Bioetički pogled na oralnu hitnu kontracepciju

Šintić, Eva

Master's thesis / Diplomski rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:234715

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

zir.nsk.hr

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

Eva Šintić

Bioetički pogled na oralnu hitnu kontracepciju

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2015.

Tko da povjeruje u ono što nam je objavljeno,
kome se otkri ruka Jahvina?
Izrastao je pred njim poput izdanka,
poput korijena iz zemlje sasušene.
Ne bijaše na njem ljepote ni sjaja
da bismo se u nj zagledali,
ni ljupkosti da bi nam se svidio.
Prezren bješe, odbačen od ljudi,
čovjek boli, vičan patnjama,
od kog svatko lice otklanja,
prezren bješe, odvrgnut.
...
Na njega pade kazna – radi našeg mira,
njegove nas rane iscijeliše.
Poput ovaca svi smo lutali
i svaki svojim putem je hodio.
A Jahve je svalio na nj
bezakonje nas sviju.
Zlostavljahu ga, a on puštaše,
i nije otvorio usta svojih.
K'o jagnje na klanje odvedoše ga;
k'o ovca, nijema pred onima što je strižu,
nije otvorio usta svojih.
Silom ga se i sudom riješiše;
tko se brine za njegovu sudbinu?
Da, iz zemlje živih ukloniše njega,
za grijehe naroda njegova nasmrt ga izbiše.
Ukop mu odrediše među zločincima,
a grob njegov bî s bogatima,
premda nije počinio nepravde
nit' su mu usta laži izustila.
Zbog patnje duše svoje vidjet će svjetlost
i nasititi se spoznajom njezinom.

Iz 53, 1-3. 5b-9., 11.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na Samostalnom kolegiju Bioetika Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Tončija Matulića.

Veliku zahvalnost dugujem mentoru prof. dr. sc. Tončiju Matuliću na svoj pomoći i vodstvu pri izradi ovog diplomskog rada i na primjeru požrtvovne borbe za Istinu koju toliko predano ljubi. Uvelike zahvaljujem mag.pharm. Mariji Benković i vlč. Martinu Krizmaniću na nesebično uloženom trudu pomažući mi prikupiti iznijeta istraživanja. Zahvaljujem roditeljima, obitelji, prijateljima i kolegama na strpljenju, razumijevanju, pomoći, podršci i blizini koju su mi darovali i kojom su me hrabrili tijekom cijelog studija. Iznad svega, zahvaljujem dragom Bogu na Milosrdnoj Ljubavi kojom me krijepio, vodio i doveo do ovog trenutka.

SADRŽAJ

1. UVOD 1

1.1. Povijesni razvoj kontracepcije 2

1.1.1. Razvoj hitne konracepcije 5

2. OBRAZLOŽENJE TEME 7

2.1. Što (ni)je kontracepcija? 7

3. MATERIJALI I METODE 8

4. REZULTATI I RASPRAVA 8

4.1. Današnji oblici hitne kontracepcije 8

4.1.1. Farmakologija hitne kontracepcije 8

4.1.1.1.Levonorgestrel 8

4.1.1.2.Ulipristal acetat 18

4.1.1.3. Mifepriston - RU 486 28

4.2. Biološki status ljudskog embrija 35

4.2.1. Od ovulacije do oplodnje 35

4.2.2. Oplodnja 39

4.2.3. Od zigote do fetusa 40

4.3. Moralni status ljudskog embrija 42

4.3.1. Predembrij 43

4.3.2.Totipotentnost 45

4.3.3. Razum kao temelj određivanja osobe 46

4.4. Bioetički pogled na hitnu kontracepciju 47

5. ZAKLJUČAK 52

6. LITERATURA 53

7. SAŽETAK 57

8. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/ BASIC DOCUMENTATION CARD 59

1. UVOD

U svojem nedavnom obraćanju Europskom parlamentu papa Franjo je istaknuo: Danas postoji tendencija za traženjem još većih individualnih prava; u podlozi toga stoji koncepcija ljudske osobe kao odvojene od svih društvenih i antropoloških konteksta, kao da je osoba neka vrsta 'monade' (μοναϛ), koju sve manje interesiraju druge okolne 'monade'. Čini se kako jednako bitan i komplementaran koncept dužnosti više nije povezan s takvim konceptom prava. Kao rezultat toga, prava pojedinca se podržavaju, bez obzira na činjenicu da je svako ljudsko biće dio društvenog konteksta u kojem su njegova prava i dužnosti povezani s pravima i dužnostima drugih te sa zajedničkom dobrobiti samoga društva (www.unicath.hr).

Svjedoci smo čovjekova zapanjujućeg napretka u upravljanju prirodnim silama i njihovom znalačkom organiziranju, toliko da on teži da to upravljanje proširi i na svoj cjelokupni život: na svoje tijelo, na psihički život, na društveni život pa čak i na zakone koji ravnaju prenošenjem života. Takvo stanje donosi toliko mnogo pitanja s kojima se suvremen čovjek, sve više zapleten u kontrolu i organizaciju cjelokupnog života, odbija baviti. No, moralnim vrijednostima, koje sve više nestaju u morima ispraznosti seksualnih revolucija, ne smijemo dopustiti da potonu. Kako je istaknuto u prethodnom citatu, čovjek sve više funkcionira kao individuum koji, pokušavajući osigurati sve veću slobodu vlastitog življenja, ugrožava i ograničava slobodu tuđeg, odnosno slobodu zajednice. No, nužno treba priznati neke neprestupive granice mogućeg čovjekovog raspolaganja vlastitim tijelom i njegovim funkcijama: granice koje nikome – ni privatnoj osobi, ni nosiocu vlasti – nije dopušteno prestupiti. A te granice može zacrtati samo poštovanje koje dugujemo cjelovitosti ljudskog organizma i njegovih naravnih funkcija (Pavao VI., 1997).

Hitna kontracepcija danas stoji na raspolaganju pojedincu kao oblik napretka u jednoj takvoj stvorenoj slobodi, u kojoj se upravlja ljudskim životom. Sve više dostupna, kao sredstvo zaštite, odnosno način regulacije rađanja, postaje čovjekovom svakodnevicom. No, promišljajući, dolazimo do pitanja što ona to, uistinu, štiti? Treba li ženi zaštita od njenog zdravog stanja plodnosti ili pak od začeća novog ljudskog života, koji je izraz cjelovitosti spolnog čina? Na kraju, mogu li liječnik i ljekarnik odahnuti pred pojavom sve dostupnijih (pa čak i bezreceptinih) oblika hitne kontracepcije? Ili se alarm s pravom oglašava u savjesti mnogih?

Sve veća potreba za istinim odgovorima na ova goruća pitanja struke potaknula su nastajenje ovog interdisciplinarnog rada. Da bi odgovori bili što vjerodostojniji, bilo je nužno obuhvatiti

što više područja kojih se tiče uporaba hitne kontracepcije. Tako je obuhvaćeno i područje bioetike, unatoč nedovoljne stručnosti u istom.
Iako je unaprijed prisutna svijest da na sva pitanja nije moguće pronaći odgovor, kako zbog nestručnosti i neusavršenosti, tako i zbog nedostatka istraživanja koja bi nužno trebala biti obrađena u potrazi za što istinitijim zaključcima, nedovoljno raširena spoznaja o problematici hitne kontacepcije povela je, ipak, u ovo traganje, u nadi da će se uskoro, novim saznanjima, znati cjelovita istina.

1.1. Povijesni razvoj kontracepcije

Novim otkrićima vezanim uz trudnoću i ciklus žena, krajem 19. stoljeća utvrđen je zanimljiv podatak, koji će biti vrlo važan za daljnji razvoj kontracepcije, a to je izostanak razvoja folikula i ovulacije tijekom trudnoće.
Takvom spoznajom došlo se do zaključka da bi stvaranjem „umjetnog“ stanja sličnog trudnoći moglo uzrokovati privremeno mirovanje jajnika, što bi onemogućilo oplodnju.
Sveučilišni profesor fiziologije Ludwig Haberlandt prvi je uspio suprimirati ovulaciju, primjenom oralnih ekstrakta jajnika kod laboratorijskih životinja.
Znanstvenici Fellner i Otfried 1931. godine proizveli su, prema Haberlandtovim podacima, ekstrakt nazvan Infecundin, za izazivanje supresije ovulacije kod žena. No, prijevremena Haberlandtova smrt spriječila je daljnja istraživanja.
Do 1938. godine istraživači su izolirali i odredili strukturu androgena, estrogena i progesterona.
Prvi oralno aktivni sintetski estrogen, analog estradiola, etilni estradiol, sintetizirali su, 1938. godine, Hans Herloff Inhoffen i Walter Hohlweg za farmaceutsku kuću Schering AG u Berlinu.
Iste godine, za istu farmaceutsku kuću sintetiziran je prvi oralno aktivni gestagen, etisteron.

Russel Marker je u SAD-u, 1942. godine, otkrio metodu sinteze progesterona iz diosgenina, ekstrakta meksičke biljke dioscorea. Zajedno sa svojim suradnicima, 1944. godine, osnovao je farmaceutsku kuću Syntex koja je slomila monopol europskih farmaceutskih kompanija u proizvodnji steroidnih hormona, smanjujući cijenu proizvodnje za gotovo 200 puta.

Godine 1951. Carl Djerassi, Luis Miramotes i George Rosenkranz ustanovili su da pomicanje 19-C atoma iz progesterona dobivenog iz diosgenina potencira njegovu progesteronsku aktivnost. Tako je dobiven noretindron.

Potom je 1952. Frank Colton, također u SAD-u, sintetizirao oralno aktivan izomer noretindrona, noretinodrel, koji je bio prvi gestagen koji je korišten u kontracepcijskoj piluli.

Fiziolog Gregory Pincus, zajedno s Minchuchom Changom, započeo je 1951. godine istraživanja na području primjene hormona u svrhu inhibicije ovulacije. Imitiranje stanja trudnoće, tzv. „pseudotrudnoća“, bio je prvotni cilj primjena visokih doza progesterona u kontracepcijeske svrhe. U suradnji s ginekologom Johnom Rockom, u prosincu 1954. godine, započela su prva istraživanja kontracepcijskog potencijala triju vrsta oralnih gestagena, primijenjenih u dozi od 5 do 50 mg, od 5. do 25. dana ciklusa. Ustanovljeno je da nortindron i noretinodrel u dozi od 5 mg te noretandrolon, u svim dozama, suprimiraju ovulaciju, ali uzrokuju i snažna krvarenja, dok uz primjenu viših doza gestagena od 10 mg krvarenja izostaju. Pincus i Rock su za prve velike kliničke pokuse kontracepcijske pilule izabrali noretinodrel koji, za razliku od noretindrona, nije pokazivao androgenu aktivnost.

Poslije je ustanovljeno da je noretinodrel kontaminiran malim udjelom (4-7%) estorgena, intermedijarnog produkta mestranola. Pročišćavanje noretinodrela od mestranola dovelo je do nastanka krvarenja. Stoga je u svrhu sprječavanja nastanka krvarenja namjerno odlučeno zadržati 2,2% mestranola u noretinodrelu. Upravo je time stvoren gestagensko-estrogenski kombinirani oblik pilule. Kombinacija noretinodrela i mestranola dobila je naziv Enovid.

Dvije velike kliničke studije Enovida 1956.godine proveli su Edris Rice-Wray u Puerto Ricu i Edward Tyleru u SAD-u. Doze estrogena, prema njihovom zaključku, mogu smanjiti gastroenterološke probleme za 33%, bez povećanja učestalosti krvarenja.

Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) 1957.godine odobrila je 10 mg Enovid za regulaciju menstruacijskog ciklusa. Nakon toga, mnoštvo je studija pokazalo dobar kontracepcijski učinak Enovida u dozama od 10, 5 i 2,5 mg. Smatra se da je nakon tog otkrića barem pola milijuna žena u SAD-u počelo uzimati Enovid kao kontracepciju, iako je tek 1960.godine FDA odobrio primjenu Enovida u kontracepcijske svrhe, ali samo u visokoj dozi od 10 mg.

Iako je FDA odobrio Enovid 1960.godine, njegova primjena je u svima državama SAD-a odobrena tek 1965. godine, i to samo udanim ženama. Prepisivanje oralne hormonske kontracepcije neudanim ženama u svim državama SAD-a odobreno je tek 1972.godine.

Prvi oralni hormonski kontraceptiv izvan granica SAD-a upotrebljen je u Australiji 1961. godine. Anovlar, kojeg je sintetizirao Schering, sastojao se od 4 mg noretindron acetata te 50

µg etinil estradiola. Iste je godine taj preparat uveden i na europsko tržište kao prvi oralni hormonski kontraceptiv. Tijekom tog razdoblja nuspojave i štetnost primjene kontraceptiva gotovo da i nisu bile spominjane, sve do 1961. godine kada je izneseno prvo javno izvješće o slučaju plućne embolije u žene koja je uzimala Enovid.

U idućim godinama sve je više bilo izvještaja o štetnom utjecaju oralne hormonske kontracepcije na kardiovaskularni sustav, o čestoj pojavi venskih tromboembolija, moždanih udara i infarkta miokarda.

Za učestalost takvih bolesti okrivljena je visoka razina steroida u oralnim hormonskim kontraceptivima, pogotovo estrogena. Uočena je i štetnost određenih gestagena stoga su, daljnjim razvojem oralne kontracepcije, uvedene nove vrste gestagena te je smanjena doza estrogena.

Nastajali su tako, promjenom vrsta gestagena i doziranjem estrogena, novi oblici oralne hormonske kontracepcije, koji su podijeljeni u četiri generacije.

Prva generacija oralnih hormonskih kontraceptiva, nazvana i visokodozirana prema visokim koncentracijama estrogena, sadržavala je 50 µg ili više etinil estradiola i nortestosteron te njegove derivate noretisteron, noretinodrel, noretisteron acetat i etinodiol diacetat.

Već druga generacija oralnih hormonskih kontraceptiva sadržavala je nižu razinu estrogena, najčešće 30-35 µg etinil estradiola te, uz već spomenute gestagene, i levonorgestrel koji je uveden u oralnu hormonsku kontracepciju krajem 1960. godine. Tih su godina na tržište uvedeni i derivati 17-acetoksiprogestrona (medroksiprogesteron acetat, klormadinon acetat, ciproteron acetat i megestrol acetat).

Treća generacija sadržavala je najčešće 20-30 µg etinil estradiola te nove oblike gestagena - desogestrel, gestodene, norgestimat, uvedene krajem 1980.-ih godina. Razlog za razvoj treće generacije gestagena bila je želja da se smanji androgenicitet i neželjeni androgeni učinci prijašnjih skupina gestagena. No, pojedine studije '90.-ih godina izvještavale su o znatno većem riziku venske tromboembolije treće generacije u usporedbi s drugom generacijom oralne hormonske kontracepcije. Tada je započet i razvoj novih gestagena, poput drospirenona, te se preparati koji ga sadržavaju ubrajaju u oralnu kontracepciju četvrte generacije. Također, razvijena je i kontinuirana primjena hormona prema tijeku ciklusa (Baldani i Vugrinec, 2008).

1.1.1. Razvoj hitne konracepcije

Kada govorimo specifično o razvoju hitne kontracepcije, prvi pisani trag o primjeni metode datira još iz 9.stoljeća, u kojem arapski filozof, kemičar i liječnik AbuBakr Muhammad al-Razi piše o menstruacijskom ciklusu i preporuča ženama da nakon nezaštićenog spolnog odnosa skaču unatraške, sedam puta ispušu nos i glasno uzviknu.

Primjena hitne kontracepcije započela je sredinom 60.-ih godina, a uključivala je visoke doze estrogena.

Albert Yuzpe i suradnici 1972. godine, vođeni opažanjima da kombinacija jedne doze 100 µg estrogena s 10 mg progestina, dl-norgestrela, inducira endometrijske promjene koje onemogućuju implantaciju, započeli su detaljno istraživanje estrogensko-progestinskih kombinacija u svrhu hitne kontracepcije. Prema rezultatima istraživanja, razvijena je tzv. „Yuzpe metoda“ koja uključuje primjenu 2 doze kombinacije 100 µg etinil estradiola i 0.5 mg levonorgestrela, u razmaku od 12 sati između doza, a unutar 5 dana od spolnog odnosa.

Nekoliko godina kasnije započela je primjena bakrenog T-intrauterinog uloška kao hitnog kontrarceptiva. Uočeno je da ovakav oblik 'hitne kontracepcije' u najvećoj mjeri onemogućuje implantaciju, te je stoga i najdjelotvorniiji, „sprječavajući“ daljnji razvitak embrija u trudnoći, u postotku od 99-100%.

No, iako je učinkovitost ove metode znatno veća od drugih, zbog potrebe specijalizacije liječničkog osoblja za primjenu iste, čime je znatno smanjena dostupnost, Yuzpe metoda je ostala glavna metoda hitne kontracepcije sve do objave rezultata usporedne studije s čistim levonorgestrelom.

Spomenuta je studija na uzorku od 1956 ispitanica dokazala bolju podnošljivost, ali i veću djelotvornost čistog gestagena u usporedbi s Yuzpe metodom.

Od tada su kombinirani preparati, inducirani za primjenu u hitnoj kontracepciji, potpuno povučeni s tržišta u nekim zemljama, dok su u drugim istisnuti iz svakodnevne kliničke prakse.

No, znanstvenici također zaključuju da metoda hitne kontracepcije čistim gestagenom, premda značajno djelotvornija i bolje podnošena od Yuzpe metode, ima temeljni nedostatak u činjenici da djelotvornost metode opada s vremenom proteklim od nezaštićenog spolnog odnosa. Upravo zbog pada djelotvornosti, hitna kontracepcija levonorgestrelom nije odobrena za primjenu nakon 72 sata od nezaštićenog spolnog odnosa pa ne pokriva puni period

preživljavanja spremija u ženskim spolnim organima. Tako je levonorgestrel metoda (LNG), koja uključuje primjenu 2 doze 0.75 µg levonorgestrela, i danas označena kao metoda hitne kontracepcije unutar 72 sata od nezaštićenog spolnog odnosa.

Vrlo moćan antiprogestin mifepriston, 1988. godine sintetiziran je u Francuskoj pod nazivom RU 486, kao abortivno sredstvo u višim, odnosno kao metoda hitne kontracepcije u nižim dozama.

Sve do 1999. godine trajala su povlačenja i ponovna vraćanja mifepristona na tržište, kada je, u konačnici, odobren u 39 zemalja.

U zemljama EU i SAD-a na tržište je 2009. godine stigao hitni kontraceptiv ulipristal acetat (zaštićenog imena ellaOne). Osnovna mu je prednost što njegova djelotvornost ne opada s vremenom proteklim od nezaštićenog spolnog odnosa, te je trajno održana unutar svih 120 sati preživljavanja spremija u ženskom spolnom sustavu (Bilokapić, 2010).

Iz sažetog prikaza povijesnog razvoja kontracepcije, možemo, u budućnosti, očekivati razvitak još snažnijih i djelotvornijih metoda hitne kontracepcije, a sve u svrhu pomnog reguliranja trudnoće.

2. OBRAZLOŽENJE TEME

2.1. Što (ni)je kontracepcija?

U namjeri raščlambe pojmova koji se često miješaju, dr. Raviele u svojoj studiji iznosi temeljne definicije o kontraceptivnim sredstvima, te o onima koja to nisu, a često se stavljaju pod istu kategoriju. Svako sredstvo koje ometa ovulaciju i proces prije same oplodnje može se smatrati kontraceptivnim sredstvom, no ono koje pak sprječava normalan razvoj zigote i uspješnu implantaciju blastocista spada u tzv. kontragestivna sredstva, koja sprječavaju daljnji razvoj trudnoće. Svako sredstvo koje prekida razvoj već ranije implantiranog embrija definira se kao abortivno. Pritom, sam pojam kontragestije uveden je u novije vrijeme kao opis 'područja' između kontracepcije i abortusa, upravo od strane znanstvenika prema kojima trudnoća započinje tek implantacijom embrija. Time se neimplatirani embrij ne smatra živim bićem, te se sprječavanje njegove implantacije ne definira kao abortus, već kao kontragestija (Raviele, 2014).

Posljedično, proizvodi i procedure koji bi sprječavali implantaciju embrija u maternicu, ne bi prekidali trudnoću – jer ona ne bi, prema ovoj definiciji, još niti započela – pa stoga ne bi bili ni abortivni, nego bi se lako "ugurali" pod pojam kontraceptivnosti. O ovom će biti više govora u narednom poglavlju.

Detaljnom analizom mehanizma djelovanja hitnih kontraceptiva M. L. Di Pietro i R. Minacori formirali su prikladno, sažeto objašnjenje o hitnoj kontracepciji. Hitna kontracepcija jest, prema definiciji, primjena hormonskih sredstava, oralnog ili spiralnog oblika, u svrhu prevencije trudnoće, i to unutar 72 – 120 sati nakon nezaštićenog spolnog odnosa. Prevencija trudnoće uključuje blokiranje ovulacije, ukoliko je hitna kontracepcija uzeta u vrlo preciznom vremenu. Ukoliko je do ovulacije već došlo, djelovanje uključuje utjecaj na funkciju jajovoda, odnosno inhibiciju transporta spermija, djelovanje na sam embrij te na endometrij maternice (Bilokapić, 2010).

Dakle, način djelovanja i učinkovitost ovise o dva odlučujuća čimbenika: o vremenu uzimanja hitne kontracepcije nakon spolnog odnosa, te o razdoblju menstrualnog ciklusa u kojem se žena nalazila prilikom primjene.

Sažimanjem procjena o mogućem vremenu uzimanja oralne hitne kontracepcije J. Aznar u svome radu navodi da u razdoblju od -5. do -3. dana menstrualnog ciklusa, gdje se dan ovulacije promatra kao nulti (0) dan, njezin bi učinak mogao biti antiovulacijski. Ukoliko se uzima u razdoblju između -3. i -1. dana ciklusa, pilula bi mogla imati oba učinka:

antiovulacijski i postfertilizacijski. A ako se uzima između -1 i +2 dana, njezin će učinak biti, ponajprije, sprječavanje implantacije, odnosno pobačaj (Bilokapić, 2010).

Važno je, stoga, naglasiti da se pod pojmom *hitna kontracepcija* krije i moguće abortivni učinak, što se dakako ne može svrstati pod kontraceptivno djelovanje.

Ono što, također, predstavlja problem ovog područja jest nedovoljna istraženost detaljnog načina djelovanja hitne kontracepcije, kao i poigravanje terminima, koji zbunjuju kako pacijente, tako i medicinsko osoblje.

3. MATERIJALI I METODE

U radu su obrađena tri najzastupljenija oblika oralne hitne kontracepcije: levonorgestel, ulipristal acetat i RU 486, prema najistaknutijim znanstvenim studijima. Estrogensko-progesteronske pilule koje bismo, po zastupljenosti, također mogli svrstati u istu kategoriju, izostavljene su zbog širokog spektra različitih kombinacija djelatnih tvari, te stoga nisu mogle sažeto biti obrađene u ovom radu.

Dakle, isključivo su obrađeni podaci o djelovanju određene oralne hitne kontracepcije (kontracepcijske pilule), stoga se ista ne mogu jednoznačno pripisivati i hormonskoj kontracepciji spiralnog (intrauterinog) oblika, niti kombiniranim estrogensko-progesteronskim pilulama.

Okosnicu rada čine obrađene studije o mehanizmu djelovanju levonorgestrela, ulipristal acetata te RU 486 te sažeti biološki opis o razvoju embrija, na koji se nadovezuje daljnji dio rada; moralni status ljudskog embrija i sam bioetički pogled na hitnu kontracepciju, kao kritički osvrt na iznesene činjenice.

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Današnji oblici hitne kontracepcije

4.1.1. Farmakologija hitne kontracepcije

4.1.1.1.Levonorgestrel

Levonorgestrel, kako ga najčešće opisuju mnogi znanstveni radovi, sintetički je progesteronski hormon čije je djelovanje slično upravo progesteronu, te je otprilike dva puta snažnijeg djelovanja od njegova racemična izomera norgestrela. Koristi se kao kontraceptivno sredstvo, za kontrolu menstrualnih poremećaja te kod tretmana endometrioze.

1999.godine levonorgestrel je, od strane američke organizacije FDA (Food and Drug Administration), prvi puta odobren kao metoda hitne kontracepcije, i to pod nazivom Plan B, kao receptni lijek.

2006. godine FDA odobrava Plan B kao bezreceptni lijek svim pacijentima (i muškarcima i ženama) starijim od 18 godina.

U travnju 2007. FDA snižava dobnu granicu potrebnu za dobivanje Plana B kao OTC lijeka na 17 godina, dok muškarci i žene mlađi od 17 mogu dobiti Plan B uz recept. (www.fda.gov)

Najčešći oblik u kojem danas na tržištu dolazi levonorgestrel jest jednodozirni oblik koji sadržava 1,5 mg sintetskog progesterona levonorgestrela, ili pak kao dvodozirni oblik koji sadržava 750 μg istog.

Svako djelovanje LNG-a koje utječe na reproduktivni sustav, čineći ga nepovoljnim za održavanje života oplođene jajne stanice, odnosno novonastalog embrija, smatra se abortivnim.

Najviše znanstvenih studija o levonorgestrelu usmjereno je upravo na njegovu prevenciju ovulacije kao primarnog mehanizma djelovanja, ukoliko je uzet 72 sata nakon spolnog odnosa.

S druge pak strane, malo je studija proučavalo djelovanje levonorgestrela u slučajevima kada se ovulacija ipak dogodila te je došlo do začeća.

No, vrlo je važno ispitati sva djelovanja levonorgestrela i to s odmakom od ustaljenih sažetaka mehanizama djelovanja koja upućuju samo na prevenciju ovulacije.

Podaci istraživanja objavljeni u studiji Mikolajczyka i Stanforda ukazuju da se efikasnost levonorgestrela u prevenciji trudnoće proteže od 58% do 98% (ovisno o trenutku ciklusa u kojem se spolni odnos dogodio), dok pak postotak efikasnosti sprječavanja trudnoće, samo u smislu prevencije ovulacije, iznosi 50%. Ovaj raskorak može na jednostavan način biti objašnjen kao precjenjenost pojedinih podataka određenih studija, no može imati svoje objašnjenje u tome da se djelovanje levonorgestrela ne temelji samo na prevenciji ovulacije.

a) inhibicija ovulacije i ovulatorna disfunkcija

Ovulatorna disfunkcija, primjenom LNG-a, ne označava samo inhibiciju ovulacije, već također i to da do puknuća folikula dolazi uz prethodno smanjeni ili potpuno odsutni vrh LH, što onda kasnije utječe na normalno lučenje progesterona corpus luteuma, ili je pak puknuće folikula praćeno niskom serumskom koncentracijom progesterona.

Corpus luteum izlučuje progesteron, esencijalan za razvoj implantiranog embrija sve dok se ne razvije posteljica i u potpunosti ne preuzme tu funkciju (oko 11.tjedna). Progesteron je nužan kod održavanja trudnoće te kao prevencija ljuštenja endometrija maternice (Mikolajczyk i Stanford, 2007).

Istraživanje Croxatta i suradnika donosi važan zaključak da je manja vjerojatnost za inhibiciju ovulacije što se levonorgestrel primjeni u trenutku bližem ovulaciji. Oni su mjerili dominantan folikul i pratili ovulacijski ciklus idućih 5 dana nakon što je LNG bio primijenjen. Tako je uočeno da je, djelovanjem levonorgestrela, 89% ovulacija bilo inhibirano kod folikula dimenzija 12-14 mm, 38% inhibiranih ovulacija bilo je kod folikula dimenzija 15-17 mm, dok je kod dimenzija folikula većih ili jednakih 18 mm inhibirano tek 10% ovulacija.

Također, autori donose, kao općenitu tvrdnju, da su se, u slučajevima ovulatorne disfunkcije, najviše koncentracije i ukupna proizvodnja progesterona pokazale manjima u odnosu na placebo grupu (Croxato i sur., 2004).

Drugo istraživanje različitih autora slijedilo je sličan istraživački model, što je pomoglo vjerodostojnijim zaključcima.

U oba slučaja pad preovulatornog rasta LH i/ili postovulatronog progesterona bio je nazvan „ovulatorna disfunkcija“.

Jedino u slučaju kada je LNG bio primijenjen dok su folikuli malih dimenzija, pilula je u većoj mjeri mogla zaustaviti puknuće folikula od placeba. Kada dimenzija folikula dosegne 15 mm, puknuće folikula događa se u istom postotku u prisutnosti i neprisutnosti LNG-a.

LNG se, ipak, pokazuje djelotvoran u trenucima kada raste folikularni dijametar i približava se trenutak puknuća folikula tako što ima mogućnost izazvati ovulatornu disfunciju kočenjem rasta LH i/ili progesterona, kao što je i prethodno navedeno.

Massai i suradnici upućuju da vrh LH nije bio prisutan u 16 od 17 slučajeva ovulatorne disfunkcije (94,1%) kada je bio uziman LNG + placebo i u 12 od 17 slučajeva (70,6%) kada su žene uzimale LNG + meloxicam (inhibitor prostaglandina).

U 3 od 34 slučaja (8,8%) autori opisuju vrh LH smanjene amplitude te smanjenu proizvodnju progesterona u 5 od 34 slučajeva ovulatorne disfunkcije (14, 7%).

Ovi brojevi označuju da se u najmanje 2 slučaja (5, 9%) potvrdilo puknuće folikula ovarija sa normalnim ovulatorijskim vrhom, ali sa smanjenom proizvodnjom progesterona od strane

luteinske žlijezde. Podatak je u skladu s drugim dokazima koji, iako izlaze iz različitih modela (potkožni imlantant), pokazuju mogućnost zatajenja luteinskog tijela od strane LNG-a u procesu embrionalnog usađivanja, gdje je središnja uloga progesterona jako važna.

Na kraju, u studiju Massaia i suradnika, utjecaji na ovulaciju bili su podijeljeni prema vremenu uzimanja LNG-a. Kada je pilula bila uzeta prije nego što su razine LH počele rasti, zabilježena su 2 slučaja u kojima folikul nije pukao i 9 slučaja ovulatorne disfunkcije od ukupnih 14 slučaja. (ukupno 78,6% učinkovitosti).

U 14 slučaja u kojima je LNG bio uzet poslije početka rasta LH, zabilježena su 2 slučaja nepuknuća folikula i jedan slučaj ovulatorne disfunkcije (ukupno 21,4%) (Massai i sur., 2007).

Slično, Croxatto i suradnici donose da u 20 ispitanih slučajeva, kod 16 žena (80%), kod kojih je LNG bio uzet kada su koncentracije LH počele rasti, korištenje LNG-a nije spriječilo puknuće folikula, niti uzrokovalo ovulatornu disfunkciju.

Kao zaključak donose kako u svim ciklusima s ovulatornom disfunkcijom, uzrokovanom primjenom LNG-a, također dolazi i do smanjenog ili potpuno odsutnog FSH pika, značajno nižih razina estradiola i koncentracija progesterona, što su sve devijacije koje onemogućuju normalni reproduktivni proces (Croxatto i sur., 2004).

Možemo reći da se zaključci prethodnih studija poklapaju i s rezultatima istraživanja Duranda i suradnika, u kojem je, kod svih 8 žena, koje su primile LNG u kasnoj folikularnoj fazi (netom prije LH vrhunca) došlo do ovulacije. U zaključku tog istraživanja stoji da se antiovulacijsko djelovanje, koje uključuje narušavanje razvoja i hormonske aktivnosti folikula, može kao mehanizam djelovanja prepisivati levonorgestrelu onda kad je on primijenjen preovulatorno (Durand i sur., 2005).

Drugačiji pristup istraživanju imali su Tirelli i suradnici. Skupini od 8 žena odredili su trenutke davanja LNG-a ultrazvučnim praćenjem te mjereći razine hormona. Žene su tako primile LNG od 11. do 13.dana ciklusa.

Kod 7 žena rast LH se nije primjetio, a dijametar dominantnog folikula bio je samo 8+/-0,7 mm.

Kod ovih 7 žena LNG je uzrokovao nestanak vrha LH i FSH, izostalo je puknuće folikula, izostao je rast progesterona u drugom dijelu ciklusa te je cijeli ciklus bio kraći.

Kod jedne žene, naprotiv, lijek je primijenjen kada su razine LH već počele rasti; u ovom slučaju vrh LH i FSH, puknuće folikula, proizvodnja progesterona i trajanje cijelog ciklusa ostali su normalni (Tirelli i sur., 2008).

U srodnoj studiji Durand i suradnici su ustvrdili da su sve žene kod kojih se dogodila ovulacija, nakon što je bio primijenjen LNG u kasnoj folikularnoj fazi, imale značajno niže dnevne serumske koncentrcije progesterona (P4). Također, od 15 žena koje su uzele LNG u sredini folikularne faze, 3 žene koje su ovulirale iz grupe su imale značajno kraću luteinsku fazu, dok se pojava znatno kraće luteinske faze dogodila kod svih 8 žena koje su uzele LNG u kasnoj luteinskoj fazi (Durand i sur., 2001).

U kasnijoj studiji isti su autori potvrdili značajno niže razine progesterona u luteinskoj fazi, kada je LNG primijenjen 2 do 4 dana prije LH vala. Durand zaključuje da primjena LNG-a prije LH vala ne inhibira uvijek ovulaciju, ali uvijek štetno utječe na lučenje progesterona iz corpus luteuma (Durand i sur., 2005).

Isto tako, Hapangama i suradnici ustanovili su da se kod svih 12 žena, koje su uzele LNG prije LH vala, javila značajno kraća luteinska faza (Hapangama i sur., 2001).

Zaključno o ovulaciji, istraživanje Okewolea i suradnika koji su ispitivali skraćivanje luteinske faze kod 6 žena koje su LNG uzele jedan dan prije očekivanog dana ovulacije, ustvrdili su da LNG mijenja lučenje progesterona iz corpus luteuma, navodeći da LNG može uzrokovati prijevremenu degeneraciju corpus luteuma, što kasnije, dakako, utječe na razvoj začetog embrija (Okewole i sur., 2007).

b) utjecaj na glikodelin

Glikodelin je glikoprotein čije je izlučivanje u endometriju regulirano progesteronom.

Potentan je inhibitor zone vezivanja spermija i stoga je, u normalnim uvjetima, odsutan u preovulatornoj fazi. No, njegovo djelovanje postaje iznimno izraženo u zadnjem tjednu luteinske faze, tj. oko 8-10 dana nakon ovulacije, što je vremenski period u kojem se događa ugnježđenje embrija u endometrij maternice. Tada je njegova uloga potpuno usmjerena inhibiciji aktivnosti imunosnih stanica majke, osiguravajući tako toleranciju imunosnog sistema majke prema embriju.

Glikodelin A provodi imunosupresivnu funkciju, olakšavajući toleranciju embrija od strane imunosnog sistema majke, te zbog toga vrhunac djelovanja glikodelina A doseže 8-10 dana nakon ovulacije, odnosno u vremenskom prostoru u kojem se događa ugnježđenje embrija u endometrij maternice.

Pomoću glikodelina S izbjegava se prerano ugnjžđenje spermija, jer on na spermij djeluje inhibitorno, a to se događa prije prelaska cerviksa maternice, nakon čega spermiji gube vezu s glikodelinom S.

Došavši u maternicnu šupljinu, na spermije ne utječe ni glikodelin A, koji bi inače inhibirao vezanje membrane spermija s membranom jajašca.

U stijenci jajovoda glava spermija veže na sebe glikodelin F koji sprječava akrosomalnu reakciju potaknutu od progesterona i, još više nego glikodelin A, sprječava povezivanje spermija i jajne stanice.

Stigavši u blizinu jajne stanice, unutar jajovoda, spermiji moraju preći stanice cumulusa oophorosa, vezane na jajnu stanicu, (nakon njihovog izbacivanja), kako bi mogli probiti folikul jajnika.

Prolazeći kroz stanice cumulusa oophorusa glikodelin F i glikodelin A, koji se nalaze na spermiju, bivaju uklonjene od strane stanica cumulusa te se glikozilacijom jedan dio glikodelina F pretvara u glikodelin C, koji olakšava povezivanje spermija sa membranom jajašca.

Posebnost vremena i mjesta različitih forma glikodelina tvori tako važan mehanizam koji omogućuje oplodnju jajne stanice od strane spermija. Zbog toga su neki znanstvenici počeli istraživati može li korištenje LNG-a utjecati na regulaciju ove klase glikoproteina.

Durand i suradnici ustanovili su da LNG utječe na sekreciju glikodelina u dvije važne faze ciklusa:

1) lučenje glikodelina pod utjecajem LNG-a povećava se, u luteinskoj fazi, ranije nego u kontrolnom ciklusu, te tako moguće ranije inhibira zonu vezanja spermija. (Iako bi općenito, navode znanstvenici, za takvu inhibiciju, bile potrebne više koncentracije glikodelina nego što su bile prisutne u ovoj fazi)

2) kasnije u luteinskoj fazi pronađene su značajno niže koncentracije glikodelina nego u kontrolnom ciklusu, te je uočen daljnji pad koncentracije, što je posve suprotno događajima u kontrolnom ciklusu.

Iz toga su znanstvanici zaključili da znatno smanjeno imunosupresivno okruženje može utjecati na implantaciju embrija tako što ju inhibira i sprječava daljnji razvoj embrija (Durand i sur., 2005).

c) utjecaj na endometrij maternice

Djelovanje LNG-a na sam endometrij maternice, kojim bi se on onesposobio za implantaciju embrija, smatra se abortivnim, jer direktno utječe na ljudski život. Ono što je, zasad, sigurno, da još uvijek nije napravljen dovoljan broj istraživanja, koji bi dali jasan odgovor o ovom načinu djelovanja levonorgestrela.

Zasad se, najčešće, implantacija embrija opisuje kao trofazni proces koji uključuje „komunikaciju“ endometrija spremnog za primanje i zrele blastociste. Embrij ima mogućnost implantacije samo tijekom razdoblja 21.-24. dana menstrualnog ciklusa (LH +7 do LH +11, tj. 7. do 11. dana nakon LH vrha). Pripremu morfološki i funkcionalno spremnog endometrija maternice za implantaciju potiču steroidni hormoni jajnika.

Embrij, dakako, nije potpuno neaktivan u procesu implantacije, već ulazi u interakciju s endometrijem preko mnogih molekulskih posrednika koji su većinom ovisni o progesteronu. Veoma bitan utjecaj progesterona na stanice endometrija događa se, najčešće, preko unutarstaničnih progesteronskih receptora (PRS). Što se više istražuje o progesteronu ovisne produkte lučenja žljezdanog epitela, sve je više vidljivo da su oni neophodni za održavanje rane faze trudnoće. Ovim saznanjima raste interes i za istraživanje utjecaja LNG-a na histološke i biokemijske karakteristike endometrija.

Uočeno je kako djelovanjem levonorgestrela na endometrij dolazi do smanjenja broja spolnih steroidnih receptora na svim staničnim razinama. Posljedično, dolazi do smetnje, tj.smanjenja mogućeg utjecaja progesterona na stanične medijatore te do poremećaja integriteta krvih žila u endometriju. Pojava krvarenja korištenjem LNG-a, zabilježena u pojedinim studijima, uzrok ima u upravo spomenutoj pojavi i klinički je znak pojave poremećaja u luteinskoj fazi.

Studije koje su pokazale prisutnost morfofunkcionalnih promjena u endometrijima, pod utjecajem LNG-a, brojem su jednake onim studijima koji su negirali modifikacije te vrste.

Treba imati na umu da je vrijednost ovih informacija relativna, bilo zbog heterogenosti rezultata i protokola studija, bilo zbog malenog broja uzorka (rezultati dolaze od malo manje od stotinjak žena).

Poseban naglasak dobila je jedna studija provedena od istraživača Karolinska Institut-a, koji su koristili trodimenzionalni model maternicnog tkiva i ljudske embrije koji su se mogli ugnjezditi.

Maternično-embrionalni skupovi in vitro bili su naknadno izloženi RU486, LNG-u i placebu, kako bi se istražilo koliko je embrija ostalo pričvršćeno na stijenci maternice. Rezultat je pokazao da nijedan od 15 embrija, pod utjecajem RU 486, nije ostao pričvršćen (0%), dok je u slučaju LNG-a, 6 od 14 embrija ostalo pričvršćeno (43%), a u slučaju placeba 10 od 17 embrija. (59%).

Upravo zbog toga što razlika između grupe pod utjecajem LNG-a i grupe pod utjecajem placeba nije bila statistički značajna autori su zaključili da LNG ne sprječava prihvaćanje

embrija, u ovom modelu studija. Neki su koristili ove rezultate da bi potvrdili da LNG ne sprječava usađivanje embrija u maternicu.
U stvarnosti, ova vrsta zaključka se pokazuje znanstveno nekorektna zbog najmanje dva razloga:
1.) kako su dokazali znanstvenici Mozzanega i Cosmi, biopsije su bile uzete tokom luteinske faze normalnih, netretiranih, ciklusa poslije precizne identifikacije vrha LH.
Ovaj model ne može nikada biti reprezentativan za maternično tkivo iz ciklusa u kojemu je LNG bio uziman u preovulatornom i periovulatornom periodu. Rezultati ovih studija mogli bi samo pokazati da LNG, koji je uzet 4-5 dana nakon začeća, ne može spriječiti usađivanje embrija, ali ovo očito nije slučaj LNG-a kao hitne kontracepcije.

2.) autori nisu napravili dimenzionalnu analizu uzorka, tj. kada se želi potvrditi poklapa li se određeni događaj s određenom frenkvecijom koja je statistički različita u dvije grupe, ili u jednoj grupi podvrgnuta različitim tretmanima, treba se formirati radna pretpostavka koja predviđa uzimanje dovoljnog broja slučaja da bi se potvrdila pretpostavka koja se istražuje. Što je veća razlika u rezultatima koja se želi potvrditi, toliko je manje slučajeva koje treba analizirati. Naprotiv, kada je razlika koju se želi otkriti manja, odnosno postoji li ona ili ne, toliko je potrebno više slučaja istražiti. U slučaju o kojem govorimo, razlika u postotku embrija koji su bili pod utjecajem LNG-a, a ostali pričvršćeni (43%), i embrija koji su ostali pričvršeni pod utjecajem placeba (59%), može se činiti statistički beznačajna, zato što ta razlika u stvarnosti nije značajna. Mogućnost da je ta razlika plod slučaja može biti dokazana jedino ako, povečavajući uzorak, razlika progresivno nestaje. Međutim, moguće je da ta razlika nije plod slučajnosti i da ne doseže statističku značajnost jer je broj uzorka koji su istraživani premali (u ovom određenom slučaju radi se ukupno o 31 embriju), ali povećavajući veličinu uzorka ta razlika se može sačuvati, isto tako i rasti, i tako postati značajna.
Da bismo vidjeli je li broj slučaja dovoljan za donijeti određene zaključke, ono što bi se trebalo učiniti, a što je krivo izostavljeno, jest analiza osjetljivosti studije.
Dakle, kako bi se potvrdila razlika od 16% (59% v.s.43%) koja ne bi bila statistički značajna, u studiji u kojoj je ta populacija za 55% u placebo grupi i 45% u aktivnoj grupi, trebalo bi biti ukupno 333 ispitanih subjekata, a ne 31 kao u ovom slučaju (Puccetti i sur., 2012).

Drugačije, in vivo istraživanje, objavili su Landgren i suradnici, koji su proučavali proliferacijsku aktivnost endometrija nakon što je endometrij bio izložen velikim dozama LNG-a u različitim fazama ciklusa. Zaključuju da temeljne promjene endometrija - smanjenje

broja i promjera žlijezda endometrija, uočene kada je LNG bio primijenjen 2., 4., 6.,8.ili 9.,11., 13. i 15. dana ciklusa, upućuju na supresiju proliferacije endometrija kada je LNG primijenjen u folikularnoj fazi. No, kada je primijenjen u luteinskoj fazi, nadodaju, nema značajnih promjena endometrija. Značajnost ove studije istaknuta je za proučavane dane 13. i 15. dana ciklusa, tijekom kojih je započet niz događaja početka ovulacije te se val LH može detektirati. Dakle, u tim danima, LNG više ne može inhibirati ovulaciju, što dokazuje pozitivan test LH. Prema tome, budući da više nije moguća inhibicija ovulacije u tom periodu, a zbivaju se endometrijske promjene, koje potvrđuje ova studija, dokaz je postfertilizacijskih promjena, i kako navode znanstvenici, LNG se tada ne bi trebao koristiti. Od 2. do 11. dana ciklusa, izostankom pozitivnog LH testa, može se s dovoljnom sigurnošću ustvrditi da dolazi do inhibicije ovulacije (Berg i sur., 2011).

2010. godine Meng i suradnici uspoređivali su djelovanje 4 ponovljenje doze 0,75 mg LNG-a svakih 24 sata, na dan LH+1 pa sve do dana LH+4, s djelovanjem jedne vaginalne doze 1.5 mg levonorgestrela, na dan LH+2, kako bi ustvrdili djelovanje na endometrij. Oralni oblik LNG-a primijenjen je kod 8 žena te su biopsije endometrija bile proučavane od dana LH +6 pa sve do LH+8. Primjećeno je da visoke doze levonorgestrela utječu na ekspresiju važnih endometrijskih markera: progesteron receptora (PR) i leukemijskog inhibitorskog faktora (LIF), što utječe na pripremu endometrija maternice za implantaciju. No autori navode kako nije sigurno u kojoj su mjeri značajne ove promjene, upravo jer je u studiji ispitan malen broj uzoraka (Meng i sur., 2010).
Istraživanje o osjetljivosti endometrija proveli su i Marions i suradnici. U istraživanju je sudjelovalo 12 žena, od toga su 6 primile LNG u dvije faze, prije i nakon ovulacije, dok je drugih 6 bilo podvrgnuto djelovanju mifepristona. U grupi žena podvrgnutoj LNG-u, kod jedne žene utvrđena je reducirana COX-2 u žlijezdanim stanicama, kod 2 žene, koje su primile LNG nakon ovulacije, uočeno je da je endometrij potpuno van funkcije, kod 4. je došlo do redukcije ekspresije COX-2 u žlijezdanim epitelnim stanicama, dok je kod pete utvrđena redukcija COX-2 u šupljinama epitelnih stanica. Do značajnog zaključka dolaze ovi autori, što potvrđuje i ranije tvrdnje, kako jedino vrijeme u kojem se LNG može smatrati isključivo metodom kontracepcije jest prije ovulacije (Marions i sur., 2002).

Dva su pak istraživanja bila usmjerena na proučavanje pinopoda, koji su važni implantacijski markeri ovisni o progesteronu. Pinopode, izbočine nalik plikovima, nađene na površini epitela endometrija maternice, među najvažnijim su mjestima komunikacije embrija i endometrija.

Prvo istraživanje napravili su Ugocsai i suradnici, proučavajući promjene na površini endometrija skeniranjem elektronskim mikroskopom. Tri su žene bile podvrgnute visokim dozama levonorgestrela. Usporedbom rezultata s kontrolnom grupom, tretirani uzorci pokazuju znantnu restrukturalizaciju endometrija i potpuni nestanak pinopoda. Zaključuju istraživači da se, u ovom slučaju, kontraceptivni učinak LNG-a očitovao promjenama na površini endometrija koje uzrokuju smanjenje receptivnosti, odnosno osjetljivosti za implantaciju embrija. No, temeljni nedostatak ovog rada jest upravo to što su žene uzimale LNG u višim dozama nego što je uobičajeno, a također i mali broj ispitanih uzoraka. Unatoč tome, Ugocsai tvrdi da se, prema ovim rezultatima, trebaju u kontracepcijski učinak levonorgestrela ubrajati promjene endometrija koje otežavaju ili posve onemogućuju implantaciju (Ugocsai i sur., 2002).

Sličnu studiju objavili su Stavreus-Evers i suradnici. Oni su istraživali povezanost pinopoda i razina progesterona te ustvrdili kako je formiranje pinopoda, odnosno smanjenje njihova nastajanja, usko povezano s povećanjem odnosno smanjenjem serumske koncentracije progesterona. LNG smanjuje lučenje progesterona, a time, neizravno, utječe na formiranje pinopoda.

Zaključno dodaju da, iako su istraživali samo jedan oblik interakcije, vrlo je velika vjerojatnost da LNG utječe i na ostale strukture bitne za implantaciju endometrija, upravo jer utječe na koncentraciju progesterona, o kojem ovisi razvitak najvećeg broja struktrura na epitelu endometrija (Stavreus-Evers i sur., 2001).

Zagovornici tvrdnje da levonorgestrel nema djelovanje na endometrij maternice, potkrepljuju svoju tvrdnju time što je levonorgestrel progestin, sintetski progesteron. Povlačeći paralelu, tvrde kako upravo zbog toga ima važno djelovanje, kao i humani progesteron, u pripremi endometrija za implantaciju embrija, kao i za održavanje trudnoće. Tvrde, dakle, kako je kontradiktorno zaključiti da bi upravo mogao imati kontraefekt. No, zapravo, progestini su prije svega sintetski progesteroni i baš zbog toga nemaju isto djelovanje kao progesteron, dapače, u trudnoći su kontraindicirani.

Svi ovi navodi i opisi istraživanja htjeli su pokazati kako se ne može sa sigurnošću tvrditi da LNG djeluje samo inhibirajući ovulaciju, niti da mu je to temeljni mehanizam u svih fazama ciklusa. Jasno je vidljivo i to da se djelovanje LNG-a ne događa samo u preovulatornoj fazi, već i u fazama nakon, pa tako i nakon same oplodnje. Možemo, dakle, prema dosad objavljenim studijama zaključiti da se djelovanje LNG-a može svesti na ove stupnjeve:

a) smanjen intenzitet i trajanje LH vrha,

b) nedovoljna luteinizacija, odnosno sazrijevanje folikula
c) smanjene razine luteinizirajućeg hormona (LH) i progesterona
d) skraćena luteinska faza
e) endometrijske promjene koje utječu na implantaciju embrija

4.1.1.2.Ulipristal acetat

Ulipristal acetat jest oralni sintetski selektivni modulator progesteronskih receptora koji djeluje na humani progesteronski receptor antagonistički ili parcijalno agonistički (kompetitivno inhibirajući učinak agonista). Poznat je i pod nazivom CDB-2914 ili VA-2914.
Kao temeljnu značajku ove pilule, a ujedno kao i njen iznimno pozitivan aspekt, ističe se mogućnost „produljene primjene“, odnosno djelovanje unutar 120 sati (5 dana) od nezaštićenog spolnog odnosa ili zatajenja kontracepcijske metode, za razliku od ostalih oblika oralne kontracepcije koji se primijenjuju isključivo unutar 72 sata.
Kao što stoji u priopćenju HRA Pharme, farmaceutske tvrtke koja je 2009. godine razvila i plasirala na tržište ulipristal acetat, temeljni mehanizam djelovanja jest inhibicija ili odgađanje ovulacije, no može doći i do promjena endometrija.
Europska Medicinska Agencija tvrdi, uz navedeni opis HRA Pharme, da mehanizam djelovanja ovisi o periodu ciklusa u kojem je tableta uzeta.
Ističu da primjena sredinom luteinske faze dovodi do uranjenog menstrualnog krvarenja, što upućuje na direktan utjecaj na endometrij maternice.
U sredini folikularne faze primjena uzrokuje supresiju rasta primarnog folikula, što dovodi do kašnjenja ovulacije, a inhibicija, u luteinskoj fazi, do nedostatnog sazrijevanja endometrija.
U ranoj luteinskoj fazi primjena nema utjecaja na dužinu folikularne, luteinske faze, niti vremenskog tijeka ciklusa općenito, no, kako je već istaknuto, uzrokuje značajne promjene u sazrijevanju endometrija. Ispravan opis primarnog mehanizma djelovanja, zaključuju, trebao bi uz inhibiciju ovulacije, sadržavati i značajne promjene endometrija (www.ema.europa.eu).

Izuzetno zanimljivo izvješće donose znanstvenici sveučilišta *United Kingdom Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*, istraživajući djelovanje ulipristal acetata u različitim fazama menstrualnog ciklusa. Doza primijenjena u sredini folikularne faze uzrokuje supresiju rasta primarnog folikula, dok primjena netom prije ili odmah nakon LH vrhunca dovodi do

inhibicije puknuća folikula. Inhibicija razvoja endometrija te modifikacije implantantnih receptora ovisnih o progesteronu su rezultati primjene u ranoj luteinskoj fazi, dok primjena u sredini luteinske faze dovodi do indukcije uranjenog menstrualnog krvarenja, čiji intenzitet ovisi o dozi. Također, utvrđeno je da upravo promjene koje su uočene na endometriju dovode do inhibicije implantacije smanjenjem receptivnosti za trofoblast (www.fsrh.org).

Brache i suradnici svoju su studiju objavili 2010. godine. Prvi cilj studije bio je usporediti sposobnost odgađanja ovulacije, koju uzrokuje upa u odnosu na placebo, za barem 5 dana (koliko spermiji mogu preživjeti 5 dana u genitalnom traktu žena). U studiji su ispitane 34 žene koje su uzele ulipristil acetat i nakon toga placebo.

Kod 8 žena kojima je tableta dana prije nego što su plazmatske koncentracije LH počele rasti, u svim slučajevima ovulacija je odgođena najmanje 5 dana (100% efikasnost). Između 14 žena, kojima je upa dan kada su koncentracije LH već počele rasti, ali nisu dosegle vrhunac, ovulacija je odgođena u 11 slučajeva (78,6%). Kada je pilula uzeta u trenutku LH vrhunca, ovulacija je odgođena u 1 od 12 slučajeva (8,3%) (Brache i sur., 2010).

Najtočniju analizu ovih podataka donose Mozzanega i Cosmi prema kojima uzimanje ulipristal acetata, prije nego što su koncentracije LH počele rasti, iako vrlo efikasno, događa se u trenutku menstrualnog ciklusa u kojem je mogućnost začeća niska. Uzimajući u obzir da je 0.dan - dan ovulacije, pokazuje se da koncentracija LH počinje rasti na dan -3. Zbog toga, uzimanje u roku 120 sati (5 dana) ima 100% antiovulatorno djelovanje samo kada je taj isti uzet na dane -5 i –4 (spolni odnosi koji su se dogodili u prethodnim danima nemaju mogućnost biti plodni). Prema Wilcoxu i suradnicima, na dan -4 mogućnost trudnoće je 16%, dok je na dan -5, 10%. U danima -6,-7 i -8 spolni odnos ne može biti plodan, tako da je u tim slučajevima uzimanje ulipristal acetata nepotrebno.

Upravo zbog toga što vrh LH biva dosegnut u danu -1, zaključuje se da upa ima antiovulatornu efikasnost od 78,6% u danima -3 i -2 kada je, prema Wilcoxu, mogućnost trudnoće između 14 i 27%.

Kada, napokon, vrh LH biva dosegnut, tj. na dan -1 i na dan ovulacije, tj. dan 0, antiovulatorna efikasnost ulipristala pada na 8,3 %, što znači da djelotvornost postaje niska baš onda kada je mogućnost trudnoće najveća (31-33%).

Ako su u svakom od 5 dana, koji prethodi ovulaciji, po 100 žena imale spolni odnos i drugih 100 na dan ovulacije, ukupno, u nedostatku upa, treba se očekivati (10+16+14+27+31+33) 131 začeće na 600 žena, što označuje 21,83% vjerojatnosti za dovršene odnose u ovom vremenskom periodu plodnosti.

Ako primjenimo antiovulatornu sposobnost upa, u odnosu na povišenje LH, koju su pokazali Brache i suradnici na vjerojatnost trudnoće, može se očekivati (0+0+3+5,77+28,43+30,26) 67,46 trudnoća (11,24%).

Wilcox i suradnici su nakon toga ponovno obradili svoje prethodne podatke o vjerojatnosti začeća na temelju mogućnosti da trudnoća uspije trajati preko 6 tjedana od posljednje menstruacije. Poneki embriji započinju proces ugnježđenja, određujući početno očitovanje β-hCG, no nakon toga spontano umiru, zbog čega se isti negativizira.

U ovim uvjetima žene ne moraju primjetiti ništa, ili kao najviše imaju menstrualno kašnjenje od nekoliko dana.

Neki nazivaju ove slučajeve kemijskim trudnoćama kako bi označili da žena ne primjećuje ni jednu kliničku modifikaciju povezanu s trudnoćom.

Na temelju Wilcoxovih procjena, u slučaju istih 600 žena dogodilo bi se 89 kliničkih trudnoća, u slučaju da upa nije uzet i 40 trudnoća u odnosu na antiovulatorijski efekt proizvoda. Tako je antiovulatornu efikasnost ulipristila procjenjena na 55,1% (Puccetti i sur., 2012).

Ono što je već rečeno za levonorgestrel, može se potvrditi i za ulipristal acetat. Ako je efektivnost produkta propagirana, u tom slučaju moraju postojati efekti poslije začeća, ili ako je jedini mehanizam djelovanja antiovulatornog tipa, onda se moraju spustiti podaci o efikasnosti.

Prva studija Strattona i suradnika objavljena 2000. godine istraživala je način djelovanja ulipristal acetata, u studiji pod imenom CDB-2194, primijenjenog u sredini folikularne faze. Istraživači su htjeli utvrditi je li djelovanje usmjereno samo na supresiju razvoja folikula ili također i na endometrijalno sazrijevanje.

U istraživanje su uključene 44 žene s redovitim ciklusima kojima je, prije početka istraživanja, tijekom i po završetku, mjerena koncentracija LH u urinu te menstrualno krvarenje.

Kada je primarni folikul bio dimenzija 14-16 mm davana je jedna 10, 50 ili 100 mg doza ulipristal acetata ili placeba. Svakodnevno su žene bile praćene ultrazvukom, te je mjerena koncentracija estradiola i progesterona sve do dana pucanja folikula, dok je biopsija endometrija izvedena 5 do 7 dana nakon puknuća.

Uočeno je da doza primijenjena u sredini folikularne faze dovodi do supresije rasta primarnog folikula, uzrokujući odgađanje sazrijevanja folikula te supresiju estradiola u plazmi. Iako je primarno promatrana količina neraspuknutih folikula u luteinskoj fazi djelovanjem 100 mg

doze, nađeno je da je kod svih doza došlo do rupture folikula. Također, uočena je značajna supresija razvoja endometrija kod primjene svih doza.
Utvrđeno je da je doza, koja dovodi do inhibicije sazrijevanja endometrija, znatno niža od doze potrebne da bi se dogodio značajan utjecaj na sazrijevanje folikula.

Pošto se smatra da progesteron prije same ovulacije nije kritičan za endometrijalni razvoj, pretpostavljeno je da se inhibicija istog događa supresijom djelovanja estrogena. U in vitro uvjetima antiprogestin-progesteronski kompleks djeluje kao transdominantni represor, što je mogući temelj supresije razvitka endometrija i u in vivo uvjetima.
Uočeno je da je, djelovanjem pilule, razvoj folikula u početnom stadiju usporen, no nakon toga slijedi normalan linearni razvoj i doseže maksimalni dijametar, kao i kod utjecaja placeba.
Unatoč nastavku normalnog rasta folikula, steroidogeneza je znatno umanjena u svim dozama. Znanstvenici, prema tome, zaključuju da sam utjecaj na rast folikula nije posve jasan te su moguća različita pojašnjenja. Jedno od mogućih objašnjenja upućuje na to da je pri visokim dozama inhibicija rasta folikula nepovratna, te je nastanak folikula normalnog dijametra samo rezultata premale doze. Drugo objašnjenje upućuje na to da ulipristal acetat djeluje na do tada, u ciklusu, najveći folikul, inhibirajući njegov rast, dok se sekundarni folikul tada razvija do maksimalnog dijametra, preuzimajući „ulogu“ primarnog folikula.
Produljenje vremena između LH vrha i puknuća folikula, smatraju znanstvenici, treba biti uvedeno pod mehanizam djelovanja ulipristal acetata.
Takve su promjene, nadalje, dovele do nemogućnosti pucanja folikula dijametra 14-20 mm, koji pak ne može signalizirati spremnost za oplodnju. Pretpostavlja se, dakle, da je to rezultat neprikladno uranjenog LH vrha ili pak inhibicije razvoja jajnih stanica koje su nužne, odnosno iniciraju pucanje folikula.
U studiji je također uočeno da GnRH impulsi nisu održali konstantu, te se time produljio interval između LH vrha i pucanja folikula.
Početna inhibicija koncentracije estradiola tijekom sva 4 dana, od primjene ulipristal acetata, dosljedna je inhibiciji folikularnog razvoja. Primjenom 10 mg doze ili placeba uočena je očuvana normalna, pozitivna korelacija između rastućeg folikularnog dijametra, mase granuloza stanica i stereogeneze. Pri dozama 50 i 100 mg pojava supresije rasta folikula predstavlja, zaključuju znanstvenici, nedostatnu proliferaciju granuloza stanica, a smanjenje koncentracije estradiola pogoduje „održavanju“ takvog stanja smanjenog volumena granuloza stanica.

Dakle, najvažniji mehanizam djelovanja ulipristal acetata, primjenom u sredini folikularne faze, odgađanje je ovulacije čiji je intenzitet ovisan o dozi te značajna inhibicija sazrijevanja endometrija u luteinskoj fazi, čiji je intenzitet sličan u svim dozama (Stratton i sur., 2000).

Stratton i suradnici u svojoj drugoj studiji iz 2010. godine proučavali su važnost djelovanja ulipristal acetata, odnosno CDB-2914, u ranoj luteinskoj fazi. Željelo se otkriti hoće li primjena ulipristal acetata utjecati na endometrijalno sazrijevanje ili uzrokovati luteolizu, pritom ne utječući na menstruaciju. Transvaginalni ultrazvuk i biopsije endometrija rađene su kako bi se provjerili efekti na endometrij, u vremenu očekivanom za implantaciju. Također, promatrane su razine progesterona i estradiola u krvi i jetreni uzorci.

U istraživanju je sudjelovalo 56 žena, od 18 do 43 godine, s regularnim ciklusima, od kojih je 15 primilo placebo, 13 je primilo 10 mg, 14 je primilo 50 mg, i drugih 14 je primilo 100 mg dozu ulipristal acetata, nakon ovulacije, unutar 2 dana LH vrhunca.

Menstrualni ciklus definiran je kao broj dana od prvog dana menstruacije do početka nove menstruacije. Unutar toga ciklusa razlikuje se folikularna faza koja uključuje broj dana od prvog dana menstruacije do pojave pozitivnog urinarnog LH testa, dok se luteinska faza proteže od dana LH vrhunca pa do iduće menstruacije.

Kao referentna duljina menstrualnog ciklusa, koji je smatran ovulacijskim, je duljina od 23 do 36 dana, uz ispunjena najmanje dva navedena čimbenika: luteinska faza trajanja najmanje 11 dana, plazmatska koncentracija progesterona P>4 ng/mL i/ili dvofazna bazalna tjelesna temperatura.

Debljina endometrija bila je promatrana 4-6 dana kasnije transvaginalnim ultrazvukom, te su bile proučavane biopsije uzoraka endometrija u vremenu kada se očekivala implantacija.

Uz to, imunohistokemijskom analizom promatrane su promjene važnog endometrijskog faktora - progesteronskog receptora. tj imunohistokemijske analize P-ovisnog markera.

Unutar grupa nisu uočene statistički značajne promjene u duljini luteinske faze, odnosno duljine ciklusa općenito.

Kod 3 žene (jedne koja je primila 10 mg, druge koja je primila 50 mg i treće koja je primila 100 mg ulipristal acetata) utvrđeni su znatno kraći ciklusi od 20 do 21 dan, a kod jedne je, kod koje je ciklus trajao 36 dana, uočeno produljenje na 37 dana, dok je kod svih ostalih žena duljina ciklusa ostala ista.

Proučavanjem duljine ciklusa nakon samog istraživanja u jednom slučaju uočeno je skraćivanja ciklusa na 20-21 dan kod žene koja je primila 100 mg dozu, te u drugom produljenje na 38 dana kod jedne ispitanice koja je primila placebo.

Od 56 izvedenih biopsija endometrija, 55 je imalo dovoljno tkiva za histološku obradu, te su svi obrađeni na jednak način. Promjene u endometriju ocijenjene su s obzirom na morfološke kriterije koje su postavili znanstvenici Noyes i Haman u svome radu, objavljenom 1953.godine.

Razvoj endometrija smatran je abnormalnim ukoliko se dogodilo više od 2 dana kašnjenja promjena sazrijevanja u odnosu na normalni ciklus.

Diferencijacija ekspresije P-ovisnih markera u luteinskoj fazi procijenjena je imunohistokemijskom analizom estrogen receptora i P-receptora te perifernog čvora adresina, uz korištenje MECA-79 antitijela.

Kod 11 uzoraka (placebo: 2, 10 mg: 1, 50 mg: 5 i 100 mg: 4) biopsije uočena su kašnjenja u sazrijevanju endometrija više od 2 dana; a kod 10 istih razina progesterona u krvi bila je veća od 4ng/mL.

Nije uočena statistički značajna razlika između placebo grupe i grupa koje su primile 50 i 100 mg dozu ulipristila. No, znanstvenici smatraju da se obradom rezultata došlo do takvog zaključka upravo zbog malog broja uzoraka. Vjeruju da bi se povećanjem broja ispitanica došlo i do statistički značajnih razlika.

Debljina endometrija (kao referentni interval uzet je 8-19 mm debljine endometrija zdravih žena, objavljenih u studiji Gu i suradnika, odnosno raspon 6-19 mm izmjeren kod žena u ovoj studiji), obradom biopsija, uočena je u grupama u ovim razmjerima:

placebo grupa - 5.8 do 18.7 mm;

grupa koja je primala ulipristal acetat u dozi od 10 mg - 8.4 do 12.6 mm;

grupa koja je primala ulipristal acetat u dozi 50 mg - 6.1 do 11.7 mm

grupa koja je primala ulipristal acetat u dozi 100 mg - 5.9 do 12.6 mm

Istraživači zaključuju da je došlo do značajnog stanjivanja endometrija među grupama koje su primile tabletu.

Specifičnim obilježavanjem P-receptora uočene se razlike među grupama s obzirom na broj istoimenih receptora.

MECA-79 obilježavanje nije se značajno razlikovalo između placebo grupe i one koja je primila 10 mg dozu upa, dok se kod grupa koje su primile 50 i 100 mg dozu obojenje značajno smanjilo, što ukazuje na smanjenje broja samih progesteronskih receptora, važnih za implantaciju embrija. Pritom je istaknuto linearno smanjenje obojenja povećanjem doze upa.

Također, učinak ulipristal acetata povezan je i sa smanjenom ekspresijom perifernih čvorova adresina, liganada L-selektina, nađenih na površini endometrija, koji su iznimno važni kod regulacije imlantacije, povečavajući receptivnost endometrija za trofoblast.

Svi ovi rezultati upućuju na to da se u jedan od temeljnih mehanizama ulipristal acetata, u ranoj luteinskoj fazi, ubraja stanjivanje endometrija te inhibicija progesteronskih receptora i adresina, L-selektin liganda, čime se onemogućuje implantacija embrija (Stratton i sur., 2010).

2003. godine Passaro i suradnici istraživali su djelovanje ulipristal acetata, također pod nazivom CDB-2914, primijenjenog u sredini luteinske faze, praćenjem biološke aktivnosti, razina u krvi te sigurnosti primjene, kod 36 žena s normalnim ciklusima.
Doze 100±1 mg nisu promijenile vrijeme trajanja luteinske faze, no primjenom doza većih od 200 mg, kod svih se žena pojavilo uranjeno krvarenje endometrija, što upućuje na pojavu skraćivanja luteinske faze. Kod svih žena uranjeno krvarenje pojavilo se u samo jednoj epizodi. Kod 4 žene s uranjenim krvarenjem uočena je razgradnja žutog tijela, a trajanje krvarenja istraživači su okarakterizirali kao „normalno“, dok je kod onih, kod kojih nije došlo do luteinizacije, uočeno značajno produljenje krvarenja. Trajanje folikularne faze u ciklusu nakon primijenjenog CDB-2914, kod kojih je utvrđeno uranjeno krvarenje endometrija, značajno je bilo duže kod žena kod kojih nije došlo do raspadanja žutog tijela, nego kod onih kod kojih je bila prisutna luteoliza. Pretpostavlja se da razlog leži upravo u disocijaciji između krvarenja i funkcionalne luteolize.
Istraživanjem nisu pronađeni dokazi biokemijskih ni kliničkih znakova toksičnosti, a također je i utvrđeno da nema značajnih promjena urinarnog kortizola, tiroksina, prolaktina niti razina LH, FSH.
Kao zaključak Passaro i suradnici donose da je djelovanje ulipristal acetata primijenjenog u sredini luteinske faze usmjereno na endometrij, bez značajnih antiglukokortikoidnih efekata (Passaro i sur., 2003).
Značajno istraživanje objavili su, 2010. godine, Glaiser i suradnici, uspoređujući djelotvornost i sigurnost ulipristal acetata s levonorgestrelom kao metodama hitne kontracepcije.
Prigodne za sudjelovanje u ovom randomiziranom, multicentričnom, ne inferiornom istraživanju bile su sve žene s redovitim menstrualnim ciklusima, koje su kao sudionice u klinici za planiranje obitelji tražile hitnu kontracepciju u roku 5 dana od nezaštićenog spolnog odnosa. Uključene su žene iznad 16 godina u Ujedinjenom Kraljevstvu, odnosno iznad 18 godina iz Sjedinjenih Američkih Država. Istraživanje nije uključivalo trudnice, dojilje, sterilizirane, žene s ugrađenim intrauterinim uloškom, ili koje uzimaju hormonsku kontracepciju, ili pak one čiji su partneri prethodno streilizirani.

Konačan broj ukupnih sudionica bio je 2221, kojima je nasumično dodijeljena jedna, nadzirana doza hitne kontracepcije. 1104 žene primile su oralni oblik 30 mg ulipristal acetata, dok je njih 1117 primilo levonorgestrel.

Ispitivanje rezultata učinjeno je 5-7 dana nakon očekivanog dana naredne menstruacije.

Prva završna točka bila je utvrđivanje stope trudnoća kod žena koje su primile hitnu kontracepciju unutar 72 sata od nezaštićenog spolnog odnosa, uz neinferiorne granice od 1% razlike između grupa, dok je druga završna točka uključivala utvrđivanje stope trudnoće kod žena koje su primile hitnu kontracepciju unutar 120 sati od nezaštićenog spolnog odnosa.

Trudnoća se utvrđivala mjerenjem serumskog β-hCG-a.

Također, poduzeta je i meta analiza ovog ispitivanja te drugih ispitivanja, kako bi se mogla usporediti efikasnost ulipristal acetata s levonorgestrelom.

Iako će pravovremeno korištenje hitne kontracepcije biti uvijek ograničeno prepoznavanjem vremena u kojem je veliki rizik od začeća, sve se više trudnoća može spriječiti upravo upotrebom novih oblika oralne hitne kontracepcije koji su efikasniji od levonorgestrela, a koji djeluju neovisno o periodu menstrualnog ciklusa u kojem se nezaštićeni spolni odnos dogodio.

Rezultati istraživanja ukazuju da ulipristal acetat, kao oblik hitne kontracepcije, nije inferioran levonorgestrelu. Dapače, dolazi se do zaključka da ulipristal acetat sprječava više trudnoća nego levonorgestrel, i to neovisno o intervalu između nezaštićenog spolnog odnosa i primjene ulipristal acetat, te neovisno o namjeni primjene i korištene procjene učinkovitosti.

Usporedbom rezultata dvaju studija dobivena je opširna analiza iz koje se izvodi zaključak da ulipristal acetat gotovo prepolavlja rizik trudnoće u usporedbi s levonorgestrelom, kod žena koje su ga primjenile unutar 120 sati od nezaštićenog spolnog odnosa, dok se primjenom unutar 24 sata rizik smanjuje na 2/3.

Veća djelotvornost posebice se ističe kod inhibicije ovulacije kada je folikul ovarija između 18-20 mm, tj. kada je vjerojatnost začeća veća od 80%. Pritom levonorgestrel inibira ovulaciju tek u 12% slučaja, dok ulipristal acetat u 60 % slučaja. Znanstvenici ističu da je za povećanu djelotvornost vrlo značajan utjecaj ulipristal acetata na histologiju endometrija čime je onemogućena implantacija. No, ovo istraživanje specifično se baziralo na preovulatorno stanje te za postovulatorne efekte nedostaju podaci. (Glaiser i sur., 2010)

Gemzell-Danielsson i suradnici u objavljenoj studiji uspoređuju mehanizam djelovanja više oblika hitne kontracepcije, a mogući su utjecaj hitne kontracepcije podijelili na: utjecaj na

mobilnost, transport i funkciju spermija, razvoj folikula, ovulaciju, oplodnju, razvoj embrija i njegov transport, receptivnost endometrija i implantaciju te na funkciju žutog tijela.

Kada se radi o utjecaju na razvoj folikula i ovulaciju, ističu već spominjani rad Brachea i suradnika koji donosi značajne rezultate. Kada je upa primijenjen prije LH vrha, dolazi do 100% puknuća folikula, dok primjenom pri veličini folikula ≥ 18 mm puknuće folikula izostaje u 44 do 59% slučajeva. Čak i na sam dan LH vrha, ulipristal acetata može odgoditi ovulaciju za 24 do 48 sati. Upravo je to važna značajka ulipristal acetata, jer je djelotvoran i u razdoblju kada LH već počinje rasti, kada levonorgestrel gubi djelovanje.

Oplodnja se najčešće događa upravo u ampuli jajovoda, 24 sata nakon ovulacije. Između 3. i 4. dana nakon oplodnje zigota prolazi kroz jajovod sve dok ne dođe do maternične šupljine u stadiju morule. Smatra se da i okoliš jajovoda ima vrlo važnu ulogu osigurati normalan razvitak embrija, te je uočen specifičan razvoj receptora važnih za različite čimbenike faktora rasta, koji su ovisni o fazi razvoja embrija.

Prebrzi ili prespori transport zigote može uzrokovati desikronizaciju između embrija i jajovoda, odnosno blastociste i endometrija. U jajovodu je uočena prostorno ovisna raspodjela progesteronskih receptora.

Razine receptora od 4. do 6. dana nakon LH vrha više su izražene u ishmus regiji nego u ampularnoj regiji. Uočeno je, također, da upravo progesteron regulira transport zigote kroz jajovod u in vitro uvjetima, znatno smanjujući gibanje cilija jajovoda, koje omogućuje putovanje zigote. Takav utjecaj pokazuju visoke doze progesterona, stoga znanstvenici ovaj učinak više pripisuju mifepristonu nego ulipristal acetatu, no nije isključeno da se ne pojavljuje i kod upa.

Implantacija jest završni korak vrlo kompleksnih interakcija maternice i blastociste. Receptivnost maternice definirana je kao vremenski i prostorni splet niza okolnosti u maternici koji omogućuju uspješnu implantaciju embrija.

Značajke receptivnosti maternice uključuju histološke promjene po kojima endometrij postaje znatno više vaskularan i endomatozan, dok žlijezde endometrija povećavaju sekretornu aktivnost te stvaranje pinopoda luminalne površine endotela. U tom vidu, znanstvenici naglašavaju važnost studije Strattona i suradnika, u kojoj je jasno pokazan učinak ulipristal acetata na receptivnost maternice i njegova ovisnost o dozi. Endometrij maternice učinkom upa postaje znatno tanji, smanjene receptivnosti (Gemzell-Danielsson i sur., 2013).

Ralph P. Miech analizirao je u svome članku potencijalna djelovanja ulipristal acetata kada

se nezaštićen odnos dogodio izvan plodnog razdoblja, te onda kada se dogodio unutar 24 sata od ovulacije. Donosi i dodatnu pretpostavku supresivnog djelovanja ulipristal acetata na imunotolerantne efekte progesterona ženinog imunosnog sustava, što rezultira imunološkim odbacivanjem embrija koji je spreman za implantaciju.

Kada se nezaštićeni spolni odnos dogodi izvan plodnog vremena, niski jednodozirni oblik upa djeluje vrlo slično placebu. Primjenom niskog jednodozirnog oblika tijekom plodnih dana, ali prije ovulacije, ulipristal acetat odgađa ovulaciju te sprječava oplodnju, no primjenom unutar 24 sata od ovulacije, navodi autor, ulipristal acetat ima abortivni učinak.

Pretpostavlja se da se abortivni mehanizam, uočen primjenom upa, nakon oplodnje, a prije implantacije, temelji na inhibiciji otpornosti majčinog imunosnog sustava na alogeni embrij.

U kritično imunotolerantno djelovanje progesterona uključeni su rani pregnanski faktor, progesteronsko-inducirani blokirajući čimbenik, te maternične stanice ubojice, koji su ugroženi djelovanjem ulipristal acetata.

Progesteron svoje hormonske učinke izvodi vezanjem na specifične genomske i negenomske receptore. U endometriju, tijekom menstruacije i perioda predviđenog za implantaciju embrija, regulira upalne procese.

Kod ženki miševa nađeno je da progesteron ima imunomodulirajuće učinke na dendritične stanice koje rezultiraju inhibicijom sekrecije upalnih citokina (Miech, 2011).

Kao zaključak o djelovanju ulipristal acetata najbolje može poslužiti sažetak objavljenog rada Mozzanega i suradnika koji su, uspoređujući mnoge studije, došli do zaključka:

ulipristal acetat ima konzistentan učinak tijekom 5 dana nakon nezaštićenog spolnog odnosa te je, pritom, učinkovitost neovisna o danu uzimanja.

Sposobnost odgode ovulacije smanjuje se progresivno što se pilula primijenjuje trenutku bližem ovulaciji, te postaje jednaka 0 u trenutku kada luteinizirajući hormon (LH) dosegne vrh, tj. 1 do 2 dana prije ovulacije ulipristal djeluje kao placebo.

Prema tome, konzistentan učinak ne može se povezivati s antiovulatornim djelovanjem, jer se ono naglo smanjuje kako LH doseže svoj vrhunac. Upravo se trajna učinkovitost, navode autori, može pripisivati snažnom i dosljednom utjecaju na endometrij, koji je neovisan o trenutku uzimanja, jer je prag za utjecaj na morfologiju endometrija znatno niži od praga za utjecaj na folikulogenezu (Mozzanega i sur., 2014).

4.1.1.3. Mifepriston - RU 486

Pilula RU 486 ime je dobila po farmaceutskoj tvrtki Roussel Uclaf koja ju je, 1988. godine, razvila u Francuskoj kao prvi snažan antiprogestin.

Poznata su još dva komercijalna imena - Mifegyne i Mifeprex.

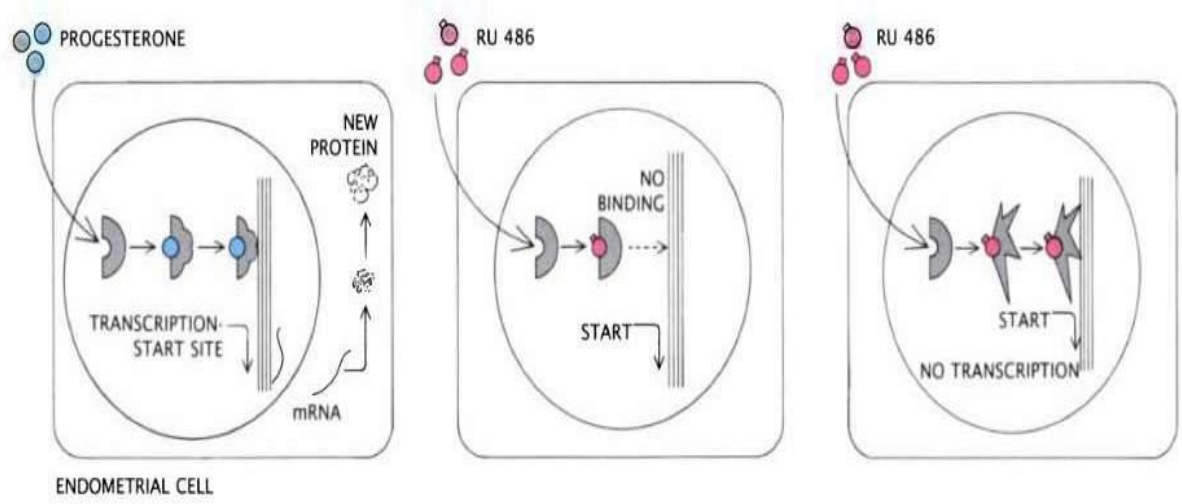
Samo nekoliko godina nakon otkrića progesteronskih receptora, znanstvenici su uspjeli sintetizirati molekule većeg afiniteta prema progesteronskom receptoru od samog progesterona, tzv.antagoniste. Takve molekule, iako se vežu na aktivno mjesto receptora, ne potenciraju događaje koji aktiviraju ciljnu stanicu, kao što to, u ovom slučaju, rade sami progesteroni.

Upravo je to i sam temelj djelovanja mifepristona, kako se još znanstveno naziva ova pilula. Preferirane ciljne stanice mifepristona stanice su endometrija, odnosno stanice decidue, a također djeluju i na gonadotropne stanice hipofize.

Antagonistički način djelovanja mifepristona na progesteronski receptor stanica endometrija prikazan je na slici 1.

U normalnim uvjetima ciklusa progesteron, vežući se na progesteronski receptor, mijenja njegovu konformaciju i omogućuje vezanje na kromatin, što dovodi do transkripcije gena i sinteze novog proteina. (lijevo)

RU 486, vežući se na receptor, onemogućuje njegovo vezanje na kromatin, čime je inhibirana sinteza proteina. Pritom, postoje dva moguća načina djelovanja. Kod prvog načina, vezanje mifepristona na receptor sprječava njegovu promjenu konformacije, čime je onemogućeno vezanje na kromatin, a time i sinteza proteina (sredina). Kod drugog načina dolazi do normalne promijene konformacije kojom je omogućeno vezanje, no vezanje onemogućuju kritični transkripcijski faktori. (desno)



Slika 1. Prikaz antagonističkog djelovanja RU 486 usporedbom s progesteronom

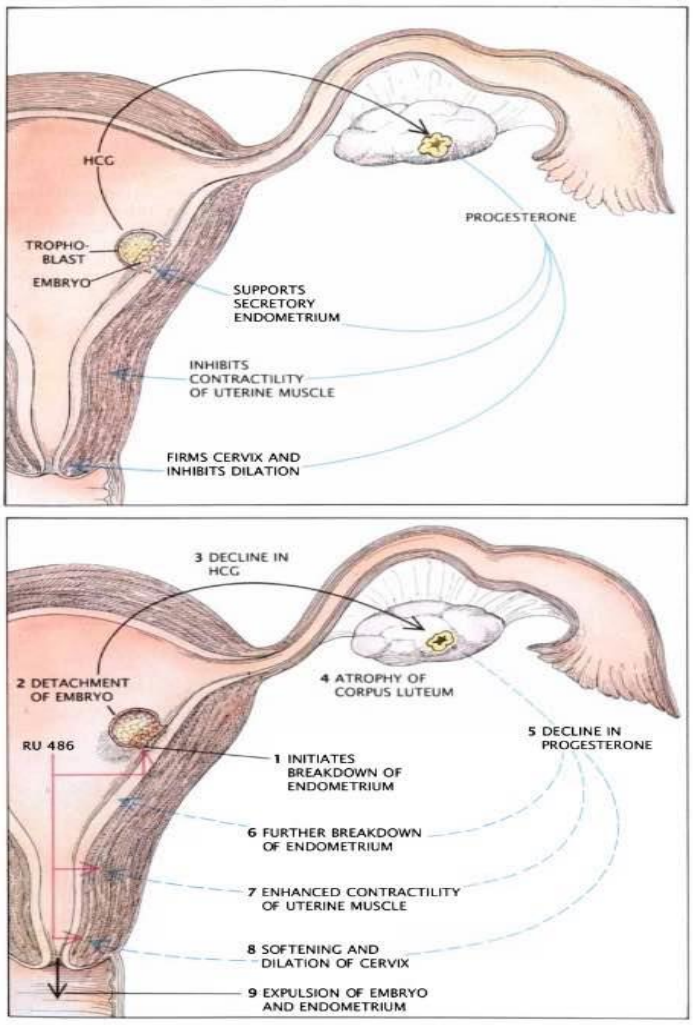
Objašnjavajući osnove samog načina djelovanja, Ulmann, Teutsch i Philibert u svome radu ističu važnost corpusa luteuma (žutog tijela) koji luči progesteron, važnog za sazrijevanje sluznice endometrija, koja time postaje sposobna za implantaciju.

U vrijeme začeća tek stvoreni zametak, odnosno stanice trofoblasta, izlučuju humani gonadotropni hormon koji potiče žuto tijelo da i dalje stvara progesteron potreban za implantaciju.

Progesteronski receptori, smješteni u stijenci maternice, prihvaćaju ovaj progesteron, koji hrani zametak sve do stvaranja posteljice koja potpuno preuzima ulogu.

Ako jajašce nije oplođeno, žuto tijelo se nakon 20. dana počinje raspadati te se progesteron više ne stvara. Nakon 28. dana slijedi, kao posljedica pada progesterona, ljuštenje sluznice i krvarenje maternice.

Pilula RU 486, vezanjem za progesteronske receptore, sprječava ulazak progesterona u stijenku maternice. Bez progesterona, iako nije vrijeme propadanja prema broju dana ciklusa, maternica se ljušti, primajući tako „lažne signale“ o neoplođenosti jajašca. Pad progesterona, također, uzrokuje stezanje mišića maternice i omekšavanje vrata maternice, a konačna posljedica jest izbacivanje zametka, koji se trebao implantirati, i njegova smrt (Slika 2.) (Ulmann i sur., 1990).



Slika 2. Prikaz područja djelovanja RU 486

Pošto mifepriston prvenstveno djeluje na sluznicu maternice, ne može se upotrijebiti za prekid izvanmaternične trudnoće kad je zametak ugniježđen u jajovodima.

Uz mifepriston upotrebljava se prostaglandin, koji uzrokuje stezanje maternice te izbacuje sluznicu maternice i zametak, čime se učinkovitost povisuje s 80 na 96%.

Kako navode autori članka, Di Pietro i Casini, strukture značajno „pogođene“ djelovanjem mifepristona jesu: endometrij maternice, grlić maternice, žuto tijelo (corpus luteum) te miometrij, tj. glatki mišići maternice.

Prva značajna promjena, koja se odnosi na endometrij maternice, uočena je na stanicama decidue, a posebno u endotelnim stanicama kapilara. Uključuje izrazito ljuštenje stanica endometrija, uranjeno krvarenje te odvajanje implantiranog trofoblasta, iz čega slijedi smanjenje razine humanog korionskog gonadotropina, te posljedičnu luteolizu uz redukciju progesterona.

Iz uništenih stanica endometrija oslobađa se prostaglandin, posebice prostaglandin F2α, čija se koncentracija povećava između 12 i 24 sata od primjene mifepristona. Upravo taj prostaglandin potiče kontrakcije miometrija te tako pogoduje izbacivanju embrija kroz cervikalni kanal, čime se samo djelovanje mifepristona proširuje. Time se objašnjava i sve ustaljenija primjena prostaglandina uz mifepriston, kako bi mu se povećala djelotvornost.

Pri visokim dozama mifepriston također ima i antiglukokortikoidno djelovanje, inhibirajući, učinkom ovisnim o dozi, negativne povratne informacije kortizola na adrenokortikotropni hormon. No, te doze znatno su veće od onih doza koje se koriste kako bi se ispoljio antiprogestinski učinak.

Kao što je već spomenuto, abortivno djelovanje mifepristona izraženo je ponajviše u ranoj fazi trudnoće, kada je razina progesterona niska. Također, ono je izraženo u ranoj luteinskoj fazi kada dolazi do inhibicije razvoja endometrija i smanjenja razine LH, što rezultira raspadanjem luteinskog tijela. Upravo su ti događaji odgovorni za sprječavanje implantacije embrija.

Preuzimanjem progesteronskog lučenja s corpus luteuma na posteljicu, dolazi do prozvodnje velikih količina progesterona, koje je nemoguće antagonizirati mifepristonom, pa time i prestaje djelovanje istog (Di Pietro i Casini, 2002).

Studija Cameron i suradnika, istraživala je postovulatorno djelovanje dva antiprogestina, mifepristona i onapristona.

Onapriston jest antiprogestin koji se razlikuje od mifepristona u nekoliko značajki, od kojih su najizraženije kraće poluvijeme te manja antiglukokortikoidna aktivnost.

U istraživanju je sudjelovalo 15 žena koje su primile 200 mg mifepristona ili 400 mg onapristona na dan LH +2. Pritom, 5 žena pristalo je primati oba antiprogestina u dva ciklusa, čime je dobiveno 20 tretiranih ciklusa, 10 mifepristonom i 10 onapristonom.

Smatra se da je maksimalna receptivnost endometrija maternice, a time i najveća vjerojatnost implantacije, izražena upravo u vremenu 6 do 10 dana nakon ovulacije. To razdoblje može se nazvati implantacijsko razdoblje, kada endometrij izlučuje velik broj proteina i bioaktivnih faktora, koji su nužni za uspješnu implantaciju.

Tri su važna faktora otkrivena kao uvjet za uspješnu implantaciju.

Leukemijski inhibitorni faktor (LIF) jest citokin koji je tijekom implantacijskog razdoblja najviše izražen u žlijezdama endometrija, ali je nađen i u blastocistu. Nedavnim istraživanjima utvrđena je njegova značajna implantacijska uloga. Također, smatra se da je jedan od razloga neplodnosti kod žena upravo nedostatak LIF-a.

15-hidrokisprostaglandin dehidrogenaza jest enzim koji sudjeluje u metabolizmu određenih prostaglandina, te ih u maternici prevodi u inaktivne 15-ketometabolite. Upravo zbog povezanosti prostaglandina s početkom menstruacije, smatra se da obilje 15-hidroksiprostaglandin dehidrogenaze u sekretornom endometriju zadržava niske koncentracije prostaglandina u određenim područjima unutar maternice tijekom implantacijskog vremena.
Glikodelin jest glavni žlijezdani produkt za kojeg su mnoge studije pokazale da ima važnost u imunosupresiji kod implantacije, štiteći tako embrij od imunog sistema majke.
Rezultati pokazuju da primjenom antiprogestina nema značajnih promjena u duljini luteinske, kao ni folikularne faze.
Na dan LH+4 uočena je, primjenom mifepristona, inhibicija uobičajenih sekretornih promjena endometrija, važnih za implantaciju. Također, na dan LH+6, iako u manjoj mjeri, sekrecija je bila smanjena ili uranjena.
Na dan LH+6, kod 3 od 5 slučaja uočena je znatna redukcija leukemijskog inhibitornog faktora, dok se značajna redukcija ili potpuna inhibicija 15-hidrokisprostaglandin dehidrogenaze dogodila primjenom mifepristona, na dane LH+4 i LH+6. Mjerenjem serumskih koncentracija na dan LH+12 uočena je znatna redukcija i glikodelina.
Postovuatorni efekti su uočeni i 10 dana nakon primjene mifepristona, mjerenjem serumskih koncentracija, i to u značajnoj supresiji endometrijskog proteina glikodelina.
Istraživači ovom studijom ukazuju upravo na to da mifepriston djeluje na endometrij onemogućujući njegovu glavnu ulogu implantacije, smanjujući receptivnost, kao i inhibirajući sekrecijsku ulogu, koja je bila ili vrlo slabo izražena ili posve odsutna (Cameron i sur., 2002).

Studija Marions i suradnika bila je usmjerena na mehanizam djelovanja mifepristona i levonorgestrela, tj. djelovanje na funkciju ovarija i endometrijalno sazrijevanje u dozama koje se primijenjuju kao hitna kontracepcija.
U istraživanju je sudjelovalo 12 žena, od kojih je 6 primilo jednodozirni oblik 10 mg mifepristona, a drugih 6, 0.75 mg levonorgestrela, u dvodozirnom obliku.
Endometrijalno sazrijevanje te njegova receptivnost bili su analizirani biopsijom tijekom implantacijskog perioda. Također, određivane su koncentracije LH, estrona te pregnandiola u urinu.
Uočeno je da djelovanje mifepristona na razvoj folikula, LH val te ovulaciju ovisi o vremenu i primijenjenoj dozi. Ponovljena primjena 25-100 mg mifepristona, u ograničenom vremenu srednje do kasne folikularne faze inhibira estrogenski val, LH vrh te ovulaciju. Nakon

prestanka primjene mifepristona rast folikula se dalje normalno razvija, a također i luteinska faza.

Kontinuirana primjena 5 mg ili 10 mg mifepristona dnevno, tijekom menstrualnog ciklusa, inhibira razvitak primarnog folikula do potpunog sazrijevanja te sprječava izlučivanje cirkulirajućeg estradiola, koji je nužan za aktivaciju LH vala.

Čak i primjena jedne niske doze mifepristona (5mg) narušava rast folikula.

Učinak je najizraženiji kada dijametar dominantnog folikula dosegne 12 mm, što se objašnjava sve većim nastajanjem progesteronskih receptora. Upravo se, prema tome, sprječavanje razvoja folikula veže uz razine progesterona.

Primjenom 1 ili 2 mg mifepristona ne dolazi do zaustavljanja rasta folikula, no dolazi do inhibicije ovulacije.

Jednodozirni oblik 10 mg mifepristona, kada je folikul veći od 12 mm (zreli folikul), i kada je razina progesterona slična onoj u kontrolnom ciklusu, dovodi do inhibicije ili znatnog smanjenja LH vrha. Upravo kao zaključak o potencijalnom djelovanju, u tom periodu, znanstvenici donose inhibiciju razvoja folikula ili ovulacije, što je rezultat direktnog utjecaja na folikul ili inhibicije pozitivnog odgovora preovulatornog progesterona na hipotalamus-hipofizni sustav.

Kada je, pak, mifepriston davan na dan LH+2, endometrijalni razvoj je inhibiran te je time posve smanjena funkcija endometrija, što onemogućuje implantaciju embrija. Upravo je sprječavanje implantacije, djelovanjem mifepristona na progesteronske receptore, uočeno kod 5 od 6 žena. Označavanje inihibicije endometrijalnog razvoja kao temeljno djelovanje mifepristona, potvrđuje i činjenica da već najniža primijenjena doza od 0.5 mg inhibira razvoj, ne utječući na ovulaciju niti općenito umanjujući plodnost (Marions i sur., 2002).

Gemzell-Danielsson i Marions u svome su radu, iz 2004. godine, također opisivali područja djelovanja levonorgestrela i mifepristona, proučavajući i navodeći zaključke mnogih studija.

Potvrđuju se tako i navodi prethodne studije da je u preovulatornoj fazi značajno izraženo sprječavanje folikularnog razvoja te inhibicija ovulacije već 50 mg doze mifepristona. Pritom, jačina same inhibicije ovisi o primijenjenoj dozi. Tako, pri dozama od 1-10 mg dolazi do odgode ovulacije, no ne nužno i do inhibicije, dok se pri višim dozama inhibicija primarnog folikula događa u mnogo većoj mjeri, i traje sve do razvoja novog folikula. Znanstvenici ovo djelovanje povezuju i sa sniženim koncentracijama LH i FSH.

Jednodozirni oblik 10 mg mifepristona primijenjen u trenutku kada je folikulni dijametar iznosio > 15mm, uzrokovao je 100% inhibiciju LH vrha, dok se koncentracije estradiola i pregnandiola nisu značajno promijenile.

Također, uočeno je da pri višim dozama mifepriston utječe na funkcije jajovoda i maternice. Ubrzani ili usporeni transport embrija kroz jajovod uzrokuje desinkronizaciju između embrija i jajovoda, odnosno blastocista i endometrija.

Primijenjen u luteinskoj fazi, mifepriston je uzrokovao inhibiciju razvoja endometrija, prekidom uobičajenih sekretornih promjena, posve odsutnom ili minimalnom vaskularizacijom te povećanim brojem mitoza, što je sve dovelo do onemogućavanja implantacije embrija.

U postovulatornoj fazi (LH+2) primjena 200 mg doze mifepristona dovodi do promjena žljezdane apoptoze endometrija, sekretorne aktivnosti, ekspresije steroidnih receptora, posebice progesteronskih receptora, ali i estrogenskih receptora, integrina te leukemijskog inhibitornog faktora.

Isto tako, mifepriston utječe na ekspresiju kalcitonina i prostaglandin dehidrogenaze te dovodi do promjena u sastavu i količini fluida maternice. Sve to u znatnoj mjeri onemogućava implantaciju.

Dakle, primjenom doza mifepristona većih od 25 mg u srednjoj i kasnoj luteinskoj fazi dolazi do propadanja endometrija te vaginalnog krvarenja. To krvarenje posljedica je utjecaja mifepristona na prostaglandinski metabolizam endometrija.

Ukoliko uranjena menstruacija nije praćena luteolizom u srednjoj luteinskoj fazi, razvoj endometrija i ovarija je desinkroniziran, što dovodi do drugog krvarenja, u očekivano vrijeme menstruacije (Gemzell-Danielsson i Marions, 2004).

Kao zaključak o djelovanju mifepristona možda će najbolje poslužiti izvještaj FDA organizacije, koja na svojoj stranici donosi temeljnu indikaciju ove tablete, te način djelovanja zbog kojeg je i patentirana. Iako određena istraživanja ukazuju na moguća djelovanja ovisno o vremenu primjene unutar ciklusa, glavni razlog primjene i učinak nije kontracepcijski, već „prekid rane trudnoće inhibicijom hormona koji održavaju trudnoće“ (www.fda.gov).

Status ljudskog embrija općenit je naziv za tematsko područje istraživanja biološkog, medicinskog, ontoantropološkog, teološkog, etičkog, pravnog i socijalnog statusa ljudskog života u najranijim stadijima razvoja, to jest od trenutka začeća do rođenja (Matulić, 2006).
Upravo je područje djelovanja kontracepcije važno sagledati u kontekstu statusa ljudskog embrija, razotkrivajući time moguća prekrivanja abortivnog djelovanja pilula hitne kontracepcije, nastala redefiniranjem početka trudnoće, odnosno nijekanjem embrija kao ljudskog bića.

4.2. Biološki status ljudskog embrija

4.2.1. Od ovulacije do oplodnje

Pubertet kod djevojaka jest razdoblje u kojem se počinju odvijati redoviti mjesečni ciklusi. Za njihovu regulaciju zadužen je hipotalamus, koji izlučuje hormon oslobađanja gonadotropina (GnRH), koji potiče stanice prednjeg režnja hipofize na izlučivanje gonadotropina. Hormoni gonadotropina -folikulostimulirajući hormon (FSH) i hormon luteinizacije (LH) stimuliraju i kontroliraju cikličke promjene u jajniku; potiču sazrijevanje folikula, ovulaciju i formiranje žutog tijela, te ovisno o fazi ciklusa kontroliraju i stimuliraju oslobađanje hormona estrogena i/ili progesterona.
Uredan menstrualni ciklus možemo podijeliti na ovarijski ciklus, na razini jajnika, i endometrijski ciklus, na razini maternice.

Ovarijski ciklus dijelimo u tri faze:
1.) folikularna faza, kada pod utjecajem FSH (folikulostimulirajućeg hormona) dolazi do sazrijevanja jedne jajne stanice, a traje od početka menstrualnog ciklusa do ovulacije;
2.) ovulacija, koja označava izbacivanje zrele jajne stanice iz Graafovog folikula;
3.) luteinska faza, koju obilježava žuto tijelo, a traje od ovulacije do početka idućeg menstrualnog krvarenja.

Endometrijski ciklus također dijelimo u tri faze:
1.) menstrualna faza, koja traje od početka do kraja menstrualnog krvarenja
2.) proliferacijska faza, koju obilježava proliferacija sluznice maternice pod utjecajem estrogena, traje od 5. do 14. dana menstrualnog ciklusa;

3.) sekrecijska faza, koju obilježava zaustavljanje proliferacije sluznice maternice i porast sekrecijske aktivnosti žlijezda pod utjecajem estrogena i progesterona, traje do početka idućeg menstrualnog krvarenja, odnosno oko 14 dana (www.plivazdravlje.hr).

Na početku svakog ovarijskog ciklusa 15 do 20 primarnih folikula počinje rasti pod utjecajem FSH. U normalnim uvjetima samo jedan folikul potpuno sazrije i samo se jedna oocita izbacuje, dok ostali folikuli propadaju. U idućem ciklusu druga skupina folikula počinje rasti i opet samo jedan folikul sazrije. Kada folikul postane atretičan, oocita i folikularne stanice oko nje propadaju i nadomjesti ih vezivno tkivo. FSH, dakle, potiče sazrijevanje folikularnih (granuloza) stanica koje okružuju oocitu. Stanice unutarnjeg sloja folikula - granuloza stanice i teka-stanice proizvode estrogene koji dovode endometrij maternice u folikularnu ili proliferacijsku fazu, mijenjajući cervikalnu sluz kako bi postala prohodna za spermije i potiču izlučivanje LH u adenohipofizi.

Neposredno prije ovulacije folikul se, pod utjecajem FSH i LH, naglo poveća tako da mu promjer naraste do 25 mm.

U sredini ciklusa zbiva se naglo povišenje LH, koji povisuje koncentraciju čimbenika koji pomažu da oocita završi 1. mejotsku diobu i započne 2. mejotsku diobu, potiče stvaranje luteinskih stanica (luteinizacija) te uzrokuje pucanje folikula i ovulaciju. Tijekom 2.mejotske diobe površina se jajnika iznad folikula izboči, a na njezinom dijelu pojavi se bijela pjega bez krvnih žila koja se naziva stigma.

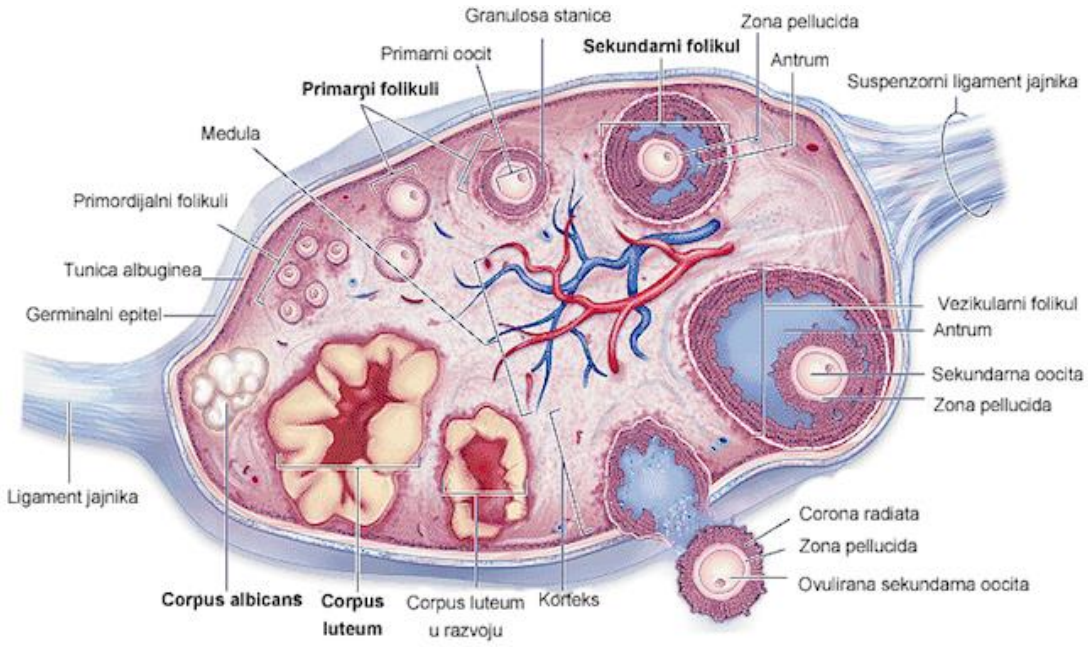
Visoka koncentracija LH povećava učinkovitost kolagenaze, što uzrokuje razgradnju kolagenih vlakana koja okružuju folikul. Kao odgovor na porast LH, poveća se razina prostaglandina, koja izaziva mjestimična stezanja glatkih mišićnih stanica u stromi jajnika. Zbog povišenja tlaka u folikulu i mišićne kontrakcije u stromi jajnika stanjeni dio površine jajnika i stijenka folikula puknu, što nazivamo ovulacijom.

Kratko vrijeme prije ovulacije trepetljike jajovoda počinju bubriti te se priljube uz površinu jajnika, a stijenka jajovoda se počne ritmički kontrahirati. Oocita putuje kroz jajovod, prema maternici, gibanjem trepetljika epitelnih stanica jajovoda i potiskivana kontrakcijama mišićne stijenke jajovoda. Na brzinu kretanja utječe razina hormona za vrijeme i nakon ovulacije, pa oplođena oocita obično dospije u lumen maternice približno za 3-4 dana.

Nakon ovulacije, u stijenci puknutog folikula, ostanu granuloza stanice okružene teka stanicama. Među njih urastaju krvne kapilare te time poprimaju epiteloidan oblik, a pod utjecajem LH u njih se odlaže žućkasti pigment te postaju luteinske stanice koje čine žuto tijelo (corpus luteum) i izlučuju progesteron. Taj hormon, zajedno s estrogenim hormonima,

dovodi sluznicu maternice u luteinsku ili sekrecijusku fazu, i pripravlja je za implantaciju embrija.

Naime, estrandiol, koji je u velikoj mjeri proizveden od strane folikula ovarija tijekom svog sazrijevanja, osim toga što određuje ciklus ovulacije, čini važnije modifikacije u strukturi i funkcije mukoze endometrija kojom je obložena maternična šupljina. Na poseban način, tijekom faze koja vodi do ovulacije, povišene razine estrandiola izazivaju proliferaciju stanica i žlijezda koje sačinjavaju površinski sloj endometrija. Već otprilike 48 sati prije ovulacije, razina se progesterona povećava, a zatim, počevši od 15.-18. dana ciklusa, dakle, otprilike dva dana nakon ovulacije, luteinsko tijelo izlučuje progesteron, što ubrzano povećava njegove razine, i u manjoj mjeri izlučuje i estrandiol. Progesteron i estrandiol djeluju sinergistički na stanice endometrija koje progresivno povećavaju svoj volumen i zavojitost, poprimajući oblik nalik zupčaniku, i tako se pripremaju da prime začeti embrij. Međutim, progesteron i estrandiol djeluju na razini hipotalamus-hipofiza i time usporavaju proizvodnju GnRH, što uzrokuje i smanjenu proizvodnju FSH i LH. U ovoj fazi količina FSH-a prisutna u krvi nije dovoljna da bi sazrijeli drugi folikuli, i zbog toga ne dolazi do drugih ovulacija u istom ciklusu. Periferno djelovanje progesterona i estrandiola na mukozu kanala cerviksa vrlo je važno jer uvodi važne kvalitativne i kvantitativne promjene na cervikalnu mukozu. Kada je količina estradiola niska, cervikalna mukoza je oskudna, gusta, viskozna, gotovo nepropusna za spermije. Kako se sve više približava ovulacija, zbog rasta estradiola, raste količina mukoze, ta ona postaje tekuća i lako prohodna za spermije, a u odnosu s vrhom estrogena događa se fluidizacija mukoze koja traje otprilke 36-48 sati. Zbog toga je fluidnost i elastičnost mukoze neizravan test ovulacijske faze. Karakteristike cervikalne mukoze su važan faktor ljudske plodnosti, koji se na poseban način koristi u prirodnim metodama regulacije plodnosti. Poslije ovulacije, progresivnim rastom progesterona, koje izlučuje luteinsko tijelo, cervikalna mukoza se vraća u početne uvjete viskoznosti i neprohodnosti za spermije.



Slika 3. Struktura folikula jajnika u sazrijevanju

Ako ne dođe do oplodnje i ugnježđenja embrija, luteinsko tijelo dosegne vrhunac svog razvoja oko 9. dana nakon ovulacije te zatim dolazi do propadanja luteinskih stanica i stvaranja vezivnog ožiljka, koji se naziva corpus albicans. Zbog smanjenja razine LH, kao posljedica, naglo padaju razine progesterona i estradiola, a to sve na endometrijalnoj razini dovodi do početka menstrualne faze, što se događa otprilike 27.dana ciklusa: endometrijalna ovojnica se ljušti i raspada.

Ako se oocita oplodi, trofoblast embrija izlučuje hormon - humani korionski gonadotropin (hCG), koji sprječava propadnje žutog tijela i potiče nastajanje corpus luteum graviditatis, koji potkraj 3.mjeseca može zauzimati 1/3 do ½ ukupnog obujma jajnika. Nakon toga, započinje njihova polagana regresija, jer stanice trofoblasta u placenti izlučuju dovoljno progesterona za održavanje trudnoće.

hCG ima slično djelovanje kao i LH proizveden u hipofizi i tako potiče luteinsko tijelo da nastavi izlučivanje progesterona do kraja 4.mjeseca trudnoće, kada će posteljica proizvesti dovoljnu količinu progesterona da bi se nastavila trudnoća.

Ukoliko bi došlo do uklanjanje žutog tijela prije 4. mjeseca trudnoće, došlo bi do pobačaja.

4.2.2. Oplodnja

Oplodnja je složeni proces spajanja dvije spolne stanice: muške - spermija i ženske – oocite (jajne stanice), a zbiva se u najširem dijelu jajovoda. Jajna stanica može preživjeti u jajovodu oko 24 sata, a spermiji oko 3 dana. Spermiji iz vrata maternice do jajovoda dospiju uglavnom vlastitim pokretanjem, iako im pomaže i gibanje tekućine nastalo zbog pokretanja trepetljika epitela maternice, i to kretanje u prosjeku traje 2-7 sati.

Spermiji koji su ušli u ženske spolne organe ne mogu odmah oploditi jajnu stanicu, već trebaju proći razdoblje kapacitacije (razdoblje osposobljavanja, u kojem se, sa stanične membrane spermija, ukloni glikoproteinski omotač i bjelančevine sjemenske tekućine). Spermij se, nakon završene kapacitacije, veže na bjelančevinu ZP3 zone pelucide (glikoproteinski omotač oocite), te se iz spermija oslobađaju enzimi - akrozin i proteolitički enzim sličan tripsnu, potrebni za prodiranje kroz zonu pelucidu. Taj se proces naziva akrosomatska reakcija.

Prvi spermij koji dospije u prostor između zone pelucide i membrane jajne stanice svojom se membranom spoji s membranom jajne stanice i tako ulazi u njezinu citoplazmu. Upravo to spajanje spolnih stanica naziva se singamijom, a događa se djelovanjem pokretljivih tankih izdanaka na površini jajne stanice te kontraktilnih bjelančevina aktina i miozina u vanjskom sloju njezine citoplazme.

Odmah nakon spajanja spolnih stanica dolazi do promjene ionskog sastava oplođenog jajašca, uglavnom zbog nagle i prolazne promjene koncentracije kalcijevih iona u stanici, pod utjecajem oscilina, bjelančevine koja potiče širenja tzv. kalcijevog vala, što je znak da je oplođeno jajašce aktivirano i da započinje embrionalni razvoj jednostaničnog embrija.

Jednostanični embrij nazivamo još i zigota, a njezina najvažnija karakteristika jest da je to nova stanica koja djeluje kao pojedinačno, jedinstveno živo biće.

Daljnji važan korak jest kortikalna reakcija prilikom koje se, iz kortikalnih zrnaca, izlučuju hidrolitički enzimi koji inaktiviraju receptore za spermije u pelucidnoj zoni i izazivaju njezino otvrdnuće, te tako sprječavaju prodiranje drugih spermija i osiguravaju zaštitu zigoti.

Nakon toga slijedi najvažniji korak u životu novog bića, a to je reorganizacija novog genoma, koji određuje sav daljnji razvoj. DNA ženskih i muških pronukleusa se udvostručava, a mikrotubuli diobenog vretena, nastali završetkom druge mejotičke diobe (3-6 sati nakon singamije), se produžuju i šire dok ne obujme oba pronukleusa i spoje ih, što se naziva

kariogamija, i nastaje 15 sati nakon oplodnje. Nakon toga se ženski i muški kromosomi zasebno oblikuju, potom se poredaju na ekvatorijalnoj ravnini diobenog vretena, te se zatim pravilno razdvajaju u citoplazmi. Citoplazma se, nakon toga, podijeli te dolazi do nastanka dvostaničnog embrija, kod kojeg svaka stanica sadrži svoj genom (Sadler, 2008).

Upravo sve ove navedene činjenice prikazuju da spajanjem gameta nastaje nova ljudska stanica koja počinje djelovati kao zasebna jedinka, s jedinstvenim genetičkim sadržajem, koji je osnova pripadnosti ljudskoj vrsti, koja je temelj za daljnji razvoj zigote.

Dakle, već od singamije, zigota postoji i funkcionira kao ontološki jedinstvena te ima točno određeni identitet, usmjerenost i opredjeljenost za točno određeni razvoj.

4.2.3. Od zigote do fetusa

Idućih 5 dana nakon nastanka dvostaničnog embrija, stanice se počinju ubrzano dijeliti. Od stadija s 2 do stadija s 8 stanica stanice su i dalje povezane sitnim izdancima i citoplazmatskim međustaničnim mostićima, što omogućuje komunikaciju, koja je vrlo važna za pravilan rast.

U stadiju od 8 do 32 stanice dodirne se plohe povećavaju te nastaje morula, u kojoj se zbivaju dva važna procesa - kompakcija i polarizacija.

Kompakcija jest proces koji se događa 2. i 3. dana nakon oplodnje, a pri kojem stanice usko prijanjanju, velikim dodirnim plohama, jedna uz drugu. Tako nastaju specijalizirani čvrsti spojevi koji povezuju stanice, te tijesni spojevi koji omogućuju brz prijenos iona i signalnih molekula iz jedne stanice u drugu.

Proces polarizacije zbiva se 4.dan nakon oplodnje, a uključuje razmještaj unutarstaničnih tvorbi – jezgre, mitohondrija, mikrotubula, aktina, miozina, klatrina, kadherina i enzima adenozin-trifosfataze, te nastanak 2 različite vrste stanica: polarne i apolarne. Od polarnih stanica nastaje glavni sastojak posteljice, zvan trofoblastična loža, dok od apolarnih embrioblastična stanična loža koja izgrađuje tijelo embrija.

Blastocista jest ime za stadij embrija sastavljenog od 64-128 stanica, a nastaje 5.dana nakon oplodnje.

Sve do tog stadija embrionalni se razvoj zbiva unutar oplodne ovojnice, nastale očvrsnućem zone pelucide. Ona štiti embrij tijekom njegova ranog razvoja i ne dopušta njegovo prijanjanje uz stijenku jajovoda.

Putujući kroz jajovod prema maternici, blastocista se širi, a kad dospije u šupljinu maternice „izlazi“ iz oplodne ovojnice i postaje sposobnom za prijanjanje uz površinu maternične sluznice.

Za daljnji normalan embrionalni razvoj prijeko je potrebna implantacija, za koju je nužan aktivni dijalog majčinih i blastocistinih stanica, a koja započinje nedugo nakon ulaska embrija u materničnu šupljinu.

Embrij preko ranog dijaloga u stanju je utjecati na endokrinalnu proizvodnju majke. U stvari, ljudski embrij već u stadiju od 8-12 stanica, proizvodi male razine korionskog gonadotropina (hCG) koje potiču luteinsko tijelo na proizvodnju viših razina progesterona i estrogena. Progesteron i estrandiol imaju važne funkcije na perifernoj razini, na organima i ciljanim tkivima, čije stanice su opremljene receptorima sposobnima povezati se na poseban način s hormonima u krvotoku.

Na početku sekrecijske faze ciklusa, jajnik izlučuje steroidne hormone koji pripremaju maternicu za implantaciju, potiču sintezu enzima (peptidaze, glikozidaze, esteraze), koji razgrađuju oplodnu ovojnicu te mijenjaju materničnu sluznicu i trofoblast za lakšu implantaciju, bjelančevina, koje sudjeluju u zaštiti fetusa od majčina imunosnog odgovora, te sintezu drugih bjelančevina koje izravno ili posredno reguliraju embrionalni razvoj i, napose, sintezu čimbenika rasta iz skupine epidermalnih čimbenika rasta i leukemijski inhibicijski čimbenik.

Embrij, odmah nakon implantacije, izlučuje β-1 bjelančevinu specifičnu za trudnoću, humani korionski gonadotropin (hcg) te 17-β-estradiol, koji održavaju funkciju žutog tijela i surađuju u procesu prijanjanja embrija u materničnu sluznicu, koji se događa u tri stadija.

Apozicija je prvi stadij u kojem se mikroskopske resice, na površini epitela maternične sluznice i na površini trofoblasta, međusobno isprepleću, a na površini blasociste nakupljaju se bjelančevine i glikoproteini. Prijanjanje za materničnu sluznicu i prodiranje kroz sluznični epitel sve do materične strome iduća su dva stadija, koji su potpomognuti epidermalnim čimbenikom rasta te 1-β-interleukinom.

Oko 8 dana nakon oplodnje u blasocisti se pojavljuje amnionska šupljina te nastaje dvoslojna tvorba nazvana zametni štit.

Unutrašnja embrionalna ovojnica (amnion) razvijena je 10. dan nakon oplodnje, a od trofoblasta i izvanembrionalnog mezoderma nastaje vanjska embrionalna ovojnica (korion), od kojeg će se razviti fetalni dio posteljice.

Oko 14. dana nakon oplodnje na stražnjem dijelu embrija pojavljuje se izdužena skupina gusto zbijenih stanica, primitivna pruga, što je znak daljnjeg razvitka i trećeg, srednjeg sloja – mezoderma.

Zametni štit, složena tvorba građena od više tisuća stanica, tijekom idućih 3 tjedna razvoja čini jedinstvenu cjelinu s amnionom i korionom, te se time oblikuje opći plan građe tijela i započinje oblikovanje organa i tkiva, nakon kojeg slijede histogeneza i organogeneza.

Tako, u 5.tjednu trudnoće, postoje osnove mozga i srca te dišnog, probavnog i mokraćnog sustava, a započinje i spolna diferencijacija. U 6. tjednu su već jasno izražene osnove udova, a potkraj 7. tjedna završeno je oblikovanje tijela (Serra i Colombo, 2001).

4.3. Moralni status ljudskog embrija

Iako gore navedene sažete temelje ljudske embriologije biološka znanost posve potvrđuje, vremenom su pojedinci doveli u pitanje granice definiranih vrijednosti, i to ne zato što se napretkom znanosti došlo do otkrića koja kontriraju navedenim činjenicama, već zbog potrebe da bi se, manipuliranjem, obezvrijedio status ljudskog embrija.

Na međunarodnom Kongresu o bioetici, održanom u siječnju 1991. godine u Milanu, koji se bavio pitanjima suvremene embriologije, naravi samog embrija i početka ljudskog života, Carlo Flamigni i Emanuele Lauricella promovirali su izjavu o embriju koju je potpisalo gotovo 53 sveučilišna profesora svih znanstevnih profila, političara, pravnika i liječnika. U izjavi naglasak je na sljedećem:

„...Kao kompetentni znanstevnici i djelatnici, tvrdimo da najnovija saznanja koja se odnose na totipotencijalnost zigote i embrija, a povezanih s drugim razmišljanjima, dovode do zaključka da se prije 14. dana nakon oplodnje isključuje mogućnost da embrij posjeduje osobni život ili da je osoba... Nije naša zadaća da preciziramo kada se to događa, ali je sigurno da se ne događa u trenutku oplodnje, nego u jednom trenutku koji slijedi tomu...Stoga je nužno koristiti termin pre-embrij za označavanje razdoblja od oplodnje sve do početka diferencijacije stanica (14.dana)...Pristajemo na prijedlog, koji je već daleko odmakao na međunarodnom planu, prema kojem je dozvoljeno koristiti embrij u istraživačke svrhe sve do 14. dana nakon oplodnje. Od ovoga ipak ne slijedi da ljudskom embriju ne dugujemo poštovanje također i prije 14 dana..." (Matulić, 1997).

Vrlo je važno pitati se čemu služe ovakvi pokušaji promjene terminologije koja je, znanstvenim istraživanjima, već odavno dokazana te ukazuju li, zaista, nova saznanja na drugačiji način funkioniranja zigote i embrija od već utvrđenog, ili je to samo način opravdanja korištenja i gubitka ljudskih embrija prema samovolji onih kojima takav način postupanja odgovara?

4.3.1. Predembrij

Postoji nekoliko „prigovora“ koji zadiru u status ljudskog embrija, a pritom je vjerojatno najpoznatiji pojam „predembrija“, uveden 1984. godine. Predembrij je naziv za ljudski zametak od oplodnje do 14. dana razvoja, za koji se smatra da je neorganizirana nakupina stanica s ljudskim genetičkim osnovama, no bez samostojnosti.

Četiri su glavne tvrdnje koje pokušavaju opravdati pojam „predembrija“, odnosno mišljenje da ljudski život počinje tek od 14.dana od oplodnje.

Embriologinja Ann McLaren, koja je i uvela naziv predembrij, smatra da je sve što se događa do 14.dana nakon oplodnje, tek nužna priprema zaštitnog i hranidbenog sustava za buduće potrebe embrija. Tvrdi da se tek pojavom primitivne pruge (zametni štit), oko 15. dana nakon oplodnje, može reći da postoji prostorno određena jedinica koja se može izravno razviti u fetus. No, zametni štit jest uobličena stanična tvorba nastala diferencijacijom embrioblasta (dijela blastociste), koji se uz trofoblast, istodobno, kao cjelina iz zigote, razvija po usklađenom programu u tvorbe višeg stupnja.

Druga tvrdnja zastupa mišljenje da je embrij u ranim stadijima svoga razvoja, sve do stadija zametnog štita, samo nakupina genetičkih ljudskih stanica, od kojih je svaka „zasebna ontološka jedinica koja dotiče druge.“ No, ova tvrdnja svoje uporište nema ni u jednom biološkom dokazu, te se ne poklapa s biološkim osnovama.

Prema mišljenju pojedinih znanstvenika, upravo pojava monozigotnih blizanaca služi kao dokaz da zigota ne može biti ljudska jedinka, što dovodi do treće teze o predembriju. Tvrde, dakle, da zigota ima sposobnost da postane dvjema jedinkama i time gubi svoju jedinstvenost. No, novija istraživanja pokazuju da je zigota sama po sebi predodređena za razvoj kao jedna ljudska jedinka. Iznimka pojave monozigotnih blizanaca događa se tako što se u jednom dijelu embrioblasta, (npr. zbog zaostajanja kromosoma u anafazi), između 4. i 7. dana nakon oplodnje uspostavi nov i neovisan razvojni plan. Dakle, nastaje nova, druga jedinka koja započinje svoj vlastiti životni ciklus. Prema tome, novijim opažanjima, znanstvenici

potvrđuju da se drugo ljudsko biće razvija iz prvog ljudskog bića, te se oba dalje razvijaju neovisnim razvojnim putem.

Četvrta tvrdnja proizlazi iz činjenice da je suživot embrija s majkom nužan preduvjet da bi embrij mogao steći značajke ljudske vrste. Pojedini znanstvenici smatraju da se to može ostvariti jedino implantacijom embrija. Ipak, dobro je poznato da suživot embrija i njegove majke započinje znatno prije same implantacije.

Prigovori postojećeg statusa ljudskog embrija, dakle, nastaju kako bi se dokazalo da ljudski embrij nije stvarna već tek potencijalna osoba. Upravo vrijednosnim nijekanjem embrija, odnosno svođenjem istog na tek biološki materijal, mnogi znanstvenici pokušavaju širom rastvoriti vrata moralnog opravdanja i legalizacije pobačaja, kao i korištenja hitne kontracepcije koja djeluje upravo u „predembrijskom razdoblju".

No, koliko god pokušaji bili uporni, razvojna humana biologija otkriva i tumači ljudski biološki razvoj onakvim kakav on jest, a ne onakav kakvim bi ga neki željeli. Stoga, detaljno znanstveno proučavan i potvrđen proces oplodnje, stvaranje novog ljudskog organizma i njegov razvoj jasno ukazuju da za ovakvo poigravanje s naravi embrija kao osobe nema mjesta, barem ne u znanosti. Svi argumenti izvedeni iz prividne stvarnosti jednako su prividni kao i stvarnost na koju se oslanjanju (Matulić, 2006).

Ono što je, pak, dopustivo jest da se pojmovi i nazivi dodaju i oduzimaju, ali ne i mogućnost da se takvim promjenama imena i pojmova dodaje ili oduzima sama narav onog što oni označuju. Tako se, dakle, stadije razvoja ljudskog embrija može nazivati kako već priliči, no ni u jednom trenu, zbog izmjene imena on ne prestaje biti ljudski embrij, odnosno ljudsko biće, a tako ni uvođenjem pojma „predembrij" (Matulić, 1997).

Iz svega navedenog o pojmu predembrija i „ključnosti" pojave primitivne pruge, za definiranje ljudskog embrija kao ljudskog bića, kao zaključak se može reći da je 14. dan samo normalan i prirodan slijed embrionalnog razvoja čovjeka. Primitivna pruga koja se pojavljuje nakon oplodnje ne bi se dogodila da nije bilo oplodnje u kojoj je započeo novi ljudski život čiji razvojni slijed je doveo do pojave primitivne pruge. Upravo je to jedna od najznačajnijih činjenica u cjelokupnoj raspravi o početku individualnog ljudskog života. Prema tome, ne može se ne primjetiti da svaki pokušaj da se početak ljudskog života „pomakne" na 14. dan nakon oplodnje zapravo želi opravdati po život embrija opasna djelovanja i istraživanja (Matulić, 1997).

4.3.2.Totipotentnost

Totipotentnost se može definirati kao mogućnost somatske stanice da zadrži potencijal razvitka novog organizma.

Znanstvenik H. Driesch 1891. godine prvi je pokusom od razdvojennih blastomera dvostaničnog embrija morskog ježinca dobio dvije manje ličinke. Nakon toga uslijedila su mnoga istraživanja upravo te sposobnosti stanica. No, tek je nedavno J.Hall sa suradnicima u istraživanju isto svojstvo proučavao na ljudskim stanicama. Pojedinačne stanice blastomere, izolirane s 2-staničnih do 8-staničnih embrija, koji su smatrani neprikladnim za implantaciju, obavijene su umjetnom pelucidnom zonom i stavljenje u hranjivu tekućinu u kojoj su mogle dalje se dijeliti. Razvilo se 48 novih embrija. Pritom, stanice izolirane s 8-staničnih embrija razvile su se samo do 8-staničnog stadija, one s 4-staničnog embrija razvile su se do 16-staničnog stadija, dok su se one uzete s 2-staničnog embrija razvile do 32-staničnog embrija, te je za njih već bio moguć početak implantacije.

Kirurški zahvati na embriju kao što su: razdvajanje na pojedinačne stanice, izdavajanje pojedinih stanica, spajanje stanica s ciljem određivanja njihove razvojne sposobnosti ukazuju da postoji razdoblje na početku embrionalnog razvoja u kojem stanice embrija imaju veliku razvojnu sposobnost. Pojedine okolnosti mogu dovesti do razvitka čak potpuno nove jedinke.

Upravo je ta karakteristika rane faze embrionalnog razvoja neke dovela do sumnje pa i do nijekanja individualnosti embrija, te do promatranja zigote kao nedeterminirane stanice, a embrija kao nakupine tek potencijalnih stanica.

Već i prethodno poglavlje otkriva pogrešnost ovakvog promatranja, te se daljnja iznošenja mogu nadovezati na isto u utvrđivanju da nije nedetreminiranost zigote ono što proizlazi kao zaključak o totipotenciji, već je to upravo stvarna sposobnost plana razvoja. Promjena u razvoju može dovesti do tog da se pojedina stanica ili skupina stanica izolira te da iz nje, ukoliko su ispunjeni uvjeti, započne novi životni ciklus. Samo se tada ta skupina stanica može smatrati novom jedinkom, a ranije je ta skupina pripadala drugoj jedinki u određenom razvojnom stadiju. No, tu je vrlo važno naglasiti da dio stanica koje su se „odcijepile“ ne prekidaju kontinuitet onog od čega su se odcjepile, već prvobitni individuum nastavlja svoj rast, a drugi ga započinje.

Tako i kod monozigotnih blizanaca - ne postoji jedan individuum koji je istodobno dva različita inididuuma, već postoji jedan individuum koji daje početak drugom, pritom ne gubeći ništa od svoje individualnosti.

Dakle, kao zaključak može se reći da je totipotentnost posve u skladu sa stupnjevitošću razvoja jedinke, te se njome ne negira jedinstvenost , inddividualnost ili pak osobnost, već totipotentnost ide u prilog tim svojstvima, upravo kao karakteristika dinamičnosti razvoja embrija.

4.3.3. Razum kao temelj određivanja osobe

Još jedno stajalište razvijeno je pri nijekanju embrija kao osobe, a zagovara stav da se embrij može smatrati ljudskom jedinkom tek kada mu je razvijen središnji živčani sustav, odnosno od početka moždane funkcije. Ističući glavne karakteristike ljudske osobe kao što su svijest, samosvijest, pamćenje, osjećanje, moralna odgovornost, te uspoređujući iste s ranim embrijem koji ne posjeduje ni jednu od tih karakteristika, a niti ih je u stanju posjedovati, pojedini dolaze do zaključka kako se embrij ne može smatrati osobom. Zagovaratelji takvog stava smatraju da osoba postoji kao osoba na temelju njenog odnosa prema svijetu; svjesnim i slobodnim djelovanjem.

No, problem takva pristupa jest u tome što se status ljudske osobe poistovjećuje s njezinim glavnim funkcijama. Time se status ljudske osobe ne niječe samo embriju i fetusu, već i novorođenčetu, osobi koja je u stanju vegetacije, mentalno retardiranim osobama, itd. (Matulić, 2007).

Zar ima ljudi da nisu osobe? Osoba i ljudsko biće neodvojivo su povezani.

Dakako, osoba nam se predstavlja upravo i očitovanjem racionalnosti, no to ne znači da ona jedina određuje osobu. Individuum, dakle, nije osoba jer se očituje osobom, već se očituje jer jest osoba. Djelovanje proizlazi iz bivanja, a ne bivanje iz djelovanja. Upravo je, stoga, sama narav pripadnosti ljudskoj vrsti temeljni kriterij njegove osobe.

Upravo je biti osoba svojstvo ontološkog reda te, stoga, osoba ili jest ili nije, pritom nema stupnjevitosti, niti stjecanja niti gubljenja iste (Lucas, 2001).

Dakle, ontologija, pri određivanju osobe, ne prihvaća nikakva međustanja, međufaze ili međurazine između 'ne biti osoba' i 'biti osoba' ili između 'još-ne-osoba' i 'već-da-osoba'. Osoba ili jest ili nije. Treće ne postoji (Matulić, 2007).

Sve što se u razvoju čovjeka mijenja jesu strukture, ali ne i njegovo (ontološki određeno) biće. Prema tome, ono što se za embrij može izreći jest da je osoba u potenciji, što označava da jest osoba i da će tokom svoga razvoja sve više pokazivati značajke odrasle ljudske osobe, kao što su već ranije navedene - samosvijest, pamćenje, osjećanje, moralna odgovornost, itd. No, ne

može se reći da je ljudski embrij potencijalna osoba, jer bi to označavalo da će tek u budućnosti postati osobom (Matulić, 2007).

Možemo zaključiti, ljudski život započinje u trenutku začeća i to ne zato što je taj isti život sposoban očitovati se slobodno, voljno i razumski kao ljudsko biće, već iz razloga što ljudski život može biti samo iz početka, tj. začeća. Ako nije od početka, tj.od začeća, neće nikada ni biti.

Ljudski embrij, ma koliko sićušan, najranije je očitovanje jednog novog identita osobe, koji ne može drugačije ni postojati nego kao osoba, a kojemu samo treba vremena da se pokaže u svim svojim kvalitetatma i osobinama, i nijedna ljudska odluka ne može promijeniti tu činjenicu.

4.4. Bioetički pogled na hitnu kontracepciju

U času kada stupam među članove liječničke profesije, svečano obećajem da ću svoj život staviti u službu humanosti. Prema svojim učiteljima *sačuvat ću dužnu zahvalnost i poštovanje. Svoje ću zvanje obavljati savjesno i dostojanstveno. Najvažnija će mi briga biti zdravlje mojega pacijenta. Poštovat ću tajne onog tko mi se povjeri. Održavat ću svim svojim silama čast i plemenite tradicije liječničkog zvanja. Moje kolege bit će mi braća. U vršenju dužnosti prema bolesniku neće na mene utjecati nikakvi obziri vjere, nacionalnosti, rase, političke ili klasne pripadnosti. Apsolutno ću poštovati ljudski život od samog začetka. Niti pod prijetnjom neću dopustiti da se iskoriste moja medicinska znanja suprotno zakonima humanosti. Ovo obećajem svečano, slobodno, pozivajući se na svoju čast* (www.ark.mef.hr).

I danas se na promocijama kako diplomiranih liječnika, tako i diplomiranih ljekarnika može čuti ovo prisezanje tzv.Hipokratove zakletve, izvora svih liječničkih zakletvi i etičkih kodeksa. Nastala između 3. i 5. stoljeća pr. Kr. mijenjala se kroz stoljeća, a današnji oblik zadobila je 1948. godine u Ženevi na kongresu Međunarodnog saveza liječničkih društava.

Iako mnogi, izgovarajući je, vjerojatno ne razmišljaju o sadržaju i značenju iste za njihovu struku i daljnji rad, ona je i danas stavljena pred njih kao moralna vertikala pokušavajući spriječiti zgradu etičnosti liječničke i ljekarničke struke od urušavanja pred atentatima istinske kulture smrti koju podupiru snažne civilizacijske, ekonomske i političke struje, podsjećajući na temelje na kojima je izvorno nastala liječnička, odnosno ljekarnička struka. A to je – svoj život staviti u službu dobrobiti tuđeg života.

Dvadeseto stoljeće bit će smatrano jednom epohom masovnih napada na život, neprekidnom serijom ratova i trajnim masakrom nevinih ljudskih života (Ivan Pavao II., 1997). Rečenica koju je proročki zapisao papa Ivan Pavao II., u svojoj enciklici Evangelium vitae, posve se ostvarila. Možemo dodati, nažalost, i još gorim intenzitetom nastavila u 21.stoljeću.

Doista, prethodna poglavlja ovog rada donosila su vidljiva neprestana ratovanja s istinskom znanošću: poigravanje s odavno definiranim počecima ljudskog života, nijekanje embrija kao osobe, širenje dvosmislene terminologije predembrija, ili pak termina „prekid trudnoće“, prešućivanje ili nijekanje mogućeg abortivnog mehanizma djelovanja hitne kontracepcije.

Upravo uvođenjem pojma 'predembrij' i termina 'prekid trudnoće' pokušava se prikriti prava istina o abortusu, kako o onom izvođenim kirurškim zahvatom, tako i o onom hitnom kontracepcijom. Naime, kako podaci za hitnu kontracepciju pokazuju, postoji nemali postotak slučaja u kojima hitna kontracepcija djeluje abortivno, sprječavajući implantaciju embrija, ili pak njegov razvoj u bilo kojem smislu, kako su već pokazala prethodno navedena istraživanja. Gorljivi zagovornici njezine uporabe javnost obmanjuju pravdanjem tog smrtonosnog čina redefiniranjem pojma trudnoće, koje bi nastupilo 5-7 dana nakon oplodnje, implantacijom, ili pak nametanjem mišljenja kako embrij do 14. dana nakon oplodnje nije osoba, te se time može ukloniti, ukoliko je potrebno. Posljedično, dakle, proizvodi koji bi sprječavali razvoj embrija prije implantacije ili koji bi sprječavali njegovu implantaciju u maternicu ne bi prekidali trudnoću – jer ona ne bi, prema ovoj definiciji, još niti započela – pa stoga ne bi bili ni abortivni, nego kontraceptivni. Poigravanje terminima ima jedini smisao, čini se, u pokušaju skrivanja stvarnog učinka metoda hitne kontracepcije, a to je abortus. Tako, uništavanje “oplođenog jajašca”, “predembrija” ili kako se on već “znanstveno” definira, moralno gledajući, ne bi imao jednaku vrijednost kao uništenje već ugnježđenog embrija. Sukladno takvoj logici, začeće malo-pomalo gubi svoje tradicionalno značenje i sve se više izjednačava s implantacijom embrija u maternicu, što omogućuje da se abortus nazove jednostavno kontracepcijom. Tako hitan prekid trudnoće dobiva naziv hitna kontracepcija (Bilokapić, 2010).

Načelni stav bioetike, kada se govori o ljudskom životu, jest upravo da je pravo na život temeljno ljudsko pravo. Dakle, pravo na život po tome uživa status nepovredivosti. Međutim, u bioetičkim raspravama o pobačaju liberalna bioetika nije sklona priznati pravo na život ljudskom embriju, a da uopće nije riješila pitanje o ljudskom embriju kao osobi,tj. ontološkog statusa ljudskog embrija. I to pitanje nije riješeno upravo stoga što bit problema liberalne bioetike ne leže u tome je li ljudski embrij osoba ili nije, nego ima li žena pravo na pobačaj ili nema. Stavljajući temelj svoje 'teorije' na nužnosti autonomije svakoga čovjeka, dolaze do

zaključka da žena ima pravo na pobačaj jer je ona odrasla, slobodna i svjesna te kao takva ima pravo raspolagati svojim tijelom, za razliku od ljudskog embrija koji nije ni odraslo, ni slobodno, a ni savjesno biće. Ovdje je svakako potreban naglasak da nužnost autonomije čovjeka i zagovor iste nije nimalo problematičan ukoliko potvrđuje istinsko čovjekovo dostojanstvo i nepovredivost njegove savjesti. Pravo na autonomiju jednostavno je pravo na slobodu izbora kada god taj izbor ne zadire u područje slobode drugoga ili nije zakonski ograničen. Time dolazimo do problema kod liberalne bioetike - da bi se moralno opravdao slobodan izbor namjerna pobačaja, prethodno je potrebno zanijekati pravo fetusa na autonomiju. Fetus nema pravo na autonomiju ne zato što ga po prirodnom određenju ne bi imao, nego zato što mu se to pravo osporava. Zato što više prava ima 'jači' (Matulić, 2006)?

Mentalitet slobodnih i razvratnih seksualnih odnosa odavno je poharao svijet, te je sloboda seksualnosti izvan konvencionalnog i moralnog okvira prihvaćen kao uobičajen stil života. Pritom, ukoliko žena zatrudni u toj „slobodi“ odnosa, ona mora, smatraju, imati pravo na pobačaj, i njoj se mora priznati privatnost odluke te se stvar pobačaja smatra kao 'njezina' stvar. No, zakon prava izbora ne polazi zapravo od istinitog osnovnog prava žene na pobačaj, jer takvo pravo nema ni u čemu temelja, već od slobodnog proglašavanja zakona onih koji/koje smatraju da na to imaju pravo (Matulić, 2006).

Iz ovakvog poretka laži snažno odzvanja pitanje – može li nečija sloboda proizlaziti iz tuđe neslobode, odnosno, iz smrti?

Važno je istaknuti da ovo pitanje nema namjeru ni u kojem smislu ograničiti pravo žene, jer pravo na pobačaj kao takvo ne postoji, već želi ukazati na bitnu činjenicu – žena ima pravo sa svojim tijelom činiti što hoće, pa tako i stupati u nezaštićene spolne odnose, no nema pravo sa tuđim životom činiti što hoće. Njezino neodgovorno ponašanje ne može biti plaćeno cijenom nevinog ljudskog života. Upravo svijest na kojoj liberalna bioetika temelji slobodu izbora kao da je negdje u toj „slobodi“ odnosa izgubljena. Jer, svijest donosi istinu o mogućem začetku novog života spolnim odnosom, te se time traži odgovornost prihvaćanja istog, jer novo ljudsko biće ima nepovredivo pravo na život te je upravo tu granica slobode majke – u slobodni njenog djeteta.

Dakako, ne staje sve na njezinoj (ne)odgovornosti, jer pobačaj sama ne može učiniti, osim u potpuno destruktivnim uvjetima. Dakle, odgovornost veže liječnika i ljekarnika od kojih žena traži udjela u pobačaju.

Kako danas sve ide u prilog ovoj kulturi smrti, embrij se imenuje nakupinom stanica, skoro pa i fetalnom manom, koju onda liječnik valjda treba izliječiti?!

Pojam lijeka se prema značenju iz članka 3. točke 1. *Zakona o lijekovima*, ne može proširiti suprotno općeprihvaćenom značenju, u duboko humanoj svrsi liječenja u zvanju ljekarnika koje je u službi zdravlja i života, a ne uništavanja začetih ljudskih bića. Ni hrvatski ni europski zakonodavac nije ovlašten širiti pojam lijeka suprotno općem poimanju. Sukladno tome, neophodno je istaknuti - ni ulipristal acetat, ni levonorgestrel, ni mifepriston nemaju svojstvo liječenja kod trudnoće, neželjene trudnoće, nezaštićenog spolnog odnosa, zatajenja kontracepcijske metode, jer navedeno nisu bolesti koje treba liječiti i jednostavno ne postoje kao dijagnoze među 16.000 dijagnoza u *Međunarodnoj klasifikaciji bolesti* Svjetske zdravstvene organizacije. Sva tri imaju djelovanje odgađanja ovulacije, ukoliko ona još nije nastupila. Po tome su oni kontraceptivi. Ako je pak nastupila ovulacija, i došlo do začeća, djeluju onemogućavajući implantaciju zametka u maternicu. Po tome su abortivi. Stoga, ni u kojem trenu stručnjaci za medicinu, farmakologiju i farmakognoziju ne mogu tvrditi da je hitna kontracepcija lijek– to je kemijsko sredstvo, koje izaziva određene učinke; a djelujući na maternicnu sluznicu, sprječavajući da prihvati mladi zametak, inducira najraniji mogući pobačaj.

Konačno, uporaba riječi lijek za hitnu kontracepciju jest nepristojna, sablažnjiva, protivna pravnomu poretku, javnomu moralu i zdravlju te odredbi članka 69. stavka 3. Ustava: „Svatko je dužan, u sklopu svojih ovlasti i djelatnosti, osobitu skrb posvećivati zaštiti zdravlja ljudi.“ Iz svega se nameće zaključak da se hitna kontracepcija niti valjano niti pošteno ne može nazivati lijekom. Člankom 12. Kodeksa ljekarničke etike i deontologije (Farmaceutski glasnik, br. 4/96), koji je stupio na snagu 20. lipnja 1996., propisano je:

1. Magistar farmacije dužan je u granicama svoje stručne osposobljenosti i ljudskoga dostojanstva spriječiti nepravilno liječenje
2. Magistar farmacije u interesu zdravlja bolesnika dužan je odbiti izdavanje lijeka. Ako je takav lijek propisan na recept, mora obvezno tražiti mišljenje liječnika.
3. Magistar farmacije ima pravo priziva savjesti samo ako time ne dovodi u opasnost zdravlje i život bolesnika.
4.Magistar farmacije izdaje lijekove bez recepta na osobnu odgovornost.

Članak 17. istoga *Kodeksa* određuje: Magistar farmacije se u obavljanju svoje ljekarničke dužnosti obvezuje: – da će se prema svim bolesnicima, kojima je potrebna njegova pomoć, odnositi s istim osjećajem odgovornosti, da će preporučivati takve načine liječenja, lijekove i druge pripravke čiju uporabu etički i stručno zagovara, da će bolesnika koji se sam liječi savjetovati na najprikladniji način u okviru svojega znanja, a po potrebi pravodobno uputiti na

skrb liječniku, da će uskratiti izdavanje lijekova u slučaju opravdane sumnje da će osoba isti upotrijebiti na način koji će štetiti njezinom zdravlju ili kojim će ostvariti nezakonitu korist. Također, članak 31. propisuje: Magistar farmacije će u planiranju obitelji promicati u prvom redu odgojne i prirodne metode**.** Njegova je dužnost da metode, koje su u skladu s medicinskim spoznajama i moralnim vrjednotama, objasni te upozori na štetnosti pojedinih sredstava, odnosno postupaka.

Dakle, svaki ljekarnik koji stručno procijeni da bi izdavanje hitne kontracepcije moglo ugroziti korisnikovo zdravlja, dužan ga je uskratiti sukladno izričitoj odredbi članka 24. retka 1. Zakona o ljekarništvu, a ne uputiti pacijenticu na drugoga ljekarnika. Ako ga pak uskraćuje po savjesti, ne želeći izdati abortivno sredstvo, ne može i ne smije biti tjeran ni da ga izdaje ni da tražitelja upućuje na onoga koji bi mu isto omogućio, jer na taj način posredno i sam sudjeluje u abortivnom činu (www.vjeraidjela.com).

Navodi ovih članaka htjeli su ukazati na još jednu slobodu koju se sve više ugrožava naletima ranije spomenute kulture smrti, pod krinkom prava na izbor, odnosno prava na potpunu slobodu žene. Posve je apsurdno da se zbog neodgovornog (spolnog) ponašanja jedne žene, zbog njene tobožnje slobode, pokušava posve ograničiti slobodno i odgovorno ponašanje jedne liječnice ili ljekarnice koja staje u obranu života, što je i temelj njegog zvanja. Primjeri su ovo učinka ideologiziranog pogleda na ljudsku spolnost, sve više banaliziranu i dehumaniziranu koja vođena isključivo nagonima, vodi do potpune destrukcije. Važno je prodati proizvod, pritom ograničiti slobodu djelatnosti liječnika i ljekarnika koji ga mora prepisati, odnosno prodati da bi tržište raslo i bogatilo se, uvjeriti ženu da ne radi ništa pogrešno, jer „ono“ što ubija ni nije ljudsko biće. Ipak, koliko god glasan i silovit bio ovaj svjetonadzor „slobode izbora“, on u sebi nosi jednako tako silovit kukavičluk. Jer, upravo oni što ženi naizled prvi pružaju ruku „pomoći“, nemaju hrabrosti suočiti se s problemima koje velik broj trudnih žena, tako često samih i ostavljenih, koje posežu za tom rukom, zapravo nosi. Mnogo je lakše likvidiranjem začetog ljudskog bića, na prividno lak i jeftin način riješiti „problem“ dan poslije, no tko će djevojci, ženi pomoći s problemom njene savjesti mjesec, godinu dana poslije? Riješenje nije u piluli i čaši vode, već u otkrivanju dubokog smisla, snage i ljepote vlastite spolnosti te, povrh svega, dragocjenosti života.

5. ZAKLJUČAK

Kako je bilo i pretpostavljeno na samom početku rada, potpunu definiciju mehanizma djelovanja za levonorgestrel, ulipristal acetat i RU 486 još uvijek nije moguće donijeti. No, kako istraživanja pokazuju, ne može se inhibicija ovulacije isticati kao temeljni način djelovanja, jer mehanizam ovisi o vremenu primjene hitne kontracepcije nakon spolnog odnosa, o razdoblju menstrualnog ciklusa u kojem se žena nalazila prilikom spolnog odnosa i prilikom primjene hitne kontracepcije. Valja naglasiti da postoji mogućnost, primjenom hitne kontracepcije, posebice u luteinskoj fazi, djelovanja iste na endometrij maternice, bilo direktno, bilo preko čimbenika važnih za implantaciju, koje onemogućuje daljnji razvoj embrija. Unatoč brojnim pokušajima nijekanja da je embrij ljudska osoba u tom stadiju razvoja, biološka znanost potvrđuje da ljudski život započinje spajanjem muške i ženske spolne stanice. Stoga, svaki namjerni utjecaj na embrij, odnosno sprječavanje daljnjeg razvitka novonastalog života abortivni je čin, i kao takav nije u skladu s liječničkom i ljekarničkom profesijom, koja svoje temelje ima u zaštiti ljudskog života. Zaključak ovog rada izraz je nade da će se daljnjim istraživanjima doznati cjelovita istina o hitnoj kontracepciji te će, sukladno njoj, liječnička i ljekarnička profesija stati u obranu najslabijih, onih kojima se oduzima pravo glasa, a čiji je novonastali život najveća dragocjenost ovom svijetu, i izvor svakog blagoslova.

6. LITERATURA

1. Adam, Eva i Crkva nakon pilule, 2015., www.unicath.hr, pristupljeno 14.6.2015.
2. Aznar J. Ulipristal acetate. A new emergency contraceptive. Ethical aspects of its use. *Medicina e morale,* 2010, 1, 15-21
3. Aznar J, Tudela J. Ulipristal acetate. An emergency contraceptive?. *Medicina e morale,* 2011, 2, 1-12
4. Baldani DP, Vugrinec D. Farmakologija oralnih hormonskih kontraceptiva. U: *Dobrobiti i rizici oralne hormonske kontracepcije*. Šimunić V i sur., urednici, Zagreb, Fotosoft, 2008, str. 18-31.
5. Berg TV, Hilliard MT, Stegman MF. Emergency Contraception and Catholic Healthcare: A New Look at the Science and the Moral Question. *Westchester Institute White Paper*, 2011, 2, 1-10.
6. Bilokapić Š. „Hitna kontracepcija" i prevencija trudnoće nakon spolnog nasilja. *Crkva u svijetu*, 2010, 45, 169-192
7. Brache V, Cochon L, Jesam C, Maldonado R, Salvatierra AM, Levy DP, Gainer E, Croxatto HB. Immediate pre-ovulatory administration of 30 mg ulipristal acetate significantly delays follicular rupture. *Hum Reprod*, 2010, 25, 2256-2263.
8. Burnside A.S. Zamagljena istina o RU486. *Obnovljeni život,* 1999, 54, 223-237
9. Cameron ST, Critchley HOD, Buckley CH, Kelly RW, Baird DT. Effect of two antiprogestins (mifepristone and onapristone) on endometrial factors of potential importance for implantation. *Fertil Steril*, 1997, 67, 1046-1053.
10. CHMP ASSESSMENT REPORT FOR: Ellaone, 2009., www.ema.europa.eu, pristupljeno 7.6.2015.
11. Croxatto H, Brache V, Pavez M, Cochon L, Forcelledo ML, Alvarez F, Massai R, Faundes A, Salvatierra AM., Pituitary-ovarian Function Following the Standard Levonorgestrel Emergency Contraceptive Dose or a Single 0.75-mg Dose Given on the Days Preceding Ovulation, *Contraception*, 2004, 70, 442-450.
12. Di Pietro ML, Casini M. Il mifepristone, *Medicina e morale*, 2002, 6, 1047-1079.
13. Durand M, del Carmen Cravioto M, Raymond EG, Durán-Sánchez O, De la Luz Cruz-Hinojosa M, Castell-Rodríguez A, Schiavon R, Larrea F.On the Mechanisms of

action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception. *Contraception,* 2001, 64, 227-234.

14. Durand M, Seppala M, Cravioto MC, Koistinen H, Koistinen R. Late follicular phase administration of levonorgestrel as an emergency contraceptive changes the secretory pattern of glycodelin in serum and endometrium during the luteal phase of the menstrual cycle. *Contraception,* 2005, 71, 451-457.
15. Gemzell-Danielsson K, Berger C, Lalitkumar PGL. Emergency contraception-mechanisms of action. *Contraception,* 2013, 87, 300-308
16. Glasier AF, Cameron ST, Fine PM, Logan SJ, Casale W, Van Horn J, Sogor L, Blithe DL, Scherrer B, Mathe H, Jaspart A, Ulmann A, Gainer E. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis. *Lancet,* 2010, 375, 555-562.
17. Hapangama D, Glaiser AF, Baird DT. The Effects of Peri-Ovulatory peri-ovulatory administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception,* 2001, 63, 123-129
18. Ivan Pavao II. Evanđelje života., Zagreb, Kršćanska sadašnjost, 1997, str.16
19. Lucas R. Antropološki status ljudskog embrija s filozofskog stanovišta. U: Status ljudskog embrija. Volarić-Mršić A, urednica, Zagreb, Filozofsko-teološki institut Družbe Isusove, Centar za bioetiku, 2001, str.84-86
20. Marions L, Hultenby K, Lindell I, Sun X, Ståbi B, Gemzell Danielsson K. Emergency contraception with mifepristone and levonorgestrel: mechanism of action. *Obstet Gynecol*, 2002, 100, 65-71.
21. Marions L, Gemzell-Danielsson K. Mechanisms of action of mifepristone and levonorgestrel when used for emergency contraception. *Hum Reprod Update,* 2004, 10, 341-348.
22. Massai MR i sur. Does meloxicam increase the incidence of anovulatiom induced by single administration of levonorgestrel in emergency contraception?. *Hum Reprod*, 2007, 22, 434-439.
23. Matulić T. Pobačaj: drama savjesti. Zagreb, Filozofsko-teološki institut Družbe Isusove, Centar za bioetiku, 1997, str 65-167
24. Matulić T. Vodič kroz bioetiku 2: Život u ljudskim rukama: nova biologija i biotehničko revolucioniranje života. Zagreb, Glas koncila, 2006, str 195-215

25. Matulić T. Vodič kroz bioetiku 3: Medicinsko prevrednovanje etičkih granica: svetost života prikliještena između autonomije i tehnicizma. Zagreb, Glas koncila, 2006, str 45-50
26. Medication guide: Mifeprex (mifepristone), 2004., www.accessdata.fda.gov, pristupljeno 8.6.2015.
27. Meng CX, Marions L, Byström B, Gemzell-Danielsson K. Effects of oral and vaginal administration of levonorgestrel emergency contraception on markers of endometrial receptivity. *Hum Reprod*, 2010, 25, 874-873.
28. Menstrualni ciklus, 2013., http://www.plivazdravlje.hr, pristupljeno 10.6.2015.
29. Miech RP. Immunopharmacology of ulipristal as an emergency contraceptive. *International Journal Of Women's Health*, 2011, 3, 391-397.
30. Mikolajczyk RT, Stanford JB. Levonorgestrel Emergency Contraception: A Joint Analysis of Effectiveness and Mechanism of Action. *Fertil Steril*, 2007, 88, 565-571.
31. Mozzanega B, Gizzo S, Di Gangi S, Cosmi E, Nardelli GB. Ulipristal acetate: critical review about endometrial and ovulatory effects in emergency contraception. *Reprod Sci*, 2014, 21, 678-685.
32. Okewole IA, Arowojolu AO, Odusoga OL, Oloyede OA, Adeleye OA, Salu J, Dada OA. Effect of single administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception*, 2007, 75, 372-377.
33. Otvoreni pristup u biomedicini – Open Access Based On Medicine, 2014., www.ark.mef.hr, pristupljeno 14.6.2015
34. Papa Pavao IV. Humanitae vitae., Zagreb, Kršćanska sadašnjost, 1997, str 2-5
35. Passaro MD, Piquion J, Mullen N, Sutherland D, Zhai S, Figg WD, Blye R, Nieman LK. Luteal phase dose-response relationships of the antiprogestin CDB-2914 in normally cycling women. *Hum Reprod*, 2003, 18, 1820-1827.
36. Pilula za dan poslije – drugi pogled, 2013., www.bitno.net, pristupljeno 12.6.2015.
37. Plan B (0.75mg levonorgestrel) and Plan B One-Step (1.5 mg levonorgestrel) Tablets Information, 2013., www.fda.gov, pristupljeno 13.5.2015.
38. Puccetti R, Carbone G, Baldini V. Pillole che uccidono. Bologna, Edizioni Studio Domenicano, 2012
39. Raviele KM. Levonorgestrel in cases of rape: How does it work?. *Linacre Q*, 2014, 81, 117-129

40. Sadler TW, Langmanova Medicinska embriologija. Bradamante Ž i Grbeša Đ, urednici, Zagreb, Školska knjiga, 2008
41. Serra A, Colombo R. Biološka osnova identiteta. U: Status ljudskog embrija. Volarić-Mršić A, urednica, Zagreb, Filozofsko-teološki institut Družbe Isusove, Centar za bioetiku, 2001, str.40
42. Stavreus-Evers A, Nikas G, Sahlin L, Eriksson H, Landgren BM. Formation of pinopodes in human endometrium is associated with the concentrations of progesterone and progesterone receptors. *Fertil Steril*, 2001, 76, 782-791.
43. Stratton P, Hartog B, Hajizadeh N, Piquion J, Sutherland D, Merino M, Lee YJ, Nieman LK. A single mid-follicular dose of CDB-2914, a new antiprogestin, inhibits folliculogenesis and endometrial differentiation in normally cycling women. *Hum Reprod*, 2000, 15, 1092-1099.
44. Stratton P, Levens ED, Hartog B, Piquion J, Wei Q, Merino M, Nieman LK. Endometrial effects of a single early luteal dose of the selective progesterone receptor modulator CDB-2914. *Fertil Steril*, 2010, 93, 2035-2041.
45. Suaudeau J. Između kontracepcije i abortusa: granica je tanja nego što misliš., Karlovac, Nonnatus, 2012, str 37-41
46. Tirelli A i sur., Levonorgestrel administration in emergency contraception: bleeding pattern and pituitary-ovarian function. *Contraception*, 2008, 55, 328-332
47. U ljekarnu po abortiv?, 2015., www.vjeraidjela.com, pristupljeno 12.6.2015
48. Ugocsai G, Ròzsa M, Ugocsai P. Scanning Electron Microscopic (SEM) Changes of the endometrium in women taking high doses of levonorgestrel as emergency postcoital contraception. *Contraception*, 2002, 66, 433-437.
49. UlipristalAcetate (ellaOne®),2009.,www.fsrh.org, pristupljeno 7.6.2015.
50. Ulmann A, Teutsch G, Philibert D. RU 486, *Sci Am*, 1990, 262, 42-48.

7. SAŽETAK

Pregledom povijesnog razdoblja vidljivo je kako razvoj hitne kontracepcije eksponencijalno napreduje. Jednako tako, razvojem iste, raste i njena dostupnost do mjere da se pojedini oblici oralne hitne kontracepcije, u nekim zemljama, stavljaju na listu bezreceptnih lijekova. No, nužno je primijetiti da, s dostupnošću, ne raste i upućenost javnosti u sve mehanizme djelovanja ovih pilula. Iako nedostaje istraživanja koja bi potvrdila točne način djelovanja, svoditi mehanizme tri najznačanija oblika oralne hitne kontracepcije – levonorgestrel, ulirpistil acetat i RU 486 na samo inhibiciju ovulacije, zavaravanje je javnosti i protivno je struci, kako liječnika, tako i ljekarnika, jer je izraz nestručnosti i neznanstvenosti. U ovom radu obrađena su dostupna istraživanja koja ukazuju na jednu važnu činjenicu - način djelovanja sve tri pilule, prije svega, ovisi o o vremenu primjene hitne kontracepcije nakon spolnog odnosa, o razdoblju menstrualnog ciklusa u kojem se žena nalazila prilikom spolnog odnosa i prilikom primjene hitne kontracepcije. Tako, postoji mogućnost, primjenom hitne kontracepcije, posebice u luteinskoj fazi, djelovanja iste na endometrij maternice, bilo direktno, bilo preko čimbenika važnih za implantaciju, koje onemogućuje daljnji razvoj embrija.

Svjesni mogućih pogubnih posljedica ovakvog načina djelovanja na začeti život, pojedini su pokušali opravdati korištenje oralne hitne kontracepcije redefinirajući pojam trudnoće (ona bi, po njima, započela tek implantacijom embrija), negirajući da je embrij osoba, uvodeći pojam predembrija kao neljudskog bića ili pak ističući da se s njime može činiti što hoće, kako koristiti u istraživačke svrhe, tako i ubijati, upravo zbog odsutnosti svijesti, kao temelja određivanja osobe.

No, unatoč mnogobrojnim manipulacijama, ljudski život i danas, i uvijek će započinjati spajanjem muške i ženske spolne stanice. Stoga, svako onemogućavanje razvoja već začetog ljudskog života, pa i oralnom hitnom kontracepcijom, a najčešće se to događa inhibicijom implantacije, smatra se abortivnim činom. Nažalost, pritom i prepisivanje i prodaja jednog takvog moguće abortivnog sredstva označava sudjelovanje u istom. Ipak, svaki ljekarnik koji stručno procijeni da bi izdavanje hitne kontracepcije moglo ugroziti korisnikovo zdravlje, dužan ga je uskratiti sukladno izričitoj odredbi članka 24. retka 1. Zakona o ljekarništvu, a ne uputiti pacijenticu na drugoga ljekarnika. Ako ga pak uskraćuje po savjesti, ne želeći izdati

abortivno sredstvo, ne može i ne smije biti tjeran ni da ga izdaje ni da tražitelja upućuje na onoga koji bi mu isto omogućio, jer na taj način posredno i sam sudjeluje u abortivnom činu. Stoga, neka umjesto zaključka stoji izraz nade za cjelovitom istinom o hitnoj kontracepciji i prihvaćanjem iste, sukladno poštivanju ljudskog života, te izričaj vapaja zajedno sa sv.Ivanom Pavlom II.: Izražavam ovaj najhitniji apel da zajedno ponudimo ovom svijetu novi znak nade, radeći tako da u njemu sve više rađaju pravednost i milosrđe kao temelj kulturi života, gradeći civilizaciju istine i ljubavi (Ivan Pavao II., 1997).

7. SUMMARY

A historical rewiew of development of emergency contraception shows that it is progressing exponentially. Likewise, as development increases, availability is increasing too, to the extent that certain forms of oral emergency contraception, in some countries, are listed as OTC medicines. However, it is necessary to note that, although availability is increasing, public awarness of all the mechanisms of action of these pills is not. Even though there is a lack of researches which would prove the correct course of action, bringing down the mechanism of three most significant oral emergency contracetives - levonorgestrel, ulirpistil acetate and RU 486, only on the inhibition of ovulation is pretensing the patients, contrary to the medical and pharmaceutical profession, because it is incompetent and unscientific. This scientific work processed available studies that point an important fact - mechanism of action of all three pills primarily depends on time of application after intercourse, the period of the menstrual cycle in which the woman was located during intercourse and when applying emergency contraception. Thus, there is the possibility, using emergency contraception, particularly in the luteal phase, of their effect on the endometrium of the uterus, either directly or via factors important for an implant, which prevents further development of the embryo.

Aware of the potential lethal consequences of this kind of action to conceived life, some have tried to justify the use of oral emergency contraception by redefining the term of pregnancy (it would, according to them, start only when the embryo is implanted), negating the personality of the embryo by introducing the term of an pre-embryo as not human being, or pointing out that they can do what they want with it, like use for research purposes, and to kill, because the absence of consciousness, as the basis for determining person. But, despite the many manipulations, human life, today and always starts with uniting an egg cell and a sperm cell. Therefore, any prevention of development of already conceived human life, including oral emergency contraception, which most often happens by inhibiting implantation, is considered

abortive act. Unfortunately, thereby prescribing and selling of such, a possible abortion formulation, means the participation in the same act. However, every pharmacist who expertly evaluets that administration of emergency contraception could endanger the user's health, is required to withhold it, according to the explicit provision of Article 24, line 1 of the Statue of Pharmacy, and not direct the patient to another pharmacist. However, if pharmacist withholds it by conscience, not wanting to administrate abortive formulation, can not and must not be forced either to administrate it, either to refer them to the one that would administrate it, for thus indirectly participates in abortion act. Therefore, instead of a conclusion let it be an expression of hope for the whole truth about emergency contraception and acceptance of that truth, according to the respect of human life, and an expression of longing with St. John Paul II.: I make this most urgent appeal, that together we may offer this world of ours new

signs of hope, and work to ensure that justice and solidarity will increase

and that a new culture of human life will be affirmed, for the building of an

authentic civilization of truth and love (John Paul II., 1997).

8. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/ BASIC DOCUMENTATION CARD

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Samostalni kolegij Bioetika
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

BIOETIČKI POGLED NA ORALNU HITNU KONTRACEPCIJU

Eva Šintić

SAŽETAK

Pregledom povijesnog razdoblja vidljivo je kako razvoj hitne kontracepcije eksponencijalno napreduje. Jednako tako, razvojem iste, raste i njena dostupnost do mjere da se pojedini oblici oralne hitne kontracepcije, u nekim zemljama, stavljaju na listu bezreceptnih lijekova. No, nužno je primijetiti da, s dostupnošću, ne raste i upućenost javnosti u sve mehanizme djelovanja ovih pilula. Iako nedostaje istraživanja koja bi potvrdila točne način djelovanja, svoditi mehanizme tri najznačanija oblika oralne hitne kontracepcije – levonorgestrel, ulirpistil acetat i RU 486 na samo inhibiciju ovulacije, zavaravanje je javnosti i protivno je struci, kako liječnika, tako i ljekarnika, jer je izraz nestručnosti i neznanstvenosti. U ovom radu obrađena su dostupna istraživanja koja ukazuju na jednu važnu činjenicu - način djelovanja sve tri pilule, prije svega, ovisi o o vremenu primjene hitne kontracepcije nakon spolnog odnosa, o razdoblju menstrualnog ciklusa u kojem se žena nalazila prilikom spolnog odnosa i prilikom primjene hitne kontracepcije. Tako, postoji mogućnost, primjenom hitne kontracepcije, posebice u luteinskoj fazi, djelovanja iste na endometrij maternice, bilo direktno, bilo preko čimbenika važnih za implantaciju, koje onemogućuje daljnji razvoj embrija.

Svjesni mogućih pogubnih posljedica ovakvog načina djelovanja na začeti život, pojedini su pokušali opravdati korištenje oralne hitne kontracepcije redefinirajući pojam trudnoće (ona bi, po njima, započela tek implantacijom embrija), negirajući da je embrij osoba, uvodeći pojam predembrija kao neljudskog bića ili pak ističući da se s njime može činiti što hoće, kako koristiti u istraživačke svrhe, tako i ubijati, upravo zbog odsutnosti svijesti, kao temelja određivanja osobe.

No, unatoč mnogobrojnim manipulacijama, ljudski život i danas, i uvijek će započinjati spajanjem muške i ženske spolne stanice. Stoga, svako onemogućavanje razvoja već začetog ljudskog života, pa i oralnom hitnom kontracepcijom, a najčešće se to događa inhibicijom implantacije, smatra se abortivnim činom. Nažalost, pritom i prepisivanje i prodaja jednog takvog moguće abortivnog sredstva označava sudjelovanje u istom. Ipak, svaki ljekarnik koji stručno procijeni da bi izdavanje hitne kontracepcije moglo ugroziti korisnikovo zdravlje, dužan ga je uskratiti sukladno izričitoj odredbi članka 24. retka 1. Zakona o ljekarništvu, a ne uputiti pacijenticu na drugoga ljekarnika. Ako ga pak uskraćuje po savjesti, ne želeći izdati abortivno sredstvo, ne može i ne smije biti tjeran ni da ga izdaje ni da tražitelja upućuje na onoga koji bi mu isto omogućio, jer na taj način posredno i sam sudjeluje u abortivnom činu.

Stoga, neka umjesto zaključka stoji izraz nade za cjelovitom istinom o hitnoj kontracepciji i prihvaćanjem iste, sukladno poštivanju ljudskog života, te izričaj vapaja zajedno sa sv.Ivanom Pavlom II.: Izražavam ovaj najhitniji apel da zajedno ponudimo ovom svijetu novi znak nade, radeći tako da u njemu sve više rađaju pravednost i milosrđe kao temelj kulturi života, gradeći civilizaciju istine i ljubavi (Ivan Pavao II., 1997).

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 61 stranica, 3 grafička prikaza i 50 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: oralna hitna kontracepcija, implantacija embrija, abortus, kultura života

Mentor: **Dr. sc. Tonči Matulić**, *redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Katoličko-bogoslovnog fakulteta*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Tonči Matulić**, *redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Katoličko-bogoslovnog fakulteta*

Dr. sc. Karmela Barišić, *redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Dr. sc. Lidija Bach Rojecky, *izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: kolovoz 2015.

Basic documentation card

University of Zagrebu
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Independent course Bioethics
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

BIOETHICAL ASPECTS OF EMERGENCY ORAL CONTRACEPTION

Eva Šintić

SUMMARY

A A historical rewiew of development of emergency contraception shows that it is progressing exponentially. Likewise, as development increases, availability is increasing too, to the extent that certain forms of oral emergency contraception, in some countries, are listed as OTC medicines. However, it is necessary to note that, although availability is increasing, public awarness of all the mechanisms of action of these pills is not. Even though there is a lack of researches which would prove the correct course of action, bringing down the mechanism of three most significant oral emergency contracetives - levonorgestrel, ulirpistil acetate and RU 486, only on the inhibition of ovulation is pretensing the patients, contrary to the medical and pharmaceutical profession, because it is incompetent and unscientific. This scientific work processed available studies that point an important fact - mechanism of action of all three pills primarily depends on time of application after intercourse, the period of the menstrual cycle in which the woman was located during intercourse and when applying emergency contraception. Thus, there is the possibility, using emergency contraception, particularly in the luteal phase, of their effect on the endometrium of the uterus, either directly or via factors important for an implant, which prevents further development of the embryo.
Aware of the potential lethal consequences of this kind of action to conceived life, some have tried to justify the use of oral emergency contraception by redefining the term of pregnancy (it would, according to them, start only when the embryo is implanted), negating the personality of the embryo by introducing the term of an pre-embryo as not human being, or pointing out that they can do what they want with it, like use for research purposes, and to kill, because the absence of consciousness, as the basis for determining person. But, despite the many manipulations, human life, today and always starts with uniting an egg cell and a sperm cell. Therefore, any prevention of development of already conceived human life, including oral emergency contraception, which most often happens by inhibiting implantation, is considered abortive act. Unfortunately, thereby prescribing and selling of such, a possible abortion formulation, means the participation in the same act. However, every pharmacist who expertly evaluets that administration of emergency contraception could endanger the user's health, is required to withhold it, according to the explicit provision of Article 24, line 1 of the Statue of Pharmacy, and not direct the patient to another pharmacist. However, if pharmacist withholds it by conscience, not wanting to administrate abortive formulation, can not and must not be forced either to administrate it, either to refer them to the one that would administrate it, for thus indirectly participates in abortion act. Therefore, instead of a conclusion let it be an expression of hope for the whole truth about emergency contraception and acceptance of that truth, according to the respect of human life, and an expression of longing with St. John Paul II.: I make this most urgent appeal, that together we may offer this world of ours new signs of hope, and work to ensure that justice and solidarity will increase and that a new culture of human life will be affirmed, for the building of an
authentic civilization of truth and love (John Paul II., 1997).

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 61 pages, 3 figures, and 50 references. Original is in Croatian language.

Keywords: oral emergancy contraception, implantation of the embryo, abortion, culture of life

Mentor: **Tonči Matulić**, **Ph.D.** *Full Professor,* University of Zagreb Catholic Faculty of Theology

Reviewers: **Tonči Matulić**, **Ph.D.** *Full Professor,* University of Zagreb Catholic Faculty of Theology

Karmela Barišić, **Ph.D.** *Full Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Lidija Bach Rojecky, **Ph.D.** *Associate Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
The thesis was accepted: August 2015