

# STERILITATEA ȘI INFERTILITATEA. CONTRACEPȚIA

## Infertilitatea și sterilitatea de cuplu

**Definiție:** Infertilitatea este definită ca incapacitatea unui cuplu de a concepe un copil după 12 luni de viață sexuală neprotejată. Ea poate fi clasificată în :

*Infertilitate primară* - descrisă ca absența oricărei sarcini în viața femeii;

*Infertilitate secundară*- ce se referă la infertilitatea după obținerea unei sarcini anterioare

### Incidență:

Infertilitatea este o patologie frecventă, afectând între 10-15% dintre cuplurile de vârstă reproductivă. Definiția infertilității este rigidă deoarece se raportează la o perioadă fixă, 12 luni, însă aproximativ 90% din cupluri concep după primul an de coabitare, dar există posibilitatea concepției spontane și în următorii ani, deși rata fecundabilității scade cu fiecare an.

### Etiologie:

În general infertilitatea poate fi atribuită partenerului feminin în 1/3 cazuri, partenerului masculin în 1/3 cazuri, și ambilor parteneri la restul de 1/3 din cazuri. Această aproximare accentuează importanța evaluării ambilor parteneri înaintea instituirii terapiei. Cuplurile ar trebui educate în ceea ce privește noțiunea de fereastră fertilă de concepție. Șansa de concepție este maximă în ziua ovulației și este crescută în cele 5 zile ce preced ovulația, astfel un cuplu ar trebui să aibă contact sexual zilnic pe parcursul acestei perioade.

### Factori feminini:

#### Disfuncție ovulatorie (factorul ovulator):

- Insuficiența hipotalamo-hipofizară
  - o Tumori sau leziuni distructive
  - o Medicamente ce interferă cu funcția hipotalamică normală
  - o Hiperprolactinemia cauzată de adenom hipofizar
- Boală tiroidiană (hiper- sau hipotiroidia)
- Tulburări suprarenale
  - o Insuficiența corticosuprarenală
  - o Hiperadrenalism
    - Exces de cortizol
    - Exces de androgeni
- Tulburări emoționale
- Tulburări metabolice (PCOS) și nutriționale
- Efort fizic excesiv

#### Afectare tubară (factorul tubar)

- Obstrucția
- Aderențe peritubare – BIP sau endometrioza

#### Anomalii în interacțiunea mucus – spermatozoizi (factorul cervical)

- Infecție cronică ce produce un mucus nefavorabil
- Intervenții chirurgicale anterioare – conizație
- Prezența anticorpilor anti-spermatozoizi în mucusul cervical

#### Anomalii uterine (factorul uterin)

- Polipi endocavitari sau fibroame endocavitare
- Sinechii uterine

### **Factori masculini:**

- Disfuncție erectilă și ejaculatorie;
- Boli genetice. Sindrom Kallmann, Klinefelter;
- Epididimita și prostatita;
- Parotidita la vârstă adultă (duce la orhită - inflamația testiculară și lezarea celulelor stem spermatogenice);
- Istoric de criptorhidie, torsiune testiculară, traumatism testicular;
- Varicocel – dilatație anormală a venelor din cordónul spermatic, duce la congestie și hipomobilitate a spermatozoizilor
- Istoric de chimioterapie sau iradiere locală;
- Hipertensiunea arterială, diabet zaharat, boli neurologice;
- Tratament cu cimetidină, eritromicină, gentamicină, tetraciclină, spironolactonă;
- Steroizii anabolizanți.

### **Examinarea clinică:**

**Examenul fizic** poate orienta asupra cauzei de infertilitate. O statură destul de redusă poate sugera un sindrom genetic, cum ar fi sindromul Turner. Hirsutismul, alopecia, acneea și acantozis nigricans sunt corelate cu sindromul ovarelor polichistice sau mai puțin frecvent cu sindromul Cushing. Galactoreea indică prezența unei hiperprolactinemii. De asemenea pot fi prezente anomalii tiroidiene.

**La examamenul cu valve**, vaginul trebuie să fie trofic și lubrefiat, iar colul să aibă o cantitate rezonabilă de gleră cervicală. Ambele indică un nivel normal de estrogeni. Un uter mărit sau de formă neregulată poate sugera polifibromatoză uterină, iar un uter fixat poate fi un indicator pentru fibroză pelvină datorată endometriozei sau a unor infecții pelvine anterioare. Toate femeile ar trebui să aibă un rezultat normal la citologia cervico-vaginală, culturi negative pentru *Neisseria Gonorrhoeae* și *Chlamydia Trachomatis*. Înainte de inițierea terapiei hormonale se recomandă efectuarea unei mamografii.

La partenerul masculin se urmăresc semnele producției de testosteron, pilozitatea facială masculină, axilară sau pubiană. Ginecomastia sau habitusul eunucoid ar putea sugera sindromul Klinefelter. Uretra peniană trebuie să fie localizată în vârful glandului pentru o depozitare corespunzătoare a spermei la nivel vaginal. Diametrul testicular este de cel puțin 4 cm cu un volum de minim 20ml. O tumoră testiculară poate ridica suspiciuni de cancer testicular care se manifestă prin infertilitate.

Epididimul trebuie să fie moale și neindurat pentru a exclude o infecție cronică. Plexul venos pampiniform se palpează pentru a exclude un varicocel. Absența congenitală bilaterală a vasului deferent este asociată cu mutația responsabilă de fibroză chistică.

### **Investigații paraclinice :**

- **Nivelul seric de progesteron la mijlocul fazei luteale**- se obține în ziua 21 a ciclului sau la 7 zile de la ovulație, valori de peste 4-6ng/ml sunt strâns corelate cu ovulația și producția de progesteron de către corpul galben.
- **Kituri urinare de predicție a ovulației**- se măsoară concentrația LH
- **Nivelul precoce de FSH folicular**- se efectuează în ziua a-3-a a ciclului menstrual, o valoare >10 mUI /ml indică pierderea semnificativă a rezervei ovariene
- **Estradiolul**- dozarea lui poate scădea incidența rezultatelor fals negative obținute doar prin dozarea FSH-ului. Nivelul estradiolului de ziua a-3-a a ciclului menstrual >80 pg/ml este considerat anormal.
- **Nivelul hormonului antimüllerian (AMH)**- este un marker precoce de scădere a funcției ovariene. Nivelul lui se corelează cu numărul de foliculi primordiali.
- **TSH, Prolactină, Hormonii androgeni**

- **Ecografia ovariană**- este utilizată pentru a identifica prezența unui sindrom de ovar polichistic. Cu ajutorul ecografiei poate fi evidențiată dezvoltarea unui folicul antral matur și ruperea ulterioară a acestuia, pe parcursul ovulației.
- **Diagrama temperaturii bazale corporale**- reprezentarea grafică a temperaturii orale matinale la femei. Temperatura orală variază între 36,1°C-36,6°C în timpul fazei foliculare. Creșterea post-ovulatorie a progesteronului ridică temperatura bazală cu aproximativ 0,5°C-1°C. – **nu se mai utilizează**
- **Biopsie endometrială**- reflectă funcția corpului galben și răspunsul endometrial.
- **Histerosalpingografia**- este o metodă radiografică folosită pentru a evalua forma și dimensiunea cavității uterine. Se efectuează între zilele 5 și 10 ale ciclului menstrual, înainte de ovulație. Substanța de contrast este instilată printr-un cateter plasat intrauterin. Sub control radiologic, substanța de contrast este urmărită pe măsură ce umple cavitatea uterină, apoi lumenul tubar și în final se varsă în afara ostiumului tubar în cavitatea pelvină. Această tehnică este un predictor foarte bun pentru permeabilitatea tubară.

Histerosalpingografie normală



Hidrosalpinx bilateral



- **Laparoscopia**- este gold standard în evaluarea patologiei pelvine. Se evaluează permeabilitatea tubară cu ajutorul unei substanțe de contrast (albastru de metilen, indigo carmin) care se injectează printr-o canulă plasată la nivelul colului sau printr-un cateter poziționat în interiorul cavității uterine. Laparoscopia permite atât diagnosticarea endometriozei sau aderențelor pelvine cât și tratamentul chirurgical.
- **Ecografia transvaginală pelvină**- este de ajutor în determinarea anatomiei uterine, în special în timpul fazei luteale, când endometrul îngroșat este în contrast cu miometrul, ajută la monitorizarea ovulației, foliculul se rupe când ajunge la 21-23 mm.
- **Sonografia cu infuzie salină**- poate fi mai sensibilă decât histerosalpingografia dacă există un defect cavitătar cum ar fi leiomiomul sau prezența unui polip. Dar această metodă nu poate oferi informații cu privire la permeabilitatea trompelor uterine.
- **Histeroscopia**- reprezintă evaluarea endoscopică a cavității uterine, este metoda de elecție în diagnosticarea anomaliilor intrauterine.
- **RMN**
- **Testul postcoital**- se mai numește testul Sims-Hunhner, această probă este folosită pentru a evalua mucusul cervical. Cuplul trebuie să întrețină relații sexuale în ziua ovulației iar câteva ore mai târziu pacientei i se recoltează o monstră de mucus cervical. În prezența unor nivele crescute de estrogeni, mucusul trebuie să fie abundent și relativ clar, trebuie să se întindă aproximativ 5 cm între două lame de sticlă. Pe câmpul microscopic trebuie observate cel puțin 5 spermii mobile și un număr minim de celule inflamatorii. După uscare, mucusul cervical are un aspect de ferigă datorită conținutului crescut de sare. – **nu se mai folosește**
- **Spermograma** -este un test al fertilității masculine prin intermediul căruia sunt evaluate anumite caracteristici ale spermei și ale spermatozoizilor – spermograma

arată numărul și calitatea spermatozoizilor, precum și capacitatea acestora de a fecunda. Se recoltează după 3-5 zile de abținere.

### **Spermograma normală**

**Volum: 2-5 ml/ejaculare.** < 2 ml se numește microspermie (hipospermie). Hipospermia poate indica o inflamație cronică a veziculelor seminale și ale prostatei. Absența totală a spermei se numește aspermie.

**Culoare:** Sperma este considerată normală când are culoarea **albă** cu o tentă de galben-opac.

**pH: 7.12 - 8.** Reducerea pH-ului este, de regulă, un semn al inflamației tractului genital, pH-ul scăzut reduce motilitatea spermatozoizilor și are un efect negativ asupra acestora.

**Timp de lichefiere: 0 - 30 min.** Imediat după ejaculare, sperma are o vâscozitate ridicată, care împiedică libera circulație a spermatozoizilor. După ejaculare, substanțele coloidale, care oferă vâscozitatea materialului seminal, sunt descompuse rapid de enzime speciale și sperma se lichefiază, eliberând spermatozoizii. Perioada mai lungă a lichefierii spermei apare, de regulă, în cazul tractului genital masculin inflammat (de exemplu, pe fondul infecțiilor genitale).

**Număr spermatozoizi: > 20 mil/ml** - normozoospermia. Oligozoospermia < 20 mil/ml. Între numărul redus de spermatozoizi în spermă și capacitatea bărbatului de a concepe un copil nu există o legătură directă, dar oligozoospermia severă este, de regulă, asociată cu o probabilitate mare a infertilității. Azoospermia indică absența deplină a spermatozoizilor în materialul seminal – aceasta este un semn clar de infertilitate și poate să se manifeste în cazul leziunii ambelor testicule sau a ambelor ducturi spermale.

**Morfologie: > 30% normali** Spermatozoizii cu formă normală ar trebui să aibă un cap rotunjit și o coadă subțire, dreaptă și lungă.

**Mobilitate: > 50%** Spermatozoizii normali sunt capabili să se deplaseze rapid, pe o linie dreaptă, datorită mișcărilor ondulatorii ale cozii. În fertilizare participă, exclusiv, spermatozoizii cu mișcare liniară activă. În funcție de tipul de mișcare se disting următoarele tipuri de spermatozoizi:

- Tip a: mobilitate rapidă, cu bătăi ale cozii în fascicul strâmt, însoțite de mișcări laterale ale capului, permițând o progresie în linie dreaptă;
- Tip b: cu mișcări ale cozii, dar fără mișcări ale capului, fără deplasare în linie dreaptă sau cu deplasare rectilinie, dar lentă;
- Tip c: vibrații frenetice și anarhice determinând doar mișcări pe loc;
- Tip d: spermatozoizi imobili, adesea confundați cu cei morți

Astenozoospermia (astenospermia) reprezintă încetinirea vitezei de mișcare a spermatozoizilor și creșterea numărului spermatozoizilor imobili.

### **Tratamentul cuplului infertil**

#### **Terapiile complementare cuprind :**

- Abandonarea consumului de alcool, tutun, cafeină;
- Reducerea expunerii la substanțe toxice din mediu precum plumbul, dioxinele, insecticidele;
- Optimizarea greutății;
- Abordarea unui stil de viață sănătos prin nutriție și exerciții fizice;
- Reducerea nivelului de stres cum ar fi anxietatea sau depresia.

#### **Tratament farmacologic (Stimularea ovariană):**

**Clomifen citrat (CC)** - este tratamentul inițial recomandat la toate femeile cu infertilitate de cauză anovulatorie. Asemănător din punct de vedere chimic cu tamoxifenul, CC este un

derivat nesteroidian al trifeniletilenului, care are efecte agoniste și antagoniste ale estrogenilor. Proprietățile antagoniste predomină, astfel feedback-ul negativ al estrogenilor la nivelul hipotalamusului se reduce. Secreția de hormon eliberator de gonadotropină este alterată și se stimulează secreția de gonadotropină la nivel hipofizar. Astfel creșterea FSH-ului duce la activarea foliculară ovariană.

Înainte de terapie se recomandă efectuarea unei ecografii, acesta se administrează dacă nu există foliculi mai mari de 20mm și dacă endometrul este mai mic de 5 mm. Dozele variază între 50mg-250mg/zi.

Agenți sensibilizatori de insulină - biguanidele și tiazolidinedionele sunt frecvent utilizate la femeile ce manifestă o rezistență la insulină (PCOS).

*Gonadotropine* exogene injectabile ( Bravelle Fertinex, Menopur, Humagon ) - se administrează la persoanele fără răspuns la clomifen citrat.

*Inhibitori de aromatază* ( Letrozolul- 2,5-5mg/zi, oral timp de 5 zile ).

### **Complicațiile medicației pentru fertilitate:**

Sindromul de hiperstimulare ovariană se manifestă printr-o serie de simptome clinice asociate măririi ovarelor ca rezultat al terapiei cu gonadotropine exogene. Pacientele acuză dureri și balonări abdominale, oligurie, hemoconcentrație și tromboembolism.

Sarcina multiplă apare în procent de 40% la femeile care au urmat tratament de stimulare a ovulației. Numărul mai mare de feți crește riscul de morbiditate și mortalitate perinatală și maternală. Prematuritatea sau restricția de creștere intrauterină conduc la cele mai negative rezultate în aceste cazuri. Pacientele cu sarcină multiplă au opțiunea de a continua sarcina asumându-și riscurile, de a întrerupe sarcina sau de a proceda la reducția selectivă a sarcinii multiple.

### **Tratamentul chirurgical:**

La bărbați se va face corectarea varicocelului.

La femei: Drilling ovarian laparoscopic (PCOS) - se pot folosi coagularea electrochirurgicală, vaporizarea cu laser sau bisturiul electric pentru a crea perforații multiple pe suprafața ovarului și a stromei. Astfel se distruge țesutul ovarian producător de androgeni și deci se reduce conversia periferică a androgenilor în estrogeni. Mai exact există o scădere a nivelului seric de androgeni și LH, dar și o creștere a nivelului de FSH – se practică rar deoarece distruge rezerva ovariană.

**Corectarea anomaliilor anatomice**- factori tubari (ocluzia tubară proximală sau distală), uterini (leiomiome, polipi endometriali) sau peritoneali(endometrioza, aderențe pelviene).

**Corectarea anomaliilor cervicale**

### **Tehnici de reproducere umană asistată**

**Inseminarea intrauterină:** implică plasarea în cavitatea uterină, prin cateterizare transcervicală a 0.3ml, spermatozoizi concentrați, procesați și spălați

### **Fertilizarea in vitro (FIV)**

Se administrează agonisti GnRH pentru supresia ovulației spontane

Stimulare ovariană cu diferite tipuri de protocole

Recoltarea ovocitelor prin puncție transvaginală sub ghidaj ecografic

Ovocitele sunt plasate într-un mediu bogat în proteine

Spermatozoizii sunt plasați într-un mediu bogat în proteine care permite capacitatea lor

Spermatozoizii sunt plasați în cultura cu ovocitele

După 16-18 ore se certifică fertilizarea prin prezența a doi pronuclei în interiorul embrionului în dezvoltare

Transfer embrionar la 48 de ore după recoltarea ovocitelor prin canulare transcervicală

Susținerea fazei luteale cu hCG și progesteron

**Injecția intracitoplasmatică de spermatozoizi (ICSI)** - se injectează spermatozoizi direct în ovocit și cultivarea ulterioară a embrionilor. Metoda se poate aplica în cazul bărbaților azoospemici.

Tratarea infertilității trebuie inițiată doar după o investigație atentă. Scopul inițial ar trebui să fie identificarea factorilor de viață și de mediu ce ar putea contribui sau cauza infertilitatea. Obezitatea, nutriția inadecvată nu trebuie trecută cu vederea. În general se recomandă a se corecta orice factor ce contribuie la subfertilitate. De cele mai multe ori se întâmplă să nu fie detectată nici o cauză evidentă.

## Planning familial și contracepția

Scopul planificării familiale este de a permite cuplurilor și indivizilor să decidă liber și responsabil asupra numărului de copii și a intervalului dintre nașteri. Unele metode contraceptive sunt asociate cu riscuri pentru starea de sănătate, ca de exemplu utilizarea contraceptivelor orale de către femeile fumătoare, cu vârsta peste 35 de ani ( risc de tromboză, infarct miocardic, atac ischemic).

Cele mai multe metode contraceptive oferă adițional contracepției beneficii pentru starea de sănătate, astfel contraceptivele reduc riscul de cancer ovarian și endometrial precum și pe cel al sarcinii ectopice. Metodele de barieră oferă un anumit grad de protecție împotriva bolilor cu transmitere sexuală și cancerului cervical.

### Clasificarea metodelor contraceptive

#### Metode masculine

- Coitus interruptus
- Prezervativul (metodă de barieră)
- Sterilizarea chirurgicală (vasectomia)
- Metode hormonale masculine (în fază de cercetare)

#### Metode feminine

- Metode naturale, inclusiv amenoreea de lactație
- Metode vaginale (metode de barieră prezervativ feminin, diafragma, cupola și spermicide)
- Contracepția hormonală (contraceptive orale, injectabile, implant, sisteme vaginale de eliberare de hormoni)
- Metode intrauterine (dispozitive conținând sau nu substanțe medicamentoase)
- Contracepția de urgență (contracepția post-coitală)
- Sterilizarea chirurgicală feminină

**Metode intrauterine:** dispozitivele intrauterin (DIU) sunt de două tipuri, unele conțin metale (Cu, Au) iar unele hormoni (levonorgestrel). Eficiență de 97-99%. Mecanismul de acțiune pentru cel cu cupru este împiedicarea nidării, iar cuprul este spermicid, cel cu hormoni (Mirena) modificările la cervicală și nu permite ascensiunea spermatozoizilor, duce la atrofia endometrului și nu permite nidația. Durata de utilizare e de 5 ani.

**Contracepția hormonală:** au în compoziție estrogen sintetic și progesteron sintetic sau numai progesteron

**Contraceptivele orale combinate (COC)** folosesc din categoria estrogenilor-etinilestradiolul, iar ca progestativ levonorgestrelul, medroxiprogesteronul sau cyproteron acetat, drospirenonă, gestodenul, desogestretul.

- **Monofazice:** aceeași cantitate de hormoni în fiecare tabletă;
- **Bifazice:** cantitatea de estrogen este constantă iar cantitatea de progesteron este mică în primele 11 tablete și crește la ultimele 10 tablete;
- **Trifazice:** primele 6 tablete conțin doze mici de estrogen și progesteron, în următoarele 5 tablete cresc dozele, iar în ultimele 10 tablete crește doza de progesteron și cea de estrogen revine la valoarea inițială.

Inhibă ovulația prin suprimarea hipotalamică a factorilor de eliberare a gonadotropinelor, ce previne secreția pituitară a hormonilor LH și FSH. Estrogenul suprimă eliberarea de FSH și

stabilizează endometrul pentru a preveni metroragia, cunoscută sub numele de sângerarea intermitentă. Progestativele inhibă ovulația prin suprimarea LH-ului, aceștia îngroașă mucusul cervical pentru a întârzia pasajul spermei, și pregătesc endometrul pentru o implantare nefavorabilă

#### **Indicații:**

- Femei tinere active sexual;
- Imediat după avort;
- Lehuze care nu alăptează;
- Acnee, dismenoree;
- Antecedente familiale de cancer ovarian.

#### **Contraindicații absolute:**

- Boli cardiovasculare;
- Cardiopatii vulvare ;
- Stări cu risc crescut de tromboză;
- Afectare hepatică severă;
- Cancere din sfera genitală hormonodependente;
- Sângeri genitale de cauză neprecizată;
- Sarcină sau suspiciune de sarcină.

#### **Contraindicații relative:**

- HTA sub tratament;
- Femeile fumătoare;
- Hiperprolactinemie;
- Înaintea unei intervenții chirurgicale cu 4 săptămâni și 2 săptămâni după intervenție;
- Femeile cu activitatea sexuală redusă.

#### **Efectele secundare:**

- Contraceptivele pe bază de estrogeni și progesteron afectează metabolismul glucidic, producând hiperinsulinism;
- Scăderea HDL-ului, determinând scăderea protecției antiaterogene;
- Determină o stare de hipercoagulabilitate cu risc tromboembolic la fumătoare, obeze, hipertensive, la femeile ce au colesterolul și lipidele crescute;

#### **Beneficii non-contraceptive:**

- Reduce durerile premenstruale;
- Scad pierderile de sânge menstrual;
- Scade incidența chisturilor de ovar;
- Scade frecvența bolii inflamatorii pelvine.

#### **Mod de administrare:**

Se începe în prima zi a ciclului menstrual;

Se administrează în fiecare zi, la aceeași oră, timp de 21 de zile apoi 7 zile pauză;

La preparatele cu 28 de tablete nu se face pauză între cutii, ultimele 7 pastile fiind placebo

***Contraceptivele pe bază de progesteron*** se administrează fără pauză. Ele sunt indicate la femeile care alăptează sau au contraindicații la estrogeni.

#### **Preparatele injectabile :**

Se administrează lunar sau trimestrial, iar substanțele active sunt progestativele. Mecanismul de acțiune este asemănător cu cel al progestativelor orale, ele duc la creșterea vâscozității mucusului cervical, crearea unui endometru nefavorabil pentru implantație și supresia ovulatorie nepredictibilă. Depo-Provera se administrează în doză de 150mg la fiecare 90 de zile.

#### **Indicații:**



- Femeile peste 35 ani;
- Paciente care nu tolerează preparatele pe bază de estrogeni sau progesteron;
- Femeile care alăptează.

**Contraindicații absolute:**

- Sarcină;
- Sângerări uterine nediagnosticate;
- Cancer de sân, endometru;
- Boli hepatice;
- Tromboze arteriale.

**Contraindicații relative:**

- La mai puțin de 6 săptămâni de la naștere;
- HTA, obezitate;
- Diabetul zaharat, hiperlipidemii.

**Implantele subdermice (Norplant)**

Sunt rezervoare de masă plastică poroasă ce eliberează o cantitate constantă de progestativ timp de 3-5 ani. Acestea se introduc subcutanat pe partea superioară a brațului în exterior, abdomenul inferior, sau partea superioară a trunchiului.

**Contracepția de urgență** constă în administrarea unei doze de 1000 µg de Levonorgestrel în primele 72 de ore de la contactul sexual, fiind împărțit în 2 prize la 12 ore interval. Efectele secundare sunt grețurile, vărsăturile, tulburările menstruale.