

Strokovni prispevek/Professional article

STARANJE JAJČNIKOV IN ZDRAVLJENJE NEPLODNOSTI

OVARIAN AGING AND INFERTILITY TREATMENT

Helena Meden-Vrtovec, Irma Virant-Klun, Sašo Drobnič

Ginekološka klinika, Klinični center, Šljamerjeva 3, 1525 Ljubljana

Prispelo 2003-05-14, sprejeto 2003-06-19; ZDRAV VESTN 2003; 72: Supl. II: 93-6

Ključne besede: staranje jajčnikov; menstruacijski cikel; inhibin; FSH; postopki oploditve z biomedicinsko pomočjo

Izvleček – Izhodišča. Zaradi spremenjenih socialnoekonomskih razmer se starost žensk ob prvi nosečnosti veča. Vse številnejše so ženske, ki iščejo pomoč zaradi neplodnosti v poznih tridesetih letih. Degenerativne spremembe v jajčniku se pričenejo že po 35. letu starosti, po 38. letu pa se pojavljajo še znamenja hormonskih sprememb (FSH, inhibin) in spremembe v menstruacijskem ciklusu. Zato se tudi plodnost bistveno zmanjša.

Material in metode. Postopki oploditve z biomedicinsko pomočjo (OBMP) so pri starejših ženskah manj uspešni kot pri mlajših. Primerjali smo uspešnost postopkov OBMP pri ženskah, starejših in mlajših od 38 let, in sicer glede umetne homologne osemenitve (IUI), zunajtelesne oploditve in prenosa zarodka (IVF-ET) in neposrednega vnosa semenčice v jajčno celico (ICSI).

Rezultati. Pri ženskah, zdravljenih z IUI in starejših od 38 let, smo ugotovili le 3,7% nosečnosti na bolnico in 1,5% na cikel, pri mlajših od 38 let pa 28% nosečnosti na bolnico in 9,9% na cikel. S postopkom IVF-ET je bila stopnja nosečnosti pri starejših od 38 let 16% na bolnico in 14% na cikel, pri mlajših pa 28% na bolnico in 25% na cikel. V skupini starejših žensk smo registrirali spontane splave v 21%, pri mlajših pa v 13%. Zdravljenih z metodo ICSI je zanosilo 11% žensk, starejših od 38 let (9% na cikel), pri mlajših pa je bila stopnja nosečnosti na bolnico 25% in na cikel 22%. V starejši skupini je bilo 26% spontanih splavov, v mlajši 14%.

Zaključki. Pred uvedbo postopkov OBMP morajo biti ženske, starejše kot 38 let, natančno obveščene o majhni stopnji uspešnosti zdravljenja in o visokem odstotku spontanih splavov.

Uvod

Staranje jajčnikov in starostne spremembe postajajo aktualna problematika današnjega časa, saj ugotavljamo, da se v razvitih deželah načrtujejo prve nosečnosti v kasni fazi rodne dobe.

Progresivno zmanjševanje plodnosti z naraščajočo starostjo je oblikovalo novo skupino žensk, ki obiskujejo centre za zdravljenje neplodnosti. Zato je poznavanje fiziologije rodne

Key words: ovarian aging; menstrual cycle; inhibin; FSH; assisted reproduction techniques

Abstract – Background. Due to changes in the socio-economic environment the first pregnancy is being more often postponed to advanced age; an increasing number of women seek medical help for infertility in their late thirties. Degenerative processes in the ovary start as early as after 35 years of age. When the woman is over 38, the signs of hormonal changes occur (FSH, inhibin), the menstrual cycle changes, and fertility is being increasingly reduced. Infertility treatment by assisted reproduction technology (ART) has proved less efficient in older than in younger women.

Material and methods. In a retrospective analysis we evaluated the success rates achieved with homologous intrauterine insemination (IUI), in vitro fertilization and embryo-transfer (IVF-ET), intracytoplasmic sperm injection (ICSI), and compared them in regard to the women > 38 years vs. < 38 years.

Results. After IUI the pregnancy rate in the women over 38 was 3.7% per patient (1.5% per cycle) and 28.0% (9.9%) in the women younger than 38 years. After IVF-ET the pregnancy rate in the over 38-year group was 16% per patient (14% per cycle), and 28% per patient (25% per cycle) in the less than 38-year group. After ICSI, the pregnancy rate in the group over 38 years was 11% per patient (9% per cycle), and 25% per patient (22% per cycle) in the less than 38-year group. In the analysed population, the spontaneous abortion rate was 26.0% in the group of women aged over 38 years, and 14.0% in the group of women aged less than 38 years.

Conclusions. Before introduction of an ART procedure the woman with advanced age should be properly counselled and well informed about poor success of their infertility treatment and high spontaneous abortion rate.

ga obdobja pogoj za primerno in pravilno svetovanje in informiranje o uspehih in izidih zdravljenja pri ženskah, starejših od 38 let (1).

Hipotalamično-hipofizna-ovarijska os je prvi organski sistem, ki preneha z delovanjem v času, ko vsi ostali organski sistemi delujejo normalno. Dve hipotezi razlagata proces staranja reproduktivne dejavnosti pri ženski. Pri obeh velja, da monotropni porast v koncentraciji folikle stimulirajočega hormona (FSH) spodbudi propadanje foliklov v jajčniku. Neuroen-

dokrina hipoteza postavlja v ospredje upočasnitev mehani- zma izločanja gonadotropin sproščujočega hormona (GnRH) v zagonih, kar povzroči dvig koncentracije FSH. Ovarijska hi- poteza razlaga porast FSH z zmanjšanjem izločanja inhibina in ovarijskih steroidov (2).

Ženske se rodijo z določenim številom ovarijskih foliklov. Že intrauterino in takoj po rojstvu se začne propadanje primor- dialnih foliklov; to propadanje pa je pospešeno po 38. letu starosti. Do popolnega propada in degeneracije vseh foliklov v ovariju pa pride več let po menopavzi.

Gledano z očmi klinika moramo upoštevati nekaj napove- dnih dejavnikov, ki opredeljujejo staranje jajčnika. To so pred- vsem: spremembe menstruacijskega ciklusa, endokrinih in biokemičnih parametrov ter plodnosti.

Menstruacijski cikel

Kronološka starost se pri ženskah ne ujema vedno z biološko starostjo. Ženske, ki imajo navidezno normalne menstruacij- ske cikle, imajo lahko različne ravni ovarijske rezerve. Prvo znamenje zmanjšane ovarijske rezerve je skrajšanje men- struacijskega ciklusa. Izbor foliklov, ki bodo zreli v naslednjem ciklusu, se začne že v kasni lutealni fazi, ko rumeno telesce izlo- ča vse manj progesterona, estradiola (E_2) in inhibinov. Kon- centracija FSH kaže obratni vzorec glede na koncentracijo E_2 , zato pride pet dni pred menstruacijo do hitrega porasta FSH (brez dviga koncentracije luteinizirajočega hormona - LH), ki doseže plato dva dni po začetku menstruacije. Zvečana kon- centracija FSH spodbuja rast skupine ovarijskih foliklov (3).

Razlago za skrajševanje menstruacijskega ciklusa predstavlja Batista s sodelavci (4), ki je ugotovil, da so koncentracije inhi- binov zmanjšane v času izbora foliklov pri ženskah, starejših od 40 let. Zmanjšana koncentracija inhibina je lahko posledica manjšega števila in slabe kakovosti jajčnih celic v foliklu starajočega se jajčnika. Zaradi zmanjšane koncentracije inhi- binov (čemer sledi čezmerno povečanje koncentracije FSH) nastane napaka v izboru foliklov, kar vodi v spremenjeno fa- zo dozorevanja in zorenja jajčnih celic, neprimeren čas za ovu- lacijo in nepopolno delovanje rumenega telesca. V prvi fazi teh sprememb je skrajšana lutealna faza zaradi nepopolnega delovanja rumenega telesca. Ta se lahko klinično izraža s pred- menstrualnimi krvavkastimi izcedki ali s skrajšanjem men- struacijskega ciklusa. V drugi, napredovani fazi pa so ovulacije redke ali jih ni, zato je dolžina menstruacijskega ciklusa odraz zorenja in propada nerazpočenega folikla, kar lahko znaša od 16 do 24 dni.

Endokrini in biokemični kazalci

Leta 1975 sta Sherman in Korenman (5) prvič objavila raz- iskavo o koncentraciji serumskih gonadotropinov in spolnih steroidov v zgodnjem in kasnem reproduktivnem obdobju pri ženski. Ugotovila sta izrazito selektivno povečanje v se- rumski koncentraciji FSH pri starejših ženskah z redno men- struacijo; hkrati sta našla pri teh tudi nižjo koncentracijo E_2 , medtem ko sta bili koncentraciji LH in progesterona enaki kot pri mlajših ženskah. Razlagala sta, da naj bi negativno po- vratno zvezo s FSH urejal hormon inhibin, katerega koncent- racije naj bi bile manjše v letih pred menopavzo zaradi manj- še zaloge ovarijskih foliklov.

Danes vemo, da sta inhibin in E_2 torej oba, pomembni gona- dni komponenti, ki uravnava izločanje FSH. Vendar samo E_2 ne zadošča za uravnavanje koncentracije FSH, kar se je iz- kazalo pri ženskah z gonadno odpovedjo. Pri teh dodajanje E_2 do fiziološke koncentracije ni znižalo koncentracije FSH do normalne ravni (6). Podpora tej razlagi so tudi raziskave, ki so jih opravili pri ženskah z nerazjasnjeno neplodnostjo in zve- čano koncentracijo FSH. Pri teh so našli normalne koncentra-

cije E_2 in zmanjšane koncentracije serumskih inhibinov (7). Zato pri starejših ženskah, ki imajo redne menstruacijske ci- kluse, variacije v koncentraciji E_2 kažejo, da E_2 ni zanesljiv ka- zalec števila foliklov (8, 9). Tudi koncentracija FSH v predme- nopavznem obdobju zelo variira. Več let pred menopavzo po- stopno narašča in občasno pada in bi bilo zato pri ženskah z redno menstruacijo izredno težko določiti koncentracijo, ki opredeljuje dokončno izčrpanje ovarijske rezerve (10, 11).

Vloga in pomen inhibinov je postala bolj poznana šele zadnje desetletje. Inhibini so dimerični disulfidno vezani glikoprote- ini, zgrajeni iz α in β A ali β B podenote. Nastajajo v različnih tkivih: v možganih, kostnem mozgu, placenti, hipofizi, testisih in ovarijih. Njihova primarna vloga je inhibicija izločanja FSH. Inhibin B nastaja predvsem v majhnih foliklih, inhibin A pa je produkt dominantnega folikla in rumenega telesca. Koncen- tracija inhibina B v zgodnji foliklovi fazi ciklusa naj bi zrcalila ovarijsko rezervo. Ko se ženska približuje menopavzi, se se- rumске koncentracije inhibina B v foliklovi fazi ciklusa zmanj- šanje, temu pa sledi porast FSH. V procesu staranja jajčnika se ravni inhibina B v foliklovi fazi znižajo prej kot koncent- racije inhibina A (12).

Plodnost

Približno deset let že vemo, da določanje koncentracije FSH drugi, tretji ali četrti dan menstruacijskega ciklusa precej na- tančno napoveduje bodočo plodnost. Raven FSH > 14 IE/l ka- že le na 5-odstotno možnost, da bo prišlo do zanositve; nor- malna koncentracija FSH ob zvečani koncentraciji E_2 tretji dan ciklusa je prav tako slab napovedni znak. Ta paradoksn izvid kaže, da je koncentracija E_2 tako visoka, da zavre FSH do tak- šne ravni, da onemogočajo spodbujanje rasti foliklov. Izguba plodnosti je prvo znamenje staranja jajčnika in poteka ponav- di hkrati z monotrofnim porastom v koncentraciji FSH in s spremembami v menstruacijskem ciklusu.

Ena od možnosti za testiranje ovarijske rezerve je klomifenski spodbujevalni test. Klomifen dajemo od 5. do 9. dneva ciklu- sa v dnevnom odmerku 100 mg. Koncentracijo FSH določi- mo 3. in 10. dan menstruacijskega ciklusa. Vrednosti < 10 IE/l FSH tretji in deseti dan so normalne in označujejo normalno ovarijsko rezervo. Koncentracija med 11 in 15 IE/l 10. dan so povezane z zmanjšano plodnostjo in večjim odstotkom spon- tanih splavov (13-15). Če je koncentracija FSH > 15 IE/l tretji in deseti dan pri ženski z rednim menstruacijskim ciklusom, je možnost uspešne zanositve tudi pri uvedbi postopkov OBMP manjša kot 1%.

Zdravljenje neplodnosti pri starejših ženskah

Pri mnogih ženskah, ki odlagajo prvo nosečnost v kasno re- produktivno obdobje, je ena od možnosti zdravljenja neplo- dnosti tudi uvedba postopkov OBMP. Dolgotrajni diagnosti- čni postopki in poskusi zdravljenja, če so neuspešni, še dodat- no zmanjšujejo možnost uspešne nosečnosti, zlasti če je zdravl-jenje ekspektativno. Tudi v postopkih OBMP je očiten padec uspešnosti z naraščajočo starostjo ženske, hkrati pa ugotav- ljamo tudi pomemben porast spontanih splavov. Večja star- ost ženske je neposredno povezana tudi z večjim številom kromosomskih nepravilnosti, ki jih najdemo v 50% spontanih splavov v prvem trimesečju nosečnosti; večina teh so avtoso- mne trisomije (16).

Umetna osemenitev (IUI) predstavlja vmesno stopnjo pred uvedbo bolj zapletenih postopkov, kot sta zunajtelesna oplo- ditev (IVF) in intracitoplazemski vnos semenčic (ICSI). Tuji podatki kažejo, da je pri IUI velika razlika v uspešnosti pri ženskah, mlajših od 39 let (21% nosečnosti), kot pri starejših (14% nosečnosti s kar 73% spontanih splavov) (17, 18).

Podobne rezultate kaže tudi primerjava dveh starostnih skupin žensk, pri katerih smo na Ginekološki kliniki v Ljubljani opravili IUI (razpr. 1).

Razpr. 1. *Stopnja nosečnosti pri intrauterini umetni inseminaciji v razdobju od 1999 do 2000 glede na starost žensk.*

Table 1. *Pregnancy rates with intrauterine insemination in the period from 1999 to 2000 according to the patient's age.*

Klinični podatki Clinical data	Starost v letih Age in years	
	< 38	> 38
Število bolnic Number of patients	260	27
Število ciklov Number of cycles	757	67
Število ciklov/bolnico Number of cycles/patient	2,91	2,48
Število nosečnosti Number of pregnancies	75	1
Stopnja nosečnosti/bolnico Pregnancy rate/patient	28,6%	3,7%
Stopnja nosečnosti/ciklus Pregnancy rate/cycle	9,9%	1,49%

Podatki o spontanah splavih niso predstavljeni, ker nam niso bili dostopni.

Ob upoštevanju starosti ženske pa je rezultat IUI močno odvisen tudi od predhodnih vnetij v mali medenici, ki bistveno zmanjšujejo možnost uspeha pri IUI. Boljše rezultate lahko pričakujemo pri nepojasnjeni neplodnosti in pri anovulacijskem vzroku neplodnosti. Ena pomembnejših determinant izida IUI postopka je tudi kakovost semena. Huda okvara spermatogeneze usmerja zdravljenje v primarno uvedbo postopkov ICSI.

Na splošno velja, da je IUI uporabna in učinkovita terapevtska možnost za različne oblike neplodnosti. Ker pa je starost ženske dejavnik, ki bistveno vpliva na izid zdravljenja, je pomembno, da postopkov ne ponavljamo več kot 2- do 3-krat. Takoj po neuspešnem postopku IUI moramo ženski svetovati uvedbo postopka IVF. Tudi pri IVF-ET postopku so rezultati zdravljenja slabši pri starejših ženskah. Naši rezultati kažejo, da je kumulativna stopnja nosečnosti pri ženskah, starejših od 38 let, le 16% z 21% spontanah splavov (razpr. 2).

Pri moških vzrokih neplodnosti je učinkovita metoda zdravljenja neplodnosti ICSI, vendar le pri mlajših ženskah; pri tistih, starejših od 38 let, rezultati zdravljenja niso spodbudni (razpr. 3).

Očitno je, da gre pri starejših ženskah za značilno manjšo možnost uspešnega zdravljenja neplodnosti z metodami IVF-ET in ICSI. Ob tem, da gre pri starejših ženskah pogosto za slaboten odziv na ovarijsko stimulacijo in da je število prekinjenih ciklov stimulacije veliko, pa ima pomembno vlogo tudi kakovost jajčnih celic. Kljub uporabi posebnih stimulacijskih protokolov in mikromanipulacije na območju zone pelucide se kakovost jajčnih celic ne more izboljšati. Zato je izjemno pomembno, da starejše ženske, ki začenjajo zdravljenje neplodnosti s postopki OBMP, pravilno in pravočasno obveščamo o slabih rezultatih in visokih stroških zdravljenja (19).

Literatura

- Meldrum DR. Female reproductive aging - ovarian and uterine factors. *Fertil Steril* 1993; 59: 1-5.
- Soules MR, Battaglia DE, Klein NA. Inhibin and reproductive aging in women. *Maturitas* 1999; 30: 193-204.
- Roseff SJ, Bangah ML, Kettel LM, Vale W, River J, Burger HG. Dynamic changes in circulating inhibin levels during the luteal-follicular transition of the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 1033-9.

Razpr. 2. *Stopnja nosečnosti pri IVF-ET postopku v razdobju od 1996 do 2001 glede na starost žensk.*

Table 2. *Pregnancy rates with IVF-ET procedure in the period from 1996 to 2001 according to the patient's age.*

Klinični podatki Clinical data	Starost v letih Age in years	
	< 38	> 38
Število bolnic Number of patients	2,733	526
Število ciklov Number of cycles	3,157	598
Število ciklov/bolnico Number of cycles/patient	1,1	1,1
Število nosečnosti Number of pregnancies	882	98
Stopnja nosečnosti/bolnico Pregnancy rate/patient	28%	16%
Stopnja nosečnosti/ciklus Pregnancy rate/cycle	25%	14%
Kumulativno Cumulative	28%	16%
Zunajmaternične nosečnosti Ectopic pregnancies	2%	-
Spontani splavi Miscarriages	13%	21%

Razpr. 3. *Stopnja nosečnosti pri ICSI postopku v razdobju od 1996 do 2001 glede na starost žensk.*

Table 3. *Pregnancy rates with ICSI procedure in the period from 1996 to 2001 according to the patient's age.*

Klinični podatki Clinical data	Starost v letih Age in years	
	< 38	> 38
Število bolnic Number of patients	1878	280
Število ciklov Number of cycles	2156	353
Število ciklov/bolnico Number of cycles/patient	1,1	1,2
Število nosečnosti Number of pregnancies	466	33
Stopnja nosečnosti/bolnico Pregnancy rate/patient	25%	11%
Stopnja nosečnosti/ciklus Pregnancy rate/cycle	22%	9%
Kumulativno Cumulative	27%	9%
Zunajmaternične nosečnosti Ectopic pregnancies	2%	6%
Spontani splavi Miscarriages	14%	26%

- Batista MC, Cartledge TP, Zellmer AW et al. Effects of aging on menstrual cycle hormones and endometrial maturation. *Fertil Steril* 1995; 64: 492-9.
- Sherman BM, Korenman SG. Hormonal characteristics of the human menstrual cycle throughout reproductive life. *J Clin Invest* 1975; 55: 699-706.
- Chetkowski RJ, Meldrum DR, Steingold KA et al. Biological effects of transdermal estradiol. *N Engl J Med* 1986; 314: 1615-20.
- Buckler HM, Ewans CA, Mamtara H, Burger JG, Anderson DC. Gonadotropin, steroid and inhibin levels in women with incipient ovarian failure during anovulatory and ovulatory rebound cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 116-24.
- Burger HG. Diagnostic role of follicle-stimulating hormone (FSH) measurements during the menopausal transition - an analysis of FSH, oestradiol and inhibin. *Eur J Endocrinol* 1994; 130: 38-42.
- Petrigila F, Zanin E, Faletti A et al. Inhibins: Paracrine and endocrine effects in female reproductive function. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1999; 11: 241-7.

10. Metcalf MG, Donald RA. Fluctuating ovarian function in a perimenopausal woman. *NJ Med J* 1979; 89: 45-7.
11. Metcalf MG, Donald RA, Livesey JH. Pituitary ovarian function in normal women during the menopausal transition. *Clin Endocrinol* 1998; 14: 245-55.
12. Klein NA, Illingworth PJ, Groome NP et al. Decreased inhibin B secretion is associated with the monotropic FSH rise in older, ovulatory women: A study of serum and follicular fluid levels of dimeric inhibin A and B in spontaneous menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2742-5.
13. Bukman A., Heineman MJ. Ovarian reserve testing and the use of prognostic models in patients with subfertility. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 581-90.
14. Corson SL, Gutmann J, Batzer FR, Wallace H, Klein N, Soules MR. Inhibin B as a test of ovarian reserve for infertile women. *Hum Reprod* 1999; 14: 2818-21.
15. Levi AJ, Raynault MF, Bergh PA, Drews MR, Miller BT, Scott RT. Reproductive outcome in patients with diminished ovarian reserve. *Fertil Steril* 2001; 76: 666-9.
16. Goddijn M, Leschot NJ. Genetic aspects of miscarriage. *Bailliers Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2000; 14: 855-65.
17. Frederick JL, Denker MS, Rojas A, Horta I, Stone SC, Asch RH, Balmaceda JP. Is there a role for ovarian stimulation and intrauterine insemination after age 40. *Hum Reprod* 1994; 9: 2284-6.
18. Duran HE, Morshedi M, Kruger T, Oehninger S. Intrauterine insemination: a systemic review on determinants of success. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 373-84.
19. Suchartwatnachai C, Wongkularb A, Srisombut C, Choktanashiri W, Chinsomboon S, Rojanasakul A. Cost-effectiveness of IVF in women 38 years and older. *Int J Gynecol Obstet* 2000; 69: 143-8.