

**АСИСТИРАНА РЕПРОДУКТИВНА  
ТЕХНОЛОГИЈА  
(The ART of Reproduction)**

Доц д-р Тофоски

# ART

- **Инфертилитет – состојба која афектира 1 од 6 брачни двојки**
  - Претставува неможност за зачнување по 1 година незаштитен и редовен секусален однос
- **Примарен Инфертилитет**
  - Двојки кои никогаш немале деца
- **Секундарен Инфертилитет**
  - Двојки кои по иницијалната концепција во минатото имаат проблеми со концепцијата

# Неплодност

- Женски партнер: 35%
- Машки партнер: 35%
- Двата партнера: 20%
- Непозната причина: 10%
- Неплодността е почеста со зголемување на возраста

# ART

- Опции за третман на Инфертилитет

Мониторирање на менструален циклус со природен сексуален однос

Оваријална стимулација со мониторирање и природен сексуален однос

Интраутерина Инсеминација на природен или стимулиран циклус

ИВФ

Со интрацитоплазматска спермална инекција (ICSI)

Со интрацитоплазматска морфолошки селектирана спермална инекција (IMSI)

ICSI или IMSI со бластоциста

Со јајце клетка, ембрион или донација на сперма

Сурогатство

# ART

- **Женски Инфертилитет**
  - Пореметувања во овулацијата: 27%
  - Нарушувања во тубите: 22%
  - Карлични адхезии: 12%
  - Ендометриоза: 5% to 15%
  - Хиперпролактинемија: 7%

# Машки Инфертилитет

TABLE I. *Distribution of patients presenting with infertility by findings on semen analysis*

Semen Pattern	n	%
Normal	297	14
Azoospermia	299	14
Multiple parameters abnormal	1040	49
Single abnormal parameter		
Asthenospermia	127	6
Teratospermia	85	4
Oligospermia	83	4
Low volume	149	7
Pyospermia	42	2
Total	2104	100

# Male Infertility

**TABLE II.** *Distribution of patients by diagnostic category after full evaluation*

Category	n	%
Varicocele	806	38
Idiopathic	482	23
Obstruction	271	13
Normal	197	9
Cryptorchidism	73	3
Testicular failure	54	3
Antisperm antibodies	42	2
Ejaculatory dysfunction	49	2
Gonadotoxin*	43	2
Endocrinopathy	25	1
Pyospermia	22	1
Genetic/chromosomal <sup>†</sup>	11	0.5
Torsion	11	0.5
Erectile dysfunction	8	0.4
Testis cancer	9	0.4
Ultrastructural	7	0.3
Viral orchitis	7	0.3
Systemic illness	4	0.2
Hypospadias	1	0.05



**ART  
АСИСТИРАНА  
КОНЦЕПЦИЈА**



# Што е АРТ?

Кога кажуваме АРТ, мислиме на третман кој вклучува манипулација со јајце клетки, семена течност или ембриони, надвор од човечкото тело

IVF - In Vitro Fertilisation

CPE - Cryopreserved Embryo

DOP - Donor oocyte program

FET - Frozen embryo transfer

Surrogasy/Gestacional carrier

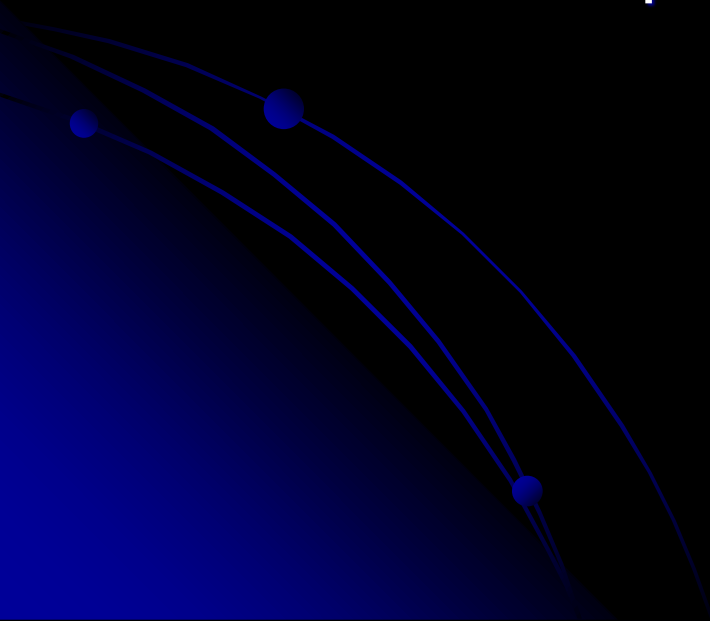
# Асистирана концепција

- Техники дизајнирани да им помогнат на двојките во нивниот напор за остварување прокреација
- **Причини**
  - Идентификација и корекција на женски и машки фактори за инфертилитет, или нивна комбинација

# Асистирана концепција

## Цел

- Да се донесат спермата и ооцитот блиску еден до друг за да се зголемат шансите за оплодување и, во крајна линија, да се постигне бременост



---

**TABLE III.** *List of assisted reproductive technologies*

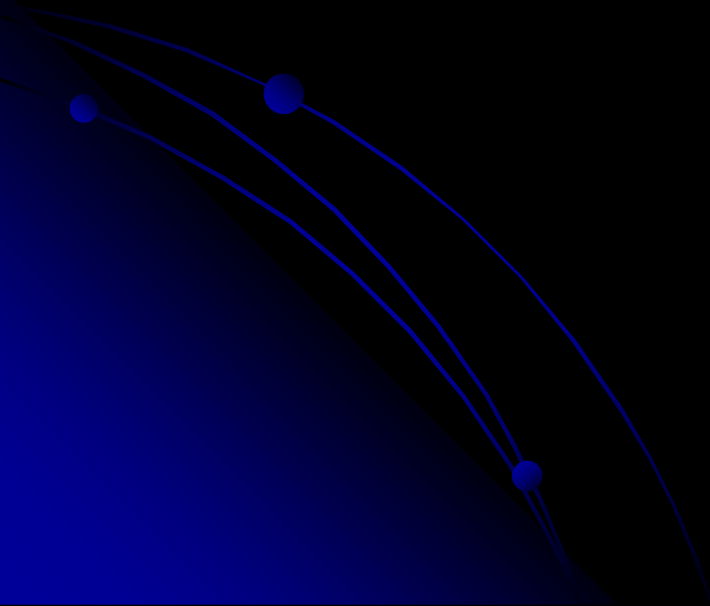
---

ET	Embryo transfer
FISH	Multicolor fluorescence in situ hybridization
GIFT	Gamete intrafallopian transfer
ICI	Intracervical insemination
ICSI	Intracytoplasmic sperm injection
IUI	Intrauterine insemination
IVF	In vitro fertilization
MESA	Microsurgical epididymal sperm aspiration
PCR	Polymerase chain reaction
PESA	Percutaneous epididymal sperm aspiration
PGD	Preimplantation genetic diagnosis
SUZI	Subzonal insertion of sperm
TESA	Testicular sperm aspiration
TESE	Testicular sperm extraction
ZIFT	Zygote intrafallopian transfer

---

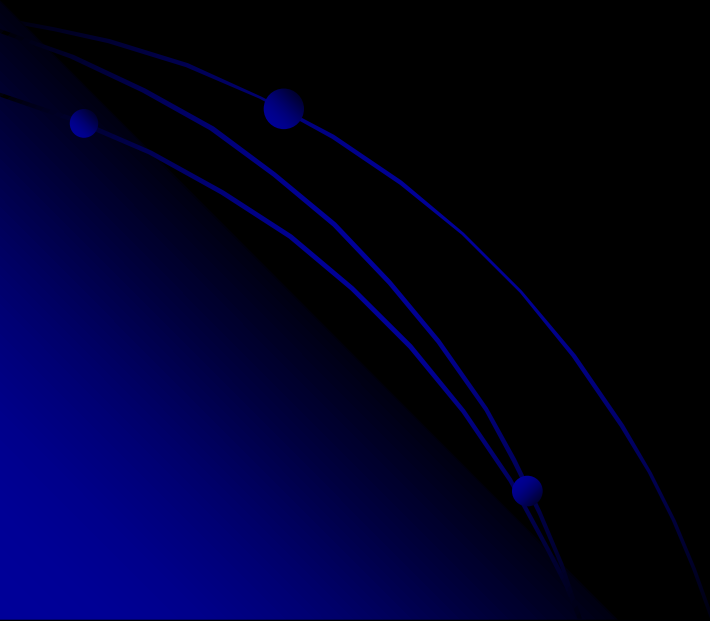
# Асистирана концепција

## Потребни Техники

- Суперовулација (СОН)
  - Подготовка на Сперма
  - Асиситирана фертилизација
- 

# КОН

- Хормонална манипулација за подобрување на овулацијата и добивање на повеќе ооцити за време на циклусот на овулација



# Контролирана Оваријална Хипертимулација- СОН

Медикаменти кои се користат:

- Хуман менопаузален гонадотропин
  - Добиен од урина на постменопаузални жени
  - Follicle stimulating hormone (FSH) и luteinizing hormone (LH)
- Рекомбинантен FSH
- Рекомбинантен LH

# СОН- протокол

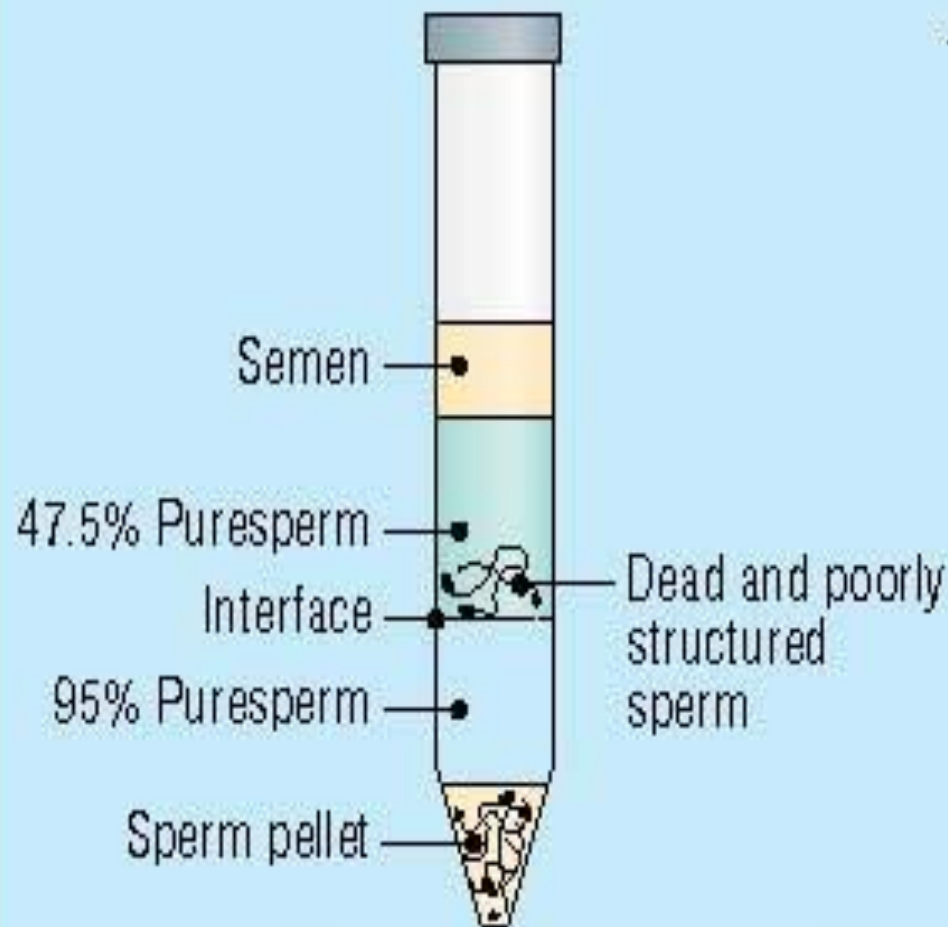
- Мониторинг на развојот на фоликулите со помош на трансвагинален ултразвук
- Фоликули 16 -18 mm во дијаметар
  - 10,000 IU hCG
    - Матурација на Ооцити
    - Овулација



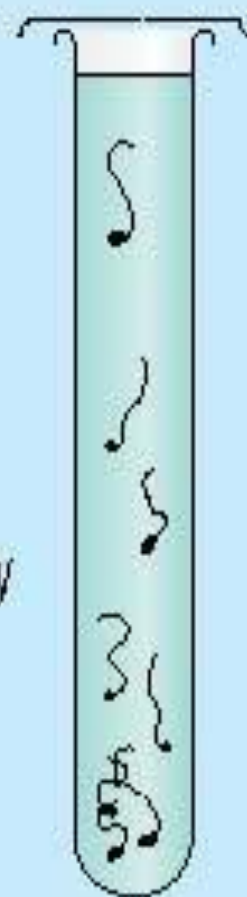


# Подготовка на Сперма

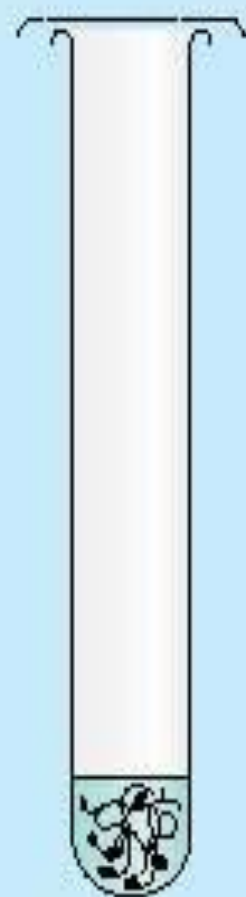
- Се избираат прогресивно подвижни нормални сперматозоиди(PMNS)
- Се отстранува семиналната плазма и бактериите
- Кондензација на сперма
- Обложување на спермата со плодни протеини од плазмата
- Овозможување на спермата да стане фертилна
- In vivo или во епрувета



Semen is centrifuged through Puresperm at 300-500 *g* for 20 min



Sperm pellet is washed through 10 ml of culture medium by centrifuging at 400 *g* for 5 min

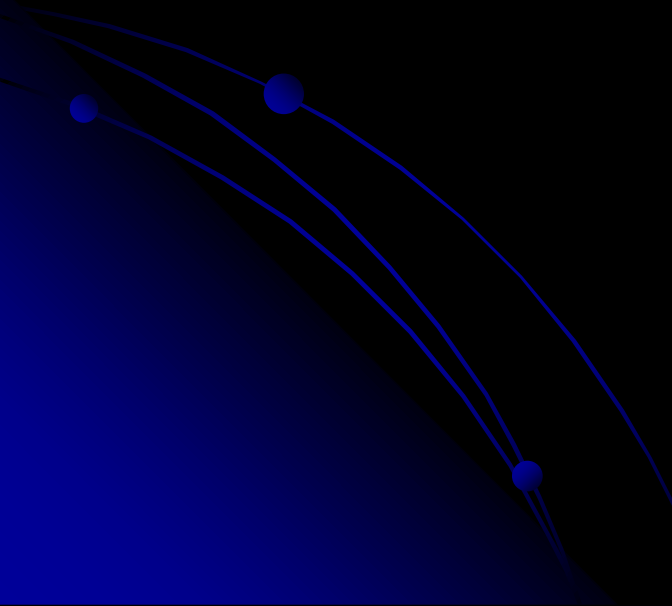


After a second wash the sperm pellet is resuspended in 0.5 ml of medium

# Интраутерина Инсеминација

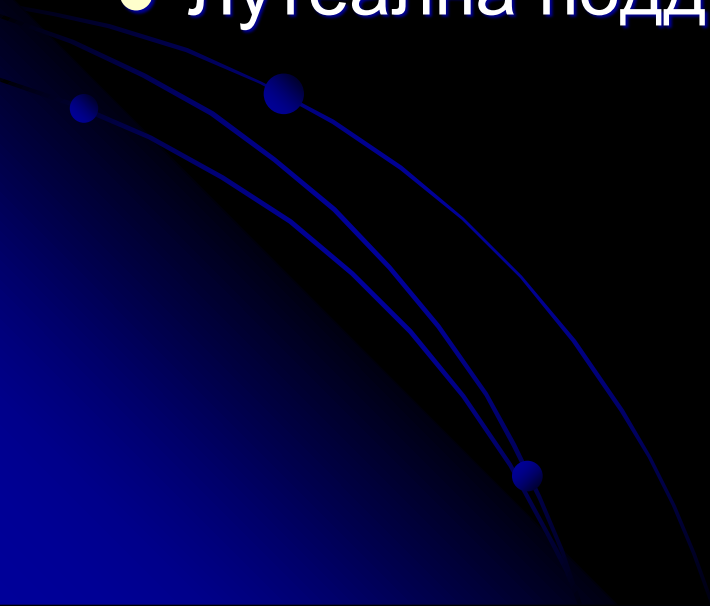
- Сперматозоиден примерок се депонира во утерусот непосредно пред ослободување на ооцит(и) во природен или стимулиран циклус со употреба на мек катетер
- Волумен на сперма: 0,2-0,3 ml
- Стапки на бременост  
Околу 15% по циклус

# In vitro fertilization - IVF

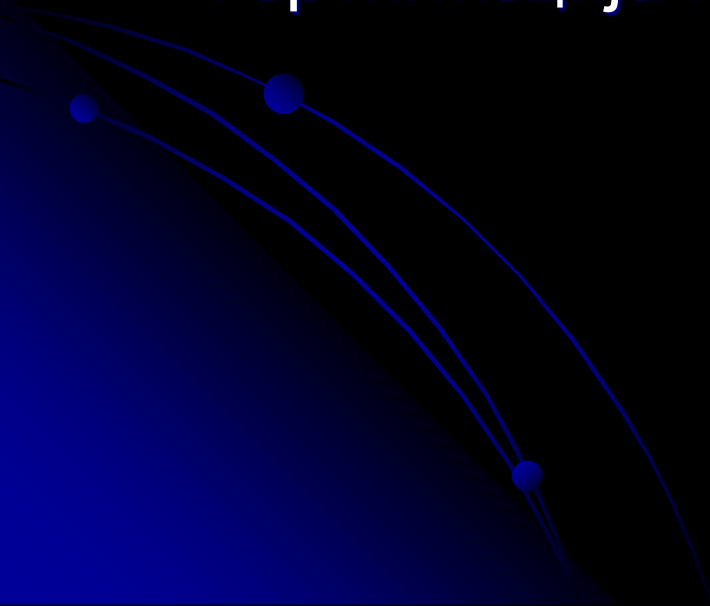
- Аспирација на ооцити од жената
  - Нивно оплодување во лабораторија со спермата на партнерот
  - Трансфер на добиените ембриони назад во нејзината матка 3 или 5 дена подоцна
- 

# IVF

## Постапка

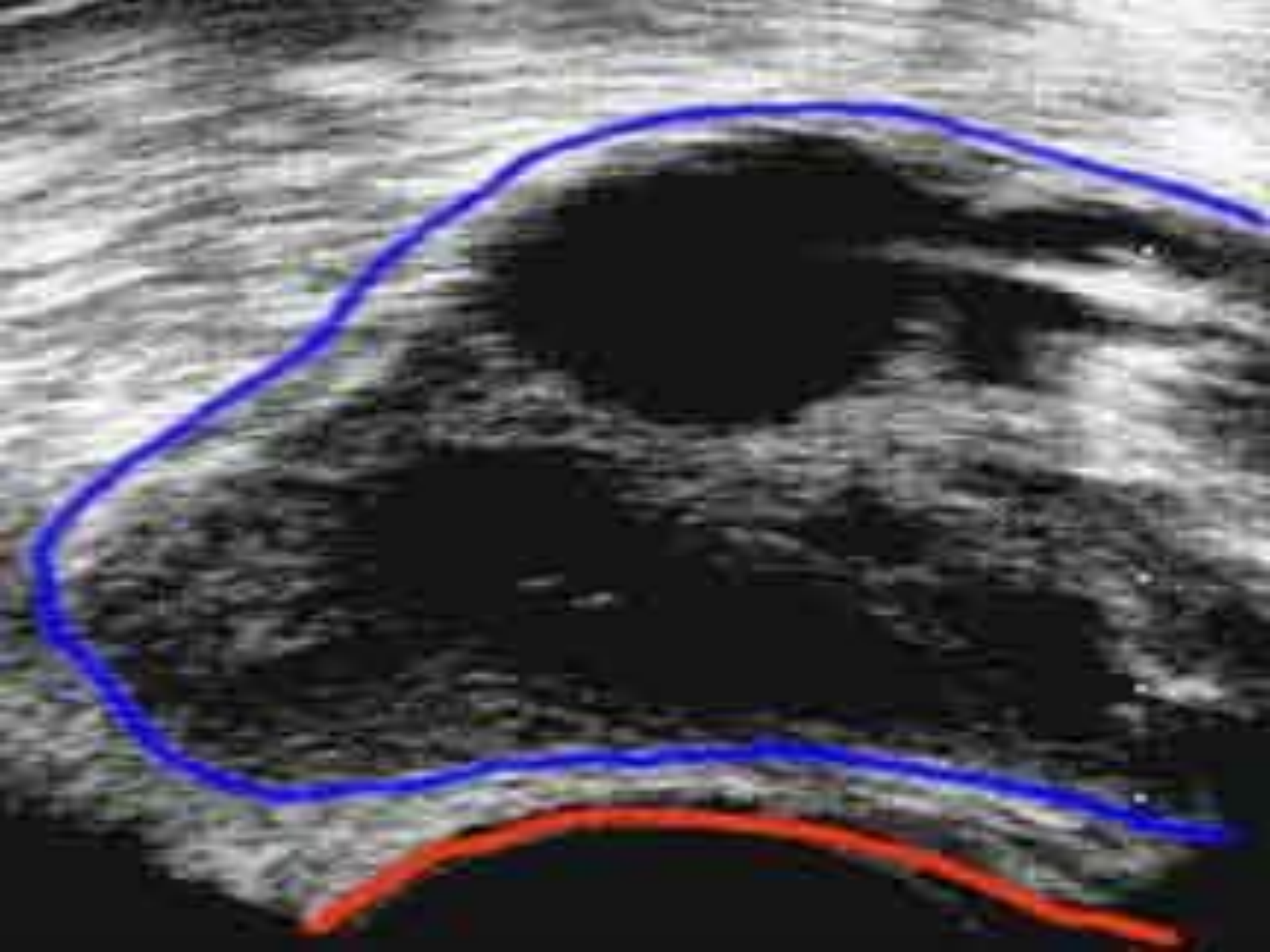
- КОХ
  - Инсеминација
  - Трансфер на ембриони
  - Лутеална поддршка
- 

# IVF - KOX

- Гонадотропинска стимулација
  - Следење на фоликуларниот развој
  - Аспирација на ооцити ( со помош на трансвагинален ултразвук)
  - Фертилизација на ооцити со сперматозоиди
- 





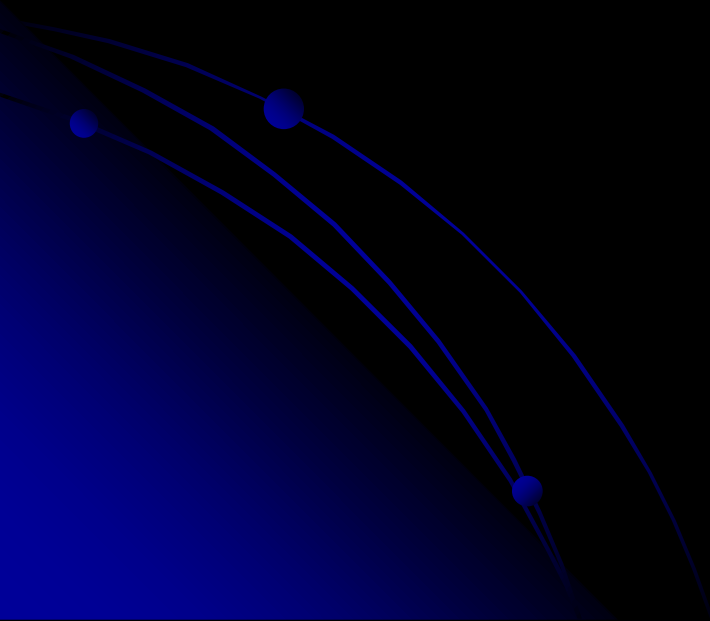


# IVF - Insemination

- Садови кои се користат
  - Петриеви шољи, епрувети, хранливи подлоги
- Секој ооцит се инсемира со 0.5-1.0 ml PMNS
- Фертилизацијата се детектира 12-20 часа подоцна со присуство на
  - 2 пронуплеуси во цитоплазмата на ооцитот
  - 2 поларни телца

# IVF - Insemination

- Сингами (комбинација на мајчински и таткови пронуклеуси 24 часа по инсеминација)
- Дополнителни делби се јавуваат во интервали од 24 часа



## IVF – Ембрио трансфер

- Ембрионите се враќаат во утерусот 2 или 3-от ден по ин витро инесеминацијата . 2 ембриони се трансферират во 20  $\mu$ l раствор
- Со помош на трансабдоминален ултразвук се контролира пласирањето на течноста во утерусот
- Криопрезервација на преостанатите ембриони ( се замрзнуваат во компјутерски контролиран специјално дизајниран уред, долгорочното складирање на ембриони е во течен азот, на температура од -196C)

## IVF – Лутеална поддршка

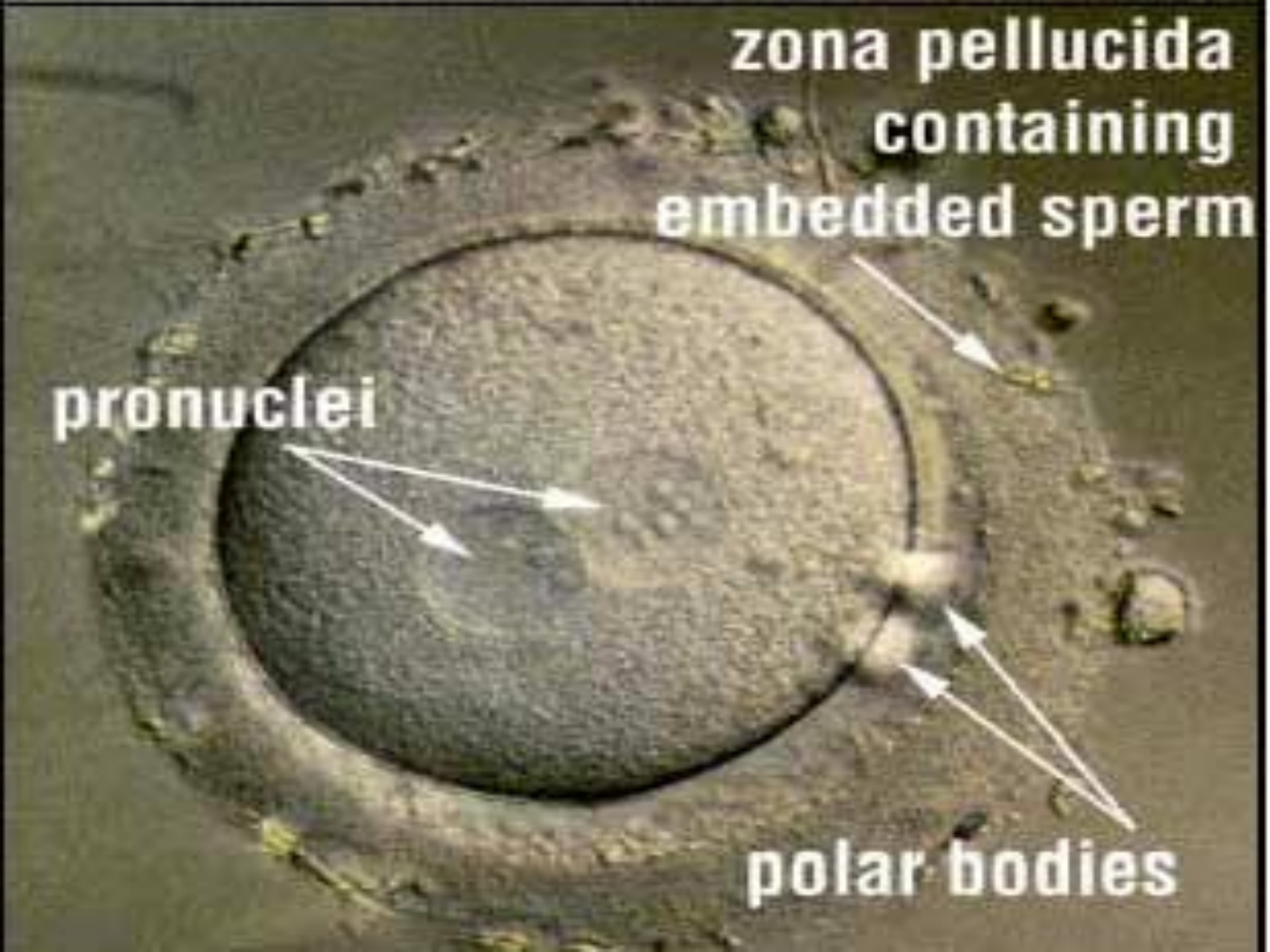
- Прогестерон (P4) потребен за одржување на бременоста
- Превремена лутеолиза може да настане кај некои суперовулации
- Суплементација со прогестерон додека не се појави менструација или жената има позитивен тест за бременост



**zona pellucida  
containing  
embedded sperm**

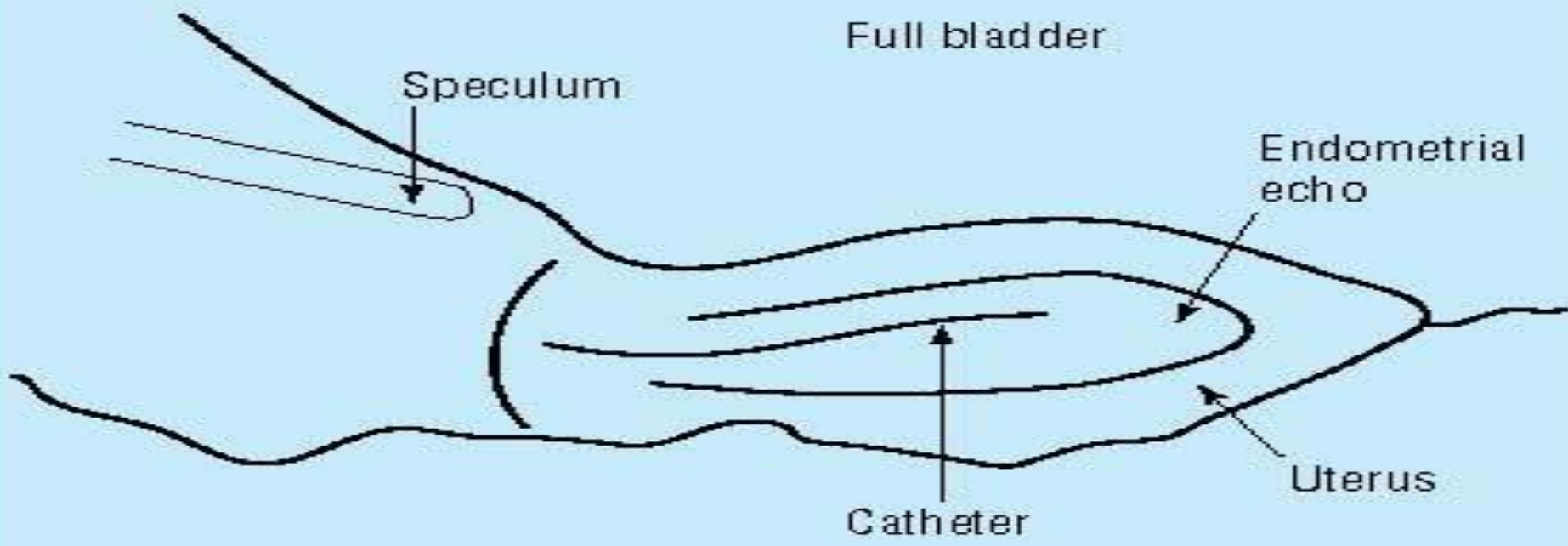
**pronuclei**

**polar bodies**



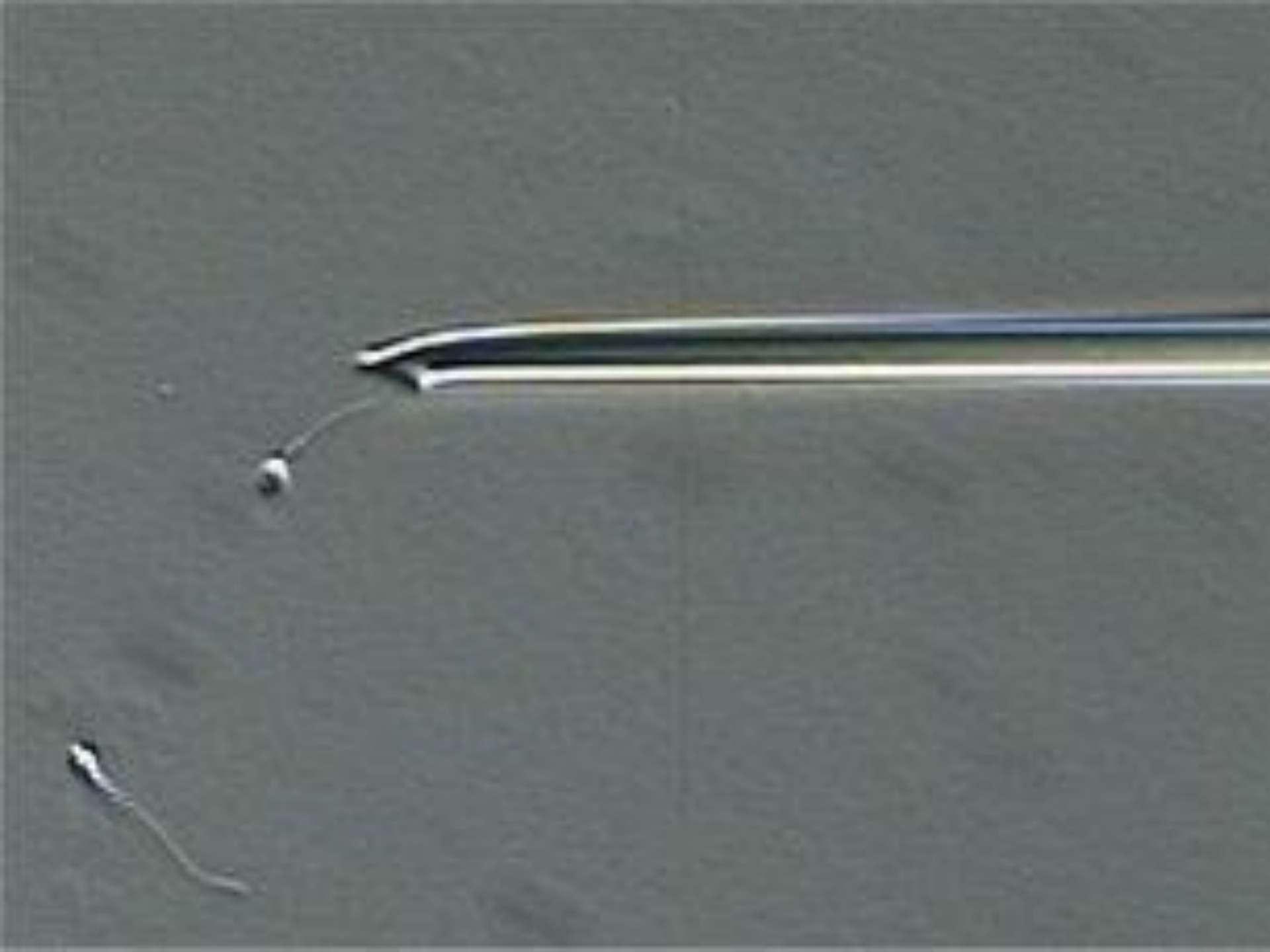


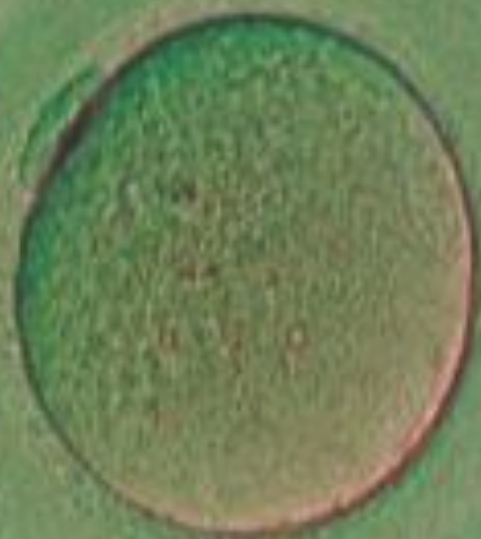




# Интрацитоплазматска Спермална Инекција - ICSI

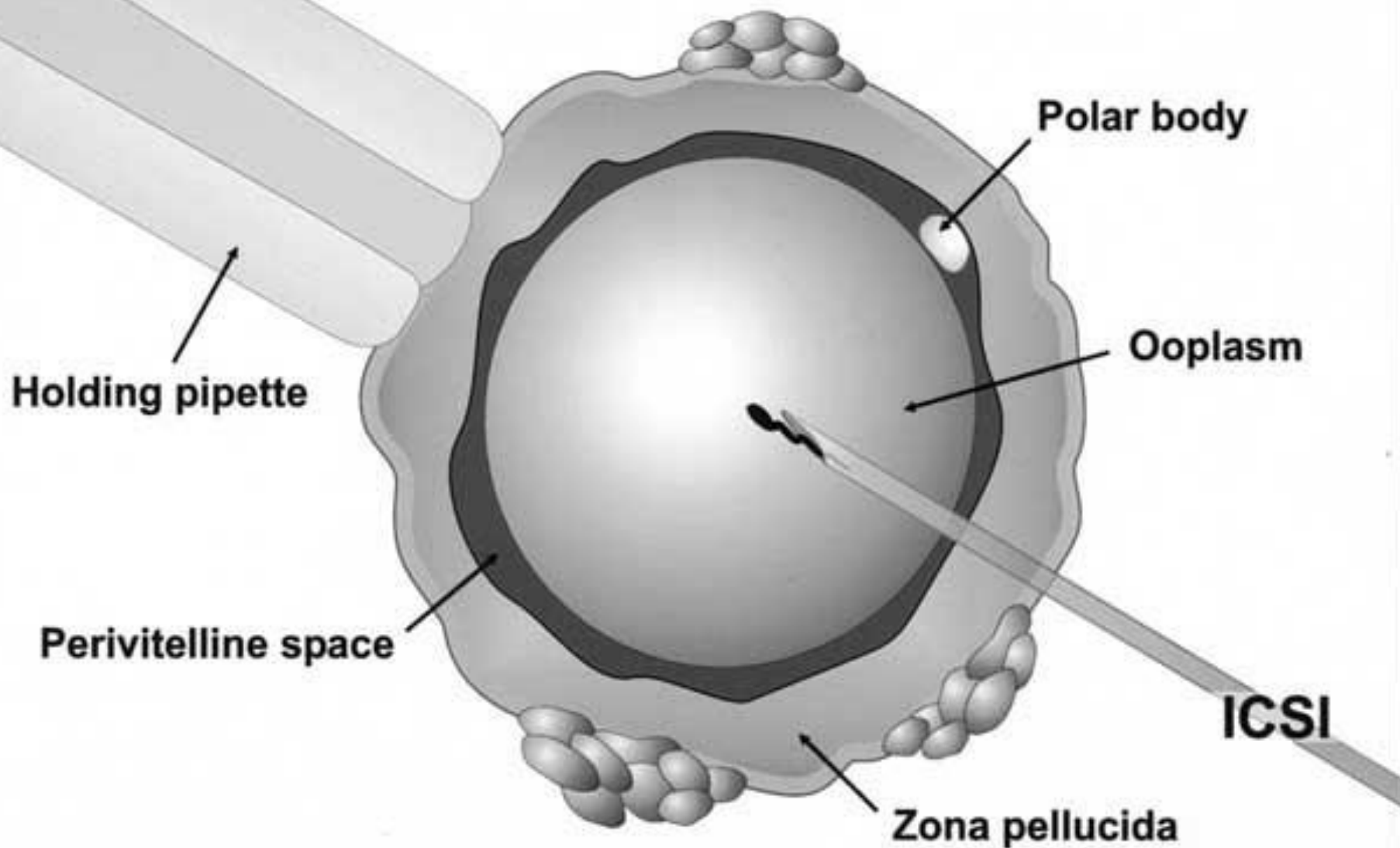
- Инјектирање на единечна сперма во единечен ооцит со цел да се оплоди
- Процедура
  - КОХ
  - Аспрација на ооцити под контрола на трансвагинален ултразвук
  - IVF
    - Ооцитите се инјектирани користејќи специјални микроскопи, игли и опрема за микроманипулација







# Schematic representation of intracytoplasmic sperm injection





# ICSI - Индикации

- Ниска концентрација на сперматозоиди, намалена подвижност, абнормална морфологија
- Антиспермални антитела
- По неуспех во фертилизацијата со конвенционален ИВФ
- Ејакулаторни нарушувања
- Отсуство на vas deferens или опструкција на ејакулаторни канали







# Негативности на ИВФ

Од процедурата на аспирација на ооцити

- Болка
- Spotting како резултат на пункцијата
- Интраабдоминално крварење
- Инфекции на генитален тракт
- Интестинални или повреди на мочен меур  
(исклучително ретки)

# Негативности на ИВФ

Од Индукција на овулација и ЕТ

- OHSS
- Болка во долен дел на абдомен
- Гадење и повраќање
- Олигурија
- Акумулација на течност во абдомен

# Негативности на ИВФ

Од самата ИВФ процедура

- Во успешни случаи Мултиплагестација и нејзините компликации
- Ризик од абортус
- Ектопична бременост
- При неуспех –Ризик од депресија кај обата партнери

## Криопрезервација на

- Сперма
- Ембриони
- Ооцити
- Оваријално ткиво
- Раст на човечки фоликули и ооцити *in vitro*
- *In vitro* созревање и трансплантација на човечки сперматозоиди

# Предимплантациска Гететска Дијагноза (PGD)

- Идентификација ги генетски состојби во ембрионот пред ЕТ  
Хемофилија  
Цистична фиброза  
Анеуплоидии
- 8-клеточна фаза (3-дневна) ембрионска биопсија
- 1-2 бластомери за молекуларна анализа

# PGD

## Хемофилија

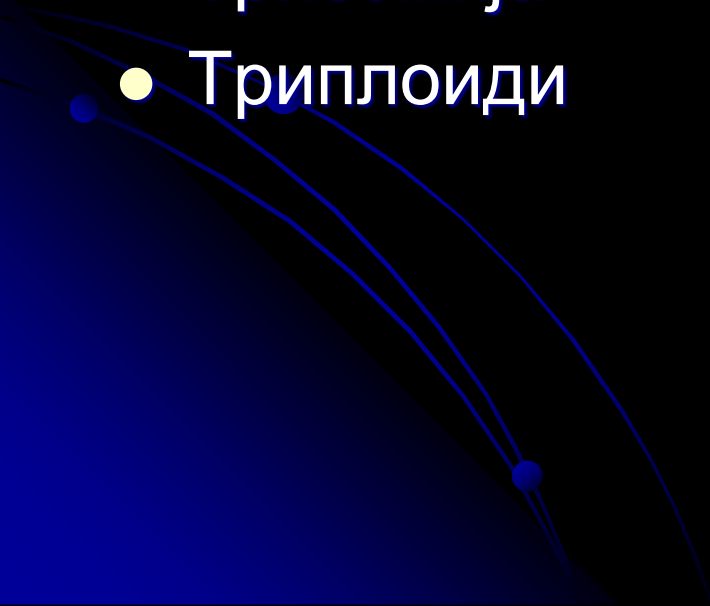
- Наследно нарушување на крварење
- Одуство на протени во крвта кои се есенцијални за коагулација
- Тип А: недостиг на фактор VIII
- Тип В: недостиг на фактор IX

## Цистична Фиброза



# PGD

## Анеуплоидии

- Имаат помалку или повеќе од нормален диплоиден број на хромозоми
  - Моносомија
  - Трисомија
  - Триплоиди
- 



Three day old embryos

(a)

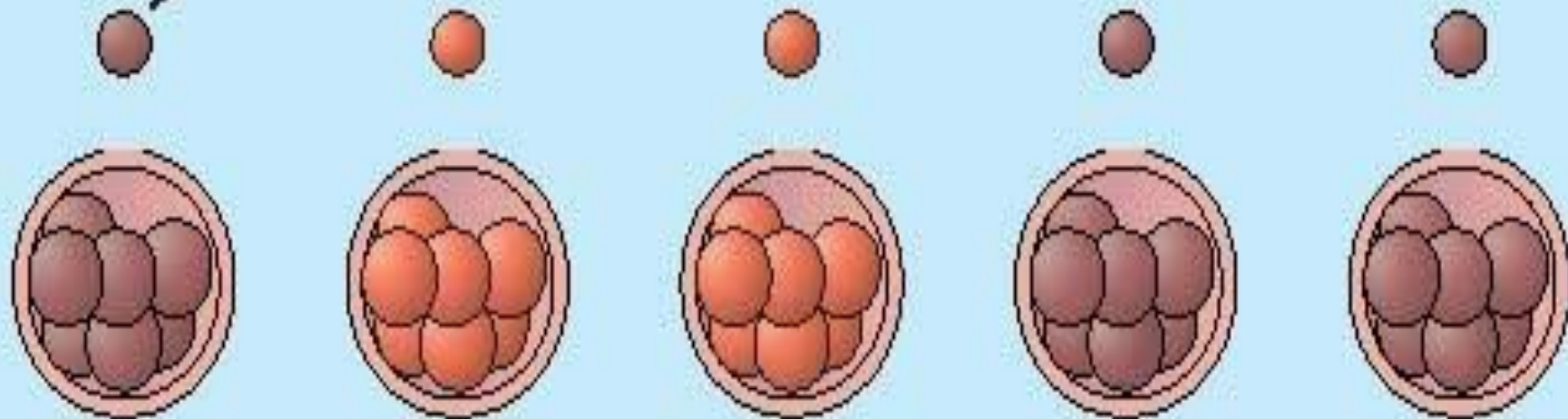








Single cell biopsy for testing



Affected

Unaffected

Unaffected

Affected

Affected



Transfer only unaffected embryos

# Стапки на успех на ИВФ

Возраст

под 35 г -41-43%

од 35-37г-33-35%

38-40-23-27%

Повеќе од 41г

-13-18%

Дополнителни фактори

Доколку постои друга

генетска абнормалност

која го намалува успехот

Квалитет на ендометриумот

АМХ

Пушење, БМИ

Квалитет на тубите \*

Хидросалпингс



# ЗАКЛУЧОК

- ИНФЕРТИЛИТЕТОТ МОЖЕ УСПЕШНО ДА СЕ ТРЕТИРА СО ПОМОШ НА СОВРЕМЕНИТЕ РЕПРОДУКТИНИ ТЕХНИКИ
- Видеопрезентација

<https://www.youtube.com/watch?v=kcJWPWb2uBs>



# **СУБТОТАЛНА (СУПРАЦЕРВИКАЛНА) ЛАПАРОСКОПСКА ХИСТЕРЕКТОМИЈА**

**Доц д-р Тофоски**

Хистеректомијата е една од најчестите хируршки процедури извршени ширум светот.

- 1 од 3 жени била подложена на хистеректомија на возраст над 60 години

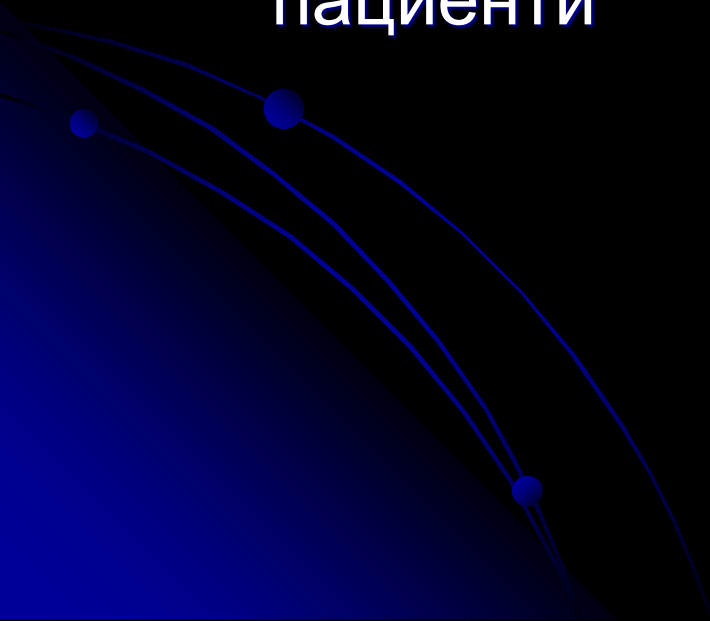
Оваа процедура вклучува лапароскопско отстранување на корпусот на утерусот, а цервиксот не се отстранува. Во зависност од возраста на пациентката се прави и оофоректомија.

Јајцеводите се отстрануваат-извор на епителијални карциноми на овариумите.

Карличните потпори остануваат непроменети.

# Историја на процедурата

- Први ендоскопски хистеректомии
  - 1989, Рајх - LAVH
  - 1993, Рајх – TLH
  - 1997, Шапрон – прва серија од 200 пациенти



# Индикации

- Леомиоми на утерусот (кои имаат тенденција за пораст)
- Абнормално утерино крвавење
- Метрорагија резистента на терапија
- Аденомиоза

# Неопходни критериуми

- ПВУ- без абнормален колпоскопски или цитолошки наод- По интервенцијата пациентката мора да се информира за неопходноста од годишен скрининг за цервикален карцином
- Евентуални промени на ендометриумот ( CEF/HSC)
- За длабока инфилитрирачка ендометриоза лапароскопска хистеректомија не се препорачува

# Предности на LSH

- Генерални-помалку болка, помалку инфекции, побрзо опоравување
- Специфични- се избегнуваат повреди од лапаротомија
- Времетраењето на операцијата и крвозагубата се помали за време на субтоталните версус тоталните хистеректомии, но нема разлика во стапките на трансфузија

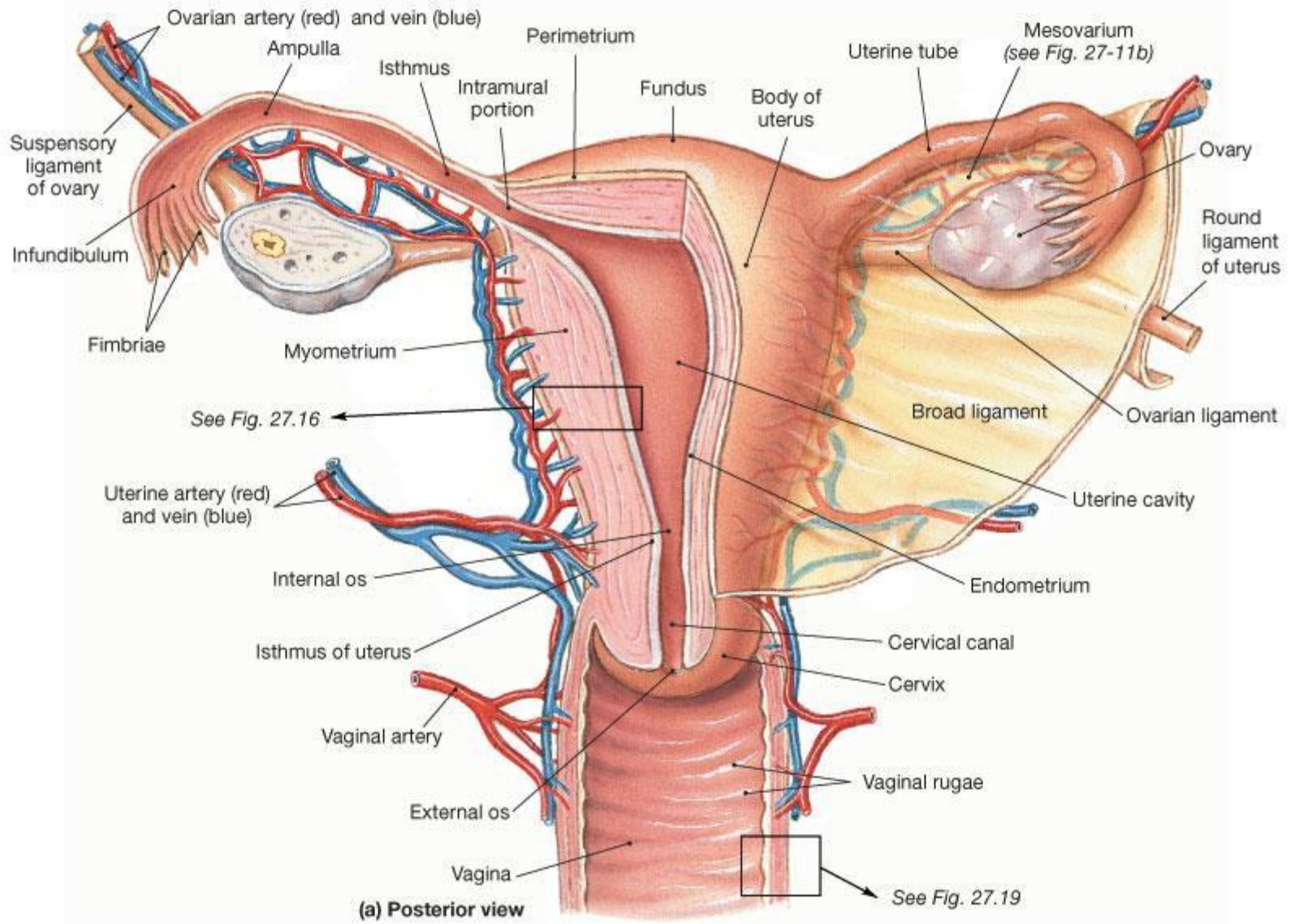


# Контраиндикации

- Механички- Голем утерус, изразени атхезии
- Вештина- искуството на хирургот
- Медицински контраиндикации за пнеумоперитонеум

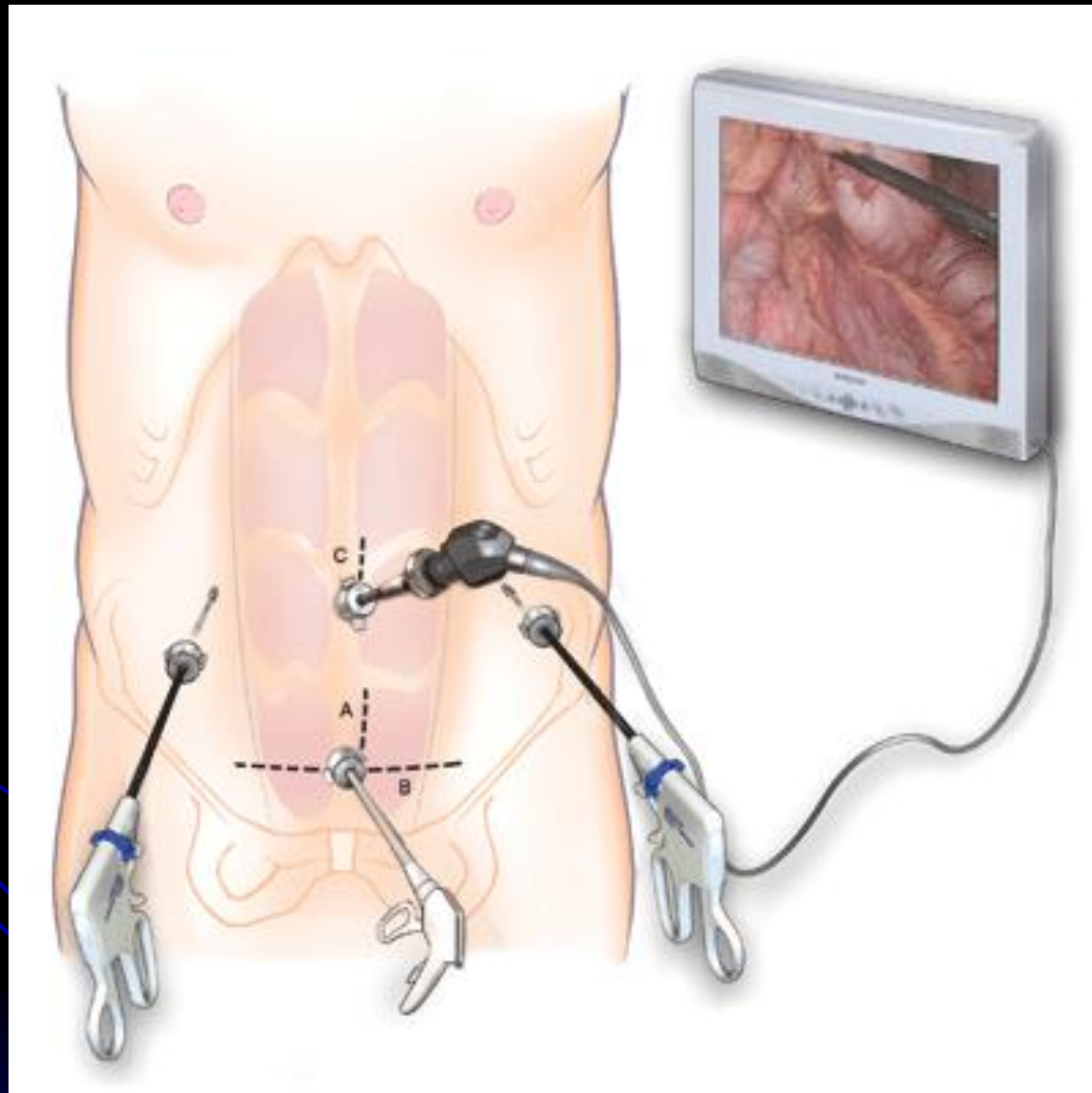
## Релативна контраиндикација

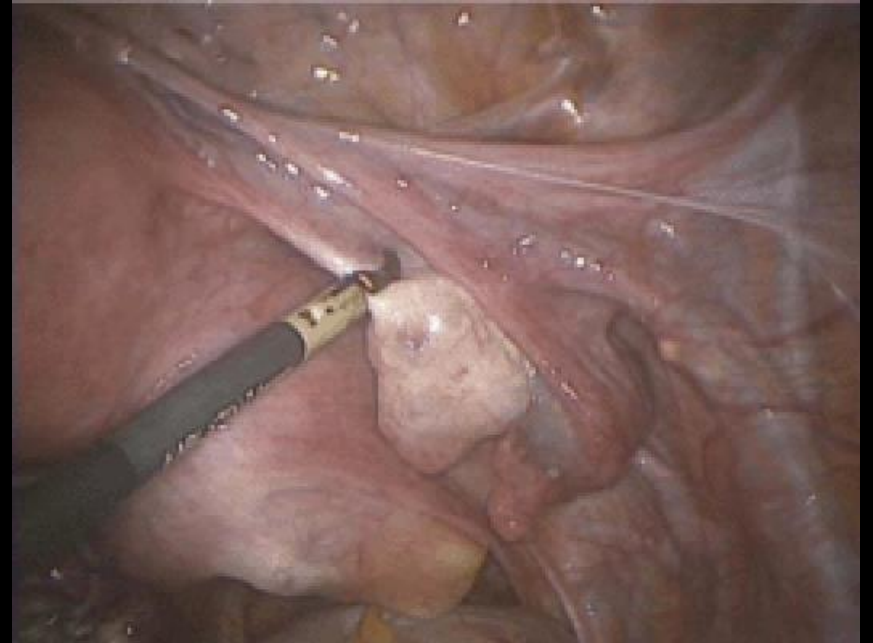
- Екстензивна ендометриоза во малата карлица – резултира со диспареунија кај пациентки каде е оставен цервиксот

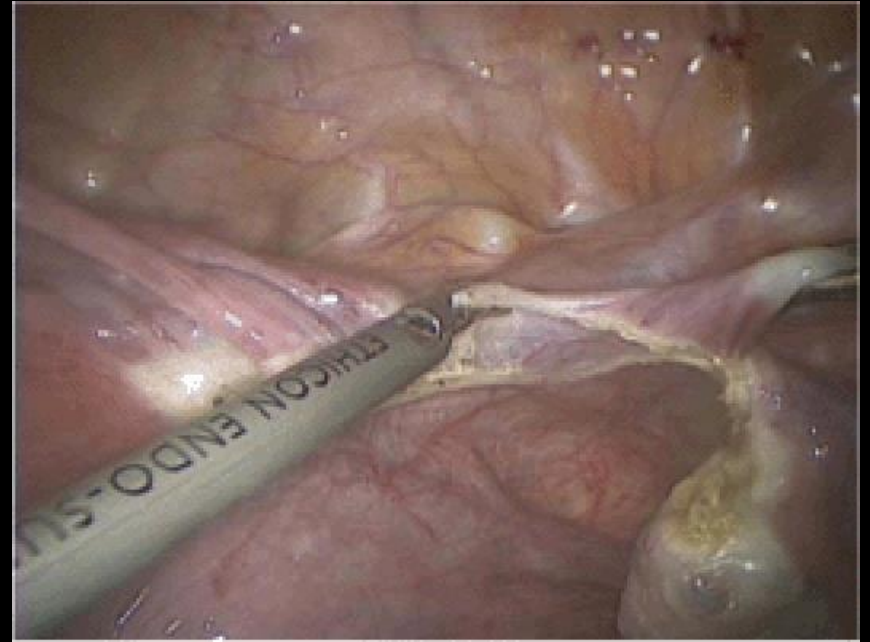
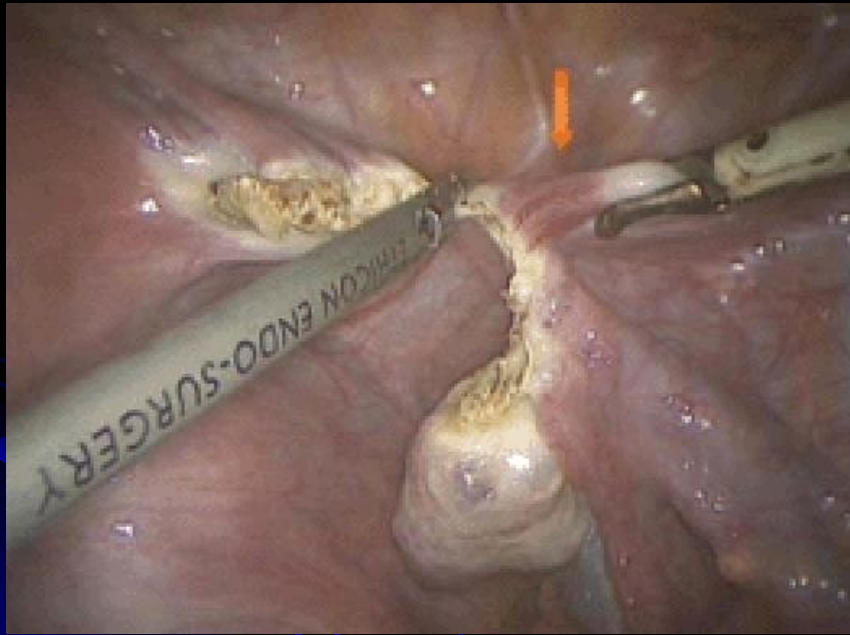


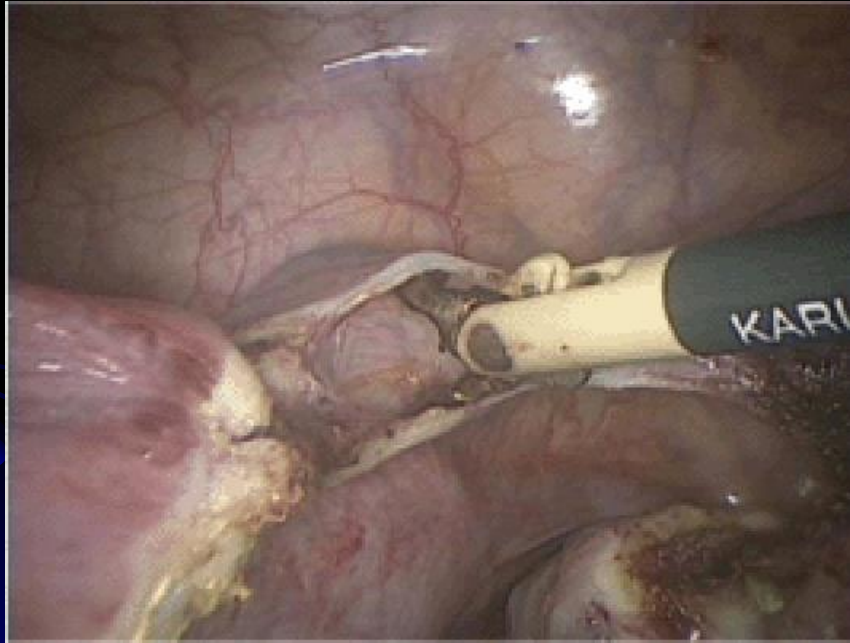
# Предоперативна подготовка

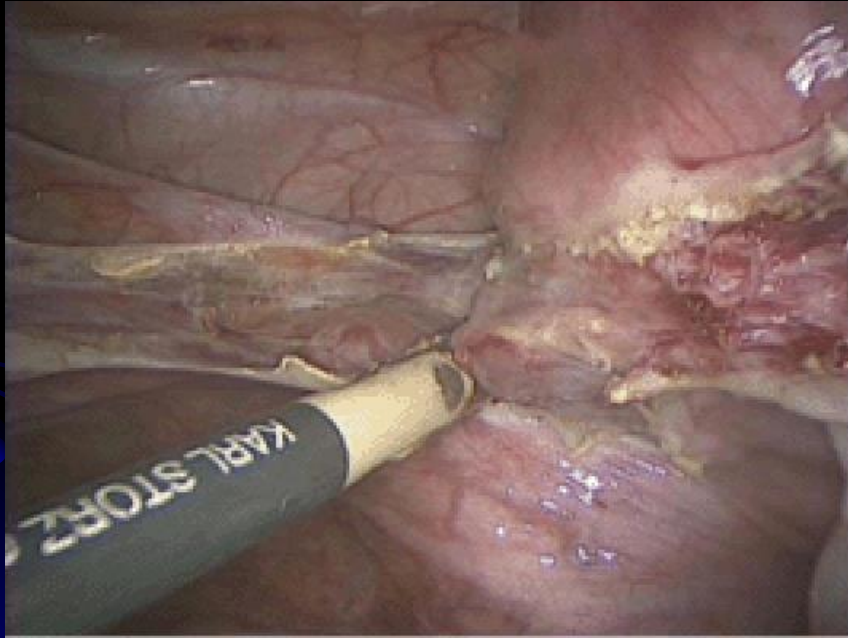
- Предоперативна профилакса со антибиотик
- Foley/општа анестезија
- DVT профилакса Heparin, PCD (pneumatic compression devices)
- Дорзална лититомна позиција
- Утерин манипулатор
- Креирање пнеумоперитонеум













# Постоперативно

- Рутинска постоперативна грижа
  - Нема потреба од повеќе антибиотици
  - Катетерот се вади за еден ден
  - Нормален внес на течности и движење по неколку часа
- 
- НБ-Воопшто помалку болка, инфекции
  - Забележани поголем број повреди на уринарен тракт

# Компликации

- Од Лапароскопија
- 1/2 настануваат при влез во абдомен/повреда на голем крвен сад или интестинални повреди
- Најчесто повреден крвен сад-а. *epigastica inferior*
- Ретки-Со2 емболус, пнеумоторакс, повреда на нерв

# Компликации

- Општи
- Крвавење
- Треска
- Повреда на мочен меур/црево
- Дехисценција на вагинален каф/странгулација
- Општи хируршки компликации

# Оперативни техники

Видео презентација

<https://www.youtube.com/watch?v=ctgkDtjCqoM>

[www.youtube.com/watch?v=\\_fV2EPphDf4](http://www.youtube.com/watch?v=_fV2EPphDf4)

[www.youtube.com/watch?v=xgrsiRYE5Hc](http://www.youtube.com/watch?v=xgrsiRYE5Hc)