

A meddőség kivizsgálása és kezelése

KIWITA PHILLIPS MD, RAIMOT A. OLANREWAJU MD, FOLASHADE OMOLE MD



KOMMENTÁR: DR. HALMOS AMRITA

A meddőség vagy infertilitás azt jelenti, hogy 12 hónap rendszeres szexuális együttlét mellett sem alakul ki terhesség. 12 hónapnál hamarabb is kivizsgálás javasolt, ha egyéb kockázati tényezők is fennállnak, ha a nő 35 éves vagy idősebb, illetve nem heteroszexuális kapcsolat esetén. A meddőség kezelésének részét képezheti az ovulációindukció, az intrauterin inszemináció, az *in vitro* fertilizáció, a donorsperma vagy -petesejt alkalmazása, valamint a műtéti beavatkozás.

A meddőség vagy infertilitás azt jelenti, hogy 12 hónap rendszeres szexuális együttlét mellett sem jön létre terhesség; szélesebb körben értelmesebb a meddőség az egyén reprodukcióra való képtelensége (önállóan vagy partnerrel).¹ Az infertilitás a termékeny korú párok 8–12%-át érinti világszerte, bár előfordulnak földrajzi különbségek.² Az Egyesült Államokban a 15–49 éves nők 12,2%-a részesült már meddőség miatt ellátásban.³

Primer meddőségről beszélhetünk, ha sosem alakult ki terhesség. A szekunder meddőség azt jelenti, hogy korábbi várandósságot követően nem jön létre újabb terhesség. Mindkét forma jelentősen hozzájárul az infertilitáshoz világszerte.²

Cikkünk a különemű párok meddőségére fókuszál, de azonos nemű párok és nem heteroszexuális kapcsolatban élők szintén kivizsgálást és kezelést igényelnek infertilitás esetén. Az összefoglalóban a nő és a férfi kifejezések a születéskori nemre vonatkoznak.

EPIDEMIOLOGIA

A meddőség világszerte mintegy 48 millió párt és 186 millió embert érint.⁴ Az Egyesült Államok National Survey of Family Growth felmérése alapján a 15–49 éves, házas nők 19,4%-ának nem született gyermeke és meddőnek véleményezték, és a 15–49 éves nők 26%-ánál írtak le csökkent termékenységet.^{3–5} A meddőség aránya kisebb a 15–29 éves populációban, és az életkorral együtt emelkedik. A meddőséget 2009 óta tekinti hivatalosan is betegségnek az Egészségügyi Világszervezet (WHO) és az American Medical Association,⁶ azonban ellátását jelentősen befolyásolja az ellátás hozzáférhetősége és költsége.⁷

ETIOLÓGIA

A meddőség okait három csoportba sorolhatjuk: női okok, férfiakok és ismeretlen okok. A női eredet felelős az esetek 35–50%-áért, a férfiakok a 40–50%-ért, 30%-ban pedig ismeretlen eredetről beszélhetünk.^{8,9}

A KIVIZGÁLÁS IDŐZÍTÉSE

Az American Society for Reproductive Medicine és az American College of Obstetricians and Gynecologists ajánlása szerint a kivizsgálás időablakát a nő életkora határozza meg.¹⁰ Ha a nő 35 évnél fiatalabb, a kivizsgálás megkezdése 12 hónap, védekezés nélküli, rendszeres szexuális együttlét után javasolt. Amennyiben a nő 35 és 40 év közötti, 6 hónap után javasolt a vizsgálatok elvégzése. Ha a nő 40 évnél idősebb, vagy bármilyen, meddőség szempontjából nagy kockázatú eltérés ismert (pl. ismert petevezeték-betegség, kismencei gyulladáshoz kapcsolódó betegség, korábbi méhen kívüli terhesség), azonnali vizsgálat és kezelés szükséges^{1,9,10,12} (1. táblázat^{9,10}). Nem heteroszexuális kapcsolatokban szintén azonnali vizsgálat szükséges.

NŐI EREDETŰ MEDDŐSÉG

Első kivizsgálás

Az első kivizsgálás során alapvető fontosságú a részletes kórtörténet felvétele, amelynek tartalmaznia kell a korábbi meddőségi

01. TÁBLÁZAT

▶ A gyorsított kivizsgálás javallatai meddőség esetén

- ▶ Endometriosis
- ▶ 40 év feletti nő
- ▶ A petefészek rezervkapacitását befolyásoló genetikai vagy szerzett állapotok
- ▶ Szabálytalan menstruáció: köztes vérzések, oligomenorrhoea, amenorrhoea
- ▶ Ismert vagy gyanított férfimeddőség
- ▶ Ismert vagy gyanított méh-, petevezeték- vagy hashártyabetegség
- ▶ Szexuális diszfunkció

Forrás: ^{9,10}

kezeléseket; a szülészeti, menstruációs, fogamzásgátlási, sebészeti és szexuális anamnézist; kiegészítve a gyógyszerek, allergiák, teratogén hatások (retinoidok, valproát, warfarin, lítium) felméréseivel és a családi

kórtörténettel. A teljes körű fizikális vizsgálat kiemelt fontosságú eleme a pajzsmirigy, az emlők és a kismedence vizsgálata (2. táblázat).^{9,10,13} A kismedencei ultrahangvizsgálat és a hysterosalpingographia gyakran

része a kivizsgálásnak, azonban a képalakító vizsgálatok elvégzését a kórtörténet és a fizikális vizsgálat kell, hogy irányítsa. A patológiára vagy módosítható eltérésekre fókuszáló, célzott képalakító vizsgálatok hatékonyabbak, mint a rutinszerűen elvégzett eljárások⁹ (3. táblázat^{9,10}). Az 1. ábra a meddőség kivizsgálásának algoritmusát mutatja be.

Méhereredetű eltérések

A termékenységet befolyásolhatják endometriumpolypusok, leiomyomák, összenövéses és Müller-cső-eredetű rendellenességek. A nők 70%-ánál fordul elő myoma.¹⁸ Úgy tűnik, hogy a subserosus myomák nem befolyásolják a fertilitást, ugyanakkor a submucosus myomák csökkenthetik a beágyazódást és a terhesség esélyét.¹⁹ A Müller-cső-eredetű eltérések szintén megzavarhatják a beágyazódást és növelik a korai vetélés kockázatát.

02. TÁBLÁZAT

▶ A meddőség kivizsgálása

A KIVIZSGÁLÁS ELEME	FÓKUSZ/VIZSGÁLAT CÉLJA	DIAGNOSZTIKAI VIZSGÁLAT
▶ Kórtörténet	Részletes kórtörténet Terhességet befolyásoló orvosi állapotok felismerése (neurológiai eltérés, pajzsmirigyeltérés, táplálkozási zavar)	–
▶ Fizikális vizsgálat	Részletes vizsgálat, különös tekintettel a pajzsmirigy, emlők, medence területére	–
▶ Képalakító vizsgálatok	Petevezetékek átjárhatósága, méh kóros elváltozásai, petefészkekrezerv	Hysterosalpingographia* Ultrahangvizsgálat (transvaginalis)* Sonohysterographia Hysteroscopia Kontrasztanyag adásával végzett sono-hysterosalpingographia Mágnesrezonancia- (MR) vizsgálat 3D ultrahangvizsgálat
▶ Laboratóriumi vizsgálatok	Petefészkekrezerv Ovuláció mennyiségi meghatározása	Anti-Müller-hormon Folliculus-stimuláló hormon (FSH, ciklus 2–5. napján) ösztradiollal Midlutealis szérumprogesteron

* Első vonalbeli vizsgálat a primer ellátás során

Forrás: ^{9,10,13}

03. TÁBLÁZAT

A meddőség kivizsgálásában alkalmazható képalkotó vizsgálatok

KÉPALKOTÓ VIZSGÁLAT	TECHNIKA	KÖLTSÉG*	VIZSGÁLT MEDDŐSÉGI TÉNYEZŐ
▶ Ultrahangvizsgálat (transvaginalis) [†]	A méh, méhnyak, adnexumok hüvelyi ultrahangvizsgálata	145 USD	Ovuláció Méh
▶ Kontrasztanyag adásával végzett sono-hysterosalpingographia	A méh, adnexumok vizsgálata; cervixkatéteren keresztül folyadék adása; buborékos kontrasztanyag a petevezeték átjárhatóságának megítélésére	NA	Ovuláció Petevezeték Méh
▶ Hysterosalpingographia [†]	A cervixen át a méhüregbe sugárfogó kontrasztanyag adása, majd átvilágítás mellett követése a petevezetékben keresztül	220 USD	Petevezeték Méh
▶ Hysteroscopia	A méhüreg vizsgálata transcervicalis folyadékkal	3990 USD	Méh
▶ Laparoszkópia kromopertubációval	Indigókármin beadása transcervicalisan laparoszkópia közben	6680 USD	Petevezeték Méh
▶ Mágnesrezonancia- (MR) vizsgálat	A teljes kismedencei régió vizsgálata; kontrasztanyag adása lehetséges	640 USD (945 USD kontrasztanyaggal)	Méh (Müller-cső)
▶ Sono-hystero-graphia	A méh, adnexumok vizsgálata transcervicalis folyadék adásával	NA	Ovuláció Petevezeték Méh

NA: nem ismert

*Az ár körülbelüli, biztosítónként és régióként változhat, egyesült államokbeli adatokra vonatkozik. Forrás: <https://healthcarebluebook.com> (accessed February 21, 2023; zip code: 66211).

[†]Első vonalbeli vizsgálat a primer ellátás során

Forrás:^{9,10}

A méhnyak posztoperatív hegesedése és szűkülete, valamint a csökkent cervixnyák befolyásolhatja a spermiumok hüvelyből méhbe jutását. Ugyanakkor a cervixnyák vizsgálata már nem képezi a meddőség kivizsgálásának részét.¹¹

Petevezeték-eredetű eltérések

Gondolnunk kell a petevezeték eltéréseire, ha a kórtörténetben szexuális úton terjedő fertőzés, kismedencei gyulladásos betegség, korábbi hasúri vagy kismedencei terhesség vagy endometriosis szerepel. Ezek az állapotok a tuba obstrukciójához vagy csökkent motilitáshoz vezethetnek, ami befolyásolhatja a petesejt vagy az embrió felvételét és továbbjutását.⁸

A petefészek rezervkapacitása

A pubertás kezdetekor a petefészekben a petesejték száma már csak körülbelül 10%-a a magzati mennyiségnek (körülbelül 7 millióról 500 000-re fogyatkozik). Ezek a számok idővel tovább csökkennek az atresziának és az ovulációnak köszönhetően.^{12,20} A petefészek rezervkapacitásának mérése a reprodukív potenciált, azaz az oociták működését és számát tükrözi.¹⁰ Bár azonos életkorú nők között is jelentős különbségek adódhatnak, a petefészekrezerv közvetlen összefüggést mutat az életkorral, és minden nőnél csökken az idő előrehaladtával.¹³

A petefészekrezerv mérésére többféle módszer is rendelkezésre áll (4. táblázat).⁴ Az anti-Müller-hormon, a folliculusstimuláló

hormon (FSH), az ösztradiol és az inhibin B is megfelelő biomarkerek. Az FSH, az ösztradiol, az inhibin B és az antralis folliculus-szám cik-

04. TÁBLÁZAT

A csökkent petefészekrezerv indikátorai

INDIKÁTOR	ÉRTÉK
▶ Anti-Müller-hormon	<1,0 ng/ml
▶ Antralis folliculus-szám	<5-7
▶ Folliculusstimuláló hormon	>10 mIU/ml (10 IU/l)

Forrás:²¹

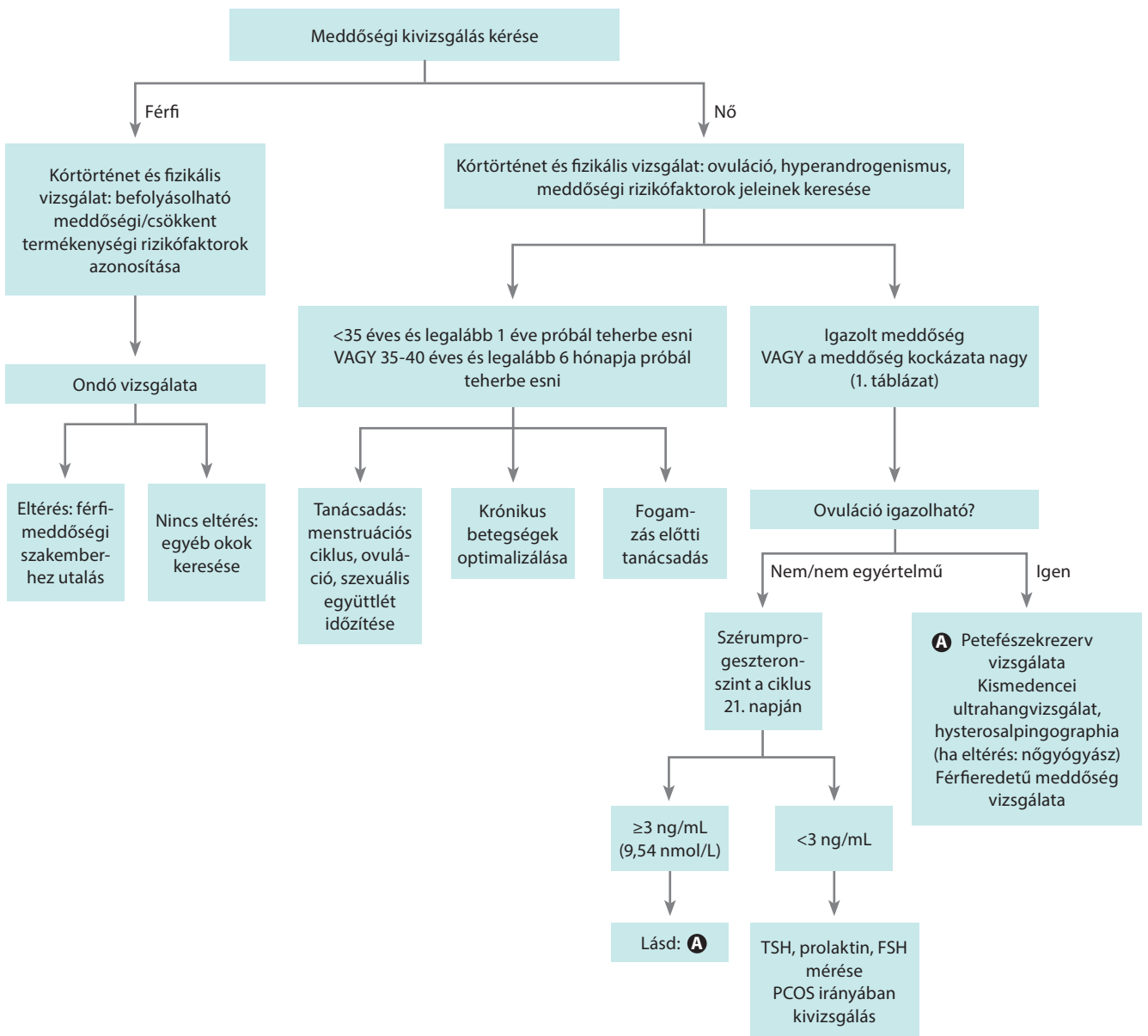
lusfüggőek, míg az anti-Müller-hormon ciklustól független. Az anti-Müller-hormon és az FSH ugyan a petefészek rezervkapacitásának

mérői, azonban nem elég megbízható mérések 30–44 éves nőknél, akiknél korábbi meddőség nem ismert.^{9,13}

Primer petefészek-elégtelenségről beszélhetünk, ha 40 éves kor előtt kialakul a petefészektüszők hiánya vagy

01. ÁBRA

A meddőség kivizsgálása



Rövidítések: TSH: pajzsmirigy-stimuláló hormon, FSH: folliculusstimuláló hormon, PCOS: polycystás ovarium szindróma

diszfunkciója, és a menstruáció megszűnik. Primer petefészek-elégtelenséghez vezethetnek a kemoterápiás kezelések (alkiláló szerek) vagy a sugárterhelés (10 gray felett), valamint fragilis X kromoszómát hordozóknál is kialakulhat. Negyvenéves kor alatt, emelkedett FSH-szint vagy a családban ismert korai petefészek-kimerülés esetén a fragilis X szindróma mutációhordozás vizsgálata javasolt. A petefészek-elégtelenség további okai lehetnek endokrin betegségek, infiltratív vagy fertőzések eltérések, kismencedei műtét és autoimmun betegségek.²²

Az ovuláció zavara

Az ovuláció zavara jelentkezhet oligomenorrhoea, amenorrhoea vagy rendellenes méhúri vérzés képében. A polycystás ovarium szindróma felelős a legtöbb ovulációs eredetű meddőségért, de egyéb okok vizsgálata is javasolt, mint az elhízás, valamint a hypothalamus, a hypophysis és a pajzsmirigy betegségei. A polycystás ovarium szindrómára jellemző a hyperandrogenismus, az oligomenorrhoea vagy amenorrhoea, és az ovariumok polycystás megjelenése ultrahangvizsgálat során.⁹ A midlutealis szakasz (21. nap) progeszteronszintjének mérése alkalmas az ovulációs státusz megítélésére: 3 ng/ml (9,54 nmol/l) alatti progeszteronszint anovulációra utal.

Egyéb állapotok

Az elhízás nőknél és férfiaknál egyaránt befolyásolja a termékenységet. Férfiaknál az obezitás kedvezőtlen ondóminőséghez és az erektilis funkció zavarához vezethet.²³ Nőknél az elhízás hatással van a menstruációra, az ovulációra és a petesejtek morfológiájára, kedvezőtlenül befolyásolhatja a termékenységet, és növelheti a vetélések, valamint a szülészeti szövődmények kockázatát.^{23,24}

A pajzsmirigy betegségei és a hyperprolactinaemia szintén megzavarhatják az ovulációt. A hypothyreosis a nemi-

05. TÁBLÁZAT ▼

A férfimeddőség befolyásolható rizikó-tényezői

Alkoholfogyasztás	Elhízás
Toxikusvegyület-expozíció	Dohányzás
Droghasználat	Varicokele
Forrás: ²⁷	

hormon-kötő globulin csökkent szintjéhez és emelkedett szabad tesztoszteron- és ösztradiolszinthez vezet, ez hat a hypothalamus–hypophysis–ovarium tengelyre és módosítja a GnRH (gonadotropin-releasing hormon) pulztilis elválasztását, ami a normális tüszőéréshez és ovulációhoz szükséges. A hyperthyreosis menstruációs zavarokhoz vezethet.²⁵ A hyperprolactinaemia anovulációt okozhat a GnRH-termelés csökkentése révén.²

FÉRFIEREDETŰ MEDDŐSÉG

A férfimeddőség kivizsgálásának alapvető eleme az anamnéziszfelvétel, a fizikális vizsgálat és az ondó vizsgálata.²⁶ A kórtörténetben különös figyelmet kell fordítanunk a reprodukív kórtörténetre, a szexuális működés zavaraira (pl. csökkent libidó, erektilis diszfunkció), a környezeti vagy toxikus hatásokra (nehézfémek, rovarirtók), a dohányzásra és kannabiszhasználatra, a gyermekkori betegségekre (pl. mumpsz, cryptorchidismus), a fejlődési kórtörténetre, a gyógyszeresedésre (beleértve az exogén tesztoszteront is) és a szexuális úton terjedő betegségekre¹⁴ (5. táblázat²⁷). A fizikális vizsgálat során történjen meg a testtömegindex meghatározása, valamint a hímvessző és a herék vizsgálata. Fizikális vizsgálatot megállapított ondóvezeték-hiány esetén cystás fibrosis irányában kivizsgálás javasolt. Az ondó vizsgálata

2–5 napos absztinenciát követően történjen, a meddőségi kivizsgálás első lépései között. Az ondó vizsgálatát a mintaadástól számított egy órán belül javasolt elvégezni. Amennyiben eltérés észlelhető, egyénileg meghatározott időpontban ismételt vizsgálat javasolt, valamint urológiai konzílium szükséges.¹⁵ A WHO laboratóriumi irányelvei mérvadók a vizsgálat normálértékeiről (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8706130/pdf/life-11-01368.pdf>). Azoospermia (az ejakulátumban nincs spermium) esetén az Y kromoszóma mikrodéláció irányában történő genetikai vizsgálata javasolt.¹⁴

ISMERETLEN EREDETŰ MEDDŐSÉG

Ismeretlen/nem tisztázott eredetű meddőségről beszélhetünk, ha nincs a meddőségnek azonosítható oka, azaz a kivizsgálás során normális ovuláció igazolódik, az ondóvizsgálat normális értékeket mutat, és legalább az egyik petevezeték átjárható. Az ismeretlen eredetű meddőség felel az esetek 30%-áért.¹⁴

A MEDDŐSÉG KEZELÉSE

Nem nőgyógyászati kezelés

A hyperprolactinaemia és a hypothyreosis amenorrhoeát okozhat reprodukív korú nőknél, ezek optimális kezelése a normál menstruációs ciklus és ovuláció visszaállításához vezethet. Ha a terhesség mégsem jön létre, egyéb okok keresése javasolt.

Petefészek

Az ovuláció indukciójára alkalmazhatók per os kezelések, mint a clomiphen és a letrozol, valamint exogén gonadotropinok. A clomiphen egy szelektív ösztrogénreceptor-modulátor, amely a hipoösztrogén-státuszt imitálja, ennél fogva emelkedett FSH-szinthez és több domináns tüsző éréséhez vezet.²⁷ A clomiphen kezdő dózisa 50 mg/nap 5 napon keresztül, a menstruációs ciklus 2–5. napján kezdve, majd adagja napi 100 mg-ra

emelhető. A letrozol egy aromataz-inhibitor, melyet 5 napig javasolt alkalmazni (a ciklus 3–7. napja között), dózisa 2,5–7,7 mg/nap. Amennyiben a fenti kezelés mellett 6 ciklus alatt sem alakul ki terhesség, javasolt a páciens referálása meddőségi specialista felé.

Minden ovulációindukciós kezelés magában hordozza a petefészek-hiperstimulációs szindróma és a többes ikerterhesség kockázatát. A petefészek-hiperstimulációs szindróma hasi fájdalom és feszülés, ascites, emésztőrendszeri panaszok, légzési

nehézség, oliguria, hemokoncentráció és thromboembolia képében jelentkezhet, és leggyakrabban gonadotropinok, illetve nagy dózisu per os ovulációindukciós készítmények alkalmazása esetén fordul elő. Kezelése szupportív, alkalmazhatók hányáscsillapítók, folyadékpótlás, súlyos esetben paracentesisre is szükség lehet. A beteget a kezelés megkezdése előtt tájékoztatni kell a lehetséges szövődményekről.²⁹

Polycystás ovarium szindróma fennállása esetén több randomizált, kontrollós

vizsgálat is igazolta, hogy letrozollal rövidebb idő alatt érhető el terhesség, mint clomiphen mellett.

Petevezetékek

A petevezetékek elzáródása felelős a meddőség jelentős hányadáért (25–35%).³² A kezelés lehetőségei: a petevezeték kanülálása, a tubaris anastomosis vagy az *in vitro* fertilizáció (IVF). A sebészeti beavatkozás vagy asszisztált reprodukció (ART) közötti döntéshez több, a sikeres terhességgel kapcsolatos

06. TÁBLÁZAT

▶ A meddőség ellátása

MEDDŐSÉGET OKOZÓ TÉNYEZŐK	DIAGNÓZIS	KEZELÉS
▶ Férfimeddőség	Öndó mennyiségi zavara	Intrauterin inszemináció
	Spermiumszám zavara	Intracitoplazmatikus spermium injekció Műtét*
	Spermiummotilitás/morfológia eltérése	Intracitoplazmatikus spermium injekció Intrauterin inszemináció
	Ismeretlen	Asszisztált reprodukciós beavatkozások (általában intracitoplazmatikus spermium injekció) Intrauterin inszemináció
▶ Nem nőgyógyászati állapotok	Hyperprolactinaemia	Dopamin-agonisták
	Hypothyreosis	Tiroxin
▶ Petefészek-eredet	Hypothalamus-diszfunkció	Donor petesejt Gonadotropin-kezelés
	Polycystás ovarium szindróma	Életmódváltás Metformin Ovulációindukciós kezelés
	Csökkent/kimerült petefészekrezerv	Donor petesejt Ovulációindukciós kezelés
▶ Petevezeték-eredet	Petevezeték elzáródása	In vitro fertilizáció Tubaanastomosis
▶ Méhéredet	Leiomyoma	Referálás nőgyógyász felé műtét elbírálására
	Endometriumpolypus	Referálás nőgyógyász felé műtét elbírálására (pl. hysteroscopos polypectomia)
▶ Ismeretlen eredet	–	Asszisztált reprodukciós beavatkozások (ovuláció indukció és intrauterin inszemináció) Várakozás In vitro fertilizáció

* Obstrukció esetén

Forrás: ^{14–17}

FŐBB GYAKORLATI AJÁNLÁSOK ÉS EVIDENCIASZINTJÜK

AJÁNLÁS	SZINT	HIVATKOZÁS
▶ Meddőségi kivizsgálás javasolt, ha védekezés nélküli, rendszeres szexuális együttlét mellett sem alakul ki terhesség <35 éves nőknél 12 hónap után, 35-40 éves nőknél 6 hónap után és azonnal, ha a nő 40 évnél idősebb, vagy meddőségi rizikófaktor ismert ^{1,9,10,12}	C	Szakértői vélemény és konszenzusirányelv
▶ A meddőség kivizsgálása tartalmazza az ondo vizsgálatát, a kórtörténetet és a fizikális vizsgálatot, elsősorban a menstruációs anamnézisére, a korábbi fertőzésekre, a szexuális működés zavaraira, a műtéti anamnézisére és a gyógyszeresedésre fókuszálva ⁹	C	Szakértői vélemény és konszenzusirányelv
▶ Az ismeretlen eredetű meddőség elsőként választandó kezelése clomiphen vagy letrozol intrauterin inszeminációval ^{117,18}	A	Randomizált, kontrollált vizsgálatok egybehangzó eredménye alapján, melyek magasabb élveszületési arányt igazoltak a várakozó hozzáállással szemben
▶ Minden elhízott nőnél életmód-változtatási és súlycsökkentő tanácsadás javasolt ezzel javítva a spontán ovuláció és a sikeres ovuláció indukció arányát ²³	C	Szakértői vélemény

A: konzisztens, jó minőségű betegközpontú bizonyíték, B: inkonzisztens vagy limitált minőségű betegközpontú bizonyíték, C: konszenzus, betegség-orientált bizonyíték, mindennapi gyakorlat, szakértői vélemény, esetek sorozata. A SORT bizonyítékon alapuló besorolási rendszerről bővebben: <https://www.aafp.org/afpsort>

faktort is figyelembe kell vennünk, mint az életkor, az ovarialis rezervkapacitás és a petevezeték betegségének helye. Petevezeték-eredetű meddőség esetén a páciens javasolt meddőségi szakemberhez irányítani.³³

Méh

Intrauterin eltérés igazolódása esetén a beteget nőgyógyászati sebészhez szükséges küldeni. Korlátozott számú vizsgálat tapasztalatai alapján a submucosus eltávolítása javítja a termékenységet és az IVF kimenetelét. Az egyéb intrauterin eltérések meddőségben játszott szerepéről és patomechanizmusáról jelenleg nem áll rendelkezésre elegendő adat.³⁴

Férfieredetű meddőség

Amennyiben férfieredetű meddőség igazolódik, az ondovizsgálat eltérése esetén a páciens férfigyógyászati szakértőhöz, obstrukció esetén urológushoz szükséges irányítani. A legtöbb ilyen esetben a terhesség elérhető intrauterin inszemináció, ART vagy donorsperma alkalmazásával (6. táblázat).¹⁴⁻¹⁷

Az azoospermia hátterében gyakran elzáródás húzódik meg, amely sebészeti kivizsgálást és helyreállítást tesz szükségesé. A tisztázatlan eredetű nemzöképtelenség kezelésének alapköve az ART.

Ismeretlen eredetű meddőség

Az ismeretlen eredetű meddőség kezelésében szerepe lehet a várakozó hozzáállásnak, időzített szexuális együttléttel, életviteli változtatásokkal és egyéb kezelési lehetőségekkel. A clomiphen- vagy letrozolterápia intrauterin inszeminációval első vonalbeli kezelésként javasolható, mivel hatékonyabb, mint a várakozó álláspont (31% vs. 9% élveszületési arány 3 kezelési ciklus alatt egy randomizált, kontrollált vizsgálatban).^{17,28} Az IVF nem javasolt első vonalban, azonban 38 éves vagy afeletti nőknél megfontolandó.¹⁷

ÉLETMÓDBELI VÁLTOZTATÁSOK

Elhízott nőknél, amennyiben anovulációs ciklus áll fenn, a testsúly csökkenése (5-10%-kal) javítja a spontán ovuláció és az ovulációindukcióra adott válasz arányát.²³

Több környezeti faktorról is igazolódott, hogy befolyásolhatja a terhességi rátát. A „profertility” étrend (folsav, D- és B₁₂-vitamin, gyümölcsök, zöldségek, tengeri halak) igazoltan növeli a terhesség esélyét ART alatt álló nőknél.³⁵ A nagyobb mennyiségű alkoholbevitel (több mint két ital naponta), valamint a dohányzás és a droghasználat kedvezőtlenül befolyásolják a születések számát. Úgy tűnik, hogy a marihuána csökkenti a spermiumszámot, és késlelteti vagy meggátolja az ovulációt.

Gazdasági egyenlőségi szempontok

Az Egyesült Államokban a legtöbb magánbiztosító finanszírozza ugyan a meddőség kivizsgálását, de nem téríti meg a laboratóriumi vizsgálatok, képkalkító vizsgálatok és a kezelés költségeit. Az Egyesült Államokban az IVF-kezelés medián költsége 19 200 dollár, az IVF-ben részesülő nők 70%-a adósodik el emiatt.³⁷ Azok a nők, akiknek a biztosítása nem fedezi az IVF-et, háromszor nagyobb eséllyel hagyják abba a kezelést egy ciklus után.³⁸ A kötelező IVF-biztosítás

mindössze 17 államilag finanszírozott programban érhető el. New York az egyetlen állam, ahol a Medicaid kötelezően biztosítja a meddőségi kezelést. A Medicaid által biztosított meddőségi ellátás hiánya különösen a színes bőrű nőket érinti.³⁹

Cikkünk Lindsay és Vitrikas hasonló témájú közleményének frissített változata.

Az adatok forrása: A PubMed adatbázisában történt keresés a következő kifejezések használatával: female infertility, male infertility, unexplained infertility, treatment, and evaluation. A keresésbe bevonták a metaanalíziseket, randomizált, kontrollós vizsgálatokat, szerkesztőségi kommentárokat, klinikai vizsgálatokat és szisztematikus áttekintéseket. További adatgyűjtési források: Centers for Disease Control and Prevention's National Survey of Family Growth és National Center for Health Statistics, Kaiser Family Foundation's Women's Health Policy, Society for Assisted Reproductive Technology adatai.

Infertility: Evaluation and Management •
Vol 107 / No 6 / June, 2023 / American Family Physician



Levelezési cím:
kphillips@mms.edu

A szerzők munkahelye:

Kiwita Philips MD: a Moorhouse School of Medicine Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikájának adjunktusa (Atlanta, Egyesült Államok).

Raimota A. Olanrewaju MD: a Moorhouse School of Medicine Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikájának adjunktusa.

Folashade Omole MD, FAAFP: a Moorhouse School of Medicine Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikájának intézetvezető professzora.



Irodalom:

- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril* 2020;113(3):533–535
- Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: definition and epidemiology. *Clin Biochem* 2018;62:2–10

- Centers for Disease Control and Prevention. National survey of family growth. Infertility services, 2015–2019. Accessed March 16, 2022, https://www.cdc.gov/nchs/nsfg/key_statistics/i-keystat.htm#infertilityservices

- World Health Organization. Infertility. September 14, 2020. Accessed February 22, 2023, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>

- Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, et al. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med* 2012;9(12):e1001356

- Adashi EY. Infertility: a disease by any other name. *JAMA Forum Archive*. February 14, 2018. Accessed April 20, 2022, <https://jamanetwork.com/channels/health-forum/fullarticle/2760054>

- Butts SF. Health disparities of African Americans in reproductive medicine. *Fertil Steril* 2021;116(2):287–291

- Gelbaya TA, Potdar N, Jeve YB, et al. Definition and epidemiology of unexplained infertility. *Obstet Gynecol Surv* 2014;69(2):109–115

- ACOG Committee opinion no. 781: infertility workup for the women's health specialist. *Obstet Gynecol* 2019;133(6):e377–e384

- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility evaluation of infertile women: a committee opinion. *Fertil Steril* 2021;116(5):1255–1265

- ACOG Committee opinion no. 762: pre-pregnancy counseling. *Obstet Gynecol* 2019;133(1):e78–e89

- American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice and Practice Committee. ACOG Committee opinion no. 589: female age-related fertility decline. *Fertil Steril*. 2014; 101(3): 633–634.

- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril* 2020;114(6):1151–1157

- Agarwal A, Baskaran S, Parekh N, et al. Male infertility. *Lancet* 2021;397(10271):319–333

- Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and management of infertility: a review. *JAMA* 2021;326(1):65–76

- Lindsay TJ, Vitrikas KR. Evaluation and treatment of infertility [published correction appears in *Am Fam Physician* 2015;92(6):437]. *Am Fam Physician* 2015;91(5):308–314

- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. *Fertil Steril* 2020;113(2):305–322

- Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, et al. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG* 2017;124(10):1501–1512

- Carranza-Mamane B, Havelock J, Hemmings R; Reproductive Endocrinology and Infertility Committee; Special Contributor. The management of uterine fibroids in women with otherwise unexplained infertility. *J Obstet Gynaecol Can* 2015;37(3):277–285

- The ovary — embryology and development. In: Taylor HS, Pal L, Seli E, et al. *Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 9th ed. Wolters Kluwer, 2019:58–71

- Cohen J, Chabbert-Buffet N, Darai E. Diminished ovarian reserve, pre-mature ovarian failure, poor ovarian respond-

er—a plea for universal definitions. *J Assist Reprod Genet* 2015;32(12):1709–1712

- Committee opinion no. 605: primary ovarian insufficiency in adolescents and young women. *Obstet Gynecol* 2014;124(1):193–197

- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Obesity and reproduction: a committee opinion. *Fertil Steril* 2021;116(5):1266–1285

- Female infertility. In: Taylor HS, Pal L, Seli E. *Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 9th ed. Wolters Kluwer, 2019:973–1027

- Trokoudes KM, Skordis N, Picolos MK. Infertility and thyroid disorders. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006;18(4):446–451

- Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update* 2010;16(3):231–245

- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril* 2020;114(6):1151–1157

- Agarwal A, Baskaran S, Parekh N, et al. Male infertility. *Lancet* 2021;397(10271):319–333

- Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and management of infertility: a review. *JAMA* 2021;326(1):65–76

- Lindsay TJ, Vitrikas KR. Evaluation and treatment of infertility [published correction appears in *Am Fam Physician* 2015;92(6):437]. *Am Fam Physician* 2015;91(5):308–314

- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. *Fertil Steril* 2020;113(2):305–322

- Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, et al. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG* 2017;124(10):1501–1512

- Carranza-Mamane B, Havelock J, Hemmings R; Reproductive Endocrinology and Infertility Committee; Special Contributor. The management of uterine fibroids in women with otherwise unexplained infertility. *J Obstet Gynaecol Can* 2015;37(3):277–285

- The ovary — embryology and development. In: Taylor HS, Pal L, Seli E, et al. *Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 9th ed. Wolters Kluwer, 2019:58–71

- Cohen J, Chabbert-Buffet N, Darai E. Diminished ovarian reserve, pre-mature ovarian failure, poor ovarian responder—a plea for universal definitions. *J Assist Reprod Genet* 2015;32(12):1709–1712

- Committee opinion no. 605: primary ovarian insufficiency in adolescents and young women. *Obstet Gynecol* 2014;124(1):193–197

- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Obesity and reproduction: a committee opinion. *Fertil Steril* 2021;116(5):1266–1285

- Female infertility. In: Taylor HS, Pal L, Seli E. *Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 9th ed. Wolters Kluwer, 2019:973–1027

- Trokoudes KM, Skordis N, Picolos MK. Infertility and thyroid disorders. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006;18(4):446–451

- Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update* 2010;16(3):231–245

► Kommentár

► A meddőség kivizsgálása és kezelése

Kiwita Philips és munkatársai az Amerikai Egyesült Államokban dolgozó háziorvosok számára készítettek összefoglalót a meddőség kivizsgálásával és kezelésével kapcsolatban.

Hazánkban is egyre több embert érint a meddőség. Bár egészen pontos statisztikák nem állnak rendelkezésre, a gyermekekre vágyó pároknak mintegy 15%-a, vagyis kb. 150 000 pár meddő, azaz esetükben egyévnyi rendszeres, fogamzásgátlástól mentes házasélet ellenére sem jön létre a kívánt terhesség. Ennél még szélesebb kört érint a szubfertilitás, a termékenység csökkenése, mely esetben nehezítetten, de egy évnél rövidebb idő alatt jön létre terhesség.

A meddő párok számának növekedése elsősorban azzal magyarázható, hogy a nők gyermekvállalási szándéka egyre idősebb korra tolódik, de számos egyéb tényező is állhat a háttérben. A terhesség esélye a 30. életévtől folyamatosan csökken. Ez a csökkenés a 30-as életévek végétől felgyorsul, és 45 éves korra már csak minimális az esély a spontán terhességre.

Magyarországon a meddőség kivizsgálásával és kezelésével elsősorban szülész-nőgyógyász, illetve urológus-andrológus szakorvosok foglalkoznak, azonban fontos, hogy az alapellátásban dolgozó orvosok is tisztában legyenek a meddőségi kivizsgálás és kezelés alapelveivel.

Amennyiben egy gyermekre vágyó páciensnek ismert alapbetegsége van, vagy a kivizsgálás közben derül fény belgyógyászati, endokrin betegsége, akkor az esetleges meddőségi kezelés megkezdése előtt

és közben szükséges bevonni a megfelelő társszakmák képviselőjét is.

Az Emberi Erőforrások Minisztériumának „Az infertilitás és szubfertilitás kivizsgálásáról és az asszisztált reprodukciós kezelésekről” szóló irányelve segítségével a témával kapcsolatos hazai ajánlásokat foglalom össze.

Meddőségi kivizsgálás, hasonlóan az amerikai ajánlásokhoz, a magyar ajánlások szerint is 35 év alatt 1 éves, 35 év felett fél-éves sikertelen gyermekvállalási szándék esetén javasolt, illetve 40 év felett vagy ismert klinikai ok esetén azonnal elkezdhető. Fontos, hogy mivel a meddőség párokat érint, a kivizsgálást lehetőség szerint a pár mindkét tagjánál szimultán el kell kezdeni.

A kivizsgálás során elsősorban a petefészekműködését, peteérést, a spermiumok termelődését és az anatómiai viszonyokat (méh, petevezetékek, herék, ondóvezetékek állapota) szükséges felmérni.

A pár női tagjának kivizsgálása részletes anamnéziszfelvétellel kezdődik. Tisztázni kell a gyermekvállalási szándék időtartamát, az esetleges korábbi terhességek számát, a fogamzás módját, a vetélést, a méhen kívüli terhességet, az egyéb terhesség alatti komplikációkat, a szülés módját és a szüléssel kapcsolatos komplikációkat. A menstruációs anamnézis felvétele kiemelkedően fontos: a menarche idejére, a ciklusok rendszerességére és hosszára, a vérzés tartamára és erősségére mindig rá kell kérdezni. A korábbi, potenciálisan meddőséghez vezető nőgyógyászati betegségek, műtétek ismerete szintén igen lényeges (kismencedei gyulladás, nemi



DR. HALMOS AMRITA

PhD, szülész-nőgyógyász, endokrinológus,
Kosztolányi Medical Center

úton terjedő betegségek, endometriosis, myoma, daganatos betegségek). A korábban használt fogamzásgátlási módszerek, illetve esetleges meddőségi kezelések ismerete is fontos. A belgyógyászati betegségek szempontjából különösen a terhesség alatt befolyásoló, illetve a terhesség alatt komplikációt okozó betegségeket szükséges felderíteni: pajzsmirigybetegségek, magas vérnyomás, cukorbetegség, autoimmun betegségek. A szedett gyógyszerek ismerete alapvető, de az élvezeti szerek használatáról is szükséges információval rendelkezni. A családban előforduló problémák (genetikai betegségek, belgyógyászati betegségek, daganatos megbetegedések) ismerete is fontos.

Fizikális vizsgálat során a bimanuális vizsgálaton és a kismencedei transzvaginális ultrahangvizsgálaton túl lényeges a testsúly és testmagasság ismerete, szükség esetén az endokrin betegségekre utaló eltérések vizsgálata (pl. haskörfogatmérés, nyaki-pajzsmirigy tapintásos vizsgálat, vérnyomás-pulzus mérés).

A méhüreg alakjával összefüggésében, illetve a petevezetékek átjárhatóságá-

nak vizsgálatára többféle módszer is alkalmazható. Ilyen esetben azt célszerű választani, amelyikkel a kezelőorvosnak a legtöbb tapasztalata van, és amelyek a páciens számára a legkevésbé megterhelő. Hysterosalpingographiára (HSG) a hazai gyakorlatban egyre ritkábban kerül sor, mivel ahhoz altatás szükséges, illetve sugárterheléssel jár. Járóbeteg-ellátás keretében, ultrahang-ellenőrzés mellett elvégezhető a hysterosalpingo-contrast-sonographia (HyCoSy). Ha szükséges, a méhüreg speciális vizsgálatára, illetve a méh fejlődési rendellenességeinek detektálására 3D ultrahangvizsgálat, MR-vizsgálat vagy méhtükrözés végezhető. Endometriosis gyanúja esetén hastükrözés végzése felmerül, ennek során a petevezetékek vizsgálatára chromopertubatio végezhető.

Alapvető a petefészkek rezervkapacitásának vizsgálata: a menstruáció 2–4. napján szérumsztradiol- (E2), szérumfolliculusstimuláló hormon- (FSH), szérumluteinizáló hormon- (LH) meghatározás, illetve a ciklus eleji antrális tüszőszám (AFC) vizsgálata ultrahanggal. Ciklusnaptól függetlenül az antimüllerian hormon (AMH) szintjének meghatározása is javasolható, ezt azonban hazánkban jelenleg csak térítés ellenében lehet igénybe venni, tb-finanszírozással nem.

Nagyobb kihívás az ovuláció igazolása. Az alaphőmérsékletnek a páciens által elvégzett mérése során nyert bifázisos görbe, illetve pozitív vizelet-LH-teszt mellett a lutealis fázis közepén (szabályos 28 napos ciklus esetén a 21. ciklusnap körül) mért szérumprogeszteron-szint alkalmas. Ha ez 3 ng/ml (10 nmol/l) alatt van, az ovuláció valószínűsége minimális. Egy cikluson belüli többszöri ultrahangvizsgálattal követhető a tüszőnövekedés, majd az ovuláció után látható a domináns tüsző összeesése és szabad hasúri folyadék megjelenése. Ritkábban használt módszer az endometriumbiopszia, ez esetben diagnosztikus értékű, ha a méhnyálkahártya

az ovulációt követő jellegzetes szekréciós változásokat mutatja.

A meddőség hátterében álló leggyakoribb endokrin eltérések vizsgálata céljából prolaktin- (PRL) és thyreoidea-stimuláló hormon- (TSH) meghatározás mindenképp javasolt, illetve klinikailag indokolt esetben egyéb hormonvizsgálatok (tesztoszteron, DHEA, 17-OH-progeszteron, SHBG stb.) végzése, a szénhidrát-anyagcsere (75 g OGTT során vércukor- és inzulinvizsgálatok), illetve a pajzsmirigyellenes antitestek (aTPO, aTG) vizsgálata is mérlegelendő.

A genetikai, immunológiai és véralvadással kapcsolatos vizsgálatok nem tartoznak a meddőség alapkivizsgálásába. Primer ovarialis insuficiencia (POI) esetén kariotipizálás (elsősorban mozaik Turner-szindróma kimutatására) és fragilis X szindróma irányában kivizsgálás javasolt. Amennyiben a kórtörténetben, a családban halmozottan előforduló genetikai rendellenesség szerepel, illetve korábbi terhességben súlyos fejlődési rendellenesség fordult elő, genetikai tanácsadás javasolt, és kariotipizálás jön szóba.

A férfi partner kivizsgálásának alapja a spermavizsgálat: 3–5 napos önmegtartóztatást követően, önkielégítés útján nyert ondó minőségi és mennyiségi vizsgálata a WHO által előírt kritériumok szerint. Ha a spermiumparaméterek két, egymástól 4–6 hét különbséggel elvégzett teszt során is a WHO alsó referenciaérték alatt maradnak, andrológiai szakvizsgálat szükséges. Ennek során részletes kórelőzmény felvételére van szükség, különös tekintettel a nemzőképességet befolyásoló problémákra (magas vérnyomás, cukorbetegség, daganatos betegségek, endokrin betegségek stb.). Fontos tisztázni a gyógyszeres szedését és élvezeti szerek használatát. Andrológiai kórelőzmény tekintetében elengedhetetlen a hereleszállási zavar, fejlődési rendellenességek, korábbi urológiai betegségek és ezek ellátásának ismerete, illetve a korábban okozott terhességek,

vetélések, korábbi meddő kapcsolat felderítése. Rá kell kérdezni a familiárisan előforduló problémákra (genetikai betegség, daganatos megbetegedés, belgyógyászati betegségek).

A fizikális vizsgálat része a testsúly, testmagasság, centrális obezitás rögzítése, endokrinológiai problémára utaló fizikális jegyek, külső genitáliák vizsgálata (herevolumenek, mellékherék, ductus deferensek és ondózsínórok státuszának vizsgálata), scrotalis ultrahangvizsgálat (tapintható varicocele esetén színekódolt Doppler-vizsgálat).

Károsodott spermamparaméterek esetén, illetve hypogonadismus gyanújakor hormonvizsgálatok végzése szükséges (FSH, LH, teljes tesztoszteron). Ha ezek során kóros eltérés igazolódik, további endokrin vizsgálatok szükségesek (TSH, PRL).

Ha a spermiumszám <5 millió/ml, kariotipizálás, ha a spermiumszám <1 millió/ml, Y-kromoszóma-mikrodeleció vizsgálata, azoospermia, ductus deferens tapintási eltérés esetén cystás fibrosis (CF) génmutáció vizsgálata javasolt.

Amennyiben indokolt, további vizsgálatok is szóba jönnek, melyek a spermiumokat funkció és genetikai integritás szempontjából is képesek vizsgálni, mint a HBA (hyaluron binding assay) teszt, a DNS-fragmentációs vizsgálat, a ROS (reaktív oxigéngyök) és az akroszómareakció-teszt vizsgálatok.

Megfelelő kivizsgálás után törekedni kell arra, hogy a pár számára a lehető legegyszerűbb, eredményre vezető és testre szabott terápiás módot válasszuk, ez mindenképp meddőségi kezelésekből járatos szakember feladata. Alapvetően *in vivo* és *in vitro* lehetőségek jönnek szóba. Az *in vivo* kezelésekből közös, hogy a terhesség létrejöttét segítik, de a megtermékenyítés és korai embriófejlődés a petevezetékben következik be. Ezzel szemben az *in vitro* fertilizáció során az embrió laboratóriumi körülmények között jön létre.

In vitro beavatkozások előtt fontos az endokrin problémák gyógyszeres kezelése, esetleges fertőző betegségek kezelése, szükség esetén életmódbeli változtatások (pl. túlsúly esetén fogyás). Endometriosis, a méhüreg rendellenességei, myomák, méhfejlődési rendellenességek esetén műtéti kezelés válhat szükségessé.

Ovulációs teszt használatán és a házasság élet megfelelő időzítésén túl a tüszőérés gyógyszeres stimulációja (ovulációinduk-

ciós kezelés) végezhető. Megjegyzendő, hogy a cikkben a peteérés serkentésére javasolt szerként szereplő letrozol jelenleg hazánkban ovulációindukcióra csak off-label alkalmazható, erre főleg PCOS melletti anovuláció esetén kerül sor. Intrauterin inszemináció, illetve *in vitro* beavatkozások hazánkban csak meddőségi központban végezhetők, megfelelő indikáció esetén.

Összefoglalva tehát, a hazánkban is mind nagyobb társadalmi és gazdasági

jelentőségű meddőség alapos kivizsgálása és megfelelő kezelése egyre fontosabb, ehhez a szakellátásban dolgozó szülész-nőgyógyász és andrológus orvosokon kívül elengedhetetlen az alapellátásban, illetve társszakmákban dolgozó kollégák bevonása.



Levelezési cím:

halmos.amrita@gmail.com