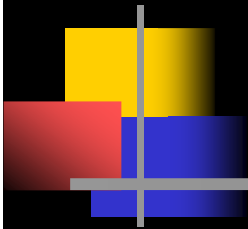
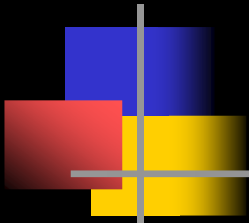


# A NŐI INFERTILITÁS LABORATÓRIUMI VIZSGÁLATA



Kovács L. Gábor  
Pécsi Tudományegyetem

# Amerikai tények



---

1790 születések: 55/1000

2011 születések: 14/1000

Fertilitási eset 1982: 12% (6.6 millió)

Fertilitási eset 1995: 15% (9.3 millió)

Szolgáltatások: 53% ovulációra ható szerek,  
1.6% asszisztált reprodukció

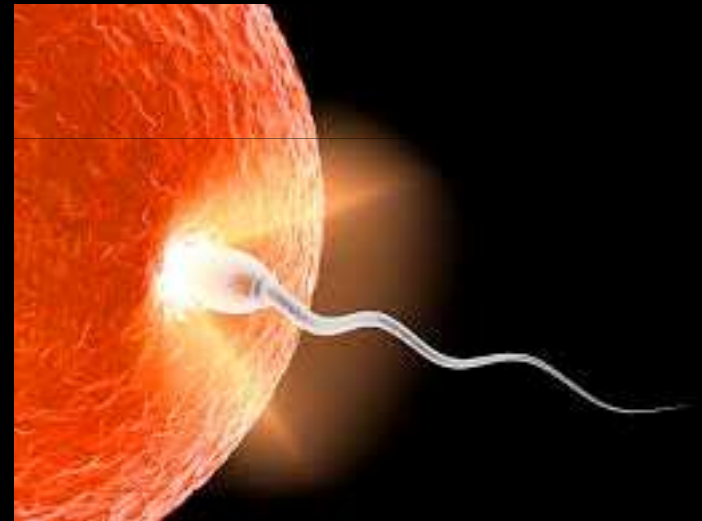
# Európa és Magyarország

- A fejlett országokban az infertilitás gyakorisága 10-15 % (hét európai párból egy infertilis).
- Az ismétlődő vetélések gyakorisága 0,5-3 %.
- A Központi Statisztikai Hivatal adatai szerint hazánkban 100-150 ezer a meddő párok száma, amely az elmúlt években rohamosan nőtt.



# Fertilitás

- Menstruációs ciklus
- Ovulatio
- Cervicalis nyák
- Uterus szerkezete
- Hormonok
- Fallop vezeték



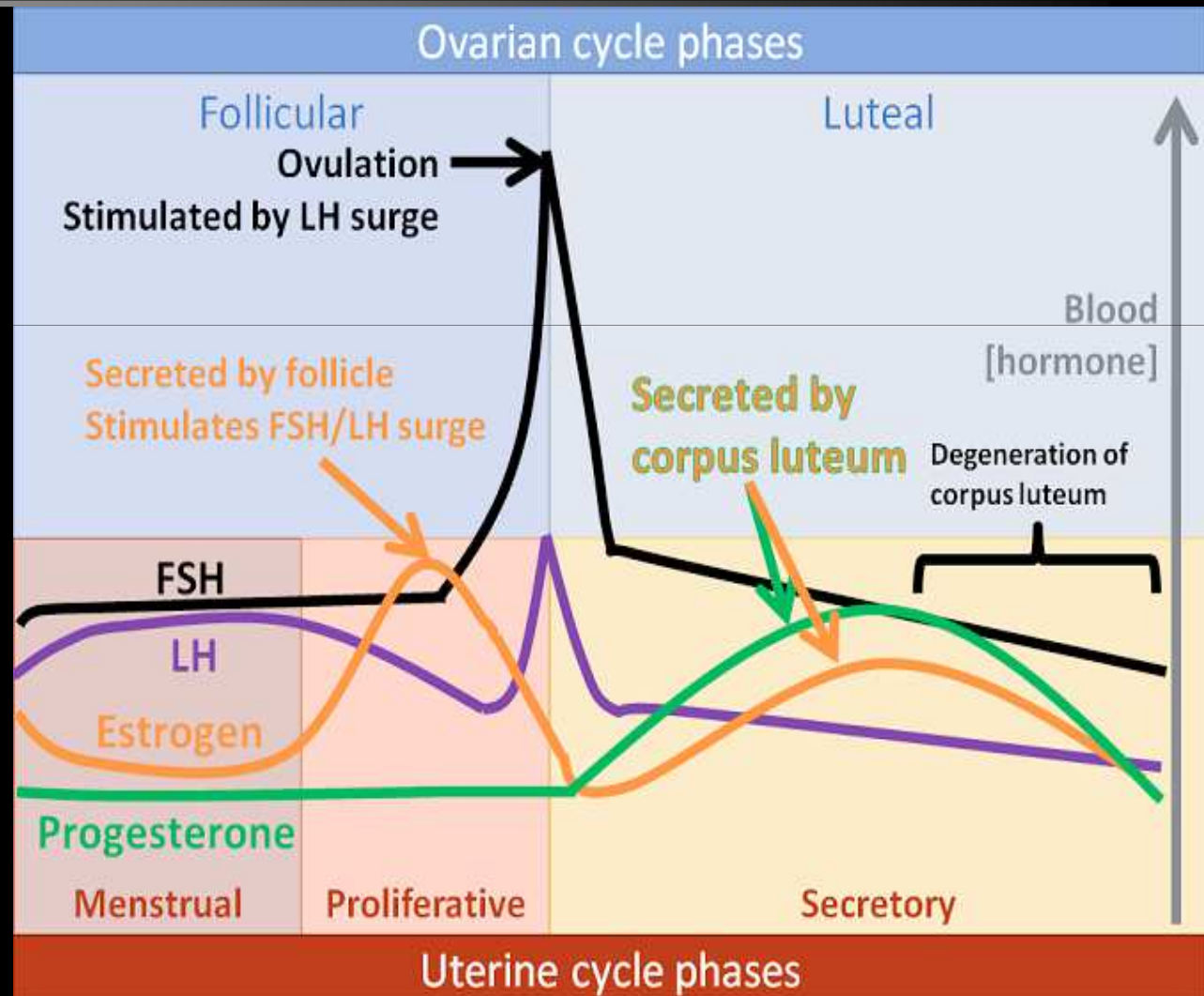
# A menstruációs ciklus

- Ovarium

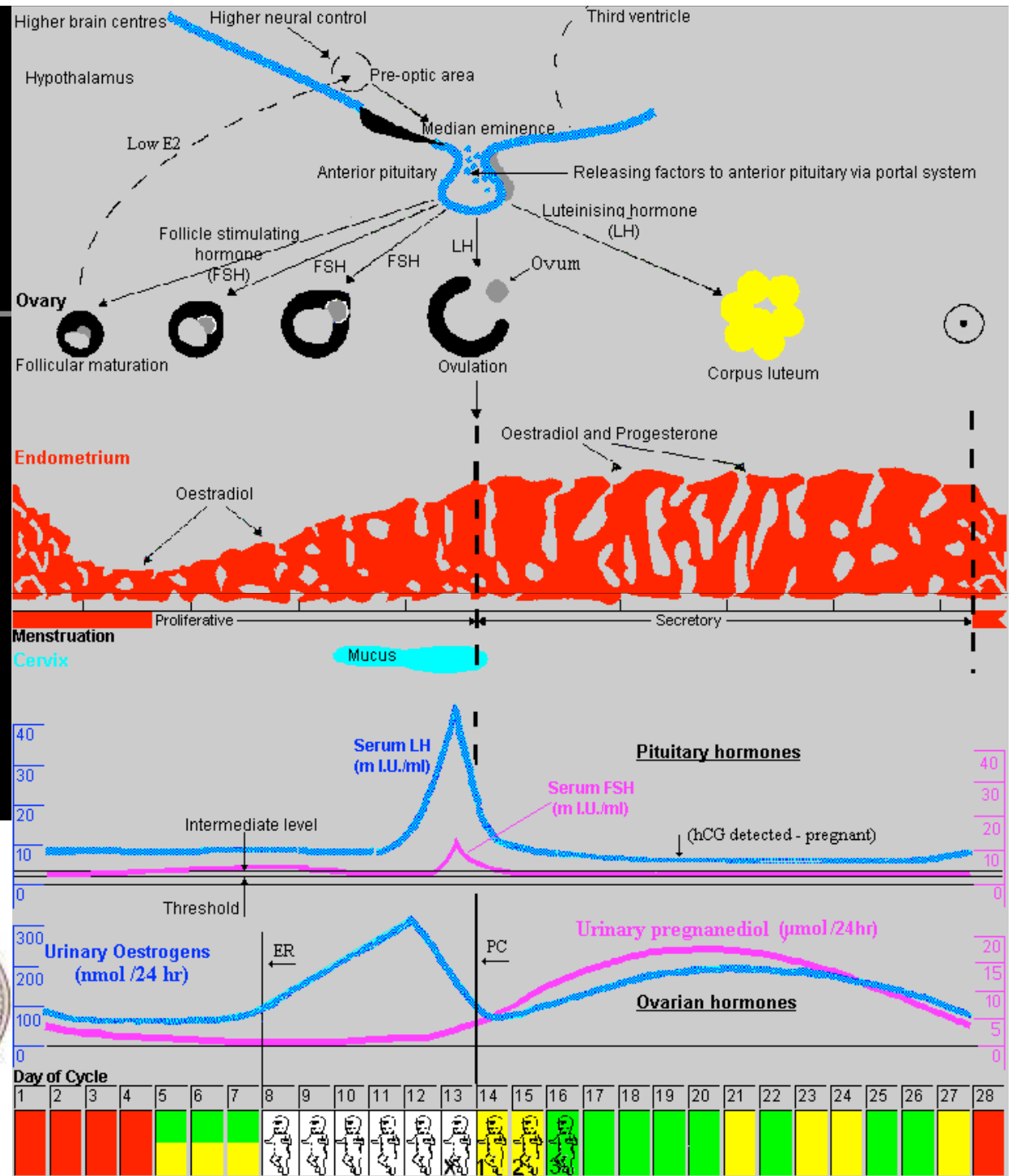
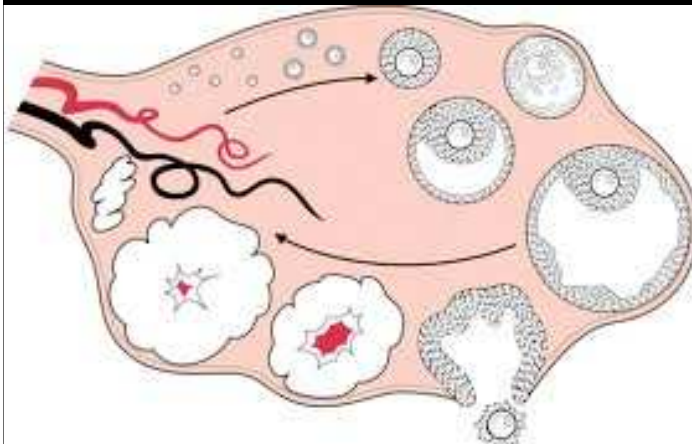
- Folliculáris fázis
- Luteális fázis

- Uterus

- Menstruációs fázis
- Proliferatív fázis
- Secretorios fázis



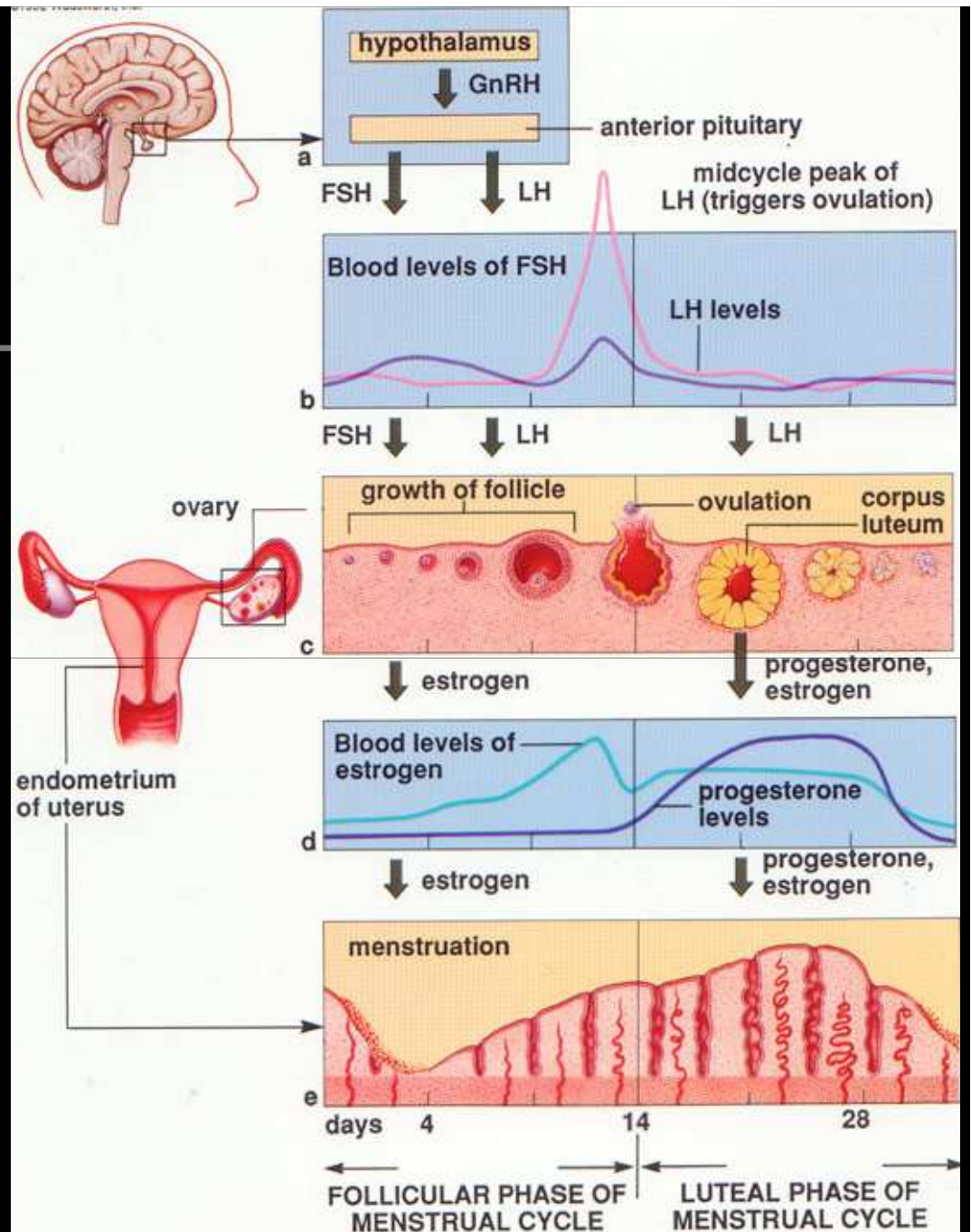
- Az érett petesejt kilép a folliculusból





# Hormonok

- Ösztrogén
- Progeszteron
- FSH
- LH



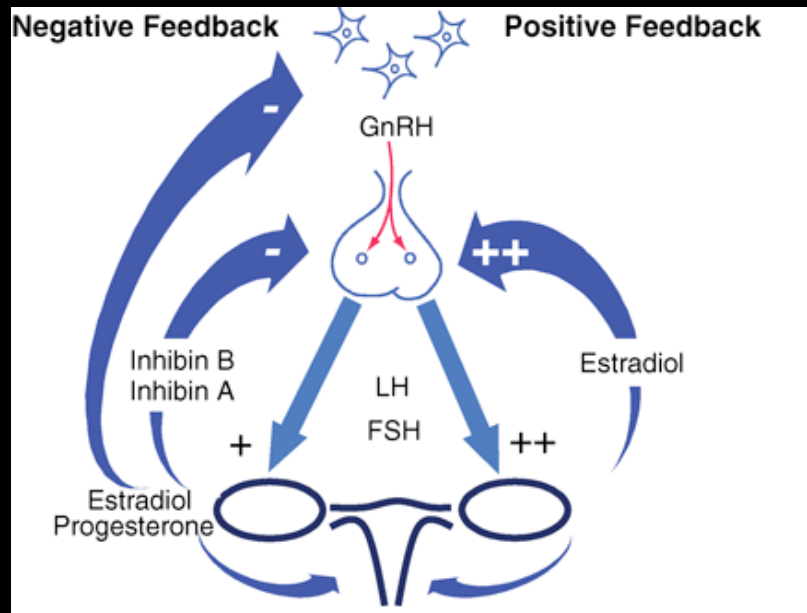
Changing hormone levels during the menstrual cycle.

# Inhibin: fehérje hormon

Ciklus 3. napi inhibin-B mérés:  
ovarium rezerv mérése

Alacsony inhibin-B szint:

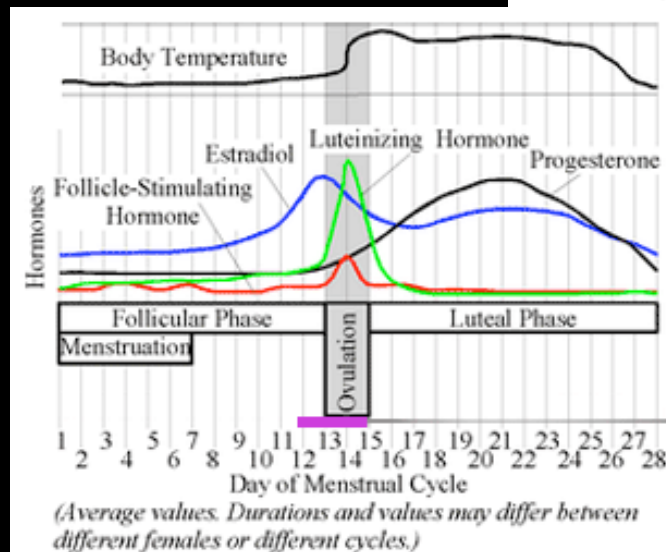
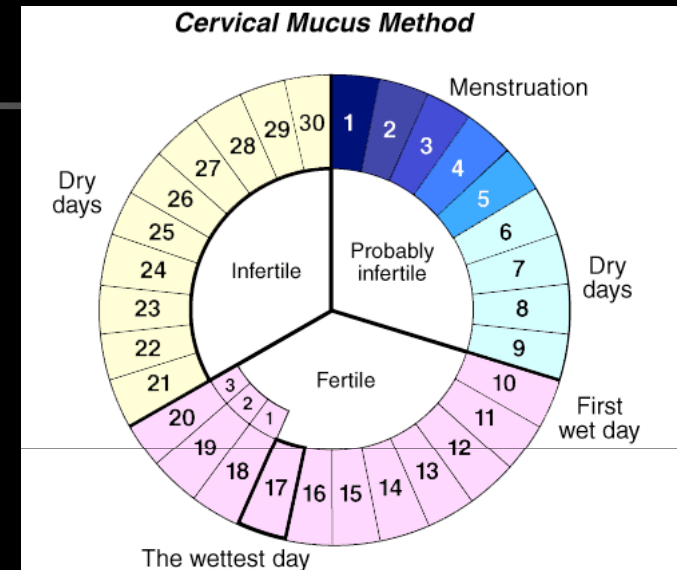
- ovuláció zavara
- IVF sikerességét gátja
- alacsonyabb teherbe esési esély
- fokozott vetélési esély





# Cervicalis nyák

- Több lesz
- Vízisztává válik
- Elfolyósodik
- Rugalmasabb lesz
- "Oszlopokat" alkot a spermium transzport elősegítésére.
- Nincs kvantitatív jellemzése



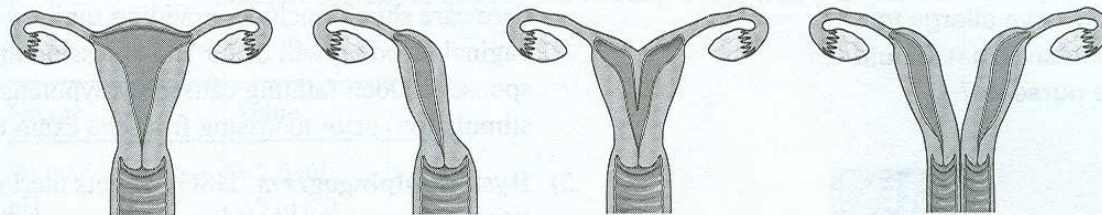
Purple Line Indicates When Fertile Cervical Mucus Most Likely to be Present (based on 28 day cycle).

# Az uterus szerkezete

## ■ Normál forma és myometrium

- Unicorn
- Septált
- Bicorn

## ■ Sikeres implantáció

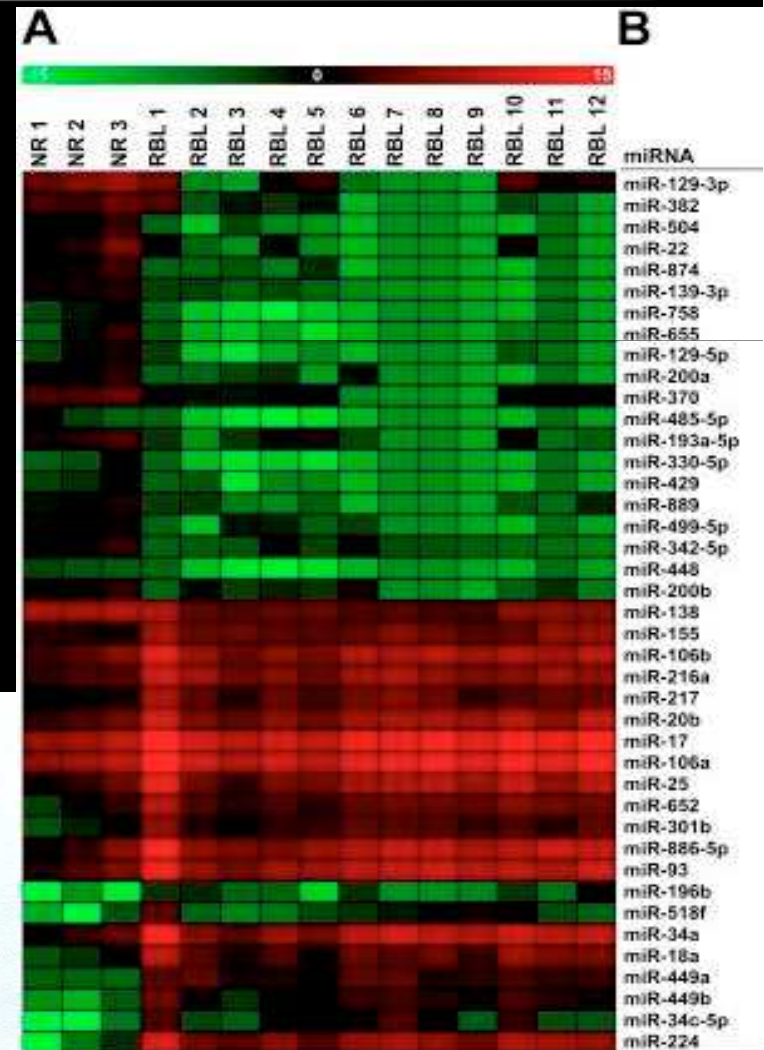


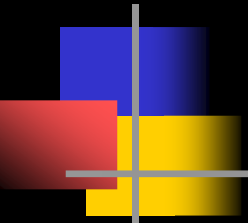
A Normal

B Unicornate

C Septate

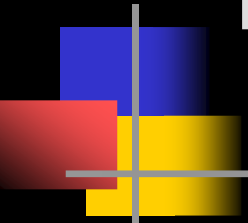
D Bicornate with  
double vagina





# Melyek az infertilitás legfontosabb fizikai jellemzői?





# Életkor és a női fertilitás

---

- 20-24 év: 3% infertilis
  - 30-34 év: 11% infertilis
  - 35-39 év: 33% infertilis
  - 40-45 év: 87% infertilis
- 
- Az inszeminációs beavatkozások is alátámasztják az adatokat.

# Életkor: IVF eredményesség



- 35 évnél fiatalabb: 42 % élveszülés/embrió
- 35-37 év: 35 % élveszülés/embrió
- 38-40 év: 25 % élveszülés/embrió
- 41-42 év: 14 % élveszülés/embrió
- 43 év : 5 % élveszülés/embrió
- 43 évnél idősebb: 3 % élveszülés/embrió



# Életkor: vetélések

## ■ Felismert

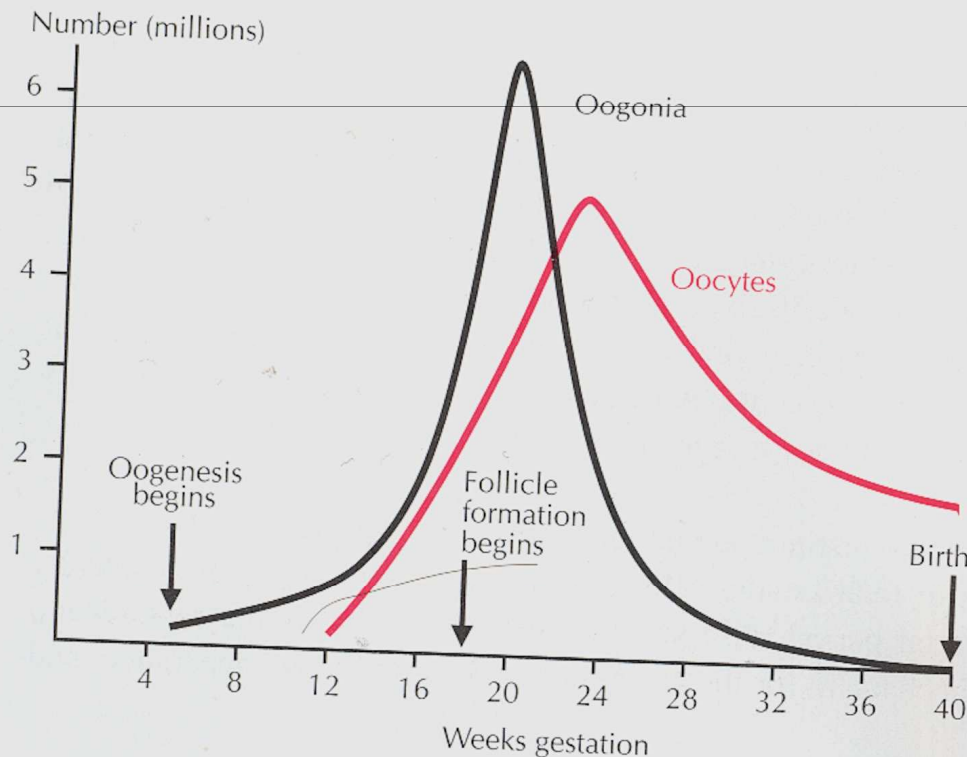
- 30 alatt: 7-15%
- 31-34: 17-21%
- 35-39: 20-28%
- 40 felett: 40-52%

## ■ Fel nem ismert: 60%

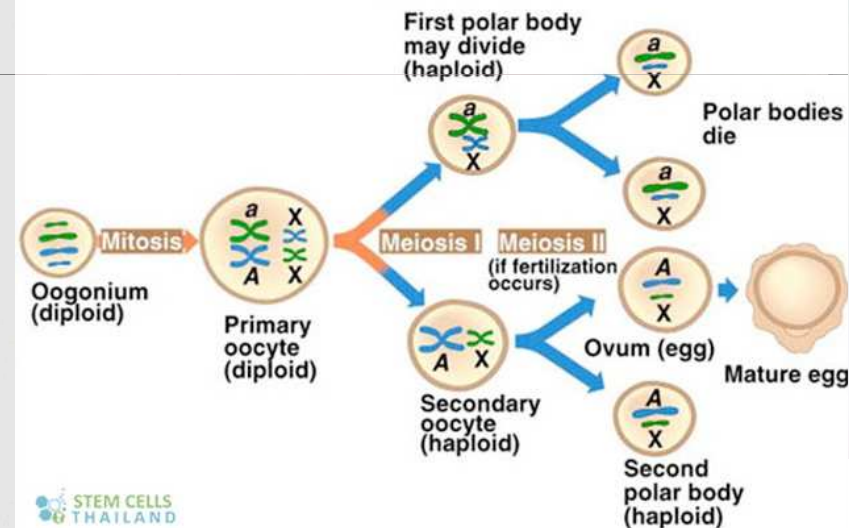


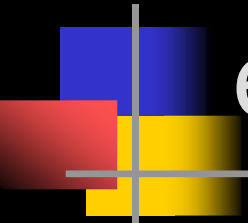


# Mi az életkor hatásmechanizmusa az infertilitásra?



## Oogenesis





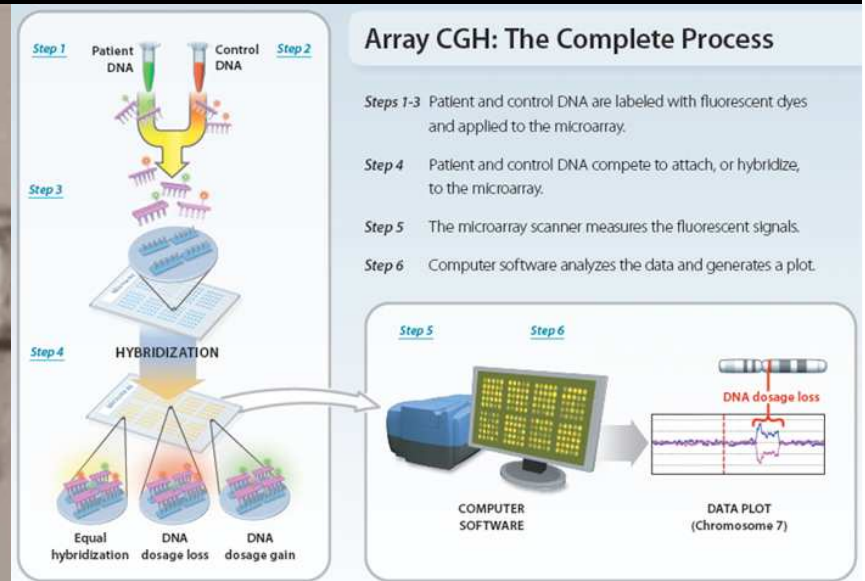
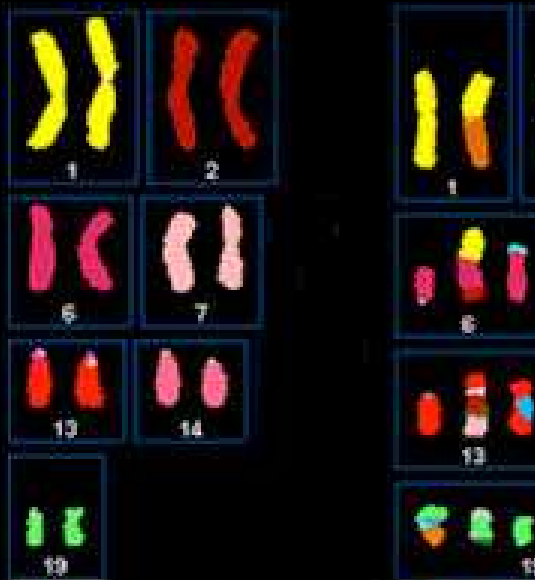
# Miért válnak az életkor előrehaladtával a nők infertilissé?

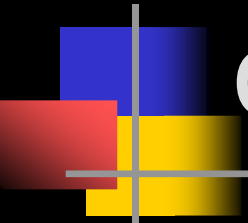
---

- Kevesebb petesejt fejlődik? NEM
- Kevesebbszer ovulálnak? NEM
- Kevesebb steroidot termelnek? NEM

# Hirtelen megnövekszik az aneuploid petesejtek száma

- Fiatal nők: a petesejtek 10% aneuploid
- 40 év : 30% abnormál
- 43 év: 50 % abnormál
- 45 év: 100% abnormál





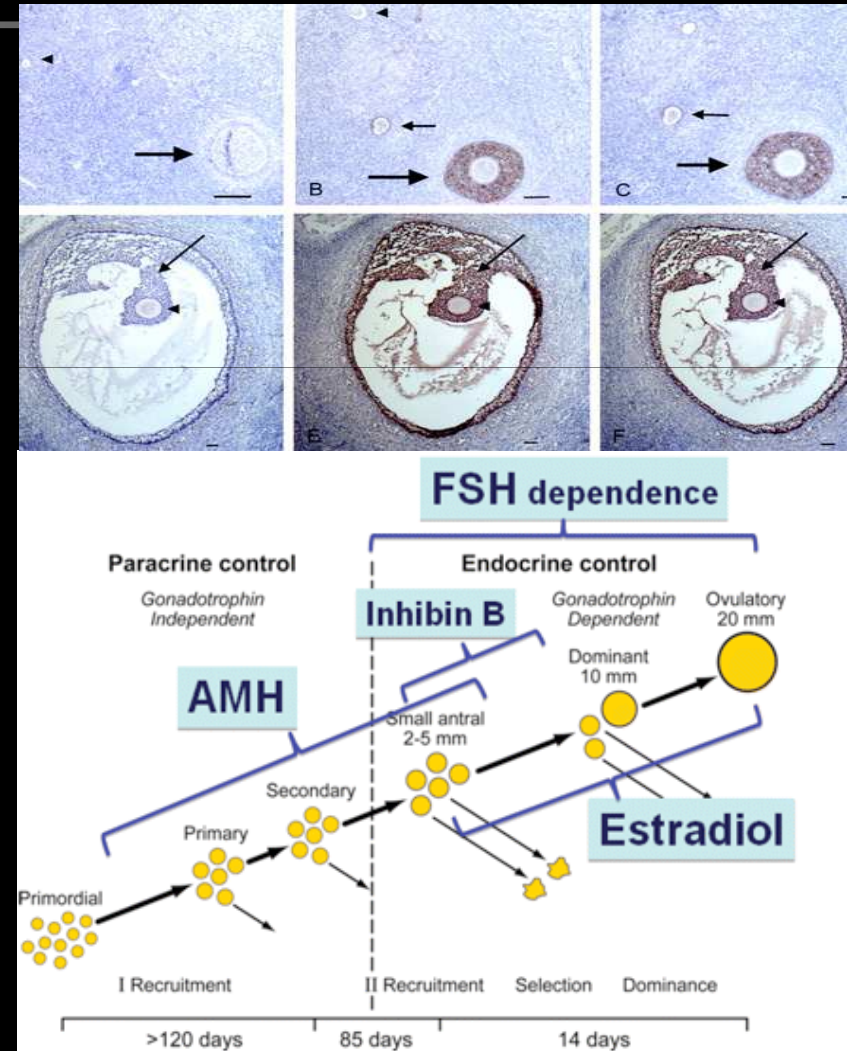
# Hogyan ellenőrizzük az ovarium reserv kapacitását?

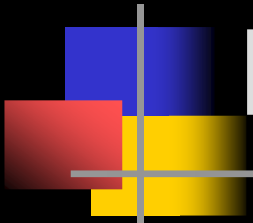
---

- IVF sikeressége: maga a megtermékenyített petesejt
- Életkortól függő FSH emelkedés
  - Ciklus 3. napja FSH:  $>10-15$  mIU/mL
  - Ciklus 3. napja ösztradiol:  $>80$  pg/mL
- Clomiphen teszt
  - A ciklus 3 & 10 napjai közt FSH (clomid 50mg/napok 5-9)
  - IVF sikeresség  $<10\%$

# Anti-Müllerian hormon

- TGF- $\beta$  fehérjék családjába tartozik.
- Fontos szerepet játszik az embrió nemi differenciálódásában.
- A hormonszint jól jelzi a petefészek működését.
- Információt ad a petefészek rezervjéről és stimulálhatóságáról.
- A hormont nőkben a petefészek granulosa sejtjei termelik, ezért a hormon szint jól mutatja a petefészek follikulus készletét és annak minőségét is.
- Információt ad a petefészek öregedéséről, működőképességének beszűküléséről.
- A mért hormon érték és a stimulálható folliculusok között direkt összefüggés van, ami megbízhatóbb, mint az FSH és ösztradiol mérése.





# Kit szűrjünk?

---

- Életkor >35
- Családi anamnézis
- Korábbi ovarium műtét
- Dohányzás
- Gyenge gonadotropin válasz

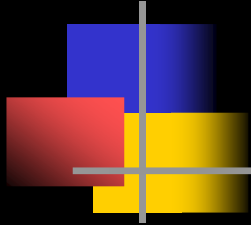


# Életmód és infertilitás

- BMI > 25
- Dohányzás
- ETOH
- Coffein?



# A nők kivizsgálásának menete

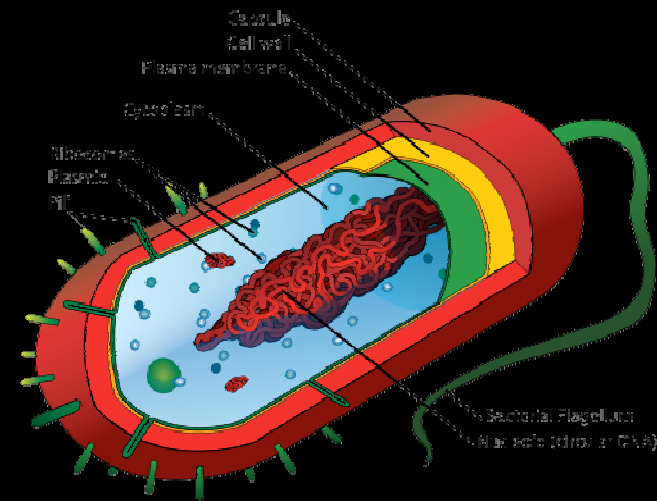


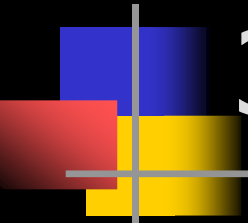
## *1. Nőgyógyászati alapvizsgálat*

- Anamnézis felvétel,
- Leletek áttekintése,
- Rutin nőgyógyászati és ultrahang vizsgálat,
- Rákszűrés,
- Konzultáció.

## 2. Mikrobiológiai vizsgálatok

- Női genitális bakteriális panel
- Hüvelyváladék bakteriológiai tenyésztés
- Méhnyak nyák tenyésztés: Chlamydia, Ureplasma, Mycoplasma, Neisseria, Gardnerella kimutatás céljából.
- Vizelet-tenyésztés
- Vírus és egyéb vér vizsgálatok
- HIV
- Siphilis
- Chlamydia trachomatis antitest
- Toxoplasma gondii antitest
- Rubeola vírus antitest
- Cytomegalo vírus antitest
- Herpes simplex vírus 1,2
- Varicella zoster vírus
- Hepatitis panel ( HBsAg, HbsAt, HBc At, Anti HCV)
- Epstein-Barr vírus



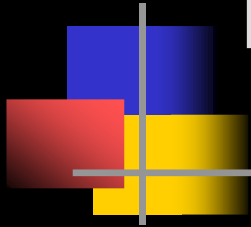


## 3. Hormon vizsgálatok

---

- Ciklus 3. napján: FSH, LH, Ösztradiol, Prolaktin, Tesztoszteron, DHEA-S, TSH, T3, T4
- Ciklus 21. napján: Progesteron, Prolaktin
- Megjegyzendő: a Prolaktin és TSH zavar sokszor észrevétlenül okoz a páciensnek sterilitást, illetve blokkolja a teherbeesési képességet.

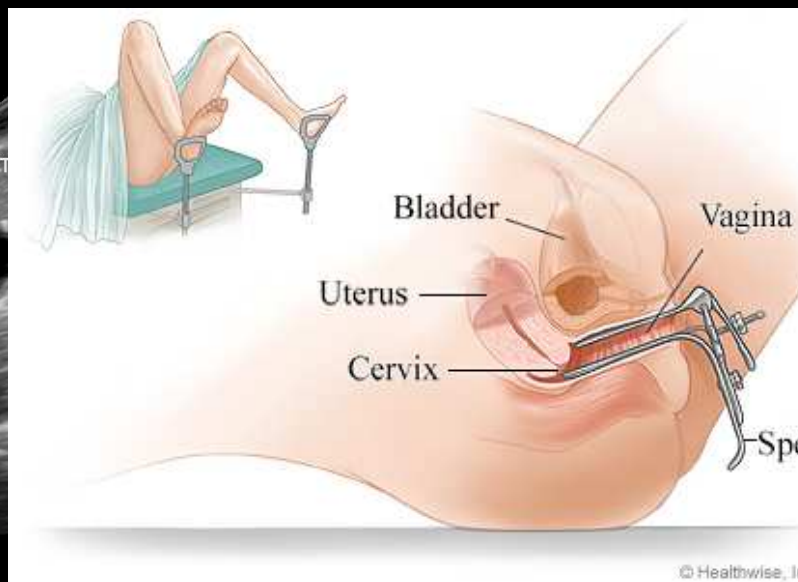
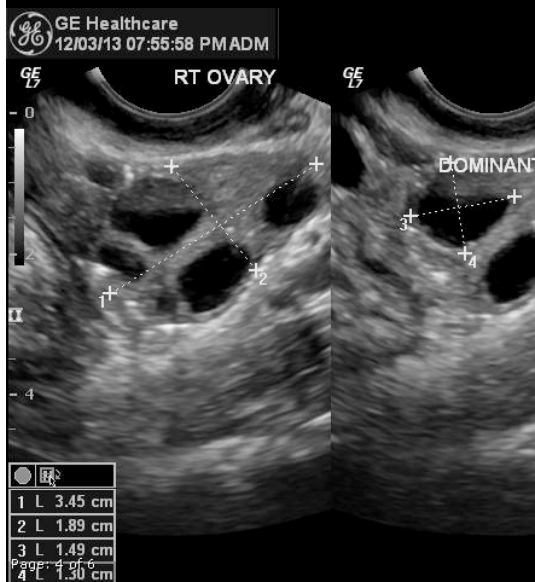
# A petefészek tartalék kapacitásának meghatározása



- FSH- és LH- szintek meghatározása
- AMH (Anti Müllerian Hormon) meghatározása
- Ösztradiol- szint meghatározása
- UH- diagnosztika
- CC- (Clomiphen Citrát) teszt
- GnRH- agonista stimulációs teszt

## 4. Egyéb klinikai vizsgálatok

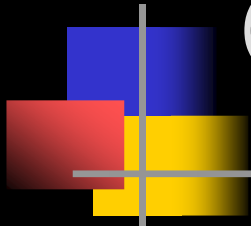
- *Peteérés vizsgálat (follikulometria)*
- *PCT (postcoitalis teszt)*
- *Átjárhatósági vizsgálatok*





# A női meddőség fő okai

(az összes ok 60 %-a)

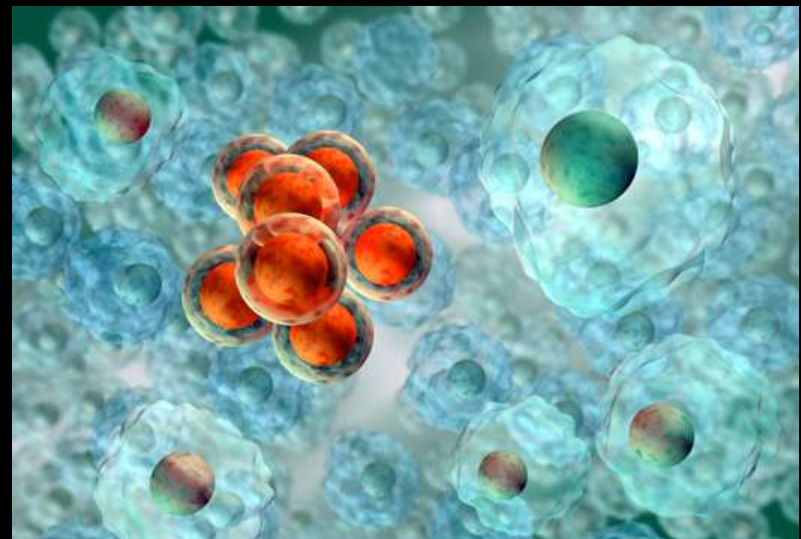


- Peteérés zavarai - különösen a prolaktin, TSH, pajzsmirigy, és a nemi hormonok elválasztásának zavara.
- Endokrin rendszer központi szabályozásának zavarai.
- A spermiumok, vagy a petesejtek útjának blokádja (lezárt petevezető, sűrű méhnyaknyák).
- Anatómiai és fejlődési rendellenességek.
- Gyulladások, daganatok, műtétes beavatkozások.
- Endometriosis.
- Policisztás ovárium szindróma.
- Genetikai okok
- Immunológiai okok: automimmunitás.

# Hormonzavarok

## 1. POF ( Premature Ovarian Failure) szindróma:

- Korai petefészekleállás (20-30 év)
- Magas FSH.
- Anti Müllerian hormon : jelzi a petefészekben még meglévő petesejtek számát.



# Hormonzavarok

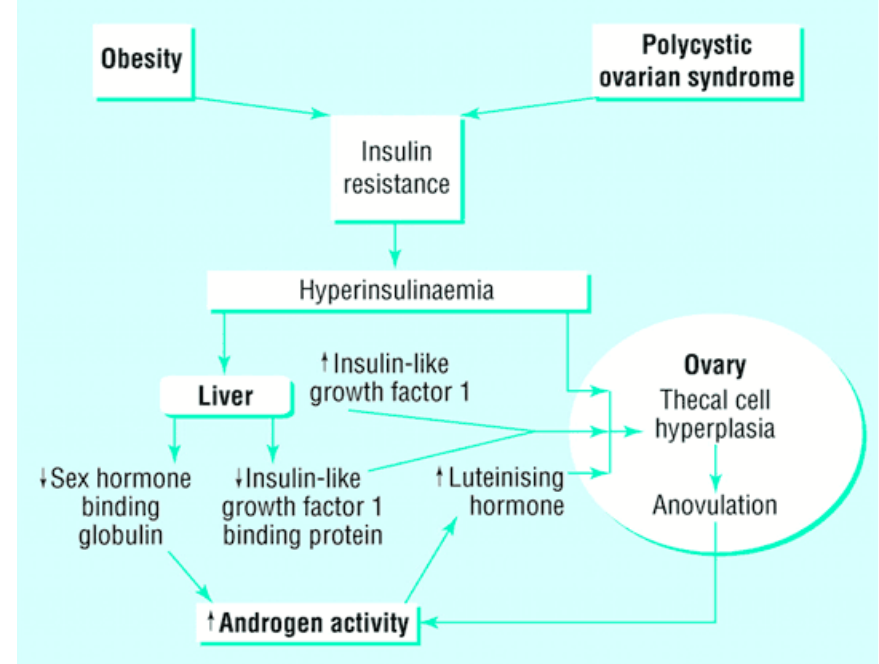
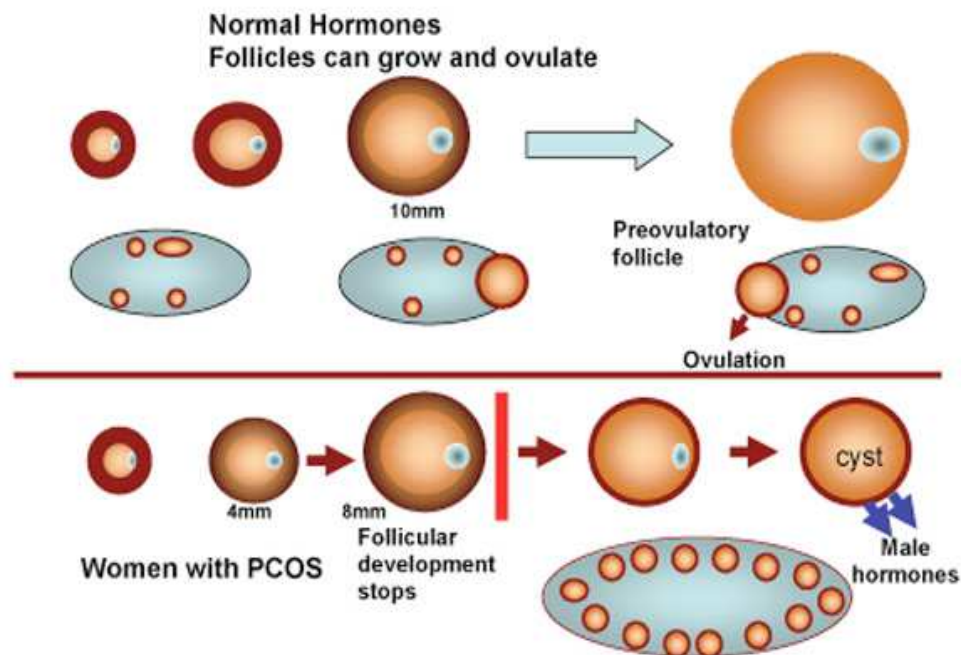
## 2. A menstruációs ciklus és az ovuláció rendellenességei

- Nem megfelelő tüszőnövekedés
- Korai sárgatest képződés
- LUF- szindróma (luteinizált „unruptured follicle” szindróma, azaz sárgatestté alakult, de nem megrepedt tüszőszindróma)
- Nem megfelelő sárgatestfázis
- Csökkent petefészek kapacitás



# Hormonzavarok

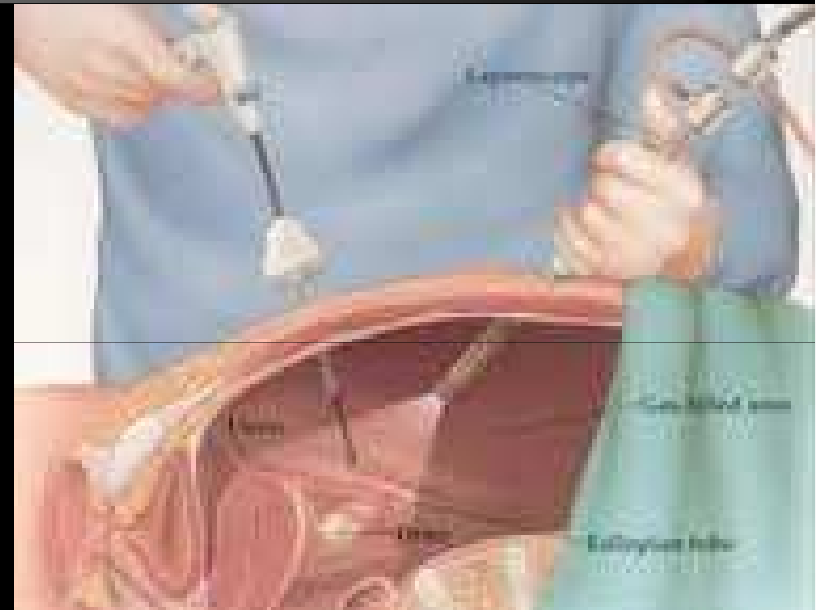
3. PCOS: tesztoszteron (total, szabad), DHEA-S, prolactin, 17-hydroxyprogesteron, 24-órás órás vizelet szabad cortisol, LH/FSH arány, insulin rezisztencia



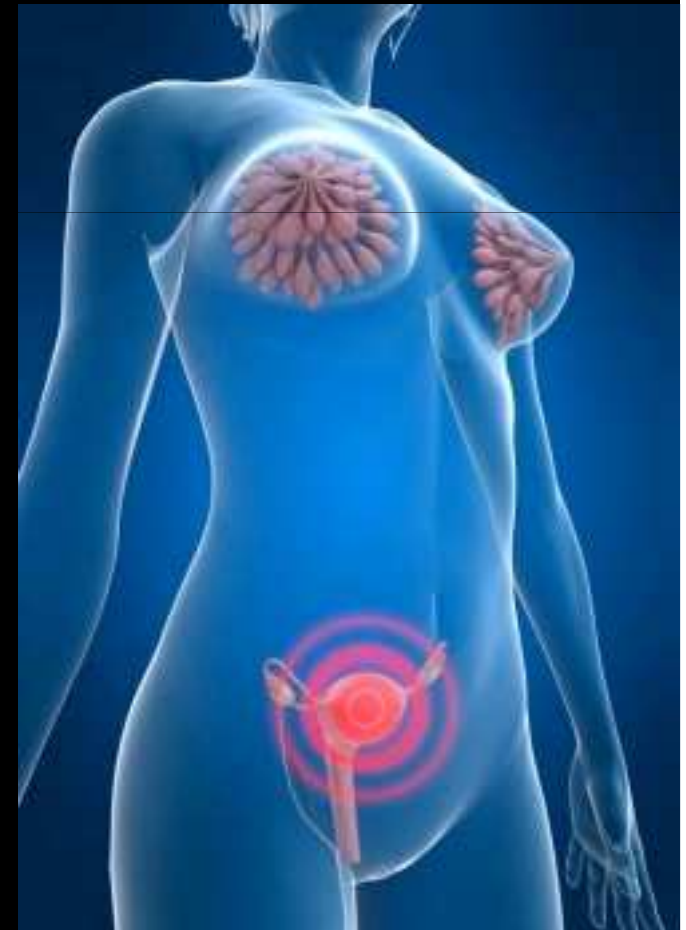
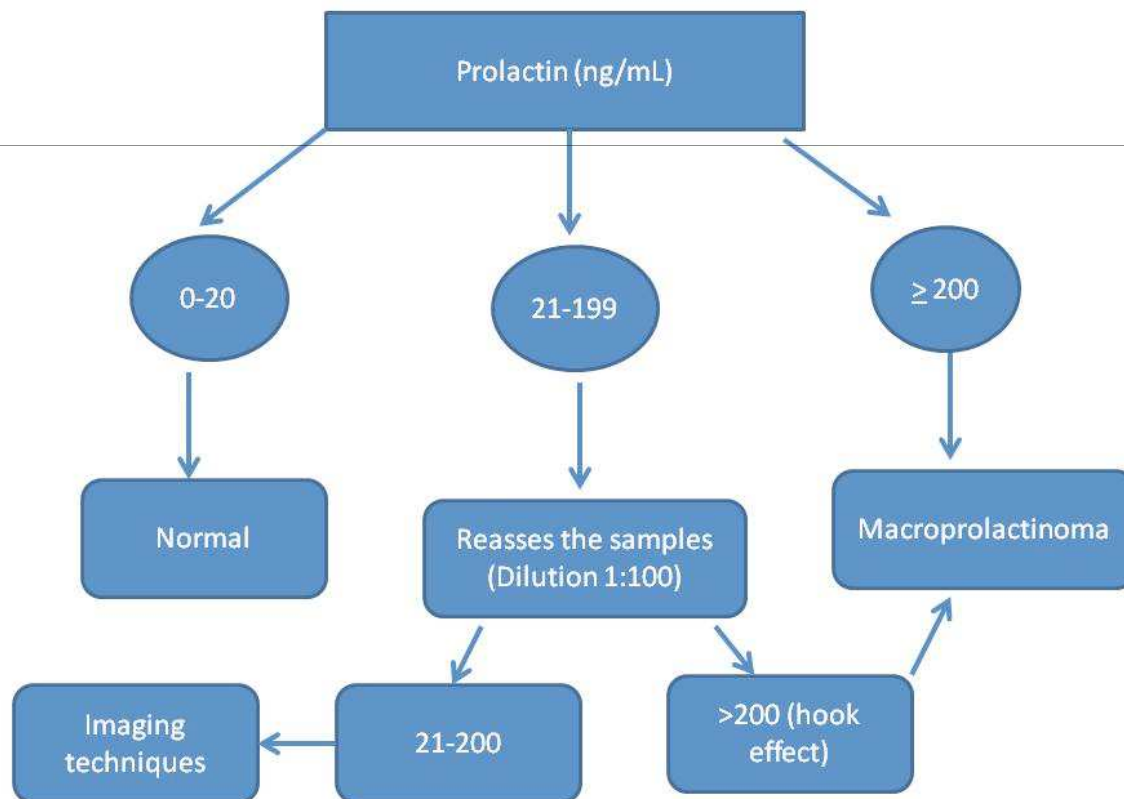
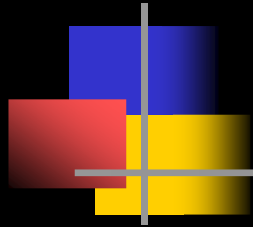
# Endometriosis

Nem igazán laboratóriumi feladat:

- CA-125
- Citokinek
- TNF-alfa

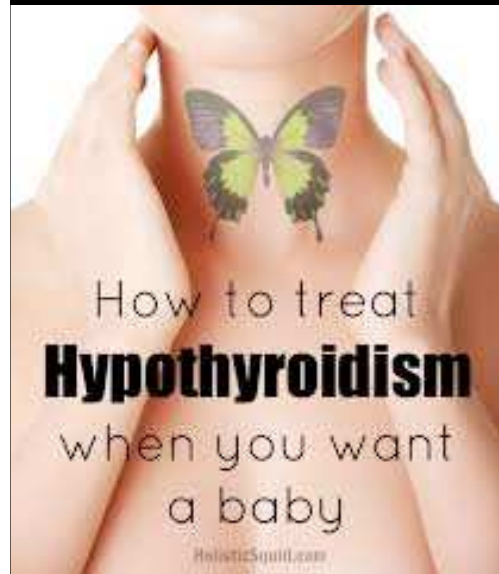
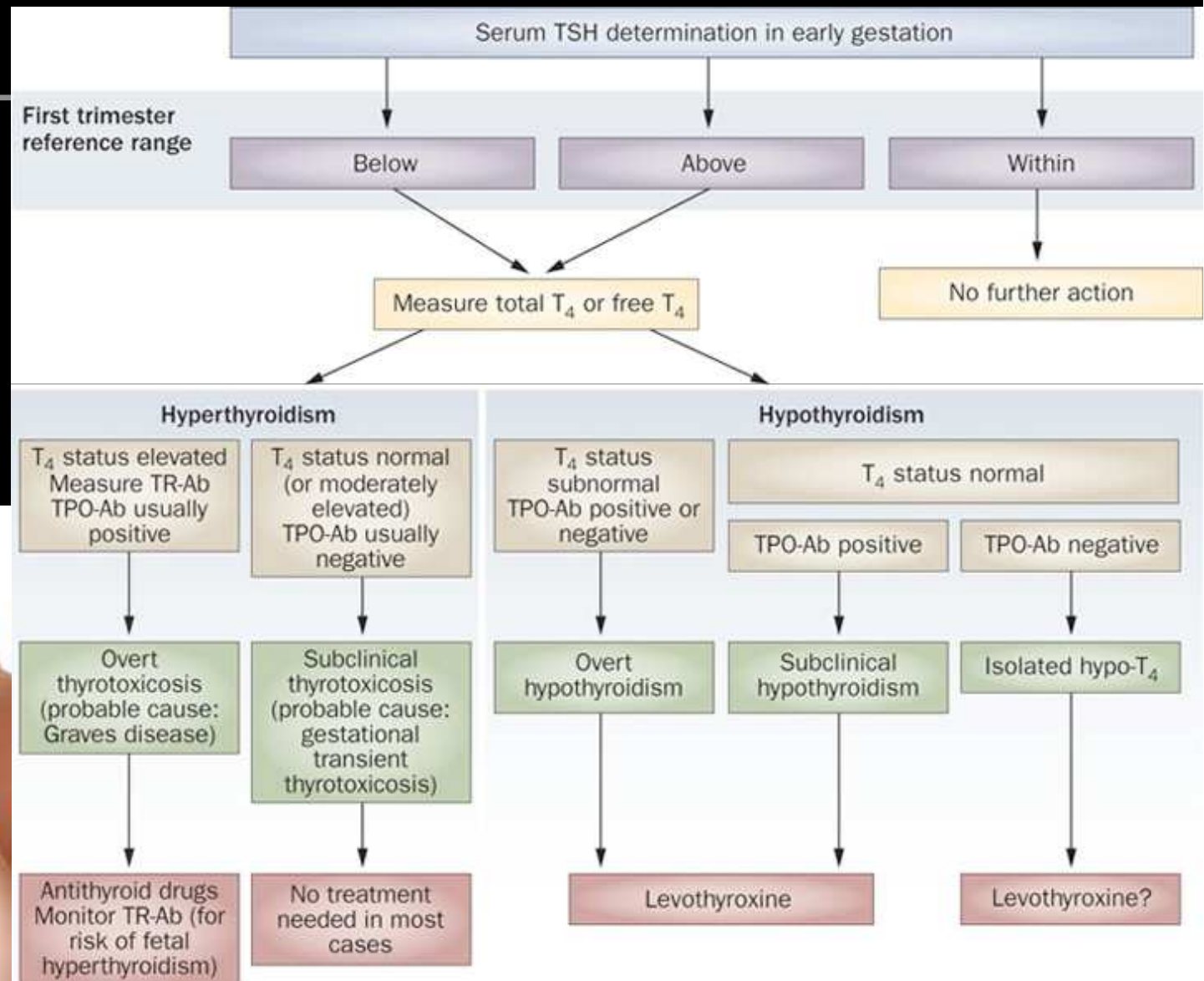


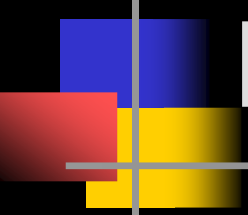
# Hyperprolactinaemia





# TSH és infertilitás





# Habituális vetélés

---

|                                       |                             |
|---------------------------------------|-----------------------------|
| Lupus anticoaguláns                   | : antifoszfolipid szindróma |
| Anticardiolipin antistetek            | : antifoszfolipid szindróma |
| MTHFR mutáció                         | : folsav abszorpció zavara  |
| PT, APTT                              | : thrombophilia             |
| Leiden mutáció                        | : thrombophilia             |
| Pajzsmirigy eltérések                 | : hypothyreosis             |
| Progeszteron alacsony<br>elégtelenség | : corpus luteum             |
| Szülők kariotipizálása                | : örökletes eltérések       |

# AUTOMATIZÁLT

# IMMUNOMETRIKUS ASSAY

---

- reagens túlsúlyban mérünk,
- kontrollált inkubáció 37 fokon,
- mérés 9-10 perc alatt,
- LH, FSH, and prolactin tesztek nem radioaktívak:
  - chemiluminescens,
  - immunometrikus assay
- minden klinikai laboratórium mérni tudja akár naponta

# **The Measurement of LH, FSH, and Prolactin**

**Michael J. Wheeler**

## **Abstract**

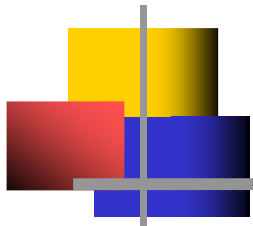
In the clinical laboratory, the reproductive hormones are probably the second most commonly measured hormones after the thyroid hormones. More than 300 laboratories participate in the UK National External Quality Control Scheme. In addition, investigations into reproduction and fertility in humans and animals remain a major area of research. Illustrative methods are described for the three reproductive hormones (luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, prolactin). Radioimmunoassay, immunoradiometric, and enzyme assays are described to give a wide choice of assay formats. There are many commercial assays available and illustrative ones are described. Possible interferences are discussed and procedures for investigating their presence and removal are given.

**Key words** LH, FSH, Prolactin, Gonadotropins, Immunoassay, Macroprolactin, Heterophilic antibodies

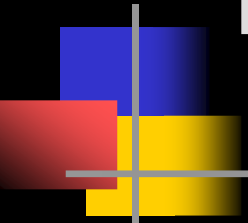
# **A multicenter evaluation of immunoassays for follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone and testosterone: Concordance, imprecision and reference values**

A. Radicioni<sup>1</sup>, A. Lenzi<sup>1</sup>, M. Spaziani<sup>1</sup>, A. Anzuini<sup>1</sup>, G. Ruga<sup>1</sup>, G. Papi<sup>1</sup>, M. Raimondo<sup>2</sup>, and C. Foresta<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Medical Pathophysiology, Sapienza University of Rome; <sup>2</sup> Department of Infectious, Parasitic and Immunomediated Diseases, National Institute of Health, Rome; <sup>3</sup> Department of Histology, Microbiology and Medical Biotechnologies, University of Padua, Padua, Italy



|                      |                        |
|----------------------|------------------------|
| Abbott Architect:    | kemiluminescens        |
| Siemens Immulite:    | kemiluminescens        |
| Diasorin Liaison:    | immunoluminescens      |
| Perkin Elmer Delfia: | fluorimetria           |
| Roche Elecsys:       | elektrokemiluminescens |
| Adaltis:             | IRMA                   |



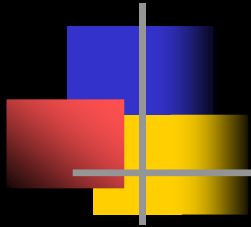
# KLINIKAI ESETTANULMÁNY (1)

---

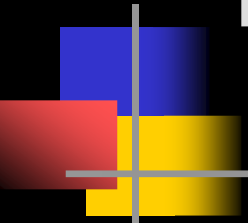
- 29 ÉVES FÉRJEZETT NŐBETEG
- SOHA ÉLETÉBEN NEM MENSTRUÁLT
- PROGESZTERON MEGVONÁS: NEM VÉRZIK
- KÉT HETES ÖSZTROGÉN KEZELÉS UTÁNI  
PROGESZTERON MEGVONÁS: VÉRZIK
- UTERUS KICSI, OVARIUM ULTRAHANGGAL KICSI
- CIKLUS 3. NAPJA: ALACSONY FSH, LH, ÖSZTROGÉN
- NORMÁL ANDROGÉN PROFIL
- FÉRJ 37 ÉVES, KÉT GYERMEKE KORÁBBI HÁZASSÁGBÓL
- 2 EREDMÉNYTELEN IVF CIKLUS



# KLINIKAI ESETTANULMÁNY (2)



- ELSŐ IVF CIKLUS: OVARIUM HYPERSTIMULÁCIÓ (62 PETE ÉRETT MEG), NEM IS SZIVTÁK LE
- MÁSODIK CIKLUS (GNRH): 54 PETE, 17 LESZÍVOTT PETE, 3 EMBRIÓ, EGY SEM TAPADT MEG
- HARMADIK CIKLUS: 47 PETE, 34 LESZÍVOTT, 18 EMBRIÓ, 9 BLASTOCISZTA, TERHESSÉG, 1 EGÉSZSÉGES GYERMEK

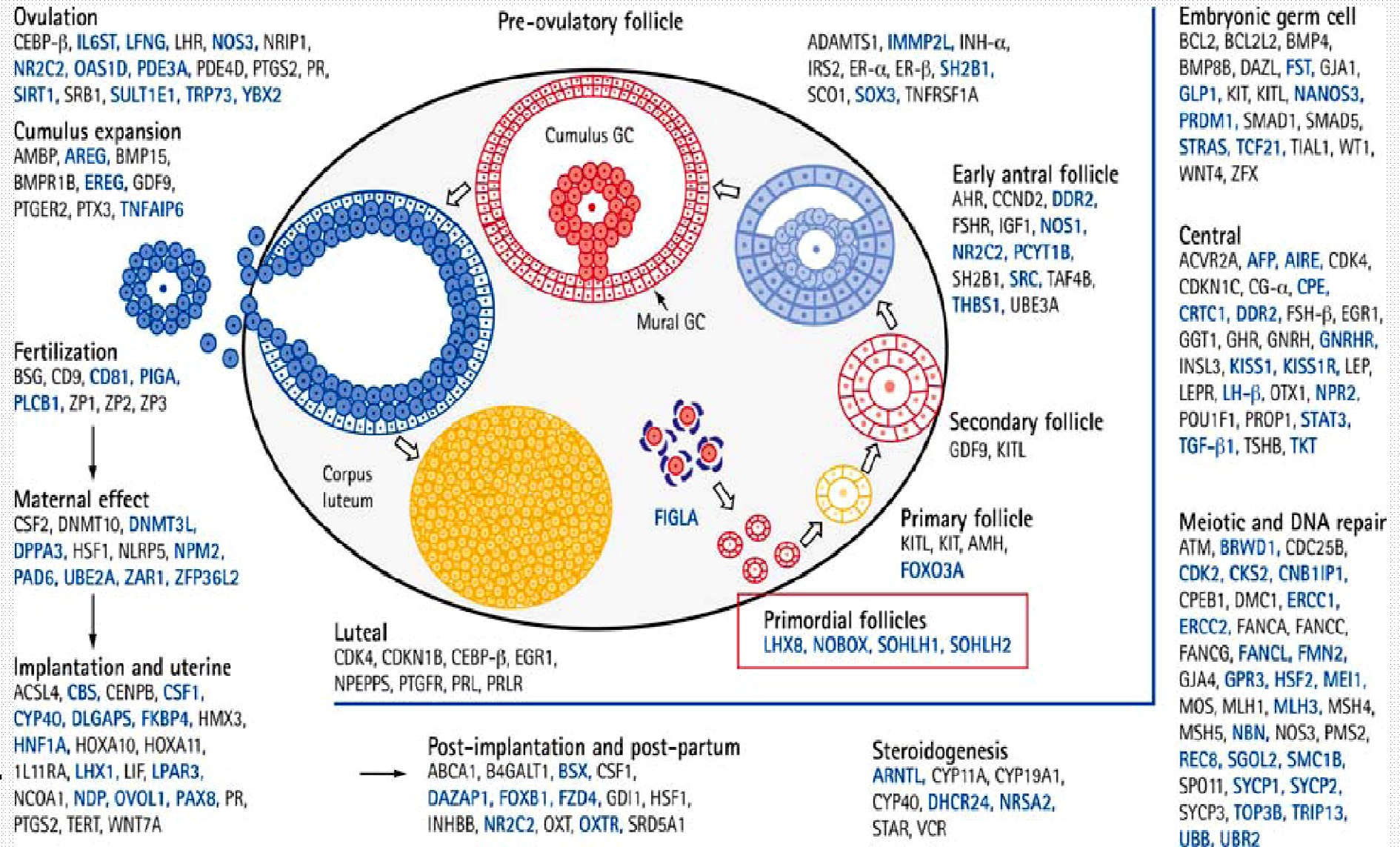


# KLINIKAI ESETTANULMÁNY (3)

---

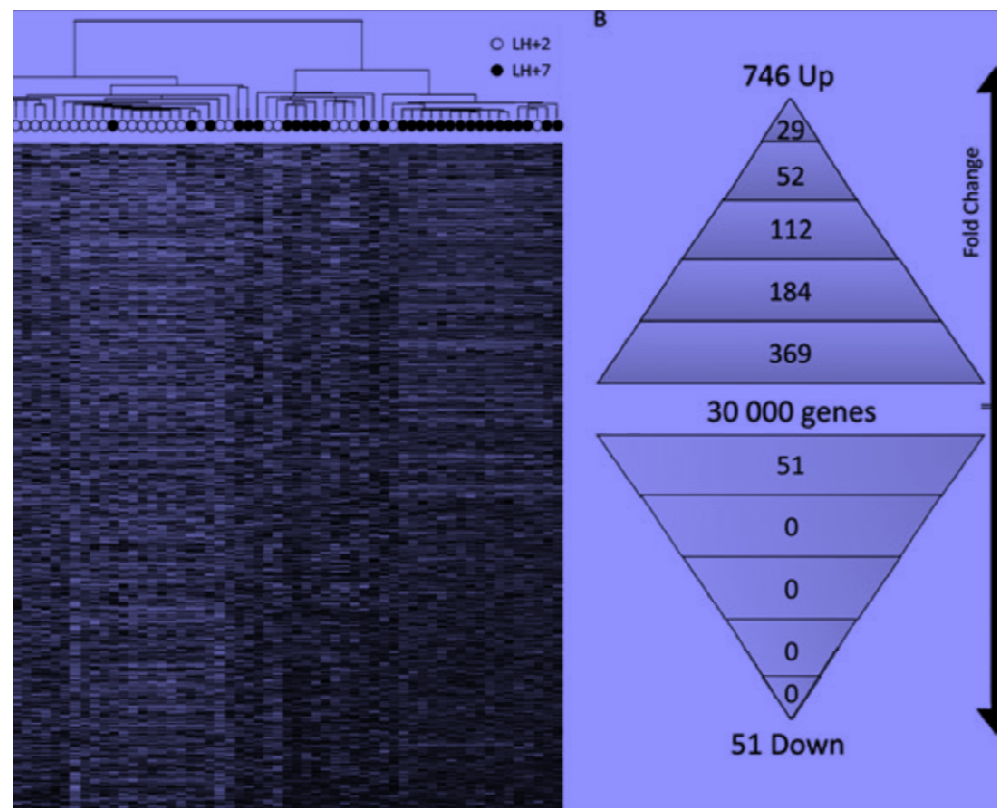
- IVF HYPOGONADISMUS ESETÉN: ÓRIÁSI A HYPERSTIMULÁCIÓ VESZÉLYE
- A KRÓNIKUSAN ALACSONY ÖSZTROGÉN SZINT ELVÉKONYÍTOTTA AZ UTERUS NYÁLKAHÁRTYÁT, AMI RÖVID ÖSZTROGÉN KEZELÉSRE MÁR NEM REAGÁL
- A STIMULÁLT PETESEJTEK NAGY RÉSZE ROSSZ MINŐSÉGŰ

# AZ OVARIUM MŰKÖDÉSÉHEZ KÖTHETŐ GÉNEK



# AZ IMPLANTÁCIÓ SIKERESSÉGE ?

- SZINKRONIZÁCIÓ AZ EMBRIÓ ÉS AZ ENDOMETRIUM MOLEKULÁRIS ÉS SEJTES BEFOGADÓ MECHANIZMUSAI KÖZT EGY ADOTT IDŐ-ABLAKBAN.
- IDEÁLIS RECEPTIVITÁS: BIOPSZIA, UH.
- KORAI – KÖZÉPIDŐS SZEKRETOROS FÁZISÁTMENET: GÉN- EXPRESSZIÓS PROFIL.
- KANDIDÁNS GÉNEK SZELEKCIÓJA:
  - MIKROFIBRILLUM-ASSZOCIÁLT PROTEIN 5 (MFAP5),
  - ANGIOPOETIN 1 (ANGPTL1),
  - ENDOKRIN MIRIGY EREDETŰ VEGF (EG-VEGF)
  - NUKLEÁRIS FAKTOR 2 (NLF2)



EDDIG KÖZEL 1000 GÉNT HOZTAK „GYANÚBA”  
AZ ENDOMETRIUM BEFOGADÓ KÉSZSÉGÉVEL  
(Haouzi és mtsai, 2009)

# A PETESEJT MIKROKÖRNYEZETE:

## BIOMARKEREK A FOLLICULARIS FOLYADÉKBAN

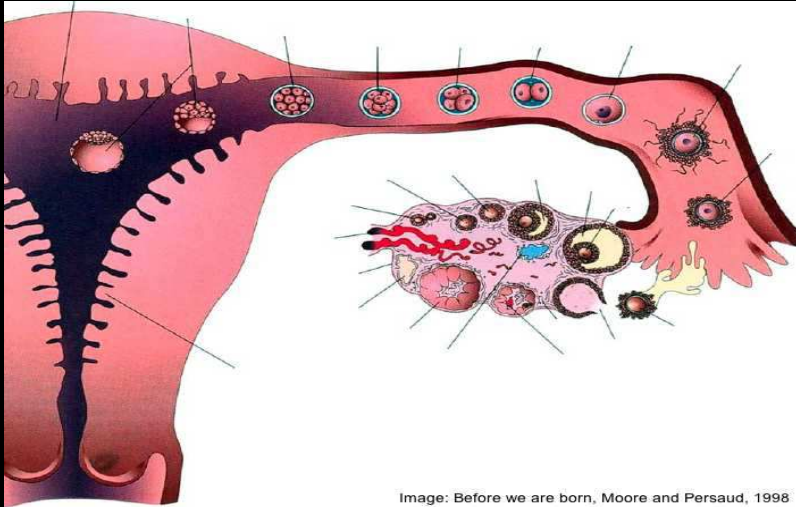
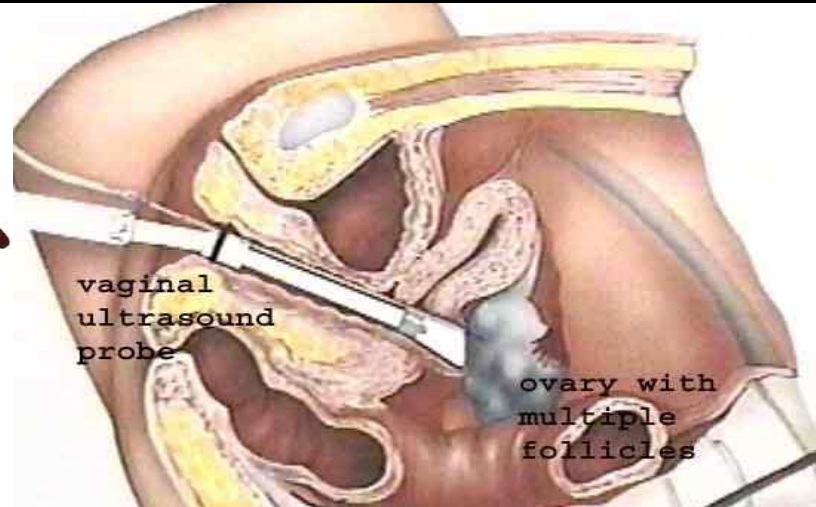


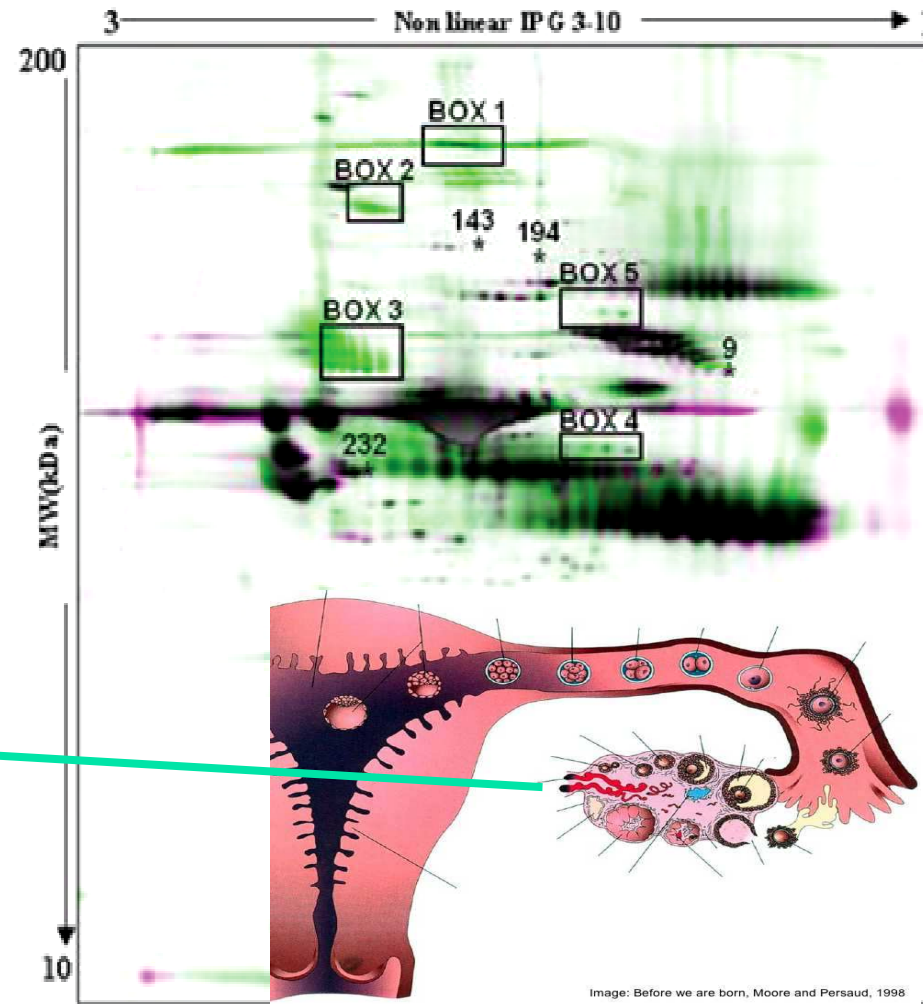
Image: Before we are born, Moore and Persaud, 1998





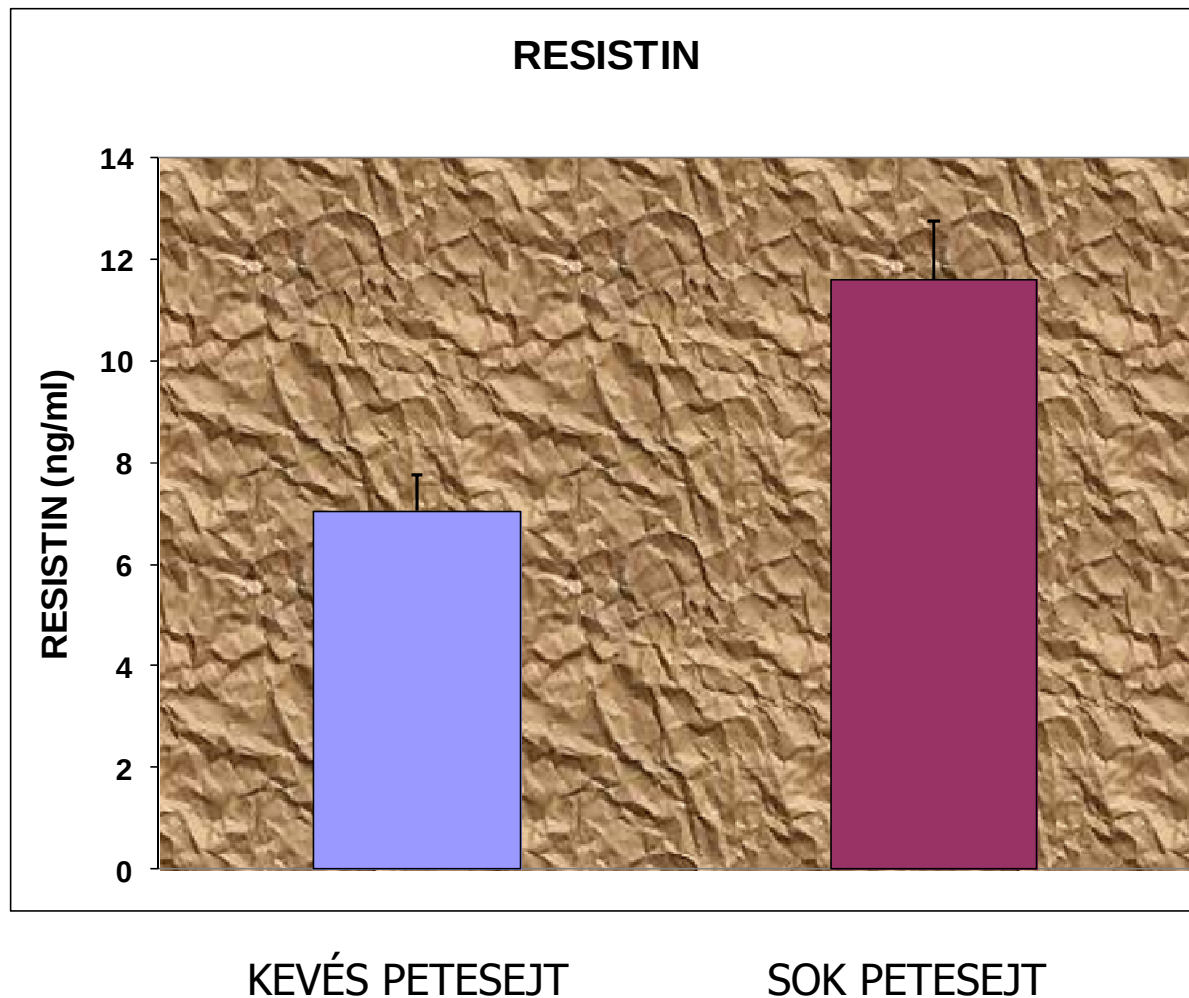
# FOLLICULÁRIS FOLYADÉK: 500 KÜLÖNFÉLE FEHÉRJE

- Szelektív transzport
  - Haptoglobin A1
  - Haptoglobin A2
  - Transthyretin
  - Retinol-binding protein
- Lokális termelés
  - IGF-II, IGFBP-3, IGFBP-4
  - Resistin
  - HCG
  - Interleukinek
  - Granulosa NO szintáz





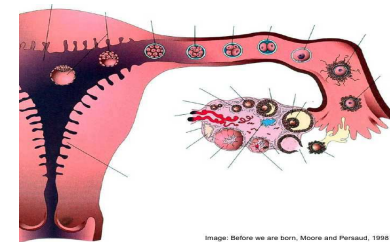
# HYPERSTIMULÁCIÓT KÖVETŐ PETESEJTSZÁM ÖSSZEFÜGGÉSE A FOLLICULÁRIS FOLYADÉK RESISTIN KONCENTRÁCIÓJÁVAL



METABOLIC  
HORMONES IN  
FOLLICULAR FLUID IN  
WOMEN  
UNDERGOING IVF

Á. Várnagy, J. Bódis, G.L.  
Kovács, M. Rauh, W. Rascher,  
T. Ertl, S. Jeges, E. Sulyok

J. Reprod. Med 2013.



# SOK PETE: FELHASZNÁLJA AZ ADMA/ARGININE KÉSZLETET?

J. Bodis, A Varnagy, E. Sulyok, G.L. Kovacs, J. Martens-Lobenhoffer, S.M. Bode-Boger : Negative association of L-arginine methylation products with oocyte numbers. Human Reproduction 2010.

K  
E  
V  
É  
S  
P  
E  
T  
E  
%

