

A homológ intrauterin inszemináció modern gyakorlata



Pásztor Norbert dr.¹, Badó Attila dr.¹, Hegyi Borbála Eszter dr.²,
Németh Gábor dr.¹

¹Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Egyetem, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Szeged (Igazgató: Prof. dr. Németh Gábor egyetemi tanár)

²Szegedi Tudományegyetem, Klinikai Orvostudományi Doktori Iskola, Szeged (Igazgató: Prof. dr. Kemény Lajos egyetemi tanár)

Jól ismert tény, hogy az infertilitás világszerte népegészségügyi probléma, hiszen a fejlett országokban az előfordulása 12-15% közötti, míg a fejlődő országokban a 25%-ot is elérheti. A meddőség miatt elvégzett kivizsgálás a párok egy részénél olyan etiológiát igazolhat, amely nem korrigálható, vagy az esetek egy másik részében a gyermektelenség oka ismeretlen marad. Ilyen pácienseknél az asszisztált reprodukciós technikák segíthetnek a terhesség elérésében. Az egyik legelterjedtebb módszer a homológ intrauterin inszemináció, amely minimális invazivitással elvégezhető. Ugyanakkor az in vitro fertilizációs technikák elterjedése mellett az inszemináció jelentősége is átértékelődik. Jelen közleményünk célja a homológ intrauterin inszemináció szerepének összefoglalása a modern asszisztált reprodukciós gyakorlatban.

Kulcsszavak: infertilitás, inszemináció, asszisztált reprodukció, meddőség

The modern practice of intrauterine insemination

It is well known that infertility is a concern of public health, since in the developed countries 12-15% and in the developing world as high as 25% of the couples may be affected. The fertility workup may reveal an untreatable etiology of the childlessness, or the cause remains unknown in a certain proportion of the patients. In such cases, assisted reproduction techniques can help with achieving the desired pregnancy. One of the most popular techniques is the homologous intrauterine insemination which provides treatment in a minimally invasive way. However, nowadays the role of the insemination is continuously revalued as a consequence of the wider accessibility of in vitro fertilization procedures. In this paper, the authors summarize the role of homologous intrauterine insemination in the modern assisted reproduction practice

Keywords: infertility, insemination, assisted reproduction, subfertility

A meddőség epidemiológiája

Infertilitásnak/szubfertilitásnak nevezzük, amikor egy (férfitől és nőtől álló) pár rendszeres, gyermeket óhajtó, tehát védekezés nélküli szexuális együttléte ellenére 12 hónap alatt nem jön létre terhesség. A sterilitás az az állapot, amikor az infertilitás véglegesnek tekinthető [1]. Egyes becslések szerint a fejlett országokban minden hatodik [2], míg számos afrikai, vagy ázsiai országban minden negyedik pár meddőségi problémával küzd [1]. Magyarországon a rendelkezésre álló adatok az infertilitás előfordulását szintén 15% körüli értékre teszik [3].

A kívánt terhesség elmaradásában a pár tagjainak betegségei, negatív életmódi tényezők, a női tag előrehaladott életkora, illetve káros környezeti hatások egyaránt szerepet kaphatnak. A meddőséggel foglalkozó szakembernek elsődleges feladata az infertilitást kiváltó ok felderítése, majd szánálása, így biztosítva a terhesség spontán létrejöttét. A gyermektelenség hátterében csak női ok feltételezhető az esetek 40-50%-ában, míg 20-30%-ban húzódik meg a hátterben kizárólag csak férfi ok, de andrológiai probléma fellelhető az esetek közel felében [1]. A legalaposabb kivizsgálás ellenére is a meddő párok kb. 15%-ában nem találjuk meg a gyermektelenség okát [3]. Amennyiben a meddőség ismeretlen eredetű, vagy az egyén reprodukciós funkciója nem állítható

Erkezett: 2019. április 1. Közlésre elfogadva: 2019. április 12. Received: 1 April 2019 Accepted: 12 April 2019

Levelezési cím: Dr. Pásztor Norbert, Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Egyetem, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, 6725 Szeged, Semmelweis u. 1. E-mail: hirt78@gmail.com

helyre, asszisztált reprodukciós technikák alkalmazhatóak. Az asszisztált reprodukció az orvoslásban kivételes kezelési módszernek tekinthető, hiszen a meddőséget, mint betegséget nem az egyén, hanem a házaspár szintjén kezeljük, ráadásul úgy, hogy a kiváltó ok nem ismert, vagy annak a definitív gyógyítása nem megvalósítható. Bár az asszisztált reprodukció lehetőségei egyre szélesednek, jelen összefoglalónkban a homológ inszeminációra fókuszálunk, hiszen ez a beavatkozás világszerte továbbra is a meddőségi kezeléseket gerincét jelenti.

A homológ inszemináció története, jelenlegi szerepe

A gyermektelenség tudományos igényű vizsgálata és későbbi kezelése Anton van Leeuwenhoek munkásságával kezdődött, aki 1677-ben mikroszkóp alatt hímivarsejteket azonosított [4]. Ezt követően Lazzaro Spallanzani dokumentálta, hogy az utódnemzéshez a hím egyed ondója szükséges [5], így 1784-ben felfedezését követően kutyánál sikeres inszeminációt hajtott végre, amely után 62 nappal három kiskutya született [6]. Az első dokumentált humán homológ inszemináció az 1770-es évek végén történt, amikor a londoni dr. John Hunter tanácsára egy ruhakereskedő, akinek súlyos hypospadiasis állt fenn, az ondót egy felmelegített fecskendőben összegyűjtve a feleség hüvelyébe juttatta. A beavatkozás sikeres terhességgel végződött. Az 1800-as évek közepén J Marion Sims már 55 inszeminációról számolt be, amelyekből mindösszesen egy terhesség alakult ki. Mentségére legyen mondva, akkor úgy vélték, hogy a peteérés a menstruáció alatti időszakban következik be. A mai inszeminációs technikát Ilya Ivanovich Ivanoff orosz kutató alapozta meg, elsősorban állatokon végzett beavatkozásokkal. Az állatgyógyászatban és nemesítésben a technika villámgyorsan elterjedt. Ezt követően az 1940–50-es évekre a humán orvoslásban is egyre gyakrabban alkalmaztak intrauterin inszeminációt [6]. Ezekben a korai időkben a férj ondóját előkezelés nélkül jutatták a méh ürébe, amely ezáltal gyakran erőteljes, igen fájdalmas méhkontrakciókat provokált, illetve gyakran alakult ki a kismenedcei szervek valamilyen fertőzése [6]. Az in vitro fertilizáció (IVF) megjelenésével új spermareparálási módszerek is megjelentek, amelyek a szövődmények előfordulásának csökkentésével új lendületet adtak az inszemináció gyakorlatának is.

Az IVF egyre könnyebb, szélesebb körű elérhetősége ellenére a homológ inszemináció megfelelő indikációk birtokában továbbra is a meddőségi kezelés meghatározó eleme maradt. Ezt jól mutatják a 39 európai országból gyűjtött, asszisztált reprodukciós kezeléseket összegző adatok, ahol látható, hogy egyes országokban (pl.: Franciaország, Olaszország, Spanyolország) akár több száz olyan laboratórium működik, ahol intrauterin inszeminációt végeznek [7]. Szintén meggyőző adat, hogy 2006–2011 között az a nagyjából 1000 asszisztált reprodukciós központ, amely tevékenységét jelenti az európai IVF beavatkozásokat monitorizáló szervezetnek (European IVF Monitoring Consortium – EIM) összesen 1 119 021 inszeminációs cik-

lust végzett [8]. Magyarországi eredmények nehezen hozzáférhetőek, de csak a Szegedi Tudományegyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján évente 500–600 ciklusban történik ilyen beavatkozás. Ugyanakkor el kell mondani, hogy az intrauterin inszemináció helye az asszisztált reprodukció gyakorlatában az elmúlt években átalakuláson megy keresztül, főleg az indikációk területén. Az elmúlt időszakban a módszer kiválasztásánál egyre inkább szerepet kapnak genetikai és epigenetikai megfontolások is. IVF, illetve főleg intracitoplazmikus spermiuminjektálás (ICSI) esetén felmerült az utód bizonyos betegségeinek emelkedett kockázata. IVF útján fogant személyeknél nagyobb az idegrendszeri betegségek, a szénhidrátanyagcsere-eltérések aránya, gyakoribb az obesitás, illetve emelkedett a kardiovaszkuláris betegségek előfordulása [9]. Ugyanakkor az inszemináció során a megtermékenyülés természetes módon megy végbe, emiatt érvényesül az utód betegségének valószínűségét csökkentő szelektív hatás. Mivel a fejlett országokban az IVF egyre szélesebb körben elérhető, a meddőségi kivizsgálás eredménye, valamint az asszisztált reprodukciós technikák sikerarányának ismeretében házaspárra szabottan eldönthető, hogy milyen beavatkozás lehet a legcélravezetőbb.

A homológ intrauterin inszemináció modern indikációi

A homológ, intrauterin inszemináció modern javallatait az 1. táblázat mutatja be.

A megfelelő időben végzett postcoitalis teszt cervicalis faktort igazolhat a gyermektelenség hátterében az esetek 5%-ában [10]. Az ilyen esetekben a terhesség esélyét az intrauterin végzett homológ inszemináció 1,6-szeresére (CI: 0,91–2,8) emeli [10].

A 2013-ban megjelent, nagy port kavart NICE-iránymutatás enyhe-mérsékelt fokú férfi eredetű infertilitás esetén inszeminációt nem javasol, hanem a protokollban 2 éves expektatív hozzáállás, majd IVF szerepel [11]. Ugyanakkor számos szerző ezt a véleményt nem osztja [12]. Enyhe-mérsékelt fokú férfi infertilitás esetén az inszemináció alkalmazása megpróbálható, de a sikeresség tekintetében fontos, hogy a spermiumfeldolgozást követő (ún. post-wash) mintában mennyi a teljes motilis spermiumszám. A tanulmányok többségében 1-5 millió motilis spermium alatt a sikertelenség szinte biztos [13]. A gyakor-

1. táblázat: A homológ intrauterin inszemináció modern indikációi

Izolált cervicalis faktor
Mérsékelt férfi eredetű infertilitás
Idiopátiás infertilitás
Hüvelyi közösülés akadályoztatása pszichoszexuális, vagy szervi okok miatt
Enyhe fokú endometriosis
Vírustranszmisszió esélyének csökkentése
Retrográd ejakuláció

latban az 5 millió post-wash teljes motilis spermiumszámot érdemes minimum határértéknek tekinteni [12], vagy esetleg a 10 millió sejtszámot [14]. Inszemináció sikeressége szempontjából fontosnak tűnhet a normál morfológiájú hímivarsejtek aránya, hiszen szabálytalan alakú spermiumok esetében azok funkcionális defektusa is feltételezhető. Ugyanakkor a klinikai gyakorlatban nem igazolódott összefüggés a normál morfológiájú spermiumok aránya és az inszemináció sikeressége között [15], így speciális eltérésektől eltekintve (pl.: globozoospermia) referenciaérték alatti (4%) normál morfológia esetén is a beavatkozás megkísérrelhető.

A 2013-ban megjelent NICE-iránymutatás szintén elveti intrauterin inszemináció alkalmazását ismeretlen eredetű infertilitás esetén [11]. Az Egyesült Királyságban végzett inszeminációk száma ennek hatására 5 év alatt a felére csökkent [12]. Ugyanakkor egy friss randomizált klinikai kutatás 201, ismeretlen eredetű meddőséggel küzdő, a spontán fogantatás szempontjából rossz prognózisú pár esetében vizsgálta az intrauterin inszemináció eredményességét a várakozó állásponthoz viszonyítva [16]. A kezeléseket 3 cikluson keresztül végezték. Eredményeik rendkívül meggyőzőek, hiszen az élveszületések aránya háromszor nagyobb volt a kezelt csoportban [16]. Szintén a közelmúltban végzett vizsgálat összehasonlította az ismeretlen eredetű meddőség esetén, 3 ciklusban végzett inszemináció eredményességét az egy ciklusban végzett IVF eredményeivel [17]. A két eljárás után az élveszületési arányban nem mutatkozott szignifikáns eltérés (24,7% vs. 31%) [17]. Ezen adatok alapján idiopátiás infertilitás esetén homológ inszemináció végzése teljességgel helyénvalónak mondható.

A hüvelyi közösülést megakadályozó pszichoszexuális (pl.: vaginismus), vagy szervi okok (pl.: hypospadiasis) többségében inszemináció nem szükséges, mivel az ejakulátum a hüvelybe injektálható. Ugyanakkor nem feltétlenül ilyen egyszerű a helyzet gerincvelősérült pácienseknél. A paraplégiát okozó gerincvelősérülések sajnálatos módon a fiatal férfiak esetében gyakoriak. Ezek a férfiak jellemzően erektilis diszfunkcióval, az ejakuláció zavaraival szembesülnek, illetve gyakori az esetükben a spermaanalízis kóros eredménye. A választható asszisztált reprodukciós technika függ a spermiumnyerés módjától. A hímvesző vibrációs stimulációja, vagy elektroejakuláció kapcsán nyert ondó inszeminációra felhasználható. Ugyanakkor a feldolgozás során figyelembe kell venni, hogy ilyen esetekben az ejakulátum volumene kevesebb, a spermiumok motilitása és vitalitása csökkent, míg a fehérvérsejtek és egyéb sejttermelekek koncentrációja emelkedett. Amennyiben csak sebészi spermiumnyerés kivitelezhető, kizárólag IVF jön szóba [18].

Az endometriosis diagnosztikájában és kezelésében az első lépés minden kétséget kizáróan a laparoszkópia. A műtét kapcsán történik meg az endometriosis stádiumbeosztása, illetve az endometriotikus léziók szanálása. Az American Fertility Society beosztása szerinti I/II-es stádiumú endometriosis esetén maga az operatív műtét is emeli a későbbi, spontán fogantatás esélyét a várakozó álláshoz képest (57-69% vs. 33% [7]; illetve OR 1,89, 95% CI: 1,25–2,86 [19]). Az ESHRE állásfoglalása szerint enyhe

fokú endometriosis eseteiben a műtéttől számított 6 hónapon belül a homológ inszemináció megfontolandó, amelyet saját adataink is alátámasztanak [20]. A NICE-ajánlás ebben az esetben is várakozó álláspontot javasol [11], ugyanakkor ebben a kérdésben sincs teljes konszenzus [21].

Amennyiben a pár serodiscordáns HIV-vírusra és a férfi fertőzött, partnerének fertőződése homológ inszeminációval elkerülhető. A HIV-virionok szabadon találhatóak az ondóplazmában, illetve az ejakulátum egyéb, nem spermium sejtjeihez kapcsolódóan. Az egyébként antivirális kezelésben részesülő férfi ondójának inszeminációhoz való előkészítésével a vírusok eltávolíthatók, a női partner periintervencionális antivirális gyógyszer-profilaxisa mellett az inszemináció biztonságosan elvégezhető [22].

Retrográd ejakuláció során a húgyhólyag zárómechanizmusának sérülése miatt az ondó a húgyhólyagba kerül. Ilyen esetekben a hímivarsejtek az ürített vizeletből kinyerhetők és inszemináció céljára felhasználhatók [23]. Mivel a vizelet pH-ja a spermiumokat károsítja, már a tervezett inszemináció előtti napokban a vizelet alkalinizálása szükséges [3].

Az asszisztált reprodukciós beavatkozások sikerességét leginkább a nő életkora befolyásolja [24]. Az életkor növekedésével, főleg 40 év fölött jelentősen csökken az IVF-ciklusok sikeraránya, csökken az élveszületések száma, növekedik a kedvezőtlen terhességi kimenetel, illetve a spontán vetélések aránya [24, 25]. A 40–44 év közötti populációban az első IVF-ciklusban 10,7%-os élveszületési ráta érhető el, amely a 45 év, vagy afeletti páciensek körében 1,4-1,6%-ra csökken [26, 27], az implantációs ráta is mindösszesen 2,6% körüli [27]. Ilyenkor asszisztált reprodukció céljára petesejt, vagy embriódonáció javasolható. Abban az esetben, amikor a pár a donációt nem fogadja el, vagy a törvényi, esetleg egyéb körülmények ezt nem teszik lehetővé, részletes tájékoztatás szükséges a további IVF-ciklusok sikerarányáról és lehetséges rövid-, valamint hosszú távú szövődményeiről. Ilyen esetekben alternatívát kínálhat a homológ inszemináció, de a pár tájékoztatása szükséges, hogy a sikerarány így is rendkívül alacsony [28].

Ovuláció-indukció

Az inszemináció történhet spontán, illetve stimulált ciklusban. Ugyanakkor a stimulált ciklusban végzett beavatkozással közel kétszer nagyobb eséllyel érhető el élveszületés [29]. Ováriumstimuláció céljára clomifen-citrát (CC), letrozol, humán menopauzális gonadotropin (hMG), urofollitropin (uFSH), subcutan adható szintén vizeletből előállított ún. highly purified FSH, illetve rekombináns folliculus stimuláló hormon (rFSH) használható.

Clomifen-citráttal végzett stimuláció során a ciklus 3., vagy 5. napján kezdve 50-150 mg adandó összesen 5 napig [30, 31]. Érdemes figyelembe venni, hogy a CC negatív hatással lehet az endometrium vastagodására [30]. Prospektív vizsgálatok inszeminációs ciklusonként 2,0-19,3% terhességi arányról számoltak be csak CC-t felhasználó stimulációval [32].

Általánosságban véve a letrozol nem bizonyult jobb stimulációs gyógyszernek a CC-nél sem önmagában, sem gonadotropinokkal együtt alkalmazva [32, 33]. Alkalmazása a ciklus 3-7. napja alatt, 2,5-5 mg/nap dózisban történhet. Ugyanakkor kedvezőbb eredmény érhető el vele egyes speciális betegcsoportokban. Letrozol alkalmazásával jobb eredmény érhető el policisztás petefészek szindrómával rendelkező pácienseknél, akiknél a CC-stimuláció nem járt eredménnyel [34, 35], valamint azon betegeknek, akiknél az endometrium vastagodása elégtelen CC-stimuláció során [36]. Egyes adatok szerint a letrozol csökkentheti gonadotropinnal együtt adva a túlstimuláció miatt félbehagyott ciklusok arányát [33, 34]. A letrozol sok országban, így Magyarországon sincs törzskönyveztve ovuláció indukció céljára.

Egy közel 4000 páciens stimulációs protokollját feldolgozó metaanalízisben a gonadotropinnal végzett ováriumstimuláció magasabb terhességi arányt eredményezett mind a CC, mind az aromatáz-inhibitorokkal végzett ciklusokhoz képest [37]. Nem találtak különbséget a különböző típusú gonadotropin készítmények (hMG, uFSH, rFSH) között [37], még a policisztás petefészek szindrómás betegcsoportban sem [38], így azok használatát egyéb tényezők (ár, alkalmazás módja, hozzáférhetőség stb.) dönthetik el. Gonadotropinnal végzett stimuláció során a ciklus 3. napjától 50-75 IU adható naponta a megfelelő tüszőméret eléréséig [30, 31]. A dózis módosítható a páciens BMI értékének függvényében. A gyakorlatban más gonadotropin adagolási sémák is elterjedtek, úgymint a 4-6-8. ciklusnapon adott 150-75-75IU FSH, 150-150-150IU FSH, vagy a 4 alkalommal (4-6-8-10. ciklusnapokon) adott 75-150IU FSH [39]. Ugyanakkor az ilyen alternatív kezelési sémák során a ciklusparaméterekben nem adódott szignifikáns eltérés [39]. Egyelőre nem sikerült olyan jellemzőket azonosítani, amelyek alapján eldönthető, hogy egy páciensnél gonadotropin stimuláció szükséges, vagy elegendő csak CC-kezelést adni [40]. Fontos figyelembe venni, hogy az ovuláció-indukciós kezelések során a páciensek válaszkészsége igen változó lehet, így a kezelési protokollt sokszor egyéniül szükséges beállítani. A gonadotropin-stimuláció szintén eredményes lehet olyan policisztás petefészek szindrómás betegeknek, ahol anovuláció és CC-rezisztencia áll fenn. Ilyen esetekben a gonadotropinok akár inszemináció nélkül is javítják a terhességi arányt [31].

GnRh-agonisták, vagy antagonisták használata a jelenlegi inszeminációs gyakorlatban nem indokolt [30].

Ciklusmonitorizálás

A stimulációs ciklus 3. napján javasolt egy transzvaginális ultrahangvizsgálatot végezni az ovárium megítélésére. Amennyiben 25 mm-nél nagyobb petefészekciszta látható, a stimuláció elkezdése nem tanácsos [31]. Rendszerint a tüszőnövekedés követését transzvaginális ultrahangvizsgálattal a ciklus 9-11. napja között célszerű elkezdni, majd másnaponta, esetleg naponta a kívánt tüszőméret eléréséig folytatni. Ideálisnak mondható a stimulációs ciklus, ha két

tüsző eléri a legalább 16 mm, vagy nagyobb átmérőt, illetve az ösztradiolszint meghaladja az 500 pg/ml koncentrációt a tüszőrepszto készítmény adásának napján [34]. Egy metaanalízis alapján két domináns tüsző esetén 1,6-szoros, míg három, vagy négy domináns folliculus esetén 2-szeres a terhesség kialakulásának esélye az egy tüszőhöz képest [41]. Ugyanakkor a többes terhességek aránya a tüszők számával szintén növekszik. Emiatt az asszisztált reprodukciós centrumok 2 feletti [41], vagy 3 feletti [31] domináns tüsző esetén a ciklust félbehagyják, ilyen esetekben terminált együttlét sem javasolt.

Tüszőrepsztozásra, azaz az LH-csúcs kiváltására 5000, vagy 10 000 IU, terhes nők vizeletéből nyert humán choriogonadotropin (hCG), vagy 250 ug rekombináns alfa-choriogonadotropin használható. Az optimális domináns folliculus méret kapcsán nincs egységes gyakorlat, egyes centrumok 16, más centrumok 17, vagy 18 mm-es átlagos tüszőátmérő esetén adják a hCG-készítményt [42].

Hasonlóan bizonytalan kérdés a preovulációs endometrium vastagságának szerepe. Korábbi közlemények felvetették az endometrium vastagságának és a terhesség létrejöttének pozitív korrelációját [43]. Az elvégzett vizsgálatok általában 7 mm [44] vastagság alatt a terhesség esélyének megszűnését, vagy csökkenését figyelték meg. Ezzel szemben egy friss metaanalízis nem tudott összefüggést bizonyítani az endometrium preovulációs vastagsága, illetve a terhesség létrejöttének esélye között [45]. A kérdéskörhöz ugyanakkor hozzátartozik az endometrium vastagság mérésének bizonytalansága. A gyakorlati munkában a suboptimális tárgyi feltételek (pl.: ultrahangkészülék minősége), illetve egyes kórképek (pl.: adenomyosis) az endometrium-vastagság pontos mérését megnehezíthetik. Ezek alapján valószínűleg az endometrium elégtelennek vélt vastagsága miatt a gyakorlatban sok ciklus fölöslegesen lesz félbehagyva [45].

Az inszemináció kivitelezése

Élettani esetben a hüvely felső részébe került ondó motilis hímivarsejtjeinek csak töredéke éri el a fertilizáció helyét. Az inszemináció során a célunk növelni a petesejt közelébe jutott spermiumok számát, illetve koncentrációját, így emelve a megtermékenyítés esélyét. Az inszeminációnak több fajtája van, attól függően, hogy a hímivarsejtet a női reprodukciós traktus mely részébe juttatjuk. Intracervicalis inszemináció során nem szükséges az ejakulátum előzetes feldolgozása, de az előzőekben felsorolt indikációk javasolásában ez a módszer nem jön szóba.

Intrauterin inszemináció esetén az ejakulátum feldolgozása, a spermiumok preparálása szükséges. A feldolgozás során az ejakulátumból eltávolításra kerülnek a prosztaglandinok, a fertőzést okozó kórokozók valamint az antigén tulajdonságokkal bíró fehérjék. További előnyös következmény, hogy kikerülnek a mintából a nem mozgó spermiumok, a fehérvérsejtek, illetve az éretlen spermium előalakok [6, 46]. Ezáltal a minta minősége javul, hiszen csökken a mintában a citokinek és a reaktív oxigéngyökök

mennyisége, illetve kiválasztódnak a jó funkcióval rendelkező, kevésbé károsodott DNS-szerkezetű, illetve megtartott fertilizációs képességű spermiumsejtek. A feldolgozott minta jobb megtermékenyítő képességgel rendelkezik mind in vitro és in vivo [6].

A gyakorlatban három ondófeldolgozási technika terjedt el: az egyszerű mosás, a direkt swim-up, illetve a spermiumok sűrűség gradiens centrifugálása [46]. Az egyszerű mosás (simple washing) biztosítja a legtöbb hímivarsejtet, egyszerűen elvégezhető, de csak jó minőségű ejakulátum esetén kivitelezhető. A direkt swim-up eljárás során kizselektálhatóak a progresszív motilitással rendelkező hímivarsejtek, a technika gyengébb ondóminőség esetén is alkalmazható. A jó minőségű hímivarsejtek leghatékonyabban a sűrűség gradiens centrifugálás (discontinuous density gradient preparation) során nyerhetőek ki [46]. Ebben az esetben a sejtek elválasztása azok sűrűsége alapján történik, a sejttermék, a fehérvérsejtek, a károsodott hímivarsejtek és a spermium előalakok a mintából eltávolíthatók. Általánosságban az első két technikát inszemináció során, a harmadik módszert IVF alkalmával használják.

Mivel az intrauterin inszemináció esetén a cervicalis csatorna rezervoár funkciója kiesik, a beavatkozás időzítése kulcsfontosságú. Ennek ellenére az inszemináció időzítésére csak mérsékelten megbízható adatok állnak rendelkezésre. A legtöbb centrumban a tüszőrepsztest követően 32-36, esetleg 24-48 órával később végzik az inszeminációt [47, 48], ugyanakkor egyes adatok alapján, ha az inszemináció a tüszőrepsztest napján történik, akkor sem csökken a terhességi arány a később végzett beavatkozáshoz viszonyítva [48]. A petesejt-hímivarsejt találkozás esélyének növelése érdekében sok centrumban egy ciklusban két alkalommal történt, vagy történik inszemináció. Ugyanakkor ezt a gyakorlatot az eredmények nem indokolják, jobb terhességi arány ezáltal nem érhető el [49].

Az intrauterin inszemináció során 0,3-0,5 ml feldolgozott ondomintát juttatunk vékony katéterrel transcervicalisan az uterus ürébe. Nincs arra nézve meggyőző adat, hogy a katéter puha, vagy rigid volta befolyásolná-e a sikerességet [50], ez alapvetően a beavatkozást végző személy preferenciáján múlik. Azonban saját tapasztalatunk szerint puha katéter használata a páciensek számára általában kisebb mértékű kellemetlenséggel jár.

Az inszemináció másik lehetséges technikája a petevezető spermiumokkal történő perfúziója (Fallopian tube sperm perfusion – FSP). A beavatkozás során 4 ml feldolgozott ondominta méhürbe juttatása történik. A nagyobb volumen miatt elméletileg több hímivarsejt jelenik meg a petesejt körül, illetve hímivarsejtek nemcsak a petevezetőben, hanem a hasürbe kijutva a peritoneális felszínen is kimutathatóak lesznek. A technika nem terjedt el, mivel összehasonlítva a klasszikus módon végzett inszeminációval a terhességi arány nem növekszik [49].

Az elmúlt években az in vitro fertilizációs kezelésekhöz hasonlóan felmerült a méhnyálkahártya karcosodásának (endometrial scratch injury) pozitív hatása inszeminációs kezelés kapcsán is. A karcosodás történhet az inszeminációs ciklus folliculáris fázisában (8. ciklusnapon), illetve a meg-

előző ciklus luteális fázisában (6-8 nappal a következő ciklus előtt) is. Egy közelmúltban megjelent áttekintő közlemény alapján az azonos ciklusban végzett karcosodás szignifikánsan emelheti a terhességi rátát [51].

Az inszemináció sikeressége függhet a beavatkozás követő ágynyugalom hosszától. A rendelkezésre álló adatok alapján 10-20 perc fekvőpozíció javasolt, a páciens a kezelőasztalról ennyi ideig nem kelhet fel [52, 53].

Luteális fázis támogatása

Asszisztált reprodukciót követően több oknál fogva merül fel a luteális fázis támogatásának igénye. Az ovulációindukció során korai progeszteronszint-emelkedés jöhet létre, amely változásokat okozhat az endometrium receptivitásában. A fiziológiásnál magasabb ösztradiolszint az agyalapi mirigy hormontermelését down-regulálhatja, amely szintén negatív hatással lehet a luteális fázisra. Az elégtelen progeszteronszint az endometrium elégtelen szekretoros működését és az implantáció elmaradását okozhatja [54]. A közelmúltban megjelent metaanalízis eredményei alapján gonadotropinnal végzett ovulációindukciót követően javasolt a luteális fázis támogatása progeszteronhatású készítménnyel, mivel a gonadotropinok negatív hatással bírnak a hypothalamus és a hypophysis endokrin működésére. Csak CC-vel, vagy letrozollal történt stimulációt követően támogatás nem szükséges, mivel ezen készítmények hatásmechanizmusukból adódóan önmagukban is serkentő hatásúak a luteális fázis ösztradiol és progeszteron termelésére [54]. A progeszteron pótlása a vizsgált tanulmányokban általában az inszemináció utáni napon indult, rendszerint 10-14 napig, terhesség esetén a 8-12. hétig folytatták [54].

A homológ inszemináció lehetséges szövődményei

Az egyik legjellemzőbb, szövődményként felfogható következménye az inszeminációt kísérő ovulációindukciós kezelésnek a többes terhességek kialakulása. A többes terhességek előfordulási aránya összefüggést mutat az érett tüszők számával. Az európai eredmények alapján a homológ inszeminációt követő gemini szülések aránya 9,5%-ot, míg a trigemini szülések 0,3%-ot tettek ki [7]. Gonadotropinok magas dózisban való használata esetén az ikerterhességek aránya elérheti a 28,6%-ot, míg a hármas és magasabb számú többes terhességek aránya a 8,2%-ot is. A 2, 3, 4 tüszővel járó ciklusokban a többes terhességek esélye 1,7-szeres, 2,8-szoros, 2,3-szeres a monofollicularis ciklusokhoz képest [34, 41]. Mivel 3 domináns folliculus fölött a sikeres terhességi arány nem növekszik, több tüszőre nem érdemes a stimuláció során törekedni, sőt, ha a 14 mm átmérőjű tüszők száma meghaladja a hármat, a kezelést célszerű félbehagyni, így az ikerterhességek aránya 1,4-2,2% körül tartható [55].

Bár homológ inszeminációs ciklusok során az ovulációindukciós kezelés mérsékeltebb az in vitro fertilizációs kezelésekhöz képest, inszeminációs ciklusban is kialakul-

hat a petefészkek hiperstimulációs szindrómája. Az előfordulása jellemzőbb gonadotropin készítményekkel végzett indukció során, ilyen esetekben 3,9-4,5%-ban várható hiperstimulációs szindróma előfordulása [56].

A homológ inszemináció eredményessége

Homológ inszeminációtól mindent összevetve átlagosan 9,5-16,0% terhesség várható ciklusonként [20, 55, 57]. Európai reprodukciós központok adatai alapján a beavatkozásokat követő születek aránya 8,5% ciklusonként [7]. A terhességek javarésze az első három ciklus során fogan, 6 hónap kezelés során a páciensek 26-31%-a lesz várandós [55]. A sikeresség arányát befolyásolja a nő életkora, az infertilitás hossza, az ondó minősége, a feldolgozás utáni teljes motilis spermiumszám, valamint az infertilitás hátterében lévő ok.

Következtetések

A homológ inszemináció az in vitro fertilizáció korában is fontos része a meddőség kezelésének. Megfelelő indikáció birtokában, helyesen végzett petefészkek-stimuláció, szoros monitorizálás és szakszerű spermiumkezelés mellett a meddő párok jó részénél ezzel a beavatkozással a gyermekáldás elérhető.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetet kívánnak nyilvánítani prof. dr. Szöllösi Jánosnak, aki lankadatlan munkájával és szakmai tanácsaival minden nap hozzájárul a SZTE Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika sikeres andrológiai munkájához.

A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

IRODALOM

- Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem* 2018; 62: 2–10.
- Infertility Workup for the Women's Health Specialist: ACOG Committee Opinion, Number 781. *Obstet Gynecol* 2019; 133(6): e377–e384.
- Kaáli Nagy G, Bártfai Gy, (eds). A meddőség korszerű diagnosztikája és kezelése. Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt.; 2018.
- van Leeuwenhoek A, Observations de natis e' semine genital animalculis. *Philos Trans R Soc Lond* 1678; 12: 1040–3.
- Spallanzani L. Dissertations relative to the natural history of animals and vegetables. Translated by Beddoes T. 1784; 2: J. Murray; London:
- Ombelet W, Van Robays J. Artificial insemination history: hurdles and milestones. *Facts Views Vis Obgyn* 2015; 7(2): 137–43.
- De Geyter C, Calhaz-Jorge C, Kupka MS, et al. European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE: The European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Hum Reprod* 2018; 33(9): 1586–1601.
- Ferraretti AP, Nygren K, Nyboe Andersen A, et al. The European IVF-Monitoring Consortium (EIM), for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Trends over 15 years in ART in Europe: an analysis of 6 million cycles. *Hum Reprod Open* 2017; 1–10.
- Jiang Z, Wang Y, Lin J, et al. Genetic and epigenetic risks of assisted reproduction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017; 44: 90–104.
- Steures P, van der Steeg JW, Hompes PG, et al. Effectiveness of intrauterine insemination in subfertile couples with an isolated cervical factor: a randomized clinical trial. *Fertil Steril* 2007; 88(6): 1692–6.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Fertility problems: assessment and treatment. Clinical guideline. Published 20. February 2013. nice.org.uk/guidance/cg156
- Kandavel V, Cheong Y. Does intra-uterine insemination have a place in modern ART practice? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018; 53: 3–10.
- van Weert JM, Repping S, Van Voorhis BJ, van der Veen F, Bossuyt PM, Mol BW. Performance of the postwash total motile sperm count as a predictor of pregnancy at the time of intrauterine insemination: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2004; 82(3): 612–20.
- Miller DC, Hollenbeck BK, Smith GD, et al. Processed total motile sperm count correlates with pregnancy outcome after intrauterine insemination. *Urology* 2002; 60: 497–501.
- Kohn TP, Kohn JR, Ramasamy R. Effect of sperm morphology on pregnancy success via intrauterine insemination: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2018; 199: 812–22.
- Farquhar C, Liu E, Armstrong S, Arroll N, Lensen S, Brown J. Intrauterine insemination with ovarian stimulation versus expectant management for unexplained infertility (TUI): a pragmatic, open-label, randomised, controlled, two-centre trial. *Lancet* 2018; 391(10119): 441–450.
- Nandi A, Bhide P, Hooper R, et al. Intrauterine insemination with gonadotropin stimulation or in vitro fertilization for the treatment of unexplained subfertility: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2017; 107(6): 1329–35.e2.
- Ibrahim E, Lynne CM, Brackett NL. Male fertility following spinal cord injury: an update. *Andrology* 2016; 4(1): 13–26.
- Duffy JM, Arambage K, Correa FJ, et al. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 3(4): CD011031.
- Keresztúri A, Kozinszky Z, Daru J, et al. Pregnancy Rate after Controlled Ovarian Hyperstimulation and Intrauterine Insemination for the Treatment of Endometriosis following Surgery. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 282301.
- Geisler ME, Ledwidge M, Bermingham M, McAuliffe M, McMenamin MB, Waterstone JJ. Intrauterine insemination-No more Mr. N.I.C.E. guy? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 210: 342–7.
- Safier LZ, Grossman LC, Sauer MV, Douglas NC. Sperm washing with intrauterine insemination and preexposure prophylaxis: an innovative approach to treating HIV-serodiscordant couples. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216(6): 617–8.
- Szöllösi J, Pásztor N, Koloszar S, Daru J, Pál A. Retrograd ejaculatio okozta gyermektelenség megoldása intrauterin inseminációval. *Magyar Andrológia* 2011; 16(2): 35–7
- Yavas Y. Curvilinear relationship between age and assisted reproduction technique success: retrospective analyses of US National ART Surveillance System data from 2010–2014. *Reprod Biomed Online* 2017; 35(6): 657–68.
- Cabry R, Merviel P, Hazout A, et al. Management of infertility in women over 40. *Maturitas* 2014; 78(1): 17–21.
- Chambers GM, Paul RC, Harris K, et al. Assisted reproductive technology in Australia and New Zealand: cumulative live birth rates as measures of success. *Med J Aust* 2017; 207(3): 114–8.
- Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. 2013 Assisted reproductive technology fertility clinic success rates report. Atlanta: US Department of Health and Human Services, 2015. <https://www.cdc.gov/art/pdf/2013-report/art-2013-fertility-clinic-report.pdf>
- Hijssen A, Creemers A, Van der Elst W, et al. Predictive value of different covariates influencing pregnancy rate following intrauterine insemination with homologous semen: a prospective cohort study. *Reprod Biomed Online* 2017; 34(5): 463–72.
- Veltman-Verhulst SM, Hughes E, Ayeleke RO, Cohlen BJ. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016; Issue 2. Art. No.: CD001838.
- Ombelet W. Evidence-based recommendations for IUI in daily practice. *Middle East Fertil Soc J* 2013; 18: 74–7.
- Weiss NS, Nahuis MJ, Bordewijk E, et al. Gonadotrophins versus clomifene citrate with or without intrauterine insemination in women with normogonadotropic anovulation and clomifene failure (M-OVIN): a randomised, two-by-two factorial trial. *Lancet* 2018; 391(10122): 758–65.
- Khanna SC, Kumar A, Joy SG, Tanwar R, Sharma S, Prasad S. Is letrozole superior to clomiphene for ovarian stimulation prior to intrauterine insemination? *Arch Gynecol Obstet* 2013; 287(3): 571–5.
- Badawy A, Elnashar A, Totongy M. Clomiphene citrate or aromatase inhibitors combined with gonadotropins for superovulation in women undergoing intrauterine insemination: a prospective randomised trial. *J Obstet Gynaecol* 2010; 30(6): 617–21.
- Kim YJ, Park CW, Ku SY. Indications of intrauterine insemination for male and non-male factor infertility. *Semin Reprod Med* 2014; 32(4): 306–12.
- Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, et al. NICHD Reproductive Medicine Network. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2014; 371(2): 119–29.
- Barroso G, Menocal G, Felix H, Rojas-Ruiz JC, Arslan M, Oehninger S. Comparison of the efficacy of the aromatase inhibitor letrozole and clomiphene citrate as adjuvants to recombinant follicle-stimulating hormone in controlled ovarian hyper-

stimulation: a prospective, randomized, blinded clinical trial. *Fertil Steril* 2006; 86(5): 1428–31.

37. Cantineau AE, Cohlen BJ, Heineman MJ. Ovarian stimulation protocols (anti-oestrogens, gonadotrophins with and without GnRH agonists/antagonists) for intrauterine insemination (IUI) in women with subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2): CD005356.

38. Weiss NS, Kostova E, Nahuis M, Mol BWJ, van der Veen F, van Wely M. Gonadotrophins for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 1: CD010290.

39. Hughes EG, Collins JA, Gunby J. A randomized controlled trial of three low-dose gonadotrophin protocols for unexplained infertility. *Hum Reprod* 1998; 13(6): 1527–31.

40. Danhof NA, van Eekelen R, Repping S, et al.; SUPER Study group. Follicle stimulating hormone or clomiphene citrate in intrauterine insemination with ovarian stimulation for unexplained subfertility: a role for treatment selection markers? *Reprod Biomed Online* 2019; pii: S1472-6483(19)30105-1.

41. van Rumste MM, Custers IM, van der Veen F, van Wely M, Evers JL, Mol BW. The influence of the number of follicles on pregnancy rates in intrauterine insemination with ovarian stimulation: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2008; 14(6): 563–70.

42. da Silva AL, Arbo E, Fanchin R. Early versus late hCG administration to trigger ovulation in mild stimulated IUI cycles: a randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 164(2): 156–60.

43. Warrington C, Faraj R, Willett MJ. Endometrial thickness and outcome in subfertile women treated with clomiphene citrate. *Obstet Gynaecol* 2008; 28(6): 626–8.

44. Isaacs JD Jr, Wells CS, Williams DB, Odem RR, Gast MJ, Strickler RC. Endometrial thickness is a valid monitoring parameter in cycles of ovulation induction with menotropins alone. *Fertil Steril* 1996; 65: 262–6.

45. Weiss NS, van Vliet MN, Limpens J, et al. Endometrial thickness in women undergoing IUI with ovarian stimulation. How thick is too thin? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2017; 32(5): 1009–18.

46. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen – Fifth edition Geneva: WHO Press; 2010.

47. AboulGheit S. Pregnancy rates following three different timings of intrauterine

insemination for women with unexplained infertility: A randomised controlled trial *Middle East Fertil Soc J* 2010; 15: 265–8.

48. Vichinsartvichai P, Traipak K, Manolertthewan C. Performing IUI Simultaneously with hCG Administration Does Not Compromise Pregnancy Rate: A Retrospective Cohort Study. *J Reprod Infertil* 2018; 19(1): 26–31.

49. Cantineau AE, Heineman MJ, Cohlen BJ. Single versus double intrauterine insemination in stimulated cycles for subfertile couples: a systematic review based on a Cochrane review. *Hum Reprod* 2003; 18(5): 941–6.

50. van der Poel N, Farquhar C, Abou-Setta AM, Benschop L, Heineman MJ. Soft versus firm catheters for intrauterine insemination. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (11): CD006225.

51. Vitagliano A, Noventa M, Saccone G, et al. Endometrial scratch injury before intrauterine insemination: is it time to re-evaluate its value? Evidence from a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2018; 109(1): 84–96.e4

52. Inge MC, Paul A, Pettie M, et al. Immobilisation versus immediate mobilisation after intrauterine insemination: randomised controlled trial. *BMJ* 2009; 29: 10.

53. Orief YI, El-agwany AS, Darwish EAE, Salim NM. The effect of bed rest after intrauterine insemination on pregnancy outcome. *Middle East Fertil Soc J* 2015; 20: 11–5.

54. Green KA, Zolton JR, Schermerhorn SM, et al. Progesterone luteal support after ovulation induction and intrauterine insemination: an updated systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2017; 107(4): 924–33.e5.

55. Danhof NA, van Wely M, Repping S, et al.; SUPER study group. Follicle stimulating hormone versus clomiphene citrate in intrauterine insemination for unexplained subfertility: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2018; 33(10): 1866–74.

56. Rashidi M, Aaleyasin A, Aghahosseini M, Loloi S, Kokab A, Najmi Z. Advantages of recombinant follicle-stimulating hormone over human menopausal gonadotropin for ovarian stimulation in intrauterine insemination: a randomized clinical trial in unexplained infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 169(2): 244–7.

57. Wadhwa L, Fauzdar A, Wadhwa SN. An Intrauterine Insemination Audit at Tertiary Care Hospital: A 4½ Years' Retrospective Analysis of 800 Intrauterine Insemination Cycles. *J Hum Reprod Sci* 2018; 11(3): 279–85.



Gyermeknőgyógyász továbbképző napok.

Gyermeknőgyógyász Társaság,
Airport Hotel Stáció.

2019. október 11-12.
Maximer Hungária Kft.
Jelentkezés: www.mediahost.hu/kongresszus