

Slovensko društvo za reproduktivno medicino
Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana
Katedra za ginekologijo in porodništvo, Medicinska fakulteta Univerze v
Ljubljani

IV. spominski sestanek
akad. prof. dr. Lidiје Andolšek-Jeras

SODOBNE OBLIKE ZDRAVLJENJA NEPLODNOSTI

ZBORNIK

Ljubljana, 30. november 2007

IV. spominski sestanek akad. prof. dr. Lidije Andolšek-Jeras
SODOBNE OBLIKE ZDRAVLJENJA NEPLODNOSTI

Ljubljana, 30. november 2007

Urednici:	Eda Vrtačnik Bokal, Nina Jančar
Lektorica:	Mojca Pirc
Oblikovanje	Tiskarna Oman, Kranj
Izdajatelj	Slovensko društvo za reproduktivno medicino
Tisk	Tiskarna Oman, Kranj
Število izvodov	250

Strokovni odbor: Tomaž Tomažević, Veljko Vlasisavljevič, Eda Vrtačnik Bokal, Sašo Drobnič, Vida Gavrić-Lovrec, Ksenija Geršak, Vislava Globevnik Velikonja, Borut Kovačič, Vilma Kovač, Helena Meden-Vrtovec, Bojana Pinter, Barbara Požlep, Milan Reljič, Primož Reš, Martina Ribič-Pucelj, Irma Virant-Klun, Andrej Vogler, Branko Zorn

Organizacijski odbor: Bojana Pinter, Andrej Vogler, Nataša Petkovšek, Mija Blaganje, Petra Eržen Vrlič, Vesna Fabjan Vodusek, Suzana Glavan, Nina Jančar, Damjana Koželj, Barbara Požlep, Mojca Pirc, Sabina Senčar, Jelka Simončič, Lili Steblovnik, Vesna Šalamun, Andreja Trojner Bregar, Ivan Verdenik, Sabina Verem

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

618.177(063)
618.177-089.888.11(063)

ISBN 978-961-91000-9-7



SPOMINSKI sestanek akad. prof. dr. Lidije Andolšek-Jeras (4 ; 2007; Ljubljana)
Sodobne oblike zdravljenja neplodnosti : zbornik / IV. spominski
sestanek akad. prof. dr. Lidije Andolšek-Jeras, Ljubljana, 30.
november 2007 ; [urednici Eda Vrtačnik Bokal, Nina Jančar]. -
Ljubljana : Slovensko društvo za reproduktivno medicino, 2007

ISBN 978-961-91000-9-7
1. Gl. stv. nasl. 2. Vrtačnik-Bokal, Eda
236319488

VSEBINA

PREDAVANJA

I. Ugotavljanje vzrokov neplodnosti

Andrej Vogler: <i>Obravnava neplodnega para</i>	10
Eda Vrtačnik Bokal: <i>Slikovne metode v diagnostiki neplodnosti</i>	15
Branko Zorn: <i>Diagnostika moške neplodnosti</i>	20
Helena Meden-Vrtovec: <i>Diagnostika hormonskih vzrokov neplodnosti</i>	24
Milan Reljič: <i>Endoskopska diagnostika neplodnosti</i>	29
Ksenija Geršak: <i>Genetska diagnostika neplodnosti</i>	33

II. Kirurško in medikamentno zdravljenje neplodnosti

Veljko Vlasisavljevič: <i>Zdravljenje tubarne neplodnosti</i>	40
Martina Ribič-Pucelj: <i>Kirurško zdravljenje endometrioze pri neplodnosti</i>	45
Tomaž Tomažević: <i>Uterini dejavnik in zdravljenje neplodnosti</i>	52
Vilma Kovač: <i>Zdravljenje neplodnosti pri ženskah s sindromom policističnih jajčnikov</i>	59

III. Oplopitev z biomedicinsko pomočjo (OBMP)

Vida Gavrić-Lovrec: <i>Idiopatska neplodnost</i>	66
Barbara Požlep: <i>Spodbujanje jajčnikov</i>	70
Sašo Drobnič: <i>Različne metode OBMP</i>	74

Primož Reš, Čedomir Joksimović, Žan Reš,
Uršula Reš Muravec: ***Moška neplodnost in OBMP*** 79

Borut Kovačič: ***Različne laboratorijske metode OBMP*** 84

Irma Virant-Klun, Tomaž Tomažević,
Liljana Bačer Kermavner, Jožica Mivšek,
Brigita Valentinčič-Gruden, Jerneja Kmecl,
Eda Vrtačnik Bokal, Helena Meden-Vrtovec:
Zamrzovanje in shranjevanje spolnih celic in zarodkov. 88

Bojana Pinter, Liljana Bačer Kermavner:
OBMP z darovanimi spolnimi celicami 96

Vislava Globevnik Velikonja: ***Psihološko svetovanje
ob neplodnosti*** 102

Posterji

Boštjan Lovšin: ***Ultrazvočna kontrastna
histerosalpingografija v diagnostiki
tubarnega vzroka neplodnosti*** 110

Uršula Salobir Gajšek, Ljiljana Pavičević,
Nataša Brus, Andrej Drozg, Lučka Kostanjšek:
***Uspešno zdravljenje neplodnosti in vodenje
nosečnosti pri bolnici s policističnimi jajčniki,
peritonealno endometrioza in IgA glomerulonefritisom***. 112

AVTORJI PRISPEVKOV

- Liljana **Bačer Kermavner**, univ. dipl. biol., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Klinični oddelek za reprodukcijo
- Nataša **Brus**, dr. med., specialistka ginekologije in porodništva, Splošna bolnišnica Celje, Ginekološko porodniški oddelek
- Sašo **Drobnič**, dr. med., specialist ginekologije in porodništva, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Klinični oddelek za reprodukcijo
- Andrej **Drozg**, dr. med., specialist internist, Splošna bolnišnica Celje, Oddelek za ledvične bolezni s centrom za dializo
- Asist. dr. Vida **Gavrić Lovrec**, dr. med., specialistka ginekologije in porodništva, Univerzitetni klinični center Maribor, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Oddelek za reproduktivno medicino in ginekološko endokrinologijo
- Prof. dr. Ksenija **Geršak**, dr. med., svetnica, specialistka ginekologije in porodništva, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Služba za medicinsko genetiko
- Doc. dr. Vislava **Globevnik Velikonja**, univ. dipl. psih., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Klinični oddelek za perinatologijo
- Mag. Čedomir **Joksimović**, dr. vet. med., Center za oploditev z biomedicinsko pomočjo Postojna, Zdravstveni zavod Dravljje
- Jerneja **Kmecl**, univ. dipl. biol., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Klinični oddelek za reprodukcijo
- Asist. Vilma **Kovač**, dr. med., specialistka ginekologije in porodništva, Univerzitetni klinični center Maribor, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Oddelek za reproduktivno medicino in ginekološko endokrinologijo
- Doc. dr. Borut **Kovačič**, univ. dipl. biol., Univerzitetni klinični center Maribor, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Oddelek za reproduktivno medicino in ginekološko endokrinologijo
- Lučka **Kostanjšek**, dr. med., specialistka internistka, Splošna bolnišnica Celje, Oddelek za sistemske in presnovne bolezni

- Mag. Boštjan **Lovšin**, dr. med., specialist ginekologije in porodništva, Splošna bolnišnica Izola, Ginekološko porodniški oddelek
- Prof. dr. Helena **Meden-Vrtovec**, dr. med., višja svetnica, specialistka ginekologije in porodništva, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Klinični oddelek za reprodukcijo
- Jožica **Mivšek**, lab. tehnik, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Klinični oddelek za reprodukcijo
- Ljiljana **Pavičević**, dr. med., specialistka ginekologije in porodništva, Splošna bolnišnica Celje, Ginekološko porodniški oddelek
- Doc. dr. Bojana **Pinter**, dr. med., specialistka ginekologije in porodništva, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Klinični oddelek za reprodukcijo
- Asist. dr. Barbara **Požlep**, dr. med., specialistka ginekologije in porodništva, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Klinični oddelek za reprodukcijo
- Doc. dr. Milan **Reljič**, dr. med., specialist ginekologije in porodništva, Univerzitetni klinični center Maribor, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Oddelek za reproduktivno medicino in ginekološko endokrinologijo
- Prim. mag. Primož **Reš**, dr. med., specialist ginekologije in porodništva, Center za oploditev z biomedicinsko pomočjo Postojna, Zdravstveni zavod Dravljje
- Žan **Reš**, dr. vet. med., Center za oploditev z biomedicinsko pomočjo Postojna, Zdravstveni zavod Dravljje
- Mag. Uršula **Reš Muravec**, dr. med., specialistka ginekologije in porodništva, Center za oploditev z biomedicinsko pomočjo Postojna, Zdravstveni zavod Dravljje
- Doc. dr. Martina **Ribič-Pucelj**, dr. med., specialistka ginekologije in porodništva, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Klinični oddelek za reprodukcijo
- Uršula Salobir **Gajšek**, dr. med., specialistka ginekologije in porodništva, Splošna bolnišnica Celje, Ginekološko porodniški oddelek
- Prof. dr. Tomaž **Tomažević**, dr. med., specialist ginekologije in porodništva, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Klinični oddelek za reprodukcijo

- Brigita **Valentinčič-Gruden**, univ. dipl. biol., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Klinični oddelek za reprodukcijo
- Doc. dr. Irma **Virant-Klun**, univ. dipl. biol., svetnica, specialistka klinične embriologije, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Klinični oddelek za reprodukcijo
- Prof. dr. Veljko **Vlaisavljevič**, dr. med., višji svetnik, specialist ginekologije in porodništva, Univerzitetni klinični center Maribor, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Oddelek za reproduktivno medicino in ginekološko endokrinologijo
- Doc. dr. Andrej **Vogler**, dr. med., specialist ginekologije in porodništva, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Klinični oddelek za reprodukcijo
- Prof. dr. Eda **Vrtačnik Bokal**, dr. med., specialistka ginekologije in porodništva, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Klinični oddelek za reprodukcijo
- Doc. dr. Branko **Zorn**, dr. med., specialist ginekologije in porodništva, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Klinični oddelek za reprodukcijo

I. Ugotavljanje vzrokov neplodnosti

OBRAVNAVA NEPLODNEGA PARA

Andrej Vogler

Uvod

Najpogostejša definicija neplodnosti je odsotnost zanositve po 12 mesecih rednih, nezaščitene spolnih odnosov. Neplodnost je problem, ki prizadene približno 50 do 80 milijonov ljudi na svetu. Natančnih podatkov o prevalenci neplodnosti ni, vendar ocenjujemo, da je v Sloveniji približno 8 do 10 % parov v reproduktivnem obdobju življenja neplodnih. Prevalenca neplodnosti se v zadnjih 50 letih ni bistveno spremenila, precejšnje spremembe pa opazamo v zadnjih 15 letih v etiologiji in višji starosti neplodnih parov.

Dobro poznavanje možnih vzrokov neplodnosti je ključnega pomena za pravilno izbiro diagnostičnih postopkov in poznejše zdravljenje neplodnosti. Edino pravo zdravljenje neplodnosti je vzročno zdravljenje, ki je možno pri približno dveh tretjinah neplodnih parov in omogoča prizadetemu paru zanositev po naravni poti.

Etiologija neplodnosti

Vzroki za neplodnost so dokaj enakomerno porazdeljeni med ženske in moške. V tabeli 1 so prikazani najpogostejši vzroki neplodnosti.

Tabela 1. Vzroki neplodnosti.

Vzrok	Par	Ženske
Moški	35%	--
Endometrioza	25%	35%
Tubarni	20%	30%
Ovarijski	15%	25%
Ostali	5%	10%

Diagnostični postopki pri neplodnem paru

Z diagnostičnimi postopki za ugotavljanje morebitnih vzrokov neplodnosti pričnemo takoj, ko par poišče pomoč. Če je ženska starejša od 35 let, priporočamo diagnostično obravnavo že po 6 mesecih rednih, nezaščitene spolnih odnosov, sicer pa v skladu z definicijo neplodnosti. Zaželeno je, da na prvi pregled oziroma posvet prideta oba partnerja, vendar moramo zagotoviti pogovor tudi z vsakim partnerjem posebej, ker lahko izvemo za klinično pomembne podatke, ki jih morda eden od partnerjev ne želi razkriti v prisotnosti drugega.

Med prvim obiskom para pridobimo osnovne anamnestične podatke obeh partnerjev: starost, trajanje neplodnosti, morebitne predhodne nosečnosti, operativni posegi, poklicna anamneza, razvade, jemanje zdravil, pogostnost spolnih odnosov in morebitne težave pri le-teh, podrobna anamneza menstruacijskega ciklusa.

Diagnostični postopki pri ženski

Žensko reproduktivno funkcijo lahko prizadenejo različne prirojene ali pridobljene motnje oziroma bolezni, ki spremenijo tako anatomske razmere kot normalno delovanje reproduktivnega sistema.

Popoln pregled reproduktivnega trakta, ki sledi podrobni anamnezi, splošnemu in ginekološkemu statusu, mora zajeti cervikalni, uterini, endometrijski, tubarni, peritonealni in ovarijski dejavnik.

Cervikalni dejavnik: Pri cervikalnem dejavniku neplodnosti gre za nepravilnosti pri interakciji cervikalna sluz-semenčica. Najpogostejša preiskava za ugotavljanje morebitne cervikalne neplodnosti je postkoitalni test (PCT), ki pa v sodobni obravnavi neplodnega para zaradi nezanesljivosti izgublja pomen.

Uterini dejavnik: Izbirna diagnostična metoda za ugotavljanje prirojenih in pridobljenih nepravilnosti maternice, vključno z endometrijem, je vaginalna ultrazvočna preiskava, ki jo v primeru nenormalnega izvida dopolnimo s histeroskopijo.

Tuboperitonealni dejavnik: Najpogostejše se za ugotavljanje morebitnih nepravilnosti jajcevodov in bližnjih struktur uporablja histerosalpingografija (HSG) s približno 80 % občutljivostjo, ki jo v primeru nenormalnega izvida dopolnimo z diagnostično oziroma operativno laparoskopijo. Kontrastna ultrasonografija je podobna metoda in je tudi podobno zanesljiva, če gre za okluzijo jajcevodov; za dokazovanje delno okludiranih jajcevodov in/ali peritubarnih adhezij je manj zanesljiva. Novejša metoda ugotavljanja tuboperitonealnega vzroka neplodnosti je transvaginalna hidrolaparoskopija, ki jo lahko opravimo ambulantno in naj bi odpravila pomanjkljivosti HSG.

Vaginalna ultrazvočna preiskava je osnovna diagnostična metoda pri obravnavi neplodne ženske, saj z njo ugotavljamo tako morfološke nepravilnosti kot tudi funkcijo spolnih organov (predvsem ovulacije in endometrijski cikel). Z vaginalno ultrazvočno preiskavo lahko diagnosticiramo srednje obsežne in obsežne saktosalpinkse, ne moremo pa oceniti prehodnosti jajcevodov ali videti peritubarnih adhezij. Tudi pri diagnosticiranju endometrioze, kot danes najpogostejšega vzroka neplodnosti pri ženskah, smo z vaginalno ultrazvočno preiskavo precej omejeni, ker lahko praviloma vidimo le zmerne in obsežne oblike bolezni, ne pa tudi minimalne oziroma blage endometrioze, ki jo lahko dokažemo le z laparoskopijo.

Ovarijski dejavnik: Motnje ovulacije so relativno pogost vzrok neplodnosti oziroma zmanjšane plodnosti. Že s podrobno anamnezo menstruacijskega ciklusa lahko dokaj zanesljivo ugotovimo ali gre

za ovulatorne, oligoovulatorne, anovulatorne cikle ali pa morda za dokaj redko insuficienco rumenega telesca. Ovulacijo lahko dodatno potrdimo še z nekaj preprostimi testi: merjenjem bazalne temperature, določitvijo koncentracije progesterona 21. dan ciklusa ali ultrazvočnim spremljanjem ciklusa.

Najpogostejša motnja delovanja jajčnikov je sindrom policističnih ovarijev (PCOS). PCOS lahko dokaj preprosto diagnosticiramo z ultrazvočno preiskavo jajčnikov in po potrebi dodatno potrdimo z ustreznimi hormonskimi preiskavami.

Približno v 15 % je vzrok za anovulatorne cikle hiperprolaktinemija, zato je določanje koncentracije prolaktina potrebno pri vseh neplodnih ženskah z motnjami ovulacije.

Povišana koncentracija FSH 3. dan ciklusa kaže na zmanjšanje ovarijske rezerve, ki jo lahko potrdimo še s klomifenskim testom.

Redkejši vzroki za motnje ovulacije so lahko še prezgodnja odpoved delovanja jajčnikov, nepravilno delovanje ščitnice in nadledvičnih žlez, kar moramo upoštevati pri izbiri diagnostičnih postopkov.

Diagnostični postopki pri moškem

Predhodno očetovstvo ne zagotavlja, da moški reproduktivni sistem od rojstva zadnjega otroka ni bil okvarjen. Splošni in usmerjeni anamnezi sledi klinični pregled, s katerim skušamo ugotoviti morebitne nepravilnosti spolovil (npr.: hipospadijo, kriptorhizem in varikokelo). Najpomembnejši diagnostični postopek pri moškem pa je podrobna analiza semen v za to usposobljenem androloškem laboratoriju.

Zaključek

Diagnostična obravnava neplodnega para mora biti usmerjena v odkrivanje vzroka ali vzrokov neplodnosti oziroma zmanjšane plodnosti. Le tako lahko načrtujemo najustreznejše zdravljenje, ki naj bo usmerjeno k odpravljanju vzroka oziroma vzrokov, ki je možno pri večini neplodnih parov, pri katerih gre predvsem za ženski dejavnik neplodnosti. V kolikor vzročno zdravljenje ni možno ali pa je bilo neuspešno, paru svetujemo postopek oploditve z biomedicinsko

pomočjo. Vrsta postopka asistiranega razmnoževanja je odvisna od vzroka neplodnosti in starosti ženske. Starost ženske je med najpomembnejšimi dejavniki, ki negativno vplivajo na plodnost in s tem na uspešnost zdravljenja neplodnosti. Pri neplodnem paru, kjer je ženska starejša od 35 let, svetujemo uvedbo asistiranega razmnoževanja že takoj po končanem zdravljenju, ne da bi čakali na morebitno uspešnost le-tega.

Diagnostična obravnava neplodnega para mora biti temeljita in popolna, vendar se moramo izogibati preiskavam, ki nimajo neposrednega vpliva na zdravljenje neplodnosti. Pri obravnavi neplodnega para nas ne sme voditi dostopnost različnih diagnostičnih metod, temveč klinična slika.

Viri

1. Adamson D, Chang RJ, DeCherney AH, Younger JB. A model for initial care of the infertile couple. *J Reprod Med* 2001; 46: 409-426.
2. Balen AH, Rutherford AJ. Management of infertility. *BMJ* 2007; 335: 608-611.
3. Balen AH, Jacobs HS. Investigating infertility. In: Balen AH, Jacobs HS. *Infertility in Practice*. New York: Churchill Livingstone, 1997: 49-113.
4. Ludwig AK, Diedrich K, Ludwig M. The process of decision making in reproductive medicine. *Semin Reprod Med* 2005; 23: 348-353.
5. Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB, Mellows HJ. *WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple*. Cambridge: Cambridge University Press, 1993.

SLIKOVNE METODE V DIAGNOSTIKI NEPLODNOSTI

Eda Vrtačnik Bokal

Uvod

Vsako obravnavanje sposobnosti oploditve vključuje neposredne in posredne ocene strukture in funkcije rodu z radiološkimi in endoskopskimi tehnikami in prihajajočimi vedno novimi molekularnimi tehnologijami. Najstarejša izmed teh tehnik je intrauterina insuflacija s kisikom, ki so jo izvajali že leta 1920, za tem je bila leta 1930 uvedena histerosalpingografija (HSG), razvoj pa gre sedaj v smeri sofisticiranih dvo- in tridimenzionalnih transvaginalnih ultrazvočnih preiskav, sonohisteroskopije in preiskav z magnetno resonanco.

Histerosalpingografija

HSG ostaja ena izmed osnovnih preiskovalnih metod pri obravnavanju neplodnosti, kljub široki uporabi histeroskopije in laparoskopije, pri ocenjevanju maternične votline in prehodnosti jajcevodov, predvsem, ker je metoda učinkovita, enostavna, ponovljiva in poceni. Sodobne tehnike za HSG uporabljajo enega od številnih kontrastnih medijev na vodni ali oljni osnovi.

HSG opravljamo v 2–5 dneh po končani menstruaciji, da zmanjšamo tveganje vnetja, negativni vpliv krvi in krvnih strdkov v maternični votlini in morebitne prisotne nosečnosti. Izvedbo HSG ne zahteva posebnih priprav, potrebno pa je aplicirati nesteroidne antirevmatike 30 minut pred načrtovanim posegom. Običajno profilaktično antibiotično zdravljenje ni potrebno, razen pri bolnicah s povišanim tveganjem za okužbo. V tem primeru dan pred posegom apliciramo 1g azitromicina per oralno. HSG se izogibamo še nekaj tednov po preboleli okužbi rodil.

Diskusije glede prednosti oljnih kontrastov potekajo vrsto let. Rezultati meta analize 6 randomiziranih in 6 nerandomiziranih kliničnih študij kažejo na terapevtski učinek oljnega kontrasta, ki za 1,8-krat poveča možnost zanositve, vendar pa novejša prospektivna raziskava kaže, da ne oljni, ne vodni kontrasti ne vplivajo na stopnjo nosečnosti.

S HSG neposredno ocenjujemo maternično votlino, prehodnost jajcevodov in sluznični relief v jajcevodih, posredno pa peritubarne adhezije.

HSG zanesljivo določi velikost in obliko maternične votline in daje jasne slike večine materničnih razvojnih nepravilnosti (enoroga in dvoroga maternica, pregrajena maternica, dvojna maternica). V večini primerov zanesljivo identificira večino submukoznih miomov in intrauterinih zarastlin, ki pomembno vplivajo na reproduktivno sposobnost.

Normalna maternična votlina je simetrična, približno trikotne oblike, z najširšo stranico med ostijema blizu svoda maternice in z relativno ravnimi konturami. Različne razvojne nepravilnosti maternice imajo načelno precej značilen videz na HSG-ju. Maternična votlina enoroge maternice izgleda cevasto, pomaknjena je v levo ali desno in ima en rog in en jajcevod. Tako pregrajena maternica kot dvoroga maternica imata tipičen skupen spodnji segment, ki se deli na ločena rogov in ima obliko črke Y z različno razmaknjenima rogovoma. S HSG jih ne moremo ločiti in so za zanesljivo diagnozo potrebne dodatne preiskave (transvaginalna UZ preiskava, laparoskopija). Prav tako lahko pride do napačne, lažne diagnoze enoroge maternice, če se maternični votlini delita nizko in eno izmed

njih zapira kanila ali kateter. Miome in večje endometrijske polipe vidimo kot polnitvene defekte. S HSG preiskavo lahko sklepamo tudi na intrauterine adhezije, ki se kažejo z neravnimi konturami in polnitvenimi defekti, pri zelo izraženi bolezni pa sploh ne uspemo prikazati maternične votline.

Poleg maternične votline pri HSG ocenjujemo tudi polnitev, prehodnost in sluznični relief jajcevodov.

S pomočjo HSG lahko odkrijemo bilateralno prehodnost jajcevodov (60–75%) ali unilateralno prehodnost (15–25 %) ali unilateralno oz. bilateralno okluzijo (15–25%). Slabost HSG preiskave so lažno negativni rezultati (prikaz obstrukcij, ki jih ni) in lažno pozitivni rezultati (prehodnost, ki delno ali v celoti ne obstaja). Vbrizgavanje kontrasta lahko povzroči kornualni spazem, ki prehodno zapre intersticijski prostor in onemogoča distalno perfuzijo kontrasta. Lažno prehodnost pa lahko prikažemo pri obsežnih saktosalpinksih, če vbrizgamo premajhno količino kontrasta.

Z relativno natančnostjo lahko kljub vsemu napovemo prehodnost jajcevodov in distalno okluzijo jajcevodov. V klinični praksi to pomeni, da je pri napovedi obstrukcije s HSG še vedno velika možnost (približno 60%), da je jajcevod v resnici prehoden, medtem ko pri napovedi, da so jajcevodi prehodni, ostaja samo 5% možnost, da temu ni tako.

Pomanjkljivost HSG je, da ima slabo občutljivost in specifičnost za odkrivanje peritubarnih zarastlin. Prav tako imamo lahko popolnoma normalen izvid HSG, pa gre za minimalno ali blago endometriozo. Torej, kaj narediti pri normalnem HSG-ju? Ali tako bolnico napotimo na laparoskopijo in kdaj, in ali je smiselno, da opravimo intrauterino inseminacijo po vzpodbujanju jajčnikov z gonadotropini? Ker so mnenja glede stopnje nosečnosti po kirurškem zdravljenju minimalne in blage endometrioze nedorečena, je odločitev trenutno subjektivna.

Ultrazvočna preiskava

Ultrazvočna preiskava materničnega vratu, maternice, jajcevodov in jajčnikov je postala del celostne obravnave neplodnosti. Lahko izvajamo transabdominalno, transvaginalno in v zadnjem času vse

pogostejše 3D ultrazvočno preiskavo. V ginekologiji nasploh, predvsem pa pri obravnavanju neplodnega para, najpogostejše uporabljamo transvaginalni ultrazvok z visoko frekvenčno sondo. Prednost transvaginalnega ultrazvoka je enostavnost izvajanja pri praznem mehurju, konstantna kvaliteta slike ne glede na habitus preiskovanke, in možnost opravljanja preiskave ob običajnem ginekološkem pregledu. Visoko frekvenčna ultrazvočna sonda omogoča natančen prikaz maternične anatomije in ovarijske arhitekture ter njihovih patoloških sprememb. Z ultrazvočno preiskavo lahko zelo natančno prikažemo miome in hkrati tudi njihovo lego in velikost, na osnovi katerega se odločimo za morebitno nadaljnje kirurško ali ekspektativno zdravljenje. Pogosta patologija so endometrijski polipi, ovarijske ciste in endometriomi ter policistični jajčniki. Posebno vlogo pa ima ultrazvočna preiskava pri odkrivanju anomalij Müllerjevih vodov kot so dvoroga in enoroga maternica, dvojna maternica in pregrajena maternica.

Vloga 3D ultrazvoka je pri obravnavanju neplodnosti vedno večja. Njena prednost se kaže predvsem z možnostjo točne izmere pregrade pri pregrajeni maternici in z občutljivejšo in natančnejšo določitvijo ovarijske rezerve v kombinaciji z bazalno vrednostjo serumskega FSH. S 3D ultrazvočno preiskavo lahko ocenjujemo antralne folikle, izmerimo volumen jajčnika, ovarijske strome in endometrija, hkrati pa tudi analiziramo stromalni pretok in endometrijski pretok krvi, ki sta potencialna kazalca za uspešen postopek zunajtelesne oploditve.

Priporočila

1. Zaradi možnega terapevtskega učinka oljnih kontrastov lahko HSG priporočamo tako za diagnostične kot terapevtske namene.
2. Na osnovi lastnih rezultatov in rezultatov iz literature, da starost negativno vpliva na nastopnjo nosečnosti, HSG priporočamo predvsem ženskam, mlajšim od 35 let, pri katerih predhodna ultrazvočna preiskava ni pokazala nikakršnih sprememb na maternici in/ali na adneksih. Če ultrazvočno prikažemo nepravilnosti na maternici, gremo direktno na histeroskopijo in hkrati še na laparoskopijo, ker lahko celotno informacijo dobimo z enkratno obravnavo bolnice. V primeru, da z ultrazvočno preiskavo dokažemo saktosalpinks, bolnico napotimo na laparoskopsko operacijo. Če je mlajša od

35 let in ob oceni, da gre za ugodne saktosalpinks za kirurško korekcijo, le-to opravimo, in če ne zanosi v 6 mesecih, bolnico napotimo na postopek zunajtelesne oploditve. Pri starejših bolnicah saktosalpinks odstranimo pred vključitvijo v postopek zunajtelesne oploditve, saj je znano, da saktosalpinks mehansko ovira vgnezdjenje zarodka, hkrati pa je tekočina saktosalpinksa tudi embriotoksična.

3. Ultrazvočno preiskavo je potrebno izvesti pred HSG, da se izognemo nepotrebnim dodatnim preiskavam. Vedno moramo ravnati tako, da dobimo najprimernejše in najbolj verodostojne informacije v najkrajšem času z najmanj porabljene energije tako s strani bolnika kot terapevta.
4. Absolutno prednost HSG, UZ preiskav in endoskopskih posegov je, da te postopke opravlja ginekolog sam; tak način omogoča največjo občutljivost preiskovalnih metod in najhitrejšo postavitev diagnoze in izvajanje ustreznega zdravljenja.

Viri

1. Fatum M, Laufer N, Simon A. Investigation of the infertile couple. Should diagnostic laparoscopy be performed after normal hysterosalpingography in treating infertility suspected to be of unknown origin? Hum Reprod 2002; 17: 1-3.
2. Rajah R, McHugo JM, Obhrai M. The role of hysterosalpingography in modern gynaecological practice. Br J Radiol 1992; 65: 849-851.
3. Letterie GS. Surgery, assisted reproductive technology and infertility. Diagnosis and management of problems in gynecologic reproductive medicine. Second edition. London, New York: Taylor & Francis Group, 2005.
4. Opsahl MS, Miller B, Klein TA. The predictive value of hysterosalpingography for tubal and peritoneal factors. Fertil Steril 1993; 60: 444-448.

DIAGNOSTIKA MOŠKE NEPLODNOSTI

Branko Zorn

Uvod

Namen diagnostičnega postopka je omogočiti neplodnemu moškemu razumeti vzrok njegove neplodnosti in opredeliti prognozo. Ker je specifično zdravljenje še velikokrat nemogoče, moškega čim prej usmerimo v postopke oploditve z biomedicinsko pomočjo (OBMP), v katerih se metoda ICSI vedno bolj izboljšuje. Pri 50-60% neplodnih parov je vzrok za neplodnost moški; pri 30% parov samo moški in pri 20-30% parov moški in ženska hkrati. Če je vzrok neplodnosti znan, začnemo neplodni par obravnavati pred iztekom enega leta.

V ambulate za neplodne pare prihajajo moški z azoospermijo (6%) in precej moških s semenom slabe kakovosti (oligo-, in/ali asteno- in/ali teratozoospermija - OAT) (40%).

Ocena delovanja mod oz. spermatogeneze temelji na kliničnem pregledu, meritvi mod, spermiogramu, določanju vrednosti hormona FSH in histologiji. Pri postopku ICSI se postavlja tudi vprašanje genetskega stanja zarodka.

Diagnostika pri neplodnem moškem

Pričnemo z anamnezo in kliničnim pregledom. V *anamnezi* iščemo dejavnike, ki negativno vplivajo na kakovost semena: retinirano modo, toksične in onkogene snovi, vnetja ter redkejša posega v mali medenici in na genitalnem traktu. Predvsem vnetij se bolniki redko spominjajo, razen ob akutnem orhiepididimitisu in posledični obstruktivni azoospermiji. Par sistematično povprašamo tudi o kakovosti spolnega življenja in razvadah kot so uživanje tobaka in alkohola, ki negativno vplivajo na kvaliteto semena.

S *palpacijo* odkrivamo debelost in občutljivost semenovoda, ob modu varikokelo, znake hipogonadizma; obenem izmerimo volumen mod.

Postkoitalnega testa, ki preiskuje razmerje med cervikalno sluzjo in spermiji, ne uporabljamo več.

Vse značilnosti semena, ki jih določimo s *spermiogramom*, so pomembne. Odstopanja od referenčnih vrednosti v številu, gibljivosti in obliki spermijev, so lahko patološka. Ob nenormalnem spermiogramu (azoospermija, OAT, levkocitospermija ali protitelesa) preiskavo ponovimo. Ko sumimo na vnetje, spermiogram dopolnimo z določanjem markerjev (elastaza) v semenski tekočini in z bakteriološkim brisom ejakulata ali spolovil. Določanje derivatov kisika v semenu je zelo pomembno pri ocenjevanju kakovosti spermijev. Spermiogram dopolnimo z dvema funkcionalnima testoma, s fragmentacijo DNK spermijev in z mitohondrijskim potencialom, ki omogočata določanje čim bolj normalnih in gibljivih spermijev za postopke OBMP. Ob sami izvedbi metode ICSI lahko dodatno selekcioniramo spermije z natančnim ugotavljanjem oblike njihovih glav s pomočjo dodatnih povečav (IMSI), ki jih rutinsko še ne uporabljamo.

Glede določanja *hormonov* je FSH edini hormon, ki ga v primerih azoospermije rutinsko uporabljamo v androloški ambulanti. Testosteron določamo ob znakih hipogonadizma.

Pri obravnavanju moške neplodnosti večkrat opravimo tudi *genetske preiskave*. Pri neplodnih moških so pogoste številčne kromosomske nepravilnosti (aneuploidije). Klinefelterjev sindrom (47, XXY) in mozaiki (46, XY/47, XXY) povzročajo hipogonadizem

in azoospermijo. Moški s kromosomskim zapisom 47, XYY so lahko neplodni. Moški s kromosomskim zapisom 46, XX imajo hipogonadizem in azoospermijo. Obstajajo še strukturne kromosomske nepravilnosti, predvsem uravnotežene translokacije. Vrsta genskih mutacij oz. delecij je lahko vzrok za moško neplodnost. Delecije kromosoma Y (5 do 10% neplodnih moških) povzročajo OAT ali azoospermijo. Mutacije gena CFTR so lahko povezane z odsotnostjo semenovodov in azoospermijo.

Pri moških z manj kot 5×10^6 spermijev na ml izliva priporočamo določanje kariotipa in iskanje delecij kromosoma Y ter genetsko svetovanje. Določanje aneuploidij spermijev z metodo FISH je danes skoraj rutinska preiskava.

Biopsija mod je diagnostični in terapevtski postopek. Azoospermijo delimo v obstruktivno (OA) in ne-obstruktivno (NOA). Pri OA zapora semenovodov onemogoča izločanje spermijev. Spermatogeneza je normalna. OA je lahko posledica prirojene odsotnosti semenovodov. Nastane zaradi aplazije med modom in nadmodkom. Glavni vzrok pa je stenoza nadmodka ali semenovoda kot posledica vnetja. Pri NOA je spermatogeneza nenormalna. Histologija pokaže motnje v spermatogenezi: te so lahko zastoj (zgodnji ali poznejši) v dozorevanju semenčic, sindrom Sertolijevih celic ali hipospermatogeneza. Motnje v NOA so prirojene (genetske ali genske nepravilnosti) ali pridobljene.

Ultrazvočna preiskava nam je v veliko pomoč pri diagnostiki vseh tumorjev moda in spolovil in pri ocenjevanju varikokele.

Anejakulacija je lahko posledica poškodbe hrbtenjače ali uretre. Velikokrat je iatrogena, ki nastane po limfadenektomiji ali urološki operaciji. Anejakulacija je lahko posledica jemanja nekaterih zdravil (proti visokemu krvnemu tlaku, psihozi ali depresivnosti) ali pa je povezana z metaboličnimi ali s sistemskimi boleznimi (diabetes ali multipla skleroza). Anejakulacija je lahko tudi psihološkega izvora.

Pri bolnikih z anejakulacijo sta vibrostimulacija penisa ali elektroejakulacija diagnostičnega in terapevtskega pomena.

Vzroki za retrogradno ejakulacijo so isti kot za anejakulacijo. Diagnozo potrdimo z dokazom redkih spermijev v urinu.

Diagnostika pri zarodku

Predimplantacijska genetska diagnostika je zaradi večjega tveganja aneuploidij pri plodu lahko indicirana pri nosečnostih, ki izhajajo iz spermijev iz moda ali nadmodka, ker so le-ti večkrat nosilci aneuploidij.

Navodila ESHRE

Če hočemo pravilno svetovati bolniku oz. paru, je po navodilih združenja ESHRE nujno postaviti pravo diagnozo. Preden začnemo z ICSI, mora diagnostika pri moškem vsebovati individualno in družinsko anamnezo, klinični pregled, analizo semena, določanje hormonov in kariotip. Rezultati teh nujnih preiskav nas lahko usmerijo še k dodatnim genetskim preiskavam, na primer iskanju mutacij CFTR ali delecij kromosoma Y. V določenih primerih je potrebno tudi posebno genetsko obravnavanje partnerice.

Zaključki

Moška neplodnost je pogost pojav, ki zahteva kompleksno obravnavanje v androloški ambulanti. Klinični pregled in analiza semena omogočata usmerjanje moškega k specifičnemu zdravljenju oz. k uspešnemu postopku ICSI v postopku zunaj telesne oploditve.

Literatura

1. The ESHRE Capri Workshop Group. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in 2006: Evidence and Evolution. Hum Reprod Update 2007; 26: 1-12.
2. Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB et al. WHO manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile couple. World Health Organization. 1st edition. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
3. Jarow JP. Diagnostic approach to the infertile male patient. Endocrinol Metab Clin N Am 2007; 36: 297-311.

DIAGNOSTIKA HORMONSKIH VZROKOV NEPLODNOSTI

Helena Meden-Vrtovec

Uvod

V diagnostične postopke pri zdravljenju neplodnosti je vključena tudi ocena hormonskega stanja. Pri ženski s prisotnimi menstruacijskimi cikli in izključenim organskim dejavnikom neplodnosti opredelimo nadaljnje postopke na temelju izčrpne anamneze, natančnega ginekološkega pregleda in ultrazvočne preiskave rodil. Pri utemeljenem sumu za anovulacijo, je za orientacijsko diagnozo potrebna določitev FSH, LH, TSH in PRL.

Kronično anovulacijo opredelimo kot: hipotalamično, hipofizno, kot neustrezno delovanje povratnih zvez in kot posledico motenj v delovanju drugih endokrinih žlez.

Hipotalamična kronična anovulacija je posledica disfunkcije v prenosu hipotalamičnih signalov do hipofize. Gre za heterogeno motnjo, ki najpogosteje nastane pri mladih, neporočenih ženskah, intelektualkah, ki živijo stresno življenje, ki uporabljajo sedative ali uspavala in imajo nizko telesno težo. Bazalna koncentracija LH, FSH, TSH, PRL, E2, androgenov, DHEAS in kortizola so v mejah normale ali minimalno znižane.

Funkcionalna hipotalamična kronična anovulacija pri motnjah hranjenja (anorexia nervosa, bulimia nervosa, atipične motnje hranjenja) je razpoznavna po nizkih koncentracijah gonadotropinov in s kemijskim hipotiroidizmom, ki vključuje znižano telesno temperaturo, bradikardijo, znižan T_3 in zvišan kortizol (znižan metabolični očistek kortizola). Podobno je pri "female athletic triad", ki poteka z motnjo hranjenja, oligo-amenorejo in osteoporozo zaradi deficita estrogenov.

Hipofizno povzročena kronična anovulacija je posledica izoliranega deficita gonadotropinov ali hiperprolaktinemije. Izoliran deficit gonadotropinov se pojavlja pri Kallmanovem sindromu (prvič opisan 1944), ki obsega hipogonadizem, barvno slepoto in anozmijo, če gre za popolno obliko ageneze olfaktornega lobusa, pri delni displaziji pa je anozmija lahko odsotna. Koncentraciji LH in FSH sta zelo nizki, odziv na spodbudo z GnRH je variabilen, vendar ni odsoten.

Hiperprolaktinemična kronična anovulacija se pojavlja v 15% pri ženskah z amenorejo in v več kot 75% pri ženskah z galaktorejo in amenorejo. Serumske vrednosti gonadotropinov so nizke ali normalne in čeprav je sekrecija estrogenov v mejah normale, so prisotni znaki hipoestrogenizma (navali vročine, disparevnija) vključno z osteopenijo. Radiološki znaki hipofiznega tumorja so prisotni pri 50 % hiperprolaktinemičnih žensk, vendar je vedno treba izključiti primarni hipotiroidizem.

Kronična anovulacija pri hipopituitarizmu se lahko pojavi sekundarno po intrapartalni ali postpartalni krvavitvi ali primarno z značilnimi telesnimi karakteristikami: koža je bleda, tanka, hladna, pulz je počasen, krvni tlak znižan. Subjektivni simptomi so utrujenost, pomanjkanje libida in preobčutljivost na mraz. Koncentracija gonadotropinov in estrogenov je znižana, obvezna je opredelitev delovanja ščitnice in nadledvične žleze.

Kronična anovulacija zaradi motnje v delovanju povratnih zvez je značilna za sindrom policističnih jajčnikov (PCOS) in debelost. Po večkratnih revizijah velja sedaj definicija PCOS (Rotterdam 2003, ESHRE/ASRM): prisotnost vsaj dveh od treh značilnosti: oligo-anovulacija, klinični in/ali biokemični znaki hiperandrogenizma, policistični jajčniki (PCO). Gre za avtosomno dominantno transmisijo, ki prizadene 5% žensk v reproduktivnem obdobju. Makroskopski

izgled PCO kaže značilen “oyster shell”, histološko so folikularne ciste (3-7 mm) obdane z granulozo in zadebeljeno in luteinizirano theco interno v različnih fazah zorenja in atrezije. Če so otočki luteiniziranih teka celic prisotni v ovarijski stromi, se spremembe opredeljuje kot hipertekoza. Čeprav imajo ženske s PCOS zvečine večjo proizvodnjo androgenov, pa imajo vendar le nekatere hirsutizem zaradi različne občutljivosti na ravni lasnih foliklov. Hiperandrogenemija redko povzroča virilizacijo. Koncentracija estrogenov in FSH je normalna, LH in androgenov zmerno povečana, raven estrona je večja od ravni estradiola, inhibin je normalen. Eksces androgenov ali povečana konverzija androgenov v estrogene lahko privede do klinične slike PCO pri Cushingovem sindromu, kongenitalni adrenalni hiperplaziji, virilizirajočih tumorjih, hipertiroidizmu, hipotiroidizmu.

Spremenjen odnos LH:FSH je posledica preobrazbe androgenov v estrogene, pretežno estron, ki spodbuja sintezo GnRH, ta pa sintezo in sproščanje pretežno LH. Selektivna inhibicija FSH sekrecije je lahko tudi posledica večjega izločanja inhibina. Povečana koncentracija LH spodbuja teka celice k proizvodnji androgenov, kar zmanjšuje tvorbo SHBG in vodi v eksces prostih androgenov. Nizka koncentracija SHBG pospešuje vezavo prostih androgenov na periferiji, kjer se pretvarjajo v estrogene in vzdržujejo kronično anovulacijo.

Ne glede na telesno težo ima 30 do 80% žensk s PCOS inzulinsko resistenco in kompenzatorno hiperinzulinemijo. Gre za postreceptorsko motnjo, ki se razlikuje od inzulinske resistance pri sladkorni bolezni (neodvisni od inzulina) in pri debelosti. Hiperinzulinemija vodi v povečano sekrecijo ovarijskih androgenov, ekscesno rast bazalnega sloja kože in razvoj akantosis nigricans, povečano vaskularno in endotelijsko reaktivnost s posledično hipertenzijo, pojavlja se abnormni metabolizem lipidov in dislipidemija.

Med ostalimi endokrinopatijami je **Cushingov sindrom** najpogostejši povzročitelj kronične anovulacije. Ob znanih fizičnih znakov - centralna debelost, “moon face” in pigmentne strije - so prisotne hormonske motnje, ki se manifestirajo kot amenoreja, hirsutizem in neplodnost. Vzrok za kronično anovulacijo je androgeni eksces, ki skupaj z debelostjo pospeši ekstraglandularno konverzijo androgenov v estrogene v maščobnih celicah.

Motnje v delovanju ščitnice povzročijo bistvene spremembe v metabolizmu in interkonverziji androgenov in estrogenov. Tovrstne motnje se pojavljajo pri hiper- in hipotiroidizmu. Pomembna je opredelitev motnje (določitev TSH, T_3 , T_4), ki lahko poteka v okviru ginekološke patologije kot disfunkcijska krvavitev, amenoreja ali kronična anovulacija.

Zaključek

Kljub heterogeni etiopatogenezi hormonskih vzrokov neplodnosti sta diagnoza in usmerjeno zdravljenje v bistvu preprosta. Upoštevati moramo temeljne smernice propedeutike, to so natančni anamnestični podatki o načinu življenja (stres, športna aktivnost, hranjenje, ambicije) ciljana pozornost v somatskem statusu (velikost, teža, habitus), barva in temperatura kože, akne, tip kopičenja podkožnega maščevja in poraščenosti.

Zaznava omenjenih značilnosti nam ob določitvah FSH, TSH, PRL in vaginalni ultrazvočni preiskavi zvečine omogoči pravilno orientacijsko diagnozo.

Viri

1. Berga S, Mortole J, Gierton L et al. Neuroendocrine aberrations in women with functional hypothalamic amenorrhea. J Clin Endocrinol Metab 1989; 68: 301-304.
2. Warren MP, Van de Wiele RL. Clinical and metabolic features of anorexia nervosa. Am J Obstet Gynecol 1973; 117: 435-439.
3. Yeh J, Rebar RW, Lin JH, Yen SSC. Pituitary function in isolate gonadotropin deficiency. Clin Endocrinol 1989; 31: 375-378.
4. Lachelin GCL, Abu-Fadil S, Yen SSC. Functional delineation of hyperprolactinemic amenorrhea. J Clin Endocrinol Metab 1977; 44: 1163-1166.
5. Sheehan HL, Daris JC. Pituitary necrosis. Br Med Bull 1968;24: 59-62.
6. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria

and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod 2004; 19: 41-47.

7. Dunaif A. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. Endocrin Rev 1997; 18: 774-777.

ENDOSKOPSKA DIAGNOSTIKA NEPLODNOSTI

Milan Reljič

Uvod

Endoskopske preiskave so pomemben del obravnave neplodnega para. Laparoskopija in histeroskopija veljata še vedno za zlati standard pri ugotavljanju tuboperitonealne in uterine neplodnosti ter razvojnih nepravilnosti genitalnega trakta. Salpingoskopija pa nam omogoča pregled sluznice v jajcevodu, ki je najpomembnejši prognostični dejavnik za spontano zanositev in uspešnost operativnega zdravljenja tubarne neplodnosti. V zadnjem obdobju se uveljavlja transvaginalna hidrolaparoskopija, ki omogoča endoskopski pregled struktur v mali medenici v lokalni anesteziji.

Laparoskopija

Laparoskopija s testom prehodnosti jajcevodov je zagotovo najzanesljivejša diagnostična metoda za ugotavljanje tuboperitonealne neplodnosti. Omogoča panoramski pogled na malomedenico in indirekten pregled vseh pomembnih struktur, ki vplivajo na zanositev, zato je njena napovedna vrednost za spontano zanositev najvišja. V primeru patoloških sprememb v mali medenici pa le na osnovi endoskopskega

izvida lahko ocenimo smiselnost in prognozo operativnega zdravljenja tuboperitonealne neplodnosti. Velika prednost laparoskopije pred ostalimi diagnostičnimi metodami je možnost operativnega zdravljenja. Razvoj endoskopskih operativnih metod je omogočil, da lahko vse posege rekonstruktivne tubarne kirurgije izvedemo tudi laparoskopsko. Tudi če ocenimo, da rekonstruktivna operacija hidrosalpinksov ni smiselna, pa je operativni poseg upravičen, saj z odstranitvijo poškodovanih jajcevodov podvojimo možnost zanositve po postopkih zunajtelesne oploditve. Endoskopski pristop je tudi edini način odkrivanja pelvične endometrioze, kar je nadvse pomembno, saj z njenim zdravljenjem povečamo možnost spontane zanositve in po podatkih nekaterih avtorjev tudi možnost zanositve po postopkih zunajtelesne oploditve.

Klub tem številnim prednostim se je potrebno zavedati, da je laparoskopija invazivna metoda, povezana z redkimi, vendar težkimi zapleti in zahteva splošno anestezijo ter hospitalizacijo. Zato pred laparoskopijo priporočajo katero od manj invazivnih diagnostičnih preiskav kot so histerosalpingografija, histerosonografija in določanje protiteles na *C. trachomatis*. Na osnovi teh preiskav in anamneze se sprejme odločitev ali obravnavo neplodnosti nadaljujemo z laparoskopijo, ali pred laparoskopijo poskusimo z nekaterimi postopki zdravljenja neplodnosti. Pred zdravljenjem neplodnosti jo je smiselno izvesti le, če na osnovi anamnestičnih podatkov in predhodnih preiskav ugotavljamo ali sumimo na patološke spremembe v mali medenici. Laparoskopija je v vsakem primeru predvidena kot končna in definitivna preiskava v stopenjski obravnavi neplodnosti. Čeprav je v bližnji preteklosti veljalo, da obravnava neplodnega para brez laparoskopije ni popolna, pa danes prevladuje mnenje, da neplodnost lahko uspešno zdravimo tudi brez laparoskopskega izvida. Tudi po najnovejših priporočilih ESHRE se indikacija za laparoskopijo postavlja individualno, na osnovi ocene posameznega primera. Potrebno je predvsem presoditi ali izvid laparoskopije vpliva na nadaljnjo obravnavo neplodnosti. Tako menijo, da laparoskopija ni potrebna v primeru, ko so za zdravljenje neplodnosti predvideni postopki zunajtelesne oploditve.

Transvaginalna hidrolaparoskopija (THL)

THL je modifikacija kuldoskopije in omogoča endoskopski pregled struktur v mali medenici skozi zadnji nožnični svod, v naravnem položaju brez manipulacije. Uporaba tekočega medija razmakne strukture v mali medenici, omogoča hidroflotacijo in boljšo vidljivost subtilnih sprememb kot so ovarijske adhezije pri minimalni in zmerni endometriozi. V primerjavi z laparoskopijo je prikaz abdominalnih ostij jajcevodov in fimbrij lažji in salpingoskopijo lahko naredimo z isto optiko. Njena poglavitna prednost pred klasično laparoskopijo pa je manjša invazivnost in možnost izvajanja preiskave ambulantno, v lokalni analgeziji. Številne študije so ugotovile, da je zanesljivost THL pri ugotavljanju patoloških sprememb primerljiva s klasično laparoskopijo. Preglednost pri THL je odvisna od prisotnosti zarastlin. Pri obsežnejših zarastlinah ne uspemo vedno prikazati vseh struktur in tudi operativne možnosti vaginalnega pristopa so omejene, zato se pri sumu na tuboperitonealno neplodnost raje odločimo za laparoskopijo. Preiskava tudi ni primerna pri fiksirani, navzad obrnjeni maternici, zarastlinah in tumorjih v Douglasovem prostoru.

Številne raziskave ugotavljajo, da je THL varna, zanesljiva in za bolnice sprejemljiva diagnostična metoda, ki lahko v določenih primerih nadomesti HSG in/ali laparoskopijo. Ker pa je to novejša preiskava, njena vloga v stopenjski obravnavi neplodnosti še ni dokončno opredeljena.

Salpingoskopija in faloposkopija

To sta metodi za pregled notranjosti jajcevodov. Pri faloposkopiji s pomočjo histeroskopa skozi uterotubarni ostij vstavimo mikroendoskop in z distenzijskim medijem razpnemo lumen ter si tako poskušamo zagotoviti dobro preglednost notranjosti jajcevoda. Po rezultatih multicentrične študije dober pregled notranjosti jajcevoda tudi izkušenim preiskovalcem uspe le v 57%, zato se ta metoda ne uporablja v vsakdanji klinični praksi. Bolj uporabna je salpingoskopija, ki jo lahko izvedeno pri laparoskopiji ali transvaginalni hidrolaparoskopiji in tako izboljšamo prognostično vrednost teh dveh metod. Ugotovili so namreč, da je ohranjenost sluznice v jajcevodu neodvisen prognostični dejavnik za spontano zanositev in uspešnost operativnega zdravljenja tubarne neplodnosti.

Histeroskopija

Histeroskopija je endoskopska preiskava za pregled maternične votline. Lahko jo izvedemo v lokalni analgeziji, v okviru ambulantne obravnave. Čeprav je minimalno invazivna pa na osnovi dosedanjih raziskav ni možno trditi, da jo je smiselno rutinsko izvajati pri vseh bolnicah, ki jih obravnavamo zaradi neplodnosti. Upravičena je le takrat, ko na osnovi anamneze ali drugih preiskav posumimo na patološke spremembe v maternični votlini. Priporočajo jo tudi po večkratnih neuspelih prenosih zarodkov v postopkih zunajtelesne oploditve, saj kar v tretjini primerov odkrijejo spremembe, ki zmanjšujejo možnost na ugnezditev zarodkov. Diagnostični histeroskopiji pa lahko tudi v lokalni analgeziji sledi histeroskopski poseg, ki nepravilnosti odpravi.

Zaključek

Endoskopske preiskave so najzanesljivejše diagnostične metode pri ugotavljanju tuboperitonealnega in uterinega vzroka neplodnosti. Endoskopski pristop nam omogoča, da v primeru odkritja patoloških sprememb te v okviru istega posega tudi odpravimo. Zaradi invazivnosti pa jih priporočajo le po tehtnem premisleku, ki upošteva anamnezo in dosedanje preiskave neplodnega para.

Viri

1. Sutter P. Rational diagnosis and treatment in infertility. Best Practice & Research Clin Obstet Gynecol 2006; 20: 647-664.
2. Burney RO, Nezhat CR. Infertility treatment: the viability of the laparoscopic view. Fertil Steril 2007: In Press.
3. Verhoeve HR, Van der Veen F, Mol BW. Diagnostic tests in reproductive medicine. Reviews in Gynaecological and Perinatal Practice 2006; 6: 20-25.
4. Cheong YC, Li TC. Evidence-based management of tubal disease and infertility. Current Obstetrics & Gynaecology 2005; 15: 306-313.
5. ESHRE Capri Workshop Group. Diagnosis and management of the infertile couple: missing information. Hum Reprod Update 2004; 10: 295-307.

GENETSKA DIAGNOSTIKA NEPLODNOSTI

Ksenija Geršak

Uvod

V razvitih industrijskih deželah se 10-15% vseh parov sooča z neplodnostjo. Ugotavljanje vzrokov vodi oba partnerja skozi številni rutinske diagnostične postopke na področju andrologije, endokrinologije in ginekologije. Klinične ugotovitve in laboratorijski rezultati so skupna podlaga za napotitev h kliničnemu genetiku in za načrtovanje genetskih preiskav.

V genetski diagnostiki neplodnosti se združujeta obe temeljni dejavnosti klinične genetike: genetsko svetovanje in genetske preiskave. Genetsko svetovanje ima dve fazi: svetovanje pred načrtovanimi preiskavami in svetovanje zaradi interpretacije izvidov. Prvi razgovor je prilagojen kliničnim ugotovitvam. Sestavljen je iz natančne reproduktivne anamneze in usmerjene družinske anamneze na področju neplodnosti. Izbira genetskih preiskav je odvisna od kliničnega statusa, biokemičnih izvidov in spermiograma. Glede na velikost testiranega dela genoma delimo genetske preiskave v več skupin (tabela 1).

Tabela 1. Genetske preiskave pri neplodnosti.

Genetske preiskave	Velikost testiranega dela genoma
Citogenetske preiskave	kromosom in njegovi deli do najmanj 5 Mb
Molekularne citogenetske preiskave	kromosom in njegovi deli do najmanj 50 kb (posebne tehnike do 1kb)
Molekularno-genetske preiskave	od 30 kb do 1 nukleotida

kb - kilobazni pari

Mb - megabazni pari

Citogenetske preiskave

Kromosomske nepravilnosti so vzrok motenj v razvoju sekundarnih spolnih znakov v 30%, moške neplodnosti v 5-10% in prezgodnje odpovedi delovanja jajčnikov do 30%. Zato je pri neplodnosti ugotavljanje številčnih in strukturnih kromosomskih nepravilnosti osnovna citogenetska preiskava. Za kariotipizacijo uporabljamo limfocite periferne krvi (tabela 2). Postopek kultiviranja celic in analiza mitoz traja od 14 do 21 dni, v nujnih primerih 7 dni. Za analizo kromosomov uporabljamo različne citogenetske tehnike proganja (G-proge, R-proge, C-proge in NOR proge).

Tabela 2. Vzorčenje za genetske preiskave pri neplodnosti.

Preiskave	Tkivo	Količina vzorca
Citogenetske	venozna kri koža	5 ml s heparinom biopsija (nekaj mm ²)
Molekularne citogenetske	venozna kri	5 ml s heparinom
Molekularno-genetske	venozna kri tkivne rezine	10 ml z EDTA 10-15 rezin debeline 8-10 µm

Citogenetske preiskave pri neplodni ženski

Motnje v razvoju in delovanju jajčnikov so odvisne predvsem od števila in pravilne zgradbe kromosoma X. Najpogostejša citogenetska nepravilnost, ki vodi v predčasno odpoved, je Turnerjev sindrom. V visokem odstotku je prisoten pri primarni amenoreji, pri sekundarni pa ga potrdimo pri približno 10% preiskovank. Čeprav so za te ženske značilni trakasti ostanki gonad in visoke vrednosti gonadotropinov, imajo nekatere spontan menstruacijski cikel in normalen razvoj sekundarnih spolnih znakov. Predvsem pa je med ženskami z nerednimi menstruacijskimi cikli, oligomenorejo ali neplodnostjo pomemben delež mozaikov kromosoma X (45,X/46,XX; 46,XX/47,XXX; 45,X/46,XX/47,XXX), ki v klinično pravilno in natančno opredeljeni populaciji doseže tudi 20%.

Delež drugih, predvsem strukturnih nepravilnosti X kromosoma ter delež translokacij med neplodnimi ženskami in tistimi z motnjami menstruacijskega ciklusa, je od 3 do 15%. Večina točk loma se nahaja na dolgem q kraku med Xq13 in Xq25. To področje imenujemo tudi "kritična regija" za normalno delovanje jajčnikov.

Citogenetske preiskave pri neplodnem moškem

Pri neplodnih moških je delež kromosomskih nepravilnosti povezan s številom spermijev v izlivu. Pri azoospermiji je delež kromosomskih nepravilnosti 15% in pade na 1% pri koncentraciji semenčic približno 50×10⁶/ml. Najpogostejša kromosomska sprememba s prevalenco 1/500 moških je Klinefelterjev sindrom. V 10% primerov je Klinefelterjev sindrom posledica mozaičnega kariotipa (46,XY/47,XXY). Poleg "klasičnih" bolnikov so med preiskovanci normalno visoki moški, ustrezno poraščeni, s prisotnimi spermiji v izlivu in večinoma s primernim duševnim razvojem in poklicem. Zato jih več kot 50% ostane nediagnosticiranih.

Delež drugih, predvsem strukturnih nepravilnosti, je majhen. Citogenetsko so vidne le velike delecije Y kromosoma. Vzrok za slabši spermogram pa je lahko tudi v translokacijah med avtosomnimi kromosomi. Klinično zanimive so translokacije dela Y kromosoma na avtosomni kromosom. Če vsebuje translocirani delec testis determinirajoči del s SRY genom, je prisoten moški fenotip,

resolucija citogenetskih preiskav pa omogoča le določitev kariotipa 45,X.

Molekularne citogenetske preiskave

Za molekularne citogenetske preiskave uporabljamo celice tkiv, ki imajo jedra. Najpogostejše so to limfociti periferne krvi. Vzorec je enako velik kot pri odvzemu za klasične citogenetske preiskave (tabela 2). Postopek kultiviranja celic in analiza mitoz traja od 14 do 21 dni, obstaja tudi možnost identifikacije kromosomov in posameznih delov na interfaznih jedrih.

Fluorescentna in situ hibridizacija (FISH) je citogenetska metoda, ki se uporablja za dokazovanje specifičnih delov DNA in sprememb, ki jih s klasičnimi citogenetskimi metodami ni mogoče odkriti. Ker se označene sonde vežejo samo na tiste dele genoma, ki imajo podobno zaporedje, so te preiskave visoko občutljive in specifične. Uporabljamo jih za odkrivanje strukturnih nepravilnosti, mikrotelecijskih sindromov in subtelomernih preureditev. V genetski diagnostiki neplodnosti se odločimo za FISH predvsem zaradi natančnejše opredelitve strukturnih preureditev. Večinoma uporabljamo sonde, ki se značilno vežejo na celotni kromosom. Pri klinično postavljenem sumu na Kallmanov sindrom pa uporabljamo specifično sondo, ki se veže samo na del Xp22.3.

Molekularno-genetske preiskave

Človeški haploidni genom sestavlja zapis za 25.000-30.000 genov. Napake, ki vplivajo na funkcijo gena ali na količino genskega produkta, vodijo v nastanek patoloških sprememb – genopatij. Za iskanje teh napak potrebujemo izolirano DNK, ki jo lahko pridobimo iz vseh tkiv, ki imajo celice z jedrom. Pri odraslem človeku najpogostejše uporabljamo periferno kri, ker je najlažje dostopna (tabela 2). Pri analizi uporabljamo verižno reakcijo s polimerazo (PCR), ki je metoda pomnoževanja manjših delov DNK do 1000 baznih parov (bp). Za pomnoževanje večjih delov uporabljamo metodo po Southernu. Pomnožene dele nato cepimo z restrikcijskimi encimi in ločujemo z elektroforezo, odvisno od iskane napake. Postopek izolacije in analize traja 2-6 tednov.

Molekularno-genetske preiskave pri neplodni ženski

V uravnavanju menstruacijskega ciklusa sodelujejo številni geni, ki so razporejeni na spolnem in na avtosomnih kromosomih. Napake v njihovem delovanju predstavljajo približno polovico vseh do sedaj znanih genetskih vzrokov neplodnosti pri ženskah (mutacije v *FRAXA* genu, v genu za inhibin α , *INHA*, *FOXL2*, za FSH, LH in estrogenske receptorje). V slovenski populaciji žensk z hipergonadotropno amenorejo je premutacija v *FRAXA* lokusu prisotna v 5% primerov.

Najpogostejša endokrinopatija reproduktivnega obdobja so policistični jajčniki. Za slovenske bolnice je značilno, da določeni genotipi *SHBG* gena napovedujejo nižje serumske koncentracije te transportne beljakovine, in vodijo v hiperandrogenemijo. Dolgi aleli v inzulinskem genu pa povečujejo nagnjenost k višjim serumskim koncentracijam inzulina na tešče in prispevajo k nastanku prekomerne telesne teže.

Individualne posebnosti v kliničnih in biokemičnih slikah poskušamo razložiti z usmerjenim iskanjem napak v fizioloških povratnih zankah in biokemičnih poteh. Ker v našem laboratoriju opravljamo le nekatere molekularno-genetske preiskave, dodatne analize organiziramo v tujini.

Molekularno-genetske preiskave pri neplodnem moškem

Z molekularno-genetskimi preiskavami smo razširili analizo delecij Y kromosoma. Raziskave so pokazale, da je delež teh napak med neplodnimi moškimi 3-5%. Od genopatij so najpogostejše mutacije v *CFTR* genu za cistično fibrozo. Vsaj eno mutacijo lahko odkrijemo pri 50-80% moških z bilateralno ali unilateralno prirojeno odsotnostjo semenovodov.

Zaključek

Cilj iskanja genetskih napak je v individualnem prilagajanju zdravljenja in s tem izboljševanju reproduktivnega zdravja vsake bolnice ali preiskovanca. Iskanje naj se začne v čim zgodnejšem obdobju, ki še omogoča ukrepanje in varovanje delovanja jajčnikov in testisov.

Viri

1. Gersak K, Ferk P. Genetics of polycystic ovary syndrome - review. *Gynaecol Perinatol* 2007; 16: 53-57.
2. Ferk P, Teran N, Gersak K. The (TAAAA)n microsatellite polymorphism in the SHBG gene influences serum SHBG levels in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2007; 22: 1031-1036.
3. Geršak K, Veble A. X chromosome abnormalities in women with premature ovarian failure or recurrent abortion. In: Meden-Vrtovec H, ed. 3rd International Symposium on Assisted Reproduction. Proceedings. Ljubljana: Slovensko društvo za reproduktivno medicino, 2003: 82-84.
4. Gersak K, Meden Vrtovec H, Peterlin B. Fragile X premutation in women with sporadic premature ovarian failure in Slovenia. *Hum Reprod* 2003; 18: 1637-1640.
5. Geršak K. Genetske preiskave pri neplodnosti. In: Peterlin B, ed. *Genetika v ginekologiji in porodništvu II. Zbornik prispevkov*. Ljubljana: Služba za medicinsko genetiko, Združenje za humano genetiko, 2001: 10-13.

II. Kirurško in medikamentno zdravljenje neplodnosti

ZDRAVLJENJE TUBARNE NEPLODNOSTI

Veljko Vlasisavljević

Uvod

Cilj reproduktivne kirurgije je ponovna povrnitev plodnosti in možnosti za rojstvo otroka pri ženskah v reproduktivnem obdobju. Danes pod pojmom tubarne rekonstruktivne kirurgije pojmuje uporabo endoskopije in mikrokirurških tehnik, ki zmanjšajo možnost za poškodbo organa med operacijo in posledično ustvarjanje novih zarastlin v pooperativnem obdobju. Uvajanje mikrokirurških tehnik v ginekologijo sovпада z rojstvom tehnike zunajtelesne oploditve (IVF), ki takrat, ob nastanku, še ni pomenila sprejemljive alternative kirurškem zdravljenju.

Indikacije za kirurško zdravljenje

Osnovno pravilo za izbiro metode je ugotavljanje koristi, ki jo mora od izbrane metode bolnica imeti. Brez jasno postavljene indikacije za kirurško zdravljenje lahko pomeni sam poseg nepotrebno tveganje. Obstoje patologije na jajcevodu še ne pomeni tudi indikacije za kirurški poseg. Priporočljivo je upoštevati enako pravilo kot ga uporabljamo ob ugotovljeni prisotnosti mioma, ki ni

nujno tudi razlog za miomektomijo, tudi takrat ne, ko je bolnica neplodna.

Za bolnico s tubarnim vzrokom neplodnosti sta samo *dve realni možnosti*, ki ji omogočata zanositev: **rekonstruktivna kirurgija** ali **IVF**. Obe metodi sta lahko ob isti indikaciji komplementarni in neizključujoči, zato je potrebno natančno opredeliti pot do želenega cilja (zanositve) v dogovoru z bolnico oziroma parom. To lahko ocenimo le na osnovi skrbnega tehtanja indikacij za vsak par posebej. Zavedati se namreč moramo, da je metoda mehanskega vnosa semenčice v citoplazmo jajčne celice (ICSI) lahko celo edina prava pot do uspeha za bolnice s tubarnim vzrokom neplodnosti, pri katerih je prisoten tudi moški dejavnik neplodnosti, ne glede na stopnjo okvare jajcevodov. Zato je pri teh bolnicah pomembno pretehtati morebitno korist, ki bi jo prinesla odstranitev jajcevodov (salpingektomija) le takrat, ko ehografsko ugotovimo obstoj saktosalpinksa.

V primeru, ko je okvara jajcevoda spoznana za edini vzrok neplodnosti para, je pri izboru metode zdravljenja potrebno upoštevati tudi starost bolnice, zdravstveno-ekonomski vidik posega (v primerjavi z IVF) in željo para. Pričakovani uspeh kirurškega zdravljenja (intrauterina zanositev) namreč ni odvisen le od stopnje in vrste okvare jajcevoda, ampak tudi od dodatnih dejavnikov, ki vplivajo na plodnost para, ter od še sprejemljivega časovnega obdobja (ekspozicije) po operaciji, ko par še lahko pričakuje nosečnost.

Rekonstruktivna mikrokirurgija jajcevoda

Periadneksalne zarastline so najpogostejša ovira za fiziološko mobilnost jajcevoda in zanositev. Salpingo-ovarioliza je uspešna v 51%-62% (intrauterina nosečnost) le takrat, ko je to tudi edini vzrok neplodnosti.

Distalna okluzija jajcevoda (hydrosalpinksa): Uspešnost mikrokirurške korekcije je med 20% in 40%. Uspešnost je odvisna od stopnje okvare jajcevoda in obsežnosti periadneksalnih zarastlin. Pričakovani uspeh kirurškega zdravljenja pomaga opredeliti klasifikacija stopnje okvare jajcevodov (AFS klasifikacija). Dejavniki, ki vplivajo na uspešnost salpingostomije so: premer hidrosalpinksa, prikaz fimbrij in mukoze po everziji jajcevoda, obsežnost adhezij v

mali medenici in nagubanost sluznice jajcevoda na HSG. Za kirurško zdravljenje so primerne le bolnice mlajše od 35 let, pri katerih je okvara jajcevoda na začetni stopnji (blaga), brez ali le s posameznimi zarastlinami v mali medenici.

Bolnice, ki niso primerne za kirurško zdravljenje (srednje ali hude oblike saktosalpinksa in/ali pelvičnih zarastlin), so tiste, pri katerih je ugotovljena ponovna zapora jajcevoda, in tiste, ki so po operaciji imele zunajmaternično nosečnost ali niso zanosile 6-12 mesecev po operaciji. Te so kandidatke za IVF.

Potrebo po odstranitvi jajcevodov ali podvezovanju jajcevoda v tubarnem kotu je potrebno oceniti pri vseh bolnicah s srednje ali močno izraženim saktosalpinksom pred vključitvijo v IVF postopek.

Tubo-tubarna anastomoza: To je najuspešnejša mikrokirurška tehnika rekonstrukcije jajcevoda, še posebej takrat, ko gre za stanje po predhodno opravljeni sterilizaciji. Visoka uspešnost te tehnike (60% do 80%) je odvisna od morebitne sekundarne prizadetosti jajcevoda in dolžine ohranjenega jajcevoda po operaciji. Za bolnice, starejše od 35 let, in tiste, pri katerih ni mogoče zagotoviti ustrezno dolžino jajcevoda po rekonstrukciji (> 4 cm), je IVF metoda izbora.

Proksimalna okluzija jajcevoda: Indikacija za tubo-kornualno anastomozo so najpogostejše endometrioza, *salpingitis isthmica nodosa* ali obsežne fibroze po vnetju. Uspešnost operativne korekcije je med 33% in 56% ob relativno visokem tveganju za zunajmaternično nosečnost (5%-7%).

Obojestranska okluzija je indikacija za IVF.

Evaluacija uspešnosti zdravljenja

Večina raziskav, ki obravnavajo uspešnost kirurškega zdravljenja tubarnega vzroka neplodnosti, ima pomanjkljivosti, ki otežujejo primerjavo rezultatov in celo interpretacijo rezultatov. Prav zato teh raziskav pogosto ne moremo uvrstiti med "z dokazi podprte" (EBM - evidence based medicine). Najbolj vprašljiva je selekcija bolnic za operacijo. Kjer selekcije ni, poročajo o uspešnosti med 0% in 30%. Raziskave, ki so pri indikacijah za operacijo upoštevale premer jajcevoda, stopnjo razširjenosti zarastlin, stanje sluznice jajcevoda

in debelino stene jajcevoda, poročajo o uspešnosti med 30% in 47%. Za klinično prakso je pomembno upoštevati, da je pri rezultatih o uspešnosti zdravljenja pogosto pomanjkljivo dokumentirano tudi obdobje spremljanja bolnikov glede na njihovo specifično fekundabilnost v primerjavi s fekundabilnostjo, ki jo par iste starosti lahko pričakuje ob odsotnosti tubarnega vzroka neplodnosti. To je še posebej pomemben podatek za primerjavo uspešnosti zdravljenja tubarnega vzroka neplodnosti z mikrokirurgijo in/ali IVF.

Spremljanje po operaciji

Največji uspeh operacije lahko pričakujemo le v prvih letih po posegu. Po 36 mesecih spremljanja praktično ni novih zanositev. Ponovna operacija (second look) najpogostejše ni upravičena. Izmed bolnic, ki so jih laparoskopirali 18 mesecev po operaciji, jih je 63% imelo zarastline in so bile kandidatke za IVF, saj po ponovni operaciji lahko pričakujejo zanositev le v 8%-10%.

Bolnice starejše od 35 let, ki niso zanosile v 6 mesecih po kirurškem posegu, je potrebno napotiti na IVF.

Zaključek

Tehnike oploditve z biomedicinsko pomočjo so v zadnjem desetletju dosegle takšno stopnjo uspešnosti, da presegajo starostno specifično fekundabilnost ob spontanem spočetju. To je privedlo da masovne uporabe nove tehnologije in "industrializacijo" tega dela reproduktivne medicine.

Istočasno je v strokovni literaturi opazen pomemben padec zanimanja za rekonstruktivno kirurgijo in mikrokirurške tehnike in se danes IVF/ET ponuja kot primarna terapevtska opcija tudi za zdravljenje večine tubarnih vzrokov neplodnosti. To se je zgodilo kljub večji sprejemljivosti laparoskopije med bolnicami in ginekologi, kakor tudi večje dostopnosti endoskopije in operativnega zdravljenja. Ta trend niso zaustavili niti dobri rezultati (na selekcioniranih, skrbno izbranih primerih) operativnega zdravljenja, ki po uspešno opravljenem posegu omogoča (večkratno) zanositev v reproduktivnem obdobju.

Kirurško zdravljenje in IVF/ET sta postala enakovredni opciji za par, pri katerem so ugotovili okvaro jajcevoda kot edini vzrok

neploidnosti. Oba pristopa se lahko upravičeno uporabita bodisi kot metoda izbora ali komplementarni metodi.

Za kirurško zdravljenje tubarnega vzroka neplodnosti naj bi se odločile predvsem mlajše bolnice, tiste, starejše od 35 let pa le po obsežnem svetovanju, kjer jim bodo jasno in nepristransko razložene možnosti za uspeh kirurškega zdravljenja (zanositev, porod, zunajmaternična zanositev), vpliv starosti na plodnost, uspešnost in zaplete zdravljenja z IVF (večplodne nosečnosti, hiperstimulacija) in stroški oziroma omejitve (zavarovalnica?) zdravljenja z IVF.

Vir

1. Letterie GS. Surgery, assisted reproductive technology and infertility. Diagnosis and management of problems in gynecologic reproductive medicine. Second edition. London, New York: Taylor & Francis Group, 2005.

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE ENDOMETRIOZE PRI NEPLODNOSTI

Martina Ribič-Pucelj

Uvod

Natančna incidenca endometrioze ni znana, ker diagnozo lahko potrdimo le z invazivnimi diagnostičnimi postopki kot sta laparotomija in predvsem laparoskopija. Ocenjujejo, da ima endometrioza 15% premenopavznih žensk, medtem ko se gibljejo podatki o incidenci endometrioze pri neplodnih bolnicah od 38 do 52%.

Endometrioza je ena najpogostejših bolezni pri ženskah, pogostejša je kot rak dojke, rak materničnega vratu, spolno prenosljive okužbe in sladkorna bolezen. Da je endometrioza pomemben dejavnik v etiologiji neplodnosti, sta potrdili dve raziskavi, narejeni na Kliničnem oddelku za reprodukcijo Ginekološke klinike v Ljubljani. Endometrioza smo ugotovili le pri 3% žensk, pri katerih je bila narejena laparoskopska sterilizacija, medtem ko je imelo endometrioza različnih stopenj 41% neplodnih bolnic. Vodilna simptoma endometrioze sta bolečina in neplodnost.

Danes je splošno sprejeto mnenje, da obstajajo tri različne oblike endometrioze, ki se med seboj razlikujejo po načinu nastanka in mehanizmu, s katerim povzročajo neplodnost:

1. Peritonealna endometrioza - črne, rdeče in subtilne lezije (lezije, ki se kažejo kot bela endometrioza, vezikularna in peritonealni žepki)

2. Endometrioza jajčnika
3. Globoka infiltrativna endometrioza (GIE)

Minimalna in blaga endometrioza (R-AFS I in II)

Kljub številnim teorijam, ostaja mehanizem, s katerim ta oblika endometrioze povzroča neplodnost, še v veliki meri nerazjasnjen. Ne glede na mehanizem, je stopnja zanositve po kirurškem zdravljenju (koagulacija, laserska vaporizacija, ekscizija) statistično značilno večja kot pri medikamentoznem in ekspektativnem zdravljenju. Stopnja zanositve po kirurški odstranitvi minimalne in blage endometrioze je po podatkih iz literature v povprečju 50%. Retrospektivna analiza uspešnosti kirurškega zdravljenja na naši kliniki je pokazala, da je spontano zanosilo 60,8% operiranih žensk

Zmerna in huda endometrioza (R-AFS III in IV)

Osnovni vzrok za neplodnost pri endometriozni jajčnika je mehanski: moten odnos jajcevod - jajčnik in motnje ovulacije. Izbirni način zdravljenja endometrioze jajčnika je kirurški. Medikamentozno zdravljenje endometriomov > 1 cm ni učinkovito in tudi ni indicirano. Izjema je kratkotrajno preoperativno zdravljenje (danazol, kontracepcijske tablete, analogi GnRH), ki prepreči ovulacijo in s tem prekrvitev jajčnika, zaradi česar je krvavitev pri operaciji manjša. Opustitev kirurškega zdravljenja in vključitev v IVF je po priporočilih ESHRE upravičena pri neplodnih bolnicah s ponovitvijo endometriomov, vendar po našem mnenju le manjših endometriomov.

Po kirurški korekciji adneksov zanosi med 50 in 60% žensk (tabela 1), če je seveda operacija narejena natančno in po vseh pravilih mikrokirurške tehnike ter brez čezmerne koagulacije. Opisanih je več tehnik kirurške odstranitve endometriomov.

Enukleacija endometrioma (stripping) je kljub nekaterim drugim priporočenim tehnikam nedvomno izbirni način odstranitve endometriomov.

Krvavitev iz baze jajčnika zaustavimo z bipolarno prijemalko, vendar se moramo izogibati čezmerni koagulaciji, da ne poškodujemo tkiva jajčnika. Nasprotniki te tehnike menijo, da z odstranitvijo

kapsule odstranimo tudi folikle in tako zmanjšamo rezervo jajčnika (ovarian reserve), kar vodi v neplodnost in prezgodnjo menopavzo. Vendar pa so raziskave dokazale, da v odstranjeni kapsuli ni foliklov ter da je za okvaro jajčnika kriva čezmerna koagulacija baze jajčnika. Stopnja ponovitev ne presega 5 do 12%.

Laparoskopska aspiracija endometrioma je minimalno invaziven in nezahteven postopek, ima zelo visok odstotek ponovitev, in sicer od 21 do 88% v 6 mesecih.

Laparoskopska fenestracija in ablacija stene ciste: Nekateri avtorji menijo, da sta izguba tkiva skorje jajčnika in tvorba zarastlin minimalni. Vendar je stopnja ponovitev pri tem načinu sorazmerno visoka, in sicer od 18 do 27%.

Primerjava omenjenih tehnik je pokazala, da je po enukleaciji stopnja zanositev večja, stopnja ponovitev dismenoreje, disparevnije in medenične bolečine pa manjša kot pri ostalih dveh tehnikah.

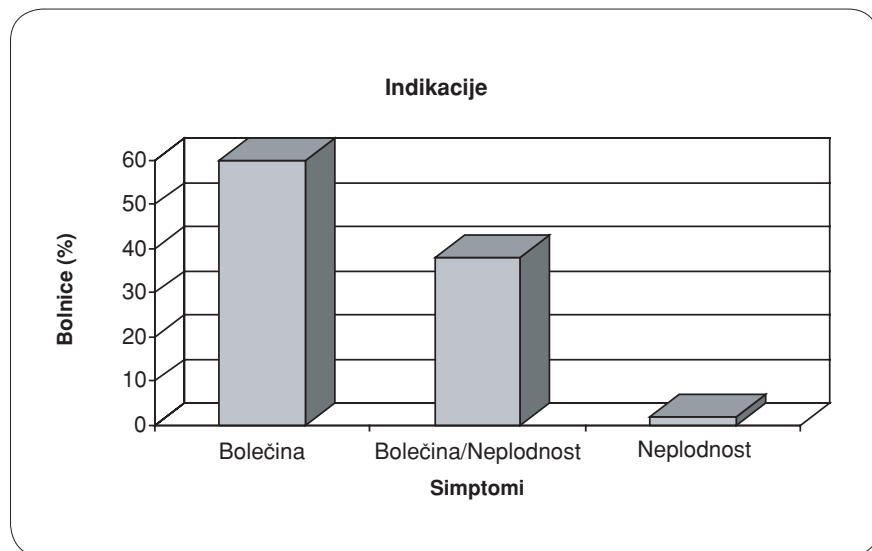
Čeprav zagovorniki zunajtelesne oploditve menijo, da enukleacija endometriomov pri neplodnih bolnicah ni indicirana, ker so rezultati IVF primerljivi s tistimi po operaciji, govorijo proti njihovim stališčem številni argumenti: bolečina ostane, endometriomi lahko rupturirajo in povzročijo akutno stanje, brez histološke potrditve diagnoza ni zanesljiva, obstaja nevarnost neprepoznanega malignoma, pri še tako previdni UZ-punkciji pride v postopku IVF do razsoja endometrioze in širitve bolezni. Primerjalne študije so pokazale, da je v postopku IVF odzivnost operiranega jajčnika glede števila jajčnih celic in stopnje oploditve primerljiva z odzivnostjo neoperiranega jajčnika, če je bila operacija narejena strokovno.

Tabela 1. Stopnja zanositve po kirurškem zdravljenju zmerne in hude endometrioze - pregled literature in naši rezultati

Avtor	Število bolnic	Stopnja zanositve (%)
Porpora MG	20	57
Keckstein J	65	48
Davis D	33	52
Jones K	120	62
Ribič-Pucelj M, idr.	40	61.5

Globoka infiltrativna endometrioza

Vodilni simptom te oblike endometrioze je bolečina, pogosta pa je tudi pri neplodnih bolnicah (graf 1).



Graf 1. Indikacije za kirurško zdravljenje GIE - Ginekološka klinika Ljubljana

Simptomi in težave bolnic so pogosto podcenjeni, zato ostaja bolezen pogosto neprepoznana. Povprečen čas od začetka simptomov do diagnoze je po podatkih evropskih in ameriških statistik od 7 do 15 let. Nekoliko prej (7 let) je ugotovljena pri neplodnih bolnicah, pri katerih zaradi ugotovitve vzroka za neplodnost naredimo laparoskopijo. Kirurško zdravljenje, predvsem napredovalih oblik, je zahtevno, predvsem pri popolni obliteraciji Douglasovega prostora. Operiramo samo simptomatske bolnice. V zdravljenju GIE obstoja samo ena dilema, zlasti pri neplodnih bolnicah: ali operirati ali ne. Če se odločimo za operacijo mora biti le-ta radikalna, torej izrezanje vse endometrioze. Nepopolna operacija ima za posledico ponovne posege, od katerih je vsak zahtevnejši, poveča se pogostnost zapletov in zmanjša možnost zanositve. Če je vodilni simptom neplodnost, bolečine pa so manjšega pomena, lahko neplodne bolnice po laparoskopski potrditvi diagnoze uvrstimo v postopek IVF. Če 2 postopka nista uspešna,

priporočamo kirurško zdravljenje, ki po naših rezultatih poveča stopnjo zanositve v IVF postopku. Kadar je vodilni simptom bolečina in je bolezen obsežna ter so prizadeti tudi sosednji organi se moramo tudi pri neplodnih bolnicah odločiti za kirurški poseg.

V obdobju med letoma 2001 in 2005 smo na Ginekološki kliniki v Ljubljani operirali 142 bolnic z GIE, od tega je bilo 55 neplodnih, 16 pa jih še ni poskušalo zanositi.

Na vprašalnik ob koncu raziskave leta 2005 je odgovorilo 46/55 bolnic, od katerih jih je 37 že poskušalo zanositi (čas sledenja od 4 do 34 mesecev). Zanosilo je 28/37 (70.6 %), in sicer spontano 18/37, v postopku IVF pa 10/37. Stopnjo zanositve prikazuje tabela 2.

Tabela 2. Stopnja zanositve po kirurškem zdravljenju GIE - Ginekološka klinika Ljubljana

Vrsta postopka	Število bolnic	Zanositev	
		Vrsta	Stopnja (%)
Resekcija sakrouterinih vezi	16		14/16 (85)
		spontana	7
		IVF	7
Resekcija rektosigme	8		7/8 (88)
		spontana	6
		IVF	1
Ostale lokacije	13		7/13 (61)
		spontana	5
		IVF	2
Vse	37		28/37 (70)
		spontana	18
		IVF	10

Zaključek

Po kirurškem zdravljenju endometrioze, če je narejeno pravilno, zanosi od 40 do 60% neplodnih bolnic in pomembno se zmanjša odstotek tistih, pri katerih je potreben drag IVF postopek, obenem pa operacija pomembno zmanjša bolečine. Omogoča tudi naslednje nosečnosti, brez dodatnega zdravljenja. Izbirni način kirurškega zdravljenja endometriomov je enukleacija endometrioma, ki pravilno narejena ne zmanjša rezerve jajčnika, omogoči pa tudi histološko potrditev bolezni. Opustitev kirurškega zdravljenja in vključitev v IVF je po priporočilih ESHRE upravičena pri neplodnih bolnicah s ponovitvijo endometriomov, vendar po našem mnenju le manjših endometriomov. Večja dilema je pri kirurškem zdravljenju GIE, predvsem obsežnih oblik. Odločamo se na osnovi vodilnega simptoma. Če je vodilni simptom neplodnost, bolečine pa so manjšega pomena, lahko neplodne bolnice po laparoskopski potrditvi diagnoze uvrstimo v postopek IVF. Če 2 postopka nista uspešna, priporočamo kirurško zdravljenje, ki po naših rezultatih poveča stopnjo zanositve v IVF postopku. Kadar je vodilni simptom bolečina in je bolezen obsežna ter so prizadeti tudi sosednji organi, se moramo tudi pri neplodnih bolnicah odločiti za kirurški poseg.

Ker je kirurški poseg zahteven, zahteva izkušnje na področju reproduktivne in retroperitonealne kirurgije, moramo bolnici pred odločitvijo o načinu zdravljenja natančno razložiti vse prednosti in slabosti tako kirurškega zdravljenja kot IVF.

Viri

1. Ribič-Pucelj M. Endometrioza. In: Meden-Vrtovec H. ed. Neplodnost. Cankarjeva založba v Ljubljani 1989; 207-220.
2. Hull MG, Cahill DJ. Female infertility. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1998; 27: 861-863.
3. Marconi G, Vilela M, Quintana R, et al. Laparoscopic ovarian cystectomy of endometrioma does not affect the ovarian response to gonadotropin stimulation. *Fertil Steril* 2002; 78: 876-878.
4. Beretta P, Franchi M, Ghezzi F, et al. Randomized clinical trial of two laparoscopic treatments of endometriomas: cystectomy versus drainage and coagulation. *Fertil Steril* 1998; 70: 1176-1180.

5. Canis M. Deeply infiltrating endometriosis: a plea for listening to patients and for vaginal manual examination. *Gynecol Obstet Fertil* 2003; 31: 893-894.
6. Chapron C, Dubuisson JB. Laparoscopic treatment of deep endometriosis located on the uterosacral ligaments. *Hum Reprod* 1996; 4: 868-873.
7. Koh CH, Janik GM. The surgical management of deep rectovaginal endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002, 14: 357-364.
8. Ribič-Pucelj M. Deep infiltrating endometriosis - state of the art. In: Ribič-Pucelj M, ed. *Deep Infiltrating Endometriosis - Virtual or Underestimated Problem*. Book of Proceedings. Slovensko društvo za reproduktivno medicino, Bled 2002; 2-5.

UTERINI DEJAVNIK IN ZDRAVLJENJE NEPLODNOSTI

Tomaž Tomaževič

Uvod

V obdobju klasične ginekološke klinične diagnostike, ki je temeljila na anamnezi, bimanualnem ginekološkem pregledu in histerosalpingografiji, smo vzroke za neplodnost in druge reproduktivne nepravilnosti le redko odkrivali v maternici. Na maternico kot vzrok neplodnosti smo pomislili le v zvezi s transportom semena (cervikalni dejavnik neplodnosti). Zato smo v tem obdobju uterini dejavnik neplodnosti diagnosticirali le v 5%.

Z uvedbo sodobnih, manj invazivnih diagnostičnih in kirurških postopkov, smo začeli zgodaj odkrivati in odstranjevati patoanatomske nepravilnosti v maternici in na novo odkrivati njihov pomen v patofiziologiji reprodukcije.

Zdrava maternica ni avtonomna in deluje pod vplivom drugih fizioloških dejavnikov: hipotalamičnih, hipofiznih, ovarijskih, placentnih hormonov ter snovi iz semenske tekočine. Endo- in miometriji se z morfološkimi in biokemičnimi spremembami prilagajata reprodukcijskemu ciklusu ženske. Poleg endokrine je za ciklične spremembe pomembna tudi parakrina regulacija.

Veliko je novih spoznanj o različnih uterinih dejavnikih: o celičnih receptorjih, genski ekspresiji, sintezi molekul, o procesih celične diferenciacije, o cikličnih spremembah v izločanju žlez, o spremembah celične antigenosti ter kemijskih spremembah v ekstracelularnem prostoru, ki so sestavni del embriomaternalnega in fetomaternalnega dialoga. Vsi ti novi dinamično se spreminjajoči uterini dejavniki so pomembni tako pri nastanku kot v razvoju nosečnosti. O pomenu dinamičnih prilagoditev v maternici veliko pove podatek, da se v času ugnezditev za prekrvitev maternice porabi 1% celotnega minutnega volumna krvi, v zadnjih mesecih nosečnosti pa kar 25%.

Fiziologija in patofiziologija maternice

Obstajajo številni klinični dokazi, da patoanatomske spremembe v maternici lahko zmotijo fiziološke procese v maternici. Lahko preprečijo nastanek nosečnosti ali kadarkoli med nosečnostjo porušijo embriomaternalni oziroma fetomaternalni dialog. Tako si razlagamo neplodnost, splav, prezgodnji porod, abrupcijo placente, druge nepravilnosti poroda in sploh negativen vpliv teh sprememb na reproduktivno zdravje ženske.

Kompleksni patofiziološki mehanizmi v maternici še niso povsem raziskani. Zato je težko pojasniti, zakaj lahko podobne anatomske spremembe maternice tako različno vplivajo na reproduktivno zdravje žensk.

Razvojni pogled na maternico danes razlikuje med razvojno starejšim notranjim miometrijem in mlajšim zunanjim miometrijem. Medtem ko zunanji miometriji predstavlja organ, ki je pomemben za nosečnost in porod, naj bi bil notranji onto- in filogenetsko starejši predel pomemben za osnovne reproduktivne funkcije t.j. transport semena, transport zarodka, decidualizacijo, implantacijo in placentacijo. Klinični pomen sprememb v zunanjem miometriju je sorazmeren z velikostjo patoanatomskih sprememb. V notranjem arhimimetriju pa že majhne patoanatomske spremembe postanejo klinično pomembne. Zato je zgodnje ugotavljanje in odstranjevanje majhnih sprememb v notranjosti maternice klinično zelo pomembno.

Pri neplodnih ženskah poleg hiperplazije endometrija, ki odraža motnjo hormonske stimulacije, največkrat odkrijemo razvojne nepravilnosti v maternici, miome, adenomiozo, sinehije in polipe.

Številne retrospektivne klinične raziskave z maloštevilnimi izjemami ponovno dokazujejo negativen vpliv teh sprememb na fiziološke procese v maternici. Zato jih pri neplodnih ženskah iz dveh razlogov praviloma odstranimo. Po eni strani odstranimo enega od vzrokov neplodnosti, hkrati pa zmanjšamo tveganje za spontani splav.

Razvojne nepravilnosti maternice

Večkratne primerjave o splavnosti in pogostnosti prezgodnjega poroda pred in po odstranitvi maternične pregrade jasno potrjujejo prednosti kirurške odstranitve maternične pregrade. Visoki deleži zanositve pri primarno neplodnih ženskah kažejo na pomembnost maternične pregrade v etiologiji neplodnosti.

Tabela 1. Splavnost pred in po histeroskopski metroplastiki

Avtorji	Št. bolnic	Pred metroplastiko		Po metroplastiki	
		Št. nosečnosti	Št. splavov (%)	Št. nosečnosti	Št. spont. splavov (%)
March et al.	57	240	210 (88)	56	8 (14)
Daley et al.	55	150	130 (87)	75	15 (20)
Cararach et al.	62	176	160 (91)	41	12 (29)
Pabuccu et al.	49	108	96 (89)	44	2 (5)
Valle et al.	115	299	258 (86)	103	12 (12)
Venturoli et al.	72	171	171 (100)	52	13 (25)
Naši rezultati	910	957	787 (82)	564	101 (18)
Vsi	1320	2011	1623 (81)	935	163 (17)

Tabela 2. Deleži primarno neplodnih žensk, ki naravno zanosijo po operaciji

Avtorji	Število bolnic	Delež naravne zanositve
Daley et al.	15	47%
Marabini et al.	14	44%
Pabuccu et al.	10	63%
Colacurci et al.	21	29%
Venturoli et al.	69	52 %
Naši rezultati	154	36%

Miomektomija

Doslej objavljene klinične raziskave potrjujejo, da submukozni in intramuralni miomi, ki deformirajo maternično votlino, negativno vplivajo na zanositev in jih je zato potrebno odstraniti. Rezultati po različnih načinih odstranitve miomov so prikazani v tabeli 3.

Tabela 3. Deleži naravne zanositve po odstranitvi miomov

Avtor	Način odstranitve	Zanositev / Poseg	Delež zanositve (%)
Buttram et al.	Laparotomija	41/76	54
Li et al.	Laparotomija	29/51	57
Fauconner et al.	Laparoskopija	40/91	44
Bulletti et al.	Laparoskopija	44/106	42
Vercellini et al.	Histeroskopija	15/40	38
Bernard et al.	Histeroskopija	11/36	36
Fernandez et al.	Histeroskopija	16/59	27
Giatras et al.	Histeroskopija	25/41	61
Naši rezultati	Laparoskopija	26/41	63

Intrauterine zarastline

Histeroskopska odstranitev intrauterinih zarastlin je indicirana za ureditev tako menstrualnih nepravilnosti kot tudi za izboljšanje plodnosti. Rezultati v deležih zanositve po odstranitvi intrauterinih zarastlin so prikazani v tabeli 4.

Tabela 4. Delež zanositve po odstranitvi intrauterinih zarastlin

Avtor	Porod ob terminu (%)		
	Blage zarastline	Zmerne zarastline	Hude zarastline
Valle et al. 1988	41 (88%)	97 (84%)	47 (56%)
Pabuccu et al. 1997			40 (57%)
Capella Allouc et al. 1999			28 (32%)
Naši rezultati	14 (100%)	18 (67%)	7 (28%)

Polipi

Vloga endometrijskih polipov v etiologiji neplodnosti ni pojasnjena. V retrospektivni analizi bolnic, ki so bile vsaj eno leto pred posegom neplodne, so našli 72% kumulativno stopnjo zanositve. Ta je bila višja od 42% kumulativne stopnje pri ženskah, ki jim polipov niso odstranili. Izhaja zaključek, da tudi polip lahko neugodno vpliva na zanositev.

Uterini dejavnik in OBMP

Pri raziskovanju vzročne povezave med materničnimi nepravilnostmi in neplodnostjo so nekateri avtorji analizirali rezultate OBMP. Ugotovili so, da tako submukozni in intramuralni miomi, kot tudi maternične pregrade slabšalno vplivajo na rezultate OBMP. Raziskavo smo ponovili tudi pri naših bolnicah. Prišli smo do podobnih izsledkov. Delež zanositve je bil pri ženskah po miomektomiji signifikantno višji kot pri ženskah z miomi (21% vs. 10%). Splavnost je bila po miomektomiji nižja (15% vs. 25%). Po

resekciji večje pregrade se je delež zanositve zvišal s 14% na 26%, splavnost pa se je zmanjšala z 72% na 22%. Podoben rezultat smo našli pri ženskah z manjšo maternično pregrado. Po resekciji manjše pregrade se je delež zanositve zvišal s 14% na 29%, splavnost pa se je znižala z 69% na 19% ($P < 0.05$).

Tudi pri postopkih OBMP je uspešnost zdravljenja tako pri ženskah s submukoznimi in intramuralnimi miomi, kakor tudi pri ženskah z večjimi in manjšimi pregradami maternice značilno slabša kot pri ženskah brez teh sprememb v maternici. Po laparoskopski odstranitvi miomov in po histeroskopski resekciji pregrad se rezultati pomembno izboljšajo. Z odstranitvijo miomov in pregrad izboljšamo pogoje za ugnezditev zarodka, obenem pa zmanjšamo tveganje za spontani splav.

Zaključek

Neinvazivna diagnostika in terapija nepravilnosti maternice je v kratkem času postala nepogrešljiv sestavni del sodobnega celostnega načina zdravljenja neplodnosti.

Viri

1. Sanders B. Uterine factors and infertility. J Reprod Med 2006; 51: 169-176.
2. Tomaževič T. Patološke spremembe maternične votline kot vzrok za neplodnost. In: Ribič Pucelj M, ed. Sodobni postopki v odkrivanju in zdravljenju patologije maternične votline: zbornik prispevkov. Ljubljana, 17. - 18. april 1998: 6-13.
3. Bulletti C. Fertility and obstetric outcome after laparoscopic myomectomy of large myomata: a randomized comparison with abdominal myomectomy. Hum Reprod 2000; 15: 2663-2668.
4. Pabuccu R, Gomel V. Reproductive outcome after hysteroscopic metroplasty in women with septate uterus and otherwise unexplained infertility. Fertil Steril 2004; 81: 1675-1678.
5. Eldar Geva T, Meagher S, Healy DL, Mac Lachlan V, Breheny S, Wood C. Effect of intramural, subserosal, and submucosal uterine

fibroids on the outcome of assisted reproductive technology treatment. Fertil Steril 1998; 70: 687-691.

6. Lavergne N, Aristizabal J, Zarka V et al. Uterine anomalies and in vitro fertilization: what are the results? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996; 68: 29-34.

ZDRAVLJENJE NEPLODNOSTI PRI ŽENSKAH S SINDROMOM POLICISTIČNIH JAJČNIKOV

Vilma Kovač

Uvod

Sindrom policističnih jajčnikov (PCOS) je najpogostejša endokrinopatija pri ženskah v reproduktivnem obdobju s prevalenco med 4 in 9%.

Klinični ali biokemični znaki hiperandrogenizma, kronična anovulacija in policistični jajčniki so osrednji diagnostični kriteriji za PCOS. Na podlagi dogovora med evropskim in ameriškim združenjem za reproduktivno medicino, ki je bil sprejet v Rotterdamu leta 2003, je že prisotnost dveh od treh omenjenih kliničnih znakov pogoj za diagnozo PCOS ob izključitvi drugih bolezni s podobno klinično sliko.

Za PCOS so značilni kronična anovulacija, motnje menstruacijskega ciklusa, hiperandrogenizem s heterogeno klinično sliko: hirsutizem, akne, alopecija, akantosis nigricans in določeni biokemični izvidi, predvsem povišana koncentracija androgenov. Štirideset odstotkov žensk s PCOS ima še inzulinsko rezistenco in hiperinzulinemijo, 50% pa jih ima povišano telesno težo. Simptomi in biokemična slika se med ženskami

s PCOS razlikujejo, z leti pa se spreminjajo tudi pri isti ženski. Možne negativne posledice zaradi PCOS se lahko pokažejo kasneje v življenju. Z leti se večja tveganje za diabetes melitus tip 2 ter za metabolični sindrom. Čeprav je število dejavnikov tveganja za razvoj kardiovaskularnih bolezni pri ženskah s PCOS povišano, še ni čisto jasno ali obstaja tudi povečano tveganje za razvoj kardiovaskularnih bolezni.

Zdravljenje neplodnosti

Vzrok za neplodnost pri ženskah s PCOS je kronična anovulacija, ki je tudi vzrok za neplodnost pri kar eni tretjini parov, ki poiščejo pomoč v centrih za zdravljenje neplodnosti.

Cilj zdravljenja neplodnosti zaradi kronične anovulacije je vzpostaviti ustrezno endokrino okolje, ki bo omogočalo rast in ovulacijo enega dominantnega folikla in s tem enoplodno nosečnost.

Prekonceptijsko svetovanje ima pri ženskah s PCOS velik pomen. Povezava med povečano telesno težo, hiperandrogenemijo, moteno toleranco za glukozo, menstruacijskimi motnjami in neplodnostjo kaže na to, da je zdravljenje potrebno pričeti s svetovanjem o spremembi načina življenja. Ker ima 50% žensk s PCOS previsoko telesno težo, so sprememba prehrabnenih navad, večja telesna aktivnosti in nižanje telesne teže izrednega pomena. Izguba telesne teže že za 5% lahko izboljša reproduktivne in metabolične pokazatelje. Zmanjšanje telesne teže za 5% do 10% lahko zmanjša debelost centralnega tipa za 30%, izboljša občutljivost za inzulin in povrne ovulacijo, zmanjša pa se tudi delež spontanah splavov. Sprememba načina življenja s poudarkom na nižanju telesne teže je osnova za izboljšanje reproduktivne funkcije pri anovulatornih ženskah s PCOS s prekomerno telesno težo.

Klomifen citrat (CC) ostaja zdravilo prvega izbora za indukcijo ovulacije pri anovulatornih ženskah s PCOS. Je selektivni modulator estrogenskih receptorjev, ki blokira negativno povratno zanko med endogenim estrogenom in hipotalamo-hipofizno osjo. Zdravljenje s CC zniža vrednosti LH in poviša vrednosti FSH, kar stimulira rast foliklov in ovulacijo.

Pri ženskah s PCOS indukcija ovulacije s CC šestkrat pogosteje privede do nosečnosti v primerjavi s placebom. CC povrne ovulacijo

pri 75% in privede do nosečnosti pri 35-40% anovulatornih žensk s PCOS.

Razlike v deležih ovulacij in deležih zanositev so verjetno posledica antiestrogenskega učinka CC na endometrij in cervikalno sluz, ki je pri različnih ženskah različen.

CC dajemo v odmerku 50-150 mg dnevno pet dni. Odmerek 50 mg dnevno povzroči ovulatorni učinek pri 46% žensk, nadaljnjih 21% žensk ovulira po odmerku 100 mg dnevno in dodatnih 8% na odmerek 150 mg dnevno. Odmerki višji od 150 mg dnevno ne privedejo do signifikantnega povišanja deleža ovulacij in zanositev.

Rezistenca na CC (če po maksimalnem odmerku ne pride do ovulacije) je pogostejša pri zelo debelih ženskah in pri tistih, ki imajo zelo visoko serumsko koncentracijo androgenov, inzulina ali LH. Pojavlja se pri 20% žensk s PCOS. Zdravljenje s CC je neučinkovito tudi takrat, če po šestih ovulatornih ciklih ženska ne zanosi.

Aromatazni inhibitorji (letrozol, anastrozol) zavrejo sintezo estrogena z blokado delovanja encima aromataze, ki konvertira androstendion in testosteron v estrogen. Prednosti aromataznih inhibitorjev pred CC so: odsotnost negativnega vpliva na endometrij in cervikalno sluz, ni blokade hipotalamičnih estrogenskih receptorjev, manjše tveganje za večplodno nosečnost in kratek razpolovni čas. Skrb zbujajoča so poročila o povečani incidenci lokomotornih in kardialnih anomalij pri otrocih rojenih po indukciji ovulacije z letrozolom v primerjavi s skupino žensk, ki so zanosile spontano. Še vedno ni večjih randomiziranih raziskav, ki bi potrdile prednosti in varno uporabo aromataznih inhibitorjev za indukcijo ovulacije pri anovulatornih ženskah s PCOS.

Metformin je oralni bigvanid, ki zniža inzulinsko rezistenco in izločanje inzulina čemur sledi zmanjšanje produkcije ovarijskih androgenov. Njegovo direktno delovanje na teka celice prav tako zniža produkcijo androgenov.

Še pred nedavnim so metformin množično predpisovali kot zdravilo prvega izbora za indukcijo ovulacije pri anovulatornih ženskah s PCOS. Predpisovali so ga bodisi kot monoterapijo, bodisi kot predzdravljenje pred CC, bodisi skupaj s CC.

Zdravljenje samo z metforminom lahko izboljša frekvenco menstruacij in obnovi ovulacije pri oligoovulatornih ženskah s PCOS, a v manjšem obsegu kot s CC. Pri ženskah z BMI več kot 30 metformin ni bolj učinkovit od placeba pri izboljšanju menstrualne funkcije.

Dve večji multicentrični randomizirani raziskavi nista potrdili superiornosti zdravljenja z metforminom in CC skupaj v primerjavi z zdravljenjem samo s CC, saj se stopnja živorojenih otrok ni signifikantno razlikovala med skupinama. Rezultati kažejo, da je metformin kot zdravilo prvega izbora manj učinkovit kot CC, ter da dodatek metformina klomifenu nima signifikantnega pomena. Zaradi omenjenih raziskav mnogi centri ne priporočajo več rutinske uporabe metformina za zdravljenje anovulacij pri ženskah s PCOS.

Nekatere raziskave o hkratnem zdravljenju z metforminom v postopku IVF med ovarijsko stimulacijo kažejo izboljšanje stopnje zanositve v primerjavi s placebom.

Metformin je sicer varno zdravilo, ki ne povzroča kongenitalnih anomalij in nima škodljivih vplivov na plod.

Če pri ženskah s PCOS s CC ne uspemo inducirati ovulacije, oziroma če ženska po šestih ovulatornih ciklikih po CC ne zanosi, običajno nadaljujemo zdravljenje neplodnosti z indukcijo ovulacije z gonadotropini, lahko pa tudi z laparoskopsko igelno elektrokoagulacijo (drilingom) jajčnikov. Obe metodi imata svoje prednosti in slabosti.

Za **indukcijo ovulacije z gonadotropini** uporablja večina avtorjev protokol z nizkimi odmerki, katerega cilj je ovulacija enega folikla. Vzdrževanje nizkih odmerkov gonadotropinov naj bi zagotovilo monofolikularni odgovor, s čimer znižamo tveganje za OHSS in za večplodno nosečnost. Uporabljata se t.i. step-up in step-down protokol. Step-up protokol z nizkimi odmerki gonadotropinov ima nekaj prednosti pred step-down protokolom, ki zahteva precej izkušenj. Prednosti so dvakrat večja stopnja monofolikularnega odgovora in višja stopnja ovulacij. Stopnja zanositev je pri obeh protokolih enaka in znaša 20% na cikel in 60-70% po šestih ciklikih.

Laparoskopska igelna elektrokoagulacija (driling) jajčnikov je uspešna metoda za indukcijo ovulacije pri ženskah s PCOS, ki so rezistentne na CC, in je lahko alternativa indukciji

ovulacije z gonadotropini. Driling lahko opravimo z laserjem ali z elektrokoagulacijo. Slednja daje boljše rezultate in manj postoperativnih zarastlin. V prvih poročilih so zabeležili 84% stopnjo ovulacij in 56% stopnjo zanositev v prvem letu po posegu. Največja multicentrična randomizirana raziskava, ki je primerjala izid med drilingom jajčnikov in indukcijo ovulacije z gonadotropini pri CC rezistentnih ženskah, je pokazala, da je kumulativna stopnja zanositve po šestih mesecih po drilingu precej nižja od spodbujanja z gonadotropini. Ženske, ki niso ovulirale šest mesecev po drilingu jajčnikov, so nato spodbujali s CC; po 12 mesecih sta se kumulativni stopnji izenačili. Zaključki raziskave torej kažejo, da ženske po drilingu jajčnikov zanosijo kasneje in da polovica žensk potrebuje še dodatno medikamentozno zdravljenje za indukcijo ovulacije. Glavna prednost drilinga jajčnikov je odsotnost tveganja za OHSS in nizko tveganje za večplodno nosečnost.

Na odločitev o izbiri metode za indukcijo ovulacije pri ženskah s PCOS, pri katerih CC ni bil uspešen, vplivajo tudi določene lastnosti bolnic (driling je bolj uspešen pri ženskah s povišanim LH) in doktrine centra, kjer se bolnica zdravi.

Oploditev z biomedicinsko pomočjo (OBMP) je metoda izbora za zdravljenje anovulatornih žensk s PCOS, če obstaja še dodatni vzrok neplodnosti, oziroma je zadnja metoda izbora, če so zgoraj omenjene metode za indukcijo ovulacije neuspešne. IVF postane metoda izbora tudi v primeru, če je ob načrtovani stimulaciji ovulacije odgovor jajčnika prekomeren (rescue IVF). Med tehnikami OBMP je za to skupino bolnic zelo obetavna metoda IVM (in vitro maturacija), s katero se izognemo stimulaciji jajčnikov pred punkcijo antralnih foliklov.

Zaključek

Zdravljenje neplodnosti pri ženskah s PCOS še vedno predstavlja velik klinični izziv, saj je na voljo veliko možnosti, ki pa jih je potrebno pravilno izbrati.

Sprememba načina življenja s poudarkom na nižanju telesne teže in indukcija ovulacije s CC sta metodi prvega izbora. V primeru rezistence na CC ali če ženska po šestih ovulatornih ciklikih po CC ne

zanosi, preidemo na metodi drugega izbora, to sta indukcija ovulacije z gonadotropini ali laparoskopska igelna elektrokoagulacija jajčnikov. IVF je zadnja možnost zdravljenja in pride v poštev, če zgoraj navedene metode in zdravila niso učinkoviti. IVF lahko uporabimo za zdravljenje žensk s PCOS tudi takrat, ko obstajajo še drugi vzroki neplodnosti.

Viri

1. Balen AH, Rutheford AJ. Managing anovulatory infertility and polycystic ovary syndrome. *BMJ* 2007; 335: 663-666.
2. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2007; 370: 685-695.
3. Homburg R. Polycystic ovary syndrome. *Best Practice & Research Clin Obstet Gynecol* 2007; In press.
4. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19: 41-47.
5. Legro RS, Barnhart HX, Schlaf WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA et al. Effect of clomiphene and metformin, alone and in combination, on rate of live birth in infertile women with polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007; 356: 551-566.
6. Farquhar C, Vandekerckhove P, Lilford R. Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3): CD001122.

III. Oploditev z biomedicinsko pomočjo (OBMP)

IDIOPATSKA NEPLODNOST

Vida Gavrić Lovrec

Uvod

Diagnozo nepojasnjena neplodnost postavimo z izključitvijo ostalih vzrokov neplodnosti, to je moškega dejavnika, okvare jajcevodov, anovulacije in endometrioze. Standardni diagnostični postopki, ki jih pri tem uporabljamo, so tisti, katerih rezultat dokazano korelira z nosečnostjo. To so spermiogram, biokemično ugotavljanje ovulacije in histerosalpingografija ali laparoskopija. Ko je izvid preiskave nesporno patološki (azoospermija, bilateralna tubarna okluzija ali anovulacija), je zanositev brez zdravljenja nemogoča.

Vzrok za neplodnost z naštetimi diagnostičnimi postopki odkrijemo pri okoli 70% parov. Izidi ostalih dodatnih preiskav, kot so na primer postkoitalni test, določanje protispermialnih protiteles, biopsija endometrija, ocena varikokele in določanje klamidijskih protiteles, niso pokazali zadostne ali pa sploh nobene korelacije z nosečnostjo ali pa take raziskave niso bile narejene. Pri preostalih 30% parov so izvidi standardnih preiskav normalni oziroma vzroka za neplodnost ne odkrijemo.

Etiologija nepojasnjene neplodnosti je verjetno heterogena. Najpomembnejša spremenljivka, ki prispeva k nepojasneni

neplodnosti, je starost ženske. Idiopatska neplodnost lahko predstavlja spodnjo skrajnost normalne distribucije fertiliteti ali pa nepravilnost, ki je ne moremo odkriti z rutinskimi preiskavami. Ob vse večjih diagnostičnih možnostih se pojavlja mnenje, da je postavitev diagnoze nepojasnjene neplodnosti na osnovi izvidov standardnih preiskav netočna; že sam obstoj tako nenatančne diagnostične kategorije podpira klinično neangažiranost in botruje spregledanim diagnozam, najpogosteje pri naslednjih stanjih: endometriozi, blagi stopnji tubarne okvare, prezgodnji ovarijski odpovedi in imunoloških vzrokih neplodnosti.

Zdravljenje idiopatske neplodnosti

Zdravljenje neplodnosti je bolj učinkovito, ko princip zdravljenja temelji na patofiziološki osnovi. Patofiziološka osnova nepojasnjene neplodnosti ni znana, zato je zdravljenje izključno izkustveno. Pri zdravljenju lahko uporabljamo intrauterino inseminacijo (IUI), stimulacijo s klomifen citratom (CC), stimulacijo z gonadotropini, stimulacijo in IUI ter zunajtelesno oploditev.

Intrauterina inseminacija (IUI)

Običajno jo izvajamo v ciklih, spodbujenih s CC ali gonadotropini. Prospektivnih randomiziranih raziskav o uspešnosti IUI v primerjavi z odnosom v nesposobljenih ciklikih je malo, kažejo pa na nekoliko večjo uspešnost IUI v primerjavi s kontrolno skupino (1 dodatna nosečnost na 37 IUI).

Spodbujanje s klomifen-citratom

Klomifen-citrat pogosto uporabljamo pri zdravljenju idiopatske neplodnosti, bodisi samega ali v postopkih IUI. Podatki kažejo, da uporaba samega CC ni utemeljena; učinek zdravljenja sicer je, vendar je majhen in nesignifikanten (1 dodatna nosečnost na 76 CC ciklusov).

Klomifen-citrat in intrauterina inseminacija

Glede na dokazano, čeprav majhno uspešnost IUI in spodbujanja ovulacije s CC, je bilo pričakovati pri kombinaciji obeh metod večjo uspešnost, vendar izidi raziskav tega niso potrdili.

Spodbujanje z gonadotropini

Številni podatki iz literature kažejo na uspešnost stimulacije z gonadotropini pri zdravljenju nepojasnjene neplodnosti, IUI pa uspešnost še poveča (z 8% na 18% nosečnosti/ciklus oziroma kumulativni delež zanositve z 19% na 33%). Ob stimulaciji z gonadotropini je IUI bolj uspešna od intracervikalne inseminacije.

Zunajtelesna oploditev

To obliko zdravljenja priporočajo pri idiopatski neplodnosti številni kliniki zaradi dobrih rezultatov (delež živorojenih 30,4%), malo pa je raziskav o tem, kakšen je delež zanositev v postopku zunajtelesne oploditve v primerjavi s placebom. Raziskava, v kateri so primerjali delež zanositev v skupini, ki so jo takoj vključili v IVF postopek s skupino z 90-dnevno ekspozicijo, je pokazala, da je bil delež zanositev v IVF skupini 29%, v drugi skupini pa 1%. Metoda intracitoplazemske injekcije spermijev ni uspešnejša od standardnega IVF postopka pri zdravljenju nepojasnjene neplodnosti.

Primerjava uspešnosti zdravljenja idiopatske neplodnosti z različnimi metodami je pokazala, da sta najuspešnejši metodi IVF in stimulacija z gonadotropini v kombinaciji z IUI.

Stranski pojavi pri zdravljenju idiopatske neplodnosti

Klomifen-citrat se že desetletja uporablja za indukcijo ovulacije. V 8-10% uspešnih postopkov je nosečnost večplodna. Povečano tveganje za nastanek raka jajčnikov po uporabi CC ni bilo potrjeno.

Stimulacijo z gonadotropini prav tako spremljajo večplodne nosečnosti, ki so pogostejše kot pri CC, in sindrom hude ovarijske hiperstimulacije, ki zapleta zdravljenje pri 1,3% bolnic.

Nosečnost pri ženskah z anamnezo neplodnosti ja povezana z večjim maternalnim in perinatalnim tveganjem. Tveganja so sprva pripisovali večplodnim nosečnostim, danes pa se ve, da je več prematurnosti, intrauterinega zastoja v rasti, vaginalnih krvavitev, hipertenzije v nosečnosti in drugih zapletov tudi pri enoplodnih nosečnostih.

Primerjava izida nosečnosti pri ženskah z nepojasnjeno neplodnostjo z izidom nosečnosti v celotni populaciji je pokazala, da se je v analizirani skupini pogostejše pojavila pre-eklampsija, abrupcija placente, prezgodnji porod, potreba po urgentnem carskem rezu in indukciji poroda. Perinatalni izid se med obema skupinama ni razlikoval. Vzroki za opisane razlike so nejasni in vsekakor zahtevajo še dodatne raziskave.

Zaključek

Diagnoza nepojasnjena neplodnost je sicer neustrezna z znanstvenega stališča, je pa sprejemljiva s kliničnega in praktičnega stališča. Postavitev točne diagnoze je načeloma sicer potrebna za oceno prognoze in načrtovanje zdravljenja, vemo pa, da so ključni napovedni dejavniki za napoved poroda starost ženske, pariteta in trajanje neplodnosti. Ker so se konvencionalne oblike zdravljenja nepojasnjene neplodnosti (IUI, CC) pokazale za relativno neuspešne, priporočajo ponovno premisliti o ekspektativnem pristopu v primerih, ko je pričakovanje spontane zanositve veliko. Zdravljenje z zunajtelesno oploditvijo je drago, stranski pojavi (ovarijska hiperstimulacija, večplodna nosečnost) so pogostejši in hujši. Kljub temu pa priporočajo, da pare z dolgotrajno neplodnostjo in višjo starostjo ženske hitro usmerimo v zdravljenje z zunajtelesno oploditvijo. Ravno pri teh parih je namreč vprašljiva smiselnost iskanja točne diagnoze, saj le-ta glede na objavljene podatke ne vpliva na spremembo izbora zdravljenja.

Viri

1. Crosignani PG, Collins J, Cooke ID, Diczfalussy E, Rubin B. Unexplained infertility. Hum Reprod 1993; 8: 977-980.
2. Siristatidis C, Bhattacharya S. Unexplained infertility: does it really exist? Does it matter? Hum Reprod 2007; 22: 2084-2087.
3. ASRM Practice Committee. Effectiveness and treatment for unexplained infertility. Fertil Steril 2006; 86: 111-114.
4. Pandian Z, Bhattacharya S, Templeton A. Review of unexplained infertility and obstetric outcome: a 10-year review. Hum Reprod 2001; 16: 2593-2597.

SPODBUJANJE JAJČNIKOV

Barbara Požlep

Uvod

Jajčnike najpogosteje spodbujamo v postopkih zdravljenja neplodnosti (nadzorovana hiperstimulacija), da bi povečali število pridobljenih jajčnih celic. Jajčnike lahko spodbujamo tudi v diagnostične namene za oceno delovanja jajčnikov (klomifenski in gonadotropinski test).

Zdravila

Klomifen citrat je na tržišču že 40 let. Je poceni in se uporablja v obliki tablet. Centralno deluje kot kompetitivni inhibitor estradiola. Predpisuje se od 5. do 9. ali od 3. do 7. dne ciklusa, 50 do 100 mg dnevno. Spodbujanje ponovimo do 6-krat, večanje odmerka običajno ni uspešno. Ovulacijo dosežemo pri 50 do 80% žensk, le pri 40% pa tudi nosečnost. Vzroki so lahko slabša kakovost jajčne celice, spremenjena cervikalna sluz in negativen vpliv na endometrij.

Gonadotropini so najpogosteje uporabljeno zdravilo za spodbujanje jajčnikov. Preparati, ki obstajajo na tržišču, lahko vsebujejo FSH, LH ali

kombinacijo obeh. Kemijska sestava in stopnja čistosti sta odvisni od načina pridobivanja. Od humanega menopavznega gonadotropina pridobljenega iz seča pomenopavznih žensk je šel razvoj preko visoko prečiščenih oblik, do sintetično pridobljenih rekombinantnih preparatov. Prednost slednjih je v mnogo manjših variacijah količin hormona v ampulah, ki je pri urinarnih tudi do 20%, ter v manjšem tveganju za prenos spongiformnih encefalopatij (BSE) s prijoni, ki pa tudi v urinu niso bili dokazani. Na tržišču so na voljo vse oblike, ki se poleg sestave bistveno razlikujejo tudi v ceni. Novejši pripravki se razlikujejo tudi po načinu pakiranja, ki je bolj prilagojeno samo-injiciranju in tako uporabnicam prijazno (oblika peresnika, podobno kot pri inzulinu). Po nekaj let starih dognanjih, da za indukcijo ovulacije zadostuje le FSH (razen pri hipogonadotropnih stanjih in bolnicah nad 37 let, ko je primernejša kombinacija FSH in LH), so novi podatki zopet v prid tudi LH. Uporaba LH v stimulaciji naj bi vplivala na stopnjo oploditve, izboljšanje kvalitete zarodka ter zmanjšanje spontanih splavov. Uporabljamo jih lahko samostojno, z začetkom 2. dan ciklusa, a največkrat v kombinaciji z GnRH agonisti in antagonisti.

GnRH agoniste in antagoniste uporabljamo za vzpostavitev medikamentozne hipofizektomije pred aplikacijo gonadotropinov. S tem izključimo moteče vplive hipofize in preprečimo nastanek prezgodnjega LH vrha, ki bi okvaril jajčne celice. Uporaba GnRH agonistov je bolj razširjena in enostavna, včasih povzročijo nastanek cist, saj hipofizo v začetni fazi celo spodbudijo. Z injiciranjem začnemo 22. dan ciklusa in po 15. dneh dodamo gonadotropine (t.i. "dolgi protokol"). GnRH antagonisti dosežejo takojšno blokado hipofize, a vpliv na endometrij še ni dokončno raziskan. Stimulacija z njimi je bolj zahtevna. Dodajanje h gonadotropinom začnemo ob velikosti folikov 12-14 mm, vse bolj pa se uveljavlja fiksni protokol dodajanja 5 dni po vzpodbujanju jajčnikov z gonadotropini (t.i. "kratki protokol").

Nadzor spodbujanja jajčnikov

Spodbujanje jajčnikov poteka po ustaljenih protokolih in odmerkih, ki so odvisni od diagnoze, starosti ženske, njene telesne mase ter izida prejšnjih spodbujanj. Postopki so nadzorovani z ultrazvokom, določanjem estradiola v krvi ter LH v urinu. Humani horionski gonadotropin (HCG) (t.i. "stop injekcija") se zaradi podobne strukture LH uporablja za zorenje jajčnih celic.

Poleg spodbujanja jajčnikov v postopku oploditve v epruveti, lahko jajčnike spodbujamo v kombinaciji s spolnimi odnosi doma in v postopku intrauterine inseminacije. Pred tem je potrebno preveriti spermioogram partnerja in stanje jajcevodov in maternice.

Načini aplikacije in odzivnost

Zaradi svoje sestave (pretežno glikoproteini) je za večino zdravil potrebna parenteralna aplikacija (subkutana, intramuskularna). Način aplikacije zdravil je od začetka njihove uporabe postal za bolnice bolj prijazen, saj pogosto ni več potrebno dnevno prihajanje v bolnišnico. Kmalu bodo na voljo tudi depo oblike, kar bo odpravilo potrebo po vsakodnevni aplikaciji zdravil.

Reakcija na spodbujanje jajčnikov je lahko prekomerna (zmerna in huda hiperstimulacija) ali nezadostna ("poor response"), ki je klinično pomembna le pri tistih bolnicah, ki zaradi majhnega števila in predvsem slabe kvalitete jajčnih celic ne dosežejo optimalnega razvoja zarodka. V primeru odpovedi jajčnikov, je donacija ene od gamet še vedno edina realna možnost za zanositev.

Stranski učinki

Blagi, nenevarni in prehodni stranski učinki, ki se pojavijo skoraj v vseh ciklikih spodbujanja jajčnikov so nastanek ovarijskih cist, navali vročine, glavobol, motnje vida, napihnjenost, vrtoglavica in nespečnost, motnje razpoloženja. Najhujši zaplet spodbujanja jajčnikov je mnogoplodna nosečnost, do katere pride v približno 20%. Zaradi obolevnosti, smrtnosti in velikih stroškov povezanih z njimi, so številne aktivnosti usmerjene k zmanjšanju njihovega števila (npr. elektiven prenos enega zarodka). Redek, a resen in potencialno smrten zaplet stimulacije jajčnikov je huda stopnja hiperstimulacije. Preventivne ukrepe predstavljajo: uporaba čim nižjih odmerkov zdravil, delna punkcija in opustitev prenosa zarodka v vzpodbujenem ciklusu. Zaradi močno povečanih jajčnikov lahko pride tudi do zasuka jajčnika.

Nova zdravila

V kratkem bodo na voljo depo-preparati gonadotropinov, ki bodo omogočali tedenske aplikacije zdravila.

Za spodbujanje ovulacije pri bolnicah s PCO in anovulacijo, se v zadnjem času uporablja peroralni antidiabetik metformin. Lahko se uporablja v kombinaciji s klomifen citratom (2×500 do 2×850 mg) ali sam v odmerku 3×500 mg. Mnenja o uspešnosti takega zdravljenja so deljena.

Letrozol in anastrozol sta inhibitorja aromataz, ki jih nekateri že uporabljajo v novih protokolih spodbujanja jajčnikov. Ti naj bi vplivali na endogeno povečanje sinteze FSH. V primerjavi s klomifen citratom naj bi imeli manj neželenih učinkov, koncentracije estradiola pa ostanejo v fiziološkem območju. Letrozol se uporablja v odmerku 5 mg dnevno 5 dni in nima negativnega vpliva na endometrij, vendar je varnost omenjenega zdravljenja še nejasna.

Zaključek

Za spodbujanje jajčnikov so na voljo številni preparati. Zaradi suprafizioloških koncentracij hormonov, ki vplivajo na celoten organizem, je primerna uporaba čim manjšega še učinkovitega odmerka zdravil ob katerem dosežemo nosečnost.

V povezavi s spodbujanjem ovulacije se omenja škodljiv učinek na endometrij (spremenjena receptivnost endometrija) in večji odstotek kromosomskih nepravilnosti v pridobljenih jajčnih celicah. Podatki o tveganju za nastanek različnih vrst raka so pretežno pomirjajoči. Ni še dokončno pojasnjen vpliv na tveganje za raka dojke, povečano pa naj bi bilo tveganje za nastanek raka endometrija po uporabi klomifena.

Viri

1. Meden-Vrtovec H. Indukcija ovulacije. In: Meden-Vrtovec H, Geršak K. Zdravljenje s hormoni v ginekologiji in andrologiji. Ljubljana: Slovensko društvo za reproduktivno medicino, 2001: 11-12.
2. Kafy S. New advances in ovulation induction. Fertil Steril 2007; 87: 113-120.
3. Brinton L. Long term effects of ovulation-stimulating drugs on cancer risk. Reprod Biomed Online 2007; 15: 38-44.

RAZLIČNE METODE OBMP

Sašo Drobnič

Zgodovina postopkov OBMP

Osnove postopkov asistirane reprodukcije segajo v obdobje Leeuwenhoeke, ki je leta 1678 prvi videl semenčice, jih imenoval "animalcule" in takoj uganil njihov pomen. Stoletje kasneje je Spallanzani iz Pavie (1784) opravil prvo uspešno osemenitev psice, ki je povrgla tri zdrave mladiče. O prvi uspešni osemenitvi pri ljudeh je poročal škotski kirurg dr. John Hunter leta 1790, potem ko je s semenom moža uspešno osemenil ženo nekega trgovca z lanenimi oblačili. Prvo uspešno umetno osemenitev s semenom darovalca naj bi po poročilih Addison Davis Harda opravili v Jefferson Medical College leta 1884 brez vednosti žene, s čimer pa je bil menda mož zelo zadovoljen.

Prvi članek o umetni osemenitvi je objavil Dickinson leta 1920 v American Journal of Obstetrics and Gynecology. Od takrat do danes je bilo objavljenih nešteto, včasih med seboj nasprotujočih si člankov v publikacijah po vsem svetu.

Prvo poročilo o uspešni oploditvi in prenosu zarodka (IVF-ET) pri zajcih je leta 1890 oznanil Walter Heape, prvo z dokazi podprto poročilo pa Min Chuh Chang šele leta 1959. Po letu 1978, ko se je

rodila Luise Brown, se začenja obdobje uspehov te metode tudi za zdravljenje neplodnosti pri ljudeh. Pomemben mejnik je še leto 1993, ko je Palermu s sodelavci uspel prvi postopek intracitoplazmatske injekcije spermija (ICSI), ki je omogočil zdravljenje parom s hudimi oblikami moške neplodnosti.

Vse omenjene metode se danes uspešno uporabljajo v številnih centrih po svetu, tudi v treh centrih pri nas.

Preiskave pred postopki OBMP

S preiskavami obeh partnerjev pred prvim postopkom OBMP postavimo indikacijo oziroma ugotovimo, če je uspešen postopek mogoč. Z ultrazvočno preiskavo rodil opredelimo morfologijo uterusa in adneksov, ugotovimo prisotnost ali odsotnost ovulacij in postavimo indikacijo za nadaljnje preiskave, HSG ali laparoskopijo oz. histeroskopijo. S preiskavo vsebnosti hormonov FSH, LH in PRL v proliferativni fazi ciklusa (med 3. in 7. dnem) preverimo funkcionalne značilnosti spolnih žlez, po potrebi preiskave dopolnimo s preiskavami drugih hormonov. Pri partnerju poleg kliničnega pregleda ocenimo kvaliteto semena (spermioogram), s katerim poleg značilnosti semenčic tudi izključimo prisotnost aktivnega vnetja pomožnih spolnih žlez. Preiskavo semenskega izliva dopolnimo z laboratorijskimi preiskavami krvi in semena, če zanje obstajajo razlogi. Če v izlivu semenčic ni, lahko njihovo prisotnost v tkivu obmodka ali testisa ugotovimo s punkcijo ali biopsijo.

Indikacije za postopek IUI

Minimalne zahteve za uspeh postopka umetne osemenitve so primerne morfološke značilnosti rodil (prehodnost vsaj enega jajcevoda, primerna morfologija uterusa), prisotnost ovulacije (spontane ali vzpodbujene) in gibljive semenčice v preparatu za osemenitev. Postopek inseminacije lahko opravimo s semenom partnerja (homologna) ali darovalca (heterologna), kadar semenčic v izlivu partnerja ne najdemo. Najpogostejše indikacije za homologno inseminacijo so:

1. neplodnost neznanega vzroka (idiopatska)
2. motnje ovulacije

3. blaga endometrioza
4. cervikalni faktor neplodnosti
5. blage do zmerne spremembe kvalitete semena
6. motnje vnosa semenčic v vagino ob odnosu

Postopek IUI

IUI praviloma naredimo v spodbujenem ciklusu, izjemoma v spontanem, ker je v drugem primeru postopek v povprečju manj uspešen. Ovulacijo spodbudimo s klomifen-citratom, gonadotropini (HMG ali rFSH) ali kombinacijo obeh. Ko vodilni folikel dozori, ovulacijo sprožimo z odmerkom HCG. Osemenjujemo enkrat, 32 do 36 ur po uporabi HCG s semenom, ki ga pripravimo na poseben način. Če amenoreja po osemnitvi traja več kot dva tedna, bolnico naročimo na test nosečnosti, sicer osemenitev ponovimo lahko že v naslednjem mesecu. Postopek po potrebi ponavljamo štirikrat, spodbujanje pa sprti prilagajamo učinkom v prejšnjih poskusih.

Poročila o uspešnosti IUI se med seboj močno razlikujejo (5-66%). V primerno izbrani populaciji lahko pričakujemo 10-15-odstotno uspešnost v posameznih poskusih in okoli 30-odstotni skupni uspeh postopkov IUI.

Indikacije za postopek IVF-ET (ICSI)

Za uspešen postopek zunajtelesne oploditve in prenosa zarodka so potrebne zdrave, morfološko ustrezne ženske in moške spolne celice in primerno okolje, v katerega zarodke prenesemo (uterus, ustrezna hormonska spodbuda). Ženske spolne celice dobimo z vsrkavanjem foliklov v primernem času naravnega ali spodbujenega ciklusa, moške pa s pripravo semenčic iz semenskega izliva (ejakulata) ali iz tkivnega preparata po operativnem posegu (punkciji ali biopsiji) obmodka ali testisa. Indikacije za postopek IVF-ET so:

1. tubarni vzrok neplodnosti
2. endometrioza
3. hormonski vzrok neplodnosti
4. vse oblike moške neplodnosti

5. idiopatska neplodnost
6. genetski vzroki neplodnosti

Postopek ICSI (vnos semenčice v citoplazmo jajčne celice) uporabljamo predvsem za zdravljenje hujših oblik moške neplodnosti in za zdravljenje parov z nizkim odstotkom oploditve v prejšnjih postopkih IVF-ET.

Postopek IVF-ET(ICSI)

IVF-ET lahko naredimo v spontanem (primeren je za mlajše z rednimi cikli in dobro kvaliteto semena) ali v spodbujenem ciklusu. Ciklus sledimo z ultrazvočnimi preiskavami rasti foliklov in z merjenjem koncentracije estradiola v serumu. Ko ti dozorijo, z odmerkom HCG sprožimo spremembe, podobne tistim ob ovulaciji. Po 34-36 urah, ponavadi v lokalni anesteziji, vsrkavamo folikle. Jajčne celice oplodimo, zarodke pa hranimo še dva do pet dni v nadzorovanih pogojih v inkubatorjih. Po tem času zarodke prenesemo v uterus prejemnice. Če amenoreja po prenosu zarodka traja dalj kot dva tedna, naredimo test nosečnosti.

Zapleti postopkov OBMP

Najpogostejši zaplet postopkov OBMP je hiperstimulacija jajčnikov, ki se v hujših oblikah pojavi v 3-8% spodbujenih ciklusov. Drugi zapleti so še krvavitev po vsrkavanju foliklov v postopku IVF-ET in vnetje po punkciji, ET ali IUI.

Pozni zapleti postopkov so predvsem mnogoplodne nosečnosti, ki se jim v večini primerov lahko izognemo z ne prekomernim spodbujanjem jajčnikov pred IUI, opustitvijo IUI ob prevelikem številu zrelih foliklov in prenosom omejenega števila zarodkov v postopkih IVF-ET.

Viri

1. Allen NC, Herbert CM, Maxon WS et al. Intrauterine insemination: a critical review. Fertil Steril 1985; 44: 569-580.
2. Zorn B, Đukanović S, Drobnič S, Virant-Klun I, Kolbezen-Simonitti M, Vrtačnik-Bokal E, Meden-Vrtovec H. Intrauterine

insemination: evaluation of the results according to the woman's age, semen quality and type of ovarian stimulation. *Gynaecol Perinatol* 1997; 4: 129-132.

3. Brindsen PR. A Textbook of In Vitro Fertilization and Assisted Reproduction: the Bourn Hall Guide to Clinical and Laboratory Practice.-2nd ed. New York: The Parthenon Publishing Group, 1999.

MOŠKA NEPLODNOST IN OBMP

Primož Reš, Čedomir Joksimović, Žan Reš, Uršula Reš-Muravec

Uvod

S pojmom neplodnost oziroma zmanjšana plodnost opišemo nesposobnost oziroma zmanjšano sposobnost imeti potomce. Bolj praktično lahko neplodnost opišemo tudi kot nezmožnost spočeti otroka po enem letu nezaščitene spolne odnose.

Moška neplodnost predstavlja danes, samostojno ali v povezavi z drugimi vzroki, več kot polovico vseh vzrokov za neplodnost.

Zgodovinsko je neplodnost veljala za "žensko bolezen" in le hitremu napredku reproduktivnih raziskav in razvoju sodobnih diagnostičnih in terapevtskih pripomočkov lahko pripišemo dejstvo, da je moška neplodnost v zadnjih 50 letih postala enakovredno obravnavana v diagnosticiranju in zdravljenju neplodnosti.

Vzroki moške neplodnosti

Patogeneza moške neplodnosti predstavlja skupek dejavnikov in se izraža v nekaj oblikah:

1. Mehanska neplodnost (0.3-7%) - fizične ovire pri koitusu ter druge anatomske, erektilne ali ejakulatorne disfunkcije
2. Azoospermija (0.9-16%) - v izlivu ni semenčic
3. Imunološka neplodnost (3.4-25%) - funkcija semenčic je otežena zaradi delovanja protiteles
4. Slaba kvaliteta semenčic (23-48%)
 - Oligozoospermija
 - Oligoastenoteratozoospermija - OAT
 - Astenoospermija
 - Teratozoospermija
 - Aspermija

Vzroki za zgoraj omenjene nepravilnosti pa so lahko:

1. Genetski dejavniki
2. Hormonski dejavniki
3. Maligna obolenja
4. Varikokela
5. Toksični in okoljski dejavniki
6. Infektivni dejavniki
7. Kongenitalni, nevrogeni ali psihogeni dejavniki

Diagnostika moške neplodnosti pred postopki OBMP

Obravnava neplodnega moškega v ambulantni predstavlja del postopka OBMP in je enakovredna obravnavi partnerice. Na žalost se pri nas in po svetu še vedno srečujemo s predsodki moških pred pregledom pri andrologu.

Pregled neplodnega moškega obsega v grobem naslednje postopke:

1. Anamneza
2. Klinični pregled (UZ, palpacija, transrektalni UZ)
3. Preiskave (analiza ejakulata - spermogram, hormonske analize - FSH, LH, testosteron)

4. Postkoitalni test
5. Genetske preiskave (Klinefelterjev sindrom, kromosomske nepravilnosti)

Zdravljenje moške neplodnosti pred postopki OBMP

Po rutinski uvedbi ICSI (Intracytoplasmic Sperm Injection) po letu 1992 so terapevtski posegi pri neplodnem moškem nekoliko izgubili na pomembnosti. Danes je zdravljenje indicirano predvsem pri vseh oblikah psihogene neplodnosti, odpravljanje mehanskih dejavnikov (poškodbe hrbtnjače), diabetes mellitus, težav z erekcijo, penetracijo (hipospadija, fimozis) in ejakulacijo (retrogradna ejakulacija, anejakulacija ter vseh oblik vnetnih sprememb (prostatitis) ter degenerativnih obolenj (multipla skleroza).

Postopki pridobivanja semenčic za postopke OBMP

Začetki pridobivanja semenčic iz mod segajo v leto 1957, ko je zabeležena prva nosečnost z inseminacijo semenčic, pridobljenih iz epididimalne ciste (Hanley, 1957) vendar je šele po uvedbi ICSI tehnike ta možnost postala realna. Danes so kirurške metode pridobivanja semenčic iz mod vsakodnevna praksa.

V grobem ločimo naslednje metode pridobivanja semenčic:

Kirurške metode

1. TESE (Testicular Sperm Extraction)
2. TESA (Testicular Sperm Aspiration)
3. PESA (Percutaneous Epididymal Sperm Aspiration)
4. RETA (Rete Testis Aspiration)
5. SPAS (Spermatocoele Aspiration)

Izmed vseh naštetih se največ uporabljata TESE in TESA. TESE je tudi edini način pridobivanja semenčic v primerih neobstruktivne azoospermije. Vse zgoraj omenjene posege večinoma opravimo v lokalni anesteziji.

Elektroejakulacija

Z elektroejakulacijo pridobimo semenčice, ki jih lahko uporabimo za postopke oploditve z biomedicinsko pomočjo. Postopek ni zahteven, saj ga pri bolnikih s poškodbo hrbtenjače večinoma lahko opravimo brez splošne anestezije. S pomočjo stopnjevanja električne napetosti v elektrodi stimuliramo živce in pelvične mišice, kar posledično privede do semenskega izliva.

Drugi ejakulat

Preprosta in včasih zelo koristna metoda, s katero si včasih pomagamo pri bolnikih s težkimi oblikami OAT ali pri močnih oscilacijah v kvaliteti semena. V določenih primerih je lahko 2. ejakulat, ki naj ga bolnik proizvede 30-60 minut po predhodnem izlivu, uporabnejši.

Mikromanipulacijske tehnike pri težkih oblikah moške neplodnosti

Z napredkom reproduktivne znanosti ter ogromnim številom raziskav s področja neplodnosti se je razvijala tudi tehnika in sodobni mikromanipulacijski pripomočki. Metoda ICSI je v zadnjih desetih letih dosegla nesluten razmah in omogočila potomstvo mnogim moškim, pri katerih sta bili v preteklosti edini možnosti seme darovalca ali posvojitve.

Po pridobitvi semenčic iz moda jih lahko takoj uporabimo za postopke OBMP ali jih zamrznemo s tekočim dušikom.

Postopek OBMP ob uporabi semenčic iz moda je enak kot ob uporabi ejakulata. V večini primerov je zaradi slabe kvalitete semena potreben postopek ICSI.

Na voljo so tudi naprednejše dodatne metode mikromanipulacije, ki nemalokrat pripomorejo k boljšemu rezultatu oploditve ali olajšajo delo embriologu:

1. Uporaba laserja (hatching, imobilizacija semenčic, Laser Assisted ICSI)
2. Polscope - naprava za opazovanje celičnih struktur
3. Biopsija blastomer za potrebe PGD

Zaključek

Z uporabo metode ICSI je diagnostika in zdravljenje moške neplodnosti dobila povsem drug pomen. Pari, ki so bili do nedavnega soočeni z dejstvom, da lastnega potomstva ne morejo imeti, so dobili priložnost postati starši. Dejstvo, da delež ICSI postopkov predstavlja med 50 in 80% vseh postopkov OBMP, kaže na to, da je ICSI tudi metoda izbora za zdravljenje lažjih oblik moške neplodnosti.

Viri

1. Brindsen PR. A Textbook of In Vitro Fertilization and Assisted Reproduction: the Bourn Hall Guide to Clinical and Laboratory Practice. 2nd ed. New York: The Parthenon Publishing Group, 1999.
2. Palermo G, Joris H, Devroey P et al. Pregnancies after intracytoplasmic injection of a single spermatozoon into an oocyte. Lancet 1992; 340: 17-18.
3. WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm Cervical Interaction, Third Edition.
4. Nagy ZP, Liu J, Janssenswillen C et al. Using ejaculated, fresh, and frozen-thawed epididymal and testicular spermatozoa give rise to comparable results after intracytoplasmic sperm injection. Fertil Steril 1995; 63: 808-815.
5. Payne D, Flaherty SP, Jeffrey R et al. Successful treatment of severe male factor infertility in 100 consecutive cycles using intracytoplasmic sperm injection. Hum Reprod 1994; 9: 2051-2057.
6. Chan PT, Palermo GD, Veeck LL, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Testicular sperm extraction combined with intracytoplasmic sperm injection in the treatment of men with persistent azoospermia postchemotherapy. Cancer 2001; 92: 1632-1637.
7. Devroey P, Liu J, Nagy Z, Goosens A, Tournaye H, Camus M, Van Steirteghem A, Silber S. Pregnancies after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in non-obstructive azoospermia. Hum Reprod 1995; 10: 1457-1460.

RAZLIČNE LABORATORIJSKE METODE OBMP

Borut Kovačič

Uvod

Pod pojem zunajtelesna oploditev uvrščamo laboratorijske postopke, s katerimi poskušamo doseči združitev jajčne celice in semenčice v pogojih in vitro. Tem postopkom se je pridružilo še več laboratorijskih obravnav spolnih celic ali zarodkov, kot so zamrzovanje, genetsko pregledovanje zarodkov, zorenje jajčnih celic in vitro, ipd. Vse te metode se izvajajo v laboratoriju, ki ima status terapevtskega laboratorija. Za gojenje spolnih celic in zarodkov se uporabljajo komercialna sintetična ali plosintetična gojišča, ki vsebujejo različne kombinacije aminokislin, energetskih molekul, rastnih faktorjev, vitaminov, antioksidantov, antibiotikov in najpogosteje tudi albumine.

Semenčice in vitro

Priprava semenskega vzorca za postopke OBMP: Vsak semenski ali testikularni vzorec je pred uporabo v klinični praksi potrebno v laboratoriju pregledati, oceniti prisotnost živih semenčic in ga pripraviti s separacijskimi postopki (metoda swim-up), s katerimi od ostalega semena izoliramo v gojišču samo gibljive semenčice.

Zamrzovanje semena in tkiva testisa: Seme ali košček testisa zamrzujemo z namenom ohranjanja reproduktivnega potenciala moškega v različnih primerih: pri bolnikih pred kemoterapijo ali obsevanjem, pred sterilizacijo ali orhidektomijo, pri dokazanem zmanjševanju števila semenčic v izlivu, v primerih kriptospermije, ko je v semenu prisotnih le nekaj semenčic, ali pa v primerih motenj ejakulacije in morebitne odsotnosti partnerja v času zdravljenja. Seme se zamrzuje v tekočem dušiku na -196°C . V povprečju po odmrzovanju polovico gibljivih semenčic izgubi sposobnost gibanja.

Jajčne celice in vitro

Jajčne celice ali oocyte najdemo v aspiratu jajčnih mešičkov vedno v kompleksu cumulusa oophorusa - morfološko preobraženih granuloznih celic, ki obdajajo jajčno celico. Oociti se zelo občutljivi na temperaturne spremembe, zato jih čim prej prenesemo v gojišče in v inkubator. Potem ko celica doseže metafazo II, mora biti oplojena v naslednjih 12 urah.

In vitro maturacija oocitov je metoda, ki se jo priporoča pri bolnicah, neprimernih za hormonsko stimulacijo zaradi nevarnosti ovarijske hiperstimulacije.

Nezrele oocyte z nerazvitim kumulusom zorimo v gojišču z dodanimi gonadotropini in serumom. Celice, ki so dozorele po 24 urah, osemenimo z IVF ali ICSI. Kasneje dozorele celice niso uporabne. V literaturi so velike razlike v uspešnosti (1 do 30% rojstev na punkcijo).

Zamrzovanje oocitov: Metoda zamrzovanja jajčnih celic je še vedno v eksperimentalni fazi. Težavo predstavljajo mikrotubuli delitvenega vretena in citoskeleta, ki se pri nizkih temperaturah razgradijo. Več obeta nova oblika krioprezervacije, to je vitrifikacija.

Oploditev in vitro

V širšem pomenu je oploditev in vitro ime za metode, s katerimi poskušamo združiti moške in ženske spolne celice in doseči razvoj zarodka.

IVF: V ožjem pomenu pripada ime in vitro fertilizacija (IVF) osnovni metodi, pri kateri izolirani jajčni celici, obdani s celicami cumulusa

oophorusa dodamo kapljico prečiščenega semena, ki vsebuje okoli 150.000 do 200.000 dobro gibljivih semenčic.

ICSI ali intracitoplazmatsko injiciranje spermija v jajčno celico je metoda, ki so jo sprva uporabljali v primeru hude moške neplodnosti, in neoplojenosti po predhodnih IVF postopkih. Danes se indikacije za uporabo ICSI razširjajo tudi na primere, kot so oligo- in astenozoospermija, idiopatska neplodnost in pri starejših bolnicah. Na mikroskopu z mikromanipulatorjem z injekcijsko kapilaro ulovimo spermij in ga posesamo v kapilaro ter prenesemo v citoplazmo jajčne celice. Uporabimo lahko spermatozoide iz ejakulata, odmrznjenega semena, retrogradne ejakulacije, epididimisa, testisa ali odmrznjenega koščka testisa.

Zarodki in vitro in izbor najprimernejšega zarodka za prenos

Zigote: V IVF postopku se mora delež oplojenih jajčnih celic gibati okoli 55%. Ker pri ICSI osemenimo samo zrele celice, je tukaj delež oplojenosti višji in znaša nad 70%. Oplojenost ocenjujemo 18-20 ur po osemenitvi, ko se v sredini jajčne celice pojavita moški in ženski pronukleus. Ta stopnja razvoja se imenuje zigota.

Zgodnji predimplantirani zarodki: Dva dni po uspešni osemenitvi (po 48 urah) se iz zigote razvije zarodek, ki znotraj ovojnice (zone pellucide) vsebuje od 2 do 4 celice ali blastomere. Citoplazma se med delitvijo celic ne porazdeli vedno enakomerno (različno velike blastomere). Še pogosteje pa se med delitvijo nekaj citoplazme brez jedra obda z membrano (fragmenti). V dobrih zarodkih fragmentov ni ali pa jih je manj kot 20%, medtem ko imajo slabi zarodki lahko tudi več kot 50% fragmentov. Ocenjevanje morfologije zarodkov je pomemben del IVF postopka, saj se na tej osnovi odločamo, katere zarodke in koliko jih bomo prenesli v maternico in katere bomo zamrznili. Pri večjem številu morfološko kakovostnih zarodkov je smiselno zarodke gojiti 5 dni do blastociste.

Blastociste: V optimalnih pogojih in vitro doseže to stopnjo le dobra polovica vseh zarodkov. Tudi blastociste se močno razlikujejo po kakovosti. Za klinično rabo izberemo blastociste s čim bolj normalno notranjo celično maso, iz katere se kasneje razvije plod.

V vse več državah se pri mlajših ženskah odločajo za prenos le 1 ali največ 2 zarodkov. Sicer je število in starost vstavljenih zarodkov odvisna od doktrine vsakega IVF centra posebej. Načeloma velja, da je s podaljševanjem gojenja zarodkov mogoče bolje izbrati vitalne zarodke, saj se vsak dodaten dan nekaj zarodkov preneha deliti, najpogosteje zaradi genetskih napak, ki jih vsebujejo.

Zamrzovanje/odmrzovanje zarodkov: Nadštevne zarodke, ki jih nismo prenesli v maternico, zamrznemo v tekočem dušiku na -196°C. Po odmrzovanju približno 60 do 90% zarodkov ohrani obliko kot jo je imelo pred zamrzovanjem. Sposobnost odmrznjenih zarodkov za implantacijo je skoraj za polovico slabša v primerjavi s svežimi zarodki (18% delež zanositev).

Asistirana levitev je metoda, s katero pomagamo zarodku, da se osvobodi iz ovojnice - zone pellucide. Z rastjo zarodka postane zona pellucida pretesna in zato počni. Zarodek se izleže. V določenih primerih je zona lahko predebela, ali pa lahko izgubi prožnost in otrdi, kar se pogosto dogaja po zamrzovanju. Izleganje zarodka je zaradi zatrdle zone oteženo. Za tanjšanje zone lahko uporabimo Tyrodovo kislino, ali pa jo odpremo mehansko s pipeto. Manj tvegana za zarodek je uporaba laserja.

Predimplantacijska genetska diagnostika (PGD): Incidence kromosomskih anomalij oocitov so zelo pogoste. Približno 26% vseh jajčnih celic je aneuploidnih. Kromosomske nepravilnosti lahko ugotovljamo s fluorescentno in situ hibridizacijo (FISH) na biopsiji prvega ali drugega polarnega telesa ter na biopsiji blastomere iz vsaj 8-celičnega zarodka. Najpogostejša oblika kromosomskih nepravilnosti zarodka so mozaične aneuploidije (30% vseh zarodkov). PGD se danes ne uporablja več toliko za odkrivanje številčnih kromosomskih napak, temveč bolj za odkrivanje strukturnih kromosomskih nepravilnosti in za odkrivanje dednih bolezni. Pri tem uporabljamo še verižno reakcijo s polimerazo (PCR).

Vir

1. Gardner DK, Weissman A, Howles CM, Shoham Z. Textbook of Assisted Reproductive Techniques. Laboratory and Clinical Perspectives. London: Taylor & Francis, 2004.

ZAMRZOVANJE IN SHRANJEVANJE SPOLNIH CELIC IN ZARODKOV

Irma Virant-Klun, Tomaž Tomaževič, Liljana Bačer Kermavner, Jožica Mivšek, Brigita Valentinčič-Gruđen, Jerneja Kmecl, Eda Vrtačnik Bokal, Helena Meden-Vrtovec

Uvod

V programu zunajtelesne oploditve ima pomembno vlogo zamrzovanje zarodkov, spolnih celic in tkiv, saj le-to pomeni ohranjanje reproduktivnega potenciala. Potrebna je natančna evidenca in register vseh shranjenih vzorcev – zamrznjenih zarodkov, jajčnih celic, tkiva jajčnika, tkiva mod in semena in redno dolivanje tekočega dušika v kontejnerje, v katerih so shranjeni vzorci semena. Zamrzovanje in shranjevanje vzorcev se izvaja v skladu z evropskimi direktivami (Evropsko združenje za humano reprodukcijo in embriologijo ESHRE) o spolnih celicah in tkivih (Direktiva 2004/23/EC in Direktiva 2006/17/EC).

Zamrzovanje in odmrzovanje zarodkov

Zamrzovanje zarodkov je pomembno pri parih v postopku zunajtelesne oploditve, pri katerih se razvije večje število zarodkov. Izvaja se v *Laboratoriju za zunajtelesno oploditev*. Običajno v postopku zunajtelesne oploditve v maternico prenesemo enega ali največ dva zarodka, preostale zarodke dobre kakovosti pa zamrznemo

in jih shranimo v tekočem dušiku na -196°C do uporabe. Če bolnica ne zanosi s svežimi zarodki, lahko pride v prihodnjih menstruacijskih ciklikih po odmrznjene zarodke. Prednost odmrznjenih zarodkov je, da jih lahko prenesemo v naravnem ciklusu, če ima ženska normalen menstruacijski cikel. Če ga nima, je potrebna blaga hormonska predpriprava. Zamrzovanje zarodkov je izredno pomembno, saj na ta način shranimo zarodke, ki bi jih drugače morali zavreči. Dober zamrzovalni program omogoča visoko kumulativno stopnjo zanositve v postopku zunajtelesne oploditve in elektivni prenos enega zarodka pri mlajših bolnicah z nevarnostjo dvoplodne nosečnosti. Dvoplodna ali večplodna nosečnost je namreč povezana z večjo verjetnostjo zapletov med nosečnostjo, pri porodu in z večjim deležem razvojnih nepravilnosti pri otrocih. Za zamrzovanje zarodkov se lahko odločimo tudi, kadar pri bolnici niso ugodni pogoji za prenos zarodka, na primer: znaki hiperstimulacije, slaba pripravljenost maternice za ugnezditev zarodka ali bolezen. Zamrzujemo tudi zarodke mladih onkoloških bolnic pred kemoterapijo in radioterapijo, saj le-ti večinoma povzročita prezgodnjo menopavzo in neplodnost. Zelo pomembno je zamrzovanje zarodkov v programu darovanja jajčnih celic, saj prejemnim parom zaradi možne okužbe ne prenesemo svežih zarodkov. Marsikje po svetu se soočajo s problemom kopičenja zamrznjenih zarodkov, pri nas pa imamo z zakonom urejeno shranjevanje za dobo 5 let z možnim enkratnim podaljšanjem za enako dobo. Prav tako paru svetujemo, da pred naslednjim postopkom porabi zamrznjene zarodke.

Zamrzovanje zarodkov je zahteven postopek. Zarodke lahko zamrznemo kot manjceličnike na 2. ali 3. dan gojenja, ko imajo od 4 do 10 celic ali na 5. ali 6. dan gojenja kot blastociste, ki imajo približno 100 celic. Zarodke pripravimo v posebnih zamrzovalnih raztopinah, ki vsebujejo saharozo in krioprotektant (manjcelični zarodki: propandiol; blastociste: glicerol). Glavni namen le-teh je, da se iz celic izloči voda in jo nadomesti krioprotektant, ki med ohlajanjem ne zamrzne in ne tvori kristalov; kristali vode so namreč eden glavnih dejavnikov, ki lahko med ohlajanjem poškodujejo celice zarodka. Običajno se odločamo za počasno, postopno ohlajanje zarodkov v posebnem, programiranem aparatu s parami tekočega dušika do -150°C . Po ohladitvi zarodke hranimo v tekočem dušiku na -196°C do uporabe. Na dan prenosa zarodkov v maternico zarodke ogrejemo na sobni temperaturi in jih pripravimo v odmrzovalnih

raztopinah, ki krioprotektant v celicah nadomestijo z vodo. Zarodek preživi postopek zamrzovanja in odmrzovanja, če je vsaj 50% celic nepoškodovanih. Na Ginekološki kliniki v Ljubljani smo pričeli z zamrzovanjem in odmrzovanjem zarodkov leta 1994. Trenutno imamo shranjenih preko 4000 zamrznjenih zarodkov. Zarodke zamrzujemo pretežno na razvojni stopnji blastociste.

Rezultati postopka zamrzovanja in odmrzovanja zarodkov na razvojni stopnji blastociste so prikazani v tabeli 1 in so bili objavljeni v domači in tuji strokovni in znanstveni literaturi (Virant-Klun s sodel., 1998; Virant-Klun s sodel., 2003). Na Ginekološki kliniki v Ljubljani se vsako leto rodi preko 50 otrok po prenosu odmrznjenih zarodkov. Dosedanje sodelovanje s pediatri je pokazalo, da so otroci po prenosu odmrznjenih zarodkov zdravi in se v ničemer ne razlikujejo od otrok, rojenih po prenosu svežih zarodkov. V zadnjem času se vse več govori o novem načinu zamrzovanja blastocist - vitrifikaciji. Pri tem blastociste ob prisotnosti zelo visoke koncentracije krioprotektanta prenesemo direktno v tekoči dušik in jih shranimo. V literaturi so rezultati vitrifikacije blastocist nasprotujoči. Nekateri avtorji poročajo o visoki stopnji zanositve po prenosu vitrificiranih blastocist (Stehlik s sodel., 2005), nekateri avtorji pa poročajo, da ni razlike v stopnji zanositve po vitrifikaciji blastocist in po običajnem, počasnem zamrzovanju blastocist (Leebermann in Tucker, 2006). Poleg tega v literaturi še ni veliko podatkov o poteku nosečnosti in zdravju otrok po prenosu vitrificiranih blastocist.

Zamrzovanje jajčnih celic

Pri parih, pri katerih na dan postopka zunajtelesne oploditve ni ali ni dovolj spermijev pri partnerju, lahko zamrznemo vse ali delež jajčnih celic. Jajčne celice nato odmrznemo in oplodimo, ko pri partnerju uspemo pridobiti spermije, ali pa z darovanim semenom. Najpomembnejše pa je zamrzovanje jajčnih celic pri mladih bolnicah z rakom pred onkoterapijo. Kemoterapija in radioterapija večinoma povzročita pri mladih ženskah prezgodnjo menopavzo in neplodnost, zato zamrzovanje jajčnih celic pomeni ohranjanje njihovega reproduktivnega potenciala.

Zamrzovanje jajčnih celic je zahtevno, saj še vedno ni splošno sprejetega protokola zamrzovanja in odmrzovanja. Eden ključnih

problemov je, da lahko krioprotektant v zamrzovalnih raztopinah poškoduje delitveno vreteno jajčne celice, saj mejoza še ni končana (zaključni se še le po oploditvi). Posledica poškodovanega delitvenega vretena je nepravilna porazdelitev genetskega materiala in s tem genetske nepravilnosti jajčne celice. V literaturi lahko zasledimo relativno slabe rezultate zunajtelesne oploditve odmrznjenih jajčnih celic, zato se zamrzovanje jajčnih celic izvaja v redkih centrih za zdravljenje neplodnosti. Zamrznemo lahko nezrele - profaza I jajčne celice (z germinalnim veziklom) ali pa zrele - metafaza II jajčne celice. Po odmrznitvi jajčnih celic moramo nujno izvajati postopek neposrednega vnosa spermija v citoplazmo jajčne celice (ICSI), saj se odmrznjene jajčne celice ne oplodijo po klasičnem postopku zunajtelesne oploditve.

Na Ginekološki kliniki v Ljubljani zamrzujemo zrele - metafaza II jajčne celice po metodi Fabbri s sodel. (2001). Do sedaj smo od leta 2001 zamrznili 416 jajčnih celic pri 63 bolnicah (86 jajčnih celic pri 10 onkoloških bolnicah). Rezultati oploditve odmrznjenih jajčnih celic so prikazani v tabeli 2.

Zamrzovanje tkiva jajčnika

Tkivo jajčnika zamrzujemo in shranjujemo pri mladih bolnicah, pri katerih sta zaradi raka odstranjena eden ali oba jajčnika. Tkivo jajčnika zamrzujemo tudi pri dekletih oziroma mladih ženskah s Turnerjevim sindromom. Zamrznjeno tkivo jajčnika dolgoročno shranjujemo. Če bodo bolnice ozdravele in želele priti do potomca, bomo njihovo tkivo jajčnika odmrznili in ga transplantirali. Po uporabi hormonskega spodbujanja bodo bolnice glede na podatke v literaturi imele celo možnost spontane zanositve. V literaturi zasledimo več člankov o rojstvu zdravih otrok po transplantaciji odmrznjenega tkiva jajčnika (Oktay in Tilly, 2004; Meirow s sodel., 2007). Letos pa je Fabbri s sodel. (2007) objavila tudi, da jim je uspelo v kulturi odmrznjenega humanega tkiva jajčnika *in vitro* vzgojiti pre-antralne folikle.

Na Ginekološki kliniki v Ljubljani smo prvič zamrznili tkivo jajčnika leta 1998. Do sedaj smo zamrznili tkivo jajčnika pri 16 ženskah, starih od 18 do 41 let.

Zamrzujemo tudi skorjo (*cortex*) jajčnika, ki ga pridobimo laparoskopsko z biopsijo. Skorjo jajčnika narežemo na majhne koščke in jih damo v raztopino za zamrzovanje - Leibovitz z dodanim krioprotektantom - dimetilsulfoksidom (DMSO), saharozo in serumom bolnice. Tkivo nato hladimo v hladilniku na 4°C in nato postopno ohlajamo v aparatu s parami tekočega dušika do -150°C. Po ohlajanju ga shranimo v tekočem dušiku na -196°C. Tkiva jajčnika doslej še nismo odmrzovali v klinične namene. Odmrzovanje testnih vzorčkov je pokazalo dobro preživetje foliklov in jajčnih celic. Večkrat pa ob laparoskopski biopsiji jajčnika med operacijo aspiriramo tudi naravno jajčno celico iz jajčnika in jo istočasno s tkivom zamrznemo.

Zamrzovanje tkiva mod in semena

Zamrzovanje tkiva mod (ali spermijev iz nadmodka) je rutinski postopek zamrzovanja v našem centru. Pri vseh moških, ki nimajo spermijev v semenskem izlivu (azoospermija ali aspermija) opravimo diagnostično biopsijo mod (ali aspiracijo tkiva iz nadmodka) in tkivo zamrznemo. Na dan postopka zunajtelesne oploditve tkivo odmrznemo in izvedemo metodo ICSI z odmrznjenimi spermiji iz mod ali nadmodka. Zamrzujemo tudi tkivo mod pri moških, pri katerih sta eno ali obe modi odstranjeni zaradi raka mod. Na ta način ohranimo njihov reproduktivni potencial. Beležimo že prvo rojstvo zdravega otroka pri ženski in pri moškem, ki je imel shranjeno zamrznjeno tkivo mod 8 let zaradi raka mod.

Tkivo mod ali nadmodka pripravimo za zamrzovanje v zamrzovalni raztopini (10% glicerol v gojišču Flushing, MediCult, Danska) in ga postopno ohladimo v aparatu s parami tekočega dušika po posebnem programu za zamrzovanje semena. Tkivo shranimo v tekočem dušiku na -196°C do uporabe. Na dan uporabe tkivo mod ogrejemo na sobni temperaturi, pripravimo in spermije uporabimo za metodo ICSI.

Tkivo mod smo pričeli zamrzovati leta 1996. Rezultati dela na naši kliniki kažejo, da so rezultati metode ICSI z odmrznjenimi spermiji iz mod ali nadmodka enaki kot s svežimi spermiji iz mod ali nadmodka, in da čas shranjevanja zamrznjenih vzorcev ne vpliva na rezultate zunajtelesne oploditve z metodo ICSI.

Zamrzovanje semena se običajno izvaja v Androloškem laboratoriju, ki je del centra za zdravljenje neplodnosti. Zamrzovanje semena je primerno, kadar je seme normalne kakovosti po kriterijih Svetovne zdravstvene organizacije, vendar običajno zamrznemo tudi seme slabše kakovosti, če je to potrebno. Seme preventivno zamrznemo pred postopkom zunajtelesne oploditve, če ima moški težave z oddajanjem semena. Pomembno je zamrzovanje darovanega semena v programu darovanja spolnih celic, saj svežega darovanega semena ne smemo uporabiti zaradi možne okužbe. Pomembno je tudi zamrzovanje semena mladih bolnikov z rakom pred kemoterapijo in radioterapijo, saj lahko terapija prizadene spermatogenezo in moški postane azoospermik (brez spermijev v semenskem izlivu) ali pa se kakovost njegovega semena močno poslabša, kar ima za posledico neplodnost. V literaturi lahko zasledimo tudi, da imajo spermiji moških po kemoterapiji in radioterapiji več genetskih nepravilnosti. Zamrzovanje semena je metodološko enostavnejše kot zamrzovanje zarodkov in ženskih spolnih celic in tkiv. V primeru uporabe seme odmrznemo na sobni temperaturi, ga pripravimo in uporabimo za postopek zunajtelesne oploditve ali intrauterine inseminacije.

Tabela 1. Rezultati zamrzovanja in odmrzovanja blastocist na Ginekološki kliniki v Ljubljani v časovnem obdobju 1994-2007.

ZAMRZOVANJE IN ODMRZOVANJE ZARODKOV NA RAZVOJNI STOPNJI BLASTOCISTE (UKC, leta 1994-2007)	
Število odmrzovalnih postopkov	1699
Povprečna starost bolnic (leta)	34,5 ± 3,0
Število odmrznjenih blastocist	3236
Število preživelih blastocist (%)	2691 (83)
Prenosi odmrznjenih blastocist v maternico (%)	1631 (96)
Nosečnosti	318
Stopnja nosečnosti na odmrzovalni postopek	19 %
Dvoplodne nosečnosti	57 (18)
Spontani splavi (%)	67 (21)
Število rojenih otrok	308

Tabela 2. Rezultati zunajtelesne oploditve odmrznjenih jajčnih celic na Ginekološki kliniki v Ljubljani v obdobju 2001-2007.

ZUNAJTELESNA OPLODITEV ODMRZNJENIH JAJČNIH CELIC (jajčne celice zamrznjene, ker pri partnerju ni bilo spermijev na dan zunajtelesne oploditve)	
Število bolnic	8
Povprečna starost bolnic	34,5 ± 4,0 let
Število odmrznjenih jajčnih celic	68
Število preživelih jajčnih celic	42 (62 %)
Število zarodkov	22
Prenosi zarodkov (ET)	5 (62 %)
Nosečnosti	2*
Stopnja zanositve na ET	25 %

* 1 porod in 1 nosečnost tik pred porodom.

Viri

1. Fabbri R, Porcu E, Marsella T, Rocchetta G, Venturoli S, Flamigni C. Human oocyte cryopreservation: new perspectives regarding oocyte survival. Hum Reprod 2001; 16: 411-416.
2. Fabbri R, Passquinnelli G, Montanaro L, Mozzanega B, Magnani V, Tamburini F, Venturoli S, Keane D. Healthy early preantral follicle can be obtained in a culture of frozen-thawed human ovarian tissue of 32 weeks. Ultrastruct Pathol 2007; 31: 257-262.
3. Leebermann J, Tucker MJ. Comparison of vitrification and conventional cryopreservation of day 5 and day 6 blastocysts during clinical application. Fertil Steril 2006; 86: 20-26.
4. Meirow D, Levron J, Eldar-Geva T, Hardan I, Fridman E, Yemini Z, Dor J. Monitoring the ovaries after autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue: endocrine studies, in vitro fertilization cycles, and live birth. Fertil Steril 2007; 87: 418.

5. Oktay K, Tilly J. Livebirth after cryopreserved ovarian tissue autotransplantation. Lancet 2004; 364: 2091-2092.
6. Stehlik E, Stehlik J, Katayama KP, et al. Vitrification demonstrates significant improvement versus slow freezing of human blastocysts. Reprod Biomed Online 2005; 11: 53-57.
7. Virant-Klun I, Veble A, Valentincič B, Bačer-Kermavner L, Mivšek J, Tomaževič T, Meden-Vrtovec H. Zamrzovanje in odmrzovanje zarodkov v programu zunajtelesne oploditve. Zdrav Vestn 1998; 67: 495-499.
8. Virant-Klun I, Tomaževič T, Bačer-Kermavner L, Mivšek J, Valentincič-Gruden B, Meden-Vrtovec H. Successful freezing and thawing of blastocysts cultured in sequential media using a modified method. Fertil Steril 2003; 79: 1428-1433.

OBMP Z DAROVANIMI SPOLNIMI CELICAMI

Bojana Pinter, Liljana Bačer Kermavner

Uvod

S sprejetjem Zakona o zdravljenju neplodnosti in postopkih oploditve z biomedicinsko pomočjo (ZZNPOB) septembra leta 2000 so bili v Sloveniji zakonsko dovoljeni postopki oploditve z biomedicinsko pomočjo (OBMP) tudi z darovanimi spolnimi celicami. Kmalu po sprejetju zakona so se začeli postopki za spremembo zakona, čemur je julija 2001 sledil referendum, ki je spremembo zakona zavrnil. Tako smo s programom darovanja spolnih celic na Ginekološki kliniki Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani začeli konec leta 2001.

Ministrstvo za zdravje RS je vse tri centre za OBMP v Sloveniji (Ginekološko kliniko Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, Službo za ginekologijo in perinatologijo Univerzitetnega kliničnega centra Maribor in Center za oploditev z biomedicinsko pomočjo Postojna) pooblastilo za opravljanje postopkov OBMP z darovanimi spolnimi celicami. Ginekološka klinika UKC Ljubljana in Služba za ginekologijo in perinatologijo UKC Maribor pa sta pooblaščenici tudi

za zbiranje in shranjevanje darovanih spolnih celic ter zarodkov po oploditvi z darovanimi spolnimi celicami.

Po podatkih Državne komisije za OBMP, ki je organ Ministrstva za zdravje RS, je za postopke OBMP z darovanimi spolnimi celicami do oktobra 2007 zaprosilo 456 parov: 341 (75%) za postopke z darovanim semenom in 115 (25%) za postopke z darovano jajčno celico. Ob predvidevanju, da letno v Sloveniji poišče zdravniško pomoč 800 do 1000 neplodnih parov, ocenjujemo, da darovane spolne celice potrebuje 7-8% neplodnih parov.

Indikacije za postopke OBMP z darovanimi spolnimi celicami

V Sloveniji opravljamo postopke OBMP z darovanimi spolnimi celicami v primerih absolutnih indikacij. Pri moški neplodnosti uporabljamo darovano seme pri azoospermiji brez zrelih spolnih celic ob biopsiji testisa, pri nosilcih hudih genetskih bolezni in pri izosenzibilizaciji. Pri ženski neplodnosti uporabljamo darovane jajčne celice v primerih prezgodnje ovarijske odpovedi in pri nosilkah hudih genetskih bolezni. Po ZZNPOB je dovoljeno uporabiti darovane spolne celice le pri enem od partnerjev prejemnega para; hkratna uporaba darovanih jajčec in darovanega semena ter darovanje zarodkov ni dovoljeno.

Darovanje spolnih celic

Spolne celice lahko darujejo zdravi moški stari 18-55 let in zdrave ženske stare 18-35 let. Darovalcem in darovalkam vzamemo osebno anamnezo o telesnih in duševnih boleznih, družinsko anamnezo z medicinsko anamnezo vseh morebitnih otrok darovalca/ke ter specifično genetsko anamnezo. Po splošnem in usmerjenem zdravniškem pregledu z oceno fenotipa (telesna teža in višina, konstitucija, barva las, oči in polti) naredimo serološke preiskave za določanje krvne skupine in Rh faktorja ter standardne preiskave za spolno prenosljive okužbe (SPO): virus HIV, virus hepatitisa B in C ter sifilis. Osebni podatki darovalcev in darovalk ter prejemnih parov so tajni.

Na vzorcu darovanega semena naredimo spermiogram in bakteriološke preiskave, zamrznemo le seme dobre kakovosti po merilih Svetovne zdravstvene organizacije. Darovalka lahko daruje jajčeca v ciklusu, spodbujenem z gonadotropini in antagonisti gonadotropin sproščujočega hormona (GnRH) ali v naravnem ciklusu. Darovanih jajčec ne zamrzujemo - zaradi majhne možnosti preživetja jajčnih celic po odmrznitvi - ampak jih oplodimo s semenom partnerja prejemnice in nato zarodke zamrznemo. Po šestih mesecih od darovanja (varovalna doba, v kateri pri morebitno okuženih s SPO nastopi serokonverzija) pri darovalcu/ki ponovimo serološke preiskave za SPO: če so testi negativni, lahko uporabimo odmrznjeno seme oz. prenesemo odmrznjene zarodke v maternico prejemnice.

Za informiranje potencialnih darovalcev in darovalk smo oblikovali spletno stran "www.daruj.com", zloženko in informativne posterje, redno tudi sodelujemo v informativnih in izobraževalnih oddajah na radiu in TV. Hkrati moderiramo forum "Darovanje spolnih celic" na "www.med.over.net".

OBMP z darovanimi spolnimi celicami

Po zakonu se lahko spolne celice enega darovalca oz. ene darovalke uporabljajo za OBMP, dokler ne pride do rojstev otrok v največ dveh različnih družinah v državi. Izbira darovalca/ke za posamezni prejemni par temelji na fenotipski usklajenosti darovalca/ke s prejemnim parom.

Prejemnim parom, ki potrebujejo darovano seme, predstavimo možnost, da se odločijo za intrauterino inseminacijo (IUI), če za to obstaja indikacija, ali zunajtelesno oploditev (IVF-ICSI) s prenosom zarodkov.

Na Ginekološki kliniki UKC Ljubljana je do oktobra 2007 za darovalske postopke OBMP zaprosilo 280 parov: 195 parov za postopke z darovanim semenom in 85 parov za postopke z darovanimi jajčnimi celicami. Do oktobra 2007 se je za darovanje odločilo 119 darovalcev semena in 40 darovalk jajčnih celic. Čakalna doba za darovano seme je eno leto do eno leto in pol, za darovane jajčne celice pa dve leti.

Večina parov, ki potrebuje darovano seme, se je najprej odločila za zunajtelesno oploditev, saj je uspešnost teh postopkov višja od uspešnosti IUI; v prvih 16 postopkih IUI, ki smo jih izvedli z darovanim odmrznjenim semenom, je bila uspešnost 6%. Do sedaj smo opravili vsaj en postopek zunajtelesne oploditve z darovanim semenom, skupaj 236 postopkov, pri 142 parih, kar predstavlja 73% vseh čakajočih parov vpisanih pri nas (tabela 1).

Tabela 1. OBMP z darovanim semenom, Ginekološka klinika UKC Ljubljana, obdobje 17.11.2001 do 30.9.2007

16 IUI (1 porod)			Izid nosečnosti		
IVF post.	Vsi postop.	Prej. pari	Porod: Otroci	Sp.splav (%)	Nos.v teku
Št. postop.	236	142			
Št. ET (%)	211 (89)	128 (90)			
Št. nosečn.	63	58	43 : 52	11 (17)	8
Noseč./ET	30%	45%			
Noseč./postopek	27%	41%			
Št. zamrz./odmrzov.	89/86	71/47			
Št. nosečn.	20	18	12 : 14	5 (25)	1
Noseč./ET	23%	38%			

Legenda: ET - prenos zarodkov

Vsaj en postopek OBMP z darovanimi jajčnimi celicami smo opravili pri 63 parih, kar predstavlja 74% vseh čakajočih parov (tabela 2).

Tabela 2. OBMP z darovanimi jajčnimi celicami, Ginekološka klinika UKC Ljubljana, obdobje 17.11.2001 - 30.9.2007

40 darovalk			Izid nosečnosti		
IVF post.	Vsi postop.	Prej. pari	Porod: Otroci	Sp.splav (%)	Nos.v teku
Št. postop.	68	63			
Št. zamrz. (%)	59 (87)	58 (92)			
Št. odmrz.	75	52			
Št. ET	70	49			
Št. nosečn.	15	15	6 : 7	7 (46)	2
Noseč./ET	21%	30%			

Legenda: ET - prenos zarodkov

Zaključek

Večletne izkušnje z darovanjem spolnih celic na Ginekološki kliniki, UKC Ljubljana, so pokazale, da je darovanje spolnih celic mogoče vzpostaviti tudi v Sloveniji. V prihodnosti želimo program še utrditi.

Število darovalcev semena zadovoljuje tekoče potrebe. Po prenosu svežih in odmrznjenih zarodkov je zanosilo 68% prejemnic, rodilo je že 52 prejemnic: 37% prejemnih parov je dobilo enega ali dva otroka: rodilo se je 35 dečkov in 31 deklic. Manj zadovoljivo je pridobivanje darovalk jajčnih celic. Do sedaj se je rodilo 7 otrok po OBMP za darovanimi jajčnimi celicami.

Viri

1. Zakon o zdravljenju neplodnosti in postopkih oploditve z biomedicinsko pomočjo. Uradni list Republike Slovenije, 8.8.2000, št. 70, str. 8666-8672.

2. Tomaževič T. Neplodnost in oploditev z biomedicinsko pomočjo. Ob sprejemanju zakonskih dopolnil. ISIS, maj 2001: 46-49.
3. Pinter B, Tomaževič T, Meden-Vrtovec H, Drobnič S, Bačar-Kermavner L, Virant-Klun I, Kolbezen-Simoniti M, Hribernik A, Korošec S, Geršak K, Gradišek B. Postopki oploditve z biomedicinsko pomočjo z darovanimi spolnimi celicami na Ginekološki kliniki Kliničnega centra v Ljubljani. Zdrav Vestn 2006; 75: 463-468.
4. Tomaževič T, Drobnič S, Pinter B, Virant-Klun I, Korošec S, Ban H. Spremenjene medicinske indikacije za postopke OBMP z darovanimi spolnimi celicami. In: Flis V et al. (eds). Medicina in pravo: izbrana poglavja. 2001, 2002, 2003. Maribor: Splošna bolnišnica, 2004: 109-117.

PSIHOLOŠKO SVETOVANJE OB NEPLODNOSTI

Vislava Globevnik Velikonja

Uvod

V zadnjih treh desetletjih so se ob hitrem razvoju reproduktivne medicine ponudile istočasne možnosti razvoja drugih disciplin. Poleg bioetike se je močno uveljavila reproduktivna zdravstvena psihologija. Svetovanje na področju neplodnosti je postalo vitalnega pomena za dobro diagnostiko in obravnavo neplodnosti. S svetovanjem na tem področju se v svetu ukvarjajo posebej usposobljeni socialni delavci, psihologi, psihiatri, zakonski in družinski terapevti ter psihiatrične medicinske sestre. Le-ti zagotavljajo dragoceno podporo bolnikom z informiranjem, svetovanjem in terapevtskimi postopki. Svetovalna služba postaja sestavni del profesionalnega dela v obravnavi neplodnih parov in zajema obravnavo mentalnega zdravja na področju reproduktivne medicine, genetike in perinatologije.

Vsebina

Kljub temu, da neplodnost obstaja od nekdaj, se socialni in zgodovinski okvir reproduktivne izbire v zadnjem stoletju dramatično spreminja in postaja za par kompleksnejši v medicinskem, socialnem in psihološkem pogledu.

Raziskave in klinične izkušnje potrjujejo, da večina neplodnih moških in žensk ne doživlja klinično pomembnega nivoja psihosocialne travme, vendar uporaba novih reproduktivnih tehnologij (IVF, IUI, ICSI...) in/ali tretje stranke v reproduktivnem postopku (darovalec spolne celice, surogat), povečuje psihosocialni stres med posameznimi fazami določene obravnave.

Teoretični razvoj psihologije neplodnosti se je začel v prvi polovici prejšnjega stoletja s psihogenim modelom neplodnosti, kjer je neplodnost posledica psihopatologije in prešel v psihološko sekvenčni model, kjer so psihične motnje posledica neplodnosti. Klinične intervence upoštevajo razumevanje medicinskih in psiholoških vidikov neplodnosti. Vsaka intervencija mora biti osnovana na skrbni diagnostični oceni, uporabi ustrezne terapevtske modalitete in razumevanja kompleksnih dejavnikov in pogojev, ki so vpleteni v svetovalno prakso na področju neplodnosti.

Zdravljenje neplodnosti je psihološko stresno, zato marsikje programi ponujajo psihološko svetovanje kot nujni del ali v kontekstu specifičnih obravnav. Pri nas je psihološko svetovanje zakonsko vključeno v program oploditve z biomedicinsko pomočjo z darovano spolno celico in v postopke predimplantacijske genetske diagnostike. Namen psihološkega svetovanja je poučiti in pripraviti par za postopek zdravljenja in prepoznati obstoj kakršnegakoli psihosocialnega problema, ki bi lahko pomenil kontraindikacijo za obravnavo neplodnosti ali bi imel vpliv na zdravljenje. V tujini izdelani kriteriji za izključitev iz zdravljenja neplodnosti zajemajo obstoj aktivne, velike psihiatrične motnje, resnejših partnerskih nesporazumov, kognitivne oškodovanosti ali nezmožnosti razrešiti pravne ali etične dileme, povezane s postopki oploditve z biomedicinsko pomočjo.

Incidenca osebnotnih motenj med neplodnimi bolniki ni večja, a obstoj le-te ima lahko zelo razdiralen vpliv na proces zdravljenja. Zdravniki bi morali biti poučeni o načinu obravnave primitivnih obramb kot so splitting in projekcije pri borderline, narcisistični in histrionični osebnosti. Reakcije žalovanja so pogoste ob zdravljenju neplodnosti. Velika depresija je pri neplodnih pogosta in dosega podoben obseg kot pri drugih kroničnih boleznih. Tudi zdravila, povezana z zdravljenjem neplodnosti, vplivajo na nevrottransmitterje, ki so vključeni v regulacijo razpoloženja in kognicije.

Pri delu z neplodnimi se najpogosteje uporabljajo psihodinamska psihoterapija, kognitivno vedenjska terapija, strateška in k rešitvi usmerjena psihoterapija, krizne intervence in svetovanje, povezano z žalovanjem. Večina neplodnih posameznikov potrebuje oziroma zahteva le kratko psihoterapevtsko intervenco. Psihosocialne potrebe neplodnih, ki si prizadevajo ustvariti družino, so specifične, zahtevajo klinično izkušnjo in jasno razumevanje vseh skritih čustvenih dejavnikov. Obravnava je lahko individualna, skupinska ali pa se obravnava par.

Svetovalec mora razumeti posameznikovo prilagoditev na neplodnost, upoštevati je potrebno razlike med spoloma v doživljanju le-te, ter oceniti funkcioniranje partnerstva. Tako dolžina zdravljenja kot število neuspešnih postopkov zdravljenja predstavljajo tveganje za partnersko zadovoljstvo. Pare, ki so v konfliktu, pogosto označuje nesposobnost razumeti in sprejeti razlike v reakcijah na neplodnost med spoloma kot tudi nesposobnost vzajemnega zagotavljanja socialne in čustvene podpore. Pri pomoči parom ob sprejemanju končnega neuspeha zdravljenja je potrebno uravnotežiti obravnavo občutkov izgube in usmeriti par v prihodnost ter iskanje rešitev.

Sposobnost reprodukcije je intimno povezana s spolnostjo, samopodobo in samospoštovanjem. V kolikšni meri je ta povezanost izražena, je odvisno od kulturnih pričakovanj, posameznika ter vpliva medicinskih dejavnikov ter zdravljenja. Čeprav se težave v spolnosti lahko pojavijo med neplodnostjo, včasih so celo vzrok neplodnosti, pa niso nujni spremljevalec neplodnosti. Večina neplodnih nima diagnosticirane spolne motnje, a vendar lahko doživijo prehodne težave, ki potrebujejo svetovanje in podporo. Diagnostika in zdravljenje neplodnosti lahko zmanjšujeta zadovoljstvo s spolnostjo zaradi spolnosti na zahtevo ali čustvenega odziva na diagnozo neplodnosti. Pozornost svetovalca do spolnih motenj ob neplodnosti lahko zmanjša vpliv le-teh ali jih celo prepreči. Ker ljudje le redko sami od sebe potožijo o tovrstnih težavah, je potrebno, da svetovalec posebej povpraša tudi o spolnem vedenju v okviru izčrpne medicinske in socialne anamneze. Kadar je spolna disfunkcija glavni vzrok neplodnosti, je najprej potrebna ocena in terapija le-te, kar pogosto ovira ali zadrži medicinsko obravnavo neplodnosti.

Pri bolnikih z dvojno diagnozo je potrebno timsko delo specialistov za neplodnost, delavcev na področju mentalnega zdravja in drugih

zdravnikov (npr. onkologov), da bi kar najbolj poskrbeli za bolnika. Vloga svetovanja je vitalnega pomena v pomoči bolniku pri sprejemanju kompleksnih odločitev glede zdravljenja, kjer je potrebno predstaviti tako tveganja kot koristi za obvladovanje bolezni in ohranitev plodnosti. Sprejemanje odločitev ob obravnavi raka zahteva hitro krizno intervenco. Ob obravnavi primarnih občutij strahu in žalosti ob diagnozi raka in potencialne smrti, mora svetovalec spregovoriti tudi o bodoči plodnosti. To lahko prinese bolniku upanje za bodočnost in pomaga pri preprečevanju kasnejšega obžalovanja. Tovrstni bolniki v primerjavi z ostalimi neplodnimi bolniki občutijo izgubo plodnosti še drugače, saj so se soočali tudi z lastno umrljivostjo. Tudi občutja oškodovanosti in nenormalnosti, s katerimi se soočajo neplodni, so pri bolnikih z dodatnimi telesnimi boleznimi še bolj izrazita. Zlasti so občutljivi bolniki, pri katerih je bila diagnoza druge bolezni postavljena v adolescenci.

Tudi v primeru genetskih problemov povezanih s plodnostjo in zdravjem potomcev, je nujno timsko delo in svetovanje, saj diagnoza genetske motnje pri partnerju, paru ali bodočem otroku sproži osebno krizo in ogrozi stabilnost zakona. Neplodni pari, navajeni razočaranj in izgub, drugače cenijo nosečnost in otroka, zato se še bolj zavedajo tveganj prenatalne diagnostike. Čustvene reakcije po prekinitvi nosečnosti po ugotovljeni okvarjenosti ploda, so bolj blizu tistim, ki sledijo spontanemu kot umetnemu splavu in so pogosto zelo dolgotrajne in moteče. Par potrebuje psihološke informacije, suport in možnost za rituale žalovanja kot po spontani izgubi. Prenatalna diagnostika fetalne nepravilnosti lahko pomaga pri čustveni pripravi ali pa podaljša obdobje čustvenega stresa. Predimplantacijska diagnostika predstavlja novo področje reproduktivne tehnologije, katere namen je zaščititi par pred prenatalno diagnostiko in prekinitvami nosečnosti zaradi ugotovljenih nepravilnosti pri plodu. Zaradi velike zahtevnosti in tveganj, mora biti paru zelo natančno predstavljena.

Perinatalna smrt pomeni veliko izgubo za večino parov in sproži težko žalovanje, ki ga pari pogosto prebolevajo v izolaciji zaradi pomanjkanja socialne podpore in nerazumevanja. Cilj svetovanja je omogočiti žalovanje in ohraniti notranje ravnotežje s priznavanjem izgube in spodbujanjem izražanja čustev.

Kulturni in religiozni dejavniki lahko pri posamezniku vplivajo na konfliktnost določenih postopkov zdravljenja. To morda vodi

v prezgodnje prenehanje ali v neustrezno zdravljenje neplodnosti. Prepoznavanje duhovnega konflikta pomaga razjasniti omejitve določenih postopkov in predelati stres zaradi neplodnosti.

Naša zakonodaja izključuje samske in lezbične ženske iz programov oploditve z biomedicinsko pomočjo, kar pa ne pomeni, da se z njimi pri nas ne srečujemo, saj iščejo pomoč v tujini. Raziskave kažejo, da te družine niso nujno neustrezne. Svetovanje tem ženskam je prav tako potrebno kot heteroseksualnim parom; pomembni so osebnostna in partnerska stabilnost, obveščen pristanek o vseh postopkih, spremenjene so samo malenkosti.

Zdravljenje neplodnosti pri starejših ženskah je manj uspešno. Reprodukтивna tehnologija z darovanimi jajčnimi celicami lahko podaljša reprodukivno sposobnost ženske tudi preko menopavze. Svetovanje starejšim ženskam oziroma paru mora osvetliti: motivacijo za otroka, ločevanje preteklih in sedanjih prioritet v življenju, primerjava socialnih in osebnih vrednot, partnersko stabilnost, cilj genetskega starševstva v primerjavi z vzgojo negenetskega otroka.

Posebno pozornost v svetovanju zahtevajo sestavljene družine pri ponovno poročenih neplodnih parih in družine sekundarno neplodnih parov.

Področje darovanja in prejemanja spolnih celic kot alternativne oblike za oblikovanje družine zahteva svetovanje vsem vpletenim, saj so diagnostika psihološkega zdravja, priprava in informiranje zelo pomembni. Prejemniki darovanih spolnih celic se srečujejo z množico čustvenih in etičnih problemov, kot so žalovanje za genetsko skupno nosečnostjo, izbira med anonimnim in poznanim darovalcem, povedati otroku ali ne. Svetovalec mora ohraniti nevtralno pozicijo in seznaniti par z vsemi pomembnimi znanimi dejstvi, na osnovi katerih par lahko sprejme zanj najboljšo rešitev.

Kadar zdravljenje neplodnosti ni uspešno, se lahko par odloči za posvojitev otroka, vendar mora najprej obžalovati in predelati velikostvari, vezanih na neplodnost ter sprejeti razlike med biološkim starševstvom in posvojitvijo. Vse to zahteva dolgotrajen proces svetovanja.

Tudi zavesten zaključek zdravljenja in odločitev za neprostovoljno življenje brez otrok je zahteven in težak proces za par, ki je močno

pod vplivom kulturnih, verskih in etničnih dejavnikov, ki jih mora svetovalec upoštevati. Taka odločitev zahteva ponovno oceno pomembnih odnosov. Pri tem sta ključnega pomena komunikacija in skrb za polno in zadovoljno življenje.

Zaključek

Svetovanje je potrebno tudi po uspešno zaključenem zdravljenju neplodnosti. Nosečnost in starševstvo sta darilo z dodatnimi potencialnimi medicinskimi in psihološkimi ovirami zaradi izkušnje neplodnosti, dejavnikov tveganja, fizične, psihične in finančne izčrpanosti ali socialne stigme zaradi načina, kako so dosegli starševstvo.

Viri

1. Hammer Burns L, Covington SN ed. Infertility counseling - A comprehensive handbook for clinicians. New York: Parthenon Publishing, 2000.
2. Leiblum SR. Infertility: Psychological Issues and Counseling Strategies. New York: John Wiley & Sons, 1997.

Posterji

ULTRAZVOČNA KONTRASTNA HISTEROSALPINGOGRAFIJA V DIAGNOSTIKI TUBARNEGA VZROKA NEPLODNOSTI

Boštjan Lovšin

NAMEN: Ocena funkcionalnosti jajcevodov je bistvenega pomena za odločitev o najprimernejšem zdravljenju neplodnosti. V raziskavi smo želeli oceniti izvedljivost, zanesljivost, primerljivost, uspešnost in uporabnost nove metode ultrazvočne kontrastne histerosalpingografije (UZ KHSG) v primerjavi s standardnima - histerosalpingografijo (HSG) in laparoskopijo.

METODE: Prehodnost jajcevodov pri 50 zaporednih neplodnih bolnicah smo preverili z UZ in kontrastnim sredstvom Echovist-200 (Schering AG, Berlin). Rezultate 42 bolnic smo analizirali glede na kasneje opravljeno laparoskopijo, HSG ali nosečnost.

REZULTATI: Pri 25/42 neplodnih bolnic smo nadaljevali preiskave z laparoskopijo ali HSG, v povprečju po 10 mesecih. Občutljivost, specifičnost, pozitivna in negativna napovedna vrednost pri primerjavi 50 jajcevodov so znašale 70,6 %, 68,8 %, 82,8 % in 52,4 %. V prvih dveh letih po UZ KHSG je zanosilo 40,5 % (17/42) bolnic brez dodatnega zdravljenja, pri vseh je bil na UZ KHSG vsaj en jajcevod prehoden.

RAZPRAVLJANJE IN ZAKLJUČKI: Občutljivost in specifičnost te metode glede prehodnosti jajcevodov sta nekoliko slabši od

standardnih metod, ob tem pa je nova metoda varnejša, ambulantno izvedljiva, relativno poceni in z njo se izognemo rentgenskemu sevanju na področje jajčnikov. Uporabnost preiskave zmanjšuje relativno grob prikaz jajcevodov le po posameznih delih zaradi dvodimenzionalne slike UZ aparata, izostanek prikaza manjših sprememb v medenici in groba ocena prehodnosti, ne pa prave funkcionalnosti jajcevodov.

Več kot tretjina bolnic je zanosila po preiskavi brez dodatnega zdravljenja, tem bolnicam smo prihranili bolj invazivne postopke in dosegli želeni učinek - nosečnost.

Menimo, da v naših razmerah UZ KHSG nima dovolj prednosti za rutinsko uporabo v postopku ugotavljanja neplodnosti. Zaradi enostavne ambulantne uporabe pa pride v poštev kot presejalna preiskava prehodnosti jajcevodov predvsem pri mlajših bolnicah s krajšim trajanjem neplodnosti in brez podatka o pelvičnih obolenjih, saj bo v teh primerih pospešila postopek. Kandidatke za preiskavo so tudi sekundarno neplodne bolnice, ki so že rodile in ne želijo opravljati invazivnejših preiskav.

USPEŠNO ZDRAVLJENJE NEPLODNOSTI IN VODENJE NOSEČNOSTI PRI BOLNICI S POLICISTIČNIMI JAJČNIKI, PERITONEALNO ENDOMETRIOZO IN IgA GLOMERULONEFRITISOM

Uršula Salobir Gajšek, Ljiljana Pavičević, Nataša Brus, Andrej Drozg, Lučka Kostanjšek

UVOD: Policistični jajčniki so najpogostejša endokrinološka motnja pri ženskah v rodnem obdobju, ki je povezana z neplodnostjo in zapleti v nosečnosti, predvsem z gestacijskim diabetesom in arterijsko hipertenzijo. Danes uspešno uporabljamo za to vrsto neplodnosti laparoskopski "driling" jajčnikov, ki je nadomestil klasično klinasto resekcijo. "Drilling" jajčnikov se je izkazal za uspešno alternativo zdravljenju z gonadotropini, saj je enako učinkovit, nima pa tveganja za nastanek hiperstimulacije jajčnikov in možnosti večplodne nosečnosti.

PRIKAZ PRIMERA: Ženska z IgA glomerulonefritisom, stara 29 let, je januarja 2006 obiskala ginekološko ambulanto z željo po nosečnosti. Bila je oligomenoroična, menstrualni cikel je imela na 28 do 120 dni, zadnjega novembra 2005. Od leta 2004 je imela nezaščitene spolne odnose. Z vaginalnim UZ smo prikazali policistične jajčnike in manjši septum maternice. Poskus vzpostavitve menstruacije z Dabrostonom ni uspel; uvedli smo Kломifen in Dabroston. Menstruacijo smo vzpostavili, vendar so bili ciklusi anovulatorni. S hormonskimi preiskavami smo potrdili PCO (LH 30.6, FSH 4.5, DHEAS 8.08, testosteron 2.72). Odločili smo se za operativno

zdravljenje: laparoskopski "drilling" jajčnikov ter elektrokoagulacija in ekscizija žarišč endometrioze (histološka potrditev); jajceводи so bili prehodni. Septum smo resecirali histeroskopsko. Med posegom je prišlo do hipertenzivne krize in prehodnega poslabšanja ledvične funkcije. V drugem ciklusu po posegu je zanosila.

Med nosečnostjo se je razvil gestacijski diabetes, ki je zahteval zdravljenje z inzulinom od 26. tedna dalje. V 32. tednu 6/7 se je povečal tlak, zato je bila bolnica 14 dni hospitalizirana, nato pa vodena ambulantno do sprejema v 38 tednu 1/7. Med nosečnostjo je bila prisotna proteinurija, ledvična funkcija pa ohranjena. Porod je bil inducirani in dokončan s carskim rezom v 39 tednu 2/7 zaradi poslabšanja proteinurije in občasnih dvigov krvnega tlaka. Rojena je bila deklica (2810 g, Apgar 9/10). Pri materi je po porodu prišlo do prehodnega poslabšanja ledvične funkcije (kreatinin 92) in pojava arterijske hipertenzije, ki je zahtevalo zdravljenje.

ZAKLJUČEK: Opisani primer potrjuje uspešno zdravljenje neplodnosti zaradi PCO z "drillingom" jajčnikov in uspešno timsko vodenje zahtevne nosečnosti.

Ona
jo ima.

Mirena:

- dolgotrajna kontracepcijska zaščita za pet let
- zanesljivost primerljiva s sterilizacijo
- menstruacije bodo šibkejše, krajše in manj boleče
- primerna tudi za doječe matere

Pred predpisovanjem, prosimo, preberite Povzetek temeljnih značilnosti zdravila.

 **Mirena**[®]
Zanesljivost, ki traja

 Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Nov vidik kontracepcije.



Prva 20 µg tabletki
z drospirenonom.

Dodatne koristi za uporabnico so:

-  nizek odmerek hormonov
-  splošno dobro počutje
-  telesna teža ostane enaka,
ker ni zastajanja tekočine

www.switchyourpill.com

Pred predpisovanjem, prosimo, natančno preberite Povzetek temeljnih značilnosti zdravila.

Sumamed[®]
azitromicin

PLIVA  antibiotiki

Spolno
prenosljive
bolezni



EN ODMEREK ZA SKUPNO PRIHODNOST

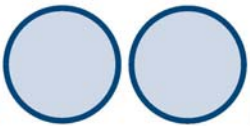
Lindynette[®] Rigevidon[®] Tri-Regol[®]

*Peroralna kontracepcija
prilagojena uporabnicam.*



Čista lahkotnost.

Podrobnejše informacije so na voljo pri imetniku dovoljenja za promet: Pliva Ljubljana d.o.o., Pot k sejmišču 35, 1231 Ljubljana.

TEHN  **PTIKA**
SMOLNIKAR d.o.o.

Pokrovitelji in razstavljalci:



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma



PLIVA

Član skupine Barr

Organon

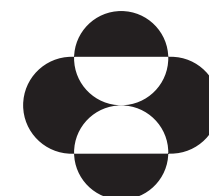


GlaxoSmithKline



PharmaSwiss

Choose More Life



MSD

Gordo d.o.o.