

Vrijednost UZV i biokemijskih parametara u procjeni ovarijske rezerve: AMH, AFC

Ivan Bolanča

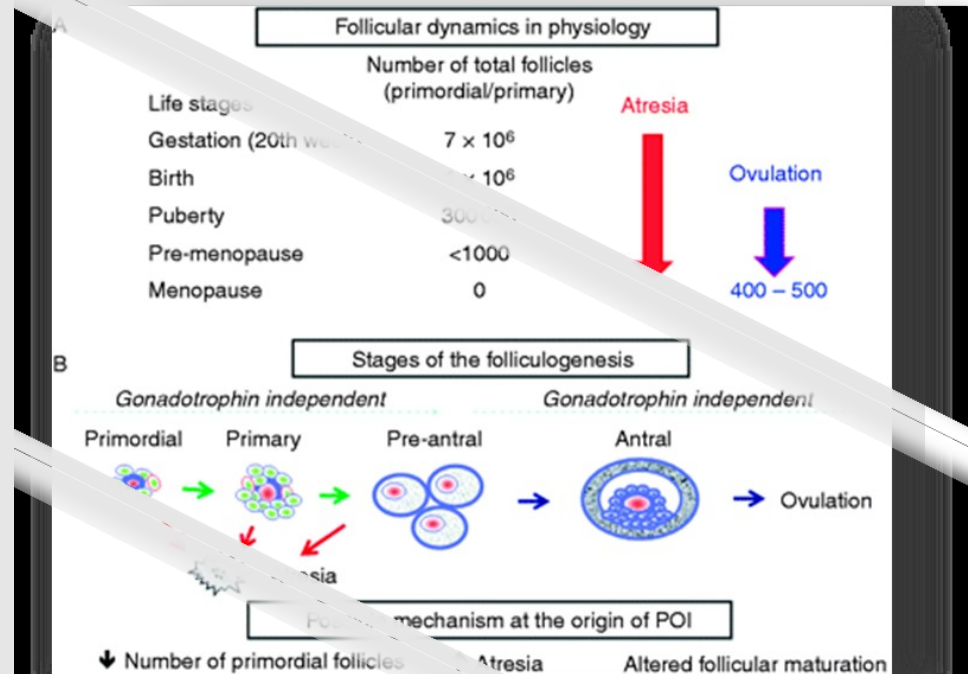
Klinika za ginekologiju i porodništvo
KBC Sestre milosrdnice

O čemu ćemo razgovarati

- Pojam ovarijske rezerve
- Markeri ovarijske rezerve i njihove osobine
- Smislenost i etičnost testiranja ovarijske rezerve
- Mogućnosti liječenja – budućnost i sadašnjost

Ovarijska rezerva

- Ovarijska rezerva – broj i kvaliteta preostalih oocita
- Centralna dogma – broj i kvaliteta oocita trajno opadaju
- Čimbenici
 - Genetika
 - Stil života
 - Okoliš
 - Jatrogeni čimbenici
 - kirurgija, zračenje, kemoterapija



Definicije

- Snižena ovarijska rezerva („Decreased or diminished ovarian reserve” – DOR)
 - Žene reproduktivne dobi sa regularnim ciklusima čiji je odgovor na ovarijsku stimulaciju ili fekunditet (?) snižen u odnosu na žene iste dobi

Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertil Steril. 2015 Mar;103(3):e9-e17.
- Primarna ovarijska insuficijencija
 - Dob <40
 - Iregularnost ciklusa > 4 mjeseca
 - FSH u postmenopauzalnim granicama
- Menopauza

Ovarijska rezerva

- Studije među Hutteritima
 - 11% žena nema djecu iza 35. godine
 - Prosječan razmak od 10 godina između rađanja zadnjeg djeteta i menopauze
te Velde ER1, Pearson PL. Hum Reprod Update. 2002
- Menopauza do 45. godine – 10% populacije → 10% DOR s 35. godina
- do 1970-ih rani gubitak ovarijske rezerve – utjecaj tek na veličinu obitelji
- Odgađanje rađanja 1. djeteta u razvijenom svijetu
OECD 2012
- Visokoobrazovane žene – 20% odgađa rađanje do iza 35. godine
Schmid et al. Hum Reprod Update 2012

MARKERI OVARIJSKE REZERVE

- FSH
- AMH
- AFC
- Inhibin B
- Klomifenski test (CCCT – Clomiphene Citrate Challenge Test)
- *Volumen jajnika*
- *Estradiol*

**Testing and interpreting measures
of ovarian reserve: a
committee opinion**

AMH (Antimullerian Hormone)

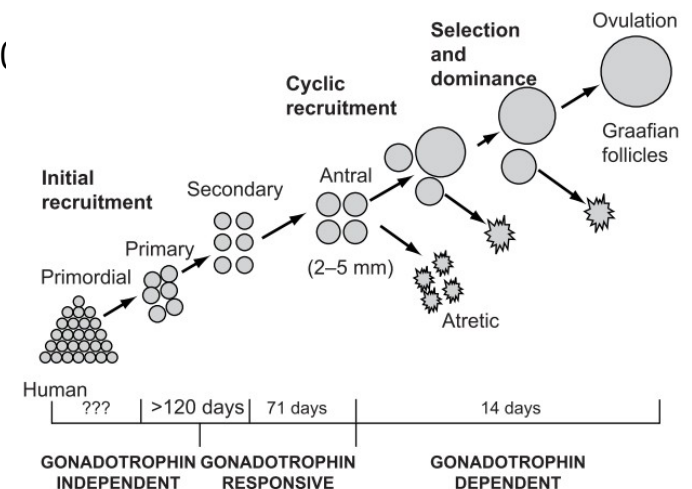
- Granuloza stanice malih antralnih i preantralnih folikula
- Ranije studije pokazuju nisku intracikličku varijabilnost – brojne zamjerke
 - Tsepelidis S et al. Hum Reprod 2007;22:1837–40
 - La Marca A et al. Hum Reprod 2006;21:3103–7
- AMH ipak pokazuje intracikličku varijabilnost, sa značajnim periovulatornim padom
 - Dobra korelacija s AFC
 - Gnoth C et al. Fertil Steril. 2015 Dec;104(6):1535-43
- Više metoda određivanja koji se međusobno ne mogu uspoređivati
- Nužna standardizacija

AMH (Antimullerian Hormone)

- Niže vrijednosti AMH povezane ali ne i prediktivne za
 - Loš odgovor na stimulaciju ovulacije
 - Nisku kvalitetu embrija
 - Loš ishod trudnoće
- IVF populacija – nizak AMH (0.2-0.7 ng/ml DSL ELISA)
 - Ishod < 3 folikula ili $\leq 2-4$ oocyte – PPV 22-88%, NPV 97-100%

AFC (Antral Follicle Count)

- Klasično 2D UZV
- Brojimo folikule $\leq 9\text{mm}$
 - Khairy M et al. Reprod Biomed Online 2008
- Ili 2-10 mm ?
- Nužna standardizacija
 - Broekmans et al. Fertil Steril. 2010 Aug;94(3):10



AFC

TABLE 1

The basic clinical and technical requirements for assessment of the antral follicle count in clinical practice.

Clinical considerations

Select patients with regular menstrual cycles with no coexisting pathologic condition that could technically affect the counting of follicles, such as ovarian endometriosis or previous ovarian surgery

Count follicles between days 2 and 4 of a spontaneous menstrual or oral contraceptive cycle to avoid the effect of intra-cycle variation

Include all antral follicles of 2–10 mm in diameter

Technical considerations

A limited number of personnel, appropriately trained in transvaginal sonography should perform AFCs in each unit

Real-time two-dimensional imaging is adequate

Use a transvaginal transducer

Use a probe with a minimum frequency of 7 MHz, which is maintained in an adequate condition and able to resolve a structure of 2 mm in diameter

Use a systematic process for counting antral follicles:

1. Identify the ovary
2. Explore the dimensions in two planes (perform a scout sweep)
3. Decide on the direction of the sweep to measure and count follicles
4. Measure the largest follicle in two dimensions
 - If the largest follicle is ≤ 10 mm in diameter:
 - o Start to count from outer ovarian margin of the sweep to the opposite margin
 - o Consider every round or oval transonic structure within the ovarian margins to be a follicle
 - o Repeat the procedure with the contralateral ovary
 - o Combine the number of follicles in each ovary to obtain the AFC
 - If the largest follicle is >10 mm in diameter:
 - o Further ascertain the size range of the follicles by measuring each sequentially smaller follicle, in turn, until a follicle with a diameter of ≤ 10 mm is found
 - o Perform a total count (as described) regardless of follicle diameter
 - o Subtract the number of follicles of >10 mm from the total follicle count

AFC (Antral Follicle Count)

- AFC < 7 – povezan sa lošim odgovorom na stimulaciju
- AFC <3-4 (oba jajnika)
 - visoko specifično (73-100%) za loš ishod stimulacije (odustajanje, <3-4 folikula ili oocyte) ali nisku osjetljivost (9-73%)
 - Umjerena specifičnost za predviđanje izostanka trudnoće (64-100%)

**Testing and interpreting measures
of ovarian reserve: a
committee opinion**

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine
American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama

Opći probir DOR

- Značajno precjenjivanje reproduktivnog potencijala iza 35. godine
Peterson et al. Hum Reprod 2012
- Utjecaj medija – trudnoće poznatih u kasnim 40-tima
- Edukacijske kampanje prema općoj populaciji nemaju učinka
 - Uvjerenje da zdravi stil života i „dobra” genetika djeluju protektivno na dobno uzrokovan pad plodnosti
Mac Dougall et al. Hum Reprod 2013
- 75% žena zainteresirano za OR, 80% bi promijenili životne planove ukoliko imaju sniženu ovarijsku rezervu
Bavan et al. Fertil Steril 2011

Argumenti ZA testiranje OR

- DOR je ozbiljan problem – neplodno oko 10% žena do 35. godine
- DOR nema odgovarajuću kliničku sliku
- AMH i AFC su izvrsni kvantitativni ali ne i kvalitativni markeri – nema korelacije sa spontanim zanošenjem – ALI – nizak AMH i/li AFC – smanjene šanse za zanošenjem nakon IVF
- Dobri markeri ukupnog fertilnog potencijala (spontano + IVF)
- DOR označava povišen rizik za ranijom menopauzom – moguć utjecaj na iduće trudnoće
- Dio žena (i do 80%) bi se ranije odlučio za trudnoću kada bi znale za niske vrijednosti OR
- U slučaju DOR moguća odluka za vitrifikaciju oocita ili donaciju sjemena
- Liječnici imaju moralnu dužnost informirati o mogućnostima probira, pacijent će autonomno donijeti odluku

Argumenti PROTIV testiranja OR

- Studije do danas nisu nedvojbeno potvrdile da niska ovarijska rezerva ima ikakve implikacije na reproduktivni potencijal u idućih 6 mjeseci
- Pozitivni nalazi probira mogu dovesti do anksioznosti i mogućeg prekida karijere ili školovanja
- Cijena probira- savjetovanje opće populacije oko pogubnosti odgađanja rađanja 1. djeteta
- Povećanje broja žena koje planiraju vitrifikaciju oocita i slične postupke
- Usmjeravanje prema jednoroditeljskim obiteljima zbog straha od nemogućnosti kasnije trudnoće (financijska nesigurnost, nedostatak oca...)
- Dobar rezultat ovarijske rezerve - lažnog uvjerenja u mogućnost sigurnog odgađanja trudnoće

Što možemo učiniti ?



If I could turn back time.....

Budućnost

REVIEW

<http://dx.doi.org/10.5653/cerm.2015.42.2.33>

pISSN 2233-8233 • eISSN 2233-8241

Clin Exp Reprod Med 2015;42(2):33-44

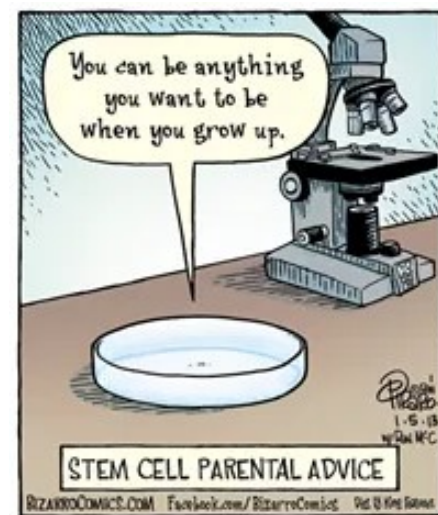
CERM 

Artificial gametes from stem cells

Inmaculada Moreno¹, Jose Manuel Míguez-Forjan², Carlos Simón^{1,2,3}

¹Department of Research and Development, Igenomix S.L., Paternam; ²Fundación Instituto Valenciano de Infertilidad (FIVI), Valencia, Spain;

³Department of Obstetrics and Gynecology, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA

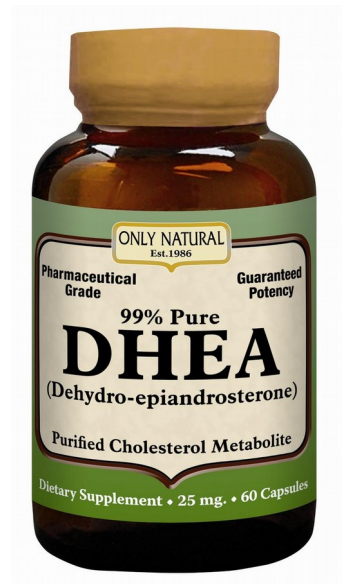


Sadašnjost

- Donacija oocite

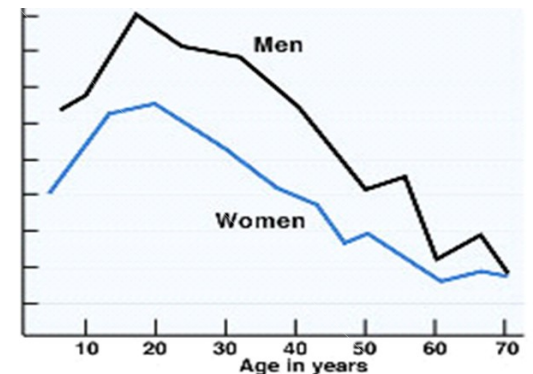


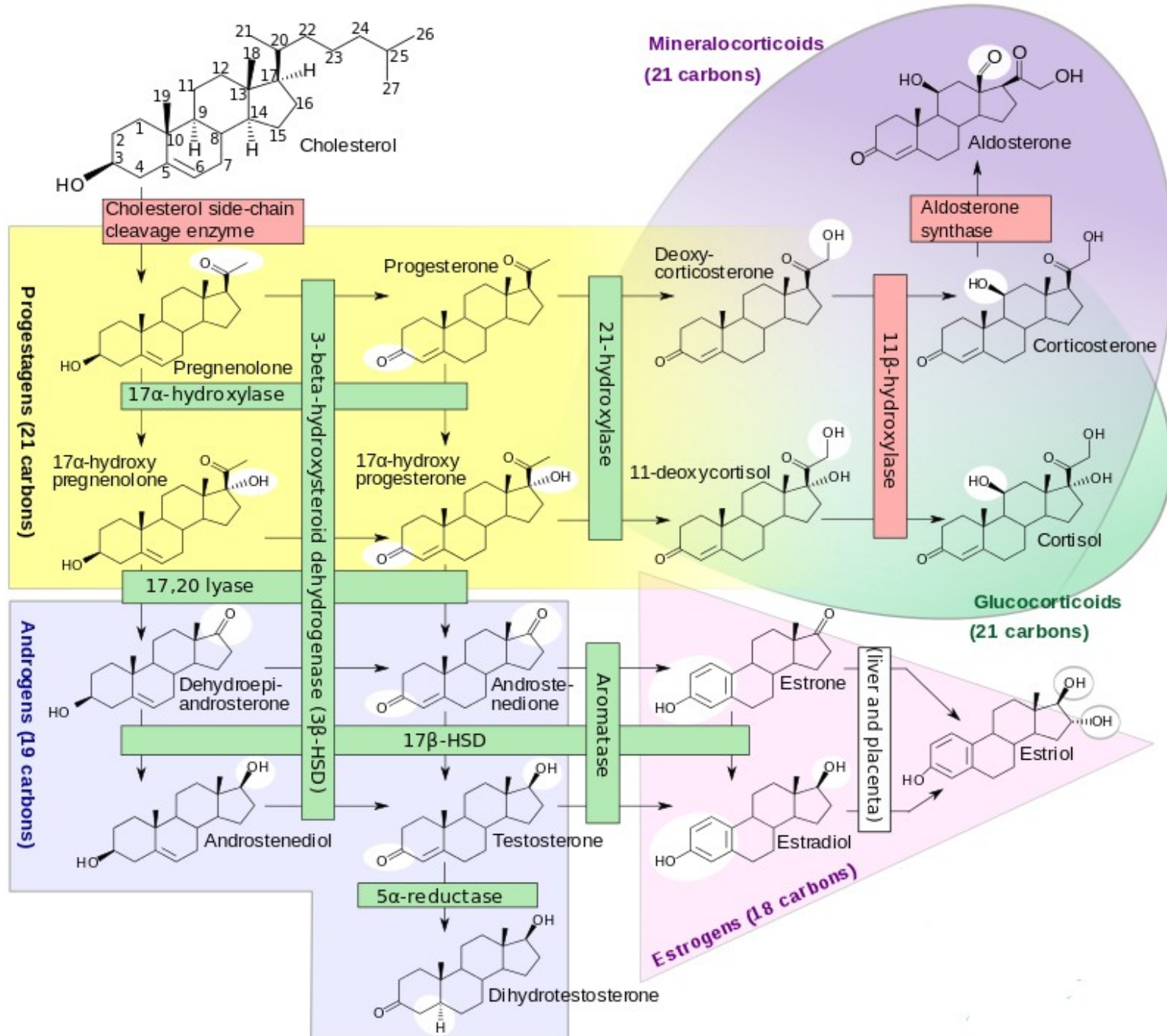
- DHEA ?



Dehydroepiandrosteron (DHEA)

- Prvi puta opisan 1934 godine (A. Butenand)
- Slobodni DHEA i sulfokonjugirana forma (DHEAS)
- Derivat kolesterola
- Maksimalna koncentracija sa 20 godina
- Koncentracija pada na 10-20% do 80.godine





Kako je priča počela ...



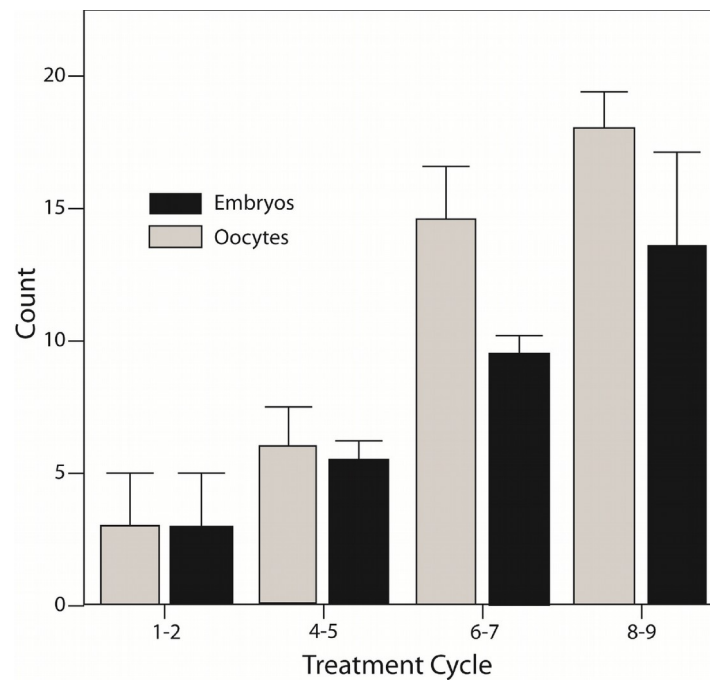
Pacijentica u dobi od 43 godine želi trudnoću i pretražuje literaturu u potrazi za čudotvornim preparatom koji će joj pomoći da izbjegne donaciju oocite

Dehydroepiandrosterone supplementation augments ovarian stimulation in poor responders: a case series. P.R. Casson, M.S. Lindsay, M.D. Pisarska, S.A. Carson and J.E. Buster. Hum. Reprod. (2000) 15 (10): 2129-2132.

CASE REPORTS

Increased oocyte production after treatment with dehydroepiandrosterone

David H. Barad, M.D., M.S.,^a and Norbert Gleicher, M.D.^b



Pozitivni učinci DHEA na IVF postupke

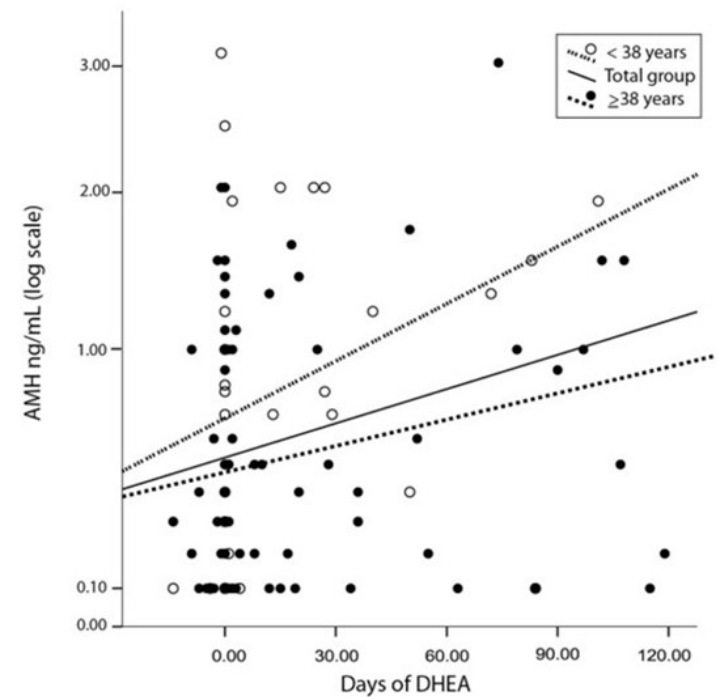
- Povećan broj i kvaliteta oocita i embrija
- Povećan broj euploidnih embrija
- Povećan broj embrija za transfer
- Veća stopa trudnoća
- Povećana stopa spontanih trudnoća

Gleicher N, Barad DH. Reprod Biol Endocrinol. 2011 May 17;9:67

Pozitivni učinci DHEA na IVF postupke

- AMH raste sa trajanjem DHEA suplementacije
- Porast izraženiji kod mlađih pacijenata sa primarnom ovarijskom insuficijencijom
- Poboljšanje razine AMH povezano s većom šansom za trudnoćom

Gleicher et al, Reprod Biomed Online 2010.



Androgens (dehydroepiandrosterone or testosterone) for women undergoing assisted reproduction (Review)

Nagels HE, Rishworth JR, Siristatidis CS, Kroon B

- 17 randomiziranih kontroliranih studija – 1496 pacijenata
- DHEA vs. Placebo
 - Viša stopa kliničkih trudnoća i živorođenja (OR 1.88)
 - Dodatna analiza koja je isključila „high biased” studije – nema statističke značajnosti
 - Nema značajne razlike u stopi pobačaja

Zaključak: pretretman s DHEA u tzv. „poor respondera” može biti povezana s višom stopom živorođenja

Studije – umjerene kvalitete, potrebne dalje studije

Nagels HE, Rishworth JR, Siristatidis CS, Kroon B.

Androgens (dehydroepiandrosterone or testosterone) for women undergoing assisted reproduction.

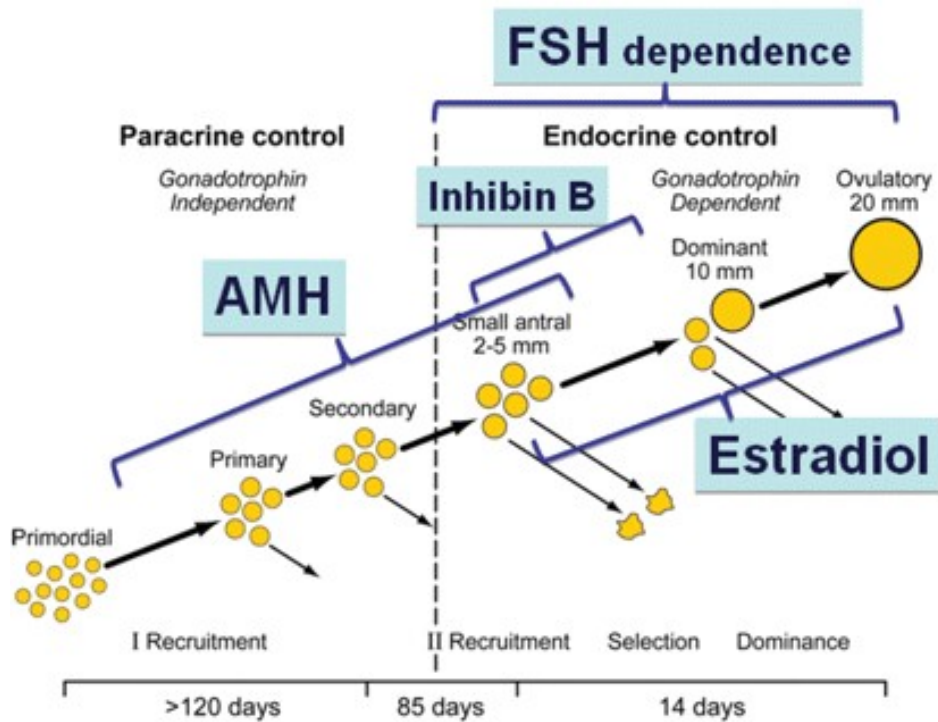
Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 11. Art. No.: CD009749.



Cochrane Database of Systematic Reviews

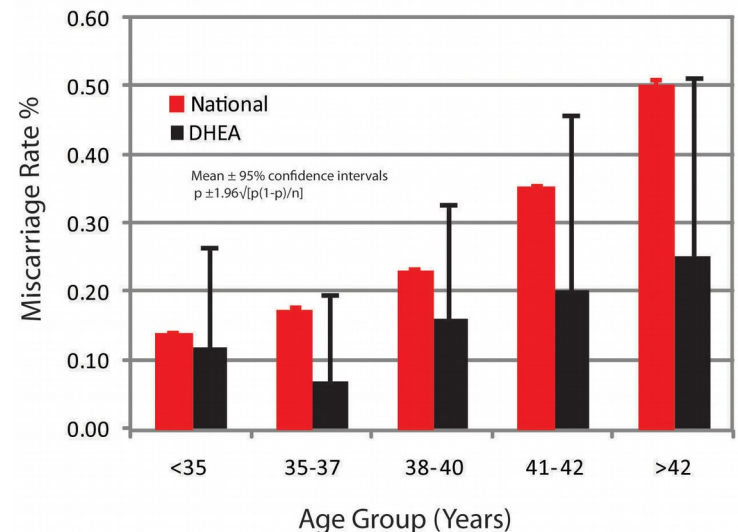
Djelovanje DHEA

Djeluje prije, tijekom i nakon faze regrutacije



- DHEA reducira dobno-uzrokovan porast aneuploidije i porast učestalosti spontanih pobačaja

- Gleicher et al. Fertil Steril 2007, 88 (Suppl1):S232
- Gleicher et al. Reprod Biol Endocrinol 2010, 8:140
- Gleicher et al, Reprod Biomed Online 2010, 21:360-365



Nova koncepcija

- Nova paradigma- oocita u stanju mirovanja ne stare – promjena okoline
- Jednom regrutirana oocita dolazi pod utjecaj „stare” okoline
- Mogućnost farmakološkog utjecaja na okolinu
- Otvara prostor produljenju fertilne dobi

Take home...

Snižena ovarijska rezerva - žene reproduktivne dobi sa regularnim ciklusima čiji je odgovor na ovarijsku stimulaciju ili fekunditet snižen u odnosu na žene iste dobi

AMH i AFC visoko prediktivni za odgovor na stimulaciju, slabo prediktivni za spontanu trudnoću

Testiranje ovarijske rezerve u općoj populaciji još uvijek kontroverzno

DHEA kao moguće rješenje za oporavak ovarijske rezerve

Budućnost – umjetne gamete

HVALA NA PAŽNJI