

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja

a meddőségről: a kivizsgálásról és a kezelés általános lehetőségeiről

Készítette: a Szülészeti és Nőgyógyászati Szakmai Kollégium

I. Alapvető megfontolások

Definíció: egy év rendszeres, ovuláció idejére eső házasélet ellenére sikeres terhesség elmaradása. Meddőség a párok kb. 10-15%-át érinti. Az utóbbi évtizedekben folyamatosan nő a meddő párok száma, ami elsősorban a nők egyre idősebb korban történő gyermekvállalásának a rovására írható. A teherbeesés esélye a 30. életévtől folyamatosan esik; a harmincas évek végétől az esélyek romlása felgyorsul és 45 éves korban már csak minimális esélye van a sikeres terhességnek.

Meddőségi kivizsgálást egy év próbálkozás után (35 év felett 6 hónap próbálkozás után is elindítható) javasolunk. Miután a meddőség nem csak a nőt vagy a férfit érinti, hanem a párokat, ezért a kivizsgálás során mindkét partnert vizsgálni kell.

Ez a protokoll a meddőség megfelelő kivizsgálásához szükséges vizsgálatokat sorolja fel. A protokollal, olyan meddőséggel foglalkozó szakemberek munkáját szeretnénk segíteni, akik meddő párok kivizsgálásával/kezelésével foglalkoznak. Minimálisan a petefészkek működését, a spermiumtermelődést és az anatómiai viszonyokat (uterus, tubák) szükséges felmérni. Szükség szerint azonban további vizsgálatok is indokoltak lehetnek. Egy-egy célra többféle vizsgálat is alkalmas lehet. Ilyen esetben azt célszerű választani, amelyikkel a kezelőorvosnak a legtöbb tapasztalata van.

Végezetül a megfelelő kivizsgálást követően többféle kezelés is szóba jöhet. Ebben a protokollban ezeket felsorolásszerűen említjük meg.

Tartalom:

II. Diagnózis

Meddőségi kivizsgálás

1. konzultáció
2. fizikális vizsgálat
3. ovuláció igazolása
4. az ovárium funkcionális vizsgálata („ovarian reserve testing”)
5. egyéb hormon vizsgálatok
6. spermiumanalízis
7. tuba uterinák átjárhatósági vizsgálata
8. méhüreg alaki alkalmasságának vizsgálata
9. cervix vizsgálata
10. laparoscopia
11. immunológiai vizsgálatok
12. genetikai vizsgálat

III. Kezelés

Meddőség kezelésének általános lehetőségei

II. Diagnózis

II. Meddőségi kivizsgálás (a meddőség általános kivizsgálása során használt vizsgálatok, beavatkozások):

1. Konzultáció, fontosabb szempontok:

- meddőség tartama, korábbi kivizsgálás, kezelés részletei
- szülészeti kórelőzmény (terhességek száma, fogamzás módja, terhesség alatti komplikációk, szülés módja, szülés utáni komplikációk)
- menstruáció jellege (menarche ideje, ciklusok rendszeressége, menstruáció időtartama, lefolyása, utolsó menstruáció ideje)
- korábbi fogamzásgátlás módja, annak esetleges mellékhatásai, szövődményei
- korábbi nőgyógyászati betegségek és azok ellátása (kismencedeai gyulladás, nemi úton terjedő infekció, ovárium cista, endometriózis, myoma, rendellenes cytológia)
- korábbi műtétek
- belgyógyászati betegségek, különös tekintettel a teherbeesést befolyásoló, vagy terhesség alatt komplikációt okozó problémákra (pl.: hipertenzió, diabétesz, lupus, stb.)
- gyógyszerek szedése, gyógyszer allergia
- élvezeti szerek használata
- familiárisan előforduló problémák (genetikai betegség, rákos megbetegedés, belgyógyászati betegségek)

2. Fizikális vizsgálat:

- testsúly, testmagasság rögzítése
- általános habitus, endokrinológiai problémára utaló fizikális jegyek
- emlő vizsgálat (indokolt esetben pl.: panasz, galactorrhoea)
- külső genitáliák vizsgálata
- bimanuális vizsgálat

3. Ovuláció igazolása (Level II-2):

- luteális fázisban mért szérumban progeszteron szint, mely legalább a 3 ng/ml-t eléri
- alaphőmérséklet mérése során nyert bifázisos görbe ovulációra utal
- pozitív vizelet LH teszt
- egy cikluson belüli többszöri ultrahang vizsgálat, melynek során tüszőnövekedés majd annak az ovulációkor történő összeesése, és szabad hasúri folyadék megjelenése dokumentálható
- endometrium biopszia, mely az ovulációt követő jellegzetes szekréciós változásokat mutatja

4. Az ovárium funkcionális vizsgálata („ovarian reserve testing”) (Level II-2):

- legszélesebb körben a ciklus eleji (2-4 nap) szérumban follikululus stimuláló hormon (FSH) és ösztradiol meghatározás használatos
- ezen kívül szóba jöhet: clomiphene citrát (CC) challenge teszt, ciklus eleji inhibin B meghatározás, gonadotropin releasing hormon (GnRH) teszt, ciklus eleji antrális tüszőszám vizsgálata, ciklus eleji anti-müllerian hormon szint meghatározás

5. Egyéb hormon vizsgálatok: oligo-, anovuláció esetén, ill. klinikailag indokolt esetben válhatnak szükségessé. Ilyenkor szóba jöhet: prolaktin (PRL), thyreoidea stimuláló hormon (TSH), tesztoszteron, DHEAS, 17-OH progeszteron, cortisol meghatározás, ill. hypophysis elégtelenség esetén működésének dinamikus vizsgálata (GnRH stimulációs teszt, TRH stimulációs teszt, inzulin tolerancia teszt, stb.).

6. Spermiumanalízis: 2-5 nap karenciát követően, maszturbáció útján nyert ondó minőségi és mennyiségi vizsgálata. A WHO kritériumok szerint az alábbi paraméterek tekinthetők normálisnak:

- volumen: 2-5 ml
- pH: 7.0-7.8
- spermiumszám: > 20 millió/ml
- spermium motilitás: > 50% célirányos motilitás, vagy > 25% gyors célirányos motilitás
- spermium morfológia: > 30% szabályos alak (> 14% Kruger kritériumok)
- oligozoo-asthenozoo-teratozoospermia (OAT) esetén szóba jöhetnek: ondóváladék tenyésztés, ondó kémiai vizsgálata, hormon meghatározás (FSH, LH, tesztoszteron, PRL), andrológiai konzultáció, herék ultrahangos vizsgálata. Súlyos OAT esetén genetikai vizsgálatok elvégzése indokolt (karyotípus meghatározás javasolt 5 millió/ml alatt, Y kromoszóma mikrodéléción vizsgálata javasolt 1 millió/ml alatt), míg ductus deferens kétoldali congenitális hiánya (CABVD) esetén cisztikus fibrózis gén mutációk vizsgálata

7. Tuba uterinák átjárhatósági vizsgálata (Level II-III):

- hysterosalpingographia (HSG)
- ultrahangos kontrasztanyag vizsgálat (Echovist)
- chromopertubatió laparoscopia során
- transvaginalis hydrolaparoscopia, chromopertubatióval

8. Méhüreg alakjainak vizsgálata (Level II-1):

- hysteroscopia
- HSG
- Echovist
- sonohysterográfia
- MRI (elsősorban az uterus fejlődési rendellenességeinek vizsgálatában segíthet)
- ultrahang (főleg 3-D UH)
- curettage

9. Cervix vizsgálata:

- a cervix inspekcója kapcsán annak pozícióját figyeljük meg, ill. kóros hámelváltozás, vagy gyulladásra utaló jelek válhatnak nyilvánvalóvá
- postcoitalis vizsgálat: a cervixnyák mennyiségi, minőségi vizsgálatát teszi lehetővé, és a spermium-cervixnyák interakcióját lehet felmérni. Mivel a vizsgálat kivitelezése nehézkes, kiértékelése szubjektív, a postcoitalis vizsgálat eredménye nem korrelál jól a teherbeesés valószínűségével és a vizsgálat legtöbbször nem befolyásolja a választott

kezelést (mind a cervix eredetű, mind az ismeretlen eredetű meddőség optimális kezelése az ovuláció indukció intrauterin inszeminációval kombinálva) ezért elvégzésére csak ritkán van szükség

10. laparoscopia, hasüreg, peritoneum vizsgálata:

- a peritoneum vizsgálata nem szükséges rutin jelleggel a meddőség megfelelő kivizsgálásához (Level III). Amennyiben endometriózis komoly gyanúja felmerül, vagy több sikertelen próbálkozás után ilyen irányú információt keres a kezelőorvos laparoscopia elvégezhető. A korai stádiumú endometriózis műtéti kezelése emeli a teherbeesés esélyét. (Level I) Nagyobb endometriómák eltávolítása asszisztált reprodukciós beavatkozás előtt szóba jöhet, de a műtét ovárium funkcióját károsan befolyásoló hatása miatt egyénileg mérlegelendő. (Level II-2)
- polycystás ovárium szindrómában az ováriumok laparoscopos elektorkoagulációja csak abban az esetben javasolt, amennyiben az egyéb rendelkezésre álló módszerek egyike sem volt alkalmas az ovárium funkció visszaállítására (életmód változtatás, CC, gonadotropin, inzulin szenzitizáló szerek, aromatáz gátlók) (Level I)
- diagnosztikus laparoscopia segítheti az uterus fejlődési rendellenességeinek pontos diagnózisát
- laparoscopia biztonságosabbá teheti az operatív hysteroscopos beavatkozásokat
- laparoscopos adheziolízis és tubaplasztika sikeresen kezelheti a petevezető és peritoneális eredetű meddőséget
- laparoscopia a kürtök átjárhatóságának diagnosztikájában kap fontos szerepet

11. Immunológiai vizsgálatok:

- rutin meddőségi kivizsgálásban nem jönnek szóba (Level III)
- habituális vetélés esetén antifoszfolipid antitestek vizsgálata, ill. thrombophilia irányában a vizsgálatok elvégzése indokolt (Level I)
- immunológiai vizsgálatok (lymphocyta altípusok vizsgálata, cytokinek meghatározása, ill. egyéb növekedési faktorok vizsgálata) csak klinikai kísérletek részeként javasoltak. Ezek pontos szerepe a meddőségben egyelőre nem ismert. Jelenleg olyan immunológiai kezelés, mely bizonyítottan javítja a meddőségi terápia kimenetelét nincs (Level III)
- pajzsmirigyellenes antitestek vizsgálata hypo-, ill hyperthyreosis esetén javasolt
- ováriumellenes antitestek a korai petefészek elégtelenség („premature ovarian failure”, POF) kialakulásában játszhatnak szerepet. Kimutatásuk nem befolyásolja a POF-fal kapcsolatos meddőség ellátását
- egyéb autoantitestek (pl.: anti-nukleáris antitest) kimutatása nem befolyásolja a meddőségi kezelés lefolyását, ezért ilyen irányú vizsgálat elvégzése nem indokolt

12. Genetikai vizsgálat

- amennyiben a kórtörténetben habituális vetélés szerepel, karyotípus meghatározás a pár mindkét tagjánál indokolt (Level II-2/3)
- amennyiben a kórtörténetben, a családban halmozottan előforduló genetikai rendellenesség szerepel, ill. korábbi terhességben súlyos fejlődési rendellenesség volt, karyotípus meghatározás és genetikussal konzultáció szintén szóba jön
- több sikertelen ART beavatkozás után karyotípus vizsgálat elvégzése mérlegelendő (Level II-3)
- súlyos férfi eredetű meddőség esetén, a korábban említett (I/6) genetikai vizsgálatok elvégzése javasolt

III. Kezelés

A meddőség kezelésének általános lehetőségei

A megfelelő kivizsgálás után törekedni kell arra, hogy a pár számára a lehető legegyszerűbb, eredményre vezető és testre szabott terápiás módot válasszuk meg. Alapvetően in vivo és in vitro lehetőségek jönnek szóba. Az in vivo kezelésekből közös, hogy a terhesség létrejöttét segítik, de a fertilizáció és korai embrió fejlődés spontán, a tubában következik be.

In vivo lehetőségek:

1. Tanácsadás (pl. ovulációs teszt használata, házaseset megfelelő időzítése)
2. Életmódbeli változtatások (pl. fogyás túlsúly esetén)
3. Gyógyszeres kezelés
 - gyulladáscsökkentő kezelés
 - endokrin problémák gyógyszeres ellátása (pl.: hyperprolactinaemia)
 - spermium termelés gyógyszeres serkentése
 - tüszőérés gyógyszeres stimulációja
4. Inszemináció
5. Műtéti rekonstrukció (pl.: tuba plasztika, fejlődési rendellenességek korrekciója, vas deferens anasztomózis, stb)
6. Endometriózis kezelése
7. A fenti kezelések kombinációja.

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

VI. Irodalomjegyzék

Az irodalmi jegyzékben szereplő cikkek evidencia szintjének besorolása az ACOG 2005-os Compendium 276-278. oldalán leírtaknak megfelelően történt.

Level I.: randomizált kontrollált tanulmány

Level II-1.: randomizált nem kontrollált tanulmány

Level II-2.: eset-kontrollált, kohort tanulmányok (obszervációs tanulmány)

Level II-3.: cross sectional tanulmány, nem kontrollált - nem randomizált tanulmány

Level III.: esetleírás, esetsorozat, szakértői vélemény

Azokban az esetekben, amikor meta-analízisről, összefoglaló cikkről vagy tudományos társaságok álláspontjáról van szó vagy Level I. vagy Level III.-as besorolás történt. Amennyiben a cikk többnyire randomizált tanulmányokra épül akkor I-es, ha nem akkor III-as besorolást kapott.

Irodalom:

1. Stovall DW, Toma SK, Hammond MG, Talbert LM. The effect of age on female fecundity. *Obstet Gynecol.* 1991;77:33-6. (Level II-2)
2. Schwartz D, Mayaux MJ. Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. *Federation CECOS. N Engl J Med.* 1982;306:404-6. (Level II-2)
3. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Clinical Guideline no 4. The management of infertility in tertiary care BJU International 2001;87:213-217. (Level I)
4. Kligman I, Rosenwaks Z. Differentiating clinical profiles: predicting good responders, poor responders, and hyperresponders. *Fertil Steril.* 2001;76:1185-90. (Level II-2)
5. Navot D., Rosenwaks Z, Margalioth EJ. Prognostic assessment of female fecundity. *Lancet* 1987;2:645-647.(Level II-2)
6. The ESHRE Capri Workshop Male Infertility Update *Hum Reprod* 1998;13:2025-2032. (Level III)
7. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervix mucous interaction. WHO, Cambridge, University Press, 4th edition, 1999. (Level III.)
8. Guzik DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Steinkampf MP, Hill JA, Mastroianni L, Buster JE, Nakajima ST, Vogel DL, Canfield RE. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. *N Engl J Med.* 1999;340:177-83. (Level I)
9. Marcoux S, Maheux R, Berube S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *N Engl J Med.* 1997;337:217-22. (Level I)
10. Baramki TA. Hysterosalpingography. *Fertil Steril.* 2005;83:1595-606. (Level III)
11. Alatas C, Aksoy E, Akarsu C, Yakin K, Aksoy S, Hayran M. Evaluation of intrauterine abnormalities in infertile patients by sonohysterography *Hum Reprod.* 1997;12:487-90. (Level II-1)
12. Ragni G, Diaferia D, Vegetti W, Colombo M, Arnoldi M, Crosignani PG. Effectiveness of sonohysterography in infertile patient work-up: a comparison with transvaginal ultrasonography and hysteroscopy. *Gynecol Obstet Invest.* 2005;59:184-8. (Level II-1)
13. ASRM A Practice Committee Report Antiphospholipid antibodies do not affect IVF success October 1999. (Level I)
14. Immunological testing and interventions for recurrent reproductive failure Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Scientific Advisory Committee Opinion Paper 5 October 2003. (Level III)
15. Raziel A, Friedler S, Schachter M, Kasterstein E, Strassburger D, Ron-El R. Increased frequency of female partner chromosomal abnormalities in patients with high-order implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2002;78:515-9. (Level II-3)
16. Surrey ES, Schoolcraft WB Evaluating strategies for improving ovarian response of the poor responder undergoing assisted reproductive techniques *Fertil Steril* 2000;73:667-676 . (Level I)

A szakmai protokoll érvényessége: 2009. december 31.