Kontrola menstruacijskog ciklusa za medicinski potpomognutu oplodnju

Mihaljinec, Lanatina

Master's thesis / Diplomski rad

2015

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:105:161088

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Lanatina Mihaljinec

Kontrola menstruacijskog ciklusa za medicinski potpomognutu oplodnju

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2015.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Lanatina Mihaljinec

Kontrola menstruacijskog ciklusa za medicinski potpomognutu oplodnju

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2015.

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 2014./2015

POPIS SKRAĆENICA

MPO	Medicinski potpomognuta oplodnja
KOS	Kontrolirana ovarijska stimulacija
IVF	In-vitro fertilizacija
ET	Embrio transfer
ICSI	Intracitoplazmatska mikroinjekcija spermija
hCG	Humani korionski gonadotropin
GnRH	Gonadotropin oslobađajući hormon
SO	Stimulacija ovulacije
AMH	Antimüllerov hormon
PCOS	Sindrom policističnih jajnika
VT	Višeplodne trudnoće
OHSS	Sindrom hiperstimulacije jajnika
FSH	Folikulostimulirajući hormon
AFC	Broj antralnih folikula
HR	Prenaglašen odgovor
OC	Oralni kontraceptivi
OPU	Aspiracija oocite
WHO	Svjetska zdravstvena organizacija

SADRŽAJ

POPIS SKRAĆENICA …… I

SADRŽAJ…….... II

SAŽETAK ……..…… III

SUMMARY……IV

1. UVOD ……..…1
2. POVIJEST IN VITRO FERTILIZACIJE……..... 3
3. KONTROLA CIKLUSA ZA METODE POTPOMOGNUTE OPLODNJE 5

3.1. PRIRODNI I MODIFICIRANI PRIRODNI CIKLUS ……..... 7

3.2. STIMULIRANI CIKLUSI ……8

3.2.1. LIJEKOVI ZA STIMULACIJU ……..……10

3.2.1.1. Klomifen citrat ……..…...10

3.2.1.2. Inhibitori aromataze ……..…11

3.2.1.3. Gonadotropini ……...11

3.2.1.4. Agonisti GnRH ……....12

3.2.1.5. Antagonisti GnRH ……12

4. PROTOKOLI KONTROLIRANE OVARIJSKE STIMULACIJE 13

4.1. PROTOKOLI BLAGE STIMULACIJE OVULACIJE ……..…14

4.2. KONVENCIONALNI PROTOKOLI STIMULACIJE OVULACIJE….....18

4.2.1. Protokoli s agonistima GnRH i gonadotropinIma …… 18

4.2.2. Protokoli s anatagonistima GnRH ……..... 20

4.2.3. Protokoli stimulacije ovulacije za posebne pacijentice ……...22

5. ZAKLJUČAK ……..... 24
6. ZAHVALE ……..……25
7. ŽIVOTOPIS …….. 26
8. POPIS LITERATURE ……..…27

SAŽETAK

Neplodnost kao jedan od vodećih javnozdravstvenih problema se definira kao izostanak trudnoće nakon jedne godine nastojanja u zajedničkom životu.

Prvi korak u liječenju bračne neplodnosti je cjelovita anamneza i ginekološki pregled žene.

Sljedeći korak je dokazati urednu ovulaciju, prohodnost jajovoda te provjeriti kvalitetu spermiograma partnera.

Ovisno o uzroku neplodnosti može se pristupiti različitim metodama liječenja.

Metode medicinski pomognute oplodnje (MPO) najčešći su i najvažniji način liječenja neplodnosti. Od metoda MPO najviše se primjenjuje izvantjelesna oplodnja (IVF). Jajne stanice za IVF možemo dobiti u prirodnom ili stimuliranom ciklusu žene.

Odabir i protokoli ovise o dobi para, nalazima i prethodnim postupcima .

Prirodni ciklus može biti čisti prirodni u kojem nema nikakvih medikamentoznih dodataka i modificirani prirodni ciklus.

Stimulirane cikluse dijelimo na blagu stimulaciju i konvencionalnu odnosno standardnu stimulaciju ovulacije.

Komplikacije kontrolirane ovarijske hiperstimulacije (KOH) obuhvaćaju sindrom ovarijske hiperstimulacije (OHSS) , povećana učestalost višeplodnih trudnoća, izvanmaterničnih i heterotopičnih trudnoća i učinak na razvoj zloćudnih novotvorina jajnika i dojke, koji do sada nije potvrđen.

Zato danas stručne udruge preporučuju blaže protokole stimulacije ovulacije i manje zametaka prenesenih u maternicu.

Odabir blažih protokola nosi nešto niži pojedinačni uspjeh od klasičnog IVF-a, ali je zbirni uspjeh tijekom jedne godine liječenja isti.

SUMMARY

Infertility as one of the leading public health problems is defined as absence of pregnacy after one year of trying in a common life.

The first step in medical treatment of maternal infertility is an overall anamnesis and gynaecological examination .

The next step is to demonstrate proper ovulation, tubal patency and check the quality of partners spermiogram.Depending on the sample od infertility various methods can be applied.

Method of medically assisted reproduction is most common and most important way of infertility treatment. The most used method of medically assisted reproduction is in vitro fertilization.Oocytes for IVFcan be obtained in a natural or stimulated cycle of women.

Choice and protocols depend on the age of the couple, test results and previous treatments.

Natural cycle can be a pure cycle without any medicaments and modified natural cycle.

Stimulated cycles are devided into a mild stimulation and conventional , standard stimulation od ovulation.

Complications of controled ovarian hyperstimulation include ovarian hyperstimulation syndrome, increases frequency of multiple pregnacies, ectopic and heterotopic pregnancies, and possible development of malign formations of ovary and breasts , wich so far have not been confirmed.

That is the reason why professional associations suggest mild protocols of stimulation and less embryos carried into uterus.

The chioce of more mild protocols brings lower individual success compared to classical IVF, but the overall success in the courese of one year of treatment is the same.

1. UVOD

Neplodnost je danas zdravstveni problem koji zahvaća oko 15% parova. Sve češća pojava bračne neplodnosti znakovito je povezana sa socijalnim fenomenom odgađanja rađanja, učestale rastave, kasni ponovni brakovi te svakodnevnim stresom vezanim uz život u velikim sredinama. Prihvatljiv je i život para bez djece.

Svakako valja istaknuti promijenjena stajališta o reprodukciji u zapadnim zemljama, pa i u Hrvatskoj. Oni su doveli do demografske tranzicije koja je posljedica niske fertilnosti.

Trećina žena koja trudnoću odgađa do polovine 30-ih godina i polovina žena nakon 40. godine života imat će problem neplodnosti u reprodukcijskoj dobi.

U Hrvatskoj je 80 do 100 tisuća parova neplodno. Više od polovine ne traži pomoć liječnika. Godišnje se liječi 10 do 12 tisuća parova. Pomoć liječnika traži se prosječno nakon 2,3 godine neplodnosti, a ciljano liječenje počinje nakon 4 godine. Prosječna je fertilnost u Europi 1,5 (u više zemalja 1,2), dok je u Hrvatskoj posljednjih desetak godina između 1,38 i 1,40. (djece po ženi u reprodukcijskoj dobi)

U Hrvatskoj žene rađaju prvo dijete s 29,2 godine, 31% svih porođaja događa se između 30. i 35. godine, a samo 14% žena ima 3 ili više djece. U Europi je u 30 godina 5 puta porasla učestalost prvih porođaja nakon 30. godine života.

Obrada neplodnosti počinje anamnezom i ginekološkim pregledom bolesnice, a potom se planira dalja obrada. Traženje uzroka neplodnosti započinje nakon što u jednoj godini zajedničkog života nije došlo do trudnoće.

Princip liječenja je pokušati što prirodnijim, manje kompliciranim i manje invazivnim putem doći do željene trudnoće.

Bračni par uključuje se u metode pokušaja potpomognute oplodnje ako konzervativni i operacijski postupci ne rezultiraju uspjehom.

Muški čimbenik, odnosno nezadovoljavajuća proizvodnja kvalitetnih spermija, uzrok je neplodnosti u 20% parova

Ženski faktor uzrok je neplodnosti u 50% parova.

Uzroke neplodnosti u oba partnera nalazimo u 30% parova, dok u 10% neplodnih parova nije moguće naći jasan razlog za neplodnost.

Glavni uzroci neplodnosti su:

Neodgovarajuća proizvodnja ili transport sjemena.

Poremećaj se dijeli na pregerminalne(endokrine naravi) , germinalne (kromosomske nepravilnosti,autoimunosna zbivanja,upale) i postgerminalne uzroke (poremećaji tranporta, poremećaji kakvoće i količine sjemene tekućine)

Neodgovarajuća proizvodnja jajne stanice.

Poremećaji ovulacije mogu se pojaviti kao sindrom izostale ovulacije ili kronična anovulacija kod žene.Poremećaji nastaju zbog 2 temeljne skupine razloga, središnjeg neuroendokrinog oštećenja i perifernih endokrinih smetnji.

Smetnje pri susretu gameta, transportu i implantaciji zigote.

Uzroci poremećaja su upalna odnosno mehanička oštećenja, nepovoljan tuboovarijski odnos, neodgovarajuća cervikalna sekrecija,nepovoljno lokalno stanje endometrija.

Nepotpuno objašnjena ili nerazjašnjena plodnost.

U ovu skupinu poremećaja spadaju parovi u kojih je dokazana ovulacija, prohodnost jajovoda, fertilnost ejakulata, uredan endometrij te penetracija spermija kroz cervikalnu sluz uz nemogućnost postizanja trudnoće.

Osim glavnih uzroka neplodnosti reprodukcijska sposobnost je umanjena i u normalnim uvjetima u mladog para kao rezultat monoovulacije, osjetljivosti spermatogeneze, složenog i nesavršenog mehanizma selekcije gameta , česte aneuploidije gameta i zametka, složenog mehanizma oplodnje i razvoja zametka, osjetljive receptivnosti endometrija i implantacije, visoke učestalosti reprodukcijskih pogrešaka , mogućnosti brojnih epigenetskih učinaka.

1. POVIJEST IN VIRO FERTILIZACIJE

Prije više od 35 godina u Cambridgeu (1978) rodila se Louise Brown , prvo dijete u svijetu koje je začeto izvan tijela. Za tako velik uspjeh na području reprodukcijske medicine odgovorni su Patrik Steptoe i Robert Edwards(Engleska) .To veliko postignuće okrunjeno je Nobelovom nagradom R. Edwardsu. (2010.)

Iako sam postupak IVF-a nije izrealiziran do samog kraja 20.stoljeća povijest razvoja IVF-a vuče korijene od kraja 19.stoljeća kada je Walter Heape, liječnik i profesor na Sveučilištu u Cambridgru izvjestio o prvom poznatom slučaju transplantacije embrija u kunića.

U povijesti razvoja IVF treba istaknuti uspjeh Chang MC (1959.) koji je prvi postigao rođenje u sisavaca (kunića) nakon postupka IVF. Ovulirana jaja su bila oplođena u in vitro uvjetima sa kapacitiranom spermom.

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

Prva trudnoća nakon IVF-a je postignuta na Sveučilištu u Melbournu 1973.no sa ranim pobačajem kao rezultatom.

Rođenje Louise Brown označava početak revolucije u liječenju neplodnosti.

Povijest IVF-a u Hrvatskoj započinje početkom veljače 1983. kada je izveden embriotransfer koji je ostvario urednu i normalnu trudnoću.

Sve etape IVF postupka radili su: prof.dr.sc. Velimir Šimunić , a brigu u embriološkom laboratoriju ing. Ernest Suchanek i ing. Ervin Maćaš.

Ovim pothvatom je Hrvatska je postala 7. zemlja u svijetu koja je uspješno primijenila IVF.

Zanimljivo je kako su okolnosti u kojima je nastala ta trudnoća za današnje poimanje savršene izvedbe IVF-a su neshvatljive. Embrio transfer se obavljao na dislociranom odjelu, tako da su zameci, mikroskop i kateter nošeni preko dvorišta, usred zime. Taj transfer 2 zametka ostao je prvi puta na pokušaju, jer su zameci zaostali u kateteru. Zametci su se morali prenijeti nazad u inkubator, a jedini ET kateter sterilizirati, prokuhati i ponoviti za sat ET.

23. listopada 1983. godine, dr. Šimunić i dr. Puharić dovršili su porođaj Dragice Verige carskim rezom.Prisutan je bio cjelokupan tim stručnjaka iz Petrove, prof. Drobnjak, prof. Grizelj, ing. Suchanek i Maćaš. Rodio se Robert Veriga, normalan i zdrav dječak.

Već 1985. godine rađaju nam se prvi blizanci, 1987. g. trojci, a devedesetih godina postiže se uspjeh s ICSI metodom i zamrzavanjem zametaka. Rađaju se prvi četvorci pa čak i petorci. Tadašnji pogled na višeplodne trudnoće bio je drugačiji od današnjeg.

Nakon rođenja Louise Brown uslijedila su daljnja postignuća na području IVF-a kao što su aspiracija oocita pomoću ultrazvuka (1981.-1990., zamrzavanje zametaka (1984), donacija oocita (1984), intracitoplazmatsko injiciranje spermija (1992.) ; koja su rezultirala rodenjem 6-7 milijuna djece diljem svijeta.

Godišnje se u svijetu obavi gotovo milijun IVF postupaka i rodi 250-300 tisuća djece.

2. KONTROLA CIKLUSA ZA MPO

Odabir metode i protokola stimulacije ovulacije (SO) temelji se na nalazima, pripremi, dobi i dotadašnjem liječenju svake žene, odnosno para posebno.

Individualizacija stimulacije proizlazi iz prepoznavanja i razumijevanja karakteristika pacijenata.

Jajne stanice za IVF se mogu dobiti iz prirodnog ciklusa ili stimuliranog ciklusa. Kada govorimo o prirodnom ciklusu za IVF moramo razlikovati čisti prirodni ciklus, u kojem nema nikakvih medikamentoznih dodataka i modificirani prirodni ciklus, u kojem se koriste antagonisti GnRH-a za prevenciju spontane ovulacije i hCG ili GnRH agonist za završno sazrijevanje oocite. Stimulirani ciklusi za IVF mogu biti blago stimulirani, u njima je cilj stvoriti 3–5 folikula, ali i smanjiti nuspojave i rizike konvencionalne ili standardne KOH.

Konvencionalna ili standardna KOH za IVF je složen,skup,dugotrajan, agresivan, za ženu ćesto neugodan postupak, te često nedostupan siromašnijoj populaciji pogotovo u zemljama gdje državno osiguranje financijski ne podržava postupak.

Cilj takvog postupka je proizvesti više kvalitetnih oocita i zametaka za prijenos u maternicu, te ostvariti što veći broj trudnoća u započetom ciklusu.

Komplikacije KOHsu sindrom ovarijske hiperstimulacije , ništa manje ozbiljan problem ne predstavljaju i povećana učestalost višeplodnih , izvanmaterničnih i heterotopičnih .

Unatoč tome više od 70% konvencionalnih postupaka IVF ne dovodi do trudnoće te oko 50% pacijentica nikada ne zanese, zbog poteškoća implantacije embrija uslijed promijenjene receptivnosti endometrija, ali i poremećenih hormonskih odnosa.

Stoga mnogi parovi odustaju od daljnjeg postupka.

Cilj liječenja potpomognutom oplodnjom je rađanje živog i zdravog djeteta što izražavamo stopom poroda po postupku odnosno “ take home baby rate „.

Zato danas stručne udruge preporučuju blaže protokole stimulacije ovulacije i manje zametaka prenesenih u maternicu.

Takav blagi pristup in vitro fertilizaciji je ugodniji za pacijentice, dopušta veći broj pokušaja KOH-a u istom vremenskom periodu, nosi manji rizik komplikacija, a podjednako je uspješan kao KOH, te čini da su protokoli blaže ovarijske stimulacije manje oštećuju receptivnost endometrija što povoljno utječe na implantaciju.

Odabir blažih protokola (mild-IVF) u jednom ciklusu ostvaruje nešto niži uspjeh od klasičnog IVF-a ali je zbirni uspjeh tijekom jedne godine liječenja isti.

Takav pristup značajno smanjuje trošak (5-10 puta), rizike,ali i psihološki stres pacijenata.

ISMAAR-international society of mild approach to assisted reproductionje predložila novu terminologiju postupaka IVF-a

- prirodni ciklus 1 oocita
- modificirani priorodni ciklus 1-2 oocite
- blagi stimulacijski protokol 4-6 oocita
- standardni ivf 8-10 oocita

Svi protokoli stimulacije ovulacije (SO) zahtijevaju kontrolu ciklusa koja sadržava bazalno određivanje E2, P4, serijsko mjerenje broja i veličine folikula ultrazvukom, te debljinu endometrija.

2.1. PRIRODNI I MODIFICIRANI PRIRODNI CIKLUSI

Prirodni ciklus za IVF se dijeli na čisti prirodni ciklus u kojem nema nikakvih medikamentoznih dodataka i modificirani prirodni ciklus, u kojem se koriste antagonisti GnRH-a za prevenciju spontane ovulacije i hCG ili GnRH agonist za završno sazrijevanje oocite kod promjera folikula više od 16mm, ovisno o visini E2 u serumu.

Modifikacija prirodnog ciklusa je proizašla zbog niske uspješnosti IVF-a iz prirodnog ciklusa temeljene na prijevremenom porastu endogenog LH ili prijevremene ovulacije.

Prirodni ciklus i modificirani prirodni ciklus su u novije vrijeme postali alternativni alat za klasičnu IVF metodu, posebno za pacijentice sa PCOS, ili sa visokim rizikom od sindroma hiperstimulacije jajnika, u kombinaciji sa ili bez slabe rezerve jajnika.

Osim kliničke indikacije, prirodni i modificirani ciklus se mogu smatrati kao socijalna i ekonomična alternativa klasičnoj IVF, zasnovana na financijskom trošku isključenjem lijekova.

Prosječna cijena postupka IVF-a u prirodnom ciklus je 20–23% cijene u stimuliranom ciklusu, a broj kliničkih trudnoća je 7,2%.

Prednosti prirodnog modificiranog ciklusa su manji broj posjeta liječniku,manji broj injekcija, manji broj komplikacija kao što su ovarijski hiperstimulacijski sindrom i višeplodne trudnoće.

Ekonomski je isplativiji od stimuliranog ciklusa i manje stresan za pacijenticu.

Indikacije za prirodni modificirani ciklus su pacijentice koje ne žele koristiti hormone ili kod kojih je primjenatakvih lijekova kontraindicirana, pacijentice sa niskim rezervama jajnika, ali i mlade pacijentice u prvim „ pokušajima “IVF-a.

3.2. STIMULIRANI CIKLUSI

Stimulacija ovulacije treba biti indicirana ,individualizirana i kontrolirana .Kako bi se zadovoljili navedeni uvjeti potrebna je adekvatna priprema i planiranje stimulacije ovulacije koja se sastoji od anamnestičkih podataka o dobi žene, ciklusu i prethodnom liječenju. Važan je fizikalni pregled,određivanje indeksa tjelesne mase ; hormonska obrade, te utvrđivanje rezerve jajnika ultrazvučno (broj antralnih folikula veličine 2-10 mm AFC antral follicular count) te pomoću antimüllerovog hormona (AMH)

.

Tablica 1. Očekivani odgovor jajnika na SO na temelju prethodnih nalaza, a izražen očekivanim brojem folikula – oocita (Modificirano prema :Klinički postupnici za medicinski potpomognutu oplodnju , Šimunić i suradnici, Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost 2012, 571)

Grupa pacijentica	FSH IU/L	NALAZI AMH pmol/L	NALAZI AFC 2-10mm	Očekivani odgovor jajnika na SO
1	3-9	8-20	10-20	normalan 8-12 oocita
2	10-13	4-7	5-8	slab-poor respons PR <4 oocite
3	≥14	< 4,0	< 4	vrlo slab – izostaje 1 ili 0 oocita
4	2-5 (LH>10)	> 25	≥ 20	prenaglašen-high respons /HR ≥20 oocita

Za stimulaciju ovulacije može se programirati ciklus. Prednosti takvog ciklusa su izbjegavanje rada vikendom. Predtretman najčešće uključuje primjenu oralne hormonske kontracepcije (OC) ili progesteron u prethodnim ciklusima.

Tijekom stimuliranogciklusa potrebno je nadzirati ultrazvučnim praćenjem razvoj i broj folikula kako bi se mogla prilagoditi doza lijekova koje će pacijentica primiti.

Fertilitetni lijekovi za SO započinju se davati najčešće 2. ili 3. dan menstruacijskog ciklusa na početku tzv FSH prozora.

Protokole stimulacije ovulacije dijelimo blago stimulirane ;u kojima je cilj stvoriti 4–6 oocita, ali i smanjiti nuspojave i rizike konvencionalnog ili standarnog KOH-a, i standardne, odnosno konvencionalne protokole stimulacije, kojima je cilj stvoriti 8-10 oocita.

Posljedice komplikacija konvencionalnog KOH-a uključujući porast majčinog mortaliteta su rezultirale današnjim preporukama koje se odnose na segmentaciju postupaka IVF-a na tri dijela; primjena optimalnih protokola stimulacije ovulacije, optimalna krioprezervacija oocita ili embrija i prijenos embrija u receptivno kvalitetan endometrij u prirodnom ciklusu.

3.2.1. LIJEKOVI ZA STIMULACIJU

3.2.1.1. KLOMIFEN CITRAT

Klomifen citrat je prvi preparat primijenjen za stimulaciju ovulacije za IVF, no ubrzo je u potpunosti zamijenjen učinkovitijim protokolima sa gonadotropinima.

Svjetska zdravstvena organizacija je podijelila žene u dvije skupine WHO grupa I koja se sastoji od žena s anovulacijom, te niskom razinom endogenih gonadotropina i malom produkcijom estrogena i WHO grupa II se sastoji od žena s anovulacijom ili oligoanovulacijom sa širokom lepezom menstruacijskih poremećaja, relativno normalne ili blago povišene razine gonadotropina, ali uz dobru sintezu estrogena.

Klomifen citrat je učinkovit kod grupe žena WHO II.

Klomifen citrat predstavlja najčešće korišteni antiestrogen za indukciju ovulacije. Uzrokuje 50% porast endogene razine FSH, te time stimulira rast folikula.

Oko 20–25% anovulatornih žena s normalnom razinom FSH su klomifen rezistentne, a to su najčešće pretile, inzulin rezistentne i hiperandrogene žene

Broj žena koje zanose primjenom klomifena iznosi 15–50% .

Klomifen zbog svojeg perifernog antiestrogenskog djelovanja ima loš utjecaj na cervikalni mukus koji može onemogućiti zanošene kao i tanki endometrij. Također se spominje povećana učestalost pobačaja nakon postizanja trudnoće klomifenom.

Indukcija ovulacije Klomifenom započinje se sa 50mg/d kroz 5 dana, od 2-3. do 6. ili 7. dana ciklusa.

Dozu klomifena može se dizati do 150 mg/d, eventualno do 250 mg/d, iza čega više nema kliničke koristi. Indukcija se može provoditi 3-6 ciklusa, tri ako je zbog antiestrogenog djelovanja (tanke sluznice maternice) trudnoća neizgledna, šest ukoliko žena ovulira.

3.2.1.2. INHIBITORI AROMATAZE

Aromataza je enzim koji sudjeluje u pretvorbi androgena u estrogene.

Inhibitori aromataze selektivno inhibiraju konverziju androgena u estrogene u granuloza stanicama folikula u razvoju, što ima za posljedicu porast intraovarijskih androgena i manjak estrogena ali bez perifernog antiestrogenog učinka, što bi u teoriji zbog debljeg endometrija moglo dovesti do više stope trudnoća.

Posljedica toga je pozitivan učinak na rani razvoj folikula što rezultira povećanim brojem preantralnih i malih antralnih folikula.

Inhibitore aromataze po kemijskoj strukturi dijelimo u dva tipa (tip I i tip II). Tip I su steroidni analozi androstendiona(letrozol i anastrozol) a tip II su nesteroidni inhibitori aromataze.

Kao prednosti letrozola se ističu sprječavanje razvoja hiperstimulacijskog sindroma kod visokorizičnih pacijentica u lutealnoj fazi, te smanjen broj ampula gonadotropina potrebnih za indukciju ovulacije.

Kao zaključak treba navesti da je potrebno pričekati rezultate kliničkih studija koje se sada provode prije definitivne odluke da li koristiti ili ne i u kojih pacijentica inhibitore aromataze.

3.2.1.3. GONADOTROPINI

Prvi gonadotropini su bili humani pituitarni gonadotropini dobiveni iz ekstrakta hipofize ali zbog potencijalnog rizika Jakob-Creutzfeldove bolesti njegova uptreba je bila kontraindicirana.

Razvojem tehnologije ubrzo su bili zamijenjeni gonadotropinima dobivenim iz urina žena u menopauzi, menotropinima.

Danas su nam na raspolaganju urinarni visoko pročišćeni i gonadotropini dobiveni rekombinantnom tehnologijom.

Tablica 2. WHO klasifikacija za primjenu gonadotropina u stimulaciji ovulacije (modificirano prema Gynaecol Perinatol 2012;21(3):100–105)

I. Amenoroične žene s potpunim nedostatkom funkcije hipotalamo-hipofizne osovine u kojih se ne može dokazati endogeno stvaranje estrogena, imaju nisku ili normalnu razinu FSH, normalne vrijednosti prolaktina, te nemaju dokazanu leziju u hipotalamičko-hipofiznoj regiji.
II. Pacijentice s disfunkcijom osovine hipotalamus-hipofiza, s različitim menstruacijskim poremećajima, uključujući i amenoreju, ali sa stvaranjem estrogena uz normalnu razinu FSH i prolaktina.

Danas se sve više zanemaruju zbog opasnosti od razvoja brojnih folikula, sindroma hiperstimulacije jajnika i višeplodnih trudnoća.

3.2.1.4. AGONISTI GnRH

GnRH je hormon koji ima središnju ulogu u osi hipotalamus-hipofiza-jajnici potičući oslobađanje hormona FSH i LH odgovornih za folikulogenezu i steroidogenezu.

Sintetski agonisti GnRH imaju veći afinitet za GnRH receptore što posljedično dovodi do snažnog početnog porasta sekrecije gonadotropina iz hipofize takozvani *flare up* učinak, ali i desenzibilizacije postreceptorskih puteva za prijenos signala GnRH.

Agonisti GnRH se primjenjuju u protokolima stimulacije ovulacije za KOH u MPO, zbog prevencije prijevremenog porasta endogenog LH.

Prijevremeni porast endogenog LH može oštetiti DNK u graniloza stanicama, te dovesti do promjena receptivnosti endometrija što smjanjuje uspješnost postupka IVF.

Obzirom na izostanak fiziološkog porasta endogenog LH u svrhu završnog sazrijevanja oocita i određivanja vremena aspiracije, u adekvatno vrijeme se daje hCG ili GnRH-agonist.

3.2.1.5. ANTAGONISTI GnRH

Usporedno s GnRH agonistima sintetizirani su i antagonisti koji vezivanjem na receptore na gonadotropnim stanicama hipofize kompetitivno blokiraju djelovanje endogenog GnRH na hipofizu.

Učinak im je isti kao kod agonista s naglaskom da je agonistima za supresiju lučenja gonadotropina potrebno 10–14 dana,antagonistima je zahvaljujući mehanizmu kompetitivne blokade , potrebno je samo 4–8 sati.

Primjena antagonista je pridonijela sve većoj uporabi blažih protokola za stimulaciju ovulacije za IVF, te se očekuje da će u budućnosti skratiti i pojeftiniti postupak i smanjiti učestalost ovarijskog hiperstimulacijskog sindroma i višeplodnih trudnoća.

4. PROTOKOLI KONTROLIRANE OVARIJSKE STIMULACIJE

4.1. PROTOKOLI BLAGE STIMULACIJE

U protokolima blage stimulacije koriste se peroralni lijekovi klomifen citrat (CC) i inhibitori aromataze (IA). Osim navedenih lijekova mogu se koristiti i gonadotropini u nižim dozama.

CC ili IA se upotrebljavaju sami ili uz dodatak nižih doza gonadotropina u metodama stimulacije ovulacije. Protokol ovarijske stimulacije CC-om i gonadotropinima smanjuje količinu utrošenih gonadotropina, a prisutni gonadotropini poništavaju negativni učinak CC-a na endometrij, što pridonosi većoj uspješnosti postupaka IVF-a.

GnRH antagonisti se primjenjuju radi prevencije prijevremenog porasta endogenog LH kada vodeći folikul dosegne promjer 13 do 14 mm. Dodatak antagonista GnRH protokolima s CC-om može povisiti uspješnost. Takav protokol prema nekim autorima rezultira jednakim brojem trudnoća kao uz konvencionalne ili standardne protokole.

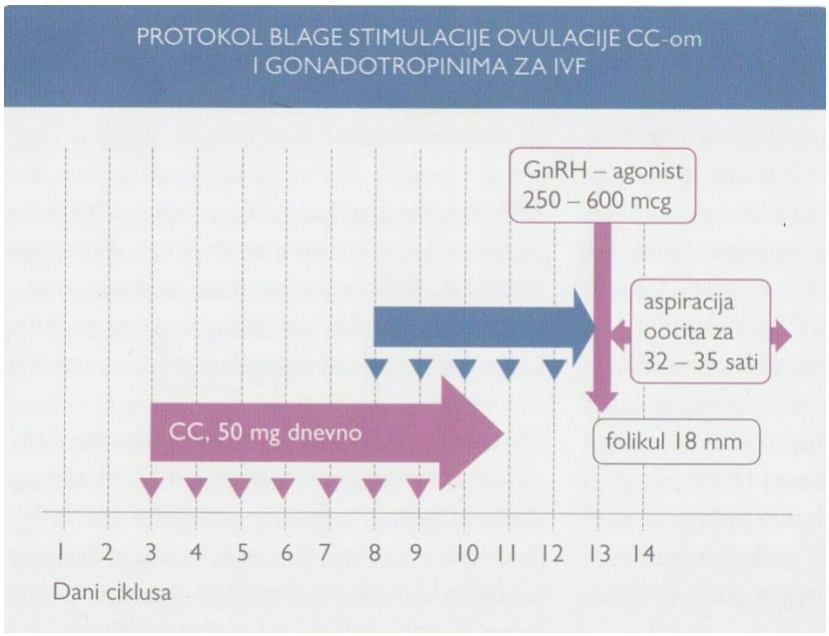
Za poticanje završnog sazrijevanja oocita daje se hCG pri veličini vodećih folikula od 17 mm. Za 34-36 sati aspiriraju se jajne stanice za postupak in vitro fertilizacije. U takvim protokolima se obično u pacijeentica s normalnim odgovorom uz SO dobiva 2-6 oocita.

Postoje tri protokola stimulacije ovulacije za IVF u kojima se primjenjuje CC.

Prvi protokol je sljedeći:

- CC od trećeg dana ciklusa u dozi od 100mg na dan i u trajanju 5 do 8 dana
- HCG se daje kada vodeći folikul dosegne veličinu zrelog folikula, oko 17 do 18 mm
- GnRH-antagonist se može dati za prevenciju prijevremenog porasta endogenog LH, kada vodeći folikul dosegne promjer od 13 do 14 mm.

Ovim protokolom je broj dobivenih oocita veći od prirodnog ciklusa, ali i manji od ciklusa u kojima se primjenjuju gonadotropini za stimulaciju ovulacije



Slika 1. Protokol blage stimulacije ovulacije CC-om i gonadotropinima za IVF

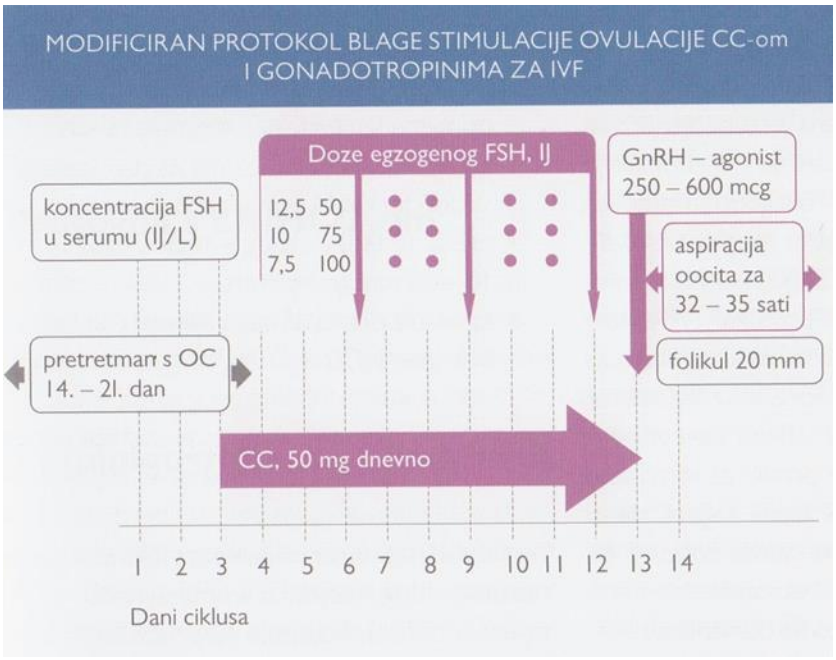
Izvor: Šimunić i suradnici, Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost 2012, B.Radaković, Stimulacija ovulacije 448-468

Drugi protokol gdje se CC kombinira sa gonadotropinima ;je sljedeći :

- CC od 3.do 7.dana ciklusa, u dozi od 100 mg na dan
- gonadotropini se primjenjuju od zadnjeg dana uzimanja CC-a ili dan poslije, u dozi od 150 i.j. dnevno,do dana davanja HCG-a.

Treći protokol minimalne stimulacije sa CC-om prema studiji Teramoto i Kato, kojem je cilj potaknuti razvoj 3 do 8 folikula jest sljedeći:

- CC od 3. dana ciklusa, u dozi 50 mg na dan, do dana prije primjene GnRH-agonista za završno sazrijevanje oocita
- FSH od 8. dana ciklusa, 150 i.j. svaki drugi dan, do dana primjene GnRH agonista za završno sazrijevanje oocita.
- agonist GnRH, u obliku nazalnog spreja, u dozi od 250-600 mikrograma,kada dominantni foliul dosegne promijer od 18 mm



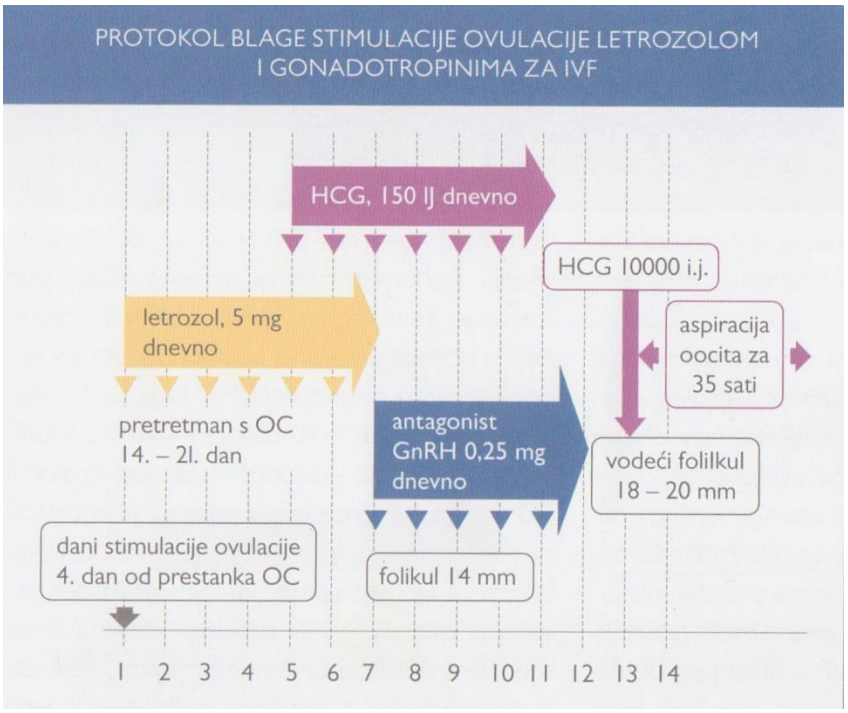
Slika 2. Modificirani protokol blage stimulacije ovulacije CC-om i gonadotropinima ua IVF

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

U protokolima sa IA se najboljim pokazao inhibitor aromataze letrozol. Letrozol omogućuje normalan razvoj endometrija povisujući odgovor na estrogene. To rezultira bržom proliferacijom epitela i strome endometrija, boljim protocima u endometriju ali i u uterusu u cijelosti što rezultira većom uspješnosti postupaka IVF-a.

Protokol s letrozolom koji se danas najviše primjenjuje jest sljedeći:

- OC u prethodnom ciklusu
- letrozol 5 mg na dan od 4.dana poslije prekida uzimanja OC-a
- hMG 150 i.j.na dan od zadnjeg dana primjene letrozola
- antagonist GnRH 0.25 mg na dan, kada je vodeći folikul 14 mm u promjeru
- HCG 10 000 i.j. kada je vodeći folikul 18 do 20 mm u promjeru



Slika 3. Protokol blage stimulacije ovulacije letrozolom i gonadotropinima za IVF

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

4.2. KONVENCIONALNI PROTOKOLI STIMULACIJE OVULACIJE

Konvencionalnu stimulaciju ovulacije dijelimo na protokole sa:

- Agonistima GnRH koje dijelimo na dugi, kratki i ultrakratki protokol.
- Antagonistima GnRH koje djelimo na fiksni, fleksibilni, depo i dvokratni protokol.

4.2.1. PROTOKOLI S AGONISTIMA GnRH I GONADOTROPINIMA

Učinak prijevremenog porasta endogenog LH može smanjiti uspješnost postupka IVF. Primjena GnRH -agonista zbog sprječavanja prijevremenog porasta LH daje značajno veće šanse za uspjeh IVF.

Stoga su protokoli SO s GnRH-agonistima, posebno tzv. dugi protokol dosada najviše korišteni u postupcima IVF.

Agonisti se mogu primjeniti u dnevnim dozama ,supkutano u injekcijama ili kao sprej intranazalnim putem. Osim navedenih mogu se primjeniti i depo-preparati koji djeluju oko 28. dana. Najčešće primjenjivani agonisti u protokolima stimulacije su leuprolid acetat u obliku supkutanih injekcija, buserelin acetat također u obliku supkutanih injekcija ili intranazalnog spreja te triptorelin u obliku supkutanih injekcija.

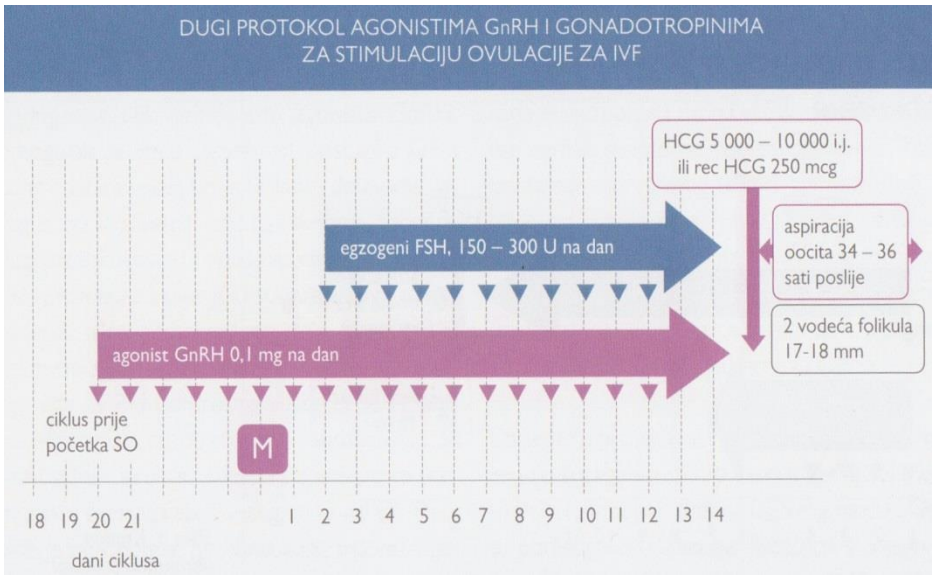
Primjenjuju se u dugim, kratkim i ultrakratkim protokolima za stimulaciju ovulacije za IVF.

U ciklusu prije početka stimulacije ovulacije dugim protokolom daju se OC za kontrolu početka menstruacije. Agonist GnRH se tada daje od sredine luteinske faze (20.-21.dan prethodnog cikluss); tjedan dana prije prekida davanja OC,0.1 mg/dan.

Egzogeni FSH se daje kada je razina E2 u serumu niža od 40 pg/litri i UZV-om dokazano da nema folikula većih od 10 mm.

Početne doze gonadotropina su individualne za svaku pacijenticu i kreću se između 150-300 i.j.na dan.

HCG se daje kada endometrij bude 8-9 mm, tri folikula 17-18 mm u dozi 5000-10000 i.j. Aspracija oocita slijedi nakon 34-36 sati.



Slika 4. Dugi protokol agonistima GnRH i gonadotropinima za stimulaciju ovulacije za IVF

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

U kratkom protokolu primjena agonista GnRH počinje od 1. dana ciklusa i nastavlja se zajedno s gonadotropinima do zrelosti folikula, odnosno do dana primjene HCG-a.

Taj se protokol naziva i „flare up protocol“ jer se rabi „flare“ poticaj za oslobađanje hipofiznog FSH i LH u sredini folikularne faze.

Moguće poteškoće s tim protokolom povezane su s produženom funkcijom žutog tijela prethodnog ciklusa i krvarenjem. To se može izbjeći primjenom pilula ili estrogena u pripremi za IVF.

Postoji i modificirani kratki protokol u kojem se nakon 3-4 dana smanjuju doze agonista za 50% ili dolazi do obustave davanja agonista.

Protokol u kojem prestaje primjena agonista nakon 3-4 dana naziva se ultrakratkim protokolom. Takvi protokoli se preporučuju ženama s niskim rezervama jajnika, starijim ženama i onima sa prethodno slabim odgovorom na stimulaciju ovulacije.

4.2.2. PROTOKOLI S ANTAGONISTIMA GnRH

Uvođenjem antagonista GnRH u kliničku praksu ponuđena je još jedna mogućnost prevencije prijevremenog porasta endogenog LH,osim primjene agonista GnRH, u protokolima stimulacije ovulacije za IVF.

Antagonisti imaju nekoliko prednosti u odnosu na agoniste. Primjena antagonista započinje 5. ili 6. dan stimulacije ovulacije gonadotropinima , kada je već porasla razina estradiola te pacijentice nemaju simptome hipoestrogenemije.

Bolji odgovor ovarija na stimulaciju gonadotropinima je rezultat izostanka supresivnog učinka agonista. Za razliku od potrošnje većeg broja ampula gonadotropina i duže primjene agonista GnRH, ukupne doze potrošenih ampula gonadotropina su niže i stimulacija ovulacije kraće traje. Ostale prednosti uključuju smanjen rizik od razvoja sindroma hiperstimulacije jajnika, izostaje razvoj folikulinskih cista i flare-up učinak agonista

Primjena antagonista GnRH za prevenciju prijevremenog porasta endogenog LH, tijekom stimulacije ovulacije za IVFje omogućila davanje agonista GnRH umjesto hCG-a za završno sazrijevanje oocite.

Razlika kod primjene agonista GnRH je u trajanju LH vrška koji se razviju u dvije umjesto tri faze i traje 24-36 sati umjesto 48 sati.

Takav LH vršak rezultira smanjenim oslobađanjem gonadotropina iz hipofize sa posljedičnom nedostatnom funkcijom žutog tijela.

Unatoč tome ovakav ciklus je puno bliži prirodnom ciklusu nego kada se primjenjuje hCG.

Posebnu korist od primjene antagonista tijekom postupka stimulacije ovulacije za IVF imaju pacijentice s PCOS-om, pacijentice u kojih postoji rizik od OHSS-a i pacijentice sa lošim odgovorom na prethodnu stimulaciju ili sa slabim odgovorom jajnika.

Najčešće upotrebljavani antagonisti GnRH su cetrorelix i ganirelix.

Protokoli antagonistima uključuju :

- fiksni single dose
- fiksni multiple doses

- protokol „ od prvog dana stimulacije „
- fleksibilni multiple doses

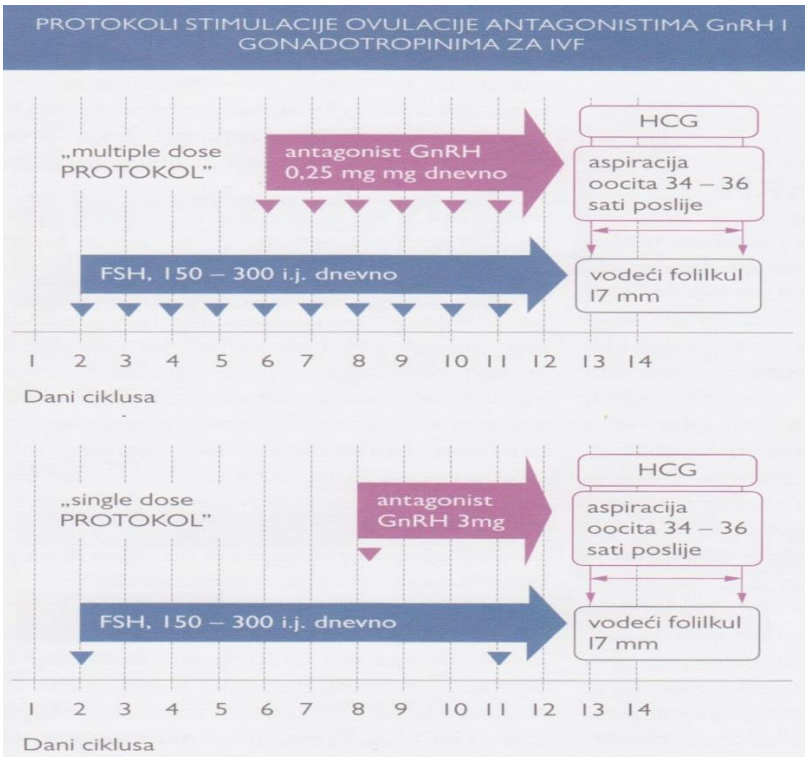
Fiksni multiple doses protokol započinje primjenom antagonista 6.dana stimulacije ovulacije gonadotropinima u dozi od 0.25 mg i traje do primjene hCG-a.

Za razliku od prethodnog u fiksnom single dose protokolu jedna injekcija antagonista se daje 8.dan stimulacije ovulacije gonadotropinima u dozi od 3 mg.

Prednost single dose protokola je primjena samo jedne injekcije.

Potreba za smanjenjem broja injekcija antagonista i trajanja stimulacije ovulacije dovodi do razvoja fleksibilnog multiple doses protokola.

U fleksibilnom multiple doses protokolu antagonist se primjenjuje kada vodeći folikul dosegne veličinu od 13 do 14 mm u promjeru



Slika 5. Protokoli stimulacije ovulacije antagonistima GnRH i gonadotropinima za IVF

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

4.2.3. PROTOKOLI STIMULACIJE OVULACIJE ZA POSEBNE PACIJENTICE

Posebne skupine pacijentica se odnose na pacijentice sa endometriozom, PCOS-om i one sa slabim odgovorom na stimulaciju ovulacije ili znatno smanjenim rezervama jajnika.

Za pacijentice sa endometriozom se preporuča, prije ulaska u postupak IVF-a, primjena agonista GnRH-a u trajanju od 3-6 mjeseci, čime se postiže poboljšana receptivnost endometrija, veća šansa za implantaciju ploda i mnogo veći broj trudnoća.

Preporučeni protokol za takve pacijentice je dugi protokol s agonistima i antagonistima uz urinarne ili rekombinantne gonadotropine, premda je prvi izbor dugi protokol s agonistima GnRH-a.

Pristup pacijenticama sa slabim odgovorom na stimulaciju ovulacije („poor responders“) ujedno i najjednostavniji je 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.

Dugi protokoli s agonistima GnRH su neprikladan izbor za ovu skupinu pacijentica, jer standardne doze agonista rezultiraju povišenim dozama androgena,LH i progesterona u folikularnoj fazi, prije ovulacije. Posljedice toga su smanjena kvaliteta oocite i receptivnost endometrija. Modifikacijom dugog protokola s agonistima GnRH-a primjenom OC u ciklusu prije i smanjenjem doze agonista na „ mikrodoze“ postiže se željeni učinak za pacijentice sa slabim odgovorom na SO.

U takvih pacijentica prirodni ciklus ili modificirani prirodni ciklus za IVF isto tako može biti dobar izbor, zbog toga što je jednostavniji, jeftiniji i može se češće ponavljati u kratkim vremenskim razmacima.

Novije studije su pokazale da primjena hormona rasta (GH) kod ovih pacijentica u dozama 12 do 24 i.j. od prvpg dana davanja gonadotropina do dana primjene hCG-a može znatno povećati uspješnost IVF-a i povećati broj trudnoća i sukladno tome broj živorođene djece. Primjena se temelji na spoznaji važne uloge GH u steroidogenezi i folikulogenezi.

Stimulacija ovulacije u žena sa PCOS-om, koje liječe neplodnost metodom IVF-a, nosi rizik od OHSS-a, stoga treba primjeniti niže doze gonadotropina.

Protokoli s antagonistima GnRH-a imaju manji rizik za OHSS od onih s agonistima, a postoji i mogućnost primjene agonista GnRH-a umjesto hCG-a za završno sazrijevanje oocita i aspriraciju, što dodatno smanjuje mogućnost razvoja OHSS-a.

5. ZAKLJUČAK

Neplodnost i bračna neplodnost definira se nemogućnošću ostvarenja trudnoće uz redovne spolne odnose bez zaštite tijekom 12 mjeseci.

In vitro fertilizacija je danas najčešća metoda medicinski potpomognute oplodnje.

Tijekom gotovo 30 godina SO je primjenjivana radi dobivanja što većeg broja oocita u jednom ciklusu da bi se prevladala nesavršenost laboratorijskog dijela postupka IVF, omogućila selekcija kvalitetnih embrija za prijenos u maternicu i postigao što veći broj trudnoća. Danas se smatra da je uspjeh postupka IVF rođenje zdravog, terminskog djeteta, a ne broj dobivenih oocita, uspješnost fertilizacije ili broj trudnoća po ciklusu.

Danas je naglasak je na potpunoj individualizaciji stimulacije ovulacije u žena.

Princip liječenja je pokušati što prirodnijim, manje kompliciranim pristupom sa nižim dozama lijekova za stimulaciju ovulacije što je rezultiralo manjim rizikom od komplikacija i nuspojava.

Liječenje se može provoditi u prirodnom i stimuliranom ciklusu.

U prirodnom ciklus može biti čist ,bez primjene lijekova ili modificiran s primjenom antagonista GnRH-a za prevenciju prijevremene ovulacije, dok se u stimuliranom ciklusu koriste lijekovi za stimulaciju ovulacije.

Protokole KOH-a, koji se koriste za stimulirane cikluse IVF možemo podijeliti na blage i standardne ili konvencionalne. Nedostatak blagih protokola je manji broj oocita, međutim pokazalo se da broj kvalitetnih oocita nije ništa manji nego kod standardnih postupaka, stoga je i sama uspješnost u standardnim i blagim protokolima podjednaka.

Pad ukupne plodnosti u Europskim zemljama, kao i u Hrvatskoj, ima sve značajniji negativan učinak na demografsku strukturu stanovništva Europe. Starenjem stanovništva u okviru demografske tranzicije stvara se i loša ekonomska perspektiva; zbog čega je nužna suradnja političara i stručnjaka u upravljanju demografskim promjenama. Stoga je u Europi zauzet stav da MPO može imati značajan pozitivan učinak na demografske i ekonomske čimbenike i da ih stoga treba ugraditi u populacijsku politiku zemalja Europe

6. ZAHVALE

Zahvaljujem svojim roditeljima koji su me usmjerili da postanem osoba kakva sam danas, te na velikoj pomoći , strpljenju i podršci tijekom cijelog školovanja.

Posebno zahvaljujem svojoj pokojnoj baki koja je uvijek vjerovala u mene.

Također se zahvaljujem svojoj sestri zbog koje se rodila velika ljubav i interes za ginekologiju i porodništvo.

Zahvaljujem svojem dečku i prijateljima na neizmjernoj podršci, razumijevanju i poticaju tijekom svih ovih godina.

Za kraj veliko hvala mome mentoru, prof. dr. sc. Branku Radakoviću na pruženoj prilici i vodstvu tijekom izrade ovog diplomskog rada u KBC Zagreb, Klinika za ženske bolesti i porode.

7. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime i prezime : Lanatina Mihaljinec

Adresa : Korčulanska 6, 10 000 Zagreb

Kontakt : lmihaljinec@outlook.com ; mob : 0989149801

Datum i mjesto rođenja : 14.06.1988., Zagreb, Hrvatska

Državljanstvo : hrvatsko

OBRAZOVANJE

1. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
   2007-2015
2. II. Opća gimnazija u Zagrebu
   2003.-2007.
3. Škola stranih jezika Suvag
   2003.-2006.
4. Osnovna glazbena škola Zlatko Baloković
   1996.-2001.

POSEBNA ZNANJA I VJEŠTINE

Znanje svjetskih jezika : engleski (aktivno) i njemački (pasivno)
Poznavanje rada na računalu : Word, Power Point, Exel

8. POPIS LITERATURE

1. Šimunić V. Ginekologija.U: Ciglar S, Suchanek E, ur.Zagreb : Naklada Ljevak 2001
2. Šimunić V. i suradnici Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost ; 2012
3. Roy Homburg Ovulation induction and controlled ovarian stimulation
4. Marina Šprem Goldštajn, Dinka Pavičić Baldani, Tomislav Čanić Indukcija ovulacije danas- indikacije, lijekovi, protokoli ; 2012 ;Gynaecol Perinatol 2012;21(3):100–105
5. Branko Radaković, Marko Kisić :Kontrolirana ovarijska stimulacija za in vitro fertilzaciju ; 2011; Gynaecol Perinatol 2011;20(3):125–133
6. Renato Bauman Obrada i terapija neplodnosti ;2009 ;medicina 2009, Vol. 45, No. 4, p. 300-312300
7. Macklon NS1, Stouffer RL, Giudice LC, Fauser BC; The science behind 25 years of ovarian stimulation for in vitro fertilization ;Endocr Rev. 2006 Apr;27(2):170-207. Epub 2006 Jan 24.
8. Heijen 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
9. 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
10. Hamdine O, Broekmans FJ,Fauser BC. Ovarian Stimulation for IVF: Mild Approaches.Method Mol Biol. 2014; 1154:305-28
11. George K, Kamath MS, Nair R,Tharyan P. Ovulation triggers in anovulatory women undergoing ovulation induction. Hum Reprod. 2014 Mar;29(3):518-24
12. 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
13. 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 Tehniques Cycles. Int J Fertil Stertil.2013 Jan;6(4):266-71

14. Badway 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;12(3):124-30