

**MTA Doktora Pályázat
Doktori Értekezés**

**In vitro fertilizációs kezelések eredményességének
előrejelzése endokrin markerek
segítségével**

Dr. Urbancsek János

Budapest
2005

Tartalomjegyzék

Rövidítések	3
1 Bevezetés	5
2 Irodalmi áttekintés	7
2.1 Az inhibinek szerepe a reproduktív működésekben	12
2.1.1 Az inhibinek szerkezeti felépítése és élettani szerepe a menstruációs ciklus szabályozásában	12
2.1.2 Inhibinek a petefészek asszisztált reprodukciós kezelés céljából végzett gonadotropin-stimulációja alatt	19
2.1.3 Inhibinek a terhességben	20
2.1.4 Az inhibinszint-meghatározás klinikai alkalmazásának lehetőségei az asszisztált reprodukciós kezeléseken során	23
2.1.4.1 Inhibin B a petefészek stimulációra adott válaszában és az asszisztált reprodukciós kezeléseken kimenetelének előrejelzésében	23
2.1.4.2 Inhibin A a terhesség kimenetelének előrejelzésében	25
2.1.4.3 A sárgatestműködés ellenőrzése	25
2.2 CA-125 és asszisztált reprodukció	26
2.3 A hCG szerepe a terhességek kimenetelének előrejelzésében	32
3 Célkitűzések	37
4 Betegek és módszerek	39
4.1 Klinikai jellemzők	39
4.1.1 A betegek kivizsgálása	39
4.1.2 Az IVF kezelés menete	40
4.2 A vizsgálatok keretében végzett hormonmeghatározások	41
4.2.1 A szérumban FSH- és ösztrogén-szintjének meghatározása	42
4.2.2 A szérumban össz-inhibin-szintjének meghatározása	42
4.2.3 A szérumban inhibin A szintjének meghatározása	43
4.2.4 A szérumban inhibin B szintjének meghatározása	44
4.2.5 A szérumban CA-125-szintjének meghatározása	44
4.2.6 A szérumban leptinszintjének meghatározása	45
4.2.7 A szérumban teljes β -hCG-szintjének meghatározása	45
4.3 A ciklusok felosztása a terhesség kimenetele alapján	46
4.4 Statisztikai elemzések	46
4.5 Az egyes elemzésekbe bevonatott betegek	50
4.5.1 Vizsgálatok az IVF kezelés céljából végzett petefészek-stimuláció során vett szérummintákból	50
4.5.1.1 A szérumban össz-inhibin-szintjének vizsgálata az IVF kezelés kimenetelének előrejelzése szempontjából	50
4.5.1.2 A szérumban inhibin B szintjének vizsgálata az IVF kezelés kimenetelének előrejelzése szempontjából	51
4.5.1.3 A szérumban stimuláció alatti CA-125-szintje és az IVF kezelés kimenetele közötti összefüggés vizsgálata	51
4.5.1.4 A szérumban stimuláció alatti CA-125-, illetve inhibin B szintje és a petefészek stimulációra adott válasza közötti összefüggés vizsgálata	52
4.5.1.5 A nőbetegek alkata, a szérumban leptinszintje és a stimulációra adott petefészekválasz összefüggésének vizsgálata	52

4.5.2	Vizsgálatok koraterhességi szérummintákból	53
4.5.2.1	A koraterhességi teljes β -hCG-mérések jelentősége az IVF nyomán fogant terhességek kimenetelének előrejelzésében	53
4.5.2.2	A koraterhességi inhibin A és teljes β -hCG-meghatározások jelentősége az IVF nyomán fogant terhességek kimenetelének előrejelzésében.....	53
4.5.2.3	A szérum koraterhességi CA-125-szintje mérésének jelentősége az IVF nyomán fogant terhességek kimenetelének előrejelzésében	54
5	Eredmények és megbeszélés	55
5.1	Vizsgálatok az IVF kezelés céljából végzett petefészek-stimuláció során vett szérummintákból.....	56
5.1.1	A szérum össz-inhibin-szintjének vizsgálata az IVF kezelés kimenetelének előrejelzése szempontjából.....	56
5.1.2	A szérum inhibin B szintjének vizsgálata az IVF kezelés kimenetelének előrejelzése szempontjából.....	58
5.1.3	A szérum stimuláció alatti CA-125-szintje és az IVF kezelés kimenetele közötti összefüggés vizsgálata	65
5.1.4	A szérum stimuláció alatti CA-125-, illetve inhibin B szintje és a petefészek stimulációra adott válasza közötti összefüggés vizsgálata ...	68
5.1.5	A nőbetegek alkata, a szérum leptinszintje és a stimulációra adott petefészekválasz összefüggésének vizsgálata	71
5.2	Vizsgálatok koraterhességi szérummintákból	73
5.2.1	A koraterhességi teljes β -hCG-mérések jelentősége az IVF nyomán fogant terhességek kimenetelének előrejelzésében	73
5.2.2	A koraterhességi inhibin A és teljes β -hCG-meghatározások jelentősége az IVF nyomán fogant terhességek kimenetelének előrejelzésében.....	75
5.2.3	A szérum koraterhességi CA-125-szintje mérésének jelentősége az IVF nyomán fogant terhességek kimenetelének előrejelzésében	81
6	Új megállapítások, a hasznosítás lehetőségei	87
7	Köszönetnyilvánítás	90
8	Irodalomjegyzék	92
9	A doktori értekezés alapjául szolgáló saját közlemények	107
10	A doktori értekezés témájával kapcsolatos publikációk	108
11	Függelék: A doktori értekezés alapjául szolgáló saját közlemények <i>in extenso</i> bemutatása*	115

*A doktori értekezésben a Függelékben *in extenso* bemutatott közleményekben szereplő táblázatokra és ábrákra a közlemény római számának, illetve a benne lévő táblázatok és ábrák számának megadásával hivatkozom.

Rövidítések

ARO	Asszisztált Reprodukciós Osztály
AUC	area under the curve (görbe alatti terület)
BMI	body mass index (testtömegindex)
CCCT	clomiphene-citrate challenge test (klomifénterheléses teszt)
CRP	C-reaktív protein
CSF-1	colony stimulating factor-1 (1-es típusú kolóniastimuláló faktor)
CV	coefficient of variation (variációs koefficiens)
DHEAS	dehidroepiandroszteron-szulfát
DT	doubling time (kettőződési idő)
E ₂	ösztadiol
EFORT	exogenous FSH ovarian reserve test (a petefészek rezervkapacitásának vizsgálata FSH beadásával)
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
FSH	folliculus-stimuláló hormon
GnRH	gonadotropin-releasing hormone (gonadotropin-felszabadulást serkentő hormon)
hCG	humán choriogonadotropin
hMG	humán menopausalis gonadotropin
ICSI	intracitoplazmatikus spermiuminjekció
IGF	insulin-like growth factor (inzulinszerű növekedési faktor)
IGFBP-4	insulin-like growth factor-binding protein 4 (az inzulinszerű növekedési faktor 4-es típusú kötőfehérjéje)

im.	intra muscolum
IFMA	immunfluorometriás assay
IRMA	immunradiometriás assay
IVF	in vitro fertilizáció
LH	luteinizáló hormon
mEIA	mikrorészecskés enzim-immunoassay
MoM	multiple of median (a terhességi korra jellemző medián érték többszöröseként kifejezett mennyiség)
OPU	oocyte pickup (petesejtnyerés)
PAPP-A	pregnancy-associated plasma protein A (terhességi plazmaprotein A)
RIA	radioimmunoassay
ROC	receiver-operating characteristic (döntési karakterisztika)
SD1	stimulation day 1 (1. stimulációs nap)
SE	standard error (átlag szórása, becslés szórása, standard hiba)
SHBG	sex hormone-binding globulin (szexuálhormon-kötő globulin)
TGF	transforming growth factor (transzformáló növekedési faktor)
TRACE	time-resolved amplified cryptate emission (időfelosztásos, erősített kriptátemisszió)
TRH	thyrotropin-releasing hormone (tirotropin-felszabadulást serkentő hormon)
TSH	thyroid-stimulating hormone (pajzsmirigyserkentő hormon, tirotropin)

1 Bevezetés

Az asszisztált reprodukciós kezelések terén az elmúlt évtizedekben folyamatos fejlődésnek lehetünk tanúi mind a gyógyszeres kezelés és annak ellenőrzése, mind pedig az ivarsejtekkel és preembriókkal (előébrényekkel) végzett laboratóriumi eljárások terén. Ennek ellenére a megkezdett kezelésre vonatkoztatott terhességi arány – európai átlagban – ma sem haladja meg a 25%-ot [1], vagyis nagyjából megegyezik a spontán menstruációs ciklusonkénti 30% körüli teherbeesési aránnyal [2,3]. A természetes fogamzások mintegy 30%-a még a beágyazódás előtt elpusztul, további 30%-uk már az implantációt követően, de a terhesség klinikai jeleinek felismerése előtt vész el, míg vetélés átlagosan 10%-ban fordul elő [4], így az elveszülések aránya 30% körül mozog. Az asszisztált reprodukciós eljárások nyomán létrejött terhességek közül lényegesen több végződik vetéléssel vagy egyéb nem kívánt módon [5,6], így a kiviselt terhességek aránya megkezdett kezelésekre vonatkoztatva 20% körüli [1]. (A szakirodalomban elterjedt angol *adverse pregnancy outcome* gyűjtőfogalom a kedvezőtlen kimenetelű terhességek csoportjába sorolja a vetéléseken kívül a biokémiai és a méhen kívüli terhességeket, valamint – definíciótól függően – a koraszülést is.) Ugyancsak gyakoribb – mintegy 25%-os – a többes terhességek előfordulása [7,1]. Mindezek ismeretében érthető az igény mind a kezelésre jelentkező meddő párok, mind az őket ellátó orvosok részéről arra, hogy az asszisztált reprodukciós kezelés várható kimenetelét minél előbb és minél megbízhatóbban lehessen előrejelezni, és amennyiben szükséges, a kezelést ezen információ birtokában módosítani.

Kandidátusi (Ph.D.) értekezésemben kimutattam, hogy a szervezeten kívüli megtermékenyítés (in vitro fertilizáció, IVF) kezelés alatti szérumsztradiol- és -progeszteron-koncentrációnak nem, de a szérumsztradiol- és -progeszteron-szint-meghatározásnak

prognosztikai jelentősége van a kezelés kimenetele szempontjából. Az idő előtt jelentkező LH-csúcs, valamint az emelkedett szérum-LH-koncentráció az ovulációindukció körüli időben kedvezőtlen feltételt jelent a terhesség létrejötte szempontjából, és ezért ezeket az IVF kezeléseket meg kell szakítani, a petesejtnyerés végzésétől el kell tekinteni. Kimutattam továbbá, hogy a tiszta gonadotropin-stimuláció során észlelt, fent leírt kedvezőtlen LH-szint-változások a kombinált GnRH-agonista analóg és gonadotropin stimuláció alkalmazásával elkerülhetők [8]. Nemcsak az emelkedett szérum-LH-szint okozta problémának ilyen „egyszerű” megoldása, hanem az emberi reprodukció, illetve a szervezeten kívüli megtermékenyítés kezelés rendkívül komplex volta irányította a figyelmemet a későbbiekben olyan további endokrin faktorok vizsgálatára, melyek meghatározásával az IVF kezelés eredményessége esetleg korábbi időpontban, a stimuláció megkezdése előtt vagy akár későbbi, de még az előébrény-beültetés előtti időpontban prognosztizálható. Az IVF kezelés rendkívül bonyolult, költséges, a beteg számára erősen megterhelő volta tette számomra indokolttá, hogy a kezelés kimenetelének előrejelzésén túl az ily módon fogant terhességek kimenetelének esetlegesen prognosztikai értékű endokrin markereinek a vizsgálatával is foglalkozzam.

2 Irodalmi áttekintés

Napjainkban egyre növekszik a meddőségben szenvedő nők, illetve párok száma. Ennek egyik fő oka a gyermekvállalási szándék kitolódása a negyedik–ötödik életévtizedre. A harmincas–negyvenes éveikben járó nők meddőségének háttérében fontos szerepet játszik a petefészek csökkenő kapacitása [9, 10, 11, 12], amely in vitro fertilizációs (IVF) kezelések során nemcsak a fogamzás (megtermékenyítés) esélyét csökkenti, de a petefészek stimulációra adott válaszában gyengülésében – kevesebb, alacsonyabb endokrin aktivitású tüszők fejlődésében – is megnyilvánul, és így a kezelések megszakítását is gyakrabban vonja maga után [13, 14]. Becslések szerint a petefészek az IVF ciklusok 9–24%-ában reagál az átlagosnál gyengébben a stimulációra [15, 16]. A jelenséget García és mtsai írták le először 1981-ben, és az angol nyelvű szakirodalomban *poor/low/bad responder*-nek nevezett betegeket alacsony (300 pg/ml alatti) maximális szérumsztradiol-szinttel és gyenge tüszőnövekedéssel jellemezték humán menopausalis gonadotropinnal (hMG) stimulált ciklusokban [17]. Az ebbe a kategóriába sorolható betegek petefészkében kevesebb tüsző fejlődik a stimuláció hatására, így kevesebb petesejt nyerhető tőlük, következésképp a megtermékenyült petesejtek és a beültethető előébrények száma, továbbá a terhességi arány is alacsonyabb, mint a petefészek normális reakciója esetén.

A petefészek-kapacitás csökkenésének egyik fő jellegzetessége az, hogy megjelenése nem köthető egy bizonyos életkorhoz – azaz a nő „reproduktív kora” nem feltétlenül egyezik meg biológiai életkorával [9, 18, 19] –, ezért az elmúlt másfél évtizedben intenzív kutatás folyt annak kiderítésére, milyen egyéb tényezők – elsősorban endokrin markerek – alkalmasak az életkorra alapozott predikción [20] túl a petefészek rezervkapacitásának és az IVF kezelések kimenetelének előrejelzésére.

Korábban a rezervkapacitás becslése a petefészek-működés közvetett jellemzőinek meghatározásán alapult, amelyek közül a legerjedtebb a folliculus-stimuláló hormon (FSH) szintjének mérése a spontán menstruációs ciklus tüszőfázisában [21]. A predikció elméleti hátterét az az élettani jelenség képezi, hogy a petefészek hormontermelésének csökkenésére az agyalapi mirigy – részben közvetlenül, részben a hypothalamus megváltozott GnRH-elválasztásának hatására – a negatív visszacsatolás alól felszabaduló FSH-termelés fokozásával válaszol, így másodlagos hypergonadotrop állapot jön létre, akárcsak a menopausában. Az eljárás nem túl költséges, és nem jelent különösebb terhet a beteg számára [22]. A világszerte elterjedt módszer az asszisztált reprodukciós programokban részt vevő betegek kivizsgálásának részét képezi. A mérés időzítése szempontjából az FSH-szint meghatározása ideálisnak tekinthető, hiszen – amennyiben a szűrőmódszer alkalmas erre – a korai tüszőfázisban végzett tesztek segítségével a betegek időben felvilágosítást kaphatnak a későbbi kezelés esélyeiről. Az FSH-meghatározás további erénye, hogy a mérés eredménye nem változik jelentősen egy év alatt [23].

Elterjedt módszerről lévén szó, számtalan tanulmányban vizsgálták az FSH prediktív értékét a petefészek stimulációra adott válasza, illetve az IVF kezelés eredményeképpen bekövetkező terhesség vonatkozásában. Az eredmények meglehetősen ellentmondásosnak tekinthetők: a tanulmányok tapasztalatait összegző, közelmúltban végzett metaanalízis eredményei alapján [24] kiderült, hogy kellő specificitás csak extrém magas határértékek alkalmazásával biztosítható, amelyek mellett az alacsony szenzitivitás miatt rendkívül kevés beteg szűrhető ki.

Jelenleg nincs egyöntetű álláspont abban a kérdésben, mi alapján lehet egy beteget a stimulációra gyengén reagálók csoportjába sorolni. Világszerte számos kritériumot használnak ennek az állapotnak a definíciójára, amelyek közül a háromnál vagy ötnél

kevesebb domináns tüsző jelenléte az ovulációindukció idején [25, 26, 27], valamint a háromnál vagy ötnél kevesebb nyert petesejt [28, 29, 30] számít a legelterjedtebbnek. A besorolást sokhelyütt alacsony (<300–500 pg/ml) ösztradiolszinthez kötik [31, 27], mivel ez a paraméter szorosan összefügg a nyert petesejtek számával. Ugyancsak szerepelhet a kritériumok között a fentiekben említett, emelkedett FSH-szint a spontán menstruációs ciklus 3. napján [32] és a magas életkor [33].

A petefészek IVF kezelés alatti stimulációra adott válaszána előjelzését szolgálják azok a tesztek is, amelyekben valamely hormon alapszintjének exogén stimulus hatására történő változását vizsgálják, és ennek mértékéből próbálnak következtetni a kezelés eredményességének esélyeire. Ezek közül a legismertebb a klomifénterheléses teszt (clomiphene-citrate challenge test, CCCT) [34], amely azon alapul, hogy csökkent rezervkapacitás esetén a petefészek felőli negatív visszacsatolás gyengülése miatt jobban emelkedik a szérum FSH-szintje, mint egészséges egyéneknél [35]. Ide tartozik még az ösztradiolszint-emelkedés vizsgálata GnRH-agonista (GnRH-agonista stimulációs teszt) [36, 37], illetve FSH beadását követően [exogenous FSH ovarian reserve test (EFORT)] [38]. A stimulációs tesztekkel végzett felmérések eredményei arra utalnak, hogy a petefészekhormonok dinamikus változásainak vizsgálatával növelhető a predikció pontossága az alaphormonszinteken alapuló előjelzéshez képest, azonban a teszteredmények ciklusok közötti variabilitása [39] miatt az IVF kezelés előtt több hónappal végzett kivizsgálás eredményei kevésbé vonatkoztathatók az asszisztált reprodukciós eljárás sikerességének előjelzésére, arról nem is beszélve, hogy a petefészek rezervkapacitásának csökkenése csak a kezelésre jelentkező betegek egy részénél áll a meddőség háttérében mint kiegészítő oki tényező.

A gonadotropinok spontán ciklusban mérhető szintje csak közvetett módon utal a petefészek stimulációra adott válaszára, hiszen a kettő közötti összefüggést számos egyéb tényező befolyásolhatja. Erre utal, hogy normális alaphormonprofillal rendelkező betegek számos esetben gyengén reagálnak az IVF kezelés céljából végzett stimulációra [40]. A jelenség természetéből fakadóan tehát a petefészek reakciójának elmaradását valójában csak a stimuláció során vagy azután mondhatjuk ki. Ezért a gyenge petefészek-reakció további kritériuma lehet a kórelőzményben szereplő sikertelen IVF ciklus [41], a stimuláció elhúzódása [42] vagy a felhasznált gonadotropinok nagy mennyisége [43].

A nagyfrekvenciás hüvelyi vizsgálófejek alkalmazása lehetővé tette a kisméretű (10 mm-nél kisebb átmérőjű) antralis tüszők számának meghatározását a GnRH-agonistával végzett deszenzitizációt követően, közvetlenül a petefészek kontrollált stimulációjának megkezdése előtt. Ez a paraméter szoros összefüggést mutat a nyert petesejtek számával, így alkalmas a petefészek stimulációra adott válaszána predikciójára [44, 19]. Más megfigyelések szerint az ovarium reakciójának mértékére a petefészek stimuláció előtti térfogata alapján is következtetni lehet [45], ami gyors és költséghatékony módszernek tekinthető.

Az utóbbi évtized kutatásai során a figyelem olyan endokrin markerek vizsgálata felé fordult, amelyeket a petefészek termel, s mint ilyenek, alkalmasabbnak tűnnek a stimuláció alatti válasz és az IVF kezelés eredményességének előrejelzésére. Mint a későbbiekből kiderül, a legintenzívebben az inhibinek, ezen belül az inhibin B szerepét vizsgálták ebben a vonatkozásban.

A fogamzásnak és a sikeres IVF kezelésnek egyaránt záloga a beágyazódó előébrény és a méhnyálkahártya közötti interakció zavartalansága, amelyet az endometrium receptivitásával jellemezhetünk. Számos tanulmány foglalkozott és foglalkozik azzal a

kérdéssel, milyen markerek mérésével követhető nyomon a méhnyálkahártya állapota, mennyiben jelezhető előre az, hogy egy adott ciklusban felkészült-e az endometrium a beültetendő előébrény(ek) befogadására vagy érdekesebb azokat egy későbbi, a beágyazódás szempontjából kedvezőbb időpontig fagyasztva tárolni. Vizsgálataink során ilyen összefüggésben a CA-125 szerepét elemeztük részletesen.

A terhesség minél korábban történő felismerése, kimenetelének ismerete a pusztán kíváncsiságon túl több okból is jelentős. Egyrészt a méhen kívüli terhességek idejében történő felismerése a kismedencei szervek károsodásának megelőzése szempontjából rendkívül fontos, sőt életmentő lehet. Másrészt azoknál a betegeknél, akiknél valamilyen vizsgálattal kedvezőtlen kimenetel prognosztizálható, fokozott odafigyeléssel, szorosabb monitorozással, bizonyos terápiás lehetőségek alkalmazásával növelhetjük a terhesség fennmaradásának esélyét. Nem elhanyagolandó szempont az sem, hogy a meddő párok többségénél az évek óta fennálló gyermektelenség jelentős szorongással társul, és a betegek izgulnak a bonyolult, hosszú ideig tartó – esetleg sokadik – kezelés sikeréért [46]. Ha az általunk alkalmazott és megbízhatónak ítélt szűrőteszt eredménye kedvező kimenetelt jósol, a betegek szorongása csökkenthető, ami bizonyítottan hozzájárul a terhesség zavartalan kiviseléséhez [47].

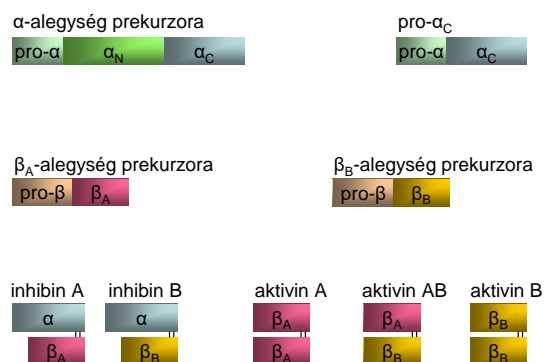
A koraterhességi ultrahangvizsgálat részét képezi az IVF kezelések protokolljának, azonban a petezsák csak a luteinizáló hormon (LH) szérumszintjének ciklusközepi kiugrása [48], illetve az ovulációindukció utáni 33–37. naptól mutatható ki [49], ezért az elmúlt évtizedekben számos próbálkozás történt a terhesség endokrin markerek segítségével történő korábbi kimutatására, illetve kimenetelének előrejelzésére. A rutineljárásnak számító β -hCG-szint-meghatározáson kívül számos tanulmányban vizsgálták többek közt a progeszteron, az ösztradiol, a relaxin és a terhesség-specifikus β_1 -glikoprotein szérumkoncentrációjának jelentőségét [50, 51, 52, 53], valamint a

vizelet pregnandiol-glukuronid tartalma szemikvantitatív meghatározásának [54] szerepét az IVF kezelés kimenetelének előrejelzésében, azonban a felsorolt paraméterek klinikai jelentősége ma sem tisztázott.

2.1 Az inhibinek szerepe a reprodukív működésekben

2.1.1 Az inhibinek szerkezeti felépítése és élettani szerepe a menstruációs ciklus szabályozásában

Az *inhibinek* a petefészek és a here által termelt, heterodimer szerkezetű glikoprotein hormonok, amelyek közös, 18 kDa-os α -alegységből és nagyfokú (70%-os) szerkezeti homológiát mutató β_A - vagy β_B -monomerből (14 kDa) épülnek fel (1. ábra). A kétféle alak elkülönítésére 1985-ben került sor [55, 56], azonban az ezeket megkülönböztetni képes mérőmódszerek kifejlesztése még egy évtizedet váratott magára [57]. Az *inhibin A* diszulfidhidakon keresztül kapcsolódó α - és β_A alegységből áll, míg az *inhibin B* szerkezeti felépítése $\alpha\beta_B$. Mindkét alak a fehérjék transzformáló növekedési hormon β (transforming growth factor β , TGF- β) szupercsaládjának tagja [58], és szelektíven – az LH-szekréció befolyásolása nélkül – képes az agyalapi mirigy gonadotrop sejtjeiben zajló FSH-elválasztás gátlására [59].



1. ábra. Az inhibin/aktivin család tagjainak szerkezeti felépítése

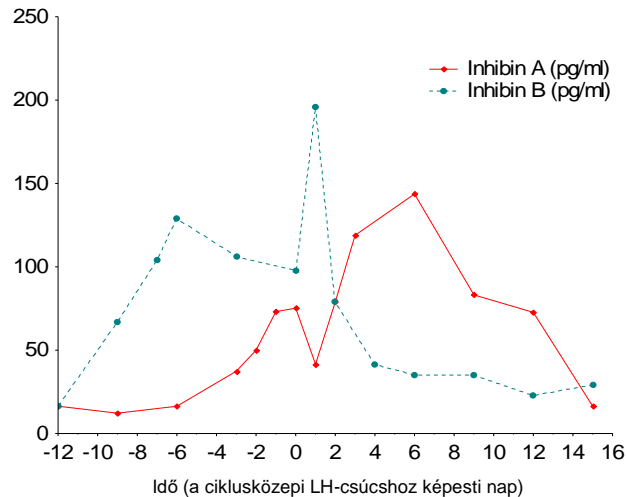
Ugyanebbe a szupercsaládba tartoznak a két-két β-alegység kapcsolódásából felépülő *aktivinek*, amelyek az alegység típusától függően homo- ($\beta_A\beta_A$: *aktivin A*, $\beta_B\beta_B$: *aktivin B*) vagy heterodimer szerkezetűek lehetnek ($\beta_A\beta_B$: *aktivin AB*). Közös tulajdonságuk az inhibinokkal ellentétben az, hogy az FSH-szekrúciót serkenteni képesek [60, 61].

Az adenohipophysis FSH-elválasztásának nem szteroid hormonok általi szabályozására vonatkozó elmélet kidolgozása Mottram és Kramer nevéhez fűződik [62], akik patkánykísérletek során, a herék kanyarulatos csatornácskáinak röntgensugárzással történő elpusztítását követően az agyalapi mirigy elülső lebenyének hypertrophiáját figyelték meg. Közel egy évtizeddel később, 1932-ben McCullagh arról számolt be, hogy vízdékony bikahere-kivonat adásával megakadályozható a hypophysis túltengése, és a gátló hatás miatt inhibinnek nevezte el az ekkor még csak feltételezett, de ki nem mutatott anyagot [63]. Az 1970-es években kidolgozott RIA-k segítségével végzett FSH-szint-meghatározások alapján derült fény arra, hogy az FSH-elválasztás szelektíven blokkolható herekivonattal [64]. Az inhibint a nyolcvanas évek közepén mutatták ki először szarvasmarha tüszőfolyadékából [56], nem sokkal később pedig sertés-, birka- és emberi folliculusokból is [55]. Azóta számos vizsgálat igazolta, hogy a hormont elsősorban a granulosa-sejtek választják el a női szervezetben [56, 65],

jóllehet tudjuk, hogy termelése egyéb szervekben is megfigyelhető. Az inhibin felfedezését követően a szerkezetileg rokon, funkcionális szempontból antagonistának tekinthető aktiviné sem váratott sokat magára [61].

Az inhibineknek a női nemi működésekben játszott szerepéről lényegesen többet tudunk, mint a férfi szervezetben betöltött szerepükről, ami részben annak köszönhető, hogy a petefészekben zajló folliculogenesis könnyebben tanulmányozható *in vitro* körülmények között, mint a here kanyarulat csatornácskáiban zajló folyamatok. Az inhibinek élettani szerepét vizsgáló tanulmányok során kezdetben világszerte olyan RIA-t alkalmaztak és alkalmaztunk eleinte mi is – a módszer kidolgozásában részt vevő ausztrál kutatók munkahelye alapján az eljárás a *Monash-assay* elnevezést kapta –, amely alkalmatlan volt az inhibin A és B megkülönböztetésére, sőt az assay az α -alegység szabadon keringő, biológiailag inaktív alakjait is együtt mérte a két aktív dimerrel (*1. ábra*) [66]. Ez különösen zavaró, mivel a szabad α -alegység alakjai jóval nagyobb mennyiségben vannak jelen a testfolyadékokban, mint a dimerek [67]. A Monash-assay segítségével végzett korai meghatározások azt mutatták, hogy az inhibin(ek) szintje fokozatosan emelkedik a menstruációs ciklus tüszőfázisának második felében, amit az LH-csúccsal időben egybeeső szérumszintkiugrás követ, majd a sárgatestfázisban mérhetők a legmagasabb értékek, amelyek a progeszteronszinttel is korrelálnak. Ez utóbbin kívül az a megfigyelés is alátámasztotta a sárgatest szerepét az inhibintermelésben, hogy hCG adásával megakadályozható a szérumszint esése a menstruáció előtt, és hasonlóképp védhető ki az inhibinszint csökkenése a GnRH-antagonista alkalmazása után beadott hCG-vel is [68]. Ezt a feltételezést igazolták továbbá azok a vizsgálatok is, amelyek során az inhibinszint csökkenését figyelték meg a sárgatest eltávolítását követően [69].

Az inhibin A-ra és B-re specifikus, nagy érzékenyséű ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) rendszerek kifejlesztésével lehetővé vált a két alak menstruációs ciklus alatti lefutásának külön-külön történő vizsgálata [67, 70, 71], amelynek során azt tapasztalták, hogy az inhibin A szérumszintjének lefutása igen hasonló a RIA-val meghatározott immunoaktív alakéhoz, míg az inhibin B szintje a tüszőfázis elején és közepén a legmagasabb (ez a csúcs az FSH-szint csökkenésének kezdetével esik egybe), majd némi csökkenést követően periovulatoricus csúcs figyelhető meg, amely azzal magyarázható, hogy a megrepedt tüszőből felszabaduló follicularis folyadékából nagyobb mennyiségű inhibin B jut a keringésbe [70]. Ezt gyors esés követi, így az inhibin B legalacsonyabb szintjét az ovuláció utáni 7. napon éri el (2. ábra). Ez utóbbi megfigyelésből következik, hogy a sárgatest nem vesz részt az inhibin B termelésében. A petefészek granulosa-sejtjeinek inhibin elválasztása az FSH szabályozása alatt áll [72, 73]. Az egyes alakok szérumszintjében megfigyelhető lefutásbeli különbségekből arra tudunk következtetni, milyen arányban termelődnek az inhibin alegységek a tüszőnövekedés egyes fázisában [74]. A preantrális tüszőben a β_B -alegység termelése zajlik, α -alegység azonban nem mutatható ki, ami arra utal, hogy a granulosa-sejtek ebben a fázisban aktív B homodimert állítanak elő. A kisméretű antrális folliculusokban is a β_B -alegység dominanciája figyelhető meg mRNA-szinten. A tüszők növekedésével párhuzamosan az FSH serkenti az α -alegység termelését, amely a β_B -alegységgel heterodimert alkotva az inhibin B kialakulását eredményezi. A kisméretű tüszőknek az inhibin B elválasztásában játszott szerepét jelzi az FSH-szint perimenopausában lévő nőkben megfigyelhető emelkedése is, amelyet részben a csökkenő számú tüsző által termelt inhibin B mennyiségének csökkenése okoz [75].



2. ábra. Az inhibin A és B szérumszintjének lefutása spontán menstruációs ciklusban

[Muttukrishna et al. (1994) alapján [71], módosítva]

A folliculogenesis antralis és praeovulatoricus fázisában a domináns tüszőben egyre nagyobb mennyiségben keletkezik a β_A -alegység, amit az inhibin A szérumszintjének késői tüszőfázisban megfigyelhető emelkedése és ciklusközépi csúcsa is jelez. Az emelkedő ösztradiol- és inhibinszint hatására csökkenő FSH-szint ekkor a β_B -alegység praeantralis tüszőkben zajló expressziójának csökkenését vonja maga után [67]. *In vitro* körülmények között az LH serkenti az α - és a β_A -alegység mRNS-ének transzkripcióját a késői praeovulatoricus tüszők LH-receptorral rendelkező granulosa-sejtjeiben, ami az inhibin A szekréciójának fokozódásában nyilvánul meg [76]. Ugyanakkor az LH-csúcs idején valamennyi alegység expressziója visszaesik (noha a dimer szerkezetű inhibin B ekkor kerül a legnagyobb mennyiségben a keringésbe), majd a sárgatest kialakulásával az α - és β -alegység expressziója is helyreáll.

Az ösztradiolnak az FSH szekréciójára gyakorolt negatív hatása régóta ismert [77, 78, 79, 80], az inhibin A és B szerepe azonban korántsem ennyire tisztázott. A lutealis fázis vége felé csökkenő intenzitással működő sárgatestből egyre kevesebb ösztradiol jut a keringésbe, ezáltal az FSH-elválasztás felszabadul a gátlás alól, ami

szükséges ahhoz, hogy a rekrutációnak (recruitment) nevezett folyamat során több praeantralis tüsző az atresia elől megmenekülve fejlődésének antralis, majd praeovulatoricus szakaszába léphessen [81]. Hasonló csökkenés figyelhető meg a sárgatestfázis vége felé az inhibin A szintjében is, ami felveti annak lehetőségét, hogy ez a hormon is befolyásolja az FSH elválasztását. Főemlősökben végzett kísérletek – inhibin A infúziója a sárgatestfázisban, amelynek hatására elmarad az FSH-szint menstruáció alatti kiugrása – igazolták ezt a feltételezést [82], az inhibin A immunneutralizációjával azonban nem sikerült növelni az FSH szintjét [83,84]. Nőknél végzett vizsgálatok során, állandó értéken tartva az ösztradiolszintet a sárgatestfázisban, nem tapasztalták az FSH szintjének emelkedését a luteofollicularis átmenetben az inhibin A szintjének csökkenése ellenére [85,86], ami ugyancsak megkérdőjelezi ez utóbbinak a szerepét az FSH-szekréció negatív visszacsatolós szabályozásában.

Az inhibin B regulációs szerepére utal, hogy az FSH szintje nagyjából 1 nappal az inhibin B szérumszintjének csúcsa előtt kezd hanyatlani a tüszőfázisban [86,73], és ezt támasztja alá az is, hogy az életkor növekedésével – a *reproductive aging*-nek nevezett folyamat során – a follicularis fázisban mért FSH-szint párhuzamosan emelkedik az inhibin B szintjének csökkenésével [75,87,88,89]. Az inhibin A-nak a késői tüszőfázisban és a ciklus második felében játszott gátló hatására utalnak azok a megfigyelések, amelyek szerint az életkor előrehaladásával emelkedő FSH- és ösztradiolszint az inhibin A szérumszintjének csökkenésével is párhuzamot mutat [75,87,88,89].

Az ösztradiolnak és az inhibineknek az FSH-szekréció gátlásában betöltött relatív szerepére Welt és mtsainak közelmúltban végzett vizsgálatai derítették fényt [90]. A kutatók spontán menstruációs ciklust követően egy teljes ciklusban naponta adagoltak

tamoxifent vizsgálati alanyaiknak, amely szelektív ösztrogénreceptor-modulátor tulajdonsága révén antagonizálja az ösztradiol FSH-szekrúciót gátló hatását a hypothalamusban. A kezeletlen ciklusban mért értékekkel összehasonlítva magasabb FSH-szintet mértek a sárgatestfázisban, valamint a luteofollicularis átmenetben és a korai tüszőfázisban, ami az ösztradiol szerepének fontosságát támasztotta alá, ugyanakkor az inhibinek szerepére is rávilágított, mivel az FSH szintje nem érte el a postmenopausalis korú vagy petefészek-eltávolításon átesett nőkben mérhető értékeket. Noha a tamoxifen-kezelés hatására bekövetkező FSH-szint-emelkedés arra utalt, hogy az inhibinek nem képesek önmagukban visszaszorítani a gonadotropin szintjét, az FSH-koncentráció növekedésének a késői tüszőfázisban észlelt – a sárgatestfázisban mérhetővel azonos ösztradiolszint melletti – elmaradása az ekkor legmagasabb szérumszintjét elérő inhibin B szerepét mutatja, míg az inhibin A inkább a sárgatestfázisban járul hozzá az FSH szekrúciójának gátlásához.

Az FSH- és inhibinválasztás közötti szoros kapcsolatot támasztják alá a perimenopausában lévő nők körében végzett vizsgálatok is, amelyek arra utalnak, hogy az életkor előrehaladtával az inhibin A és B szintje az FSH-szint növekedésétől kísérvé egyaránt csökken [89, 75], míg az ösztradiolszint viszonylag kevésbé változik a perimenopausa időszakában [91, 92]. Újabb vizsgálatok arra is fény derítettek, hogy az inhibin B szintjében megfigyelhető hanyatlás megelőzi az inhibin A koncentrációjának csökkenését [88].

Egyelőre nem tisztázott pontosan, miként befolyásolja az elhízás a petefészek inhibintermelését. Annyi biztos, hogy elhízottak körében – különösen férfias típusú obesitas esetén – magasabb androgénszintek mérhetőek, és gyakoribbak a menstruációs ciklus rendellenességei [93]. Megfigyelték továbbá, hogy az elhízott nők nehezebben esnek teherbe [94], és gyakoribb körökben a koraterhességi veszteség [95, 96].

Mindezek háttérben feltételezhetően a zsírszövetben intenzívebben zajló szteroidmetabolizmus [93], valamint a hyperinsulinaemia áll, amely gátolja az agyalapi mirigy és a petefészek hormontermelését, valamint a szexuálhormon-kötő globulin (sex hormone-binding globulin, SHBG) szekrécióját [97]. A petefészek hormontermelését ezenkívül a főként zsírsejtek által termelt *leptin* is kedvezőtlenül befolyásolhatja [98,99], amely elsősorban az anyagcsere és a táplálékfelvétel szabályozásában játszik szerepet. A leptin befolyásolja a hypothalamus pulzatis GnRH-elválasztását, és módosítja az agyalapi mirigy FSH- és LH-szekrécióját [100,101]. Ez a 16 kDa molekulású, fehérje természetű hormon megtalálható a tüszőfolyadékban, ahová részben a granulosa-sejtek szekréciójának eredményeként kerül. (A humán granulosa-sejtek leptintermelését mRNS- és fehérjeszinten egyaránt igazolták [99].) A leptin receptorát a petefészek granulosa-, theca- és interstitialis sejtjein is kimutatták [98,99]. *In vitro* kísérletek tanúsága szerint a leptin gátolja a petefészek sejtjeinek szteroidtermelését. Ezt a hatását részben úgy fejtí ki, hogy akadályozza az FSH-nak az I-es típusú inzulinszerű növekedési faktoron (insulin-like growth factor I, IGF-I) és inzulinon keresztül az ösztrodioltermelésre kifejtett serkentő hatását a granulosa-sejteken [102,103], részben pedig gátolja az IGF-I és az LH hatását a theca-sejtek androszténdiontermelésére [102]. Mindez felveti annak lehetőségét, hogy a magas leptinszint kedvezőtlenül befolyásolja a tüszők fejlődését, így káros hatással lehet az ösztrodiol, valamint az inhibin A és B elválasztására.

2.1.2 Inhibinek a petefészek asszisztált reprodukciós kezelés

céljából végzett gonadotropin-stimulációja alatt

Az inhibineket először IVF kezelés céljából végzett stimuláció alatti mérésorozatban mutatták ki az emberi keringésben, így a *Lancet* hasábjain megjelent beszámoló volt az

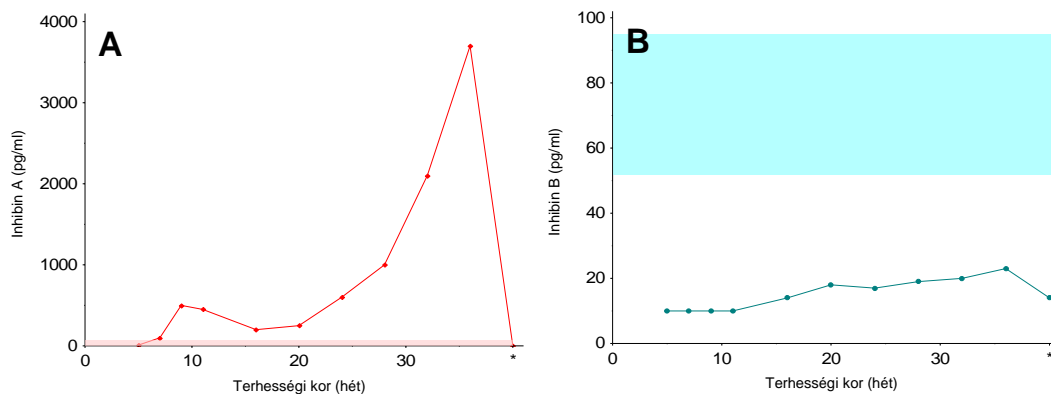
első, amelyben az inhibinek hormontermészetét igazolták [104]. Ma már tudjuk, hogy az akkori eredményeket nagymértékben befolyásolta a szabad α -alegységgel jelentős keresztreakciót mutató antitestek használata, ez azonban a lényegen nem változtat.

Az IVF kezeléseket megelőző, GnRH-agonisták alkalmazásával végzett deszenzitizáció az FSH és az LH termelését egyaránt blokkolja az agyalapi mirigy gonadotrop sejtjeiben, így a kezelésnek ebben a fázisában mesterséges hypogonadotrop állapot jön létre, aminek következtében a petefészek hormontermelése átmenetileg a menopausára jellemzőhöz hasonló nyugalmi szintre esik vissza. A deszenzitizáció hatására az inhibin A szintje mérhetetlenül alacsony szintre csökken, az inhibin B-é pedig az érzékenységi határ közelében mozog [105]. Az FSH-val végzett stimuláció alatt az inhibin A és B szintje egyaránt jelentősen emelkedik, hasonlóképp a szérum ösztradiolszintjében bekövetkező változásokhoz. Míg az utóbbi egészen a petesejtnyerésig emelkedik, addig az inhibin A koncentrációja a petesejtnyerés előtti napon (vagyis egy nappal az ovulációindukció után) éri el csúcát, az inhibin B szintje pedig néhány órával korábban kezd el csökkenni. A sárgatestfázisban mindhárom hormon szintjére a folyamatos csökkenés jellemző [105]. Hasonló lefutást tapasztaltak korábban a Monash-assay felhasználásával kломifén-citrát és hMG alkalmazásával, GnRH-agonista-előkezelés nélkül végzett stimuláció során [104], valamint deszenzitizációt követően végzett hMG-stimuláció esetében is [106].

2.1.3 Inhibinek a terhességben

A korai, Monash-assay-n alapuló mérések tanúsága szerint az anyai szérum inhibinszintje röviddel a fogamzást követően növekedésnek indul [107], első csúcát a 13–16. héten éri el, majd a második trimeszterben megfigyelhető platót követően ismét növekedés jellemzi, amely egészen a szülésig tart [108,109]. A későbbi,

alegységspecifikus ELISA-k segítségével végzett vizsgálatok tisztázták, hogy a terhesség első és második harmadában elsősorban inhibin A mutatható ki az anyai keringésben, míg a harmadik trimeszterbeli növekedésért az inhibin A és B egyaránt felelős [110, 111, 112, 113] (3. ábra). Spontán fogant egyes terhességekben az inhibin A szintje az 5. héttől kezd emelkedni, és először a nyolcadik héten tetőzik, amit egy platófázis követ [110], míg az inhibin B szintje a kimutathatóság határán mozog a terhesség első harmadában. A második trimeszterben visszaesés tapasztalható az inhibin A szintjében, amely a terhesség harmadik harmadában mintegy ötszörösére növekszik, és a 36. hét körül éri el maximumát.



3. ábra. Az inhibin A és B szérumszintjének terhesség alatti alakulása az anyai keringésben.

A sátirozott terület a nem terhes állapotra jellemző átlagos hormonszintet (\pm SE) jelzi.

* = a szülés után 3 nappal

[Fowler et al. (1998) alapján, módosítva]

Koraterhességben az inhibinek a sárgatestből [114] és/vagy a trophoblast-sejtekből, illetve a fejlődő placentából kerülnek a keringésbe [115]. Feltételezhető, hogy a luteoplacentaris átmenet az inhibinválasztás tekintetében fokozatosan zajlik a terhesség 4. és 6. hete között [116]. Mind az α -, mind a β_A -alegységet mRNS- [117, 118] és fehérjeszinten [115, 119] egyaránt kimutatták az emberi méhlepényből, elsősorban a syncytiotrophoblastokból. Az inhibin A-val és az aktivin A-

val szemben ugyanakkor az inhibin B-t nem a placenta termeli [111,120]. Petesejt-
adományozás révén teherbe esett nők bevonásával végzett összehasonlító vizsgálatok
alapján arra lehet következtetni, hogy a terhesség első négy hetében a sárgatest jelenti az
inhibin elsődleges forrását [121,109]. Ugyanakkor az a tény, hogy petesejt-
adományozás esetén is megfigyelhető az inhibinszint bizonyos fokú emelkedése – az
előébrény-beültetést követő 14. napon az ily módon fogant terhességekben is
kimutatható az inhibin A az anyai keringésben [122] –, arra utal, hogy termelésében a
fetoplacentaris egység is részt vesz. Ez összhangban áll azzal, hogy a lepény
trophoblast-sejtjeiben is zajlik inhibintermelés, és a terhesség végén a placenta jelentős
mennyiségű inhibint tartalmaz [123,124]. Az inhibin A koraterhesség alatti forrása
körüli ellentmondások részben abból származnak, hogy az ezzel kapcsolatos
eredmények túlnyomórészt IVF kezelés nyomán fogant terhességek körében végzett
vizsgálatokon alapulnak. Ilyenkor ugyanis a gonadotropin-kezelés hatására több tüsző,
azokból pedig több sárgatest alakul ki, amelyek mindegyikében az élettaninál magasabb
szinten zajlik az inhibin A elválasztása [105]. Érthető módon ezt a hatást erősítheti
tovább az is, ha a sárgatestfázis támogatására hCG injekciót kapnak a betegek [125].
Az inhibinek terhesség alatt játszott élettani szerepe ma sem tisztázott. Feltételezhető,
hogy a TGF- β szupercsalád más tagjaihoz hasonlóan részt vesznek a GnRH-, hCG- és
progeszteronelválasztás [126,127], a sejtnövekedés, valamint a placentában
végbemenő differenciálódási folyamatok szabályozásában [128]. Ezt támasztják alá
azok az immunlokalizációs és in situ hibridizációs vizsgálatok is, amelyekben az α - és
 β -alegységet egyaránt sikerült kimutatni mind fehérje-, mind mRNS-szinten
[129,130]. Az inhibineknek ezenkívül tumorszuppresszor szerepük is lehet a
későbbi magzati fejlődés során [131], az inhibin A FSH-szekréciót gátló hatása pedig

hozzájárulhat a petefészek-működés nyugalmi szinten tartásához a terhesség alatt [113].

2.1.4 Az inhibinszint-meghatározás klinikai alkalmazásának lehetőségei az asszisztált reprodukciós kezelések során

2.1.4.1 Inhibin B a petefészek stimulációra adott válaszána és az asszisztált reprodukciós kezelések kimenetelének előrejelzésében

A petefészek gonadotropinokkal végzett stimulációra adott válaszána optimálistól való elmaradása részben az ovarium rezervkapacitásának csökkenésével magyarázható. Ez az állapot – vagy inkább folyamat – mikroszkópos vizsgálat során a petefészektüszők számának csökkenésével jellemezhető. Ilyenkor a folliculusok a normálisnál kevesebb granulosa-sejtből épülnek fel, és működésük is károsodik. Mindez a petefészek hormontermelésének csökkenésében nyilvánul meg, így a keringésbe is kevesebb inhibin jut [132]. Ez jelenti a kórélettani háttérét azoknak a tanulmányoknak, amelyekben az inhibinek szerepét vizsgálták a petefészek stimulációra adott válaszána és az IVF kezelések kimenetelének előrejelzésében [18,104,133,105,10,11,19]. Kétségtelen, hogy a stimulációra gyengén reagáló betegek között a spontán menstruációs ciklus 3. napján normáltartományba eső FSH-koncentráció mellett is gyakran mérhető alacsony inhibin B szint [18,134], aminek alapján kezdetben nagy jelentőséget tulajdonítottak a spontán ciklus korai tüszőfázisában mért inhibin B szintnek a petefészekválasz predikciójában. Újabb megfigyelések azonban cáfolni látszanak azt a nézetet, hogy a „3. napi” inhibin B

meghatározás jelentős többletinformációt nyújtana a kezelésre adott reakció mértékének [10, 11, 135] vagy az IVF kezelés kimenetelének előrejelzésében [11, 135]. Nem meglepő, hogy az eddigi tapasztalatok azt mutatják: a stimuláció alatti inhibin B szint meghatározás mindkét kérdésben pontosabb felvilágosítást nyújt [40, 10, 135].

A korábbi, nem alegység-specifikus módszerekkel végzett inhibinmeghatározások során nem találtak különbséget a terhességet eredményező és a nem terhes IVF ciklusok között a stimuláció alatt mérhető hormonszintek tekintetében [136]. Ennek ellenkezőjét azóta sem sikerült egyértelműen igazolni, mióta rendelkezésünkre állnak az inhibin A és B elkülönítésére alkalmas módszerek. Peñarrubia és mtsainak vizsgálatai azt mutatták, hogy a stimuláció 5. napján mért inhibin B szintre alapozott predikció pontossága nem haladja meg az ugyanezen a napon levett szérummintából meghatározott inhibin A és ösztradiolszint alapján történő előrejelzését [135]. Egy esetkontroll-tanulmányban Hall és mtsai magasabbnak találták ugyan az inhibin B ovulációindukció napján mért szintjét azok között, akiknél a kezelés terhességet eredményezett, azonban figyelembe véve a betegek életkorát és a nyert petesejtek számát, az inhibin B szintje nem nyújtott többletinformációt a terhességek előrejelzését tekintve [10]. Fried és mtsai sem az ovulációindukció napján vett szérummintában, sem a tüszőfolyadékban mért inhibin B szintet illetően nem találtak különbséget terhes és nem terhes ciklusok között [137]. Mindezen ellentmondások ismeretében vizsgálataink során a stimuláció alatti inhibin B szint prediktív értékének saját anyagunk alapján történő megítélésén túl arra is kíváncsiak voltunk, vajon a stimuláció megkezdése előtti szérumszint meghatározása alkalmas-e a petefészekválasz, illetve a terhesség létrejöttének előrejelzésére.

2.1.4.2 Inhibin A a terhesség kimenetelének előrejelzésében

A terhesség első trimeszterében magasabb inhibin A szint mérhető a szérumban, mint nem terhes állapotban [110]. IVF kezelésen átesett betegek körében végzett vizsgálatok tanúsága szerint alacsony kezdeti inhibin A szint és gyors első trimeszterbeli csökkenés jellemzi a korai veszteséggel végződő terhességeket, míg többes terhességekben magasabb inhibin A szint mérhető az első trimeszterben [138, 139]. Az eredmények azt mutatták, hogy a koraterhességi veszteségeket már az előébrény-beültetést követő 13–14. napon végzett inhibin A meghatározás segítségével előre lehetett jelezni, vagyis legalább két héttel azelőtt, hogy ultrahangvizsgálattal egyáltalán felismerhető lenne a magzati szív működés. Más vizsgálatok szerint nem mutatható ki különbség az első trimeszterbeli vetélések és a 12 hétnél tovább viselt terhességek esetében mérhető inhibin A szint, illetve az egyes és többes terhességek között, azonban a hormonmeghatározás lehetőséget nyújt az IVF kezelés nyomán fogant klinikai és biokémiai terhességek elkülönítésére [140]. Ez arra enged következtetni, hogy a koraterhességi inhibin A meghatározás alkalmas ugyan a kedvezőtlen kimenetel előrejelzésére, azonban ez leginkább a magzati szív működés megjelenése előtt bekövetkező veszteségekre igaz.

2.1.4.3 A sárgatestműködés ellenőrzése

IVF kezelések kapcsán rutinszerű az endogén progeszterontermelés kiegészítése progeszteronkészítmények alkalmazásával, ezért ilyen esetben a progeszteronmeghatározás alkalmatlan a sárgatestműködés nyomon követésére. Az élettani alapok ismeretében az inhibin A meghatározása kitűnő alternatívát jelenthet a sárgatestfunkció ellenőrzésére [140].

2.2 CA-125 és asszisztált reprodukció

Az asszisztált reprodukciós kezelések sikerességének két fő zálogát az érett petesejtek megtermékenyítése és a beültetésre kerülő előébrény befogadására képes méhnyálkahártya, vagyis a receptív endometrium jelenléte képezi. A kezelésben részesülő betegek többségénél létrejön a megtermékenyülés, és a zigóta osztódni kezd, azonban a beültetett előébrényeknek viszonylag kis hányada ágyazódik be és fejlődik tovább életképes terhességgé [141,142]. Az IVF kezelések kimenetelének előrejelzése kapcsán főként olyan markerek szerepét tanulmányozták, amelyek a tüszőérést vagy a trophoblast-sejtek működését tükrözik – ide tartoznak a korábban bemutatott inhibinek és a későbbiekben bemutatásra kerülő hCG is –, az endometrium receptivitását jellemző faktorok szérumszintjével és annak prediktív értékével kapcsolatban azonban jóval kevesebb adat áll rendelkezésre.

A méhnyálkahártya előkészítése a beágyazódáshoz nem pusztán megfelelő hormonstimuláció kérdése – az implantáció sikere a blastocysta és az endometrium közötti párbeszédre is múlik, amelyben meghatározó szerepet játszanak a két „fél” által termelt citokinek, növekedési faktorok és adhéziós molekulák [143]. Ezek többnyire immunhisztokémiai eljárással az endometriumból vagy a méhüreg átöblítése során visszakapott mosófolyadékából mutathatók ki, többségük szérumszintjének alakulását ilyen vonatkozásban nem vizsgálták. Ide tartozik a *leukaemia inhibitory factor (LIF)*, amelynek rendellenes expresszióját figyelték meg ismeretlen eredetű meddőségben szenvedő betegek körében, és amelynek génjén eddig három pontmutációt sikerült azonosítani ebben a betegcsoportban [144].

A méhnyálkahártya által termelt anyagok közül szintén részt vesz az implantáció szabályozásában a nagy molekulású *MUC1 glikoprotein* vagy *polimorf epithelialis mucin (PEM)*, amely egyike azoknak az anyagoknak, amelyekkel a blastocysta felszíni

sejtjei a megtapadás során először kerülnek kölcsönhatásba [145]. Ismeretlen eredetű meddőségben szenvedő nők körében végzett genetikai vizsgálatok rávilágítottak arra, hogy a sterilitás hátterében az esetek egy részében a MUC1 alléljának megrövidülése állhat [146].

Ugyancsak szerepet játszanak az endometrium receptivitásában az adhéziós molekulák közé tartozó *integrinek*, amelyek közül az $\alpha_v\beta_3$ alak mutatható ki a legnagyobb mennyiségben a méhnyálkahártya luminalis felszínén az implantációs ablak idején [147]. A közelmúlt kutatási eredményei fényt derítettek arra, hogy az integrinek receptorként szolgálnak a beágyazódó előébrények számára, és a mátrix metalloproteinázok aktiválása révén elősegítik a trophoblast beágyazódását [148]. Az $\alpha_v\beta_3$ -integrin endometrialis expressziójának csökkenését több meddőségi betegcsoportban leírták, így endometriosisban [149], sárgatest-elégtelenségben [150], hydrosalpinx esetében [151, 152], valamint ismeretlen eredetű meddőségben [153]. Úgy tűnik, hogy a hydrosalpinx épp az elégtelen integrinexpresszió révén, a beágyazódáshoz szükséges feltételek hiánya miatt vezet meddőséghez.

Az eddig felsoroltakkal ellentétben a szérumszint alakulását és annak klinikai felhasználási lehetőségét is vizsgálták az *1-es típusú kolóniastimuláló faktor (colony stimulating factor-1, CSF-1)* esetében, amelyről az elmúlt évtizedben bebizonyosodott, hogy a vérképzésben játszott szerepén kívül emberben a blastocysta fejlődését és a trophoblast differenciálódását is befolyásolja [154]. A CSF-1 expressziója elsősorban a sárgatestfázisban mutatható ki a méhnyálkahártyában, a terhesség első harmadában pedig deciduában és invazív extravillosus trophoblastban is igazolták jelenlétét [155]. A faktor ezenkívül a keringésben és a tüszőfolyadékban is kimutatható, a kettő koncentrációja szorosan összefügg [156]. Megfigyelések szerint habituális vetélők

körében alacsonyabb szérumszint mérhető a terhesség nyolcadik hetében, mint szövődménymentes terhességben [157].

Mivel az endometrium receptivitásában és a beágyazódásban számos citokin vesz részt, a közelmúltban a figyelem a *C-reaktív protein (CRP)* szerepe felé fordult, amelynek szintjét az említett citokinek is befolyásolják [158]. Az eredmények azt mutatják, hogy IVF kezelés során a CRP szérumszintje a petesejtnyerés és az előébrény-beültetés között emelkedik, azokban a ciklusokban azonban, amelyek terhességet eredményeznek, mérsékeltebb emelkedés figyelhető meg.

Az endometrium-funkció egyik legszélesebb körben vizsgált markere a *glikodelin (placental protein 14, PP14)*, amelyet a szekréción fázisban lévő és a decidualizálódott méhnyálkahártya termel. A kész glikoprotein túlnyomórészt a mirigylumenbe kerül, kisebb részben pedig a keringésbe. Az implantáció folyamatában játszott szerepéről annyit lehet tudni, hogy immunuszupprimált mikrokörnyezetet biztosít a beágyazódó előébrény számára azáltal, hogy gátolja az immunrendszer natural killer (NK-) sejtjeinek működését [159].

A glikodelin szérumszintje progeszteron és relaxin hatására az ovuláció utáni 5. naptól a menstruációig növekszik [160], és a következő ciklus tüszőfázisának közepén tér vissza az alapszintre [161], míg fogamzás esetén a hCG szintjéhez hasonló lefutást mutat: a beágyazódást követő gyors emelkedés a 8–10. hétig tart, majd visszaesés következik. Ismeretlen eredetű meddőségben szenvedő betegek méhüri mosófolyadékában alacsonyabbnak találták a PP14 koncentrációját [162]. A glikodelin asszisztált reprodukciós kezelések kapcsán történő klinikai alkalmazásának lehetőségét mutatja, hogy terhességet eredményező IVF ciklusokban a stimuláció 1. napján [163], az ovulációindukció [164], a petesejtnyerés [163] és az előébrény-

beültetés napján [164], valamint a preembriótranszfert követő 12. napon [165] magasabb a szérumszintje, mint nem terhes ciklusokban.

A CA-125 elsősorban a nőgyógyászati onkológiából ismert tumormarker, amely szerkezetét tekintve egy nagy molekulású glikoprotein antigéndetermináns részét képezi. Expressziója a legtöbb petefészek-daganatban megfigyelhető [166], alkalmazása elsősorban a serosus és endometrioid típusú epithelialis petefészekdaganatok szűrése és kezelésének követése kapcsán jön szóba [167]. Szérumszintjének emelkedését számos jóindulatú nőgyógyászati megbetegedés kapcsán is megfigyelték, így magasabb értékek mérhetők endometriosisban [168], kismencedei gyulladás esetén [169], benignus petefészek-cysták jelenlétében [170], valamint túlstimulálási szindróma kialakulásakor [171].

A CA-125 kimutatható a coelomhám valamennyi származékában, így az endocervix és a petevezetékek hámban, az endometrium mirigyének apicalis felszínén, valamint a mirigyek szekrétumában a proliferatív és a szekréciós fázisban egyaránt megtalálható [172]. A CA-125, melynek jelenlétét immunhisztokémiai eljárással mind egészséges, mind hyperplasiás és malignusan átalakult méhnyálkahártyában igazolták [173], élettani viszonyok között is kimutatható a perifériás keringésben [174]. Az azonban egyelőre nem tisztázott, vajon a méhből vagy a petefészekből, esetleg a reproduktív rendszer más részéből kerül-e oda.

A CA-125 változó koncentrációban van jelen a keringésben a spontán menstruációs ciklus alatt: szintje a tüszőfázisban és az ovuláció körül a legalacsonyabb, míg csúcspontját a havi vérzés idején éri el [175,176]. Az ingadozás magyarázata vélhetőleg abban keresendő, hogy a menstruáció alatt és az azt megelőző napokban a CA-125 könnyebben jut a keringésbe a leváló, széteső méhnyálkahártyából [175]. Mások retrográd menstruációval magyarázzák a jelenséget, amelynek révén a hasüregbe

kerülő CA-125 a hashártya nyirokútjain szívódik fel, de az is elképzelhető, hogy a menstruációs szövet által kiváltott lokális gyulladás serkenti a CA-125 intraperitonealis szekrécióját [177, 178].

Nem egyértelmű ugyanakkor, befolyásolják-e a petefészek szteroid hormonjai a CA-125 szekrécióját. Jóllehet ezek CA-125-szintre kifejtett közvetlen hatását nem vizsgálták, a szteroidok szabályozó szerepére utalhat, hogy petefészek-eltávolításon átesett, postmenopausában lévő nők szérumban magasabb CA-125-szint mérhető, függetlenül attól, hogy a méh eltávolításra került-e [179]. A hormonpótló kezelésben részesülő nők körében megfigyelt alacsonyabb értékek ugyancsak az ovarialis szteroidok szabályozó szerepét támasztják alá [180]. Egy friss közlemény adatai szerint a méhüreg sárgatestfázisban történő átöblítése során nyert mosófolyadék CA-125-szintje nem különbözik spontán ciklusban, illetve (elmaradt) IVF kezelés céljából végzett stimulációt követően, ami arra utal, hogy a méhnyálkahártya CA-125-szekrécióját nem befolyásolja közvetlenül a – vizsgált csoportok között jelentősen eltérő – ösztradiolszint [181].

Egymásnak ellentmondó beszámolók jelentek meg az irodalomban a szérumban CA-125-szintjének alakulásáról IVF kezelés céljából végzett stimuláció idején [182, 183, 184, 185], azonban endometrialis eredete alapján feltételezhető volt, hogy a CA-125 előébrény-beültetést megelőző időszakban mért szérumszintjéből következtetni lehet a méhnyálkahártya befogadóképességére. Nem egyértelmű ugyanakkor, vajon a stimuláció alatt [186], az ovulációindukció napján [185, 186, 164], a petesejtnyerés idején [186, 164, 187] vagy a beültetés napján mért CA-125-szint [164, 185] megbízhatóan jelzi-e előre az IVF kezelés nyomán létrejött terhességeket. Baalbergen és mtsai 44 IVF beteg szérummintáiban vizsgálták a CA-125 szintjét a petesejtnyerés napján és az előébrény-beültetést követő 14. napon

[184]. A kutatók a későbbi időpontról származó mintákat elemezve magasabbnak találtak azoknak a betegeknek a szérumszintjét, akiknél a kezelés terhesség létrejöttét eredményezte, mint akiknél az adott ciklus sikertelen volt. A terhességek kimenetelét azonban ebben az elemzésben nem vizsgálták, és a betegek bevonásának kritériumai sem voltak egyértelműek.

A szérumszint koraterhesség alatti alakulását illetően az eddigi, 6. és 12. hét között végzett vizsgálatok alapján úgy tűnik, hogy a CA-125 a magzatvízből és a deciduából jut az anyai keringésbe, a magzatvíz CA-125-szintje pedig a decida basalis épségétől függ. Ezért a magas vagy emelkedő CA-125-koncentráció a decida vagy a magzatburkok károsodását jelezheti az első trimeszterben [188]. Ezt támasztják alá annak az esetkontrollos vizsgálatnak az eredményei is, amelyben fenyegető vetélés esetében szignifikánsan magasabbnak találták a szérum CA-125-szintjét, mint zavartalan terhességben, és kiemelkedően magas CA-125-szint mellett a vetélés az esetek 100%-ában be is következett [189]. Hasonló következtetéseket lehet levonni abból a prospektív vizsgálatból is, amelynek során hüvelyi vérzéssel jelentkező terhesek körében sorozatméréssel követték nyomon a szérumszint alakulását. Ennek eredményei azt mutatták, hogy a vetéléssel végződött terhességekben a CA-125 szintje magas maradt, illetve tovább emelkedett, míg azoknál, akik terhességüket tovább viselték, a szérumszint visszaesését figyelték meg [190]. Decidualis eredetre utal az is, hogy a CA-125 ebben a szövetben nagyobb mennyiségben van jelen, mint a magzatburkokban vagy a trophoblastban [191], valamint az is, hogy méhen kívüli terhességben – ahol a trophoblastok nem a deciduába hatolnak be – alacsonyabb a szérum CA-125-szintje, mint intrauterin beágyazódás esetén [192].

2.3 A hCG szerepe a terhességek kimenetelének

előrejelzésében

A *humán choriogonadotropin (hCG)* a trophoblast, majd később a kialakuló lepény egyik legfontosabb hormonja, amelynek elsődleges feladata a sárgatest fenntartása és szekréciójának valamennyi hormonra kiterjedő fokozása, így alapvető szerepet játszik a terhesség létrejöttében és fenntartásában az első trimeszter idején. Szerteágazó egyéb funkciói közül kiemelendő az anyai pajzsmirgyműködésre kifejtett serkentő hatás, amelynek révén hozzájárul a magzati idegrendszer zavartalan fejlődéséhez [193], valamint a magzati mellékvesekéreg szteroid- (elsősorban dehidroepiandroszteron-) termelésének serkentése.

A hCG 36,7 kDa molekulasúlyú, 30% szénhidrátot tartalmazó, két, egymáshoz nem kovalens kötésekkel kapcsolódó láncból álló, heterodimer szerkezetű glikoprotein, amelynek α -alegysége megegyezik az agyalapi mirigy glikoprotein hormonjainak (FSH, LH, TSH) α -láncával, β -alegysége pedig az első 121 aminosavat tekintve az LH β -alegységével 80%-os homológiát mutató részen kívül 24 további aminosavból épül fel. Mindkét alegységen belül diszulfidhidak is hozzájárulnak a biológiai hatás kifejtéséhez szükséges térszerkezet kialakulásához. Az α -alegység mRNS-e a cytotrophoblast-sejtekben és a syncytiotrophoblastokban egyaránt megtalálható [194], míg a szekréció ütemét meghatározó, kisebb mennyiségben termelődő β -alegység expressziója elsősorban a syncytiotrophoblastokban figyelhető meg [195]. A terhésen kívül hCG termelését mutatták ki az agyalapi mirigy gonadotrop sejtjeiben is, amelyek pulzatilis módon választják el a hormont a menstruációs ciklus során [196]. Ez a molekula azonban eltérő szénhidrát-oldalláncokból épül fel, így jóval gyorsabban ürül ki a szervezetből, mint a placentaris eredetű hCG. A hypophysisből származó alak

mindkét nemben alacsony, de kimutatható koncentrációban van jelen a keringésben, szintje a peri- és postmenopausában, valamint idősödő férfiakban emelkedő tendenciát mutat [197]. Ennek jelenléte azonban a mérési módszerek ún. *klinikai szenzitivitásának* (annak a határértéknek, amely alatt a laboratórium negatívnak tünteti fel a mérés eredményét) helyes megválasztása esetén rendkívül ritkán okozhat diagnosztikai nehézséget.

A trophoblast-sejtekből élettani terhességben a teljes (dimer szerkezetű, hasítatlan) hCG molekula kerül ki a legnagyobb mennyiségben, emellett az ún. nagyméretű (hiperglikoziláltsága miatt dimerizálódásra képtelen) szabad α -alegység és hasítatlan β -alegység hagyja el a sejteket [198]. A hCG molekula hasítását (*nicking*) a trophoblastokkal asszociált macrophagok végzik [199], az így létrejövő labilis származék rövid időn belül α - és hasított β -alegységre esik szét a keringésben. További hasítást követően valószínűleg a vesékben jön létre az utóbbiból a hCG fő lebomlási terméke, az ún. *β -core fragment*, amely a vizelettel választódik ki [200]. A hCG felezési ideje a keringésben 24 és 48 óra között mozog, amit a plazmakoncentráció is befolyásol [201]. Az injekció formájában bevitt hCG plazmaszintjének csökkenése ezzel szemben kétfázisú görbével írható le, amelynek első összetevője 5 óra körüli felezési időnek felel meg, míg a második lassú, 24–32 órás felezési idejű ürülést mutat [202].

Az előébrény nyolcsejtes állapotától kezdve kimutatható hormon a beágyazódást követően kerül az anyai keringésbe, ahová a későbbiekben a kifejlődő chorionbolyhokból az intervillosus téren keresztül jut el. A biológiailag aktív, tehát hasítatlan, dimer szerkezetű hCG molekula (*non-nicked hCG*) szintje az anyai szérumban és vizeletben a terhesség első harmadában másfél–két nap körüli kettőzödési idővel exponenciálisan növekszik [203], és a 9–10. hét körül éri el 100 000 IU/l-es

nagyságrendbeli csúcsertékét, jóllehet az ekkor mérhető értékek meglehetősen nagy ingadozást mutatnak. Ezt követően a hormonszint mintegy ötödére esik vissza a 16. hétre, és a terhesség végéig alacsony szinten marad [199].

A hCG kimutatására szolgáló módszerek jelentős fejlődésen mentek keresztül azóta, hogy Aschheim és Zondek 1927-ben elsőként számolt be a terhes nők vizeletének nőtény egerek petefészkeire kifejtett hatásán alapuló biológiai próbáról [204]. Míg a hatvanas években kifejlesztett immunoassay-k jelentős keresztreakciót mutattak az LH-val, az 1970-es évek elején bemutatott „ β -hCG” radioimmunoassay (RIA) megoldást kínált erre a problémára, mivel ez utóbbihoz a tisztított β -alegység ellen termelt antitesteket alkalmaztak [205]. Ma már száznál is több, különféle módszereken (RIA, enzim-immunoassay, egy és két lépésből álló immunometriás assay, fluoroimmunoassay) alapuló „hCG-kit” van kereskedelmi forgalomban, amelyek az alkalmazott antitesttől vagy antitest-kombinációtól függően a hCG és metabolitjai közül más és más alakok kimutatására alkalmasak [198].

Ami a hormon koraterhességi mérésének szerepét illeti, a hCG-meghatározás segítségével kimutatott terhességi veszteségről szóló első beszámoló [206] óta több vizsgálat igazolta, hogy az embriók jelentős része elpusztul, mielőtt a nők felismernék terhességüket. Több mint két évtized telt el azóta, hogy sorozatmérések segítségével igazolták a hCG szerepét a méhen kívüli és intrauterin terhességek elkülönítésében [207]. Ezt követően számos vizsgálat eredményei támasztották alá a hCG-meghatározások prediktív értékét [208, 209, 210, 211, 212]. Néhány közelmúltban megjelent beszámolóban az egyetlen szérummintából végzett hCG-szint-meghatározás szerepét vizsgálták a terhességek kimenetelének előrejelzésében [213, 212, 214, 215]. Egy másik tanulmányban az embriótranszfert (helyesebben: preembriótranszfert, magyarul: előébrény-beültetést) követő 14. és 20. nap között

valamennyi napra külön-külön határértéket állapítottak meg a sikeres és sikertelen beágyazódás elkülönítésére [212], míg egy norvég munkacsoport kizárólag a beültetés utáni 12. napon vett minták hCG-szintjén alapuló predikció pontosságát elemezte [215]. Egyik vizsgálatban sem szerepelt ugyanakkor olyan paraméter, amellyel a különböző napokon vett szérumminták hCG-szintjét össze lehetne hasonlítani. Mivel szervezési okok miatt sokhelyütt nem oldható meg a betegek azonos napra történő berendelése, saját vizsgálatainkban arra kerestük a választ, hogy az exponenciális emelkedés ismeretében „közös nevezőre” lehet-e hozni a különböző napokról származó szérumminták hCG-szintjét oly módon, hogy a kapott változó alkalmas legyen az IVF kezelés nyomán fogant terhességek kimenetelének előrejelzésére.

Az elmúlt évtized nagyszámú pro- és retrospektív vizsgálata ellenére máig nincs egységes álláspont a tekintetben, vajon az asszisztált reprodukciós kezelések nyomán létrejött terhességekben másképp alakul-e a szérum hCG-szintje, mint spontán fogamzást követően. A probléma gyakorlati jelentősége abban rejlik, hogy amennyiben valóban magasabb szintek mérhetők ezekben az esetekben, akkor az átlagpopuláció MoM (multiple of median) értékeihez történő viszonyítás az álpozitív előrejelzések arányát növeli, így az aneuploidiák szűréséhez eltérő normálértékek meghatározása válhat szükségessé az asszisztált reprodukciós kezelések nyomán fogant terhességek esetében. Míg a korábbi felmérések során magasabbnak találták a hCG első és második trimeszterbeli szérumszintjét IVF kezelést és intracitoplazmatikus spermiuminjekciót (ICSI) követően [216, 217, 218, 219, 220], a közelmúltban megjelent beszámolók eredményei cáfolni látszanak az eltérések szignifikáns voltát [221, 222, 223, 224, 225], noha bizonyos tendencia mindvégig megfigyelhető [225]. Egy közelmúltban végzett hosszmetzeti tanulmány eredményei mindenesetre azt mutatják, hogy a hCG (pontosabban a hormon β -alegységének) szérumszintjét az

IVF kezelés sem a deszenzitizációs, sem a stimulációs fázisban nem befolyásolja, csupán a hCG-vel végzett ovulációindukció hatására figyelhető meg átmeneti (mintegy negyvenszeres) szérumszint-emelkedés, amely azonban a petesejtnyerés után nyolc nappal már nem észlelhető [226].

3 Célkitűzések

Az irodalmi ismeretek alapos áttanulmányozását követően, a rendelkezésünkre álló klinikai adatbázis és fagyasztva tárolt szérumminták birtokában a következő kérdések megválaszolását tűztük ki célul:

1. Alkalmas-e az IVF kezelés alatti szérum-össz-inhibin-szint meghatározása a kezelés kimenetelének előrejelzésére?
2. Lehet-e következtetni az IVF kezelés kimenetelére a kezelés alatti inhibin B szint mérése alapján?
3. Alkalmas-e a stimuláció alatti CA-125-szint meghatározása a kezelés kimenetelének előrejelzésére?
4. Meg lehet-e jósolni a stimuláció kezdetén a szérum inhibin B, illetve CA-125-szintjének ismeretében, mely betegek fognak nagy valószínűséggel gyengén reagálni a gonadotropin-adagolásra?
5. Befolyásolja-e a nőbeteg alkata (kövér/sovány) a petefészek IVF kezelés alatti stimulációra adott válaszát?
6. Felhasználható-e a szérum teljes β -hCG-szintjének koraterhességi alakulására jellemző exponenciális emelkedést leíró matematikai modell arra, hogy segítségével olyan változót hozzunk létre, amely alkalmas a különböző vérvételi napokról származó szérumminták hCG-szintjének összehasonlítására és az IVF kezelés nyomán fogant terhességek kimenetelének előrejelzésére?
7. Szolgál-e többletinformációval a szérum teljes β -hCG-szintjéhez képest az inhibin A koncentrációjának meghatározása az IVF kezelés nyomán fogant terhesség kimenetelének prognosztizálásában?

8. Alkalmas-e a preembrió-beültetést követő második héten vett („koraterhességi”) szérumminták CA-125-szintjének meghatározása az IVF kezelés útján fogant terhességek kimenetelének előrejelzésére?

4 Betegek és módszerek

Doktori értekezésemet a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikájának Asszisztált Reprodukciós Osztályán (ARO) 1995 és 2001 között [III–IX. közlemény], illetve a Ruprecht-Karls Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikája Nőgyógyászati Endokrinológiai Osztályán (Heidelberg, Németország) 1987 és 1992 között [I–II. közlemény] kezelt betegek klinikai adatai és az IVF kezelések kapcsán történt hormonmeghatározások céljából levett és fagyasztva tárolt szérummintákból végzett méréseink eredményei alapján készítettem el.

4.1 Klinikai jellemzők

4.1.1 A betegek kivizsgálása

A vizsgálatainkba bevont meddőségi betegek valamennyien az ARO kivizsgálási protokollján estek át, az IVF kezelés elvégzésére e leletek birtokában került sor. A protokoll részét képezte a részletes anamnézis-felvételt követően, a betegek spontán menstruációs ciklusában elvégzett ún. *alaphormon-vizsgálat*, amelynek során a ciklus 3. és 5. napja között levett szérummintából az FSH, LH, prolaktin és ösztradiolszint meghatározásán kívül az androgének (tesztoszteron és DHEAS) és kötőfehérjék (SHBG) koncentrációjának mérésére is sor került, továbbá a pajzsmirigyműködés vizsgálatára meghatároztuk a TSH (thyroid-stimulating hormone, tirotropin) alap- és TRH-val (thyrotropin-releasing hormone) végzett terhelést követő szintjét is. A ciklusközepi LH-csúcs bekövetkeztét jelző vizeletteszt pozitívvá válása utáni 5., 7. és 9. napon vett szérummintából ösztradiol- és progeszteronszintet mértünk, ezenkívül a sárgatestfázis alatti második megjelenés során prolaktinszint-meghatározást végeztünk

metoclopramid-terhelés előtt és után. Ugyancsak a betegek kivizsgálásának részét képezte a kismencedei szervek ultrahangvizsgálata, a tüszőfázisban elvégzett hysterosalpingographiás vizsgálat, valamint a pár férfi tagjának andrológiai vizsgálata. Az utóbbi keretében készült spermogram mellett embriológiai laboratóriumunkban is sor került a partner spermavizsgálatára, amelynek eredményét az andrológustól kapott lelettel összevetve vettük figyelembe a diagnózis és a kezelési terv felállításakor.

4.1.2 Az IVF kezelés menete

Vizsgálatainkba csak az ún. *hosszú deszenzitizációs protokollal* kezelt betegeket vontunk be. Bár kidolgozása óta más protokollok is napvilágot láttak – ide értve pl. a GnRH-antagonistákkal végzett stimulációt –, az IVF kezelések céljából történő petefészek-stimulációs ciklusok túlnyomó többségében a világon ma is ezt a sémát követik. A saját, nem terhes ciklussal végzett összehasonlításra épülő vizsgálatoktól eltekintve minden betegnek csak az első, terhességet eredményező kezelési ciklusát elemeztük. A kezelés során betegeink agyalapi mirigyének gonadotropin-termelését a GnRH-agonisták csoportjába tartozó triptorelinnel (napi 0,1 mg Decapeptyl; Ferring, Kiel, Németország) vagy buserelinnel (napi 900–1200 µg Suprefact; Hoechst, Frankfurt am Main, Németország) gátoltuk a kezelést megelőző menstruációs ciklus sárgatestfázisának közepétől kezdve. Miután az ösztradiol- és LH-szint esésével igazoltuk a deszenzitizációt, megkezdjük a petefészek kontrollált hiperstimulálását hMG-vel (Humegon; Organon, Oss, Hollandia vagy Pergonal; Serono, Róma, Olaszország vagy Menogon; Ferring, Kiel, Németország) vagy vizeletből kivont FSH-t tartalmazó készítménnyel (Metrodin vagy Metrodin HP; Serono). A tüszők növekedését a stimuláció 5. napjától kezdve naponta végzett ultrahangos folliculometriával és ösztradiolszint-meghatározással követtük nyomon az ovulációindukció (10 000 IU hCG

im.; Profasi; Serono) napjáig. Ez utóbbira akkor került sor, ha a hüvelyi ultrahangvizsgálat során legalább egy 18 mm-es vagy annál nagyobb átmérőjű, valamint legalább 2-3 14-16 mm-es tüszőt láttunk, az ösztradiolszint pedig elérte a tüszőnkénti 2-300 pg/ml-es értéket. A petesejtnyerésre a hCG beadása után 36 órával, a hüvelyboltozaton keresztül, ultrahang-ellenőrzés mellett végzett tüszőpunkció útján került sor. A kezelés javallatától, a nyert petesejtek számától és minőségétől, valamint a kezelés napján leadott sperma vizsgálatának eredményétől függően IVF vagy ICSI segítségével megtermékenyített petesejtekből fejlődő előébrényeket (maximum 4-et) a petesejtnyerést követő 2. vagy 3. napon ültettük be a méh üregébe. A sárgatestfázis támogatására napi 3×200 mg mikronizált progeszteront (Utrogestan; Besins Iscovesco, Párizs, Franciaország) adtunk hüvelyen keresztül a petesejtnyerés napjától a hCG-szint-meghatározás céljából történő 2. vérvétel napjáig, illetve terhesség létrejöttére utaló hormonszintek esetén tovább, a 12. hét végéig. A terhesség kimutatása céljából végzett szérumszint-meghatározásra az előébrény-beültetést követő 8. és 16. nap között kétnapos különbséggel vett szérummintákból került sor.

4.2 A vizsgálataink keretében végzett hormonmeghatározások

Az FSH-, a teljes β -hCG- és az ösztradiolszint meghatározása a frissen levett szérummintákból klinikánk Endokrinológiai Laboratóriumában, míg az össz-inhibin, illetve az inhibin A és B mérése – ugyanezen szérummintákból – a Ruprecht-Karls Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikája Nőgyógyászati Endokrinológiai Osztályának Hormonlaboratóriumában (Heidelberg, Németország) történt. A szérumszint-meghatározására az Országos „Frédéric Joliot-Curie” Sugárbiológiai és Sugáregészségügyi Kutató Intézettel folytatott együttműködésünk keretében az intézet laboratóriumában került sor.

A levett vérből előállított savót a retrospektív hormonmeghatározásokig lezárt Eppendorf-csövekben, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on tároltuk.

4.2.1 A szérum FSH- és ösztradiolszintjének meghatározása

A szérum FSH- és ösztradiolszintjét az Abbott Laboratories (Abbott Park, IL, USA) mikrorészecskés enzim-immunoassay (mEIA) eljárás alapján, AxSYM nevet viselő rendszere segítségével határoztuk meg. Az FSH assay érzékenysége (az FSH-t nem tartalmazó standarddal végzett többszöri mérések átlagánál a szórás kétszeresével magasabb érték) $0,37\text{ IU/l}$ volt, a méréssorozaton belüli (intraassay) variációs koefficiens (coefficient of variation, CV) értéke $3,7\%$ és $7,6\%$ között, míg a méréssorozatok közötti (interassay) CV érték $0,4\%$ és $4,8\%$ között mozgott a módszer méréstartományán ($0\text{--}150\text{ IU/l}$) belül. A visszanyerési tesztek (recovery test) átlagosan $99,2\%$ -os eredményt hoztak.

Az ösztradiolszint meghatározására alkalmazott eljárás során 20 pg/ml -es detektálási határral dolgoztunk, $2,9\%$ és $11,0\%$ közötti intraassay, illetve $4,8\%$ és $15,2\%$ közötti interassay CV értékek mellett.

4.2.2 A szérum össz-inhibin-szintjének meghatározása

A szérum össz-inhibin-szintjét a Fertgenix Inhibin enzim-immunoassay segítségével (Medgenix Diagnostics, Brüsszel, Belgium) határoztuk meg. A kétoldalú immunoassayben alkalmazott monoklonális antitestek az α -alegység különböző láncait ismerték fel. A teszt a Monash-assay-hez hasonlóan a bioaktív dimer inhibin A és B molekula mellett az inaktív α -alegységet és annak protein természetű előanyagait is mérte. A standard görbe használható része $0,6\text{--}16,5\text{ IU/ml}$, a teszt érzékenysége $0,1\text{ IU/ml}$ volt. A teszt nem ad keresztreakciót a humán TGF- β -val, LH-val, FSH-val, hCG-vel, az IGF-I-gyel

vagy az aktivinnel [227]. Az intra- és interassay variációs koefficiens 10,6%, illetve 11,0–15,1% volt.

4.2.3 A szérumban az inhibin A szintjének meghatározása

A szérumban az inhibin A szintjét szilárd fázisú szendvics ELISA (Oxford Bio-Innovation, Oxford, Egyesült Királyság) segítségével mértük oly módon, hogy minden mintát – egyazon mikrotiterlemezen (plate) – kétszer mértünk le, és számításaink során a két mérés átlagát vettük figyelembe. Az assay kidolgozói által részletesen leírt módszer [71, 228] lényege a két alegység-specifikus antitest alkalmazása, amelyek közül a plate vályújához kötött, immobilizált (*capture*) monoklonális antitest a β_A -alegységre specifikus, míg a másik, szintén monoklonális ellenanyag, amely a kimutatáshoz szükséges alkalikus foszfatázzal áll kötésben, az α -alegységet ismeri fel. A módszer érzékenységének és specificitásának fokozása érdekében a mintákat nátrium-dodecilszulfáttal kezeltük elő, majd 3 percen keresztül 100 °C-os vízfürdőbe állítottuk, amit a minták lehűlése után 6%-os hidrogén-peroxiddal történő kezelés követett. Az így előkészített mintákat a plate vályújába helyeztük, majd éjszakán át tartó inkubációt követően, a plate többszöri átmosása után hozzáadtuk a rendszerhez a detektáló antitesteket. Újabb mosás következett, végül a kimutatási fázisban az alkalikus foszfatáz szubsztrátjának és a reakció amplifikációját szolgáló anyagoknak a hozzáadására került sor. Az enzimreakció színes termék (formazan) kialakulásához vezetett, amelynek mennyisége – és így a szín intenzitása – a detektáló antitestek által megkötött inhibin A mennyiségével, végeredményben tehát a minta inhibin A koncentrációjával volt arányos. A színintenzitást kvantitatívan jellemző abszorpciót ELISA plate-ek leolvasására alkalmas spektrofotométer segítségével 492 nm hullámhosszon mértük, és a 620 nm-en mért értékekhez viszonyítottuk. A standard oldatból készített hígítási sor

felhasználásával valamennyi mikrotiterlemezhez nyolcpontos, kalibrációs görbe készült spline lineáris–logaritmikus illesztéssel, a minták inhibin A koncentrációjának meghatározására interpolációs módszerrel került sor. A variációs koefficiens értéke mind az egyes lemezeken belül, mind a mérések között 20% alattinak bizonyult. Az eljárás érzékenysége 3,9 pg/ml volt.

4.2.4 A szérumban inhibin B szintjének meghatározása

Az inhibin B mérése szintén az Oxford Bio-Innovation ELISA kitje segítségével, az inhibin A-val kapcsolatban leírtakhoz hasonló módon történt, ez a reagenskészlet azonban az inhibin B molekula β_B -alegységére specifikus immobilizált antitestet tartalmazott. A CV értékek is hasonlóan alakultak, míg a módszer érzékenysége 15 pg/ml volt.

4.2.5 A szérumban CA-125-szintjének meghatározása

A szérumban CA-125-szintjét az Országos „Frédéric Joliot-Curie” Sugárbiológiai és Sugáregészségügyi Kutató Intézet (Budapest) által kifejlesztett, a CIS bio international (Gif-sur-Yvette, Franciaország) anyagaira épülő szilárd fázisú immunradiometriás módszerrel (IRMA) határoztuk meg. Az eljárás során alkalmazott, a CA-125 molekula térben távol elhelyezkedő két epitópja ellen termelt monoklonális antitestek közül az egyik szilárd fázishoz (golyócskához) kötött, míg a másik ^{125}I jelzéssel van ellátva (*tracer*). A standardokban és a mérendő mintákban lévő CA-125 szendvicsként kötődik a két antitest közé. A bevonatos antitestből, antigénből, valamint jelzett antitestből álló szendvics létrejötte után a nem kötött tracer mosással távolítható el, így a golyón megkötött radioaktivitás arányos a minta CA-125-koncentrációjával. A 0 és 750 U/ml közötti mérési tartománnyal és 0,5 U/ml-es érzékenységgel jellemezhető módszer

alkalmazása során a méréssorozaton belüli CV 4%, míg a mérések közötti CV 5% alattinak bizonyult. A készlethez mellékelt leírás szerint a visszanyerési teszt 97% és 105% közötti eredményt hozott. Egészséges, nem terhes populáció tagjainál végzett mérések alapján a szérumszintjének a népesség 95%-át jellemző normálértéke kisebb, mint 35 U/ml.

4.2.6 A szérumszintjének meghatározása

A szérumszintjének meghatározását a Diagnostic System Laboratories (Sinsheim, Németország) ELISA tesztjével végeztük. Az intraassay CV 10,9%, az interassay CV pedig 14,4 % és 13,1 % volt 2 ng/ml, illetve 15 ng/ml szérumszintnél. A teszt érzékenysége 0,05 ng/ml volt.

4.2.7 A szérumszintjének meghatározása

1995 novembere és 1998 májusa között laboratóriumunk az Abbott cég IMx elnevezésű mEIA rendszerét használta a szérumszintjének mérésére. Ez az assay a hCG-molekula valamennyi β -láncot tartalmazó alakját felismeri a végső bomlástermék (β -core fragment) kivételével, így tehát egyaránt alkalmas a kétláncú (α - és β -alegységből álló) hormonmolekula és a szabad β -alegység teljes és hasított alakjainak kimutatására. A továbbiakban ezekre az alakokra összefoglalóan a *teljes β -hCG* elnevezéssel hivatkozom. A mérések variációs koefficiensei 4,4% és 5,9% között mozogtak a 25 és 750 IU/l közötti tartományon belül. 1998 júniusában a fent leírt AxSYM rendszer teljes β -hCG-kitjére tértünk át, amely ugyanazokat az ellenanyagokat tartalmazta, mint az IMx rendszer. Az újabb módszer CV értékei 4,1% és 6,6% között alakultak, érzékenységi küszöbe pedig a korábbihoz hasonlóan 2 IU/l volt.

4.3 A ciklusok felosztása a terhesség kimenetele alapján

A terhesség létrejöttét az előébrény-beültetést követő 8. és 16. nap között kétnapos különbséggel levett szérumminták teljes β -hCG-szintjének meghatározásával igazoltuk. Biokémiai terhességet akkor állapítottunk meg, ha a két hCG-érték valamelyike elérte vagy meghaladta a 25 IU/l-es szintet, de a két héttel később végzett hüvelyi ultrahangvizsgálat során nem látszott petezsák. A klinikai terhesség kritériumának a fenti hCG-szinten túl a petezsák jelenlétét tekintettük. A biokémiai terhességeket, méhen kívüli terhességeket, valamint az első trimeszterbeli vetéléssel végződött ciklusokat a *koraterhességi veszteség (early pregnancy loss)* név alatt foglaltuk össze, míg a második trimeszterbeli vetéléseket, valamint a szüléssel végződött egyes és többes terhességeket az *12 hétnél tovább viselt terhesség* elnevezéssel illettük.

4.4 Statisztikai elemzések

A párosított csoportok tagjaira jellemző kategorikus változók előfordulási arányának összehasonlítására (*analysis of paired proportions*) a *McNemar-próbát* használtuk. A folytonos változók eloszlását a *Shapiro–Wilk-féle W-próba* és *normal probability plotok* segítségével vizsgáltuk. Normális (Gauss-féle), illetve log-normális (az adatok logaritmikus transzformációját követően „normalizálódott”) eloszlás esetén paraméteres, ennek hiányában nemparaméteres statisztikai próbákat alkalmaztunk. Párosított minták között az egyes változók közötti különbségeket az előbbi feltétel teljesülése esetén *egymintás t-teszttel*, ellenkező esetben a *Wilcoxon-féle párosított előjeles rangösszegpróbával (Wilcoxon’s matched pairs rank sum test)* elemeztük. Hasonlóképp, nem párosított csoportok között *kétmintás t-próbával*, illetve a *Mann–Whitney-féle U-próbával* végeztük el az összehasonlításokat. Kettőnél több minta esetén a folytonos

változók összehasonlítására *varianciaanalízist (analysis of variance, ANOVA)* végeztünk. Az egyes változók közötti összefüggéseket a paraméteres *Pearson-féle (r)*, illetve a nemparaméteres *Spearman-féle korrelációs együttható (r_s)* számításával elemeztük.

Folytonos változók bináris (kétféle lehetséges) kimenetelű kategorikus változókra gyakorolt hatásának elemzéséhez az *egy- és többváltozós logisztikus regresszió* módszerét hívtuk segítségül. Az utóbbi esetben a kimeneti változót szignifikáns mértékben befolyásoló független változókat *fordított lépcsőzetes regresszióval (backward stepwise logistic regression)* választottuk ki, és az eredményt a potenciális változók lépcsőzetes beválasztásával (*forward stepwise logistic regression*) ellenőriztük. A multikollinearitás kizárása érdekében kiszámítottuk a változók *tolerancia-együtthatóját*. Az egyes változókhoz tartozó regressziós koefficiensek szignifikanciáját a *Wald-próba P* értéke segítségével jellemeztük, végül a modell illeszkedését az ún. *modell- χ^2 -próba* alkalmazásával vizsgáltuk.

Az, hogy egy adott teszttel (esetünkben hormonvizsgálattal) milyen pontosan jelezhető előre valamely bináris kimenetel, többféle paraméterrel, így többek közt a *szenzitivitással (érzékenységgel)*, *specificitással (fajlagossággal)*, valamint a *pozitív és negatív prediktív értékkel* jellemezhető. Ezek a tulajdonságok azonban meghatározott határértékre vonatkoznak. Ha a vizsgálat célja épp az optimális határérték megállapítása, olyan statisztikai módszerre van szükség, amelynek segítségével szemléletesen összehasonlítható valamennyi lehetséges határérték a predikció pontosságát jellemző paraméterek szempontjából. Erre szolgálnak az ún. *receiver-operating characteristic (ROC) görbék* [229], amelyekhez úgy juthatunk, ha az *x* tengelyen az egyes határértékekhez tartozó specificitás 1-ből történő kivonása után fennmaradó részt (1–specificitás, azaz az álpozitív találatok arányát), míg az *y* tengelyen a szenzitivitást

(vagyis a valódi pozitív találatok arányát) ábrázoljuk, és az így kapott pontokat összekötjük. Minden vizsgálati módszerre jellemző egyfajta alku a valódi és álpozitív (hasonlóképp a valódi és álnegatív) esetek találati aránya között, vagyis az egyik növekedése többé-kevésbé maga után vonja a másik emelkedését is. Ha egy teszt semmivel nem nyújt pontosabb felvilágosítást a pusztán találgatásnál, azaz minden határértékhez ugyanannyi valószínűségű hamis predikció tartozik, akkor az összetartozó valódi és álpozitív arányokkal jellemzett pontok az ismertetett koordináta-rendszerben ábrázolva 45°-os meredekségű egyenest alkotnak. Minél inkább a helyes predikció felé tolódik el ez az egyensúly, annál inkább „húzódik ki” a görbe középső része a bal felső sarokhoz. Míg az előbbi esetben a „görbe” alatti terület (area under the curve, AUC) pontosan 0,5, addig egy olyan teszt esetén, amely valamennyi lehetséges határértéket figyelembe véve szinte teljes pontossággal jelzi előre a szóban forgó kimenetelt, 1-hez közelítő görbe alatti területet kapunk. (A görbe alatti terület kiszámítására több eljárás is létezik, a legkézenfekvőbb és legáltalánosabban alkalmazható ezek közül a trapézolós módszer.) Ha arra vagyunk kíváncsiak, hogy egyazon mintára (pl. betegcsoportra) vonatkozólag két különböző tesztet alkalmazva valamelyikkel pontosabb előrejelzéshez jutunk-e, a két ROC görbét ábrázolhatjuk ugyanabban a koordináta-rendszerben, és a választ szerencsés esetben szabad szemmel is leolvashatjuk. A tesztek értékének kvantitatív összehasonlításához azonban a két görbe alatti területet kell összevetnünk. Az erre szolgáló statisztikai módszer, amelynek kidolgozása Hanley és McNeil nevéhez fűződik [230], lényegében az előjelpróba módosított változata: figyelembe veszi ugyanis a két görbe alatti terület közötti korrelációt, amely annak következménye, hogy a mérések mindkét teszttel ugyanazon a mintán kerültek elvégzésre. Az optimális határérték meghatározása – ha egyéb szempontok nem befolyásolnak, amelyek alapján nagyobb fontosságot célszerű tulajdonítani a szenzitivitásnak, mint a specificitásnak,

vagy fordítva – oly módon történhet, hogy a Pitagorasz-tételt alkalmazva megkeressük a ROC görbén azt a pontot, amely a legközelebb esik a bal felső sarokhoz (vagyis a maximális szenzitivitás és specificitás elméleti találkozásához). Vizsgálataink során ezeket a megfontolásokat követtük az optimális határértékek meghatározásakor, valamint a különböző hormonvizsgálatok prediktív értékének összehasonlításakor.

Ismert tény, hogy a szérumban teljes β -hCG-szintje a terhesség első néhány hetében exponenciálisan növekszik [203]. Mivel a terhesség kimutatását szolgáló β -hCG-szint-meghatározás betegenként eltérő időben (az előébrény-beültetést követő 8. és 16. nap között kétnapos különbséggel levett két szérummintából) történt, ezt az exponenciális lefutást használtuk ki az egyes betegek hormonértékeinek összehasonlításakor. A hormonszintek és a két minta levétele közötti időintervallum ismeretében a β -hCG-szint kettőződési ideje (doubling time, DT) az alábbi képlet alapján számítható ki:

$$DT = \frac{\log_{10} 2 \times \text{intervallum}}{\log_{10} \frac{hCG_2}{hCG_1}}$$

Az így kapott kettőződési idő alapján, interpolációval a két mintavételi nap között bármely időpontra kiszámítható egy elméleti β -hCG-szint. Tekintettel arra, hogy a betegek többségénél az első szérummintát a 11. napon vettük le, a lehető legtöbb valódi – tehát tényleges hormonmeghatározásból származó – adat felhasználása érdekében erre a napra számítottuk ki a későbbi összehasonlítás alapjául szolgáló értéket a

$$hCG_{11.\text{napi}} = hCG_1 \times 2^{\frac{11-\text{nap}_1}{DT}}$$

képlet segítségével, ahol nap_1 jelöli az első szérumminta levételének napját. Könnyen belátható, hogy ugyanerre az eredményre juthatunk a második szérumminta hormonértékének és napjának alkalmazásával is. (Bizonyos korlátokkal a képlet természetesen extrapolációra is alkalmas.)

Inhibin A esetében hasonló összefüggés nem ismert, ezért számításaink során a kétnapos különbséggel vett két koraterhességi szérumminta inhibin A szintjének átlagát vettük alapul.

Valamennyi elemzés esetében kétoldalú statisztikai próbákat végeztünk. Ezek eredményét akkor tekintettük szignifikánsnak, ha a P értéke 0,05 alatt volt. A számításokat a Statistica 6.0 szoftver segítségével végeztük (StatSoft, Tulsa, OK, USA).

4.5 Az egyes elemzésekbe beválogatott betegek

4.5.1 Vizsgálatok az IVF kezelés céljából végzett petefészek-stimuláció során vett szérummintákból

4.5.1.1 A szérum össz-inhibin-szintjének vizsgálata az IVF kezelés kimenetelének előrejelzése szempontjából

Ezekben a vizsgálatokban 64 [I. közlemény], illetve 38 [II. közlemény] IVF kezelésben részt vevő beteg kezelés alatti szérummintáit vizsgáltuk. A vérvételekre a gonadotropin stimuláció 7. napjától az ovulációindukció utáni 4. napig naponta két alkalommal (reggel és este) került sor.

4.5.1.2 A szérumban inhibin B szintjének vizsgálata az IVF kezelés

kimenetelének előrejelzése szempontjából

Ebben az elemzésben [III. közlemény] az IVF kezelés céljából végzett petefészekstimuláció 1. napján (stimulation day 1, SD1) és a petesejtnyerés napján (OPU) levett szérummintákban vizsgáltuk az inhibin B szintje és a kezelés kimenetele közötti összefüggéseket esetkontroll elrendezésben. Ennek során 55 terhességet eredményező ciklust párosítottunk olyan ciklusokkal, amelyek nem vezettek terhességhez. A párosítást a betegek életkora, meddőségük elsődleges oka, az ovulációindukció napján mért ösztradiolszint, valamint a nyert petesejtek és a beültetett preembriók száma alapján végeztük. Ezenfelül 10 párosítatlan terhes ciklust is bevontunk vizsgálatunkba a különböző kimenetelű terhességek összehasonlítását célzó párosítatlan statisztikai elemzésekhez.

4.5.1.3 A szérumban stimuláció alatti CA-125-szintje és az IVF kezelés

kimenetele közötti összefüggés vizsgálata

A betegek kiválasztása ebbe az esetkontrollos vizsgálatba [IV. közlemény] hasonlóképp történt az előzőekben leírtakhoz, némi eltéréssel a ciklusok számát illetően: a 42 párosított cikluson felül 28 további nem párosított ciklust vontunk be az elemzésbe. (Tekintettel arra, hogy endometriosis esetén emelkedett CA-125-szint mérhető a keringésben [168, 231], endometriosisban szenvedő betegek adatai nem szerepelnek ebben a vizsgálatban.)

4.5.1.4 A szérum stimuláció alatti CA-125-, illetve inhibin B szintje és a petefészek stimulációra adott válasza közötti összefüggés vizsgálata

Annak a kérdésnek a tisztázására, hogy különbözik-e a szérum CA-125-, illetve inhibin B szintje a petefészek-stimulációra átlagosan és gyengén reagáló betegek között, szintén esetkontroll vizsgálatot végeztünk [V. közlemény], amelybe 16 pár IVF kezelési ciklust vontunk be. A gyengén reagálók csoportjába olyan betegeket soroltunk, akiknél a nyert petesejtek száma nem haladta meg a hármat, az ovulációindukció napján mért szérumösztadiol-szint pedig a 900 pg/ml-t. Kontrollként olyan betegeket párosítottunk melléjük, akiknél legalább 6 petesejtet nyertünk, csúcs-ösztadiolszintjük pedig elérte az 1800 pg/ml-t. A párosításhoz a betegek életkorát, spontán menstruációs ciklusuk 3. napján mért szérum-FSH-szintjüket, valamint meddőségük fő okát vettük figyelembe. Az előző vizsgálat kapcsán ismertett okból kifolyólag ebbe az elemzésbe sem vontunk be olyan betegeket, akik endometriosisban szenvedtek.

4.5.1.5 A nőbetegek alkata, a szérum leptinszintje és a stimulációra adott petefészekválasz összefüggésének vizsgálata

Ebben az esetkontroll vizsgálatban [VI. közlemény] 151 IVF kezelésben részesült beteg közül választottunk ki 17 kövér (BMI > 28 kg/m²) és 17 sovány (BMI: 20–25 kg/m²), rendszeres menstruációs ciklusú, hormonális elváltozásban nem, de kürt vagy andrológiai eredetű meddőségben szenvedő beteget oly módon, hogy minden egyes kövér beteghez egy sovány beteget rendeltünk az életkor, valamint a bazális szérum-FSH- és -LH-koncentráció alapján.

4.5.2 Vizsgálatok koraterhességi szérummintákból

4.5.2.1 A koraterhességi teljes β -hCG-mérések jelentősége az IVF nyomán fogant terhességek kimenetelének előrejelzésében

Az elemzésbe [VII. közlemény] eredetileg 137 beteget vontunk be, akiknél 1995 novembere és 1999 augusztusa között az ARO-n végzett IVF kezelés nyomán terhesség jött létre, és rendelkezésre állt az előébrény-beültetést követően végzett mindkét β -hCG-szint-meghatározás eredménye. Tekintettel a kívülről bevitt hCG egy-másfél napos felezési idejére [202], vizsgálatunkból kizártuk azokat a betegeket, akiknél a sárgatestfázis támogatása hCG injekciók formájában került sor. Így ebben az elemzésben összesen 120 beteg adatai szerepelnek.

4.5.2.2 A koraterhességi inhibin A és teljes β -hCG-meghatározások jelentősége az IVF nyomán fogant terhességek kimenetelének előrejelzésében

Ebbe a retrospektív vizsgálatba [VIII. közlemény] az előzőhöz hasonló kritériumok alapján választottuk be a terheseket, azzal a különbséggel, hogy a vizsgálati periódust 1999 decemberéig hosszabbítottuk meg. Mivel az inhibin A szintjének meghatározására utólag került sor, további feltétel volt, hogy maga a két szérumminta is rendelkezésre álljon a mérések elvégzéséhez. Egy beteget azért kellett kizárnunk, mert mindkét szérummintája a 11. nap után került levételre és a β -hCG-szint csökkenő tendenciát mutatott, így a korábbi időpontra történő extrapoláció fals eredménnyel járt volna (ezzel kapcsolatban lásd még a Statisztikai elemzések szakaszt). Mindezek után 150 beteg adatai kerültek a végső elemzésbe, amelyben az életkor, a nyert petesejtek és a beültetett

előbrények száma, valamint a koraterhességi inhibin A szint és a számított 11. napi teljes β -hCG-szint prognosztikai szerepét vizsgáltuk az IVF kezelés nyomán fogant terhességek kimenetelének előrejelzésében.

4.5.2.3 A szérum koraterhességi CA-125-szintje mérésének jelentősége az IVF nyomán fogant terhességek kimenetelének előrejelzésében

Ebbe az elemzésünkbe [IX. közlemény] a fenti időszakot meghosszabbítva 2001 decemberével bezárólag válogattuk a betegeket. Mivel endometriosisban magasabb CA-125-szint mérhető a keringésben [168,231], ilyen betegek adatai nem kerültek elemzésre. Ciklusonként egy szérummintában határoztuk meg a CA-125 koncentrációját. Célunk az volt, hogy minél kisebb legyen a szórás a mintavételi napok közt, ezért amennyiben mindkét koraterhességi minta rendelkezésre állt, a kettő közül a 11. napi, illetve ahhoz közelebbi mintát választottuk ki a CA-125-szint méréséhez, mivel a legtöbb beteg esetében a 11. napon történt hCG-szint-meghatározás. Mindezt figyelembe véve összesen 182 beteg terhes ciklusa került be az elemzésbe. 41 beteg korábbi, nem terhes ciklusából is rendelkezésre állt legalább egy szérumminta a CA-125 szintjének meghatározásához, ezek sajátkontrollos összehasonlítás céljából szintén mérésre kerültek. (Több sikertelen – terhességgel nem végződő – ciklus esetén a terhességet eredményező kezeléshez időben legközelebb álló ciklus előbrény-beültetést követően levett szérummintáját használtuk fel.)

5 Eredmények és megbeszélés

Tekintsük át röviden, milyen következményekkel járhat, ha az IVF kezelés előtt álló meddő beteg a stimuláció előtt álpozitív, illetve álnegatív teszteredmény birtokába jut a kezelés eredményességének vonatkozásában. Amennyiben a petefészek stimulációra adott válaszána előjelzésére alkalmazott teszt pozitív (gyenge reakcióra utaló) eredményt hoz, alternatív stimulációs protokollokhoz folyamodhatunk, többek közt emelhetjük a gonadotropinok adagját. Az *álpozitív* eredmény a túlstimulálás veszélyét, illetve a következményes ciklusmegszakítás kockázatát növelheti. *Álnegatív* esetben ugyanakkor megnő a valószínűsége annak, hogy a rutin protokoll alkalmazása mellett szuboptimális tüszőnövekedést érünk el.

Ha a kérdés a terhesség elmaradásának (!) esélyére vonatkozik, pozitív eredmény birtokában akár az is előfordulhat, hogy a párt lebeszéljük az IVF programban való részvételről, esetleg a gyermekáldás egyéb lehetőségeire (pl. a petesejt-adományozásra vagy az örökbefogadásra) hívják fel figyelmüket. Könnyen elgondolható, milyen drámai következményei lehetnek egy *álpozitív* eredménynek ebben a kérdésben. Természetesen az *álnegatív* predikciónak is megvannak a hátrányos következményei: ezek a betegek jelentős fizikai, lelki és anyagi megterhelésnek tehetik ki magukat annak ellenére, hogy a kezelés sikerének esélye minimális. (Megjegyzendő, hogy ez esetben az álnegatív teszteredmény ugyanolyan következménnyel jár, mint ha a vizsgálatra sor se került volna.)

Valamennyi vizsgálatunk során – kivéve a saját korábbi ciklusokkal történő összehasonlításokat a preembrió-beültetést követő második héten végzett CA-125-meghatározások kapcsán – csak a betegek első kezelési ciklusát elemeztük. Ezt azért tartottuk fontosnak, mivel a későbbi IVF ciklusok során alkalmazott stimuláció módját

befolyásolhatja az előző kezelések eredménye. Könnyen lehet ugyanis, hogy annál a betegnél, aki a petefészek csökkent rezervkapacitásának következtében valójában a gyengén reagálók csoportjába tartozik, az erőteljesebb stimuláció több tüsző növekedését és ezzel a petefészek eredetű endokrin paraméterek szintjének emelkedését eredményezi, vagyis a gyenge petefészekválasz prevalenciáját „mesterségesen” csökkentenénk, ami az ennek előrejelzését célzó tesztek klinikai értékének csökkenéséhez vezet. Ezeknél a betegeknél ugyanakkor megfelelő számú tüsző, illetve petesejt esetén is kicsi a fogamzás esélye, ezért minél több ciklust vonnánk be ilyen betegektől, annál nagyobb valószínűséggel jeleznék előre a szűrőtesztek a terhesség elmaradását, ami klinikai értékük túlbecslését eredményezné.

5.1 Vizsgálatok az IVF kezelés céljából végzett petefészek-stimuláció során vett szérummintákból

5.1.1 A szérum össz-inhibin-szintjének vizsgálata az IVF kezelés kimenetelének előrejelzése szempontjából

Vizsgálatunk során nem találtunk szignifikáns eltérést a terhességet eredményező és a terhességhez nem vezető kezelések között a betegek életkorában, a kezelés javallatának, valamint módjának megoszlásában, és az ovulációindukció napján mért szérum-ösztadiol-koncentrációban (*I. közlemény 2. táblázat*). Mivel vizsgálatunk során nem találtunk különbséget a tiszta gonadotropin stimuláción átesett, illetve a kombinált GnRH-agonista buzerelin és gonadotropin stimuláción átesett betegek szérum-össz-inhibin-szintjének kezelés alatti lefutásában (*I. közlemény 1. és 2. ábra*), a terhes és nem terhes csoport szérum össz-inhibin szintjét attól függetlenül hasonlítottuk össze, hogy melyik stimulációs kezelésben részesültek.

A terhesek csoportjában a szérumban lévő össz-inhibin-koncentrációja a teljes vizsgált időszak alatt magasabb volt, mint a nem terhes betegek csoportjában, azonban a különbség egyik vizsgált időpontban sem bizonyult szignifikánsnak (*I. közlemény 3. és 4. ábra*).

Ugyanezt az eredményt erősítette meg a „görbe” alatti terület (AUC) vizsgálata is.

Nem tudunk szignifikáns különbséget igazolni a szérumban lévő össz-inhibin-szint tekintetében a 12 hétnél tovább viselt terhességet eredményező és a koraterhességi veszteséghez vezető betegcsoportok között sem (*I. közlemény 5. és 6. ábra*).

Eredményeink alapján az IVF kezelés alatti szérumban lévő össz-inhibin-szintnek nincs prediktív értéke sem a terhesség létrejöttére, sem pedig annak kimenetelére szempontjából.

Tsuchiya és mtsai [232] vizsgálatuk során közvetett úton jutottak arra a következtetésre, hogy magasabb szérumban lévő össz-inhibin-koncentrációval rendelkező IVF betegeknek nagyobb esélyük van teherbe esni IVF kezelés útján, mint alacsony össz-inhibin-koncentrációval rendelkező társaiknak. Munkájukban a növekvő tüszők, illetve a nyert petesejtek száma és a szérumban lévő össz-inhibin-koncentráció között szignifikáns korrelációt találtak, s csak ebből következtettek indirekt módon a teherbeesés nagyobb esélyére. Emellett az össz-inhibin-koncentráció meghatározását nem a stimuláció, illetve az IVF kezelés során, hanem azt megelőzően vett vérmintákból végezték.

Hughes és mtsai [136] vizsgálatuk során szignifikánsan magasabb szérumban lévő össz-inhibin-koncentrációt csak a sárgatestfázis alatti időszakban tudtak kimutatni a terhesek, illetve a terhességüket 12 hétnél tovább viselő terhesek csoportjában. Tanulmányunkban nem találtunk szignifikáns különbséget a terhes és nem terhes betegek csoportjában a sárgatestfázis korai szakában, akkor, amikor az inhibintermelés LH hatása alatt döntően a sárgatestben történik [233]. A tüszőfázis második felében azonban, amikor az inhibintermelés döntően a praeovulatoricus tüszők granulosa-sejtjeiben FSH irányítása alatt folyik [234], saját eredményeinkhez hasonlóan Hughes és mtsai sem találtak

eltérést sem a terhesek és nem terhesek, sem pedig a 12 hétnél tovább viselt és koraterhességi veszteség csoportok között.

Az IVF kezelésben részesülő fiatalabb (<35 éves) betegek szérum-össz-inhibin-szintjét a kezelés vizsgált időszaka alatt tendenciájában végig magasabbnak találtuk, mint az idősebb (≥ 35 éves) betegek csoportjában, a különbség azonban csak az ovulációindukció napján, illetve az azt megelőző két napon bizonyult szignifikánsnak (*II. közlemény 1. és 2. ábra*). Ezzel szemben a szérum ösztadiol- és FSH-koncentrációjának tekintetében a vizsgált időszak egyetlen napján sem sikerült szignifikáns különbséget találnunk a fiatalabb és idősebb betegek csoportja között (*II. közlemény 2., 3. és 5. ábra*). A fiatalabb betegek csoportjában talált szignifikánsan magasabb terhességi arány (*II. közlemény 2. táblázat*) és a fent említett napokon kimutatott szignifikánsan magasabb szérum össz-inhibin-szint közvetett módon utalhatna ugyan a szérum össz-inhibin-szint prediktív értékére ezeken a napokon, azonban számos olyan tényezőt nem vizsgáltunk, mely a terhesség létrejöttét a *II. közlemény 1. és 2. táblázatában* felsorolt tényezők mellett még jelentős mértékben befolyásolhatja.

5.1.2 A szérum inhibin B szintjének vizsgálata az IVF kezelés

kimenetelének előrejelzése szempontjából

Mint a *III. közlemény 1. táblázatának* adataiból leolvasható, a terhességgel végződött és a nem terhes ciklusok összehasonlítása során nem találtunk szignifikáns különbséget a két csoport között a betegek életkorát, testtömegindexét, meddőségük fő okát és a kezelés módját, spontán ciklusuk korai tüszőfázisában mért FSH- és ösztadiolszintjét, a stimuláció hosszát és a felhasznált gonadotropinok mennyiségét, továbbá a nyert petesejtek és a beültetett előébrények számát illetően. A párosítás egyik szempontja

lévén nem véletlen, hogy a két csoport tagjainál hasonló volt az ösztradiolszint eloszlása az ovulációindukció napján. A stimuláció 1. napján sem az ösztradiolszint, sem az inhibin B szérumszintje tekintetében nem találtunk szignifikáns különbséget a két csoport között. A petesejtnyerés napján vett mintában azonban a terhes ciklusokban szignifikánsan magasabb inhibin B szintet mértünk, mint azoknál a betegeknél, akiknél az IVF kezelés az adott ciklusban nem vezetett terhesség kialakulásához.

A petesejtnyerés napján mért inhibin B szinten alapuló előrejelzés pontosságát jellemző ROC görbe alatti terület 0,63-nak bizonyult (95%-os konfidenciaintervallum: 0,52–0,74) (III. közlemény 4. ábra). A terhesség előrejelzését optimális pontossággal szolgáló határértéknek a ≥ 216 pg/ml-es küszöböt ítéltük.

Szignifikáns pozitív korrelációt mutattunk ki a stimuláció 1. napján levett szérumszintekben meghatározott inhibin B koncentráció és az ugyanezen mintákban mért ösztradiolszint között mindkét csoportban, míg az 1. napi inhibin B szint és az életkor közötti negatív korreláció csak a terhesek csoportjában érte el a szignifikancia szintjét (III. közlemény 2. táblázat). Míg az 1. napi inhibin B koncentráció és az ovulációindukció napján mért ösztradiolszint, illetve a nyert petesejtek száma egyik csoportban sem korrelált szignifikáns mértékben, a petesejtnyerés napján levett mintákban mért inhibin B szint szignifikáns pozitív korrelációt mutatott mindkettővel; a betegek életkorával azonban egyik csoportban sem találtunk statisztikailag szignifikáns összefüggést.

Megállapíthattuk továbbá, hogy azoknál a betegeknél, akiknek a stimuláció 1. napjáról és a petesejtnyerés napjáról származó szérumszintje egyaránt rendelkezésünkre állt (a terhesek csoportjában 37, a nem terhesek között 31 ilyen beteg volt), az inhibin B szintje mindkét csoportban szignifikáns emelkedést mutatott a két mérési időpont között ($P < 0,001$) (III. közlemény 1. táblázat és 2. ábra).

A különböző kimenetelű terhességek párosítatlan összehasonlítása során egyik vizsgált változó esetében sem találtunk szignifikáns mértékű különbséget (*III. közlemény 3. táblázat*).

Ismert tény, hogy az IVF kezelések kimenetele függ a betegek életkorától [10,11,19], a stimuláció alatti maximális ösztadiolkoncentrációtól [235], valamint a nyert petesejtek [236] és a beültetett preembriók számától [237,235]. Ugyancsak kimutatták, hogy az inhibin B szérumszintje az életkor előrehaladtával egyre csökken, ami a petefészek funkcionális tüszőinek számában bekövetkező hanyatlás első endokrin jele [75]. Annak érdekében, hogy az inhibin B stimuláció alatti szintje és a terhesség létrejötte közötti összefüggést a fenti paramétereiktől függetlenül vizsgálhassuk, az elemzésbe bevont betegeket életkoruk, meddőségük fő oka, az ovulációindukció napján mért ösztadiolszint, valamint a nyert petesejtek és a beültetett előébrények száma alapján párosítottuk.

Az IVF kezelés céljából végzett gonadotropin-stimuláció 5. napján végzett hormonvizsgálatok (inhibin A és B, valamint ösztadiolszint-meghatározások) alapján két független kutatócsoport is kimutatta, hogy a szérum 5. napi inhibin B szintje szignifikánsan magasabb azon betegek körében, akiknél a kezelés terhességet eredményez [135,238]. Míg azonban a prospektív vizsgálatban az elemzés alá vont három hormon közül az inhibin B-t találták a terhesség legpontosabb előrejelzőjének [238], a másik, esetkontroll-tanulmány logisztikus regresszió alapuló eredményei azt mutatták, hogy az inhibin B szintje és a terhesség bekövetkezése közötti összefüggés nem erősebb, mint a másik két hormon esetében [135]. Egy kisszámú betegcsoporton végzett retrospektív vizsgálatban prediktívnek ítélték az ovulációindukció napján mért inhibin B szintet a terhesség létrejötte szempontjából [239]. Hall és mtsainak nagyobb esetszámú és alaposabb vizsgálataiból ugyanakkor az derül ki, hogy az

ovulációindukció napján végzett inhibin B meghatározás nem nyújt többletinformációt a kezelés kimenetelére vonatkozólag, ha az eredményeket a betegek életkora és a nyert petesejtek száma szerint korrigáljuk [10]. Figyelmünk ezért a stimuláció két kevésbé intenzíven vizsgált időpontja felé irányult: méréseinket közvetlenül a gonadotropinok adását megelőzően (a stimuláció első napján) és a petesejtnyerés előtt levett szérummintákon végeztük.

Eredményeink azt mutatták, hogy terhes és nem terhes ciklusok között a szérum inhibin B szintje nem különbözik szignifikáns mértékben a gonadotropin-stimuláció kezdetén (*III. közlemény 1. táblázat*). Úgy véljük, ennek háttérében a petefészek-működés GnRH-agonista előkezelés hatására bekövetkezett szuppressziója áll [104, 105], amelynek mértéke független a kezelés kimenetelétől. Erre utal az is, hogy a két csoport ösztradiolszintjében sem észleltünk szignifikáns eltérést ebben az időpontban. A mély szuppresszió következtében a deszenzitizációt követően mérhető inhibin B szint az alkalmazott mérési módszer dinamikus tartományának alsó határa körül mozog, ahol bármiféle (valós) statisztikai szignifikancia kimutatása igen valószínűtlen.

Másrészt azonban az a tény, hogy a két vizsgált csoportot többek közt olyan változók (a stimuláció alatti maximális ösztradiolszint és a nyert petesejtek száma) szerint párosítottuk, amelyek a petefészek stimulációra adott válaszát tükrözik, azt eredményezhette, hogy a petefészek rezervkapacitását tekintve is hasonló csoportokat képeztünk. Ezt a feltételezést az is erősíti, hogy a terhes és nem terhes betegek spontán ciklusának tüszőfázisában mért FSH-szintet illetően nem találtunk szignifikáns különbséget. Lehetséges tehát, hogy a csoportok a granulosa-sejtek működését tükröző inhibin B szint vonatkozásában is „párosítva” lettek.

A GnRH-agonista kezelés hatására minimális szintre csökkent ovarialis aktivitás ellenére a petefészek rezervkapacitásának életkorral összefüggő csökkenése

egyértelműen megmutatkozott az elemzésbe bevont betegek körében. Negatív korrelációt találtunk mindkét csoportban a stimuláció 1. napján mért inhibin B szint és a betegek életkora között, jóllehet ennek mértéke csak a terhességgel végződött ciklusokban érte el a statisztikai szignifikancia küszöbét (*III. közlemény 2. táblázat*). Ugyancsak a szignifikancia választott határát nem sokkal meghaladó mértékben mutattunk ki korrelációt az inhibin B és az azonos mintából meghatározott ösztadiol szintje között, ami azon túl, hogy pusztán a nagyszámú statisztikai próba (*data dredging*) következménye is lehet, azzal is magyarázható, hogy mindkét hormon a granulosa-sejtek terméke, így a petefészek működésének szuppressziója párhuzamosan érinti a kettő szérumszintjének alakulását.

Korábbi vizsgálatok tanúsága szerint a tüszőfolyadékban magasabb inhibin B szint mérhető terhességet eredményező IVF ciklusokban [10], igaz, újabb megfigyelések kapcsán a különbséget nem találták szignifikánsnak [137]. Saját elemzésünk során arra voltunk kíváncsiak, vajon a petesejtnyerés napján levett szérumminta inhibin B szintjéből lehet-e következtetni a terhesség bekövetkeztére. Jóllehet esetkontroll-tanulmányunk eredményei arra engednek következtetni, hogy a szérum inhibin B szintje a petesejtnyerés napján a stimuláció alatti maximális ösztadiolszinttől, valamint a nyert petesejtek és a beültetésre kerülő preembriók számától függetlenül jelzi előre a terhesség létrejöttét, ennek az információnak a klinikai értékét legalább két dolog csökkenti. Egyrészt a terhes és nem terhes ciklusokban mért inhibin B szintek tekintetében jelentős az átfedés (*III. közlemény 1. táblázat*), ami az eredmények alapján megszerkesztett ROC görbe alatti terület nagyságából is leolvasható (*III. közlemény 1. ábra*): a számított terület 0,63, a 95%-os konfidenciaintervallum alsó határa (0,52) pedig alig haladja meg a 0,50-os értéket, amely arra utal, hogy az adott teszt alapján nem lehet elkülöníteni a kérdéses kimenetelpárt. Másrészt a kezelésnek ebben a

fázisában egy kedvezőtlen kimenetelre utaló hormonlelet birtokában legfeljebb annyit tehetünk, hogy a terhesség esélyének növelése érdekében több előébrényt ültetünk be, márpedig három-négy előébrény fölött a terhességi arány már nem emelkedik jelentősen, a többes terhesség valószínűsége viszont annál inkább [240]. Alternatív megoldást jelenthet az előébrények fagyasztva tárolása, az eddigi eredmények súlya azonban semmiképp sem elegendő ahhoz, hogy pusztán egyetlen hormoneredmény alapján a transzfer elhalasztása mellett döntsünk.

Egy közelmúltban megjelent tanulmányban a stimulációra átlagosan és gyengén reagáló betegek körében egyaránt szignifikáns korrelációt találtak a nyert petesejtek száma és a szérum inhibin B szintje között a stimuláció valamennyi napján [241]. Mivel az inhibin B-t túlnyomórészt a petefészektüszők granulosa-sejtjei termelik, nem meglepő, hogy saját eredményeink alapján is szignifikáns összefüggést állapítottunk meg az inhibin B petesejtnyerés napján mért szérumszintje és a nyert petesejtek száma között, terhes és nem terhes ciklusokban egyaránt (*III. közlemény 2. táblázat*). Hasonlóképp megfelelt várakozásainknak az is, hogy szignifikáns korrelációt találtunk a petesejtnyerés napján mért inhibin B koncentráció és a maximális ösztradiolszint között. Eredményeink tehát azt a nézetet támasztják alá, hogy a gonadotropin-stimuláció alatti inhibin B szint az érett tüszők számát tükrözi.

Mindkét csoport tagjainál körülbelül egy nagyságrendnyi növekedést figyeltünk meg az inhibin B szint alakulásában a két vizsgált időpont között (*III. közlemény 2. ábra*), ami összhangban van más munkacsoportok eredményeivel [105, 241]. Az utóbb idézett mérésorozatban az inhibin B szérumszintjének folyamatos emelkedését figyelték meg a stimuláció teljes ideje alatt az átlagosan, illetve gyengén reagálók csoportjában egyaránt, igaz, az utóbbiak inhibin B szintje a várakozásoknak megfelelően mindvégig alacsonyabb volt, mint a másik csoportban. Egy másik tanulmányban ugyanakkor arról

számoltak be, hogy a stimuláció alatt nem észlelhető szignifikáns emelkedés az inhibin B szintjében [242], aminek értékelésekor azonban véleményünk szerint azt is figyelembe kell venni, hogy a szerzők szokatlanul magas inhibin B szinteket (158 ± 170 pg/ml-t) mértek a stimuláció első napján.

Mivel a beválogatás során a párosítás egyik szempontja a betegek életkora volt, nem meglepő, hogy a két csoport nem különbözött a spontán ciklus 3. napján mért FSH-szint vonatkozásában (*III. közlemény 1. táblázat*), amelynek életkorral való összefüggése jól ismert [243, 92, 244]. Másrészt a vizsgálatunkba bevont betegek átlagéletkora valamivel alacsonyabb volt, mint azokban a tanulmányokban, amelyekben a korai tüszőfázisban mért FSH-szint prediktív szerepét igazolták a petefészek stimulációra adott válaszában [135, 11, 19], illetve az IVF kezelés kimenetelének [11] előrejelzésében. Ugyancsak a fiatalabb átlagéletkorról magyarázható az is, hogy a stimuláció időtartama alacsonyabb, a felhasznált gonadotropinok mennyisége pedig kisebb volt, mint az idézett tanulmányok esetében.

Vizsgálataink során összefüggést találtunk a petesejtnyerés napján mért magasabb inhibin B szint és a klinikai terhesség bekövetkezése között, amely független a beteg életkorától, a stimuláció alatt mért maximális ösztradiolszinttől, valamint a nyert petesejtek és a beültetett preembriók számától. Hozzá kell tennünk azonban, hogy klinikai szempontból azok a markerek a leghasznosabbak, amelyek a kezelés megkezdése előtt nyújtanak felvilágosítást annak várható eredményességéről. A stimuláció előtt közvetlenül levett szérummintából történő mérések jobban megfelelnek ennek a kívánalomnak, azonban vizsgálatunk során nem találtunk összefüggést a szérum 1. napi inhibin B szintje és a kezelés kimenetele között. Kétségtelen, hogy az IVF kezelés eredményességét a petefészek válaszában túl számos egyéb tényező határozza meg, amelyek jelentős részét jelenleg nem tudunk befolyásolni.

Ezért az eredmények alapján annyi mondható el, hogy az inhibin B meghatározása segíthet a petefészek működésének megítélésében, a kezelés kimenetelének előrejelzésében játszott szerepe azonban erősen korlátozott. A gyakorlati alkalmazás további gátját jelenti, hogy az inhibin B mérésére jelenleg használt módszer nehezen illeszthető be egy klinikai laboratórium rutinmunkájába.

5.1.3 A szérum stimuláció alatti CA-125-szintje és az IVF kezelés kimenetele közötti összefüggés vizsgálata

Hasonlóan az előző elemzéshez, a *IV. közlemény 1. táblázatának* tanúsága szerint a párosított terhes és nem terhes ciklusok között nem találtunk szignifikáns különbséget a betegek életkora, testtömegindexe, az IVF kezelést indokló fő ok és a kezelés módjának megoszlása, a 3. napi FSH- és ösztradiolszint, a stimuláció hossza és a beadott gonadotropin ampullák száma, valamint a nyert petesejtek és a beültetett előébrények száma tekintetében. Az ovulációindukció napján mért ösztradiolszint várakozásainknak megfelelően szintén nem különbözött szignifikáns mértékben a két csoport között. Nem találtunk továbbá szignifikáns különbséget sem a stimuláció 1. napján mért ösztradiol-, inhibin B és CA-125-koncentrációban, sem az utóbbi két változó petesejtnyerés napján mért szintjében.

A CA-125-koncentráció összefüggését az azonos mintában meghatározott ösztradiol- és inhibin B szinttel, az ovulációindukció napján mért ösztradiolszinttel és a nyert petesejtek számával vizsgálva, a korreláció erőssége egyik esetben sem érte el a statisztikai szignifikancia szintjét.

Azokban a terhes ciklusokban, ahol a stimuláció 1. napján és a petesejtnyerés napján levett szérumminta egyaránt rendelkezésünkre állt, a két időpont között szignifikáns csökkenést állapítottunk meg ($P = 0,016$), míg terhességet nem eredményező esetekben

a különbség nem bizonyult szignifikánsnak ($P = 0,18$) (IV. közlemény 1. táblázat és 1. ábra).

Az IVF kezelést előkészítő gonadotropin-stimuláció alatti CA-125-szint alakulásáról szóló első beszámolóban Lanzone és mtsai stabil szérumszinteket állapítottak meg a stimuláció teljes ideje alatt, és eredményeik alapján arra következtettek, hogy a szérum CA-125-szintjének meghatározása nem alkalmas a kezelés kimenetelének előrejelzésére [182]. Miller és mtsai az ovulációindukció előtti napon és – még szignifikánsabb mértékben – a hCG-injekció beadásának napján magasabb CA-125-szintet mértek terhességet eredményező ciklusokban, mint sikertelen kezelés esetén [186]. Chryssikopoulos és mtsai tanulmányukban összemérhető CA-125-szintről számoltak be terhesek és nem terhesek körében az ovulációindukció napjáról származó szérummintákban, azonban a petesejtnyerés napján szignifikánsan magasabbnak találták a CA-125 szintjét a terhesek csoportjában [164]. A különbség az előébrény-beültetés napjára ismét eltűnt. Egy újabb tanulmányban Tavmergen és mtsai szintén különbséget állapítottak meg a szérum CA-125-szintjében a két csoport között az ovulációindukció előtti napon, valamint az ovulációindukció és a petesejtnyerés napján [245], míg Brandenberger és mtsai egyik említett mintavételi napon sem találtak összefüggést a CA-125-szint és a kezelés kimenetele között [246]. Egy 71 beteg bevonásával végzett hosszmetzeti vizsgálatban az IVF kezelést megelőző stimuláció és a sárgatestfázis alatt egyaránt jelentős változásokat figyeltek meg a CA-125 szérumszintjében, ez azonban nem mutatott összefüggést a kezelés kimenetelével [226].

Az eddig említett tanulmányokkal szemben Noci és mtsai a petesejtnyerés napján szignifikánsan alacsonyabb CA-125-szinteket mértek terhességet eredményező ciklusokban. Eredményeiket a vizsgált betegek nagyobb számán túl újabb generációs –

általunk is használt, két monoklonális antitest kötődésén alapuló –, a korábbiaknál érzékenyebb és specifikusabb mérési módszer alkalmazásával magyarázták [187].

Saját vizsgálataink során sem terhességet eredményező, sem sikertelen kezelés esetén nem találtunk összefüggést a szérumszintje és az ugyanazon mintában mért inhibin B, illetve az ovulációindukció napján mért ösztadiolszint vagy a nyert petesejtek száma között, ami az ellen szól, hogy a CA-125 a stimuláció alatt a fejlődő tüszőkből kerülne a keringésbe. Hasonló eredményekkel találkozunk más munkacsoportok beszámolóiban is [186, 184, 245]. A jelenség másik magyarázata olyan gát létezése lehet a petefészek szövetei és a vér között, amely nem engedi át az ovarium által termelt CA-125-öt a keringésbe. Ez összhangban áll Fleuren és mtsainak megfigyeléseivel, akik azt tapasztalták, hogy a petefészek jóindulatú elváltozásaiban jóval lazább az összefüggés a tumorszövet, illetve tömlőbennék és a szérumszintje között, mint malignus daganatok esetében [247].

Az irodalmi adatok alapján egyetértés van abban, hogy a CA-125 szérumszintje a méhnyálkahártya szétesése következtében emelkedik a menstruáció idején [177, 248, 249, 176]. A jelenség valószínű oka, hogy a CA-125 a menses alatt könnyebben jut be a keringésbe az endometrium hámjából [175]. Noci és mtsai terhességgel végződött ciklusokban alacsonyabbnak találták a szérumszintjét a petesejtnyerés napján, mint sikertelen kezelés esetén [187], és eredményeikből azt a következtetést vonták le, hogy a CA-125-szint az endometrium állapotát, „dezintegrációs hajlamát” tükrözi. Saját anyagunkban nem találtunk ugyan különbséget ebben az időpontban terhes és nem terhes ciklusok között (*IV. közlemény 1. táblázat*), azonban a terhességet eredményező ciklusokban a CA-125 szintjének csökkenését figyeltük meg a stimuláció első napja és a petesejtnyerés napja között, míg a változás korántsem volt ilyen egységes a nem terhes ciklusokban (*IV. közlemény 1. ábra*). Noci

gondolatmenetét követve [187] ez arra utalhat, hogy a csökkenő szérumszint kompaktabb endometriomot tükröz, amely alkalmasabb a beültetésre kerülő preembrió befogadására.

5.1.4 A szérum stimuláció alatti CA-125-, illetve inhibin B szintje és a petefészek stimulációra adott válasza közötti összefüggés vizsgálata

A stimulációra megfelelően és gyengén reagálók életkorukat, testtömegindexüket, spontán ciklusuk 3. napján mért FSH- és ösztradiolszintjüket, valamint a GnRH-agonistával végzett deszenzitizáció hosszát tekintve hasonló eloszlást mutattak (*V. közlemény 1. táblázat*). A gyengén reagálók stimulálása szignifikánsan tovább tartott és nagyobb mennyiségű gonadotropin felhasználásával járt. Noha az ösztradiolszint már a stimuláció kezdetén alacsonyabbnak tűnt a gyengén reagálók csoportjában, a különbség nem érte el a statisztikai szignifikancia szintjét. Ezzel szemben az ovulációindukció napján – mint a két csoport tagjainak beválasztási kritériumai alapján vártuk – szignifikánsan alacsonyabbnak találtuk a gyengén reagálók ösztradiolkoncentrációját. Ugyancsak alacsonyabb volt körükben a nyert petesejtek és a beültetett előébrények száma.

Az inhibin B szintje mindhárom mérési pontban – a stimuláció kezdetén, valamint az ovulációindukció és a petesejtnyerés napján – szignifikánsan alacsonyabb volt a stimulációra gyengén reagálók csoportjában, míg a CA-125-szint egyik mintában sem különbözött szignifikáns mértékben a két csoport között.

Nem találtunk szignifikáns korrelációt a stimuláció 1. napján és az ovulációindukció napján mért CA-125- és ösztradiol-, illetve inhibin B szint között. Ugyancsak távol

maradt a szignifikancia választott szintjétől a petesejtnyerés napján mért CA-125-szint összefüggése az azonos mintából meghatározott inhibin B koncentrációval és a nyert petesejtek számával (*V. közlemény 2. táblázat*).

Korábbi megfigyelések azt igazolták, hogy az inhibin B szérumszintjének stimuláció alatti alakulása a gonadotropin-kezelésre átlagosan és gyengén reagáló betegek körében egyaránt jól korrelál a petefészek válaszával [250, 241]. Mások hasonló eredményre jutottak a stimuláció ötödik napján [135], illetve a nyolcadik és tizedik nap között végzett mérések alapján [251]. Saját eredményeink összhangban állnak ezekkel a megfigyelésekkel: kimutattuk, hogy az inhibin B szintje már a stimuláció első napján prognosztizálhatja a petefészek gyenge reakcióját a kezelésre, annak ellenére, hogy ebben az időpontban a két csoport ösztradiolszintje összemérhető volt (*V. közlemény 1. táblázat*). A beválogatás során a betegeket többek közt életkoruk és a spontán menstruációs ciklus korai tüszőfázisában mért FSH-szintjük alapján párosítottuk, így a két csoport e két paraméter tekintetében természetesen nem különbözött. Az, hogy a szérum inhibin B szintje ennek ellenére valamennyi mérési időpontban szignifikánsan alacsonyabb volt a stimulációra gyengén reagálók körében, erősíti azt a más munkacsoportok eredményei [10, 135, 238] által is alátámasztott nézetet, hogy az inhibin B ezektől a változóktól független és pontosabb (előre-) jelzője a petefészek gonadotropin-kezelésre adott válaszának.

A CA-125-szint IVF kezelés alatti alakulásának prognosztikai értékét elemző eddigi vizsgálatok során a kimeneti változó a kezelés eredményessége, azaz a terhesség létrejötte volt [186, 164, 246, 187, 245]. Azt azonban tudomásunk szerint egyik tanulmányban sem vizsgálták, van-e különbség a CA-125-szint tekintetében a stimulációra különböző mértékben reagáló betegcsoportok között. Ez az információ abból a szempontból érdekes, hogy közelebb hozhat minket annak a kérdésnek a

megválaszolásához, jut-e a keringésbe CA-125 a petefészekből is az IVF kezelés során. Eredményeink azt mutatják, hogy a stimulációra átlagosan és gyengén reagálók között nincs különbség a szérum CA-125-szintjét tekintve (*V. közlemény 1. táblázat*), és nem találtunk szignifikáns mértékű összefüggést a CA-125-szint és az inhibin B, illetve ösztradiolszint, valamint a nyert petesejtek száma között (*V. közlemény 2. táblázat*). Mindez kifejezetten az ellen szól, hogy a keringő CA-125 forrása a petefészek volna, és az eredmények alapján biztosnak tűnik, hogy a CA-125 termelésének szabályozása független a tüszőnövekedéstől. Csupán egyetlen, az IVF kezelést a deszenzitizáció kezdetétől a petesejtnyerés utáni második hétig nyomon követő hosszmetzeti tanulmányban számoltak be arról, hogy a szérum CA-125-szintje szorosan összefügg a petefészek reakciójával [226], ám még az idézett tanulmány szerzői is csak a petesejtnyerés utáni nyolcadik napon vett szérumminták CA-125-szintje vonatkozásában mutattak ki korrelációt a nyert petesejtek számával. Más vizsgálatokban semmilyen összefüggést nem találtak a stimuláció alatti CA-125-szint és a petefészek stimulációra adott reakcióját jellemző paraméterek (maximális ösztradiolszint, nyert petesejtek száma) között [186, 184, 245, 185].

Eredményeink tehát azt mutatták, hogy a szérum CA-125-szintje sem a gonadotropin-kezelést közvetlenül megelőzően, sem az ovulációindukció vagy a petesejtnyerés napján nem különbözik a stimulációra gyengén és jól reagáló betegek között, ami – más vizsgálataink eredményeivel összevetve – arra utal, hogy ennek a markernek a szerepe az IVF kezelések vonatkozásában az endometrialis receptivitás előrejelzésére, illetve jellemzésére korlátozódik. Ugyanakkor a szérum inhibin B szintjének meghatározása már a stimuláció elején segíthet azoknak a betegeknek az azonosításában, akiktől gyengébb petefészek-reakciót várhatunk, így a kezelés során alkalmazott gonadotropin-

dózisokat ennek az információnak a birtokában módosíthatjuk az eredményes kezelés esélyeinek növelése érdekében.

5.1.5 A nőbetegek alkata, a szérum leptinszintje és a stimulációra adott petefészekválasz összefüggésének vizsgálata

A kövér és sovány betegek között nem találtunk különbséget a spontán menstruációs ciklus korai tüszőfázisában vagy sárgatestfázisában mért agyalapimirigy- és szexuáliszteroid hormonok szérumszintjében. A szérum leptinkoncentrációja a ciklus mindkét szakában szignifikánsan magasabb volt a kövér betegek csoportjában, míg az inhibin A és inhibin B szintben nem találtunk eltérést a kövér és sovány betegek között (*VI. közlemény 1. táblázat*).

A petefészekstimuláció alatt sem találtunk eltérést a kövér és a sovány betegek szérumösztadiol-, inhibin A és B szintje között sem a görbék lefutásában, sem a görbe alatti terület tekintetében, míg a szérum leptinkoncentrációja minden esetben magasabbnak bizonyult a kövér betegek csoportjában (*VI. közlemény 1. ábra és 2. táblázat*), és fokozatosan emelkedett a stimuláció alatt mindkét csoportban.

A *VI. közlemény 3. táblázatában* bemutatottak szerint nem találtunk eltérést a kövér és sovány betegek között az IVF kezelés klinikai paraméterei, illetve a kezelés kimenetele tekintetében sem.

A leptinnek a petefészekszövet szteroidhormon-termelésére *in vitro* kísérletekben kimutatott gátló hatása [102, 103] alapján feltételezhető, hogy a kövér betegeket jellemző magasabb leptinkoncentráció a petefészek hormontermelésének zavarához vezethet *in vivo*, s így a leptin károsíthatja a kövér betegek tüszőnövekedését, illetve inhibin A és B termelését. Ezzel ellentétben azonban eredményeink azt mutatták, hogy a kövér betegek csoportjában kimutatott lényegesen magasabb leptinkoncentráció mellett

a szérumban inhibin A és B koncentrációja mind a spontán, mind pedig a stimulált ciklusban hasonló a sovány betegek esetében talált értékekhez. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a leptinnek a petefészek szteroidhormontermelésére kifejtett, *in vitro* kísérletekben bizonyított [102, 103] gátló hatása nem igazolható *in vivo*. Ezek az eredmények arra is utalnak, hogy sem az emelkedett bazális, sem pedig a stimuláció alatt emelkedő szérumban leptin-koncentráció nem vezet a tüszőnövekedés károsodásához vagy az inhibin A vagy B termelés csökkenéséhez. Hasonló ellentmondásos eredmények születtek patkánykísérletek során is, miszerint a leptin *in vitro* gátolta a patkány petefészekszövet ösztadioltermelését [252], de *in vivo* nem befolyásolta a szérumban ösztadiol- vagy progeszteronszintjét függetlenül attól, hogy a leptint élő állatba fecskendezték vagy izolált petefészeket perfundáltak leptinnel [253]. Mindezek alapján úgy tűnik, hogy azok az emelkedett intraovariális leptinszinttel kapcsolatba hozott károsodások, mint például a relatív gonadotropin-rezisztencia [254], gyenge embrióminőség [255] vagy alacsony megtermékenyülési arány [256], nem a petefészek hormontermelésével függnek össze, hanem egyéb mechanizmusok által kifejtett leptinhatásnak tudhatók be. A leptinreceptorok a petesejten, az embrión illetve az endometriumban való kimutatása is alátámasztani látszik ez utóbbi feltételezést [257, 258].

Összefoglalva elmondhatjuk, hogy a kövér és sovány betegek esetében észlelt hasonló szérumban ösztadiol-, inhibin A és B koncentráció arra utal, hogy a petefészek-stimulációra a kövér és sovány betegek hasonló tüszőnövekedéssel reagálnak.

5.2 Vizsgálatok koraterhességi szérummintákból

5.2.1 A koraterhességi teljes β -hCG-mérések jelentősége az IVF nyomán fogant terhességek kimenetelének előrejelzésében

A vizsgálatba bevont betegek életkora 23 és 43 év között mozgott, a medián érték 31 év volt. Az IVF kezelésre az esetek 49%-ában kürt eredetű, 40%-ban andrológiai eredetű meddőség miatt, 5%-ban pedig endometriosis miatt került sor, míg 6%-ban részletes kivizsgálás után sem derült fény a meddőség okára.

A terhességek 20%-a (24/120) koraterhességi veszteségként végződött, és 80%-a (96/120) esett a 12 hétnél tovább viselt terhességek csoportjába. A Statisztikai elemzések fejezetben leírt, az exponenciális növekedés alapján számított 11. napi β -hCG-értékek szignifikáns ($P < 0,0001$) különbséget mutattak a koraterhességi veszteség (mértani átlag: 36,9 IU/l) és a 12 hétnél tovább viselt terhességek csoportja (102,9 IU/l) között. A biokémiaiainak bizonyult terhességekben mért 11. napi hCG-szint szignifikáns mértékben alacsonyabb volt mind az egyes, mind a többes, 12 hétnél tovább viselt terhességek esetében mérhető értékeknél. Másrészt a 12 hétnél tovább viselt többes terhességek és a többi alcsoport (biokémiai terhesség, első trimeszterbeli vetélés, 12 hétnél tovább viselt egyes terhesség) 11. napi hCG-szintje közötti különbség valamennyi esetben elérte a statisztikai szignifikancia szintjét.

A statisztikai módszerek között bemutatott ROC analízishez készített görbe vizsgálata alapján az 50 IU/l-es határértéket ítéltük a legmegfelelőbbnek a koraterhességi veszteség előrejezésére, amely 75%-os szenzitivitás és 81%-os specificitás mellett segítette a kétféle kimenetel elkülönítésében (*VII. közlemény 1. ábra*). Ez a beteganyagunkra jellemző prevalencia-eloszlást figyelembe véve 50%-os pozitív és 93%-os negatív prediktív értéknek felelt meg. Más szóval, 50 IU/l alatti 11. napi β -

hCG-szint mellett 50%-os eséllyel lehetett koraterhességi veszteségre számítani, míg a terhesség 93%-os valószínűséggel tartott 12 hétnél tovább, ha a hCG-szint elérte vagy meghaladta ezt a határértéket.

A 12 hétnél tovább viselt többes terhességek előrejelzéséhez minden más kimenetelt összevontunk, hiszen a ROC analízis kimenetelpárok prognosztizálásában nyújt segítséget. A görbe elemzése alapján ezúttal a 135 IU/l-os 11. napi hCG-határértéket találtuk optimálisnak, amely mellett 80%-os szenzitivitással, 88%-os specificitással, valamint 80%-os pozitív és 88%-os negatív prediktív értékkel lehetett megjósolni a 12 hétnél tovább viselt többes terhességeket (*VII. közlemény 1. ábra*).

A széles körben elterjedt, korszerű terhességi tesztek igen érzékenyek és specifikusak [259], azonban a leolvasható eredmény nem tartalmaz kvantitatív információt, és alkalmatlan a terhesség kimenetelének előrejelzésére.

Vizsgálatunk során a megelőző irodalmi adatoknál korábbi időpontra vonatkozó határértékeket állítottunk fel a terhesség kimenetelének a szérumban hCG-szintjén alapuló előrejelzésére. Más szerzők az előébrény-beültetést követő 12. napon [215, 260] vagy későbbi időpontban [213, 212, 214] vett szérumminták elemzése alapján vizsgálták a hCG prediktív szerepét. A terhességeket az általunk alkalmazott felosztással megegyező módon csoportosítva Bjercke és mtsai az 55 IU/l-nél magasabb 12. napi hCG-szintet ítélték optimálisnak a 12 hétnél tovább viselt terhességek előrejelzése szempontjából, ami összemérhető saját, 50 IU/l-es 11. napi határértékünkkel (*VII. közlemény 1. ábra*) [215]. Az ehhez a küszöbértékhez tartozó 73%-os szenzitivitás és 83%-os specificitás, valamint 60%-os pozitív és 90%-os negatív prediktív érték alig tér el saját eredményeinktől, ami arra utal, hogy az általunk alkalmazott matematikai modell alapján számított értékek segítségével a ténylegesen mért hCG-szint-meghatározásokon alapuló predikcióhoz hasonló pontossággal jelezhető

előre az IVF útján fogant terhességek kimenetele. Hasonló eredményekkel járt az a vizsgálat is, amelyben IVF, fagyasztva tárolt előébrény beültetése vagy intrauterin inszemináció útján fogant terhességekben elemezték a szérum hCG-koncentrációját a petesejtnyerés, LH-csúcs vagy ondófelhelyezés utáni 14. és 21. napon [261]. Ennél korábbi időpontban – az előébrény-beültetést követő 9. napon – mérve úgy tűnik, hogy a hCG-mérések eredménye alapján nem jelezhető előre a terhesség kimenetele [262].

5.2.2 A koraterhességi inhibin A és teljes β -hCG-meghatározások jelentősége az IVF nyomán fogant terhességek kimenetelének előrejelzésében

Klinikai terhességekben a szérum inhibin A és teljes β -hCG-szintjét egyaránt szignifikánsan magasabbnak találtuk, mint biokémiai terhességekben. Hasonló különbséget figyeltünk meg a 12 hétnél tovább viselt terhességek és a koraterhességi veszteségek, valamint a 12 hétnél tovább viselt többes terhességek és valamennyi egyéb kimenetel között (*VIII. közlemény 1. táblázat*). Az egyes csoportok között nem volt szignifikáns különbség a betegek életkorát, illetve a nyert petesejtek és a beültetett előébrények számát tekintve.

A szérum inhibin A és teljes β -hCG-szintje között szignifikáns mértékű korrelációt észleltünk a teljes mintában ($r_s = 0,51$; $P < 0,001$).

Az egyváltozós logisztikus regresszió eredménye alapján a vizsgált potenciális prognosztikai tényezők közül csak a magasabb 11. napi teljes β -hCG-szint és a szintén magasabb átlagos inhibin A koncentráció jelezte előre statisztikai szempontból megbízhatóan a klinikai terhességeket, míg az összes paraméter bevonásával végzett többváltozós regresszió során csak az inhibin A bizonyult szignifikáns prediktornak. A

felállított egyváltozós modell pontosságán a 11. napi hCG-szint bevonása nem javított (VIII. közlemény 2. táblázat felső harmada).

ROC görbék elemzésével kerestük a választ arra a kérdésre, vajon pontosabban jelezhető-e előre a klinikai terhességek a koraterhességi szérummintákból végzett inhibin A szint meghatározás segítségével, mint a „klasszikus” hCG-szint-méréssel (pontosabban a két mintából számított 11. napi értékkel), illetve mennyiben javít az előrejelzés pontosságán, ha a kétféle mérés eredményét együtt értékeljük. Utóbbihoz az inhibin A és a hCG kétváltozós elemzés során kapott regressziós együtthatóinak felhasználásával számított lineáris kombinációt vettük figyelembe. A görbék kvalitatív és kvantitatív összehasonlítása alapján elmondható, hogy a számított 11. napi hCG-szinttel elérhető predikció pontossága szignifikáns mértékben elmaradt mind az inhibin A szint meghatározására, mind a két változó kombinációjára alapozott előrejelzés precizitásától, továbbá az is látható, hogy a kombináció nem javít szignifikáns mértékben az inhibin A mérésén alapuló előrejelzés pontosságán (VIII. közlemény 3. táblázat felső harmada, I/A ábra).

A 12 hétnél tovább viselt terhességek előrejelzésében ugyancsak a magasabb inhibin A és 11. napi hCG-szint bizonyult szignifikáns prediktornak, ebben a kérdésben azonban a hCG-vel való összefüggést találtuk kifejezettebbnek az egyváltozós regresszió alapján. Ezt támasztották alá a két- és többváltozós regresszióval felállított modellek is, amelyekben csak a 11. napi hCG-értékek szerepeltek szignifikáns prediktorként (VIII. közlemény 2. táblázat középső harmada). A ROC görbék vizsgálata alapján a számított hCG-szint, az inhibin A koncentráció és a kettő lineáris kombinációja alapján hasonló pontossággal jelezhető előre a 12 hétnél tovább viselt terhességek (VIII. közlemény 3. táblázat középső harmada, I/B ábra).

A 12 hétnél tovább viselt többes terhességek előrejelzésének kérdésében az egyváltozós regresszió az előzőekhez hasonlóan a magasabb 11. napi számított hCG-értéket és az ugyancsak magasabb inhibin A koncentrációt hozta ki szignifikáns prediktorként, igaz, a szignifikancia választott szintjét minimálisan meghaladó mértékben a fiatalabb anyai életkor is meghatározó tényezőnek bizonyult. Két- és többváltozós regresszióval azonban egyaránt a 11. napi hCG-szintet találtuk a 12 hétnél tovább viselt többes terhességek egyetlen szignifikáns prediktorának (*VIII. közlemény 2. táblázat* alsó harmada). A ROC görbék elemzése alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy a 11. napi számított hCG-szinttel, valamint a hCG- és inhibin A koncentráció kombinációjával egyaránt szignifikánsan pontosabb előrejelzést kapunk, mint ha azt egyedül az inhibin A szintjére alapoznánk (*VIII. közlemény 3. táblázat* alsó harmada, *I/C ábra*).

Az egyes kimenetpárokhoz tartozó optimális határértékek, valamint az azokhoz tartozó szenzitivitási és specificitási jellemzők szintén a *VIII. közlemény 3. táblázatából* olvashatók le.

A korábbi irodalmi adatokból ismert volt, hogy az anyai szérumban a koraterhességi inhibin A szintje összefügg a terhesség kimenetelével. Vizsgálatunk során az volt a célunk, hogy megállapítsuk, többletinformációt nyújt-e az előébrény-beültetést követő 8. és 16. nap között kétnapos különbséggel levett két mintából végzett inhibin A mérés átlaga az IVF/ICSI kezelés nyomán fogant terhességek kimenetele szempontjából ahhoz az előrejelzéshez képest, ami a két szérumminta teljes β -hCG-szintjéből az exponenciális növekedést figyelembe vevő matematikai modell segítségével számított 11. napi hCG-érték alapján adható.

Eredményeink arról tanúskodnak, hogy az inhibin A és a hCG alacsony szintje gyakrabban társul biokémiai terhességgel és koraterhességi veszteséggel, míg magas

inhibin A, illetve hCG-szint esetén gyakrabban fordul elő többes terhesség (*VIII. közlemény 1. táblázat*). Megállapítottuk továbbá, hogy az inhibin A meghatározás lényegesen pontosabb eszközt jelent a biokémiai terhességek predikciójában, mint a hCG-mérések, és a kettő kombinációja nem javít az előrejelzés megbízhatóságán (*VIII. közlemény 2. és 3. táblázat, valamint 1. ábra*). Ami a koraterhességi veszteségek és a 12 hétnél tovább viselt terhességek elkülönítését illeti, eredményeink alapján úgy tűnik, nem mutatható ki szignifikáns különbség a két hormon meghatározásán, illetve a kettő kombinációján alapuló predikció pontosságát tekintve. A 12 hétnél tovább viselt többes terhességek tekintetében pedig az inhibin A meghatározására alapozott előrejelzés pontossága lényegesen elmarad a hCG-méréseken, illetve a két hormoneredmény kombinációján alapuló predikció megbízhatóságától. Mindezek alapján úgy gondoljuk, hogy a szérumban koraterhességi inhibin A szintjének rutinszerű meghatározása nem tekinthető megalapozottnak az IVF kezelések nyomán fogant terhességek nyomon követésében.

A biokémiai terhességek korai inhibin A meghatározáson alapuló előrejelzésének lehetőségére utaló eredményeink összhangban állnak egy közelmúltban végzett vizsgálat adataival, amelyben a petesejtnyerést követő 16. napon vett szérummintából végzett mérések alapján biokémiai terhességekben szignifikánsan alacsonyabbnak találták az inhibin A szintjét, mint a 12 hétnél tovább viselt terhességekben [140]. Saját eredményeinktől eltérően az említett tanulmányban nem találtak különbséget a korai vetélés és a 12 hétnél tovább terhességek között, ami arra utalhat, hogy bár az inhibin A alkalmas a kedvezőtlen kimenetel előrejelzésére, a magzati szív működés kimutatása után bekövetkező veszteségek esetében nem nyújt kellő pontosságú predikciót.

Koraterhességben végzett vizsgálatok során a sárgatestben [114] és a trophoblastban [115, 119] egyaránt kimutatták az inhibin α - és β_A -alegységét. Birdsall és mtsai petesejt-adományozás révén létrejött, kiviselt egyes és többes terhességekben vizsgálták az inhibin A szintjét az 5. és 12. hét között, és az adatokat spontán terhességekből származó mérések eredményeivel hasonlították össze [122]. Megfigyeléseik szerint a donor és spontán terhességekben azonos időpontban mért értékek nem különböznek egymástól szignifikáns mértékben, ami arra utal, hogy a keringő inhibin A nem a sárgatestből származik, hiszen a spontán terhességekkel ellentétben petesejt-adományozás esetén nem jön létre sárgatest. Ezt a feltételezésüket támasztotta alá az is, hogy a donor terhességeken belül többes terhességben magasabb értékeket mértek, mint egyes terhességben. Ugyancsak a trophoblast, illetve a placenta szerepére utal az a megfigyelés is, hogy (nem orvosi javallatra végzett) terhességmegszakítás esetén az anyai szérumban inhibin A szintje jelentős mértékben zuhan a befejezés utáni első órában [263]. Meglehet azonban, hogy a terhesség megszakítása nem közvetlenül az inhibin A termelésében részt vevő sejtek, illetve szövetek eltávolítását jelenti, hanem a petefészekben zajló inhibin A elválasztást serkentő faktorok forrását. Az ellentmondó adatok ismeretében az tűnik a legvalószínűbbnek, hogy az inhibin A termelését a megtermékenyítés utáni 2. és 4. hét között fokozatosan a trophoblast-sejtek veszik át a sárgatesttől [128].

Saját megfigyeléseink során a 12 hétnél tovább viselt többes terhességekben mérhető inhibin A szintet [medián: 88,6 (interkvartilis tartomány: 52,8–162,2) pg/ml] szignifikánsan ($P < 0,001$) magasabbnak találtuk mind az összes többi kimenetelhez képest, mind pedig a 12 hétnél tovább viselt egyes terhességekkel összehasonlítva [53,6 (12,3–112,8) pg/ml], ami szintén arra utal, hogy a trophoblast-sejtek mennyisége

meghatározó szerepet játszhat az anyai keringésben megjelenő inhibin A szint kialakításában.

Kísérletes megfigyelések szerint a hCG alepényben [126] és a sárgatestben [125] zajló inhibintermelést egyaránt serkenti. Egy másik vizsgálatban azt tapasztalták, hogy a lutealis fázisban adott hCG injekció hatására nem terhes nőkben fokozódik a sárgatest inhibinválasztása [111]. Jóllehet az elemzésbe bevont betegek közül senkinél sem alkalmaztunk hCG-t a sárgatestfázis támogatására, a trophoblast által termelt hCG inhibin A szekréciót serkentő hatása magyarázatul szolgálhat a hCG és az inhibin A között tapasztalt szoros korrelációra. Logisztikus regresszióval végzett elemzéseinek módját adták arra, hogy az inhibin A szintre vonatkozó értékeket a hCG-szint szerint korrigáljuk. Ennek során azt tapasztaltuk, hogy bár a klinikai és biokémiai terhességek inhibin A meghatározáson alapuló elkülönítése független a hCG szintjétől, a 12 hétnél tovább viselt, valamint ezen belül a többes terhességek előrejelzésének kérdésében az inhibin A nem tekinthető a hCG-től független prediktornak (*VIII. közlemény 2. táblázat*). Ebben az elemzésben az előző pontban leírt, a 11. napi hCG-szint prognosztikai szerepét elemző vizsgálatban kapottaktól némileg eltérő határértékeket ítéltünk optimálisnak, azonban az eredmények sem az egyes csoportok közötti különbségek mértékében, sem az egyes határértékekhez tartozó szenzitivitás–specifitás párok értékében nem tértek el lényegesen (*VIII. közlemény 3. táblázat*). A különbség a korábbi vizsgálathoz képest kibővült mintának tudható be, ami rámutat annak a körülménynek a fontosságára, hogy bármely vizsgálat, teszt, szűrő módszer eredményeit minden laboratóriumnak a saját beteganyagán végzett meghatározások alapján kell validálnia. Tekintettel arra, hogy az inhibin A meghatározás csak a klinikai/biokémiai terhességek előrejelzésében nyújtott „jobb” eredményt, mint a hCG-meghatározáson alapuló prognózis, míg a 12 hétnél tovább viselt terhességeket illetően az előrejelzés hasonló

pontosságú volt mindkét hormon esetében, a többes terhességek vonatkozásában pedig az inhibin A szintre alapozott predikció pontossága elmaradt a hCG-n alapuló predikciótól, eredményeink alapján úgy véljük, hogy a koraterhességi inhibin A meghatározásnak nincs létjogosultsága az IVF kezelés révén fogant terhességek nyomon követésére alkalmazott rutin módszerek sorában.

5.2.3 A szérum koraterhességi CA-125-szintje mérésének

jelentősége az IVF nyomán fogant terhességek kimenetelének előrejelzésében

A különböző napokon levett szérummintákban mért CA-125-szintek varianciaanalízise során nem találtunk különbséget az egyes mintavételi napok értékei között, ezért az összes mérési értéket együtt elemeztük. A terhes és nem terhes ciklusok párosítatlan és párosított összehasonlítása során a szérum CA-125-, inhibin A és teljes β -hCG-szintje, valamint a nyert petesejtek és a beültetett előébrények száma egyaránt szignifikánsan magasabbnak bizonyult a terhesek csoportjában, míg az életkor, a spontán ciklus korai tüszőfázisában mért FSH-szint, valamint az ovulációindukció napján mért ösztadiolkoncentráció tekintetében nem volt szignifikáns különbség a két csoport között (*IX. közlemény 1. és 2. táblázat*). A terhességek CA-125- és inhibin A meghatározások segítségével történő előrejelzésének pontosságát ROC görbék elemzésével vizsgáltuk (*IX. közlemény 1/A ábra*). (A hCG-szint-mérések prediktív erejét ebben a kérdésben nem vizsgálhattuk, hiszen a terhesség megállapítása előre meghatározott hCG-szinthez volt kötve.) A CA-125-mérések esetében a görbe alatti terület 0,61-nak bizonyult (95%-os konfidenciaintervallum: 0,51–0,69), optimális határértéknek pedig a $\geq 37,7$ U/ml-es CA-125-szintet találtuk, amelyhez 58%-os szenzitivitás és 56%-os specificitás tartozott. Az inhibin A mérések alapján megrajzolt

ROC görbe alatti terület nagysága ezzel szemben 0,85 volt (0,79–0,90), és az $\geq 5,7$ pg/ml-es határértéket ítéltük a legmegfelelőbbnek a terhességek előrejelzésére, amely mellett a szenzitivitás 82%-osnak, a specificitás pedig 73%-osnak bizonyult. A két egymásra fektetett görbe alakjából és az adatok formális elemzéséből ($P < 0,001$) egyaránt kitűnik, hogy az előébrény-beültetés utáni második héten levett szérummintákból meghatározott inhibin A szint pontosabban jelzi előre a terhességet, mint a CA-125 szintje.

Mind a CA-125, mind az inhibin A és a teljes β -hCG szintje szignifikánsan magasabbnak bizonyult a klinikai terhességet eredményező ciklusokban, mint biokémiai terhességekben, míg a nyert petesejtek és a beültetett előébrények számában, valamint az ovulációindukció napján mért szérumösztadiol-szintben nem találtunk szignifikáns különbséget a két csoport között (*IX. közlemény 3. táblázat*). A predikció pontosságát jellemző ROC görbe alatti terület CA-125 esetében 0,63-nak bizonyult (0,52–0,74), optimális határértéknek a $\geq 37,8$ U/ml-es szintet ítéltük 61%-os szenzitivitás és 64%-os specificitás mellett. A szérum teljes β -hCG-szintjén alapuló előrejelzés 0,84-os ROC görbe alatti területet eredményezett (0,77–0,91), az optimálisnak ítélt 36,4 IU/l-es határértékhez 85%-os szenzitivitás és 68%-os specificitás tartozott, míg inhibin A-ra 0,83-os görbe alatti terület (0,76–0,90) mellett a $\geq 6,7$ pg/ml-es határértéket ítéltük a legmegfelelőbbnek (86%-os szenzitivitás, 72%-os specificitás) (*IX. közlemény 1/B ábra*). A klinikai terhességek CA-125-koncentráció alapján történő előrejelzése szignifikánsan kevésbé bizonyult pontosnak, mint akár a hCG-szinten ($P = 0,002$), akár az inhibin A koncentráción ($P < 0,001$) alapuló predikció.

A koraterhességi veszteségek és a 12 hétnél tovább viselt terhességek, továbbá az utóbbin belül az egyes és többes terhességek között nem találtunk szignifikáns különbséget a szérum CA-125-szintjét tekintve, míg a teljes β -hCG- és inhibin A szint a

12 hétnél tovább viselt terhességek, illetve a többes terhességek esetében bizonyult magasabbnak (*IX. közlemény 3. táblázat*).

A terhes ciklusokon belül a szérum CA-125-szintje szoros összefüggést mutatott az ugyanazon mintából meghatározott teljes β -hCG- ($n = 182$; $r = 0,16$; $P = 0,04$), illetve inhibin A szinttel ($n = 158$; $r = 0,47$; $P < 0,001$). A nyert petesejtek és beültetett előébrények számával, illetve az ovulációindukció napján mért ösztradiolszinttel azonban nem találtunk szignifikáns korrelációt.

Klinikai szempontból egy prediktív változó értéke a szervezeten kívüli megtermékenyítés sikerességének előrejelzésében annál nagyobb, minél korábbi fázisban tudjuk segítségével megjósolni a kezelés eredményességét. Ha az endometrium befogadóképességét (receptivitását) figyelembe kívánjuk venni annak eldöntéséhez, hogy az IVF kezelés nyomán létrejött előébrényeket az adott ciklusban vagy – fagyasztva tárolást követően – egy későbbi időpontban ültessük-e be, nyilvánvaló, hogy olyan tesztre van szükségünk, amely ezt az információt legkésőbb a transzfer tervezett napján biztosítja. A CA-125 esetében azonban, mint korábban utaltunk már rá, ellentmondásos eredmények születtek a marker előébrény-beültetés napján vagy azt megelőzően vett szérummintákban mért szintje és a kezelés kimenetele közötti összefüggés tekintetében, és saját adataink is megcáfolni látszanak a stimuláció alatti CA-125-mérések prediktív értékét ebben a kérdésben. Figyelmünk ezért az előébrény-beültetést követő második héten, a rutin β -hCG-meghatározás céljából vett szérummintákban meghatározott CA-125-szint predikcióban betöltött potenciális szerepe felé terelődött.

Ennek elemzése során IVF kezelés nyomán létrejött terhességekben magasabbnak találtuk a szérum CA-125-szintjét, mint sikertelen kezelést követően (*IX. közlemény 1. és 2. táblázat*). Megállapítottuk továbbá, hogy klinikai terhességekben szignifikánsan

magasabb CA-125-szintek mérhetők, mint biokémiai terhesség esetében. (*IX. közlemény 3. táblázat*). Eredményeink egybeesnek Baalbergen és mtsainak adataival, akik a petesejtnyerés napján és 14 nappal az előébrény-beültetés után vetették össze a terhes ciklusokban mért szérumszinteket a nem terhesek körében mért értékekkel [184]. Az idézett tanulmány szerzői azonban nem végeztek párosított összehasonlításokat terhesek és nem terhesek között, és nem vizsgálták a különböző kimenetelű terhességek közötti különbségeket.

Úgy véljük, hogy a terhességgel, ezen belül is a klinikai terhességgel járó ciklusokban mért magasabb szérum-CA-125-szint a blastocysta sikeresebb endometrialis invázióját tükrözi. Ezt a feltételezésünket azokra a korábban említett megfigyelésekre alapozzuk, amelyek szerint a szérum CA-125-szintjének emelkedése hátterében a méhnyálkahártya dezintegrációja áll [264], amely a menstruáció idején megfigyelt szérumszint-emelkedésért is felelős [175, 176].

Több okból sem tűnik valószínűnek, hogy a keringő CA-125 az IVF kezelés alatt és nem sokkal utána a petefészekből származna. Először is, más munkacsoportok eredményeihez hasonlóan [186, 184, 245] saját anyagunkban sem találtunk korrelációt a szérum CA-125-szintje és az ovulációindukció napján mért ösztadiolszint, illetve a nyert petesejtek száma között. Másrészt, bár túlstimulálási szindrómában magasabb szérumszinteket figyeltek meg [265], ez nem járt a tüszőfolyadék CA-125-szintjének emelkedésével [266]. Ugyancsak ovarialis eredet ellen szól, hogy sem granulosa-, sem theca-sejtekből nem sikerült kimutatni immunhisztokémiai eljárással a CA-125-öt [174], és humán granulosa-sejtek tenyészetének tápfolyadék sem tartalmazta ezt a fehérjét [184].

Korábbi tanulmányok eredményei szerint a CA-125 szérumszintje sem a méhnyálkahártya vastagságával, sem erezettségének mértékével nem mutat

összefüggést [186, 185], ami némileg ellentmond annak, hogy a keringő CA-125 az endometriumból származna. Lehetséges azonban, hogy a CA-125 szérumszintjének alakulása nem a méhnyálkahártya mennyiségi, hanem inkább funkcionális változásaival függ össze.

Az, hogy szignifikáns mértékű korrelációt figyeltünk meg a szérum CA-125- és hCG-, illetve inhibin A szintje között, valószínűleg annak a következménye, hogy mindkét utóbbi hormon megbízhatóan jelzi az IVF kezelés kimenetelét, amint azt saját vizsgálataink alapján is igazoltuk. Ugyanakkor a hCG-vel és az inhibin A-val szemben a CA-125 esetében nem mutattunk ki szignifikáns különbséget a 12 hétnél tovább viselt terhességek és a koraterhességi veszteségek, illetve a 12 hétnél tovább viselt egyes és többes terhességek között (*IX. közlemény 3. táblázat*), így nem valószínű, hogy az anyai keringésbe jutó CA-125 embrionális eredetű volna. Kétségtelen, hogy a koraterhességi viszonyokra csak közvetetten és fenntartásokkal vihető át a következtetés, azonban megemlítendő: az is embrionális, illetve magzati eredet ellen szól, hogy magzati köldökzinórvérben, illetve vizeletben igen alacsonynak találták a CA-125 szintjét [267].

Mivel elemzésünk nem tért ki a beültetett előébrények minőségének vizsgálatára, nem állíthatjuk, hogy a terhes és nem terhes csoport ebből a szempontból összemérhető volt egymással. Ezért helytelen volna azt a következtetést levonni, hogy a CA-125 szintjében észlelt különbségek csak a méhnyálkahártya eltérő állapotával függnek össze. Eredményeink alapján annyit mondhatunk el, hogy a magasabb CA-125-szint a blastocysta és az endometrium közötti sikeresebb interakciót jelzi.

Megfigyeléseink alapján megállapíthatjuk, hogy noha az előébrény-beültetést követő második héten végzett CA-125-szint-meghatározások alapján következtetni lehet a terhesség, azon belül a klinikai terhesség bekövetkeztére, a predikció pontossága

elmarad a hCG vagy az inhibin A meghatározásán alapuló előrejelzés megbízhatóságától (*IX. közlemény 1. ábra*), ráadásul az eredmény a beágyazódott előébrények számáról és életképességéről sem ad felvilágosítást.

6 Új megállapítások, a hasznosítás lehetőségei

1. Az IVF kezelés alatti szérumszint meghatározása a tüszőfázis második felében és a korai sárgatestfázisban nem alkalmas a kezelés kimenetelének előrejelzésére sem a terhesség létrejötte, sem pedig annak kimenetele szempontjából.
2. Az inhibin B petesejtnyerés napján mért szintjét a klinikai terhességek életkortól, a gonadotropin-stimuláció alatti maximális ösztradiolszinttől, valamint a nyert petesejtek és a beültetett előébrények számától független prediktív tényezőjének találtuk.
3. Az inhibin B szint mind a stimuláció megkezdése előtt, mind az ovulációindukció és a petesejtnyerés napján a beteg életkorától és bazális FSH-szintjétől független és pontosabb előrejelzője a petefészek gonadotropin-kezelésre adott válaszához, míg ezen időpontokban a szérumszint meghatározásával a petefészeknek a stimulációra adott válaszkészségére nem tudunk következtetni. Ennek alapján a szérumszint meghatározása már a stimulációs kezelés megkezdése előtt alkalmas lehet azon betegek azonosítására, akiktől gyengébb petefészek-reakciót várhatunk, így a kezelés során alkalmazott gonadotropin adagot ennek az információnak a birtokában módosíthatjuk (növelhetjük) az eredményes kezelés esélyének növelése érdekében, vagy akár a stimulációs kezelés megkezdését egy későbbi ciklus idejére halaszthatjuk.
4. Vizsgálataink alapján a stimuláció alatti CA-125-szint meghatározása sem a petefészek stimulációra adott válaszához, sem az IVF kezelés kimenetelének előrejelzésére nem bizonyult alkalmasnak. Eredményeink egyúttal arra is

- utalnak, hogy a CA-125 termelésének szabályozása független a tüszőnövekedéstől.
5. Vizsgálatunk szerint az IVF kezelésben részesülő nőbeteg alkata (kövér/sovány) nem befolyásolja a petefészek gonadotropin-stimulációra adott válaszát, s így a beteg alkata nem tartozik a stimulációs protokoll megválasztását befolyásoló tényezők közé. Úgy tűnik, a kövér betegeknél megfigyelhető magasabb szérumeleptin-koncentráció *in vivo* nem vezet a petefészekben fejlődő tüszők hormontermelésének gátlásához.
 6. A szérum teljes β -hCG-szintjének koraterhességben megfigyelhető exponenciális emelkedése alapján az IVF kezeléseket után rutinszerűen a második héten, kétnapos különbséggel levett két szérumminta hCG-szintje ismeretében számítható 11. napi érték alkalmas a vérvétel céljából különböző okok miatt más és más napokra berendelt betegek hCG-szintjének összehasonlítására és a koraterhességi veszteség, valamint a 12 hétnél tovább viselt többes terhességek előrejelzésére. Optimális határérték megválasztása esetén a korai veszteségek és a 12 hétnél tovább viselt többes terhességek megfelelő érzékenységgel és specifitással jelezhetők előre. Vizsgálatunkkal a megelőző irodalmi adatoknál korábbi időpontra vonatkozó határértéket állítottunk fel a terhesség kimenetelének a szérum hCG-szintjén alapuló előrejelzésére.
 7. Logisztikus regresszió és ROC analízis segítségével megállapítottuk, hogy a koraterhességi szérummintákból meghatározott inhibin A szint alapján nagyobb pontossággal lehet előrejelezni a klinikai terhességeket, mint a 11. napi teljes β -hCG-szint alapján, azonban a 12 hétnél tovább viselt terhességek és a többes terhességek előrejelzésében az inhibin A meghatározás nem nyújt nagyobb segítséget, mint a hCG-szint-meghatározás. Így a koraterhességi inhibin A

meghatározásnak nincs létjogosultsága az IVF kezelések révén fogant terhességek nyomon követésére alkalmazott rutin módszerek sorában.

8. A terhességet eredményező IVF kezelések után a második héten levett szérummintákból meghatározott koraterhességi CA-125-szintet magasabbnak találtuk, mint nem terhes ciklusokban, azonban a predikció erőssége nem bizonyult jobbnak az inhibin A meghatározáson alapuló előrejelzés pontosságánál. Ugyancsak magasabb CA-125-szintek jellemzik a klinikai terhességeket, mint a biokémiaiakat, azonban a predikció pontossága ebben a kérdésben is elmarad az inhibin A-val, illetve teljes β -hCG-vel elérhető szinthez képest. A kezelések kimenetelének a klinikai terhességeken belüli további csoportok szerinti felosztására a CA-125-szint meghatározása nem bizonyult alkalmasnak.

7 Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet fejezem ki *Csömör Sándor* nyugalmazott professzor úrnak, az I. Számú Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika egykori igazgatójának, aki többéves heidelbergi ösztöndíjas tartózkodásomat lehetővé téve elindított az emberi reprodukcióval foglalkozó klinikai és tudományos pályámon. Tisztelettel hálával tartozom *Papp Zoltán* professzor úrnak, az I. Számú Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika jelenlegi igazgatójának, aki önzetlen támogatásával, bizalmával és hitével lehetővé tette számomra, hogy a Németországban szerzett ismereteket klinikánk Asszisztált Reprodukciós Osztályának létrehozásával itthon hasznosíthassam, és a külföldön megkezdett tudományos munkát ezen az osztályon, az ő iskolájában töretlenül folytathassam. Következetessége, kitartása és embersége nemcsak a klinikai és tudományos munka tekintetében áll példaként előttem.

Hálával tartozom német tanítómestereimnek, *Benno Runnebaum* és *Thomas Rabe* professzoroknak, a Semmelweis Egyetem díszdoktorainak, akik a heidelbergi Ruprecht-Karls Egyetem Női Klinikájának Nőgyógyászati Endokrinológiai Osztályán bevezettek a reprodukatív orvostudomány szépségeibe és a klinikai kutatás rejtelmeibe. Csaknem 20 éve tartó szoros együttműködésünk eredményeként nemcsak közös publikációk sora, hanem egy életre szóló barátság is született. Köszönöm *Thomas Strowitzki* professzor úrnak, hogy a heidelbergi klinikán, a jelenleg általa vezetett Nőgyógyászati Endokrinológiai Osztályon biztosította a doktori értekezésemben bemutatott hormonmeghatározások egy részének elvégzését, valamint lehetővé tette számos munkatársam ösztöndíjas heidelbergi tartózkodását.

Közvetlen munkatársaim több mint 10 éves támogató segítsége és kitartása nélkül ez a munka nem szülehetett volna meg. Hálásan köszönöm *Hauzman Erik* volt Ph.D.

hallgatónak minden segítségét, aki kiemelkedő elméleti és metodikai felkészültségével, biostatistikai jártasságával, továbbá számtalan gyakorlati feladat megoldásával járult hozzá a disszertáció anyagának elkészítéséhez. Köszönet illeti *Murber Ákos* kollégámat, akinek lelkes klinikai és számítástechnikai munkája elengedhetetlen volt a disszertáció alapját képező szervezeten kívüli megtermékenyítés kezelések eredményességéhez és a kezelések számítógépes nyilvántartásának létrehozásához. *Báráncsi Zoltán*, *Fancsovits Péter* és *Tóth Lászlóné* embriológus kollégák pontos, megbízható munkája szintén nélkülözhetetlen záloga volt klinikai tevékenységünk eredményességének. Munkájukat ezúton is köszönöm.

Köszönöm klinikánk Endokrinológiai Laboratóriumában dolgozó munkatársaimnak: *Dr. Dévényi Nóra* vegyészmérnöknek, valamint *Pappné Rideg Judit* és *Ambrus Lajosné* szakasszisztensnőknek, hogy a szérummintabank létrehozásában gyakorlati munkájukkal segítségemre voltak, és a rutin hormonmeghatározásokat nagy pontossággal és odafigyeléssel végezték el. Külön köszönöm *Fedorcsák Péter* volt Ph.D. hallgatónak a szérum leptinszintjének meghatározásában, valamint *Gyenes Anna*, az Országos „Frédéric Joliot-Curie” Sugárbiológiai és Sugáregészségügyi Kutató Intézet munkatársának a szérum-CA-125-meghatározásban nyújtott segítségét.

Nagy megtiszteltetés számomra, hogy munkámat az Alexander von Humboldt Alapítvány heidelbergi ösztöndíjával, az Oktatási Minisztérium pedig a Széchenyi Professzori Ösztöndíj odaítélésével támogatta. Támogatásukat ezúton is köszönöm.

Végül köszönöm *családom minden tagjának*, hogy megteremtették számomra azt a biztos hátteret, amely lehetővé tette kutatómunkámat. Az értekezést, hálám jeléül, nekik ajánlom.

8 Irodalomjegyzék

1. Nyboe AA, Gianaroli L, Nygren KG. Assisted reproductive technology in Europe, 2000. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2004;19:490-503.
2. Zinaman MJ, Clegg ED, Brown CC, O'Connor J, Selevan SG. Estimates of human fertility and pregnancy loss. *Fertil Steril* 1996;65:503-9.
3. Slama R, Eustache F, Ducot B, Jensen TK, Jorgensen N, Horte A et al. Time to pregnancy and semen parameters: a cross-sectional study among fertile couples from four European cities. *Hum Reprod* 2002;17:503-15.
4. Chard T. Frequency of implantation and early pregnancy loss in natural cycles. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1991;5:179-89.
5. Edwards RG, Fishel SB, Cohen J, Fehilly CB, Purdy JM, Slater JM et al. Factors influencing the success of in vitro fertilization for alleviating human infertility. *J In Vitro Fert Embryo Transf* 1984;1:3-23.
6. Ben Rafael Z, Fateh M, Flickinger GL, Tureck R, Blasco L, Mastroianni L, Jr. Incidence of abortion in pregnancies after in vitro fertilization and embryo transfer. *Obstet Gynecol* 1988;71:297-300.
7. Bergh T, Ericson A, Hillensjo T, Nygren KG, Wennerholm UB. Deliveries and children born after in-vitro fertilisation in Sweden 1982-95: a retrospective cohort study. *Lancet* 1999;354:1579-85.
8. Urbancsek J. A szérum LH szint prognosztikai jelentősége gonadotropin kezelés során az in vitro fertilizáció - embriótranszfer és gamétatranszfer programban. Kandidátusi értekezés. 1991
9. Scott RT, Jr., Hofmann GE. Prognostic assessment of ovarian reserve. *Fertil Steril* 1995;63:1-11.
10. Hall JE, Welt CK, Cramer DW. Inhibin A and inhibin B reflect ovarian function in assisted reproduction but are less useful at predicting outcome. *Hum Reprod* 1999;14:409-15.
11. Creus M, Penarrubia J, Fabregues F, Vidal E, Carmona F, Casamitjana R et al. Day 3 serum inhibin B and FSH and age as predictors of assisted reproduction treatment outcome. *Hum Reprod* 2000;15:2341-6.
12. Wallace WH, Kelsey TW. Ovarian reserve and reproductive age may be determined from measurement of ovarian volume by transvaginal sonography. *Hum Reprod* 2004;19:1612-7.
13. Pellicer A, Lightman A, Diamond MP, Russell JB, DeCherney AH. Outcome of in vitro fertilization in women with low response to ovarian stimulation. *Fertil Steril* 1987;47:812-5.
14. Jenkins JM, Davies DW, Devonport H, Anthony FW, Gadd SC, Watson RH et al. Comparison of 'poor' responders with 'good' responders using a standard buserelin/human menopausal gonadotrophin regime for in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1991;6:918-21.
15. Keay SD, Liversedge NH, Mathur RS, Jenkins JM. Assisted conception following poor ovarian response to gonadotrophin stimulation. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:521-7.
16. Tarlatzis BC, Zepiridis L, Grimbizis G, Bontis J. Clinical management of low ovarian response to stimulation for IVF: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2003;9:61-76.
17. Garcia JE, Jones GS, Acosta AA, Wright G, Jr. Human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin follicular maturation for oocyte aspiration: phase II, 1981. *Fertil Steril* 1983;39:174-9.
18. Seifer DB, Lambert-Messerlian G, Hogan JW, Gardiner AC, Blazar AS, Berk CA. Day 3 serum inhibin-B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril* 1997;67:110-4.

19. Bancsi LF, Broekmans FJ, Eijkemans MJ, de Jong FH, Habbema JD, te Velde ER. Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril* 2002;77:328-36.
20. Schwartz D, Mayaux MJ. Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. Federation CECOS. *N Engl J Med* 1982;306:404-6.
21. Muasher SJ, Oehninger S, Simonetti S, Matta J, Ellis LM, Liu HC et al. The value of basal and/or stimulated serum gonadotropin levels in prediction of stimulation response and in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1988;50:298-307.
22. Sharara FI, Scott RT, Jr., Seifer DB. The detection of diminished ovarian reserve in infertile women. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:804-12.
23. Brown JR, Liu HC, Sewitch KF, Rosenwaks Z, Berkeley AS. Variability of day 3 follicle-stimulating hormone levels in eumenorrheic women. *J Reprod Med* 1995;40:620-4.
24. Bancsi LFJM, Broekmans FJM, Mol BWJ, Habbema JDF, Velde ERT. Performance of basal follicle-stimulating hormone in the prediction of poor ovarian response and failure to become pregnant after in vitro fertilization: a meta-analysis. *Fertility and Sterility* 2003;79:1091-100.
25. Land JA, Yarmolinskaya MI, Dumoulin JC, Evers JL. High-dose human menopausal gonadotropin stimulation in poor responders does not improve in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1996;65:961-5.
26. Fridstrom M, Akerlof E, Sjoblom P, Hillensjo T. Serum levels of luteinizing and follicle-stimulating hormones in normal and poor-responding patients undergoing ovarian stimulation with urofollitropin after pituitary downregulation. *Gynecol Endocrinol* 1997;11:25-8.
27. Raga F, Bonilla-Musoles F, Casan EM, Bonilla F. Recombinant follicle stimulating hormone stimulation in poor responders with normal basal concentrations of follicle stimulating hormone and oestradiol: improved reproductive outcome. *Hum Reprod* 1999;14:1431-4.
28. Chong AP, Rafael RW, Forte CC. Influence of weight in the induction of ovulation with human menopausal gonadotropin and human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril* 1986;46:599-603.
29. Rombauts L, Suikkari AM, MacLachlan V, Trounson AO, Healy DL. Recruitment of follicles by recombinant human follicle-stimulating hormone commencing in the luteal phase of the ovarian cycle. *Fertil Steril* 1998;69:665-9.
30. Surrey ES, Bower J, Hill DM, Ramsey J, Surrey MW. Clinical and endocrine effects of a microdose GnRH agonist flare regimen administered to poor responders who are undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1998;69:419-24.
31. Brzyski RG, Muasher SJ, Droesch K, Simonetti S, Jones GS, Rosenwaks Z. Follicular atresia associated with concurrent initiation of gonadotropin-releasing hormone agonist and follicle-stimulating hormone for oocyte recruitment. *Fertil Steril* 1988;50:917-21.
32. Droesch K, Muasher SJ, Brzyski RG, Jones GS, Simonetti S, Liu HC et al. Value of suppression with a gonadotropin-releasing hormone agonist prior to gonadotropin stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1989;51:292-7.
33. Karande V, Morris R, Rinehart J, Miller C, Rao R, Gleicher N. Limited success using the "flare" protocol in poor responders in cycles with low basal follicle-stimulating hormone levels during in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1997;67:900-3.
34. Navot D, Rosenwaks Z, Margalioth EJ. Prognostic assessment of female fecundity. *Lancet* 1987;2:645-7.
35. Loumaye E, Billion JM, Mine JM, Psalti I, Pensis M, Thomas K. Prediction of individual response to controlled ovarian hyperstimulation by means of a clomiphene citrate challenge test. *Fertil Steril* 1990;53:295-301.
36. Garcia JE, Padilla SL, Bayati J, Baramki TA. Follicular phase gonadotropin-releasing hormone agonist and human gonadotropins: a better alternative for ovulation induction in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1990;53:302-5.

37. Ranieri DM, Quinn F, Makhlof A, Khadum I, Ghutmi W, McGarrigle H et al. Simultaneous evaluation of basal follicle-stimulating hormone and 17 beta-estradiol response to gonadotropin-releasing hormone analogue stimulation: an improved predictor of ovarian reserve. *Fertil Steril* 1998;70:227-33.
38. Fanchin R, de Ziegler D, Olivennes F, Taieb J, Dzik A, Frydman R. Exogenous follicle stimulating hormone ovarian reserve test (EFORT): a simple and reliable screening test for detecting 'poor responders' in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1994;9:1607-11.
39. Hannoun A, Abu MA, Awwad J, Kaspar H, Khalil A. Clomiphene citrate challenge test: cycle to cycle variability of cycle day 10 follicle stimulating hormone level. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1998;25:155-6.
40. Farhi J, Homburg R, Ferber A, Orvieto R, Ben Rafael Z. Non-response to ovarian stimulation in normogonadotrophic, normogonadal women: a clinical sign of impending onset of ovarian failure pre-empting the rise in basal follicle stimulating hormone levels. *Hum Reprod* 1997;12:241-3.
41. Schachter M, Friedler S, Raziel A, Strassburger D, Bern O, Ron-el R. Improvement of IVF outcome in poor responders by discontinuation of GnRH analogue during the gonadotropin stimulation phase--a function of improved embryo quality. *J Assist Reprod Genet* 2001;18:197-204.
42. Shaker AG, Fleming R, Jamieson ME, Yates RW, Coutts JR. Absence of effect of adjuvant growth hormone therapy on follicular responses to exogenous gonadotropins in women: normal and poor responders. *Fertil Steril* 1992;58:919-23.
43. Toth TL, Awwad JT, Veeck LL, Jones HW, Jr., Muasher SJ. Suppression and flare regimens of gonadotropin-releasing hormone agonist. Use in women with different basal gonadotropin values in an in vitro fertilization program. *J Reprod Med* 1996;41:321-6.
44. Tomas C, Nuojuua-Huttunen S, Martikainen H. Pretreatment transvaginal ultrasound examination predicts ovarian responsiveness to gonadotrophins in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1997;12:220-3.
45. Lass A, Skull J, McVeigh E, Margara R, Winston RM. Measurement of ovarian volume by transvaginal sonography before ovulation induction with human menopausal gonadotrophin for in-vitro fertilization can predict poor response. *Hum Reprod* 1997;12:294-7.
46. Friedman T. Infertility and assisted reproduction. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1989;3:751-67.
47. Stray-Pedersen B, Stray-Pedersen S. Etiologic factors and subsequent reproductive performance in 195 couples with a prior history of habitual abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:140-6.
48. Cacciatore B, Tiitinen A, Stenman UH, Ylostalo P. Normal early pregnancy: serum hCG levels and vaginal ultrasonography findings. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:899-903.
49. Shapiro BS, Escobar M, Makuch R, Lavy G, DeCherney AH. A model-based prediction for transvaginal ultrasonographic identification of early intrauterine pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1495-500.
50. Kauppila A, Heikinheimo M, Lohela H, Ylikorkala O. Human chorionic gonadotrophin and pregnancy-specific beta-1-glycoprotein in predicting pregnancy outcome and in association with early pregnancy vomiting. *Gynecol Obstet Invest* 1984;18:49-53.
51. Witt BR, Wolf GC, Wainwright CJ, Johnston PD, Thorneycroft IH. Relaxin, CA-125, progesterone, estradiol, Schwangerschaft protein, and human chorionic gonadotropin as predictors of outcome in threatened and nonthreatened pregnancies. *Fertil Steril* 1990;53:1029-36.
52. Hahlin M, Sjoblom P, Lindblom B. Combined use of progesterone and human chorionic gonadotropin determinations for differential diagnosis of very early pregnancy. *Fertil Steril* 1991;55:492-6.

53. Buyalos RP, Glassman LM, Rifka SM, Falk RJ, Macarthy PO, Tyson VJ et al. Serum beta-human chorionic gonadotropin, estradiol and progesterone as early predictors of pathologic pregnancy. *J Reprod Med* 1992;37:261-6.
54. Long CA, Whitworth NS, Murthy HM, Bacquet K, Cowan BD. First-trimester rapid semiquantitative assay for urine pregnanediol glucuronide predicts gestational outcome with the same diagnostic accuracy as serial human chorionic gonadotropin measurements. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1822-5.
55. Ling N, Ying SY, Ueno N, Esch F, Denoroy L, Guillemin R. Isolation and partial characterization of a Mr 32,000 protein with inhibin activity from porcine follicular fluid. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985;82:7217-21.
56. Robertson DM, Foulds LM, Leversha L, Morgan FJ, Hearn MT, Burger HG et al. Isolation of inhibin from bovine follicular fluid. *Biochem Biophys Res Commun* 1985;126:220-6.
57. Groome N, O'Brien M. Immunoassays for inhibin and its subunits. Further applications of the synthetic peptide approach. *J Immunol Methods* 1993;165:167-76.
58. Kingsley DM. The TGF-beta superfamily: new members, new receptors, and new genetic tests of function in different organisms. *Genes Dev* 1994;8:133-46.
59. Burger HG, Igarashi M. Inhibin: definition and nomenclature, including related substances. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:885-6.
60. Ling N, Ying SY, Ueno N, Shimasaki S, Esch F, Hotta M et al. Pituitary FSH is released by a heterodimer of the beta-subunits from the two forms of inhibin. *Nature* 1986;321:779-82.
61. Vale W, Rivier J, Vaughan J, McClintock R, Corrigan A, Woo W et al. Purification and characterization of an FSH releasing protein from porcine ovarian follicular fluid. *Nature* 1986;321:776-9.
62. Mottram JC, Kramer W. Report on the general effects of exposure to radium on metabolism and tumour growth in the rat and special effects on testis and pituitary. *J Exp Physiol* 1923;13:209-29.
63. McCullagh EP. Dual endocrine activity in the testis. *Science* 1932;76:19-20.
64. Franchimont P, Millet D, Vendrely E, Letawe J, Legros JJ, Netter A. Relationship between spermatogenesis and serum gonadotropin levels in azoospermia and oligospermia. *J Clin Endocrinol Metab* 1972;34:1003-8.
65. Findlay JK, Drummond AE, Dyson M, Baillie AJ, Robertson DM, Ethier JF. Production and actions of inhibin and activin during folliculogenesis in the rat. *Mol Cell Endocrinol* 2001;180:139-44.
66. McLachlan RI, Robertson DM, Healy DL, Burger HG, de Kretser DM. Circulating immunoreactive inhibin levels during the normal human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:954-61.
67. Groome NP, Illingworth PJ, O'Brien M, Cooke I, Ganesan TS, Baird DT et al. Detection of dimeric inhibin throughout the human menstrual cycle by two-site enzyme immunoassay. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;40:717-23.
68. Roseff SJ, Bangah ML, Kettel LM, Vale W, Rivier J, Burger HG et al. Dynamic changes in circulating inhibin levels during the luteal-follicular transition of the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:1033-9.
69. Illingworth PJ, Reddi K, Smith KB, Baird DT. The source of inhibin secretion during the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:667-73.
70. Groome NP, Illingworth PJ, O'Brien M, Pai R, Rodger FE, Mather JP et al. Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1401-5.

71. Muttukrishna S, Fowler PA, Groome NP, Mitchell GG, Robertson WR, Knight PG. Serum concentrations of dimeric inhibin during the spontaneous human menstrual cycle and after treatment with exogenous gonadotrophin. *Hum Reprod* 1994;9:1634-42.
72. Hall JE, Schoenfeld DA, Martin KA, Crowley WF, Jr. Hypothalamic gonadotropin-releasing hormone secretion and follicle-stimulating hormone dynamics during the luteal-follicular transition. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:600-7.
73. Welt CK, Martin KA, Taylor AE, Lambert-Messerlian GM, Crowley WF, Jr., Smith JA et al. Frequency modulation of follicle-stimulating hormone (FSH) during the luteal-follicular transition: evidence for FSH control of inhibin B in normal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2645-52.
74. Roberts VJ, Barth S, el Roeiy A, Yen SS. Expression of inhibin/activin subunits and follistatin messenger ribonucleic acids and proteins in ovarian follicles and the corpus luteum during the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1402-10.
75. Welt CK, McNicholl DJ, Taylor AE, Hall JE. Female reproductive aging is marked by decreased secretion of dimeric inhibin. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:105-11.
76. Eramaa M, Tuuri T, Hilden K, Ritvos O. Regulation of inhibin alpha- and beta A-subunit messenger ribonucleic acid levels by chorionic gonadotropin and recombinant follicle-stimulating hormone in cultured human granulosa-luteal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1670-7.
77. Chetkowski RJ, Meldrum DR, Steingold KA, Randle D, Lu JK, Eggena P et al. Biologic effects of transdermal estradiol. *N Engl J Med* 1986;314:1615-20.
78. Lutjen PJ, Findlay JK, Trounson AO, Leeton JF, Chan LK. Effect on plasma gonadotropins of cyclic steroid replacement in women with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:419-23.
79. Gill S, Sharpless JL, Rado K, Hall JE. Evidence that GnRH decreases with gonadal steroid feedback but increases with age in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2290-6.
80. Gill S, Lavoie HB, Bo-Abbas Y, Hall JE. Negative feedback effects of gonadal steroids are preserved with aging in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2297-302.
81. Brown JB. Pituitary control of ovarian function--concepts derived from gonadotrophin therapy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1978;18:46-54.
82. Stouffer RL, Dahl KD, Hess DL, Woodruff TK, Mather JP, Molskness TA. Systemic and intraluteal infusion of inhibin A or activin A in rhesus monkeys during the luteal phase of the menstrual cycle. *Biol Reprod* 1994;50:888-95.
83. Fraser HM, Tsonis CG. Manipulation of inhibin during the luteal-follicular phase transition of the primate menstrual cycle fails to affect FSH secretion. *J Endocrinol* 1994;142:181-6.
84. Fraser HM, Smith KB, Lunn SF, Cowen GM, Morris K, McNeilly AS. Immunoneutralization and immunocytochemical localization of inhibin alpha subunit during the mid-luteal phase in the stump-tailed macaque. *J Endocrinol* 1992;133:341-7.
85. le Nestour E, Marraoui J, Lahlou N, Roger M, de Ziegler D, Bouchard P. Role of estradiol in the rise in follicle-stimulating hormone levels during the luteal-follicular transition. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:439-42.
86. Lahlou N, Chabbert-Buffet N, Christin-Maitre S, le Nestour E, Roger M, Bouchard P. Main inhibitor of follicle stimulating hormone in the luteal-follicular transition: inhibin A, oestradiol, or inhibin B? *Hum Reprod* 1999;14:1190-3.
87. Santoro N, Adel T, Skurnick JH. Decreased inhibin tone and increased activin A secretion characterize reproductive aging in women. *Fertil Steril* 1999;71:658-62.
88. Burger HG, Cahir N, Robertson DM, Groome NP, Dudley E, Green A et al. Serum inhibins A and B fall differentially as FSH rises in perimenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:809-13.

89. Klein NA, Illingworth PJ, Groome NP, McNeilly AS, Battaglia DE, Soules MR. Decreased inhibin B secretion is associated with the monotropic FSH rise in older, ovulatory women: a study of serum and follicular fluid levels of dimeric inhibin A and B in spontaneous menstrual cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2742-5.
90. Welt CK, Pagan YL, Smith PC, Rado KB, Hall JE. Control of follicle-stimulating hormone by estradiol and the inhibins: critical role of estradiol at the hypothalamus during the luteal-follicular transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1766-71.
91. Lee SJ, Lenton EA, Sexton L, Cooke ID. The effect of age on the cyclical patterns of plasma LH, FSH, oestradiol and progesterone in women with regular menstrual cycles. *Hum Reprod* 1988;3:851-5.
92. MacNaughton J, Banah M, McCloud P, Hee J, Burger H. Age related changes in follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, oestradiol and immunoreactive inhibin in women of reproductive age. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;36:339-45.
93. Azziz R. Reproductive endocrinologic alterations in female asymptomatic obesity. *Fertil Steril* 1989;52:703-25.
94. Wass P, Waldenstrom U, Rossner S, Hellberg D. An android body fat distribution in females impairs the pregnancy rate of in-vitro fertilization-embryo transfer. *Hum Reprod* 1997;12:2057-60.
95. Hamilton-Fairley D, Kiddy D, Watson H, Paterson C, Franks S. Association of moderate obesity with a poor pregnancy outcome in women with polycystic ovary syndrome treated with low dose gonadotrophin. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:128-31.
96. Fedorcsak P, Storeng R, Dale PO, Tanbo T, Abyholm T. Obesity is a risk factor for early pregnancy loss after IVF or ICSI. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:43-8.
97. Holte J. Disturbances in insulin secretion and sensitivity in women with the polycystic ovary syndrome. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1996;10:221-47.
98. Karlsson C, Lindell K, Svensson E, Bergh C, Lind P, Billig H et al. Expression of functional leptin receptors in the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4144-8.
99. Cioffi JA, Van Blerkom J, Antczak M, Shafer A, Wittmer S, Snodgrass HR. The expression of leptin and its receptors in pre-ovulatory human follicles. *Mol Hum Reprod* 1997;3:467-72.
100. Sir-Petermann T, Maliqueo M, Palomino A, Vantman D, Recabarren SE, Wildt L. Episodic leptin release is independent of luteinizing hormone secretion. *Hum Reprod* 1999;14:2695-9.
101. Yu WH, Walczewska A, Karanth S, McCann SM. Nitric oxide mediates leptin-induced luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) and LHRH and leptin-induced LH release from the pituitary gland. *Endocrinology* 1997;138:5055-8.
102. Agarwal SK, Vogel K, Weitsman SR, Magoffin DA. Leptin antagonizes the insulin-like growth factor-I augmentation of steroidogenesis in granulosa and theca cells of the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1072-6.
103. Brannian JD, Zhao Y, McElroy M. Leptin inhibits gonadotrophin-stimulated granulosa cell progesterone production by antagonizing insulin action. *Hum Reprod* 1999;14:1445-8.
104. McLachlan RI, Robertson DM, Healy DL, de Kretser DM, Burger HG. Plasma inhibin levels during gonadotropin-induced ovarian hyperstimulation for IVF: a new index of follicular function? *Lancet* 1986;1:1233-4.
105. Lockwood GM, Muttukrishna S, Groome NP, Knight PG, Ledger WL. Circulating inhibins and activin A during GnRH-analogue down-regulation and ovarian hyperstimulation with recombinant FSH for in-vitro fertilization-embryo transfer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;45:741-8.
106. Matson PL, Morris ID, Sun JG, Ibrahim ZH, Lieberman BA. Serum inhibin as an index of ovarian function in women undergoing pituitary suppression and ovarian stimulation in an in vitro fertilization program. *Horm Res* 1991;35:173-7.

107. Lenton EA, de Kretser DM, Woodward AJ, Robertson DM. Inhibin concentrations throughout the menstrual cycles of normal, infertile, and older women compared with those during spontaneous conception cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:1180-90.
108. Abe Y, Hasegawa Y, Miyamoto K, Yamaguchi M, Andoh A, Ibuki Y et al. High concentrations of plasma immunoreactive inhibin during normal pregnancy in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:133-7.
109. Yohkaichiya T, Polson D, O'Connor A, Bishop S, Mamers P, McLachlan V et al. Concentrations of immunoactive inhibin in serum during human pregnancy: evidence for an ovarian contribution. *Reprod Fertil Dev* 1991;3:671-8.
110. Muttukrishna S, George L, Fowler PA, Groome NP, Knight PG. Measurement of serum concentrations of inhibin-A (alpha-beta A dimer) during human pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;42:391-7.
111. Illingworth PJ, Groome NP, Duncan WC, Grant V, Tovnanabutra S, Baird DT et al. Measurement of circulating inhibin forms during the establishment of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1471-5.
112. Petraglia F, Luisi S, Benedetto C, Zonca M, Florio P, Casarosa E et al. Changes of dimeric inhibin B levels in maternal serum throughout healthy gestation and in women with gestational diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2991-5.
113. Fowler PA, Evans LW, Groome NP, Templeton A, Knight PG. A longitudinal study of maternal serum inhibin-A, inhibin-B, activin-A, activin-AB, pro-alphaC and follistatin during pregnancy. *Hum Reprod* 1998;13:3530-6.
114. Yamoto M, Minami S, Nakano R. Immunohistochemical localization of inhibin subunits in human corpora lutea during menstrual cycle and pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:470-7.
115. Petraglia F, Garuti GC, Calza L, Roberts V, Giardino L, Genazzani AR et al. Inhibin subunits in human placenta: localization and messenger ribonucleic acid levels during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:750-8.
116. Rombauts L, Verhoeven G, Meuleman C, Koninckx PR, Poncelet E, Franchimont P. Dimeric inhibin A and alpha-subunit immunoreactive material in maternal serum during spontaneous and in vitro fertilization pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:985-9.
117. Meunier H, Rivier C, Evans RM, Vale W. Gonadal and extragonadal expression of inhibin alpha, beta A, and beta B subunits in various tissues predicts diverse functions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988;85:247-51.
118. Baird DT, Smith KB. Inhibin and related peptides in the regulation of reproduction. *Oxf Rev Reprod Biol* 1993;15:191-232.
119. Minami S, Yamoto M, Nakano R. Immunohistochemical localization of inhibin/activin subunits in human placenta. *Obstet Gynecol* 1992;80:410-4.
120. Muttukrishna S, Fowler PA, George L, Groome NP, Knight PG. Changes in peripheral serum levels of total activin A during the human menstrual cycle and pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3328-34.
121. McLachlan RI, Healy DL, Robertson DM, Burger HG, de Kretser DM. Circulating immunoactive inhibin in the luteal phase and early gestation of women undergoing ovulation induction. *Fertil Steril* 1987;48:1001-5.
122. Birdsall M, Ledger W, Groome N, Abdalla H, Muttukrishna S. Inhibin A and activin A in the first trimester of human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1557-60.
123. McLachlan RI, Healy DL, Robertson DM, Burger HG, de Kretser DM. The human placenta: a novel source of inhibin. *Biochem Biophys Res Commun* 1986;140:485-90.
124. Riley SC, Wathen NC, Chard T, Groome NP, Wallace EM. Inhibin in extra-embryonic coelomic and amniotic fluids and maternal serum in early pregnancy. *Hum Reprod* 1996;11:2772-6.

125. Illingworth PJ, Reddi K, Smith K, Baird DT. Pharmacological 'rescue' of the corpus luteum results in increased inhibin production. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990;33:323-32.
126. Petraglia F, Sawchenko P, Lim AT, Rivier J, Vale W. Localization, secretion, and action of inhibin in human placenta. *Science* 1987;237:187-9.
127. Petraglia F, Vaughan J, Vale W. Inhibin and activin modulate the release of gonadotropin-releasing hormone, human chorionic gonadotropin, and progesterone from cultured human placental cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;86:5114-7.
128. Ledger WL. Measurement of inhibin A and activin A in pregnancy--possible diagnostic applications. *Mol Cell Endocrinol* 2001;180:117-21.
129. Harkness LM, Baird DT. Morphological and molecular characteristics of living human fetuses between Carnegie stages 7 and 23: immunolocalization of inhibin alpha and beta subunits. *Hum Reprod Update* 1997;3:35-57.
130. Harkness LM, Baird DT. Morphological and molecular characteristics of living human fetuses between Carnegie stages 7 and 23: localization of inhibin mRNA alpha and beta subunits by in-situ hybridization. *Hum Reprod Update* 1997;3:59-92.
131. Matzuk MM, Finegold MJ, Su JG, Hsueh AJ, Bradley A. Alpha-inhibin is a tumour-suppressor gene with gonadal specificity in mice. *Nature* 1992;360:313-9.
132. Seifer DB, Gardiner AC, Lambert-Messerlian G, Schneyer AL. Differential secretion of dimeric inhibin in cultured luteinized granulosa cells as a function of ovarian reserve. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:736-9.
133. Balasch J, Creus M, Fabregues F, Carmona F, Casamitjana R, Ascaso C et al. Inhibin, follicle-stimulating hormone, and age as predictors of ovarian response in in vitro fertilization cycles stimulated with gonadotropin-releasing hormone agonist-gonadotropin treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1226-30.
134. Seifer DB, Scott RT, Jr., Bergh PA, Abrogast LK, Friedman CI, Mack CK et al. Women with declining ovarian reserve may demonstrate a decrease in day 3 serum inhibin B before a rise in day 3 follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril* 1999;72:63-5.
135. Penarrubia J, Balasch J, Fabregues F, Carmona F, Casamitjana R, Moreno V et al. Day 5 inhibin B serum concentrations as predictors of assisted reproductive technology outcome in cycles stimulated with gonadotrophin-releasing hormone agonist-gonadotrophin treatment. *Hum Reprod* 2000;15:1499-504.
136. Hughes EG, Robertson DM, Handelsman DJ, Hayward S, Healy DL, de Kretser DM. Inhibin and estradiol responses to ovarian hyperstimulation: effects of age and predictive value for in vitro fertilization outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:358-64.
137. Fried G, Remaues K, Harlin J, Krog E, Csemiczky G, Aanesen A et al. Inhibin B predicts oocyte number and the ratio IGF-I/IGFBP-1 may indicate oocyte quality during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet* 2003;20:167-76.
138. Lockwood GM, Ledger WL, Barlow DH, Groome NP, Muttukrishna S. Measurement of inhibin and activin in early human pregnancy: demonstration of fetoplacental origin and role in prediction of early-pregnancy outcome. *Biol Reprod* 1997;57:1490-4.
139. Lockwood GM, Ledger WL, Barlow DH, Groome NP, Muttukrishna S. Identification of the source of inhibins at the time of conception provides a diagnostic role for them in very early pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1998;40:303-8.
140. Treetampinich C, O'Connor AE, MacLachlan V, Groome NP, de Kretser DM. Maternal serum inhibin A concentrations in early pregnancy after IVF and embryo transfer reflect the corpus luteum contribution and pregnancy outcome. *Hum Reprod* 2000;15:2028-32.
141. Paulson RJ, Sauer MV, Lobo RA. Factors affecting embryo implantation after human in vitro fertilization: a hypothesis. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:2020-3.
142. Munne S, Alikani M, Tomkin G, Grifo J, Cohen J. Embryo morphology, developmental rates, and maternal age are correlated with chromosome abnormalities. *Fertil Steril* 1995;64:382-91.

143. Cross JC, Werb Z, Fisher SJ. Implantation and the placenta: key pieces of the development puzzle. *Science* 1994;266:1508-18.
144. Giess R, Tanasescu I, Steck T, Sendtner M. Leukaemia inhibitory factor gene mutations in infertile women. *Mol Hum Reprod* 1999;5:581-6.
145. DeLoia JA, Krasnow JS, Brekosky J, Babaknia A, Julian J, Carson DD. Regional specialization of the cell membrane-associated, polymorphic mucin (MUC1) in human uterine epithelia. *Hum Reprod* 1998;13:2902-9.
146. Horne AW, White JO, Margara RA, Williams R, Winston RM, Lalani E. MUC 1: a genetic susceptibility to infertility? *Lancet* 2001;357:1336-7.
147. Aplin JD, Spanswick C, Behzad F, Kimber SJ, Vicovac L. Integrins beta 5, beta 3 and alpha v are apically distributed in endometrial epithelium. *Mol Hum Reprod* 1996;2:527-34.
148. Brooks PC, Stromblad S, Sanders LC, von Schalscha TL, Aimes RT, Stetler-Stevenson WG et al. Localization of matrix metalloproteinase MMP-2 to the surface of invasive cells by interaction with integrin alpha v beta 3. *Cell* 1996;85:683-93.
149. Lessey BA, Castelbaum AJ, Sawin SW, Buck CA, Schinnar R, Bilker W et al. Aberrant integrin expression in the endometrium of women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:643-9.
150. Lessey BA, Yeh I, Castelbaum AJ, Fritz MA, Ilesanmi AO, Korzeniowski P et al. Endometrial progesterone receptors and markers of uterine receptivity in the window of implantation. *Fertil Steril* 1996;65:477-83.
151. Meyer WR, Castelbaum AJ, Somkuti S, Sagoskin AW, Doyle M, Harris JE et al. Hydrosalpinges adversely affect markers of endometrial receptivity. *Hum Reprod* 1997;12:1393-8.
152. Strandell A, Lindhard A, Waldenstrom U, Thorburn J, Janson PO, Hamberger L. Hydrosalpinx and IVF outcome: a prospective, randomized multicentre trial in Scandinavia on salpingectomy prior to IVF. *Hum Reprod* 1999;14:2762-9.
153. Lessey BA, Castelbaum AJ, Sawin SW, Sun J. Integrins as markers of uterine receptivity in women with primary unexplained infertility. *Fertil Steril* 1995;63:535-42.
154. Saito S, Saito M, Enomoto M, Ito A, Motoyoshi K, Nakagawa T et al. Human macrophage colony-stimulating factor induces the differentiation of trophoblast. *Growth Factors* 1993;9:11-9.
155. Kauma SW, Aukerman SL, Eierman D, Turner T. Colony-stimulating factor-1 and c-fms expression in human endometrial tissues and placenta during the menstrual cycle and early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:746-51.
156. Shinetugs B, Runesson E, Bonello NP, Brannstrom M, Norman RJ. Colony stimulating factor-1 concentrations in blood and follicular fluid during the human menstrual cycle and ovarian stimulation: possible role in the ovulatory process. *Hum Reprod* 1999;14:1302-6.
157. Katano K, Matsumoto Y, Ogasawara M, Aoyama T, Ozaki Y, Kajiura S et al. Low serum M-CSF levels are associated with unexplained recurrent abortion. *Am J Reprod Immunol* 1997;38:1-5.
158. Almagor M, Hazav A, Yaffe H. The levels of C-reactive protein in women treated by IVF. *Hum Reprod* 2004;19:104-6.
159. Okamoto N, Uchida A, Takakura K, Kariya Y, Kanzaki H, Riittinen L et al. Suppression by human placental protein 14 of natural killer cell activity. *Am J Reprod Immunol* 1991;26:137-42.
160. Seppala M, Koistinen H, Koistinen R. Glycodelins. *Trends Endocrinol Metab* 2001;12:111-7.
161. Westergaard LG, Wiberg N, Andersen CY, Laursen SB, Kliem A, Westergaard JG et al. Circulating concentrations of placenta protein 14 during the natural menstrual cycle in women significantly reflect endometrial receptivity to implantation and pregnancy during successive assisted reproduction cycles. *Hum Reprod* 1998;13:2612-9.

162. Mackenna A, Li TC, Dalton C, Bolton A, Cooke I. Placental protein 14 levels in uterine flushing and plasma of women with unexplained infertility. *Fertil Steril* 1993;59:577-82.
163. Westergaard LG, Yding AC, Erb K, Laursen SB, Rasmussen PE, Rex S et al. Placental protein 14 concentrations in circulation related to hormonal parameters and reproductive outcome in women undergoing IVF/ICSI. *Reprod Biomed Online* 2004;8:91-8.
164. Chryssikopoulos A, Mantzavinos T, Kanakas N, Karagouni E, Dotsika E, Zourlas PA. Correlation of serum and follicular fluid concentrations of placental protein 14 and CA-125 in in vitro fertilization-embryo transfer patients. *Fertil Steril* 1996;66:599-603.
165. Li TC, Dalton C, Bolton AE, Ling E, Warren A, Cooke ID. An analysis of the variation of plasma concentrations of placental protein 14 in artificial cycles. *Fertil Steril* 1992;57:776-82.
166. Kenemans P, Yedema CA, Hilgers JH, Massuger LF, Verheijen RH, Thomas CM et al. Clinical applications of monoclonal antibodies against ovarian cancer-associated antigens. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1988;29:207-18.
167. Bast RC, Jr., Knapp RC. Use of the CA 125 antigen in diagnosis and monitoring of ovarian carcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1985;19:354-6.
168. Barbieri RL, Niloff JM, Bast RC, Jr., Scaetzel E, Kistner RW, Knapp RC. Elevated serum concentrations of CA-125 in patients with advanced endometriosis. *Fertil Steril* 1986;45:630-4.
169. Halila H, Stenman UH, Seppala M. Ovarian cancer antigen CA 125 levels in pelvic inflammatory disease and pregnancy. *Cancer* 1986;57:1327-9.
170. Niloff JM, Knapp RC, Schaetzel E, Reynolds C, Bast RC, Jr. CA125 antigen levels in obstetric and gynecologic patients. *Obstet Gynecol* 1984;64:703-7.
171. Jager W, Diedrich K, Wildt L. Elevated levels of CA-125 in serum of patients suffering from ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1987;48:675-8.
172. Quirk JG, Jr., Brunson GL, Long CA, Bannon GA, Sanders MM, O'Brien TJ. CA 125 in tissues and amniotic fluid during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:644-9.
173. Mylonas I, Makovitzky J, Richter DU, Jeschke U, Briese V, Friese K. Immunohistochemical expression of the tumour marker CA-125 in normal, hyperplastic and malignant endometrial tissue. *Anticancer Res* 2003;23:1075-80.
174. Zeimet AG, Muller-Holzner E, Marth C, Daxenbichler G, Dapunt O. Tumor marker CA-125 in tissues of the female reproductive tract and in serum during the normal menstrual cycle. *Fertil Steril* 1993;59:1028-35.
175. Mastropaolo W, Fernandez Z, Miller EL. Pronounced increases in the concentration of an ovarian tumor marker, CA-125, in serum of a healthy subject during menstruation. *Clin Chem* 1986;32:2110-1.
176. Bon GG, Kenemans P, Dekker JJ, Hompes PG, Verstraeten RA, van Kamp GJ et al. Fluctuations in CA 125 and CA 15-3 serum concentrations during spontaneous ovulatory cycles. *Hum Reprod* 1999;14:566-70.
177. Pittaway DE, Fayez JA. Serum CA-125 antigen levels increase during menses. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:75-6.
178. Hompes PG, Koninckx PR, Kennedy S, van Kamp GF, Verstraeten RA, Cornillie F. Serum CA-125 concentrations during midfollicular phase, a clinically useful and reproducible marker in diagnosis of advanced endometriosis. *Clin Chem* 1996;42:1871-4.
179. Westhoff C, Gollub E, Patel J, Rivera H, Bast R, Jr. CA 125 levels in menopausal women. *Obstet Gynecol* 1990;76:428-31.
180. Grover S, Koh H, Weideman P, Quinn MA. The effect of the menstrual cycle on serum CA 125 levels: a population study. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1379-81.

181. Ng EH, Laird SM, Li TC, Yeung WS, Ho PC. Concentrations of endometrial protein PP 14 and CA-125 in uterine flushings performed in natural and stimulated cycles. *Hum Reprod* 2004;19:905-10.
182. Lanzone A, Fulghesu AM, Guida C, Muscatello R, Caruso A, Mancuso S. Serum CA-125 levels do not depend on ovarian steroidogenesis. *Fertil Steril* 1990;54:415-8.
183. Zweers A, De Boever J, Serreyn R, Vandekerckhove D. Correlation between peripheral CA-125 levels and ovarian activity. *Fertil Steril* 1990;54:409-14.
184. Baalbergen A, Janssen JW, van der Weiden RM. CA-125 levels are related to the likelihood of pregnancy after in vitro fertilization and embryo transfer. *Am J Reprod Immunol* 2000;43:21-4.
185. Vujisic S, Kupesic S, Mihaljevic D, Aksamija A, Kurjak A. Evaluation of serum CA 125 concentration before and during hormonal induced cycles as predictor of IVF/ET outcome. *Am J Reprod Immunol* 2002;48:355-60.
186. Miller KA, Deaton JL, Pittaway DE. Evaluation of serum CA 125 concentrations as predictors of pregnancy with human in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1996;65:1184-9.
187. Noci I, Maggi M, Biagiotti R, D'Agata A, Criscuoli L, Marchionni M. Serum CA-125 values on the day of oocyte retrieval are not predictive of subsequent pregnancy with in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1999;14:1773-6.
188. O'Brien TJ, Hardin JW, Bannon GA, Norris JS, Quirk JG, Jr. CA 125 antigen in human amniotic fluid and fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:50-5.
189. Ocer F, Bese T, Saridogan E, Aydinli K, Atasu T. The prognostic significance of maternal serum CA125 measurement in threatened abortion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992;46:137-42.
190. Schmidt T, Rein DT, Foth D, Eibach HW, Kurbacher CM, Mallmann P et al. Prognostic value of repeated serum CA 125 measurements in first trimester pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;97:168-73.
191. Kabawat SE, Bast RC, Jr., Bhan AK, Welch WR, Knapp RC, Colvin RB. Tissue distribution of a coelomic-epithelium-related antigen recognized by the monoclonal antibody OC125. *Int J Gynecol Pathol* 1983;2:275-85.
192. Brumsted JR, Nakajima ST, Badger G, Riddick DH, Gibson M. Serum concentration of CA-125 during the first trimester of normal and abnormal pregnancies. *J Reprod Med* 1990;35:499-502.
193. Glinoe D, de Nayer P, Bourdoux P, Lemone M, Robyn C, van Steirteghem A et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:276-87.
194. Landefeld TD, McWilliams DR, Boime I. The isolation of mRNA encoding the alpha subunit of human chorionic gonadotropin. *Biochem Biophys Res Commun* 1976;72:381-90.
195. Vaitukaitis JL. Changing placental concentrations of human chorionic gonadotropin and its subunits during gestation. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;38:755-60.
196. Birken S, Maydelman Y, Gawinowicz MA, Pound A, Liu Y, Hartree AS. Isolation and characterization of human pituitary chorionic gonadotropin. *Endocrinology* 1996;137:1402-11.
197. Stenman UH, Alfthan H, Ranta T, Vartiainen E, Jalkanen J, Seppala M. Serum levels of human chorionic gonadotropin in nonpregnant women and men are modulated by gonadotropin-releasing hormone and sex steroids. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:730-6.
198. Cole LA. Immunoassay of human chorionic gonadotropin, its free subunits, and metabolites. *Clin Chem* 1997;43:2233-43.
199. Cole LA, Kardana A, Park SY, Braunstein GD. The deactivation of hCG by nicking and dissociation. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:704-10.
200. Birken S, Armstrong EG, Kolks MA, Cole LA, Agosto GM, Krichevsky A et al. Structure of the human chorionic gonadotropin beta-subunit fragment from pregnancy urine. *Endocrinology* 1988;123:572-83.

201. Braunstein GD. False-positive serum human chorionic gonadotropin results: causes, characteristics, and recognition. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:217-24.
202. Wehmann RE, Nisula BC. Metabolic and renal clearance rates of purified human chorionic gonadotropin. *J Clin Invest* 1981;68:184-94.
203. Pittaway DE, Reish RL, Wentz AC. Doubling times of human chorionic gonadotropin increase in early viable intrauterine pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152:299-302.
204. Aschheim S, Zondek B. Hypophysenvorderlappenhormon und Ovarialhormon im Harn von Schwangeren. *Klin Wochenschr* 1927;6:1322.
205. Vaitukaitis JL, Braunstein GD, Ross GT. A radioimmunoassay which specifically measures human chorionic gonadotropin in the presence of human luteinizing hormone. *Am J Obstet Gynecol* 1972;113:751-8.
206. Morris NM, Udry JR. Daily immunologic pregnancy testing of initially nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1967;98:1148-50.
207. Kadar N, DeVore G, Romero R. Discriminatory hCG zone: its use in the sonographic evaluation for ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1981;58:156-61.
208. Confino E, Demir RH, Friberg J, Gleicher N. The predictive value of hCG beta subunit levels in pregnancies achieved by in vitro fertilization and embryo transfer: an international collaborative study. *Fertil Steril* 1986;45:526-31.
209. Dor J, Rudak E, Rotmench S, Levran D, Blankstein J, Lusky A et al. The role of early post-implantation beta-HCG levels in the outcome of pregnancies following in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1988;3:663-7.
210. Heiner JS, Kerin JF, Schmidt LL, Wu TC. Can a single, early quantitative human chorionic gonadotropin measurement in an in vitro fertilization-gamete intrafallopian transfer program predict pregnancy outcome? *Fertil Steril* 1992;58:373-7.
211. Fridstrom M, Garoff L, Sjoblom P, Hillensjo T. Human chorionic gonadotropin patterns in early pregnancy after assisted reproduction. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74:534-8.
212. Glatstein IZ, Hornstein MD, Kahana MJ, Jackson KV, Friedman AJ. The predictive value of discriminatory human chorionic gonadotropin levels in the diagnosis of implantation outcome in in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 1995;63:350-6.
213. Schmidt LL, Asch RH, Frederick JL, Rojas FJ, Stone SC, Balmaceda JP. The predictive value of a single beta human chorionic gonadotropin in pregnancies achieved by assisted reproductive technology. *Fertil Steril* 1994;62:333-8.
214. Guth B, Hudelson J, Higbie J, Solomon B, Polley S, Thomas S et al. Predictive value of hCG level 14 days after embryo transfer. *J Assist Reprod Genet* 1995;12:13-4.
215. Bjercke S, Tanbo T, Dale PO, Morkrid L, Abyholm T. Human chorionic gonadotrophin concentrations in early pregnancy after in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1999;14:1642-6.
216. Ribbert LS, Kornman LH, De Wolf BT, Simons AH, Jansen CA, Beekhuis JR et al. Maternal serum screening for fetal Down syndrome in IVF pregnancies. *Prenat Diagn* 1996;16:35-8.
217. Heinonen S, Ryyanen M, Kirkinen P, Hippelainen M, Saarikoski S. Effect of in vitro fertilization on human chorionic gonadotropin serum concentrations and Down's syndrome screening. *Fertil Steril* 1996;66:398-403.
218. Frishman GN, Canick JA, Hogan JW, Hackett RJ, Kellner LH, Saller DN, Jr. Serum triple-marker screening in in vitro fertilization and naturally conceived pregnancies. *Obstet Gynecol* 1997;90:98-101.
219. Wald NJ, White N, Morris JK, Huttly WJ, Canick JA. Serum markers for Down's syndrome in women who have had in vitro fertilisation: implications for antenatal screening. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:1304-6.

220. Maymon R, Shulman A. Comparison of triple serum screening and pregnancy outcome in oocyte donation versus IVF pregnancies. *Hum Reprod* 2001;16:691-5.
221. Lam YH, Yeung WS, Tang MH, Ng EH, So WW, Ho PC. Maternal serum alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotrophin in pregnancies conceived after intracytoplasmic sperm injection and conventional in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1999;14:2120-3.
222. Wojdemann KR, Larsen SO, Shalmi A, Sundberg K, Christiansen M, Tabor A. First trimester screening for Down syndrome and assisted reproduction: no basis for concern. *Prenat Diagn* 2001;21:563-5.
223. Maymon R, Shulman A. Serial first- and second-trimester Down's syndrome screening tests among IVF-versus naturally-conceived singletons. *Hum Reprod* 2002;17:1081-5.
224. Orlandi F, Rossi C, Allegra A, Krantz D, Hallahan T, Orlandi E et al. First trimester screening with free beta-hCG, PAPP-A and nuchal translucency in pregnancies conceived with assisted reproduction. *Prenat Diagn* 2002;22:718-21.
225. Bersinger NA, Wunder D, Vanderlick F, Chanson A, Pescia G, Janecek P et al. Maternal serum levels of placental proteins after in vitro fertilisation and their implications for prenatal screening. *Prenat Diagn* 2004;24:471-7.
226. Unkila-Kallio L, Tiitinen A, Alftan H, Vuorela P, Stenman U, Ylikorkala O. Effect of an in vitro fertilization program on serum CA 125, tumor-associated trypsin inhibitor, free beta-subunit of human chorionic gonadotropin, and common alpha-subunit of glycoprotein hormones. *Fertil Steril* 2000;74:1125-32.
227. Poncelet E, Eliard P. Construction of a sensitive two-site immunoenzymatic assay for human inhibin in serum and other biological fluids. *Abstracts of the II Joint ESCO-ESHRE Meeting, Milan* 1990;110-1.
228. Wallace EM, Crossley JA, Ritoe SC, Aitken DA, Spencer K, Groome NP. Evolution of an inhibin A ELISA method: implications for Down's syndrome screening. *Ann Clin Biochem* 1998;35 (Pt 5):656-64.
229. Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem* 1993;39:561-77.
230. Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 1983;148:839-43.
231. Pittaway DE, Fayez JA. The use of CA-125 in the diagnosis and management of endometriosis. *Fertil Steril* 1986;46:790-5.
232. Tsuchiya K, Seki M, Itoh M, Hasegawa Y, Miyamoto K, Igarashi M. Correlation of serum inhibin concentrations with results in an ovarian hyperstimulation program. *Fertil Steril* 1989;52:88-94.
233. McLachlan RI, Cohen NL, Vale WW, Rivier JE, Burger HG, Bremner WJ et al. The importance of luteinizing hormone in the control of inhibin and progesterone secretion by the human corpus luteum. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:1078-85.
234. Channing CP, Hoover DJ, Anderson LD, Tanabe K. Control of follicular secretion of inhibin in vitro and in vivo. 1982;41.
235. Shen S, Khabani A, Klein N, Battaglia D. Statistical analysis of factors affecting fertilization rates and clinical outcome associated with intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2003;79:355-60.
236. Hunault CC, Eijkemans MJ, Pieters MH, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC et al. A prediction model for selecting patients undergoing in vitro fertilization for elective single embryo transfer. *Fertil Steril* 2002;77:725-32.
237. Svendsen TO, Jones D, Butler L, Muasher SJ. The incidence of multiple gestations after in vitro fertilization is dependent on the number of embryos transferred and maternal age. *Fertil Steril* 1996;65:561-5.

238. Fawzy M, Lambert A, Harrison RF, Knight PG, Groome N, Hennelly B et al. Day 5 inhibin B levels in a treatment cycle are predictive of IVF outcome. *Hum Reprod* 2002;17:1535-43.
239. Engel JB, Felberbaum RE, Junge K, Reissmann T, Diedrich K. Inhibin B on the day of HCG-administration is a predictive factor for failure in assisted reproduction cycles. *Arch Gynecol Obstet* 2003;268:278-80.
240. Martin PM, Welch HG. Probabilities for singleton and multiple pregnancies after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1998;70:478-81.
241. Eldar-Geva T, Margalioth EJ, Ben Chetrit A, Gal M, Robertson DM, Healy DL et al. Serum inhibin B levels measured early during FSH administration for IVF may be of value in predicting the number of oocytes to be retrieved in normal and low responders. *Hum Reprod* 2002;17:2331-7.
242. Casper FW, Seufert RJ, Schaffrath M, Pollow K. Concentrations of inhibins and activin in women undergoing stimulation with recombinant follicle-stimulating hormone for in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril* 2001;75:32-7.
243. Sherman BM, Korenman SG. Hormonal characteristics of the human menstrual cycle throughout reproductive life. *J Clin Invest* 1975;55:699-706.
244. Reame NE, Wyman TL, Phillips DJ, de Kretser DM, Padmanabhan V. Net increase in stimulatory input resulting from a decrease in inhibin B and an increase in activin A may contribute in part to the rise in follicular phase follicle-stimulating hormone of aging cycling women. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3302-7.
245. Tavmergen E, Sendag F, Goker EN, Levi R. Value of serum CA-125 concentrations as predictors of pregnancy in assisted reproduction cycles. *Hum Reprod* 2001;16:1129-34.
246. Brandenberger AW, Bersinger NA, Huber PR, Berger E, Glanzmann P, Birkhaeuser MH. CA-125 concentrations in the serum and pregnancy outcome in IVF cycles. *J Assist Reprod Genet* 1998;15:390-4.
247. Fleuren GJ, Nap M, Aalders JG, Trimbos JB, de Bruijn HW. Explanation of the limited correlation between tumor CA 125 content and serum CA 125 antigen levels in patients with ovarian tumors. *Cancer* 1987;60:2437-42.
248. Jager W, Meier C, Wildt L, Sauerbrei W, Lang N. CA-125 serum concentrations during the menstrual cycle. *Fertil Steril* 1988;50:223-7.
249. Abae M, Gibson M, Chapitis J, Riddick DH, Brumsted JR. CA-125 levels in human uterine fluid. *Fertil Steril* 1992;57:531-4.
250. Eldar-Geva T, Robertson DM, Cahir N, Groome N, Gabbe MP, MacLachlan V et al. Relationship between serum inhibin A and B and ovarian follicle development after a daily fixed dose administration of recombinant follicle-stimulating hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:607-13.
251. Dokras A, Habana A, Giraldo J, Jones E. Secretion of inhibin B during ovarian stimulation is decreased in infertile women with endometriosis. *Fertil Steril* 2000;74:35-40.
252. Zachow RJ, Magoffin DA. Direct intraovarian effects of leptin: impairment of the synergistic action of insulin-like growth factor-I on follicle-stimulating hormone-dependent estradiol-17 beta production by rat ovarian granulosa cells. *Endocrinology* 1997;138:847-50.
253. Duggal PS, Van Der Hoek KH, Milner CR, Ryan NK, Armstrong DT, Magoffin DA et al. The in vivo and in vitro effects of exogenous leptin on ovulation in the rat. *Endocrinology* 2000;141:1971-6.
254. Fedorcsak P, Storeng R, Dale PO, Tanbo T, Torjesen P, Urbancsek J et al. Leptin and leptin binding activity in the preovulatory follicle of polycystic ovary syndrome patients. *Scand J Clin Lab Invest* 2000;60:649-55.
255. Barroso G, Barrionuevo M, Rao P, Graham L, Danforth D, Huey S et al. Vascular endothelial growth factor, nitric oxide, and leptin follicular fluid levels correlate negatively with embryo quality in IVF patients. *Fertil Steril* 1999;72:1024-6.

256. Mantzoros CS, Cramer DW, Liberman RF, Barbieri RL. Predictive value of serum and follicular fluid leptin concentrations during assisted reproductive cycles in normal women and in women with the polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2000;15:539-44.
257. Antczak M, Van Blerkom J. Oocyte influences on early development: the regulatory proteins leptin and STAT3 are polarized in mouse and human oocytes and differentially distributed within the cells of the preimplantation stage embryo. *Mol Hum Reprod* 1997;3:1067-86.
258. Kitawaki J, Koshiba H, Ishihara H, Kusuki I, Tsukamoto K, Honjo H. Expression of leptin receptor in human endometrium and fluctuation during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1946-50.
259. Chard T. Pregnancy tests: a review. *Hum Reprod* 1992;7:701-10.
260. Poikkeus P, Hiilesmaa V, Tiitinen A. Serum HCG 12 days after embryo transfer in predicting pregnancy outcome. *Hum Reprod* 2002;17:1901-5.
261. Sugantha SE, Webster S, Sundar E, Lenton EA. Predictive value of plasma human chorionic gonadotrophin following assisted conception treatment. *Hum Reprod* 2000;15:469-73.
262. Legro RS, Paulson RJ, Lobo RA, Sauer MV. Association of early beta-human chorionic gonadotrophin values with pregnancy wastage and multiple implantation in a donor oocyte programme. *Hum Reprod* 1995;10:3293-6.
263. Muttukrishna S, Child TJ, Groome NP, Ledger WL. Source of circulating levels of inhibin A, pro alpha C-containing inhibins and activin A in early pregnancy. *Hum Reprod* 1997;12:1089-93.
264. Predanic M. Differentiating tubal abortion from viable ectopic pregnancy with serum CA-125 and beta-human chorionic gonadotropin determinations. *Fertil Steril* 2000;73:522-5.
265. Ozaksit G, Turhan NO, Oral H, Dogu N, Gokmen O. Relationship between serum CA 125 levels, endometrial thickness and corpus luteum function in different stages of ovarian activity. *J Endocrinol Invest* 1993;16:175-9.
266. Wilke G, Hinney B, Rath W, Henze C, Wuttke W, Kuhn W. [CA-125 serum level in early pregnancy follow hMG/hCG stimulated and unstimulated cycles]. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1990;50:941-6.
267. Barbati A, Anceschi MM, Alberti P, Pomili G, Di Renzo GC, Cosmi EV. Ontogeny of CA 125 antigen in pregnancy: immunoradiometric determination in amniotic fluid and immunohistochemical localization in fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:514-7.

9 A doktori értekezés alapjául szolgáló saját közlemények (Σ IF: 17,614)

- I. Urbancsek J, Rabe T, Grunwald K, Kiesel L, Klinga K, Papp Z, Runnebaum B (1992) Serum inhibin levels in gonadotrophin stimulated in-vitro fertilization/gamete intra-Fallopian transfer cycles. Hum Reprod 7: 1195-1200
IF: 1,328
- II. Urbancsek J, Rabe T, Grunwald K, Kiesel L, Sztanyik L, Papp Z, Runnebaum B (1993) Elevated serum inhibin levels and suppressed luteinizing hormone surge in young patients stimulated with gonadotrophins. Gynecol Endocrinol 7: 23-31
IF: 0,470
- III. Urbancsek J, Hauzman E, Klinga K, Rabe T, Papp Z, Strowitzki T (2005) Use of serum inhibin B levels at the start of ovarian stimulation and at oocyte pickup in the prediction of assisted reproduction treatment outcome. Fertil Steril 83: 341-348
IF: 3,170
- IV. Hauzman E, Lagarde AR, Fancsovits P, Murber Á, Jánoki Gy, Papp Z, Urbancsek J (2005) Prognostic value of serum CA-125 measurements on stimulation day 1 and on the day of oocyte pickup in the prediction of IVF treatment outcome. J Ass Reprod and Gen 22: 265-268
IF: 0,963
- V. Urbancsek J, Hauzman E, Murber Á, Lagarde AR, Rabe T, Papp Z, Strowitzki T (2005) Serum CA-125 and inhibin B levels in the prediction of ovarian response to gonadotrophin stimulation in IVF cycles. Gynecol Endocrinol 21 (1): 38-44
IF: 1,242
- VI. Urbancsek J, Fedorcsák P, Klinga K, Dévényi N, Papp Z, Rabe T, Strowitzki T (2002) Impact of obesity and leptin levels on the secretion of estradiol, inhibin A and B during ovarian stimulation with gonadotropins. Gynecol Endocrinol 16: 285-292
IF:0,899
- VII. Urbancsek J, Hauzman E, Fedorcsák P, Halmos A, Dévényi N, Papp Z (2002) Serum human chorionic gonadotrophin measurements may predict pregnancy outcome and multiple gestation after in vitro fertilization. Fertil Steril 78: 540-542
IF:3,202
- VIII. Hauzman E, Fedorcsák P, Klinga K, Papp Z, Rabe T, Strowitzki T, Urbancsek J (2004) Use of serum inhibin A and human chorionic gonadotropin measurements to predict the outcome of in vitro fertilization pregnancies. Fertil Steril 81: 66-72
IF: 3,170
- IX. Urbancsek J, Hauzman E, Lagarde AR, Nagy K, Osztovits J, Jánoki Gy, Rabe T, Papp Z, Strowitzki T (2005) Serum CA-125 levels in the second week after embryo transfer predict clinical pregnancy. Fertil Steril 83: 1414-1421
IF: 3,170

10 A doktori értekezés témájával kapcsolatos publikációk

10.1 Tudományos könyvek

1. Urbancsek J, Rabe T (1994) Asszisztált reprodukció. Az in vitro fertilizáció elmélete és gyakorlata. Springer Hungarica, Budapest: 1-143
2. Urbancsek J, Papp Z (Szerk) (1997) Nőgyógyászati Endokrinológia.v Springer Hungarica, Budapest: 1-533

10.2 Könyvfejezetek

1. Urbancsek J (1997) A menstruációs ciklus élettana. In: Urbancsek J, Papp Z (Szerk.): Nőgyógyászati Endokrinológia. Springer Hungarica, Budapest: 72-103
2. Urbancsek J (1997) Sterilitás és asszisztált reprodukció. In: Urbancsek J, Papp Z (Szerk.): Nőgyógyászati Endokrinológia. Springer Hungarica, Budapest: 246-286
3. Urbancsek J (2001) Női infertilitás és asszisztált reprodukció. In: Szülészeti és nőgyógyászati ultrahangdiagnosztika (Szerk.: Tóth Z és Papp Z) White Golden Book kiadó, Budapest: 380-399
4. Rabe T, Gör Ü, Urbancsek J, Runnebaum B (1994) Assistierte Fortpflanzung. In: Runnebaum, Rabe (Edts.): Gynäkologische Endokriologie und Fortpflanzungsmedizin, Band 2: Fortpflanzungsmedizin, Springer Verlag, Heidelberg: 337-395
5. Urbancsek J, Papp Z (1995) Az asszisztált reprodukció genetikai vonatkozásai. Papp Z (Szerk.): Klinikai Genetika. Golden Book Kiadó, Budapest: 334-340
6. Rabe T, Gör Ü, Urbancsek J, Runnebaum B (1996) Assisted Reproduction. In: Runnebaum, Rabe (Edts.): Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine, Volume 2: Reproductive Medicine Springer, Heidelberg 297-342
7. Urbancsek J, Dévényi N (1997) Hormonok, hormonmeghatározások és hormonreceptorok. In: Urbancsek J, Papp Z (Szerk.): Nőgyógyászati Endokrinológia. Springer Hungarica, Budapest: 16-70
8. Urbancsek J, Bárándi Zs, Sztanyik L (1997) A szervezeten kívüli megtermékenyítés. In: Urbancsek J, Papp Z (Szerk.): Nőgyógyászati Endokrinológia. Springer Hungarica, Budapest: 288-380
9. Bóze T, Urbancsek J (1999) A meddőség kezelése. In: Papp Z (Szerk.): Gyógyszeres terápia a szüléset-nőgyógyászatanban, 17-24
10. Urbancsek J, Rabe T, Strowitzki T (2000) Ovarian stimulation for in vitro fertilization: past and present. In: Rabe T, Diedrich K, Strowitzki T (Edts.) Manual on Assisted Reproduction, Springer, Heidelberg: 165-195
11. Bóze T, Urbancsek J (2000) A meddőség kezelése. In: Pharmindex zsebkönyv - Szüléset-Nőgyógyászatan, Gyógyszeres Terápia a Szüléset-Nőgyógyászatanban. (Szerk.: Papp Z) 16-22
12. Bóze T, Urbancsek J (2002) A meddőség kezelése. In: (Papp Z Szerk.) Gyógyszeres terápia a szüléset-nőgyógyászatanban. MediMedia, Budapest 32-40
13. Urbancsek J, Murber A (2005) Asszisztált reprodukciós technikával fogant terhességek gondozásának sajátos szempontjai. In: A várandós nő gondozása (Szerk. Rigó J, Papp Z) Medicina könyvkiadó, Budapest 605-615

10.3 Tudományos cikkek

10.3.1 Magyar tudományos folyóiratban megjelent közlemények

1. Sztanyik L, Urbancsek J, Bárándi Zs, Tóth-Pál E, Papp Z (1994) Diagnosztikus lehetőségek az embrió implantációja előtt. LAM 4: 502-507
2. Bárándi Zs, Urbancsek J, Sztanyik L, Papp Z (1997) Mikromanipulációs eljárások a meddőség kezelésében és a praeimplantációs genetikai diagnosztikában. LAM 12: 775-781
3. C. Molnár E, Urbancsek J (1997) A funkcionális meddőség pszichodinamikája. Magyar Nőorvosok Lapja 60: 273-276
4. Sztanyik L, Urbancsek J, Papp Z (1998) A hüvelyi ultrahangvizsgálat jelentősége az asszisztált reprodukciós technikák alkalmazásában. LAM 8: 526-531
5. Inovay J, Papp Cs, Tóth-Pál E, Urbancsek J, Papp Z (1999) Sikeres ikerszülés habituális vetélést okozó myoma enucleatio, majd in vitro fertilizáció és embryo-redukció után. Magyar Nőorvosok Lapja 62: 55-57
6. Papp Z, Urbancsek J (2000) A reprodukív biológia és genetika szakmai és etikai kihívásai az új évezred küszöbén. Orvosi Hetilap 141:1327-1342
7. Urbancsek J, Vass Z, Fancsovits P, Hauzman E, Dévényi N, Tóthné G Zs, Pohola E (2000) Kezdeti tapasztalataink a GnRH-antagonista cetorelix in vitro fertilizációs kezelésben való alkalmazása során. Magyar Nőorvosok Lapja 63: 357-362
8. Urbancsek J, Hauzman E (2001) A tiszta progeszteronkészítmények alkalmazása a sterilitás és infertilitás kezelésében. Magyar Nőorvosok Lapja 64: 127-135
9. Fancsovits P, Bárándi Zs, Tóthné G Zs, Urbancsek J (2001) In vitro fertilisatiós kezelések során beültetett praeembryok minőségének hatása a többes terhességek gyakoriságára. Magyar Nőorvosok Lapja 64: 277-283
10. Fancsovits P, Bán Z, Tóthné G Zs, Urbancsek J, Papp Z (2001) Első lépéseink a praeimplantációs genetikai diagnosztikában: blastomerabiopsia. Orvosi Hetilap 142: 2427-2430
11. Bán Z, Fancsovits P, Nagy B, Kamaszné HM, Urbancsek J, Papp Z (2001) Első lépéseink a praeimplantációs genetikai diagnosztikában: genetikai vizsgálatok. Orvosi Hetilap 142: 2487-2492
12. Urbancsek J, Hauzman E, Fancsovits P, Murber Á, Pappné Rideg J, Tóthné G Zs, Papp Z (2002) A GnRH-antagonista cetorelix egyszeri és többszöri adagolási séma szerinti alkalmazásával szerzett tapasztalatok összehasonlítása in vitro fertilisatiós kezelések során. Magyar Nőorvosok Lapja 65: 147-153
13. Fancsovits P, Urbancsek J, Papp Z (2002) In vitro fertilisatióval létrehozott praeembryok beágyazódási esélye a petesejt, a zigóta és a praeembryo morfológiai jellemzői alapján. Magyar Nőorvosok Lapja 65: 231-242
14. Papp Z, Fancsovits P, Bán Z, Tóthné G Zs, Urbancsek J (2002) Előébrény diagnosztikát követően fogant sikeres terhesség első hazai esete. Orvosi Hetilap 143: 2881-2883
15. Joó J, Gávai M, Urbancsek J, Murber Á, Papp Z (2004) Anusatriesia és rectovaginalis fisztula újszülöttkori valamint uterus subseptus felnőttkori műtétjét követően, IVF-ET technikával fogant és kiviselt terhesség esete. Magyar Nőorvosok Lapja 67: 81-83
16. Murber Á, Fancsovits P, Szendei Gy, Urbancsek J (2005) Intrauterin inszeminációs kezelések eredményessége az I. számú Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika Asszisztált Reprodukciós Osztályának 10 éves működése során. Magyar Nőorvosok Lapja 68: 245-249
17. Murber Á, Fancsovits P, Urbancsek J (2005) In vitro fertilizációs kezelés késői szövődeményeként létrejött adnextorzió a terhesség első trimeszterében. Magyar Nőorvosok Lapja 68: 271-274

18. Urbancsek J, Murber Á, Hauzman E, Takács FZ, Papp Z (2005) Asszisztált reprodukció cukorbetegségben. IVF hatása a szénhidrát-anyagcserére, IVF praegestatio diabetesben. Diabetologica Hungarica 12: 89-92

10.3.2 Idegennyelvű külföldi tudományos folyóiratban megjelent közlemények (Σ IF: 18,782)

1. Grunwald K, Rabe T, Urbancsek J, Runnebaum B (1993) Das Syndrom der Polyzystischen Ovarien I. Ätiologie und Pathogenese. Fertilität: 152-160
2. Rabe T, Urbancsek J, Gör ÜB, Maletz-Kehry W, Runnebaum B (1993) Assistierte Fertilitätstherapie in der Gynäkologie: Geschichtliche Entwicklung. TW Gynäkologie 6: 312-316
3. Rabe T, Gör ÜB, Urbancsek J, Maletz Kehry W, Runnebaum B (1993) Assistierte Fertilitätstherapie in der Gynäkologie: Neue Techniken. TW Gynäkologie 6: 317-333
4. Urbancsek J, Witthaus E (1996) Midluteal buserelin is superior to early follicular phase buserelin in combined gonadotrophin releasing hormone analog and gonadotropin stimulation in in vitro fertilization. Fertil Steril 65: 966-971
IF: 2,936
5. Urbancsek J (1998) An integrated analysis of nonmenstrual adverse events with Implanon®. Contraception 58: 109S-115S
IF: 1,615
6. Inovay J, Papp Cs, Tóth-Pál E, Urbancsek J, Papp Z (1999) Twin delivery after myomectomy, in vitro fertilization and embryo reduction in an infertile woman. J Matern Fetal Med 8: 200-202
7. Croxatto H, Urbancsek J, Massai R, HC Bennink, A van Beeck (1999) A multicentre efficacy and safety study of the single contraceptive implant Implanon®. Hum Reprod 14: 976-981
IF: 3,003
8. Inovay J, Marton T, Urbancsek J, Kádár Z, Altdorfer K, Papp Z (1999) Spontaneous bilateral cornual uterine dehiscence early in the second trimester after bilateral laparoscopic salpingectomy and in-vitro fertilization. Hum Reprod 14: 2471-2473
IF: 3,003
9. Fedorcsák P, Storeng R, Dale PO, Tanbo T, Torjesen P, Urbancsek J, Abyholm T (2000) Leptin and leptin binding activity in the preovulatory follicle of polycystic ovary syndrome patients. Scand J Clin Lab Invest 60 (8): 649-656
IF: 1,107
10. Fancsovits P, Tóth L, Murber A, Szendei Gy, Papp Z, Urbancsek J (2005) Catheter type does not affect the outcome of intrauterine insemination treatment: a prospective randomised study. Fertil Steril 83: 699-704
IF: 3,170
11. Fancsovits P, Tóth L, Takács FZ, Murber A, Papp Z Urbancsek J (2005) Early pronuclear breakdown is a good indicator of embryo quality and viability. Fertil Steril (in press)
IF: 3,170
12. Papp Z, Mezei G, Gávai M, Urbancsek J (2005) Reproductive performance after transabdominal metroplasty. A review of 157 consecutive cases. J Reprod Med (in press)
IF: 0,778

10.4 Egyetemi tankönyvfejezet

1. Urbancsek J (1999) A meddőség kivizsgálása és kezelése. In: Szülészet-nőgyógyászati protokoll. Szerk: Papp Z (1.kiadás). Golden Book Kiadó, Budapest: 133-155

2. Urbancsek J (1999) In vitro fertilisatio és intrauterin inseminatio. In: Szülészet-nőgyógyászati protokoll. Szerk: Papp Z (1.kiadás) Golden Book Kiadó, Budapest: 155-176
3. Urbancsek J (2002) A meddőség kivizsgálása és kezelése. In: Szülészet-nőgyógyászati protokoll. Szerk: Papp Z (2.kiadás) Golden Book Kiadó, Budapest: 137-159
4. Urbancsek J (2002) In vitro fertilisatio és intrauterin inseminatio. In: Szülészet-nőgyógyászati protokoll. Szerk: Papp Z (2.kiadás) Golden Book Kiadó, Budapest: 159-181
5. Corradi Gy, Urbancsek J (2004) A nemzőképesség és zavarai. In: (Romics I Szerk) Az urológia tankönyve. Semmelweis kiadó, Budapest: 269-290

10.5 Nemzetközi konferenciák kiadványai

10.5.1 Teljes terjedelemben megjelent kongresszusi előadás

1. Urbancsek J, Rabe T, Grunwald K, Sztanyik L, Ibrahim M, Papp Z, Runnebaum B (1994) Serum Inhibin levels in gonadotropin stimulated IVF/GIFT cycles. In: O. Rodriguez Armas, W Baumgarnter and L. Burgos (eds.) Fertility and Sterility: Progress in Research and Practice (Carnforth: Partenon) pp. 415-430

10.5.2 Előadáskivonat formájában, citálható tudományos folyóiratban megjelent kongresszusi előadások

1. Urbancsek J, Ibrahim M, Rabe T, Grunwald K, Sztanyik L, Papp Z, Runnebaum B (1993) Serum IGF-I concentration in gonadotropin stimulated IVF-GIFT cycles. J Assist Reprod Gen 10 (Suppl): 106
IF: 0,630
2. Urbancsek J, Witthaus E (1994) Comparison of two types of long protocol combined GnRH-analogue and gonado-trophin treatment for in-vitro fertilization. Hum Reprod 9 (Suppl 3): 34-35
IF: 2,130
3. Urbancsek J, Ibrahim M, Rabe T, Grunwald K, Sztanyik. L, Papp Z, Runnebaum B (1994) Serum IGF-I concentration in gonadotropin stimulated IVF-GIFT cycles. Int J Gyn Obstet 46 (Suppl 2): 17
IF: 0,344
4. Urbancsek J, Sztanyik L, Papp Z, Bäuerle R, van Beek A, Coelingh Bennink H (1995) Vaginal bleeding pattern among volunteers during the first year of use of a 3-ketodesogestrel-releasing contraceptive implant. Hum Reprod 10: 45-46
IF: 2,913
5. Urbancsek J, Ibrahim M, Rabe T, Grunwald K, Sztanyik. L, Papp Z, Runnebaum B (1994) Serum IGF-I concentration in gonadotropin stimulated IVF-GIFT cycles. Contraception-Fertilite-Sexualite (Suppl 9) 23: 21-22
IF: 0,092
6. Fedorcsák P, Sziller I, Molnár Gy, Urbancsek J, Papp Z (1996) Chlamydia associated pelvic inflammatory disease among patients with and without occlusion of the Falopian tubes. Hum Reprod 11, Abstract Book 1: 133
IF: 2,790
7. Bárándi Zs, Sztanyik L, Szendei Gy, Inovay J, Urbancsek J, Papp Z (1996) The influence of stimulation protocols and semen characteristics on the success rate of intrauterine insemination in the treatment of infertility. Hum Reprod 11, Abstract Book 1: 213
IF: 2,790

8. Urbancsek J, Joó J, Körösi L, Sztanyik L, Inovay J, Dévényi N, Papp Z (1997) Prevalence of endocrine disorders among female patients of a Hungarian infertility unit. *J Assist Reprod Gen* 14 (Suppl): 219
IF: 0,820
9. Bárándi Zs, Sztanyik L, Szendei Gy, Urbancsek J, Papp Z (1997) Patient age, stimulation protocol and semen characteristics are discriminant parameters of the outcome of intrauterine insemination. *J Assist Reprod Gen* 14 (Suppl): 205
IF: 0,820
10. Urbancsek J, Fedorcsák P, Dévényi N, Sztanyik L, Inovay J, Papp Z (1997) Comparison of a free thyroxin assay and thyrotropin releasing hormone stimulation test in the diagnosis of pre-clinical hypothyroidism among infertile women. *Hum Reprod* 12 Abstract book 1; 325-326
IF: 2,421
11. Bárándi Zs, Fedorcsák P, Sztanyik L, Szendei Gy, Inovay J, Urbancsek J, Papp Z (1998) Ovarian stimulation and the female partner's age have the highest impact on the success rate of homologous intrauterine insemination. *Hum Reprod* 13, Abstract Book 1: 97
IF: 3,650
12. Urbancsek J, Fedorcsák P, Dévényi N, Murber Á, Sztanyik L, Inovay J, Szendei Gy, Papp Z (1998) Obesity is associated with decreased luteal phase progesterone levels. *Fertil Steril* 70 (3) Suppl 1, 473-474
IF: 3,344
13. Urbancsek J, Fedorcsák P, Murber Á, Vass Z, Bárándi Zs, Sztanyik L, Papp Z (1999) Extended long-term down regulation with GnRH-agonist improves IVF outcome. *Hum Reprod* 14 (Abstract book 1): 307
IF: 3,003
14. Bárándi Zs, Vargha P, Urbancsek J, Papp Z (1999) Change of embryo transfer strategy improves in vitro fertilization-embryo transfer outcome. *Hum Reprod* 14 (Abstract book 1): 189-190
IF: 3,003
15. Urbancsek J (2000) Pharmacokinetics and dynamics of Implanon®. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care* 5 (Suppl 1): 114-115
16. Urbancsek J, Fedorcsák P, Klinga K, Dévényi N, Rabe T, Papp Z, Strowitzki T (2000) Leptin increase during ovarian stimulation is associated with an impaired estradiol secretion in obesity. *Hum Reprod* 15 (Abstract book 1): 201-202
IF: 2,997
17. Fancsovits P, Bárándi Zs, Fedorcsák P, Tóthné G Zs, Papp Z, Urbancsek J (2000) Effect of quality and cell number of transferred embryos on multiple pregnancy rate. *Hum Reprod* 15 (Abstract book 1): 124-125
IF: 2,997
18. Hauzman E, Fedorcsák P, Halmos A, Vass Z, Dévényi N, Papp Z, Urbancsek J (2000) HCG concentrations may predict pregnancy outcome after IVF. *Hum Reprod* 15 (Abstract book 1): 150-151
IF: 2,997
19. Vass Z, Fedorcsák P, Sembery P, Dévényi N, Papp Z, Urbancsek J (2000) Insulin resistance is adversely related to FSH elevation during a short gonadotrophin-releasing hormone analogue test in hyperandrogenic women. *Hum Reprod* 15 (Abstract book 1): 203-204
IF: 2,997
20. Urbancsek J, Hauzman E, Murber Á, Klinga K, Rabe T, Strowitzki T, Papp Z (2001) Serum inhibin B levels before start of gonadotrophin treatment can predict ovarian response in combined GnRH-analogue + gonadotrophin stimulation. *Hum Reprod* 16 (Abstract book 1): 149-150
IF: 2,987

21. Hauzman E, Klinga K, Murber Á, Strowitzki T, Rabe T, Papp Z, Urbancsek J (2001) Clinical significance of inhibin A measurements in early pregnancies conceived by IVF. Hum Reprod 16 (Abstract book 1): 93-94
IF: 2,987
22. Fancsovits P, Tóthné G Zs, Papp Z, Urbancsek J (2001) Effect of oxygen concentration on embryonic development in vitro. Hum Reprod 16 (Abstract book 1): 165
IF: 2,987
23. Urbancsek J, Hauzman E, Klinga K, Rabe T, Papp Z, Strowitzki T (2002) Inhibin A and B do not have a role in the development of polycystic ovarian syndrome. Hum Reprod 17 (Abstract book 1) 180-181
IF: 3,253
24. Hauzman E, Urbancsek J, Klinga K, Papp Z, Strowitzki T (2002) Is the combination of early inhibin A and HCG measurements superior to HCG assessment alone in the prediction of IVF pregnancies? Hum Reprod 17 (Abstract book 1) 87-88
IF: 3,253
25. Murber Á, Fancsovits P, Tóthné G Zs, Hauzman E, Papp Z, Urbancsek J (2002) Effect of catheter type on the outcome of intrauterine insemination cycles. A prospective randomized study. Hum Reprod 17 (Abstract book 1) 118-119
IF: 3,253
26. Fancsovits P, Bán Z, Tóthné G Zs, Urbancsek J, Papp Z (2002) Blastomere biopsy as the first step in preimplantation diagnosis. Fetal Diagnosis and Therapy 17 (Suppl 1): 31
IF: 1,053
27. Bán Z, Fancsovits P, Nagy B, Kamaszné H M, Urbancsek J, Papp Z (2002) First attempts in Hungary in sex determination and in detection of deltaF508 mutation in human blastomeres for preimplantation genetic diagnosis. Fetal Diagnosis and Therapy 17 (Suppl 1): 31-32
IF: 1,053
28. Murber Á, Fancsovits P, Tóthné G Zs, Hauzman E, Urbancsek J (2002) Progressive motile sperm count is predictive for treatment outcome in intrauterine insemination. Fetal Diagnosis and Therapy 17 (Suppl 1): 32
IF: 1,053
29. Urbancsek J, Hauzman E, Klinga K, Rabe T, Murber Á, Strowitzki T (2002) Clinical significance of early inhibin A measurements in the prediction of IVF pregnancy outcomes. Fetal Diagnosis and Therapy 17 (Suppl 1): 32-33
IF: 1,053
30. Hauzman E, Urbancsek J, Klinga K, Rabe T, Murber Á, Strowitzki T (2002) Prediction of multiple pregnancies with the use of early inhibin A measurements in pregnancies conceived by IVF. Fetal Diagnosis and Therapy 17 (Suppl 1): 42-43
IF: 1,053
31. Rab A, Papp Cs, Tóth-Pál E, Urbancsek J, Papp Z (2002) Twin delivery after myomectomy, in vitro fertilization and embryo reduction. Fetal Diagnosis and Therapy 17 (Suppl 1): 43
IF: 1,053
32. Fancsovits P, Tóthné G ZS, Takács F Z, Papp Z, Urbancsek J (2003) Is there a relationship between the size of perivitelline space of oocytes and fertilization rate, cleavage rate and embryo morphology? Reprod Biomed Online 7 (Suppl 1) 26
33. Bán Z, Fancsovits P, Tóthné G ZS, Urbancsek J, Papp Z, (2003) First attempts in Hungary at sex determination and detection of delta F508 mutation in human blastomeres for PGD. Reprod Biomed Online 7 (Suppl 1) 45
34. Murber Á, Wajszczuk CP, Lafuma MP, Papp Z, Urbancsek J (2003) Follicular activity in women receiving medroxyprogesterone acetate and estradiol cypionate as once monthly contraceptive injection versus a low dose ethinyl estradiol oral contraceptive. Hum Reprod 18 Suppl 1 (Abstract book 1) 157
IF: 3,125

35. Hauzman E, Lagarde AR, Osztovits J, Nagy K, Jánoki Gy, Papp Z, Urbancsek J (2004) Serum CA 125 levels in the prediction of ovarian response to gonadotrophin stimulation in IVF cycles. Hum Reprod 19 (Suppl 1) 76
IF: 3,253
36. Fancsovits P, Tóthné GZs, Takács FZ, Papp Z, Urbancsek J (2004) Relationship between cytoplasmic granularity of oocytes and development of human embryos. Hum Reprod 19 (Suppl 1) 23
IF: 3,365
37. Bán Z, Szigeti Zs, Papp Cs, Beke A, Urbancsek J, Papp Z (2004) Cytogenetic analysis of fetuses conceived by intracytoplasmic sperm injection. Hum Reprod 19 (Suppl 1) 111-112
IF: 3, 365
38. Hauzman EE, Lagarde AE, Osztovits J, Nagy K, Jánoki G, Papp Z, Urbancsek J (2005) Serum CA-225 levels in the second week after ET predict IVF outcome. Hum Reprod 20 (Suppl 1) i17
IF: 3, 365
39. Fancsovits P, Tóthné GZ, Takács Z, Murber Á, Papp Z, Urbancsek J (2005) Effect of enlarged perivitelline space on embryo development. Hum Reprod 20 (Suppl 1) i90
IF: 3,365

Eredeti közlemények impakt faktora (IF), hivatkozások

Összes IF	39,945
ebből	
kandidátusi értekezés (Ph.D.) előtt	3,549
kandidátusi értekezés (Ph.D.) után	36,396
Hivatkozások száma összesen	400
ebből	
független hivatkozások	333

11 Függelék: A doktori értekezés alapjául szolgáló saját közlemények *in extenso* bemutatása

A doktori értekezésben a következőkben bemutatott közleményekben szereplő táblázatokra és ábrákra a közlemény római számának, illetve a benne lévő táblázatok és ábrák számának megadásával hivatkozom.