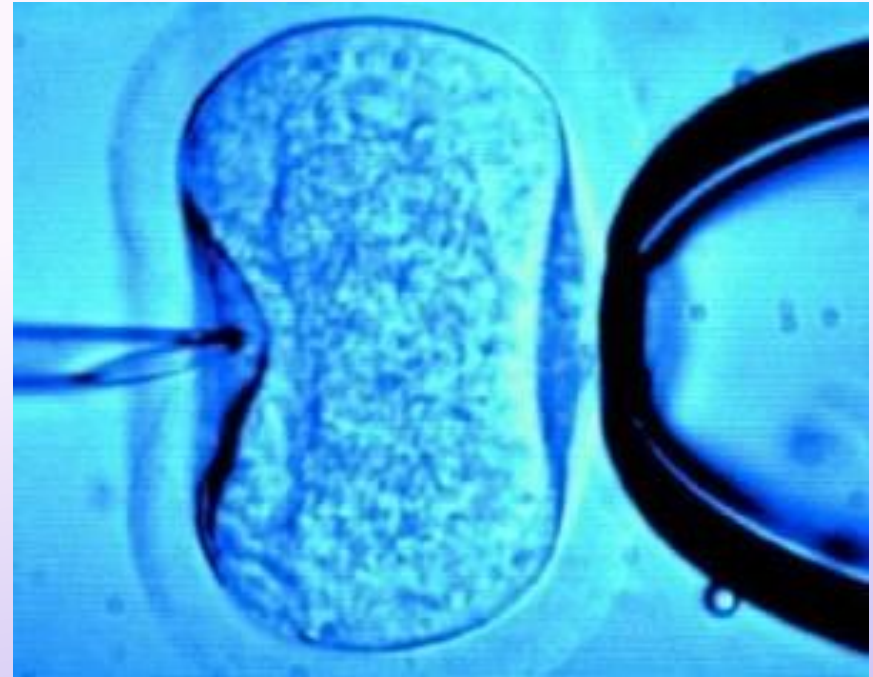
U płodnych par wskazaniem do pozaustrojowego zapłodnienia są:

- odroczone płodność ze wskazań lekarskich (oncofertility, postępujące niszczenie jajników, inne leczenie uszkadzające jajniki),
- nosicielstwo zmian genetycznych recesywnych przez obu partnerów powodujących ciężkie,
- nieodwracalne wady lub choroby u potomstwa,
- nosicielstwo chorób wirusowych u partnera

IVF i ICSI



Obraz ze strony: www.ivf.net.in



Obraz ze strony: www.ivfconnections.com

ICSI - wskazania

- Całkowita liczba plemników < 1mln
- Pochodzenie plemników z pobrania z:
 - z najądrza (MESA)
 - z biopsji chirurgicznej jądra (TESE)
 - z punkcji jądra (PESA lub TESA)
- Niepowodzenia IVF
- Brak zapłodnień w IVF
- Zaawansowana endometrioza
- Niepłodność immunologiczna

Czynniki o największym znaczeniu rokowniczym w procedurach ART

- Wiek matki,
- Rezerwa jajnikowa,
- Przeszłość reprodukcyjna,
- Wcześniejsze niepowodzenia IVF,
- Endometrioza,
- Palenie tytoniu.

Ryzyko związane z IVF:

- Ciąża ektopowa,
- Zespół hiperstymulacji jajników,
- Przebieg ciąży i potomstwo z IVF*:
 - wzrost odsetka wczesnych strat ciąż (dokładna i wczesna diagnostyka przy ART),
 - wzrost odsetka powikłań w ciąży (wyższy wiek matek, wyższe BMI matek w ART),
 - wzrost odsetka ciąż wielopłodowych i związanych z nim powikłań (bez większej częstości powikłań niż przy ciążach wielopłodowych poczętych naturalnie),
 - większy odsetek wad wrodzonych u dzieci – ryzyko ogólne 1,15 (związany z samym faktem niepłodności a nie zastosowaną metodą leczenia),
 - większe ryzyko nieprawidłowości chromosomalnych po zapłodnieniu techniką ICSI ze względu na wyjściowo nieprawidłowe parametry nasienia (późniejszy wzrost ryzyka niepłodności u potomka płci męskiej),
 - wzrost ryzyka zaburzeń epigenetycznych – imprintingu (zespół Angelmana, Pradera-Willego i Beckwith-Wiedermanna) – za mało danych.

* "Niepłodność i rozród wspomagany" pod red. J. Radwana i S. Wołczyńskiego

Optymalny styl życia obojga partnerów

- BMI <25 i >20
- Brak palenia lub zaprzestanie palenia
- Alkohol – mniej niż 4 drinki/tydz.
- Dawka kofeiny $<250\text{mg/dobę}$.



Dziękuję za uwagę !