Indukcija ovulacije kod bolesnica sa sindromom policističnih jajnika

Pažur, Jelena

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:803561

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-25**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Jelena Pažur

Indukcija ovulacije kod bolesnica sa sindromom policističnih jajnika

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za ginekologiju i opstetriciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu; Zavodu za humanu reprodukciju, ginekološku endokrinologiju i menopauzu Klinike za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Dinke Pavičić Baldani i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

POPIS KRATICA

AMH – anti-Müllerov hormon

ASRM – Američko društvo za reproduktivnu medicinu (eng. *American Society for Reproductive Medicine*)

CC – klomifen citrat (eng. *clomiphene citrate*)

ESHRE – Europsko društvo za humanu reprodukciju i embriologiju (eng. *European Society for Human Reproduction and Embriology*)

FAI – indeks slobodnih androgena (eng. *free androgene index*)

FSH – folikulostimulirajući hormon

GnRH – hormon koji oslobađa gonadotropine (engl. *gonadotropin-releasing hormone*)

hCG – humani korionski gonadotropin (eng. *human chorionic gonadotropin*)

IU – internacionalna jedinica (eng. *international unit*)

ITM – indeks tjelesne mase (eng. *body mass index – BMI)*

IVF – *in vitro* oplodnja (eng. *in vitro fertilization*)

IVM – *in vitro* sazrijevanje (eng. *in vitro maturation*)

LH – luteinizirajući hormon

LOD – laparoskopska ovarijska dijatermija

OHK – oralna hormonska kontracepcija

OHSS – sindrom hiperstimulacije jajnika (eng. *ovarian hyperstimulation syndrome*)

PCOS – sindrom policističnih jajnika (eng. *polycystic ovary syndrome*)

PPCOS – Trudnoća u sindromu policističnih jajnika (eng. *The pregnancy in polycystic ovary syndrome*)

SERM – selektivni modulator estrogenskih receptora (eng. *selective estrogen receptor modulator*)

SHBG – globulin koji veže spolne hormone (eng. *sex hormone-binding globulin*)

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija (eng. *World Health Organization*)

SADRŽAJ

1. SAŽETAK
2. SUMMARY
3. UVOD……...1
4. DEFINICIJA I POSTAVLJANJE DIJAGNOZE PCOS……2
   4.1. POREMEĆAJ MENSTRUALNOG CIKLUSA I OLIGO/ANOVULACIJA.....2
   4.2. HIPERANDROGENIZAM…….……3
   4.3. ULTRAZVUČNI NALAZ……..4
   4.4. INZULINSKA REZISTENCIJA…….4
5. INDUKCIJA OVULACIJE KOD BOLESNICA SA SINDROMOM POLICISTIČNIH JAJNIKA……....5
   5.1. OPTIMIZACIJA TJELESNE TEŽINE…….....8
   5.2. BARIJATRIJSKA KIRURGIJA……10
   5.3. KLOMIFEN CITRAT……11
   5.4. INHIBITORI AROMATAZE……12
   5.5. METFORMIN……14
   5.6. GONADOTROPINI……16
   5.7. LAPAROSKOPSKA OVARIJSKA DIJATERMIJA……...……....17
   5.8. ALTERNATIVNA TERAPIJA…….....18
   5.9. METODE POMOGNUTE OPLODNJE…….....19
6. ZAKLJUČAK…….....20
7. LITERATURA…….....21
8. ZAHVALE…….....25
9. ŽIVOTOPIS……...26

1. SAŽETAK

Naslov rada: Indukcija ovulacije kod bolesnica sa sindromom policističnih jajnika

Autor: Jelena Pažur

Sindrom policističnih jajnika(PCOS) najčešći je endokrinološki poremećaj žena reprodukcijske dobi i uzrok je 80% anovulacija. Smisao indukcije ovulacije kod pacijentica s PCOS je postići monoovulaciju radi izbjegavanja rizika nastanka ovarijskog hiperstimulacijskog sindroma i višeplodnih trudnoća. U pretilih žena s PCOS kao prva linija liječenja preporuča se promjena životnih navika i redukcija tjelesne težine primarno radi optimizacije općeg zdravstvenog stanja. Barijatrijska kirurgija kao terapijska opcija dolazi u obzir kod žena indeksa tjelesne mase $\geq$35 kg/m^2 kod kojih terapija dijetom i tjelovježbom nije polučila očekivane rezultate. U prvoj liniji farmakološke indukcije ovulacije kod pacijentica s PCOS stoji uporaba klomifen citrata i letrozola. Uporaba metformina samog ima ograničenu dobrobit u smislu povećanja stope živorođene djece. U drugoj liniji liječenja anovulacija kod pacijentica s PCOS, kod kojih primjena klomifena i letrozola nije rezultirala trudnoćom, stoji korištenje gonadotropina i laparoskopska ovarijska dijatermija. Nema jasnih dokaza o djelotvornosti akupunkture i dodataka prehrani za indukciju ovulacije kod žena s PCOS. Kao zadnja linija liječenja anovulacija uzrokovanih PCOS na raspolaganju stoji *in vitro* fertilizacija(IVF). Ova se metoda pomognute oplodnje koristi i kod žena koje imaju uz PCOS i druge indikacije za njeno korištenje. Pri provođenju IVF kod pacijentica s PCOS prednost imaju protokoli koji koriste antagoniste GnRH. Metformin se može dodati navedenom protokolu sa svrhom izbjegavanja ovarijskog hiperstimulacijskog sindroma. Žene s PCOS imaju povećan rizik nastanka čitavog niza komplikacija u trudnoći, stoga čak i jednoplodna trudnoća kod žena s PCOS predstavlja rizik i za majku i za dijete.

Ključne riječi: sindrom policističnih jajnika, indukcija ovulacije

2. SUMMARY

Title: Induction of ovulation in patients with polycystic ovary syndrome

Author: Jelena Pažur

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrinopathy of women of reproductive age and the cause of anovulatory infertily in 80% of cases. The goal of the induction of ovulation in PCOS patients is achieving monofollicular anovulation in order to avoid the risk for ovarian hyperstimulation syndrome and multiple pregnancies. Lifestyle intervention is recommended as first line therapy in obese women with PCOS on the basis of general health benefits. Bariatric surgery can be considered in women with BMI ≥35 kg/m2 in whom lifestyle interventions has failed. Ovulation induction with chlomiphene citrate and letrozol stands in first-line pharmacological anovulation therapy. Metformin alone has limited benefits in improving live birth rates. In patients with PCOS who failed to ovulate or conceive with clomiphene and letrozol, gonadotropins and laparoscopic surgery can be used as second-line treatment. There is no clear evidence for efficacy of acupuncture or nutrient supplements in women with PCOS. For women with PCOS who fail lifestyle and ovulation induction therapy or have additional infertility factors, IVF can be used with the safer GnRH antagonist protocol. In IVF protocols addition of metformin may reduce the risk of ovarian hyperstimulation syndrome. Women with PCOS have an increased risk of developing a number of complications in pregnancy, so even singleton pregnancy in women with PCOS represents a risk for both mother and child.

Keywords: polycystic ovary syndrome, induction of ovulation

3. UVOD

Sindrom policističnih jajnika (PCOS – polycystic ovary syndrome) najčešći je endokrinološki poremećaj žena reprodukcijske dobi i svakako najčešći razlog neplodnosti uzrokovane anovulacijama. Uzrokom je 21% svih slučajeva neplodnosti, što ovaj sindrom čini najčešćim izoliranim razlogom ne postizanja željene trudnoće. Poznato je da se gotovo 30% svih *in vitro fertilizacija* radi zbog PCOS ili nekog drugog čimbenika udruženim s PCOS.

Bolest su prvi puta opisali 1935. Stein i Leventhal (1), a od tada je objavljeno mnoštvo radova i smjernica o dijagnostičkim kriterijima i terapijskim opcijama PCOS-a. Razlog izrade mnoštva dijagnostičkih kriterija tijekom povijesti leži u činjenici što još uvijek nemamo poznatu etiologiju ni objašnjen točan patofiziološki mehanizam ovog sindroma, kao i njegova raznovrsna klinička prezentacija (2).

Danas je globalno prihvaćen kriterij za postavljanje dijagnoze PCOS Europskog i Američkog društva za humanu reprodukciju (ESHRE/ASRM), takozvani Rotterdamski kriterij (2). Temeljem ovog kriterija, dijagnoza se postavlja ako su prisutna dva od navedena tri parametra: oligo-/anovulacija, klinički ili biokemijski hiperandrogenizam te policističan izgled jajnika na ultrazvuku, a nakon isključenja bolesti koje se slično manifestiraju. Ovaj je sindrom često udružen sa debljinom, inzulinskom rezistencijom i poremećenim FSH/LH odnosom i hiperestrinizmom, mada ovi parametri nisu ključni za postavljanje dijagnoze. Iako gore navedeni parametri nisu ključni za postavljanje dijagnoze, upravo su oni, zajedno sa hiperandrogenizmom, jedni od najvažnijih čimbenika koji dovode do anovulacije i na koje se mora usredotočiti pri liječenju anovulacija uzrokovanih PCOS. Smanjenje vrijednosti inzulina u cirkulaciji postiže se smanjenjem tjelesne težine i primjenom metformina, smanjene produkcije androgena u ovarijima laparoskopskom ovarijskom dijatermijom, smanjenje hiperestrinizma inhibitorima aromataze i dijetom, a porast sekrecije FSH klomifenom i gonadotropinima. Cilj liječenja anovulacijske neplodnosti uzrokovane PCOS je postizanje monoovulacije, a time i ostvarenje jednoplodne trudnoće. Trebamo uvijek imati na umu da trudnoća žene s PCOS predstavlja ozbiljan zdravstveni rizik i za majku i za dijete zbog veće učestalosti gestacijskog dijabetesa, hipertenzije, eklampsije, prijevremenog poroda, rađanja djece niske porođajne težine te da ta djeca imaju povećane metaboličke rizike kasnije u životu.

4. DEFINICIJA I POSTAVLJANJE DIJAGNOZE PCOS

Prevalencija PCOS-a kreće se u rasponu od 9-18% u žena reproduktivne dobi, ali uvelike varira s obzirom na korištene kriterije i proučavanu populaciju (2). Smatra se da zbog manjka svjesnosti o ovom sindromu među pacijenticama, ali i zdravstvenom osoblju, čak 70% žena bude nedijagnosticirano (3). Upravo zbog raznovrsne kliničke slike, zbog koje je ponekad teško postaviti dijagnozu, važno je voditi se internacionalnim kriterijima koje su utvrdili stručnjaci iz cijelog svijeta 2003.godine u Rotterdamu (2).

Rotterdamski kriteriji za postavljanje dijagnoze sindroma policističnih jajnika uključuju postojanje:

1) Oligo- i/ili anovulacije
2) Hiperandrogenizma (kliničkog i/ili biokemijskog)
3) Ultrazvučni nalaz policistične morfologije jajnika

Dva od tri nabrojena kriterija moraju biti potvrđena kako bi se mogla postaviti dijagnoza PCOS. S obzirom da se radi o funkcionalnom poremećaju nepoznate etiologije, uz prisutnost dva od tri navedena dijagnostička kriterija, dodatno je potrebno isključiti bolesti koje mogu izazvati sličnu kliničku sliku: hipotireoza, kongenitalna adrenalna hiperplazija, hiperprolaktinemija, tumori koji luče androgene i Cushingov sindrom (3). Osim gore nabrojenih glavnih reprodukcijskih značajki, pacijentice s ovim sindromom imaju povećani rizik opstetričkih, kardiovaskularnih, metaboličkih, onkoloških i psihičkih komplikacija u usporedbi sa zdravim ženama (4). Sindrom policističnih jajnika je zbog svih navedenih simptoma povezan sa značajnim negativnim utjecajem na kvalitetu života pacijentica (5).

4.1. POREMEĆAJ MENSTRUALNOG CIKLUSA I OLIGO/ANOVULACIJA

Prosječno trajanje menstrualnog ciklusa iznosi 28 dana, s normalnim rasponom od 24-35 dana. Nepravilni (iregularni) ciklusi su oni koji se javljaju u rasponu od >35 i <21 dan te s velikom vjerojatnošću upućuju na oligo- ili anovulaciju (3). Do treće postmenarhalne godine većina menstruacijskih ciklusa je fiziološki anovulatorno, stoga se anovulacija kao izolirani znak ne smije smatrati temeljnom značajkom PCOS-a. Poznato je da čak 15% žena s PCOS unatoč redovitim menstruacijskim ciklusima ima oligo- ili anovulaciju.

Dijagnozu oligoovulacije nije teško uspostaviti kod žena koje imaju menstruacijski ciklus duži od 35 dana s obzirom da ovaj raspon ukazuje na postojanje rjeđih ovulacija tijekom godine dana nego što je to prisutno ukoliko menstruacijski ciklus traje 28 dana. Procjena ovulacije u oligo- i anovulatornim ciklusima je otežana kod žena koje imaju menstruacijski ciklus u rasponu od 21-35 dana, ali postoji nekoliko opcija za njeno utvrđivanje. Zlatni standard je kombinacija praćenja razvoja folikula ultrazvukom i mjerenje progesterona u serumu u sredini lutealne faze. Također se može mjeriti koncentracija FSH, LH i estradiola od 1.-5. dana ciklusa (2). Povišenje anti-Müllerovog hormona (AMH) može služiti kao biokemijski marker za policistične jajnike, međutim, još je potrebno dogovoriti njegove referentne vrijednosti (6).

4.2. HIPERANDROGENIZAM

Hiperandrogenizam se manifestira, bilo klinički ili biokemijski, u 60-80% pacijentica sa sindromom policističnih jajnika (2,3). Klinički dokaz hiperandrogenizma su akne, centralna alopecija i hirzutizam, ali postoje velike varijacije u njihovoj izraženosti među različitim etničkim grupama. Hirzutizam se u većine žena smatra najspecifčnijom kliničkom manifestacijom, dok su primjerice među istočno azijskom populacijom akne glavni dermatološki simptom. Međutim, treba uzeti u obzir da dlakavost nije uvijek uzrokovana hiperandrogenizmom i da stupanj dlakavosti slabo korelira s koncentracijom androgena u cirkulaciji (2).

Hiperandrogenizam biokemijski dokazujemo mjerenjem ukupnog i slobodnog testosterona, indeksom slobodnih androgena (engl. *free androgen index* - FAI) i globulina koji veže spolne hormone (engl. *sex hormone-binding globulin*- SHBG). S obzirom da je proizvodnja testosterona povećana u preovulacijskoj fazi, poželjno je androgeni status mjeriti u folikularnoj fazi ciklusa (3).

4.3. ULTRAZVUČNI NALAZ

Pregled transvaginalnim ultrazvukom je neinvazivni postupak koji omogućuje procjenu veličine i morfologije jajnika. Morfologijom policističnih jajnika nekad se smatralo povećanje broja folikula i debljine strome u usporedbi s normalnim jajnicima (6).

Rotterdamski kriteriji su definirali policistične jajnike kao prisutnost >12 folikula dijametra 2-9 mm i/ili volumen jajnika >10 cm^3 (2). Budući da se uporabom ovih kriterija prevalencija dijagnoze policističnih jajnika značajno povećala, te uzevši u obzir da u adolescentica nalazimo veći broj folikula (3) kao i da moderni ultrazvučni aparati lakše detektiraju male antralne folikule, novija istraživanja su predložila da policistični jajnik mora sadržavati barem 25 folikula po jajniku (6).

Osim morfologije i veličine jajnika, ultrazvukom također možemo uočiti druge anomalije koje mogu utjecati na plodnost pacijentica, poput: ciste jajnika, patološke promjene maternice i endometrija te paraovarijske strukture (2).

4.4. INZULINSKA REZISTENCIJA

Iako nije uključena u dijagnostičke kriterije, inzulinska rezistencija i prateća hiperinzulinemija imaju glavnu ulogu u patofiziologiji sindroma policističnih jajnika, a zabilježena je u 85% žena s tim sindromom (75% u žena normalne tjelesne težine i 95% u žena prekomjerne tjelesne težine i pretilih) (2).

Inzulinska rezistencija korelira s indeksom tjelesne mase (ITM). Hiperinzulinemija potiče proizvodnju androgena u jajnicima, a istodobno smanjuje proizvodnju SHBG u jetri što zajedno rezultira većom koncentracijom slobodnih androgena u serumu. Višak slobodnih androgena proporcionalan je sa stupnjem prekomjerne tjelesne težine (4).

Pacijentice s PCOS imaju povećani rizik za šećernu bolest tipa 2 i gestacijski dijabetes, a Međunarodna dijabetička federacija svrstala je sindrom policističnih jajnika u nepromjenjive čimbenike rizika za razvoj dijabetesa tipa 2 (7). Stoga je preporuka da svaka pacijentica koja se prezentira s PCOS učini oralni test tolerancije glukoze kao metodu probira za rano otkrivanje i prevenciju dijabetesa tipa 2 i povezanih komorbiditeta.

5. INDUKCIJA OVULACIJE KOD BOLESNICA SA SINDROMOM POLICISTIČNIH JAJNIKA

Prevalencija neplodnosti uzrokovane kroničnom anovulacijom u pacijentica sa sindromom policističnih jajnika kreće se između 70-80% (8). Uz kroničnu anovulaciju, metabolički i endokrini poremećaji povezani s PCOS kao što su pretilost, hiperinzulinemija i hiperandrogenizam, također doprinose neplodnosti utječući na kvalitetu jajnih stanica i receptivnost endometrija.

Sindrom policističnih jajnika je neovisan rizični čimbenik za razvoj komplikacija tokom trudnoće (9). Bolesnice imaju 2-3 puta veći rizik za razvoj gestacijskog dijabetesa, hipertenzije uzrokovane trudnoćom, preeklampsije i za porod carskim rezom (10). Iz navedenih razloga bi sve pacijentice koje planiraju trudnoću trebale ići na prekoncepcijsko savjetovanje da se utvrdi njihov ITM, krvni tlak i tolerancija glukoze kako bi se te vrijednosti optimizirale prije samog začeća. Također ih se treba upozoriti na rizike koje nosi trudnoća s obzirom na njihovu bolest.

Postoji više načina da se potakne ovulacija kod pacijentica s PCOS, a svaki od pristupa razlikuje se u učinkovitosti i invazivnosti. S obzirom na činjenicu da se anovulacije mogu liječiti s niskim materijalnim troškovima, važno je poštovati stupnjevit pristup te započeti liječenje s manje invazivnim tehnikama, ostavljajući one agresivnije za mali broj pacijentica s PCOS (11).

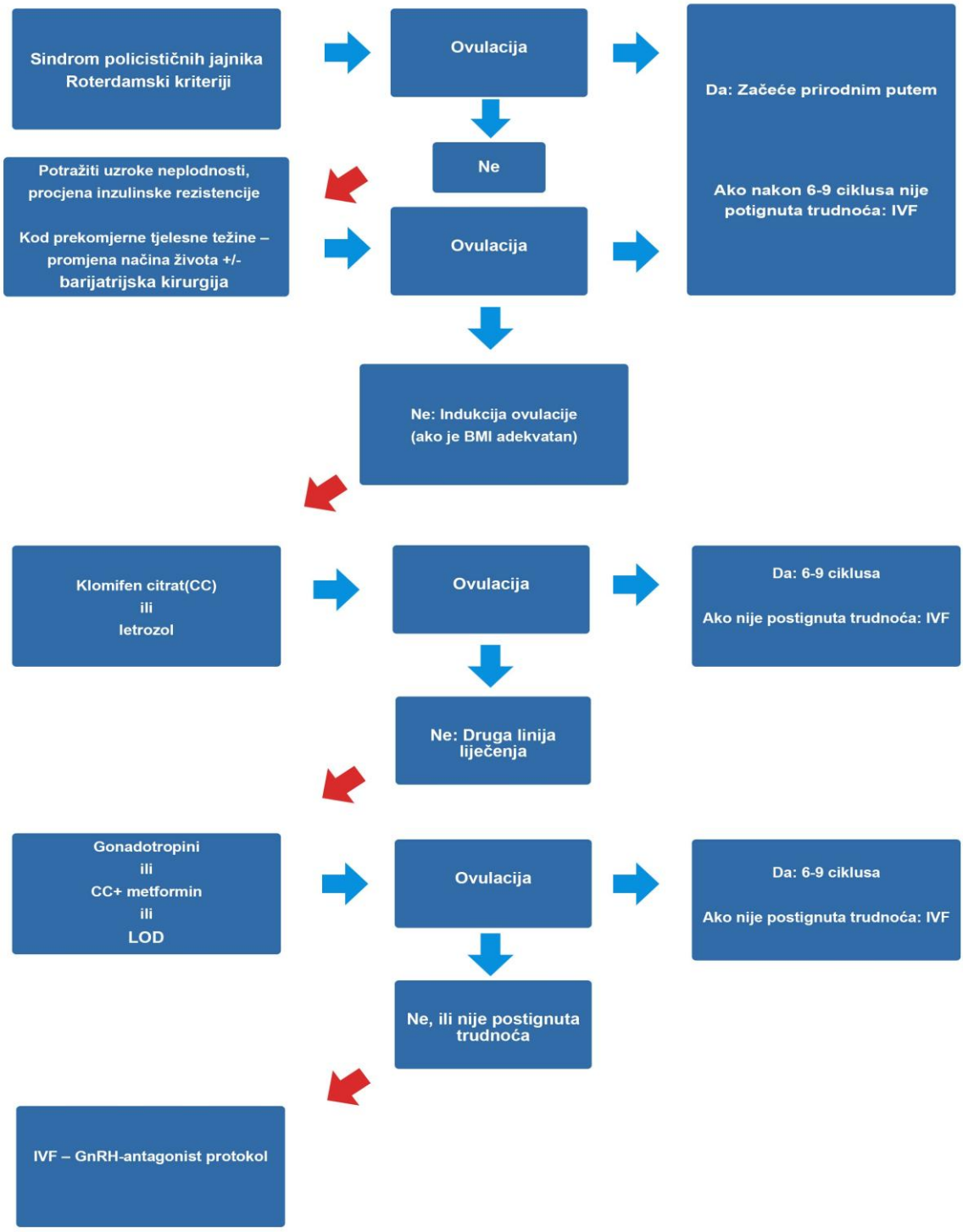
Glavni principi u indukciji ovulacije kod pacijentica s PCOS temelje se na optimizaciji zdravlja prije početka terapije te potom postizanja monofolikularne ovulacije sa svrhom minimalizacije rizika ovarijskog hiperstimulacijskog sindroma (OHSS) i multiplih trudnoća (2).

Zadnjih godina je mnogo radnih skupina objavilo radove i smjernice o dijagnostičkim kriterijima i terapijskim opcijama PCOS-a. Većina objavljenih radova nije primjenjivala validirani *evidence-based* pristup. Radna skupina predvođena Adamom Balenom izradila je *evidence-based* preporuke za Svjetsku zdravstvenu organizaciju (WHO) sa namjenom stvaranja globalnih smjernica liječenja neplodnosti uzrokovane anovulacijama kod pacijentica s PCOS.

Gubitak težine smatra se prvom linijom liječenja pretilih pacijentica s PCOS zbog poboljšanja hormonskih i metaboličkih parametara, kao i općeg zdravlja. Preporuča se dijeta i intenzivno vježbanje u trajanju od minimalno 6 mjeseci. Pacijenticama koje tim metodama ne uspiju optimizirati tjelesnu težinu, a ITM im je ≥35 kg/m², može se savjetovati barijatrijska kirurgija. Prije započinjanja liječenja, preporuča se procijeniti prohodnost jajovoda pacijentice i učiniti analizu sjemena partnera kako bi se isključili drugi uzroci neplodnosti.

Prva farmakološka linija liječenja kod pacijentica normalne tjelesne težine te nakon gubitka težine pretilih pacijentica su anti-estrogen klomifen citrat (CC) i inhibitor aromataze letrozol (ukoliko je dostupan i registriran). Ukoliko do trudnoće ne dođe unatoč postizanju ovulacije, nakon 6-9 ciklusa primjene terapije pacijenticama se preporuča *in vitro fertilizacija* (IVF). Ako pacijentica ostane anovulatorna nakon primjene 3 ciklusa uz povećanje doze, prelazi se na drugu liniju liječenja. Kao druga linija liječenja primjenjuju se gonadotropini, kombinacija CC i metformina ili laparoskopska ovarijska dijatermija (LOD) (engl.*drilling*). Ukoliko do trudnoće ne dođe nakon 6 ovulatornih ciklusa u žena mlađih od 25 godina ili nakon 12 ovulatornih ciklusa kod žena starijih od 25 godina, pretpostavlja se da anovulacija nije razlog neplodnosti te se tim parovima preporuča IVF. *In vitro fertilizacija* stoji kao posljednja opcija za neplodne pacijentice s PCOS ili za one kod kojih postoji dodatna indikacija za njeno provođenje poput oštećenja jajovoda ili muške neplodnosti.

U konačnici, izbor najprikladnijeg liječenja ovisi o dobi pacijentice, prisutnosti drugih uzroka neplodnosti, iskustvu s prijašnjim metodama liječenja i njihovom trajanju te stupnju anksioznosti para.



Slika 1. Algoritam indukcije ovulacije kod pacijentica sa sindromom policističnih jajnika. Prema Balen AH, Morley LC. Misso M i sur. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: An analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance (2).

5.1. OPTIMIZACIJA TJELESNE TEŽINE

Prva linija liječenja neplodnosti u pretilih pacijentica s PCOS je gubitak težine. Pretilost umanjuje šanse za trudnoću, a predstavlja veliki rizik za pobačaj, kongenitalne anomalije (rascjep neuralne cijevi, omfalokela, srčani defekti), gestacijski dijabetes, hipertenziju, tromboembolijske komplikacije te komplikacije tijekom porođaja. Povećana je i perinatalna smrtnost novorođenčadi pretilih pacijentica te potreba za smještajem na odjel intenzivne njege (12). Pretile pacijentice ujedno pokazuju slabiju reakciju na lijekove koji se koriste za indukciju ovulacije (2).

Prekomjerna tjelesna težina dodatno pogoršava inzulinsku rezistenciju, a posljedična hiperinzulinemija vodi do povećane proizvodnje androgena u ovariju i smanjene proizvodnje SHBG u jetri te negativno utječe na reproduktivnu, psihološku i metaboličku sliku pacijentica.

Gubitak težine od 5-10%, neovisno o inicijalnom ITM, tijekom šest mjeseci, dovodi do normalizacije menstruacijskog ciklusa i veće stope ovulacija, smanjene razine inzulina i testosterona te poboljšanja hirzutizma i akni. Međutim, ne postoje dobro dizajniranje studije koje pokazuju da gubitak težine dovodi do povećanja stope živorođene djece, što je primarni reprodukcijski cilj (8).

Postoji više opcija za postizanje gubitka težine: dijeta, vježbanje, farmakoterapija i barijatrijska kirurgija. Ne postoje adekvatne studije koje su među navedenim opcijama dokazale najbolju za postizanje trudnoće (13). Dodatno je pokazano da su provedba dijete i vježbanje povezane s nesuradljivošću pacijentica te visokom stopom odustajanja.

Nedavno su objavljeni rezultati randomiziranog kliničkog pokusa (14) u kojem se istraživao učinak različitih pretretmana indukciji ovulacije klomifenom u žena s PCOS indeksa tjelesne mase 27-42 kg/m². Prva skupina pacijentica je primala samo oralnu hormonsku kontracepciju (OHK), druga skupina je trebala izgubiti 7% tjelesne težine dijetom, vježbanjem i tabletama za mršavljenje (prvotno sibutramin koji je zamijenjen orlistatom), a treća je skupina kombinirala obje metode. Pokazano je da je gubitak težine superiorniji u povećanju stope ovulacija u odnosu na pretreman oralnim hormonskim kontraceptivima (OHK) te jednako uspješan kao kombinacija OHK i gubitka tjelesne težine.

Međutim, ista studija nije dokazala značajnu razliku u stopi trudnoća, spontanih pobačaja niti stopi živorođene djece. Tek kada su u *post-hoc* analizi spojene skupine koje su

provodile dijetu s onima koje su provodile dijetu u kombinaciji s OHK, stopa trudnoća dosegla je graničnu statističku značajnost (15).

Tablica 1. Stopa ovulacija, trudnoća i živorođenih nakon indukcije klomifen citratom Prema Legro R., Dodson W., Kris-Etherton P. i sur. Randomized Controlled Trial of Preconception Interventions in Infertile Women With Polycystic Ovary Syndrome (14).

ISHOD	OHK Broj/Ukupno Postotak(%)	Redukcija tjelesne težine Broj/Ukupno Postotak(%)	Kombinacija Broj/Ukupno Postotak(%)
Ovulacija (ukupan broj ovulacija/ ukupan broj ciklusa)	71/154 (46,1)	82/136 (60,3)	94/140 (67,1)
Trudnoća (klinička)	7/49 (14,3)	13/50 (26,0)	13/50 (26,0)
Živorođeni	5/49 (10,2)	13/50 (26,0)	12/50 (24,0)

Iako male randomizirane studije slabe kvalitete i opservacijske studije dokazuju da 5-10% gubitka težine dovodi do povećanja stopa ovulacija, boljeg odgovora na indukciju ovulacije te više stope živorođenih, još uvijek nema dobro dizajniranih studija koje pokazuju da li gubitak tjelesne težine dovodi do više stope živorođene djece i umanjenja rizika za nastanak komplikacija u trudnoći u odnosu na direktnu primjenu farmakološke indukcije ovulacije kojoj ne prethodi gubitak tjelesne težine (10).

Upravo zbog nedostatka jasnih dokaza, posljednje smjernice za liječenje neplodnosti uzrokovane sindromom policističnih jajnika daju kao snažnu preporuku da promjenu životnih navika u smislu dijete i tjelovježbe treba preporučiti svim pretilim ženama s PCOS, ali primarno radi poboljšanja općeg zdravlja.

A kao slabu preporuku, baziranu na dokazima niske kvalitete, daju da bi promjena životnih navika odnosno dijeta trebala biti prva linija liječenja, ali samo kroz 3-6 mjeseci sa svrhom uvida u eventualno postizanje prirodnih ovulacija. Posebno je napomenuto da se farmakološka indukcija ovulacije, zbog velikog rizika gore navedenih komplikacija, ne preporuča kod žena s ITM >40 mg/kg^2, sve dok se ne postigne primjerena tjelesna težina dijetom/tjelovježbom/barijatrijskom kirurgijom (2).

5.2. BARIJATRIJSKA KIRURGIJA

Najbrži gubitak težine, čak 35-77%, može se postići barijatrijskom kirurgijom. Barijatrijska kirurgija se stoga može savjetovati anovulatornim pacijenticama s ITM ≥35 kg/m^2 kod kojih primjena intenzivne redukcijske dijete i vježbanja, tijekom barem šest mjeseci, nije dovela do zadovoljavajućih rezultata, to jest postizanja ovulacije (2).

Želučana premosnica kod pacijentica sa sindromom policističnih jajnika poboljšava regulaciju menstrualnog ciklusa, stopu ovulacije, hirzutizam, hormonski disbalans, inzulinsku rezistenciju, seksualnu aktivnost i libido (15–17).

Nedavno objavljena studija Legro i sur. o učinku želučane premosnice na stopu ovulacija kod morbidno pretilih žena, u kojoj su žene bile kontrole same sebi, pokazala je da dramatično smanjenje tjelesne težine dovodi do poboljšanja hormonskih i metaboličkih parametara te skraćenja folikulinske faze ciklusa, ali ne dovodi do povećanja stope ovulacija. Nije poznato može li se takav zaključak prenijeti na pretile pacijentice s PCOS (15).

Osim potencijalnih komplikacija koje nosi sam kirurški zahvat, liječenje želučanom premosnicom je povezano sa slabijom tolerancijom hrane, poremećajima prehrane i posljedičnim prehrambenim deficitom. Stoga pacijentice mora nadzirati interdisciplinarni tim stručnjaka specijaliziran za rad s pacijentima koji se podvrgavaju barijatrijskoj kirurgiji.

Pacijenticama se savjetuje izbjegavanje zanošenja u vrijeme rapidnog gubitka težine, odnosno najmanje 6-12 mjeseci nakon samog zahvata. Također, njihova trudnoća se smatra visokorizičnom te je potreban intenzivan nadzor fetusa zbog mogućeg zastoja u rastu ploda i većeg rizika za prijevremeni porod (2).

5.3. KLOMIFEN CITRAT

Klomifen citrat (CC), lijek koji je u upotrebi već 50 godina, još uvijek se smatra prvom linijom farmakološkog liječenja anovulacija kod pacijentica s PCOS. CC je selektivni modulator estrogenskih receptora (SERM), svojim anti-estrogenim djelovanjem inhibira negativnu povratnu spregu blokirajući estrogenske receptore u hipotalamusu, što dovodi do povećanog otpuštanja FSH i LH iz adenohipofize koji stimuliraju razvoj dominantnog folikula.

Prednosti klomifen citrata su njegova niska cijena, oralna primjena te malobrojne nuspojave. Nedostaci liječenja klomifen citratom uključuju anti-estrogeni učinak na endometrij i cervikalnu sluz te moguć razvoj više folikula (8).

Indukcija ovulacije klomifenom započinje se dozom od 50 mg/d, počevši od 2.-5. dana ciklusa, kroz 5 dana. Ovulacija obično uslijedi 7 dana nakon posljednje uzete tablete. Ukoliko se uz ovu dozu ni nakon dva ciklusa ne postigne ovulacija, doza se povećava za 50 mg/d, do maksimalne doze od 150 mg/d. Ukoliko pacijentica ovulira, navedeni protokol se može ponoviti kroz 6 ciklusa ili dok se ne postigne trudnoća (2,13). Postoje polemike kada započeti indukciju ovulacije klomifenom kod anovulacijskih ciklusa. U nedavnoj sekundarnoj analizi podataka PPCOS I studije stopa trudnoća i živorođene djece bila je viša kada je poticanje ovulacije započeto bez prethodnog izazivanja prijelomnog krvarenja, unatoč činjenici da je stopa ovulacija bila veća u onim ciklusima kojima je prethodilo prijelomno krvarenje (13).

Iako otprilike 80% pacijentica ovulira uz primjenu CC, samo 35-40% njih zanese. Jedan od razloga je što, uz otpuštanje FSH, klomifen citrat utječe i na otpuštanje LH iz hipofize, a to rezultira neodgovarajućim odgovorom dominantnog folikula. S obzirom na ovaj mehanizam djelovanja, pacijentice čije su bazalne vrijednosti LH povišene slabije će reagirati na indukciju ovulacije klomifenom. Drugi razlog za manje stope trudnoće s CC je njegov anti-estrogeni učinak sa supresijom proliferacije endometrija i smanjenom proizvodnjom cervikalne sluzi (2,13).

Otprilike 20% pacijentica se smatra rezistentnim na klomifen citrat, što znači da su ostale anovulatorne nakon tri ciklusa primjene terapije ili primjene doze od 100 mg/d. Veću vjerojatnost za rezistenciju pokazuju pretile pacijentice, s većim stupnjem inzulinske rezistencije i hiperandrogenizom (18). Kod pacijentica koje su rezistentne na CC potrebno je primijeniti druge farmakološke pristupe. Neuspjehom terapije smatra se kada pacijentica

unatoč postignutoj ovulaciji, ne uspije zatrudnjeti ni nakon 6-9 ciklusa. U takvim slučajevima primjereno je paru preporučiti IVF (2).

Prema velikoj randomiziranoj PPCOS I studiji (19) klomifen je za sada jedini lijek koji dokazano povećava stopu živorođene djece kod pacijentica s PCOS. Stopa ovulacije, trudnoća i živorođene djece uz primjenu klomifena, tijekom perioda liječenja od šest ciklusa, iznosi 49%, 30% i 23% (Tablica 3). U ovom istraživanju stopa multiplih trudnoća s klomifen citratom iznosila je 6%, dok neka istraživanja CC povezuju s čak 11%-tnim rizikom za nastanak multiplih trudnoća (2). Stoga se preporuča ultrazvučno i hormonsko praćenje rasta folikula i ovulacije od 11-14 dana ciklusa i to od strane specijalista reprodukcijske medicine. Osim potencijalnog smanjenja rizika za višeplodnu trudnoću, ultrazvuk omogućuje procjenu neadekvatnog odgovora na terapiju, ali i tempiranje snošaja ili intrauterine inseminacije.

Nuspojave klomifen citrata uključuju valove vrućine, osjetljivost dojki, vrtoglavicu i mučninu, glavobolju i promjene raspoloženja. U slučaju težih nuspojava kao što je poremećaj vida, terapija se treba odmah prekinuti. Incidencija ovarijskog hiperstimulacijskog sindroma (OHSS) s klomifen citratom je vrlo niska, otprilike 1-6% (8).

5.4. INHIBITORI AROMATAZE

Kao što im ime kaže, lijekovi iz ove skupine inhibiraju aktivnost aromataze, enzima koji u granuloza stanicama jajnika konvertira androgene u estrogene. Tim mehanizmom nastaje hipoestrogeno stanje koje potiče otpuštanje FSH iz hipofize.

Najpoznatiji od njih je letrozol, koji je predložen kao zamjena klomifenu kao prva linija liječenja anovulacija. Indukcija ovulacije letrozolom vrši se dozom od 2,5 mg/d, kroz 5 dana, od 3.-7. dana ciklusa.

Ovaj lijek ima potencijalnu prednost u odnosu na klomifen zbog izostanka antiestrogenog učinka na razini endometrija te manje stope nastanka višeplodnih trudnoća. Međutim, u mnogim europskim državama letrozol nije registrirani lijek za indukciju ovulacije. U istraživanjima na životinjama letrozol je povezan s teratogenim, embriotoksičnim i fetotoksičnim učincima. S druge strane, niti jedno kliničko istraživanja nije pokazalo teratogeno djelovanje na ljudsko potomstvo (20). Poznate nuspojave letrozola uključuju gastrointestinalne smetnje, asteniju, valove vrućine, glavobolju i bolove u leđima (2).

PPCOS II, velika randomizirana studija, usporedila je učinak klomifena u odnosu na letrozol u liječenju anovulacijske neplodnosti kod žena sa sindromom policističnih jajnika (21). Rezultati istraživanja pokazuju da su pacijentice koje su primale letrozol imale višu stopu ovulacije, trudnoće i živorođene djece u odnosu na pacijentice koje su primale klomifen. Nije pronađena značajna razlika u stopi multiplih trudnoća. Broj kongenitalnih anomalija je bio veći u skupini koja je primala letrozol (4) u usporedbi s klomifenom (1), ali nije bio statistički značajan te je čak bio niži od očekivanog kada se usporedi sa zdravom populacijom žena. Nedostatak ovog istraživanja je što su pacijentice imale vrlo visok ITM (35kg/m²), što se rijetko viđa u europskim studijama, pogotovo bez prvotnog pokušaja gubitka težine, te se stoga rezultati ne moraju nužno pokazati istim na populaciji normalnog ITM-a.

Tablica 2. Usporedba stope ovulacija, trudnoća, živorođenih i blizanačkih trudnoća nakon indukcije ovulacije klomifen citratom ili letrozolom. Prema Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP i sur. Letrozole versus Clomiphene for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome(21).

ISHOD	KLOMIFEN (Ukupno= 376)	LETROZOL (Ukupno= 374)
Ovulacija (broj žena koje su ovulirale(%))	288(76,6)	331(88,5)
Trudnoća (klinička) (broj žena koje su zatrudnjele(%))	81(21,5)	117(31,3)
Živorođeni (ukupan broj živorođenih(%))	72(19,1)	103(27,5)
Blizanci (broj blizanačkih trudnoća/ukupno(%))	5/72(6,9)	4/103(3,9)

U zemljama u kojima je registriran, letrozol se može koristiti kao prva linija liječenja ili kao druga linija u (pretilih) pacijentica koje su rezistentne na klomifen citrat.

5.5. METFORMIN

Inzulinska rezistencija i kompenzatorna hiperinzulinemija pogađaju 65-80% pacijentica sa sindromom policističnih jajnika te čine jednu od značajnih karakteristika ove bolesti. Kao što je već objašnjeno, hiperinzulinemija rezultira povećanom koncentracijom slobodnih androgena, što u konačnici dovodi do anovulacije.

S obzirom na snažnu povezanost inzulinske rezistencije i anovulacije, predloženi su lijekovi koji poboljšavaju osjetljivost na inzulin kao terapija u pacijentica s PCOS u namjeri da povećaju stopu ovulacija i trudnoća (3).

Najistraživaniji od te skupine lijekova je metformin, oralni antihiperglikemik, koji se koristi kao prva linija liječenja šećerne bolesti tip 2. Metformin smanjuje glukoneogenezu i lipogenezu, stimulira unos glukoze u jetru i skeletne mišiće, masno tkivo i jajnike. U PCOS smanjuje inzulinsku rezistenciju i inhibira proizvodnju androgena u jajniku.

Česte nuspojave metformina, poput mučnine, povraćanja i proljeva, mogu se ublažiti postepenim povećanjem doze, počevši niskom dozom od 500 mg jedanput dnevno pa povećavajući do maksimalne doze od 850-1000 mg dva puta dnevno (2).

U meta-analizi (22), koja je uspoređivala učinak promjene životnog stila i metformina na promjene antropometrijskih, metaboličkih, reproduktivnih i psiholoških parametara u pacijentica s PCOS, zamijećeno je da je kombinacija promjene načine života i metformina povezana sa smanjenjem ITM i povećanjem brojem menstruacijskih ciklusa u usporedbi sa samo promjenom životnog stila. S obzirom na navedene rezultate, metformin se može preporučiti nesuradljivim pacijenticama kako bi smanjili visoku stopu odustajanja prve linije liječenja pretilih pacijentica s PCOS kojoj je cilj optimizacija težine.

Male randomizirane i opservacijske studije dovele su do zaključka da korištenje metformina povećava stopu ovulacija i kliničkih trudnoća, ali ne i stopu živorođene djece (23). Stoga je provedena velika multicentrična randomizirana studija (19) koja je ispitivala učinak metformina u odnosu na klomifen, odnosno kombinacije oba lijeka kako bi potvrdila te rezultate. Kombinacija oba lijeka dovela je do veće stope ovulacija nego ijedan lijek pojedinačno, međutim stopa živorođenih bila je znatno manja u grupi koja je primala metformin u odnosu na grupu koja je primala klomifen. Iako je kod pacijentica koje su primale metformin poboljšana osjetljivost na inzulin, taj rezultat nije utjecao na veću stopu

živorođenih. Umjesto toga, veća koncentracija SHBG, koja je nađena u pacijentica na terapiji klomifenom, povezuje se s pozitivnim utjecajem na veći broj živorođene djece.

Tablica 3. Usporedba stope ovulacija, trudnoća, blizanačkih trudnoća i živorođenih nakon indukcije ovulacije klomifen citratom, metforminom ili kombinacijom klomifena i metformina. Prema Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD i sur. Clomiphene, Metformin, or Both for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome (19).

ISHOD	KLOMIFEN (Ukupno= 209)	METFORMIN (Ukupno= 208)	KOMBINACIJA (Ukupno=209)
Broj/Ukupno Postotak(%)			
Ovulacija	462/942 (49,0)	296/1019 (29,0)	582/964 (60,4)
Trudnoća(klinička)	50/209 (23,9)	18/208 (8,7)	65/209 (31,1)
Blizanačka trudnoća	2/50 (4,0)	0	2/65 (3,1)
Živorođeni	47/209 (22,5)	15/208 (7,2)	56/209 (26,8)

Nema dovoljno dokaza za preporuku metformina kao prve linije liječenja u pacijentica s ITM ≤32 kg/m² (24), ali može povisiti stopu ovulaciju i kliničkih trudnoća u kombinaciji s klomifenom kod pacijentica kod kojih se utvrdila rezistencija na isti (25) kao i kod pacijentica s ITM >35 kg/m².

Metformin se može koristiti sam da bi se povećala stopa ovulacija i trudnoća kod žena s PCOS kada se ne postoji mogućnost monitoriranja uz terapiju klomifen citratom ili letrozolom. Učinak metformina u indukciji ovulacije je vrlo ograničen, stoga ga se ne preporuča rutinski koristiti za poticanje ovulacije.

5.6. GONADOTROPINI

Indukcija ovulacije sa gonadotropinima (FSH) smatra se drugom linijom farmakološkog liječenja neplodnosti uzrokovane anovulacijama kod pacijentica s PCOS koje su rezistentne na klomifen citrat. Ukoliko to nije prethodno učinjeno, prije provođenja ovog postupka, obavezno je utvrditi prohodnost jajovoda kao i analizu spermiograma, kako bi se isključili drugi čimbenici neplodnosti (8).

Postoje dva protokola za indukciju ovulacije gonadotropinima: *low-dose step-up* i *step-down* protokol. *Low-dose step-up* protokol započinje se niskom dozom od 37,5-75 IU, kako bi se postigla monoovulacija i smanjio rizik višeplodnih trudnoća i ovarijskog hiperstimulacijskog sindroma. Doza primjenjenih gonadotropina može se povećati nakon 7-14 dana u slučajevima gdje nije došlo do zadovoljavajućeg odgovora (nema porasta serumskog estradiola/nema folikula ≥10 mm). Doza se može povećati samo za 25-37,5 IU svakih 7 dana. Početna doza u *step-down* protokolu je 150 IU svaki dan kroz 3-4 dana kako bi se potakla regrutacija folikula, a zatim se snizuje na 50-75 IU kako bi se održao razvoj folikula. U randomiziranom kliničkom ispitivanju (26), koje je usporedilo ove protokole, zaključeno je da, unatoč dužem trajanju samog protokola, postupno povećavanje doze u *low-dose step-up* protokolu dovodi do veće stope monofolikularnog razvoja i ovulacija s manjim rizikom za nastanak sindroma hiperstimulacije jajnika u usporedbi sa *step-down* postupkom.

Indukcija ovulacije gonadotropinima nosi značajan rizik za razvoj višeplodne trudnoće te je veliki izazov postići monoovulaciju kod pacijentica. Iz tog razloga je od iznimne važnosti redovito ultrazvučno praćenje razvoja folikula te mjerenje razina estradiola u serumu. Kada se razvije barem jedan folikul promjera 17 mm, ovulacija se okida primjenom humanog korionskog gonadotropina (hCG) u dozi od 5000 IU (2). Kako bi se smanjio rizik multiplih trudnoća i OHSS-a, okidanje ovulacije hCG-om se ne vrši ukoliko je došlo do razvoja dva folikula od 16 mm ili jednog folikula od 16 mm i dva dodatna od 14 mm (27). Pacijenticu se treba upozoriti na moguće rizike začeća u ovoj situaciji te savjetovati suzdržavanja od snošaja.

Ovaj princip liječenja nosi povećani rizik od razvoja sindroma hiperstimulacije jajnika zbog suprafizioloških koncentracija FSH koje se koriste za indukciju ovulacije, a koje dovode do stimulacije većeg broja folikula. Povećana vaskularna permeabilnost u OHSS-u uzrokuje razvoj ascitesa, pleuralnog i perikardijalnog izljeva sa simptomima kao što su distenzija abdomena, mučnina, povraćanje i otežano disanje (2). Iako je ovo stanje rijetko, zbog

potencijalnog smrtnog ishoda potrebno je pažljivo nadzirati pacijentice koje se podvrgavaju ovom postupku. Rizik je smanjen protokolom postupnog povećavanja doze FSH u indukciji ovulacije, a pokazano je da dodatak metformina ovoj terapiji smanjuje rizik za razvoj OHSS (13).

Druga značajna neželjena posljedica indukcije ovulacije gonadotropinima je visoka stopa multiplih trudnoća. Stoga je svakako preporučeno koristiti *low-dose step-up* protokol koji je smanjio tu stopu na <6% (13).

Strategija indukcije ovulacije koristeći CC kao prvu liniju liječenja i gonadotropina kao drugu liniju liječenja dovodi do rođenja živorođenog djeteta u 75-80% pacijentica (60% nakon godine dana liječenja, 78% nakon dvije godine) (28).

5.7. LAPAROSKOPSKA OVARIJSKA DIJATERMIJA

Laparoskopska ovarijska dijatermija (LOD) ili laparoskopska elektrokauterizacija jajnika odnosno ovarijski *drilling* smatra se, kao i gonadotropini, drugom linijom liječenja neplodnosti uzrokovane anovulacijama kod pacijentica sa sindromom policističnih jajnika, rezistentnih na terapiju klomifen citratom. Ovaj se postupak preporuča kao prva linija liječenja samo kada postoji druga indikacija za primjenu kirurškog postupka (npr. bol u zdjelici, adneksalna masa, endometrioza) ili kada je pacijentici nepraktično intenzivno praćenje koje je potrebno na terapiji gonadotropinima.

Pretpostavlja se da se mehanizam djelovanja ovarijskog *drillinga* temelji na smanjenju sekrecije androgena i posljedičnoj redukciji periferne aromatizacije ovih spojeva u estrone, što dovodi do povećane sekrecije FSH mehanizmom povratne sprege. Također, poboljšani uvjeti mikrookoline jajnika, koja sada sadrži više estrogena, potiču razvoj folikula (8).

Glavni nedostataci ovarijskog *drilinga* su mogućnost kirurških komplikacija, nastanak potencijalnih adhezija te jatrogeno prijevremeno zatajenje jajnika. Jasno je da veće oštećenje površine jajnika nosi veći rizik razvoja periovarijskih priraslica, stoga je nužno koristiti najmanju efektivnu dozu dijatermije. Instiliranje 500-1000 ml izotonične tekućine u Douglasov prostor prevenira toplinsku ozljedu jajnika i okolnih tkiva te smanjuje rizik nastanka adhezija. U onih 10-20% slučajeva kada se priraslice ipak razviju, iako se čini da nisu od velikog kliničkog značaja, mogu predstavljati mehanički razlog neplodnosti (2).

Prednosti ovog terapijskog pristupa su značajno niža stopa višeplodnih trudnoća i izostanak OHSS u odnosu na primjenu gonadotropina. Nedavna meta-analiza (29) nije pokazala razlike u stopi trudnoća ili živorođene djece između ovarijskog *drillinga* i primjene gonadotropina, a ukazala je na značajno nižu stopu višeplodnih trudnoća primjenom ovarijskog *drillinga*.

Ukoliko je pacijentica anovulatorna i tri mjeseca nakon elektrokauterizacije, savjetuje se ponovno uvesti klomifen citrat. Naime, novije studije su pokazale da, čak i ukoliko se ne postigne ovulacija nakon primjene ovarijskog *drillinga*, povisuje se stopa odgovora ovulacijom na primjenu klomifena kod pacijentica koje su prethodno bile rezistentne na isti (4,9).

S obzirom na visoku cijenu, potrebu za hospitalizacijom i općom anestezijom te nepoznatim dugoročnim posljedicama, ovarijski *drilling* kao terapija anovulacije u pacijentica s PCOS može se razmatrati samo u slučajevima potrebe za laparoskopijom zbog nekog drugog razloga ili kao alternativa primjene gonadotropinima u onih žena gdje je primjena ovih lijekova kao i intenzivno monitoriranje otežano.

5.8. ALTERNATIVNA TERAPIJA

Iako su rađena randomizirana klinička ispitivanja koja su pokazala pozitivan učinak akupunkture na poboljšanje menstrualnog ciklusa i ovulacije te istraživanja u kojima su razne biljne mješavine dovele do smanjenja razine androgena u pacijentica sa sindromom policističnih jajnika, ne postoji jasan dokaz djelotvornosti akupunkture, bilja i biljnih mješavina u liječenju anovulacija kod žena s PCOS-om (2).

5.9. METODE POMOGNUTE OPLODNJE

Ukoliko do trudnoće ne dođe nakon 6 ovulatornih ciklusa u žena mlađih od 25 godina ili nakon 12 ovulatornih ciklusa kod žena starijih od 25 godina, pretpostavlja se da anovulacija nije razlog neplodnosti te se preporuča IVF .

In vitro fertilizacija stoji kao posljednja opcija za neplodne pacijentice sa sindromom policističnih jajnika ili za one kod kojih postoji dodatna indikacija za primjenu IVF, primjerice oštećenje i neprohodnost jajovoda ili neplodnost partnera.

Stopa trudnoća i živorođene djece nakon primjene IVF ne razlikuju se između pacijentica s PCOS i zdravih žena. Međutim, pacijentice s PCOS koje se podvrgavaju IVF-u su pod posebnim rizikom za razvoj OHSS-a te ih je stoga potrebno pažljivo pratiti.

Savjetuje se korištenje GnRH antagonističkog protokola obzirom na 10% manji rizik nastanka OHSS u odnosu na korištenje dugog GnRH agonističkog protokola. Rizik se može još umanjiti ako se kao pokretač predovulacijskih promjena oocite primjeni GnRH agonist umjesto hCG-a (9). Ukoliko se koristi dugi GnRH protokol, dodatak metformina povećava stopu trudnoća i značajno smanjuje rizik OHSS (30).

Nema dostatnih podataka za preporuku korištenja *in vitro maturacije* (IVM) kod anovulatornih pacijentica s PCOS.

6. ZAKLJUČAK

Zaključno, primjena stupnjevitog pristupa u liječenju anovulacijske neplodnosti kod pacijentica s PCOS u većine žena rezultira rođenjem živorođenog djeteta, izbjegavajući skupe i invazivne tehnike kad god je to moguće. Dokazano je da se kombinacijom indukcije ovulacije uz primjenu klomifen citrata i gonadotropina postiže kumulativna stopa trudnoća tijekom godine dana od 78% uz rođenje zdravog djeteta iz jednoplodne trudnoće u 71% slučajeva. Suprotno tome, uz korištenje IVF tijekom godine dana postiže se kumulativna stopa trudnoća od 68%, uz rođenje zdravog djeteta iz jednoplodne trudnoće u svega 28% slučajeva, s obzirom na visok rizik nastanka višeplodnih trudnoća uz ovakve metode asistirane reprodukcije (28). Iz svega navedenog može se zaključiti da, kod žena s anovulacijom uzrokovanom PCOS kao isključivim čimbenikom neplodnosti, nije opravdana primjena IVF-a bez prethodno provođenog stupnjevitog pristupa indukciji ovulacije.

7. LITERATURA

1. Stein, I.F. & Leventhal M. Amenorrhoea associated with bilateral polycystic ovaries. Am J Obstet Gynecol. 1935;29:181–91.

2. Balen AH, Morley LC, Misso M, Franks S, Legro RS, Wijeyaratne CN, et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: An analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. Hum Reprod Update. 2016;22(6):687–708.

3. Jean Hailes for Women's Health on behalf of the PCOS Australian Alliance. Evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome [Internet]. 2015. Available from: https://jeanhailes.org.au/contents/documents/Resources/Tools/PCOS_evidence-based_guideline_for_assessment_and_management_pcos.pdf

4. Palomba S, Santagni S, Falbo A, Battista G, Sala L. Complications and challenges associated with polycystic ovary syndrome: current perspectives. Int J Womens Health [Internet]. 2015;7:745–63. Available from: http://www.dovepress.com/permissions.php

5. Jones GL, Hall JM, Balen AH, Ledger WL. Health-related quality of life measurement in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review. Vol. 14, Human Reproduction Update. 2008. p. 15–25.

6. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman RJ, et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: A task force report from the androgen excess and polycystic ovary syndrome society. Hum Reprod Update. 2014;20(3):334–52.

7. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. International Diabetes Federation: A consensus on Type 2 diabetes prevention. Diabet Med. 2007;24(5):451–63.

8. Melo AS. Treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome. Ann Endocrinol (Paris) [Internet]. 2010;71(3):225–7. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ando.2010.03.006

9. Ginecologica M, Vitek W, Hoeger K, Legro RS, Vitek W, Endocrinology R. Treatment Strategies for Infertile Women with Polycystic Ovary Syndrome Subscription :

Information about subscribing to Minerva Medica journals is online at : Treatment strategies for infertile women with polycystic ovary syndrome. 2015;

10. Boomsma CM, Eijkemans MJC, Hughes EG, Visser GHA, Fauser BCJM, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. Vol. 12, Human Reproduction Update. 2006. p. 673–83.

11. Nader S. Ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2007;3(6):438–9.

12. Qin JZ, Pang LH, Li MJ, Fan XJ, Huang RD, Chen HY. Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biol Endocrinol [Internet]. 2013;11:56. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3737012&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

13. Perales-Puchalt A, Legro RS. Ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. Vol. 78, Steroids. 2013. p. 767–72.

14. Legro RS, Dodson WC, Kris-Etherton PM, Kunselman AR, Stetter CM, Williams NI, et al. Randomized Controlled Trial of Preconception Interventions in Infertile Women With Polycystic Ovary Syndrome. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2015;100(October):jc.2015-2778. Available from: http://press.endocrine.org/doi/10.1210/jc.2015-2778

15. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, Álvarez-Blasco F, Sancho J, San Millán JL. The Polycystic Ovary Syndrome Associated with Morbid Obesity May Resolve after Weight Loss Induced by Bariatric Surgery. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2005;90(12):6364–9. Available from: http://press.endocrine.org/doi/10.1210/jc.2005-1490

16. Eid GM, Cottam DR, Velcu LM, Mattar SG, Korytkowski MT, Gosman G, et al. Effective treatment of polycystic ovarian syndrome with Roux-en-Y gastric bypass. Surg Obes Relat Dis. 2005;1(2):77–80.

17. Malik SM, Traub ML. Defining the role of bariatric surgery in polycystic ovarian syndrome patients. World J Diabetes [Internet]. 2012;3(4):71–9. Available from: http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=22532886&

retmode=ref&cmd=prlinks%5Cnpapers3://publication/doi/10.4239/wjd.v3.i4.71

18. Birch Petersen K, Pedersen NG, Pedersen AT, Lauritsen MP, la Cour Freiesleben N. Mono-ovulation in women with polycystic ovary syndrome: a clinical review on ovulation induction. Reprod Biomed Online. 2016;32(6):563–83.

19. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, et al. Clomiphene, Metformin, or Both for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome. N Engl J Med [Internet]. 2007;356(6):551–66. Available from: http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa063971

20. Palomba S. Aromatase inhibitors for ovulation induction. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2015;100(November):jc20144235. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25710566

21. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Casson P, et al. Letrozole versus Clomiphene for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome. N Engl J Med [Internet]. 2014;371(2):119–29. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4175743&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

22. Naderpoor N, Shorakae S, De Courten B, Misso ML, Moran LJ, Teede HJ. Metformin and lifestyle modification in polycysticovary syndrome: Systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2015;21(5):560–74.

23. Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. In: Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2012. Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003053.pub5

24. Misso ML, Costello MF, Garrubba M, Wong J, Hart R, Rombauts L, et al. Metformin versus clomiphene citrate for infertility in non-obese women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2013;19(1):2–11.

25. Abu Hashim H. Twenty years of ovulation induction with metformin for PCOS; What is the best available evidence? Reprod Biomed Online. 2016;32(1):44–53.

26. Christin-Maitre S, Hugues JN. A comparative randomized multicentric study comparing the step-up versus step-down protocol in polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2003;18(8):1626–31.

27. Thessaloniki Conference ESHRE/ASRM. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2008;89(3):505–22.

28. Veltman-Verhulst SM, Fauser BCJM, Eijkemans MJ. High singleton live birth rate confirmed after ovulation induction in women with anovulatory polycystic ovary syndrome: Validation of a prediction model for clinical practice. Fertil Steril. 2012;98(3).

29. Farquhar C, Lilford RJ, Marjoribanks J, Vandekerckhove P. Laparoscopic "drilling" by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007.

30. Tang T, Glanville J, Orsi N, Barth JH, Balen AH. The use of metformin for women with PCOS undergoing IVF treatment. Hum Reprod. 2006;21(6):1416–25.

8. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici prof.dr.sc. Dinki Pavičić Baldani na pomoći i savjetima pri izradi diplomskog rada.

Zahvaljujem se svojoj obitelji i prijateljima na potpori i razumijevanju tokom mog obrazovanja.

Hvala prijateljima koje sam upoznala tokom studija na svim lijepim trenucima koje smo dijelili, a pogotovo što smo zajedno prebrodili one teške.

Posebno hvala Nikoli na beskrajnoj ljubavi i podršci koje mi pruža. Hvala ti što si uvijek tu da olakšaš moje brige.

Hvala, mama, što si uvijek vjerovala u mene.

9. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 20.01.1993. godine u Varaždinu. Osnovnu školu sam pohađala u Novom Marofu, završila je s odličnim uspjehom te sudjelovala u raznim izvannastavnim aktivnostima kao što su tečaj engleskog jezika, ritmika i natjecanja iz matematike, kemije i geografije, iz koje sam bila i na državnom natjecanju. Srednjoškolsko obrazovanje sam stekla u Prvoj gimnaziji Varaždin, prirodoslovno-matematički smjer, te sam maturirala 2011. godine s odličnim uspjehom. Tokom srednje škole sam bila sam članica „Društva Naša djeca Varaždin“ gdje sam sudjelovala u radionici sviranja gitare. 2011. godine upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

2013. godine dobila sam Dekanovu nagradu u kategoriji najboljeg studenta druge godine studija medicine. Od iste godine sudjelujem u projektima Teddy Bear Hospital u organizaciji udruge EMSA, te sam demonstratorica na Katedri za histologiju i embriologiju. U Studentsku sekciju za pedijatriju sam se učlanila 2014. godine te od tada redovito sudjelujem u raznim humanitarnim i edukativnim aktivnostima sekcije, a kao jedan od najaktivnijih članova 2016. godine dobivam pravo sudjelovati na Hrvatskoj proljetnoj pedijatrijskoj školi u Splitu. U akademskoj godini 2016./2017. preuzimam vodstvo Studentske sekcije za pedijatriju te sam osobno ponosna što je, osim mnogih provedenih humanitarnih akcija, ostvarena suradnja sa Stomatološkim i Farmaceutsko-biokemijskim fakultetom te Studentskom sekcijom za kirurgiju. U istoj akademskoj godini sam demonstratorica na Katedri za pedijatriju KBC-a Zagreb.

U srpnju 2015. sam sudjelovala u Erasmus + projektu „Innovation & Creativity Against Youth Unemployment“ koji se održao u Agrosu na otoku Cipru. Iste godine sam dobila ulogu u kratkometražnom filmu pod nazivom „Elevator“. Dobila sam stipendiju Sveučilišta u Zagrebu za akademsku godinu 2014./2015., a 2016./2017. godine stipendiju Nacionalne zaklade za potporu učeničkom i studentskom standardu.