

* Kliniczne aspekty rozrodczości człowieka

Dr hab. Beata Pięta

Zakład Praktycznej Nauki Położnictwa

- * **Niepłodność**- niemożność zajścia w ciążę po roku regularnego współżycia (4xtydz) bez stosowania antykoncepcji
- * Prawdopodobieństwo wystąpienia ciąży w pojedynczym cyklu- 20%
- * W ciągu 12 m-cy- odsetek ciąż osiąga 80-85%
- * Problem niepłodności dotyczy ok 10-15% par

* Epidemiologia niepłodności

- * Do niezamierzonej bezdzietności prowadzić może ograniczona płodność pary lub każdego partnera indywidualnie
- * Czynniki żeński odpowiada za ok 45-65% przypadków niepłodności
- * Czynniki męski za ok 25-45%
- * Problem u obojga partnerów znajduje potwierdzenie u 10% par

* Epidemiologia niepłodności

Czynniki warunkujące zdolność rozrodczą

- * Największa płodność - 20-24 lata, następnie maleje
- * Znacząca obniżenie potencjału po 35 rż. a w wieku 45lat potencjał ten osiąga wartości minimalne

- * Dokładne dane nt płodności w różnych grupach wiekowych ustalono na podstawie odsetka uzyskanych ciąż u zdrowych kobiet po inseminacji domacicznej nasieniem dawcy
- * We Francji i USA wykazano, że odsetek ciąż u pacjentek do 25 rż. wynosi 73%, między 26-30 rż.-74%, 31-35 lat ciążę potwierdzono u 62% kobiet, natomiast po 35 rż odsetek był najniższy.

- * Wg danych duńskich prawdopodobieństwo urodzenia zdrowego dziecka po 30 rż. zmniejsza się o ok 3,5% na rok

* **Wiek**
największy parametr warunkujący
zdolność rozrodczą

- * Odsetek ciąż uzyskiwanych po zastosowaniu procedur zapłodnienia pozaustrojowego również zależy do wieku
- * Analiza ponad 10 tys. cykli IVF w Wielkiej Brytanii wykazała, że odsetek żywych urodzeń na każdy rozpoczęty cykl hiperstymulacji jajników wynosi ponad 20% dla kobiet w przedziale wiekowym 23-34 lata, 15%- w 36-39rż i 9% w 40 rż a w 45rż wynosi tylko 1%
- * Wraz z wiekiem wzrasta również odsetek poronień- przed 30 rż wynosi 7-15%, w wieku 35-39 lat ok 17-28%, 34-52% u kobiet powyżej 40 rż.

* **Wiek**
największy parametr warunkujący
zdolność rozrodczą

- * Zależny od wieku spadek płodności i wzrost częstości poronień związane są z pogorszeniem się jakości komórek
- * Analiza cytogenetyczna oocytów niezdolnych do zapłodnienia wskazuje na występowanie nieprawidłowości chromosomalnych
- * Wzrost odsetka aneuploidii związany jest z zaburzeniami mechanizmów regulujących prawidłowy przebieg procesu mejozy
- * Najczęściej obserwuje się występowanie trisomii, poliploidii i monosomii X
- * U kobiety po 41 rż ryzyko wystąpienia zaburzeń wynosi ok **80% !!!**

* Wiek
największy parametr warunkujący
zdolność rozrodczą

- * Płodność a wiek mężczyzny ...???
- * Procesy spermatogenezy utrzymują się przez całe życie, umożliwiając zachowanie płodności do zaawansowanego wieku
- * **ALE...**
- * Dostępne dane wskazują, że wraz z wiekiem zmniejsza się odsetek uzyskiwanych ciąż oraz wydłuża się czas oczekiwania na ciążę
- * Szansa na uzyskanie ciąży z partnerem powyżej 50 rż zmniejsza się o 23-38% w porównaniu z mężczyzną poniżej 30 rż.
- * Czas oczekiwania na ciążę z partnerem po 45rż wydłuża się **pięciokrotnie** vs 25 rż

* **Wiek**
największy parametr warunkujący
zdolność rozrodczą

Biologiczne mechanizmy odpowiedzialne za związany z wiekiem spadek płodności u mężczyzn to:

- * Zmiany morfologiczne jąder i prostaty- wpływ na produkcję nasienia i jego właściwości biochemiczne
- * Zwężenie kanalików nasiennych, spadek aktywności spermatogenezy oraz zmniejszona liczba komórek germinalnych i komórek Leydiga w jądrach.
- * Obniżona ilość i jakość nasienia wiąże się również z zaburzeniami w osi podwzgórze-przysadka-jądro oraz ze spadkiem stężenia testosteronu we krwi

* **Wiek**
największy parametr warunkujący
zdolność rozrodczą

!!! Ograniczenie płodności = opóźnienie decyzji o posiadaniu potomstwa !!!

W krajach rozwiniętych obserwuje się niski przyrost naturalny w wyniku:

- * późno zawieranych małżeństw,
- * częstszych rozwodów,
- * dostępności różnych metod antykoncepcyjnych,
- * mody na mniej liczną rodzinę

* Wiek
największy parametr warunkujący
zdolność rozrodczą

- * Niekorzystny wpływ mają - nadwaga i otyłość ale także niedowaga
- * Prawidłowe funkcjonowanie jajników zależy od równowagi energetycznej organizmu
- * Odpowiedzią są zaburzenia cyklu płciowego - *oligomenorrhoea* lub *amenorrhoea* oraz problemy z zajściem w ciążę
- * Ok 1/3 estrogenów krążących w surowicy krwi pochodzi z tkanki tłuszczowej , gdzie odbywa się proces aromatyzacji androgenów do estrogenów oraz konwersja estradiolu do estronu

* Masa ciała

- * Zbyt niski wskaźnik masy ciała $BMI \leq 20$ kg/m sprzyja występowaniu zaburzeń miesiączkowania związanych z nieprawidłowym funkcjonowaniem ukł. podwzgórze-przysadka
- * Gwałtowne odchudzanie (ponad 30% masy tkanki tłuszczowej) wiąże się z wtórnym brakiem miesiączki

* **Masa ciała**

- * U kobiet z nadwagą i otyłością (BMI ≥ 25 , BMI ≥ 30) podwyższone stężenie estrogenów również zaburza funkcjonowanie w osi podwzgórze-przysadka-jajnik
- * Niekorzystny jest androidalny typ otyłości, któremu towarzyszy insulinooporność i hiperinsulinemia oraz hiperandrogenemia
- * U kobiet otyłych stwierdza się także obniżone stężenie hormonu wzrost (GH) i białek wiążących insulinopodobne czynniki wzrostu(IGFBP) oraz zwiększenie stężenia leptyny.
- * Przyczyną niepłodności jest nieprawidłowy przebieg procesu folikulogenezy i mechanizmu owulacji
- * U otyłych zaobserwowano wzrost ryzyka poronienia

* Masa ciała

- * Otyłość u mężczyzn a niepłodność ...
- * Nadmiar tkanki tłuszczowej sprzyja występowaniu zaburzeń endokrynej czynności jąder
- * W profilu hormonalnym otyłych mężczyzn zwraca uwagę spadek stężenia testosteronu i białka wiążącego hormony płciowe (SHBG) oraz wzrostu estrogenów
- * Niektórzy autorzy wskazują na istnienie odwrotnie proporcjonalnej korelacji pomiędzy BMI a ilością plemników o prawidłowej ruchliwości i morfologii w ejakulacie
- * Choroby układu krążenia i cukrzyca- dodatkowy czynnik zaburzający erekcję

* **Masa ciała**

- * Umiarkowany wysiłek fizyczny = prawidłowe BMI
- * Program ćwiczeń fizycznych i odpowiednia dieta wpływają na redukcję otyłości brzusznej i poprawę insulinowrażliwości
- * Po 12 tygodniach ćwiczeń i utracie masy ciała o 5% u ponad 90% kobiet odnotowano wzrost odsetka cięż w cyklach naturalnych i stymulowanych

* **Aktywność fizyczna**

- * Nikotyna może hamować pik LH i zaburzać proces owulacji a policykliczne aromatyczne wodorowęglany odpowiadają za degenerację oocytów i hamowanie tworzenia ciała żółtego
- * U palaczek menopauza występuje 1-4 lat wcześniej
- * Średnie stężenia FSH są wyższe nawet o 66% u aktywnych palaczek i o 39% u biernych palaczek
- * Potwierdzono także gorszą jakość oocytów- wraz ze wzrostem wypalonych papierosów wzrasta liczba diploidalnych oocytów(wzrasta ryzyko urodzenia dziecka z trisomią 21 pary chromosomów
- * Metabolity substancji zawartych w tytoniu zidentyfikowano w płynie pęcherzykowym

* Palenie papierosów

- * Palenie wpływa też na funkcję jajowodów
- * Zaobserwowano nieprawidłową czynność rzęsek oraz zaburzenia wychwyty komórki jajowej po owulacji
- * Dwukrotnie wzrasta ryzyko wystąpienia ciąży ektopowej
- * Zawarte w tytoniu substancje zwiększają również napięcie macicy i amplitudę jej skurczów, mogą hamować przemianę doczesnową błony śluzowej macicy uniemożliwiając prawidłową implantację zarodka
- * Częściej obserwuje się również u tych kobiet poronienia

* Palenie papierosów

- * Palenia a płodność u mężczyzn- słabo udokumentowane
- * Niektóre dane wskazują na niekorzystny wpływ na różne parametry nasienia - koncentrację, ruchliwość i morfologię plemników
- * Udokumentowano, że będące następstwem palenia tytoniu uszkodzenia DNA plemników przez wolne rodniki tlenowe sprzyja występowaniu zaburzeń genetycznych zarodka



* Palenie papierosów

- * Wysoka konsumpcja związana jest z obniżeniem płodności
- * Indukowany alkoholem wzrost stężenia estrogenów w surowicy krwi hamuje wydzielanie FSH oraz powoduje zaburzenia folikulogenezy i mechanizmu owulacji w jajnikach
- * Alkohol może wywierać także negatywny wpływ na dojrzewania komórki jajowej, rozwój blastocysty oraz implantację

* Alkohol

- * Nadmierna konsumpcja alkoholu przez mężczyzn wpływa na pogorszenie jakości nasienia a także może być przyczyną impotencji
- * Zwiększone spożycie alkoholu (ponad 12g dziennie) przez obydwójce partnerów w ciągu roku poprzedzającego zastosowanie procedury zapłodnienia pozaustrojowego wiąże się z obniżeniem odsetka ciąż i żywych urodzeń

* Alkohol

- * Spożywanie kawy może wpływać na zaburzenie oogenezy i wydłuża czas oczekiwania na ciążę
- * Kobiety pijące więcej niż cztery filiżanki kawy dziennie mają o ok 20% mniejszą szansę zajścia w ciążę vs kobiety niepijące
- * Spożywanie więcej niż 7g kofeiny na miesiąc zwiększa ryzyko wystąpienia czynnika jajowodowego i szyjkowego jako przyczyny niepłodności
- * Codzienna konsumpcja kawy (1 filiżanka) stanowi istotny i niezależny czynnik prognozujący nieuzyskanie żywego urodzenia dziecka w programie IVF

* Kofeina

- * Marihuana hamuje wydzielanie GnRH przez podwzgórze u obu płci
- * Uzależnienie u kobiety odpowiada za wystąpienia zaburzeń miesiączkowania a u mężczyzn za pogorszenie jakości nasienia
- * Kokaina przyczynia się do zaburzeń owulacji oraz zwiększa ryzyko niepłodności pochodzenia jajowodowego, u mężczyzn wpływ przejawia się zaburzeniami spermatogenezy

* **Narkotyki**

- * Wpływ promieniowania jonizującego- brak jednoznacznych wyników ???
- * Badanie 627 kobiet leczonych jodem radioaktywnym z powodu raka tarczycy, nie wykazało istotnego obniżenia zdolności rozrodczych
- * Pierwiastki radioaktywne, stosowane w leczeniu, mogą mieć toksyczny wpływ na jajniki i mogą powodować wtórny brak miesiączki.
- * U tych pacjentek stwierdza się również hipoplazję macicy i nieprawidłową waskularyzację w obrębie jej tkanek
- * Cięża po leczeniu - dzieci z niską masą urodzeniową
- * Zastosowania dawki promieniowania 4 Gy- u 30% jest przyczyną niepłodności uwarunkowanej niewydolnością jajników

* Czynniki fizyczne

- * U **mężczyzn** udowodniono negatywny wpływ promieniowania jonizującego na spermatogenezę
- * Po katastrofie w Czarnobylu zaobserwowano spadek ruchliwości plemników i ich nieprawidłową morfologię
- * Wysoka dawka- nieodwracalna azoospermia
- * Wysoka temperatura- czynnik uszkodzający jądra
- * Wpływa hamująco na spermatogenezę i obniża jakość nasienia
- * Noszenie obcisłej bielizny????

* Czynniki fizyczne

- * Środki ochrony roślin wpływają, proporcjonalnie do czasu ekspozycji, na pogorszenie parametrów nasienia- do azoospermii
- * pestycydy zmniejszają zdolność plemników do zapłodnienia
- * Dysfunkcja jąder i upośledzona spermatogeneza - jako wynik ekspozycji na metale ciężkie (kadm, ołów, rtęć)
- * Stężenie ołowiu powyżej 400 $\mu\text{g/l}$ koreluje negatywnie z objętości nasienia i jakością plemników

* Czynniki chemiczne

- * Wiele obecnych w otoczeniu związków chemicznych wykazuje aktywność hormonalną i właściwości teratogenne
- * Ksenoestrogeny - hamują prawidłowy rozwój gonad, zwłaszcza jąder
- * Związki te mogą również powodować zaburzenia w obrębie układu podwzgórzowo- przysadkowego

* Czynniki chemiczne

- * Przebycie procesu zapalnego narządów miednicy mniejszej (PID) zwiększa ryzyko niepłodności
- * Najbardziej niepożądane zakażenia chlamydialne
- * Chlamydia trachomatis jest odpowiedzialna za 60% przyczyn niepłodności jajowodowej oraz 30% przyczyn ciąż pozamacicznych
- * Zakażenie najczęściej przebiega bezobjawowo... a patogenezą niedrożności jajowodowej ma podłoże w mechanizmach immunologicznych chroniących przed rozwojem dalszej infekcji oraz w predyspozycjach genetycznych
- * Infekcja chlamydiami predysponuje do zakażenia innymi drobnoustrojami
- * U mężczyzn zakażenie to może prowadzić do zapalenia jądra i w konsekwencji również do niepłodności

* Stany zapalne i zrosty w obrębie miednicy mniejszej

- * Problemy z zajściem w ciążę zaobserwowano u **11%, 34% i 54%** kobiet mających odpowiednio **jeden, dwa i co najmniej trzy** epizody zapalenia narządów miednicy mniejszej
- * Interwencja chirurgiczna w jamie brzusznej wiąże się z możliwością powstawania zrostów w miednicy mniejszej zwłaszcza po laparotomiach

*** Stany zapalne i zrosty w obrębie
miednicy mniejszej**

Fizjologia cyklu płciowego

- * Funkcja osi **podwzgórze-przysadka -jajnik** odgrywa nadrzędną rolę w regulacji cyklu miesięczkowego
- * Ścisła zależność pomiędzy hormonami podwzgórza, hormonami przysadki oraz steroidami jajnikowymi w połączeniu z działaniem czynników auto- i parakrynnych prowadzi do prawidłowych, cyklicznych zmian zachodzących w jajniku (**cykl jajnikowy**), które prowadzą do owulacji i powstania ciała żółtego
- * W odpowiedzi na wzrost i dojrzewanie pęcherzyka jajnikowego, a także funkcję hormonalną ciała żółtego w endometrium zachodzą odpowiednie zmiany (**cykl endometrialny**)
- * Reakcją na czynność hormonalną jajnika są również charakterystyczne zmiany w śluzie szyjkowym (**cykl szyjkowy**)

- * Prawidłowy cykl miesięczkowy trwa 28 dni i jest liczony do pierwszego dnia miesiączki
- * Rozregulowanie któregokolwiek z wzajemnie połączonych ogniw układu endokrynnego może prowadzić do zaburzeń miesiączkowania i problemów z zajściem w ciążę



- * Układ ten odgrywa nadrzędną rolę
- * W podwzgórzu (jądro łukowate) produkowany i uwalniany jest neurohormon gonadoliberyna - **GnRH**
- * Wydzielanie GnRH odbywa się w sposób pulsacyjny, a miejsce wydzielania nazywane jest generatorem pulsów
- * Częstość i amplituda pulsów są zróżnicowane w zależności od fazy cyklu miesięczkowego
- * W fazie **folikularnej** pulsy wydzielane są co 70-90 min a w fazie **lutealnej** co 100-200 min
- * Amplituda wynosi od ok 7jm/l w I fazie do ok 15jm/l w II fazie
- * Czynniki regulującymi są : katecholaminy(noradrenalina, adrenalina i dopamina) serotonina, melatonina, neuropeptyd , oraz kwas GABA(γ -aminomastowy)

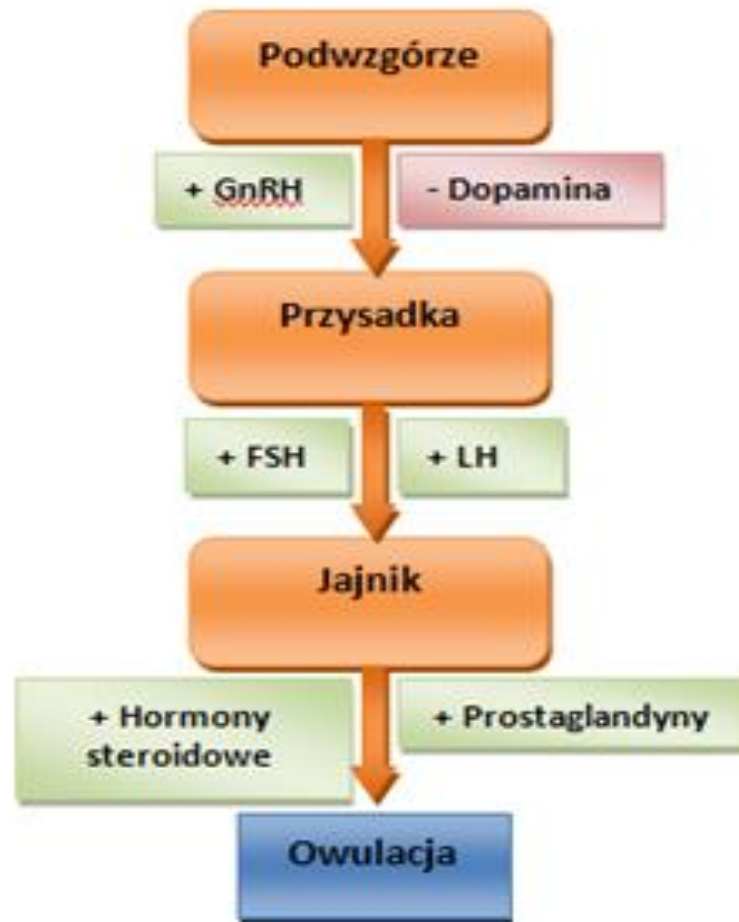
* Układ podwzgórze-przysadka

- * W przysadce mózgowej produkowane są gonadotropiny: folitropina (FSH) i lutropina (LH) , które działają na jajnik, stymulując rozwój i dojrzewanie pęcherzyka jajnikowego
- * FSH i LH są glikoproteinami składającymi się z łańcuchów α i β
- * Aktywność biologiczna zależy od specyficznej podjednostki β
- * Folitropina łączy się w jajniku z receptorami na powierzchni komórki ziarnistej i wspólnie z estrogenami stymuluje pojawienie się receptorów dla lutropiny

* Układ podwzgórze-przysadka

- * Gonadotropiny stymulują produkcję hormonów steroidowych :estrogenów, androgenów i progesteronu
- * Sposób ich działania na jajnik przedstawia teoria dwóch komórek i dwóch gonadotropin:
 - * **Komórki ziarniste** posiadają receptor dla **FSH** oraz zdolność aromatyzacji androgenów do estrogenów
 - * **Komórki tekalne** mają receptor dla **lutropiny** i zdolność produkcji androgenów z cholesterolu
- * FSH stymuluje rozwój i wzrost pęcherzyków w jajniku, doprowadzając do rozwoju pęcherzyka przedowulacyjnego, LH stymuluje natomiast sam proces owulacji i rozwój ciała żółtego

* Układ podwzgórze-przysadka



* Układ podwzgórze-przysadka -jajnik

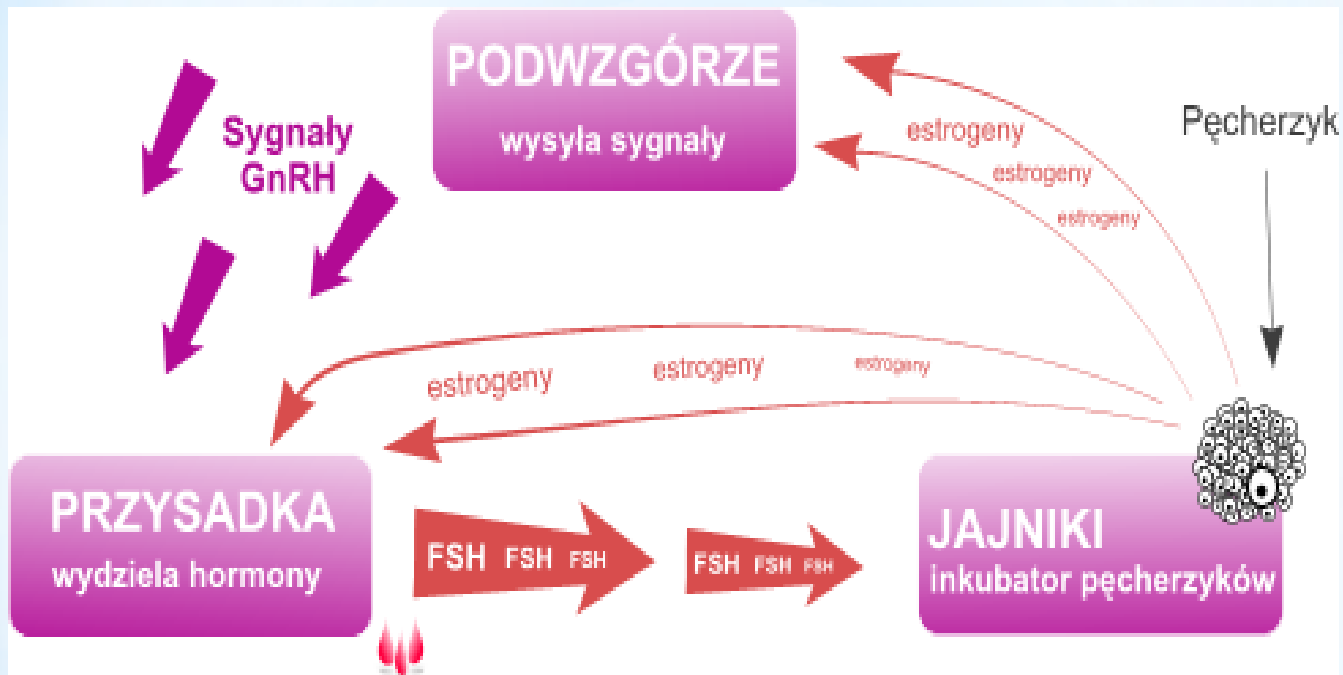
* Regulacja osi podwzgórze-przysadka-jajnik odbywa się na podstawie 3 rodzajów pętli sprzężeń zwrotnych:

* **Pętli długiej** - sprzężenie zwrotne pomiędzy jajnikiem a podwzgórzem i przysadką mózgową

* **Pętli krótkiej** - sprzężenie pomiędzy przysadką a podwzgórzem

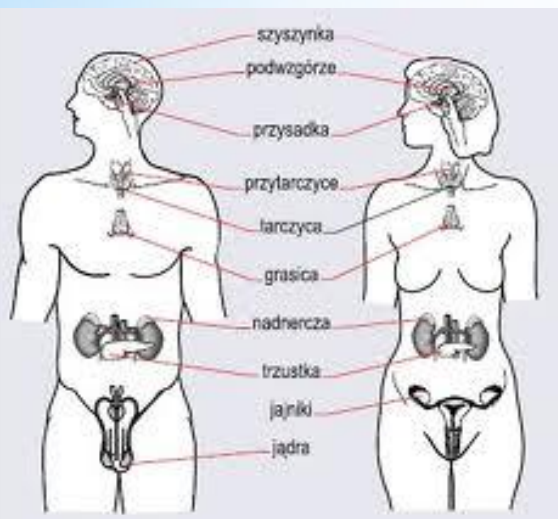
* **Pętli ultrakrótkiej** - stężenie hormonu uwalniającego w obrębie komórki

* **Układ podwzgórze-przysadka -
jajnik**



* **Układ podwzgórze-przysadka - jajnik**

- * Doskonała komunikacja pomiędzy podwzgórzem, przysadką i jajnikiem utrzymywana jest na podstawie pętli sprzężeń zwrotnych ze steroidami płciowymi
- * Najważniejszą rolę w tej regulacji, przez sprzężenie zwrotne zarówno ujemne jak i dodatnie odgrywa **estradiol**
- * Występują dwa rodzaje sprzężeń zwrotnych- **dodatnie i ujemne**



* Układ podwzgórze-przysadka - jajnik

Sprężenie zwrotne ujemne:

- * Zachodzi pomiędzy hormonem wydzielanym z organu docelowego np. estradiolem z jajnika a podwzgórzem i przysadką mózgową
- * Polega ono na hamowaniu uwalniania GnRH, a następnie FSH i LH, w odpowiedzi na zwiększenie stężenia estradiolu
- * Estradiol wpływa przede wszystkim na zmniejszenie amplitudy pulsów GnRH
- * Jeśli dochodzi do przerwania tej pętli (menopauza) to gonadotropiny wydzielane są w bardzo dużych ilościach

* **Układ podwzgórze-przysadka -
jajnik**

Sprężenie zwrotne dodatnie :

- * Zachodzi pomiędzy uwalnianym z pęcherzyka przedowulacyjnego estradiolem a podwzgórzem i przysadką
- * Polega na pobudzeniu uwalniania GnRH a następnie FSH i LH, w odpowiedzi na zwiększone stężenie estradiolu
- * Dodatkowo sprężenie zachodzi, gdy stężenie estradiolu przekroczy ok. 200-450pg/ml
- * Wyrzut gonadotropin, a przede wszystkim LH, jest niezbędny do wystąpienia prawidłowej owulacji i do dalszych etapów dojrzewania komórki jajowej

* **Układ podwzgórze-przysadka -
jajnik**

- * Progesteron wydzielany w fazie lutealnej cyklu, wywiera hamujące działanie na wydzielanie gonadotropin przez mechanizm sprzężenia zwrotnego ujemnego
- * Działanie to polega przede wszystkim na zmniejszeniu częstotliwości pulsów GnRH

* **Układ podwzgórze-przysadka -
jajnik**

- * Rozwój pęcherzyków w jajniku rozpoczyna się już w życiu płodowym
- * Ok **16-20 tc.** w obu jajnikach znajduje się max liczba pęcherzyków pierwotnych w ilości **6-7 mln**
- * Liczba komórek jajowych zmniejsza się przez całe życie: w momencie urodzenie wynosi ok **2 mln** a następnie do okresu dojrzewania ulega dalszej redukcji do **ok.300 tys.**
- * W ciągu całego życia rozrodczego owulacji ulega ok **400** komórek jajowych
- * Cykl jajnikowy składa się z następujących etapów: rekrutacji, selekcji, dominacji, owulacji i powstania ciała żółtego

* Cykl jajnikowy- faza folikularna

- * **Rekrutacja** pęcherzyków odbywa się w pierwszych dniach cyklu, ale okres przygotowania tych pęcherzyków rozpoczyna się **85** dni wcześniej !!! i jest nazwany fazą gonadotropinoniezależną
- * Rozwój polega na przejściu ze stadium pęcherzyka pierwotnego w pęcherzyk **preantralny** a odbywa się w wyniku stymulującego działania FSH
- * Komórka jajowa powiększa się (z 20 μm do 80 μm)
- * Dochodzi do proliferacji komórek ziarnistych, które nabywają również zdolności produkcji estrogenów
- * Folitropina w połączeniu z estrogenami stymuluje dalej proliferację komórek ziarnistych oraz kumulację receptorów dla FSH
- * Folitropina jest sygnałem do rekrutacji kohorty pęcherzyków **antralnych** w ilości **3-7**

* Cykl jajnikowy- faza folikularna

- * Kolejnym stadium rozwoju pęcherzyka jest utworzenie antralnego - polega to na uformowaniu się jamki z płynem pęcherzykowym pod wpływem synergistycznego działania FSH i estrogenów
- * Komórki ziarniste otaczające komórkę jajową tworzą wzgórek jajonośny
- * W płynie pęcherzykowym stężenie estrogenów jest wysokie a androgenów - niskie
- * Zaburzenie stosunków tych hormonów = zmiany degeneracyjne w pęcherzyku

* Cykl jajnikowy- faza folikularna

- * Selekcja
- * Dalszy etap rozwoju pęcherzyków zachodzi ok 6-8 dnia cyklu i polega na wybieraniu spośród kohorty pęcherzyków antralnych jednego pęcherzyka dominującego
- * Pod wpływem zwiększenia stężenia estradiolu produkowanego przez pęcherzyk dominujący dochodzi do aktywacji pętli sprzężenia zwrotnego ujemnego
- * Obniżenie stężenia FSH zapobiega rozwojowi pozostałych pęcherzyków
- * Pęcherzyk dominujący jest odpowiedzialny za regulację całej osi podwzgórze-przysadka-jajnik

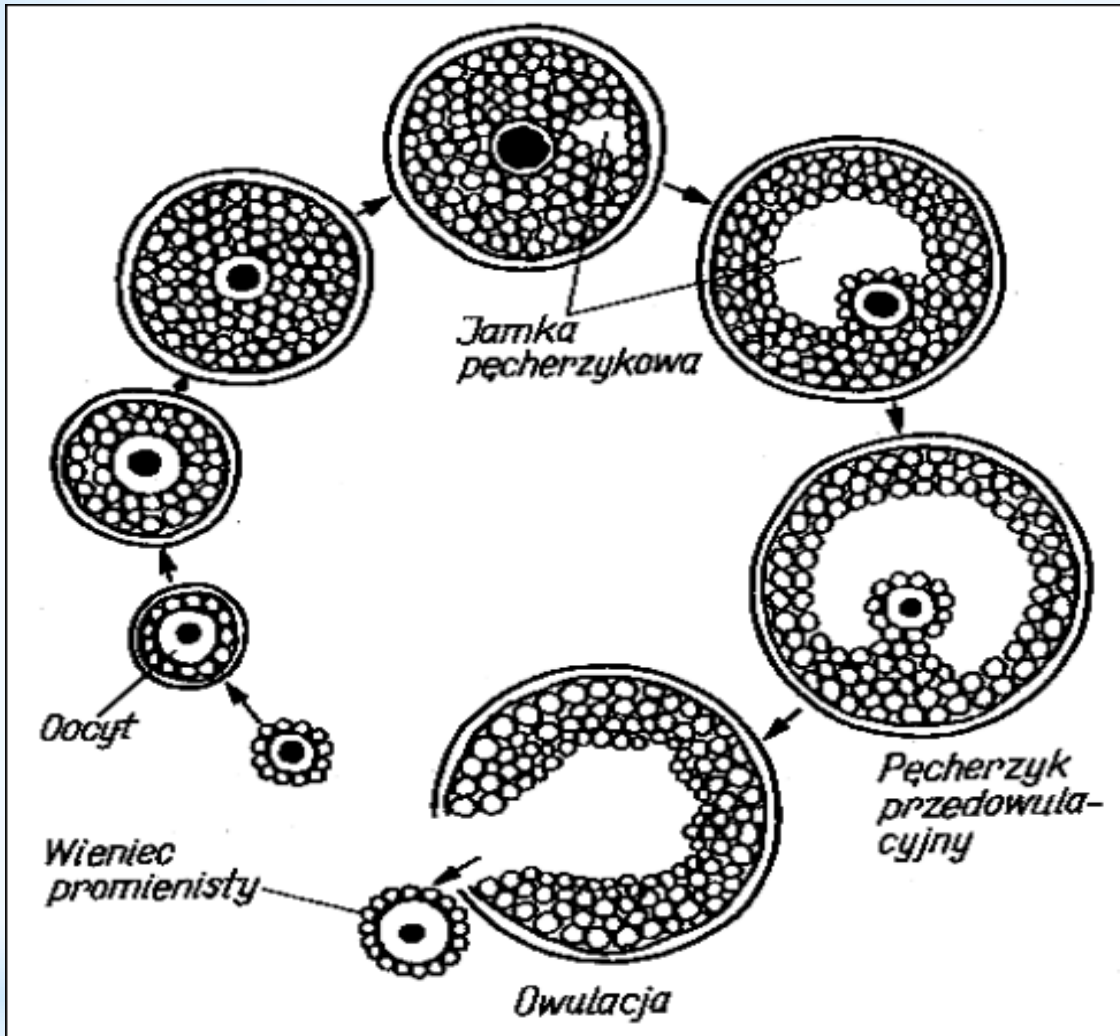
* Cykl jajnikowy- faza folikularna

- * Następnym stadium rozwoju jest pęcherzyk przedowulacyjny, w którym dochodzi do gwałtownego wzrostu produkcji estrogenów, ze szczytem ok 24-36 h przed owulacją
- * W momencie największego wydzielania estrogenów rozpoczyna się pik LH (sprzężenie zwrotne dodatnie z estradiolem)
- * Lutropina inicjuje proces luteinizacji i produkowana jest niewielka ilość progesteronu
- * Pod wpływem LH stymulowane jest oddzielenie ciała kierunkowego i zachodzą dalsze etapy podziału mejotycznego

* Cykl jajnikowy- faza folikularna

- * Najważniejszy, kluczowy etap cyklu jajnikowego - **owulacja**
- * Zachodzi ona 34-36h po rozpoczęciu wzrostu stężenia LH, ok 10-12h po pikie LH i 24-36h po pikie estradiolu
- * W okresie okołoowulacyjnym rozpoczyna się wydzielanie progesteronu, który powoduje destabilizację ściany pęcherzyka, staje się ona cienka i napięta w wyniku zmian degeneracyjnych kolagenu
- * Dochodzi również do wzrostu ciśnienia w płynie pęcherzykowym
- * W płynie pęcherzykowym gwałtownie wzrasta również stężenie prostaglandyn, które przyczyniają się do pęknięcia pęcherzyka i wydalenia kompleksu oocyt- wzgórek jajonośny

* Cykl jajnikowy- owulacja



* Cykl jajnikowy- owulacja

- * Już przed owulacją komórki ziarniste zaczynają się powiększać, powstają w nich wakuole i dochodzi do akumulacji żółtego pigmentu- **luteiny**
- * Po pęknięciu pęcherzyka rozpoczyna się intensywna waskularyzacja ciątka żółtego - szczyt przypada na okres wydzielania największej ilości progesteronu, czyli ok 8-9 dnia od jajczkowania
- * Prawidłowa faza folikularna warunkuje rozwój ciątka żółtego i odpowiednia stężenie progesteron u
- * Wydzielanie progesteronu zależy od impulsów LH, a szczyt stężenia LH przypada na 8-9 dzień po owulacji
- * Progesteron odpowiada nie tylko za przemiany ogólnoustrojowe , ale również hamuje rozwój innych pęcherzyków w jajniku

* Cykl jajnikowy- faza lutealna

- * Długość fazy lutealnej jest stała i wynosi ok 14 dni
- * Jeżeli nie dochodzi do ciąży, to ok 10-11dnia po owulacji następuje regresja ciała żółtego
- * Jeśli dochodzi do ciąży, to funkcja ciała żółtego stymulowana przez hCG i utrzymuje się do ok 10 tyg ciąży, a więc do momentu przejęcia steroidogenezy przez łożysko

* Cykl jajnikowy- faza lutealna

- * W odpowiedzi na cykl jajnikowy zachodzą cykliczne zmiany w endometrium
- * Wyróżniamy fazy: miesiączkową, proliferacyjną i sekrecyjną
- * Endometrium morfologicznie składa się z warstwy podstawowej i czynnościowej
- * Warstwa czynnościowa zbudowana jest z warstwy zbitej i gąbczastej
- * W warstwie czynnościowej następuje przygotowanie do implantacji, natomiast w podstawowej dochodzi do regeneracji po złuszczeniu w czasie miesiączki

* Cykl endometrialny

* 1-5 dzień cyklu

* W czasie miesiączki dochodzi do złuszczenia warstwy czynnościowej błony śluzowej macicy

* w ciągu 4 dni krwawienia dochodzi do całkowitego wydalenia z macicy wszystkich elementów - pozostaje tylko cienka warstwa podstawowa (ok 0,5mm)

* W procesie złuszczenia biorą udział m.in. prostaglandyny, które obkurczają tętniczki spiralne oraz powodują skurcze macicy

* **Cykl endometrialny- faza
miesiączkowa**

* 6-13 dzień cyklu

- * Zmiany zachodzące w endometrium w tej fazie są odpowiedzią na wzrost stężenia estrogenów związany z rozwojem pęcherzyka w jajniku
- * Podczas miesiączki, po złuszczeniu elementów warstwy czynnościowej rozpoczyna się odnowa nabłonka, który zakrywa ranę miesiączkową
- * W miarę trwania tej fazy błona śluzowa grubieje z 0,5 do 4-5mm
- * Dochodzi do zwiększenia ilości i objętości gruczołów oraz do zwiększenia unaczynienia

* **Cykl endometrialny- faza proliferacyjna**

- * **15-28** dzień cyklu
- * Pod wpływem progesteronu-produkowanego przez ciałko żółte- dochodzi do zwiększenia grubości błony śluzowej, a także do zmian w gruczołach, które stają się szersze, mają falisty przebieg, a nabłonek gruczołowy grubieje
- * Tkanka łączna podścieliska jest obrzęknięta, komórki gromadzą glikogen, lipidy oraz białka
- * Ok 20 dnia cyklu zachodzą zmiany doczesnowe, które w razie wystąpienia ciąży zapobiegają inwazji trofoblastu
- * Jeśli nie dochodzi do ciąży , to na ok 1-2 dni przed miesiączką rozpoczynają się zmiany degeneracyjne- rozpoczyna się okres niedokrwienia

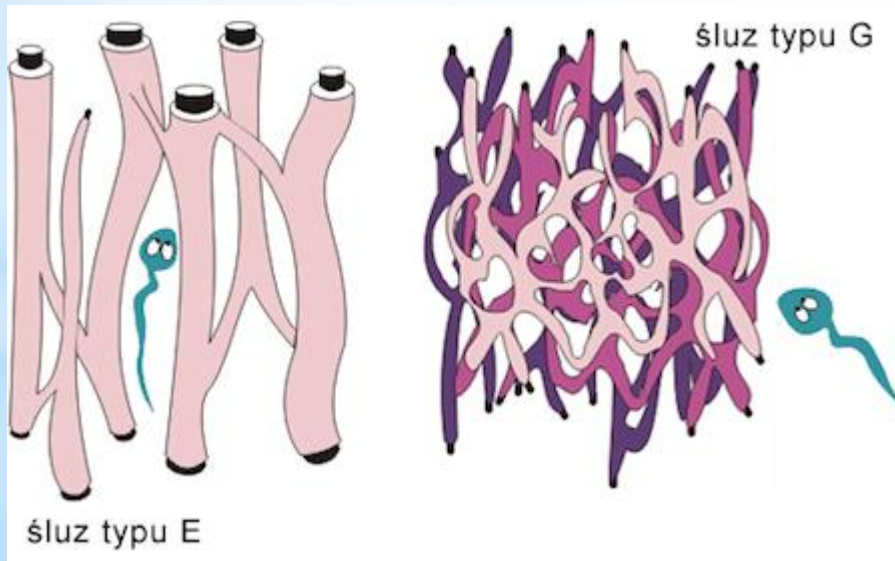
* Cykl endometrialny- faza sekrecyjna

- * Zmiany hormonalne w kolejnych fazach cyklu jajnikowego wpływają na wygląd, konsystencję i ilość śluzu szyjkowego
- * Podczas trwania fazy folikularnej następuje stopniowe zwiększenie produkcji śluzu
- * Przed owulacją śluz ma bardzo dużą ciągliwość, staje się wodnisty, przezroczysty z małą ilością elementów komórkowych - co ułatwia penetrację jajników
- * Po owulacji- jest go mniej, staje się mętny, bogatokomórkowy i nieprzepuszczalny dla plemników

* Cykl szyjkowy

W celu oceny śluzu szyjkowego możemy zastosować następujące metody:

- * Krystalizacja śluzu szyjkowego
- * Skala Inslera
- * Badanie cytohormonalne



* **Cykl szyjkowy**

- * Skryształizowany śluz szyjkowy oglądany pod mikroskopem ma postać liści paproci
- * Kryształizacja zależy od stężenia estrogenów- na początku fazy folikularnej śluz kryształizuje się w postaci liniowych pasm, natomiast przedowulacyjny zajmuje cały preparat

* Kryształizacja śluzu szyjkowego

- * Punktowa ocena (0-3) 4 parametrów:
- * Rozwarcie ujścia zewnętrznego, ilość i ciągłość śluzu oraz jego krystalizacja
- * W okresie okołowulacyjnym śluz powinien być oceniany na 10-12 pkt - ziejące ujście zewnętrzne, wyływająca kaskada śluzu, ciągłość ok 10 cm, krystalizacja w formie liści paproci

* **Skala Inslera**

- * Do oceny pobiera się wydzielinę z przedniego i bocznego sklepienia pochwy
- * Po utrwaleniu i wybarwieniu poszczególnych elementów komórkowych ocenia się ich proporcje i analizuje odpowiednie wskaźniki



* Badanie cytohormonalne

- * Wskaźnik dojrzewania- określa proporcje 3 głównych warstw komórek nabłonka pochwy
- * Wskaźnik kariopyknozy - określa stosunek ilościowy komórek powierzchniowych do komórek pośrednich
- * Wskaźnik eozynofilii- określa stosunek ilościowy złączonych komórek kwasochłonnych do złączonych komórek zasadochłonnych
- * Wskaźnik zwijania- określa stosunek ilościowy zwijających się komórek dojrzałych do komórek płaskich
- * Wskaźnik grupowania- określa stosunek ilościowy dojrzałych komórek występujących w grupie powyżej 4 do pozostałych rozproszonych komórek

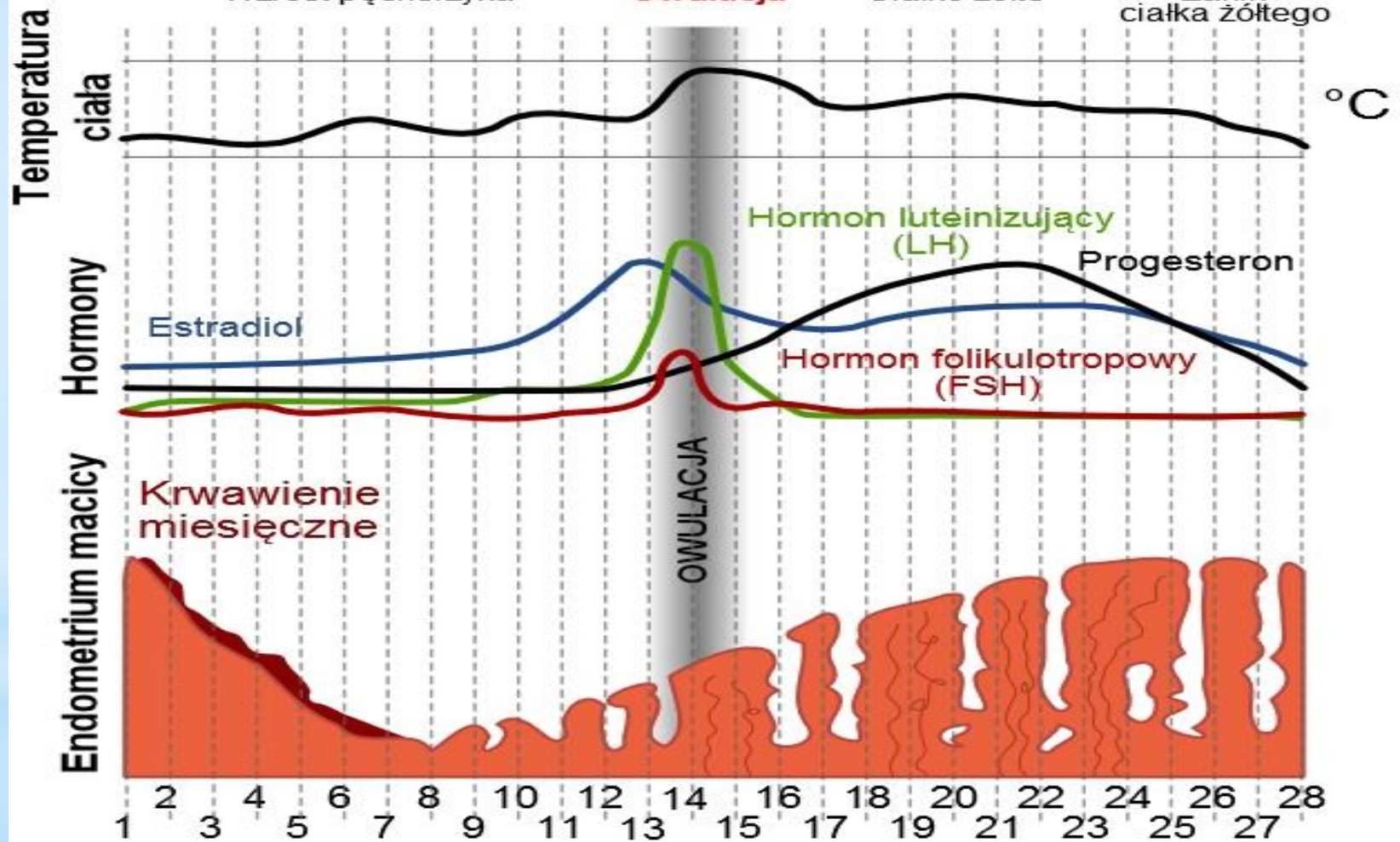
* Badanie cytohormonalne

- * Estrogeny powodują przesunięcie rozmazu cytohormonalnego w prawo, a wskaźniki kariopyknozy i eozynfilii osiągają wartości 90-100%
- * W przypadku braku estrogenów (zmiany atroficzne) mamy do czynienia z przesunięciem rozmazu w lewo

* Badanie cytohormonalne

Faza folikularna

Faza lutealna



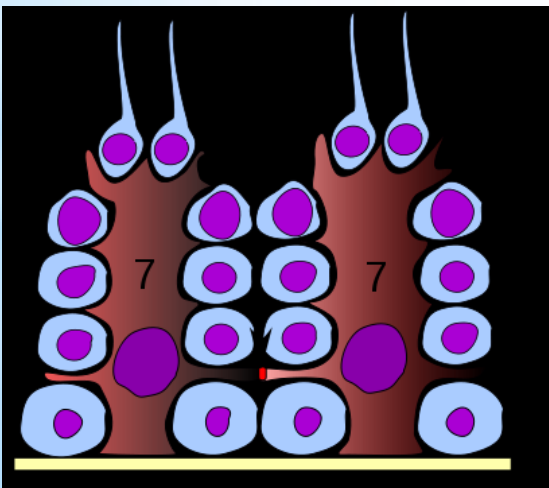
Fizjologia męskich narządów płciowych

- * Zasadniczą funkcją jąder jest produkcja gamet męskich- **plemników**, oraz hormonów płciowych- **androgenów**
- * Wytwarzanie plemników-**spermatogeneza**
- * **Steroidogeneza**- jest ciągiem zjawisk enzymatycznych prowadzących do sekrecji męskich hormonów steroidowych
- * Spermatogeneza ma miejsce w kanalikach krętych
- * Do sekrecji hormonów dochodzi pomiędzy kanalikami w gruczole śródmiażdżowym
- * Jądro podlega hormonalnej kontroli podwzgórza i przysadki oraz mechanizmów lokalnych, czyli czynników para- i autokrynnych

- * Komórki Leydiga są najważniejszym składnikiem gruczołu śródmiąższowego
- * W obrębie gruczołu występują również komórki immunologiczne, włókna nerwowe, naczynia krwionośne i kom tkanki łącznej
- * W komórkach Leydiga zachodzi proces produkcji najważniejszego hormonu męskiego- testosteronu
- * Proliferacja komórek Leydiga w dojrzałych jadrach jest niska i podlega wpływom lutropiny (LH)

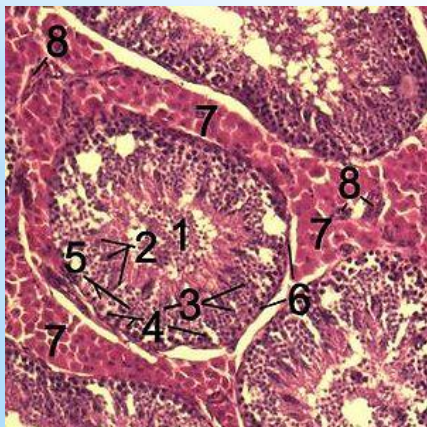
* Budowa jąder-gruczoł śródmiąższowy

- * Na przedział kanalikowy przypada aż 60-80% objętości jąder
- * Łącznie w jądrze jest ok 600 kanalików krętych o całkowitej długości 360m przypadającej na jedno jądro
- * Kanaliki kręte wyścielają nabłonek gametogeniczny, składający się z komórek plemnikotwórczych oraz komórek **Sertolego**
- * Kanaliki kręte otoczone są błoną własną składającą się z błony podstawowej i komórek okołokanalikowych, które mają zdolność kurczenia się
- * Ich okresowe skurcze powodują ruchliwość perystaltyczną kanalików krętych co zapewnia transport dojrzałych plemników w kierunku najądrza
- * Obkurczanie kanalików regulują : oxytocyna, prostaglandyny i androgeny



* Budowa jąder-kanaliki plemnikotwórcze

- * **Komórki Sertolego** spoczywają na błonie własnej, dochodząc do światła kanalika plemnikotwórczego.
- * Wzdłuż tych komórek ma miejsce różnicowanie i dojrzewanie komórek płciowych aż do dojrzałych plemników
- * Komórki Sertolego produkują i wydzielają wiele czynników regulujących: białka, cytokiny, czynnik wzrostu, steroidy, prostaglandyny, modulatory podziałów komórkowych



* Budowa jąder-kanaliki plemnikotwórcze

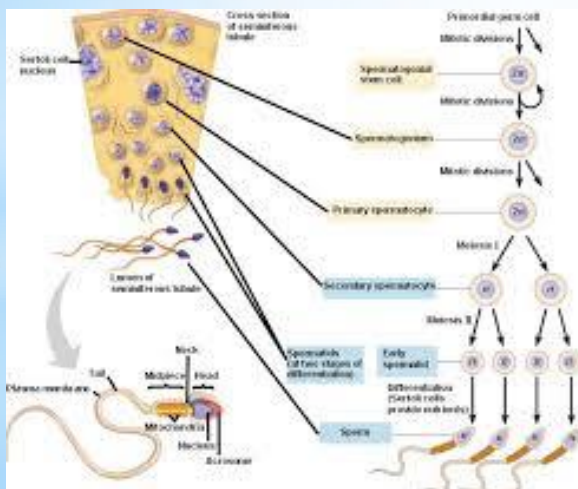
- * Dzięki tym komórkom dochodzi do topograficznej i funkcjonalnej koordynacji procesu spermatogenezy
- * Odpowiadają one również za uzyskanie przez gonadę końcowej wielkości i za produkcję nasienia u osobnika dorosłego
- * Nieprawidłowości różnicowania się komórek Sertolego w okresie pokwitania prowadzą do zaburzeń spermatogenezy
- * Komórki te przez sekrecję płynu kanalikowego są również odpowiedzialne za drożność światła kanalika krętego

* Budowa jąder-kanaliki plemnikotwórcze

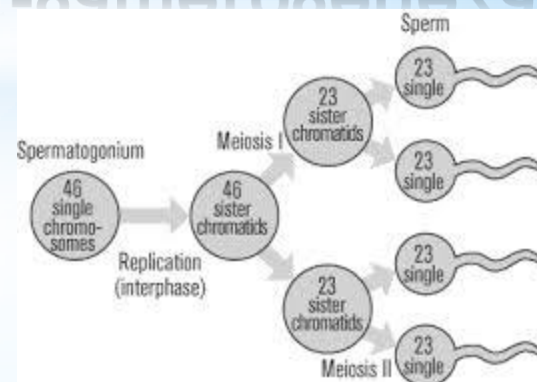
- * Proces spermatogenezy rozpoczyna się różnicowaniem i podziałem komórek macierzystych a kończy się na etapie wytworzenia dojrzałych plemników

Spermatogeneza dzieli się na fazy:

- * Proliferację mitotyczną i różnicowanie diploidalnych komórek rozrodczych
- * Podział mejotyczny tetraploidalnych komórek rozrodczych
- * Transformację haploidalnych komórek rozrodczych do plemników



* Czynność jąder-gametogeneza



- * Spermatogeneza dzieli się na sześć stadiów
- * Jeden pełen cykl trwa **16 dni**
- * Potrzebne są przynajmniej **cztery cykle**, żeby ze spermatogonium typu A powstał plemnik
- * Całkowity proces spermatogenezy trwa ponad **64 dni**
- * Proces ten przebiega nieco szybciej u mężczyzn zaraz po pokwitaniu niż w późniejszym wieku
- * Czynniki hormonalne **NIE** przyspieszają spermatogenezy, tylko poprawiają jej wydajność

* Czynność jąder-gametogeneza

- * Regulacja procesów steroidogenezy oraz tworzenia się męskich komórek rozrodczych w jądrze odbywa się pod wpływem przysadkowych hormonów gonadotropowych: lutropiny LH i folitropiny FSH
- * Przysadka jest głównym narządem kontrolującym funkcje gonad męskich, sama jednak podlega wpływom regulacyjnym ze strony podwzgórza (GnRH)

* Hormonalna kontrola czynności jąder

- * U mężczyzn głównym hormonem regulującym sekrecję GnRH, przez wywierane negatywne sprzężenie zwrotne na podwzgórze jest testosteron lub jego metabolit - dihydrotestosteron
- * Testosteron hamuje ponadto wydzielanie gonadotropin (głównie przez swój metabolit- estradiol), w wyniku ujemnego sprzężenia zwrotnego z przysadką
- * Pewną rolę w hamowaniu sekrecji gonadotropin odgrywa też progesteron
- * Rozpoczęcie spermatogenezy odbywa się pod wpływem LH i FSH
- * Indukcja jest możliwa również w wyniku działania bardzo wysokich dawek testosteronu

* Hormonalna kontrola czynności jąder

- * Odpowiednie unaczynienie jądra zapewnia utrzymanie właściwej temperatury (czyli niższej o 3-4°C od temperatury ciała)

Za utrzymanie tej temperatury odpowiedzialne są dwa systemy termoregulacji:

- * Pierwszy stanowi rozległa powierzchnia skóry moszny
- * Drugi system stanowi splot wiciowaty- naczynia tętnicze otoczone są przez zwinięte wiele razy wokół tętnic żyły
- * Żyłki powrózka nasiennego- zaburzenia krążenia-wzrost temperatury-zahamowanie spermatogenezy

* **Termoregulacja**

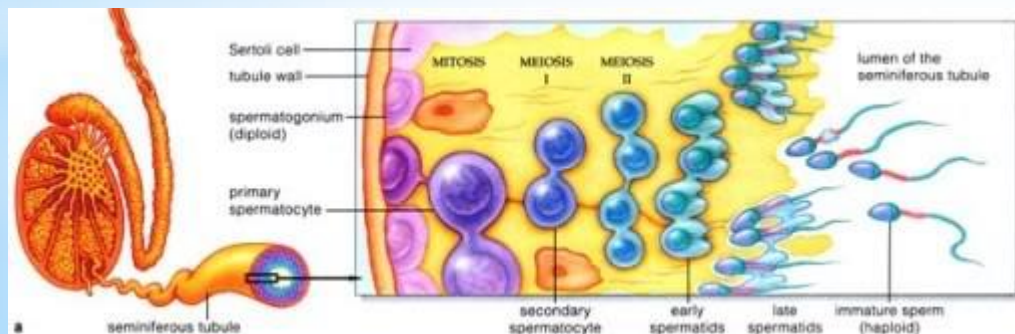
- * Plemniki z jąder transportowane są przez przewodniki odprowadzające, stanowiące głowę najądrza
- * Przewodniki odprowadzające jąder uchodzą do przewodu najądrza, który tworzy trzon i ogon tego przewodu.
- * Czynność najądrza polega na przesuwaniu plemników do nasieniowodów, magazynowaniu gamet męskich oraz działaniu sekrecyjnym i resorbcyjnym
- * Plemniki magazynowane są w końcowej części przewodu najądrza i w początkowym odcinku nasieniowodu
- * W trakcie ejakulacji plemniki przesuwają się do nasieniowodu, a nowe gamety napływają do najądrza



* Transport gamet męskich

- * Dzięki zastosowaniu metod wspomaganego rozrodu uzyskano dowody świadczące o tym, że pasaż plemników przez najądrza jest niezbędny w celu uzyskania przez nie pełnej zdolności zapłodniającej
- * Podczas tego transportu plemniki nabywają zdolność do ruchu o odpowiednich parametrach kinematyki
- * Uzyskanie przez plemniki większej dynamiki ruchu umożliwia im przeniknięcie przez śluz szyjkowy, jamę macicy i dotarcie do jajowodów

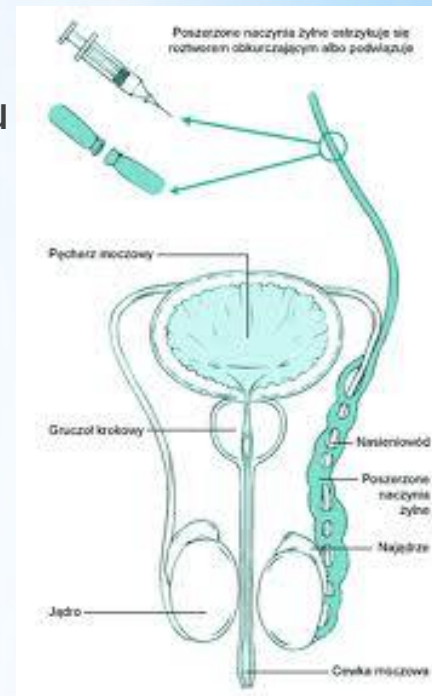
* Transport gamet męskich



- * Przedłużenie przewodu najądrza stanowi nasieniowód, który na swym końcu łączy się z przewodem wydalającym pęcherzyka nasiennego
- * Tworzy się w ten sposób przewód wytryskowy, który wnika do gruczołu krokowego i uchodzi w części sterczowej cewki moczowej
- * Podstawową funkcją nasieniowodu jest transport i wydalanie nasienia

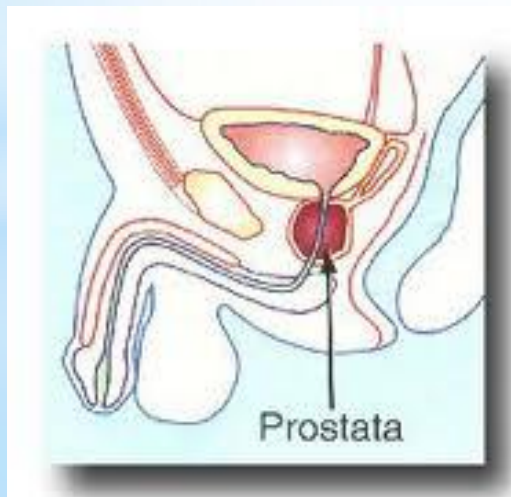
* Transport gamet męskich

- * Pęcherzyki nasienne wytwarzają płyn o charakterze zasadowym, który stanowi 15-32% objętości ejakulatu
- * Wydzielina ta neutralizuje kwaśne środowisko dróg moczowych i bezpośrednio przed wytryskiem nawilża drogi wyprowadzające nasienie



* Transport gamet męskich

- * Komórki wydzielnicze gruczołu krokowego wytwarzają ubogi w białko płyn (o odczynie kwaśnym) który stanowi 15-32% ejakulatu
- * Znajdowana tam **spermina** odpowiada za zapach nasienia
- * **Relaksyna** stymuluje ruch plemników i zwiększa penetrację plemników do oocytu
- * Dzięki **wydzielinie stercza i białkom pęcherzyków nasiennych** dochodzi do koagulacji nasienia, która to zapobiega szybkiemu wyplukiwaniu ejakulatu z pochwy
- * **Swoisty antygen gruczołu krokowego PSA** - powoduje z kolei upłynnienie nasienia po ejakulacji- ok 20-30 min



* Transport gamet męskich

- * Pierwsza frakcja nasienia podczas wytrysku - **frakcja prespermatyczna**- stanowi wydzielinę gruczołów opuszkowo-cewkowych
- * Ich główny przewód wyprowadzający uchodzi w tylnej ścianie cewki moczowej do dołu opuszki prącia
- * Frakcja prespermatyczna przygotowuje cewkę do pasażu nasienia

* Transport gamet męskich

- * **Proces ejakulacji** związany jest z funkcjonowaniem autonomicznego układu nerwowego
- * Pod wpływem impulsów wzrokowych, słuchowych lub dotykowych dochodzi do aktywacji ukł. przywspółczulnego
- * Pobudzenie nerwów miednicznych doprowadza do rozszerzenia naczyń i zwiększenia napływu krwi do tętnic sromowych wewnętrznych i tym samym do prącia
- * To przyczynia się do nagłego wypełnienia ciał jamistych i gąbczastych prącia, do zmniejszenia powrotu żylnego, przez co dochodzi do erekcji

* Erekcja i ejakulacja

- * W następnej fazie ma miejsce przemieszczenie plemników do tylnej części cewki moczowej
- * W wyniku uwolnienia adrenaliny dochodzi do skurczu mięśni gładkich najądrza, nasieniowodów oraz pęcherzyków nasiennych i gruczołu krokowego
- * Dochodzi do wydalenia ejakulatu z cewki moczowej
- * Podczas tego procesu ma miejsce zamknięcie szyi pęcherza moczowego - dzięki czemu nie zachodzi ejakulacja wsteczna
- * Na koniec wydzielenie noradrenaliny doprowadza do stopniowego spadku ciśnienia w ciałach jamistych i zaniku wzwodu

* Erekcja i ejakulacja

Niepłodność żeńska

- * Pierwszy krok - **wywiad**, który powinien dotyczyć obojga małżonków:
 - * Wiek
 - * Czas trwania niepłodności
 - * Częstotliwość, regularność stosunków, wcześniejsze stosowanie środków antykoncepcyjnych
 - * Wywiad położniczy
 - * Choroby przenoszone drogą płciową

* Diagnostyka niepłodności

- * Prawdopodobieństwo zajścia w ciążę bez leczenia maleje wraz z wiekiem i czasem trwania niepłodności- spadek ten wynosi 15-25% na każdy kolejny rok trwania niepłodności
- * Stany zapalne wywołane *Chlamydia trachomatis* i *Neisseria gonorrhoeae*, toczące się w miednicy mniejszej mogą prowadzić do niedrożności jajowodów
- * Ryzyko uszkodzenia jajowodów wzrasta wraz z kolejnymi zaostrzeniami choroby i po trzech incydentach ostrego zapalenia miednicy mniejszej sięga od 54-75%

* Diagnostyka niepłodności

- * Na płodność wpływają także schorzenia ogólnoustrojowe- niedoczynność i nadczynność tarczycy, niewydolność nerek oraz choroby autoimmunologiczne
- * Leki- neuroleptyki, leki cytotoksyczne, niektóre hipotensyjne, metoklopramid, steroidy płciowe- mogą zaburzać cykl miesięczkowy
- * Sytuacja socjoekonomiczna- poziom życia, stan odżywienia, poziom wykształcenia, dostępność do opieki medycznej

* Diagnostyka niepłodności

- * Dokładna **ocena masy ciała i wzrostu** (BMI)
- * **Ocena stanu skóry**- zwracamy uwagę na oznaki trądziku, łojotoku, zmian zabarwienia, obecność i kolor rozstępów oraz nieprawidłowego owłosienia
- * **Badanie gruczołów sutkowych**- ocena otoczki i brodawki, stwierdzenie zgrubień, zaciągnięć czy wycieku z brodawki
- * **Badanie ogólne**- zdiagnozowanie schorzeń innych układów mogących mieć wpływ na ograniczenie potencjału rozrodczego
- * **Badanie ginekologiczne**- u każdej pacjentki

* **Badania w diagnostyce niepłodności**

- * **Pomiar podstawowej temperatury ciała**- pozwala w sposób pośredni stwierdzić owulację

Wykres prawidłowy- dwufazowy:

- * W fazie folikularnej temperatura waha się w granicach 36,5-36,8 °C
- * Tuż przed owulacją niewielki spadek (jedno- lub dwudniowy)
- * W fazie lutealnej- pod wpływem działania progesteronu temperatura wzrasta o ok 0,5-0,7 °C
- * O wystąpieniu owulacji świadczy znamieny skok temperatury, a nie jego wartości bezwzględne

* **Badania w diagnostyce niepłodności**

- * **Test potkoitalny (PCT)**- pomocny przy ustaleniu wskazań do inseminacji, wykonuje się 6-12h po stosunku, poprzedzonym co najmniej 48h abstynencją płciową, w okresie 1-2dni przed spodziewaną owulacją
- * Pobraną próbkę śluzu szyjkowego poddaje się analizie i ocenia liczbę ruchliwych plemników
- * **Test penetracyjny**- kroplę nasienia miesza się ze śluzem okołooowulacyjnym na szkiełku podstawowym i poddaje analizie
- * Wynik obu testów w sposób pośredni może sugerować obecność przeciwciał przeciwplemnikowych

* **Badania w diagnostyce niepłodności**

Negatywny wynik testu PCT może być związany z nieodpowiednio wybranym momentem jego wykonania ale również :

- * Ze złą jakością nasienia
- * Z zapaleniem błony śluzowej macicy
- * Z uszkodzeniem gruczołów produkujących śluz szyjkowy
- * Z zastosowaniem antyestrogenów
- * Z zastosowaniem lubrykantów

Rutynowe wykonywanie testu PCT w świetle ostatnich badań nie jest uzasadnione

*** Badania w diagnostyce niepłodności**

- * **Badania hormonalne**- wykonywane w odpowiednich dniach cyklu
- * Obniżone stężenie gonadotropin stwierdza się w niewydolności podwzgórzowo-przysadkowej oraz hyperprolaktynemii
- * Podwyższone stężenie gonadotropin - po kastracji, w pierwotnej niewydolności jajników i po menopauzie
- * Zaburzony stosunek LH do FSH towarzyszyć może zespołowi policystycznych jajników
- * Określenie wartości stężeń FSH i LH pomaga w prognozowaniu sukcesu prowadzonej stymulacji jajczkowania w procedurze zapłodnienia pozaustrojowego

* **Badania w diagnostyce niepłodności**

- * **Badania hormonalne** - cd
- * Stężenie 17β -estradiolu oznacza się rutynowo w diagnostyce zaburzeń cyklu jako parametr monitorujący stymulację jajczkowania - wraz z USG
- * Określenie tego stężenia wraz z analizą pozostałych wyników badań hormonalnych pozwala ocenić funkcjonowanie osi podwzgórz-przysadka- jajnik
- * Obniżenie estradiolu wskazuje na pierwotną lub wtórną niewydolność jajników, a fizjologicznie towarzyszy przekwitaniu
- * Podwyższone stężenie obserwuje się w przypadku feminizujących guzów jajników a fizjologicznie w ciąży

* **Badania w diagnostyce niepłodności**

- * **Ocena rezerwy jajnikowej**- oznaczenie łączne FSH i estradiolu w 3 dniu cyklu
- * Stężenia FSH powyżej 10-15jm/l i E2 powyżej 80pg/ml uważane są za wykładniki obniżonej płodności w wyniku zmniejszonej rezerwy jajnikowej
- * Czulszą metodą jest **test z klomifenem** - podajemy go w dawce 100mg/24h od 5-9 dnia cyklu
- * W warunkach prawidłowych powoduje to przejściowe zwiększenie stężenia gonadotropin
- * U zdrowych kobiet dochodzi do intensywniejszego wzrostu stężenia LH w porównaniu do FSH, natomiast w przypadku obniżonej rezerwy jajnikowej - odwrotnie

* **Badania w diagnostyce niepłodności**

- * W celu **oceny czynności ciała żółtego** bada się stężenie progesteronu
- * Najczęściej oznacza się jednorazowo - w środkowej fazie cyklu- a stężenie powinno wynosić powyżej 10ng/ml
- * Prawidłowo powinno oznaczać się 3-krotnie między 5-9 dniem po owulacji - stężenie łącznie powinno przekraczać 30ng/ml
- * Najwłaściwszym momentem pobierania krwi są godziny poranne- kiedy stężenie progesteronu jest najwyższe

* Badania w diagnostyce niepłodności

NORMY

hormon	Norma 1	Norma 2	Przelicznik
testosteron	15-84 ng/dl	0,4-3,0 nmol/l	1 ng/dl = 3,47 nmol/l
androstendion	0,7-3,1 ng/ml	2,5-10 nmol/l	1 ng/dl = 3,49 nmol/l
DHEAS	40-390 ug/dl	-	1 ng/ml = 2,7 umol/ml
17-OHP	0,2-1 ng/ml	0,6-3 nmol/l	1 ng/ml = 3 nmol/l
SHGB	18-114 nmol/l	-	-

- * Nie należy zapominać również o ocenie stężenia białka wiążącego hormony płciowe - **SHBG** - zwłaszcza przy stwierdzeniu objawów wirylizacji
- * Choroby tarczycy dość często współistnieją z niepłodnością, dlatego konieczne jest oznaczenie stężeń **TSH, T3, T4**
- * Jednym z objawów hipo- lub hipertyreozы może być nieprawidłowy czas trwania cyklu
- * W przypadku niewydolności tarczycy dochodzi również do hyperprolaktynemii

* **Badania w diagnostyce niepłodności**

- * **PRL**- hormon stresu- krew należy pobierać między 6-8 rano, nie po badaniu ginekologicznym czy badaniu piersi
- * Do najważniejszych objawów hiperprolaktynemii zaliczamy- wtórny brak miesiączki, defekt fazy lutealnej, brak owulacji, mlekotok, utrata libido, dysparenuria, hipestrogenizm, hirsutyzm, hiperandrogenizm (wzrost stężeń DHEA I DHEAS a spadek SHBG)

* **Badania w diagnostyce niepłodności**

- * **Badanie USG dopochwowe**- nieinwazyjne, dostępne
- * Oceniamy anatomię macicy, zmiany w przebiegu cyklu
- * Służy również podczas procedury pobierania oocytów drogą punkcji przezpochwowej przed IVF
- * Cennych informacji dostarcza także badanie dopplerowskie

* **Badania w diagnostyce niepłodności**

- * **Histerosalpingografia -HSG** - umożliwia ocenę jajowodów i jamy macicy
- * Badanie to polega na podaniu przez szyjkę macicy środka kontrastującego i wykonaniu serii (2-3) zdjęć radiologicznych
- * Najlepszy czas do badania to 6-7 dzień cyklu
- * Przed wykonaniem badania istotne jest wykluczenie procesu zapalnego (OB i biocenoza pochwy)

* **Badania w diagnostyce niepłodności**

- * **Biopsja endometrium**- polega na pobraniu w odpowiednim dniu cyklu niewielkiego skrawka endometrium i na jego ocenie histopatologicznej
- * Badanie bolesne, inwazyjne i brak jednoznacznych doniesień nt. czasu w którym badanie to powinno być wykonane

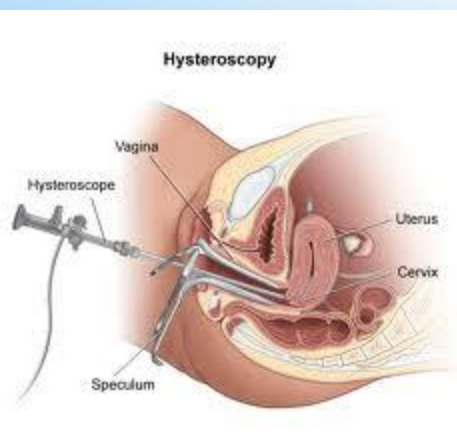


* Badania w diagnostyce niepłodności



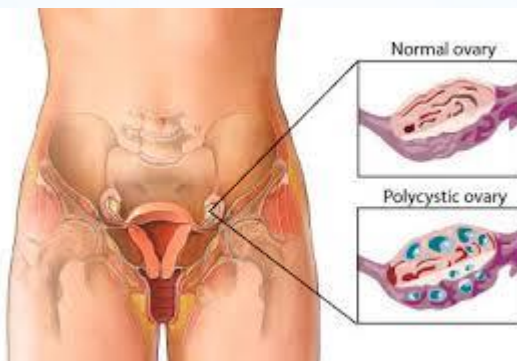
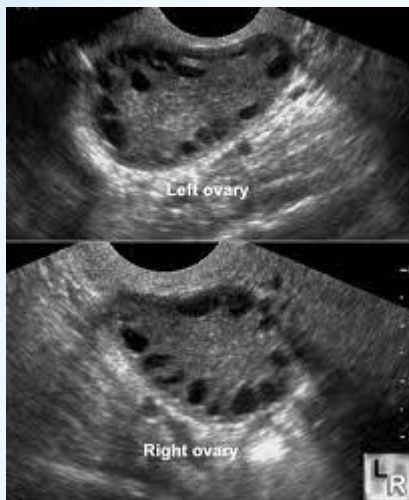
- * **Histeroskopia** - służy ocenie kształtu kanału szyjki, jamy macicy, ujść macicznych jajowodów wraz z aparatem zastawkowym a także pozwala na jednoczesne leczenie operacyjne (usunięcie przegrody z macicy, resekcja polipa endometrialnego, usunięcie mięśniaka podśluzówkowego)
- * Badanie wykonuje się w znieczuleniu ogólnym przy użyciu toru wizyjnego wprowadzonego przez kanał szyjki

* Badania w diagnostyce niepłodności



- * **Laparoskopia** - bezpośrednia wizualizacja narządów miednicy mniejszej
- * Pozwala na dokładną makroskopową ocenę narządów miednicy mniejszej jak również na pobranie wycinków, wymazów i płynu z jamy otrzewnej oraz na jednoczesową korektę stwierdzonych nieprawidłowości
- * **Salpingografia** - jest źródłem informacji dotyczących stanu błony śluzowej i światła jajowodu

* **Badania w diagnostyce niepłodności**

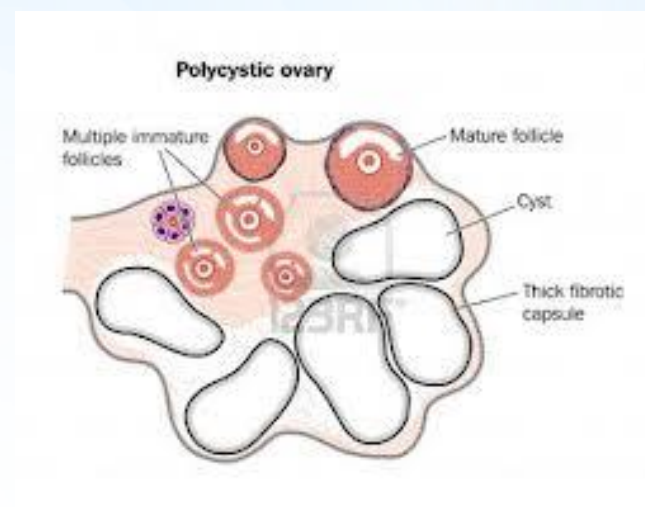


* Zespół policystycznych jajników

- * Jedna z najczęstszych endokrynopatii występujących u ok 4-6% kobiet w wieku rozrodczym

Cechy charakterystyczne:

- * Zaburzenia miesiączkowania
- * Hiperandrogenizm
- * Często niepłodność



* Zespół policystycznych jajników

- * Nazwa zespołu PCOS wywodzi się z kryterium morfologicznego- w jajnikach występują obwodowo ułożone torbiele o średnicy ok 8-10 mm
- * W badaniu mikroskopowym zwraca uwagę skąpa ilość elementów rozrodczych, pogrubiała torebka łącznotkankowa, występowanie licznych pęcherzyków pierwotnych i atretycznych, brak ciałek białawych oraz silne włókna podtorebkowe

* Zespół policystycznych jajników

- * Główna przyczyna PCOS - nadmierne wydzielanie **lutropiny** , która jest najlepiej poznanym stymulatorem produkcji androgenów
- * Zaburzenia genetyczne- zaobserwowano rodzinne występowanie PCOS
- * Zaburzenia genetyczne mogą mieć związek ze stężeniem insuliny

* Zespół policystycznych jajników

Rozpoznanie PCOS

- * Polega na potwierdzeniu 2 z 3 możliwych objawów i wykluczeniu innych zdefiniowanych przyczyn hiperandrogenizmu
- * Główne cechy to:
- * Przewlekły brak owulacji-zaburzenia miesiączkowania(rzadkie lub wtórny brak miesiączek)
- * Występowanie hiperandrogenizmu i/lub hiperandrogenemii
- * Obraz USG- jajnik z dużą ilością (>12 w jednej płaszczyźnie) pęcherzyków o wielkości 2-9mm i/lub powiększona objętość jajnika (>10ml), zmiany mogą dotyczyć tylko jednego jajnika

* **Zespół policystycznych jajników**

Hiperandrogenizm:

- * Występowanie skórnej manifestacji nadmiaru androgenów (hirsutyzm, trądzik) łysienie typu męskiego
- * Obniżenie tempu głosu
- * Zmiana sylwetki ciała
- * Przerost łechtaczki i warg sromowych

Hiperandrogenemia:

- * Podwyższenie stężenia testosteronu wolnego
- * Podwyższenie indeksu testosteronu wolnego
- * Podwyższenie stężenia testosteronu całkowitego

* Zespół policystycznych jajników

- * **Hirsutyzm**- charakteryzuje się występowaniem u kobiet nadmiernego owłosienia o topografii męskiej
- * Najczęściej oceniany wg zmodyfikowanej skali Ferrimana-Gallweya- każdemu z ocenianych miejsc przyznaje się punkty (1-4)
- * Hirsutyzm rozpoznawany jest gdy punktacja wynosi powyżej 8
- * Oceniane są następujące okolice- górna warga, bokobrody, broda, podbródek i szyja, górna część pleców, dolna część pleców, górna część ramion, klatka piersiowa, górna część brzucha, dolna część brzucha, okolica krocza

* Zespół policystycznych jajników

W diagnostyce PCOS można dodatkowo uwzględnić

- * Wyniki dodatkowych badań hormonalnych
- * Wyniki badań biochemicznych
- * Ocenę mikroskopową jajników podczas laparoskopii

*** Zespół policystycznych jajników**

Dodatkowe badania hormonalne :

- * **Androstendion**- obserwuje się podwyższone stężenie
- * Siarczan dehydroepiandrosteron- **DHEAS**-najczęściej oceniany hormon nadnerczowy- poziom podwyższony
- * **17-OH-progesteron**- bada się w celu wykluczenia wrodzonego przerostu nadnerczy, oznaczenie powinno się wykonywać w godzinach rannych, we wczesnej fazie folikularnej
- * **Gonadotropiny** (FSH, LH)- obserwuje się prawidłowe lub podwyższone stężenie LH oraz prawidłowe lub nieznacznie obniżone FSH

* **Zespół policystycznych jajników**

- * **Insulina** - u 40-60 % kobiet stwierdza się insulinooporność- stosuje się test obciążenia glukozą 75g lub wskaźnik glukoaz/insulina (wynik poniżej 4,5 uznaje się za nieprawidłowy)
- * **SHBG**- białko wiążące hormony płciowe- znaczne obniżenie wartości jest wskaźnikiem insulinooporności , oznaczenie tego białka może być przydatne w obliczania indeksu wolnego testosteronu
- * **Estrogeny**- stężenie estradiolu odpowiada stężeniu tego hormonu we wczesnej fazie folikularnej i utrzymuje się na tym poziomie przez cały cykl
- * **Prolaktyna** - u 25-30% kobiet stwierdza się zwiększone stężenie, jednak należy wykluczyć hiperprolaktynemię

* Zespół policystycznych jajników

U chorych PCOS wykazano częstsze występowanie nieprawidłowego, aterogennego profilu lipidowego:

- * Podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego
- * Podwyższone stężenie LDL
- * Podwyższone stężenie triglicerydów
- * Obniżone stężenie HDL

*** Zespół policystycznych jajników**

Konsekwencje długofalowe PCOS:

- * Choroba niedokrwienna serca
- * Zawał serca
- * Cukrzyca
- * Nadciśnienie w okresie perimenopauzy

*** Zespół policystycznych jajników**

Choroba niedokrwienna serca i zawał serca

- * Ponad 7-krotne zwiększenie ryzyka
- * Wpływa wiele mechanizmów- nadmierna masa ciała, insulinooporność, hiperinsulinemia, nieprawidłowy profil lipidowy
- * Czynniki dodatkowe- zwiększenie stresu oksydacyjnego, podwyższenie CRP, niekorzystne zmiany dotyczące hemostazy oraz śródbłonna naczyniowego

* Zespół policystycznych jajników

Cukrzyca

- * Typu II- łączy się ściśle z insulinoopornością i kompensacyjną hiperinsulinemią
- * Stwierdzono częstsze występowanie cukrzycy typu II u kobiet z PCOS vs gr kontrolna
 - * w wieku 40-49 lat 11% vs 3,5%
 - * w wieku 50-60 lat 20% vs 1,3%

* **Zespół policystycznych jajników**

Nadciśnienie

- * 3-krotne zwiększenie zachorowalności vs populacja ogólna do 40 rż.
- * W grupie kobiet powyżej 50 rż. ryzyko nadciśnienia jest takie samo ...
- * Ryzyko wystąpienia chorób układu krążenia jest kilkakrotnie wyższe w grupie chorych z PCOS - co sugerować, że niekorzystne czynniki ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego mogły pojawiać się u kobiet we wcześniejszym wieku, zwiększając tym samym długofalowe ryzyko zachorowalności i umieralności w ciągu całego życia

* Zespół policystycznych jajników

Choroby nowotworowe

- * U nieleczonych w związku z przewlekłym brakiem owulacji, brakiem ochronnego działania progesteronu i jednocześnie pobudzeniem błony śluzowej macicy przez estrogeny, może dochodzić do zmian rozrostowych w endometrium - a w niektórych przypadkach do raka endometrium
- * Współistnienie dodatkowych czynników ryzyka: otyłość, insulinooporność
- * Rak piersi a PCOS- brak jednoznacznych dowodów
- * Rak jajnika a PCOS- w przypadku długotrwałego stosowania leków stymulujących jajczkowanie

* Zespół policystycznych jajników

Postępowanie terapeutyczne u kobiet z PCOS zależy od czasu kiedy kobieta planuje zajście w ciążę

Niezależnie do tego, celem leczenia każdej pacjentki jest:

- * Obniżenie stężenia testosteronu
- * Ochrona endometrium przed działaniem samych estrogenów
- * Obniżenie ryzyka wystąpienia chorób układu krążenia i cukrzycy (BMI, styl życia, profil lipidowy)
- * Przywrócenie cykli owulacyjnych

*** Zespół policystycznych jajników**

Leczenie kobiet planujących ciążę:

- * Cel- przywrócenie owulacji
- * Podstawowym lekiem jest cytrynian kломifenu- *Clostilbegyt*- stosowanie przez 6 m-cy w dawca 50-200mg przez 5 dni we wczesnej fazie folikularnej
- * **Ważne !!!**- należy zawsze przestrzegać protokołu stosowania najmniejszych skutecznych dawek leków - **ryzyko**- hiperstymulacja jajników
- * Jeśli leczenie farmakologiczne nie przyniesie efektu- leczenie chirurgiczne- kautryzacja lub klinowa resekcja

* Zespół policystycznych jajników

Leczenie kobiet nieplanujących ciąży:

- * Obniżenie stężenia testosteronu- leczenie hormonalne
- * Ochrona endometrium przed działaniem samych estrogenów- przywrócenie owulacyjnego cyklu miesięczkowego lub antykoncepcja
- * Obniżenie ryzyka wystąpienie chorób układu krążenia i cukrzycy- dodatkowe badania diagnostyczne
 - * kontrola RR
 - * Kontrola profilu lipidowego
 - * Test OGTT
 - * Badania w kierunku choroby niedokrwiennej serca

* Zespół policystycznych jajników

- * Brak i zaburzenia jajczkowania są częstymi przyczynami niepłodności
- * Farmakologiczna stymulacja- najczęstsza procedura
Głównym celem indukcji owulacji jest poprawienie płodności, które może być uzyskane na drodze :
 - * Normalizacji wydzielania gonadotropin
 - * Ulepszenia folikulogenezy
 - * Dzięki zwiększeniu liczby dostępnych komórek jajowych

* Stymulacja jajczkowania

- * **Cytrynian klomifenu**-niesterydowa pochodna trifenyloetyleny o właściwościach zarówno agonisty jak i antagonisty receptora estrogenowego
- * Jest tanim preparatem w postaci doustnych tabletek po 50mg
- * Stymulację prowadzi się przez 5 dni zaczynając pomiędzy 2 a 5 dniem cyklu
- * Leczenie rozpoczyna się od dawki 50mg- zwiększając ją w przypadku braku owulacji
- * Cytrynian klomifenu prowadzi do uzyskania owulacji u ok **80%** kobiet, natomiast odsetek ciąży wynosi tylko **36-40%**

* Stymulacja jajczkowania

Stymulacja cytrynianem kломifenu powinna być monitorowana

Szczególnie przydatne badania:

- * Oznaczenie progesteronu w środku II fazy cyklu (stężenie powyżej 3ng/ml wskazuje najprawdopodobniej na odbyte jajczkowanie)
- * USG- ocena wzrostu pęcherzyków, ocena grubości endometrium (mniej niż 6-8mm czynnik niekorzystny)

Objawy uboczne - uderzenia gorąca, zmiany nastroju, migreny, nudności, ból piersi, bardzo rzadko- zaburzenia widzenia

*** Stymulacja jajczkowania**

Wskazaniami do zastosowania stymulacji z **egzogennymi gonadotropinami** są: hipogonadyzm hipogonadotropowy, brak wrażliwości na stymulację cytrynianem, słaba odpowiedź ze strony endometrium po stymulacji kłomifenem, niepłodność idiopatyczna oraz hiperstymulacja do programu zapłodnienia pozaustrojowego

* Stymulacja jajczkowania

- * Stosuje się kilka protokołów stymulujących jajczkowanie
- * Stosowanie agonisty GnRH jest standardem
- * Różnice w protokołach polegają na podaniu w różnych momentach cyklu miesięczkowego agonisty GnRH, a w ostatnich latach również antagonistów GnRH

*** Stymulacja jajczkowania-
protokoły hiperstymulacji do
programów IVF**

- * Wszystkie analogi agonistyczne GnRH powodują w początkowym okresie wzrost wydzielania gonadotropin
- * Aby uzyskać stan supresji potrzebny jest okres 7-14 dni
- * Podawanie analogów przez dłuższy czas prowadzi do zmniejszenia liczby receptorów GnRH- wynikiem czego jest zahamowanie przedwczesnego szczytu LH i samoistnej owulacji oraz uzyskanie możliwości całkowitej kontroli stymulacji jajczkowania

* Stymulacja jajczkowania- protokoły hiperstymulacji do programów IVF

- * **Protokół długi** - najczęściej stosowany
- * Analog GnRH podawany jest w fazie lutealnej (przeważnie w 21 dniu) cyklu poprzedzającego w formie krótko lub długo działającej
- * Podanie długo działającej formy depot jest wygodniejsze jednak może się wiązać z wydłużeniem okresu stymulacji
- * Gonadotropiny podaje się w początkowej dawce 100-300jm- w zależności od indywidualnego przypadku
- * Po 5 dniach stymulacji- rozpocząć monitorowanie biochemiczne (estradiol) i ultrasonograficzne, aż do uzyskania przynajmniej 2-4 pęcherzyków o średnicy ok 17 mm
- * Wtedy to podaje się jednorazową dawkę hCG w celu indukcji owulacji

* Stymulacja jajczkowania- protokoły hiperstymulacji do programów IVF

- * **Protokół krótki**- sposób alternatywny (obecnie rzadko stosowany)
- * Analog GnRH podaje się począwszy od 1-2 dnia cyklu
- * Stymulację gonadotropinami rozpoczyna się od 3 dnia cyklu
- * Regulacja dawek gonadotropin i monitorowanie stymulacji odbywa się jak w protokole długim

* **Stymulacja jajczkowania-
protokoły hiperstymulacji do
programów IVF**

- * **Stymulacja łagodna w programach zapłodnienia pozaustrojowego**- oparta na stosowaniu cytrynianu kломifenu albo na naturalnym cyklu miesięczkowym
- * W cyklach stymulowanych cytrynianem kломifenu oraz niskimi dawkami gonadotropin uzyskiwane są mniejsze ilości oocytów dobrej jakości
- * Protokoły te zastosowane w IVF prowadzą do uzyskania satysfakcjonującego odsetka ciąż
- * Wadą jest wysoki odsetek przerywania cykli z powodu wystąpienia piku LH a następnie niskiej liczby oocytów i zarodków
- * Pojawieniu się pików LH można zapobiec wprowadzając antagonisty GnRH do tego protokołu

* Stymulacja jajczkowania- protokoły hiperstymulacji do programów IVF

- * Ocena stężenia estradiolu w surowicy
- * Ocena USG
- * Obie oceny pozwalają na wyznaczenie odpowiednich dawek podawanych gonadotropin
- * Synteza estradiolu jest ściśle powiązana ze średnicą pęcherzyków - pęcherzyk zawiera dojrzałą komórkę jajową gdy stężenie estradiolu wynosi ok 200-250pg/ml
- * Ocena stężenia estradiolu pomaga wykryć ryzyko nadmiernej odpowiedzi jajników na zastosowane leki, co w konsekwencji prowadzi do odstąpienia od dalszej stymulacji
- * W procesie hiperstymulacji jajników może pojawić się endogenny pik LH, który wywiera negatywny wpływ na jakość oocytów i proces implantacji

* Monitorowanie stymulacji jajczkowania

- * Hiprestymulacja gonadotropinami związana jest z ryzykiem uzyskania ciąży wielopłodowych oraz wystąpienia zespołu hiperstymulacji jajników
- * Ponad 80% ciąży wielopłodowych jest wynikiem stymulacji jajczkowania, z czego ponad połowa jest uzyskiwana w programach zapłodnienia pozaustrojowego
- * Ryzyko ciąży mnogiej wzrasta wraz z całkowitą ilością pęcherzyków przedowulacyjnych oraz podwyższeniem stężenia estradiolu i wynosi ponad 20%

* **Powikłania stymulacji
jajczkowania**

- * Zespół hiperstymulacji jajników jest jatrogennym powikłaniem hiperstymulacji. Może występować z różnym nasileniem.

- * Czynniki ryzyka występowania są :
 - * Młody wiek
 - * Niska masa ciała
 - * Zespół policystycznych jajników
 - * Stosowane wysokie dawki gonadotropin
 - * Wcześniejsze epizody zespołu hiperstymulacji

*** Powikłania stymulacji
jajeczkowania**