

Szanowni Państwo!

Zapraszamy do udziału w testowym programie edukacyjnym, który już od ponad roku ukazuje się na łamach *Przeгляdu Menopauzalnego*.

Poniżej zamieszczamy pracę poglądową dotyczącą czynnika szyjkowego niepłodności, który był tematem testu poprzedniego wydania pisma. Bieżący numer zawiera pytania, obejmujące swoim zakresem problem zespołu bólowego miednicy mniejszej.

Łączę wyrazy szacunku

Grzegorz Jakiel

Czynnik szyjkowy niepłodności

Cervical factor of infertility

Małgorzata Sobstyl, Dorota Robak-Chotubek, Kinga Malec, Grzegorz Jakiel

Przeгляд Menopauzalny 2007; 1: 57–60

Streszczenie

Czynnik szyjkowy jest jedną z zasadniczych przyczyn niepłodności. Zalicza się do niego niekorzystne dla plemników zmiany morfologiczne szyjki macicy oraz śluzu szyjkowego. Nieprawidłowe interakcje między plemnikiem a śluzem szyjkowym są podstawą do rozpoznania tego typu zaburzeń. Śluz szyjkowy jest mieszaniną wydzielin szyjki, jamy macicy, jajowodów oraz płynu produkowanego przez otrzewną. Na skład śluzu, jak i właściwości biofizyczne wpływa wiele czynników endo- i egzogennych. Leczenie czynnika szyjkowego jest złożone i wymaga indywidualnego podejścia do pacjentki. Oprócz leczenia chirurgicznego i farmakologicznego znaczącą rolę odgrywa inseminacja domaciczna.

Definicja

Wśród wielu przyczyn niepłodności ważne miejsce zajmuje tzw. czynnik szyjkowy. Markham definiuje to pojęcie w sposób następujący: są to zmiany architektury szyjki macicy lub śluzu szyjkowego lub obu czynników, powodujące wrogość środowiska, przez które musi przejść plemnik [1].

Częstość występowania

Częstość występowania tego stanu oceniana jest dość rozbieżnie, a wartości szacowane są między 5% a 30% wszystkich par niepłodnych [2, 3]. Powodem różnic jest trudna i niejednoznaczna kwalifikacja do tej grupy niepłodności. Dokonuje się jej na podstawie oceny śluzu szyjkowego, testu penetrującego *in vitro* lub *in vivo* [4, 5]. W wielu przypadkach musi być różnicowana z niepłodnością niewyjaśnionego pochodzenia. Wah i wsp. [6] czynnik

szyjkowy uznają jedynie za powód 5% niepłodności, ale jednocześnie 10–20% par niepłodnych kwalifikują do grupy z niepłodnością niewyjaśnionego pochodzenia. Gurgan i wsp. [7] ustalili natomiast, że jeżeli ze statystyki powodzeń techniki IVF-ET zostaną wyłączone przypadki całkowitych zaburzeń zapłodnienia, to wskaźnik cięż na transfer w grupie par o niewyjaśnionej etiologii niepłodności nie różni się od grupy niepłodności jajowodowej, co może sugerować zaburzenia wędrówki plemników w drogach rodnych. Na tej podstawie można rozszerzyć kwalifikację do grupy niepłodności szyjkowej o nowe, niemożliwe dotychczas do rozpoznania przypadki.

Właściwości i skład śluzu szyjkowego

Śluz szyjkowy jest mieszaniną wydzielin szyjki i jamy macicy, jajowodów oraz płynu produkowanego przez otrzewną [8]. Jego dzienna produkcja jest zmienna [9] i wynosi do 600 mg/dobę w okresie okołooowulacyjnym

i 20 do 60 mg w pozostałych fazach cyklu [10]. Badania wykazały, że w obrębie szyjki podstawowym miejscem powstawania śluzu są krypty błony śluzowej kanału szyjki [11]. Ich struktura zmienia się zależnie od wieku kobiety, jej przeszłości położniczej i oddziaływania hormonów steroidowych. Zmiany związane z okresem pomenopauzalnym są jednak słabiej zaznaczone niż w endometrium lub śluzówce pochwy czy sromu [12]. Stwierdzono zmiany w konfiguracji fosfolipidów śluzu pojawiające się w przebiegu cyklu miesięczkowego. W okresie poprzedzającym owulację większa była zawartość fosfatydylocholino i fosfatydyloglicerolu [13, 14]. Zmienność wydzielania śluzu w trakcie cyklu odpowiada w przybliżeniu wahaniom stężeń estrogenów i progesteronu. Dotyczy to zarówno ilości, jak i cech biofizycznych i biologicznych [15, 16]. Wykrycie cytoplazmatycznych i jądrowych receptorów estradiolu i progesteronu w śluzówce kanału szyjki prowadzi do wniosku, że zmiany te odbywają się za ich pośrednictwem [17]. Właściwości fizyczne śluzu oceniane są przez lepkość, ciągliwość i krystalizację. Obecność powyższych cech śluzu szyjkowego zawdzięcza swojemu dominującemu składnikowi – mucynie. Jest to wielkocząsteczkowa glikoproteina, składająca się w ponad 75% z oligosacharydów [18]. Są one powiązane O-glikozydowo z N-acetylogalaktozaminą i resztami seryny oraz treoniny [19]. Odebladt [10] dokonał podziału śluzu szyjkowego zależnie od aktywności hormonalnej kobiety: typ E – cienki i wodnisty, dominuje w czasie owulacji, typ G – gruby i lepki, dominuje w fazie lutealnej. Badania Manergueza i wsp. [11] doprowadziły do podziału śluzu na 4 typy: G, L, S, P. Produkowane są one w kryptach położonych w różnych częściach szyjki macicy. Śluz szyjkowy, zwłaszcza jego płynna faza odgrywa znaczącą rolę w transporcie plemników przez szyjkę [20].

Ochronna rola śluzu szyjkowego

Śluz szyjkowy spełnia rolę ochronną w stosunku do wyższych partii narządu rodowego, a pośrednio jamy otrzewnowej. Przypisuje się duże znaczenie białkom aktywowanym czynnikiem zapalnym. Antybakteryjną rolę odgrywa głównie lizozym [21]. Chimura i wsp. [22] badali stężenie lizozymu w śluzie szyjkowym kobiet ciężarnych z zapaleniem jaja płodowego i rozpoczynającym się porodem przedwczesnym – stwierdzili znaczące obniżenie jego poziomu, co mogłoby wskazywać na utratę mechanizmu obronnego spowodowaną działaniem czynnika zapalnego. Badania Paszkowskiego i wsp. [23], świadczące o zmianach poziomu białka ostrej fazy, również podkreślają ochronną rolę śluzu szyjkowego. Podstawowym jednak systemem obronnym jest bariera immunologiczna. Składa się ona głównie z immunoglobulin klasy IgG, IgA. Najwięcej uwagi poświęca się badaniom dotyczącym przede wszystkim przeciwciał przeciwplemnikowych [24, 25].

W obrębie szyjki zachodzą następujące zjawiska związane z zapłodnieniem:

- magazynowanie plemników,
- ochrona przed fagocytozą,
- zaspakajanie potrzeb energetycznych znajdujących się w niej plemników,
- ochrona plemników przed niszczącym wpływem środowiska pochwy,
- ułatwianie przenikania plemników do macicy w okresie owulacji,
- kapacytacja,
- selekcja – oddzielanie form fizjologicznych i patologicznych plemników.

Śluz szyjkowy spełnia rolę biologicznego filtra oddzielającego nieprawidłowe formy plemników. Duże znaczenie ma prawidłowa morfologia i zdolności ruchu postępowego plemnika [26, 27]. Problem selekcji plemników w śluzie szyjkowym jest ciągle dyskutowany. Podstawowym typem patologii jest taśmowata główka i amorficzna wstawka, wady witki nie odgrywają większej roli [28]. Moghissi [29] w swoich badaniach stwierdził, że w kryptach szyjki magazynowane są wyłącznie żywe, ruchome plemniki. Są one zabezpieczone przed fagocytozą i mogą być partiami uwalniane do światła kanału szyjki.

Interakcje plemników i śluzu szyjkowego

Przeprowadzono szereg prac mających na celu podanie czynników wpływających na relację plemnik – śluz szyjkowy i wykorzystanie ich do leczenia niepłodności. Ważną rolę w tych badaniach przypisuje się *testowi po stosunku* PCT, który po raz pierwszy opisał Marion J. Sims w 1866 r. Oei i wsp. [30] zwrócili się z pytaniem o stosowanie PCT do 203 kierowników europejskich ośrodków leczenia niepłodności. Z nadestanych odpowiedzi wynika, że 92% klinik stosuje ten test, a 68% rutynowo. Jednak niemal każdy przeprowadza test inaczej. Moghissi [31] proponuje następującą technikę testu i klasyfikację wyników: wykonanie w okresie okołowulacyjnym, stosunek po 2-dniowej abstynencji seksualnej, pobranie próbki śluzu 6–8 godz. po współżyciu strzykawką insulinową bez igły, ocena pod mikroskopem przy powiększeniu 200 i 400 razy. Test jest pozytywny, jeśli znaleziono nie mniej niż 10 ruchomych plemników. Czynniki szyjkowe niepłodności rozpoznaje się na podstawie testów penetracyjnych z plemnikami partnera. Wśród badań przeprowadzanych *in vitro* najpopularniejszy jest test szkiełkowy, opracowany przez Millera i Kurzroka. Polega on na nałożeniu na szkiełko podstawowe pasma śluzu i nakrapianiu świeżego nasienia obok w tej samej ilości. Obie krople dzieli przestrzeń 2–3 mm. Po nałożeniu szkiełka nakrywkowego krople zbliżają się do siebie i wytwarzają wyraźną granicę faz. Dla potrzeb analiz porównawczych Jakiel [32] wprowadził własną propozycję skali punktowej do opisu testu:

- 0 pkt – plemniki tracą żywotność natychmiast po zetknięciu się ze śluzem; po kilku minutach nieruchomieją, także w znacznej odległości od granicy śluzu i nasienia;

- 1 pkt – 1–2 pola penetracyjne na granicy śluzu i nasienia, plemniki penetrują anizotropowo na głębokość 0,5 do 1 cm; żywotność w polach penetracyjnych 5–10 min, wzdłuż granicy faz 15 do 20 min;
- 2 pkt – 1–2 pola penetracyjne na granicy śluzu i nasienia o głębokości 2–3 cm, anizotropowo penetruje ok. 30–40% plemników; żywotność w polach penetracyjnych do 15 min, wzdłuż granicy faz do 30 min;
- 3 pkt – 2, 3, 4 lub więcej pól penetracyjnych na głębokość 5–6 cm, część plemników penetruje całą szerokość pasma śluzu; po 30 min plemniki żywotne w całym preparacie.

Modyfikacją testu Millera i Kurzroka jest test kapilarny zaproponowany przez Kramera [33]. Pozwala on precyzyjnie określić zasięg penetracji plemników w centymetrach, ale ocena granicy faz jest niewygodna, a okrągły przekrój kapilary utrudnia obserwację mikroskopową.

Leczenie

Postępowanie terapeutyczne w przypadku czynnika szyjkowego polega na leczeniu zmian morfologicznych szyjki macicy i/lub wpływaniu na właściwości śluzu szyjkowego. Choroby szyjki należy rozpatrywać w każdym przypadku indywidualnie. W raku przedinwazyjnym lub dysplazji szyjki macicy dużego stopnia, konserwatywne leczenie, konizacja chirurgiczna czy elektrokonizacja nie zmienia warunków anatomicznych na tyle, aby zajście w ciążę było niemożliwe. Przy inwazyjnym raku szyjki macicy leczenie chirurgiczne z reguły zamyka drogę do rozrodu. Wyraźne kontrowersje budzi leczenie nadżerek tarczy szyjki macicy. Preferowaną metodą jest kriochirurgia [34], chociaż wielu zwolenników ma również elektrokonizacja przy użyciu pętli elektrycznej [35]. Zmniejszenie ilości jednostek wydzielniczych w kanale szyjki [36] stwierdzono podczas stanu zapalnego tego narządu. Ustalono, że najczęściej przyczyną tych patologii są *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Bacillus subtilis*. Wykazują one działanie bakteriobójcze i powodują aglutynację plemników [37]. Inaczej przedstawia się wpływ chlamydiów, które również kolonizują kanał szyjki. Działanie niepożądane ujawnia się głównie w obrębie jajowodów, gdzie mogą doprowadzić do ich uszkodzenia [38, 39]. Zapalenia szyjki macicy powinny być leczone w sposób celowany – po badaniu bakteriologicznym i oznaczeniu wrażliwości na antybiotyki. Wśród teorii tłumaczących występowanie ubogiego w rozumieniu biofizycznym śluzu szyjkowego jest i taka, która obarcza odpowiedzialnością za powyższy stan rzeczy niski poziom estrogenów a wysoki poziom progesteronu. Ma to miejsce w cyklach bezowulacyjnych. Charakterystyczna dla czynnika szyjkowego jest słaba odpowiedź jednostek wydzielniczych szyjki na prawidłowy poziom estradiolu. Powodem może być niedostateczna ilość receptorów estrogenowych w szyjce [36]. Do leczenia czynnika szyjkowego używano z sukcesem estrogenów podawanych różnymi drogami [39, 40], oraz hMG [41]. Ja-

kiel [42] stwierdził, że chlorowoderek amroksolu modyfikuje skład fosfolipidowy śluzu szyjkowego. Zastosowany łącznie z cytrynianem klomifenu zmniejsza jego negatywny wpływ na śluz szyjkowy. Natomiast chlorowoderek ambroksolu zastosowany łącznie z menotropiną powoduje przesunięcia w składzie fosfolipidowym śluzu szyjkowego, ale nie poprawia cech śluzu ponad poziom fizjologiczny. Czynniki szyjkowy połączony z aspektem immunologicznym, jest leczony terapią odczulającą z zaleceniem używaniem prezerwatyw, skojarzoną z inseminacjami. W ostatnim czasie postępowaniem z wyboru, dającym 25% powodzeń po 3 cyklach, staje się inseminacja domaciczna, wykonywana po stwierdzeniu przeciwciał przeciwplemnikowych w śluzie szyjkowym, a bez innego poprzedzającego postępowania [42].

W okresie intensywnego rozwoju technik wspomaganego rozrodu należy wspomnieć, że wiele pacjentek z obecnością czynnika szyjkowego jest kwalifikowanych do tego typu leczenia, a intensywność badań naukowych zmniejszyła się. Pytanie, czy takie postępowanie należy traktować jako modelowe, pozostaje do rozstrzygnięcia w przyszłości.

Piśmiennictwo

1. Markham S. Cervico-utero-tubal factors in infertility. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1991; 3: 191-6.
2. Kofler E. Therapeutische Effekte einer intravaginalen Ostrioltabletten-Applikation beim pathologischen Zervixfactor als Sterilitätsursache. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1984; 44: 236-42.
3. Scott JZ, Nakamura RM, Mutch J, et al. The cervical factor in infertility: Diagnosis et treatment. *Fertil Steril* 1977; 28: 1289-94.
4. Farhi J, Valentine A, Bahadur G, et al. In-vitro cervical mucus-sperm penetration tests and outcome of infertility treatments in couples with repeatedly negative post-coital tests. *Hum Reprod* 1995; 10: 85-90.
5. Iantomasi T, Giacchetti E, Vanni P, et al. Enzymes of human cervical mucus: a comparative study on fertile and infertile mucus and on the endocervical epithelium. *Acta Eur Fertil* 1989; 20: 151-5.
6. Wah RM, Anderson DJ, Hill JA. Asymptomatic cervicovaginal leukocytosis in infertile women. *Fertil Steril* 1990; 54: 445-50.
7. Gurgan T, Urman B, Yarali H, et al. The results of in vitro fertilization embryo transfer in couples with unexplained infertility failing to conceive with superovulation and intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1995; 64: 93-7.
8. Moghissi KS. The cervix in infertility. *Clin Obstet Gynecol* 1979; 22: 27-42.
9. Insler V, Lunenfeld B. Diagnose und Therapie endokriner Fertilitätsstörungen der Frau. Bd. 11. Grosse-Verlag, Berlin 1977.
10. Odeblad E. Biophysical techniques of assessing cervical mucus and microstructure of cervical epithelium. In: Cervical mucus in human reproduction. Elstein M., Moghissi KS, Borth R (ed.). Scriptor, Copenhagen 1973; 58-74.
11. Menarguez M, Pastor LM, Odeblad E. Morphological characterization of different human cervical mucus types using light and scanning electron microscopy. *Hum Reprod* 2003; 18: 1782-9.
12. Lang W, Aponte GE. Gross and microscopic anatomy of the aged female reproductive organs. *Clin Obstet Gynecol* 1967; 10: 454-65.
13. Jakiel G, Ledwożyw A. Zawartość i skład fosfolipidów śluzu szyjkowego u kobiet. *Gin Pol* 1996; 67: 192-195.
14. Jakiel G, Bokinić M, Wieczorek P, et al. Phospholipids in cervical mucus during the menstrual cycle. *Hum Reprod* 1997; 12, Abstr Book 1:25.
15. Tsibris JC, Fort FL, Cazenave CR, et al. The uneven distribution of estrogen and progesterone receptors. *J Steroid Biochem* 1981; 14: 997-1003.
16. Sanborn BM, Kuo HS, Held B. Estrogen and progesterone binding site concentrations in human endometrium and cervix throughout the menstrual

- cycle and in tissue from women taking oral contraceptives. *J Steroid Biochem* 1978; 9: 951-5.
17. Gould SF, Shannon JM, Cunha GR. The autoradiographic demonstration of estrogen binding in normal human cervix and vagina during the menstrual cycle, pregnancy, and the menopause *Am J Anat* 1983; 168: 229-38.
 18. Wolf DP, Sokoloski JE, Litt M. Composition and function of human cervical mucus. *Biochem Biophys Acta* 1980; 630: 545-58.
 19. Wu AH, Csako G, Herp A. Structure, biosynthesis and function of salivary mucin. *Mol Cell Biochem* 1994; 137: 39-55.
 20. Bigelow JL, Dunson DB, Stanford JB, et al. Mucus observation in the fertile window: a better predictor of conception than timing of intercourse. *Hum Reprod* 2004; 19: 889-92.
 21. Eggert-Kruse W, Botz I, Pohl S, et al. Antimicrobial activity of human cervical mucus. *Hum Reprod* 2000; 15: 778-84.
 22. Chimura T, Hirayama T, Takase M. Lysozyme in cervical mucus of patients with chorioamnionitis. *Jpn J Antibiot* 1993; 46: 726-9.
 23. Paszkowski T, Sikorski R, Kapeć E. Quantitative characteristics of immune proteins in mid-cycle cervical mucus of women with cervical erosion. *Gin Pol* 1988; 59: 97-102.
 24. Eggert-Kruse W, Hofsass A, Haury E, et al. Relationship between local anti-sperm antibodies and sperm-mucus interaction in vitro and in vivo. *Hum Reprod* 1991; 6: 267-76.
 25. Marshburn PB, Kutteh WH. The role of antisperm antibodies in fertility. *Fertil Steril* 1994; 61: 799-811.
 26. Katz DF, Morales P, Samuels SJ et al. Mechanisms of filtration of morphologically abnormal human sperm by cervical mucus. *Fertil Steril* 1990; 54: 513-6.
 27. Barratt CL, McLeod ID, Dunphy BC et al. Prognostic value of two putative sperm function test: hypo-osmotic swelling and bovine sperm mucus penetration test. *Hum Reprod* 1992; 7: 1240-4.
 28. Eggert-Kruse W, Reimann-Andersen J, Rohr G, et al. Clinical relevance of sperm morphology assessment using strict criteria an relationship with sperm-mucus interaction in vivo and in vitro. *Fertil Steril* 1995; 63: 612-24.
 29. Moghissi KS. Sperm migration through the human cervix. In: *Cervical mucus in human reproduction*. Elstein M, Moghissi KS, Borth R (ed.). Scriptor, Copenhagen 1973; 128-52.
 30. Oei SG, Keirse MJ, Bloemenkamp KW, et al. European postcoital test: opinions and practice. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 621-4.
 31. Moghissi KS. Postcoital test: physiologic basis, technique, and interpretation. *Fertil Steril* 1976; 27: 117-29.
 32. Jakiel G, Bokinić M, Bakalczuk Sz i wsp. Propozycja punktowej oceny wyników testu Kurzroka-Millera dla potrzeb klinicznych analiz porównawczych. *Gin Pol* 1997; 68: 463.
 33. Kremer J. A simple sperm penetration test. *In J Fertil* 1965; 10: 209-15.
 34. Baram A, Paz GF, Peyser MR, et al. Treatment of cervical ectropion by cryosurgery: effect on cervical mucus characteristics. *Fertil Steril* 1985; 43: 86-9.
 35. Salat-Baroux J, Antoine JM, Hamou J et al. Cervical surgery in infertility. *Hum Reprod* 1988; 3: 193-6.
 36. Abuzeid MI, Wiebe RH, Aksel S, et al. Evidence for a possible cytosol estrogen receptor deficiency in endocervical glands of infertile women with poor cervical mucus. *Fertil Steril* 1987; 47: 101-7.
 37. Kaur M, Tripathi KK, Bansal MR, et al. Bacteriology of cervix in cases of infertility: effect on human sperm. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1986; 12: 21-4.
 38. Soong YK, Kao SM, Lee CJ, et al. Endocervical chlamydial deoxyribonucleic acid in infertile women. *Fertil Steril* 1990; 54: 815-8.
 39. Check HJ, Adelson HG, Davies E. Effect of clomiphene citrate therapy on postcoital tests in successive treatment cycles including response to supplemental estrogen therapy. *Arch. Androl* 1994; 32: 69-76.
 40. Kokia E, Bider D, Lunenfeld B, et al. Addition of exogenous estrogens to improve cervical mucus following clomiphene citrate medication. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990; 69: 139-42.
 41. Nicotra M, Muttinelli C, Rolfi G, et al. Purified FSH as treatment for a cervical hostility. *Acta Eur Fertil* 1993; 24: 19-21.
 42. Jakiel G. Badania fosfolipidów śluzu szyjkowego u kobiet zdrowych i leczonych z powodu niepłodności. Lublin 1998.
 43. Kutteh WH, Byrd W, Blankenship L, et al. Cervical mucus anti-sperm antibodies: treatment with intrauterine insemination. *Am J Reprod Immunol* 1996; 35: 429-33.

Prawidłowe odpowiedzi

do *Testowego programu edukacyjnego* dotyczącego czynnika szyjkowego niepłodności, zamieszczonego w numerze 6/2006 *Przeglądu Menopauzalnego*:

1c; 2c; 3d; 4c; 5c; 6c; 7a; 8d; 9c; 10c; 11d; 12d; 13a; 14b; 15d