



Kliniczne aspekty rozrodczości człowieka - czII



Niepłodność męska





-

reprints@wiley.com

Niepłodność męska

- Czynniki męskie jest rozpoznawany w **25-45%** przypadków niepłodności
- **Badanie andrologiczne**- nieodłączna procedura badania niepłodnej pary !!!
- Procedura diagnostyczna obejmuje: wywiad, badanie kliniczne, analizę nasienia, bad. laboratoryjne
- W zależności od lokalizacji pierwotnego zaburzenia, przyczyny niepłodności męskiej możemy podzielić na :
 - Przedjądrowe
 - Jądrowe
 - Pozajądrowe
- W **40-50%** przypadków niepłodności czynnik etiologiczny jest nieznany



Niepłodność męska- przedjądrowa



- Nieprawidłowa funkcja germinalna gonady męskiej może być następstwem zaburzeń hormonalnych.
- Są one rzadką przyczyną niepłodności i stanowią 8%
- Na prawidłowy przebieg procesu spermatogenezy mają wpływ zarówno gonadotropiny jak i androgeny

Niepłodność męska- przedjądrowa

- Zaburzenia czynności osi podwzgórze-przysadka wpływa hamująco na syntezę i wydzielanie gonadotropin
- Występuje jako izolowany defekt lub jeden z objawów uogólnionej choroby przedniego płata przysadki
- Zmiany w układzie podwzgórze-przysadka związane mogą być z następującymi zmianami:
 - Nowotwory (ognisko pierwotne, naciek nowotworowy, przerzuty)
 - Procesy zapalne i autoimmunologiczne, defekt enzymatyczny, sarkoidoza, gruźlica, grzybica...

Uraz mechaniczny

Zmiany naczyniowe (udar przysadki)

Zabiegi operacyjne, naświetlania, stres, zaburzenia psychiczne



Niepłodność męska- przedjądrowa



- Jeśli hipogonadyzm hipogonadotropowy, charakteryzujący się zaburzonym wydzielaniem LH i FSH, wystąpi przed pokwitaniem, to manifestuje się **zespołem hipogonadyzmu przedpokwitaniowego**
- U pacjentów obserwuje się opóźnione dojrzewanie płciowe i zaburzony rozwój somatyczny

Niepłodność męska- przedjądrowa

Zespół hipogonadyzmu przedpokwitaniowego
charakteryzuje się :

- Eunuchoidalną sylwetką ciała – niski wzrost, krótki tułów, długie kończyny
- Brakiem owłosienia męskiego
- Wysokim tembrem głosu
- Delikatną skórą
- Obfitą tkanką podskórną
- Zmniejszeniem masy i siły mięśniowej
- Małym prąciem i zmniejszoną objętością jąder



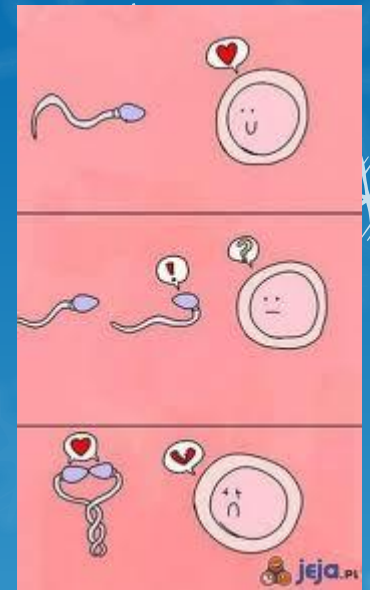
Niepłodność męska- przedjądrowa

- Obniżenie stężenia gonadotropin, występujące po okresie dojrzewania, prowadzi do **hipogonadyzmu popokwitaniowego**
- W tym przypadku niedobór hormonów nie powoduje zaburzenia proporcji ciała ale obserwuje się znaczny spadek masy mięśniowej
- Rozkład tkanki tłuszczowej- jak u kobiety
- Długotrwały niedobór męskich hormonów – prowadzi do osteoporozy i patologicznych złamań
- Występuje obniżenie libido, skłonności do depresji i zaburzenia neurowegetatywne
- W jądrach obserwuje się zahamowanie dojrzewania kanalików nasiennych lub postępujący zanik komórek płciowych



Niepłodność męska- przedjądrowa

- Niepłodność może towarzyszyć również innym zaburzeniom endokrynologicznym
- Nadczynność komórek nadnerczy prowadzi do wtórnego **hipogonadyzmu hipogonadotropowego**
- Wzrost stężenia kortyzolu oraz androgenów nadnerczowych może hamować wydzielanie LH, co prowadzi do osłabienia czynności komórek Leydiga
- W badaniu nasienia stwierdza się oligozoospermie lub azospermie



Niepłodność męska- przedjądrowa



- Spermatogeneza przebiega prawidłowo, mimo ciężkiego niedoboru androgenów, w charakteryzującym się niedoborem LH **zespole „płodnego eunucha”**
- W badaniu seminologicznym można stwierdzić prawidłową koncentrację plemników, której towarzyszy obniżona ruchliwość gamet męskich oraz mała objętość ejakulatu
- Zespół ten może towarzyszyć hiperprolaktynemii, hemochromatozie lub stanom znacznego wyniszczenia organizmu

Niepłodność męska- przedjądrowa



- Objawy hipogonadyzmu hipogonadotropowego mogą występować z różnym nasileniem w chorobach ogólnoustrojowych
- Przewlekłe choroby wątroby prowadzą do zmniejszonej syntezy testosteronu
- Zaburzony metabolizm androstendionu w wątrobie sprzyja zwiększonemu przekształceniu androgenów do estrogenów, które z kolei hamują wydzielanie gonadotropin
- U chorych mężczyzn obserwuje się zanik jąder i ginekomastię

Niepłodność męska- jądrowa

- Nieprawidłowa czynność jąder może wynikać z wad dziedzicznych i rozwojowych oraz z wad nabytych
- Ten typ zaburzeń stanowi ok **70-80%** przyczyn niepłodności męskiej



Niepłodność męska- jądrowa

Wady dziedziczne i rozwojowe:

- **Zespół Klinefeltera** – najczęściej rozpoznawane zaburzenie chromosomalne prowadzące do niewydolności gonad męskich
- Częstość występowania – 1/500 żywych urodzeń
- W postaci klasycznej (kariotyp 47, XXY) hialinizacji kanalików nasiennych, rozrostu komórek Leydiga i zniszczenia komórek germinalnych- czego następstwem jest azoospermia
- Brak objawów choroby przed okresem dojrzewania,
- U mężczyzn stwierdza się- budowę eunuchoidalną, wysoki wzrost, ginekomastię, małe i twarde jądra
- W bad laboratoryjnych- stężenia FSH i LH zawsze podwyższone

Niepłodność męska- jądrowa

- **Zespół komórek Sertolego** (zespół Del Castillo)- w świetle kanalików nie stwierdza się nabłonka plemnikotwórczego
- Wartość stężeń testosteronu i LH w surowicy krwi są prawidłowe
- FSH – wartości podwyższone
- **Zespół Noonan (Jacqueline)** – karyotyp 46 XY , obraz kliniczny przypomina zespół Turnera
- Zespołowi towarzyszy podwyższone stężenie gonadotropin

Niepłodność męska- jądrowa

- **Agenezja- hipoplazja komórek Leydiga-** charakteryzuje się obecnością w kanałach pachwinowych lub w jamie brzusznej małych jader, jedynie z komórkami Sertolego w kanalikach nasiennych
- Komórki Leydiga są nieobecne lub hipoplastyczne, rzadko z pojedynczymi spermatogoniami
- Występuje kariotyp męski, natomiast zewnętrzne narządy płciowe są żeńskie
- Stwierdza się wysokie stężenie gonadotropin w surowicy krwi

Niepłodność męska- jądrowa

- **Anorchia-wrodzony brak jader-** występuje u mężczyzn z karyotypem 46,XY
- Prawidłowo funkcjonujące jadra obecne w momencie różnicowania narządów płciowych w kierunku męskim...
- Pojawiający się później zanik gonad spowodowany jest prawdopodobnie przyczynami urazowymi, naczyniowymi lub autoimmunologicznymi
- Występują skrajnie wysokie stężenia gonadotropin

Niepłodność męska- jądrowa

- **Nieprawidłowy proces zstępowania jąder-** spowodowany zaburzeniami rozwoju powrózka nasiennego lub niewystarczającą stymulacją jąder przez gonadotropiny
- W procesie tym wyróżniamy następujące anomalie:
 - Wnętrostwo- jądro położone jest powyżej ujścia wewnętrznego kanału pachwinowego, wewnątrzbrzusznie lub pozaotrzewnowo
 - Jądro kanałowe- gonada usytuowana jest w obrębie kanału pachwinowego
 - Jądro wędrujące- gonada leży u wylotu kanału pachwinowego i może się przemieszczać do moszny, ale po uwolnieniu powraca do pierwotnej pozycji
 - Ektopia jądra- gonada leży poza drogą prawidłowego zstępowania jądra (np. na udzie)

Niepłodność męska- jądrowa

- Jądro niezstąpione pięć razy częściej występuje jednostronnie niż obustronnie
- Rozpoznawane jest u 2-3% noworodków urodzonych o czasie i u 21-30 % urodzonych przedwcześnie
- Wnikliwą obserwację prowadzi się u dzieci do 1 rż, ponieważ do tego czasu u 66% chłopców występuje samoistne zstąpienie jader
- Podwyższona temperatura panująca poza workiem mosznym powoduje zmiany patologiczne kanalików krętych, polegające na zmniejszaniu ich średnicy i postępującym szkliwieniu ścian- w efekcie dochodzi do zaniku nabłonka plemnikotwórczego
- Dodatkowo- jądro niezstąpione wywiera niekorzystny wpływ na jądro mosznowe- mechanizm nie został poznany

Niepłodność męska- jądrowa

Wady nabyte

- **Żyłki powrózka nasiennego**- mogą upośledzać czynność plemnikotwórczą i hormonalną jader
- Występują zwykle po stronie lewej
- Bezpośrednia przyczyną powstania żyłaków są zaburzenia krążenia , uwarunkowane patologią zastawek żylnych
- Występują u 10-15% mężczyzn w populacji ogólnej i u 20-40% mężczyzn niepłodnych
- W badaniu seminologicznym zwraca uwagę zmniejszeni liczby, ruchliwości i żywotności plemników oraz zwiększenie odsetka plemników martwych i gamet o nieprawidłowej morfologii

Niepłodność męska- jądrowa

- **Uszkodzenie rdzenia kręgowego-** powodować może dysfunkcję układu autonomicznego oraz zaburzać termoregulację w worku mosznowym
- **Zapalenia jader-** wirusem nagminnego zapalenia przyusznic
- U 40-70% pacjentów w wyniku zakażenia dochodzi do atrofii jąder, która jest spowodowana bezpośrednim oddziaływaniem wirusa na gonadę i niedokrwieniem w wyniku ucisku i obrzęku napiętej błony białawej
- Jeśli nie doszło do zaniku jader, ograniczenie płodności polegające na zmniejszeniu liczby plemników w nasieniu, obserwuje się u 15-20% mężczyzn

Niepłodność męska- jądrowa

- **Promieniowanie jonizujące**-dawka promieniowania powyżej 200 mGy może uszkodzić spermatogonia i spowodować wzrost stężeń FSH i LH
- Dawka 800 mGy – może wywołać oligozoospermie lub azoospermie
- Zastosowanie wyższych dawek prowadzi do uszkodzenia nabłonka plemnikotwórczego
- Czas powrotu parametrów nasienia do wartości prawidłowych może trwać kilka lat w zależności od czasu ekspozycji i pochłoniętej dawki

Niepłodność męska- jądrowa

- **Nowotwory jader-** leczenie – radioterapia i chemioterapia – mogą prowadzić do nieodwracalnych zmian w nabłonku plemnikotwórczym, powodując trwałą niepłodność

Niepłodność męska- pozajądrowa

Zaburzenia transportu nasienia, nieprawidłowa funkcja gruczołów dodatkowych oraz niemożność odbycia stosunku płciowego stanowią 10-20% przyczyn niepłodności męskiej

Niepłodność męska- pozajądrowa

Zaburzenia transportu nasienia

- **Stany zapalne najądrzy i nasieniowodów-** nabyta niedrożność dróg wyprowadzających nasienie jest najczęściej wynikiem powikłania stanów zapalnych
- Niedrożność spowodowana zakażeniem rzeżączką obejmuje ogon najądrza i początkowy odcinek nasieniowodu, a w przypadku zapalenia nieswoistego dotyczy głównie najądrzy
- Dominują infekcje spowodowane: *Escherichia coli*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* i *Mycoplasma hominis*
- Przyczyną niedrożności nasieniowodów mogą być powikłania po zabiegach chirurgicznych na powrózku nasiennym lub w jego otoczeniu

Niepłodność męska- pozajądrowa

- **Torbiele gruczołu krokowego i pęcherzyków nasiennych-** mogą uciskać przewód wytryskowy i być przyczyną całkowitej lub częściowej niedrożności
- **Obustronna agenezja nasieniowodów-** rozpoznaje się ją u 95% pacjentów z mukowiscydozą
- **Zespół nieruchomych rzęsek-** w zespole tym obserwuje się zaburzenia struktur witek plemników oraz rzęsek nabłonka układu oddechowego i rozrodczego
- Zaleganie wydzieliny w najądrzach powoduje czynnościową niedrożność
- Zespół ten jest dziedziczony w sposób autosomalny recesywny

Niepłodność męska- pozajądrowa

Zaburzenia gruczołów dodatkowych

- Zarówno ostry jak i przewlekły stan zapalny gruczołu krokowego oraz pęcherzyków nasiennych przyczyniają się do zmian biochemicznych w ich wydzielinie co wpływa na jakość nasienia
- W badaniu seminologicznym obserwuje się żółty odcień nasienia, podwyższone pH, zmniejszony odsetek plemników ruchliwych oraz zwiększoną liczbę leukocytów w nasieniu
- Nieprawidłowej funkcji sekrecyjnej gruczołów dodatkowych może towarzyszyć zmniejszona objętość ejakulatu, a w skrajnych przypadkach – jego zupełny brak

Niepłodność męska- pozajądrowa

Niezdolność do odbycia stosunku płciowego

- Czynniki ograniczające zdolność do odbycia stosunku związane są z :
 - Deformacjami anatomicznymi prącia
 - Zaburzeniami popędu seksualnego
 - Impotencją erekcyjną

Niepłodność męska- pozajądrowa

- **Stulejka**- zaburza prawidłowy wytrysk nasienia, które gromadzi się pod napletkiem
- **Wierzchniactwo i spodziectwo** uniemożliwia odbywanie „prawidłowych” stosunków płciowych, nasienie wypływa odpowiednio na przednią lub tylną ścianę pochwy, co powoduje jego wyciek
- **W chorobie Peyroniego** (plastyczne stwardnienie prącia) bliznowate stwardnienie w osłonce białawej, przegrodzie i ciałach jamistych powodują bolesne skrzywienie prącia podczas wzwodu

Niepłodność męska- pozajądrowa

- Zaburzenia popędu seksualnego w postaci oziębłości seksualnej przejawiają się niechęcią do odbywania kontaktów seksualnych, brakiem odpowiednich reakcji seksualnych w czasie kontaktu, a także brakiem orgazmu czy satysfakcji emocjonalnej
- Zaburzenia te mogą być następstwem nerwicowo uwarunkowanych niepowodzeń w życiu seksualnym a także objawem chorób psychicznych i organicznych
- Niezdolność do osiągnięcia i utrzymania wzwodu prącia jest głównym objawem u mężczyzn cierpiących na **impotencję erekcyjną**
- Zaburzenia erekcyjne mogą towarzyszyć chorobom przewlekłym, jak również są następstwem urazów prącia, uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego lub nadmiernego spożywania alkoholu

Niepłodność męska- pozajądrowa

- **Zaburzenia ejakulacji-** czynniki psychogenne, neurologiczne i pourazowe oraz nieprawidłowa funkcja wydzielnicza gruczołu krokowego i pęcherzyków nasiennych, niewydolność jądra lub jego stan zapalny mogą prowadzić do produkcji niewystarczającej objętości ejakulatu lub do jego całkowitego braku
- Wytrysk nasienia przed wprowadzeniem prącia do pochwy i związany z tym zanik wzwodu są przyczyną niemożności odbycia stosunku płciowego.
- Przyczyną przedwczesnego wytrysku jest najczęściej nadmierna pobudliwość seksualna

Niepłodność męska- pozajądrowa

- **Ejakulacja wsteczna** - jest zaburzeniem polegającym na przedostaniu się nasienia do pęcherza moczowego
- Niewydolny zwieracz wewnętrzny pęcherza moczowego nie kurczy się w czasie ejakulacji
- Głównymi przyczynami są :
 - Anomalie rozwojowo-anatomiczne
 - Uszkodzenie zwieracza po zabiegach neurologicznych
 - Neuropatia cukrzycowa
 - Urazy miednicy mniejszej
 - Stwardnienie rozsiane
 - Zmiany pozapalne oraz stosowanie niektórych leków

Metody wspomaganego rozrodu



Metody wspomaganego rozrodu- inseminacja

- **Inseminacja domaciczna-** jest najprostszą metodą wspomaganego rozrodu,
- Jej celem jest zwiększenie prawdopodobieństwa zajęcia w ciążę przez wzrost stężenia wyselekcjonowanych frakcji plemników w miejscu w którym w sposób fizjologiczny dochodzi do zapłodnienia
 - Skuteczność tej metody zależy od:
 - Przyczyn leczenia niepłodności
 - Wiek pacjentki
 - Sposobu preparatyki nasienia
 - Rodzaju zastosowanej stymulacji jajczkowania
 - Techniki i czasu wykonania IUI
 - Liczby przeprowadzonych inseminacji

Metody wspomaganego rozrodu - inseminacja

- Domaciczne podanie nasienia pozwala na pokonanie bariery śluzu szyjkowego oraz na bezpośrednie umieszczenie plemników w jamie macicy
- Wskazaniami do inseminacji są:
 - Anatomiczna lub czynnościowa niemożność odbywania stosunków płciowych
 - Czynniki szyjkowe niepłodności
 - Ograniczona zdolność zapładniająca nasienia
 - Endometrioza
 - Zmniejszona objętość nasienia
 - Ejakulacja wsteczna
 - Niepłodność idiopatyczna

Metody wspomaganego rozrodu - inseminacja

Warunkami niezbędnymi do przeprowadzenia inseminacji są:

- Drożność jajowodu po stronie jajnika z pęcherzykiem dominującym
- Prawidłowy stan bakteriologiczny pochwy i ejakulatu
- Parametry nasienia pozwalające na zakwalifikowanie do jego domacicznego podania

Metody wspomaganego rozrodu - inseminacja

- Rekomendowane minimum jakie powinno spełniać nasienie, zawiera się w granicach $0,8-10 \times 10^6$ liczby plemników z zachowaną ruchliwością po preparatyce
- Efektywność inseminacji zależy również od liczby pęcherzyków jajnikowych

Metody wspomaganego rozrodu - inseminacja

- Ze względu na konieczność dokładnego określenia czasu inseminacji oraz dobór odpowiedniego momentu prowokacji owulacji w cyklach stymulowanych, a także na ryzyko wystąpienia zespołu hiperstymulacji – powinny być wykonywane odpowiednie badania
- Optymalna wydaje się być kontrolna USG połączona z pomiarem stężenia estradiolu

Metody wspomaganego rozrodu- inseminacja

Inseminacja nasieniem dawcy- wskazania :

- Azoospermia
- Zagrożenie przeniesienia chorób genetycznych
- Nieudane próby zapłodnienia pozaustrojowego
- Kobiety samotne, lesbijki, pary transseksualne

Metody wspomaganego rozrodu - inseminacja

- W doborze dawcy bierze się pod uwagę:
 - Parametry spermiogramu
 - Wiek, ogólny stan zdrowia
 - Prawidłowy wynik kariotypu
 - Obecność i zdrowie potomstwa
 - Nosicielstwo w kierunku chorób przenoszonych drogą płciową i HIV
- Do inseminacji stosuje się wyłącznie nasienie wcześniej zamrożone, poddane 6-miesięcznej karencji
- Nasienie dobiera się pod względem grupy krwi pary

Metody wspomaganego rozrodu- zapłodnienie pozaustrojowe

- Pierwsze „dziecko z probówki”- **Luisa Brown**
- Wskazania do zapłodnienia pozaustrojowego:
 - Brak drożności lub nieoperacyjna niedrożność jajowodów
 - Nieprawidłowe nasienie
- Wskazania względne- inne czynniki etiologiczne niepłodności

Metody wspomaganego rozrodu - zapłodnienie pozaustrojowe

- Stymulację jajczkowania w programie IVF przeprowadza się najczęściej wg protokołów stymulacyjnych długich lub krótkich
- Po zakończonej stymulacji jajników, 34-38h po podaniu hCG, dochodzi do punkcji pęcherzyków jajnikowych
- Jej celem jest uzyskanie jak największej liczby dojrzałych komórek jajowych

Metody wspomaganego rozrodu - zapłodnienie pozaustrojowe

- Dojrzały pęcherzyk jajnikowy zawiera komórkę jajową w ostatnich stadiach jej dojrzewania
- Za pomocą technik wspomaganego rozrodu stwarza się wydajne i bezpieczne środowisko dla oocytu, od czasu jego pobrania z pęcherzyka jajnikowego, aż do zapłodnienia
- W wyniku zastosowania tych technik zostają również przygotowane optymalne warunki do rozwoju tworzących się w efekcie zapłodnienia zarodków
- Priorytetem jest jak najszybsza selekcja komórek jajowych z płynu pęcherzykowego, ocena ich dojrzałości i jakości oraz przygotowanie do zaplemnienia lub zapłodnienia techniką docytoplazmatycznego wstrzyknięcia plemnika (ICSI)

Metody wspomaganego rozrodu - zapłodnienie pozaustrojowe

- Płyn pęcherzykowy aspirowany jest z pęcherzyków podczas ich przezpochwowej punkcji
- W warunkach sterylności i stabilnej temperatury (37°C) z płynu selekcjonowane są oocyty
- Jednocześnie następuje ocena wieńca promienistego pod 200-krotnym powiększeniem z użyciem optycznych środków kontrastowych Hoffmana
- Oocyty zostają przeniesione do medium hodowlanego
- Pod 30-40-krotnym powiększeniem mikroskopu stereoskopowego ocenia się obecność pierwszego ciała kierunkowego, budowę cytoplazmy, grubość osłonki przejrzystej i grubość przestrzeni okołożółtkowej

Metody wspomaganego rozrodu- zapłodnienie pozaustrojowe

- Media stosowane do hodowli komórek powinny zapewnić:
 - Odpowiednie środowisko odżywcze
 - Stabilne i zbuforowane pH
 - Właściwą osmotyczność
- Zmieniające się w zależności od stanu dojrzałości oocytu i zarodka media stanowią mieszanę roztworów buforujących, albumin, laktozy, glukozy, składników mineralnych, mleczanów oraz antybiotyków

Metody wspomaganego rozrodu - zapłodnienie pozaustrojowe

- Inseminacja dojrzałych oocytów lub proces docytoplazmatycznego wstrzyknięcia plemnika następuje po 3-4h inkubacji w medium, w temp 37°C i przy 5% zawartości CO₂
- Jeżeli nasienie oceniane jest jako normospermia, to do inseminacji stosuje się 100 tys. plemników na 1 ml medium

Metody wspomaganego rozrodu - zapłodnienie pozaustrojowe

- Mimo że techniki zapłodnienia pozaustrojowego stwarzają dobre warunki do syngamii, to w przypadku silnie obniżonych parametrów nasienia często nie dochodzi do połączenia się gamet
- W celu podwyższenia odsetka uzyskiwanych zapłodnień stosuje się techniki manipulacyjne
- W 1992 r. do technik manipulacyjnych wprowadzono docytolazmatyczne wstrzyknięcie plemnika (ICSI)
- Dzięki tej technice pacjenci z krańcowo niską liczbą plemników mają szanse na efektywne, prowadzące do uzyskania zapłodnienia leczenie

Metody wspomaganego rozrodu - zapłodnienie pozaustrojowe

- Do wykonania techniki ICSI stosuje się mikroskopy odwrócone o powiększeniu 200-400-krotnym, z obiektywami powiększającymi 10-20-i 40-krotnie
- Dodatkowo mają podgrzewane blaty zdolne do utrzymania stałej temperatury
- System mechaniczny mocujący pipety pozwala na sterowanie nimi mikroruchami
- Plemniki selekcjonowane są pod 400-krotnym powiększeniem na podstawie ich budowy morfologicznej i ruchliwości
- Wyselekcjonowany plemnik jest unieruchamiany przez przyciśnięcie pipetą iniekcyjną jego wici do dna płytki

Metody wspomaganego rozrodu - zapłodnienie pozaustrojowe

- Tak unieruchomiony plemnik zostaje wciągnięty do pipety iniekcyjnej, której grubość niewiele przekracza średnicę poprzeczną główki plemnika
- Oocyt jest stabilizowany i przytrzymywany za pomocą drugiej pipety, która oparta o ściany osłonki przejrzystej delikatnym podciśnieniem utrzymuje jego pozycję w medium
- Pipeta iniekcyjna, przekłuwając osłonkę przejrzystą i oolemmę, pozwala na wstrzyknięcie plemnika do wnętrza cytoplazmy i tym samym na zapłodnienie komórki jajowej

Metody wspomaganego rozrodu - zapłodnienie pozaustrojowe



Metody wspomaganego rozrodu- zapłodnienie pozaustrojowe

- Jedynie dojrzała komórka jajowa może zostać zapłodniona
- Pierwszym możliwym do zaobserwowania objawem zaistniałego zapłodnienia jest pojawienie się dwóch przedjądrzy- męskiego i żeńskiego
- Jeśli rozwój przebiega prawidłowo to możemy
zaobserwować je 16-18 h po zapłodnieniu

W prawidłowej zygocie przedjądrza te pojawiają się równocześnie, są umieszczone w centrum cytoplazmy i cechują się równymi średnicami

Metody wspomaganego rozrodu - zapłodnienie pozaustrojowe

- Szanse na uzyskanie ciąży w wyniku leczenia metodą zapłodnienia pozaustrojowego rośnie wraz z liczbą zarodków przenoszonych do jamy macicy
- Rośnie jednak równolegle odsetek ciąż mnogich
- Wyzwaniem jakie stoi przed specjalistami z medycyny rozrodu jest uzyskanie zarodków o bardzo wysokiej jakości i o wysokim potencjale implantacyjnym

Metody wspomaganego rozrodu - zapłodnienie pozaustrojowe

- Pierwszym krokiem w kierunku uzyskania jak najlepszych zarodków było wydłużenie hodowli zarodków z 44 do 68 h
- Stwierdzono wyższy odsetek ciąż po transferze zarodków 8-blastomerowych z hodowli 3-dniowej w porównaniu z transferem zarodków 4-blastomerowych z hodowli 2-dniowej
- Wraz z wydłużeniem hodowli zarodków o kolejne dwa dni, aż do wystąpienia stadium blastocysty, odsetek implantacji i uzyskanych ciąż wzrósł przy ograniczeniu transferu do maksymalnie dwóch zarodków

Metody wspomaganego rozrodu - zapłodnienie pozaustrojowe

Ocena jakości zarodków

- Dąży się do rygorystycznego przestrzegania procedur selekcji i oceny jakości poszczególnych zarodków w taki sposób aby istniała duża szansa zagnieżdżenia się wybranego transferu zarodka
- Zarodek jest oceniany na drodze wieloetapowej obserwacji w trakcie prowadzenia hodowli

Metody wspomaganego rozrodu - zapłodnienie pozaustrojowe

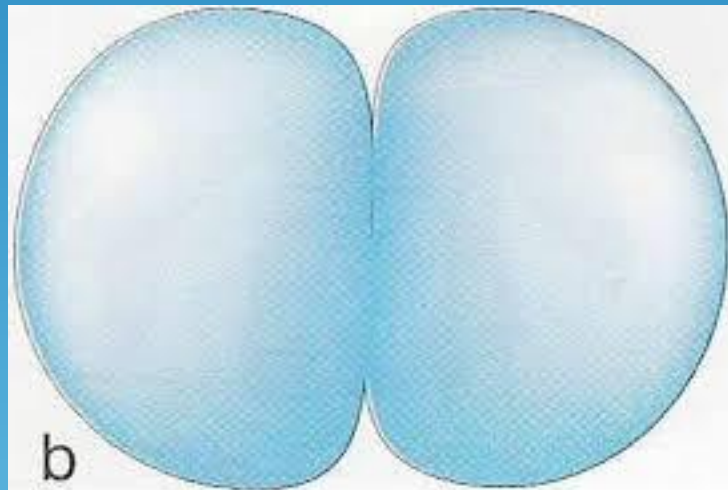
18-19 h po zaplemnieniu lub zapłodnieniu:

- Morfologia przedjądry
- Symetria ułożenia przedjądry względem ciałek kierunkowych
- Obecność parzystych jąder w przedjadrach
- Ułożenie ciałek kierunkowych

Metody wspomaganego rozrodu - zapłodnienie pozaustrojowe

25-26 h po inseminacji lub ICSI

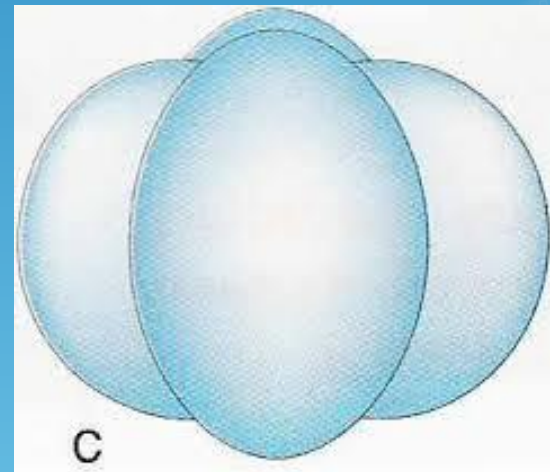
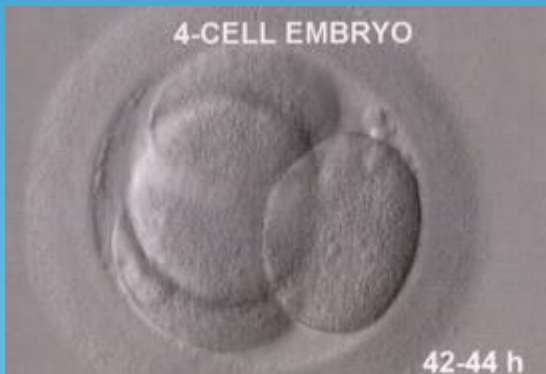
- Podział na dwa blastomery



Metody wspomaganego rozrodu - zapłodnienie pozaustrojowe

42-44h po inseminacji lub ICSI:

- Liczba blastomerów większa lub równa 4
- Fragmentacja mniejsza niż 15%
- Brak wielojądrzastych blastomerów



Metody wspomaganego rozrodu - zapłodnienie pozaustrojowe

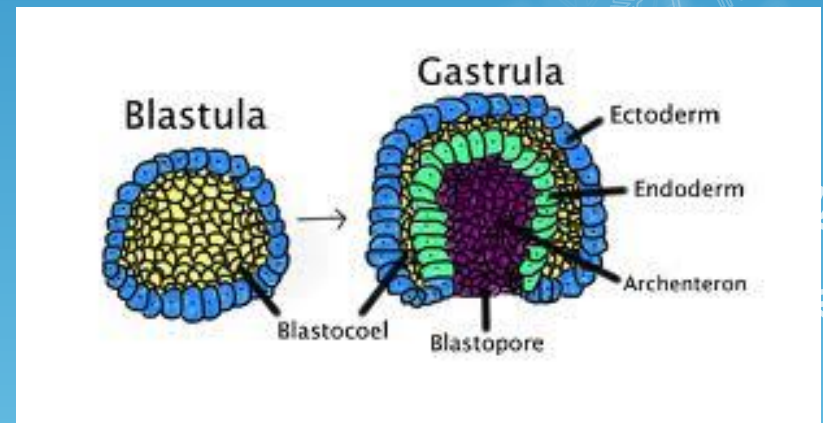
66-68 h po inseminacji lub ICSI

- Liczba blastomerów równa lub większa od 8
- Fragmentacja mniejsza niż 15%
- Brak wielojądrzastych blastomerów

Metody wspomaganego rozrodu - zapłodnienie pozaustrojowe

106-108 h po inseminacji lub ICSI

- Jama blastuli pełna
- Masa komórek wewnętrznych zwarta
- Komórki trofoektodermalne spójne



Metody wspomaganego rozrodu - zapłodnienie pozaustrojowe

- Strategia stopniowej oceny zarodków daje pewność wyselekcjonowania tych o najlepszej jakości i o największym potencjale implantacyjnym
- Pozwala to na uzyskanie wysokiego odsetka implantacji oraz zminimalizowanie występowania poronień



Metody wspomaganego rozrodu - zapłodnienie pozaustrojowe

Transfer zarodka

- Transferu do jamy macicy dokonuje się w 3 lub 5 dniu hodowli
- Do transferu wybiera się jeden lub dwa (rzadko trzy) najwyżej sklasyfikowane zarodki
- W medium hodowlanym zostają one przeniesione do specjalnych cewników a następnie wprowadzone do macicy



Metody wspomaganego rozrodu- zapłodnienie pozaustrojowe

- Ostatecznym celem transferu jest jego bezurazowe przeniesienie w okolice dna macicy, w miejsce gdzie zagnieżdżenie jest najbardziej prawdopodobne
- niezbędny jest próbny transfer podczas cyklu poprzedzającego IVF w celu odmierzenia głębokości jamy macicy i zbadania przebiegu kanału szyjki
- Podczas transferu należy zwrócić uwagę na śluz szyjkowy- który może zatkać czubek cewnika i zatrzymać bądź uszkodzić zarodki
- Śluz jest też źródłem zanieczyszczenia macicy i zarodków
- **Ważne**- należy wykonać płukanie szyjki przed transferem zarodków

Metody wspomaganego rozrodu - zapłodnienie pozaustrojowe

Powikłania w wyniku stosowania technik wspomaganego
rozrodu:

- Zespół hiperstymulacji jajników
- Ciąża wielopłodowa

Aktualne rekomendacje postępowania z parą niepłodną



Rekomendacje postępowania z parą niepłodną

Na całość procesu diagnostycznego składają się:

- Wywiad
- Badanie przedmiotowe
- Badanie nasienia
- Ocena owulacji i fazy lutealnej cyklu
- Ocena jajowodów i jamy macicy
- Badania w kierunku infekcji *Chlamydia trachomatis*

Obecność czynników predysponujących – nieregularne cykle, zapalenie miednicy mniejszej, wiek powyżej 35rż – upoważnia do wdrożenia wcześniejszej diagnostyki – ≤ 1 rok

Rekomendacje postępowania z parą niepłodną

Badanie nasienia

Parametry nasienia prawidłowego:

- Objętość $\geq 2\text{ml}$
- Czas upłynięcia $\leq 60\text{ min}$
- Koncentracja plemników $\geq 20\text{ mln /ml}$
- Całkowita liczba plemników $\geq 40\text{ mln/ejakulat}$
- Ruchliwość plemników $\geq 50\%$ ruchu typu A (postępowy szybki) i B (postępowy wolny) lub $\geq 25\%$ ruchu typu B
- Morfologia - 15% prawidłowych plemników
- Ilość żywych plemników $\geq 75\%$
- Liczba leukocytów $\leq 1\text{ mln/ml}$

Rekomendacje postępowania z parą niepłodną

Objętość ejakulatu	> 2,0 mL
Odczyn	zasadowy – pH 7,0–8,0
Koncentracja plemników	> 20 mln/mL
Całkowita liczba plemników	> 40 mln w ejakulacie
Ruchliwość plemników	50% z ruchem postępowym lub 25% ruchem progresywnym w czasie 60 min po ejakulacji
Budowa plemników	> 14% prawidłowych form wg restrykcyjnych kryteriów (Kruger, Menkfeld)
Żywotność	> 50% plemników
Leukocyty	< 1 mln/mL
Testy immunologiczne określające obecność przeciwciał przeciwplemni- kowych	Test IBT (Immunobead test) < 50% plemników opłaszczonych przeciwciałami Test MAR (Mixed Antiglobulin Reaction) < 50% plemników opłaszczonych przeciwciałami

Rekomendacje postępowania z parą niepłodną

Spełnione muszą być następujące warunki pobrania i transportu nasienia:

- Uzyskane drogą masturbacji nasienie musi być zdeponowane do jałowego pojemnika
- Badanie powinna poprzedzać 2-5 dniowa (ale nie dłuższa niż 7-dniowa) abstynencja seksualna
- Przeciwwskazane jest używanie lubrykantów i prezerwatywy
- Jeżeli część ejakulatu zostanie utracona, to badanie należy powtórzyć 2 dni później
- Materiał utrzymany w temperaturze ciała dostarczyć należy do laboratorium w czasie nie dłuższym niż 30 min

Rekomendacje postępowania z parą niepłodną

Ocena owulacji

- Ocena regularności cykli miesięczkowych
- Pomiary podstawowej temperatury ciała
- Ultrasonograficzne monitorowanie jajczkowania
- Oznaczenia profilu hormonalnego
- Oceny rezerwy jajnikowej (wiek kobiety, oznaczenia stężenia FSH I E2 w 3dniu cyklu, USG na początku fazy folikularnej)

Rekomendacje postępowania z parą niepłodną

Ocena fazy lutealnej

- Jednokrotne oznaczenie progesteronu (w środku fazy- stężenie wyższe od 10 ng/ml)
- Trzykrotne oznaczenia progesteronu (pomiędzy 5-9 dniem fazy, suma stężeń powinna być wyższa niż 30ng/ml)

Rekomendacje postępowania z parą nieplodną

Badanie w kierunku *Chlamydia trachomatis*

- Wszelkie zabiegi na macicy powinny zostać poprzedzone wykonaniem tego badania
- W przypadku braku możliwości – powinno się zastosować profilaktyczną antybiotykoterapię
- W sytuacji uzyskania wyniku dodatniego- należy leczeniu poddać pacjentkę i jej partnera

Rekomendacje postępowania z parą niepłodną

Ocena jajowodów:

- Histerosalpingografia –HSG- metoda przesiewowa
- Histerosalpingokontrastografia – HyCoSy
- Laparoscopia w połączeniu z chromoskopia
- Salpingoscopia

Ocena jamy macicy:

- HSG
- Ultrasonografia trójwymiarowa (USG 3D, 4D)
- Sonohisterografia trójwymiarowa
- Histeroscopia