Protokoli stimulacije ovluacije za in vitro fertilizaciju

Raguž, Jelena

Master's thesis / Diplomski rad

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:840228

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Jelena Raguž

Protokoli stimulacije ovulacije za in vitro fertilizaciju

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Branka Radakovića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013/2014.

POPIS SKRAĆENICA

MPO	Medicinski potpomognuta oplodnja
IVF	In-vitro oplodnja
OS	Stimulacija ovulacije
ET	Embrio transfer
FET	Prijenos smrznutih embrija (freeze embryo transfer)
LH	Luteinizirajući hormon
hMG	Humani menopauzalni hormon
GnRH	Gonadotropin oslobađajući hormon
OHSS	Sindrom hiperstimulacije jajnika (Ovarian hyperstimulation syndrome)
CC	Klomifen citrat
IA	Inhibitori aromataze
PCOS	Sindrom policističnih jajnika
FSH	Folikulostimulirajući hormon
OC	Oralni kontraceptivi

SADRŽAJ

POPIS SKRAĆENICA I
SADRŽAJ II
SAŽETAK III
SUMMARY IV
1. UVOD 1
2. UZROCI NEPLODNOSTI 2
3. POVIJEST IN VITRO OPLODNJE 4
4. STIMULACIJA OVULACIJE 5
5. LIJEKOVI ZA STIMULACIJU OVULACIJE 6
5.1. Klomifen citrat 6
5.2. Inhibitori aromataze 6
5.3. Gonadotropini 7
5.4. Agonisti GnRH 7
5.5. Antagonisti GnRH 8
6. PROTOKOLI ZA IZVANTJELESNU OPLODNJU 9
6.1. Prirodni i modificirani prirodni ciklusi 10
6.2. Stimulirani ciklusi 10
6.2.1. Protokoli blage stimulacije ovulacije 10
6.2.1.1. Protokoli s klomifen citratom 11
6.2.1.2. Protokoli s inhibitorima aromataze 12
6.2.2. Standardni ili konvencionalni protokoli stimulacije ovulacije 13
6.2.2.1. Protokoli s agonistima GnRH i gonadotropinima 13
6.2.2.2. Protokoli s antagonistima GnRH 14
7. PROTOKOLI ZA PACIJENTICE KOJE SLABO RAGIRAJU NA STIMULACIJU 17
8. HIPERSTIMULACIJSKI SINDROM 19
9. ZAKLJUČAK 21
10. ZAHVALE 22
11. ŽIVOTOPIS 23
12. POPIS LITERATURE 24

SAŽETAK

Neplodnost je bolest reprodukcijskog sustava. Svjetska zdravstvena organizacija je definirala neplodnost kao izostanak trudnoće nakon 12 mjeseci redovitih nezaštićenih odnosa.

Uzroci neplodnosti mogu biti u muškom, ženskom ili u oba partnera. Postoje slučajevi kada se uzrok ne može prepoznati te se govori o idiopatskoj neplodnosti. Kada se sumnja na neplodnost oba partnera se moraju podvrgnuti nizu pretraga koji će otkriti uzrok neplodnosti i uputiti na najbolje metode liječenja. Ovisno o uzroku neplodnosti različite su metode liječenja. Za korektivne operacije oštećenog reprodukcijskog sustava danas se primjenjuju endoskopske kirurške tehnike, laparoskopija i histeroskopija. Unatoč snažnom napretku endoskopske kirurgije danas će više od 70% neplodnih parova neplodnost liječiti metodama medicinski potpomognute oplodnje (MPO), posebno postupcima izvantjelesne oplodnje (IVF). Izvantjelesna oplodnja je metoda medicinski potpomognute oplodnje kojom se liječe teži oblici muške neplodnosti, te neplodnosti žena zbog oštećenih ili nepostojećih jajovoda, ali i neplodnost kojoj može biti uzrok endometrioza ili nepoznati uzrok, tzv. idiopatska neplodnost. Postupak izvantjelesne oplodnje može se raditi s jajnim stanicama dobivenim u prirodnom ili stimuliranom ciklusu. Prirodni ciklus može biti čisti prirodni ili modificirani prirodni ciklus. Stimulirani ciklus za IVF može biti blago stimulirani ili se mogu koristiti konvencionalni ili standardni protokoli stimulacije ovulacije. Premda su prve trudnoće pomoću oplodnje izvan tijela bile iz prirodnih ciklusa, zbog poboljšanja rezultata IVF-a tijekom povijesti više su korišteni konvencionalni protokoli ovarijske stimulacije s višim dozama gonadotropina, poput tzv. dugog protokola.Zbog učestalog ovarijskog hiperstimulacijskog sindroma, te učestalih višeplodnih trudnoća u takvim protokolima stimulacije ovulacije, danas se više koriste blaži protokoli.Danas je moguće prije ulaska u postupak in vitro fertilizacije procijeniti rezerve jajnika u pacijentice i izabrati za nju najprikladniji protokol stimulacije ovulacije.

Stoga danas možemo govoriti o potpunoj individualizaciji stimulacije ovulacije u žena koje liječe neplodnost oplodnjom izvan tijela.

SUMMARY

Infertility is a disease of the reproductive tract. World health organization has defined infertilty as an unability to concieve after 12 months of regular unprotected relations. The reasons of infertility can be in the male, female partner or both. Also there are some cases when the cause of infertility remains unknown and then it is referred to as idiopathic infertility.

Whenever there is doubt of infertilty or a couple is struggling to concieve both partners need to undergo series of test that will reveal the reason of infertilty and point to the best treatment. Depending on the reason of inferitilty there are different ways of treating. The treatment always begins from the less invasive methods. Despite the strong development of endoscopic surgery, 70% of couples with infertilty will be treated with medically induced conception, especially n vitro fertilization. IVF is a medical method to treat severe cases of male infertility, and female infertilty caused by damaged or unexisting fallopian tubes, but also infertilty cause by edomethrioisis or idiopathic infertilty.

In vitro fertilzation is divided into two basic groups: natural cycli and stimulated cycli. If a stimulation drug is used early in the menstrual cyclus then that cyclus is stimulated.

Throught the history doctors gave advantage to protocols with high dosage of stimulation drugs which resulted in higher number of oocytes for implantation. However high doses of hormones can have bad outcome on the women, worst of which is hyperstimulation sydrome.

That is why today in vitro fertilization is developing in a way that patients are treated with lower dosed of hormones that still enable an adequate number and quality of oocytes.

The choice of protocol to be used is still very individual and depends on the characteristics of the patient.

1. UVOD

Neplodnost se definira kao izostanak kliničke trudnoće nakon 12 i više mjeseci redovitih nezaštićenih odnosa.

Neplodnost može biti uzrokovana muškim i ženskim faktorima, a u rijetkim slučajevima kada se medicinskom dijagnostikom ne može utvrditi uzrok, govori se o idiopatskoj neplodnosti.(Šimunić 2001)[1]

Danas, kada mnogi parovi sve više odgađaju željenu trudnoću i porod, i kada se odlučuju na trudnoću u kasnijim godinama žene, neplodnost postaje jedan od najvažnijih javnozdravstvenih problema koji direktno utječe na nepovoljno demografsko kretanje u cijeloj Europi, pa i u Hrvatskoj.

Pad nataliteta i nepovoljno demografsko kretanje su razlog da se liječenju neplodnosti pridaje velika važnost.

In vitro fertilizacije (IVF) kao najvažnija metoda medicinski potpomognute oplodnje (MPO) primjenjuje se danas u liječenju 70% svih uzroka neplodnosti.

U većine pacijentica postupak IVF se radi u ciklusu u kojem pacijentice dobivaju lijekove, hormonske pripravke, za stimulaciju ovulacije (OS). Cilj je dobiti 6-8 jajnih stanica , te nakon oplodnje, kvalitetne zametke za embrio transfer (ET) svježih ili zamrznutih embrija (FET) u prirodnom ili hormonski potpomognutom ciklusu.

2. UZROCI NEPLODNOSTI

Primarna neplodnost se opisuje kao nemogućnost začeća nakon jedne godine redovitih nezaštićenih odnosa.
Sekundarna neplodnost je nemogućnost postizanja trudnoće nakon barem jedne prethodne trudnoće.
Umanjena plodnost ili subfertilitet označava stanje kada trudnoća može nastupiti ali u pravilu nastupa nakon dužeg vremenskog perioda nego što je to slučaj kod normalno plodnog para u kojeg je prosječna mogućnost zanošenja po ciklusu 20%.

SZO je neželjenu trudnoću označila bolešću. Kako je jedno od temeljnih ljudskih prava pravo na zdravlje tj. liječenje bolesti, tako se i pravo na reprodukcijsko zdravlje treba shvatiti kao temeljno ljudsko pravo. Nažalost, mnogi postupci koji se koriste u liječenju neplodnosti su vrlo skupi i u mnogim zemljama padaju na teret para koji se liječi.

Glavni uzroci neplodnosti su:
Neodgovarajuća proizvodnja ili transport sjemena. Ovaj poremećaj se dijeli na pregerminalne, germinalne i postgerminalne uzroke. Pregerminalni uzroci su endokrine naravi, poremećaj se nalazi u središnjem djelu reproduktivnog sustava (hipofiza, mozak) te rezultira niskom razinom gonadotropina što kao krajnji učinak ima nisku razinu testosterona. Germinalni uzroci leže u kromosomskim nepravilnostima, upali, utjecaju toksina, autoimunosnim zbivanjima, a očituje se umanjenjem broja i kvalitete sjemenih stanica. Postgerminalni uzroci temelje se na poteškoćama transporta sjemena izvodnim putovima i na poremećajima kakvoće i količine sjemene tekućine.
Neodgovarajuća proizvodnja jajne stanice. Poremećaji ovulacije mogu se pojaviti kao sindrom izostale ovulacije ili kronična anovulacija kod žene. Ovi poremećaji nastaju zbog dvije temeljne skupine razloga: središnjeg neuroendokrinog oštećenja i perifernih endokrinih smetnji. U skupini poremećaja sa središnjim sijelom razlikuju se neurofarmakološki, psihoneuronedokrini, prehranom i tjelovježbom uvjetovani poremećaji, upale, traume i tumori tog područja. U skupini poremećaja sa perifernim sijelom značajne su disfunkcije štitnjače i nadbubrežne žlijezde ili patološka proizvodnja spolnih steroida u gonadama ili ekstraglandularno.
Smetnje pri susretu gameta, transportu i implantaciji zigote. U ovoj skupini poremećaja uzroci leže u upalnim ili mehaničkim oštećenjima, nepovoljnom tuboovarijskom odnosu,

neodgovarajućoj cervikalnoj sekreciji, ubrzanom, usporenom ili spriječenom transportu oplođenog jajašca do maternice, te nepovoljnom lokalnom stanju endometrija. Klinička praksa je pokazala da najteža oštećenja jajovoda, koja naposlijetku dovode do poremećaja transporta, nastaju zbog upala uzrokovanih spolnim bolestima, transcervikalnim manipulacijama zbog ranijih abdominalnih operacija, endometrioze...

Nepotpuno objašnjena ili nerazjašnjena neplodnost. U ovu skupinu spada heterogena skupina parova u kojih su dokazani ovulacija, prohodnost jajovoda, fertilnost ejakulata, penetracija spermija kroz cervikalnu sluz i uredan endometrij, a ipak ne dolazi do trudnoće.[1]

Tablica 1. Uzroci neplodnostim (modificirano prema: Šimunić i suradnici, 2001, str.349)

Uzroci neplodnosti	**Učestalost %**
Muški činitelj	25-40%
Ženski činitelj	40-55%
Zajednički činitelj	10%
Idiopatska neplodnost	10%

3. POVIJEST IN VITRO OPLODNJE

Povijest in vitro oplodnje i embrio transfera datira još od kraja 19.stoljeća, kada je Walter Heape, profesor i liječnik na Sveučilištu u Cambridgeu, izvijestio o prvom poznatom slučaju transplantacije embrija u kunića, mnogo godina prije nego se o takvim postupcima u liječenju neplodnosti čovjeka uopće razmišljalo.

1934. godine Pincus i Enzmann sa Sveučilišta u Harvardu objavljuju članak u kojem otvaraju mogućnost da jaja sisavaca mogu proći normalan razvoj in vitro.

1959. godine Chang MC nudi neosporive dokaze o IVF-u u svojoj studiji u kojoj je prvi postigao rođenje u sisavaca (kunića) nakon postupka IVF. Ovulirana jaja su bila oplođena u in vitro uvjetima sa kapacitiranom spermom. Tako je otvoren put potpomognutoj oplodnji.

1961. godine Palmer iz Francuske prvi postiže aspiraciju oocita pomoću laparoskopije.

1965. Edwards, Georgeanna i Jones iz Johns Hopkins bolnice, USA, prvi pokušavaju oploditi ljudsku jajnu stanicu u in vitro uvjetima.

1973. Postignuta je prva trudnoća nakon IVF-a na sveučilištu u Melbournu. Nažalost rezultat je bio rani pobačaj.

1976. Menezo razvija prvi B2 medij, poznat kao „francuski medij“ koji reflektira folikularne, tubularne i uterine uvjete.

1978. Postiže se prvo uspješno rođenje nakon IVF-a. (Edwards i Steptoe, Engleska). Metoda je konačno afirmirana te slijedi daljnji i brži napredak.

Principi IVF-a u počecima bili su prilično složeni. Rabio se prirodni ciklus, te stimulacija ovulacije klomidom i kombinacijama s menopauzalnim gonadotropinima. Predviđanje ovulacije obavljalo se nepreciznim transabdominalnim UZV-om i svakodnevnom analizom (do 4 puta) razine luteinskog hormona (LH). Početni rast LH omogućio je izračun kada će uslijediti ovulacija. Vrlo često noću i vikendom laparoskopski su se aspirirale jajne stanice.

Uspješnost je posvuda bila niska. U najpoznatijem IVF centru u Bourne Hallu, u 10 godina (do 1988.) i nakon više od 10000 postupaka, rodilo se tek tisuću djece. Za daljnji napredak važna su bila sljedeća postignuća:

1981.-1990. Aspiracija oocita pomoću ultrazvuka

1984. Zamrzavanje zametaka

1984. Donacija oocita

1992. Intracitoplazatsko injiciranje spermija (ICSI)

4. STIMULACIJA OVULACIJE

Prva uspješna trudnoća nakon IVF-a ostvarena je u prirodnom ciklusu. Međutim ubrzo se uvidjelo da je uspješnost u prirodnom ciklusu mnogo niža od očekivane. Upotreba lijekova s ciljem stimulacije ovulacije započela je radi postizanja veće stope uspješnosti. [2]

Prvi lijek s ciljem stimulacije ovulacije bio je klomifen citrat. Nakon njega počinje se upotrebljavati humani menopauzalni gonadotropin (hMG) koji ima veću učinkovitost.

U upotrebu također ulaze GnRH agonisti radi prevencije prijevremenog endogenog porasta LH. Ubrzo je takav protokol postao uobičajeni dio IVF-a i povisio uspješnost te metode.

Stimulacija ovulacije se u početku koristila da bi se pri svakom ciklusu dobio što veći broj oocita, omogućila selekcija kvalitetnih embrija i postigao veći broj trudnoća. Najviše se primjenjivao dugi protokol s agonistima GnRH i relativno visokim dozama gonadotropina. Taj postupak se naziva standardni ili konvencionalni IVF.[3]

Standardni postupak je skup i dugotrajan te ga prati veliki rizik od nuspojava i komplikacija. Pacijenticu je potrebno sustavno pratiti (UZV, razine E2 iz seruma) zbog rizika nastanka ovarijskog hiperstimulacijskog sindroma (OHSS).

Stoga se krajem 20. stoljeća javlja potreba korištenja blažih protokola stimulacije ovulacije u postupcima IVF-a. To je omogućilo uvođenje antagonista GnRH, koji su se u protokolima OS počeli dodavati umjesto agonista GnRH. Isto tako je važno naglasiti da je napredak tehnologije u laboratorijskim postupcima (kvalitetniji načini zamrzavanja zametaka, razvoj kvalitetnijih medija za rast i razvoj zametka do stadija blastociste) smanjio potrebu za velikim brojem oocita.

Svrha blaže stimulacije ovulacije je smanjiti broj nuspojava i komplikacija koje proizlaze iz postupaka konvencionalne OS, posebno OHSS i višeplodne trudnoće.

Danas se preporučuje prijenos jednog ili najviše dva kvalitetna zametka u aktualnom ciklusu dok se ostali zamrzavaju. Uspješnost u takvim protokolima može biti podjednaka kao ako se koristi standardni postupak OS ili postupak blaže OS.

5. LIJEKOVI ZA STIMULACIJU OVULACIJE

Danas se za stimulaciju ovulacije mogu izabrati peroralni preparati poput klomifen citrata (CC) ili inhibitora aromataze (IA), ali i gonadotropini koji se daju parenteralno. Možemo koristiti urinarne visoko pročišćene gonadotropine te rekombinantne gonadotropine. Za prevenciju prijevremenog endogenog porasta LH dajemo antagoniste ili agoniste GnRH, ali i prolongiranu primjenu CC.

Uspješnost postupka IVF-a podjednaka je bez obzira na to koji se lijek koristi za OS ili prevenciju prijevremenog porasta endogenog LH.

5.1. Klomifen citrat

Klomifen citrat je lijek koji djeluje kao antagonist estrogena, ali može djelovati i ako agonist, kada je njegova razina niska. Strukturno je sličan estrogenu, i to mu svojstvo omogućava vezanje na estrogenske receptore u staničnim jezgrama. Za razliku od estrogena, dulje ostaje vezan na receptorima te na taj način smanjuje njihovu osjetljivost i koncentraciju. Zbog toga se na razini hipotalamusa procjenjuje da je razina estrogena u cirkulaciji manja nego što to uistinu jest te se smanjuje učinak negativne povratne sprege estrogena. Kao rezultat dolazi do povećanog lučenja gonadotropina iz hipofize koji potiču višestruku folikulogenezu u jajniku.

CC ima periferno nepovoljni antiestrogeni učinak na endocerviks i endometrij, zbog čega dolazi do manjeg broja trudnoća u odnosu na broj postignutih ovulacija, pogotovo u žena s PCOS ili žena s anovulacijskim ciklusima zbog nekih drugim razloga, u kojih se neplodnost liječi indukcijom ovulacije.[4]

5.2. Inhibitori aromataze

Aromataza je enzim koji potiče konverziju testosterona, androstendiona i androgena u estrogene, estron i estradiol u normalnom i abnormalnom tkivu. Inhibitori aromataze su lijekovi koji snižavaju razinu estrogena tako što blokiraju učinak aromataze.

Anastrozol i letrozol su lijekovi iz skupine IA. Oni blokiraju stvaranje estrogena na periferiji i u mozgu. Posljedica smanjene koncentracije estrogena na periferiji je povećano lučenje gonadotropina u hipofizi koji potiču folikulogenezu.

Princip djelovanja CC i IA je sličan utoliko što obadva lijeka smanjuju negativnu povratnu spregu estrogena, ali razlika je u tome što CC iscrpljuje centralne estrogene receptore, a IA izravno smanjuje stvaranje estrogena.

IA imaju prednosti nad CC-om jer ne utječu na djelovanje estrogena na periferiji, ne inhibiraju estrogenom potaknuto stvaranje cervikalne sluzi i proliferaciju endometrija te se kraće zadržavaju u organizmu.[5]

5.3. Gonadotropini

U postupcima indukcije ovulacije egzogeni se gonadotropini primijenjuju već dugi niz godina. Vrlo su učinkoviti, ali nose veliki rizik nastanka OHSS-s.

U početku su jedini dostupni gonadotropini bili hMG, menotropini, dobiveni iz urina žena u menopauzi. Danas su najviše u upotrebi gonadotropini dobiveni postupcima genetičke rekombinacije. Oni sadržavaju manje od 0,001 i.j. LH, nisku razinu urinarnih proteina, kraće se zadržavaju u organizmu i učinkovitiji su u poticanju sekrecije estrogena. Rekombinantni FSH koji se danas upotrebljavaju su folitropin alfa i beta. Njihovo djelovanje isto je kao prirodni FSH.

Također se još primijenjuju u pacijentica koje imaju indikacije za takav oblik SO i visokopročišćeni urinarni gonadotropini.

Osim rekombinantnog FSH, postoji i LH dobiven istom tehnologijom.[6]

5.4. Agonisti GnRH

GnRH je hormon koji se oslobađa iz hipotalamusa i veže za receptore na gonadotropnim stanicama u hipofizi. Tim procesom dolazi do sinteze i oslobađanja FSH i LH koji potiču folikulogenezu i steroidogenezu. GnRH je hormon koji ima središnju ulogu u osi hipotalamus-hipofiza-jajnici.[1,2]

Agonisti GnRH su sintetski lijekovi koji su nastali iz prirodnog GnRH ali se razlikuju od njega po zamjeni aminokiselina na pozicijama 6. i 10. Oni imaju veći afinitet za GnRH receptore te zbog toga uzrokuju snažan početni porast sekrecije gonadotropina iz hipofize. To se zove *flare up* učinak.

Međutim, s vremenom taj produženi učinak agonista na GnRH receptore će dovesti do smanjene funkcije hipofize i prestanka izlučivanja gonadotropina. To se naziva *down* regulacija. Taj je učinak reverzilbilan i prestaje nakon prestanka primjene agonista.

Glavni razlog primejne ovih lijekova, među koje spadaju leuprolid, triptorelin i buserelin, je blokada pozitivne povratne sprege estradiola na hipofizu čime se sprječava prijevremeni porast endogenog LH.[7]

5.5. Antagonisti GnRH

Antagonisti djeluju tako da kompetitivno vežu niz receptora na gonadotropnim stanicama u hipofizi i tako sprječavaju da se endogeni GnRH veže i djeluje na te iste stanice. Oni ne dovode do *flare-up* učinka, ali dovode do *down* regulacije te djeluju nakon 4-8 sati. Ukratko, njihov učinak je isti kao kod agonista samo im treba puno kraće vrijeme da počnu djelovati te se isto upotrebljavaju za sprječavanje prijevremenog porasta LH.

Upravo je klinička primjena antagonista GnRH omogućila razvoj kraćih i blažih oblika SO u ciklusima za IVF.

U ovu skupinu lijekova spadaju cetrorelix i ganirelix.[8]

6. PROTOKOLI ZA IZVANTJELESNU OPLODNJU

Protokole za liječenje neplodnosti u postupcima IVF-a možemo svrstati u dvije osnovne skupine, one u prirodnom i one u stimuliranom ciklusu. U prirodnom ciklusu ne koristi se niti jedna metoda stimulacije ovulacije. Postoji također modificirani prirodni ciklus u kojem je prirodna selekcija oocite, ali se koristi HCG za završno dozrijevanje oocite i antagonisti GnRH za prevenciju prijevremene ovulacije.
Kada se govori o stimuliranom ciklusu, podrazumijeva se da su se koristili neki od lijekova za stimulaciju ovulacije rano u ciklusu. Njih možemo podijeliti u blage protokole za IVF i konvencionalne ili standardne protokole za IVF.[2]

Idealan protokol stimulacije ovulacije trebao bi biti što jeftiniji, s minimalnim nuspojavama, i malim ili nikakvim rizikom za pacijentice. Nadalje, trebao bi zahtijevati što manji broj UZV i hormonskih pretraga i omogućiti što veći broj jednoplodnih trudnoća.
Idealan protokol na žalost ne postoji. Danas se teži svakoj pacijentici omogućiti protokol što bliži idealnom, koji će po nju biti što manje štetan, a učinkovit u smislu da će dovesti do željenog rezultata tj. trudnoće.
Svakoj se pacijentici treba pristupiti individualno, i odrediti koji je ciklus najbolje koristiti za postupke IVF. Pri tome je posebno važno da danas možemo prije postupka IVF odrediti i procijeniti rezerve jajnika i tome prilagoditi OS, ili odabrati prirodni ciklus.

Tablica 2. Vrste protokola za IVF (Modificirano prema Šimunić i suradnici, Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost 2012; B.Radaković, Stimulacija ovulacije , 448-468)

PROTOKOLI ZA IVF			
Prirodni ciklusi		Stimulirani ciklusi	
Čisti prirodni ciklusi	Modificirani prirodni ciklusi	Blaga IVF	Konvencionalna IVF

6.1. Prirodni i modificirani prirodni ciklusi

Kada se govori o prirodnom ciklusu, podrazumijeva se da je oocita dobivena u spontanom ciklusu bez korištenja ikakvih lijekova za OS. Cilj u prirodnom ciklusu je dobiti jednu oocitu uz najmanju moguću cijenu postupka, ali i najmanju štetnost po zdravlje žene.

Uspješnost IVF-a u prirodnom ciklusu je vrlo mala, najčešće zbog nekontroliranog endogenog porasta LH i kreće se na razini od 10-15% po ET-u.

Kada se koristi modificirani ciklus u postupku IVF-a, koriste se egzogeni hormoni da bi se pomogao razvoj prirodno selekcionirane oocite. Pri tome se ne koriste oni lijekovi koji stimuliraju ovulaciju, već najčešće antagonisti GnRH koji kontroliraju porast endogenog LH.[9]

Prirodni i modificirani prirodni ciklus imaju brojne prednosti, prvenstveno nižu cijenu, manju štetnost po zdravlje pacijentice, te skoro nepostojeći rizik od hiperstimulirajućeg sindroma i višeplodnih trudnoća, nedostatak prirodnog ciklusa je uspješnost od oko 10%. Naravno kumulativna uspješnost je veća nakon većeg broja pokušaja, a jedna od prednosti prirodnog i modificiranog prirodnog ciklusa je mogućnost više pokušaja IVF-a u kraćem razdoblju.[2]

6.2. Stimulirani ciklusi

Ukoliko se primjeni bilo koji lijek za stimulaciju ovulacije rano u ciklusu govorimo o stimuliranom ciklusu. Stimulacija može biti blaga ili konvencionalna tj. standardna.

6.2.1. Protokoli blage stimulacije ovulacije

U protokolima blage stimulacije koriste se isti lijekovi kao u konvencionalnim protokolima ali u manjim dozama. Zbog toga ovi protokoli imaju manje komplikacija i nuspojava, a kraće traju i jeftiniji su. Dobiva se manji broj oocita i embrija, ali je broj kvalitetnih oocita podjednak kao kod standardnih protokola. Pretpostavlja se da je to zbog niže razine steroida koja doprinosi boljoj kvaliteti oocita, embrija i endometrija. Slično kao kod prirodnog ciklusa, i u blagim ciklusima postoji mogućnost češćeg ponavljanja što naposljetku doprinosi većoj uspješnosti.

Studije su pokazale da je uspješnost IVF-a i u konvencionalnim i blagim protokolima podjednaka.[2,10]

6.2.1.1. Protokoli s klomifen citratom

Klomifen citrat je prvi lijek koji je bio upotrebljen za stimulaciju ovulacije. On djeluje tako da se veže za estrogenske receptore u jezgri , ali ostaje duže vezan.. Tako smanjuje osjetljivost i broj estrogenskih receptora. To posljedično dovodi do smanjenja negativne povratne sprege estrogena te se pojačano luči GnRH i gonadotropini koji potiču folikulogenezu u ovariju. CC ima negativan antiestrogeni učinak na endocerviks i endometrij.

U protokolima stimulacije ovulacije CC se uglavnom kombinira s gonadotropinima koji umanjuju negativan učinak CC-a na endometrij.[11]

Ako se u protokolu sa CC-om koriste antagonisti GnRH za sprječavanje prijevremenog porasta LH, moguće je postići jednaku uspješnost kao i u standardnom postupku uz manju potrošnju ampula gonadotropina.[12]

Danas je u primjeni nekoliko protokola sa CC-om, u kombinaciji s gonadotropinima ili bez:

- CC od trećeg dana ciklusa u trajanju 5-8 dana (100 mg na dan)
- HCG kada folikul dosegne 18 mm
- Ant. GnRH za prevenciju prijevremenog porasta LH kada je folikul 13-14 mm[12]

U ovakvom protokolu dobit će se veći broj oocita nego u prirodnom ciklusu ali manji nego u protokolu sa gonadotropinima. Naposlijetku se postiže veći broj embrija za transfer i veći broj trudnoća u odnosu na prirodni ciklus.

Protokol gdje se CC kombinira s gonadotropinima je slijedeći:

- CC se daje od trećeg do sedmog dana ciklusa (100 mg)
- Gonadotropini se daju od zadnjeg dana uzimanja CC-a (ili dan poslije) do prvog dana davanja HCG (150 i.j.)[12]

Za ove kombinirane protokole postoje kontradiktorni rezultati studija. Dok neke studije pokazuju da kombinirani protokol dovodi do jednake uspješnosti po broju trudnoća uz smanjen rizik od hiperstimulacijskog sindroma, druge studije govore o manjoj uspješnosti.

Postoji i treći protokol, minimalne stimulacije ovulacije CC-om koji su Teramoto i Kato u svojoj studiji . Svrha je bila potaknuti razvoj 3-8 folikula.

- CC od trećeg dana ciklusa do dana prije primjene GnRH-ag. u dozi od 50 mg na dan
- FSH od osmog dana ciklusa, 150 i.j. svaki drugi dan do dana prije primjene GnRH-ag.
- Agonist GnRH u ob.liku nazalnog spreja 250-600 mikrograma kada dominantni folikul dosegne 18 mm
- 32-35 sati nakon primjene agonista GnRH aspiracija oocita[13]

Rezultati uspješnosti ovakvog protokola su 28% živorođene djece u žena mlađih od 30 godina i 11 % u žena starijih od 40 godina.[12]

Naposljetku je stvoren modificirani protokol blage stimulacije ovulacije CC-om koji se temelji na spoznaji da je za rast dominantnog folikula u prirodnom ciklusu potrebna dnevna doza FSH manja od 10 i.j./L

- Protokol počinje s ciklusom prije onog u kojem će se provoditi stimulacija. Daju se oralni kontraceptivi (OC) nakon involucije folikula (gleda se UZV-om) i sljedećih 19 dana.
- CC se daje od trećeg dana ciklusa, 50 mg/dan do dana prije primjene agonista GnRH
- 6. 9. i 12. dan se određuje FSG u serumu te se daje egzogeni FSH od 50 do 100 i.j.
- Agonist GnRH u spreju (240 mikrograma) kada dominantni folikul dosegne 20 mm za završno dozrijevanje oocite
- Aspiracija nakon 32 sata

Uspješnost ovakvog protokola je 32.8 %[14]

6.2.1.2. Protokoli s inhibitorima aromataze

Inhibitori aromataze su lijekovi koji služe za smanjivanje razine estrogena kod žena. Djeluju tako da inhibiraju enzim aromatazu koji je odgovoran za sintezu estrogena u jajnicima, masnom tkivu, dojci, ali i centralno u mozgu. Posljedica toga je pojačano lučenje gonadotropina u hipofizi koji onda djeluju tako da potiču razvoj folikula u ovariju.

U protokolima za IVF, inhibitori aromataze se najčešće upotrebljavaju u minimalnoj ili blagoj stimulaciji ovulacije i to sami ili u kombinaciji s gonadotropinima. Najviše je u upotrebi letrozol.[15]

Velika prednost upotrebe IA, tj. letrozola je niža razina estrogena koja se postiže. To povoljno djeluje na pacijentice jer je manji rizik od komplikacija i nuspojava, također na kvalitetu oocita i receptivnost endometrija.

IA posebno su dobri za pacijentice s PCOS-om i endometriozom. Kod pacijentica s endometriozom postoji opasnost da dođe do progresije bolesti za vrijeme stimulacije ovulacije zbog visokih razina estrogena, te je upravo zbog toga letrozol dobar izbor zbog niskih razina estrogena i inhibicije stvaranja estrogena na periferiji.

Letrozol je također izbor za žene koje su preboljele zloćudnu bolest dojke ili imaju sklonost trombofiliji, te za žene koje nisu dobro reagirale na druge protokole stimulacije ovulacije.

Najčešće se koristi sljedeći protokol:

- OC u prethodnom ciklusu
- 4 dana nakon prekida OC, daje se letrozol 5 mg/dan
- hMG 150 i.j./dan od zadnjeg dana primjene letrozola
- antagonist GnRH kada je vodeći folikul 14 mm, 0.25 mg/dan
- HCG kada je folikul 18-20 mm, 10000 i.j.
- 35 sati nakon HCG aspiracija oocita[16]

6.2.2. Standardni ili konvencionalni protokoli stimulacije ovulacije

6.2.2.1. Protokoli s agonistima GnRH i gonadotropinima

Ovi protokoli spadaju u najčešće primjenjivane u postupku IVF-a. Općenito standardni protokoli imaju više nuspojava i veće mogućnosti komplikacija, dulje trajanje stimulacije i veću cijenu.

U početku se protokol sastojao samo od primjene gonadotropina, ali je velik broj žena otpadao iz postupka prije same aspiracije oocita zbog prijevremenog porasta LH i prijevremene luteinizacije. To je riješeno uvođenjem agonista GnRH. Oni sprječavanjem prijevremenog porasta LH omogućuju da gonadotropini stimuliraju ovulaciju i da se razviju veliki i zreli folikuli te povećavaju uspješnost IVF-a.[7,17]

Agonisti koji se najviše koriste leuprolid acetat, buserelin acetat i triptorelin. Mogu se primjenjivati kao supkutane injekcije ili intranazalni sprej. U Hrvatskoj se najviše koristi triporelin acetat od 0.1 mg/dan.[18]

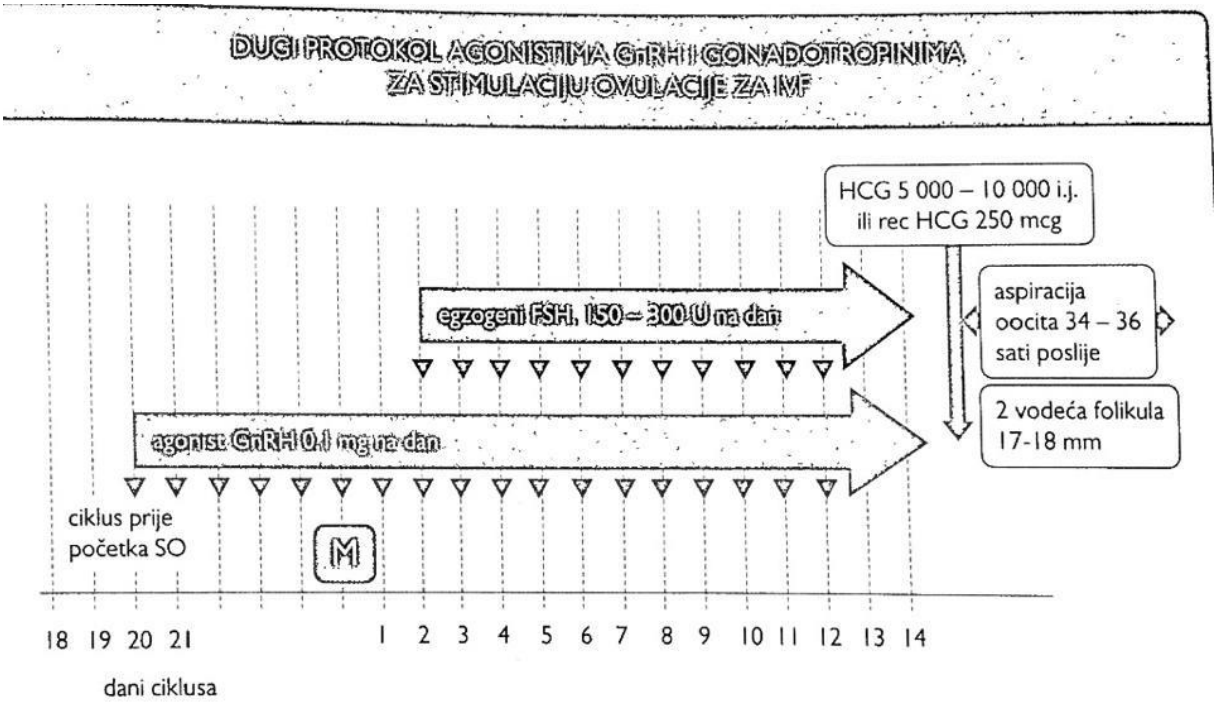
Postoji dugi, kratki i ultrakratki protokol s agonistima GnRH. Dugi protokol je najčešće upotrebljavani:

- Ciklus prije početka stimulacije ovulacije daju se OC
- Agonist GnRH daje se od sredine luteinske faze (20.-21.dan prethodnog ciklusa), tjedan dana prije prekida davanja OC, 0,1 mg/dan
- Egzogeni FSH daje se kada je razina E2 u serumu niža od 40pg/litri i UZV-om dokazano da nema folikula većih od 10mm (oko 2. dana ciklusa)

- HCG se daje kada endometrij bude 8-9mm, tri folikula 17-18mm u dozi 5000-10000 i.j.
- Aspiracija oocita 34-36 sati kasnije[17]

U kratkom protokolu primjena agonista GnRH i gonadotropina počinje prvi dan ciklusa do primjene HCG-a koji se daje po istim kriterijima kao kod dugog protokola.

Kod ultrakratkog protokola nakon 3-4 dana prestaje primjena agonista ili se smanjuje na 50% doze. Ti protokoli se preporučuju ženama s niskim rezervama jajnika, starijim ženama i onima koje su prethodno slabo reagirale na stimulaciju ovulacije.[18]



Slika 1. Dugi protokol agonistima GnRH i gondotropinima za OS za IVF

Izvor: Šimunić i suradnici, Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost 2012; B.Radaković, Stimulacija ovulacije , 448-468

6.2.2.2. Protokoli s antagonistima GnRH

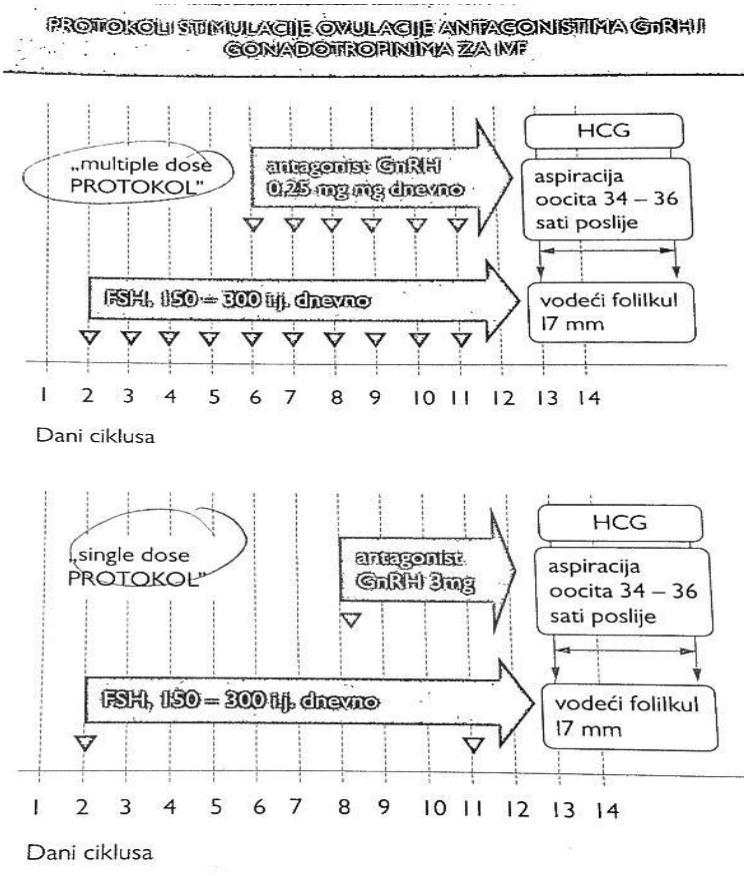
Mehanizam djelovanja antagonista GnRH razlikuje se od djelovanja agonista GnRH jer se oni kompetitivno vežu za receptore GnRH u hipofizi i sprečavaju endogeni GnRH da stimulira gonadotropne stanice. Tako dovode do desenzitizacije i *down* regulacije bez početnog *flare-up* učinka. Učinak antagonista je puno brži te oni djeluju već nakon 4-8 sati.[8]

Prednosti antagonista nad agonistima su brojne: oporavak funkcije hipofize je brži, primjena počinje 5. ili 6. dana stimulacije gonadotropinima kad je već porasla razina estradiola pa nema simptoma hipoestrogenemije, bolji je odgovor ovarija na stimulaciju gonadotropinima a i ukupna doza potrošenih gonadotropina je manja. Također je smanjen je rizik od nastanka hiperstimulacijskog sindroma.

Danas se upotrebljavaju antagonisti treće generacije cetrorelix i ganirelix u dozi 0.25mg/dan.

Postoji više protokola sa antagonistima GnRH. *Multiple dose* protokol podrazumijeva primjenu antagonista u dozi 0.25 mg/dan od 6. dana primjene gonadotropina i traje sve do primjene HCG-a. Kod *single dose* protokola daje se jedna injekcija antagonista u dozi od 3 mg na 8. dan primjene gonadotropina. Postoji i fleksibilni *multiple dose* protokol kod kojeg se antagonisti primjenjuju kada vodeći folikul poraste do 13-14 mm što se prati ultrazvučno. Prednost takvog postupka je manji broj potrošenih ampula gonadotropina i antagonista GnRH.[19]

U protokolima OS s antagonistima za završno sazrijevanje folikula i oocita, te određivanje vremena aspiracije može se primjenjivati antagonist GnRH umjesto agonista. Takvim pristupom se značajno mogućnost razvoja OHSS što je posebno važno u pacijentica s povišenim rizikom za OHSS, pogotovo pacijentica s PCOS-om.



Slika 2. Protokoli OS antagonistima GnRH i gonadotropinima za IVF

Izvor: Šimunić i suradnici, Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost 2012; B.Radaković, Stimulacija ovulacije , 448-468

Tablica 3. Usporedba protokola za IVF (modificirano prema Šimunić i suradnici, Reprodukcijska endokrinlogija i neplodnost 2012; B.Radaković, Stimulacija ovulacije , 448-468)

	Stimulacija ovulacije	Prevencija prijevremenog porasta endogenog LH	Truger ovulacije
Prirodni ciklus	NE	NE	NE
Modificirani prirodni ciklus	NE	NE/antagonisti GnRH	HCG
Blaga IVF	Klomifen, letrozol, gonadotropini rano ili kasnije u FF- niske doze	Antagonisti GnRH	HCG ili agonisti GnRH
Konvencionalna IVF	Viskoke doze gonadotropina	Agonisti ili antagonisti GnRH	HCG ili agonisti GnRH

7. PROTOKOLI ZA PACIJENTICE KOJE SLABO RAGIRAJU NA STIMULACIJU

Poor responders je termin koji se upotrebljava za pacijentice koje zahtijevaju veću dozu lijekova za stimulaciju ovulacije, tj. imaju slabiji odgovor na stimulaciju od većine drugih žena.[20] Također u tu skupinu spadaju žene sa smanjenim rezervama jajnika. Ova skupina pacijentica predstavlja posebno velik izazov za liječnike, te do danas nije pronađen protokol koji bi im u cijelosti odgovarao.

Pacijentice se mogu kategorizirati kao *poor responders* ako su prošle kroz ciklus IVF-a i postigle slabi odgovor na stimulaciju. Međutim, bolje je takve pacijentice i njihove probleme procijeniti prije samog početka stimulacije kroz testiranja FSH razine, klomifenski test[i], UZV procjenu jajnika.[21]

Prvo pitanje s kojim se susreću takve pacijentice i liječnici je trebaju li se one uopće podvrgavati stimulaciji ovulacije. Pokazalo se u kliničkoj praksi da žene koje imaju značajno povišene razine FSH trećeg dana klomifenskog testa imaju slabu prognozu za uspješan ciklus IVF-a. Nadalje ako se ultrazvučno vidi da postoje manje od četiri folikula prigodna za aspiraciju, ishod također neće biti uspješan. Ova testiranja je bitno učiniti da bi žene koje razmišljaju o potpomognutoj oplodnji znale koliko su šanse za uspjeh.[22]

Ukoliko se pokaže da su rezerve jajnika prihvatljive, sljedeće pitanje je koji protokol stimulacije će takvim pacijenticama omogućiti najveće šanse za uspjeh.

Prvi i najjednostavniji pristup takvim pacijenticama je jednostavno povisiti dozu gonadotropina. Postoje indikacije da povišenje doze FSH do maksimalno 6 ampula tj. 450 IU po danu donosi određene prednosti. Međutim, doze iznad ove razine donose malo ili nikakva poboljšanja.[21]

Standardni „dugi“ protokoli s agonistima GnRH su se pokazali kao loš izbor za *poor responders* pacijentice jer standardne doze agonista rezultiraju u povišenim dozama androgena, LH i progesterona u folikularnoj fazi, prije ovulacije. Ovi efekti smanjuju kvalitetu oocite i receptivnost endometrija. Da bi protokol s agonistima GnRH bio prikladan za *poor responders* pacijentice mora se modificirati primjenom OC u ciklusu prije te smanjiti doze agonista na „mikrodoze“.[23]

[i] Klomifenski test se koristi za evaluacije ovulacije i kvalitet jajšaca kod žene (rezerve jajnika). Ukoliko se daje rano u menstruacijskom ciklusu kroz 5 dana, klomifen će podići razinu FSH. Ukoliko nakon tih 5 dana razina FSH padne na normalnu razinu, to je znak odgovarajuće rezerve jajnika i stimulacije. Ukoliko FSH ostane povišen to je znak niske rezerve jajnika.

Nove studije su pokazale da primjena GH kod ovih pacijentica u dozama 12 do 24 i.j. od prvog dana davanja gonadotropina do dana primjene HCG može znatno povećati uspješnost IVF-a i povećati broj trudnoća i sukladno tome i broj živorođene djece. Primjena GH kod *poor responders* pacijentica proizlazi iz spoznaje da ovaj hormon ima važnu ulogu u steroidogenezi i folikulogenezi.[24]

Ukoliko je *poor responder* pacijentica postigla odgovarajući broj oocita kroz pažljivo odabrani protokol, sljedeći korak je povećati šanse za uspješnu implantaciju. Metoda koja se koristi danas je asistirani *hatching*. Ova moderna laboratorijska tehnika je razvijena kada je primijećeno da embrij s tanjom zonom pellucidom (sloj proteina koji okružuje oplođenu jajnu stanicu) ima veću uspješnost implantacije u IVF-u. Stoga je asistirani *hatching* razvijen kao metoda u kojoj embriolog, koristeći mikromanipulaciju i mikroskop, stvara otvor u zoni pellucidi i to na četvrti dan oplodnje kada se embrij sastoji od 6 ili 8 stanica.[25]

8. HIPERSTIMULACIJSKI SINDROM

Stimulacija ovulacije uključuje postupke koji mogu naštetiti zdravlju žene koja se podvrgava izvantjelesnoj oplodnji. Velike koncentracije lijekova i hormona koje se daju ženama, pogotovo u konvencionalnim protokolima mogu dovesti do brojih nuspojava kao što su negativni učinci na oocite i zametke, nereceptivnost endometrija, poremećena funkcije žutog tijela, i do sindroma hiperstistimulacije jajnika (OHSS) što je ujedno i najozbiljnija posljedica stimulacije ovulacije.
OHSS je karakteriziran multiplim, obostranim, folikularnim cistama jajnika i transudacijom tekućine iz intravaskularnog prostora i formiranjem ascitesa i pleuralnog izljeva.
Najmanja pojavnost teškog OHSS-a je kod korištenja pročišćenih gonadotropina, dok se blaži i umjereni slučajevi i dalje pojavljuju s učestalošću od 20-33%.[26]

Prije započinjanja stimulacije ovulacije za postupak izvantjelesne oplodnje bitno je prepoznati rizične pacijentice. Postoje dvije skupine rizičnih čimbenika koji se određuju za svaku pacijenticu. Primarni čimbenici su ranije hiperstimulacije, dob, BMI, broj antralnih folikula, antimullerov hormon te PCOS koji je identificiran kao najveći čimbenik rizika. Te rizične čimbenike je moguće odrediti prije početka liječenja. Sekundarni čimbenici se mogu otkriti za vrijeme stimulacije i tu spadaju razina serumskog estradiola, broj folikula, aspiriranih jajnih stanica, protokoli indukcije ovulacije koju su korišteni i razina HCG.

OHSS se dijeli u dvije skupine. Umjereni oblik je obilježen je blagim simpormima kao nelagodnost, mučnina, hematološke i bikemijske pretrage su u granicama normale.
Teški oblik OHSS-a se dijeli u tri podstupnja. A je najlakši u kojem se uz simpome umjerenog sindroma nadovezuju otežano disanje, oligurija, izraženiji ascites, hidrotoraks...U B podstupnju biokemijski i hematološki nalazi su poremećen dok u C podstupnju stanje može biti toliko teško da je potrebno liječenje u jedinici intenzivne skrbi.

Tablica 4. Vrste hiperstimulacijskog sindroma (modificirano prema Šimunić i suradnici, Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost 2012; M.Kasum, Sindrom hiperstimulacije jajnika, 555-567)

Umjereni	Nelagodnost, mučnina, bol, rastegnutost trbuha, ultrazvučni nalaz ascitesa, povećani jajnici, uredne hematološke i biokemijske pretrage
Teški	**A** Otežano disanje, oligurija, mučnina, povraćanje, proljev, bol, veća rastegnutost trbuha, klinički znakovi izraženijeg ascitesa ili hidrotoraksa, ultrazvučno povećani jajnici i obilan ascites, uredne hematološke pretrage
	B Svi spomenuti simpotmi iz stupnja A, obilniji ascites, znakovito povećani jajnici, vrlo otežano disanje, teška oligurija, povišeni hematokrit, kreatinin, jetreni enzimi
	C Sindrom respiratornog distresa, zatajenje bubrega, venska tromboza

U prevenciji OHSS-a bitno je prepoznati rizične faktore kod svih bolesnica te prilagoditi protokole koji se koriste. Ako dođe do težeg slučaja OHSS-a može se privremeno ili potpuno prekinuti stimulaciju ovulacije. To je ujedno i najefikasniji način liječenja.

Kada se započinje sa stimulacijom, trebalo bi se uvijek počinjati s nižim dozama i postupnim povećanjem doze (step up protokoli).[2,27]

Danas se također u liječenju koriste različiti lijekovi i postupci kao što su albumini, paracenteza, agonisti dopamina, metformin, antagonisti GnRH a ako je potrebno i hospitalno liječenje.

9. ZAKLJUČAK

Neplodnost se definira kao izostanak trudnoće nakon 12 mjeseci redovitih nezaštićenih odnosa te je danas jedan od vodećih javnozdravstvenih problema.

Početak liječanja počinje obradom oba partnera, da bi se pronašao uzrok neplodnosti.

Više od 70 % neplodnih parova će neplodnost liječiti metodama medicinski potpomognute oplodnje, a najčešće izvantjelesnom oplodnjom.

Svakoj pacijentici pristupa se individualno, ovisno o uzroku neplodnosti, procjenjuju se njezine rezerve jajnika, te se određuje kakav je ciklus najbolje koristiti za postupak IVF-a. Liječenje se može provoditi u prirodnom i stimuliranom ciklusu. U prirodnom ciklusu ne koristi se niti jedna metoda stimulacije ovulacije, dok se u stimuliranom ciklusu koriste lijekovi za stimulaciju ovulacije, a ovisno o dozama, govori se o blagoj ili konvencionalnoj stimulaciji.

Stimulacija ovulacije se u početku koristila da bi se dobio što veći broj oocita po ciklusu, omogućila kvalitetna selekcija embrija i postigao što veći broj trudnoća. Međutim, ubrzo se uvidjelo da takvi postupci nose velik rizik od nuspojava i komplikacija (OHSS, višeplodne trudnoće).

Stoga se krajem 20. stoljeća javlja potreba za korištenjem blažih protokola stimulacije ovulacije u postupcima IVF-a.

Danas se teži ka tome da se u postupcima IVF-a koriste što manje doze lijekova za stimulaciju ovulacije. Prednosti su manji rizik od komplikacija i nuspojava, a nedostatak manji broj oocita. Međutim pokazalo se da unatoč manjem broju dobivenih oocita, broj kvalitetnih oocita nije ništa manji nego kod standardnih postupaka, tj. kod korištenja visokih doza lijekova, stoga je i sama uspješnost u standardnim i blagim protokolima podjednaka.

10. ZAHVALE

Veliko hvala mome mentoru, prof.dr.sc. Branku Radakoviću
na pruženoj prilici izrade ovog diplomskog rada
u KBC Zagreb- Klinika za ženske bolesti i porode.

Zahvaljujem se na vodstvu, velikoj pomoći i svim savjetima
tijekom izrade i pisanja ovog rada.

Zahvaljujem se svojoj obitelji na podršci tijekom cijelog života,
a posebno za vrijeme studiranja.

Za kraj,veliko hvala mojim prijateljima,
Na podršci, razumijevanju i poticaju tijekom svih ovih godina.

11. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Jelena Raguž

Adresa: Josipa Seissla 64, 10000 Zagreb

Kontakt: jelena_raguz88@hotmail.com, mob:0912333327

Datum i mjesto rođenja: 01.11.1989., Bihać, BiH

Državljantsvo: hrvatsko

OBRAZOVANJE

Medicinski fakultet u Zagrebu,
2008-2014

I. Opća gimnazija u Zagrebu
2004-2008

POSEBNA ZNANJA I VJEŠTINE

Znanje svjetskih jezika: engleski (aktivno), njemački (pasivno)

Poznavanje rada na računalu: Word, Excel. Power Point

12. POPIS LITERATURE

1. Šimunić V. Ginekologija. U: Ciglar S, Suchanek E, ur. Zagreb: Naklada Ljevak; 2001, str. 349-351.
2. Šimunić V. Reprodukcijskla endokrinologija i neplodnost; B.Radaković, Stimulacija ovulacije, U: Šimunić V, ur. Zagreb: Školska knjiga; 2012, str. 442-465
3. Maclon NS, Stouffer RL, Giudine LC, Fauser BC. The science behind 25 years of ovarian stimulation for in vitro fertilization. Endocr Rev 2006; 27: 170-207
4. Valdez-Morales FJ, Vital-Reyes VS, Hinojosa-Cruz JC, Cerbón M. Funcionality and endometrial changes associated with induction ovulation with clomiphene citrate and recombinant FSH in infertile women. Ginecol Obstet Mex. 2014 Feb;82(2):143-53.
5. Pavone ME, Bulun SE. Clinical review: The use of aromatase inhibitors for ovulation induction and superovulation. J Clin Endocrinol Metab. 2013 May;98(5):1838-44.
6. Fillicori M, Cognigni GE, Gamberini E. Efficany of low dose human chorionic gonadotropin alone to complete controlled ovarian stimulation. Fertil Steril 2005, 84: 394-401
7. Fritz MA, Speroff L. Assisted reproductive technologies. U:Fritz MA, Speroff L.: Clinical gynecologic endocrinology and infertility. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2011: 1331-1382
8. Reichman D, Rosenwaks Z. GnRH antagonist-based protocols for in vitro fertilization. Methods Mol Biol 2014;1154:289-304
9. Verberg MFG, Maclon NS, Nargund G et al. Mild ovarian stimulation for IVF. Hum Reprod Update 2009; 15: 13-29
10. Hamdine O, Broekmans FJ, Fauser BC. Ovarian Stimulation for IVF: Mild Approaches. Methods Mol Biol. 2014;1154:305-28
11. Heijnen EMEW, Eijkemans MJC, de Klark C. Et al. A mild treatment strategy for in vitro fertilization: a randomized non inferiority trial. Lancet 2007; 369:743-49
12. George K, Kamath MS, Nair R, Tharyan P. Ovulation triggers in anovulatory women undergoing ovulation induction. Hum Reprod. 2014 Mar;29(3):518-24.
13. Kar S. Clomiphene citrate or letrozole as first-line ovulation induction drug in infertile PCOS women: A prospective randomized trial. J Hum Reprod Sci. 2012 Sep;5(3):262-5

14. Gerasimova T, Thanasoula MN, Zattas D. Identification and in vitro caracterization of FSH receptor variants assiciated with abnormal ovarian response to FSH. J Clin Endoctinol Metab 2010;95: 529-53
15. Propst AM, Bates GW Jr. Evaluation and treatment of anovulatory and unexplained infertility. Obstet Gynecol Clin North Am. 2012 Dec;39(4):507-19
16. Garcia-Velasco JA. The use of aromatase inhibitors in in vitro fertilization. Fertil Steril. 2012 Dec;98(6):1356-8.
17. Youseff MAFM, Van der Veen f, Al Inany HG. Gonadotropin releasing agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist assisted reproductive technology cycles (reviw). Cochrane Database Sysemic Review 2011; CD008046
18. Marci R, Graziano A, Lo Monte G, Piva I, Soave I, Marra E, Lisi F, Moscarini M, Caserta D. GnRH antagonists in assisted reproductive techniques: a review on the Italian experience. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2013 Apr;17(7):853-73.
19. Miller CE, Zbella E, Webster BW, Doody KJ, Bush MR, Collins MG. Clinical comparison of ovarian stimulation and luteal support agents in patients undergoing GnRH antagonist IVF cycles. J Reprod Med. 2013 Mar-Apr;58(3-4):153-60.
20. Davis OK. IVF Stimulation: Protocols for Poor Responders. Methods Mol Biol. 2014;1154:329-41
21. Guo J, Zhang Q, Li Y, Huang J, Wang W, Huang L, Zhao X, Yang D. Predictive value of androgens and multivariate model for poor ovarian response. Reprod Biomed Online. 2014 Mar 4. pii: S1472-6483(14)00123-0
22. Eftekhar M, Mohammadian F, Yousefnejad F, Khani P. Microdose GnRH Agonist Flare-Up versus Ultrashort GnRH Agonist Combined with Fixed GnRH Antagonist in Poor Responders of Assisted Reproductive Techniques Cycles. Int J Fertil Steril. 2013 Jan;6(4):266-71
23. Loutradis D, Vomvolaki E, Drakakis P. *Poor responder* protocols for in vitro fertilization :options and results. Curr Opin Obstes Gynecol 2008: 20(4): 364-8
24. Badawy A, Wageah A, El Gharib M, Osman EE. Strategies for Pituitary Down-regulation to Optimize IVF/ICSI Outcome in Poor Ovarian Responders. J Reprod Infertil. 2012 Jul;13(3):124-30
25. Carney SK, Das S, Blake D, Farquhar C, Seif MM, Nelson L. Assisted hatching on assisted conception (in vitro fertilisation (IVF) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI). Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD001894

26. Amano N, Kitaya K, Taguchi S, Funabiki M, Tada Y, Hayashi T, Nakamura Y. Low follicular fluid tyrosine concentration in infertile women with ovarian hyperstimulation syndrome. Biomed Rep. 2014 May;2(3):429-431
27. Saha PK, Goel P, Tandon R. Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS) Presented as Massive Hydrothorax. J Clin Diagn Res. 2013 Dec;7(12):2996-7.