

Slovensko združenje za reproduktivno medicino - SZD

KO za reprodukcijo

Ginekološka klinika UKC Ljubljana

Oddelek za reproduktivno medicino in ginekološko endokrinologijo, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, UKC Maribor

XV. spominski sestanek akad. prof. dr. Lidijske Andolšek-Jeras

Pozno reproduktivno obdobje

Ljubljana

24. november 2023

Zbornik

XV. spominski sestanek akad. prof. dr. Lidiје Andolšek-Jeras

Pozno reproduktivno obdobje

Ljubljana, november 2023

Urednik: Nejc Kozar

Lektorica: Barbara Frelih

Oblikovanje: Ivan Verdenik

Izdajatelj: Slovensko združenje za reproduktivno medicino SZD

Tisk: Tiskarna Bori

Število izvodov: 150

Strokovni odbor: Vida Gavrić Lovrec, dr. med. (predsednica)

Člani: Tanja Burnik Papler, Helena Ban-Frangež, Nejc Kozar, Borut Kovačič, Vilma Kovač, Martin Štimpfel, Eda Vrtačnik Bokal

Organizacijski odbor: Nina Jančar (predsednica)

Člani: Dzhamilyat Abdulkhalikova, Sara Korošec, Milan Reljič, Bojana Pinter, Barbara Požlep, Vesna Šalamun, Martina Pečlin, Ivan Verdenik

CIP - Kataložni zapis o publikaciji

Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

618 (082)

SPOMINSKI sestanek akad. prof. dr. Lidiје Andolšek-Jeras (15 ; 2023 ; Ljubljana)

Pozno reproduktivno obdobje : XV. spominski sestanek akad. prof. dr. Lidiје Andolšek-Jeras : Ljubljana, 24. november 2023 : zbornik / [urednik Nejc Kozar]. - Ljubljana : Slovensko združenje za reproduktivno medicino SZD, 2023

ISBN 978-961-7092-54-7

COBISS.SI-ID 172513539

Vsebina

Vsebina	3
Avtorji prispevkov.....	5
Razumevanje reproduktivne medicine skozi čas <i>Eda Vrtačnik Bokal</i>	7
Staranje – biološki vidik <i>Mateja Erdani Kreft</i>	11
Sociološki vidiki odlaganja starševstva v pozno reproduktivno obdobje <i>Mirjana Nastran Ule</i>	17
Definicija in značilnosti poznega reproduktivnega obdobja – plodnost v pozmem reproduktivnem obdobju ženske <i>Ksenija Geršak</i>	23
Vpliv starosti na kakovost jajčnih celic <i>Borut Kovačič</i>	30
Vpliv starosti na kakovost semena – plodnost pri moških v pozmem reproduktivnem obdobju <i>Martin Štimpfel</i>	36
Obravnava neplodnosti v pozmem reproduktivnem obdobju – ginekološke bolezni, ki vplivajo na zanositev in potek nosečnosti ter njihovo zdravljenje <i>Helena Ban Frangež</i>	41
Zdravljenje neplodnosti s postopki OBMP v pozmem reproduktivnem obdobju <i>Vida Gavrič Lovrec</i>	47

Laboratorijske tehnike postopkov OBMP pri parih v poznem reprodukativnem obdobju <i>Nina Hojnik</i>	52
Uporaba hormonov v poznem reprodukativnem obdobju <i>Bojana Pinter</i>	58
Ohranjanje reprodukativnega zdravja <i>Vilma Kovač</i>	64
Tveganja, povezana z nosečnostjo v poznem reprodukativnem obdobju <i>Lili Steblovnik</i>	69
Vodenje nosečnosti, porod in porodni zapleti pri ženski v poznem reprodukativnem obdobju <i>Andreja Trojner Bregar</i>	73
Psihološki vidiki neplodnosti, nosečnosti in starševstva v poznem reprodukativnem obdobju <i>Vislava Globevnik Velikonja</i>	79
Značilnosti otrok, rojenih staršem v poznem reprodukativnem obdobju <i>Tanja Pristovnik, Žiga Kovačič</i>	85
Kdaj končati? Strokovna stališča o zaključku zdravljenja v poznem reprodukativnem obdobju <i>Nina Jančar</i>	91
Sponzorji srečanja.....	96
Zgodovina spominskih sestankov akademikinje prof. dr. Lidije Andolšek-Jeras	97

Avtorji prispevkov

Izr. prof. dr. Helena Ban Frangež, dr. med., spec. ginekologije in porodništva, Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika Univerzitetni klinični center Ljubljana

Prof. dr. Mateja Erdani Kreft, univ. dipl. biol., Inštitut za biologijo celice, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

Doc. dr. Vida Gavrić Lovrec, dr. med., spec. ginekologije in porodništva, Oddelek za reproduktivno medicino in ginekološko endokrinologijo, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Prof. dr. Ksenija Geršak, dr. med., spec. ginekologije in porodništva, Enota za raziskovanje, izobraževanje in informatiko s knjižnico (ERRIK), Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Doc. dr. Vislava Globevnik Velikonja, univ.dipl. psih., spec. klin. psih., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika

Nina Hojnik, univ. dipl. biol., Oddelek za reproduktivno medicino in ginekološko endokrinologijo, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Doc. dr. Nina Jančar, dr. med., spec. ginekologije in porodništva, Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika Univerzitetni klinični center Ljubljana

Doc. dr. Vilma Kovač, dr. med., spec. ginekologije in porodništva, Oddelek za reproduktivno medicino in ginekološko endokrinologijo, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Prof. dr. Borut Kovačič, univ. dipl. biol., Oddelek za reproduktivno medicino in ginekološko endokrinologijo, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Izr. prof. dr. Bojana Pinter, dr. med, spec. ginekologije in porodništva, Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Tanja Pristovnik, spec. klin. psih., Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Izr. prof. dr. Milan Reljič, spec. ginekologije in porodništva, Oddelek za reproduktivno medicino in ginekološko endokrinologijo, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Mag. Lili Steblovnik, dr. med. spec. ginekologije in porodništva, Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Dr. Martin Štimpfel, univ. dipl. biol., Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika Univerzitetni klinični center Ljubljana

Doc. dr. Andreja Trojner Bregar, dr. med., spec. ginekologije in porodništva, Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Zasl. prof. dr. Mirjana Ule, znanstvena svetnica, Fakulteta za družbene vede Univerze v Ljubljani

Prof. dr. Eda Vrtačnik Bokal, dr. med., spec. ginekologije in porodništva, Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika Univerzitetni klinični center Ljubljana

Razumevanje reproduktivne medicine skozi čas

Eda Vrtačnik Bokal

Napredek ne temelji samo na novih spoznanjih in odkritjih, ampak je za uspešno uvrščanje in udejanjenje dejavnosti vedno potreben tudi pogled nazaj. Oceniti je treba, kako uspešni ali neuspešni smo bili v preteklosti in kateri so bili tisti pomembni mejniki, na katerih se je zgradila sedanost.

Osemdeseta leta so bila za Slovenijo zelo pomembna. Rojevala se je nova država, na področju zdravljenja neplodnosti se je začelo vedno bolj uveljavljati laparoskopsko kirurško zdravljenje in uvajali so se postopki zunajtelesne oploditve (ZTO). Vse naštetu je pomembno izboljšalo rezultate na področju reproduktivne medicine. Samo pet let je bilo potrebnih, da je po rojstvu Luise Brown v Združenem kraljestvu, ki je bila prva spočeta s postopkom ZTO, prišlo do nosečnosti tudi v Sloveniji, na Ginekološki kliniki v Ljubljani.

Takrat se je zgodilo vse tako hitro zato, ker smo imeli vplivno osebo s politično močjo in s strokovno vizijo napredka. To je bila akademikinja prof. Lidija Andolšek Jeras, ki je verjela svojim zanesenim sodelavcem in zastavila svojo besedo in ime. Za izvedbo je bil zaslužen prof. Tomaž Tomaževič, ki je bil takrat na višku svojih strokovnih in fizičnih moči. Prav tako je pomembno vlogo opravila prof. Helena Hren Vencelj z laboratorijskim delom, prof. Helena Meden Vrtovec pa z izvrstnim poznavanjem ginekološke endokrinologije. Prof. Lidija Andolšek Jeras je imela izrazit čut za nacionalno dobrobit in dostopnost sleherniku, zato ne čudi njena odločitev, da se je že leta 1983 pod vodstvom prof. Veljka Vlasisavljevića ustanovil laboratorij za postopke ZTO tudi v Mariboru.

Res je, da v zgodovinskih zapisih ostanejo le letnica in ljudje, povezani s to letnico. Kljub vsemu pa je štiridesetletno obdobje dolgo in treba ga je nadgrajevati, za to pa so zaslužni vsi, ki so in še vedno predano delajo in skrbijo za razvoj. Brez lažne skromnosti si upam trditi, da je reproduktivna medicina

paradna disciplina v slovenskem prostoru, v katerem pacienti brez prekoračenih čakalnih vrst vstopajo v zdravljenje neplodnosti.

In kaj vse je bilo potrebno za uspešno izvajanje reproduktivne medicine?

Morda vas bo presenetilo, da bom najprej omenila zakonodajo. Potrebno je, da na tako kompleksnem in raznolikem področju medicine z izrednim družbenim pomenom dobiš natančna napotila, da ravnaš prav in zgolj v korist tistega, ki potrebuje tovrstno pomoč. S ponosom lahko povem, da smo bili med prvimi, ki smo imeli zakon o tem. Leta 2000 je bil v Uradnem listu objavljen Zakon o zdravljenju neplodnosti in postopkih oploditve z biomedicinsko pomočjo. Premišljeno in kompleksno je opredeljeval vsa področja neplodnosti. Varoval je posameznika, korist otroka in premišljeno opredelil zarodek ter mu izkazal primerno dostojanstvo. To je bil tudi zakon s pogledom in vizijo. Že takrat so vgradili vse mehanizme za preprečevanje možnih zlorab trgovanja z genetskim materialom, kar je v sedanjem času v nekaterih državah že prepoznati kot motnjo. Zanimivo je vedeti, da so pri zakonu sodelovali tudi prof. Karel Zupančič, ki je bil priznan strokovnjak s področja družinskega prava, in akademik prof. Jože Trontelj, ki je bil predsednik SAZU in priznan strokovnjak s področja bioetike, deloval pa je doma in v vseh pomembnih evropskih institucijah. Zakon je zapisan enostavno, razumljivo, brez nepotrebnih pravnih akrobacij, skratka tako, da ga razumemo vsi, ki nam je namenjen. Težko razumem, da nekateri današnji nepoučeni posamezniki premorejo bahavost in se poskušajo iz zapisanega norčevati ter nas prepričati, da se zapisano lahko razume tudi drugače, tako da bi kar najbolj ustrezalo današnji potrošniški miselnosti.

Vsa odkritja dosežejo namen samo takrat, ko jih lahko nameniš vsem, ki so te pomoči potrebni, in ne samo tistim, ki to finančno breme zmorejo. Žal je bil postopek ZTO v prvih desetletjih finančno zahteven, predvsem ker so bila zdravlila draga. S kritično distanco ocenjujem, da je takrat država delovala državotvorno. Odzvala se je hitro in postopke ZTO uvrstila med plačane storitve ZZZS. Najprej jih je omejila na tri postopke, nato na štiri, ko pa smo začeli uvajati selektivni prenos enega zarodka in tako prihranili na račun stroškov večplodnih nosečnosti, je bila nova formula šest postopkov za prvo nosečnost in nadaljnji štirje za vsako naslednje rojstvo. To so izvedli leta 2007 in tako radodarno dostopnost je imel v tistem času samo še Izrael. Lahko si predstavljate, kako smo to v vsakem razpravljanju v tujini z veseljem povedali in bili na to še kako ponosni.

Že zelo zgodaj smo se zavedali, da moramo biti do svojega dela kritični, da smo lahko boljši in koristnejši samo, če bomo skrbno analizirali svoje podatke. Bili smo med prvimi v Evropi, ki že od leta 2001 redno pošiljamo podatke v EIM. Ti podatki kažejo, da smo po dostopnosti v samem evropskem vrhu, po uspešnosti postopkov pa v prvi tretjini.

Kakšna je naša skrb za prihodnost?

Velika skrb je, da bo pacient vedno manj pacient in vse bolj stranka ali celo potrošnik. Sam postopek je postal rutinski, množičen, varen in v primerjavi z drugimi zdravljenji relativno poceni. Torej dejstva, ki vedno bolj vodijo k misli, kako to uveljaviti v smislu dobička in delovati v funkciji kapitala.

Še zlasti so na udaru kapitalskega lobija darovalski postopki, vključno z nadomestnim materinstvom. Te anomalije je zaznala tudi Evropa, saj v posameznih evropskih državah z izrazito tržno naravnostjo zasebne banke genetskega materiala dobesedno tekmujejo za pridobitev pacientov s svojimi organiziranimi agenti. Zaradi navedenega se v Evropi pripravlja nova uredba, ki bo članice EU zavezovala k samooskrbi in popolni sledljivosti ter omejitvi števila otrok na enega darovalca. Žal se vse pogosteje znajdemo v situacijah, ki vodijo v anomalije, in nato reagiramo z novimi pravnimi sredstvi, kar se zdaj dogaja v EU. V Sloveniji se to ni zgodilo, saj je naš zakon že leta 2000 predvidel možne zlorabe in to področje ustrezno uredil.

Zanimiv je tudi bliskovit razvoj genetike. Tudi na tem področju je vedno večja želja prejemnih parov in stroke, da se presejalni test za darovalce razširi in vključuje tudi testiranje za skupino recesivnih stanj. Seveda pa vedno večje zahteve do darovalcev lahko zmanjšujejo njihovo pripravljenost za darovanje, na drugi strani pa pričakujejo večja nadomestila, kar cel program pomembno podraži. V državah s solidarnostnim pristopom ta dodatna testiranja bremenijo državo, v državah, v katerih deluje tržni sistem, pa program postaja zelo drag in vedno težje dosegljiv za posameznike. Tudi pri tem se bo družba vedno bolj razslojevala na bogate in revne, na tiste, ki bodo dobili vse, in na tiste, ki bodo zelo omejeni ali celo onemogočeni.

V zdajšnjem času se bistveno spreminja tudi dinamika med zdravstvenim osebjem in pacienti. Najlepše je, kadar je to enostavno medsebojno sodelovanje – zdravnik ravna po pravilih stroke v dobro pacienta, pacient pa se na to odzove. Seveda je absolutno treba spoštovati pacientovo avtonomijo. V današnjem času pa moti, da se zdravnikom očita paternalizem tudi takrat, ko

pacient od njih želi nekaj, kar ni v skladu s stroko in mu ne prinaša dobrobiti. V takšnih primerih je zdravnik na veliki preizkušnji. Ali bo za ceno, da bo zadovoljil pacientove želje, ki jih je nepreverjene pridobil na internetu ali v skrbno lansiranem propagandnem gradivu kapitalskega trga, popustil, ker bo želel biti pacientu dopadljiv, ali pa ne bo imel več moči za neplodna pojasnjevanja. Nevarnosti defenzivne medicine se vsi zavedamo, nihče pa ne pozna orodja, kako to preprečiti.

Če še malo osvetlim težavo zdravnika kot humanističnega poklica. Včasih je bilo tako, da si po končanem izobraževanju svobodno opravljal svoj poklic in skrbel za svoj strokovni napredek. Zdaj so zdravnika stisnili med permanentna ocenjevanja nadrejenih, podrejenih, pacientov, skratka vseh, med katerimi se giblje. Potem pa še kontrole kakovosti, inšpekcijske službe, interne kontrole, različne akreditacije in njihovo vzdrževanje. Vse to je regulirano z vedno večjo količino pravnih, večkrat kontradiktornih zakonodajnih aktov, katerih vsebine ne moreš nadzorovati. In tako se počutiš negotovo in vedno v pričakovanju, da si nekaj naredil narobe in da te bo neki kontrolni mehanizem prepoznal, ti pa ga v resnici niti ne razumeš. Snežna kepa pravnih aktov, ki so vedno debelejši, vodi v izgorelost. To ni delo, ki ga radi opravljamo in ga tudi znamo opravljati, ampak nas ubija imaginarni birokratizem, ki je poklicu odvzel svobodo in velik del humanosti.

In če končam – zakaj nam je pred 40 leti uspelo?

Takrat je bil čas prave znanosti, ki je delovala na razmišljanju, dvomu, kritiki in individualnem pogumu, kar vodi v razvoj. Zdaj smo v obdobju znanosti, ki časti podatke. Sodobna znanost temelji na dogmatizmu podatkov, je v službi pohlepa in pogosto ne deluje na osnovi kritičnega razmišljanja. In prav področje reproduktivne medicine je v svetu na široko odprlo vrata neoliberalni globalizaciji, za katero velja: kdor dvomi in sprašuje, je odrezan in onemogočen. Na drugi strani pa je posamezniku dovoljeno vse, če in dokler ima denar.

Izvleček

Staranje celic je kompleksen proces, ki povzroča staranje organizma. Znanih je 12 molekularnih, celičnih in sistemskih znakov staranja, in sicer genomska nestabilnost, krajšanje telomer, epigenetske spremembe, izguba proteostaze, napake v celičnem signaliziranju, delovanju mitohondrijev in makroavtofagiji, replikativna senescenca, izčrpanost matičnih celic, spremenjena medcelična komunikacija, kronično vnetje in disbioza. Staranje privede do zmanjšanja funkcionalnosti in odpornosti celic, kar se kaže v različnih tkivih in organih organizma in vodi k različnim s starostjo povezanim boleznim in stanjem, vključno s staranjem reproduktivnih organov, degenerativnimi boleznimi, oslabelem imunskim sistemom in rakom. Poznavanje celično-bioloških procesov staranja, spodbujanje in usmerjanje imunskega sistema do senescentnih (starajočih se) celic ter njihovo uspešno odstranjevanje, ki bi mu sledila regeneracija, pomenijo nove obete za ciljano zdravljenje s staranjem povezanih patoloških stanj.

Ključne besede: matične celice, oksidativni stres, reproduktivno staranje, senescenca, telomere, vnetje

Uvod

Staranje ali senescenca (izraz izhaja iz latinske besede *senescere* in pomeni *starati se*) je postopen, neizogiben biološki proces, ki vpliva na vsako živo celico v organizmu in se odraža kot postopno usihanje fizioloških funkcij, zmanjšanje sposobnosti vzdrževanja ravnovesja v telesu in s tem povečanje občutljivosti za spremembe. Znanih je 12 molekularnih, celičnih in sistemskih znakov staranja, in sicer genomska nestabilnost, krajšanje telomer, epigenetske spremembe, izguba proteostaze, napake v celičnem signaliziranju, delovanju mitohondrijev in makroavtofagiji, replikativna senescenca, izčrpanost matičnih celic, spremenjena medcelična komunikacija, kronično vnetje

in disbioza [1]. Vse značilnosti (znaki) staranja morajo ustrezati trem merilom: (1) mora biti časovno odvisen in spremlja proces staranja, (2) lahko ga eksperimentalno pospešimo in (3) lahko ga upočasnimo, ustavimo ali celo obrnemo (angl. *reverse aging*) s terapevtskimi posegi [1].

Oksidativni stres, krajšanje telomer in kronično vnetje – gonilo staranja

Oksidativni stres, ki ga povzroča kopičenje prostih radikalov v celicah, bistveno pospeši procese staranja, saj poškoduje celične sestavine, kot so proteini, lipidi in nukleinske kisline. Spremenjene molekule ovirajo različne celično-biološke procese, med drugim proteostazo, avtofagijo in nukleocitoplazemski transport. Če se napačno zviti, oksidirani, glikirani ali ubikvitinilirani proteini kopičijo, pogosto tvorijo agregate kot znotrajcelična inkluzijska telesa ali zunajcelični amiloidni plaki, kar vodi v porušeno proteostazo. Ker so zaradi oksidativnega stresa spremenjene številne molekule, se te v celicah kopičijo in ovirajo normalen potek njihovega odstranjevanja z avtofagijo. Posledično to vodi tudi do ovirane makroavtofagije in s tem odstranjevanja spremenjenih celičnih organelov in struktur [1]. Oksidirane molekule se kopičijo v različnih delih celice. Če se oksidirajo molekule, ki gradijo jedrne pore, le-te preprečujejo normalen transport v jedro in iz njega, kar vpliva na številne procese v celici in tudi na sestavo zunajceličnega matriksa ter tako bistveno zmanjša funkcionalnost celic in tkiv.

Med replikacijo DNA encim DNA polimeraza ne more dokončati kopije telomernih regij na 3'-koncih DNA, zaradi česar se telomere po več krogih delitve celic znatno skrajšajo, kar vodi v ustavitev celičnih delitev – replikativno celično senescenco, lahko tudi v genomsko nestabilnost. Te škodljive učinke krajšanja telomer je mogoče preprečiti z aktivnostjo telomeraze, ki ohranja ustrezno dolžino telomer. Vendar pa večina somatskih celic človeka ne izraža telomeraze, kar vodi do progresivnega in kumulativnega krajšanja telomer s koncev kromosomov vse življenje. Aktivnost telomeraz je ohranjena v matičnih celicah in se kot posledica mutacij v nekaterih primerih lahko ponovno aktivira v rakavih celicah, kar daje obema tipoma celic sposobnost neomejene proliferacije (mitotskih delitev). Napake v sintezi ali delovanju telomeraz zmanjšajo preživetje matičnih celic in s tem regeneracijo prizadetih tkiv. Pri ljudeh so povezane s prezgodnjim razvojem bolezni, kot so pljučna fibroza, aplastična anemija in prirojena diskeratoza. Več modelov kaže, da lahko k poškodbam telomer prispevajo tudi napake v proteinih, ki so normalno vezani na telomere (angl. *shelterins*) in preprečujejo, da bi poprav-

ljalni encimi prepoznali telomere kot dele poškodovane DNA. Izguba njihove funkcije se kaže kot upad regenerativne sposobnosti tkiv in pospešeno staranje celic. Po drugi strani je dokazano, da zmerna telesna vadba zmanjšuje oksidativni stres in vnetje ter povzroča zaščitne učinke na telomerno DNA.

Iz biološko-evolucijskega vidika ima krajšanje telomer v somatskih celicah pomembno vlogo, saj prepreči delitve in množitve celic, ki so z leti pridobile škodljive genetske mutacije in/ali epigenetske spremembe (spremembe v kovalentni modifikaciji DNA, histonov in nekodirajočih molekul RNA, ki vplivajo na izražanje genov). S tem se omeji replikacijsko obdobje potencialno spremenjenih somatskih celic. V nasprotju z genomsko nestabilnostjo, ki nedvoumno vodi v karcinogenezo, je krajšanje telomer signal za ustavitev celičnih delitev [1].

Med embrionalnim razvojem in v zdravem tkivu imunski sistem uspešno odstranjuje senescentne celice, te pa nadomestijo nove zdrave celice, ki izhajajo iz zaloge matičnih celic. Ker staranje prizadene tudi celice imunskega sistema, le-te ne morejo uspešno odstraniti senescentnih celic, kar povzroča patološke učinke zaradi obilnega sproščanja vnetnih in fibrozirajočih dejavnikov. Kronično vnetje nizke stopnje in brez očitne okužbe tako dodatno prispeva k procesu staranja, zato so povzročitelji kroničnega vnetja idealna terapevtska tarča. Čeprav je treba njihovo klinično uporabo in dolgoročno varnost še dokazati v kliničnih preskušanjih, trenutni podatki kažejo, da lahko pristopi, usmerjeni v imunski sistem, pomembno prispevajo k zdravljenju s starostjo povezanih stanj [2].

Kako ločimo končno diferencirano celico od senescentne celice

Končna diferenciacija in staranje sta procesa, ki vodita v ustavitev celičnih delitev; oba kažeta podobnosti, kljub temu pa ju uravnavajo različni vzorci izražanja genov. V procesu končne diferenciacije s kaskado izražanja specifičnih genov nastaja specializiran fenotip celice, ki v organizmu opravlja specifično nalogo. Celično staranje ima lasten morfološko-molekularni vzorec, ki vodi v nastanek senescentnih celic. Prisotno je tako v fizioloških (razvoj placent, embrionalni razvoj, obnova tkiv) kot tudi patoloških razmerah, kar dokazuje njegovo sodelovanje v številnih procesih v življenju. Senescentne celice so običajno velike, ploščate oblike in imajo veliko jedro z jedrno lamino, v kateri je zmanjšano izražanje lamina B1. Praviloma so odporne proti procesu programirane celične smrti (apoptozo) zaradi znižanega izražanja

ključnih mediatorjev apoptoze iz družine proteinov Bcl2. Senescentne celice imajo povečano izražanje inhibitorjev celičnega cikla, kot sta p21 in p16, povečana je tudi aktivnost lizosomskega encima, imenovanega β -galaktozidaza (SA- β -gal). Senescentne celice izražajo tudi rastne dejavnike, matrične metaloproteinaze in proinflamatorne citokine, zaradi česar pravimo, da imajo s senescenco povezan sekretorni fenotip (SASP). SASP je poglavitni izvor vnetja pri staranju in je posledično udeležen v razvoju s starostjo povezanih bolezni. Tako je na primer presaditev senescentnih celic v kolenski sklep miši povzročila razvoj osteoartritisu podobnega stanja, za kar bi bil lahko deloma odgovoren SASP kot povzročitelj lokalnega vnetja [2].

Celično-biološko ozadje reproduktivnega staranja

Različni biološki in okoljski dejavniki vplivajo na zalogo jajčnih foliklov in na hitrost njihovega upadanja. Znano je, da je eden glavnih vzrokov reproduktivnega staranja žensk upadanje ravni proteinov, povezanih s kromosomi, ki se s starostjo ne obnavljajo in ki sodelujejo pri segregaciji kromosomov med mejotsko delitvijo. To vključuje kohezine, kot sta Rec8 in šugošinu podoben protein 2 (angl. *Shugoshin-like 2*, *SGO2*), ki zagotavljajo centromerno kohezijo, kinetohorne proteine in nekatere proteine aktinskega citoskeleta, ki sodelujejo pri nastajanju delitvenega vretena v oocitu. Mutacije v centriolnem proteinu TUBB8, specifičnem za oocyte, lahko ustavijo oogenezo, sprožijo nastanek velikih polarnih teles, lahko so tudi vzrok za neuspešno oploditev, zgodnjo ustavitev razvoja zarodka ali neuspešno implantacijo zarodka. Zmanjšana prisotnost DNA-popravljalnih proteinov (na primer FANCA in BRCA1) je povezana s prezgodnjo insuficienco ovarijev. Ženske z mutacijami v genu za BRCA1 kažejo pospešen upad primordialnih foliklov v primerjavi s kontrolno skupino brez mutacij. Kako proteini za popravljanje poškodb DNA uravnavajo število foliklov, še ni znano. Čeprav dajejo nove genomske študije pomemben vpogled v genetske spremembe, ki so povezane z reproduktivnim staranjem, so potrebne dodatne študije, ki bodo zbrale več podatkov o celično-bioloških, genetskih in epigenetskih stanjih, specifičnih za posamezne tipe celic reproduktivnih organov, kar je ključno za razvoj funkcionalnih testov in terapij, ki bi merile na specifične molekularne dejavnike prezgodnje ovarijske insuficience [3].

Celično staranje v normalni in patološki nosečnosti

Celično staranje igra ključno vlogo pri razvoju in napredovanju zdrave nosečnosti ter poroda. Prezgodnje staranje tkiv matere in ploda, kot so posteljica, horiamnijske membrane in endotelij, lahko privede do različnih neželenih izidov nosečnosti, med katerimi so slabša rast ploda, preeklampsija, prezgodnji porod in smrt ploda v maternici.

Sincicijska fuzija je primer celičnega staranja med zgodnjo nosečnostjo in ima s fiziološkim mehanizmom bistveno vlogo pri razvoju posteljice in drugih tkiv pri materi in plodu. Krajšanje telomer, oksidativni stres in mediatorji vnetja lahko sprožijo prezgodnje staranje celic posteljice z modulacijo signalne poti p53-p21-p16-ink4A. V tkivih, povezanih z nosečnostjo, se povečajo označevalci staranja, med drugim povzročitelji SASP (IL6, IL8), mikroRNA (miR-504, miR-30d), SA- β -gal in Ki67. Med normalnim potekom nosečnosti se izražanje teh markerjev v sinciotrofoblastu znatno poveča, ko nosečnost napreduje. Nadzorovano in fiziološko trofoblastno staranje je tako bistvenega pomena za ohranjanje funkcije posteljice med nosečnostjo in dokazuje, da je natančna regulacija celičnega staranja vključena v napredovanje nosečnosti. Porušitev homeostaze staranja v tkivih matere in ploda lahko ogrozi normalen potek nosečnosti in razvoj ploda [4].

Zdravljenje celične senescence in z njo povezanih bolezni s senolitiki in senomorfiki

Mnogo raziskav dokazuje, da bi na proces staranja in na s starostjo povezane bolezni lahko vplivali z zunanjimi terapevtskimi pristopi. Eden takšnih je modulacija ali odstranjevanje senescentnih celic, ki se kot odziv na različne stresorje ustavijo v fazi G1 ali G2 celičnega cikla, izrazijo svoj specifični fenotip ter se s starostjo začnejo kopičiti v organizmu. Trenutno poteka intenziven razvoj spojin s terapevtskim učinkom prek delovanja na senescenco, t. i. senoterapevtikov. Spojine delimo v dve glavni skupini: na senomorfike, s katerimi moduliramo nekatere procese v senescentnih celicah, najpogosteje s senescenco povezan sekretorni fenotip (SASP), ter senolitike, ki senescentne celice odstranijo iz organizma z izzvano apoptozo. Nekatere od razvitih spojin so bile že obsežno raziskane na živalskih modelih in so trenutno v kliničnih preskušanjih [5].

Zaključek

Celično staranje je kompleksen biološki proces, ki se dogaja na ravni celic in igra ključno vlogo v procesu staranja organizma. Razumevanje tega procesa lahko pomaga pri razvoju strategij za ohranjanje zdravja in vitalnosti vse življenje. Čeprav je staranje naraven del življenjskega cikla, so načini, ki lahko pomagajo pri ohranjanju zdravja in funkcionalnosti celic med procesom staranja. To so zdrava prehrana, redna telesna dejavnost, zmanjševanje izpostavljenosti škodljivim okoljskim dejavnikom, dobra higiena spanja in ohranjanje visoke duševne dejavnosti.

Literatura

1. López-Otín, C.; Blasco, M.A.; Partridge, L.; Serrano, M.; Kroemer, G. Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell* 2023, 186, 243-278, doi:10.1016/j.cell.2022.11.001.
2. Baechle, J.J.; Chen, N.; Makhijani, P.; Winer, S.; Furman, D.; Winer, D.A. Chronic inflammation and the hallmarks of aging. *Mol Metab* 2023, 74, 101755, doi:10.1016/j.molmet.2023.101755.
3. Das, A.; Destouni, A. Novel insights into reproductive ageing and menopause from genomics. *Hum Reprod* 2023, 38, 195-203, doi:10.1093/humrep/deac256.
4. Farfán-Labonne, B.; Leff-Gelman, P.; Pellón-Díaz, G.; Camacho-Arroyo, I. Cellular senescence in normal and adverse pregnancy. *Reprod Biol* 2023, 23, 100734, doi:10.1016/j.repbio.2023.100734.
5. Witham, M.D.; Granic, A.; Miwa, S.; Passos, J.F.; Richardson, G.D.; Sayer, A.A. New Horizons in cellular senescence for clinicians. *Age Ageing* 2023, 52, doi:10.1093/ageing/afad127.

Sociološki vidiki odlaganja starševstva v pozno reprodukativno obdobje

Mirjana Nastran Ule

Izvleček

Za sodobne prehode v institucije odraslega življenja je značilno, da mladi vse bolj podaljšujejo vstopanje v zavezujoče odnose. Življenjski načrti sodobnih mladih, kot kažejo raziskave, še vedno vsebujejo željo po družini in otrocih. Ta življenjski cilj pa ima vendarle veliko konkurenco v drugih ciljih, npr. v poklicni karieri, samorazvoju, uživanju življenja. Zanimivo je tudi to, da sta aspiraciji po partnerski zvezi in želja po starševstvu ločeni in ne sovpadata. Tudi želja po starševstvu je postala bolj zapletena in je odvisna tako od objektivnih kot subjektivnih pogojev za starševstvo. V besedilu predstavimo nekaj socioloških analiz vzrokov za to dogajanje.

Ključne besede: odgovorno starševstvo, individualizacija prehodov v starševstvo, otrok kot projekt

Uvod

V sodobnem času so se osnovna pravila, na katerih ljudje utemeljujejo svojo zasebnost, temeljito spremenila. Oblike družinskega življenja so se pluralizirale, obenem pa družina izgublja pomen ekonomske skupnosti in vedno bolj postaja socialno-emotivna skupnost. Predvsem pa mladi ljudje na zelo diferencirane načine prehajajo v lastno družino. Prehodi niso več vnaprej določeni, ritualizirani, ampak so vedno bolj individualizirani, in to seveda vpliva tudi na rodnostne vzorce.

Statistika, raziskave pa tudi opazovanje vsakdanjega življenja kažejo, da so se življenjske faze aktivnega starševstva v novih generacijah časovno skrajšale in da se daljša doba, v kateri družinsko življenje ni osrediščeno okrog otrok. Zvišuje se povprečna starost mater, ki rodijo prvega otroka. Višanje izobrazbene ravni, karierna prizadevanja, novi modeli partnerstev, spremenjene

spolne vloge in spreminjajoči se odnos do otrok so pripeljali do spremenjenih rodnostnih vzorcev: nižanje rodnostne stopnje, naraščanje starosti ob rojstvu prvega otroka, upadanje števila rojstev drugega otroka kljub izraženim močnim kulturnim orientacijam za rojevanje otrok.

Podaljševanje mladosti in dojemanje starševstva kot načrtovanega, zahtevnega in odgovornega projekta so pripeljali do progresivnega naraščanja starosti, pri kateri so mladi pripravljeni spočeti otroka. To prelaganje ima posledice za končno rodnost parov in pomeni v agregatnem smislu upadanje rodnosti na splošno.

Odločitev za premaknitev starševstva je tudi rezultat pogajanja o odnosih. Danes posamezniki in posameznice najprej preizkusijo odnose, preden se zavežejo starševstvu. Ta strategija je, po podatkih raziskav sodeč, tudi svojstven varovalni mehanizem pred neuspešnimi odnosi (Ule in Kuhar, 2003). Partnerja se lahko tudi zavestno odločita za življenjski slog brez otrok. Starševstvo torej za mlade ni več zaveza, ampak skrbno pretehtana odločitev.

Dileme sodobnega družinskega življenja in starševstva

Odlašanja z rojevanjem otrok in posledično upadanja rodnosti ni mogoče pojasniti z univerzalno sociološko teorijo. Gre za splet različnih dejavnikov, katerih seznam ni omejen. Temeljne zahteve, ki morajo biti danes izpolnjene, da se mlad par odloči za otroka, so: zadovoljivo zdravje in plodnost, končano izobraževanje, zaposlitev, rešitev stanovanjskega problema. Pomembni zahtevi sta tudi možnost uskladitve dela, kariere in družinskega življenja ter možnost varstva otroka. Tem zahtevam lahko rečemo objektivni pogoji za vzpostavitev lastne družinske skupnosti in za odločitev za rojevanje. Poleg teh je še mnogo subjektivnih pogojev, ki jih mladi navajajo kot ključne za odločitev za otroka. Predvsem so to: zrelost za starševstvo, varen in ljubeč partnerski odnos, odločitev za prevzem starševske odgovornosti.

Z raziskavami zasebnosti, družinskega življenja in življenjskih potekov, ki jih izvajamo na Fakulteti za družbene vede Univerze v Ljubljani v okviru Centra za socialno psihologijo že od 90. let prejšnjega stoletja, zaznavamo močno spremenjene vzorce vstopanja v lastno družinsko skupnost in starševstvo (Ule in dr., 2018). Ugotovili smo, da je manj kot dva odstotka anketiranih mladih izjavilo, da ne nameravajo imeti otrok, in da sta družina in družinsko življenje pri mladih v Sloveniji na vrhu vseh lestvic vrednot. Torej, izkristalizirala se je precej stereotipna podoba: da je družina v Sloveniji pomembna vrednota, da mladi želijo imeti družino, da imajo visoke aspiracije glede

otrok in da ne kažejo nobenih protinatalitetnih stališč. Ti rezultati so v velikem nasprotju z dejanskimi demografskimi kazalniki in nizko stopnjo rodnosti v Sloveniji.

In kaj so vzroki za to nasprotje?

Mladi so v raziskavah najbolj poudarjali objektivne dejavnike kot ovire za načrtovanje starševstva. Med te razloge spadajo zlasti nezadostni in negotovi dohodki, ki so posledica ekonomske nestabilnosti, visoki stroški oskrbe otrok, slabe možnosti reševanja stanovanjskega vprašanja, objektivne težave pri usklajevanju poklicnega/kariernega in družinskega življenja (Ule in Kuhar, 2003). Tipična je izjava intervjuvanca v fokusni skupini: »Otroke bom imel, ko bom ekonomsko neodvisen, ko se bom lahko sam preživel, ko bom imel redno službo; ne pa, da bom iskal, ali bomo lahko preživel mesec ali ne.«

Ali druga podobna izjava: »Nekoč je bilo do osnovnih dobrin lažje priti, do luksuznih pa nemogoče. Danes ni več tako. Luksuz je lažje dostopen (npr. eksotična potovanja), medtem ko so osnovne stvari, npr. stanovanje, zelo drage. Prej je bila tudi zaposlitev bolj varna, lahko si načrtoval, danes ne moreš, ker ne veš, kdaj boš izgubil zaposlitev.«

Vendar se je v raziskavah pokazalo, da so tudi subjektivni dejavniki precej pomembni ali celo pomembnejši kot objektivni. Odgovori so razkrili, da je rojevanje postalo stvar osebne izbire oz. preferenc (Ule in Kuhar, 2003). Samouresničevanje je postalo v sodobni individualizirani družbi kategorični imperativ. »Delati na sebi« je med mladimi odraslimi zelo zveneča besedna zveza: pomeni osebni uspeh, ekonomsko in psihološko avtonomijo. Obenem pa skrbi za otroka večinoma ne dojemajo kot možnosti samouresničitve in osebne rasti, temveč prej kot oviro pri samouresničevanju.

Mnogi dajejo prednost različnim dodatnim, prostočasnim dejavnostim. Veliko jih je poudarilo, da želijo potovati in odkrivati svet. Ali kot pravi mlada intervjuvanka: »Meni se zdijo otroci še tako oddaljeni, mislim najprej na študij, potem še potovanja, ker je takrat (po študiju) priložnost, da si malo ogledaš svet.«

Večina mladih je v raziskavah posebej poudarila pomen psihične in emocionalne zrelosti. Nekateri so priznali, da se sami počutijo kot otroci; nekateri pa se zavedajo, da svojo »nezrelost« podaljšujejo, ker se niso pripravljeni odreči za druge. »Občutek imam, da sem sama še otrok, da sem neizobli-

kovana in da ne morem prevzeti na svoja pleča take odgovornosti, kot je otrok,« je pojasnila 24-letna študentka. Ali izjava druge študentke: »Včasih so bili po dvajsetem letu že čustveno zreli, danes pa vsi vlečemo čim dlje – s študijem, s tem da živimo pri starših. Bojimo se odgovornosti imeti lastno družino in biti odgovoren zanjo.«

Kolikor bolj se širi zahteva po optimalni oskrbi otrok, toliko zahtevnejše postajajo materialne predpostavke starševstva. Ta težnja se danes kaže v vseh družbenih slojih. V odločanje za otroka se je vrnil dvom, ali bom zmo-gel/zmogla, vrinila se je skrb, ali bo vse v redu. V sodobni partnerski zvezi ni več tistega, ki bi samoumevno skrbel za potomstvo. Pomembna ovira pri odločanju za otroka je tudi povečanje zahtev: vzgojnih, časovnih, finančnih, ki se v sodobni družbi povezujejo z otrokom. Starševstvo je namreč v sodobni družbi postalo vse odgovornejša naloga in prav rastoča odgovornost deluje danes kot breme in ovira pri odločanju za otroka.

Prav zaradi novih razsežnosti starševstva, novih razmerij in motivov se poleg psihološke želje po otrocih pojavljajo tudi dileme, dvomi in ovire, zaradi katerih postaja starševstvo težek, za nekatere neuresničljiv projekt. Po eni strani se v sodobni individualizirani družbi krepijo želja po lastnem življenju, ki zajema oba spola, pa tudi želje po samouresničenju, avtonomiji, svobodi, ki se zdijo v nasprotju s pripravljenostjo na skrb za otroka. Za mlade ženske, ki imajo več svobode in možnosti kot njihove matere, so izobrazba, delo in kariera sredstva za ohranjanje neodvisnosti. Materinska vloga je za sodobne ženske prej čustvena vloga kot poslanstvo.

Pri tako mnogo »odgovornostih« so posledice očitne. Potencialni starši nosijo v svojih glavah seznam predpostavk in pogojev in ti naraščajo v nedogled. Te zahteve se v medijih širijo v zavest sedanjih ali potencialnih staršev. Pri nemalo parih se zastavlja vprašanje, ali naj sploh imajo otroke v svetu ozon-skih lukenj, umirajočih gozdov ter vojnih žarišč. Stavek »Otroka si ne moreva privoščiti« zato ne govori le o željah mladih parov, kar zadeva njihov standard, temveč vsaj toliko o življenjskem standardu, ki ga želijo zagotoviti svojemu otroku. Pravilo se glasi: sodobni ljudje imajo le toliko otrok, kot si jih finančno lahko privoščijo. Sedanja nizka stopnja rodnosti je torej posledica učinkovanja normativnega kompleksa odgovornega starševstva.

Zaključek

Po podatkih sodeč, so v Sloveniji močne kulturne orientacije za družino in otroke, vendar ustvarjanje družine postaja vse bolj asociirano z neke vrste »prečkanjem Rubikona«. V današnjem svetu oblikovanje lastne družine ne sovпада več s tem, da se dokažeš kot odrasel človek oz. državljan. Mladi se danes lahko odločajo o tem, ali imeti otroke, in ker je to postalo zelo odgovorna naloga, je tudi odločitev praviloma zelo tehtna. Materialne predpostavke so le del zahtev za sodobno odgovorno starševstvo. Navodila strokovnjakov, napotki iz revij za starše, priročniki obsegajo veliko več in imajo skrbno in zainteresirano bralstvo in poslušalstvo med sodobnimi starši. Po teh zahtevah otrok potrebuje »primerno okolje za zdrav razvoj«, od ustreznega stanovanja, zadostnih materialnih razmer do psihološko in emocionalno stabilnih in ljubečih staršev.

Ljudje, ki se danes odločajo za otroke, tega zanesljivo ne počno zato, ker bi imeli zaradi njih kakšne materialne prednosti ali koristi. V ospredje stopijo drugi motivi za starševstvo, ki spadajo predvsem med emocionalne potrebe staršev. Zdi se, da imajo danes otroci torej predvsem »psihološko funkcijo koristnosti«. Občutek odgovornosti, pristojnosti za otroka pomeni za odraslega biti emocionalno nujno potreben. Te psihološke koristi se izražajo v želji po smislu življenja, v težnji po osrečevanju, v drobnih radostih v odnosu z otrokom. V odnosu z otrokom želimo vnovič odkriti in izraziti svoje sposobnosti in potrebe po bližini in nežnosti, skrbi, empatiji, odprtosti, ki jih boleče pogrešamo v sodobnih visoko kompetitivnih družbah. Otrok nam pomaga uravnotežiti življenje. Tako nastopa otrok kot neke vrste »naravnost« v vedno manj naravnem okolju.

Pri odločanju za otroke ali za življenje brez otrok obstaja torej cela vrsta zornih kotov na različnih ravneh, od možnosti in prisile »živeti lastno življenje« do zahtev in obetov, ki jih ponuja starševstvo. Otrok postaja vedno bolj projekt, ki potrebuje skrben nadzor, stalno kontrolo razvojnih stopenj in vodenje. Z rastjo zahtev, ki se povezujejo s starševsko vlogo in rojstvom otroka, se pojavlja povsod v sodobnem svetu tudi nov vzorec odločanja, zavestna odločitev za življenje brez otroka. Taka odločitev je lahko sprejeta zaradi zapolnitve življenja z drugimi projekti, zaradi kariere, negotovega partnerstva, občutka negotovosti, strahu ali celo iz ljubezni do otroka. Tako nastane svojsko spiralno gibanje: kolikor manj otrok se rodi, toliko bolj cenimo tiste, ki se rodijo, toliko več vlagamo vanje, toliko dragocenejši so in toliko bolj zahtevno je starševstvo.

Literatura

1. Ule, M., Kuhar, M. (2003). Mladi, družina, starševstvo. Spremembe življenjskih potekov v pozni moderni. Ljubljana: Založba FDV. Zbirka Psihologija vsakdanjega življenja.
2. Ule, M., Kamin T. in Švab A. (ur) (2018). Zasebno je politično: kritične teorije vsakdanjega življenja. Ljubljana: Založba FDV. Zbirka Psihologija vsakdanjega življenja.

Definicija in značilnosti poznega reprodukativnega obdobja – plodnost v poznem reprodukativnem obdobju ženske

Ksenija Geršak

Izvleček

Reprodukativno staranje obsega reprodukativno obdobje, menopavzni prehod in pomenopavzno obdobje. Po definiciji STRAW ga opredelimo tudi numerično, kot stadije od –5 do +2. Reprodukativno obdobje je dodatno razdeljeno v tri stadije – v zgodnje, vrh in pozno reprodukativno obdobje – oz. od –5 do –3. V poznem reprodukativnem obdobju, stadija –3b in –3a, se redni menstruacijski cikel skrajša, serumske koncentracije AMH postanejo nizke in serumske koncentracije FSH se počasi dvigujejo in nihajo. Populacija primordialnih foliklov se zmanjša in upočasnijo se rekrutacija novih antralnih foliklov. Stanje opisujemo kot zmanjšano ovarijsko rezervo. Glavni mehanizem, ki vpliva na kvantitativni del ovarijske rezerve, je atrezija. Zmanjšani kvantiteti se v poznem reprodukativnem obdobju pridruži tudi spremenjena kakovost oocitov.

Ključne besede: reprodukativno staranje, pozno reprodukativno obdobje, AMH, ovarijska rezerva

Uvod

V letu 2011 je Svetovna zdravstvena organizacija v treh delovnih skupinah pripravila revizijo nomenklature in povzela znanje na področju reprodukativnega staranja žensk (angl. *Stages of Reproductive Aging Workshop*, STRAW). STRAW je uvedla numerične stadije reprodukativnega staranja od –5 do +2, ki obsegajo reprodukativno in pomenopavzno obdobje ter novi pojem menopavzni prehod (slika 1). Ožje reprodukativno obdobje je razdeljeno v tri stadije, od –5 do –3, oz. v zgodnje, vrh in pozno reprodukativno obdobje.

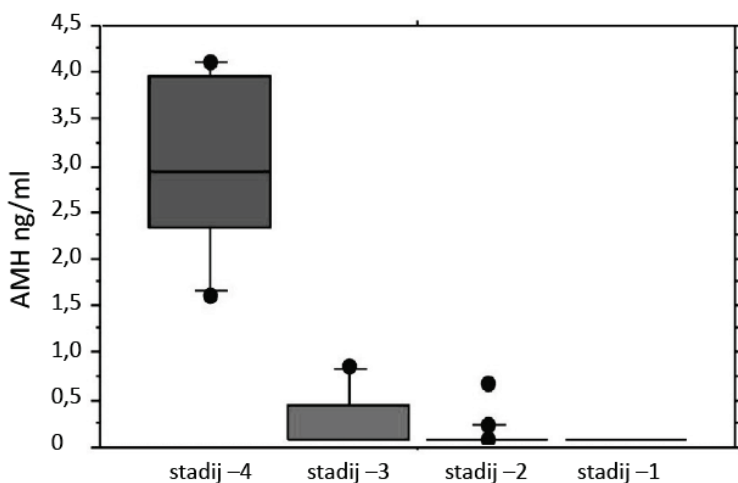
	Menarha				Menopavza(0)					
Stadij	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1 a	+1b	+1c	+2
Terminologija	REPRODUKTIVNO OBDOBJE				MENOPAVZNI PREHOD		POMENOPAVZA			
	zgodnje		vrh	pozno	zgodnji	pozni	zgodnja		pozna	
					Perimenopavza					
Trajanje	spremenljivo				spremenljivo	1-3 leta	2 leti (1+1)	3-6 let	do konca življenja	
Menstruacijski cikel	nereden/reden	reden	reden	spremembe frekvence	spremembe regularnosti/variabilnost ciklusa ≥ 7 dni	obdobja amenoreje ≥ 60 dni				

Slika 1: Stadiji reproduktivnega staranja žensk (povzeto po S. Harlow).

Definicija in značilnosti poznega reproduktivnega obdobja

V poznem reproduktivnem obdobju začne upadati plodnost in pokažejo se prve spremembe v menstruacijskem ciklusu. Ker so blaga odstopanja v endokrinih parametrih merljiva že pred očitnimi spremembami v ciklusu, je STRAW razdelila pozno reproduktivno obdobje v dva stadija, –3b in –3a.

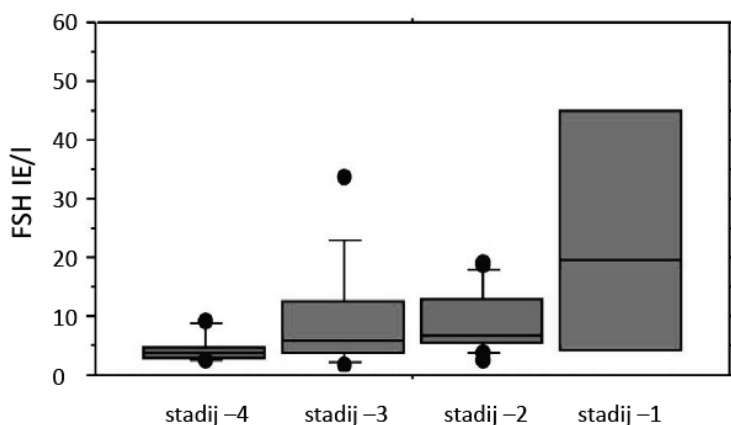
V **stadiju –3b** je menstruacijski cikel še reden, brez sprememb v štirih osnovnih značilnostih: frekvenci, regularnosti, trajanju krvavitve in količini krvi. Prav tako so serumske koncentracije folikel stimulirajočega hormona (FSH) v zgodnji folikularni fazi (od 2. do. 5. dne ciklusa) v normalnem referenčnem območju. Zato se kot dodatno merilo za opredelitev stadija –3b uporablja serumska koncentracija anti-Müllerjevega hormona (AMH) (slika 2). V STRAW je opredeljena samo kvalitativno, kot »nizka«, predvsem zaradi pomanjkanja standardiziranih testov, različnih metodologij in proizvajalcev. Najpogosteje se za mejo nizke koncentracije uporablja vrednost manj kot 5,4 pmol/l oz. manj kot 0,9 ng/ml, ki jo določajo smernice angleškega Nacionalnega inštituta za zdravje (angl. *The National Institute for Health and Care Excellence*, NICE).



Slika 2: Serumske koncentracije AMH v stadijih STRAW od -4 do -1 (povzeto po G. Hale).

V **stadiju -3a** se manjšemu nastajanju AMH pridruži povečano sproščanje FSH. V zgodnji folikularni fazi se povprečne serumske koncentracije FSH počasi dvigujejo, lahko mesečno nihajo, dokler v poznem menopavznem prehodu (stadij -1) ne presežejo 25 IE/l (slika 3).

Vzporedno se pokažejo tudi prve spremembe v lastnostih menstruacijskega ciklusa, frekvenca se večja oz. ciklusi se krajšajo. Vzrok je lahko v zmanjšanem nastajanju AMH, ki vpliva na občutljivost majhnih antralnih foliklov za FSH. Čeprav ni znano, da bi FSH v pozni folikularni fazi spremenil čas ali interval med rekrutacijskimi valovi folikularnih kohort, lahko vpliva na zgodnejši izbor dominantnega folikla in tako krajša folikularno fazo menstruacijskega ciklusa.

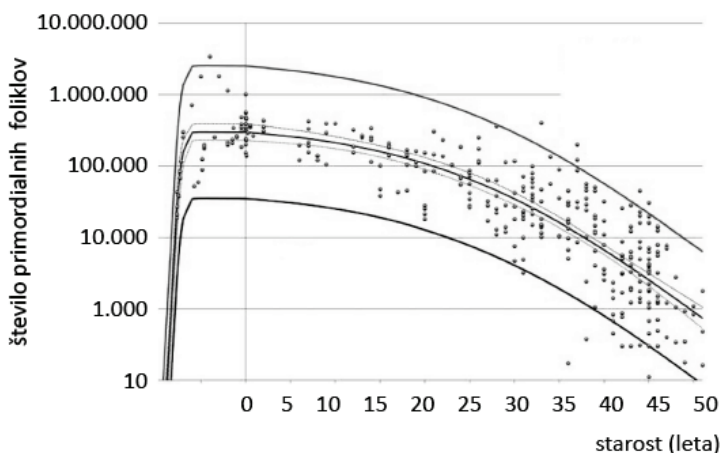


Slika 3: Serumske koncentracije FSH v stadijih STRAW od -4 do -1 (povzeto po G. Hale).

Plodnost v poznem reproduktivnem obdobju

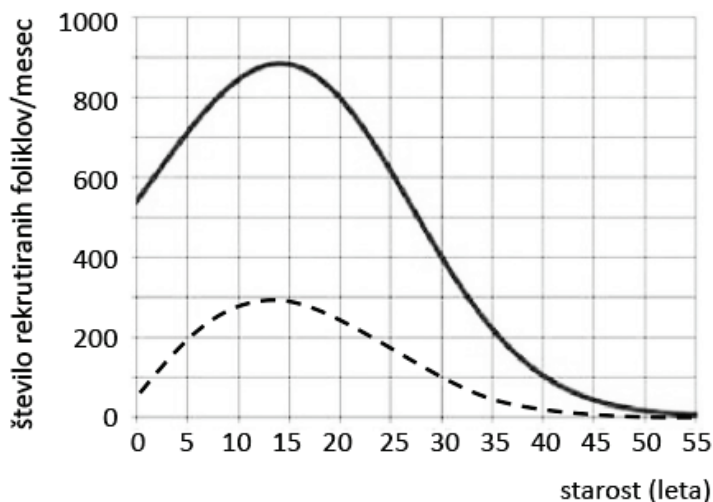
Plodnost je v poznem reproduktivnem obdobju povezana predvsem z ovarijsko rezervo, ki jo oblikuje populacija primordialnih foliklov. Iz rezultatov histoloških analiz vemo, da jajčniki novorojenke vsebujejo povprečno milijon primordialnih foliklov in ob menarhi 300.000–400.000 (slika 4). Njihovo število stalno upada in pri 30 letih ima 95 odstotkov žensk v skorji samo še 12 odstotkov začetnega števila foliklov.

Glavni mehanizem, ki spreminja populacijo primordialnih foliklov, je atrezija. Opredelimo jo kot fiziološko involucijo jajčnikovih foliklov, ki ne dozori-jo do ovulacije. Primordialni in primarni folikli se resorbirajo brez sledu, sekundarni in terciarni pa se pretvorijo v atretična rumena telesca.



Slika 4: S starostjo povezano upadanje števila primordialnih foliklov.

Zaradi upadanja števila primordialnih foliklov se spremeni **rekrutacija**. Na osnovi matematičnih modelov in kliničnih opazovanj vemo, da se število rekrutiranih foliklov na časovno enoto, v prvih dveh tretjinah reproduktivnega obdobja (v stadijih –5 in –4), manjša premo sorazmerno s starostjo. Dinamika upadanja je neodvisna od začetne populacije primordialnih foliklov (slika 5) in doseže vrh že pri 15 letih. Ko pa se število primordialnih foliklov okoli 37. leta starosti zmanjša na približno 25.000, se upočasni tudi sama rekrutacija novih foliklov in postopno začne naraščati serumska koncentracija FSH. Nastopi stanje zmanjšane ovarijske rezerve (angl. *diminished ovarian reserve*, DOR), ki sovпада s **stadijem –3a**.



Slika 5: Dinamika rekrutacije glede na začetno populacijo primordialnih foliklov.

DOR je normalno fiziološko stanje v procesu reproduktivnega staranja. Razlikuje se od patološkega prezgodnjega popuščanja delovanja jajčnikov (angl. *premature ovarian insufficiency*, POI), ki se konča s prezgodnjo odpovedjo delovanja jajčnikov pred 40. letom starosti (angl. *premature ovarian failure*, POF). Sam POF opredelimo kot amenorejo, ki traja vsaj štiri mesece, in vrednosti serumskega FSH so zvečane nad 25 IE/L pri dveh meritvah v razmiku vsaj štirih mesecev.

Čeprav se DOR in POI razlikujeta po začetku in kliničnih znakih, obstaja znotraj normalne populacije žensk z DOR podskupina, ki doseže menopavzo v zgodnejši starosti, manj kot 45 let, kar kaže na klinično prekrivanje med obema stanjema zaradi podobnega vpliva genetskih in okoljskih dejavnikov.

Zaključek

»Ob koncu tridesetih let človek živi tako, da poglobljeno usklajuje smisel svojega poslanstva s svojimi prioritetami.«

Pozno reproduktivno obdobje je prag sredine življenja. Telo je doseglo vrhunec telesnih moči, plodnost pa se spušča v sklepni del Gaussove krivulje. Fiziološke povratne zanke in tkivni hormoni vztrajno iščejo preantralne folikle, ki se odzovejo le na izpolnjene in vedno zahtevnejše razmere. Zmanj-

šana ovarijska rezerva je predvsem posledica izčrpavanja populacije primordialnih foliklov, povezana pa je tudi s spremembami v kakovosti foliklov in samih oocitov. V proces so vpleteni številni dejavniki, kot so kromosomski, genski, mitohondrijski in citoplazmatski.

Vpliv starosti na kakovost jajčnih celic bo predstavljena v samostojnem poglavju zbornika.

Literatura

1. Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause*. 2012;19:387-95.
2. NICE Clinical guideline [CG156]. Fertility problems: assessment and treatment. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2017.
3. Hale GE, Robertson DM, Burger HG. The perimenopausal woman: endocrinology and management. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;142:121-31.
4. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2020;114:1151-7.
5. Park SU, Walsh L, Berkowitz KM. Mechanisms of ovarian aging. *Reproduction*. 2021;162:R19-R33.

Izvleček

Oogoniji, prekursorji jajčnih celic, vstopijo v redukcijsko delitev in rekombinacijo med kromatidami na koncu prvega trimesečja embrionalnega razvoja, vendar delitve homolognih kromosomov ne končajo. Delno spojeni homologni kromosomi ostanejo povezani s kohezini več deset let, preden dokončajo prvo delitev. Tako so jajčne celice že ob svojem nastanku obsojene na staranje. Kohezin, ki povezuje kromosome s starostjo, oslabi, centromerni kromatin se dekompaktira in kinetohori se fragmentirajo. Prvo mejotično delitveno vreteno nastane brez centrosomov in je zato zelo nestabilno. Oboje prispeva k napačni segregaciji kromosomov in aneuploidijam. Pri mlajših ženskah jih opazimo pri 20–30 odstotkih jajčnih celic, pri ženskah, starejših od 42 let, pa pri kar 75–100 odstotkih jajčnih celic. Razvojni potencial jajčnih celic starejših žensk zmanjšujejo še degenerativne spremembe mitohondrijev in skrajšane telomere kromosomov.

Ključne besede: jajčna celica, redukcijska delitev, kromosomske nepravilnosti, mitohondriji, staranje

Uvod

Razvoj jajčnih celic

Človeške jajčne celice ali oociti se začnejo razvijati že v zgodnjem embrionalnem stadiju skupaj z drugimi celičnimi tipi. V razvijajočem se plodu se v tretjem tednu embrionalnega razvoja v embrionalnem disku pojavijo prekursorji primordialnih kličnih celic. Te celice se selijo iz epiblasta v ekstraembrionalni mezoderm, nato pa v četrtem tednu v endodermalni epitelij rumenjakevega mehurčka. Med petim in šestim tednom migrirajo proti genitalnemu grebenu. Po namestitvi v gonadnem žepu v šestem tednu jih že imenujemo oogoniji. V dvanajstem tednu vstopijo oogoniji v redukcijsko delitev

in s tem postanejo primarni oociti. Kromosomi v jedru se podvojijo in pariyo s svojimi homologi. Med kromatidami homologov prihaja do navzkrižnih rekombinacij (angl. *recombination ali crossing-over*). Nato se homologni kromosomi začnejo razmikati, a na mestih rekombinacije ostanejo še povezani. Tem mestom pravimo kiazme. V tej fazi redukcijske delitve, ki ji pravimo diploten, se proces razdvajanja homologov ustavi.

Več kot desetletno mirovanje jajčnih celic

Kromosomi jajčne celice ostanejo v mirujočem diplotenskem stadiju večino svojega življenjskega časa. Redukcijska delitev se nadaljuje v jajčni celici šele, ko je ta v dominantnem ovulirajočem foliklu, kar pomeni enkrat od menarhe do menopavze, torej lahko šele po več kot 40 letih. Ker večina primordialnih foliklov nikoli ne doseže stadija dominantnega Graafovega folikla, večina oocitov torej redukcijske delitve sploh ne nadaljuje, ker prej propadejo.

Ključno vlogo v procesu razvoja oocitov ali oogeneze igrajo somatske celice jajčnika, s katerimi se oociti obdajo že v 22. tednu embrionalnega razvoja. Z enoplastnim epitelom somatskih granuloznih celic obdani oociti tvorijo primordialne folikle. Teh je ob rojstvu ženskega osebkca od enega do dveh milijonov. Kljub nekaterim hipotezam in citološkim študijam, ki so dokazovale možnost nastajanja novih oocitov in primordialnih foliklov tudi pozneje in celo v poznem reproduktivnem obdobju žensk, danes velja, da ženska razpolaga samo z oociti, ki jih je imela še pred rojstvom. Primordialni folikli ohranijo večino svojega časa samo enoplastni ploščati epitelij granuloze. V tem stadiju oociti ne rastejo.

Predovulacijsko dozorevanje jajčnih celic

Šele od menarhe naprej se granulozne celice določene skupine foliklov začnejo deliti in ustvarjati najprej cilindrični epitelij (primarni folikli), pozneje pa glede na lego v jajčniku in vaskularizacijo v njihovi bližini tudi večplastni epitelij (sekundarni folikli). V nekaterih foliklih se večplastni granulozni epitelij na določenem mestu razpre in tvori s tekočino napolnjeni antrum (antralni folikli). Do stadija preantralnih foliklov so granulozne celice neodvisne od gonadotropinov, pozneje pa sintetizirajo receptorje za folikle stimulirajoči hormon (FSH) in šele v zrelem foliklu tudi zadostno število receptorjev za luteinizirajoči hormon (LH). Z rastjo folikla se začne povečevati tudi oocit. Najprej začne izločati glikoproteine, ki oblikujejo ovojnico – *zona*

pellucido. Ta je iz štirih vrst proteinov: ZP1, ZP2, ZP3 in ZP4, med katerimi so proteini ZP3 in ZP2 receptorji za semenčice. Z rastjo oocita se ustvarjajo zaloge hraniva za zgodnji embrionalni razvoj. Številne energente, proteine, glikogen in lipide prispevajo granulozne celice, ki imajo izrastke skozi *zono pellucido* in so z oocitom povezane z medceličnimi stiki. Polovico hrana prispeva oocit sam, polovico pa granulozne celice.

Poleg sinteze proteinov v citoplazmi se sintetizira tudi RNK. Ta se akumulira v jedru, ki ga imenujemo germinalni vezikel. Sinteza RNK je najbolj aktivna v času oogonijev, nato pa se umiri in je konstantna v celotni diplotenski mirujoči fazi. Velik germinalni vezikel je zaloga maternalne RNK, ki je potrebna za sintezo proteinov v prvih treh dneh embrionalnega razvoja. V citoplazmi oocita so med organeli najbolj opazne skupine mitohondrijev, v korteksu pa kortikalne granule, ki sodelujejo pri preprečevanju polispermije med oploditvijo. Mitohondriji imajo ključno vlogo pri zorenju jajčne celice, oploditvi in poznejšem razvoju zarodka. Dinamično se razporedijo okoli mikrotubulov vretena, da bi zagotovili ATP in kalcijeve ione za delovanje znotrajceličnih organelov in citoskeleta.

Tik pred ovulacijo se granulozne celice v dominantnem foliklu zaradi porasta LH morfološko spremenijo in prekinejo povezavo z oocitom. To je signal za nadaljevanje redukcijske delitve. Ovojnica germinalnega vezikla se razgradi, kromatide na kiazmah se dokončno razdvojijo, bivalentni kromosomi se kondenzirajo v metafazne bivalente in razporedijo v ekvatorialno ravnino prvega mejotičnega delitvenega vretena, ki se nahaja v korteksu oocita. Oocit vstopi v metafazo I. Mikrotubuli delitvenega vretena razdvojijo homologne bivalente in jih povlečejo proti poloma. Delitvena ravnina v delečem se oocitu je pomaknjena skrajno proti enemu polu in rezultat sta dve celici, haploidni oocit in haploidno prvo polarno telo. Obe celici sta znotraj iste *zone pellucide*. Kromosomi v oocitu se takoj razporedijo v drugo delitveno vreteno in oocit vstopi v metafazo II. Ob oploditvi semenčica v oocitu aktivira citoplazmo, kar je signal za nadaljevanje metafaznega razdvajanja homolognih kromatid. En set se izdvoji v drugo polarno telo, drugi set kromatid pa je pripravljen na združitev s kromatidami iz semenčice.

Vpliv starosti na kromosome jajčne celice

Jajčna celica je torej visoko specializirana celica, v kateri morajo usklajeno delovati številni celični mehanizmi, da lahko prepozna in sprejme semenčico, da se v njej odvije redukcijska delitev brez napak, sinhrona pretvorba

maternega in očetovskega seta kromosomov, njuna združitev in zgodnji embrionalni razvoj, ki je popolnoma odvisen od maternalne RNK in hraniva jajčne celice ter energije, izhajajoče iz oocitovih mitohondrijev.

Z razvojem reproduktivne biologije in genetskih tehnik je postalo jasno, da številne jajčne celice nosijo številne kromosomske nepravilnosti. Njihov delež se povečuje s starostjo ženske in posledično tudi s starostjo jajčne celice. Največ napak nastane med mejozo. Pri mejozi v človeških jajčnih celicah so napake pri ločevanju kromosomov pogostejše kot pri mitozii, mejozi med spermatogenezo in mejozi oocitov pri drugih organizmih. Najbolj presenetljiva značilnost mejoze človeških jajčnih celic je nenavadno dinamično in počasno, kar 16 ur trajajoče sestavljanje mejotičnega delitvenega vretena. Ta značilnost je verjetno posledica odsotnosti centrosomov, ki pri mitozah in mejozah pri glodavcih hitreje ustvarijo bipolarno vreteno. Namesto centrosoma sestavljanje vretena koordinirajo kromosomi sami in nuklearni proteini Ran-GTP. Vretena, sestavljena po tem mehanizmu, imajo velik delež nenormalnih povezav kinetohorov z mikrotubuli. Vretena so tudi notranje nestabilna, stopnja nestabilnosti vreten pa je povezana z deležem napak pri segregaciji kromosomov. Razlog za notranjo nestabilnost mejotičnega vretena bi bile lahko tudi strukturne značilnosti človeških kromosomov in s tem posledične težave pri vzpostavljanju stabilne bipolarne mikrotubularne pritrditve. Napredovanje v anafazo z nenormalnimi pritrditvami mikrotubulov na kromosome pomeni večje tveganje pri človeških oocitih za napake pri segregaciji kromosomov. Zato so človeški oociti tudi pri mlajših ženskah bolj nagnjeni k aneuploidijam kot oociti miši ali drugih organizmov, pri katerih prisotnost centrosoma omogoči učinkovitejše sestavljanje vretena in segregacije kromosomov.

Aneuploidnost v jajčnih celicah se s starostjo žensk močno poveča. Staranje vpliva na notranjo arhitekturo centromer in kinetohorov v človeških oocitih. Kinetohori so podvrženi posebnim izzivom: več ur morajo vzdržati sile vleka mikrotubulov in so zgrajeni na centromernem kromatinu, ki je pri ljudeh star več desetletij. Večina sestrskih kinetohorov se v človeških jajčnih celicah med mejozo I razcepi. V mejozi I so sestrski kinetohori v paru in usmerjeni proti istemu polu vretena. Ugotovljeno je, da se s starostjo ženske kinetohora postopoma oddaljujeta drug od drugega. Kohezin, ki povezuje kromosome, oslabi, centromerni kromatin se dekompaktira in kinetohori se fragmentirajo, kar vodi k napakam v pritrdjevanju mikrotubulov na kromosome. Večja kot je razdalja med kinetohori, bolj verjetno je, da se bivalenti na vretenu

obrnejo za 90 stopinj. To omogoča merotelično pritrditev kinetohorov na mikrotubule (kinetohor je pritrjen na mikrotubule z obeh polov vretena).

Znotrajcelični pH (pHi) je v jajčnih celicah starejših povišan, kar lahko dodatno vpliva na strukturo kohezinskega obroča in povzroči napačno razporeditev kromosomov ter povečano aneuploidnost.

Telomere kromosomov v oocitih se začnejo krajšati že med fetalno oogenezo in ta proces se nadaljuje tudi v jajčnikih odraslih žensk, verjetno zaradi kroničnih učinkov oksidativnega in genotoksičnega stresa ter dolgotrajno zmanjšane dejavnosti telomerase med mirovanjem oocitov. V povezavi s tem so Keefe in sodelavci postulirali evolucionistično teorijo o »telomerno posredovanem staranju jajčnih celic«: preprečevanje zanositve ženskam v visoki starosti preprečuje njihovo smrt zaradi večjega tveganja zapletov med nosečnostjo in porodom v visoki starosti.

Vpliv starosti na mitohondrije

O škodljivem vplivu staranja na mitohondrije v jajčni celici so veliko poročali. Mitohondrijsko nabrekanje, vakuolizacija in sprememba krist so bili opisani kot skupne strukturne značilnosti jajčnih celic starejših pacientk. Mitohondrijski membranski potencial, ki odraža mitohondrijsko aktivnost, se s starostjo spreminja. Podobno sta bila ugotovljena zmanjšano proizvodnjo ATP in zmanjšana presnovna aktivnost v oocitih starejših žensk, kar lahko prispeva k motnjam pri sestavljanju mejotičnega vretena, uravnavanju celičnega cikla, segregaciji kromosomov, razvoju zarodka in končno tudi k implantaciji. Mitohondrijska DNK nima zaščitnih histonov in učinkovitih mehanizmov popravljanja DNK, zato je stopnja mutacij mtDNK približno 25-krat višja od stopnje mutacij jedrne DNK. Jasno je, da daljše kot je obdobje mirovanja, večje je tveganje za napake v mtDNK. Poleg tega se zdi, da je tudi celotna koncentracija mtDNK v jajčnih celicah starejših pacientk manjša, kar je povezano z manjšo sposobnostjo jajčne celice in zarodka.

Vpliv starosti na granulozne celice

Razvoj in zorenje jajčne celice sta pretežno odvisna od granuloznih celic. Podatki kažejo, da imajo tudi granulozne celice pri starejših ženskah degenerativno spremenjene mitohondrije, večji delež mitohondrijskih mutacij, zaradi česar se poslabšata izkoristek oksidativne fosforilacije (OXPHOS) in proizvodnja ATP. Raven ATP v granulози v skupini mladih žensk je celo 4,3-krat višja od tiste v starejši skupini. Večina genov OXPHOS, ki jih kodi-

rajo mitohondriji (MTOXPHOS), je bistveno zmanjšana pri ženskah višje starosti.

Poovulacijsko staranje jajčnih celic

Človeški oociti pogosto ostanejo v metafazi II več kot 12 ur, kar se imenuje postovulacijsko staranje oocitov. Povezljivost med kromatidami postopoma slabi (angl. *cohesion fatigue*) in sestrške kromatide se predčasno ločijo. Utrujenost kohezije se pojavi zaradi dolgotrajnega mikrotubulskega vleka. To bi bil lahko razlog za dodatne aneuploidije, do katerih pride v drugi fazi mejoze.

Zaključek

Pri ženskah v reproduktivni dobi je aneuploidnih 20–30 odstotkov oocitov, pri reproduktivno starejših ženskah pa kar 70 odstotkov oocitov. Retrospektivna analiza 15.000 biopsij zarodkov je pokazala, da je bilo med ženskami, starejšimi od 42 let, od 75 do 100 odstotkov zarodkov aneuploidnih, medtem ko je bila pri ženskah v starosti od 26 do 30 let stopnja aneuploidnosti le od 20- do 27-odstotna. Kar 90 odstotkov vseh aneuploidij zarodkov ima izvor v jajčni celici. Več kot 70 odstotkov vseh napak se zgodi med mejozo I. Nekatere se lahko spontano korigirajo v mejozi II. Številčne kromosomske nepravilnosti so v primerjavi s strukturnimi kromosomskimi nepravilnostmi zelo odvisne od starosti ženske. Starost vpliva tudi na mitohondrije in posledično na zmanjšan razvojni potencial evploidnih jajčnih celic in iz njih razvitih zarodkov.

Literatura

1. Holubcová Z, Blayney M, Elder K, Schuh M. Human oocytes. Error-prone chromosome-mediated spindle assembly favors chromosome segregation defects in human oocytes. *Science*. 2015 Jun 5;348(6239):1143-7.
2. Zielinska AP, Bellou E, Sharma N, Frombach AS, Seres KB, Gruhn JR, Blayney M, Eckel H, Moltrecht R, Elder K, Hoffmann ER, Schuh M. Meiotic Kinetochore Fragment into Multiple Lobes upon Cohesin Loss in Aging Eggs. *Curr Biol*. 2019 Nov 18;29(22):3749-3765.e7.
3. Cimadomo D, Fabozzi G, Vaiarelli A, Ubaldi N, Ubaldi FM, Rienzi L. Impact of Maternal Age on Oocyte and Embryo Competence. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Jun 29;9:327.

Vpliv starosti na kakovost semena – plodnost pri moških v poznem reprodukativnem obdobju

Martin Štimpfel

Izvleček

Zaradi sprememb v sodobni družbi se starost očeta ob rojstvu prvega otroka viša, zato je treba vedeti, ali ta sprememba vpliva na reprodukativno sposobnost moškega in ali potencialno vpliva na zdravje otrok. Staranje moškega povzroči spremembe v ravni hormonov, kot sta FSH in testosteron, pomembna hormona, ki sta povezana z reprodukativnim zdravjem moškega. Študije jasno nakazujejo, da se osnovni kazalniki kakovosti semena s starostjo poslabšujejo – poslabšajo se predvsem skupno število semenčic v ejakulatu, njihova gibljivost in morfolologija. Nadaljnja težava pa je tudi ta, da se v povprečju s starostjo moškega poslabša kakovost genetske zasnove v semenčicah, saj se fragmentacija DNK povečuje, povečuje pa se tudi število *de novo* nastalih točkovnih mutacij, kar lahko pomembno vpliva na reprodukativno sposobnost samih semenčic in tudi na zdravje potomcev.

Ključne besede: kakovost semena, semenčice, starost moškega, genetske spremembe, zdravje otrok

Uvod

Zaradi socialno-ekonomskih sprememb in spremenjene vloge žensk v družbi se pari danes odločajo za načrtovanje družine v poznejših letih kot včasih. Podatki za leto 2021 kažejo, da je bila povprečna starost matere ob rojstvu prvega otroka 31,1 leta, povprečna starost očeta pa 33,8 leta. Z višanjem starosti, pri kateri se pari odločajo za načrtovanje družine, in z boljšo dostopnostjo zdravstvenih storitev, vključno s postopki zunajtelesne oploditve, se pojavlja tudi vprašanje, kako starost vpliva na reprodukativno sposobnost moškega in ženske, naj bo to iz znanstvenega ali kliničnega vidika. Ker so raziskave pokazale, da so semenčice prisotne tudi v ejakulatu starejših moš-

kih, je dolgo veljalo prepričanje, da starost moškega ni zelo pomemben dejavnik, ki vpliva na reproduktivne možnosti para, vendar se v zadnjem času kaže, da starost pomembno negativno vpliva na kakovost semena in reproduktivno sposobnost moškega.

Reprodukativni hormoni

Klinično najpomembnejša hormona, FSH in testosteron, se s starostjo pomembno spremenita. Raven FSH se poviša, medtem ko se raven testostona zniža. Testosteron proizvajajo Leydigove celice, katerih število se s starostjo znižuje, in sicer je v povprečju to število za polovico manjše pri moških, starih 50–76 let, v primerjavi z moškimi, stari 20–48 let. To zmanjšano število Leydigovih celic pa ima osrednjo vlogo pri incidenci in patogenezi andropavze. S starostjo se zmanjša tudi število Sertolijevih celic, vse to pa vpliva na zmanjšan volumen testisa (primer: moški nad 75 let imajo v povprečju za približno 30 odstotkov manjši volumen testisov kot moški v starostni skupini 18–40 let). Pojavijo se tudi težave pri prekrvavitvi, kar negativno vpliva na spermatogenezo in zadebelitev bazalne membrane zvitihih semenskih cevčic (seminifernih tubulov). Od preostalih bolj zanimivih hormonov se s starostjo moškega raven estrogena in gonadoliberinov zniža, raven LH pa zviša.

Osnovni kazalniki kakovosti semena

Tako kot pri mnogo vprašanjih v reproduktivni medicini tudi pri vplivu starosti na kakovost semena še ni jasnega sklepa. Kar nekaj raziskav kaže, da se s staranjem moškega volumen semena, koncentracija semenčic, gibljivost semenčic in normalna morfologija zmanjšajo, že če primerjamo moške, stare 30 in 50 let, vendar imamo na drugi strani tudi ugotovitve, ki ne nakazujejo generalnega negativnega vpliva, ampak samo negativen vpliv na posamezne parametre kakovosti. Kar zadeva koncentracijo semenčic, naj bi se ta po 40. letu starosti postopoma zmanjševala, večji upad pa je opazen po 60. letu starosti. Generalno gledano, naj bi bil upad za približno tri odstotke letno, čeprav je objavljenih tudi nekaj študij, ki nakazujejo, da se koncentracija semenčic s starostjo celo poveča. Težava večine objavljenih študij na to temo je, da na eni strani niso upoštevale spolne abstinence, na drugi strani pa volumna semena, ki se s starostjo dokazano pomembno zmanjša. Večina študij nakazuje zmanjšanje volumna semena v 3–22 odstotkih, če primerjamo moške, mlajše od 30 let, in moške, starejše od 50 let, z relativnim padcem 0,15–0,5 odstotka za vsako leto staranja. Zanesljivi so tudi dokazi o

negativnem vplivu starosti na gibljivost semenčic, tudi ob upoštevanju abstinence, in sicer se nakazuje poslabšana gibljivost v 3–37 odstotkih, če primerjamo moške, stare 30 in 50 let. Podoben negativni vpliv se nakazuje tudi za morfologijo, in sicer naj bi se delež morfološko normalnih semenčic zmanjševal s stopnjo 0,9 odstotka na leto, zato se ocenjuje, da ima moški pri 50 letih starosti približno 18 odstotkov nižjo stopnjo morfološko normalnih semenčic kot 30-letnik. Kje je starostna meja, pri kateri naj bi se omenjeni parametri začeli slabšati, je težko določiti, čeprav je ena izmed študij pokazala, da je skupno število semenčic v ejakulatu prvi parameter, ki se začne slabšati takoj po 34. letu starosti, koncentracija semenčic in morfologija naj bi se pomembneje začeli slabšati takoj po 40. letu, gibljivost po 43. letu in volumen ejakulata po 45. letu.

Predlagani mehanizmi, ki povzročajo upad kakovosti semena s staranjem, so različni: zmanjšano delovanje seminalnih veziklov, ki v največjem deležu prispevajo k volumnu ejakulata, spremembe v prostati (atrofija gladkih mišic in manj proteinov ter vode), spremenjeno delovanje epididimisa in degenerativne spremembe v germinalnem epiteliju ...

Vpliv staranja na genetske spremembe semenčic

Staranje vpliva na genetsko zasnovo semenčic na več ravneh, od fragmentacije DNK, dolžine telomer, točkovnih mutacij do pojavnosti aneuploidij, in tudi na ravni epigenetskih sprememb.

V večina študij ugotavlja, da se fragmentacija DNK v semenčicah s starostjo pomembno poveča, in sicer imajo moški po 45. letu starosti kar dvakrat večji delež fragmentacije v primerjavi z moškimi pred 30. letom starosti. Fragmentacija DNK je rezultat dvojnih in enojnih prelomov verige DNK, nastane pa lahko kot posledica nenormalnega formiranja protaminov (DNK v semenčicah je kondenzirana v 85 odstotkih na protaminih in samo v 15 odstotkih na histonih), povečanega oksidativnega stresa ali drugih aktivatorjev, ki sprožijo signalne poti za nastanek apoptoze, pa tudi zaradi aneuploidij in mutacij. Povečana fragmentacija DNK v semenčicah je iz kliničnega vidika pomembna, saj je povezana s slabšim razvojem zarodkov, nižjo implantacijo, z nižjo stopnjo zanositve in višjo stopnjo splavov.

Telomere so nukleoproteinske strukture na koncih kromosomov, njihova naloga je ohraniti genomsko strukturo in stabilnost, se pa z vsako delitvijo v somatskih celicah krajšajo. V germinalnih in neoplastičnih celicah se dolžine telomer ohranjajo z delovanjem encima telomeraze, s starostjo moškega pa se

v semenčicah celo podaljšujejo. Zanimivo je, da starost očeta ob rojstvu otroka pozitivno korelira z dolžino telomer v somatskih celicah (običajno merjeno v levkocitih) in tudi semenčicah potomca, kar naj bi zmanjšalo tveganje za nastanek ateroskleroze in nekaterih drugih bolezni pri otrocih, po drugi strani pa poveča tveganje za nastanek raka na dojkah pri hčerkah, saj je bila poročana pozitivna korelacija med dolžino telomere v levkocitih in tveganjem za nastanek raka na dojkah.

Ker spermatogeneza poteka bolj ali manj neprekinjeno v celotnem reprodukativnem obdobju, to pomeni veliko število celičnih delitev, kar posledično poveča tveganje za nastanek mutacij ali *de novo* nastanek točkovnih mutacij (spremembe enega nukleotida). Ocenjuje se, da se pri starosti 20 let DNK semenčic podvoji 150-krat, medtem ko se pri starosti 50 let to zgodi 840-krat. *De novo* mutacije so lahko tudi posledica napak postmejotskega remodeliranja kromatina in neustreznega mehanizma popravljanja DNK. Predpostavlja se, da staranje očeta prispeva k povečanju *de novo* mutacij pri potomcih za štiri odstotke za vsako leto staranja, tveganje za nastanek aneuploidij pa se pri očetih, starejših od 50 let, poveča za dvakrat v primerjavi z očetimi, starimi 25–29 let.

Z vidika epigenetskih sprememb se nakazuje, da se delež metilacije citozinov z vsakim letom starosti moškega poveča za 1,76 odstotka, kar posledično poveča utišanje genov. Na živalskem modelu pa je bilo dokazano, da starost zmanjša prepisovanje genov, pomembnih za zamenjavo histonov s protamini, kar vodi v poslabšano kakovost semena in zmanjšano stopnjo zanositve po postopkih OBMP.

Vpliv starosti očeta na zdravje potomcev

Povečana pojavnost *de novo* mutacij z naraščajočo starostjo moškega je predlagana kot glavni vzrok za povečano pojavnost bolezni (povezanih s spremembami v genetski zasnovi) pri potomcih. Take bolezni so shizofrenija, bipolarna motnja, avtizem, ahondroplazija, Apertov sindrom, retinoblastom itd.

Zaključek

Starost moškega dokazano negativno vpliva na kakovost semena z vidika osnovnih kazalnikov kakovosti in tudi naprednejših kazalnikov na genetski ravni. Vse to lahko negativno vpliva na možnost oploditve, kakovost zarodkov, zanositev in splave ter zdravje potomcev.

Literatura

1. Collodel G, Ferretti F, Masini M, Gualtieri G, Moretti E. Influence of age on sperm characteristics evaluated by light and electron microscopies. *Sci Rep.* 2021;11(1):4989.
2. Guo Y, Li J, Hao F, et al. A new perspective on semen quality of aged male: The characteristics of metabolomics and proteomics. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;13:1058250.
3. Kidd SA, Eskenazi B, Wyrobek AJ. Effects of male age on semen quality and fertility: a review of the literature. *Fertil Steril.* 2001;75(2):237-248.
4. Lee TH, Kim DS, Kim DK, et al. Effect of male age on reproductive function: A comparison of young and middle-aged men. *Investig Clin Urol.* 2023;64(1):51-55.
5. Sharma R, Agarwal A, Rohra VK, Assidi M, Abu-Elmagd M, Turki RF. Effects of increased paternal age on sperm quality, reproductive outcome and associated epigenetic risks to offspring. *Reprod Biol Endocrinol.* 2015;13:35.

Obravnava neplodnosti v poznem reprodukativnem obdobju – ginekološke bolezni, ki vplivajo na zanositev in potek nosečnosti ter njihovo zdravljenje

Helena Ban Frangež

Izvleček

V poznem reprodukativnem obdobju se pri obravnavi neplodnosti pogosteje srečujemo z benignimi obolenji rodil, ki negativno vplivajo na zmožnost zanositve. Prav tako se v tem obdobju začnejo pogosteje pojavljati maligna ginekološka obolenja. Med benignimi obolenji so najpogostejši miomi ter polipi maternice. Načrtovanje zdravljenja je prilagojeno posamezni pacientki, vendar običajno svetujemo vključitev v postopke OBMP ter po potrebi predhodne kirurške posege za odpravo nepravilnosti, ki bi lahko negativno vplivale na zanositev v postopkih OBMP ali na potek nosečnosti. V primerih malignih obolenj lahko ponudimo shranjevanje genetskega materiala.

Ključne besede: benigna ginekološka obolenja, maligna ginekološka obolenja, pozno reprodukativno obdobje, shranjevanje genetskega materiala

Uvod

Zmožnost zanositve je tesno povezana s starostjo ženske. Strokovna literatura se brez izjeme strinja glede ugotovitve, da zmožnost zanositve strmo pada po 38. letu. Enako potrjujejo podatki o uspešnosti zdravljenja v postopkih oploditve z biomedicinsko pomočjo. Znano je, da se kakovost jajčne celice s starostjo zmanjšuje. Višja starost hkrati pomeni tudi daljše obdobje, v katerem se lahko pojavijo ginekološka obolenja, ki dodatno zmanjšujejo možnost zanositve. Je torej v poznem reprodukativnem obdobju med neplodnimi ženskami pričakovati več ginekoloških obolenj kot pri mlajših? Ali morda manj, saj je večina neplodnosti povezana s slabšo kakovostjo jajčne celice?

Benigna ginekološka obolenja v reproduktivnem obdobju

Pri obravnavi neplodnosti se srečujemo z benignimi obolenji, ki negativno vplivajo na zmožnost zanositve. Pričakovati je, da bodo nekatera stanja, kot so miomi, endometrioza, tuboperitonealne zarastline, pri višji starosti pogostejša, medtem ko bi ovulacijske motnje pogostejše pričakovali pri mlajših pacientkah. V ta namen smo analizirali podatke o pacientkah, ki so imele opravljeno laparoskopijo na Kliničnem oddelku za reprodukcijo Ginekološke klinike v Ljubljani v obdobju 2012–2023. Vključili smo 2487 pacientk s primarno neplodnostjo in partnerjevim normalnim spermiogramom. Rezultati ugotovitev so predstavljeni v tabeli 1.

Tabela 1: Benigna obolenja, potrjena ob zdravljenju primarno neplodnih pacientk.

Starostna skupina	< 30 let	31–35 let	36–40 let	> 41 let
Število pacientk	922	947	499	119
PCOS	39 (4,2 %)	13 (1,4 %)	4 (0,8 %)	0 (0 %)
Ciste jajčnika (razen endometriomov)	26 (2,8 %)	28 (3,0 %)	25 (5,0 %)	3 (2,5 %)
Endometrioza	351 (38,1 %)	373 (39,4 %)	143 (28,7 %)	27 (22,7 %)
Tuboperitonealna neplodnost	126 (13,7 %)	127 (13,4 %)	32 (6,4 %)	8 (6,7 %)
Miomi	47 (5,1 %)	119 (12,6 %)	91 (18,2 %)	35 (29,4 %)
Endometrijski polip	36 (3,9 %)	63 (6,7 %)	62 (12,4 %)	19 (16,0 %)
Normalna notranja rodila	108 (11,7 %)	104 (11,0 %)	37 (7,4 %)	4 (3,4 %)

Rezultati v tabeli 1 potrjujejo nekatera predvidevanja.

Za miome je značilno, da se pojavljajo predvsem v drugi polovici reproduktivnega obdobja, kar potrjujejo tudi naše ugotovitve. V navedenih starostnih skupinah se pojavnost miomov s starostjo povečuje in je pri pacientkah nad 40. letom statistično značilno višja kot pred 30. letom ($p < 0,0001$). Pričakovano je tudi upad pogostosti PCOS s starostjo ter z njim povezanih motenj ovulacije. Pogostost PCOS je po 40. letu značilno nižja kot pred 30. letom ($p = 0,017$). Endometrioza je bila pri naših operirankah po 40. letu bistveno manj pogosta kot pri mlajših od 30 let ($p=0,0008$), medtem ko je bila tuboperitonealna neplodnost pogostejše ugotovljena pri mlajših od 30 let v primerjavi s starejšimi od 40 let ($p = 0,040$). Endometrijski polipi so bili pogostejši pri starejših od 40 let v primerjavi z mlajšimi od 30 let ($p < 0,0001$).

Normalna notranja rodila smo pri pacientkah, mlajših od 30 let, potrdili pogosteje kot pri starejših od 40 let ($p = 0,004$).

Maligna ginekološka obolenja v reproduktivnem obdobju

Maligna ginekološka obolenja se večinoma pojavijo v poznejših letih. Izjema je rak materničnega vratu, ki pa je v našem prostoru dobro obvladan s presejalnim testiranjem in zgodnjim zdravljenjem predrakavih sprememb ter preventivnim cepljenjem. Temeljit prikaz pojavnosti ginekoloških malignih obolenj po starostnih skupinah je dostopen na straneh Nacionalnega inštituta za onkologijo (angl. *National Cancer Institute*). Največja incidenca malignih obolenj maternice je med 55. in 74. letom starosti. V reproduktivnem obdobju pa se pojavnost malignomov maternice povečuje počasi: med 20. in 34. letom je 1,8 odstotka na novo odkritih primerov, med 35. in 45. letom pa 5,3 odstotka. Podobno velja za maligna obolenja jajčnika, ki jih med 20. in 34. letom na novo odkrijemo v 4,5 odstotka, med 35. in 44. letom pa v 7,1 odstotka. Raka vulve najpogosteje diagnosticiramo med 65. in 74. letom, 1,6 odstotka jih je ugotovljenih pri ženskah, starih od 20 do 34 let, ter 4,9 odstotka pri ženskah, starih od 35 do 44 let.

Možni pristopi k zdravljenju neplodnosti

Benigna obolenja v poznem reproduktivnem obdobju so glede na našo analizo večinoma povezana z maternico, saj je bil z leti največji porast v pojavnosti miomov in polipov maternične votline. Strokovna literatura, ki obravnava neplodnost v poznem reproduktivnem obdobju, je večinoma usmerjena v postopke OBMP in kakovost jajčnih celic ter posledično zarodkov, ki imajo poglobljeno vlogo pri uspešnosti zdravljenja. V strokovnih virih smo našli le eno publikacijo, ki je primerjala vzroke neplodnosti pri mlajših od 30 let ter starejših od 40 let. Miller je s sodelavci leta 1999 primerjal vzroke neplodnosti v navedenih starostnih skupinah in ugotovil, da imajo ženske do 30. leta pogosteje anovulatorni vzrok neplodnosti (56 proti 30 odstotkov po 40. letu, $p < 0,0001$). Med drugimi vzroki neplodnosti, ki jih je opredelil, kot so endometrioza, tubarni dejavnik, uterini dejavnik, cervikalni dejavnik, nezadostnost lutealne faze, moški dejavnik ter nepojasnjena neplodnost, ni potrdil statistično značilnih razlik.

Pri naših preiskovankah smo po 40. letu manj pogosto ugotavljali endometriozo in tuboperitonealni vzrok neplodnosti v primerjavi z mlajšimi pacientkami. Morda bi pričakovali, da je pri ženskah z leti večja verjetnost za pojav

endometrioze, vendar je endometrioza bolezen, ki se le redko prvič pojavi v poznem reprodukativnem obdobju. Običajno jo diagnosticiramo prej in je zato njena ugotovitev v sklopu zdravljenja neplodnosti v poznem reprodukativnem obdobju redkejša. Tuboperitonealna neplodnost je pri naših starejših pacientkah prav tako redkejša kot pri mlajših. Miller je v svojem članku pred 24 leti navedel, da je tuboperitonealni vzrok prisoten pri mlajših od 30 let v 24 odstotkih in pri starejših od 40 let v 29 odstotkih. Pri naših pacientkah je delež v obeh starostnih skupinah bistveno manjši, in sicer 13 in slabih 7 odstotkov.

Razliko v deležih lahko delno pojasnimo z boljšo spolno vzgojo in posledičnim manj tveganim spolnim vedenjem mladih v našem okolju, delno pa z boljšim načinom življenja, dostopnostjo zdravstvenega varstva, zgodnejšo obravnavo morebitnih spolno prenosljivih okužb in uporabo antibiotičnega zdravljenja.

Pristop k zdravljenju je, kot vedno, individualen. V poznem reprodukativnem obdobju je predvsem pomembno izbrati najhitrejšo pot do želenega cilja – poroda. Pogosto je to oploditev z biomedicinsko pomočjo, vendar pa mora le-ta potekati v smiselnem zaporedju za operativnim zdravljenjem, kadar je prisotno bolezensko dogajanje, ki znano zmanjšuje verjetnost zanositve. Večina operativnih posegov ne narekuje bistvenega odloga postopkov OBMP. Pacientka lahko po histeroskopski odstranitvi endometrijskega polipa ali submukoznega mioma, po adheziolizi jajcevodov ali po njihovi odstranitvi že v naslednjih ciklikih začne postopek OBMP. V takih primerih torej ne izgubljam dragocenega časa, ki je za končni uspeh zdravljenja ključnega pomena, in lahko s predhodnim operativnim zdravljenjem povečamo verjetnost končnega uspeha.

Drugače je z odstranitvijo miomov, pri katerih moramo svoj naslednji korak pretehtati v odvisnosti od njihove velikosti in položaja. Če se odločimo za kirurško odstranitev z laparoskopskim pristopom, bomo morali postopek OBMP nekoliko odložiti zaradi celjenja maternice. Za odstranitev miomov se iz tega razloga odločimo le takrat, kadar ocenimo, da zmanjšujejo verjetnost ugnezditve zarodka oz. kadar lahko zaradi njihove velikosti pričakujemo zaplete v nosečnosti. Verjetnost ugnezditve je manjša, kadar miomi segajo do sluznice maternice. V teh primerih je pomemben delež sluznice v maternični votlini, ki leži na miomu. Pri majhnih miomih, ki se le dotikajo sluznice (Figo tip 3), miomektomija verjetno ni smiselna. Pri velikih transmuralnih miomih, ki pogosto zapolnijo velik del stene maternice in pri katerih na

miomu leži velika površina sluznice, pa je miomektomija smiselna. V teh primerih je nosečnost treba odložiti za najmanj 4–6 mesecev, saj je ob miomektomiji celotna stena maternice prekinjena in je praviloma maternična votlina odprta. V izogib manjši verjetnosti zanositve zaradi slabšanja kakovosti jajčnih celic ob čakanju na zacelitev maternice lahko v tem obdobju (ali tudi pred operativnim zdravljenjem) ženskam ponudimo shranjevanje zarodkov v postopkih OBMP in nato prenos odmrznjenih zarodkov šest mesecev po posegu.

V podobni dilemi smo ob endometriomih in drugih cistah jajčnika. V takih primerih čas ni težava, saj po odstranitvi endometrioma ali ciste na jajčniku lahko relativno hitro pristopimo k zdravljenju z OBMP. Težava je v možnem zmanjšanju rezerve jajčnika, kar je posledica operativnih posegov na jajčniku, predvsem ob odstranjevanju endometrioma jajčnika. Tudi v teh primerih je treba pretehtati potrebo po odstranitvi endometrioma v odvisnosti od njegove velikosti in položaja. Velikost, pri kateri je treba endometriom pred načrtovanjem postopka OBMP odstraniti, v strokovnih krogih ni povsem dorečena; večinoma se strokovnjaki odločajo za enukleacijo pri velikosti 5–6 cm. V primerih, v katerih je ob ultrazvočnem pregledu videti, da se antralni folikli nahajajo za endometriomom in da ob aspiraciji jajčnih celic ne bodo dostopni (razen skozi endometriom), je prav tako bolj smiselno endometriom odstraniti pred postopki OBMP.

V primerih malignih ginekoloških obolenj je zdravljenje neplodnosti (oz. ohranjanje plodnosti) mogoče le v izjemnih primerih, ki se vedno vodijo individualno. Namen je od ohraniti možnosti za zanositev s shranjevanjem genetskega materiala do dokončanega onkološkega zdravljenja. Genetski material lahko shranimo v obliki jajčnih celic, zarodkov ali tkiva jajčnika. Shranjevanje genetskega materiala je smiselno, kadar pričakujemo, da bo zaradi onkološkega zdravljenja zmanjšana rezerva jajčnih celic (zaradi kemoterapije, radioterapije ali kirurškega zdravljenja) ter da bo maternica ohranjena in bo uporaba genetskega materiala po končanem zdravljenju mogoča.

Poleg shranjevanja genetskega materiala za ohranjanje plodnosti uporabljamo tudi začasne transpozicije jajčnikov, njihov namen pa je, da jajčnika umaknemo iz predela, na katerem je načrtovano obsevanje, ter tako zmanjšamo negativne vplive sevanja na rezervo jajčnih celic.

Zaključek

Ginekološka obolenja v poznem reproduktivnem obdobju so večinoma benigna in v naši populaciji najpogosteje zajemajo maternico. Zaradi starosti pacientk in posledično hitrega upadanja njihove plodnosti je treba odločitve sprejemati premišljeno ter pristopiti najprej k operativnemu zdravljenju, kadar z njim pričakujemo večjo možnost zanositve v postopkih OBMP. Če je potreben daljši odlog postopkov OBMP zaradi operativnega zdravljenja, pacientkam ponudimo predhodno shranjevanje zarodkov.

Literatura

1. Miller JH, Weinberg RK, Canino NL, Klein NA, Soules MR. The pattern of infertility diagnoses in women of advanced reproductive age. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181(4):952-7.
2. Meczekalski B, Czyzyk A, Kunicki M, et al. Fertility in women of late reproductive age: the role of serum anti-Müllerian hormone (AMH) levels in its assessment. *J Endocrinol Invest.* 2016;39(11):1259-65.
3. Schlossman J, Vu M, Samborski A, Breit K, Thevenet-Morrison K, Wilbur M. Identifying barriers individuals face in accessing fertility care after a gynecologic cancer diagnosis. *Gynecol Oncol Rep.* 2023;49:101267.

Zdravljenje neplodnosti s postopki OBMP v poznem reprodukativnem obdobju

Vida Gavrić Lovrec

Izvleček

Najpomembnejša napovedna dejavnika za uspešnost zdravljenja neplodnosti z zunajtelesno oploditvijo sta starost pacientke in število jajčnih celic. S starostjo se delež evploidnih zarodkov manjša. Svetovanje o morebitnem zdravljenju s postopki OBMP mora torej temeljiti na starosti ženske in kazalnikih ovarijske rezerve AMH in AFC. Za vzpodbujanje razvoja foliklov se priporoča uporaba gonadotropinov in analogov gonadoliberina, ne pa naravnega ciklusa. Povečevanje odmerka gonadotropinov nad standardni odmerek ne poveča deleža rojenih otrok. Ob analizi slovenskih rezultatov smo ugotovili, da v letih 2021–2022 nismo imeli poroda po postopku z avtolognimi spolnimi celicami pri ženski, ki je bila v času zanositve starejša od 44 let.

Ključne besede: zunajtelesna oploditev, pozno reprodukativno obdobje, ovarijska rezerva, stimulacija, delež zanositev

Uvod

Po priporočilih WHO in strokovnih združenj se priporoča, da se začne obravnavati zaradi neplodnosti pri ženski nad 35 let po šestih mesecih nezaščitenih spolnih odnosov, po 40. letu starosti pa je potrebna takojšnja obravnavna para. Obravnavna mora biti sistematična, hitra, cenovno učinkovita, s čim manj invazivnimi metodami za odkrivanje najpogostejših vzrokov neplodnosti. Pri obravnavi moramo upoštevati specifične značilnosti para, njune anamnestične podatke in tudi njune želje. Evropsko združenje za humano reprodukcijo in embriologijo ESHRE je v svoji izjavi pred skoraj 15 leti izrazilo mnenje, da mora biti zunajtelesna oploditev terapija izbora za zdravljenje neplodnosti pri ženskah v poznem reprodukativnem obdobju ne glede na vzrok.

Od zgodovinskega dosežka Edwardsa in Steptoeja leta 1978 se je področje oploditve z biomedicinsko pomočjo (OBMP) bliskovito hitro razvijalo, razvijale so se nove tehnologije, oblikovala se je zakonodaja, pojavljala so se in se še vedno pojavljajo nova etična in pravna vprašanja.

Vzpodbudni podatki o uspešnosti zdravljenja neplodnosti so večali zaupanje v metodo, mediji z zavajajočimi objavami o materinstvu v poznih letih pa so vzpodbujali prepričanje, da lahko medicina na področju neplodnosti v poznem reproduktivnem obdobju reši praktično vsak problem.

Javnosti je ostal prikrit podatek, da sta najpomembnejša napovedna dejavnika za uspešnost zdravljenja neplodnosti s postopki OBMP starost pacientke in število dobljenih jajčnih celic ter da ne poznamo zdravila, ki bi popravilo od starosti odvisen upad plodnosti.

Preverjanje napovednih dejavnikov za uspešnost zdravljenja

Pri ženskah, starejših od 35 let, se dramatično poveča delež aneuploidnih zarodkov, od 30 odstotkov pri mladih do nad 90 odstotkov pri ženskah v poznih štiridesetih letih. Predvideno število jajčnih celic, potrebnih za tri evploidne zarodke in 95-odstotno verjetnost zanositve, je pri starosti manj kot 35 let štiri, pri starosti 38–40 let sedem in pri starosti 43 let in več, pri kateri je delež aneuploidnih zarodkov 85 odstotkov, sedemindvajset. Svetovanje o napovednih dejavnikih o uspešnosti zdravljenja s postopki OBMP mora torej temeljiti na podatku o starosti ženske in ustrezni oceni napovedi odziva na stimulacijo ter posredno verjetnosti za uspešno zanositev po zdravljenju oz. oceni ovarijske rezerve. AMH je najbolj občutljiv in ima največjo napovedno vrednost za izid postopkov OBMP, AFC ima visoko napovedno vrednost za slab in dober odziv jajčnikov na vzpodbujanje. FSH ima veliko interciklično variabilnost in visoko specifičnost za napoved slabega odziva. Na osnovi ocene ovarijske rezerve in starosti ženske lahko dokaj zanesljivo prepoznamo tiste, ki se bodo slabo odzvale na stimulacijo (z manj kot štirimi jajčnimi celicami).

Posebej pomembno pa je, da prepoznamo in ustrezno svetujemo ženskam s povečanim tveganjem za zaplete med zdravljenjem neplodnosti s postopki OBMP in med morebitno nosečnostjo.

Maksimiziranje odziva jajčnikov na vzpodbujanje

V vsakodnevni klinični praksi pri ženskah s pričakovanim slabim odzivom na stimulacijo rutinsko uporabljamo večje odmerke gonadotropinov od

standardnega odmerka 150 IE. Maksimalni dnevni odmerek folitropina je med 300 in 375 IE, lutropina (LH) pa med 75 in 150 IE. Raziskave so pokazale, da z velikimi odmerki gonadotropinov sicer dobimo nekaj več jajčnih celic in je nekaj manj ciklusov odpovedanih zaradi neodzivnosti na vzpodbujanje, ne zveča pa se delež rojenih otrok. Verjetno število jajčnih celic le deloma odraža prognostični profil posamezne ženske: predominantno ga določata starost in genetska kakovost jajčnih celic, lahko pa tudi drugi, še neznani dejavniki. Ob uporabi večjega odmerka gonadotropinov ni pričakovati boljšega izida zdravljenja, saj terapija ne vpliva na osnovne prognostične značilnosti ženske. Ker imajo ženske v poznem reproduktivnem obdobju zmanjšano število antralnih foliklov, ki se odzivajo na FSH, povečan odmerek le-tega ne bo povečal števila dobljenih jajčnih celic, cena ciklusa bo pa seveda večja.

Učinek LH naj bi bil pomemben za vzpodbujanje steroidogeneze in folikulogeneze pri ženskah v poznem reproduktivnem obdobju, ko se zmanjšata produkcija androgenov in občutljivost jajčnikov za vzpodbujanje z eksogenim FSH. Postopki OBMP v naravnem ali modificiranem naravnem ciklusu se ne priporočajo, saj manjkajo dokazi o njihovi uspešnosti. Uporaba antagonistov gonadoliberina za preprečitev prezgodnjega vrha LH ne zmanjša uspešnosti postopkov v primerjavi s postopki, v katerih uporabimo agoniste.

Spremljajoča zdravila

Za izboljšanje uspešnosti zdravljenja neplodnosti v poznem reproduktivnem obdobju z zunajtelesno oploditvijo so se v zadnjem desetletju uporabljala številna zdravila, npr. rastni hormon, dehidrepiandrosteron ali testosteron. Učinkovitost in varnost uporabe omenjenih preparatov za to indikacijo še ni bila potrjena z ustreznimi raziskavami.

Uspešnost zdravljenja z zunajtelesno oploditvijo v poznem reproduktivnem obdobju

V Sloveniji smo v 15 mesecih v letih 2021 in 2022 opravili 206 postopkov IVF/ICSI pri ženskah, starih 43 let ali več. Število zanositev na postopek je bilo pri ženskah v starosti 43 let in več 11/101, v starosti 44 let 6/56, v starostni skupini 45 let je prišlo so zanositve v 2/36 ciklusov, v starostni skupini starejših od 46 let ni zanosila nobena v 13 ciklikih. Po 12. tednih je bilo vitalnih le pet nosečnosti, večina v starostni skupini 43 let, (4) in le ena pri 44-letni pacientki. Podatki so potrdili naše izsledke iz prejšnjih let, ko je bil

delež porodov na prenos zarodka 17,3 odstotka pri starosti 40 let, 11,6 odstotka pri starosti 41 let, 8,2 odstotka pri starosti 42 let, 7,9 odstotka pri starosti 43 let, 1,9 odstotka pri starosti 44 let in 0,0 odstotka pri 45-letnih pacientkah in starejših. O podobnih rezultatih v postopih z uporabo avtolo- gnih jajčnih celic poročajo tudi drugi registri: v Veliki Britaniji je bil za leto 2019 delež porodov v starostni skupini 43 let in več pod tremi odstotki, v Avstraliji in Novi Zelandiji 4,1 odstotka v starostni skupini 40–44 in 1,4 odstotka v starostni skupini 45 let in več.

Po mnenju Ameriškega združenja za reproduktivno medicino je zdravljenje brezupno, ko po oceni zdravnika ni realno pričakovati uspešnega izida oz. ko je verjetnost poroda manj kot en odstotek, o zelo slabi prognozi pa govorimo, ko je verjetnost ugodnega izida zdravljenja nizka, vendar ne neobstoječa (od 1 do manj kot 5 odstotkov na cikel).

Seveda pa je uspešnost zdravljenja z zunajtelesno oploditvijo drugačna, ko se v postopkih uporabijo darovane jajčne celice. V takih postopkih je delež porodov pri ženskah, ki so starejše od 44 let, enak tistemu pri mlajših od 40 let.

Zaključek

Ženske je treba seznanimi z dejstvom, da se s staranjem dogajajo spremembe, ki vplivajo tako na njihovo naravno plodnost kot tudi na uspešnost zdravljenja neplodnosti s postopki oploditve z biomedicinsko pomočjo. Da bi se izognili nerealističnim pričakovanjem, jim je treba podrobno predstaviti uspešnost postopkov v njihovi starostni skupini, najbolje na osnovi lastnih rezultatov. Seznanimi jih je treba tudi z morebitnimi tveganji, povezanimi z zdravljenjem in nosečnostjo.

Literatura

1. Franasiak JM, Forman EJ, Hong KH, Werner MD, Upham KM, Treff NR, Scott RT Jr. The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15,169 consecutive trophectoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. *Fertil Steril* 2014;101(3):656-63
2. Pirtea P, Cedars I, Devine K, Ata B, Franasiak J, Racowsky C et al. Recurrent implantation failure: reality or a statistical mirage?: Consensus statement from the July 1, 2022 Lugano Workshop on recurrent implantation failure. *Fertil Steril* 2023; 120: 45 – 59.
3. Liu M, Zhao X, Peng Y, Zheng J, Guo K, Fan Y, Jiang L, Yang A, Cui N, Hao G, Wang W. Outcomes After a Single Ovarian Stimulation Cycle in Women of Advanced Reproductive Age: A Retrospective Analysis. *Front Endocrinol* 2022; 13:792159

4. Leijdekkers JA, Torrance HL, Schouten NE, van Tilborg TC, Oudshoorn, SC Mol BWJ et al. Individualized ovarian stimulation in IVF/ICSI treatment: it is time to stop using high FSH doses in predicted low responders, *Hum Reprod* 2020; 35: 1954 – 63.
5. Reljić M, Gavrić Lovrec V. Predictive Factors for Live Birth in Autologous in Vitro Fertilization Cycles in Women Aged 40 Years and Older. *Zdr Varst* 2019;58:173 – 78.

Laboratorijske tehnike postopkov OBMP pri parih v poznem reprodukativnem obdobju

Nina Hojnik

Izvleček

S starostjo upada kakovost spolnih celic, kar vodi do manjše uspešnosti v postopkih zunajtelesne oploditve. Z različnimi laboratorijskimi tehnikami in strategijami poskuša reprodukativna medicina povečati uspešnost zdravljenja pri starejših parih, vendar je potrebna kritična presoja upravičenosti in varnosti uporabe teh metod. Vitifikacija jajčnih celic mlajših žensk za poznejše obdobje je ena izmed strategij, ki se izvaja v določenih državah, ne pa tudi v Sloveniji. S predimplantacijskim genetskim testiranjem za aneuploidije (PGT-A) naj bi se starejše ženske, pri katerih je delež aneuploidnih jajčnih celic znatno večji kot pri mlajših, izognile ponavljajočim se neuspešnim prenosom zarodkov. Tehnike manipulacije jajčnih celic in zigot, ki vključujejo prenos avtolognih jeder v anukleirane darovane jajčne celice ali prenos citoplazme iz darovanih jajčnih celic v avtologne jajčne celice, so eksperimentalne narave z velikim tveganjem za druge patologije in odpirajo številne etične dileme, povezane s tripartitnim starševstvom. Asistirana levitev zarodka glede na podatke iz metaanaliz ne povečuje možnosti za uspeh pri starejših ženskah. Prav tako se odsvetuje uporaba metode ICSI, kadar ni moškega dejavnika neplodnosti in umetne aktivacije jajčnih celic ob oploditvi, če ne gre za težave, povezane z nizko stopnjo oploditve. Za zdaj ni dovolj podatkov za oceno upravičenosti uporabe semenčic iz mod pri starejših moških z namenom zmanjšanja vpliva oksidativnega stresa, ki je pričakovan pri tej populaciji.

Ključne besede: oploditev z biomedicinsko pomočjo, starost, vitifikacija oocitov, predimplantacijsko genetsko testiranje na aneuploidije, asistirana levitev, prenos jeder

Uvod

Delež parov, ki se zdravijo zaradi neplodnosti, povezane s starostjo, se tako v Sloveniji kot v svetu iz leta v leto povečuje. Temu poskuša slediti tudi reproduktivna medicina s prilagajanjem uveljavljenih tehnik zdravljenja ter uvajanjem novosti za izboljšanje rezultatov zdravljenja pri teh parih.

Laboratorijske tehnike oploditve z biomedicinsko pomočjo se v želji po izboljšanju učinkovitosti hitro in stalno razvijajo. Pomembno je, da stroka parom poda vse potrebne informacije o dobrobiti ter morebitnih tveganjih pri posameznih laboratorijskih tehnikah. Viri, kot so družbena omrežja, oglasi, mediji, pogosto dajejo lažen vtis, da lahko napredne metode oploditve z biomedicinsko pomočjo nadomestijo naravni upad plodnosti zaradi staranja, kar še povečuje prepričanje, da se starševstvo lahko prelaga v poznejše obdobje.

Zamrzovanje jajčnih celic in zarodkov iz nemedicinskih razlogov

S starostjo ženske se nižata kakovost in število jajčnih celic, kar pomembno zmanjša možnost za zanositev v postopkih oploditve z biomedicinsko pomočjo. Najpomembnejši dejavnik so genetski vzroki, saj se delež aneuploidnih jajčnih celic s starostjo povečuje. Če je pri mladih ženskah v povprečju 30 odstotkov jajčnih celic aneuploidnih, se ta delež po 40. letu starosti poveča tudi do 90 odstotkov, zato je za rojstvo otroka pri ženski, stari 43 let ali več, potrebnih mnogo več jajčnih celic kot pri mlajših. Če vemo, da s starostjo upada tudi število razpoložljivih jajčnih celic, je razumljivo, da mnogo žensk zelenega cilja z lastnimi jajčnimi celicami v takšni starosti ne bodo doseglo. Ena izmed možnosti je uporaba jajčnih celic darovalk, za kar pa se številni pari, ki si želijo biološkega potomca, ne odločijo. Zamrzovanje jajčnih celic ali zarodkov pri mlajših ženskah za poznejše obdobje je ena izmed možnosti prelaganja starševstva v poznejše obdobje, ne da bi ženske s tem trpele posledice fiziološkega upada kakovost spolnih celic. Dostopnost tovrstne strategije je glede na zakonodajo v različnih državah zelo različna, v Sloveniji t. i. *social-freezinga* pri mlajših ženskah za poznejše obdobje ne izvajamo.

V tistih državah, v katerih je zamrzovanje jajčnih celic v nemedicinske namene dovoljeno, je bil najpomembnejši preboj pri uporabi te strategije dosežen z uvedbo vitrifikacije. Ta tehnika je mnogo uspešnejša v primerjavi s počasnim protokolom zamrzovanja, rezultati pa so primerljivi s svežimi jajčnimi celicami. Zamrzovanje se priporoča ženskam, starim 36 let in manj, da bi dosegli največjo stopnjo uspešnosti. Tovrstna odločitev v ugodnejšem

reproduktivnem obdobju je nekakšno zavarovanje v primeru, da ženska v poznejšem obdobju nima več dovolj kakovostnih jajčnih celic. Ženske morajo biti seznanjene, da je to medicinski poseg, ki zanje pomeni tudi določena tveganja, hkrati pa ni zagotovilo za starševstvo. Nosečnost pri starejših ženskah vodi tudi do več zapletov in dejavnikov tveganja za otroka.

Predimplantacijsko genetsko testiranje za aneuploidije (PGT-A)

S starostjo ženske se večja delež aneuploidnih jajčnih celic, zato se le malo prenosov zarodkov konča z rojstvom otroka. PGT-A se v svetu pogosto uporablja kot metoda selekcije zdravih zarodkov pri starejših ženskah, da bi se izognili številnim ponavljanjem prenosov aneuploidnih zarodkov in splavom ter hitreje dosegli želeno nosečnost. Pri tej tehniki se odvzame nekaj celic trofektoderma v stadiju blastociste in analizira se njihova kromosomska sestava. Genetske tehnike se izredno hitro razvijajo, še pred nekaj leti je prevladovala tehnika fluorescentne hibridizacije *in situ* (FISH) na polarnem telesu ali blastomerah tri dni starega zarodka, pozneje so se uveljavile metode hibridizacije na mikromreže, danes pa prevladuje sekvenciranje celotnega genoma na trofektodermalnih celicah. Izsledki študij učinkovitosti te metode so zato pogosto zelo nasprotujoči si, tudi zaradi poročanja različnih izidov postopkov (živo rojstvo, čas do zanositve ali delež splavov). S številnimi metaanalizami in randomiziranimi raziskavami jim ni uspelo dokazati koristnosti metode, zato naj se ne bi uporabljala rutinsko. Pomisleki, ki se porajajo, so invazivnost metode, potreba po zamrzovanju zarodkov, možnost napak zaradi mozaicizmov oz. tehničnih težav. Določene študije so pokazale tudi povečano stopnjo zapletov v nosečnosti in pri novorojenčkih. Poročilo ESHRE o uporabi PGT-A v Evropi v letu 2018 navaja, da je bila indikacija pri večini postopkov PGT-A prav starost matere (67 %), druge indikacije za PGT-A so bile ponavljajoči se splavi (8 %), ponavljajoča se neuspešna implantacija (6 %), težka oblika moške neplodnosti (3 %), predhodna patološka nosečnost (1,4 %) in donacija jajčne celice (1 %). Nekateri centri v vseh postopkih zunajtelesne oploditve naredijo tudi PGT-A, kar je primer slabe prakse zaradi pretirane komercializacije dejavnosti. V Sloveniji se PGT-A izvaja izključno iz medicinskih razlogov.

Tehnike manipuliranja jajčnih celic in zigot

Poleg genetskih vzrokov so vzroki za slabo kakovost jajčnih celic pri starejših ženskah tudi druge spremembe. Jajčna celica v veliki meri vpliva na zgodnji embrionalni razvoj, saj so njene zaloge proteinov, mRNK in drugih celičnih

elementov osnova za zgodnje faze embrionalnega razvoja. S starostjo se dogajajo različne spremembe, med drugim se poruši ravnovesje med prostimi kisikovimi radikali in antioksidanti v citoplazmi, kar negativno vpliva na celične strukture, kot so delitveno vreteno in mitohondriji. Obstajajo različne tehnike eksperimentalne narave, pri katerih uporabljajo darovane jajčne celice mlajših žensk in prenašajo strukture iz jajčne celice prejemnice v jajčno celico darovalke in obratno. Metoda prenosa jedra se lahko izvaja na različnih stopnjah zrelosti jajčne celice (germinalni vezikel, prenos jedra iz zigote prejemnice v darovano jajčno celico). Mogoč je tudi prenos delitvenega vretena skupaj s kromosomi ter prenos polarnih teles. Prenos mitohondrijev je tehnika, ki se je v osnovi razvila za preprečevanje prenosa dednih mitohondrijskih bolezni na potomce in je kot taka v Veliki Britaniji legalizirana. Nekateri jo uporabljajo tudi pri starejših ženskah. Vse metode vodijo do t. i. tripartitnega starševstva, ki ga zakonodaje, ki regulirajo postopke OBMP, ne predvidevajo, zato so poleg strokovnih presoj potrebni tudi pravni in etični razmisleki glede uporabe v klinične namene.

Asistirana levitev zarodka

Zarodek se mora po prenosu v maternico osvoboditi iz ovojnice, ki ga obdaja (*zona pellucida*), da se lahko uspešno ugnezdi v maternično sluznico. S tehniko asistiranega levitve se stanjša ali preluknja *zona pellucida*, da bi tako zagotovili uspešno levitev zarodka. Postopek se izvede najpogosteje z laserjem, lahko tudi mehansko ali s kemičnimi sredstvi. Z željo povečati možnosti za ugnezditve pri starejših ženskah, ki naj bi imele tršo *zona pellucida*, opravijo tovrstni poseg na zarodkih pred prenosom v maternico. Vendar metaanalize ne kažejo večje možnosti za porod, hkrati pa obstaja večje tveganje za monozigotno multiplo nosečnost.

Uporaba metode ICSI pri starejših ženskah, kadar ni indikacije pri moškem

Morebitno otrdevanje *zone pellucide* pri starejših ženskah je vodilo tudi do povečane uporabe ICSI v postopkih OBMP. Pri klasični metodi IVF se jajčnim celicam doda suspenzija pripravljenih semenčic, ki same prepotujejo sloje kumulusnih celic, ki obdajajo jajčno celico in jo oplodijo. Pri metodi ICSI z mikromanipulacijo embriologi injicirajo posamezno semenčico neposredno v citoplazmo jajčne celice. Raziskave in metaanalize ugotavljajo, da ICSI ne izboljša rezultatov pri starejših ženskah, in priporočajo uporabo metode ICSI zgolj pri moškem dejavniku neplodnosti.

Umetna aktivacija jajčnih celic

Umetna aktivacija jajčnih celic, najpogosteje s kalcijevimi ionofori, se je razvila za zdravljenje redke skupine neplodnih parov, pri katerih se jajčne celice v postopkih OBMP ne oplodijo. S tehniko se poveča znotrajcelična koncentracija kalcijevih ionov, ki so nujno potrebni za potek molekularnih procesov ob oploditvi.

Priporočila ESHRE o uporabi dodatnih oblik zdravljenja v reproduktivni medicini svetujejo to metodo izključno pri majhni skupini bolnikov z odsotnostjo ali majhnim deležem oploditve (> 30 %), nikakor pa ne za splošno klinično uporabo. Ker so raziskave pokazale, da ima kalcij pomembno vlogo tudi v prvih delitvah zgodnjega zarodka, nekateri metodo uporabljajo tudi pri starejših ženkah z nižjim številom jajčnih celic in slabim razvojem zarodkov. Tovrstna uporaba metode ni upravičena, saj ni dovolj dokazov o njeni dobrobiti.

Izbira semenčic pri starejših moških

Čeprav glavna težav, povezanih s starostjo, izhaja iz aneuploidij jajčnih celic, vedno več raziskav potrjuje, da se z večanjem starosti moškega povečuje sprememba v semenčicah, ki zmanjšujejo možnosti za zanositev in rojstvo. Skrb vzbujajoči so tudi izsledki raziskav, ki nakazujejo na povečana tveganja za zdravje otrok, rojenih starejšim očetom. S starostjo moškega se lahko poruši ravnovesje med prostimi kisikovimi radikali in antioksidanti, kar imenujemo oksidativni stres. Posledica tega neravnovesja so lahko poškodbe DNK (fragmentacija DNK) ali mutacije, ki nastanejo kot posledica oksidacije gvanina v 8-oksogvanin, ki se namesto s citozinom pari z adeninom. S starostjo se kopičijo *de novo* mutacije v liniji moških zarodnih celic. Pojavijo se različne epigenetske spremembe ter spremembe transkriptoma in proteoma.

Laboratorijske tehnike, ki poskušajo zmanjšati tovrstne negativne vplive starosti na semenčice, so povezane s pridobivanjem in pripravo semenčic, ki se uporabijo v postopkih OBMP. Ena izmed možnih strategij pri večjem deležu fragmentacij DNK zaradi oksidativnega stresa je uporaba semenčic, pridobljenih iz tkiva mod, namesto semenčic, izoliranih iz semenskega izliva. Podatkov za oceno dobrobiti te metode pri starejših moških je premalo.

Nekateri avtorji navajajo tudi uporabo različnih metod priprave semenčic in antioksidantov v razmerah *in vitro*, vendar prav tako ni dovolj podatkov o oceni koristnosti teh metod.

Zaključek

Kljub nenehnemu napredku v reproduktivni biologiji je treba razumeti omejitve, ki jih za kakovost spolnih celic pomeni pozno reproduktivno obdobje. Stroka je dolžna bolnikom kritično interpretirati informacije o alternativnih metodah zdravljenja. Pri starejših parih pogosto čutimo z njihove strani dodaten pritisk po uporabi alternativnih metod, saj je uspešnost zdravljenja pri njih relativno majhna in bi želeli preizkusiti kar koli, kar bi povečalo uspešnost. Podatki v medijih pogosto dajejo lažen vtis, da lahko napredne metode oploditve z biomedicinsko pomočjo nadomestijo naravni upad plodnosti zaradi staranja. To pa je lahko skupaj z drugimi razlogi eden izmed vzrokov, zakaj pari prelagajo starševstvo v pozno reproduktivno obdobje.

Literatura

1. ESHRE Add-ons working group; Lundin K, Bentzen JG, Bozdag G, Ebner T, Harper J, Le Clef N, Moffett A, Norcross S, Polyzos NP, Rautakallio-Hokkanen S, Sfontouris I, Sermon K, Vermeulen N, Pinborg A. Good practice recommendations on add-ons in reproductive medicine†. Hum Reprod. 2023 Sep 25:dead184.
2. Ubaldi FM, Cimadomo D, Vaiarelli A, Fabozzi G, Venturella R, Maggiulli R, Mazzilli R, Ferrero S, Palagiano A, Rienzi L. Advanced Maternal Age in IVF: Still a Challenge? The Present and the Future of Its Treatment. Front Endocrinol (Lausanne). 2019 Feb 20;10:94.
3. Gleicher N, Kushnir VA, Albertini DF, Barad DH. Improvements in IVF in women of advanced age. J Endocrinol. 2016 Jul;230(1):F1-6. doi: 10.1530/JOE-16-0105. Epub 2016 May 6. PMID: 27154334.

Uporaba hormonov v poznem reproduktivnem obdobju

Bojana Pinter

Izvleček

V poznem reproduktivnem obdobju ženska vstopa v perimenopavzo, ko še vedno lahko neželeno zanosi, zato potrebuje zanesljivo kontracepcijo. Hkrati se lahko začnejo pojavljati menopavzni simptomi in stanja, zaradi katerih je potrebno hormonsko zdravljenje. Hormonsko zdravljenje v poznem reproduktivnem obdobju je lahko povezano s tveganji, prinaša pa tudi koristi.

Ključne besede: kontracepcija, menopavza, estrogeni, progestogeni

Uvod

Perimenopavza je obdobje nekaj let pred menopavzo, običajno nastopi po 40. letu starosti, in traja še eno leto po menopavzi. Je sinonim za »menopavzni prehod« (angl. *menopausal transition*, po »STRAW +10«). Glavno merilo za vstop v zgodnjo perimenopavzo je pojav nerednih menstruacijskih ciklusov z najmanj sedemdnevnimi odkloni v dolžini ciklusa med zaporednimi ciklusi ali z dolžino ciklusa manj kot 25 ali več kot 35 dni, ki so posledica reproduktivnega staranja. Za to obdobje so značilne spremembe v hormonskem okolju ženske, zaradi česar so pogostejši anovulatorni in neredni ciklusi. Plodnost ženske je med perimenopavzo nižja, hkrati pa je pogostejša nenačrtovana nosečnost. V Sloveniji je med ženskami, starimi 25–34 let, manj kot 10 odstotkov nosečnosti neželenih in se končajo z umetno prekinitvijo nosečnosti, pri starejših od 40 let pa je ta delež 30–50 odstotkov, zato je tudi v tem obdobju potrebna učinkovita in varna kontracepcija.

Za pred- in pomenopavzno obdobje je značilen pojav menopavznih simptomov, ki pri zmerno oz. huje izraženih simptomih upravičujejo hormonsko nadomestno zdravljenje ali – kot pravi novejši izraz – »hormonsko zdravljenje v menopavzi« (HZM) (angl. *Menopausal Hormone Therapy* – MHT). Pri

prezgodnji menopavzi pa je hormonsko nadomestno zdravljenje utemeljeno tudi brez menopavznih simptomov za ohranjanje zdravja srčno-žilnega sistema, kosti in urogenitalnega sistema.

Hormonska kontracepcija v perimenopavzi

Med najučinkovitejše kontracepcijske metode spada hormonska kontracepcija (HKC). Starost sama po sebi ni kontraindikacija za HKC, vendar pa je pri svetovanju HKC treba upoštevati povečana tveganja pri hormonskem zdravljenju ob stanjih, katerih tveganja naraščajo s starostjo, kot so debelost, hipertenzija, sladkorna bolezen, hiperlipidemija in rak ter tvegane razvade (npr. kajenje). Pri tem upoštevamo nacionalna in mednarodna priporočila o merilih primernosti uporabe določenih kontracepcijskih metod.

Za kombinirano hormonsko kontracepcijo (KHK) velja, da so vse oblike in odmerki še vedno primerni za uporabo pri vseh sicer zdravih ženskah v perimenopavzi. Prva izbira KHK naj bodo pripravki z levonorgestrelom zaradi manjšega tveganja za venske trombembolije (VTE) v primerjavi s pripravki z drugimi progestogeni oz. nizkoodmerni pripravki z etinilestradiolom (30 mcg ali manj) (manj VTE, srčno-žilnih bolezni) oz. pripravki z estradiolom pred etinilestradiolom. Obetaven je peroralni pripravek z estetrolom (E4) v kombinaciji z drospirenonom, ki potencialno kaže koristne učinke za srčno-žilni sistem, manjše tveganje za VTE in manjše tveganje za raka dojk.

Uporaba KHK v perimenopavzi prinaša tudi nekontracepcijske koristi: nadzor menstruacijskega ciklusa in disfunkcijskih krvavitev, zmanjšanje dismenoreje in endometrioze, zmanjšanje vazomotoričnih simptomov in s ciklusom povezanih glavobolov ali migren (neprekinjeno jemanje), zaščita kostne mase ter zmanjšanje tveganja za raka endometrija, raka jajčnikov in kolorektalnega raka. Zaščitni učinek KHK pred rakom endometrija in jajčnikov (tveganje je zmanjšano na 50 odstotkov) se povečuje s trajanjem uporabe KHK in traja še več desetletij po njeni prekinitvi. Ta učinek je pri raku jajčnikov še bolj očiten pri uporabi KHK v perimenopavzi. Povečano tveganje za raka dojk ob KHK pa je dandanes pri uporabi tablet z majhnimi odmerki estrogenov minimalno. Rak dojk v družini ni omejitev za uporabo KHK. Ženske, ki so nosilke mutacij genov BRCA1/BRCA2, imajo veliko večje osnovno tveganje za nastanek raka dojk kot ženske brez teh genov. Zelo malo dokazov na tem področju kaže, da se tveganje za raka dojk pri ženskah z znanimi genskimi mutacijami za raka dojk verjetno ne spreminja z upora-

bo KHK, zato so mnenja o uporabi KHK v teh primerih še deljena. Zaradi srčno-žilnih tveganj pa je KHK treba nehati uporabljati pri 50. letu starosti in metodo zamenjati s POK ali katero drugo metodo.

Progestogenska oralna kontracepcija (POK), ki vsebuje samo progestogen brez estrogena, je primerna izbira za večino žensk v perimenopavzi, pri katerih je KHK kontraindicirana zaradi stanj, kot so kajenje, huda debelost, migrene z avro, sladkorna bolezen z žilnimi zapleti, hipertenzija ali anamneza VTE, in pri katerih ni dokazov, da bi vplivala na mineralno kostno gostoto (MKG). Kontraindikacija za POK je osebna anamneza raka dojk, lahko pa jo jemljejo nosilke mutacije BRCA1/BRCA2. Pogost je vpliv POK na vzorce krvavitev, ki so spremenjeni pri polovici jemalk POK. Nekontracepcijske koristi POK so oligo- in amenoreja, zmanjšanje dismenoreje in endometrioze ter zmanjšanje migren. Če želi ženska, ki jemlje POK in je starejša od 50 let, prenehati jemati POK, lahko ob POK izmerimo FSH (enkratno). Če je vrednost FSH več kot 30 IU/l, je to znak popuščanja delovanja jajčnikov, ne pa znak neplodnosti; POK ali pregradno kontracepcijo naj uporablja še eno leto. Ženska lahko jemlje POK do 55. leta starosti, pozneje zaščita pred neželeno nosečnostjo ni več potrebna.

Depomedroksiprogesteron acetat (DMPA) (npr. Depo Provera) je injekcijska progestogenska kontracepcija, njen učinek pa traja tri mesece. Uporaba DMPA je povezana z majhno izgubo MKG, ki se po prenehanju jemanja običajno povrne. Zmanjšanje MKG se fiziološko pojavi v obdobju klimakterija, zato po 45. letu starosti DMPA ni kontracepcijska metoda prve izbire, čeprav formalnih kontraindikacij ni.

Maternični vložek z levonorgestrelom (52 mg LNG-IUD) (pri nas Mirena, Levosert) se lahko uporablja za kontracepcijo do starosti 55 let, če se vstavi pri starosti 45 let ali več, pod pogojem, da se po petem letu uporabe ne uporablja kot progestogenska komponenta HZM za zaščito endometrija. Pomembna nekontracepcijska korist LNG-IUD je zmanjšanje menstruacijskih krvavitev, dismenoreje ter bolečin zaradi endometrioze ali adenomioze.

Ženska naj uporablja kontracepcijsko zaščito še eno leto po menopavzi, če menopavza nastopi po 50. letu starosti, oz. dve leti, če menopavza nastopi med 40. in 50. letom starosti. Pri prezgodnji menopavzi (pred 40. letom starosti) pa ni mogoče izključiti možnosti zanositve, zato se ženski, ki ne želi zanositi, svetuje uporaba kontracepcije. Ženske, ki uporabljajo KHK ali hormonsko zdravljenje v (peri)menopavzi, imajo znižane ravni estradiola in gonadotropinov; merjenje hormonov ne daje točnih informacij, na osnovi

katerih bi svetovali glede menopavze in kdaj nehati uporabljati kontracepcijo. Vse ženske pa lahko nehajo uporabljati kontracepcijo v starosti 55 let, saj je spontana zanositev po tej starosti izredno redka tudi pri ženskah, ki še imajo menstruacijsko krvavitev.

Hormonsko zdravljenje v perimenopavzi

Ženske doživljajo perimenopavzo individualno z različno pogostostjo in intenzivnostjo simptomov. Zaradi spreminjajočih se in pogosto neenakomernih ravni hormonov imajo ženske v perimenopavzi pogosto občasne ali stalne vazomotorične simptome, kot so vročinski oblivi, nočno znojenje ter spremembe razpoloženja, vključno z napadi tesnobe in otožnostjo. Motnje spanja in kronična utrujenost so pogoste težave, na katere vplivajo predvsem nočni vazomotorični simptomi in spremembe razpoloženja. Pojavijo se lahko tudi bolečine v sklepih in/ali mišicah in/ali spremembe v moči že obstoječih migren.

Nekatere ženske na prehodu v menopavzo še uporabljajo HKC. Uporaba HKC v perimenopavzi ne vpliva na pojav menopavze, lahko pa prikrije simptome in znake menopavze. KHK lahko uporabljamo pri primernih ženskah, mlajših od 50 let, kot alternativo HZM za ublažitev simptomov menopavze in preprečevanje izgube kostne mase. Ženska, stara 50 let in več, mora nehati uporabljati KHK in jo mora nadomestiti z drugo metodo z manj tveganja za srčno-žilne zaplete. Ženskam, ki v perimenopavzi uporabljajo sekvenčno HZM, je treba svetovati, naj se ne zanašajo na HZM kot kontracepcijo. Lahko pa za kontracepcijo ob sekvenčnem HZM sočasno uporabljajo progestogensko kontracepcijo, npr. POK. Vendar pa POK in DMPA zaradi pomanjkanja dokazov ni mogoče priporočiti za zaščito endometrija v kombinaciji z estrogeni za HZM. Kot kontracepcija in hkrati HZM je varna in učinkovita uporaba materničnega vložka (52 mg LNG-IUD) za zaščito maternične sluznice do pet let v kombinaciji z estrogenom.

Hormonsko zdravljenje je najučinkovitejše zdravljenje za lajšanje zmernih oz. hudih vazomotoričnih simptomov, poleg tega zmanjša izgubo kostne mase, tveganje za zlome in lajša genitourinarni sindrom v menopavzi (GSM). Na voljo so različne formulacije in načini aplikacije hormonov. Uvedba HZM je smiselna in varna pri ženskah z zmernimi oz. hudimi menopavznimi simptomi, če od menopavze ni minilo več kot 10 let in/ali so ženske mlajše od 60 let ter brez kontraindikacij, kot so hormonsko odvisne vrste raka, anamneza VTE ali bolezni srca in ožilja. Nosilke mutacij

BRCA1/BRCA2 lahko uporabljajo HZM. Ženskam kot prvo izbiro predpisujemo telesu identične hormone, kot sta 17-beta estradiol in mikronizirani progesteron.

Samo estrogeni kot HZM se lahko uporabljajo pri ženskah, ki nimajo (več) maternice. Estrogeni (telesu identični estradiol) so na voljo v obliki peroralnih pripravkov, transdermalnih obližev (trenutno pri nas niso na voljo) ali transdermalnih pršil in vaginalnih pripravkov za GSM. Raziskave kažejo, da transdermalna aplikacija estrogenov ne poveča tveganja za VTE ali možgansko kap v primerjavi s peroralnimi estrogeni in da je incidenca žolčnih kamnov in raka dojke dokazano nižja. Kajenje je poznan dejavnik tveganja za aterosklerotično bolezen in v manjši meri tudi za VTE, zato je peroralna estrogenska terapija pri kadilkah relativno kontraindicirana, transdermalna pa je sprejemljiva.

Pri ženskah z maternico je nujen dodatek progestogenov za zaščito maternične sluznice. Progestogeni so na voljo v obliki mikroniziranega progesterona (telesu identičnega) ali sintetičnih progestogenov in se uporabljajo peroralno. Peroralna uporaba mikroniziranega progestogena tudi blaži nespečnost in nočno znojenje, saj z jetrno presnovo hormonov deluje pomirjujoče na osrednji živčni sistem.

V predmenopavzi, ko so še prisotne krvavitve, je smiselno vpeljati sekvenčno kombinirano HZM, pri kateri se pojavijo odtegnitvene krvavitve. Ko ni več odtegnitvenih krvavitev ob ultrazvočno mirujočih jajčnikih oz. eno leto po menopavzi, je priporočljivo vpeljati kontinuirano kombinirano HZM.

Zaključek

Pri svetovanju hormonske kontracepcije v perimenopavzi priporočamo kombinirano hormonsko kontracepcijo z levonorgestrelom in/ali nizkoodmernimi pripravki z etinilestradiolom oz. pripravke z estradiolom pred etinilestradiolom ali pa progestogensko kontracepcijo ali maternični vložek s hormonom. Prva izbira hormonskega zdravljenja v menopavzi so telesu identični hormoni, kot sta 17-beta estradiol in mikronizirani progesteron.

Literatura

1. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. Contraception for Women Aged Over 40 Years. London: Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare, 2017.
2. Grandi G, Di Vinci P, Sgandurra A, Feliciello L, Monari F, Facchinetti F. Contraception During Perimenopause: Practical Guidance. *Int J Womens Health*. 2022 Jul 15;14:913-929.
3. Pinter B, Korošec S, Srnovršnik T, et al. Smernice za rabo kombinirane hormonske kontracepcije. *Zdrav Vestn*. 2012;81(4):277–88.
4. Mehta J, Kling JM, Manson JE. Risks, Benefits, and Treatment Modalities of Menopausal Hormone Therapy: Current Concepts. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Mar 26;12:564781.
5. Mendoza N, et al. Eligibility criteria for Menopausal Hormone Therapy (MHT): a position statement from a consortium of scientific societies for the use of MHT in women with medical conditions. MHT Eligibility Criteria Group. *Maturitas*. 2022 Dec;166:65-85.

Izvleček

Stanje reproduktivnega zdravja je večinoma genetsko determinirano, lahko pa ga ohranjamo in nanj vplivamo na več načinov. Za ohranjanje reproduktivnega zdravja so ključni izobraževanje in ozaveščanje o zdravem načinu življenja ter dostop do zdravstvenih storitev. Pomemben vpliv imajo tudi dejavniki življenjskega sloga, med katere prištevamo navade in način življenja, ki lahko pomembno vplivajo na splošno zdravje in dobro počutje, vključno s plodnostjo. Številni dejavniki življenjskega sloga lahko delujejo negativno ali pa tudi pozitivno in so koristni za plodnost. Ohranjanje reproduktivne sposobnosti je mogoče tudi z zamrzovanjem jajčnih celic zaradi izgube plodnosti, povezane s starostjo, ki je kot metoda še vedno predmet številnih dilem in ga v Sloveniji ne izvajamo.

Ključne besede: reproduktivno zdravje, življenjski slog, izobraževanje, ozaveščanje

Uvod

Pacienti pogosto zastavljajo vprašanja o svoji plodnosti, neredko jih zanima, kako bi lahko izboljšali in ohranili svojo reproduktivno sposobnost. Čeprav je stanje reproduktivnega zdravja večinoma genetsko pogojeno, lahko posameznik z izboljšanjem življenjskega sloga pozitivno vpliva na splošno počutje in tudi na plodnost.

Način življenja in dejavniki življenjskega sloga, ki se nanašajo na vedenje, ki ga lahko spremenimo, lahko vplivajo na splošno zdravje. Mnogo je raziskav o vlogi dejavnikov življenjskega sloga pri etiologiji neplodnosti. Čeprav so izsledki različni in tudi nasprotujoči si, številne raziskave potrjujejo povezavo med dejavniki življenjskega sloga in načinom življenja ter plodnostjo tako pri moških kot pri ženskah. Ti dejavniki so: odlašanje z zanositvijo zaradi

kariere ali šolanja, starost ob začetku načrtovanja družine, uporaba kontracepcijskih metod in preprečevanje okužb s spolno prenosljivimi agensi, udeležba v presejalnih programih, kajenje, uživanje z maščobami bogate hrane, pitje alkohola in kofeina, telesna aktivnost/neaktivnost, tvegano spolno vedenje, zloraba drog, anksioznost/depresija, izpostavljenost škodljivim dejavnikom iz okolja ali na delovnem mestu idr.

Medtem ko mnogo vidikov življenja ni mogoče spremeniti, je življenjski slog dejavnik, na katerega lahko vplivamo in ki ga lahko tudi pozitivno spremenimo.

Vpliv specifičnih dejavnikov življenjskega sloga na plodnost

Večina raziskav, ki analizirajo vpliv dejavnikov, kot so kajenje, indeks telesne mase (ITM), uživanja alkohola, uživanje kofeina in psihofizični stres, na plodnost, je observacijskih raziskav, prospektivnih randomiziranih raziskav o vplivu teh dejavnikov na plodnost pa praviloma ni.

Čezmerna telesna teža (ITM 25–29,9 kg/m²) in **debelost** (ITM ≥ 30 kg/m²) sta povezani z zmanjšano plodnostjo in daljšim časom do zanositve. Debelost v otroštvu prispeva k nerednim menstruacijam in neplodnosti. Pri ženskah, ki imajo redne ovulacije, poslabšanje debelosti pripomore k zmanjšanju stopnje spontane zanositve in k podaljšanju časa do zanositve. Prospektivna kohortna raziskava, ki je vključila 2000 žensk, je namreč pokazala, da je vsako povečanje telesne teže za pet kilogramov povezano s pet odstotkov daljšim povprečnim časom do zanositve (95 % CI; 3–7 %). Približno 90 odstotkov žensk v tej raziskavi je imelo redne menstruacije, kar kaže, da mehanizem vpliva povečane telesne teže niso bile spremenjene ovulacije.

Večina raziskav pri odraslih ženskah kaže, da je ITM, večji od 27 ali manjši od 17 kg/m², povezan s povečano stopnjo motenj ovulacije in s tem neplodnosti. Pri ženskah s povečanim ITM je subfertilnost povezana tudi s presnovnimi spremembami, kot sta inzulinska rezistenca in hiperinsulinemija. Raziskave kažejo, da redukcija telesne teže izboljša stopnjo ovulacije in naravne zanositve, ne pa fekundabilnosti in stopnje živorojenosti. Neplodnim ženskam s povečanim ITM svetujemo redukcijo telesne teže, saj s tem lahko izboljšajo možnosti za naravno zanositev, zmanjšajo potrebo po zdravljenju neplodnosti in si zagotovijo dolgoročne koristi za splošno zdravje.

Telesna teža je rezultat **prehrambnih navad** posameznika in ravni telesne dejavnosti. Nekatere raziskave kažejo, da ni trdnih dokazov, da pri zdravih

parih vegetarijanske diete, diete z nizko vsebnostjo maščob in diete, obogatene z vitamini ali antioksidanti, izboljšajo plodnost. Izsledki drugih raziskav pa kažejo, da lahko določena dieta vpliva na plodnost, še posebej na ovulacijo. Tako lahko uživanje več transmaščob namesto nenasičenih maščob pomembno poveča tveganje za ovulatorno neplodnost (RR 2,31), nadomeščanje ogljikovih hidratov z rastlinskimi proteini pa ima zaščitni vpliv (RR 0,5). Manjše observacijske raziskave kažejo ugoden učinek mediteranske prehrane in hrane z več omega-3-maščobnimi kislinami na možnost spontanega zanositve.

Od 20 do 30 odstotkov žensk, ki so v rodni dobi, je **kadilk** in imajo pomembno večje tveganje za neplodnost v primerjavi z nekadilkami. Metaanaliza, ki je vključila 11.000 kadilk in 19.000 nekadilk, je pokazala statistično značilno višjo stopnjo neplodnosti pri kadilkah (OR 1,6; 95 % CI 1,34–1,91). Raziskave kažejo, da pri večini kadilk zmanjšana plodnost, ki je povezana s kajenjem, izzveni v enem letu po prenehanju kajenja. Pri kadilkah, ki pokadijo več kot deset cigaret dnevno, je znižana fekundabilnost, daljši je tudi čas do zanositve. Zmanjšane plodnosti zaradi kajenja ne moremo izboljšati s postopki OBMP, raziskave namreč kažejo, da so ti postopki manj uspešni pri kadilkah. Mnogo raziskav povezuje kajenje tudi z zgodnejšo menopavzo, saj kajenje povzroča prezgodnjo izčrpanost in pospešeno staranje jajčnikov za 1–4 leta.

Sestavine cigaretne dima lahko povzročijo oksidativni stres in poškodbe DNK v celicah jajčnika. Raziskave kažejo, da je lahko kajenje pri nosečnici škodljivo za funkcijo jajčnikov njenega ploda, kar je del teorije sindroma ovarijske disgeneze. Le-ta opisuje spremembe v strukturi ali funkciji jajčnika, ki se lahko kažejo kot motnja fekundabilnosti, ginekološke bolezni, bolezni v nosečnosti ali kot druge bolezni, ki se pojavijo pozneje v življenju ženske in so posledica negativnih vplivov *in utero*. V študiji o vplivu izpostavljenosti cigaretne dimu *in utero* na plodnost je bila plodnost žensk, ki so bile *in utero* izpostavljene cigaretne dimu, pomembno zmanjšana (razmerje plodnosti 0,5; 95 % CI 0,4–0,8).

Večina observacijskih raziskav kaže, da potrebujejo ženske, ki zmerno ali pogosto pijejo **alkohol**, več časa do zanositve. Čeprav mnogo raziskav povezuje pitje alkohola s povečanim tveganjem za neplodnost, ni povsem jasno, koliko popitega alkohola poveča to tveganje. Tako ima že pitje ene enote alkohola na teden ali petih enot dnevno škodljive učinke, kot so daljši čas do zanositve, zmanjšana zmožnost za zanositev za 50 odstotkov, zmanjšana

stopnja implantacije, povečano tveganje za spontani splav in smrt ploda ter motnje ovulacije.

Pitje **kofeina** v različnih pijačah je postalo nepogrešljiv del naše družbe. Raziskave kažejo, da plodnost ženske ni zmanjšana ob uživanju kofeina v odmerku, manjšem od 200 mg dnevno. Ob uživanju odmerkov, večjih od 500 mg dnevno, pa so opazili podaljšan čas do zanositve za celo 9,5 meseca (OR 1,45; 95 % CI 1,03–2,04).

Intenzivna in dlje časa trajajoča **telesna dejavnost** lahko negativno vpliva na plodnost pri ženskah. Ženskam, ki načrtujejo zanositev in imajo ITM manjši kot 25, odsvetujemo intenzivno telesno dejavnost za več kot pet ur tedensko, saj se lahko sicer pojavijo motnje ovulacije. Glede na celotno populacijo je pomanjkanje telesne dejavnosti ali telesna nedejavnost v povezavi z debelostjo pogostejši vzrok za motnje ovulacije v primerjavi s pretirano in intenzivno telesno vadbo.

Raziskave kažejo, da se škodljivi učinki razvad, kot so kajenje, pitje alkohola in kofeina, pri plodnosti med seboj seštevajo. V raziskavi, v kateri so 12 mesecev sledili parom, ki so načrtovali zanositev, so opazili, da je zanosilo le 38 odstotkov parov s pridruženimi štirimi škodljivimi dejavniki življenjskega sloga. Delež parov s tremi negativnimi dejavniki, pri katerih je prišlo do zanositve, je bil 52 odstotkov. Pri parih brez škodljivih dejavnikov življenjskega sloga je v tem obdobju prišlo do zanositve kar v 83 odstotkih.

Zamrzovanje jajčnih celic

V smernicah ESHRE (angl. European Society of Human Reproduction and Embryology) o ohranjanju plodnosti pri ženskah iz leta 2020 (angl. Female Fertility Preservation, Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology, 2020) je poglavje o zamrzovanju jajčnih celic zaradi izgube plodnosti, povezane s starostjo, ki ima tudi druga poimenovanja, kot so zamrzovanje jajčnih celic iz socialnih razlogov, iz ne zdravstvenih razlogov itd.

Metoda zamrzovanja jajčnih celic zaradi izgube plodnosti, povezane s starostjo, še vedno vzbuja etične dileme in je predmet številnih debat. Metoda sicer omogoča ženskam podaljšanje obdobja plodnosti in krepi reproduktivno avtonomijo posameznice, prav tako na določen način odpravlja neenakost med moškimi in ženskami zaradi različnega starostno pogojenega upada plodnosti. Po drugi strani lahko postopek poveča medikaliziranje področja

reprodukcije s tem, da ponuja medicinske rešitve za določene družbeno-sociološke težave, lahko pa vodi tudi v večjo komercializacijo reprodukcije in neustrezne pritiske izvajalcev.

Čeprav ESHRE in ASRM (angl. *American Society for Reproductive Medicine*) ne ugotavljata škodljivosti tovrstnega zamrzovanja jajčnih celic in potrebe, da je postopek omejen le na zamrzovanje jajčnih celic iz zdravstvenih razlogov, pa je potrebna previdnost. Pacientke je treba seznanimi, da je uspešnost metode odvisna od starosti ženske ob zamrzovanju jajčnih celic in da metoda ni popolno zagotovilo, da bodo imele otroke. Bolnice morajo biti tudi seznane z možnimi zapleti pri sami metodi in v nosečnosti, še zlasti po starosti 45 let, ter z dolgoročnimi psihičnimi in fizičnimi posledicami postopka. V Sloveniji metode zamrzovanja jajčnih celic zaradi izgube plodnosti, povezane s starostjo, ne izvajamo.

Zaključek

Ohranjanje in izboljšanje reproduktivnega zdravja zahteva večplasten pristop, ki vključuje izobraževanje in ozaveščanje, dostop do določenih zdravstvenih storitev, obravnavo določenih družbenih dejavnikov in morda tudi določene pravne reforme. Stanje reproduktivnega zdravja se med ljudmi razlikuje, zato je potreben individualen pristop glede na življenjski slog in potrebe posameznika ter glede na okolje, v katerem živi. Ohranjanje dobrega reproduktivnega zdravja prispeva k višji kakovosti življenja in pomembno vpliva na blagostanje družbe.

Literatura

1. Sharma R, Biedenharn KR, Fedor JM in Agarwal A. Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2013;11:66.
2. Emokpae MA in Brown SI. Effects of lifestyle factors on fertility: practical recommendations for modifications. *Reproduction and Fertility* 2021;1:R13-26.
3. Buck Louis GM, Cooney MA in Peterson CM. The ovarian dysgenesis syndrome. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease* 2011; (2)1:25-35.
4. Hornstein MD, Gibbons WE, Schenken RS. Natural fertility and impact of lifestyle factors. Dne 29. 10. 2023 dosegljivo na [Natural%20fertility%20and%20impact%20of%20lifestyle%20factors%20-%20UpToDate.htm](https://www.nature.com/articles/s41598-023-28111-1)
5. Female Fertility Preservation. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology, 2020.

Tveganja, povezana z nosečnostjo v poznem reprodukativnem obdobju

Lili Steblovnik

Izvleček

Starost nosečnic v razvitem svetu narašča, tako starost ob rojstvu prvega otroka kot povprečna starost nosečnic. Opredelitev poznega reprodukativnega obdobja kot porod pri starosti 35 let in več je nastala zaradi ugotovljene zmanjšane sposobnosti zanositve po 35. letu in povečanega tveganja za genetske nepravilnosti pri potomcih nosečnic, starejših od 35 let ob porodu. Z novjšimi raziskavami so po 35. letu ugotovili zvezno povečevanje tveganja za kromosomopatije in prirojene nepravilnosti s starostjo nosečnice. Na obolevnost in zato izid nosečnosti vplivajo tudi kronične bolezni (sladkorna bolezen, kronična arterijska hipertenzija, debelost), ki se pogosteje pojavljajo pri starejših nosečnicah. Poleg zmanjšane plodnosti in povečevanja tveganja za kromosomske nepravilnosti ploda s starostjo nosečnice je nosečnost v poznem reprodukativnem obdobju povezana s povečanim tveganjem za zaplete pri materi in plodu, vključno s povečano obolevnostjo in umrljivostjo. Sodobnejše raziskave pri opredeljevanju tveganj razvrščajo nosečnice v petletne starostne skupine po 35. letu z zadnjo skupino 50 let in več.

Ključne besede: nosečnost v poznem reprodukativnem obdobju, zapleti v nosečnosti

Vsebina

V Sloveniji smo analizirali izide nosečnosti pri porodnih enojčkov nosečnic, starih 30 let in več ob porodu. Nosečnice, starejše od 35 let, smo razdelili v dve skupini, 35–39 let in več kot 40 let, in jih primerjali z nosečnicami, starimi 30–34 let. V obdobjih 2003–2012 in 2013–2022 se je razporeditev nosečnic med skupinami spremenila, število starejših porodic se je povečalo. Med nosečnicami, starejšimi od 30 let, je bilo v prvi dekadi 25,2 odstotka

nosečnic, starih 35–39 let, in 4,2 odstotka nosečnic, starih več kot 40 let. V drugi dekadi je bilo nosečnic, starih 35–39 let, 29,9 odstotka in nosečnic, starejših od 40 let, 6,0 odstotka.

Starejše nosečnice so imele višji indeks telesne mase (ITM) pred zanositvijo, več jih je bilo predebelih. Pri starejših je bil manjši delež spontanih zanositev, manj je bilo prvorodnic. S starostjo je naraščalo tveganje za zaplete v nosečnosti (nosečnostna sladkorna bolezen, hipertenzivne bolezni, porod s carskim rezom, prezgodnji porod in sprejem novorojenčka v intenzivno enoto po porodu). Starejše nosečnice so imele večje tveganje za nujni in načrtovani carski rez, podobna je bila perinatalna umrljivost.

Raziskave populacij v razvitem svetu kažejo podobno. Zapleti so posledica pogostejše slabšega zdravstvenega stanja ob zanositvi z že izraženimi kroničnimi boleznimi, ki se lahko poslabšajo ali izrazijo v nosečnosti. Med najpogostejšimi so kronična arterijska hipertenzija, predobstoječa sladkorna bolezen tipa 1 ali 2, ledvična bolezen, avtoimuna bolezen, kot sta sistemski lupus eritematosus in antifosfolipidni sindrom.

Opazen porast incidence raka dojke v nosečnosti pripisujemo odlaganju nosečnosti v poznejša leta. Incidenca raka dojke namreč narašča v populaciji premenopavznih žensk.

Večina nosečnic po 45. letu zanosi s postopki OBMP in pogostejša je večplodna nosečnost.

Pri starejših se pogostejše pojavijo nosečnostne bolezni. Nosečnice, starejše od 35 let, imajo povečano tveganje za preeklampsijo, tveganje se povečuje s starostjo in postane statistično pomembno po 40. letu. Tveganje za preeklampsijo se poveča za 30 odstotkov med 40. in 44. letom (RR 1,32; 95 % CI 1,25–1,4) in se pri ženskah med 45. in 59. letom podvoji (RR 2,21; 95 % CI 1,89–2,58).

Povečano je tudi tveganje za razvoj nosečnostne sladkorne bolezni ter zapletov v nosečnosti (polihidramnij, oligohidramij, predležčja posteljica), za nizko porodno težo novorojenčka ter spontani in sproženi prezgodnji porod. Pogostejša sta tudi poporodna krvavitev in carski rez.

Ugotavljajo, da je starost nosečnice tudi samostojni dejavnik tveganja za slabši izid nosečnosti.

Tveganje za nepojasnjeno smrt ploda v maternici narašča s starostjo nosečnice z višino nosečnosti pri prvo- in mnogorodnicah. Zaradi starosti pride do

vaskularne disfunkcije, ki naj bi bila povezana s hitrejšim staranjem posteljice in zato slabšim delovanjem. Tako je bilo tveganje za mrtvorojenost v nosečnosti 41 tednov 0,75 na 1000 nosečnic, mlajših od 35 let, in 2,5 na 1000 nosečnic, starejših od 40 let. Učinek starosti nosečnice je ostal pomemben po izključitvi vpliva bolezni, paritete, rase in pripadnosti etnični skupini. Sprožitev poroda pri starejših nosečnicah je intervencija za zmanjševanje tveganja za pozno smrt ploda v maternici. V nedavni raziskavi je 37 odstotkov porodničarjev ponudilo sprožitev poroda ob terminu nosečnici, stari 40–44 let, in 55 odstotkov porodničarjev nosečnicam, starejšim od 45 let.

Staranje naj bi vplivalo na delovanje miometrija. Raziskave potrjujejo večji delež zastojev poroda z dokončanjem poroda s carskim rezom ali izhodno vaginalno operacijo. Starejše nosečnice, pri katerih se je porod začel spontano ali je bil sprožen, so za uspešno dokončanje vaginalnega poroda potrebovale večje odmerke oksitocina in porodi so trajali dlje.

Pri starejših nosečnicah se pogosteje odločimo za načrtovani carski rez in hitreje za nujni carski rez. Zaznavamo višjo stopnjo anksioznosti (zaradi strahu pred zapleti, zmanjšane plodnosti in uporabe OBMP, sočasnih bolezni) in v želji po zdravem novorojenčku imajo nosečnice lažni občutek varnosti ob možnosti poroda z načrtovanim carskim rezom. Vendar prednosti vaginalnega poroda tudi pri starejših nosečnicah odtehtajo prednosti načrtovanega carskega reza. Izkušnje in porodniške usmeritve v Sloveniji so v skladu s smernicami razvitih dežel. Uspešnost vaginalnega poroda pri nosečnicah, starih 40–44 let, je 67–77 odstotkov, tudi če je to prvi porod.

Neonatalna umrljivost se spreminja s starostjo, višja od povprečja je pri mlajših (manj kot 25 let) in starejših od 40 let. V Združenem kraljestvu so imele nosečnice, starejše od 40 let, 1,3-krat (1,1–1,6) višjo verjetnost za neonatalno smrt kot tiste, stare 25–29 let.

Vodenje nosečnosti v poznem reproduktivnem obdobju je zato treba prilagoditi in individualizirati.

Zaključek

Pozno reproduktivno obdobje je dejavnik tveganja za zaplete v nosečnosti in je povezano z zmanjšano plodnostjo, večjim tveganjem za kromosomopatije in prirojene nepravilnosti ploda, večjo pojavnostjo kroničnih in nosečnost-

nih bolezni ter posledično pogostejšo obolevnostjo in umrljivostjo tako matere kot ploda in novorojenčka.

Zavedanje dejavnikov tveganja za zaplete v nosečnosti v poznem reprodukcijskem obdobju in starosti nosečnice kot neodvisnega dejavnika tveganja naj nam pomaga pri usmerjanju in individualni obravnavi nosečnice. Z ustrezno antenatalno oskrbo in spodbudo bomo zmanjšali pojavnost zapletov. Izogibajmo se ustvarjanju in povečevanju anksioznosti (ali celo stigmatizacije) nosečnic v poznem reprodukcijskem obdobju in posledično neoptimalnemu izboru zdravstvenih odločitev.

Literatura

1. Simenc GB, Blickstein I, Verdenik I, Bregar AT, Lucovnik M, Tul N. Is forty the new thirty? Population based study of advanced maternal age. *J Perinat Med.* 2018 Apr 25;46(3):247-250. doi: 10.1515/jpm-2017-0060. PMID: 28708575.
2. Loibl S, Azim HA Jr, Bachelot T, Berveiller P, Bosch A, Cardonick E, Denkert C, Halaska MJ, Hoeltzenbein M, Johansson ALV, Maggen C, Markert UR, Peccatori F, Poortmans P, Saloustros E, Saura C, Schmid P, Stamatakis E, van den Heuvel-Eibrink M, van Gerwen M, Vandecaveye V, Pentheroudakis G, Curigliano G, Amant F. ESMO Expert Consensus Statements on the management of breast cancer during pregnancy (PrBC). *Ann Oncol.* 2023 Oct;34(10):849-866. doi: 10.1016/j.annonc.2023.08.001. Epub 2023 Aug 10. PMID: 37572987.
3. Pregnancy at Age 35 Years or Older: ACOG Obstetric Care Consensus No. 11. *Obstet Gynecol.* 2022 Aug 1;140(2):348-366. doi: 10.1097/AOG.0000000000004873. Erratum in: *Obstet Gynecol.* 2023 May 1;141(5):1030. PMID: 35852294.
4. Arya S, Mulla ZD, Plavsic SK. Outcomes of women delivering at very advanced maternal age. *J Womens Health (Larchmt)* 2018;27:1378–84.)
5. Pinheiro RL, Areia AL, Mota Pinto A, Donato H. Advanced Maternal Age: Adverse Outcomes of Pregnancy, A Meta-Analysis. *Acta Med Port.* 2019 Mar 29;32(3):219-226. doi: 10.20344/amp.11057. Epub 2019 Mar 29. PMID: 30946794.).

Vodenje nosečnosti, porod in porodni zapleti pri ženski v poznem reprodukativnem obdobju

Andreja Trojner Bregar

Izvleček

Nosečnosti v poznem reprodukativnem obdobju, po 35. letu, naraščajo v svetu in pri nas. Čeprav sodobna medicina omogoča varnejšo nosečnost pri starejših ženskah, so še vedno mogoči določeni zapleti, ki zahtevajo posebno pozornost, skrb in obravnavo. S staranjem narašča verjetnost pojava ali poslabšanja kroničnih bolezni, po drugi strani pa je zaradi poostrenega nadzora nad takšnimi nosečnicami izid nosečnosti marsikdaj boljši. Starejše nosečnice so izziv za predporodno oskrbo, še posebej tiste s spremljajočimi boleznimi, vendar so ti izzivi z napredkom porodniške oskrbe in s skrbno prenatalno oskrbo povsem obvladljivi. Ni sporno, da starejše nosečnice potrebujejo natančnejše spremljanje in obvladovanje zapletov v nosečnosti, da bodo neonatalni izidi pri starejših ženskah podobni kot pri mlajših.

Ključne besede: starejše nosečnice, večje tveganje, zapleti, carski rez, prezgodnji porod

Uvod

Delež nosečnosti v poznem reprodukativnem obdobju, po 35. letu, narašča v svetu in pri nas. Razlogi so številni, med njimi je najpomembnejši spremenjen način življenja z odlašanjem z odločitvijo za nosečnost zaradi socialno-ekonomskih razlogov, k temu pa pripomorejo tudi postopki oploditve z biomedicinsko pomočjo, ki omogočajo zanositev tudi v zadnjih letih reprodukativne dobe žensk.

Leta 1999 je bila povprečna starost prvesnic v Sloveniji 27 let, danes je po podatkih Nacionalnega perinatalnega informacijskega sistema (NPIS) 33 let. Podobno je v Združenih državah Amerike, kjer je bila povprečna starost prvorodnic leta 1970 21 let, leta 2020 pa 27 let. Včasih so bile nosečnice v

zrelih letih mnogorodnice z nenačrtovano nosečnostjo, ki se je »zgodila« ali »ponesrečila«, v današnjem času pa je nosečnost v zrelih letih načrtovana, prva in mnogokrat edina.

Čeprav sodobna medicina omogoča varnejšo nosečnost pri starejših ženskah, so še vedno možni določeni zapleti, ki zahtevajo posebno pozornost, skrb in obravnavo. Podatki o resničnih tveganjih za starejše nosečnice so si mnogo-krat nasprotujoči in nezadostni. S staranjem narašča verjetnost pojava ali poslabšanja kroničnih bolezni, po drugi strani pa je zaradi poostrenega nadzora nad takšnimi nosečnicami izid nosečnosti marsikdaj boljši, kot bi mor- da bil.

Vodenje nosečnosti pri ženski v poznem reproduktivnem obdobju

Vodenje nosečnosti ob upoštevanju sprememb in dopolnitev Pravilnika za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni, ki je bil 31. 3. 2023 objavljen v Uradnem listu Republike Slovenije (št. 39, stran 3472), v veliki meri poskrbi tudi za dobro zdravstveno varstvo starejših nosečnic. Podobna so priporočila Ameriškega združenja porodničarjev in ginekologov (angl. *American Congress of Obstetricians and Gynecologists*, ACOG) v Dogo- voru o porodniški oskrbi št. 11 (angl. *Obstetric Care Consensus No 11.*) za nosečnice po 35. letu starosti.

Prvi pregled nosečnice opravi ginekolog v času do 12. tedna nosečnosti in opredeli stopnjo ogroženosti nosečnosti. Pri ogroženih nosečnicah se za nadaljnje spremljanje poveže s porodnišnico (sekundarnim ali terciarnim centrom). Med rednimi pregledi, ki so predpisani v Pravilniku, so še vsaj tri ultrazvočne preiskave.

Vsaki nosečnici ponudimo in ob privolitvi opravimo kombinirano presejal- no preiskavo za kromosomopatije pri plodu v prvem trimesečju (ultrazvočna preiskava z merjenjem nuhalne svetline in biokemični dvojni test). Ob pove- čanem tveganju za kromosomske nepravilnosti pa po algoritmu opravimo dodatne presejalne (določitev plodove prostocelične DNK (ppcDNK)) ali diagnostične preiskave (biopsija horionskih resic (BHR) ali amniocenteza (AC)).

Okrog 20. tedna nosečnosti sledi ultrazvočni pregled morfologije ploda z oceno plodove rasti, položaja posteljice, količine plodovnice in tudi dolžine materničnega vratu. Pri obremenilni anamnezi oz. kliničnem izvidu ali ob povečanem tveganju za zaplete v nosečnosti se opravijo serijske ultrazvočne

preiskave v skladu s strokovnimi priporočili. Med 35. in 37. tednom nosečnosti sledi še kontrolni pregled za oceno plodove rasti in pozneje v nosečnosti tudi vidnih razvojnih nepravilnosti.

Porod in porodni zapleti pri ženski v poznem reprodukativnem obdobju

ACOG močno priporoča vaginalni porod, ki je varen in primeren, če ni kontraindikacij zanj. Posvet o načinu poroda naj vsebuje tudi informacije o tveganjih pri porodu s carskim rezom, tveganjih pridruženih bolezni ter željah in strahovih nosečnice. Starost ni indikacija za carski rez. Zaradi naraščajoče stopnje neonatalne obolevnosti in mrtвороjenosti po 39. tednu nosečnosti ACOG priporoča indukcijo poroda do predvidenega datuma poroda.

Analiza podatkov slovenskega perinatalnega informacijskega sistema

Iz NPIS smo izbrali podatke o nosečnicah z enojčki, starih več kot 35 let, v obdobju 2003–2012 ter 2013–2022 in jih analizirali. Primerjali smo starostno skupino 35–39 let s skupino starejših od 40 let v obeh obdobjih.

Analizirali smo podatke o indeksu telesne mase pred nosečnostjo (ITM, telesna teža, deljena z višino v metrih na kvadrat, kg/m²). Upoštevali smo še:

- pariteto,
- način zanositve,
- nosečnostno sladkorno bolezen (diagnosticirano z dvostopenjskim testom do aprila 2011, od maja 2011 pa z univerzalnim 75-gramskim obremenilnim glukoznim presejalnim testom),
- bolezni, povezane z visokim pritiskom (kronična hipertenzija, nosečnostna hipertenzija in preeklampsija),
- delež carskih rezov, razdeljenih v skupino načrtovanih in nujnih, pri katerih se je porod začel spontano,
- delež operativno dokončanih vaginalnih porodov,
- prezgodnji porod (pred 37. tednom).

Analizirali smo tudi izide poroda pri novorojenčkih, pri katerih smo izključili kromosomske nepravilnosti, večje kongenitalne nepravilnosti in prekinitev nosečnosti zaradi večjih nepravilnosti. Za izračun razmerja med obeti (RO) in 95-odstotnim intervalnim zaupanjem (IZ) smo uporabili Statistični paket za družbene vede (programska oprema SPSS).

V prvem obdobju (2003–2012) je bilo 23.422 (25,2 %) nosečnic starih 35–39 let, 3.987 (4,3 %) pa starejših od 40 let. V drugem obdobju (2013–2022) je bilo 31.785 (29,9 %) nosečnic starih 35–39 let, 6.438 (6,1 %) pa starejših od 40 let (tabela 1).

Tabela 1: Perinatalni rezultati za porode enojčkov pri nosečnicah, starejših od 35 let, za obdobje 2002–2012 in 2013–2022.

	Starostna skupina (leta) 2002–2012			Starostna skupina (leta) 2013–2022		
	35–39 (a)	≥ 40 (b)	RO (95% IZ)	35–39 (c)	≥ 40 (d)	RO (95% IZ)
N	23422	3987	b : a	31785	6438	d : c
ITM < 18,5	792 (3,4)	90 (2,3)	0,7 (0,5-0,8)	1169 (3,7)	211 (3,3)	0,89 (0,76-1,03)
ITM 18,5–25	15678 (67)	2428 (61)	0,8 (0,7-0,8)	20253 (63,8)	3871 (60,2)	0,86 (0,81-0,91)
ITM 25–30	4740 (20,3)	1004 (25,2)	1,3 (1,2-1,4)	6687 (21,1)	1449 (22,5)	1,09 (1,02-1,16)
ITM ≥ 30	2185 (9,3)	459 (11,5)	1,3 (1,1-1,4)	3651 (11,5)	899 (14,0)	1,25 (1,16-1,35)
Prvorodnice	5830 (24,9)	922 (23,1)	0,9 (0,8-1,0)	9481 (29,8)	2009 (31,2)	1,07 (1,00-1,13)
Spontana zanositev	22225 (94,9)	3698 (92,8)	0,7 (0,6-0,8)	29156 (91,7)	5479 (85,1)	0,55 (0,51-0,60)
NSB	1253 (5,3)	325 (8,2)	1,6 (1,4-1,8)	5957 (18,7)	1497 (16,8)	1,31 (1,23-1,40)
Hipert. bolezni	1041 (4,4)	274 (6,9)	1,6 (1,4-1,8)	1406 (4,4)	445 (6,9)	1,60 (1,44-1,79)
Carski rez	4563 (19,5)	1038 (26)	1,5 (1,3-1,6)	7805 (24,6)	1991 (30,9)	1,38 (1,30-1,46)
Nujni CR	2245 (9,7)	512 (13)	1,4 (1,3-1,6)	3749 (11,9)	919 (14,5)	1,25 (1,16-1,36)
Načrtovani CR	2292 (9,9)	516 (13,1)	1,4 (1,2-1,5)	3954 (12,6)	1036 (16,3)	1,36 (1,26-1,46)
Op. dokončanje vaginalnega poroda	602 (2,6)	107 (2,7)	NS	721 (2,3)	186 (2,9)	1,28 (1,09-1,51)
Prezgodnji porod	1599 (6,8)	369 (9,3)	1,4 (1,2-1,6)	2198 (6,9)	572 (8,9)	1,31 (1,19-1,44)
EINT	1260 (5,4)	296 (7,4)	1,4 (1,2-1,6)	1192 (3,8)	311 (4,8)	1,30 (1,15-1,48)
Gest. < 33 tednov	330 (1,4)	78 (2)	1,4 (1,1-1,8)	464 (1,5)	121 (1,9)	1,30 (1,06-1,59)
Gest. 33–36 tednov	1144 (4,9)	263 (6,7)	1,4 (1,2-1,6)	1562 (5,0)	401 (6,3)	1,29 (1,15-1,45)
Perinat. umrljivost	30 (0,1)	6 (0,2)	NS	109 (0,3)	33 (0,5)	1,51 (1,01-2,22)

Rezultati so predstavljeni kot število (N) in v deležu (%). Za izračun razmerja med obeti (RO) in 95-odstotnim intervalom zaupanja (IZ) smo uporabili Statistični paketer za družbene vede (programska oprema SPSS). RO: razmerje obetov; IZ: 95-odstotni interval zaupanja; N: število; ITM: indeks telesne mase; NSB: nosečnostna sladkorna bolezen; CR: carski rez; EINT: enota intenzivne nege in terapije za novorojenčke; NS: statistično neznačilno.

Ugotovili smo, da ITM narašča s starostjo nosečnic. Starejše nosečnice so pogostejše debele in redkeje prelahke v primerjavi z mlajšimi. Razmerje med višjo starostjo in nuliparnostjo ter spontanimi zanositvami je obratno.

Obstaja povezava med zapleti v nosečnosti pri materi (nosečnostna sladkorna bolezen, hipertenzivne motnje) in starostjo nosečnice.

Tudi zapleti pri porodu so pogostejši pri starejših porodnicah, zato morata biti zagotovljena skrben nadzor porodnice in ploda ter ustrezna medicinska pomoč, kadar je to potrebno. Porod se pri starejših porodnicah pogosteje konča s carskim rezom, več je prezgodnjih porodov in sprejemov v Enoto intenzivne terapije za novorojenčke, perinatalna umrljivost je v obeh skupinah enaka.

Zaključek

Starejše nosečnice imajo povečano tveganje za zaplete tako v nosečnosti kot med porodom, tako zase kot za plod. V vsaki obravnavani skupini opazimo statistično značilno slabšanje z naraščanjem starosti. Ženske, starejše od 40 let, so v manjšini, zato absolutno tveganje morda ni prepoznano. Zato naj bodo predstavljeni podatki o nosečnicah in porodnicah po 35. letu nekakšen opomin za izboljšanje splošnega javnega zdravja.

Starejše nosečnice pomenijo večji izziv za predporodno oskrbo, še posebej tiste s spremljajočimi kroničnimi ali nosečnostnimi boleznimi (debelost, hipertenzivne motnje, sladkorna bolezen itd.), vendar so ti izzivi z napredkom porodniške oskrbe in skrbno prenatalno oskrbo obvladljivi. Perinatalna umrljivost je nizka in med starostnimi skupinami podobna kljub povečanju z 1/1000 na 1,5/1000 v primerjavi treh starostnih skupin. Pri analizi naših podatkov nismo ugotovili razlike v incidenci operativnih vaginalnih porodov, verjetno zato, ker je skupna stopnja operativnih porodov v Sloveniji tudi sicer precej nizka.

Neželeni izidi se lahko pojavijo prej kot pri tradicionalni mejni starosti za nosečnost z visokim tveganjem, ki je 35 ali 40 let. Naše opažanje je, da se pomembna tveganja postopno povečujejo z višjo starostjo. Več raziskav je pokazalo, da je pri nosečnicah po 35. letu večje tveganje za preeklampsijo, zato jim ob prisotnosti vsaj še enega zmernega dejavnika tveganja (prvorodnice, debelost, družinska anamneza preeklampsije, nižji socialno-ekonomski status, črna rasa, zanositev v postopku oploditve z biomedicinsko pomočjo ali dejavniki v osebni anamnezi, kot so nizka porodna teža ali novorojenček, premajhen za gestacijsko starost) ali dejavnika velikega tveganja (preeklampsija v prejšnji nosečnosti, mnogoplodna nosečnost, kronična hipertenzija, sladkorna bolezen tipa 1 ali 2, bolezni ledvic, avtoimunske bolezni in podobno) ACOG priporoča dnevno aplikacijo acetilsalicilne kisline do poroda.

Nosečnost pri ženskah v poznem reprodukativnem obdobju zahteva temeljito spremljanje in skrbno obravnavo. Ustrezna medicinska oskrba z rednimi obiski pri ginekologu in opravljenimi presejalnimi testi je potrebna za spremljanje razvoja ploda in materinega zdravja. Zdrava prehrana, bogata z vitamini, minerali in folno kislino, je ključna za razvoj ploda. Redna telesna dejavnost, prilagojena glede na fizično pripravljenost, pomaga ohranjati zdravje matere in olajša porodni proces. Velikokrat je potrebno načrtovanje poroda, koristen je pogovor o najboljših možnostih za mater in novorojenčka. Tudi v poporodnem obdobju je pomembno zagotoviti ustrezno podporo materi, njenemu fizičnemu okrevanju, pomoč pri dojenju, skrb za duševno zdravje in skrb za novorojenčka. S celostnim pristopom in povezovanjem strokovnjakov različnih področij ter s pomočjo družine in prijateljev lahko zagotovimo najboljšo možno oskrbo za ženske v poznem reprodukativnem obdobju. Naše ugotovitve naj bi ženske spodbudile k razmišljanju o materinstvu v mlajših letih. Če pa se ženske odločijo za nosečnost v višji starosti, jim je treba svetovati o morebitnih tveganjih, ki jih predstavljamo v prispevku.

Literatura

1. Gantt A, Metz TD, Kuller JA, Louis JM, et al. Obstetric Care Consensus #11, Pregnancy at age 35 years or older. *Am J Obstet Gynecol.* 2023; 228 (3): 25–40.
2. Pravilnik o spremembah in dopolnitvah Pravilnika za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni. Uradni list Republike Slovenije. št. 39, stran 3472. https://www.uradni-list.si/_pdf/2023/Ur/u2023039.pdf.
3. Bržan Šimenc G, Blickstein I, Verdenik I, Trojner Bregar A, et al. Is forty the new thirty? : Population based study of advanced maternal age. *J Perinat Med.* 2018; 46 (3): 247–50.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. Low-dose aspirin use for the prevention of preeclampsia and related morbidity and mortality. ACOG Practice Advisory. <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2021/12/low-dose-aspirin-use-for-the-prevention-of-preeclampsia-and-related-morbidity-and-mortality>.

Psihološki vidiki neplodnosti, nosečnosti in starševstva v poznem reproduktivnem obdobju

Vislava Globevnik Velikonja

Izvleček

Pozno starševstvo prinaša številne psihološke izzive, od spopadanja z neplodnostjo do soočanja s kompleksnostjo nosečnosti in prilagajanja zahtevam starševstva. Neplodnost predstavlja dolgotrajen stres in se povezuje s stigmo, anksioznostjo, depresijo, socialno izolacijo in težavami v partnerstvu.

Čeprav imajo starejše matere v primerjavi z mlajšimi višjo izobrazbo in ekonomsko neodvisnost, imajo v nosečnosti in med porodom več zapletov, se v nosečnosti manj navezujejo na plod, je starševski kontekst v družinah starejših mater drugačen zaradi več depresivnih simptomov pri materah in očetih ter je manj izražene topline v partnerskem odnosu, pa ta razlika ni povezana z blaginjo otroka v zgodnjem in srednjem otroštvu.

Seveda je spopadanje z izzivi poznega starševstva v veliki meri odvisno tudi od psihološke odpornosti proti stresu, mehanizmov spoprijemanja s stresom, socialne podpore ter sposobnosti za iskanje ustrezne strokovne pomoči.

Ključne besede: neplodnost, nosečnost, pozno starševstvo, psihološki izzivi

Uvod

Raziskovanje vpliva materine starosti na starševstvo in družino narašča zaradi demografskega pomika starosti žensk ob rojstvu prvega otroka vse bolj navzgor, pa tudi zaradi vse večje uporabe metod oploditve z biomedicinsko pomočjo (OBMP), ki omogočajo preseganje s starostjo povezane neplodnosti. Pot do starševstva je pomembna življenjska izkušnja, na katero vplivajo številni fizični, čustveni in psihološki dejavniki. Vse več posameznikov in parov se iz kariernih, finančnih in osebnih razlogov odloča za ustvarjanje družine pozneje v življenju. Odločitev za starševstvo v poznih letih s seboj

prinaša vrsto izzivov ter socialnih, psiholoških in etičnih premislekov, povezanih z neplodnostjo, nosečnostjo in starševstvom.

Neplodnost in pozno starševstvo

Diagnoza neplodnosti je za vse, ki želijo zanositi, ne glede na starost, huda ovira, pri starejših pa dobi še dodatno psihološko razsežnost zaradi družbenih pričakovanj in stigme, ki se povezuje z neplodnostjo v poznih letih in povzroča občutke neustreznosti in dvome o sebi, pa tudi strahu, da jim bo zmanjkalo časa in da želje po starševstvu ne bodo nikoli uresničili. S čakanjem na zanositev in neuspešnimi poskusi zdravljenja se večata anksioznost in depresija. Pojavljajo se občutki krivde, ker se za starševstvo niso odločile prej, ter občutki jeze in ljubosumja na mlajše, ki brez težav zanosijo. S starostjo narašča delež žensk, ki za uspešno zanositev potrebujejo darovano jajčno celico mlajše ženske. Sprejetje tujega dednega materiala se povezuje s sprejetjem lastne neplodnosti in predelanim žalovanjem za genetskim potomcem. Čedalje več parov išče strokovno pomoč in pomoč različnih podpornih skupin za obvladovanje stresa in ohranjanje duševnega zdravja.

Nosečnost v poznem reproduktivnem obdobju

Zaradi napredka reproduktivne medicine in spreminjajočih se družbenih norm je nosečnost v poznih letih vse pogostejša. Število nosečnic, starih več kot 45 let, vsako leto narašča.

Primerjava med mlajšimi (ki so zanosile v normativnem obdobju do 31. leta) in starejšimi (nad 38. letom, ko reproduktivna sposobnost hitro upada) je opozorila na razlike v demografskih in zdravstvenih spremenljivkah obeh skupin, ki odražajo potencialne prednosti in slabosti nosečnosti v poznih letih. Po eni strani so starejše ženske bolj izobražene in z višjimi družinskimi dohodki ter manj tveganim vedenjem v obporodnem obdobju (redkeje kadijo, večkrat dojijo). V doseganju kariernih ciljev in ekonomske stabilnosti nekateri vidijo glavni vzrok poznega starševstva, ki pa zaradi večje previdnosti, zrelosti in odgovornosti lahko koristi družini v obporodnem obdobju.

Daljši čas, potreben za zanositev zaradi zmanjšane plodnosti pri starejših ženskah, pogosteje pomeni večjo verjetnost, da bodo te ženske za zanositev potrebovale darovane jajčne celice mlajše darovalke in da bodo imele v nosečnosti več zapletov (krvavitve, splavi, nosečnostna sladkorna bolezen, visok krvni tlak, preeklampsija, porod s carskim rezom, rojstvo otroka s prirojenimi nepravilnostmi ...).

Zaradi tveganja zapletov so tudi ambivalenca, strah in anksioznost pri starejših nosečnicah pogostejši. Posledično so prej neplodne ženske bolj zaskrbljene zaradi svoje nosečnosti in takšne skrbi bi lahko pojasnile manjšo angažiranost starejših mater v zgodnjih fazah nosečnosti. Čeprav starejše matere kažejo manj navezanosti na svoj plod sredi nosečnosti, je navezanost v pozni nosečnosti primerljiva z mlajšimi materami.

Nosečnost v poznih letih lahko vodi do presoje lastnih identitetnih vprašanj in samospoštovanja. Sprašujejo se, ali so res pripravljene na starševstvo in spremembe v življenju in kako se bodo spopadle z izzivi vzgoje otroka pozneje v življenju. Večkrat so deležne stigme s strani družine, okolice in zdravstvenega sistema, češ da je starševstvo v poznih letih sebično in nevarno.

Starševstvo v poznih letih

Izsledki večine raziskav kažejo, da pozno starševstvo ni povezano s slabšimi rezultati otrok v zgodnjem in srednjem otroštvu na področju čustvenih in vedenjskih težav, prav tako ni dokazov o psihosocialnih prednostih ali prikrajšanosti za otroke v katerikoli starostni skupini mater, čeprav imamo raziskave z nasprotujočimi si rezultati.

V veliki avstralski študiji so pri petletnih otrocih starejših staršev ugotovili rahlo tveganje za težave v fizičnem in psihičnem zdravju, v socialnih kompetencah in čustveni zrelosti, medtem ko angleški študiji ugotavljata boljše zdravje in psihomotorični razvoj petletnikov starejših mater. Danska raziskava pa ugotavlja več čustvenih, socialnih in vedenjskih težav pri otrocih starejših mater med 9. in 11. letom, medtem ko jih pri 15. letih niso več potrdili.

Izsledki študij, ki so primerjale mlajše in starejše matere glede psiholoških spremenljivk med nosečnostjo in v času starševstva, v bistvu kažejo pozitivne rezultate pri starejših. Starejše matere zagotavljajo več topline in čustvene povezanosti ter strukturiranega okolja petmesečnim dojenčkom ter bogatejše kognitivne izkušnje enoletnim otrokom kot mlajše matere, tudi po kontroli vpliva socialno-ekonomskih dejavnikov. Ali se ta relativna prednost nadaljuje v poznejšem otroštvu, bo treba še raziskati, prav tako pomembno bi bilo spremljati te družine, ko otrok odrasča, da bi razumeli otrokove misli in občutke glede starejših staršev.

Boljše starševske prakse v družinah starejših mater so pripisali pridobljenim življenjskim izkušnjam, finančnim in socialnim virom ter bolj raznolikemu repertoarju obvladovanja, ki spodbuja bolj odzivno družinsko okolje. Učinki

starosti matere so lahko tudi posledica zgodovine neplodnosti, že obstoječih izobrazbenih in osebnostnih razlik. Drugi ugotavljajo, da so matere po IVF v prvih mesecih v roko vanju z dojenčkom manj samozavestne. Nekateri raziskovalci menijo, da so odsotnost navezanosti med nosečnostjo, a večja toplina in vpletenost v otroštvo, opažena pri starejših starših, bolj posledica sekundarnih učinkov t. i. "težko dosegljive nosečnosti" kot pa večje zrelosti starejših mater.

V študijah, ki primerjajo mlajše in starejše matere v dvostarševskih družinah, je premalo pozornosti namenjene prispevku drugega starša kljub obsežnim raziskavam, ki kažejo pomen prispevka očetov (ali sostaršev) h kakovosti družinskega življenja. Starejše matere so verjetno v partnerstvu s starejšimi očetmi in dokazano je, da so starejši očetje bolj vključeni v starševstvo in imajo bolj pozitiven očetovski vpliv kot očetje v normativni skupini. Ugotovljeno je bilo tudi, da starejše matere delijo več starševskih nalog in se bistveno bolj zanašajo na svojega partnerja v zgodnjem otroštvu svojih otrok kot mlajše (normativne) matere. Nekatere koristi, ugotovljene v družinah starejših mater, bi lahko pripisali njihovemu partnerju in odnosnim značilnostim, ne pa koristim, ki izhajajo iz višje starosti. Rezultati pri plodni in neplodni populaciji jasno kažejo, da je treba učinke starosti matere upoštevati glede na spremenljivke partnerja in razmerja. Ti učinki se lahko razlikujejo med populacijami. Študija družin, ki so uporabljale OBMP, je pokazala, da je bila kakovost partnerske zveze med nosečnostjo slabša v družinah s starejšimi materami (nad 38 let) kot v družinah z relativno mlajšimi materami. Kljub številnim dejavnikom, ki se jim pripisuje krivda za zapoznelo starševstvo, pa vlada splošno prepričanje, da taka zamuda ni naključna, pač pa povezana z osebnostnimi dejavniki, ki lahko vplivajo na družinsko okolje in počutje staršev.

Študije kažejo, da so starejše matere bolj avtonomne in manj usmerjene v starševstvo kot mlajše (normativne) matere. Starejše imajo višjo univerzitetno izobrazbo, visoko statusno zaposlitev, so zadovoljne s svojim delom in ga dojemajo kot pomembno, osebnostno so bolj odporne, vzdržljive, avtonomne in manj odvisne od drugih. Nasprotno pa imajo mlajše bolj tradicionalen odnos do vloge žensk v družbi, bolj se identificirajo z materinstvom in manj zavračajo negativne vidike skrbi za otroka. Zaradi teh osebnostnih dejavnikov lahko mlajše in starejše matere zagotovijo različna okolja za svoje otroke (npr. toplina, sovražnost) in razlike v dobrem počutju mater (npr. anksioznost, depresija). Rezultate otrok je zato treba preučiti v povezavi s širšim kontekstom, ki vključuje družinsko okolje in psihično stabilnost staršev.

Raziskave kažejo, da so starejši starši deležni večjega starševskega stresa in slabše kakovosti partnerskih odnosov kot mlajši starši. Sklepamo lahko, da je kontekst starševstva drugačen v družinah starejših mater (manj izražena toplina med zakoncema, več depresivnih simptomov pri materah in očetih), vendar je ta razlika bolj verjetno posledica starosti in od časa odvisnih bioloških in odnosnih sprememb kot pa starševstva pri starejši starosti. Starejši starši imajo manj pomoči svojih ostarelih staršev, tudi njihovi sorojenci imajo že starejše otroke, zato je dinamika v teh družinah običajno drugačna in družine s starejšimi starši so običajno bolj socialno izolirane.

Ena glavnih psiholoških skrbi poznega starševstva je strah pred staranjem in zdravstvenimi težavami. Matere nad 40. letom večkrat poročajo o pomanjkanju energije za ukvarjanje z otrokom v primerjavi z materami pri 35 letih. Matere nad 45. letom opisujejo slabši odnos z otrokom, večjo kritičnost in hiperprotektivnost pa pripisujejo svoji starosti. Starše lahko skrbi njihova sposobnost, da ostanejo aktivni in skrbijo za svojega otroka, ko ta odrasča. To zaskrbljenost lahko še poveča zavedanje, da morda ne bodo priča vsem pomembnim mejnikom v otrokovem življenju.

Zaključek

Starševstvo v poznih letih je večplasten proces, psihološki pogled na neplodnost, nosečnost in starševstvo v tem kontekstu pa je enako kompleksen. Kljub edinstvenim izzivom in skrbem ni enoznačnega odgovora na vprašanje, ali je pozno starševstvo priporočljivo.

Pari, ki želijo postati starši, bi morali izobraževalne, ekonomske in zaposlitvene cilje presojati v kontekstu povečanih fizičnih tveganj za mater in otroka v primeru odloženega starševstva v pozna leta. Ne glede na starost ostaja starševstvo transformativna in globoko nagrajujoča izkušnja za tiste, ki se odločajo za to na osnovi samozavedanja, prilagodljivosti in predanosti zagotavljanju ljubečega in podpornega okolja za otroka.

Čustvena podpora družine, prijateljev in podpora zdravstvenih delavcev, ki upoštevajo žensko v njenem celostnem kontekstu fizičnega, psihičnega in socialnega blagostanja, so pomembni blažilci stresa, povezanega z neplodnostjo, nosečnostjo in starševstvom v poznih reproduktivnih letih.

Ker se družbene norme še naprej spreminjajo, bi moralo sprejemanje ideje o tem, da bi lahko postali starši v katerikoli starosti, spremljati razumevanje

vseh vpletenih psiholoških razsežnosti, kar bi posameznikom in parom omogočalo sprejemanje ozaveščenih in opolnomočenih odločitev.

Literatura

1. Boivin, J., Rice, F., Hay, D., Harold, G., Lewis, A., van den Bree, M. M., & Thapar, A. (2009). Associations between maternal older age, family environment and parent and child wellbeing in families using assisted reproductive techniques to conceive. *Social science & medicine* (1982), 68(11), 1948–1955. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2009.02.036>
2. Greil, A.U., Schmidt, L., Peterson, B. D. (2016). Understanding and Treating the Psychosocial Consequences of Infertility. V: Wenzel, A. (ur.), *The Oxford handbook of perinatal psychology* (str. 524-547) . Oxford; New York: Oxford University Press.
3. Jadva, V., Lysons, J., Imrie, S., & Golombok, S. (2022). An exploration of parental age in relation to parents' psychological health, child adjustment and experiences of being an older parent in families formed through egg donation. *Reproductive biomedicine online*, 45(2), 401–409. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2022.03.029>

Značilnosti otrok, rojenih staršem v poznem reprodukativnem obdobju

Tanja Pristovnik, Žiga Kovačič

Izvleček

Odlaganje starševstva v pozno reprodukativno obdobje je zelo očitno, primerno obširna pa je tudi literatura na temo izidov v porodništvu in pediatriji, ki se povezuje z odloženim starševstvom. Bistveno manj raziskav je bilo narejenih na temo psiholoških izidov otrok, rojenih staršem v poznem reprodukativnem obdobju. Obstoječa literatura nakazuje, da je predvsem višja starost mater ob rojstvu otroka napovednik nekaterih pozitivnih psiholoških izidov pri otroku. Študije kažejo, da imajo starejši starši otroke z višjim IQ-jem, boljšimi učnimi dosežki, manj vedenjskimi težavami in manj težavami na področju pozornosti. Na področju težav s ponotranjanjem (depresivnost, anksioznost) so izsledki raziskav neskladni. Imajo pa s splošnim tveganjem za psihiatrične motnje otroci starejših (pa tudi mlajših) staršev večje tveganje za razvoj duševnih motenj.

Ključne besede: starševska starost, psihološke značilnosti otrok, psihosocialna prilagojenost, inteligentnost, kakovost odnosa med staršem in otrokom, duševne motnje

Uvod

Ugotovitve med raziskavami na temo psiholoških izidov otrok, rojenih staršem v poznem reprodukativnem obdobju, so v primeru nekaterih podpodročij precej neskladne. Neskladja se pojavljajo delno zaradi (a) različne opredelitve poznega reprodukativnega obdobja, (b) obravnavanja starševske starosti bodisi kot kategorialne bodisi kot zvezne spremenljivke in (c) vpliva mediatorskih spremenljivk, ki jih nekatere študije kontrolirajo, nekatere pa ne (Lysons in Jadva, 2023).

Da bi značilnosti otrok, rojenih staršem v poznem reprodukativnem obdobju, predstavili čim bolj splošno, smo poskušali ugotovitve nekaterih dosedanjih raziskav na to temo združiti v smiselno celoto. V nadaljevanju predstavljamo izsledke raziskav na temo odnosov med starostjo staršev ob rojstvu otroka in otrokovim kognitivnim, vedenjskim in čustvenim funkcioniranjem, kakovost odnosa med staršem in otrokom ter duševnimi motnjami.

Področje kognicije

Pojem kognicija se nanaša na duševne procese zaznavanja, mišljenja in sklepanja, ki se do neke mere kažejo kot inteligentnost. Čeprav vemo, da poznamo več vrst inteligentnosti, številne raziskave na področju inteligentnosti otrok, rojenih staršem v poznem reprodukativnem obdobju, ne diferencirajo med različnimi dejavniki inteligentnosti, ampak govorijo o splošnem kognitivnem funkcioniranju. Nekateri avtorji (Fergusson in Lynskey, 1993; Duncan in sod., 2018 in Veldkamp in sod., 2021; v Lysons in Jadva, 2023) ugotavljajo, da naj bi se višja starost mater ob rojstvu otrok povezovala z višjo inteligentnostjo otrok. Ob tem se je izkazalo, da sta pomembni mediatorski spremenljivki v tem odnosu socialno-ekonomski status in izobrazba. Ob tem lahko pomislimo, da so otroci mater, ki so starejše ob njihovem rojstvu, morda inteligentnejši zato, ker imajo te matere boljšo izobrazbo in socialno-ekonomski status in jim zagotavljajo bolj intelektualno stimulatивно okolje.

V primerjavi z navedenimi izsledki nekateri iz drugih študij kažejo (Goisis in sod., 2017 in Falster in sod., 2018; v Lysons in Jadva, 2023), da naj bi bil odnos med verbalnimi in neverbalnimi sposobnostmi otrok in starostjo mater ob njihovem rojstvu oblike obrnjene U-krivulje. Povezava naj bi se namreč prevesila v negativno med 35. in 39. letom starosti mater ob rojstvu otroka. Tudi v tem primeru so se kot pomembne mediatorske spremenljivke izkazale različne mere socialno-ekonomskega statusa.

Raziskav na področju povezave med očetovo starostjo ob rojstvu otroka in otrokovimi kognitivnimi sposobnostmi je še manj. Saha in sod. (2009; v Lysons in Jadva, 2023) ugotavljajo, da naj bi se očetova starost negativno povezovala z otrokovim nevrokognitivnim funkcioniranjem v zgodnjem otroštvu, natančneje z zaznavnimi in motoričnimi sposobnostmi ter inteligentnostjo. Negativno povezavo med starševsko starostjo očetov in bralnimi sposobnostmi otrok v starosti od pet do osem let ugotavljajo Xia in sod. (2021; v Lysons in Jadva, 2023), povezava pa naj bi bila negativna tudi ob

kontroli spremenljivk socialno-ekonomski status družine in izobrazba očetov.

Vsekakor bi bilo treba področje kognitivnih sposobnosti otrok, rojenih očetom v poznem reprodukativnem obdobju, bolje raziskati, če želimo imeti točnejšo sliko o odnosih med omenjenimi konstrukti.

Vedenjske značilnosti

Večina dosedanjih študij o vedenjskih značilnostih otrok, rojenih staršem v poznem reprodukativnem obdobju, je bilo osredotočenih predvsem na področje otrokovih vedenjskih težav. Podobno kot raziskave o inteligentnosti otrok se tudi izsledki teh študij v glavnem nanašajo na vedenjske težave otrok na splošno in ne diferencirajo med njimi. Zondervan-Zwijnenburg, M. A in sod. (2020) so v veliki kohortni študiji ($N = 32,892$) ugotovili ugodno povezavo med višjo starostjo staršev in težavami s pozunanjanjem (t. i. vedenjske težave). Študija je pokazala, da ni negativnih učinkov poznega starševstva na otrokove psihološke značilnosti. Obstoječe raziskave precej skladno nakazujejo, da naj bi bila višja starost mater ob rojstvu otroka zaščitni dejavnik pred razvojem otrokovih vedenjskih težav. Številni avtorji (Fergusson in Lynskey, 1993; Trillingsgaard in Sommer, 2018; v Lysons in Jadva, 2023; Zondervan-Zwijnenburgetal in sod., 2020;) ugotavljajo, da se višja starost mater ob rojstvu otrok povezuje z manjšim tveganjem za vedenjske težave otrok tudi ob kontroli mnogo socialno-demografskih in fizioloških dejavnikov. V nasprotju z navedenimi raziskavami pa Boivin in sod. (2009, v Lysons in Jadva, 2023) ne ugotavljajo razlik v pogostosti vedenjskih težav med skupinami otrok, spočetih z umetno oploditvijo, rojenih materam v zgodnjem, srednjem in poznem reprodukativnem obdobju. O vedenjskih značilnostih otrok, rojenih očetom v poznem reprodukativnem obdobju, obstaja malo raziskav. Nekateri avtorji ugotavljajo, da je povezava med očetovo starševsko starostjo in pogostostjo vedenjskih težav otrok pozitivna (Saha in sod., 2009; Weiser in sod., 2008; v Lysons in Jadva, 2023), medtem ko drugi ne odkrivajo pomembnih povezav med starostjo očetov ob rojstvu otroka in pogostostjo otrokovih vedenjskih težav (Tearne in sod., 2015; Boivin in sod., 2009; v Lysons in Jadva, 2023).

Področje čustvovanja

Tudi obstoječe raziskave na področju čustvenih značilnosti otrok in starševske starosti se nanašajo predvsem na pogostost otrokovih težav s ponotranja-

njem, predvsem z depresivnostjo in anksioznostjo. Tudi na tem področju veliko avtorjev ugotavlja, da naj bi bila višja starost mater ob rojstvu otroka zaščitni dejavnik pred razvojem depresivnosti in anksioznosti (Tearne in sod., 2015; Trillingsgaard in Sommer, 2018; Sutcliffe in sod., 2012; v Lysons in Jadva, 2023). V nasprotju z navedenimi ugotovitvami pa Saha in sod., (2009; v Lysons in Jadva, 2023) ugotavljajo, da se višja starost mater ob rojstvu otroka povezuje z višjo stopnjo otrokove anksioznosti. Kot možno razlago tega avtorji navajajo, da naj bi se višja starševska starost povezovala z bolj zaščitniškim vzgojnim slogom, pretirano zaščitniška vzgoja pa z višjo stopnjo anksioznosti pri otroku. Po drugi strani pa izsledki nekaterih študij nakazujejo, da se starševska starost mater ne povezuje s težavami s ponotranjanjem pri otroku (Boivin in sod., 2009; Zondervan-Zwijnenburg in sod., 2020; v Lysons in Jadva, 2023). Na podlagi obstoječe literature je torej težko sklepati, kako se višja starost mater ob rojstvu otroka povezuje s pogostostjo otrokovih težav s ponotranjanjem, saj so izsledki raziskav neskladni. Obstojеče študije o očetovi starosti ob otrokovem rojstvu in otrokovih težavah s ponotranjanjem ne kažejo, da bi med njima obstajala pomembna povezava (Boivin in sod., 2009; Saha in sod., 2009; Tearne in sod., 2015; Zondervan-Zwijnenburg in sod., 2020; v Lysons in Jadva, 2023).

Odnos med staršem in otrokom

Zelo redke so raziskave, ki se specifično osredotočajo na kakovost odnosa med staršem in otrokom v povezavi s starševsko starostjo, tiste, ki se, pa se osredotočajo predvsem na odnos med materjo in otrokom. Boivin in sod. (2009; v Lysons in Jadva, 2023) so ugotovili, da se višja starost matere pomembno povezuje s pozitivnejšo interakcijo med materjo in otrokom. Nasprotno pa razlike med materami iz različnih starostnih skupin (mlajše, srednje, starejše) niso bile statistično pomembne. Trillingsgaard in Sommer (2018; v Lysons in Jadva, 2023) sta ugotavljala, da se višja starost mater povezuje z manj pogosto uporabo verbalnih in fizičnih sankcij pri otrocih, ko so bili le-ti stari sedem in enajst let. Schlomer and Belsky (2012; v Lysons in Jadva, 2023) sta ugotovila, da se višja starost mater povezuje z višjo stopnjo materinske senzitivnosti, ko so bili otroci stari deset let, kar posledično predpostavlja nižjo stopnjo z mladostnikove strani zaznane konfliktnosti med materjo in njim, ko je bil le-ta v obdobju mladostništva. Izsledki raziskav torej kažejo v smeri potencialno protektivnega učinka višje starosti mater na kakovost odnosa med materjo in otrokom.

Duševne motnje

Rezultati kohortne študije, v katero je bilo vključenih 218.441 posameznikov, ki so imeli prvič diagnosticirano katerokoli duševno motnjo, kažejo, da imajo glede na splošno tveganje za psihiatrične motnje otroci mlajših in starejših staršev večje tveganje v primerjavi z otroki, katerih starši so stari od 25 do 29 let. Otroci starejših očetov imajo večje tveganje za shizofrenijo in njej podobne motnje, motnjo v duševnem razvoju (t. i. duševno manjzmožnost oz. manjrazvitost) in motnje avtističnega spektra. V nasprotju s tem pa je pri otrocih mlajših mater (in v manjši meri mlajših očetov) večje tveganje za motnje odvisnosti, hiperkinetično motnjo in podobno kot pri otrocih starejših očetov, motnjo v duševnem razvoju (McGrath in sod., 2014).

Zaključek

Obstoječa literatura nakazuje, da je predvsem višja starost mater ob rojstvu otroka napovednik nekaterih pozitivnih psiholoških izidov pri otroku, pomembno vlogo v tem odnosu pa igrajo socialno-demografski dejavniki. Kar zadeva področje starševske starosti očetov in psiholoških značilnosti otrok je število raziskav premajhno, da bi lahko govorili o trdnih sklepih, skromno število dosedanjih študij pa nakazuje, da bi bila lahko morda višja starost očetov ob rojstvu otroka povezana z otrokovim slabšim kognitivnim funkcioniranjem. Zagotovo bi bilo v prihodnje treba bolje raziskati, kako se očetova starost ob rojstvu otroka povezuje z otrokovimi psihološkimi lastnostmi.

Smiselno je še omeniti, da potencialno pomembno vlogo igra tudi generacijski dejavnik, saj so bili vzroki za starševstvo v poznem reproduktivnem obdobju včasih drugačni, kot so danes (Goisis in sod. 2017). Starševstvo v poznem reproduktivnem obdobju se je v starejših generacijah namreč povezovalo z večjim številom otrok v družini, medtem ko se danes povezuje predvsem z višjim socialno-ekonomskim statusom, zato je v mlajših generacijah tudi povezava med višjo starševsko starostjo in psihosocialno prilagojenostjo otrok bolj pozitivna kot pri starejših generacijah.

Zagotovo je treba poudariti, da na podlagi navedenih raziskav ne moremo govoriti o vzročnem vplivu, ki ga ima odloženo starševstvo v pozno reproduktivno obdobje na psihološke značilnosti otrok, saj so raziskave korelacijske. Poleg tega obstaja veliko število potencialnih mediatorskih spremenljivk, zaradi katerih je težko raziskovati neposredno povezavo med starševsko starostjo in otrokovimi psihološkimi značilnostmi, kaj šele sklepati o genetskih

procesih v ozadju razlik med otroki, rojenimi staršem v različnih reprodukcijskih obdobjih. Hkrati so avtorji na tem področju doslej raziskovali predvsem psihološke značilnosti v otroštvu, treba pa bi bilo ugotoviti tudi, kakšne so značilnosti otrok, rojenih staršem v poznem reproduktivnem obdobju, pozneje v njihovem življenju.

Literatura

1. Goisis, A., Schneider, D. C. in Myrskylä, M. (2017). The reversing association between advanced maternal age and child cognitive ability: evidence from three UK birth cohorts. *International Journal of Epidemiology*, 46(3), 850-859.
2. McGrath, J.J., Petersen, L., Agerbo, E., Mors, O., Bo Mortensen, P. in Bøcker Pedersen, C. (2014). A comprehensive assessment of parental age and psychiatric disorders. *JAMA Psychiatry*, 71(3), 301-309.
3. Lysons, J. in Jadva, V. (2023). The psychosocial outcomes of older parenthood in early to mid-childhood: a mini-review. *Human Reproduction*, 38(6), 1028–1035.
4. Zondervan-Zwijnenburg, M. A., Veldkamp, S. A., Neumann, A., Barzeva, S. A., Nelemans, S. A., van Beijsterveldt, C. E., ... in Boomsma, D. I. (2020). Parental age and offspring childhood mental health: A multi-cohort, population-based investigation. *Child Development*, 91(3), 964-982.

Kdaj končati? Strokovna stališča o zaključku zdravljenja v poznem reprodukativnem obdobju

Nina Jančar

Izvleček

Ocenjujejo, da se z neplodnostjo spopada že vsak sedmi ali celo vsak šesti par. V poznem reprodukativnem obdobju je teh parov še več. Vemo, da starost ženske pomembno vpliva na uspešnost postopkov oploditve z biomedicinsko pomočjo (OBMP). Rezerva jajčnikov je v tem obdobju močno zmanjšana. Preostale jajčne celice so slabe kakovosti in niso več sposobne popravnih mehanizmov, ki so potrebni med oploditvijo. Zaradi tega se, tudi če pride do zanositve, le-ta pogosto konča s spontanim splavom zaradi kromosomskih napak pri plodu. V prispevku želimo opredeliti, kdaj postopki OBMP niso več smiselni in jih je treba opustiti.

Ključne besede: neplodnost, pozno reprodukativno obdobje, zunajtelesna oploditev

Uvod

Na začetku leta 2021 je bila v Sloveniji izbrisana zgornja starostna meja za ženske (43 let) pri izvajanju postopkov oploditve z biomedicinsko pomočjo (OBMP) na stroške Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS).

Povod za spremembe je bil primer ženske, starejše od 43 let, ki je na ustavnem sodišču izpodbijala sodbo vrhovnega sodišča v njenem primeru. Vrhovno sodišče in ZZZS sta njeno zahtevo za povračilo stroškov OBMP na Češkem zavrnila. Vrhovno sodišče se je sklicevalo na dejstvo, da mora zavarovalec za uveljavitev povrnitve stroškov zdravljenja v drugi državi najprej izpolnjevati pogoje za uveljavitev zdravstvene storitve po predpisih Slovenije. Ker pritožnica ni izpolnjevala starostnega pogoja, ki ga za uveljavitev pravice do OBMP določa drugi odstavek 37. člena pravil obveznega zdravstvenega

zavarovanja, ni upravičena do povračila stroškov zdravstvenih storitev, opravljenih v tujini.

Ustavno sodišče je nato samoiniciativno začelo razpravo o oceni ustavnosti pravil ZZZS, ki določajo, da ima ženska pravico do oploditve z biomedicinsko pomočjo do dopolnjenega 43. leta starosti. Zakon o zdravljenju neplodnosti in postopkih oploditve z biomedicinsko pomočjo določa le, da mora biti ženska v starostni dobi, ki je primerna za rojevanje. Ustavno sodišče je ugotovilo, da so pravila zdravstvenega zavarovanja z navedeno določbo parom, pri katerih je ženska dopolnila 43 let, brez zakonskega pooblastila omejila dostop do te pravice. Ocenili so, da so tako prekršila okvir ustavno dopuščenega podzakonskega urejanja človekove pravice do zdravstvenega varstva in zato so drugi odstavek 37. člena pravil razveljavili.

Od takrat smo bili centri za OBMP v Sloveniji dolžni opravljati postopke tudi pri ženskah, starejših od 43 let. V dobrih dveh letih in pol smo tako samo v UKC Ljubljana opravili več kot 160 postopkov. V okoli 30 odstotkih postopkov niti ni prišlo do razvoja zarodka, ki bi bil primeren za prenos v maternico. Zapravili smo veliko sredstev, ki se za postopke OBMP črpajo iz malhe obveznega zdravstvenega zavarovanja in bi se lahko koristno uporabili za zdravljenje drugih bolezni in stanj. Dosegli smo minimalno stopnjo zanositve (< 1 %) na prenos zarodka. Vse ženske, ki so zanosile, so imele tudi spontani splav ali zadržani splav v nosečnosti do 12 tednov. V enakem obdobju so v centru za OBMP Maribor opravili podobno število postopkov. Stopnja zanositve in živorojenih otrok je bila tudi v tem centru zanemarljivo majhna. Podatke obeh centrov smo združili in ugotovili, da je bila stopnja zanositve na prenos zarodka pri 43 letih 4,7 odstotka, pri 44 letih 2,3 odstotka, pri 45 letih 0 odstotkov in pri 46 letih ali več prav tako 0 odstotkov. Na podlagi opravljenih postopkov OBMP smo ponovno pokazali, da so postopki OBMP pri ženskah po 43. letu starosti zelo slabo uspešni, po starosti 45 let pa niso smiselni.

Starostna meja 43 let je bila določena na podlagi domačih in tujih raziskav, s katerimi so nazorno prikazali, da so možnosti za zanositev z lastno jajčno celico po 43. letu starosti tako majhne, da postopki niso več smiselni. Tudi če pride do zanositve, se le-ta v večini primerov konča s spontanim splavom zaradi kromosomskih nepravilnosti ploda. Nosečnost pri starejših ženskah tudi ni ravno v korist otroka in njegovega odraščanja.

Vpliv starosti ženske na uspešnost postopkov OBMP

Pri ženskah je naraven upad plodnosti z leti povezan s progresivnim zmanjševanjem števila jajčnih celic v jajčnikih in s slabšanjem njihove kakovosti, ki je prav tako posledica starosti. Največ jajčnih celic je prisotnih okoli 20. embrionalnega tedna, ko jih je v drobnih jajčnikih ženskega zarodka okoli sedem milijonov. Ko se deklara rodi, ima v jajčnikih le še dva milijona jajčnih celic, ki čakajo v fazi diplotena profaze I prve mejotične delitve. Ob nastopu pubertete je jajčnih celic še 500.000, pri starosti 37 let pa okoli 25.000. Pri starosti 51 let ima ženska v jajčnikih še okoli 1000 jajčnih celic, ki pa imajo večinoma že okvarjeno DNK, kar vodi v kromosomske in mejotiske napake. Posledica teh napak na ravni jajčnih celic so pri starejših ženskah pogostejši aneuploidni zarodki, kar pomeni, da se ustavijo v razvoju in se nosečnost konča s spontanim splavom ali pa ima plod hudo kromosomsko napako s telesno in duševno prizadetostjo. Delež aneuploidnih zarodkov začne konstantno naraščati že pri starosti 31 let in doseže kar 85 odstotkov pri ženskah, starih 43 let. Na podlagi vseh dosedanjih raziskav je verjetnost, da bomo pridobili evploidno blastocisto ali dosegli rojstvo otroka pri ženski, stari 45 let ali več, praktično enaka nič.

Pri ženski, ki je stara več kot 40 let, moramo nemudoma začeti obravnavo zanositve, saj je starost najpomembnejši dejavnik, ki determinira uspeh zdravljenja. V diagnostiki potrebujemo izvid laboratorijskega pregleda semena partnerja in osnovne preiskave, s katerimi ocenimo stanje rodil in rezervo jajčnikov. Z vaginalno ultrazvočno preiskavo pregledamo maternico in jajčnike in preštejemo antralne folikle. Hormonske preiskave lahko skrčimo na odvzem krvi za FSH in LH v zgodnji folikularni fazi ciklusa ter AMH. S temi preprostimi preiskavami hitro najdemo žensko, ki bo imela najverjetneje slab odziv jajčnikov na stimulacijo.

Merila za prenehanje zdravljenja s postopki OBMP v poznem reproduktivnem obdobju

Kadar je verjetnost, da bomo z zdravljenjem neplodnosti s postopki OBMP imeli manj kot en odstotek možnosti za živorojenega otroka, so ti poskusi nesmiselni ali jalovi. Kadar je možnost za rojstvo živega otroka izjemno majhna, ni pa izključena in je od enega do manj kot petih odstotkov na ciklus, pa pravimo, da imajo ti postopki zelo slabo prognozo.

Na sestanku upravnega odbora Slovenskega združenja za reproduktivno medicino (SZD), ki smo ga imeli 10. 11. 2022, smo na podlagi vnovične

analize postopkov pri ženskah v poznem reprodukativnem obdobju sprejeli merila, ki naj nam bodo v pomoč pri svetovanju in obravnavi takšnih parov.

Merila, po katerih zdravljenje s postopki OBMP z uporabo lastnih jajčnih celic takoj prenehamo (dovolj je le eno):

- starost ženske več kot 45 let,
- odpoved jajčnikov: dvakrat FSH več kot 25 IE z več kot enim mesecem razmika, oligo- ali amenoreja, ki traja najmanj štiri mesece,
- nepopravljiva okvara maternice, ki onemogoča ugnezditev in razvoj zarodka,
- dve stimulaciji jajčnikov brez odziva ob konvencionalnem protokolu in pravilni izvedbi,
- dva postopka OBMP brez zarodkov, primernih za prenos, ob strokovno ustrezni izvedbi postopka.

Druga merila so relativna in upoštevajo kombinacijo več dejavnikov, kot so starost ženske, rezerva jajčnikov, izid zdravljenja v predhodnih postopkih OBMP, ohranjenost funkcije maternice, spremljajoče bolezni in drugi.

Zaključek

Od začetka leta 2021 se v Sloveniji srečujemo s čedalje več pari, ki si želijo zdravljenja neplodnosti in pri katerih je partnerka starejša od 43 let. To se je zgodilo zaradi izbrisa zgornje starostne omejitve o upravičenosti do postopkov OBMP iz pravilnika ZZZS, ki ureja te postopke. Z obravnavo teh parov imamo ginekologi zdaj zelo težko delo, saj pari v poznem reprodukativnem obdobju zahtevajo svoje pravice. Pričakovanja parov v poznem reprodukativnem obdobju se ne skladajo z dejstvi o uspešnosti postopkov OBMP v tem obdobju. Tudi če jim jasno povemo, da so možnosti za doseg rojstva manj kot en odstotek, težko sprejmejo, da so postopki nesmiselni. Paru se enoodstotna možnost za uspeh morda zdi dovolj velika, da bi bilo vredno poskusiti. Večkrat slišimo tudi očitke, da je statistika eno, ne vemo pa, kako bo v njihovem konkretnem primeru. Zato nujno potrebujemo enotna merila, kdaj zdravljenje s postopki OBMP z uporabo lastnih jajčnih celic ni več smiselno. Na letošnjem Spominskem sestanku akad. prof. Lidiije Andolšek Jeras bomo predlagana merila vnovič predebatirali in izdali usklajena priporočila.

Literatura

1. Cakmak H. When is the right time to stop autologous in vitro fertilization treatment in poor responders? *Fertil Steril.* 2022; 117: 682-7.
2. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility treatment when the prognosis is very poor or futile: an Ethics Committee opinion. *Fertil Steril.* 2019; 111: 659-63
3. Franasiak JM, Forman EJ, Hong KH, Werner MD, Upham KM, Treff NR, et al. The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15,169 consecutive trophoctoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. *Fertil Steril* 2014; 101: 656–63.
4. García D, Brazal S, Rodríguez A, Prat A, Vassena R. Knowledge of age-related fertility decline in women: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; 230: 109–18.
5. Reljić M, Lovrec VG. Predictive factors for live birth in autologous in vitro fertilization cycles in women aged 40 years and older. *Zdr Varst.* 2019;58(4):173-178.
6. Seifer DB, Wang SF, Frankfurter D. Cumulative live birth rates with autologous oocytes plateau with fewer number of cycles for each year of age > 42. *Reprod Biol and Endocrinol* 2023; 21: 94-102.

Sponzorji srečanja



GEDEON RICHTER



Zgodovina spominskih sestankov akademikinje prof. dr. Lidijske Andolšek-Jeras

- I. Umetna prekinitev nosečnosti v Sloveniji, 2004
- II. Reprodukativno zdravje mladih 2005
- III. Spolno prenosljive okužbe 2006
- IV. Sodobne oblike zdravljenja neplodnosti, 2007
- V. Premagovanje moške neplodnosti, napredek in novi izzivi, 2009
- VI. Nepravilne krvavitve iz maternice v rodnem obdobju, 2010
- VII. Ohranjanje plodne sposobnosti pri onkoloških bolnicah in bolnikih, 2011
- VIII. Kontracepcija danes, 2012
- IX. Kirurško zdravljenje neplodnosti, 2013
- X. Spolno nasilje, 2014
- XI. Kronična medenična bolečina pri ženskah, 2015
- XII. Vpliv debelosti na žensko zdravje v reprodukativnem obdobju, 2017
- XIII. Motnje ovulacije in zdravljenje, 2019
- XIV. Covid-19 in reprodukativno zdravje, 2022
- XV. Pozno reprodukativno obdobje, 2023