

Uspeh u lečenju infertiliteta poznatog uzroka

Nedzib Numanović¹, Šefcet Hajrović², Šefadil Spahić³, Muamer Suljić⁴, Ibrahim Preljević⁵, Ajiša Hajrović¹

¹ Opšta bolnica Novi Pazar, Ginekološko akušersko odeljenje

² Opšta bolnica Novi Pazar, Hirurško odeljenje

³ Opšta bolnica Novi Pazar, higijensko epidemiološka služba

⁴ Opšta bolnica Novi Pazar, Interno odeljenje odeljenje

⁵ Opšta bolnica Novi Pazar, služba za patologiju i sudsku medicinu

Apstrakt

Cilj rada je da pokažemo metode dijagnostike, terapiju i uspešnost lečenja infertiliteta u manjim sredinama. Retrospektivnom studijom analizirali smo dijagnostiku, terapiju i uspešnost lečenja infertiliteta u periodu od 2002-2006. godine. Pratili smo kupno 94 para sa problemom infertiliteta. Kod 30 parova problem dijagnostike i lečenja infertiliteta nije ozbiljno shvaćen, tako da su u startu bili osuđeni na neuspeh. Preostala 64 para su aktivno učestvovala u dijagnostici i lečenju tako da je studija zasnovana na njima. Analizirajući anovulaciju, odnosno stimulaciju ovulacije, kod 64 pacijentkine pratili smo: uspešnost stimulacije ovulacije, trudnoće i njihov ishod, nadzor ovulacije folikulometrijom i određivanjem progesterona 20 dc, komplikacije - hiperstimulirajući ovarijalni sindrom, prosečnu starost pacijentkinja, vrstu i trajanje infertiliteta, dužinu stimulacije, prisustvo bakterija u cervikalnom kanalu, nalaz HSG, hormonski status, ishod urađenih laparoskopija, spermogram muževa i mesto lečenja infertiliteta. Uzroci steriliteta kod ispitivanih pacijentkinja su poremećaji ovulacije, oštećenje jajovoda, bakterije u cervikalnom brisu, muški faktor, godine starosti. Poremećaji ovulacije su uzroci infertiliteta u oko 30-40% slučajeva. Stimulacijom ovulacije kod 73% pacijentkinja je došlo do trudnoće a kod 62% pacijentkinja je trudnoća završena uspešno.

Ključne reči: neplodnost, infertilitet, ovulacija, trudnoća.

Success in the treatment of known cause infertility

Nedzib Numanovic¹, Šefcet Hajrović², Šefadil Spahić³, Muamer Suljić⁴, Ibrahim Preljević⁵, Ajiša Hajrović¹

¹ General Hospital Novi Pazar, Department of Gynaecology & Obstetrics

² General Hospital Novi Pazar, Department of Surgery

³ General Hospital Novi Pazar, Department of Hygiene and Epidemiology

⁴ General Hospital Novi Pazar, Department of Internal Medicine

⁵ General Hospital Novi Pazar, Department of Pathology and Forensic medicine

Abstract

The aim of study is to demonstrate methods of diagnosis, therapy and successful treatment of infertility in smaller communities. With this retrospective study we have analyzed the diagnosis, therapy and successful treatment of infertility in the period from year 2002-2006. We've been following the purchase 94 pairs of the problem of infertility. In 30 pairs problem of diagnosis and treatment of infertility wasn't taken seriously, so the treatment was doomed to failure from the start. The study is based on remaining 64 pairs. Analyzing anovulation, e.g. ovulation stimulus we followed in 64 patients: success of ovulating stimulus, pregnancy and its outcome, control of ovulation by foliculometry, determining the level of progesterone on 20 dc, complications – hyper stimulating ovarian syndrome, the average age of the patient, the type and duration of infertility, duration of stimulation, the presence of bacteria in the cervical canal, HSG finding, hormonal status, the outcome of performed laparoscopy, husband's sperm count and infertility treatment site. The infertility causes in examined patients were ovulation disorders, fallopian tubes damage, bacteria in the cervical swab, male factor, and age. Ovulation disorders are the causes of infertility in 30-40% of cases. By stimulating ovulation in 73% of patients pregnancy occurred, and in 62% of patients pregnancy was successfully completed the, the birth of the long-awaited baby.

Ključne reči: infertility, infertility, ovulation, pregnancy.

Uvod

Neplodnost je duboko krizna situacija koja zahvata svaki aspekt života bračnog para, njihov međusobni odnos, osećanja svakog od njih, njihove stavove o budućnosti, odnose sa roditeljima, prijateljima i kolegama. Pod infertilitetom podrazumevamo nemogućnost začeća ili iznošenja trudnoće do termina, nakon godinu dana regularnih odnosa bez primene zaštitnih sredstava^{1,2}.

Problem infertiliteta je veoma kompleksan i obuhvata mnoštvo uzroka. Uzroci infertiliteta u 40 % slučajeva su od strane žene (poremećaji ovulacije, oštećenje jajovoda, endometrioza, cervikalni faktor, godine starosti)^{2,3,4,5}, 40% od strane muškarca (neadekvatan broj spermatozoida, oblik, veličina ili pokretljivost, varikokele, povrede testisa, hormonski poremećaji, hronična oboljenja), 10 % uzroka je vezano za oba partnera dok se za 10 % ne može utvrditi uzrok. Po SZO 8-10% parova ima problem infertiliteta, što znači svaki 10 bračni par, ili 50-80 miliona ljudi. Većina bračnih parova veruje da su fertilni i da mogu postići trudnoću kad požele^{6,7}.

Nakon nekoliko meseci ili godina, saznanje da njihov san o roditeljstvu ne može biti ispunjen, dovodi do šoka i zaprepašćenja. Zbog takvog saznanja dijagnostika i terapija infertiliteta imaju ogromnu odgovornost kako prema bračno paru, koji želi potomstvo po svaku cenu, tako i prema društvenoj zajednici koja se svim sredstvima bori za povećanje rađanja, odnosno protiv „bele kuge“ koja je sve prisutnija. Sigurno je veliko zadovoljstvo dovesti jedan bračni par do potomstva posle više godina iščekivanja i lečenja infertiliteta.

Cilj rada je da pokažemo metode dijagnostike, terapiju kao i uspešnost lečenja infertiliteta u manjim sredinama.

Materijal i metode

Retrospektivnom studijom analizirali smo dijagnostiku, terapiju i uspešnost lečenja infertiliteta u periodu od 2002-2006. godine. Pratili smo ukupno 94 para sa problemom infertiliteta. Kod 30 parova problem dijagnostike i lečenja infertiliteta nije ozbiljno shvaćen, tako da su u startu bili osuđeni na neuspeh. Preostala 64 para su aktivno učestvovala u dijagnostici i lečenju tako da je studija zasnovana na njima. Poliklinika „Prima Medica“ iz Novog Pazara analizirala je uzroke infertiliteta (anovulacija, prisustvo bakterija, HSG nalaz, laparoskopija, nalaz spermograma, godine starosti) i uspešnost primenjene terapije. U cilju dijagnostike koristili smo ultrazvučni aparat, laboratorijske analize, rendgen dijagnostiku (HSG), laparoskopiju.

Rezultati

Analizirajući anovulaciju, odnosno stimulaciju ovulacije, kod 64 pacijentkine pratili smo: uspešnost stimulacije ovulacije, trudnoće i njihov ishod, nadzor ovulacije folikulometrijom i određivanjem progesterona 20 dc, komplikacije-hiperstimulirajući ovarijalni sindrom, prosečnu starost pacijentkinja, vrstu i trajanje infertiliteta, dužinu stimulacije, prisustvo bakterija u cervikalnom kanalu, nalaz HSG, hormonski status, ishod urađenih laparoskopija, spermogram muževa i mesto lečenja infertiliteta.

U manjim sredinama, pre svega zbog mogućih komplikacija stimulacija ovulacije ide sa klomifenom tbl. od 50 mg po ustaljenom protokolu, nekada kombinacijom klomifena i gonadotropina i veoma retko samo gonadotropinima (Tab. 1).

Induktor ovulacije	Protokol stimulacije	Broj pacijentkinja	%
Klomifen tbl 50 mg (CC)	1. 1x1 tbl. 5-9 dc 2. 2x1 tbl. 5-9 dc 3. 2x2 tbl. 5-9 dc 4. 2x1 tbl. 2-6 dc	9 46 / 60 3 2	94
Klomifen tbl.+Gonadotropin (CC + HMG) tbl.50 mg + Merional amp.75 ij	2x1 tbl 2-6 dc 2 amp. dnevno 7 i 8 dc	2	3
Gonadotropini (HMG) Merional amp 75 ij	3 amp 2 i 3 dc 2 amp 4,5,6,7 i 8 dc	2	3

Tabela 1. Stimulacija ovulacije

Iz tabele 1. se vidi da je kod najvećeg broja pacijentkinja, njih 60 ili 94 % ovulacija stimulirana klomifenom, kod 3% kombinacijom klomifena i gonadotropina i kod 3% samo gonadotropinima.

Tokom petogodišnjeg perioda analizirali smo ishod stimulacija ovulacije, broj trudnoća i ishod takvih trudnoća (Tab. 2).

Protokol stimulacije	HCG (Pregnyil 10000ij)		Broj pacijenata	Broj/Broj neusp. trudnoća		Ishod trudnoća		
	+	-				Br.por.	Missed	Ab spon.
Klomifen tbl 50 mg	29	31	60	46	14	40	5	2
Klomifen + HMG tbl 50 mg + 75ij	2	/	2	/	2			
HMG Merional 75 ij	2	/	2	1	1			
Ukupno	33	31	64	47	17			
%	52	48	100	73	% 27	62	8	3

Tabela 2. Uspešnost stimulacije ovulacije, broj trudnoća i njihov ishod

Posmatrajući tabelu broj 2 zapažamo da od 64 pacijentkinje kod 46 ili 73% je došlo do trudnoće posle stimulacije ovulacije, kod 40 pacijentkinja ili 62% trudnoća je završena uspešno, rađanjem dugo očekivane bebe, kod 5 pacijentkinja ili 8% je, nažalost trudnoća završene missedom i kod 2 ili 3% spontanim pobačajem.

Tokom stimulacije ovulacije neophodno je pratiti rast flikula ultrazvukom-folikulometrija, potvrditi ovulaciju-određivanjem nivoa progesterona u serumu 20 dc kao i dijagnostikovati komplikacije-hiperstimulirajući sindrom (Tab. 3).

Nadzor ovulacije:	folikulometrija:	1. ovulacija	50 pac.	78%
		2. anovulacija	14 pac.	22%
Potvrda ovulacije:	određivanje	1. ovulacija	49 pac	77%
	progesterona 20 dc :	2. anovulacija	25 pac.	23%
Komplikacija		1. laki oblik	5 pac.	8%
Hiperstimulirajući ovarijani sindrom:		2. srednje teški oblik	/	
		3. teši oblik	/	

Ultrazvučno prateći rast folikula (folikulometrija) ovulacija je postignuta kod 78% pacijentkinja što je potvrđeno određivanjem nivoa progesterona u serumu 20 dc. Hiperstimulirajući ovarijani sindrom se javio kao komplikacija kod 5 pacijentkinja ili 8 % i to kao laki oblik koji nije zahtevao nikakav tretman.

Prateći uspešnost stimulacije ovulacije pratili smo i osnovne karakteristike ispitivanih pacijentkinja kao što su prosečna životna dob, vrsta i trajanje infertiliteta i dužina stimulacije (Tab. 4).

Prosečna starost pacijentkinja	27 god. (18-41)			
Vrsta infertiliteta	Primarni	40 pac	63%	
	Sekundarni	24 pac	37%	
Trajanje infertiliteta	Grupe:	1. 1-3 god.	41 pac	64%
		2. 4-6 god.	13 pac	20%
		3. 7-10.god.	6 pac	9%
		4. preko 10 god.	4 pac	7%
	Prosečno trajanje infertiliteta je 4 godine.			
Dužina stimulacije	1. Kontinuirano (3-6 mes.)	23 pac	36%	
	2. Sa prekidima	41 pac	64%	

Tabela 4. Prosečna starost, vrsta i trajanje infertiliteta i dužina stimulacije.

Prosečna starost stimulisanih pacijentkinja je 27 godina, stim što je najmlađa imala 18 a najstarija 41 godinu. Primarni infertilitet je bio prisutan kod 40 pacijentkinja ili 63%, a sekundarni kod 34, odnosno 37 %. Prosečno trajanje infertiliteta je 4 godine. Najveći broj pacijentkinja leči infertilitet od 1-3 godine, njih 41 ili 64%, a najmanji broj više od 10 godina, njih 4 ili 7%. Posmatrajući dužinu stimulacije treba istaći da je kod 36% pacijentkinja stimulacija bila kontinuirana(3-6 meseci), dok je preostalih 64% pacijentkinja pravilo prekide.

Kod izvesnog broja pacijentkinja, gde nam je bilo potrebno, obradili smo i prisustvo ili odsustvo bakterija u cervikalnom brisu, HSG nalaz i hormonski status (Tab. 5).

Cervikalni bris:				
1. Izolovane bakterije: 51 pac. 80%		- chlamidia trachomatis	28 pac.	55%
		- mycoplasma hominis	17 pac.	33%
		- ureaplasma urealitika	4 pac.	9%
		- chlamidia+mycoplasma	2 pac.	2%
2. odsutne bakterije : 13 pac. 20%				
HSG:				
1. Urađen : 17 pac. 27%		- perisalpingitis	10 pac.	59%
		- perisal.+obtur.tube jedn.	5 pac.	29%
		- obtur.tube bil.	1 pac.	1%
		- perisal.+hydrosalpinx jed.	1 pac.	1%
2. Nije urađen : 47 pac. 73%				
Hormonski status:				
1. Urađen : 19 pac. 30%				
2. Nije urađen : 45 pac. 70%				

Tabela 5. Prisustvo bakterija, nalaz HSG, hormonski status

Kod većine pacijentkinja, njih 51 ili 80% izolovana je neka od bakterija: chlamidia kod 55%, mycoplasma kod 33%, ureaplasma kod 9% i u 1% pacijentkinja istovremeno i chlamidia i mycoplasma. HSG je urađen kod 27% pacijentkinja, kod kojih je dijagnostikovano perisalpingitis, jednostrani ili obostrani u 59% pacijentkinja, dok je obturacija tube, jednostrana ili obostrana prisutna kod 30% pacijentkinja. Hormonski status je urađen kod 19 pacijentkinja ili 30%. Uzrok malog broja urađenih HSG nalaza i hormonskog statusa leži, sa jedne strane u rešavanju problema infertiliteta i sa druge strane u bolnosti intervencije.

Analizirali smo i pacijentkinje kod kojih je rađena laparoskopija, spermogram muža i mesto lečenja infertiliteta (Tab 6).

1. Urađena:	GAK NF BGD :	6 pac. – trudnoća:		
		2 pac. :-endometrioza		9%
		-cystectomy		
Laparoskopija:	2. Predložena:	6 pac.		9%
	3. Nije predložena	52 pac.		82%
1. Urađen : 44 muža 69% :				
		- normospermija:	28m	65%
		- oligospermia:	3	7%
		- asthenospermia:	2	4%
Spermogram:		- oligoasthenosper.:	9	20%
		- azospermia:	2	4%
2. Nije urađen : 20 muševa 31%				

	1.Lokalno:	64 pac.
	2.Regionalno:	4 pac.
Mesto lečenja:	3. Klinika Bgd:	10 pac.
	4. Inostranstvo:	2 pac.

Tabela 6. Laparoskopija, spermogram i mesto lečenja infertiliteta

U cilju lečenja infertiliteta kod 6 pacijentinja je urađena laparoskopija na GAK Narodni Front Beogradu. Kod 2 pacijentkinje ili 33,3% je stimulacijom ovulacije, nakon lečenja endometrioze i ovarijalne ciste došlo do trudnoće. Kod 6 pacijentkinja je predložena laparoskopija, dok kod preostale 52 ili 82% nije predložena. Pratili smo spermogram muževa pacijentkinja kojima je stimulirana ovulaciju. Kod 44 muža ili 69% je urađen spermogram. Normospermija je dijagnostikovana kod 28 ili 65% muževa, dok je spermogram bio patološki kod 16 ili 35% muževa. Spermogram nije urađen kod 31% muževa. Pacijentkinje, njih 64 sa problemom infertiliteta su lečene na lokalnom nivou. Jedan broj pacijentkinja je lečen na regionalnom nivou-4, na Klinici 2 i u inostranstvu 2.

Diskusija

O infertilitetu govorimo ukoliko posle godinu dana zajedničkog života, koji podrazumeva regularne seksualne odnose, ne dođe do željene trudnoće. S toga je potrebno da se bračni par zbog problema infertiliteta obrati ginekologu, koji se posebno bavi ovom problematikom, već nakon prve godine zajedničkog života. Incidenca pojave infertiliteta je različita u različitim krajevima sveta i kreće su u opsegu od 10 – 15%. Od toga 95% adekvatno lečenih parova ostvari potomstvo ali 5% parova ostaje do kraja života lišena željenog potomstva uprkos upornom i doslednom lečenju.

Stimulacija ovulacije, ili indukcija ovulacije je postupak kod kojeg pacijentica uzima određene lekove koji će dovesti do ovulacije jednog ili više folikula, zavisno što se u tom ciklusu planira. U prirodnom ciklusu žene normalno se proizvede jedan folikul, ali određeni broj žena ovulira retko (cikluse u kojima ne dolazi do ovulacije nazivamo anovulacijskim ciklusima) pa je njima problem doći i do tog jednog folikula. Velikom broju pacijentkinja sa poremećajima ovulacije indukciju ovulacije može postići nadležni lekar, odnosno primarni ginekolog. Na našem uzorku pacijenata ovulacija je praćena ultrazvučno i potvrđena određivanjem progesterona u serumu 20 dc kod 77% pacijentkinja⁸. Kao komplikacija ovulacije javio se laki oblik hiperstimulirajućeg ovarijalnog sindroma kod 5 ili 8% pacijentkinja⁹.

Prosečna starost pacijentkinja u našoj ispitivanoj populaciji je bila 27 godina. Kod 63% pacijentkinja se radilo o primarnom sterilitetu a kod 37% o sekundarnom 10. Prosečna dužina lečenja infertiliteta je 4 godine pri čemu je najveći broj pacijentkinja, njih 64% u grupi do 3 godine. Stimulacija je kod 36% pacijentkinja bila kontinuirana dok je kod 64% pacijentkinja bila sa prekidima. Kod 80% pacijentkinja u cervikalnom brisu su izolovane seksualno prenosive bakterije, chlamidia kod 55% pacijentkinja i mycoplasma kod 33%. HSG je urađen kod 27% pacijentkinja. Kod 59% pacijentkinja pokazao je perisalpingitis i kod 29% udruženost perisalpingitisa i jednostrane obturacije tube. Hormonski status je urađen kod svega 30% pacijentkinja a laparoskopija kod 6 pacijentkinja i rezultirala je trudnoću kod 2 pacijentkinje 11. Kod 65% muževa spermogram je dijagnostikovao normospermiju dok je kod njih 35% bio patološki. U 20% slučajeva dijagnostikovana je oligoasthenospermia.

Za izazivanje ovulacije u 52% slučajeva dat je HCG (Pregnyl). Nakon stimulacije ovulacije do trudnoće je došlo kod 73% pacijentkinja¹². Kod 62% pacijentkinja trudnoća je završena uspešno rađanjem dugo očekivane bebe. Uspešnost u lečenju infertiliteta danas je u porastu zahvaljujući novim metodama lečenja infertiliteta, pre svih IVF¹³.

Zaključak

Uzroci steriliteta kod ispitivanih pacijentkinja su poremećaji ovulacije, oštećenje jajovoda, bakterije u cervikalnom brisu, muški faktor, godine starosti. Poremećaji ovulacije su uzroci infertiliteta u oko 30-40% slučajeva. Zahvaljujući pronalasku induktora ovulacije ovaj problem je danas uglavnom rešiv. Na našem području se za stimulaciju ovulacije koristi uglavnom Klomifen(CC) u 94% slučajeva, znatno ređe klomifen i gonadotropini i veoma retko samo gonadotropini.

Literatura

1. Portuondo JA, Echanojauregui AD, Herran C, Agustin A. Prognostic value of postcoital test in unexplained infertility. *Int J Fertil.* 1982;27(3):184-6.
2. Speroff L and Fritz M. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.* 7. Lippincott Williams & Wilkins; 2004. Garzetti GG, Ciavattini A, Provinciali M, Muzzioli M, Di Stefano G, Fabris N. Natural cytotoxicity and GnRH agonist administration in advanced endometriosis: positive modulation on natural killer activity. *Obstet Gynecol.* Aug 1996;88(2):234-40.
3. Jensen TK, Andersson AM, Jørgensen N, Andersen AG, Carlsen E, Petersen JH. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. *Fertil Steril.* Oct 2004;82(4):863-70. [Medline].
4. Tur-Kaspa I, Gal M, Hartman M, Hartman J, Hartman A. A prospective evaluation of uterine abnormalities by saline infusion sonohysterography in 1,009 women with infertility or abnormal uterine bleeding. *Fertil Steril.* Dec 2006;86(6):1731-5.
5. Reichman D, Laufer MR, Robinson BK. Pregnancy outcomes in unicornuate uteri: a review. *Fertil Steril.* Apr 24 2008;.
6. Thonneau P1, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B, Lansac J, Lopes P, Tabaste JM, Spira A. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). *Hum Reprod.* 1991 Jul;6(6):811-6.
7. Maya N, Mascarenhas, Seth R, Flaxman, Ties Boerma, Sheryl Vanderpoel, Gretchen A. Stevens. National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys. *PLoS Medicine,* 2012; 9 (12): e1001356 DOI: 10.1371/journal.pmed.1001356
8. O'Herlihy C, Evans JH, Brown JB, de Crespigny LJ, Robinson HP. Use of ultrasound in monitoring ovulation induction with human pituitary gonadotropins. *Obstet Gynecol.* 1982 Nov;60(5):577-82.
9. Dodson WC, Haney AF. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of infertility. *Fertil Steril.* Mar 1991;55(3):457-67.
10. Primary and secondary infertility in sub-Saharan Africa. *Int J Epidemiol*2000;29:285-91. Larsen U
11. Naz T, Hassan L, Gulmeen, Nighat F, Sultan S. Laparoscopic evaluation in infertility. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2009 Nov;19(11):704-7. doi: 11.2009/JCPSP.704707.
12. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. NICE clinical guideline ;– Issued: February 2013
13. Fertility knowledge and beliefs about fertility treatment: findings from the International Fertility Decision-making Study *Hum Reprod.* 2013;28(2):358-97.

Corresponding author: Nedžib Numanović
Opšta bolnica Novi Pazar, GAO;
Generala Živkovića bb, 36300 Novi Pazar, Srbija
Tel : 020/337400; 063/8073743,
e- mail numanovic@ptt.rs