

Причини за инфертилност

EBM Guidelines
28.5.2004

- Општо
- Причини за женска инфертилност
- Причини за машка инфертилност
- Литература

Општо

- Околу 15% од партнерите страдаат од инфертилност во текот на животот.
- Причината за инфертилност може да биде кај жената (околу) 30% од случаите, кај мажот во 30%, и кај двата партнери во 30% од случаите. Кај 10% , инфертилноста е нејасна-идиопатска.

Причини за женска инфертилност

- Овулаторни нарушувања, околу 30% од сите случаи
 - Полицистични овариуми (PCOS, најверојатно генетски)
 - Ановулации поврзани со телесна тежина (прекумерна или потхранети, нарушувања во исхрана)
 - Хипогонадотрофен хипогонадизам
 - Калманов синдром
 - Идиопатски
 - Поврзани со телесна тежина
 - Хиперпролактинемија
 - Пролактином
 - Индуцирана од лекови
 - Хипотироидизам
 - Предвремено оваријално нарушување
 - Тарнеров синдром
 - Нарушување на FSH рецепторот
 - APCCED
 - Други генетски
 - Автоимуни
 - Галактоземија
 - Хемотерапија или радиотерапија
 - Секвели од хируршка интервенција (тумори, тешка ендометриоза)
- Ендометриоза, во околку 20% од случаите
- Дисфункции на туба, кај 15% од случаите
 - Салпингитис
 - Salpingitis isthmica nodosa
 - Секвела од ектопична бременост
 - Секвела од апендицитис или друга абдоминална инфекција [C](#)
 - Адхезии на абдоминална шуплина
 - Стерилизација на туба
- Утерини причини
 - Конгенитални аномалии

- Миоми (особено субмукозните) и аденомиози
- Ендометријални полипи
- Интраутерини адхезии (Ашерманов синдром)
- Секвела од малигни турмори (хистеректомија и радиотерапија)
- Секвела од тешка инфекција (туберкулоза)
- Сексуални проблеми
 - Вагинизам
 - Сексуални односи помалку од еднаш неделно

Причини за машка инфертилност

- Неспуштени тестиси (доколку биле третирани по 4 годишна возраст)
- Орхитис (паротитис)
- Варикоцела
- Хипогонадотрофен хипогонадизам
 - Калманов синдром
 - Тумор
 - Васкуларна, трауматска
 - Идиопатска
 - Други причини
- Хперпролактинемија
- Клинефелтеров синдром
- 47,XYУ мажи, 46,XX мажи
- Делеции на Y хромозомот
- Автозомни прегрупирања
- Гонадална дисгенезија од различни причини
- Мутрации на рецепторот за FSH
- Мутации на рецепторот за LH
- Андрогена инсезитивност (рецепторни мутации, ензимски дефекти)
- Sertoli-cell-only синдром
- Сперматоген арест
- APESCED
- Цистична фиброза [1](#)
- Лаидогова хипоплазија или аплазија
- Хемотерапија или радиотерапија
- Тестикуларен канцер
- Пестициди (DBCP), тешки метали, растворувачи
- Прекумерно внесување на алкохол
- Лекови (сулфасалазин, калциум антагонисти, анаболни стероиди)
- Антисперматични антитела
- Структурни абнормалии на сперматозоидот (имотилен синдром, Картагенов синдром, глобозоспермија, фиброзни абнормалии)
- Системски нарушувања
- Блокада на епидидимис и vas deferens (инфекции, конгенитални абнормалности, операции на херниии, вазектомија, цистична фиброза)
- Анејакулација или ретроградна ејакулација (повреди на рбетен мозок, операции и трауми во пелвис, пелвична лимфаденектомија, дијабетична невропатија, други невролошки причини, непозната етиологија)
- Еректилна импотенција
- Сиromашен семен квалитет од непозната причина.

Литература

1. Mob BWJ, Dijkman B. Wertheim P, Lijmer J, Vanderveen F, Bossuyt PMM. The accuracy of serum chlamydial antibodies in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1997;67:1031-1037
2. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-970778. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software

Како да се испита и третира инфертилноста

EBM Guidelines

29.9.2004

- Принципи
- Историја на инфертилност
- Испитувања
- Женски партнер
- Машки партнер
- Третман на инфертилност
- Поврзана евиденција
- Литература

Принципи

- Испитувајте ги причините за инфертилност кај партнери, доколку имаат незаштитен сексуален однос од една година и доколку жената не забременила.
- Доколку еден од партнерите има историја за нарушување кои може да предизвика инфертилност, како чисти ирегуларни периоди, салпингитис или ендометриоза, или кај машкиот партнер, неспуштени тестиси или орхитис, испитувањата треба да се направат пред да помине една година. Возраста на женскиот партнер треба да се евидентира. Често пати не треба да се чека кај жена од 40 години за да забремени.

Историја за инфертилност

- Двајцата партнери треба да одат заедно на преглед.
 - Историја и клинички преглед на двата партнери.
 - Фактори кои се однесуваат на нивната врска.

Историја за женскиот партнер

- Менструални периоди
- Претходни бремености
- Претходна контрацепција
- Инфекции
- Пелвична болка (ендометриоза)
- Гинеколошки или други операции
- Сексуална историја

Историја на машкиот партнер

- Спуштање на тестиси
- Развој-пубертет
- Операции (хернии, варикоцела, хидроцела и сл.)
- Паротитис
- Други инфекции (сексуално преносливи болести, епидидимитис, простатитис)
- Трауматски повреди на генитална област
- Изложување на пестициди, други хемикалии, тешки метали или ирадијација
- Користење на дрога и алкохол
- Ерекција, ејакулација

Важно за двата партнери

- Чувство, очекувања, и фрустрации поврзани со инфертилноста
- Ефекти на сексуалниот живот
- Можни проблеми во врската

Испитувања

- Систематско испитување, да се има во предвид дека една причина не исклучува друга.
- Доктор по општа пракса може да земе историја на болест, како и основните испитувања и потоа да одлучи каде ќе ги прати двата партнери за третман.
- Доктор по општа пракса ќе остане значаен за поддршка на партнерите и е член на тимот за време на третманот.
- Третманите се изведуваат во специјализирани оддели, кои нудат асистирани репродукција.

Женски партнер

Основни испитувања

- Гинеколошки преглед
- Ултразвук на пелвис
- Серумски концентрации на прогестерон на 21ви ден од менструалниот циклус
- Серумски концентрации на пролактин и TSH
- Соносалпингографија или хистеросалпингографија [C](#)

Додатни испитувања (специјални клиници)

- Хормонски испитувања (гонадотропини, естрадиол, прогестерон, андрогени, тироидни хормони)
- Следење на развој на фоликули
- Структура на утерус со ултразвук
- Хистероскопија
- Лапароскопија, доколку е потребно
- Ендометријална и оваријална биопсија, доколку е потребно
- Хромозомско испитување, доколку е потребно
- Генетски тестови, доколку е потребно

Машки партнер

Основни испитувања

- Андролошко испитување
 - Влакнавоост (брада, пубичен и аксиларен дел)
 - Можна гинекомастија (Клинефелтеров синдром, хиперпролактинемија или тумори на тестис)
 - Скротум, можна варикоцела
 - Тестиси (големина, козистенција, можни тумори; мали тестиси индицираат големи нарушувања на семената продукција)
 - Епидидимис, вас деференс (агенезија од можна цистична фиброза)
 - Простата
- Семена анализа (вклучувајќи и антисперматични антитела) [C](#)

Дополнителни испитувања (специјалистички)

- Семена анализа со претходна подготовка [C](#)
- Хормонски анализи (гонадотропини, тестостерон, секс хормон поврзувачки глобулин, пролактин, TSH и тироидни хормони)
- Ултразвук на тестиси (и простата доколку е потребно)
- Анализа на хромозоми, делеции на Y-хромозом
- Други генетски тестови
- Тестикуларна биопсија (иглена)

Терапија на инфертилноост

- Не постои возрастна граница за третман на инфертилноост со исклучок на нормална менопауза (околу 50 годишна возраст).
- Лекарот по општа пракса е член на специјалистичкиот тим и овозможува третман во периодот на кризите за време на инфертилнооста.
- Терапијата на инфертилнооста се дава во посебни специјалистички оддели.

Женска инфертилноост

- Индукција на овулација [A](#)
 - Кломифен цитрат
 - Гонадотропини (FSH отколку hMG [A](#))
 - Агонисти на GnRH [B](#) и антагонисти
- Корекција на телесна тежина (прекумерна или ниска телесна тежина)
- Терапија на други ендокрини абнормалности
- Лапароскопски третман на ендометриоза [C](#), понекогаш и лапаратомија кај тешка ендометриоза. Не се препорачува даназол [D](#).
- Лапароскопска адхезиолиза
- Асистирана репродукција
 - Интраутерина инсеминација [A](#), често комбинирана со индукција на овулација [A](#)
 - Ин витро фертилизација (IVF) [C](#)
 - Користење на донирани јајце клетки, доколку е можно
 - Гестациски сурогат во случај на нефункционален утерус

Машка инфертилноост

- Третман на ендокрини нарушувања
 - Хипогонадотропен хипогонадизам
 - Пролактиноми
 - Нарушување на тироидна функција
- Перкутана емболизација на очигледна варикоцела. Ефектот на третман на субклиничка варикоцела е контроверзен [D](#).
- Отстранување на вазектомија, можна вазоепидидимостомија
- Инсеминација
 - Често комбинирана со индуција на овулација
 - Подготовка на сперма за интраутериан инсеминација, IUI
 - Собирање на сперма доколку истата е помала од 1 million подвижни сперматозоиди
 - Донација на сперма, доколку партнерот нема (потврдено со тестикуларна биопсија)
- Ин витро фертилизација, доколку со 4 IUI не се постигне бременост
- Интрацитоплазматична спермална инјекција, ICSI
 - Помалку од еден милион сперматозоиди
 - Мал мотилитет
 - Висок процент на сперматозоиди со абнормални форми
 - Неуспешна претходна IVF
 - Сперматозоиди добиени од епидидимис или од тестикуларна биопсија
 - Електроејакулирани сперматозоиди, во случај на анејакулација

Поврзана евиденција

- Жени со индуција на овулација, најверојатно имаат зголемен ризик за оваријален карцином, но не мора да значи дека ризикот е предизвикан од лековите за индуцирана овулација [D](#).
- Дискриминативниот капацитет на антитела за кламидија мерено со ELISA, микроимунофлуоресценција или имунофлуоресценција за дијагноза на тубална патологија може да се спореди со хистеросалпингографија [C](#).
- Широкиот ранг на резултати за сензитивност и специфичност, комбиниран со слаби резултати, може да предвиди слаб посткоитален тест [C](#).
- Изработување на семена пенетрација е недоволна за селекција на пациенти за третман со инвитро фертилизација [C](#).
- Најмногу од децата родени по IVF се здрави иако постои ризик за бременост со близнаци, предвремено раѓање и ниска родилна тежина [C](#).
- Лапароскопската салпингоктомија за хидросалпинкс ја зголемува стапката за бременост како резултат на IVF [A](#).
- Терапија на супресија на овулацијата не се препорачува за инфертилност предизвикана од ендометриоза [C](#).
- Перфузијата на сперматозоиди во фалопиевите туби е поефикасна од интраутерината инсеминација за партнери со необјаслива субфертилност [C](#).
- Поддршката на лутеалната фаза со hCG или прогестерон по асистирана репродукција ја зголемува ратата на бременост. hCG не дава подобри резултати од прогестеронот, и е асоциран со зголемен ризик на синдром на оваријална хиперстимулација кога се користи со GnRHа [A](#).

Литература

1. Swart P, Mol BW, Vanderveen F, Vanbeurden M, Redekop WK, Bossuyt PMM. The accuracy of hysterosalpingography in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis. Fertil Steril 1995;64:486-491

2. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-952533. In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
3. Coetzee K, Kruger TF, Lombard CJ. Predictive value of normal sperm morphology: a structured literature review. *Hum Reproduction Update* 1998;4:73-82
4. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-980952. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2000. Oxford: Update Software
5. Hughes EG. The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: a meta-analysis. *Human Reprod* 1997;12:1865-1872
6. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-971299. In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
7. Citrate de clomifene ou hMG: quelle stimulation ovarienne choisir avant insemations intra-uterines? Les apports d'une meta-analyse. *Contraception Fertilité Sexualité* 1995;23:115-121
8. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-950677. In: The Cochrane Library, Issue 1, 2000. Oxford: Update Software
9. Hughes E, Collins J, Vandekerckhove P. Clomiphene citrate for unexplained subfertility. The Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Library number: CD000057. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software. Updated frequently.
10. Daya S, Gunby J, Hughes EG, Collins JA, Sagle MA. Follicle-stimulating hormone versus human menopausal gonadotropin for in vitro fertilization cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1995;64:347-354
11. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-951968. In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
12. Soliman S, Daya S, Collins J, Hughes EG. The role of luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of randomized trials. *Fertil Steril* 1994;61:1068-1076
13. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-941139. In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
14. Hughes E, Tiffin G, Vandekerckhove P. Danazol for unexplained infertility. The Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Library number: CD000069. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software. Updated frequently.
15. Goldberg JM, Mascha E, Falcone T, Attaran M. Comparison of intrauterine and intracervical insemination with frozen donor sperm: a meta-analysis. *Fertility and Sterility* 1999;72:792-795
16. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-992209. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2001. Oxford: Update Software
17. Pandian Z, Bhattacharya S, Nikolaou D, Vale L, Templeton A. In vitro fertilisation for unexplained subfertility. The Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Library number: CD003357. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software.
18. Corabian P, Hailey D. The efficacy and adverse effects of in vitro fertilization and embryo transfer. *Journal of Technology Assessment in Health Care* 1999;15:66-85
19. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-999294. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2001. Oxford: Update Software
20. Marsman JWP, Schats R. The subclinical varicocele debate. *Human Reproduction* 1994;9:1-8
21. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-940036. In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
22. Bristow RE, Karlan BY. Ovulation induction, infertility, and ovarian cancer risk. *Fertil Steril* 1996;66:499-507
23. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-961635. In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
24. Mob BWJ, Dijkman B, Wertheim P, Lijmer J, Vanderveen F, Bossuyt PMM. The accuracy of serum chlamydial antibodies in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1997;67:1031-1037
25. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-970778. In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
26. Oei SG, Helmerhorst FM, Keirse MJNC. When is the post-coital test abnormal?: a critical appraisal. *Human Reproduction* 1995;10:1711-1714
27. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-952423. In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
28. Mol BW, Meijer S, Yuppa S, Tan E, de Vries J, Bossuyt PM, van der Veen F. Sperm penetration assay in predicting successful in vitro fertilization: a meta-analysis. *J Reproduct Med* 1998;43:503-508
29. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-981170. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2000. Oxford: Update Software
30. Vercellini P, Maddalena S, DeGiorgi O, Aimi G, Crosignani PG. Abdominal myomectomy for infertility. a comprehensive review. *Human Reproduction* 1998;13:873-879
31. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-981171. In: The Cochrane Library, Issue 1, 2000. Oxford: Update Software

32. Dahlquist G, Alton Lundberg V, Bergh T, Bygdeman M, Brorsson B, Dahlgren H, Stjernqvist K, Strömberg B. Children born from in vitro fertilization (IVF). Stockholm: Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU). Danish Institute for Health Technology Assessment (DIHTA). 9187890623. Report No. 147. 2000. 102.
33. The Health Technology Assessment Database, Database no.: HTA-20000919. In: The Cochrane Library, Issue 1, 2001. Oxford: Update Software
34. Johnson NP, Mak W, Sowter MC. Surgical treatment of tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation. The Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Library number: CD002125. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software. Updated frequently
35. Agrawal R, Holmes J, Jacobs H S. Follicle-stimulating hormone or human menopausal gonadotropin for ovarian stimulation in in vitro fertilization cycles: a meta-analysis. Fertility and Sterility 2000;73(2):338-343
36. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York). Database no: DARE-20000441. In: The Cochrane Library, Issue 4, 2004. John Wiley & Sons, Ltd.

Предвидливи вредности на нормална семена морфологија

Ниво на евиденција = C

Семената морфологија може да биде предвидлива во проценка на машката фертилност за инвитро фертилизација.

Терапија на субклиничка варикоцела кај машка инфертилност

Ниво на евиденција = D

Не постои доволно доверлива евиденција за проценка на ефикасноста на третманот на субклиничка варикоцела во намалување на машката инфертилност.

Машки хипогонадизам и хормонска терапија

EBM Guidelines

19.5.2004

- Цели
- Регулација на машки хормони
- Симптоми на хипогонадизам (недостаток на тестостерон)
- Главни причини за хипогонадизам
- Испитување
- Третман
- Супституциона терапија со тестостерон
- Kontraиндикации за третман со тестостерон
- Кога треба да се пропише тестостерон?

Цели

- Диференцирање на примарен од секундарен хипогонадизам. Кај секундарниот хипогонадизам, третирајте ја причината.
- Пропишете терапија со тестостерон, доколку истиот не е контраиндициран.

Регулација на машки хормони

- ЛХ ја стимулира секрецијата на тестостерон во лаидиговите клетки
- ФСХ ја стимулира функцијата на сертоли клетките, кои се важни во создавањето на сперматозоидите.

Симптоми на хипогонадизам (недостаток на тестостерон)

- Појава на хипогонадизам пред пубертет резултира со евнухоиден изглед, долги екстремитети, тенок глас, астенични мускули, инфантилни гениталии.
- Хипогонадизам по завршување на пубертетот го намалува либидото, импотенција и слабост на секундарните полови карактеристики.

Главни причини за хипогонадизам

- Примарен (тестикуларен, хипергонадотропен) хипогонадизам
 - Клинефелтеров синдром
 - Крипторхидизам
 - Орхитис
 - Зрачење, токсични супстанции, лекови
 - Централни заболувања (цироза, уремија)
- Секундарен (централен, хипогонадотропен) хипогонадизам
 - Конгенитални аномалии
 - Стекнати: повреда на хипофиза или хипоталамус, тумори, инфилтративни заболувања, питуитарна апоплексија, секвели од операции на хипофиза или радиотерапија, лекови (естрогени во третман на тумор на простата), хиперпролактинемија, анорексија невроза.
- Субклинички хипогонадизам
 - Бројот на Лаидигови клетки опаѓа со годините.

Клинефелтеров синдром (47,XXY)

- Инциденција 1:500
- Мали тестиси
- Долги екстремитети
- Касен пубертет
- Кај некои момчиња, создавањето на тестостеронот е добар за време на пубертетот. Потоа, нивото на тестостерон се намалува, ЛХ се покачува (ФСХ исто така се покачува), што доведува до намалување на либидото, импотенција, гинекомастија или слабост на секундарните полови карактеристики и инфертилноста. Пациентот може да се јави на лекар поради овие симптоми.

Испитувања

- Серумски тестостерон и SHBG, LH и пролактин.
 - Околу 2% од тестостеронот е слободен, во биолошки активна форма, а останатиот е врзан за SHBG.
- Доколку серумскиот тестостерон е на долна граница од референтните вредности и
 - SHBG е низок, слободниот тестостерон е нормален
 - SHBG е висок, слободниот тестостерон е низок
- SHBG ќе се покачува со годините, кај хипертироидизам, и влијание на естрогени, додека андрогените ќе ја намалат концентрацијата на SHBG.

- Во случај на хипергонадотропен хипогонадизам, индицирана е цитогенетска анализа за Клинефелтеров синдром.
- Во случај на хипогонадотропен хипогонадизам, индицирана е магнетна нуклеарна резонанца на хипофиза.

Третман

- За примарен и секундарен хипогонадизам, се ординира супституција со тестостерон
- Кај пациенти со секундарен хипогонадизам, може да се ординира терапија со гонадотропини за индукција на сперматогенезата.
- Кај секундарен хипогонадизам треба да се третира и причината (пр. Тумор на хипофиза треба хируршки да се отстрани).

Супституциона терапија со тестостерон

- Интрамускуларни естри на тестостерон (Sustanon[®] 250 mg), секои 2-4 недели
 - Субјективното чувство на подобрување на општата состојба не е најдобриот индикатор за интервалите на терапијата.
- Лепенки на тестостерон, 2.5–5 mg/дневно
 - Вообичаената доза е 5 mg лепенка на кожа секоја вечер. Дозата е добра, доколку утринскиот тестостерон се намали во референтните граници. Тестостеронот може да се провери три дена по почетокот на лепенките.
 - Терапија со лепенки е многу поскапа во однос на интрамускуларните инјекции.
- Гел на тестостерон (Testogel[®] 50 mg) дневно,
- Потребна е контрола на големина на простата, ПСА, липиди и крвна слика за време на тестостеронската терапија

Контраиндикации на терапија со тестостерон

- Карцином на простата
- Нетретирана хиперплазија на простата, предизвикувајќи опструкција на мочниот меур
- Висок хематокрит (> 52%)

Кога треба да се пропишува тестостерон?

- Доколку серумската концентрација на тестостерон е помала од 10 nmol/l и пациентот има знаци и симптоми на хипогонадизам.
- Терапијата може да биде коризна и кај пациенти со субклинички хипогонадизам (серумски тестостерон > 10 nmol/l и LH > 6 U/l). Може да се започне со експериментален период на тестостерон, доколку кај пациентот има симптоми и нема контраиндикации за употреба на тестостерон.