

KLINIČKE SMJERNICE za medicinski pomognutu oplodnju

Velimir Šimunić

**Klinika za ženske bolesti i porode, KBC-a Zagreb
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu**

Sažetak: Medicinski pomognuta oplodnja (MPO) su intrauterina inseminacija (IUI), izvantjelesna oplodnja (IVF – in vitro fertilizacija) i intracitoplazmatska injekcija spermija. Njima se liječi 70 do 80% uzroka neplodnosti, ali one se primjenjuju tek kada svi ostali oblici liječenja ostanu bez uspjeha. MPO mogu biti homologne i heterologne. Vrlo je široki raspon uspješnosti MPO, a postizanje kliničke trudnoće i porođaja jednog zdravog djeteta, bez rizika za majku i dijete, temeljni su ciljevi takvog liječenja. Glavni čimbenici neuspjeha su dob žene i muškarca, te niz mogućih epigenetskih štetnih učinaka na plodnost. To su debljina, pušenje, alkohol i okolinski toksini. Za uspjeh MPO od presudne su važnosti kompetentne, euploidne gamete, koje su osobina mladih ljudi. Uspjeh MPO umanjuju i abnormalnosti maternice (polip, septum,, miom), areceptivan endometrij i endometrioza. Važno je stoga pravilnom obradom neplodnog para utvrditi sve bolesti i poremećaje koji umanjuju plodnost. Temelj plodnosti žena je folikularna pričuva jajnika, koja se utvrđuje biomarkerima – bazalna razina hormona (FSH, AMH) i ukupnim brojem malih antralnih folikula (AFC – antral follicular count). Uspjeh IUI se temelji na monofolikulogenezi, a uspjeh IVF/ICSI na oplodnji više jajnih stanica. Višekratno je utvrđeno da je optimalan preduvjet uspjeha u IVF-u raspolagati u jednom postupku s 6 do 10 oocita. Zato je danas važno individualizirati stimulaciju ovulacije fertilitetnim lijekovima, koristiti blaže protokole i izbjegavati hiperstimulaciju jajnika. Neurorizičnost IVF djece povezanu sa prijevremenim porođajem višeplođnih trudnoća, možemo izbjeći sa selekcijom kvalitetnih zametaka (blastocista, PGS) i prijenosom (ET) u maternicu 1 ili najviše 2 zametka. Dostupnost i visokokvalitetan IVF program mogu ostvariti značajan doprinos natalitetu od 4 do 6%.

Ključne riječi: medicinski pomognuta oplodnja, IVF, ICSI, stimulacija ovulacije, neplodnost

Summary: Assisted reproductive technology (ART) include: intrauterine insemination (IUI), in vitro fertilization (IVF - in vitro fertilization) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI). They are treatment options for 70 to 80% causes of infertility, however, they are used only when all other forms of treatment remain without success. ART can be homologous and heterologous. The success of ART depends of many factors, but the achieving clinical pregnancy and birth of a healthy child, without performing risks to the mother and child, are the fundamental objectives of such treatment. The main factors that influence the success of ART

include: age of infertile couple, and a number of possible adverse epigenetic effects that influence fertility. These factors include obesity, smoking, alcohol, and environmental toxins. The most important factor that influences the success of ART is existence of vital, competent, euploide gametes that are characteristics of young people. The success of ART can be reduced by uterine abnormalities (polyps, septum, myoma), unreceptive endometrium and endometriosis. Therefore, it is important, before commencement of ART to determine all the diseases and disorders that reduce fertility. The determinants of female fertility include ovarian follicular reserve, which is determined by biomarkers - plasma levels of hormones (FSH, AMH) and the total number of small antral follicles (AFC - antral follicular count). The success of of IUI is based on monoovulation, while, contrary, in IVF / ICSI treatment the goal is achievement of multiple follicles disposed for aspiration. It has been found to be the optimal prerequisite for success in IVF is dispose of 6-10 oocytes in a single step. Therefore it is important to individualize ovulation induction protocols, use milder protocols and avoid ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). The neurological risks of IVF children associated with preterm delivery and multiple births, can be avoided with a selection of high-quality embryos (blastocysts, PGS) and transfer (ET) one or at most two embryos. Availability and high quality IVF program can make a significant contribution to the birth rate (4-6%).
Keywords: assisted reproductive technology, IVF, ICSI, ovulation stimulation, infertility

Medicinski pomognuta oplodnja (MPO) obuhvaća metode koje liječe dokazanu neplodnost jednog ili oba partnera. Njima se liječi 70 do 80% svih uzroka neplodnosti, ali primjenjuju se tek onda kada su sve ostale metode liječenja ostale neuspješne.

Obradba, odnosno traženje uzroka neplodnosti započinje nakon što u 1 godini zajedničkog života nije došlo do trudnoće. Obradba i liječenje mogu započeti i ranije, ukoliko to diktiraju podaci iz anamneze ili se radi o graničnoj dobi žene za rađanje (blizu 38 godina).

Medicinska obradba, priprema, te liječenje neplodnog para, obavlja se prema svim stručnim i znanstvenim spoznajama, te preporukama relevantnih stručnih udruga (1,3,8). Ona uključuje istovremeno utvrđivanje plodnosti oba partnera. Obaveza je da te aktivnosti vode kompetentni stručnjaci, a to su: ginekolog specijalist (s najmanje 5 g. iskustva), ginekolog uži specijalist humane reprodukcije, urolog ili endokrinolog s iskustvom iz andrologije (odnosno muške neplodnosti). Kirurško liječenje neplodnosti obavlja se isključivo u tercijarnim zdravstvenim ustanovama. Izuzetak su „mali“ endoskopski zahvati (npr. ambulantna „office“ histeroskopija i dijagnostička laparoskopija) (5,8).

Nakon medicinske obradbe, a prema indikacijama, obavezno se **odabire što jednostavnija metoda liječenja**, dokazane uspješnosti, a najmanjeg rizika za pacijenticu i djecu. Ranije i brže usmjeravanje na složene metode liječenja, dopustivo je u žena starijih od 36 godina i u onkofertilitetnim postupcima.

Nakon detaljne anamneze u oba partnera obavezne su prije MPO sljedeće pretrage:

- testovi za hepatitis i HIV
- utvrditi visinu, težinu, ITM (indeks tjelesne mase)
- utvrditi ostale epigenetske rizike i štetne navike
- isključiti lokalne upale, antitijela na klamidiju.

Posebne medicinske pretrage su:

Žene:

- utvrditi normalnost spolnih organa – ginekološki pregled, UZV, IS, sono HSG, rtg HSG, histeroskopija, laparoskopija
- istražiti menstrualni ciklus i ovulacije, te funkciju žutog tijela
- utvrditi folikularnu rezervu jajnika – FSH, E₂, AMH, AFC
- utvrditi funkciju štitnjače – preporuka je za razinu serumskog TSH ≤ 2,5 mU/L (16).

Muškarci:

- spermogram (event. 2 do 3 puta ponoviti)
- u slučaju infertilnog sjemena
 - DNK fragmentacija
 - urološka obradba
 - mikrodelaacija y kromosoma i druge genske nenormalnosti
 - hormonska obradba.

Metode medicinski pomognute oplodnje su homologne i heterologne, tj. mogu koristiti gamete neplodnog para ili je jedna od gameta darovana (donirana).

Artificijelna inseminacija

Homologna inseminacija – artificial insemination husband (AIH). Može biti: intrauterina inseminacija (IUI) ili intratubarna inseminacija (ITI). Indikacije su iste:

- slab cervikalni faktor, stanje nakon operacija cerviksa
- supfertilan spermogram
- nepovoljan postkoitalni test (PCT)*
- imunološki uzrok neplodnosti
- nerazjašnjena (idiopatska) neplodnost
- endometrioza (I i II stupanj)
- spolna disfunkcija muškarca.

* neke svjetske udruge isključuju PCT kao mjerodavan pokazatelj

U indiciranim okolnostima indukcija ovulacije za pacijenticu s WHO I/II anovulacijama – može se dovršiti s AIH.

Preduvjet za artificijelnu inseminaciju: dokazano prohodni jajovodi (1,3,24)

Postupak uključuje:

- predviđanje ovulacije – klinički, UZV, hormonski
- standardne metode pripreme sjemena u embriološkom laboratoriju uz koncentraciju pokretnih spermija, prihranjivanje
- inseminacija pripremljenog sjemena transcervikalno u maternicu (IUI) ili početni dio jajovoda (ITI)

- inseminacija se izvodi taktinom tehnikom, uz pomoć UZV ili perfuzijom sjemena u tubu.

Artificijelna inseminacija se treba obaviti ovisno o indikacijama u:

- 2 prirodna ciklusa
- 2 ciklusa sa stimulacijom ovulacije (blaži protokoli)*

Nakon 4 AIH postupaka koji su zadovoljavajuće obavljene, a nije došlo do trudnoće, liječenje se nastavlja IVF-om. Kada se stimulacijom ovulacije ne postigne mono ili bifolikulogeneza i ukazuje se rizik višeploidnosti, postupak se iz AIH konvergira u IVF, ili se odustaje od postupka.

Kod nerazjašnjene neplodnosti savjetuje se odmah započeti s inseminacijama u stimuliranom ciklusu. Očekivani uspjeh AIH po ciklusu u žena mlađih od 38 godina je 10-15%, a kumulativno u 6 ciklusa 50-55%. Sve su metaanalize utvrdile prednost IUI-a nad tempiranim odnosom. Stimulirani ciklus daje bolji uspjeh od prirodnog.

*Principi stimulacije ovulacije u posebnom poglavlju.

Čini se da intratubarna inseminacija (ITI) ostvaruje za 2 do 5% bolji rezultat. Dvostruka, ponavljana AIH u jednom ciklusu ne donosi poboljšanje uspjeha.

Rizici AIH su:

- odustajanje
- višeploidne trudnoće
- hiperstimulacija jajnika (OHSS)
- alergička reakcija na inseminirano sjeme
- upala zdjeličnih organa

Heterologna inseminacija – artificial insemination donor (AID)

Darovanim sjemenom liječi se potpuna neplodnost partnera, azoospermija (sekrecijska). Indikacija za AID može biti i ponavljani izostanak oplodnje u IVF/ICSI postupcima zbog oštećene spermatogeneze.

Za AID koristi se zamrznuto sjeme darovatelja za koje je obavezan podroban probir (propisan Zakon i podzakonski akti) (27).

Uspjeh liječenja u jednom kontroliranom ciklusu s AID kreće se između 15 i 25%. Stimulacija ovulacije povisuje uspješnost. Tek **kada u 4 ciklusa s AID** ne dođe do trudnoće, opravdan odabir je izvantjelesna oplodnja s doniranim sjemenom – IVF/AID.

Principi AID u pripremi pacijentica i tehnici zahvata jednaki su AIH.

Stimulacija ovulacije za MPO

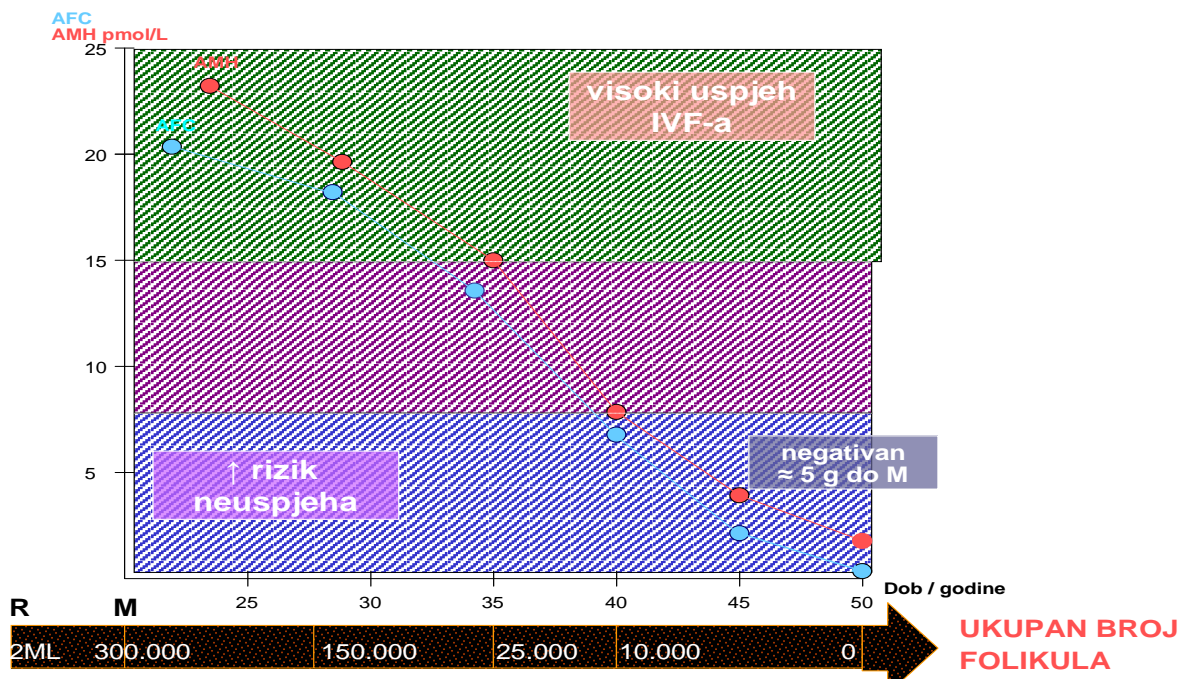
Različiti su principi stimulacije ovulacije (SO) za IUI i IVF. Temeljni ciljevi su postići:

- AIH/AID – monofolikularnost (uz ev. 1 kodominantni folikul)
 - IVF/ICSI – višefolikularnost (6 do 12 oocita) uz minimalne rizike
- Nije dokazano da više od 10 oocita nosi bolji uspjeh.

Stimulacija ovulacije treba biti:

- indicirana
- individualizirana
- kontrolirana.

Kako bi se ispunili navedeni kriteriji i izbjegla rizičnost primjene fertilitetnih lijekova, obaveza je da stimulaciju ovulacije provode užu specijalisti humane reprodukcije. Prosječne dnevne ili ukupne doze fertilitetnih lijekova preporuka su HDHR (Hrvatskog društva za humanu reprodukciju), temeljene na znanstvenim dokazima. Danas su najpouzdanija 2 biomarkera folikularne pričuve jajnika, antimüllerovog hormona (AMH) i broj antralnih folikula u oba jajnika (antral follicular count – AFC). Ti biljezi su u odličnoj međusobnoj korelaciji kao i sa dobi žene. Nisu pouzdani i izravni prediktori uspjeha IVF-a (slika 1) (1,6,7).



Slika 1. Funkcija jajnika: pad pričuve starenjem (AMH – antimüllerov hormon, AFC – antral follicular count, M – menopauza, ML – milijuna, R - rođenje)

Priprema i planiranje individualizirane SO sastoji se:

- anamnestički podaci o ciklusu, prethodnom liječenju, dobi žene
- fizikalni pregled, ITM
- hormonska obradba – prema indikacijama, selektivno i racionalno
 - FSH, LH, PRL, E₂ (bazalne vrijednosti)
 - T3, T4, TSH, antitiroidna protutijela
 - androgeni, inzulin, IR
- utvrđivanje pričuve – rezerve jajnika (UZV, hormoni)
 - broj antralnih folikula veličine 2-10 mm – antral follicular count – AFC
 - antimüllerov hormon – AMH (nalaze prikazujemo u pmol/L)

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

Tablica 1. Očekivani odgovor jajnika na SO na temelju prethodnih nalaza, a izražen očekivanim brojem folikula – oocita (1)

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	> 25	≥ 20	prenaglašen - high respons/HR ≥ 20 oocita
PCOS		AMH ≥ 30 rizik za OHSS 30-40%		

70%odustajanje

biomarkeri pričuve

FSH pokazatelj većih folikula

AMH pokazatelj pričuve malih folikula

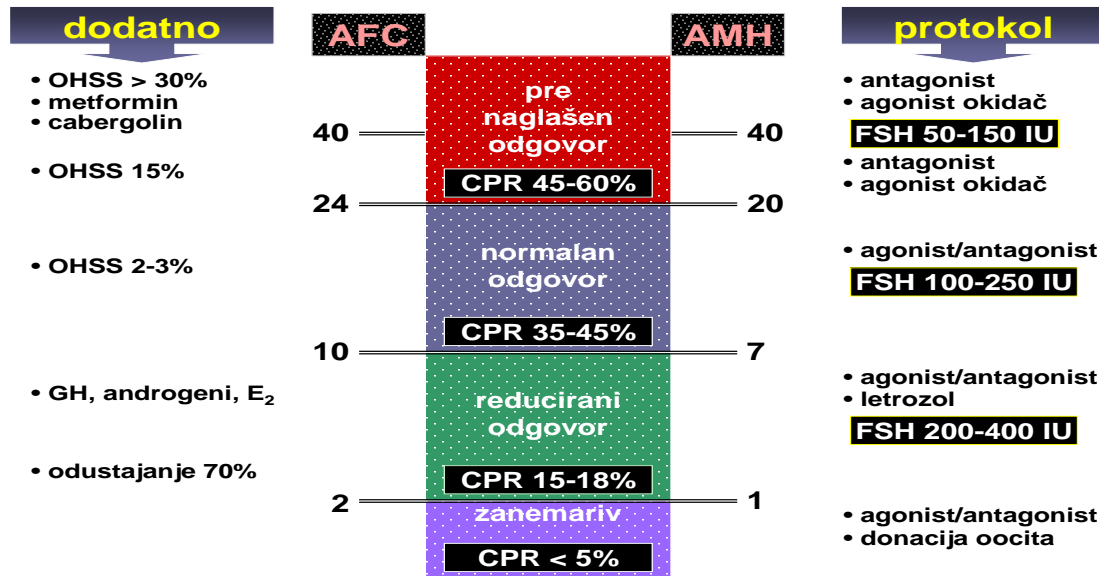
Tablica 2. Očekivani odgovor jajnika na SO na temelju prethodnih nalaza, a izražen očekivanim brojem folikula – oocita

Navedeni nalazi, biljezi pričuve jajnika, upućuju samo na kvantitativan odgovor, ali ne koreliraju s kvalitetom i euploidijom oocita. Stoga nemaju izravnu prediktivnu vrijednost konačnog uspjeha. (9,11)

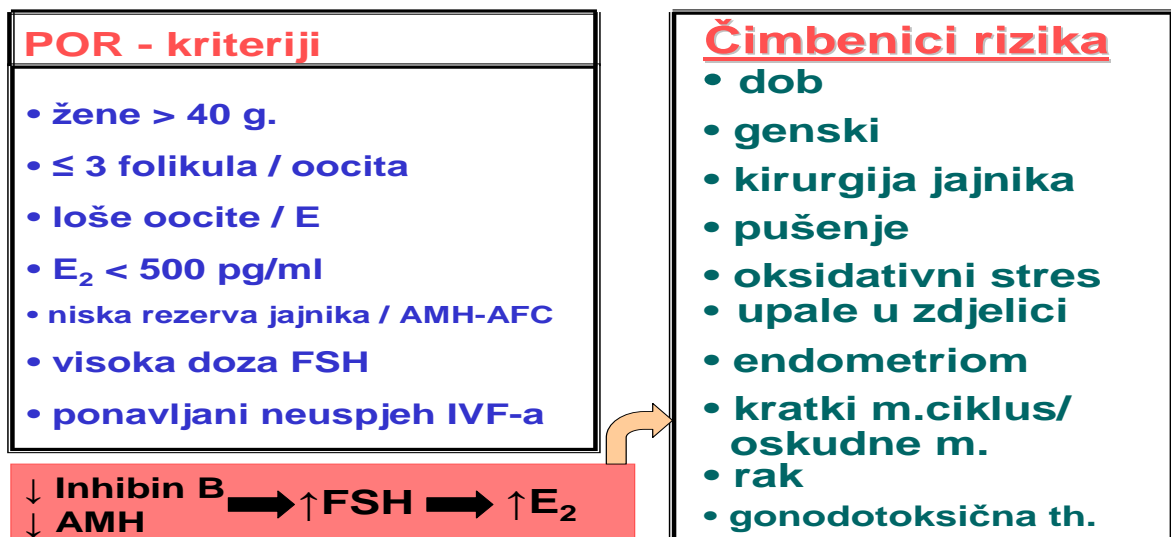
Osim biljega rezerve, za odabir protokola stimulacije ovulacije (SO) i doze fertilitetnih lijekova, neophodno je voditi računa o: dobi žene, prethodnim postupcima i ITM.

Jedan od najvećih problema SO, pa tako i IVF-a, je niska rezerva i slab odgovor jajnika. Učestalost od 10 do 50% je ovisna o dobi. U tablici 3 prikazujemo kriterije i čimbenike rizika za POOR.

Biljezi pričuve jajnika vrlo su pouzdana pomoć za odabir protokola i doze lijekova za stimulaciju ovulacije (slika 2).

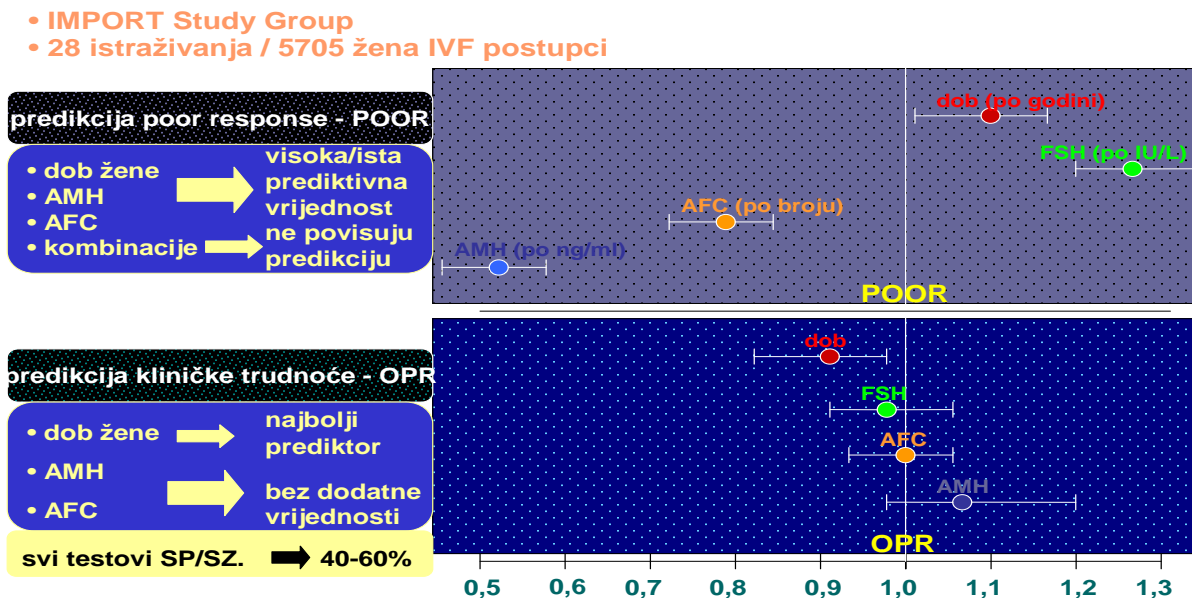


Slika 2. Stimulacija ovulacije: protokoli prema biljezima rezerve jajnika – modif. Nelson, 2013. (7)
(OHSS – ovarijska hiperstimulacija, FSH – dnevna doza gonadotropina, GH – hormon rasta, CPR – clinical pregnancy rate)



Tablica 3: Stimulacija ovulacije: poor ovarian response

Slika 3 ukazuje na prediktivnu vrijednost biljega pričuve za slab odgovor jajnika (POOR – poor ovarian response) i predikciju trudnoća. Uspjeh IVF-a iskazujemo s CPR (clinical pregnancy rate) i OPR (ongoing pregnancy rate).



Slika 3. Testovi rezerve jajnika: prediktivna vrijednost (9) (POOR -poor ovarian response, OPR – ongoing pregnancy rate, SP – specifičnost, SZ – senzibilnost).

Lijekovi za stimulaciju ovulacije

- **clomiphene citrat** tablete per os (SERM – selektivni modulator estrogenih receptora)
 - doza i trajanje: 50-150 mg/dn – od 2. ili 3.d.c. kroz 5-10 dana
 - napomena: u 20-30% pacijentica oskudna CS i tanji endometrij. Ne preporučuje se uporaba u više od 10 ciklusa
- **letrozol** tbl. (rjeđe anastrozol) per os (inhibitori aromataze) (12)
 - doza i trajanje: 2,5-5 mg/dn – isto kao clomiphene
 - napomena: nema tu indikaciju u svim zemljama, ne povisuje značajno estradiol u krvi, optimalan za onkofertilitetne postupke
- **tamoxifen** se koristi rijetko (kao zamjena za klomid ili letrozol). Također SERM.

Koriste se sami, uz ovulacijski okidač, uz gonadotropine u kombinaciji.
gonadotropni hormoni – rekombinantni ili pročišćeni urinski

- folitropin alfa – FSH (Gonal F)
- folitropin beta – FSH (Puregon)
- folitropin pročišćeni – HP FSH (Menopur) – ili HP HMG
- lutropin alfa – LH (Luveris)

- o folitropin alfa i lutropin alfa – FSG/LH (Pergoveris)
- o corifolitropin alfa-depo FSH (Elonva)
- o humani chorionski gonadotropin alfa – HCG (Ovitrelle)
- o chorionski gonadotropin (U) – HCG (Brevactid, Choragon, Pregnyl)

Stimulacija folikulogeneze

Početak primjene: između 2. i 7. dana ciklusa

Trajanje primjene: 6 do 12 dana najčešće, ponekad i duže, a ovisno o odgovoru jajnika

Doza: 25-400 i.j. dnevno (ponekad uzlazno ili silazno doziranje – step up / step down), uobičajeno 100-225 i.j. dnevno

U uporabi su ampule gonadotropina s 50/75 i.j. ili sustavi s dozerom od 300, 600 ili 900 i.j. (pen).

Do danas nije utvrđena statistički značajna prednost pojedinog preparata u pogledu učinkovitosti, uspjeha ili rizika (1,3,19).

Naziv	Protokol mogući lijekovi	Cilj broj folikula/oocita	MPO postupak	Ukupna prosječna doza GN	Uspjeh kliničke TR
Prirodni ciklus	Bez lijekova	1	- AIH/AID - IVF	-	12-17%
Modificirani prirodni ciklus	- HCG - FSH niska doza - antagonisti	1-2	- AIH/AID - IVF	350 i.j.	15-22%
Blagi protokol	- klomid - letrozol - FSH niska doza - antagonisti - HCG	2-7	- AIH/AID - IVF	600 i.j.	20-35%
Standardni protokol	- FSH viša doza - agonisti /antagonisti - dodatna th? - HCG	7-12	- IVF	1900 i.j.	30-45%

TR –kliničke trudnoće, GN –gonadotropini (FSH) → prosječno žene < 38 g.

Tablica 4. Protokoli stimulacije ovulacije i preporuka za ukupnu dozu gonadotropina (+/- 150 i.j.)

Lijekovi za supresiju endogenog LH

Agonisti GnRH

- triptorelin (Decapeptyl amp. 0,1 mg)
- buserelin (Suprefact nazalni sprej)
- leuprolid (Lupron amp. 0,1 mg)

Antagonisti GnRH

- cetorelix (Cetrotide 0,25 mg/depo 3 mg)
- ganirelix (Orgalutran 0,25 mg)

Postoje dokazi da produženo davanje clomiphene citrata (klomid) koči LH pred ovulaciju. Navedeni lijekovi primjenjuju se svakodnevno ili kao depo preparati.

Dodatni, adjuvantni lijekovi

- metformin
- dehidroepiandrosteron (DHEA)
- hormon rasta
- heparin
- aspirin
- kortikosteroidi

Za korist adjuvantnih lijekova u MPO ne postoje čvrsti znanstveni dokazi niti jedinstveno mišljenje. Preporuka je da ih treba koristiti uz indikaciju i oprez.

Lijekovi za konačno dozrijevanje oocita – ovulacijski okidač

- humani chorionski gonadotropin – HCG (5000-10000 i.j.)
- agonisti GnRH – npr. Decapeptyl 0,2mg/subcut. (postoje izvještaji da je dovoljno i 0,1 mg)
 - isti učinak Leuprolid 1 mg/subcut.
 - samo u ciklusima s **antagonistima** GnRH
 - neophodan dodatak HCG-a 1500 i.j. (za 1-2 dana) tj. na dan aspiracije oocita
- rekombinantni LH

Lijekovi za pomoć žutom tijelu (1,2,3)

- progesteron per os
 - mikronizirani (Utrogestan 3x200 mg/dn)
 - didrogesteron (Duphaston 2-3x 10mg/dn)
- progesteron vaginalno
 - 8% gel (Crinone)- 1 puta dnevno
 - mikronizirani (Utrogestan 3x200 mg/dn)
- progesteron I.M. (50mg/dn)
- humani chorionski gonadotropin (HCG) – I.M./subcut.
 - 3-5 puta tijekom faze žutog tijela (po 1500 i.j.)

Ne postoje dokazi o prednosti bilo kojeg od navedenih preparata, a mogu se i kombinirati. Uz HCG je povišen rizik OHSS. Ti se lijekovi započinju danom ovulacije (aspiracije oocita) i daju 5-10 tjedana. U posebnim indikacijama navedenim lijekovima dodaje se i višednevno **estradiol (2-6 mg/dn)**. Kada je odabir hormonske pomoći žutom tijelu HCG, tada određivanje HCG-a u vrijeme očekivane trudnoće nije vjerodostojno. Tada

zbog produženog djelovanja primjenjenog HCG-a rani testovi trudnoće mogu biti lažno pozitivni. Taj hormon ostaje u cirkulaciji i do 10 dana.

Perikonceptijski dodaci dokazane učinkovitosti

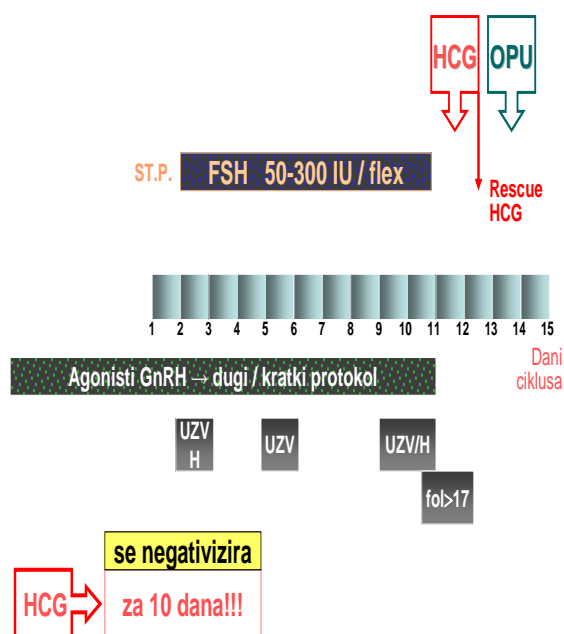
- folna kiselina – vitamin B9 (0,5-1,5 mg/dn)
- željezo – Fe – posebno uz dokazanu anemiju
- jod i vitamin D – uz očekivani manjak
- pravilna prehrana s dovoljno proteina (na pr. mediteranska)

Temeljni znanstveno dokazani principi SO

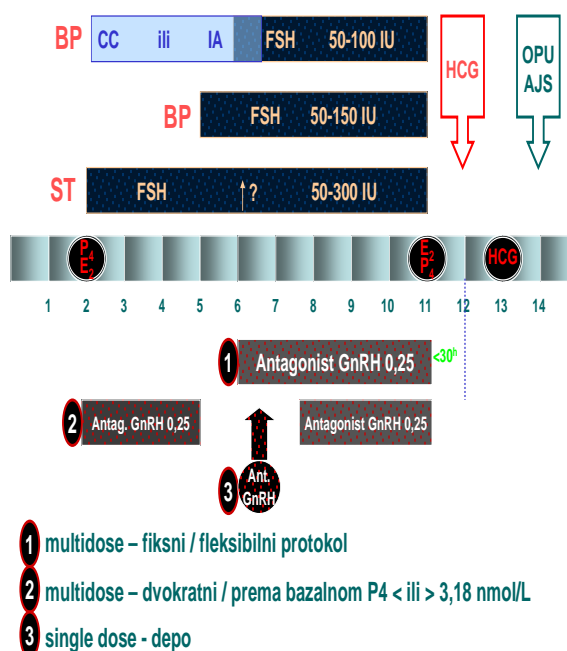
- **nije dokazana prednost paralelnih preparata**
 - Klomid i Letrozol
 - različiti preparati FSH-a
 - različiti preparati HCG-a
 - agonista GnRH nad antagonistima, fleksibilnih nad fiksnim protokolima
 - različitih preparata za pomoć CL-ma
- **visoka doza gonadotropina i veliki broj oocita** ne postiže bolji uspjeh IVF-a
 - optimalno je 7-10 oocita
 - tada je euploidnost oocita visoka
 - optimalna dnevna doza za mlađe žene normalnog odgovora – 100-250 i.j.
 - dnevna doza ≥ 400 i.j. nije opravdano niti u poor respondera
 - ukupna doza ≥ 2500 i.j. vrlo rijetko je opravdana
 - uz 3 ili manje oocita uspjeh IVF-a je vrlo nizak
- **agonisti GnRH i antagonisti GnRH** u svim protokolima postižu bolje rezultate nego SO samim FSH (bez analoga)
 - viša je uspješnost – CPR (clinical pregnancy rate)
 - manje odustajanja
 - uz antagoniste je manje odustajanja nego uz agoniste
- **niži rizik hiperstimulacije jajnika (OHSS)** se postiže
 - propisanom pripremom pacijentica za SO
 - nižom dozom FSH
 - step up/ili step down protokolima
 - koterapija metforminom
 - koterapija antagonistima
 - bez HCG-a u SO i fazi žutog tijela
 - coasting 1-3 dana (nikako ne duže od 5 dana)

Ovi su principi posebno učinkoviti u PCOS pacijentica odnosno hiperrespondera (4,13,14,15).

Stimulacija ovulacije - IVF: uz agoniste GnRH



Stimulacija ovulacije: uz antagoniste GnRH



(BP – blagi protokol, ST.P. – standardni protokol, OPU – ovum pick up, AJS – aspiracija jajnih stanica)

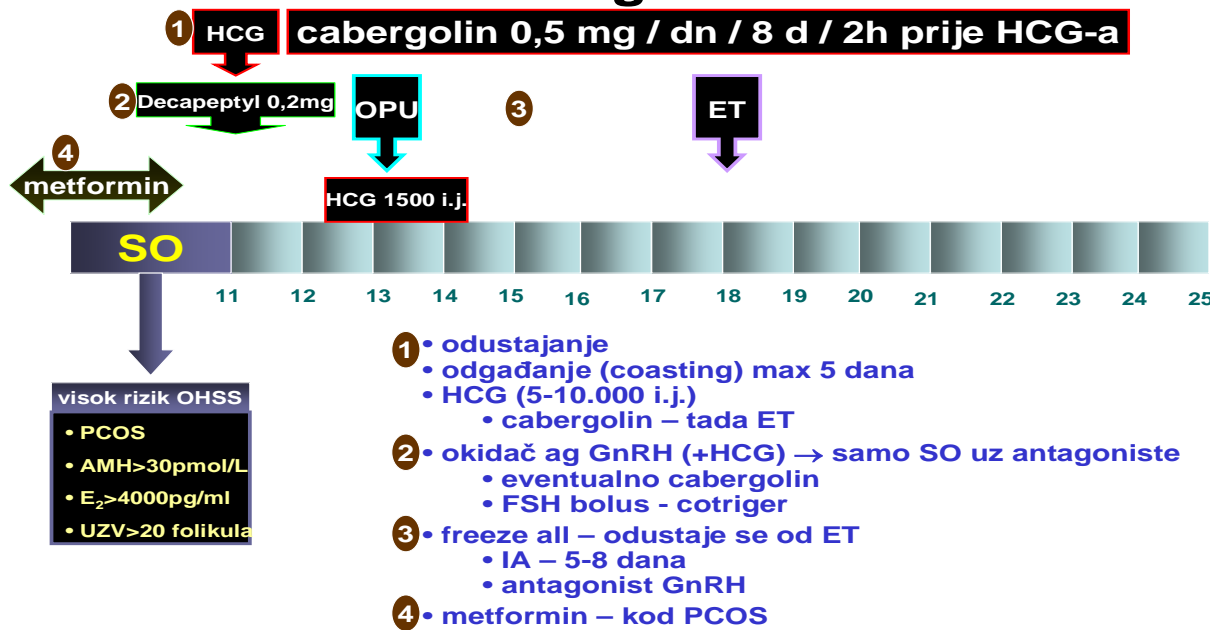
Protokoli za stimulaciju ovulacije za MPO/IVF

Fertilitetni lijekovi za SO započinju se davati 2. ili 3. dan menstruacijskog ciklusa (početak „FSH prozora“). Doza se odabire prema već navedenim kriterijima.

Svi protokoli SO zahtjevaju propisanu kontrolu ciklusa koja može ili mora sadržavati:

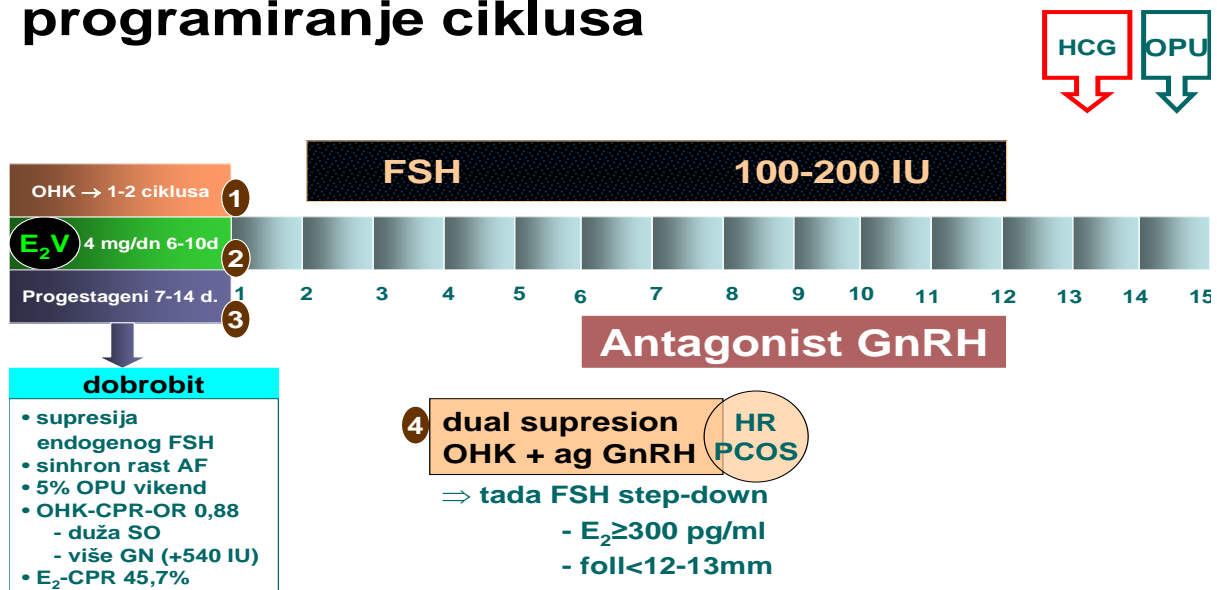
- **bazalno određivanje hormona** – E2, P4
- **serijsko mjerenje folikula** UZV koje određuje
 - broj folikula koji zriju
 - prosječan promjer
 - volumen – sono AVC ili izračun
 - prokrvljenost
 - debljina, volumen i obilježja endometrija
- **serijsko ili preovulacijsko određivanje** E2, P4, LH
 - E2 po 1 zrelom folikulu 150-200 pg/ml
 - E2 ≥4000 pg/ml – rizik za OHSS
 - P4 povišen (>3,2 nmol/L) – nepovoljan znak luteinizacije
- **veličina folikula** (uz povoljnu razinu hormona) indicira
 - 13-15mm počinje se s antagonistima GnRH
 - 17-18mm (2-3 folikula) – daje se ovulacijski okidač nakon kojeg je za ≈ 36h ovulacija

Protokoli kod visokog rizika za OHSS



(IA – inhibitori aromataze, ET – embrio transfer)

Stimulacija ovulacije: predtretman – programiranje ciklusa



(OHK – oralna hormonska kontracepcija, AF – antralni folikuli, fol – folikul, E2V – estradiol valerat)

Predtretman za SO

Koristi se radi programiranja ciklusa, izbjegavanja rada vikendom ili poboljšanja rezultata. Predtretman inhibira endogeni FSH i sinhronizira antralne folikule. Odabir provjerene učinkovitosti može biti:

- daju se u ciklusu pred SO za IVF ciklus

- oralna hormonska kontracepcija – 1 do 2 ciklusa
- estradiol – 4mg dnevno/6-10 dana
- progestageni – 6-10 dana

Preporuka HDGEHR za optimalnu početnu dozu gonadotropina (FSH) u SO – tablica 5.

Kriterij	Doza FSH dnevno	Dodatak	alternativa
dob < 30 g. 30-35 g. > 35 g.	100 i.j. 150 i.j. 250 i.j.	agonist/antagonist agonist/antagonist agonist/antagonist	Prirodni c. Clomid Letrozol Cl+GN
<u>rezerva jajnika</u> AMH 10-20 NR AFC 10-15 NR	100-250 i.j.	agonist ili antagonist	svi protokoli
AMH >25 HR AFC >20 (PCOS)	50-125 i.j.	antagonist	step up
AMH 5-9 PR AFC 5-8 E2max<500pg/ml	225-300 i.j.	agonist ili bolje antagonist	prirodni c. blagi protokoli
AMH<5 VPR AFC<4 FSH>15	225-400i.j.	antagonist	blagi protokol odustajanje donacija oocita

NR – normal response, HR – high response, PR - poor response, VPR – very poor response, GN - gonadotropini

Tablica 4. Početna doza gonadotropina u stimulaciji ovulacije

VALJA NAPOMENUTI :

- AMH>30pmol/L – rizik za OHSS 30-40%
- AMH≤7pmol/L – 70% rizik za PR ili VPR, odnosno odustajanje
- HR – odnosno PCOS pacijentica u IVF-u u našoj zemlji zastupljene s 30%
- AMH ima dosta širok raspon normale, i kod vrlo niskog zabilježene su trudnoće. AMH<7 pmol/L i AFC 3-7 – ukazuju na vrlo slabu prognozu (6,7,9).

Najčešći preporučljivi protokoli za SO za MPO

Preporuke HDGEHR jesu:

- prirodni ciklus
 - AIH/AID za 50% pacijentica
 - IVF/ICSI za 10-15% pacijentica
- blagi protokoli
 - AIH/AID za 40% pacijentica
 - IVF/ICSI za 20% pacijentica
- standardni protokoli
 - AIH/AID za 10% pacijentica
 - IVF/ICSI za 65-70% pacijentica.

Obilježja protokola SO

1. Blagi protokoli

- a. Clomiphene citrat 50-100 mg/dn – 5-10 dana
- b. Letrozol 2,5-5,0 mg/dn – 5-10 dana

Moguće kombinacije sa:

- FSH niske doze – 3-4 dana
 - antagonisti GnRH fleksibilno – 3-4 dana
 - HCG – okidač ovulacije
- c. FSH niske doze (50-150 i.j. dnevno) od 5./6. d.c. kroz 4-5 dana – uz antagoniste i HCG

2. Standardni protokoli

- a. protokoli sa agonistima GnRH
 - dugi protokol – 7 do 14 dana prije IVF ciklusa
 - kratki protokol – od 1. dana IVF ciklusa
 - ultrakratki protokol – 2-5 dana u folikularnoj fazi IVF ciklusaagonisti GnRH primjenjuju se do zrelosti folikula (okidača ovulacije)
- b. protokoli s antagonistima GnRH (19,20)
 - fiksni – od 6./7. dana folik. faze svakodnevno do zrelosti folikula
 - fleksibilni – od veličine folikula 14mm u promjeru svakodnevno do zrelosti folikula
 - depo – 6. dana folik. faze jednokratno 3 mg
 - dvokratni – u početku fol. faze zbog povišenog progesterona ($>3,2$ nmol/L) 3 do 4 dana. Ponovno od veličine folikula ≥ 14 mm

Razmak između zadnje primjene antagonista i HCG-a treba biti kraći od 30 sati.

- c. protokol s corifollitropinom alfa (depo FSH)
 - antagonisti fleksibilno
- d. protokoli uz rizik teže hiperstimulacije jajnika (OHSS) (14,15)

Rizik se predviđa i utvrđuje kliničkim znakovima PCOS i:

- visok AMH (>30 pmol/L)
- visok AFC (>20)
- prethodnim IVF ciklusima s OHSS
- folikula u jajnicima većim od 12mm >20
- E2 u fol. fazi ≥ 4000 pg/ml.

Protokoli, lijekovi i postupci koji su dokazano učinkoviti:

- antagonisti GnRH, metformin
- prekid postupka – odustajanje
- prekid SO – odgađanje - coasting na 1-5 dana (do pada E2)
- unilateralna punkcija folikula (dan prije ovulacije)
- izbjegavanje – zamjena HCG-a kao okidača ovulacije
 - agonist GnRH (samo kod protokola s antagonistima)
 - rekombinantni LH

- planiran ET – Cabergolin 0,5mg/dn 6-8 dana od aspiracije
- odustajanje od ET – freeze all postupak – letrozol ili antagonisti u fazi žutog tijela.

* Svi navedeni postupci prevencije težeg OHSS nisu uniformno prihvaćeni, niti čvrsto znanstveno dokazani. Kako je 30% IVF pacijentica u ozbiljnom riziku teže OHSS (koja je po život opasno stanje), opravdana je preporuka da SO treba voditi iskusan uži specijalist humane reprodukcije.

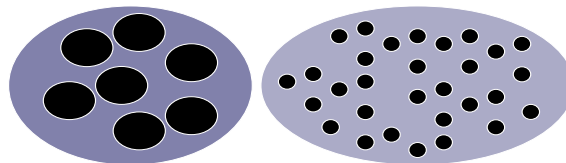
Stimulacija ovulacije: kada ju ne treba započeti

- opće i ginekološke bolesti
- bolesti nekontrolirane
 - štitnjača
 - DM
- ekstremna debljina (ITM=>35)
- poodmakla dob (≥ 44 g.)
- osobine ciklusa
 - vrlo kratak < 23 d.
 - oskudne menstruacije

- vrlo niska rezerva jajnika(DOR)
 - FSH ≥ 18 IU/L
 - AFC ≤ 4
 - AMH < 3 pmol/L
- funkcionalne ciste jajnika
 - E₂ bazalno > 70 pg/ml
- P₄ bazalno > 5 nmol/L
- endometrij bazalno
 - > 5mm (odgoditi SO za 3-4d.)

Stimulacija ovulacije: kada ju treba prekinuti

- novonastala ili pogoršanje bolesti
- ozbiljne nuspojave
- izostanak folikulogeneze
- pad E₂ > 30%
- polip endometrija?
- ascites



- nagli porast E₂
- nagli porast
 - broja folikula
 - volumena jajnika bez rasta folikula
- E₂ ≥ 4000 pg/ml
- abnormalan endometrij
 - izgled, debljina, volumen
 - < 6 mm

⇒ neki događaji mogu samo odgoditi ET

Izvantjelesna oplodnja i intracitoplazmatska injekcija spermija u jajne stanice

Izvantjelesna oplodnja – in vitro fertilizacija (IVF) i intracitoplazmatska injekcija spermija u jajne stanice – intracytoplasmatic sperm injection – ICSI, su najsloženije, najuspješnije i najskuplje metode MPO u liječenju neplodnosti. One nisu bezazlene, već nose rizike za pacijentice i djecu. Koriste se kada su indicirane i kada su svi drugi, jednostavniji oblici liječenja ostali bezuspješni. Načelno je:

- IVF za liječenje ženske neplodnosti
- ICSI za liječenje muške neplodnosti.

Mogu biti **homologne** – kada koriste obje gamete neplodnog para, i **heterologne** – kada se koristi jedna od gameta koja je darovana.

Liječenje s IVF/ICSI može se primjeniti i ranije, ukoliko se radi o ženi ≥ 36 godina ili o onkofertilitetnom postupku (1,2).

Najčešće indikacije	
IVF	ICSI
tubarna neplodnost	teža muška neplodnost
- 2 godine nakon salpingoplastike	ponavljani neuspjeh IVF-a
endometrioza (III i IV stadij)	- izostanak oplodnje
recidiv endometrioma	- poor responders
liječena neplodnost > 3 g.	nejakulirano sjeme
- blaža do srednja muška	- kirurški dobiveno
- neuspjeh AIH/AID	- retrogradna ejakulacija
- ostalo liječenje	- elektrostimulacija ejakulacije
idiopatska neplodnost	onkofertilitetni postupci
udruženi uzroci	sekundarni ICSI
dob žene > 36 godina	uvjetno i plan za PGD

U trajanje neplodnosti i prije odluke za IVF/ICSI valja uračunati prethodni pasivni postupak, NAPRO pristup i ciljano liječenje. **Anovulacije nisu primarno indikacija za IVF.** Tek nakon 6 lijekovima induciranih ovulacija, bez trudnoće, usmjerenje je na IVF (1,5,8).

Nije opravdana primjena ICSI za sve parove, jer je ta metoda rizičnija. Svjetske udruge i autoriteti objektivno savjetuju primjenu ICSI za 70% pacijentica (10,4,25).

Znanstveno je dokazano da posebna priprema parova i liječenje koje prethodi IVF-u, značajno poboljšava (i do 50%) rezultate MPO (evidence based medicine):

- normalizirati ITM (20-25 kg/m²)
- prestanak pušenja
- smanjiti uporabu:
 - alkohola
 - kave
 - čaja
- liječenje upala
- operacije
 - hidrosalpinksa OR 2,31
 - submukoznog mioma OR 2,03
 - endometrioma >4cm OR 1,76
 - adenomioze OR 1,56

- izbjegavati štetnost okoline
- umjeren fizička aktivnost
- zdrava prehrana
- dodatak folne kiseline, željeza

- septuma uterusa OR 2,67
- polipa endometrija OR 1,15
- PCOS i inzulinska rezistencija
- driling/metformin
- hipotireoza liječenje
- probni ET.

U pripremi pacijentica treba utvrditi sve zdravstvene rizike koji su važni za uspjeh IVF-a, moguće rizike anestezije/analgezije i perinatološke rizike.

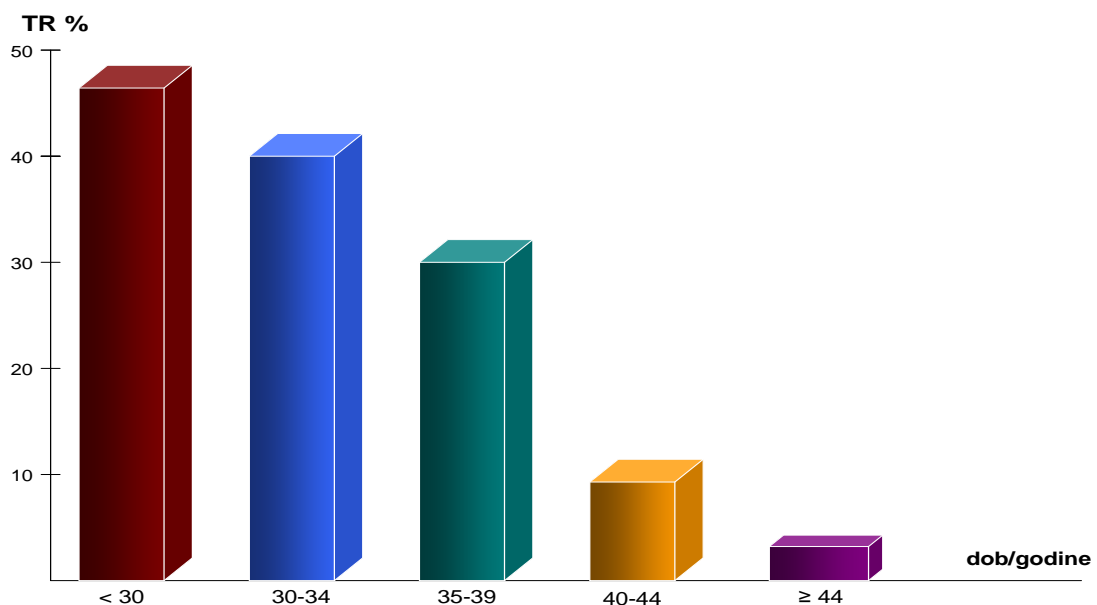
Temeljem već navedenih pretraga, pacijentice se svrstavaju u tri skupine:

- **pacijentice normalnog odgovora (rezerve) jajnika – 60%**
- **pacijentice povišenog odgovora (PCOS) – 25%**
- **pacijentice slabog odgovora – 15%**

Prema statistikama zadnjih godina u RH s IVF/ICSI se liječe žene s 4 godine kašnjenja, a u dobi:

- < 30 g. 15%
- 30-35 g. 39%
- 36-39 g. 28%
- ≥ 40 g. 17-19%

U **žena starijih od 35 godina** koje se liječe IVF-om, dvostruko je češće odustajenje, dvostruko je manje oocita i 2 puta je niži uspjeh, a značajno su češći spontani pobačaji, nego u mlađih žena.



Slika 4. Uspjeh IVF-a prema dobi žene

Hrvatsko društvo za ginekološku endokrinologiju i humanu reprodukciju argumentirano preporučuje da se na naprednu dijagnostiku, endoskopsku kirurgiju i IVF/ICSI, pacijentice žurnije upućuju u Klinike

(tercijalne centre), odnosno IVF centre. Predugačak razmak (danas 4 godine) umanjuje uspješnost liječenja.

Temeljem anamneze, neuspjeha liječenja, obradbe i ponavljanih gubitaka ranijih trudnoća, pripremna obradba za IVF može uključivati i pretraživanje za:

- antifosfolipidni sindrom
- trombofilije
- hiperhomocisteinemiju
- kariotip
- imunološke testove i NK stanice.

Ti se testovi ne preporučuju u primarnoj obradbi, bez indikacije (1,5,8).

Etape IVF/ICSI postupka jesu:

- **priprema pacijenata**
 - obradba
 - preventivne mjere
 - liječenje
 - medikamentno (upale, IR, PCOS, endometrijoza, hipotireoza)
 - kirurško (hidrosalpinks, miom, septum)
 - programiranje IVF ciklusa
 - pripreme za zahvate (za anesteziju, punkciju, ET)
- **klinički postupci**
 - odabir - prirodni ciklus, blaga ili standardna SO
 - kontrola ciklusa i predviđanje ovulacije
 - aspiracija jajnih stanica (AJS)
 - prijenos zametaka – embriotransfer (ET)
 - kontrola i pomoć u fazi žutog tijela
 - dijagnoza i postupak u ranoj trudnoći
- **embriološki postupci** – opisani u postupniku Društva kliničkih embriologa.

Napredni postupci u embriološkom laboratoriju su moderna nadogradnja nad standardni IVF (1,2,3):

- napredni odabiri kompetentnih gameta
- zamrzavanje (sporo ili vitrifikacija)
 - spermija
 - jajnih stanica
 - zametaka
 - spolnih tkiva
- pomognuto izlijevanje zametaka
- kultura blastocista
- morfokinetika embrija
- biljezi kvalitete zametaka
- izvantjelesno dozrijevanje oocita – IVM (in vitro maturation)
- biopsija zametaka i analiza kromosoma
 - PGD, PGS
- odabir spola iz medicinskih razloga.

Glavne odrednice Zakona o medicinski pomognutoj oplodnji (MPO) u RH (27)

- MPO su dopustive kao krajnje metode liječenja neplodnosti, nakon što su ostale metode ostale bezuspješne. Obavezna je briga o minimalnim rizicima
- Dopušteni su svi navedeni oblici liječenja MPO, IVF i ICSI, te napredni embriološki postupci. Homologni i heterologni postupci MPO
- Struka je obavezna nastojati koristiti takvu pripremu i SO da se ne dobiva više od 12 oocita. Prenijeti se mogu najviše 2 zametka u ET (DET). Time se bitno umanjuju rizici OHSS i višeploidnosti. Iznimno se u žena > 38 g. i kod ponavljanog neuspjeha IVF-a, mogu ET prenijeti i 3 zametka. Ponavljeni OHSS i komplikacije trebaju biti razlog za poseban inspekcijski nadzor u tom IVF centru.
- Neplodni par uz stručni savjet sam odlučuje o SO, o broju oocita za oplodnju, kriopohrani zametaka ili oocita, ET jednog ili dva zametka
- Dopušteno je darivanje sjemena ili oocita, te darivanje duže od 5 godina ostavljenih embrija. Ostavljena je mogućnost da 16 g. dijete identificira biološkog roditelja. Prije ponovnog IVF postupka obveza je iskoristiti prije kriopohranjene oocite ili zametke.
- Obavezna je briga za onkofertilitetne postupke
- Zdravstveno osiguranje (HZZO) pokriva troškove u potpunosti za žene do navršene 42 godine:
 - 4 postupaka AIH/AID (od toga 2 u prirodnom ciklusu)
 - 6 postupaka IVF/ICSI (od toga 2 u prirodnom ciklusu)
 - sekundarne i kriopostupke
 - donacijske programe obavljene u RHZa žene koje su zbog bolesti (svoje ili partnera) morale odgoditi liječenje neplodnosti, uglavnom onkofertilitet, nema dobne granice za plaćanje od strane HZZO-a.
Od ostalog, važno je istaknuti:
 - obaveza anestezije/analgezije (analgo-sedacije) za punkciju folikula
 - kirurško dobivanje sjemena djelatnost je urologa

Klinički postupci u IVF-u

Tri su važne etape koje izvodi kliničar, uži specijalist humane reprodukcije, pri IVF ili ICSI postupku, a dvije u sekundarnom IVF-u odnosno kriotransferu.

Primarni IVF

1. kontrola ciklusa i predviđanje ovulacije
2. aspiracija jajnih stanica (AJS)
3. embriotransfer (ET)

Sekundarni IVF – kriotransfer

1. kontrola zrenja endometrija do receptivnosti
 - prirodni ciklus
 - dodatak estrogena
2. embriotransfer – ET

1. Kontrola ciklusa stimulacija i predviđanje ovulacije opisane su ranije

Ponovit ćemo samo temeljne principe:

- paziti na trajanje ranijih prirodnih ciklusa i IVF pokušaja
- bazalno određeni hormoni (2. dan) – značajnost određivanja E2, P4
 - nepovoljni znakovi - E2 viši od 60 pg/ml, P4 viši od 3,2 nmol/L
- utvrditi postojanje funkcionalnih cista i endometrioze, položaj jajnika
- optimalno folikuli rastu 1-2 mm dnevno – srednji promjer
- optimalan je sinkroni rast više folikula
- izdvojeni folikul koji brže raste obično je prazan („empty follicle sy“)
- produženi prirodni ciklus – očekivati sporiju folikulogenezu
- signal za primjenu antagonista – folikuli 14mm u promjeru
- utvrđivanje prokrvljenosti folikula i endometrija
- signal za ovulacijski okidač – HCG (ili zamjena)
 - 2-3 folikula $\geq 17/18$ mm
 - volumen zrelih folikula (sono AVC) > 2ml
 - trolinijski hipoehogeni endometrij > 7 mm
 - E2 razina po zreloom folikulu oko 200 pg/ml
 - kada je u – 1. danu (dan prije AJS) nizak HCG u krvi, ponavlja se ovulacijski okidač
- određivanje hormona na predvidiv dan HCG-a
 - E2 ≥ 4000 pg/ml ukazuje na rizik OHSS (30-40%)
 - E2 < 500 pg/ml ukazuje na PR (POR) < 4 oocite i uspjeh < 15%
 - LH porast – prijevremena luteinizacija
 - P4 > 3,2 nmol/L – prijevremena luteinizacija – nizak uspjeh
- zadnja primjena analoga GnRH – 12-24h prije HCG-a
- aspiracija oocita 34 do 36 sati nakon HCG-a
- ponekad je indiciran dodatak u SO – HCG-a, LH-a.

Prirodni ciklus – isti principi uz korist CS, LH određivanja
- neki sugeriraju manje dimenzije zrelog folikula i razinu E2 100-200 pg/ml

Endometrij - isti principi kontrole UZV
- od 5. dana ciklusa zadebljava 0,5-1mm dnevno
- po potrebi dodatak estradiola – 4 do 6 mg/dnevno

2. Aspiracija jajnih stanica (AJS) je zahtjevan i ponekad rizičan kirurški zahvat. Principi jesu:

- a) priprema pacijentica – ranije i na dan AJS
 - utvrditi opće bolesti (dijabetes, alergije, anafilaksije, tlak)
 - utvrditi anatomske odnose (pregled i UZV)
 - dubina rodnice
 - krvne žile na putu punkcije
 - položaj jajnika
 - ciste i endometriome
 - hidrosalpinks
 - plan punkcije
 - po potrebi planirati i laparoskopski AJS

b) AJS

- obavezno 6 sati bez hrane
- obavezna anestezija ili analgosedacija
- venski put i ev. infuzija
- dostupna mogućnost reanimacije i antišok terapije
- potpuna asepsa i ispiranje rodnice netoksičnim otopinama
- odabrati povoljniji jajnik za početak punkcije
- AJS sa što manje punkcija – prolaza kroz stijenku rodnice
- maksimalno se sondom približiti jajniku
- izbjegavati vehementne pokrete
- optimalan neg. tlak – 150 mmHg je primjenjen samo kada je igla u folikulu
- jednom punkcijom isprazniti više bliskih folikula (prema planiranom redoslijedu)
- ispiranje sustava za punkciju medijem u grijanoj epruveti – šalje se promptno embriologu i čeka izvješće
- vakuum uvijek deaktivirati prije izlaska iz jajnika. Ne miješati sadržaj ciste ili endometrioma sa sadržajem folikula
- brisanje rodnice – ev. tamponada (uz Monsel) u slučaju krvarenja
- kod punkcije treba posebno paziti na blizinu uterusa, veće žile, mjehur, visoku punkciju i lateralne organe i žile
- uvijek u pripremi sterilne instrumente za hemostazu.

3. Embriotransfer - ET

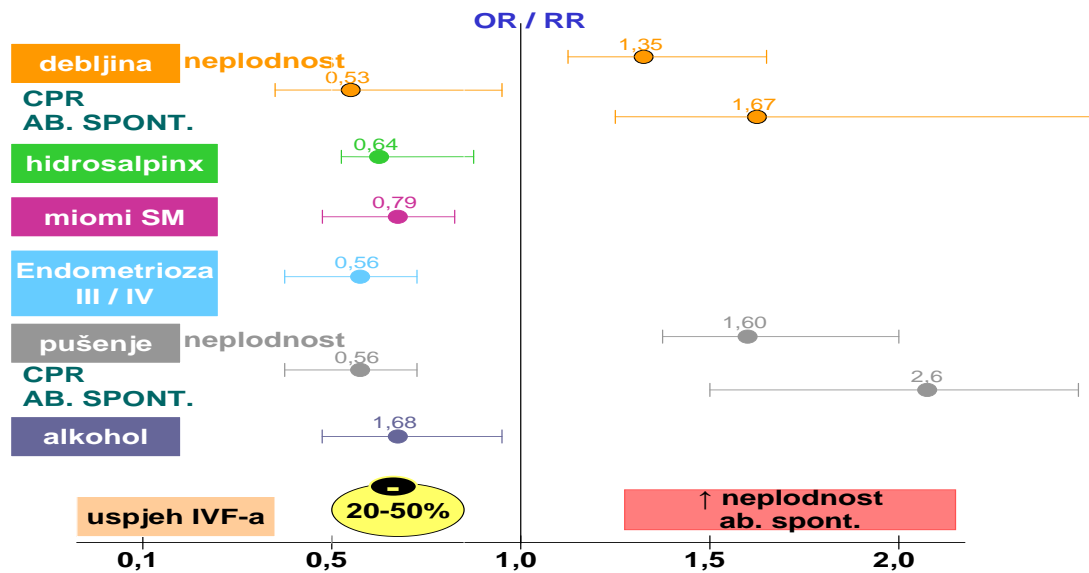
Nježan, atraumatski embriotransfer važan je preduvjet uspjeha IVF-a/ICSI-a. Obavlja se 2, 3 ili 5 dana nakon AJS, odnosno oplodnje. To znači da tada embrij (i) optimalno budu u stadiju s 4,8 stanica, odnosno u stadiju blastociste. Selekcija najkvalitetnijih zametaka obavlja se na temelju morfokinetike ili PGS-a. Dokazano je da ET (1,4,21,22,23):

- blastociste povisuje uspjeh u odnosu na dva dana raniji ET (OR 1,35 CI 1,05-1,74) ali je i vjerojatnost izostanka ET viša (OR 2,85 CI 1,97-4,1)
- težak ET umanjuje uspjeh (OR 0,73 CI 0,63-0,85)
- uz opsežnu manipulaciju cerviksa umanjuje se uspjeh
- meki kateter uspješniji je od tvrđeg (OR 1,25 CI 1,02-1,53)

Otežani ET može se očekivati kod nuligravida, dugačkog nepravilnog cerviksa, stenoze i ožiljci nakon zahvata i operacija. Zato se savjetuje:

- prethodni pregled, UZV, cervikometrija
- ranija dilatacija cerviksa i probni (mock) transfer
- ET uz pomoć UZV povisuje uspjeh u odnosu na taktilnu tehniku (OR 1,31 CI 1,18-1,46)
- zameci se istiskuju (odlažu) 2 cm ispod fundusa
- volumen istisnutog medija za ET 10 do 20 μ L
- brzina ET – manje od 2 minute
- mirovanje nakon ET – dovoljno 30 min.
- izbjegavati stvaranje neg. tlaka kod izvlačenja katetera i kanile
- paziti na asepsu, netoksičnost, odstraniti CS
- spolni odnosi nakon ET nisu štetni

- postoje dokazi da ranija endometrijska biopsija povisuje uspjeh implantacije u IVF ciklusima. Single ET (SET) daje oko 25% vjerojatnosti za trudnoću, a DET 40-45%.



Slika 5. Čimbenici koji umanjuju plodnost i rezultate IVF-a (SM – submukozni, ab.spont. – spontani abortus)

Očuvanje osobne plodnosti

Očuvanje osobne plodnosti postupci su koji su danas sve više u uporabi. Razlozi su odgađanje rađanja, planiranje reprodukcije u četrdesetim godinama života, štetni okolinski učinci na sustavno umanjenje plodnosti i veća vjerojatnost da starenjem dolazi do bolesti reproduktivnog sustava. Time su krioprezervacija gameta ili spolnih tkiva postale važan segment liječenja s MPO (1,25,26).

Razlozi jesu:

zamrzavanje sjemena

- darivanje sjemena za AID, IVF
- autokonzervacija
 - promjenjiva plodnost
 - pogoršanje plodnosti
 - disfunkcijski problemi
 - dislociranost
 - dob muškarca *
 - liječenje raka
 - kirurški dobiveno
 - ozljede kralježnice
 - rizičnost zaposlenja
 - privremeno poboljšanje (uz liječenje)
 - smanjen rizik upala
 - odabir spola

zamrzavanje oocita

- u IVF/ICSI postupku zbog svjetonazora, vjere
- očuvanje osobne plodnosti
 - zbog odgađanja rađanja*
 - zbog liječenja raka
 - zbog bolesti koje oštećuju rezervu jajnika
 - zbog operacija jajnika
 - rizičnost zaposlenja ili okolinske štetnosti
- darivanje oocita
- suvišne oocite u IVF-u

* Indikacije koje nisu eksplicite dopuštene u ovom Zakonu o MPO

Onkofertilitetni postupci

Na temelju zakonske obaveze HDGEHR preporučuje posebnu i organiziranu brigu za buduću reprodukciju onkoloških bolesnika i bolesnika. Nakon postavljene dijagnoze, a prije liječenja zloćudne bolesti, nužno je žurno (ad hoc) organizirati onkofertilitetni tim koji se sastoji od:

- onkologa (hematologa)
- kirurga
- užeg specijalista humane reprodukcije

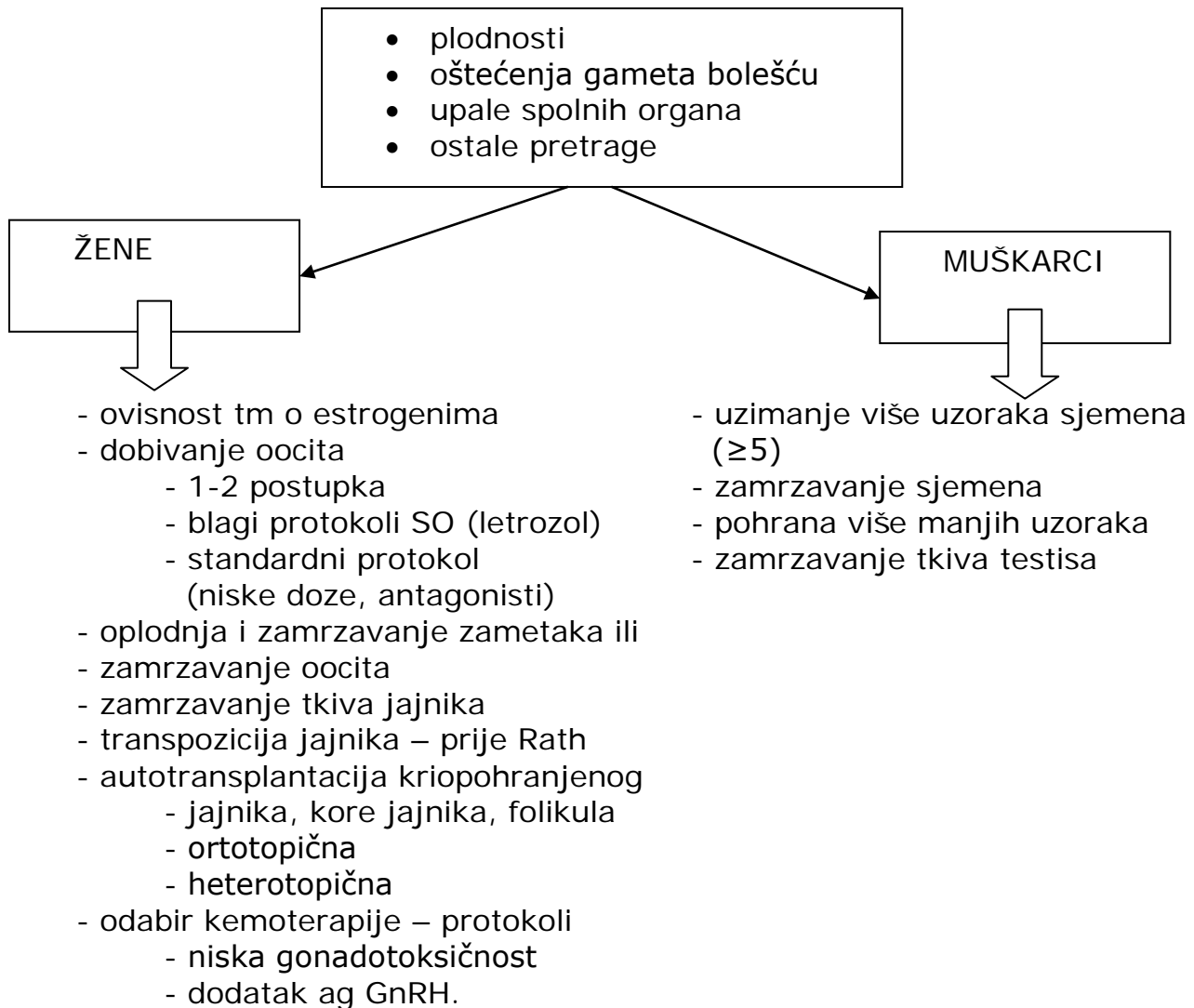
Mogućnost za takvu ekspertizu treba postojati u svakom KBC-u. Navedeni stručnjaci stvaraju plan očuvanja plodnosti oboljelog i obrazlažu potrebu, mogućnosti, uspješnost i rizike takvog postupka. Oboljeli, ili njegovi roditelji potpisuju informirani pristanak. Vjerojatnost izlječenja zloćudne bolesti važan su čimbenik u navedenom razmatranju. Očuvanje plodnosti ima opravdanje ako postupci i trudnoća ne utječu na osnovnu bolest (1,24,25).

Od važnosti je i dopustiv razmak između postavljene dijagnoze i početka kirurškog ili gonadotoksičnog liječenja. Onkofertilitetni postupak ovisan je i o postojanju partnera, ali u svim situacijama to su bolesnici koji imaju prioritet za obradbu i liječenje.

Prije postupaka za očuvanje plodnosti valja detaljno analizirati plan liječenja, posebno oblik kemoterapije i neophodnost radioterapije. Oblik i protokol dodatnog liječenja ima različite rizike za gonadotoksičnost, privremenu ili trajnu afunkciju gonada. Valja istaknuti da je obaveza utvrditi plodnost prije i poslije liječenja raka. Već su opisani testovi kojima se precizno utvrđuje pričuva (rezerva) folikula u jajnicima.

Valja podsjetiti da su u reprodukcijskoj dobi najčešće zloćudne bolesti rak dojke, limfomi, seminom i dr. Često je plodnost umanjena bolešću i prije liječenja.

Onkofertilitetni postupci se sastoje od prethodnog utvrđivanja:



Sukladno okolnostima (partner), izlječenju nakon 5 ili više godina, može se pristupiti sekundarnom liječenju koje je u pravilu IVF/ICSI. Prethodno se istraži rezidualna plodnost i zdravlje, te rizici liječenja. U slučaju da gamete ne postoje ili su loše kvalitete, te dolazi do neuspjeha liječenja, postupak se usmjerava na donaciju.

Kada se nakon liječenja zloćudne bolesti u žene uspostavi redovit ciklus, tada je u pravilu niža rezerva jajnika, a u svježem IVF ciklusu očekuje se poor response.

Darivanje gameta – donacija spermija ili jajnih stanica

Zakon o MPO dopušta darivanje jedne od gameta (spermija ili oocita) i darivanje trajno ostavljenih zametaka. Zakon dopušta identifikaciju biološkog (ih) roditelja, kada na taj način rođeno dijete

navršiti 16 godina. Probir donora te postupci kriopohrane i ostale obaveze u donacijskom programu, detaljno su prikazani u postupniku kliničke embriologije. Nije dopušteno darivanje obje gamete (27).

Darivanje sjemena – spermija

Indikacije za donaciju spermija su:

- sekrecijska azospermija
- ponavljani izostanak oplodnje uz
 - teških oblika muške neplodnosti
 - nejakulirano sjeme
- onkofertilitetni postupci
- genski razlozi

Za takav odabir liječenja žena mora biti zdrava i dokazano plodna. Plodnost žene se utvrđuje ranije navedenim postupcima. Obaveza je da se uz neoštećene jajovode trudnoća nastoji postići prvo s 6 pokušaja AID (3 u stimuliranom ciklusu), a u slučaju neuspjeha liječenje se može usmjeriti na IVF-AID (1,3).

Darivanje jajnih stanica (oocita)

Indikacije za donaciju oocita jesu:

- niska rezerva jajnika (AMH, AFC, FSH)
- menopauza praecox
- ponavljani neuspjeh IVF-a
 - oplodnje
 - stimulacije ovulacije – VPR
 - dob žene
 - onkofertilitetni postupci
 - genski razlozi

Za liječenje doniranim oocitama žena treba biti zdrava, bez rizika koji bi mogli donijeti trudnoća i porođaj. Neophodno je utvrditi normalnost maternice i plodnost sjemena partnera. Kod donacije oocita u pravilu je odabir IVF ili ICSI (rjeđe GIFT). Kako darovane oocite trebaju biti od mlađe žene, u postignutoj trudnoći – nisu potrebni testovi biokemijskog ili genskog probira.

Rizici i komplikacije MPO

Nema medicinske intervencije, ni uzimanja lijekova koje su bezazlene i bez rizika. Obaveza je supspecijalista HR da obradom, znanjem i iskustvom utvrdi i umanjí moguće rizike, te odabere sigurno liječenje. Želja za brzim uspjehom nikako ne smije nadvladati razum i racionalnost. Neplodnost i dob žene samostalni su rizici i bez IVF-a (1,8).

Rizici MPO mogu biti:

- rizici liječenja s MPO/IVF/ICSI
- rizici stimulacije ovulacije
- perinatalni rizici
- psihosocijalni distress zbog liječenja ili neuspjeha (20% parova).

1. Rizici liječenja i zahvata jesu (1-2%)

- a) rizici aspiracije oocita
 - rizik anestezije
 - krvarenja iz stijenke rodnice
 - krvarenja iz jajnika
 - ozljede zdjeličnih organa
 - upale i apsces
 - torzija jajnika
- b) rizici embrioloških postupaka
 - epigenetske mutacije
 - mehaničko oštećenje oocita, embrija (postupci, PGD)
 - ICSI, AHA
 - monozigotni blizanci, vanishing embryo sy
 - zamrzavanje

2. Rizici stimulacije ovulacije (2-5%)

- učinak na oocite, zametke
- nereceptivan endometrij
- poremećaj funkcije žutog tijela
- sindrom hiperstimulacije jajnika (OHSS) – 1-5%
- rizik tumora i zloćudnih bolesti – nema konzistentnih niti statistički značajnih nalaza

3. Perinatalni rizici (20%)

- izvanmaternična i heterotopična trudnoća – 2-5%
- spontani pobačaji (18%) – OR 1,2 (CI 1,03-1,46)
- krvarenja u ranoj trudnoći (30%)
- višeploidnost (15-20%) – IUGR, cerebralna paraliza
- monozigotni blizanci – 3-5%
- vanishing twin sy – 10-15%
- prijevremeni porođaj, IUGR – 20%
- perinatalni rizici i bolesti – OR 1,3-3,7
- intenzivna njega djece – OR 2,4 (CI 2,2-2,6)

Završne preporuke i odrednice

Imperativ je da liječenje s MPO, SO i IVF-om započinje u što ranijoj dobi žene (čim se utvrde indikacije), te da se odabiru takvi oblici liječenja koji su najpoštedniji za zdravlje žene i djece. Zato navodimo slijedeće preporuke:

- prije liječenja pomno istražiti opće zdravstvene rizike
- razumna i racionalna primjena fertilitetnih lijekova
- usmjerenje na DET ili SET – posebno uz kulturu blastocista
- smanjiti rizike liječenja
 - višeploidne trudnoće (blizanačke) < 10%
 - teža OHSS < 1%
 - minimalni perinatalni rizici
- obaveza anestezije ili analgosedacije za punkciju jajnika
- obavezna briga za ev. komplikacije i perinatalnu skrb
- svaki IVF centar mora osigurati optimalne kadrovske i tehnološke uvjete, koristiti dokazano provjerene lijekove, hranilišta i potrošni

materijal. Nužna je mogućnost primjene cjelokupnog programa MPO.

- liste čekanja na IVF/ICSI postupke trebaju biti najduže 6-8 mjeseci.

Kratice

AJS- aspiracija jajnih stanica

CL – corpus luteum

CPR – clinical pregnancy rate

CS – cervikalna sluz

DET – double embryo transfer

ET – embriotransfer

HDGEHR – Hrvatsko društvo za ginekološku endokrinologiju i humanu reprodukciju (HLZ-a)

HR – hiper responders

HSG – histerosalpingografija

IR – inzulinska rezistencija

IS - insuflacija

NR – normo responders

OHSS – ovarian hyperstimulation syndrome

OR – odds ratio

PGD – preimplantacijska genska dijagnostika

PGS – preimplantacijski genski screening

PR (POR) – poor ovarian response

SET – single embryo transfer

TR – trudnoće (kliničke)

UZV – ultrazvučna dijagnostika, ultrazvuk

U – urinski preparat

Ove smjernice napisao je dr. Velimir Šimunić, uži specijalist humane reprodukcije i Predsjednik Hrvatskog društva za ginekološku endokrinologiju i humanu reprodukciju (HDGEHR)HLZ-a, uz savjete, nadopune i korekcije članova užeg odbora Društva, (HLZ-a).

Literatura:

1. Šimunić V. I sur. Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost. Medicinski pomognuta oplodnja i IVF. Školska knjiga, Zagreb, 2012.
2. Gardner DR, Rizk BR, Falcone T. Human assisted reproductive technology. Cambridge Univ. Press, Cambridge, 2011.
3. Carrell DT, Peterson CM. Reproductive endocrinology and infertility, Springer, New York, 2010.
4. Kovach G. How to improve your ART success-rate, Cambridge, 2011.
5. Devroey P, Fauser B.C.J., Diedrich K. Approaches to improve the diagnosis and management of infertility. Hum. Repr.: 2009;24:867-902.
6. Nelson SM, Yates R et al. Anti-müllerian hormone – based approach to COH for assisted reproduction. Hum. Repr. 2009;24:867-902.
7. Nelson SM. Biomarkers of ovarian response current and future applications, Fertil. Steril, 99/4: 1-16, 2013.

The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine – a committee opinion

8. Diagnostic evaluation of the infertile male/female, Fertil. Steril, 2012;98/2:294-308.
9. Testing and interpreting measures of ovarian reserve. Fertil. Steril 2012;98/6: 1407-1417.
10. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) for non-male factor infertility. Fertil. Steril. 2012;98/6;1395-1399.
11. La Marca A, Sighinolfi G. et al. Anti-müllerian hormone (AMH) as a predictive marker in ART. Hum. Repr. Up. 2010: 16;113-30.
12. Garcia-Velasco J.A. The use of aromatase inhibitors in in vitro fertilization, Fertil. Steril. 2012;98/6;1356-1358.
13. Polyzos NP, Devroey P. A systematic review of randomized trials for the treatment of poor ovarian responders. Fertil. Steril., 2011;96/5: 1058-1062.
14. Soares SR. Etiology of OHSS and use of dopamine agonists. Fertil. Steril, 2012;97/3: 517-523.
15. Meldrum DR. Preventing severe OHSS has many different facets. Fertil. Steril, 2012: 97/3: 517-523.
16. Gracia CR, Morse GB et al. Thyroid function during COH as a part of IVF. Fertil. Steril., 2012: 97/3;585-592.
17. Penzias AS. Recurrent IVF failure other factors. Fertil. Steril., 2012;97/5; 1033-1039.
18. Ory S. Progesterone supplementation after oocyte retrieval: how long is it really needed? Fertil. Steril, 2012, 98 74;812-813.
19. Devroey P. Aboulghar M, Garcia-Velasco J. Et al. Improving the patients experience of IVF/ICSI: a proposal for protocol with GnRH antagonist CO-treatment. Hum. Repr. Upd., 2009, 24/4:764-774.
20. Al-Inanny HG. GnRH antagonists for assisted conception. Cochrane SR, RBM, 2011: 14;640-649.

21. Blake DA et al. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted conception. Cochrane SR, 2007.
22. Brown J. Et al. Ultrasound versus clinical Touch for ET in women. Cochrane SR, 2010.
23. ESHRE Campus report. Prevention of twin pregnancies after IVF/ICSI by single embryo transfer. Hum. Repr. 2001: 16;790-800.
24. National Institute for Clinical Excellence: Fertility Assesment and treatment for people with fertility problems. NICE, 2005.
25. Gianaroli L. Et al. Best practice of ASRM and ESHRE. Fertil. Steril., 2012;98/6:1-18.
26. ASRM a Committee opinion. Definition of experimental procedures. Fertil. Steril, 2013: 99:5:1197-1198.
27. Zakon o medicinski pomognutoj oplodnji, RH – NN, 2012.
28. ASRM a Committee opinion. Blastocyst culture and transfer in clinical-assisted reproduction. Fertil. Steril, 2013:99/3:667-672.

Pitanja

Kolika je ukupna plodnost Hrvatica?

- a) 2,5
- b) 2,1
- c) 1,7
- d) 1,4
- e) 1,2

Kada treba operirati endometriom (uz neplodnost)?

- a) veći od 4cm
- b) obostrano 2cm
- c) recidiv nakon operacije
- d) uvijek

Koji se SERM ne koristi za stimulaciju ovulacije?

- a) clomiphene
- b) raloksifen
- c) tamoxifen
- d) letrozol

Kolika je početna doza dnevno FSH za normorespondere?

- a) 350 IU
- b) 100-200 IU
- c) 300-400 IU
- d) 50-100 IU

Koliko se primjenjeni HCG zadržava u cirkulaciji?

- a) 2 dana
- b) 3 dana
- c) 10 dana
- d) 5 dana

Normalna razina AMH u mlade žene je:

- a) 15-20 pmol/L
- b) 30-40 pmol/L
- c) 5-10 pmol/L
- d) < 7 pmol/L

Koliki je optimalan broj blastomera 3 dana nakon oplodnje?

- a) 4
- b) 6
- c) 8
- d) 9