FACTORII DE MEDIU ŞI INFERTILITATEA - ASPECTE PARTICULARE ÎN POPULAŢIA ROMÂNĂ

IONELA ANGHELESCU[1], ANCA CORICOVAC[2], LAURA DRACEA[3], DORINA CODREANU[4], BOGDAN MARINESCU[5]

[1,2,3,4]Clinica de Fertilitate Gynera Bucureşti, [5]Spitalul Clinic de Obstetrică şi Ginecologie Prof. Dr. Panait Sârbu, Bucureşti

Cuvinte cheie: *cauze ale infertilităţii, factor masculin, factor tubar, stil de viaţă şi fertilitate*

Rezumat: *Obiectiv: examinarea distribuţiei cauzelor infertilităţii în populaţia română comparativ cu alte populaţii studiate. Identificarea unor diferenţe ar putea sugera influenţa unor factori de mediu şi stil de viaţă caracteristic populaţiei române ce ar putea afecta fertilitatea. Material şi metodă: date culese de la pacienţii ce s-au adresat unei clinici private de fertilitate din România – Gynera Fertility Center. Toţi pacienţii au parcurs acelaşi protocol de diagnostic. Datele culese au fost comparate cu studii similare publicate în librării electronice (PubMed, Medline) folosind cuvinte cheie adecvate: cauzele fertilităţii, factor masculin, factor feminin. Rezultate: lotul de studiu a fost alcătuit din 1006 cupluri ce s-au adresat clinicii pe o perioadă de 7 ani. Cea mai frecventă cauză a infertilităţii a fost reprezentată de factorul masculin (46,9%), urmată de factorul tubar (40,44%) şi de oligo/anovulaţie (21,88%). Factorul masculin a fost identificat ca şi diagnostic unic de infertilitate în cadrul a 255 cupluri (35,31%). Factori combinaţi de infertilitate au fost diagnosticaţi în cadrul a 136 cupluri (18,83%). Rata de infertilitate de cauză idiopatică a fost de 23,77 %. Datele obţinute sunt concordante cu datele publicate în literatura de specialitate, factorul masculin fiind cea mai frecventă cauză de infertilitate în marea majoritate a studiilor conduse în centrele de fertilitate. Diferenţele apar în cazul factorului tubar versus oligo/anovulaţie ce variază ca şi pondere în funcţie de populaţia de referinţă. Infertilitatea de cauză idiopatică variază între 4,7% şi 23,27% în special în funcţie de protocolul folosit pentru diagnosticul infertilităţii. Concluzii: Cauzele infertilităţii sunt dependente de populaţia studiată. Marea majoritate a studiilor raportează factorul masculin ca fiind responsabil de aproape jumătate din cauzele infertilităţii în cuplu. Studiul prezent indică prezenţa crescută a factorului tubar în populaţia română. Explicaţia ar putea fi dată prin numărul mare de avorturi la cerere folosite ca şi metodă de prevenire a unei sarcini şi de ponderea crescută a bolilor cu transmitere sexuală, în absenţa unui program educaţional. Dezvoltarea unor programe naţionale de contracepţie şi educaţie sexuală ar putea reduce numărul cuplurilor infertile.*

Keywords: *causes of infertility, male factor, tubal factor, lifestyle and fertility*

Abstract: *Objective: to examine the distribution of causes of infertility in Romania's population compared with other studied populations. Identifying the differences may suggest exposure to some environmental factors and lifestyle in Romania's population that can affect natural fertility. Material and methods: data collected from couples attending one of the larger private fertility clinics in Romania-Gynera Fertility Centre. All patients underwent the same diagnostic protocol. The data were compared with similar studies reviewed from electronic libraries (PubMed or Medline) using appropriate key words (causes of infertility, tubal factor, male factor). Results: The study population consisted of 1006 couples who attended the fertility clinic for a 7 year period. Male factor was the most common cause 46,95%, followed by tubal factor 40,44% and oligo/anovulation disorders 21,88%. The man alone was responsible for infertility in 255 couples (35,31%).Combined infertility factors were found in 136 couples (18,83%). The rate of unexplained infertility was of 23,77%. Published literature reported also that the male factor was the most common diagnosis in most of the studies conducted in fertility care centres. The second common cause varies among population: ovulation disorders versus tubal factor. The incidence of unexplained infertility varies between 4,7% and 23,27% mainly dependent on the protocol used to diagnose infertility. Conclusions: The major causes of infertility are population dependent. Most of the study reported that male factor accounts for almost half of the causes of infertility in couples. Our study revealed that in Romania, tubal factor is a very common cause of infertility. This could be explained by the growing numbers of induced abortion as a contraceptive method instead of using other methods to prevent unwanted pregnancies and due to increased incidence of sexually transmitted disease. National health programmes about contraception and sexually transmitted disease could reduce the numbers of infertile couples.*

INTRODUCERE

Infertilitatea este definită în absenţa sarcinii după un an de contact sexual neprotejat. Aproximativ 85-90% din cupluri

[1]Autor corespondent: Ionela Anghelescu, Str Lăptari Tei, Nr. 16, Bl. 3A, Sc. B, Ap. 74, Sector 2, Bucureşti, România, E-mail: ionela.anghelescu@yahoo.com, Tel: +40722 640165
Articol intrat în redacţie în 28.01.2014 şi acceptat spre publicare în 10.04.2014
ACTA MEDICA TRANSILVANICA Iunie 2014;2(2):9-12

vor obţine o sarcină pe parcursul unui an. Restul de 10-15 % vor fi infertile. În prezent, infertilitatea este boala cu cea mai mare prevalenţă în rândul cuplurilor tinere.(1,2) Acest lucru ar putea fi explicat de către:

- vârsta maternă avansată: femeile amână concepţia la vârste la care fertilitatea naturală este redusă, fiind interesate mai mult de educaţie şi carieră;
- bolile cu transmitere sexuală cu pondere crescută precum Chlamydia vor creşte riscul de infertilitate;
- stilul de viaţă şi factorii de mediu: obezitatea, fumatul, consumul de droguri (marihuana, cocaina), consumul crescut de alcool vor reduce fertilitatea şi vor creşte riscul de malformaţii fetale şi de avort spontan.

Se recomandă consultarea unui medic specialist în infertilitatea cuplului, în condiţiile în care sarcina nu apare pe parcursul unui an de contact sexual neprotejat regulat (de două ori pe săptămână) în cazul cuplurilor tinere, sănătoase. Adresarea mai rapidă, după 6 luni de contact sexual neprotejat este recomandată în cauzul în care: 1. femeia are peste 35 ani, 2. femeia a avut intervenţii chirurgicale ovariene, 3. femeia este diagnosticată cu endometrioză, 4. expunere anterioară la chimioterapie, 5. bărbatul are peste 40 ani.

Cauzele infertilităţii: există trei cauze majore de infertilitate: 1. factor masculin, 2. disfuncţii ovulatorii, 3. factori mecanici: cel mai frecvent factorul tubar şi mai rar factorul uterin. Cuplurile pot fi diagnosticate cu o singură cauză de infertilitate sau pot avea o combinaţie de factori responsabili de infertilitate. Există şi cupluri cu rezultate normale ale testelor diagnostice care se încadrează în infertilitatea de cauză idiopatică. Prevalenţa fiecărui factor poate varia cu vârsta şi este populaţional dependent.(1,2)

Factorul masculin- spermograma reprezintă primul pas în diagnosticul cuplului infertil(3); este un test de rutină, noninvaziv, cost-eficient şi poate fi realizat uşor în orice laborator. Factorul masculin este identificat în aproximativ 35% din cuplurile infertile. Pot exista trei cauze majore de afectare a spermogramei: anomalii ale producţiei spermatozoizilor, anomalii ale sistemului ductal şi anomalii ale funcţiei spermatozoizilor. Anomaliile producţiei de spermatozoizi pot fi primare (sindroame genetice, insuficienţă testiculară), sau secundare unui traumatism, varicocel, infecţii (virus urlian) sau expuneri la substanţe toxice. Anomaliile sistemului ductal pot fi congenitale (fibroza chistică) sau dobândite (traumatisme, intervenţii chirurgicale). Anomalii ale funcţiei spermatozoizilor se pot datora infecţiilor, varicocelului, consumului de droguri, fumatului. Din păcate, marea majoritate a cauzelor ce modifică calitatea spermatică rămân necunoscute.

Factori feminini: Oligoanovulaţia- este prezentă în cadrul sindromului ovarului polichistic - PCOS (rezervă ovariană crescută) precum şi în cadrul distrofiilor ovariene (rezervă ovariană redusă). Sindromul ovarului polichistic reprezintă un cumul de modificări endocrinologice ce asociază oligo-amenoree, obezitate, hirsutism, hiperandrogenism şi rezistenţă crescută la insulină. PCOS nu este considerat o boală, ci un cumul de modificări în mecanismul ovulaţiei. În 2003, la Roterdam s-au stabilit criteriile de diagnosticare a sindromului ovarului polichistic.(4) Rezerva ovariană redusă poate fi primară (hipogonadism hipergonadotropic) sau secundară în cazul vârstei materne avansate, intervenţiilor chirurgicale ovariene, ovarului unic, infecţiilor (virusul urlian), consumului de droguri.

Factori mecanici- includ factori tubari şi factori uterini.

Factori tubari- reprezintă cauza cea mai frecventă de infertilitate din rândul femeilor. Reprezintă cca 30-35% din cauze în cadrul cuplului infertil. Pot fi împărţiţi în obstrucţii tubare şi aderenţe tubare. Factorul tubar poate fi suspectat în caz de boală pelvină inflamatorie (gonoree, Chlamydia), intervenţii chirurgicale pentru peritonită, endometrioză, sarcini ectopice tubare în antecedente.

Factori uterini- sunt mai rar întâlniţi şi includ anomalii congenitale, leiomioame, polipi endometriali şi aderenţe intrauterine (Sindrom Asherman).

Endometrioza- reprezintă o afecţiune ce asociază aderenţele tubare cu factorii uterini şi disfuncţie ovulatorie. Endometrioza afectează 8-10% din femeile de vârstă reproductivă. Este dată de prezenţa de insule ectopice de ţesut endometrial ce răspund la stimulii hormonali.

Endometrioza nu are semne diagnostice patognomonice, fiind prin urmare un diagnostic de excludere.(5) Este asociată cu infertilitatea primară sau secundară.

MATERIAL ŞI METODĂ DE LUCRU

Lotul de studiu a fost alcătuit din 1006 cupluri ce s-au adresat Clinicii Gynera din Bucureşti pe o perioadă de 7 ani. Toate cuplurile au parcurs acelaşi protocol de diagnostic al infertilităţii, bazat pe recomandările Societăţii Europene de Reproducere Umană Asistată şi Embriologie (ESHRE).(6)

1. Spermograma- condiţii de recoltare: 2-5 zile de abstinenţă; proba de spermă a fost colectată la clinică sau la domiciliu şi adusă la clinică la temperatura corpului în maxim 30 minute. Proba de spermă a fost evaluată folosind criteriile WHO: oligozoospermie- sub 15 mil/ml spermatozoizi, astenozoospermie- sub 32% spermatozoizi tip a+b (rapid progresivi şi lent progresivi), teratozoospermie- sub 4% forme normale. În cazul spermogramelor sever modificate (<5mil/ml spermatozoizi) au fost indicate teste suplimentare: dozări hormonale, consult urologic, cariotip, microdeleţii cromozom Y şi mutaţii pentru fibroza chistică.
2. Profil hormonal al femeii (ziua 1-5 de ciclu menstrual): FSH, LH, Estradiol. TSH, Prolactină, AMH- în caz de rezervă ovariană redusă (vârsta avansată, intervenţii chirurgicale ovariene, răspuns redus la stimulări ovariene anterioare).
3. Teste uzuale pentru femeie: hemoleucogramă, glicemie, uree, creatinină, TGO, TGP, teste de coagulare, sumar urină, Ac anti Rubeolă.
4. Verificarea permeabilităţii tubare şi a integrităţii cavităţii uterine a fost realizată prin histerosalpingografie, sonohistesalpingografie, laparoscopie, histeroscopie în funcţie de indicaţie (aderenţe intrauterine, polipi endocavitari, fibroame endocavitare).
5. Ecografie transvaginală pentru evaluarea rezervei ovariene, identificarea unor tumori ovariene şi patologii tubare (hidrosalpinx) şi uterină (polipi, fibroame).

Factorul masculin a fost definit în cazul spermogramei anormale. Factorul tubar a fost definit în caz de obstrucţie tubară- absenţa pasajului substanţei de contrast în cavitatea abdominală.

Obstrucţia tubară poate fi uni/bilaterală, proximală sau distală. Factorul uterin a fost definit în cazul unor formaţiuni înlocuitoare de spaţiu, iregularităţi ale conturului cavităţii uterine, sau anomalii de formă ce indică o afecţiune congenitală (uter arcuat, septat, bi/unicorn).

Oligo/anovulaţia a fost definită de iregularităţile ciclului menstrual şi de aspectul ecografic.(7) Endometrioza a fost definită în cazul examinării laparoscopice şi a testului histopatologic pozitiv.

REZULTATE

1006 cupluri s-au adresat clinicii în perioada de studiu: 2007-2013. 941 cupluri au avut un diagnostic complet de infertilitate şi au format lotul de studiu. Infertilitatea de cauză primară a fost diagnosticată la 605 cupluri (60,14%).

Tabelul nr. 1 prezintă distribuţia cauzelor infertilităţii în populaţia studiată: cea mai frecventă cauză a fost reprezentată de factorul masculin 46,95% urmat de factorul tubar 40,44% şi de către oligo/anovulaţie 21,88%. Bărbatul singur a fost responsabil de infertilitate în 255 cupluri(35,31%). Cauze mixte de infertilitate au fost găsite la 136 cupluri (18,83%). Rata infertilităţii de cauza idiopatică a fost de 23,27%.

Tabelul nr. 1. Distribuţia pacienţilor în funcţie de cauzele infertilităţii

Cauzele infertilităţii	Nr. cupluri	% de diagnostic
Factor masculin	339	46,95 %
Femei		
Factor tubar	292	40,44 %
Oligo / Anovulaţie	158	21,88 %
Endometrioză	61	8,44 %
Factor uterin	8	1,10 %

DISCUŢII

Factorul masculin reprezintă cauza cea mai frecventă de infertilitate. Există studii precedente privind distribuţia cauzelor infertilităţii realizate în centre de fertilitate în ţări diferite.(8,9,10) Rezultatele acestora au susţinut factorul masculin ca fiind cauza cea mai comună de infertilitate. Unele dintre ele au evidenţiat un declin al calităţii spermei de-a lungul ultimelor decenii în populaţia generală. Marea majoritate a atribuit acest declin unor factori ce ţin de stilul de viaţă: fumatul, consumul de droguri, consumul crescut de alcool, obezitatea. Alte studii au asociat vârsta paternă avansată (peste 40 ani) cu infertilitatea şi prezenţa afecţiunilor neurocognitive la urmaşi precum schizofrenia şi autismul, condiţii datorate instabilităţii ADN-ului spermatic. În România, ponderea crescută de afecţiuni cu transmitere sexuală ar putea explica incidenţa crescută de barbaţi infertili.

Tabelul nr. 2. Distribuţia cauzelor infertilităţii în studii conduse în alte ţări

Autori	Ţara	Data	Factor masculin	Oligo/ Anovulaţie	Factor tubar	Infertilitate idiopatică	Factori combinaţi
Studiul prezent	România	2013	46,95%	21,88%	40,44%	23,27%	18,83%
Jacob Farhi et all	Israel	2010	45%	37%	18%	20,7%	18%
Elussein et all	Sudan	2008	36,2%	29,7	19,5%	13%	-
Chiamchanya & Su-angkawatin	Tailanda	2008	74%	20,8%	21,5%	4,7	-
Thonneau & Spira	Franţa	1992	57%	32%	26%	-	39%

Factorul tubar- incidenţa variază între 18% şi 40,44%. Plaja largă de variaţie a fost asociată cu gradul de dezvoltare al populaţiei şi incidenţa crescută a bolilor cu transmitere sexuală (precum infecţia cu Chlamydia în România). Factorul tubar s-a situat pe locul doi ca şi frecvenţă în studiul nostru având ponderea cea mai crescută dintre studiile publicate 40,44%. Acest fapt ar putea fi explicat prin numărul mare de avorturi la cerere efectuate în scopul prevenirii unei sarcini în detrimentul altor metode contraceptive. Avortul uterin poate avea ca şi complicaţie secundară obstrucţia ostiilor tubare şi infertilitate secundară. Lipsa unui program naţional competitiv de planning familial şi educaţie privind bolile cu transmitere sexuală are ca urmare creşterea numărului cuplurilor infertile. Disfuncţiile ovulatorii- incidenţa variază între 21,88 şi 37%.

Incidenţa cea mai mare a fost raportată în Israel. Aici femeile amână sarcina după vârsta de 35 ani şi chiar şi peste 40-45 ani când concepţia este posibilă doar cu ajutorul tehnicilor de reproducere umană asistată. Societatea israeliană a fost deseori descrisă ca extrem de deschisă către tehnologie în general şi fertilizare in vitro în particular, prin numărul mare de proceduri susţinute de către stat.

Cauze mixte de infertilitate au fost identificate în 18,83% din cupluri în studiul nostru. Rata infertilităţii neexplicate a fost de 23,27%. Diferenţa mare între studii a procentului de infertilitate idiopatică poate fi explicată prin variabilitatea protocoalelor de diagnostic folosite. Laparoscopia nu este o indicaţie de rutină în cadrul clinicii noastre. Aceasta ar putea explica rata scăzută de diagnostic a endometriozei şi rata crescută de infertilitate de cauza idiopatică.

Clinica noastră preferă abordarea prin terapie medicamentoasă în pofida chirurgiei (de exemplu preferăm inducţia de ovulaţie în cadrul unui PCOS decât drillingul ovarian).

CONCLUZII

Distribuţia cauzelor infertilităţii este dependentă de populaţie. Gradul de dezvoltare socio-economică precum şi nivelul de instruire vor determina atitudini diferite în obţinerea unei sarcini. Studii efectuate în SUA, Europa (1) arată că femeile cu un nivel crescut al educaţiei au tendinţa să amâne o sarcină în favoarea unei cariere. În aceste populaţii oligo/anovulaţia este factorul preponderent de infertilitate. Ţări cu un nivel socio-economic redus au o pondere crescută a afecţiunilor pelvine inflamatorii datorită incidenţei crescute a bolilor cu transmitere sexuală (precum gonoreea, infecţia cu Chlamydia) şi a nivelului redus de asistenţă medicală primară. În aceste populaţii factorul tubar este mai frecvent.

În România avortul la cerere a devenit legal de la începutul anilor 90. Nivelul redus al programelor de planning familial a determinat folosirea la scară largă a avortului la cerere ca şi metodă de a scăpa de sarcinile nedorite. Rezultatul este creşterea incidenţei factorului tubar şi a infertilităţii secundare.

Dezvoltarea unor programe naţionale de informare despre contracepţie şi boli cu transmitere sexuală precum şi despre declinul fertilităţii naturale odată cu înaintarea în vârstă va reduce numărul cuplurilor infertile.

Notă:

Această lucrare este efectuată în cadrul Programului Operaţional Sectorial pentru Dezvoltarea Resurselor Umane (POSDRU) 2007-2013, finanţat din Fondul Social European şi Guvernul României prin contractul nr. POSDRU/107/1.5/S/82839.

REFERINŢE

1. Boivin J, Bunting L, Collins JA et al. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. Hum Reprod 2007;22:1506-12.
2. Thonneau P, Spira A. Methodological considerations on the estimation of the prevalence of infertility. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1990;38: 43-52.
3. Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB et al. WHO Manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. Geneva: World Health Organization; 2000.

4. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod 2004;19:41-7.
5. Acién P, Velasco I. Endometriosis: a disease that remains enigmatic, ISRN Obstet Gynecol 2013;2013:242149. doi: 10.1155/2013/242149.
6. Crosignani PG, Rubin BL. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. The ESHRE Capri Workshop Group. Hum Reprod 2000;15:723-732.
7. ESHRE Capri Workshop Group. Anovulatory infertility. Hum Reprod 1995;10:1549-53.
8. Thomas AK, Forrest MS. Infertility – a review of 291 infertile couples over eight years. Fertil Steril 1980;34:106-11.
9. Chiamchanya C, Su-angkawatin W. Study of the causes and the results of treatment in infertile couples at Thammasat Hospital between 1999-2004. J Med Assoc Thailand 2008;91:805-12.
10. Elussein EA, Magid YM, Omer MM et al. Clinical patterns and major causes of infertility among Sudanese couples. Trop Doct 2008; 38: 243-4.