

JU OPĆA BOLNICA
„PRIM.DR ABDULAH NAKAŠ“
ODJELJENJE ZA GINEKOLOGIJU I AKUŠERSTVO

INFERTILITET

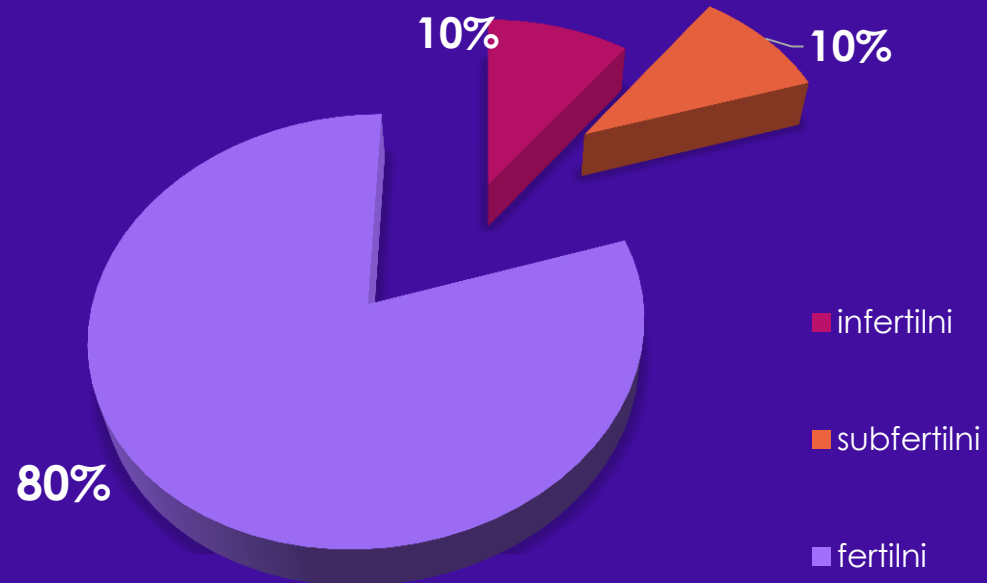
NINA BURINA, DR.MED.
SPECIJALIZANT GINEKOLOGIJE I AKUŠERSTVA

- ▶ DEFINICIJA NEPLODNOSTI
- ▶ MOGUĆI UZROCI
- ▶ EVALUACIJA I DIJAGNOSTIČKI POSTUPCI
- ▶ MOGUĆNOSTI LIJEČENJA

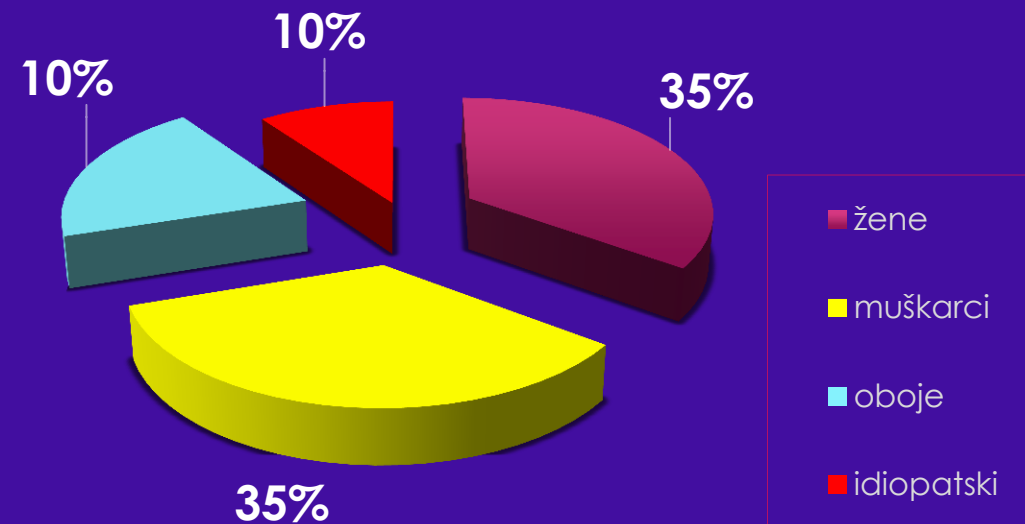
DEFINICIJA NEPLODNOСТИ

- ▶ Nemogućnost zanošenja u godini dana nezaštićenih spolnih odnosa (prosječno 2-3x/sedmično)

Učestalost



Uzroci neplodnosti



OSNOVNI POJMOVI

- ▶ FERTILITET: sposobnost razmnožavanja
- ▶ PRIMARNI INFERTILITET: nemogućnost ostvarenja trudnoće
- ▶ SEKUNDARNI INFERTILITET: uz prethodno ostvarenu trudnoću, bez obzira na ishod
- ▶ FEKUNDABILITET: vjerovatnoća uspješne trudnoće svakog mjeseca (konst. 0.22/mj)
- ▶ FEKUNDITET: vjerovatnoća uspješne trudnoće u jednom menstrualnom ciklusu (0.15-0.18/mj -> kumulativna stopa zanošenja 90%/god.)
- ▶ STERILITET: apsolutna nemogućnost zanošenja

Ukupan broj ostvarenih trudnoća

▶ SPONTANO

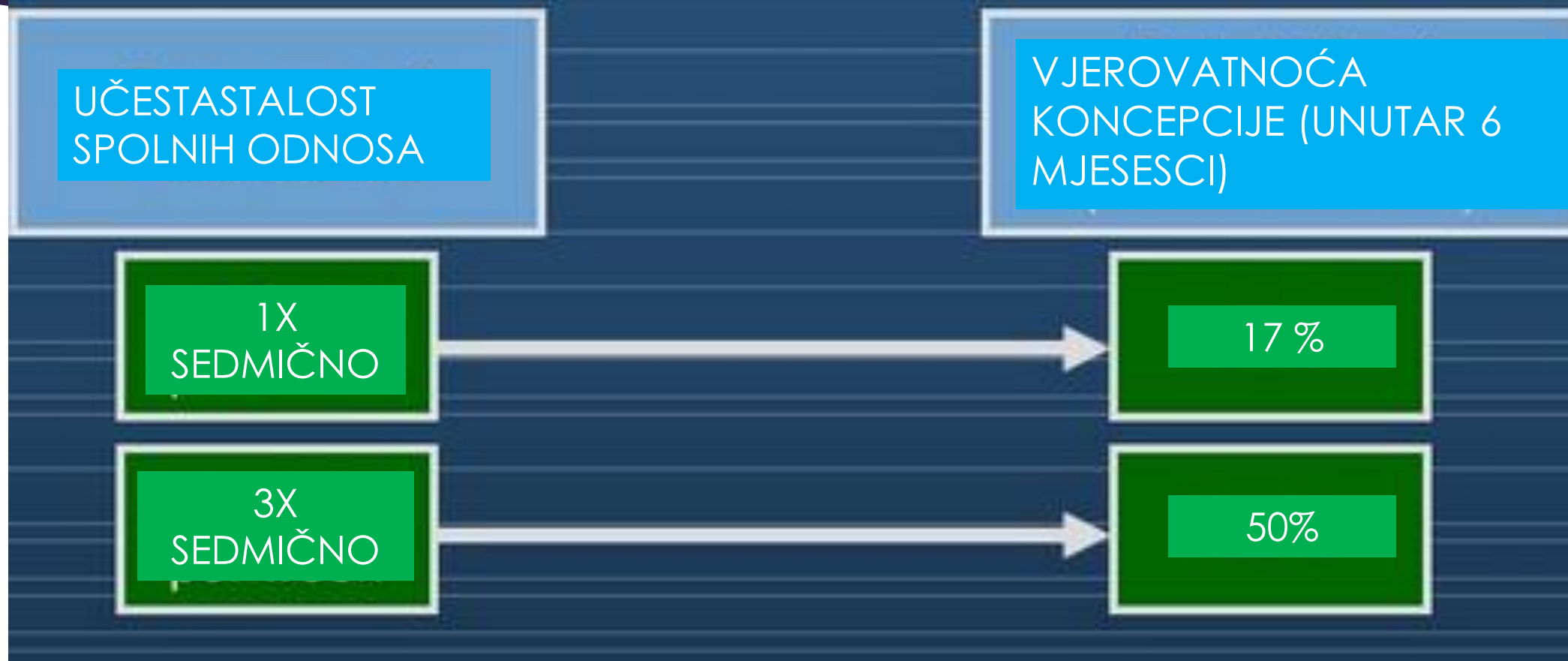
- ▶ 1.godina: 80% trudnoća
- ▶ 2. godina: 10%
- ▶ KUMULATIVNA STOPA ZANOŠENJA: 90%

▶ ASISTIRANA INSEMINACIJA

- ▶ 6 ciklusa: 50%
- ▶ 12 ciklusa: 25%
- ▶ KUMULATIVNA STOPA ZANOŠENJA: 75%

Faktori koji utiču na fertilitet

1) Frekvencija odnosa



Faktori koji utiču na fertilitet

2) *Tempiranje odnosa*

- ▶ Za maksimalnu šansu ostvarenja trudnoće
- ▶ Spermatozoidi preživljavaju 3 - 5 dana u genitalnom traktu žene
- ▶ Očekivani životni vijek neoplođene jajne stanice je oko 1 dan
- ▶ Sjeme treba biti dostupno u genitalnom traktu žene u vrijeme ovulacije ili neposredno prije nje

Reproduktivna uloga

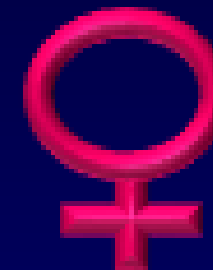
► Ključni događaji:

- 1) Ovulacija
- 2) Fertilizacija
- 3) Implantacija

Klinička podjela uzroka neplodnosti

- ▶ Neadekvatna proizvodnja i/ ili transport sjemena
- ▶ Neadekvatna proizvodnja jajne stanice
- ▶ Smetnje susreta gameta, transportu i implantaciji zigota (put oplodnje)
- ▶ Nerazjašnjena neplodnost

Uzroci neplodnosti žene



ŽENSKI REPRODUKTIVNI ORGANI

UZROCI	UČESTALOST
ANOVULACIJE	30-40 %
TUBARNI FAKTOR/ENDOMETRIOZA	30-40 %
OSTALI	10-15 %
IDIOPATSKI	10-15%

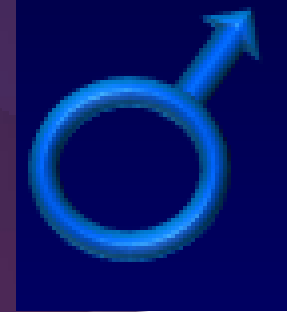


- ▶ Cervix: stenoze, mukus-sperma interakcija
- ▶ Uterus: kongenitalne ili stečene anomalije; endometralne ili miometralne
- ▶ Tube: kongenitalne ili stečene anomalije i oštećenja jajovoda
- ▶ Ovariji: anovulatorni ciklusi
- ▶ Peritoneum: infekcije, adhezije, adneksalne mase

DISFUNKCIJA OVULACIJE

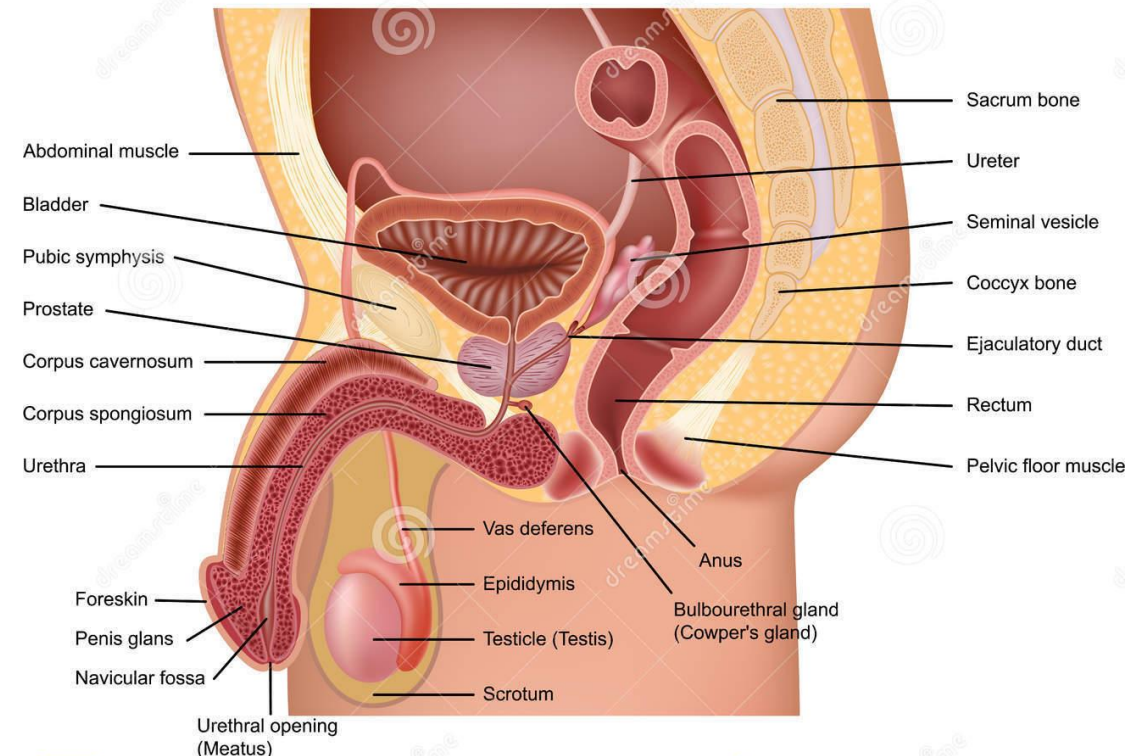
- ▶ Izmijenjena učestalost i dužina menstrualnih ciklusa
 - ▶ HIPOTALAMO-HIPOFIZNO ZATAJENJE: hipogonadotropni hipogonadizam
 - ▶ HIPOTALAMO-HIPOFIZNO-OVARIJALNA DISFUNKCIJA : predominantno PCOS
 - ▶ ZATAJENJE JAJNIKA
-
- ▶ Jedini siguran dokaz ovulacije je trudnoća!

Uzroci neplodnosti muškarca



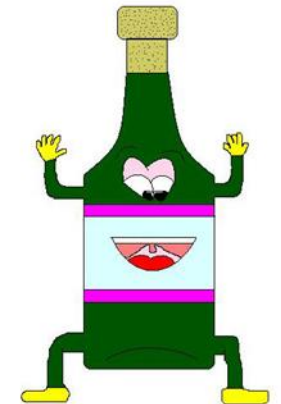
- ▶ **PRETESTIKULARNI:** kongenitalni ili stečeni poremećaj hipotalamo-hipofizne osovine
- ▶ **TESTIKULARNI:** genetski ili negenetski
- ▶ **POSTTESTIKULARNI:** kongenitalni ili stečeni poremećaji i oštećenja duktalnog sistema

MUŠKI REPRODUKTIVNI ORGANI



Uzroci kod oba partnera

- ▶ Faktori okoline ili radne sredine
- ▶ Toksični efekti droga ili pušenja
- ▶ Pretjerano vježbanje
- ▶ Pretilost ili pothranjenost
- ▶ Starost
- ▶ Psihološki faktori – seksualno ponašanje
- ▶ Imunološka inkompatibilnost (aglutinacija sperme)



Evaluacija

- ▶ Obavezno oba partnera
- ▶ Dijagnostički postupci od jednostavnijih prema složenijim
- ▶ Prema menstrualnom ciklusu žene
- ▶ Nakon 1 godine: žena <35 godina, bez značajnije anamneze
- ▶ Nakon 4-6 mjeseci: žena >36 godina ili pozitivna anamneze

VIZUALNA EVALUACIJA I
PREGLED ŽENE KAKO BISMO
ISKLUČILI:

ENDOKRINOPATIJE

KONGENITALNE ANOMALIJE

HIPOPLAZIJU UTERUSA

LEZIJE CERVIKSA

DISPAREUNIJU

VIZUALNA EVALUACIJA I
PREGLED MUŠKARCA KAKO
BISMO ISKLJUČILI:

HIPOGONADIZAM

TUMORE

CISTE EPIDIDIMISA

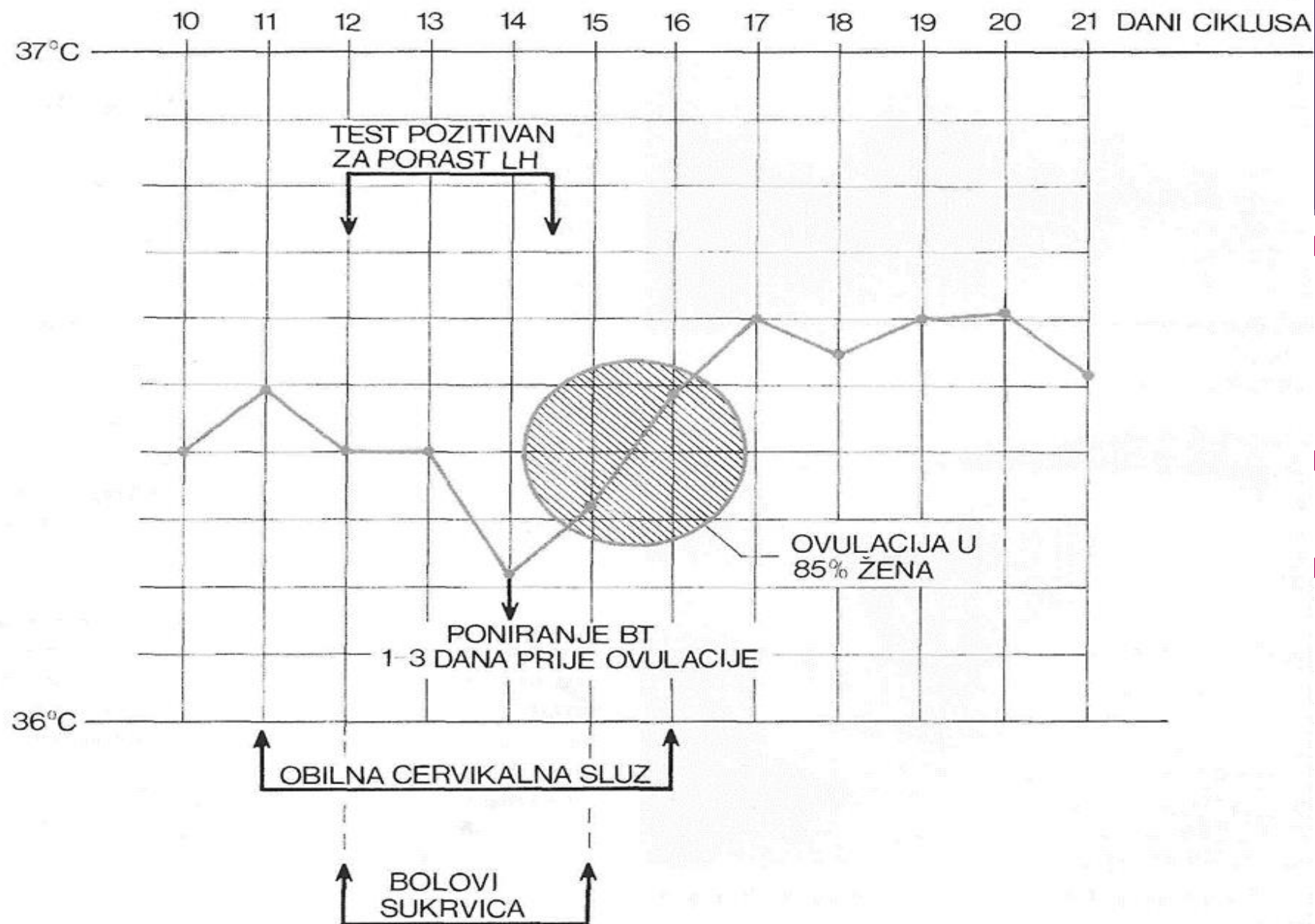
KRIPTORHIZAM

HIDROKELU

VARIKOKELU

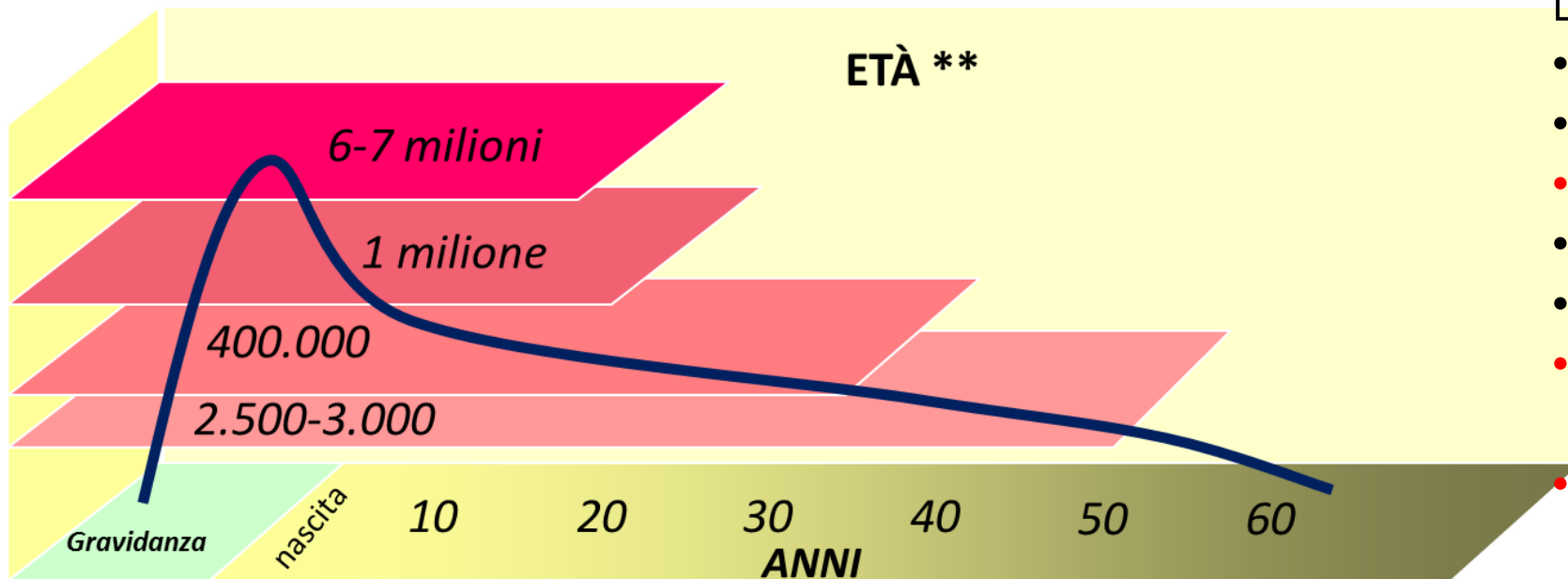
Dokaz ovulacije

- ▶ Urin test: konc. LH
- ▶ P4 konc. u krvi na 21./22. dan ciklusa: >4 ng/ml
- ▶ Serijsko UZV praćenje razvoja folikula i ovulacije
- ▶ Krilvulja bazalne tjelesne temperature
- ▶ Biopsija endometrija



- ▶ Bazalna temperatura i simptomi predovulacije
- ▶ Svako jutro prije ustajanja iz kreveta;
- ▶ porast temp. ukazuje na ovulaciju

Ovarijalna rezerva



Lab:

- FSH < 10 IU/ml
- E2 < 65 pg/ml
- **AMH:** 0.75-3.7 ng/ml
- AFC + vol.ov. >16
- Inhibin B > 45 pg/ml
- **Starost**
- **>35 god: CCCT**

Biološko starenje i starenje jajnika nisu uvijek istovremeni

Očekivani odgovor jajnika	AMH pmol/L	FSH IU/L
normalan – NR (8-12 oocita)	8-20	3-9
slab – LR (< 4 oocite)	4-7	10-13
vrlo slab / izostaje (1 ili 0 oocita)	< 4,0	≥ 14
prenaglašen – HR (> 20 oocita)	> 25	2-5 (LH>10)

Tablica 2. Određivanje rezerve jajnika i očekivani odgovor na stimulaciju ovulacije

Dinamičko testiranje ovarijalne rezerve

- ▶ >35 godina
- ▶ CCCT (Clomifen citrat challenge test):
- ▶ 3. dan MC bazalni nivo FSH i E2
- ▶ 100 mg CC p.o. od 5. do 9. dana MC
- ▶ 10. dan MC FSH > 10 -> NISKA STOPA ZANOŠENJA (smanjen fertilitet)

Analiza sjemena

- ▶ Volumen
- ▶ Broj spermatozoida
- ▶ Motilitet
- ▶ Morfologija
- ▶ Prisustvo infekcije
- ▶ UZORAK:
- ▶ Nakon 3, a max 5 dana apstinencije
- ▶ Unutar 30 min analiza
- ▶ Ponoviti za 3 mjeseca prije dg

Funkcionalni testovi: 1. test akrozomske reakcije, 2. kompjuterska procjena glave spermija, 3. procjena motiliteta, 4. hemizona-binding assay, 5. hamster penetration test, 6. human sperm-zona penetration assay

- više akademski nego praktični značaj

Cut-off vrijednosti osobina sjemena u konsektivno objavljenim vodičima SZO

Semen variable	1980	1987	1992	1999	2010 ¹
Volume (mL)	–	≥ 2.0	≥ 2.0	≥ 2.0	1.5
Concentration (10 ⁶ mL ⁻¹)	20–200	≥ 20	≥ 20	≥ 20	15
Total sperm number (10 ⁶ /ejaculate)	–	≥ 40	≥ 40	≥ 40	39
Motility (% motile)	≥ 60	≥ 50 (a + b) ²	≥ 50 (a + b)	≥ 50 (a + b)	40 (a + b + c)
Forward progression (for 1980 only)	≥ 2 ³	≥ 25 (a)	≥ 25 (a)	≥ 25 (a)	32 (a + b)
Morphology (% normal)	80.5 ⁴	≥ 50	≥ 30 ⁵	(14) ⁶	4
Viability/vitality (% live)	–	≥ 50	≥ 75	≥ 75	58
White blood cells (10 ⁶ mL ⁻¹)	< 4.7	< 1.0	< 1.0	< 1.0	< 1.0

¹Lower reference limit. Obtained from the lower fifth centile value. ²Grade a = rapid progressive motility (> 25 μm s⁻¹); Grade b = slow/sluggish progressive motility (5–25 μm s⁻¹); Grade c = no-progressive motility; Grade d = immotility; Normal = ≥ 50% motility (grades a + b) or ≥ 25% progressive motility (grade a) within 60 min of ejaculation. ³Forward progression on a scale of 0–3, in which 0 = no forward progression. ⁴Mean of a fertile population (range = 48%–98%); modified Bryan Leishman staining. ⁵Arbitrary value. ⁶No actual value given. Multicentre studies in progress refer to > 14% for *in vitro* fertilization (IVF).

EJAKULAT (2-6 ml)

- ▶ TESTIS (spermiji i tekućina iz rete testis) **5%** : spermiji, ABP, inhibin, transferin
- ▶ EPIDIDIMIS: karnitin, inozitol, proteini
- ▶ SEMINALNI MJEHURIĆI **40-80%** : fruktoza, prostaglandini, enzim koagulacije ejakulata (alkalna pH)
- ▶ PROSTATA **10-30%** : kisela fosfataza, limunska kis., cink, spermin
- ▶ BULBOURETRALNE I URETRALNE ŽLIJEZDE **2-5%** : mukoproteini, IgA

Nalaz

- ▶ HIPOSPERMIJA: smanjen volumen sjemena < 2ml po ejakulaciji
- ▶ HIPERSPERMIJA: povećan volumen sjemena > 8ml po ejakulaciji
- ▶ OLIGOSPERMIJA: koncentracija <20 miliona spermatozoida/ml
- ▶ AZOSPERMIJA: odsustvo spermatozoida
- ▶ ASTENOSPERMIJA: smanjen motilitet spermatozoida < 50%
- ▶ TERATOSPERMIJA: povećan broj morfološki abnormalnih spermatozoida

Dalje pretrage

– Laboratorijske Radiološke Hirurške

- ▶ Post-coital test
- ▶ Probni niskodozažni IVF postupak
- ▶ Mjerenje prolaktina
- ▶ Hormoni štitne žlijezde
- ▶ Inzulin i inzulinska rezistencija
- ▶ Screening: Chlamidia, Ca cerviksa, HIV, HBV, HCV, Rubella
- ▶ UZV, HSG, SIS, MRI, HSC, LPSC

LPSC i HSC

- ▶ Prohodnost jajovoda
 - ▶ Hidrosalpinks
 - ▶ Submukozni miom i polip endometrija
 - ▶ Endometriomi
 - ▶ Razvojne nenormalnosti maternice
- ▶ HSG vs. LPSC
 - ▶ HSG: žene bez + anamneze za bolest zdjelice
 - ▶ LPSC: žene sa + anamnezom

HSG



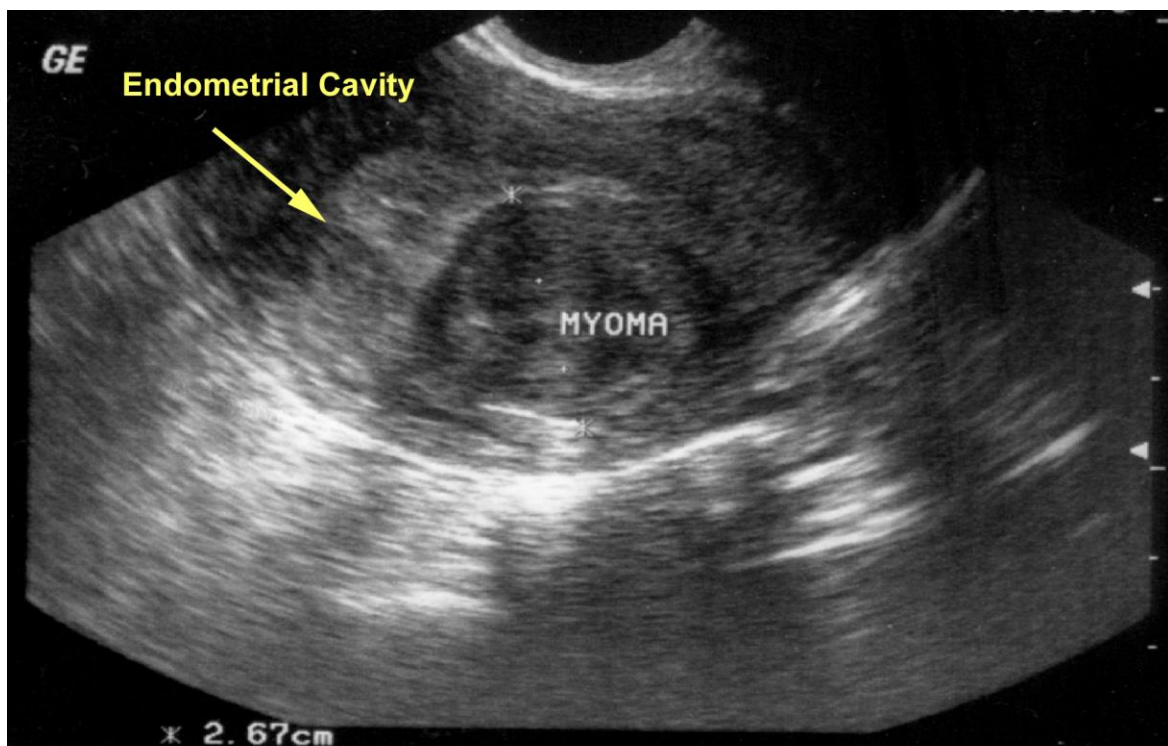
Normalan HSG nalaz sa obostranim prosipanjem



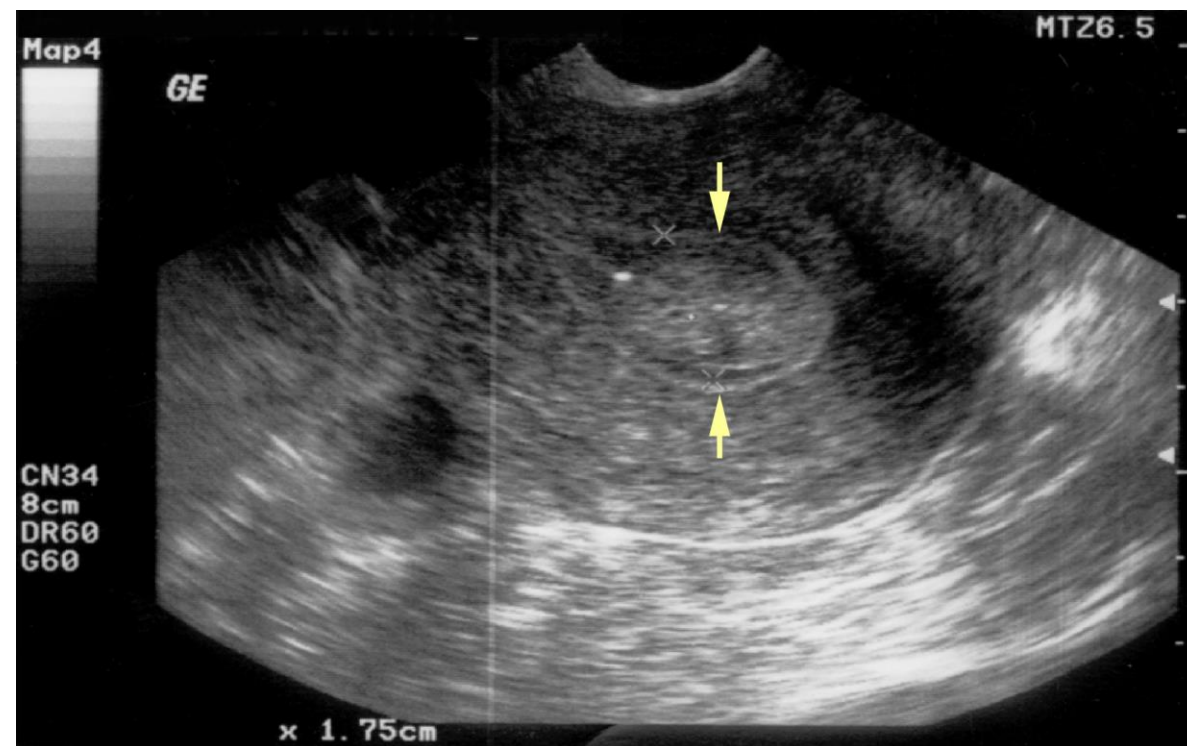
Bilateralna opstrukcija rogova

UZV

- ▶ Anovulacija, PCO i cista perzistirajućeg žutog tijela

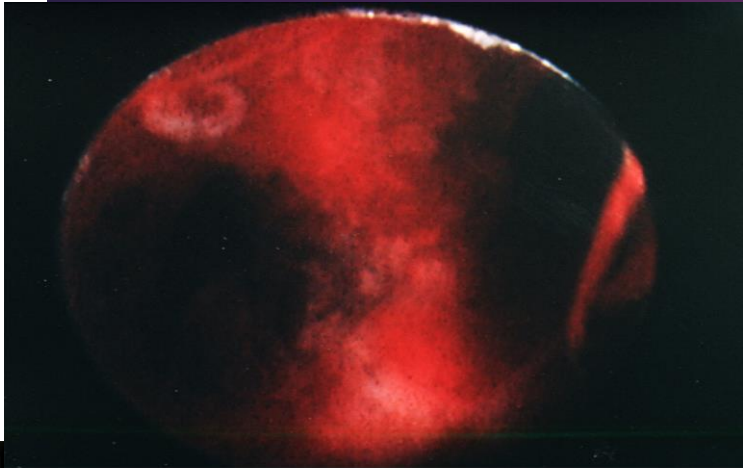


Submucous Myoma

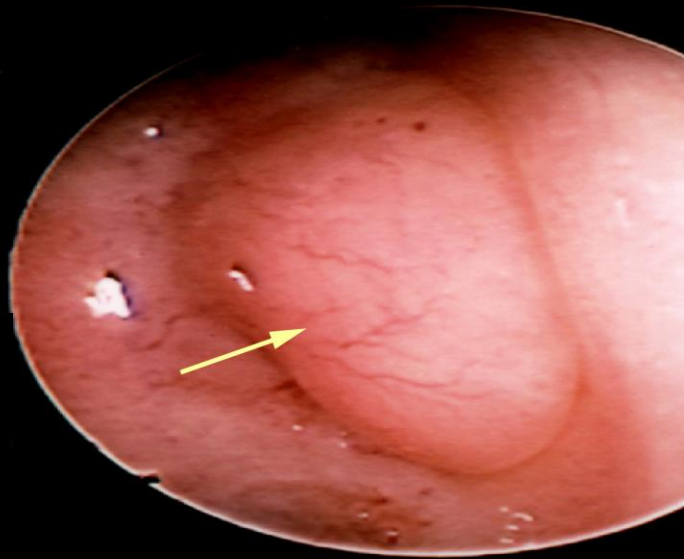


Endometrial polyp

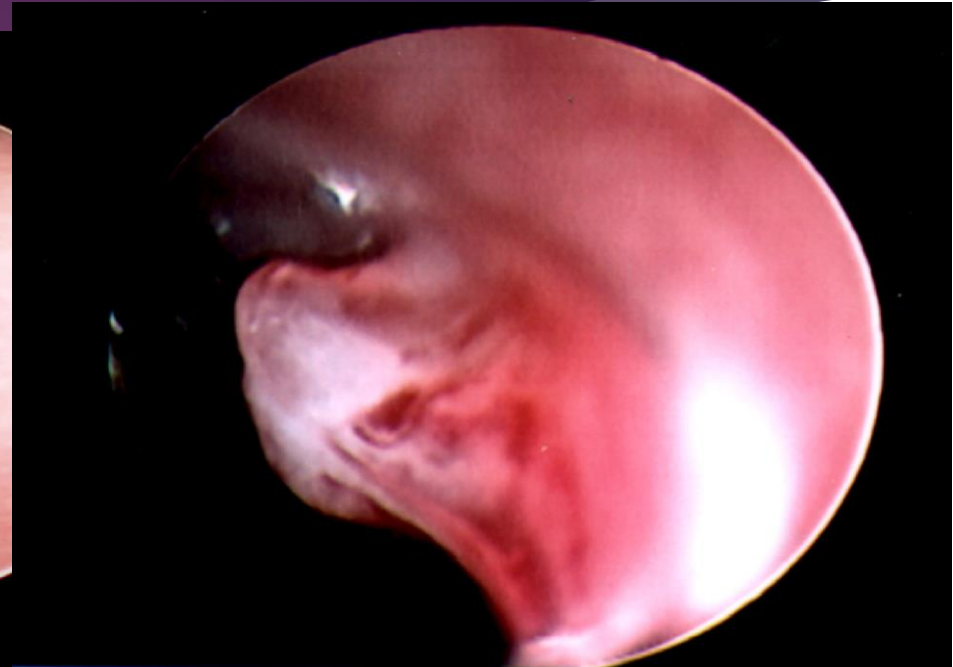
HSC



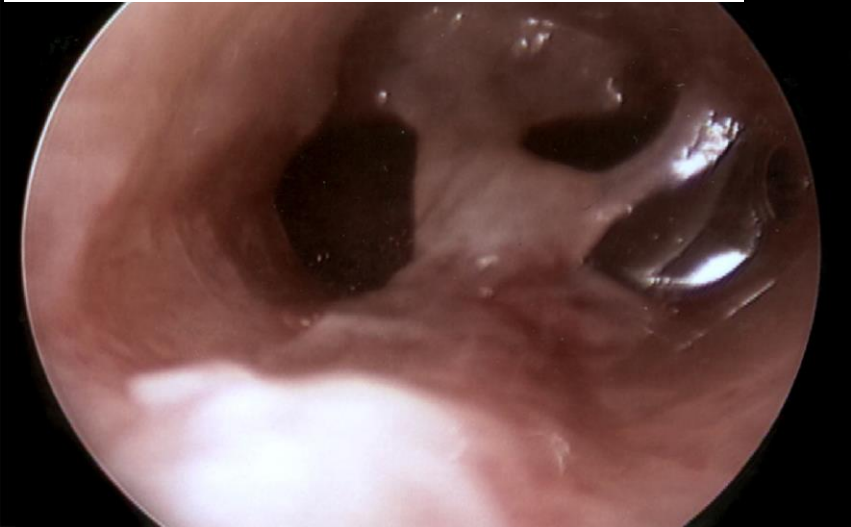
Uterine Septum



Hysteroscopy - Endometrial Polyp

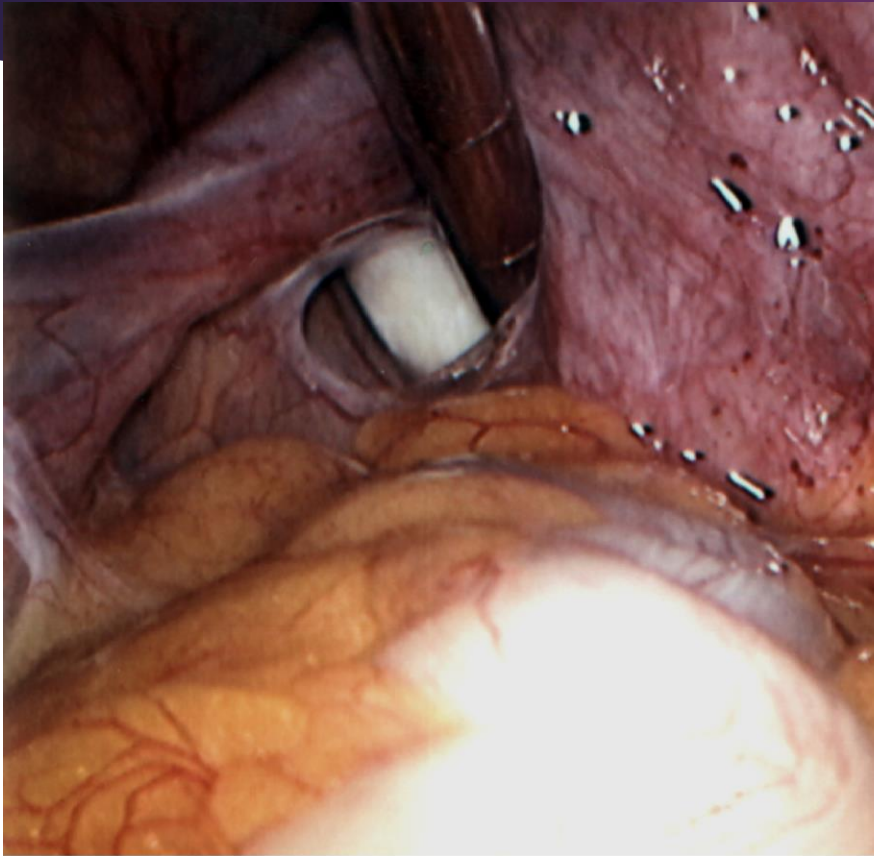


Hysteroscopy - Submucous Myoma



Hysteroscopy - Uterine Synechiae

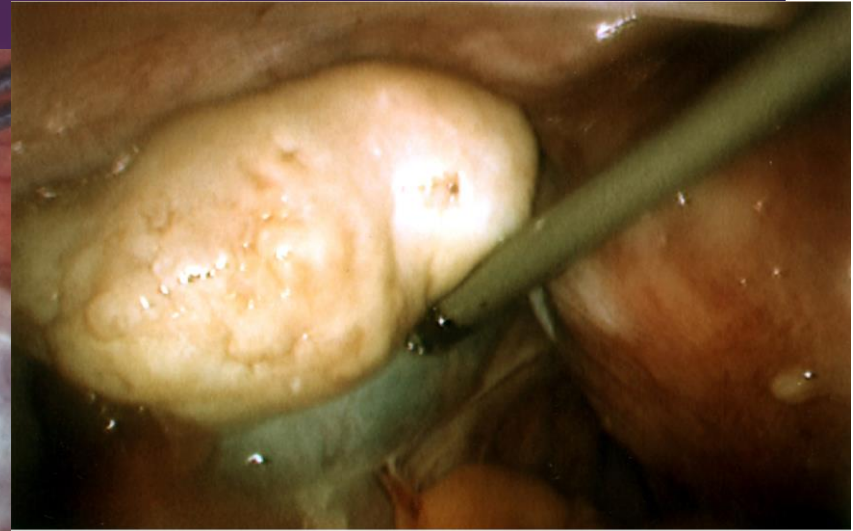
LPSC



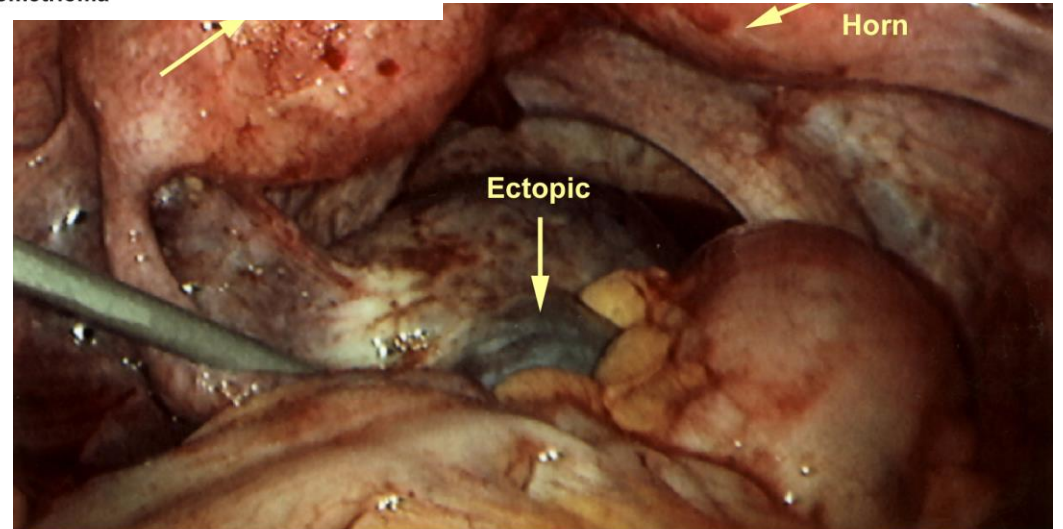
Frozen Pelvis



Endometrioma



Polycystic Ovary



Bicornuate Uterus - Ectopic Pregnancy

TRETMAN

- ▶ Medikamentozni
- ▶ Hirurški tretmani
- ▶ Tehnologije asistirane reprodukcije (ART) - In vitro fertilization (IVF)
 1. Gamete intrafallopian transfer (GIFT)
 2. Zygote intrafallopian transfer (ZIFT)
 3. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI)
 4. Intrauterine insemination (IUI)
 5. Sperm, oocyte, or embryo cryopreservation
- ▶ Alternativa:
 1. Donor oocyte, sperme ili embrija
 2. Surogat majka

Tretman za uzroke neplodnosti kod žene

UZROK	TERAPIJA
POREMEĆAJ OVULACIJE	LIJEKOVI ZA INDUKCIJU OVULACIJE
HIPERPROLAKTINEMIJA	LIJEKOVI KOJI SUPRIMIRAJU PROLAKTIN
STRUKTURNE ABNORMALNOSTI	OPERATIVNO LIJEČENJE
PROBLEM CERVICALNE SLUZI	INTRAUTERINA INSEMINACIJA
ENDOMETRIOZA	SUPSRESIVNA HORMONSKA ILI HIRURŠKA TERAPIJA

Indukcija ovulacije

- ▶ Stimulisan razvoj jednog ili više zrelih folikula:
 - A) INDUKCIJA – anovulacije
 - B) STIMULACIJA – priprema za IUI, IVF, ICSI

- ▶ Uspjeh ovisi o starosti žene, vrsti medikamenta, prisustvu drugih uzroka neplodnosti

LIJEK	OBLIK	PROIZVOD
CLOMIFEN CITRAT	Tbl	KLOMIFEN CLOMID, SEROPHEN
METFORMIN	Tbl	FORDEX, SIOFOR, GLUFORMIN
GONADOTROPINI	Inj	MENOPUR (hMG) REPRONEX PREGNYL (hCG) GONAL F (FSH) LUVERIS (LH)
GnRH i AGONISTI GnRH	Inj	FACTREL i LUTREPULS LUPRON, SYNAREL i ZOLADEX
GnRH ANTAGONISTI	Inj	ANTAGON i CETROTID
AGONISTI DOPAMINA	Tbl	BROMERGON (bromkriptin) PARLODEL DOSTINEX (kabergolin)

CLOMIFEN CITRAT

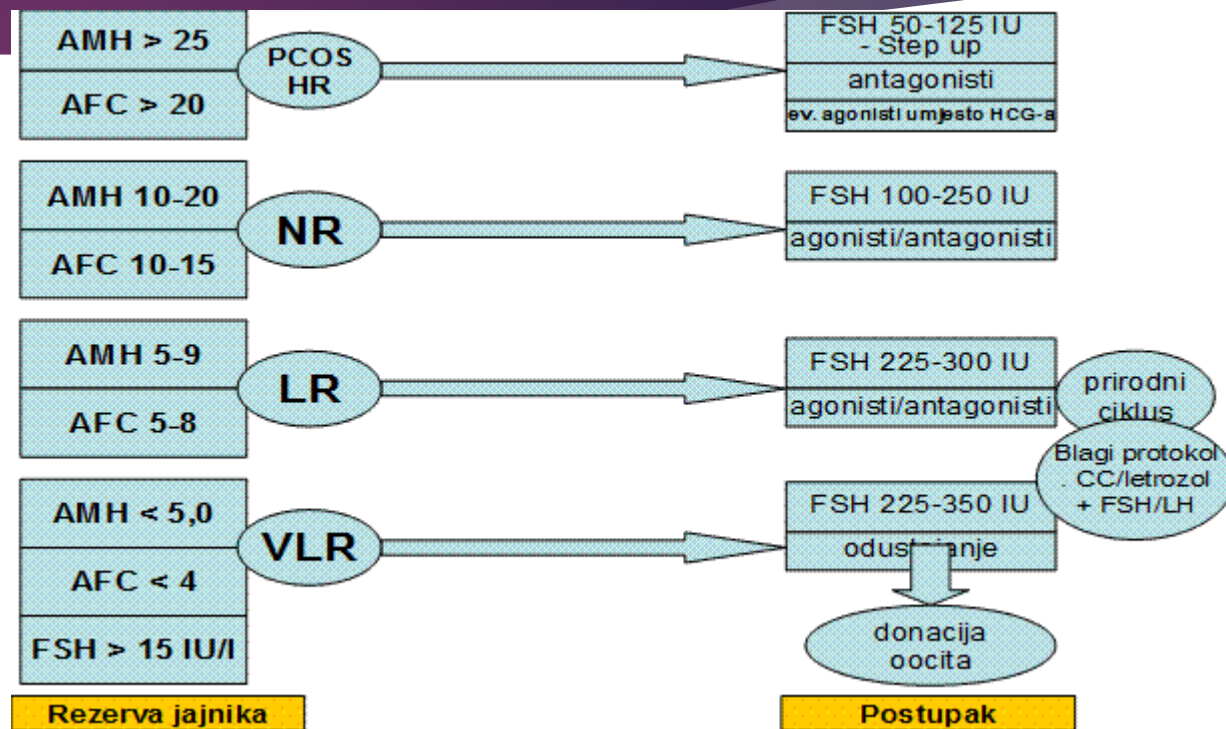
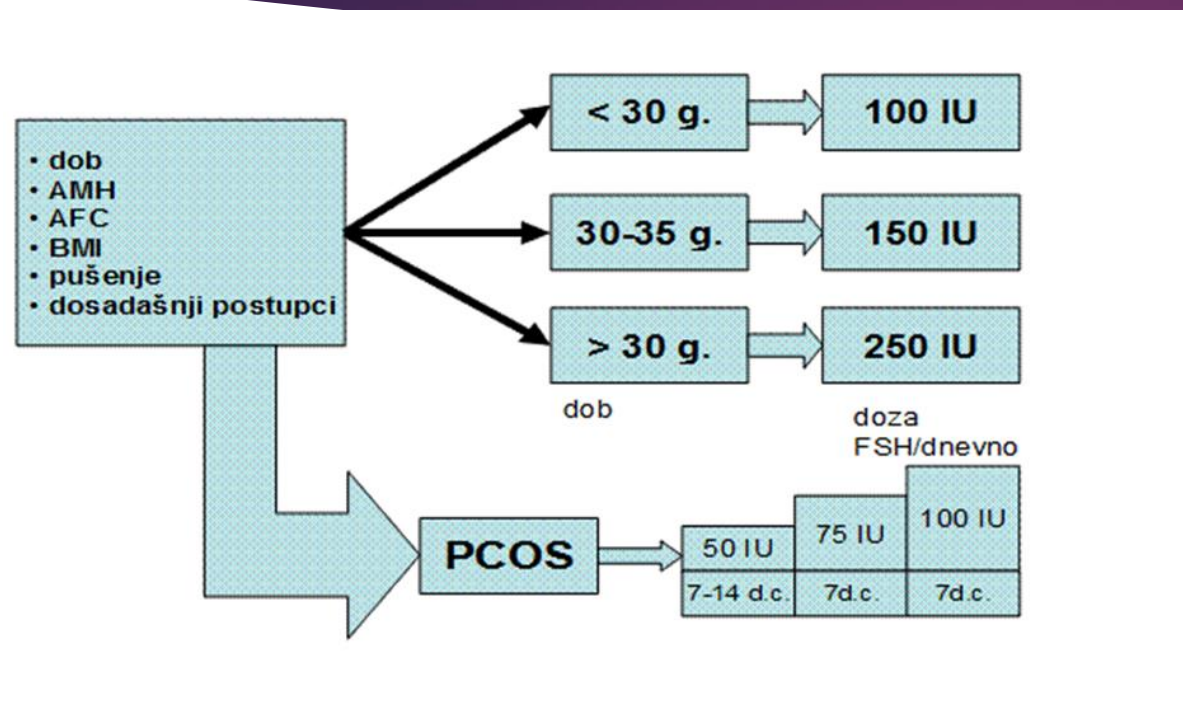
- ▶ Selektivni modulator estrogenih receptora (SERM)
 - ▶ Uredna struktura i konc. endogenih estrogena (progesteron test +)
 - ▶ 50-100 mg dnevno 5.-9., dana MC uz UZV praćenje
 - ▶ Ovulacija 6.-9. dana od posljednje doze
 - ▶ Folikuli 20-22 mm: + hCG 10 000 iu
 - ▶ U 5 MC 80% ovulacija i 33% trudnoća
 - ▶ Max 6 ciklusa
-
- ▶ Uz tempirani spolni odnos ili IUI

GONADOTROPINI

- a) FSH i LH zajedno
- b) I fazi više FSH; II više LH
- c) Niske doze FSH
 - ▶ Odrediti bazalni E2 3. dana MC
 - ▶ *Od 3. dana 7-12 dana 75-150 iu/d (max 450 iu FSH)*
 - ▶ UZV praćenje (>17 mm) i E2 konc (do 2000 pg/ml) : 10 000 iu hCG i u 34-36 h odnos
 - ▶ Stopa zanošenja 25%

- ▶ OPREZ: test na trudnoću može biti lažno pozitivan 10 dana nakon hCG

Individualna procjena doze

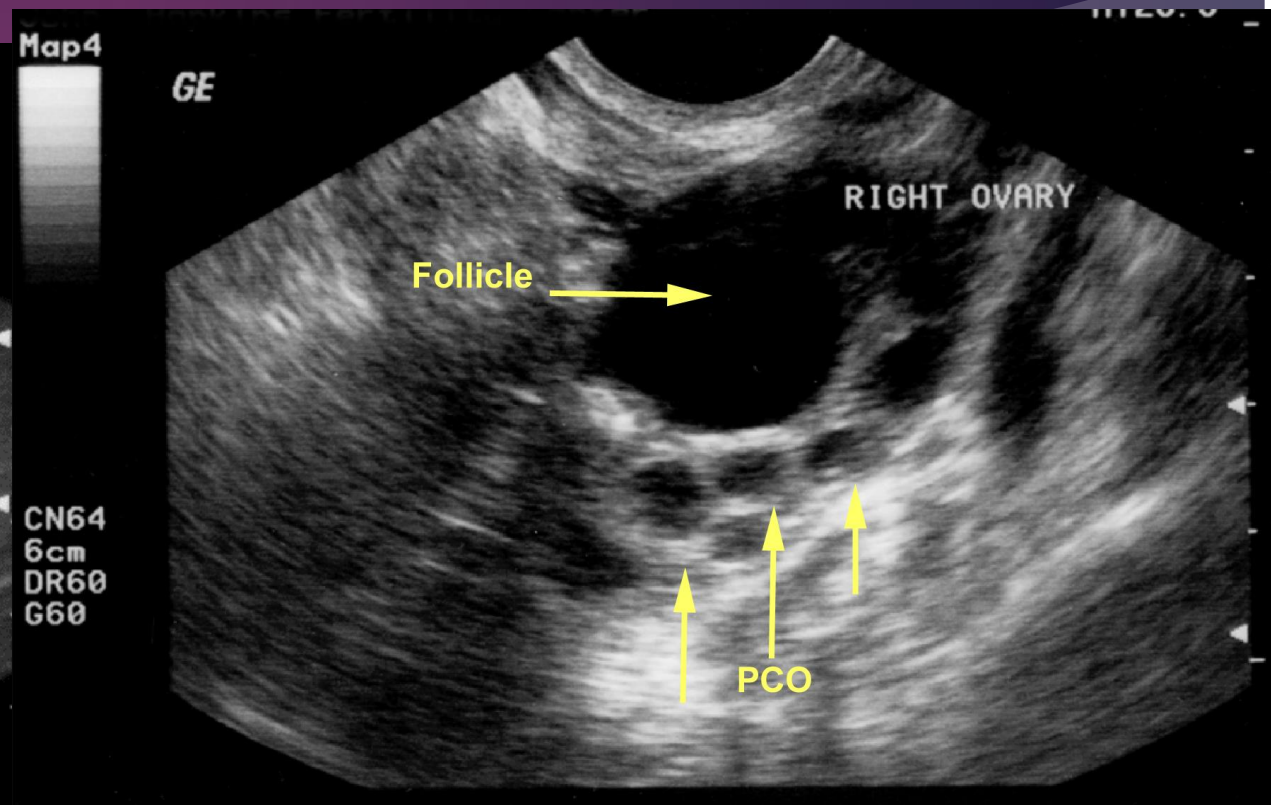


Na temelju utvrđene rezerve jajnika

Ovarian Hyperstimulation Syndrome



Multiple follicles during ovulation induction with human menopause gonadotropin



Preovulatory follicle in PCO ovary during Clomiphene Citrate ovulation induction

Sindrom hiperstimulacije jajnika

▶ Ozbiljna komplikacija indukcije ovulacije gonadotropinima

▶ 2-10%

▶ a) blaga (do 5 cm)

▶ b) srednje teška (5-10 cm)

▶ c) teška (>10 cm)

▶ KS: Oligurija/anurija

▶ Ascit

▶ Hidrotoraks

▶ Hemokoncentracija

▶ Elektrolitni disbalans

Povišen rizik:

- PCOS
- Brz porast E2 >2-4000 pg/ml
- > 35 folikula

Terapija:

- Mirovanje
- Albumini
- Plazma ekspanderi
- Uravnoteženje elektrolita i faktora koagulacije
- Diuretici
- Punkcija ascita

GnRH

- ▶ Hipotalamusni hipogonadotropni hipogonadizam
- ▶ Pulsatilno na 90 min po 10 µg GnRH
- ▶ Praćenje UZV i E2
- ▶ Po ciklusu 27%
- ▶ KSZ: 95%

Adjuvantna terapija

- ▶ LH, DHEA
- ▶ estradiol u fazi žutog tijela
- ▶ koterapija kortikosteroidima
- ▶ dodatno liječenje hormonom rasta
- ▶ koterapija heparinom i aspirinom.

▶ GRUPA I (BMI<19)

1. Korigovati težinu
2. Smanjiti vježbanje
3. GnRH ili gonadotropini

▶ GRUPA II (BMI>30)

1. Korigovati težinu
2. CC
3. Metformin
4. Kombinacija CC i metformin

▶ PCOS neosjetljiv na CC

1. LPSC driling
2. CC i metformin
3. Gonadotropini
4. Bez adjuvantne th(agonisti GnRH i GH)

Grupa III – Prijevremeno zatajenje jajnika

- ▶ Amenoreja < 40 godina
- ▶ FSH > 40 iu/ml
- ▶ Subfertilitet : 6-8% lifetime chance
- ▶ Problemi menopauze: HNL, blaže doze
- ▶ IVF: jajne stanice donora

LPSC

- ▶ Prox dio tube: odstranjenje okludiranog dijela i tubokornualna anastomoza (KSZ 45-55%)
 - ▶ Srednji i distal. dio tube:
 - a) Salpingoliza (40-80%)
 - b) Fimbrioplastika (30-70%)
 - c) Salpingostomija (20-25%)
 - d) Istmično-istmična anastomoza (55-75%)
- preporučena je preventivna antibiotska terapija doksiciklinom

Tretman uzroka neplodnosti kod muškarca

1. KONZERVATINO (gonadotropini, antiestrogeni, androgeni, bromokriptin, kinin pojačavajući lijekovi, kortikosteroidi, antibiotici)
2. HIRURŠKO (blokada epididimisa, varikokela, nemogućnost ejakulacije)
3. Intrauterina inseminacija (sa pacijentovom ili donor spermom)
4. ART procedure (IVF, GIFT, ICSI – Intracytoplasmic Sperm Injection)

Konsultacija specijaliste androloga

Intrauterina inseminacija

- ▶ Sperma se ispere, koncentrira i injektira direktno u materišće
- ▶ Povećava broj spermatozoida u jajovodima
- ▶ NE u slučaju okluzije jajovoda, slabog kvaliteta jajne stanice, zatajenja jajnika ili teškog faktora muške neplodnosti
- ▶ Najuspješnije udruženo sa indukcijom ovulacije (uspjeh 5-20% po ciklusu)

Kriteriji za primarni IVF

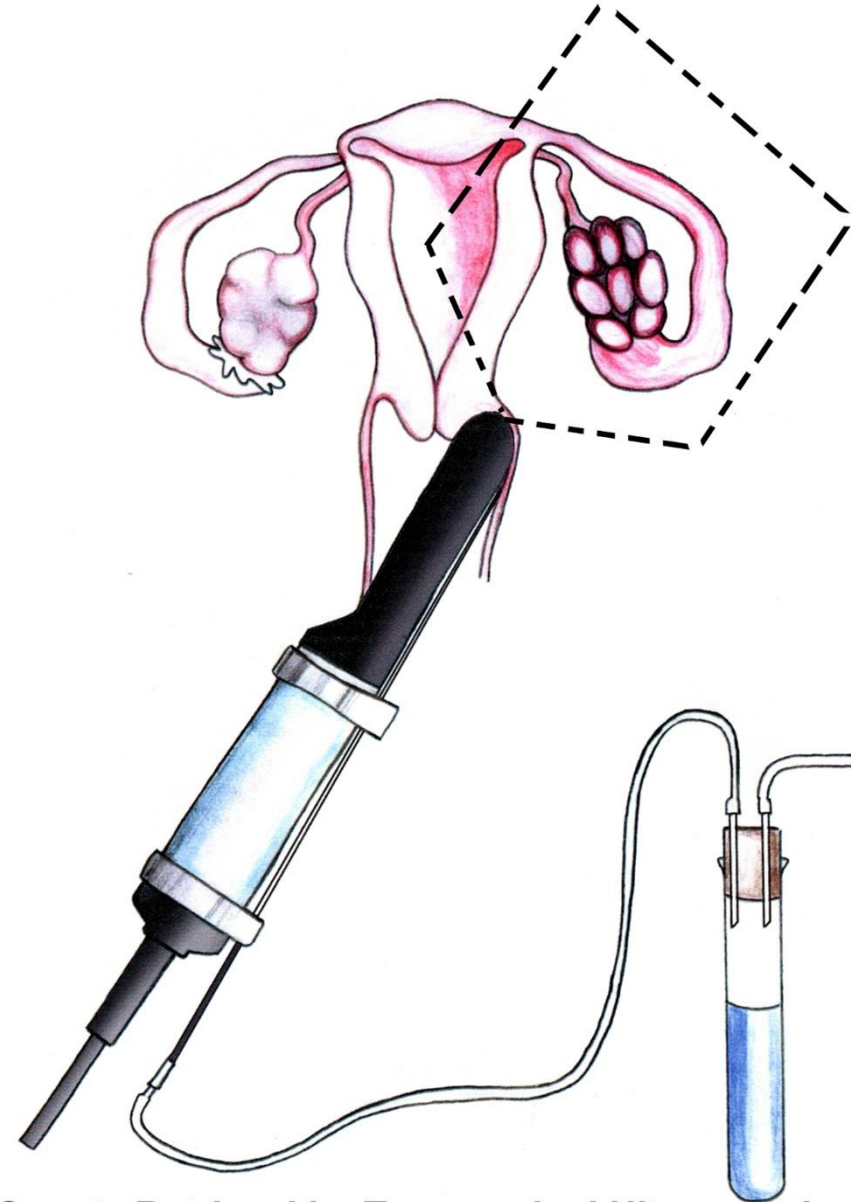
- ▶ >35 godina
- ▶ dugotrajna neplodnost
- ▶ teže oštećenje jajovoda
- ▶ nemogućnost zanošenja nakon 1 god od op zahvata
- ▶ opetovane EU

ART (Assisted Reproductive Technology)

- ▶ Metoda koncepcije bez koitusa
- ▶ Uključuje sve oblike tretmana sa manipulacijom i sa jajnom stanicom i sa spermatozoidom



Oocyte Aspiration by Laparoscopy



Oocyte Retrieval by Transvaginal Ultrasound

IVF (In vitro fertilization)

1. Aspiracija folikula
 2. Fertilizacija
 3. Embrotransfer
- ▶ Prije procedure se koriste lijekovi za stimulaciju ovulacije kako bi se dobilo nekoliko jajnih stanica i povećala šansa za uspješnu fertilizaciju
 - ▶ Uspjeh oko 20% po jajnoj stanici

GIFT (Gamete Intrafallopian Transfer)

- ▶ Uključuje: stimulaciju jajnika, preuzimanje jajne stanice, postavljanje mixture sperme i jajnih stanica direktno u jajovod žene
- ▶ Ne omogućava vizualnu konfirmaciju fertilizacije
- ▶ Uspješnost je oko 28% po jajnoj stanici

ZIFT (Zygote Intrafallopian Transfer)

- ▶ Poznat i kao tubalni embrio transfer, varijacija je IVFa
- ▶ Fertilizacija se odvija u lab posudici
- ▶ Oplodeno jaje se postavlja direktno u jajovod
- ▶ Uspješnost oko 29% po jajetu

ICSI (Intracytoplasmic Sperm Injection)

- ▶ Injekcija jednog spermatozoida u jajnu stanicu
- ▶ Prethodno se žena tretira lijekovima za proizvodnju multiplih jajnih stanica
- ▶ Samo aktivni neoštećeni spermatozoidi se odabiraju za injekciju
- ▶ Jajne stanice se posmatraju za potvrdu fertilizacije (uspjeh fertilizacije oko 65%)
- ▶ Implantacija u materiče se obavlja unutar 72h od ICSI
- ▶ Uspješnost 15-35% po jajnos stanici

Zaključak

- ▶ Važan medicinski i socijalni problem
- ▶ Jednaka zastupljenost faktora žene i muškarca
- ▶ Ključna je procjena oba partnera
- ▶ Terapeutski pristup ovisi o uzroku infertiliteta (od lijekova za indukciju ovulacije, preko hirurških zahvata do ARTa)