

Očuvanje vlastite plodnosti

Velimir Šimunić

Igor Maričić, Danko Dobec, Igor Matić

Današnji svjetonazori bitno su promijenili poimanje plodnosti, neplodnosti i reprodukcije. Odgađanje rađanja prvog djeteta na tridesete godine stvorilo je dodatni rizik umanjene plodnosti. Naime u žene već nakon 32. godine, a u muškarca poslije 42., fiziološki opada plodnost. Česte se zaboravlja da se žena rađa s konačnim brojem jajnih stanica, koje se od tada samo troše i ne mogu se obnavljati. Prvih 220 menstruacijskih ciklusa probirom ostvaruje zdravu, kompetentnu jajnu stanicu (oocitu) koja se ovulacijom nudi oplodnji. Starenjem se umanjuje rezerva jajnika, nakon 35. sve brže, te je probir zdrave oocite sve teži. U četrdesetima ženi je preostalo tek deset tisuća oocita, a od njih je 80% nekompetentno, aneuploidno. Sve se teže u bilo koji okolnostima postiže trudnoće, a raste učestalost spontanih pobačaja i kromosomskih abnormalnosti ploda. Starenjem opada i plodnost sjemena, te par stariji od 42 godine pet puta teže postiže normalnu trudnoću.

U žena četvrte dekade značajne su češće bolesti (2 do 3 puta) koje oštećuju reproduksijske organe i dovode do definitivne neplodnosti.

Bolest	Učestalost s	
	35 g	42 g
Endometrioza	10 %	16 %
Miomi	15 %	30 %
Adenomioza	8 %	20 %
Anovulacije	12 %	30 %
Nereceptivni endometrij	10 %	30 %
Niska rezerva jajnika	15 %	40 %

Plodnost se bitno umanjuje svakom operacijom u zdjelici, posebno zahvatima na jajnicima. Nažalost sve su češće zloćudne bolesti u mladih – limfomi, rak dojke, rak testisa i drugo. Danas su te bolesti većinom izlječive, te se uvijek mora pravodobno razmišljati i o budućoj reprodukciji. To su zadaće onkofertilitetnih postupaka.

Također su brojne socijalne zapreke stvaranju braka, obitelji i djece. Pridružuju im se socioekonomski razlozi koji sile na odgađanje majčinstva.

Sve navedeno razlozi su za principa očuvanja plodnosti u medicinski pomognutoj oplodnji – MPO i IVF-u (izvantjelesna oplodnja). To su posebni oblici stimulacije ovulacije, prevencija hiperstimulacije, vitifikacija oocita i freeze all tehnologija. One su već čvrsto prihvaćene na zapadu, ali brzo ulaze i u našu praksu. Razlikujemo dvije vrste očuvanja vlastite plodnosti:

- **medicinske indikacije**
- **elektivne, socijalne indikacije**

A) Medicinski razlozi za očuvanje plodnosti

1. Onkofertilitetni postupci

Rak mladih osoba je u visokom postotku izlječiv. To je razlog da se prije kirurškog, radijacijskog i citotoksičnog liječenja (kemoterapije) stvori višedisciplinski plan za najbolje očuvanje plodnosti. Već sama zloćudna bolest umanjuje rezervu jajnika, a dodatno ju inhibira liječenje. Nakon liječenja visoki je rizik da gonadotoksičnost terapije rezultira potpunom neplodnošću. Među oboljelima od zloćudnih bolesti značajan je broj mladih, u reprodukcijskoj dobi, odnosno onih koji nisu započeli ili onih koji nisu dovršili reprodukciju. Računa se da je to gotovo 1000 slučajeva godišnje, od kojih su mnogi zanemareni. Očuvanje plodnosti rješava se konzilijem više specijalista, ali uvijek prije terapije raka.

U muškarca je neophodno pohraniti 3-4 uzorka sjemena, uz istovremenu ocjenu spermograma. Sjeme se raspoređuje u više slamčica za kriopohranu. Nakon izliječenja sjeme se sukcesivno koristi za inseminaciju ili IVF/ICSI, ovisno o njegovoj plodnosti. Liječenje ovisi i o nalazima žene.

U ženesu postupci onkofertiliteta složeniji. Postupci ovise o vrsti zloćudne bolesti, dobi pacijentice, ovarijskoj rezervi, ovisnosti raka o hormonima, planiranoj terapiji, primjeni zračenja i drugo. Vrsta postupka ovisna je o postojanju partnera. Današnji je konsenzus da od dijagnoze do početne terapije raka uvijek ima dovoljno vremena za barem jedan pokušaj liječenja, odnosno očuvanja odgođene plodnosti. Kako je za postizanje buduće trudnoće važno ostvariti što više jajnih stanica visoke kvalitete ili kompetentnih zametaka, neizbježna je primjena **stimulacije ovulacije**. Optimalnim se smatra kriopohraniti (zamrznuti)

- 7 do 10 oocita
- 4 do 5 kvalitetnih zametaka.

Kada postoji stabilna veza bolje je obaviti cjelokupni IVF/ICSI postupak s oplodnjom, jer je zamrzavanje i odmrzavanje (kasnije) zametaka još uvijek za 5 do 10% uspješnije od zamrzavanja oocita. Postupak se uvijek završava sa „freeze all“ (sve se zamrzne) strategijom, znači da se embrio transfer (ET) obavezno odgađa na ozdravljenje.

Prije postupka procijene se važni prediktori uspjeha: dob žene, opće zdravlje, rezerva ovarija (ciklus, biljezi rezerve jajnika-AFC-antral follicular count, AMH-antimullerov hormon), spermogram.

Primarni postupci u očuvanju plodnosti jesu

- **stimulacija ovulacije**- odabir protokola prema gore navedenim pretragama i poželjnoj maksimalnoj razini estradiola (kod tumora ovisnih o steroidima)
- **aspiracija jajnih stanica**- prepoznavanje kvalitete, priprema, zamrzavanje ili oplodnja
- **praćenje embriogeneze** i zamrzavanje blastocista

Adjuvantni postupci

- **kriopohrana tkiva jajnika**- za kasniju repoziciju

Postoji ponekad mogućnost transporta metastaza

- **transpozicija jajnika**- izbjegavanje regije planiranog zračenja
- **inhibicija gonadotoksičnosti**- kemoterapije, primjenom agonista GnRH. Za uspješnost ove adjuvantne terapije nema konsenzusa.

Sekundarni postupci se obavljaju nakon izliječenja ili kada je rizik recidiva bolesti vrlo nizak. Takve odluke donose pacijenti i liječnici zajedno. Ozdravljenje i nerizičan opći zdravstveni status preduvjeti su za trudnoću bez komplikacija. Mogućnosti jesu:

- odmrzavanje oocita i ICSI, ET

- odmrzavanje embrija i ET (FET- freeze embriotransfer).

Preživljavanje vitifikacije (brzog zamrzavanja) je visoko, više od 90%. Kvaliteta kriopohranjenih oocita odnosno zametaka preduvijeti su uspjeha. Zamrzavanje samo, ne povisuje aneuploidije i kongenitalne abnormalnosti.

Zamrzavanje oocita nije eksperimentalna metoda

2. Endometrioza

Endometrioza je dobroćudna bolest s agresivnim osobinama, napreduje i recidivira. Oštećuje rezervu jajnika i receptivitet endometrija, umanjuje plodnost.

Često započinje tiho ili samo izaziva dismenoreje, već prije 20. godine života. Pojavnost endometrioze sve je veća i u mladih žena. Uznapredovala bolest i endometriomi jajnika (endometriotičke ciste) sve jače umanjuju rezervu jajnika. Nakon operacije endometrioma biljezi rezerve jajnika niži su za 30%. Ponovne operacije pogubne su za plodnost, jer za 80% umanjuju vjerojatnost trudnoće čak i uz liječenje IVF-om.

Od dijagnoze **uznapredovale endometrioze**, jednostranog ili obostranog endometrioma > 4cm, ili prve operacije, plodnost i rezerva jajnika dalje opadaju. Smatra se da je preostalo manje od 5 godina za postizanje trudnoće. Posljedice prve operacije endometrioma jesu:

- smanjen odgovor na stimulaciju ovulacije za 50%
- mogućnost prijevremene menopauze ili uništene ovarijske rezerve – 15%
- obnova bolesti – recidiv
 - za 2 godine 20%
 - za 5 godina 40-50%

bolest brže napreduje i recidivira u mladih žena

- kod obostranih endometrioma
 - IVF uspjeh za 60-70% niži.

To su razlozi da se kod endometrioze primarno preporučuju (ako nema dodatnih indikacija za operaciju):

- postići trudnoća
- IVF liječenje i uspjeh – uz partnera
- očuvanje vlastite plodnosti zamrzavanjem oocita – (self donation) – kada nema partnera.

Samo se za ozbiljne smetnje uz endometriome veće od 4 cm preporučuje primarna operacija.

U svim postupcima očuvanja plodnosti (self donation)

→poželjno je zamrznuti 7 do 10 oocita

3. Miomi maternice

Miomi su dobroćudni tumori miometrija koji se pojavljuju nakon 30. godine života, ponekad i ranije. Najčešći su poslije 40., s pojavnošću od 50-70%. Dijagnosticiraju se u 10 do 20% neplodnih žena. Miomi mogu biti različite veličine i lokacije, često su višestruki. Samo submukozni i intramuralni miomi koji kompromitiraju kavum uteri (šupljinu-endometrij) izravni su razlozi za neplodnost. Miomi su čest razlog za obilne menstruacije i nenormalna krvarenja iz maternice, a najčešći razlog za ginekološke operacije. Miomi rastu 8% svog volumena godišnje. Miomi su češći u žena:

- koje nisu rađale
- koje su imale ranu menarhu
- koje odgađaju rađanje na tridesete.

Svaka operacija mioma, posebno multiplih može diskreditirati funkciju maternice i krvotok jajnika. U takvim okolnostima dodatni rizik za rezervu jajnika je i neophodno vrijeme oporavka od operacije (6-12 mj). U žena niže ovarijske rezerve i rizične dobi, prije planirane (neophodne) operacije mioma, mudro je:

Pohraniti 7 do 10 oocita ili 4 do 5 embrija

4. Planirane operacije u zdjelici, ponajprije na jajnicima također

mogu bitno umanjiti rezervu jajnika i plodnost žena. Te okolnosti, iskustvo i pretrage mogu dovesti do indikacije za prethodnu kriopohranu oocita ili zametaka

5. Bolesti – sistemske, kronične, imune i dr. u kojih se planira

dugotrajno liječenje koje neminovno mogu:

- odgoditi rađanje na rizično razdoblje
- negativno utjecati na plodnost (bolest ili liječenje).

To može indicirati fertilitetne postupke za očuvanje plodnosti.

6. Utvrđen brzi pad plodnosti

Zbog brojnih poznatih ili nepoznatih razloga može doći do brzog opadanja plodnosti i rizika bliske potpune neplodnosti. Temeljem današnjih spoznaja, iskustva i kontroliranja biobiljega plodnosti, takvi rizični pacijenti se mogu identificirati. Već je spomenuto da je moguće predvidjeti trajanje preostale rezerve gameta. Takvi rizični pacijenti jesu:

- muškarci s brzim padom plodnosti sjemena, ili primarno težak muški infertilitet
- život u za plodnost rizičnim- okolinskim i drugim epigenetski nepovoljnim uvjetima
- poznata i nepoznata stanja i bolesti koje umanjuju plodnost.

Postupci za očuvanje plodnosti u toj populaciji jesu:

- pohrana više uzoraka sjemena
- pohrana bioptičkog materijala testisa nakon TESE
- pohrana oocita ili zametaka nakon IVF/ICSI postupka (ovisno o postojanju partnera).

B) Elektivni razlozi za očuvanje plodnosti

(socijalno zamrzavanje, self donation)

Struka smatra da je ova indikacija za očuvanje vlastite plodnosti
djelomično i medicinska indikacija

Kada žena utvrdi da iz objektivnih ili subjektivnih razloga ne može računati na rađanje u optimalnom razdoblju za reprodukciju, stvara se indikacija za elektivno očuvanje vlastite plodnosti. Razlozi mogu biti:

- socioekonomski
- svijetonazor
- razvod, neimanje partnera
- rizična dob
- niska – opadajuća rezerva jajnika
- kombinacije – s medicinskim razlogom.

U ovakvom razmišljanju presudno je da žene prihvate činjenicu da plodnost opada nakon 32. godine života. Tada su svjesne da odgađanje rađanja i potpuna pasivnost mogu biti rizični. To pokazuju i biljezi rezerve jajnika koji nakon 32. padaju za 10% godišnje. Vrlo je korisno utvrditi vlastitu plodnost određivanjem biljega pričuve jajnika. Za to vrijede slijedeći nalazi:

Normalno

- antral follicular count AFC – 12 do 20
- antimüllerov hormon AMH – 10 do 20 pmol/l

Nisko – slaba rezerva jajnika

- AFC < 8
- AMH \leq 7 pmol/l
- FSH (bazalno) 10-12 IU/L
- Estradiol (bazalno) \geq 70 pg/ml
- Inhibin B < 40 pg/ml
- volumen jajnika (UZV) < 3 ml
- promjer \leq 2 cm

Nalazi se ponavljaju svake godine. Bazalno znači u početku, 2. ili 3. dan menstrualnog ciklusa.

Na rizik **prijevremene insuficijencije jajnika (POI)** ukazuju niski biljezi, ili godišnji pad AFC za 2, a AMH za 1-2 pmol/L. Klinički je značajno za prognozu bliske POI, skraćenje ciklusa na 20-22 dana i sve oskudnije menstruacije. Kada su AMH niži od 2 pmol/L, AFC < 3, a FSH 12-15 IU/L tada se POI može očekivati za 3 do 5 godina. Druga još važnija činjenica je da nakon 35. godine **opada kvaliteta** jajnih stanica. Više od 50% ih je kromosomski abnormalno (aneuploidno). Znači starenjem opada rezerva oocita i njihova kompetentnost.

Temeljem tih spoznaja u zapadnom svijetu je socijalno smrzavanje jajnih stanica postala rutinska tehnologija i IVF postupak. Krioprezervacija, vitrifikacija 8 do 10 oocita u razdoblju plodnosti (30-35 godina) daje visoku vjerojatnost za kasniju trudnoću, koju smo ovim postupcima mirno odgodili.

Primarni i sekundarni (ICSI) postupak s oocitama danas je jednako uspješan kao i svježi IVF/ICSI. Zato svaki kompetentan ginekolog valja prihvatiti stvarnost i predložiti očuvanje plodnosti onima, koje nemaju mogućnost pravodobne reprodukcije.

Prema Zakonu o medicinski pomognutoj oplodnji u RH, članak 34.

– opisani postupci su dopušteni