

Υπογόνιμο ζευγάρι :

Πόσο έγκαιρα πρέπει να  
ξεκινήσει η διερεύνηση ;

Αλέξανδρος Δ. Τζεφεράκος

" ΜΟΝΑΔΑ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ "

ΜΑΙΕΥΤΗΡΙΟ « ΛΗΤΩ »

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ 01/06/07

Η σημερινή παρουσίαση θα εστιάσει στο πότε πρέπει να ξεκινάει η διερεύνηση ενός ζευγαριού που προσπαθεί να κάνει ένα παιδί και δεν το καταφέρνει.

Είναι σημαντικό να δούμε τις επικρατούσες καθοδηγητικές γραμμές και τις αντιπαραθέσεις που έχουν εκφρασθεί πάνω σε αυτές .

Στόχος τελικός είναι να περιορίσουμε την ταλαιπωρία των ζευγαριών και κυρίως την υπερβολή στην διερεύνηση , ιδίως των γυναικών.



- Η επιλογή του κατάλληλου χρόνου έναρξης της διερεύνησης.

Η επιλογή του κατάλληλου χρόνου και των απαραίτητων εξετάσεων για την διερεύνηση ενός υπογόνιμου ζευγαριού θα βοηθήσει να αποφύγουμε τις υπό και υπερθεραπείες (under- , overtreatment).

Οι περισσότεροι ερευνητές συνιστούν  
διερεύνηση μετά από 1 χρόνο εκτός εάν  
υπάρχουν ειδικά προβλήματα στο ιστορικό  
του ζευγαριού.

Ο **χρόνος** διάρκειας της υπογονιμότητας ή ο χρόνος χωρίς επίτευξη εγκυμοσύνης είναι ο σημαντικότερος παράγοντας που θα προσδιορίσει την επιλογή του χρόνου έναρξης εργαστηριακής διερεύνησης και έναρξης της θεραπευτικής αντιμετώπισης .

- The current fertility work-up, as recommended in the National Institute for Clinical Excellence (NICE) guidelines, is performed in couples who have an unfulfilled child wish for at

***least 12 months***

(National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, 2003).

***NICE Guidance Feb. 2004***



**Οι ερευνητές** Jan W. van der Steeg, Pieter Steures , Peter G.A. Hompes , Marinus J.C. Eijkemans , Fulco van der Veen and Ben W.J. Mol ,Hum.repr,20,2672

**Στην μελέτη τους** Investigation of the infertile couple: a basic fertility work-up performed within 12 months of trying to conceive generates costs and complications for no particular benefit

παρουσιάζουν τις 4 σημαντικές αντιπαραθέσεις που προκύπτουν και εξηγούν γιατί η διερεύνηση των παραγόντων γονιμότητας δεν πρέπει να προτείνονται στα ζευγάρια που επιθυμούν παιδί, πριν περάσουν 12 μήνες προσπαθειών.

- **The 'spontaneous pregnancy' argument**
- **The 'false-positive diagnosis' argument**
- **The 'no-benefit from treatment' argument**
- **The 'prevention of complications' argument**

- Οι ερευνητές αυτοί τελειώνουν την παρουσίαση της μελέτης τους με την σύσταση προς όσους έχουν αντίθετη άποψη :
- “ Those who argue that evaluation and subsequent treatment should be performed earlier are invited to demonstrate the value of such interventions in well designed diagnostic and therapeutic studies” .

- Σε αντίθεση με τους προηγούμενους οι ερευνητές Ivo Brosens , Sylvie Gordts, Marion Valkenburg, Patrick Puttemans, Rudi Campo and Stephan Gordts ( 2005 )

Στην μελέτη τους

**Investigation of the infertile couple: when is the appropriate time to explore female infertility?**

- Leuven Institute for Fertility and Embryology, Tiensevest 168, B-3000, Leuven, Belgium

Υποστηρίζουν την έναρξη διερεύνησης μετά από 6 μήνες προσπαθειών σύλληψης χωρίς επιτυχία.

# Παράγοντες που εξετάζονται και επηρεάζουν την απόφασή μας για την επιλογή του κατάλληλου χρόνου έναρξης της διερεύνησης.

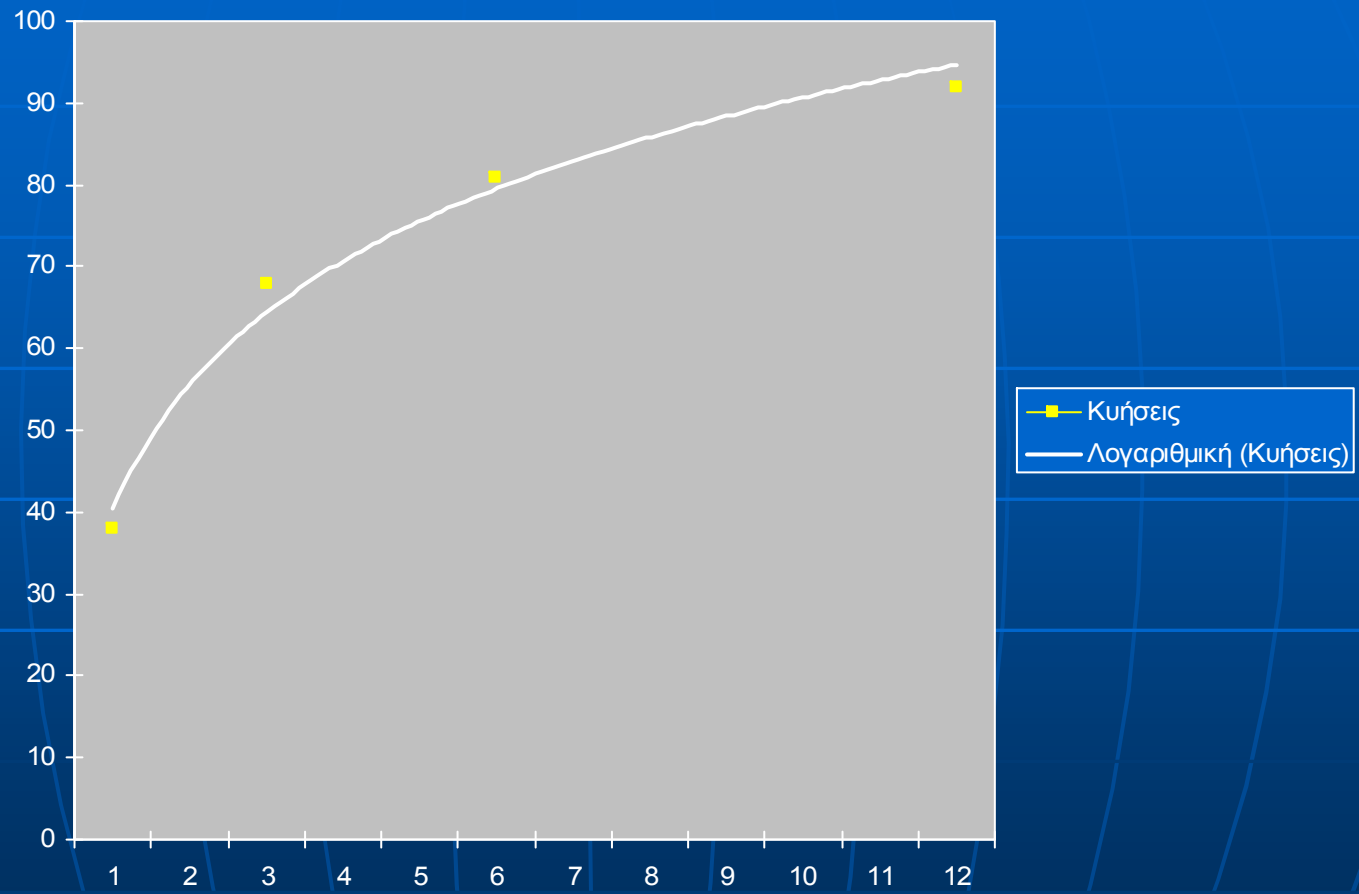
- Ποια είναι η βιολογική πιθανότητα φυσικής σύλληψης.
- Ποια είναι η βιολογική πιθανότητα σε προγραμματισμένες κατευθυνόμενες επαφές.
- Ηλικία των μελών του ζεύγους.
- Ο ρόλος της ενδομητρίωσης
- Άλλοι παράγοντες που καθυστερούν την φυσική σύλληψη

Σημαντική είναι η επιλογή των απαραίτητων εξετάσεων

# Χρόνος και πιθανότητες κύησης

- Οι Evers et al, 2002 στην προοπτική μελέτη τους έδειξαν ότι η πιθανότητα κύησης είναι 20% ανά κύκλο και φτάνει το 85% σε ένα έτος. Έτσι τα ζευγάρια με πρόβλημα γονιμότητας φτάνουν το 15%.

- Οι Gnoth *et al.*, 2003 στην προοπτική μελέτη τους σε ζευγάρια που χρησιμοποιούσαν μεθόδους για προγραμματισμένη φυσική σύλληψη (βλεννώδης έκκριση από τον κόλπο) υπολόγισαν την πιθανότητα σύλληψης σε 1 , 3 , 6 και 12 μήνες να αντιστοιχεί σε 38,68,81 και 92% . Αυτό οδήγησε στο συμπέρασμα πως μετά από 6 μήνες το 50% των ζευγαριών ήταν υπογόνιμα.





# Προγραμματισμός κατευθυνόμενων επαφών

- Μεταξύ των υγιών γυναικών που προσπαθούν να συλλάβουν ,το πιθανό παράθυρο γονιμότητας είναι 6 μέρες τελειώνοντας με την ημέρα ωορρηξίας. Η πιθανότητα σύλληψης 5 μέρες πριν την ωορρηξία είναι 10% και φθάνει 33% την ημέρα της ωορρηξίας.

*(Wilcox et al., 1995).*

- Η μεγαλύτερη πιθανότητα σύλληψης με κατευθυνόμενη επαφή είναι την ημέρα με την μεγαλύτερη έκκριση τραχηλικής βλέννης που βλέπει η γυναίκα στο αιδοίο και φθάνει 38% στα υγιή ζευγάρια και 14 % στα υπογόνιμα ζευγάρια.

*Stanford et al. (2003)*

- Εάν ένα ζευγάρι είναι γόνιμο και η γυναίκα μπορεί να παρατηρεί και να αξιολογεί τις μεταβολές της τραχηλικής βλέννας τότε με προγραμματισμένες επαφές έχει τις υψηλότερες πιθανότητες σύλληψης σε 6 μήνες .Σε περιπτώσεις που δεν επιτευχθεί κύηση ή αν δεν μπορεί να αξιολογήσει την τραχηλική βλέννα τότε θα προχωρήσουμε σε εργαστηριακή διερεύνηση .Σε περιπτώσεις που διαπιστωθεί ανεξήγητη υπογονιμότητα θα κατευθυνθεί σε σπερματεγχύσεις.

( Collins, 2003 )

Ηλικία

- Οι Dunson *et al.* (2002) διαπίστωσαν ότι η γονιμότητα στις γυναίκες μειώνεται σταδιακά μέχρι τα τριάντα και ότι η μείωση είναι σημαντική μέχρι τα 40 χρόνια. Η δε γονιμότητα στον άνδρα αρχίζει να μειώνεται προοδευτικά μετά τα 30.

Οι Gnoth *et al.* (2003) διαπίστωσαν ότι με την ηλικία η μείωση της γονιμοποιητικής δυνατότητας μπορεί να μην είναι βαθμιαία στις γυναίκες και ότι η αθροιστική πιθανότητα της γονιμότητας μειώνεται λόγω της ετερογένειας των παραγόντων γονιμότητας που η επίπτωσή τους αυξάνεται όσο αυξάνεται η ηλικία των υπογόνιμων ζευγαριών.

- Οι Fatum *et al* 2002 , υποστηρίζουν ότι σε μεγαλύτερης ηλικίας ζευγάρια η λαπαροσκόπηση μπορεί να παραληφθεί από την διαδικασία διερεύνησης όταν η ΥΣΓραφία είναι φυσιολογική και δεν υπάρχει από το ιστορικό παθολογική επιβάρυνση ,αποτέλεσμα θα είναι το κόστος της θεραπείας της υπογονιμότητας να ελαττώνεται χωρίς να επηρεάζεται η πιθανότητα επιτυχούς κύησης.
- Ενώ οι Balasch *et al* 2000, υποστηρίζουν ότι σε σχετικά μεγαλύτερες γυναίκες με την διερεύνηση θα βρούμε περισσότερες παθήσεις που είναι γνωστές ότι επηρεάζουν την γονιμότητα όπως πυελικές συμφύσεις και ενδομητρίωση.



Είναι σημαντικό να αναλύεται στα ζευγάρια ένα ολοκληρωμένο πλάνο με τους εργαστηριακούς ελέγχους και τα βήματα θεραπευτικής προσέγγισης καθώς και της πιθανότητας της κάθε διαδικασία ώστε να ξέρουν πως βαδίζουν διότι συχνά «χάνονται» στο ασαφές των διαδικασιών , ιδίως μετά από την αποτυχία μια υποβοηθούμενης προσπάθειας.

Πρέπει επίσης να ενημερώνονται τα ζευγάρια ότι οι πιθανότητες να γεννήσουν ένα παιδί με IVF μειώνεται στις γυναίκες μετά τα 35 και μετά τα 40 πέφτει κάτω από 10%.

# Ο ρόλος της ενδομητρίωσης

Οι Akande *et al.*, 2004 , σε αναδρομική μελέτη 192 γυναικών που έκαναν λαπαροσκόπηση , διαπίστωσαν ότι η πιθανότητα φυσικής σύλληψης διαφέρει σημαντικά σε γυναίκες με ανεξήγητη υπογονιμότητα και με ελαφρά ή μέτρια ενδομητρίωση στα επόμενα τρία χρόνια χωρίς καμία θεραπεία.

- Είναι βέβαια γενικά αποδεκτό ότι η βαρεία ενδομητρίωση επηρεάζει την γονιμότητα και πρέπει να χειρουργείται, αλλά μην μας διαφεύγει ότι ο μόνος τρόπος για σταδιοποίηση είναι η ενδοσκοπική διερεύνηση. Χωρίς αυτήν δεν μπορούμε να διαπιστώσουμε την παρουσία και την έκταση ενδομητριωσικών συμφύσεων ή μικρών κύστεων .

Οι Barnhart *et al.* ,2002 , σε μια μετα-ανάλυση των αποτελεσμάτων IVF σε ασθενείς με ενδομητρίωση κατέληξαν να συστήσουν ότι ασθενείς με οποιοδήποτε στάδιο ενδομητρίωσης πρέπει να κατευθύνονται ενωρίς σε επιθετικές θεραπείες υπογονιμότητας, συμπεριλαμβανομένης και της IVF, για να αυξήσουν τις πιθανότητες σύλληψης.

Παραμένει ένα ατυχές γεγονός ότι η διάγνωση της ενδομητρίωσης ακόμα καθυστερεί αδικαιολόγητα σε πολλές ασθενείς με υπογονιμότητα, Dmowski *et al.*, 1997 .

# Άλλοι παράγοντες που καθυστερούν την φυσική σύλληψη

- **Αντισυλληπτικό χάπι.**

Hassan and Killick, 2004 The negative effect of previous combined oral contraceptive use on subsequent fertility is probably due to transient persistence of ovarian suppression or anovulation, particularly in susceptible women.

- **Ενδομήτριο σπείραμα**

Doll *et al.*, 2001 The use of an intrauterine device has also been reported to be associated with conception delay. After short-time use the delay may be explained by the events for which intrauterine device use was prematurely discontinued, while long-term use in nulliparous women recently also appeared to be associated with an increased risk of fertility impairment .

- **Πυελική παθολογία - Λαπαροσκόπηση**

Tanahatoc *et al.* (2003) Laparoscopy after an hysterosalpingogram and before intrauterine insemination altered the treatment decision in 25% of the patients.

Capelo *et al.* (2003) found significant pelvic pathology in one-third of the patients failing to conceive after four ovulatory cycles of clomiphene citrate, and concluded that early endoscopic diagnosis of such pathology would have allowed the couple to proceed directly to

- **Παθολογία ενδομητρίου – Υστεροσκόπηση**

Oliveira *et al.* (2003) found a high incidence of pathological findings on hysteroscopy in patients with repeated failures of IVF-embryo transfer despite transfer of good-quality embryos. Relevant therapeutic interventions before the third cycle significantly improved clinical pregnancy and implantation rates in comparison with a control group.

Ποιες εξετάσεις θα κάνουμε στο ζευγάρι

# Αμφισβητήσεις - αντιφάσεις

- Έλλειψη συμφωνίας υπάρχει μεταξύ των ειδικών στην υπογονιμότητα ως προς τα διαγνωστικά τεστ που πρέπει να προτείνονται στο υπογόνιμο ζευγάρι ,την προγνωστική τους αξία καθώς και ασυμφωνία για τα κριτήρια προσδιορισμού του τι είναι φυσιολογικό.



## Ιατρική τεκμηρίωση ( *EBM* ) Evidence-based medicine

- Η «EBM» παρέχει τις πλέον αξιόπιστες αποδείξεις από την κλινική έρευνα στην κλινική πράξη.
- Μας κάνει πιο ενήμερους στις σύγχρονες απόψεις παρέχοντας πληροφορίες για τα αποτελέσματα των πρόσφατων κλινικών ερευνών.

# Πηγές για την τεκμηριωμένη έρευνα στην υπογονιμότητα

- Cochrane Library
- Journal of Evidence Based Obstetrics and Gynecology
- Evidence based recommendations of the Royal College of Obstetrics & Gynecology

# Προσοχή

- Ιδιαίτερη προσοχή οφείλουμε για την αποφυγή της ασύστολης εργαστηριακής διερεύνησης του υπογόνιμου ζευγαριού με δαπανηρές και περιττές εξετάσεις .  
( **ESHRE Capri Workshop 1996** )

# Καθοδηγητική αρχή

Μια απλοποιημένη προσέγγιση θα οδηγήσει σε σημαντική μείωση την απώλεια χρόνου και το κόστος του υπογόνιμου ζευγαριού.

(**Strandell 2000**)

Τι μας λέει λοιπόν η ερευνητικά τεκμηριωμένη ιατρική  
( **EBM** )

Τα διαγνωστικά τεστ για την  
γονιμότητα πρέπει να μπουύν

**σε τρεις κατηγορίες**

βασιζόμενα στην συσχέτιση με τα  
ποσοστά κυήσεων

### Πρώτη κατηγορία

Includes tests which have an established correlation with pregnancy as:

- semen analysis
- Tubal patency by hystero-graphy or laparoscopy
- Mid luteal progesterone for the diagnosis of ovulation.

### Δεύτερη κατηγορία

Includes tests which are not consistently correlated with pregnancy as

- zona-free hamster egg penetration tests
- post coital test
- antisperm antibodies assays.

### Τρίτη κατηγορία

Includes tests which seem not to correlate with pregnancy as:

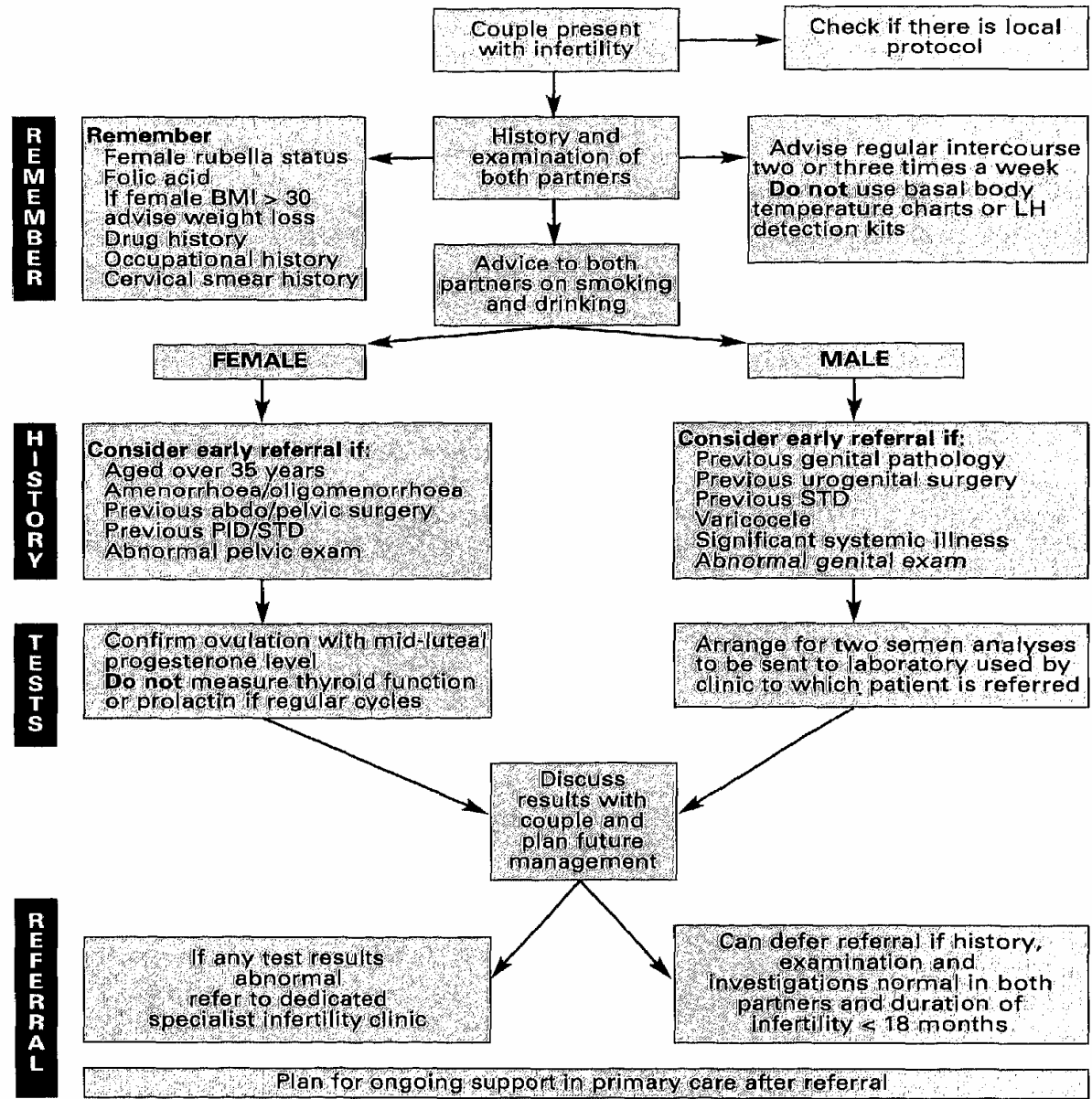
- endometrial dating
- varicocele assessment
- chlamydial testing.

RCOG Guidelines : Grade B Recommendation 1999

*National Guideline Clearinghouse 2000*

**ESHRE Capri workshop 2000**

**THE INVESTIGATION AND MANAGEMENT OF THE INFERTILE COUPLE IN PRIMARY CARE**



# Bristol guidance

## **Couple** present with infertility

- History and examination of both partners
- Advise regular intercourse 2 or 3 times a week.
- **Do not** use basal body temperature charts or LH detection kits
- Advice to both partners on smoking and drinking
- If female BMI >30 advise weight loss
- Advise 0.4mg of folic acid daily (female) – 4mg if previous neural tube defect



# FEMALE

- History
  - ◦ Previous contraception / pregnancies
  - ◦ Medical / surgical history
  - ◦ Cervical smear history
  - ◦ Current medical illness
  - ◦ Drug history - prescribed & 'recreational'
  - ◦ Smoking and alcohol
  - ◦ Menstrual history
- Examination
  - ◦ BMI
  - ◦ Signs of endocrine disorder, particularly PCOS
- Investigations
  - ◦ ◦ Full Blood Count , Rubella serology , ◦ Hepatitis B and C, HIV serology
  - ◦ Chlamydia serology
  - ◦ FSH (at least twice if >38 years) and LH (both on days 2-5 of menstrual cycle)
  - ◦ Progesterone (5-10 days before menstruation)
  - ◦ If cycles irregular, Prolactin and TSH

# MALE

- History
  - ° Occupation
  - ° Medical / surgical history
  - ° Current medical illness
  - ° Drug history - prescribed & 'recreational'
  - ° Smoking and alcohol
  - ° Erectile or ejaculatory difficulty
- Examination Not necessary unless indicated by medical history
- Investigations
  - ° Hepatitis B and C, HIV serology
  - ° Two semen analyses

## Indications for early referral to infertility Clinic

- Women's age >38
- Duration of infertility >3 years
- Serum chlamydia antibody titre  $\geq 1:256$
- FSH or LH concentration in early follicular phase >10 IU/l
- Abnormal semen fluid analysis:
  - Sperm count <20 million / ml
  - Sperm motility <50% motile,  
progressively motile <25%
  - Sperm appearance <15% normal
- Amenorrhoea / oligomenorrhoea

# Προτεινόμενος αρχικός έλεγχος

ΑΝΔΡΑΣ :

Σπερμοδιάγραμμα (2 έλεγχοι σε 10 εβδομάδες)

ΓΥΝΑΙΚΑ:

Υπερηχογράφημα

Υστεροσαλπιγγογραφία

Προγεστερόνη 7 μέρες πριν την περίοδο.

Αυτοί οι έλεγχοι διαφοροποιούνται και προσαρμόζονται ανάλογα με το ιατρικό ιστορικό του ζευγαριού

Ευχαριστώ για την  
προσοχή σας



**Αλέξανδρος Δ. Τζεφεράκος**