

# Törekvések az *in vitro* fertilizációs protokollok optimalizálására

Doktori (PhD) - értekezés

TÉZISEK

**Dr. Zeke József**

Pécsi Tudományegyetem  
Klinikai Doktori Iskola vezetője:

DR. KOMOLY SÁMUEL EGYETEMI TANÁR

A MTA DOKTORA

Programvezető:

DR. SZABÓ ISTVÁN EGYETEMI TANÁR

A MTA DOKTORA

Témavezető:

DR. SZILÁGYI ANDRÁS EGYETEMI TANÁR

PhD

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar  
Pécs

2012

Az orvostudomány XX. századi történetében számos olyan nagy horderejű felfedezés született, ami nemcsak a kutatók szemléletét változtatta meg, de az átlagember számára is hamarosan kézzelfogható, az életminőséget lényegesen megváltoztató új perspektívát nyitott. Ide tartoznak a gyermektelen párok számára reményt adó asszisztált reprodukciós eljárások.

Az elmúlt két évtizedben a nőknél a karrierépítés jelentőségének a családalapítással szembeni túlzott hangsúlyozása, a munkaerőpiaci változások, az általános gazdasági helyzet és egyben a családmodell általános válsága miatt a gyermekvállalási kedv csökkent, illetve későbbre tolódik. Arra az életkorra, amikor a biológiai termékenység lényegesen kisebb. Ekkor általában a partner is idősebb és az ő fertilitása is csökkent.

Az asszisztált reprodukciós technikákkal mintegy másfél évtizede foglalkozó szakemberként ezért is szembesülök nap mint nap azzal, mennyire igaz a régi a mondás: a nők mindenre hajlandóak két dologért: azért, hogy legyen gyermekük, illetve azért, hogy ne legyen gyermekük.

Amikor 1999. március 1-én már gyakorlott szakorvosként beléptem a Szent János Kórház Budai Meddősegi Centrumának az ajtaján, az első élményem a zsúfolt váró volt, ahol egymás mellett ültek az éppen jó hírt kapott párok és azok, akik éppen a beavatkozás sikertelenségével szembesültek. Ez a kép a mai napig előttem van, mivel jól jellemzi, mennyire szorosan van egyszerre jelen ebben a szakmában a siker és a kudarc, az öröm és a bánat.

Feladatom, hogy minél magasabb legyen a sikeres kezelések aránya. A szakmai tapasztalatomat ötvözöm azzal, hogy az újabb - 2 - kutatási eredményeket, a rendelkezésre álló korszerűbb és biztonságosabb gyógyszereket törekszem minél hamarabb a gyakorlatba átültetni. Disszertációmban ezzel a munkával kapcsolatos tapasztalataimat összegeztem.

## CÉLKITŰZÉSEK

Az ART, ezen belül az IVF dinamikusan fejlődő tudomány. Amikor 1999. március 1-től először kezdtem el meddő betegekkel foglalkozni, az akkor elérhető terápiás és diagnosztikus arzenál a mai lehetőségektől lényegesen eltért, illetve nem volt teljes mértékben ismert a ma már rutinszerűen használt protokollok hatékonysága és biztonságossága. PhD munkám során klinikusként az IVF kapcsán felmerülő gyakorlati, a betegek kezelését érintő kérdéseket kívántam tisztázni az alábbi hat területen:

- A. Az IVF kezeléseknél a GnRH antagonistá protokollal elért eredmények felérnek-e a GnRH agonista long protokollal elért eredményekkel a terhességi arányok tükrében?
- B. Befolyásolja-e az IVF kezelése terhességi arányát az ovuláció indukció céljából adott rekombináns hCG az urinaris hCG -vel szemben?
- C. Melyik kezelési módszer a leghatékonyabb az endometrium előkészítésére fagyasztott-felengedett embrió beültetése előtt a terhességi arány szempontjából?
- D. Van-e prediktív jelentősége a  $\beta$ -hCG szint értékének 14 nappal a petesejt megtermékenyítése után IVF kezelése során?
- E. Milyen korlátai vannak az ultrahang vizsgálatnak az IVF-ET során fogant ektópiás terhességek esetében?
- F. Fokozódik-e az adnextorzió kockázata IVF-ET programok után?

## **A. AZ IVF KEZELÉSEKNÉL A GNRH ANTAGONISTA PROTOKOLLAL ELÉRT EREDMÉNYEK FELÉRNEK-E A GNRH AGONISTA LONG PROTOKOLLAL ELÉRT EREDMÉNYEKKEL A TERHESSÉGI ARÁNYOK TÜKRÉBEN?**

A GnRH antagonisták előnyei közé sorolják, hogy a long protokollhoz képest lényegesen egyszerűbb és rövidebb ideig tart alkalmazásuk, a kontrollált ovárium hiperstimulációhoz (COH-hoz) kevesebb gonadotropinra van szükség, illetve mellettük alacsonyabb az OHSS kockázata. További előnyeik, hogy az endogén LH hormonszint kezdeti megmaradása miatt a tisztán recFSH-val való stimulációra is lehetőség nyílik. 2000 májusától intézetünkben folyamatosan alkalmazzuk IVF kezelési ciklusok során az antagonistá protokollt. Azt, hogy az antagonistá protokollokkal végzett kezelés hatékonysága valóban megfelel-e a közölt eredményeknek az intézetünkben kezelt betegek adatainak feldolgozása alapján értékeltük.

### **Betegek és módszerek\***

2004. július 1. és 2005. február 28. között végzett IVF ciklusaink adatait dolgoztuk fel: a kezelési ciklusok túlnyomó többségét képező long protokoll, illetve az újonnan bevezetett antagonistá stimulációk eredményeinek összehasonlítása alapján.

Long IVF kezelési protokoll esetén a GnRH analóg agonista triptorelint szubkután napi 0,1 mg dózisban indítottunk midlutealis fázisból, egészen a hipofízis receptorok deszenzitizációjának eléréséig, majd a tüszőleszívás napjáig folytattuk.

Antagonista protokoll esetén a GnRH antagonistá ganirelixet a ciklus 6. napjától kezdtük el adni napi 0,25 mg adagban szubkután, egészen a luteinizáció napjáig.

A COH-t recFSH és hMG 3:1 arányban történő adagolásával végeztük a betegek életkora, testtömeg indexe, bazális FSH értéke és a petefészkek UH képe alapján megállapított dózisban. A folliculus aspirációkat 35 órával később végeztük. A petesejteket konvencionális IVF, ill. a sperma kvantitatív és kvalitatív ismérveinek alapján ICSI technikával termékenyítettük meg. A lutealis fázist intravaginalisan adott mikronizált progeszteronnal (P) támogattuk.

\* A PhD munkám során végzett vizsgálatok minden esetben az illetékes intézeti etikai bizottság engedélyével történtek.

## Eredmények

Az eredményeket az 1. táblázat összegzi.

	<b>Antagonista protokoll</b>	<b>Long protokoll</b>	<b>Szignifi- kancia szint</b>
Kezelt betegek száma	136	314	
Életkor (év)	32,6 ± 4,2	31,4 ± 4,0	p<0,05
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22,4 ± 3,1	22,8 ± 3,4	ns
Basal FSH (IU/L)	6,7 ± 1,8	6,4 ± 1,6	ns
Szérum E2 szint a hCG adás napján (pg/ml)	2232 ± 926	2757 ± 816	p<0,001
Endometrium vastagsága a hCG adás napján (mm)	11,3 ± 1,6	12 ± 2	p<0,001
felhasznált FSH-HMG mennyisége (NE)	1851 ± 917	2411 ± 1065	p<0,001
Metafázis II petesejtek	6,5 ± 3,4	8 ± 3,0	p<0,001
Zigóták száma	5,1 ± 3,0	5,9 ± 2,7	p<0,01
Transzferált embriók	2,45 ± 1,0	2,75 ± 0,8	p<0,01
Továbbfejlődő graviditások aránya	29,8% (n = 37)	30,8% (n = 92)	ns
Kóros graviditások aránya	16,9% (n = 23)	13,0% (n = 41)	ns
Törölt ciklusok aránya	8,8% (n = 12)	4,8% (n = 15)	ns
Súlyos OHSS aránya	0,8% (n = 1)	1,6% (n = 5)	ns

**1. táblázat** Az antagonista és long protokoll szerint kezelt betegeknél elért eredmények. (átlag ± szórás adatok)

## **Megbeszélés**

Retrospektív analízisünk azt mutatja, hogy antagonistá protokoll alapján kezelt pácienseink ciklusai során szignifikánsan alacsonyabb a szérúm ösztradiól (E2) hormonszint, kevesebb az érett tüsző és kevesebb az M II petesejt, illetve kisebb az embrió transzferre (ET)-re alkalmas embriószám. A különbség háttérében az állhat, hogy az antagonistá kezelést a menstruációs ciklus 2-3. napján indítjuk, abban az időszakban, amikor a spontán folliculus toborzódás is zajlik, intakt endogen LH szekréció mellett. A hormonszintekben észlelt különbségek ellenére elvégzett vizsgálataink eredménye arra utal, hogy az antagonistá protokoll szerint végzett kezelések a „gold standard” long protokollal összehasonlítva hasonlóan eredményesek.

A GnRH antagonistá kezelésnek a GnRH agonistával szemben számos előnye van. A betegek compliance-e GnRH antagonistá kezelés iránt jobb, mint a GnRH agonista kezeléssel szemben. A GnRH antagonistá kezelés esetében rövidebb a kezelés ideje. Valamelyest alacsonyabb az OHSS előfordulási aránya és a kisebb kezelés gonadotropin igénye. A hasonló eredmények alapján ezért azt a következtetést vontuk le, hogy COH céljára a GnRH antagonistá adásából álló protokollt nagy biztonsággal alkalmazhatjuk.

## **B. BEFOLYÁSOLJA-E AZ IVF KEZELÉSEK TERHESSÉGI ARÁNYÁT AZ OVULÁCIÓ INDUKCIÓ CÉLJÁBÓL ADOTT REKOMBINÁNS hCG AZ URINARIS hCG -VEL SZEMBEN?**

A vizelet eredetű és a rekombináns eredetű hCG (uhCG és rhCG) készítmények közötti bioekvivalenciát számos jól megtervezett randomizált klinikai vizsgálat (RCT) bizonyította. Az RCT-k a különböző kezelési protokollok összehasonlítását jól kontrollált környezetben, válogatott betegpopuláción végzik, így az eredmények nem feltétlenül tükrözik a valós terápiás viszonyokat. Azt a klinikai környezetet, amiben a beteg populáció heterogénebb, és amelyben nem feltétlenül van arra mód, hogy az előírt szigorú monitorozásra rutinszerűen sor kerüljön. Ennél fogva az rhCG és az uhCG készítmények hatékonyságával kapcsolatosan az RCT-n

kívül, úgynevezett non-intervenciós (obszervációs) módon gyűjtött adatokra is szükség van.

### **Betegek és módszer\***

Intézetünkben az IVF-t végző szakorvosok bizonyos kritériumok teljesülése esetén szabadon dönthetik el, hogy rhCG vagy uhCG készítményt adnak-e. Retrospektív elemzésünkben a 2008. február és 2009. január között rhCG vagy uhCG készítménnyel végzett IVF-kezelések eredményeit dolgoztuk fel.

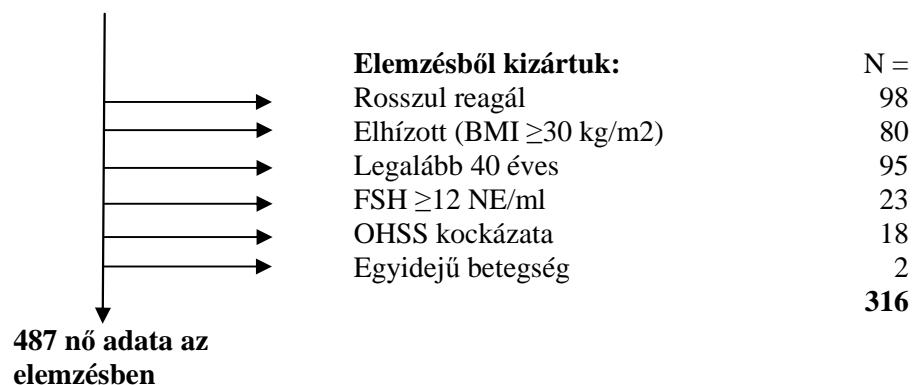
### **Eredmények**

Az értékelt 12 hónapos időszakban 803 IVF beavatkozásra került sor intézetünkben. A nem reagáló, túlsúlyos, idősebb, illetve a  $>12$  NE/l FSH értékkel rendelkezők adatai nem szerepeltek az elemzésben ( $n = 296$ ), mivel az intézetben elfogadott irányelvek szerint ebben a populációban az rhCG alkalmazása felülreprezentált. OHSS-re utaló klinikai jelek és tünetek az rhCG-vel kezelt betegek közül 15-nél, az uhCG-vel kezelték közül 3-nál jelentkeztek. Az embrió visszaültetést egyidejű betegség miatt további két betegnél kellett elhalasztani. Végül 391 rhCG-vel és 96 uhCG-vel kezelt beteg esetében hasonlítottuk össze a kimenetelt (lásd 2. táblázat).

### **Megbeszélés**

Obszervációs vizsálatunk eredményei arra utalnak, hogy a laboratóriumi vizsgálatokkal igazolt terhességek aránya mintegy 13%-kal nő rhCG készítmények alkalmazása esetén. Ami még fontosabb, egy körülbelül 7%-os (nem szignifikáns) növekedést észleltünk a 24. gesztációs hetet elérő terhességek arányában is. Mivel a betegek klinikailag heterogének voltak, ezeket a megfigyeléseket a klinikai paraméterekre korrigáltuk. Az összefüggések továbbra is szignifikánsak maradtak, sőt, az rhCG ongoing terhességre gyakorolt kedvező hatásai is közel szignifikáns mértékű lett. Bár retrospektív elemzésünk nem teszi lehetővé az okok pontos feltárását, indokolt lehet feltételezni, hogy az rhCG készítmények uhCG készítményekkel szembeni előnyének a hátterében az áll, hogy az előbbieket esetében különböző, a személyre szabott kezelést lehetővé tevő hatáserősségű kiegészítések alkalmazhatóak, illetve nincs az egyes gyártási sorozatok biológiai aktivitásában nagymértékű eltérés.

2008 február és 2009  
január között **803 IVF-fel**  
kezelt nő



### Klinikai jellemzők

	rhCG	uhCG	
n =	391	96	
Életkor (év)	32,5 $\pm$ 3,5	33,3 $\pm$ 3,7	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21,9 $\pm$ 2,6	22,5 $\pm$ 2,6	
Korábbi próbálkozások száma	1+1	0,5 $\pm$ 1	
Endometrium vastagsága (mm)	12 $\pm$ 2	11,5 $\pm$ 2	
<b>Terápiás jellemzők</b>			
GnRH agonisták	159	46	
GnRH antagonisták	232	50	
6500 NE adag	100	-	
9750 NE adag	253	-	
13000 NE adag	38	-	
<b>Kimenetel</b>			
<b>Terhességi kimenetel</b>			<b>Összes:</b>
Laboratóriumi vizsgálattal igazolt terhesség (n =)	169	29	198
24. hetet betöltött terhesség (n =)	110	20	130
Laboratóriumi vizsgálattal igazolt terhesség (%)	43%	30%	40,6%
24. hetet betöltött terhesség (%)	28%	21%	26,7%

**2. táblázat** Értékelt betegek: klinikai paraméterek és eredmények.



### **C. MELYIK KEZELÉSI MÓDSZER A LEGHATÉKONYABB AZ ENDOMETRIUM ELŐKÉSZÍTÉSÉRE FAGYASZTOTT-FELENGEDETT EMBRIÓ BEÜLTETÉSE ELŐTT A TERHESSÉGI ARÁNY SZEMPONTJÁBÓL?**

A különböző IVF centrumok különböző módszereket és protokollokat alkalmaznak az endometrium gonadotropinokkal /GnRH agonistákkal és exogén ösztrogénekkal való előkészítésére a fagyasztott-felengedett embriótranszfer (FET) céljára. Retrospektív elemzésünk kapcsán arra kerestük a választ, hogy a természetes és hormonálisan manipulált, programozott, illetve a stimulált ciklusok után alkalmazott FET esetében nagyobb-e a sikerarány.

#### **Módszerek\***

A FET-re vagy természetes ciklus mellett (ovuláló nőknél), vagy hormonális előkezelés után, az endometrium E2-lal és P-nal, vagy hMG/rFSH-val stimulált ciklus kapcsán került sor. A természetes ciklusú nőket szérumban E2 szintek mérésével és UH vizsgálatokkal szorosan monitorizáltuk. Amikor a tüsző mérete 20-24 mm-nél nagyobb volt, illetve az endometrium vastagsága meghaladta a 10 mm-ét, 10 000 NE rhCG vagy uhCG adására került sor.

FET-re a ciklus 17 - 20. napján került sor. Ekkor P-t adtunk a sárgatest fázis támogatására. A hormonálisan manipulált mesterséges ciklusú nőknél a megelőző ciklus mid-lutealis szakaszában down-reguláltuk. Ezután az endometrium fejlődést 17  $\beta$  E2-al segítettük elő úgy, hogy a menstruáció 2. napjától egyre emelkedő dózisban adtuk az E2-t addig, amíg az endometrium vastagsága meg nem haladta a 8 mm-t. Ekkor került sor a luteális fázis támogatására P adásával, majd a 17 - 20. napon FET-re. A hMG vagy rFSH kezelt nőknél a hormonkészítményeket alacsony adagban adtuk (napi 75, ill. 50 NE adagban). A gonadotrop hormon dózisát fokozatosan emeltük addig, amíg a fejlődő tüsző átmérője elérte a 17 – 18 mm-t és megfelelően magas (>300–350 pg/ml) volt az E2 szint. Az ovulációt 5 000-10 000 NE rhCG vagy uhCG adásával indukáltuk, illetve 3-5 nappal később FET-re került sor. A lutealis fázis támogatására ebben az esetben is P-t adtunk.

## Eredmények

Összesen 2207 FET ciklust végeztünk 2002 és 2007 között. Átlagosan 30%-os terhességi arányt értünk el (2207-ből 668-at) (3. táblázat). Az endometrium előkészítéséhez használt protokoll típusa nem befolyásolta szignifikáns mértékben a terhességi arányt, azonban úgy tűnik, hogy ez természetes ciklus esetén volt a legmagasabb.

	<b>Ciklusok száma</b>	<b>Sikeres terhesség</b>	<b>Terhességi arány</b>
Alkalmazott protokoll			
Természetes ciklus	1068	374	35%
Programozott ciklus	558	156	28%
Stimulált ciklus	581	138	24%.
Beültetett embrió			
3 napos embriók	1953	572	29%
5 napos embriók	254	96	38%

### 3. táblázat FET ciklusok terhességi arányai

Legmagasabb, 38 %-os terhességi arányt D5 embriók beültetésével értünk el, D3-as embriók esetében a terhességi arány kisebb, 29% volt.

Az előkészítés különböző módszereinek összevetésekor nem találtunk szignifikáns eltéréseket az eredményességi mutatókban, leszámítva azt a tendenciát, hogy a legmagasabb terhességi arány a spontán ciklusokban volt, ahol semmilyen gyógyszer nem alkalmaztunk.

## Megbeszélés

Számos tényező befolyásolja a FET ciklusok sikerét. Az egyik sokat vitatott kérdés, hogy exogén E2 adásával lehet-e a természetes ciklusokkal elérhető eredményeket javítani. Munkánk eredményei megerősítik az intézetünkben tett korábbi megfigyeléseinket, valamint mások adatait miszerint a természetes ciklus, a programozott ciklus, illetve a stimulált ciklus esetében hasonló a sikerarány. Azaz a hormonpótlás nem emeli a terhesség sikerét – sőt, természetes ciklus esetén nominálisan egy közel 9%-kal nagyobb sikerarányt értünk el.

A FET ciklus során az endometrium előkészítésére használt protokollt mindig a beteg egyéni igényei szerint kell meghatározni. Szekvenciálisan tervezett FET esetében a spontán természetes ciklus a választandó első lépés; amennyiben ez sikertelen, akkor jöhet szóba a programozott, illetve a stimulált ciklus.

### **D. VAN-E PREDIKTÍV JELENTŐSÉGE A BÉTA hCG SZINT ÉRTÉKÉNEK 14 NAPPAL A PETESEJT MEGTERMÉKENYÍTÉSE UTÁN IVF KEZELÉSEK SORÁN?**

A sokszor évekig húzódó meddőség miatti kezelések rendkívüli próbának teszik ki az infertilis pár tűrőképességét, részükről ezért fontos a kezelés sikerességének mielőbbi megítélése. Erre a szérumban  $\beta$ -hCG szint mérése alkalmas. Viszont az irodalmi adatok, és a hazai gyakorlat is megosztott azzal kapcsolatban, hogy a  $\beta$ -hCG szintet mikor érdemes mérni. Megemlítenéd az is, hogy blasztociszta transzferek után egyébként azonos embrionalis korban a  $\beta$ -hCG szintje irodalmi adatok alapján alacsonyabb, mint a „tradicionális” 2-3. napon végzett transzferek után, vagy spontán fogant terhességek esetén. Ennek oka, hogy in vitro blasztociszta tenyésztés során kevesebb annak sejttömege, mint a két- három napos tenyésztés után, vagy spontán terhesség implantációjakor.

Intézetünkben a blasztociszta tenyésztést 1999 elején vezettük be. A 2002-ben végzett elemzésünk kapcsán arra a kérdésre kerestük a választ, hogy a folliculus aspirációt követő 14. napon végzett  $\beta$ -hCG meghatározásoknak mekkora a prediktív értéke.

#### **Betegek és módszerek\***

2001. január 1-től 2002. dec. 31-ig 520 IVF-ET kezelés esetében regisztráltunk  $\beta$ -hCG emelkedést a folliculus aspirációt követő 14. napon. Az ET-k a megtermékenyítést követő 2. 3. vagy az 5. napon történtek.

A beta hCG meghatározásokat a folliculus aspiráció utáni 14. napon végeztük. A méréshatár 2 NE/l volt. A létrejött terhességeket biokémiainak minősítettük, ha az csak hCG kimutatáson alapult, további klinikai tünetek, UH ábrázolódás nélkül. Klinikai terhességről akkor beszéltünk, ha ultrahang vizsgálattal az in utero petezsákot, embriót, annak szív működését, vagy az ektópiás terhességet igazolni tudtuk.

### **Eredmények**

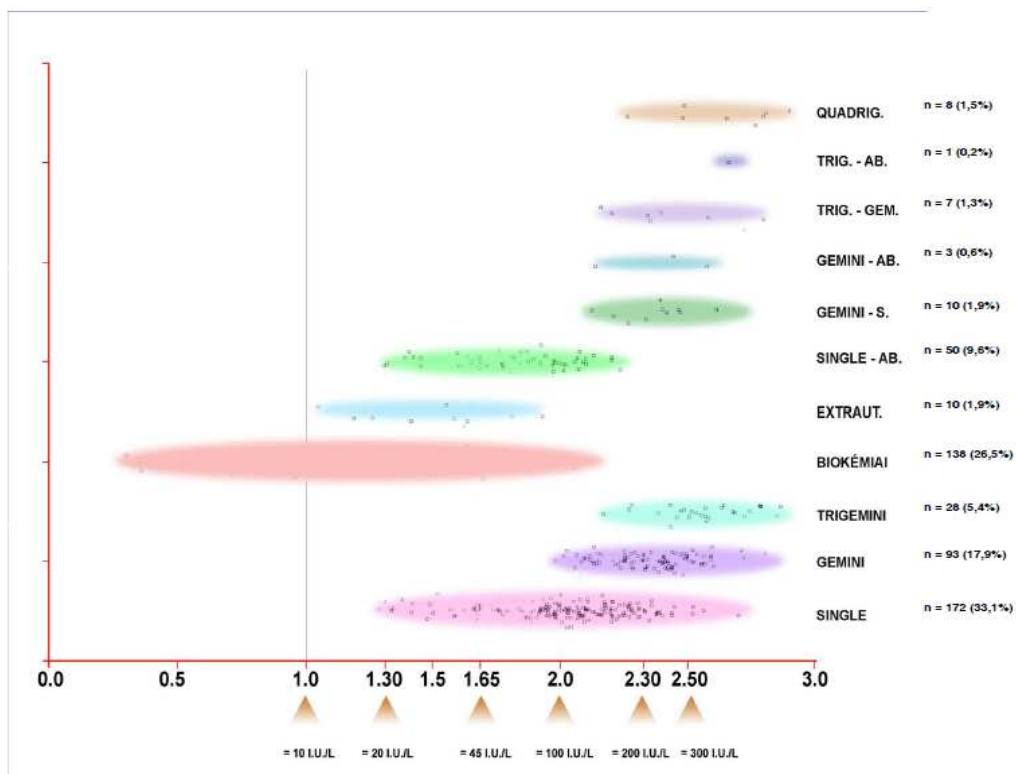
Az 520 esetből 382 (73,5%) klinikai és 138 (26,5%) biokémiai terhességet igazoltunk (1. ábra).

A folliculus punkciót követő 14. napon végzett  $\beta$ -hCG meghatározás alapján 45 NE/l  $\beta$ -hCG szint az a határérték, amely 91,1%-os szenzitivitással, 89,9%-os specificitással választja el a biokémiai terhességeket a klinikaiaktól.

### **Megbeszélés**

A klinikai terhességek kimenetelének megítélésére, a koraterhességi veszteségek előrejelzésére kizárólag az egyes terhességek esetében tűnik irányadónak a folliculus aspirációt követő 14. napon végzett egyszeri  $\beta$ -hCG szint meghatározás (1. ábra). A többes terhességek számcsökkenésének, és koraterhességi veszteségeinek előrejelzésére a módszer adataink alapján viszont nem alkalmas.

Az IVF-ET programokra jellemző, klinikai terhességekre vonatkoztatott 4-5%-os méhen kívüli terhességi arány nálunk 2,6% volt a vizsgálati időszakban. Kiemeljük, hogy a 10 extrauterin graviditás közül 8 esetben a  $\beta$ -hCG 45 NE/l alatti tartományban volt ( $\beta$ -hCG középértéke 32,4 NE/l). Ezen esetek követésében, klinikai megítélésében természetesen az egyszeri, 14. napi meghatározás csak figyelemfelkeltő, hiszen a méhen kívüli terhességek korai diagnosztikájában az ún. „doubling time” figyelembevételével végzett sorozatos  $\beta$ -hCG meghatározásoké és 1025 NE/l  $\beta$ -hCG szint felett a jó felbontóképességű, nagy teljesítményű ultrahang készülékeké a fő szerep.



B-hCG értékek megoszlása a létrejött terhességek szerint. TRIG = trigemini, AB = abortus, TRIG – GEM = trigemini – gemini redukció, EXTRAUT = méhen kívüli terhesség, SINGLE = egyszeri terhesség

**1. ábra**  $\beta$ -hCG értékek megoszlása kihordott és koraterhességi vetéléssel végződő egyes terhességek esetén

## E. MILYEN KORLÁTAI VANNAK AZ ULTRAHANG VIZSGÁLATNAK AZ IVF-ET SORÁN FOGANT EKTÓPIÁS TERHESSÉGEK ESETÉBEN?

Az elmúlt két évtizedben egyre szélesebb körben elérhetővé vált nagy felbontó képességű Uh készülékek és a hüvelyi vizsgálófejek használata az ektópiás terhességek korai felismerését jelentősen megkönnyítették. Következésképpen azt ezt megelőző időszakokra jellemző klasszikus diagnosztikus módszerek, mint a méhkaparás és szövettani vizsgálat, illetve a Douglas üreg szúrscapolása háttérbe szorultak. Tisztában kell lennünk azonban az Uh vizsgálatok korlátaival is, ezért kívánjuk felhívni a figyelmet a sorozatos  $\beta$ -hCG meghatározások jelentőségére úgy a diagnosztikában, mint a méhen kívüli terhességek kezelésének követése során.

## **Módszerek\***

Az első Uh vizsgálatot az 5. terhességi hétre időzítjük. Tesszük ezt azért, hogy az asszisztált reprodukciós kezelések eredményeként létrejött nagyobb arányú ektópiás terhesség (2-11% IVF-ET versus 0,6-0,8 % átlag populáció) korai felismerése lehetővé váljék. Amennyiben a betöltött 5. terhességi héten méhen belüli terhesség nem ábrázolódik, úgy azonnali  $\beta$ -hCG meghatározást végzünk. Az eredmény birtokában hozunk döntést, melyek az alábbi alternatívák.

1. Várakozó álláspont, 2 naponta sorozatos  $\beta$ -hCG kontroll.
2. MTX kezelés szoros  $\beta$ -hCG és Uh kontrollok mellett.
3. Szülészeti osztályos felvétel, szükség esetén azonnali laparoszκόpia (laparotómia)- amennyiben nem szalpingektómia a megoldás, úgy a műtét eredményességének megítélésére esetleges további  $\beta$ -hCG meghatározások.

Az 1. és 2. pontban leírt eljárást természetesen csak akkor alkalmazzuk, ha valamelyik petevezetőben petezsákot igazolunk, vagy ennek hiányában a Douglas üregben nem látunk vérzésre utaló echót.

## **Eredmények**

2001. január 02. és 2008. április 30. közötti időszakban 6647 embrió beültetéssel zárult IVF kezelést végeztünk el. 45 esetben - ami az összes, 2189 klinikai terhességre vonatkoztatva 2,06 %-nak adódott - diagnosztizáltunk méhen kívüli terhességet. A 45 ektópiás terhesség 14. napon mért beta hCG mértani középértéke 36,3 IU/L volt. (Korábbi, 520 esetet felölelő anyagunkban 45 IU/L volt az a 14. napon mért határérték, mely 91,1 % szenzitivitással és 89,9 % specificitással jelezte előre a tovafejlődő klinikai terhességeket.) 42 esetben tudtuk követni a beta hCG szintek alakulását. Normálnak elfogadott 1,4-2,1 naponkénti megkettőződési időt csak 8 esetben igazoltunk.

## **Megbeszélés**

Hüvelyi Uh technikával 1025 IU/L beta hCG szint fölött ábrázolódhat az in utero, esetlegesen az ektópiás petezsák is. Színkódolt Doppler alkalmazásával sem tudjuk a terhességet 800-1000 IU/L  $\beta$ -hCG szint alatt azonosítani. A  $\beta$ -hCG értéknek az ektópiás terhességek diagnosztikájában figyelemfelkeltőnek kell lenni, ha az első mért érték alacsony, a terhesség korával nem korrelál, illetve ha a megkettőződési idő (doubling time) elnyújtott, azaz a terhesség korához mérten egymást követően túl alacsony értékeket mérünk.

A hüvelyi Uh vizsgálatok kiegészítéseként sorozatos  $\beta$ -hCG meghatározásokkal követhetővé válik a spontán elhalást mutató inveterálódó méhen kívüli terhesség, illetve követhető és megítélhető a metotrexát terápia eredményessége. Felmérésünkben az összes ektópiás terhesség csupán 1/3-ában jutottunk UH vizsgálattal korai diagnózishoz, 2/3-ban csak a  $\beta$ -hCG meghatározással kiegészítve következtethettünk a méhen kívüli terhesség jelenlétére. Fentiek miatt tartjuk indokoltnak a legjobb felbontó képességű Uh készülékek használata mellett is a kvantitatív, szükség szerint sorozatos  $\beta$ -hCG meghatározásokat valamennyi, nemcsak IVF-ET útján fogant ektópiás terhesség diagnózisában, követésében. A lehető leggyorsabb diagnózis jelentőségét pedig napjainkban a korai, laparoszko-pos műtéti ellátás lehetőségének széleskörű elterjedése mellett nem lehet eléggé hangsúlyozni.

## **F. FOKOZÓDIK-E AZ ADNEXTORZIÓ KOCKÁZATA IVF-ET PROGRAMOK UTÁN?**

Jelenleg az IVF kezelési ciklusokban multiplex tüszőérésre törekszünk, hogy több petesejthez jussunk. Ezen kezelés következtében a petefészkek térfogata, tömege megnövekszik és az átlagos méret többszörösét is elérheti. A nagy méretű, ementáli sajtra emlékeztető petefészkeket lutein tömlők tömege tölti ki. Terhesség kialakulásakor, amelyre jellemző az ödéma készség és a szöveti fellazulás, a hatalmas méretű petefészkek mellett gyakrabban alakulhat ki az adnextorzió. Más hazai intézet anyagában 5132 IVF kezelés után adnextorzió egy alkalommal jött létre koraterhesség mellett, egy alkalommal pedig OHSS-hez társult. Intézetünkben a fenti szövődmény 3 esetben fordult elő 2926 IVF ciklus során.

A három eset egymástól gyökeresen eltérő műtéti megoldása részben a petefészkek kocsánycsavarodás okozta patológiás elváltozások eltéréseiből, részben az eltérő műtői gyakorlatból eredt. A három esetből kettőnél történt laparosztopia, és mindegyik műtétnél megvolt a szándék a konzervatív megoldásra, bár az csak egy esetben sikerült. Műtét után mindhárom terhesség zavartalanul tovább fejlődött, amiben feltehetően szerepe volt az ART kapcsán 12 hetes terhességi korig rutinszerűen alkalmazott P pótlásnak, illetve az ezt követően kialakult jó lepényi működésnek.

Eseteink felhívják a figyelmet arra, hogy a többes tüszőérés segítségével, vagyis ART révén létrejött terhességeknél nagyobb az adnextorzió kockázata. Az ilyen koraterhességeknél alhasi görcsök, panaszok fellépésekor gyakrabban kell adnextorzióra gondolni, mint a normális fogamzás útján bekövetkezett terhességeknél. Csak a torzió korai

felismerése teszi lehetővé a korszerű, laparoszópos, szervkímélő műtéti eljárást. Ha konzervatív megoldás mellett dönthetünk, úgy az ovárium méretének csökkentése mellett annak rögzítését is célszerű elvégezni az esetleges recidívák megelőzésére.



## TÉZISEK (GYAKORLATI KÖVETKEZTETÉSEK)

1. A GnRH analóg agonista long protokollal és a GnRH analóg antagonistá protokollal végzett kontrollált ovárium hiperstimuláció hasonló eredményeket ad az IVF (ICSI)-ET kezelések során a terhességi sikeresség szempontjából.

2. IVF kezelés kapcsán a rekombináns hCG (rhCG) készítmény alkalmazásával szignifikánsan több a biokémiai terhesség, illetve numerikusan több a klinikai terhesség, mint a vizelet eredetű hCG (uhCG) készítmény alkalmazásával.

3. Fagyasztott-felengedett embriótranszferek során nem figyelhető meg szignifikáns különbség a létrejött klinikai terhességek számarányában a különböző endometrium-előkészítések alapján. Megfigyelhető tendencia azonban, hogy a legmagasabb terhességi arány a háromféle endometrium-előkészítési protokoll közül a természetes ciklusok során észlelhető.

4. A folliculuspunkciót követő 14. napon 45 NE/l  $\beta$ -hCG szint az a határérték, amely 91,1%-os szenzitivitással, 89,9%-os specificitással választja el a biokémiai terhességeket a klinikaiaktól.

5. Az ektópiás terhességek korai felismerésében a transzvaginális ultrahang gyakran nem biztosít egzakt diagnózist, de sorozatos  $\beta$ -hCG-szint meghatározásokkal biztosan felismerhető az extrauterin graviditás és gyakran az intakt állapotban műtétre is kerülhet. A folyamatos  $\beta$ -hCG és ultrahang monitorozás mellett szóba jöhet az expektatív álláspont, vagy gyógyszeres (metotrexát) kezelés is alkalmazható és biztonsággal követhető.

6. ART segítségével létrejött korai terhességek transzvaginális ultrahang vizsgálatakor fokozott figyelemmel kell végezni az adnexumok vizsgálatát az adnextorzió korai felismerése érdekében, mert ez a szövődmény a kontrollált ovárium hiperstimuláció során, illetve utána az átlagosnál gyakoribb, mint azt az eseteink is bizonyítják.

## A TÉMÁHOZ KAPCSOLÓDÓ TUDOMÁNYOS TEVÉKENYSÉG JEGYZÉKE.

### Közlemények

1. Zeke J, Kanyó K, Balog Imre, Konc J, Lintner F: Adnextorsio IVF-ET útján létrejött terhességeknél. Magyar Nőorvosok Lapja 64, 447-449 (2001).
2. Zeke J, Konc J, Kanyó K, Kriston R: Folliculus aspiratiót követő 14. napon mért beta hCG szintek prediktív értéke IVF-ET programok útján fogant terhességek kimenetelében Magyar Nőorvosok Lapja 68, 39-43 (2005).
3. Zeke J, Konc J, Kanyó K, Kriston R, Varga E: Antagonista és long protokoll szerint kezelt IVF ciklusokkal szerzett tapasztalataink. Magyar Nőorvosok Lapja 69, 133-137 (2006).
4. Zeke J, Kanyó K, Cseh Á, Vásárhelyi B, Szilágyi A, Konc J: Pregnancy Rates with Recombinant versus Urinary Human Chorionic Gonadotropin in In Vitro Fertilization: An Observational Study. The Scientific World Journal 2011; 11: 1781-7. (IF: 1,524).
5. Zeke J, Skriba Eszter, Szűcs Zoltán, Konc J: Az ultrahangvizsgálatok korlátai IVF-ET útján fogant méhen kívüli terhességek kivizsgálásában és kezelésében Magyar Nőorvosok Lapja, 74, 25-28 (2011).
6. Konc J, Kanyó K, Kriston R, Zeke J, Cseh S: Freezing of oocytes and its effect on the displacement of the meiotic spindle. Short communication The Scientific World Journal 2012; DOI: 10.1100/2012/785421 (IF: 1,524).
7. Zeke J, Konc J, Kanyó K, Kriston R, Cseh S: Birth and clinical pregnancy from fresh and frozen oocytes fertilized with cryopreserved testicular spermatozoa (Case report) Systems Biology in Reproductive Medicine 2012;00:1-3. (IF:1,467)

## POSZTEREK ÉS ELŐADÁSOK

### POSZTEREK

1. Zeke J, Konc J, Kanyó K, Márta E. GnRH antagonist Cetrorelix alkalmazása IVF ciklusok során MART III. Nemzeti Kongresszusa Visegrád, 2001. május 19-20.
2. Zeke J, Konc J, Kanyó K OHSS incidenciája, prevenciója, kezelése IVF ciklusok során intézetünkben Magyar Nőorvos Társaság XXVII. Nagyűlése 2002. augusztus 28-31. Budapest.
3. Kanyó K, Konc J, Fenyvesi B, Kriston R, Zeke J, Ujvári E: Négy év tapasztalatai lézer asszisztált hatchinggel. MART III. Nemzeti Kongresszusa Visegrád, 2001. május 19-20.
4. Konc J, Kanyó K, Fenyvesi B, Kriston R, Zeke J, Blasztociszta tenyésztés és transzfer szekvenciális G.1 és G.2 táptalaj használatával. MART III. Nemzeti Kongresszusa Visegrád, 2001. május 19-20.
5. Márta E, Kanyó K, Konc J, Kovács J, Zeke J, Ujvári E sen., Kriston R, Fenyvesi B. TESE-ICSI programunk eredményessége MART III. Nemzeti Kongresszusa Visegrád, 2001. május 19-20.
6. Balog I, Lintner F, Szuromi A, Konc J, Kanyó K, Zeke J. Hydrosalpinx és az ART MART III. Nemzeti Kongresszusa Visegrád, 2001. május 19-20.
7. Zeke J, Kanyó K, Kriston R, Cseh S, Konc J. Endometrium preparation and the outcome of frozen embryo transfer cycles. The second International Congress on Controversies in Cryopreservation of Stem Cells, Reproductive Cells, Tissue & Organs (CRYO) Palacio de Congresos, Valencia, Spain, April 7-9, 2011.

### ELŐADÁSOK

1. Zeke J, Kanyó K, Márta E, Konc J. GnRH antagonist Cetrorelix-szel szerzett tapasztalataink IVF ciklusok során III. Családcentrikus Szülészet Kongresszus Salgótarján, 2001. március 22-24.
2. Zeke J, Konc J, Kanyó K Cetrorelix alkalmazása IVF kezelési ciklusokban Magyar Szülészeti és Nőgyógyászati Endokrinológiai Társaság II. Nemzeti Kongresszusa, Kecskemét, 2002. április 11-13.
3. Zeke J, Konc J, Kanyó K, Kriston R. Folliculus aspiratiót követő 14. napon mért beta hCG szintek prediktív értéke IVF-ET programok útján létrejött terhességek kimenetelében MART IV. Kongresszusa Harkány, 2003. május 16-17.

4. Zeke J, Konc J, Kanyó K, Kriston R. Transvaginalis, transmyometrialis embryotransfer – Towako módszer. Magyar Szülészeti – Nőgyógyászati Ultrahang Társaság VII. Nemzeti Kongresszusa Eger, 2003. szeptember 18-20.
5. Zeke J, Konc J, Kanyó K, Kriston R IVF-ET programok útján létrejött terhességek kimenetele a folliculus aspiratiót követő 14. napon mért beta hCG értékek alapján Magyar Szülészeti és Nőgyógyászati Endokrinológiai Társaság III. Nemzeti Kongresszusa Harkány 2004. április 23-24.
6. Zeke J, Konc J, Kanyó K, Kriston R, Varga E. Antagonista és long protokoll szerint kezelt IVF ciklusokkal szerzett tapasztalataink összehasonlítása. MART V. Kongresszusa Visegrád, 2005. április 22-23.
7. Zeke J, Wiegandt P, Konc J, Ferenczi M, Villányi P, Garamvölgyi Gy. ICSI-ET útján fogant ikerterhességek egyik magzatánál észlelt széles tarkótáji redő klinikai következményei. Magyar Nőorvos Társaság XXVIII. Nagygyűlése 2006.május 25-27. Szeged.
8. Zeke J. Hydrosalpinx kórismézése meddőségi kivizsgálás során. A Magyar Nőgyógyászok Endoszkópos Társaságának XII. Kongresszusa, 2007. május 17-19. Kecskemét.
9. Zeke J, Wiegandt P, Szűcs Z, Konc J. Az ultrahangvizsgálat korlátai IVF-ET útján fogant méhen kívüli terhesség kivizsgálásában és kezelésében. A Magyar Szülészeti-Nőgyógyászati Ultrahang Társaság IX. Nemzeti Kongresszusa 2007. szeptember 8. Győr.
10. Zeke J, Konc J, Kanyó K, Kriston R, Varga E Antagonista és long protokoll szerint kezelt IVF ciklusokkal szerzett tapasztalataink. MART Kihelyezett Kongresszusa Bad Tatzmannsdorf, 2007. december 1.
11. Zeke J, Szűcs Z, Konc J. Rec. hCG használatával nyert tapasztalataink IVF-ET ciklusok során MART VI. Kongresszusa Harkány, 2009. április 3-5.
12. Zeke J, Konc J. Hydrosalpinx jelentősége a meddőség kezelésében. A Magyar Szülészeti-Nőgyógyászati Ultrahang Társaság X. Nemzeti Kongresszusa 2009. szeptember 3-5. Nyíregyháza.
13. Zeke J, Kanyó K, Konc J. Az endometrium előkészítése fagyasztott-felengedett embriótranszferek során. Magyar Nőorvos Társaság XXIX. Nagygyűlése 2010. május 20-22. Debrecen.
14. Zeke J, Skriba E, Szűcs Z, Konc J. AFC- az ovarium stimulációs kezelések eredményességének második legjobb Prediktora. Magyar Szülészeti – Nőgyógyászati Ultrahang Társaság VII. Nemzeti Kongresszusa Eger, 2003. szeptember 18-20.
15. Konc J, Kanyó K, Márta E, Zeke J. 40 év feletti IVF programja. Jelen lehetőségeink és korlátaink mindennapi gyakorlatunkban Az

- asszisztált reprodukció időszerű kérdései V. Symposium Pécs, 1999. szeptember 17.
16. Kanyó K, Kovács J, Konc J., Márta E, Zeke J. Blastocysta transzferrel szerzett első tapasztalataink Az asszisztált reprodukció időszerű kérdései V. Symposium Pécs, 1999. szeptember 17.
  17. Márta E, Konc J, Kanyó K, Zeke J, Ujvári E. Dupla embrió transzferrel szerzett első hazai tapasztalatok III. Családcentrikus Szülészeti Kongresszus Salgótarján, 2001. március 22-24.
  18. Konc J, Zeke J, Kanyó K, Kriston R. Többes terhesség redukciója transzvaginális ultrahang vezérelt mechanikus destrukcióval a 7. gesztációs héten Magyar Szülészeti – Nőgyógyászati Ultrahang Társaság VII. Nemzeti Kongresszusa Eger, 2003. szeptember 18-20.
  19. Wiegandt P, Zeke J, Ujvári E, Konc J. Mikronizált progesteron (Utrogestan) és használata az asszisztált reprodukciós gyakorlatunkban MART V. Kongresszusa Visegrád, 2005. április 22-23.
  20. Kanyó K, Kriston R, Zeke J, Konc J. Fiziológias ICSI - sperma morfológia szelekció alapján végzett intracitoplazmatikus sperma injekció. Magyar Nőorvos Társaság XXIX. Nagygyűlése, Debrecen 2010. május 20-22.
  21. Szuromi A, Lintner F, Skriba E, Zeke J, Konc J, Dévai I, Vass Z. Infertilitás diagnosztika (HSG, kromopertubáció, HyCoSy) Fiatal Nőorvosok Endoszkópos Gyűlése Budapest, 2010. október 08.
  22. Konc J, Zeke J, Kanyó K, Szűcs Z, Skriba E. Ultrahanggal vezérelt transzvaginális-transmyometrialis embriotransferrel szerzett 17 éves tapasztalataink Magyar Szülészeti – Nőgyógyászati Ultrahang Társaság XI. Nemzeti Kongresszusa Pécs, 2011. október 6-8.

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A Budai Meddősegi Centrum orvosaként nap mint nap szembesülök a gyermekre vágyó párok eltökéltségével. Azzal, hogy sokan lelki és fizikai teherbíró képességeik maximális igénybe vétele árán is mindent megtesznek a kívánt gyermekáldásért. Klinikusként ezeket az erőfeszítéseket a rendelkezésünkre álló lehetőségekkel a legmesszebb menőkig támogatom. Ennek eszköztárára az ART.

Az ART sikere számos tényezőtől függ. A legfontosabbak közé tartozik az azt alkalmazó munkacsoport rátermettsége, tapasztalata, egyszóval professzionalitása.

Szerencsés vagyok, hogy pályámat a magyarországi ART területén kiemelkedő munkát végző vezető szakember, Dr. Konc János irányításával kezdetem el. Mesteremként tőle sajátíthattam el az IVF technika alkalmazását, ő tanított meg olyan eljárásokra és módszerekre, melyek eredményeként az együtt töltött 13 év során több mint 4200, IVF révén fogant terhesség sikeres menedzselésében vehettem részt. Kiemelkedő szakmai tudásán túl mély hatást gyakorolt rám Tanítómesterem optimista életszemlélete és empátiája a betegek iránt.

Dr. Konc János PhD hozta létre azt a munkacsoportot is, aminek tagjaként mindmáig dolgozom. A munkacsoport tagjai Dr. Kanyó Katalin PhD vezető embriológus, Kriston Rita embriológus, és Prof. Dr. Cseh Sándor, a petesejt és embriófagyasztás nemzetközi szaktekintélye. Ez a szakmai és egyben baráti közösség a záloga annak, hogy eredményeink hazai és nemzetközi összehasonlításban is kimagaslóak. Hálás vagyok támogatásukért és szeretetükért.

Köszönettel tartozom Prof. Dr. Szabó Istvánnak, a MTA doktorának és programvezetőmnek, aki mindvégig támogatott és biztatott PhD munkámban. Tanácsai, útmutatásai kimondhatatlanul sokat segítettek abban, hogy a programomat befejezhessem és munkámat összegző disszertációm elkészíthessem. Nem feledkezhetem el témavezetőmről, Prof. Dr. Szilágyi Andrásról sem, akihez bármikor fordulhattam segítségért, hasznos tanácsért, ha munkámban elakadtam, elbizonytalanodtam. Emberi hozzáállása, szakmai tudása példaértékű számomra.

A disszertáció megírásával kapcsolatos technikai kérdésekben Prof. Dr. Vásárhelyi Barna, a MTA doktora segített. Disszertációmiban az Atlas of Assisted Reproduction ábráit Dr. Julio Herrero Garcia professzor (Barcelona) engedélyével használtam.

Végül, de nem utolsósorban, megköszönöm családom mindvégig kitartó támogatását és szeretetét. Nélkülük nem készülhetett volna el ez a doktori értekezés.