

Uspješnost izvantjelesne oplodnje u žena s endometriozom

Petričušić, Iva

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:068034>

Rights / Prava: [In copyright](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2021-09-21**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Iva Petričušić

**Uspješnost izvantjelesne oplodnje u žena s
endometriozom**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za humanu reprodukciju Klinike za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Hrvoja Vrčića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

POPIS KRATICA

AFC – eng. antral follicle count (hrv. broj antralnih folikula)

AFS – eng. American Fertility Society (hrv. Američko udruženje za plodnost)

AMH – anti – Müllerov hormon

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

COX – 2 – ciklooksigenaza 2

E₂ – estradiol

EFI – eng. endometriosis fertility index (hrv. indeks plodnosti u endometrioziji)

FSH – folikulostimulirajući hormon

GIFT – eng. gamete intrafallopian transfer (hrv. prijenos gameta u jajovod)

GnRH – eng. gonadotropin – releasing hormone (hrv. hormon koji otpušta gonadotropine)

HDAC3 – histonska deacetilaza 3

ICSI – intracitoplazmatska injekcija spermija

IVF – in vitro fertilizacija

KBC – Klinički bolnički centar

LH – luteinizirajući hormon

NSAID – eng. nonsteroidal anti-inflammatory drug (hrv. nesteroidni protuupalni lijek)

TET – eng. tubal embryo transfer (hrv. prijenos embrija u jajovod)

UZV – ultrazvuk

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

ZIFT – eng. zygote intrafallopian transfer (hrv. prijenos zigote u jajovod)

β – HCG – beta – humani korionski gonadotropin

SADRŽAJ

Popis kratica.....	
1. Sažetak.....	
2. Summary.....	
3. Uvod.....	1
4. Endometrioza.....	2
4.1. Epidemiologija, etiologija i patogeneza endometrioze.....	2
4.2. Simptomatologija.....	3
4.3. Dijagnostički postupak.....	3
4.4. Liječenje.....	3
4.4.1. Liječenje neplodnosti povezanom s endometriozom.....	4
5. Neplodnost.....	5
5.1. Definicija, epidemiologija i etiologija neplodnosti.....	5
5.2. Liječenje neplodnosti.....	5
5.2.1. Metode pomognute oplodnje i izvantjelesna oplodnja.....	6
6. Ciljevi rada.....	8
7. Ispitanici i metode.....	9
8. Rezultati.....	10
8.1. Analiza dodatnih podataka u skupini žena s endometriozom.....	16
9. Rasprava.....	17
10. Zaključak.....	21
11. Zahvale.....	20
12. Literatura.....	22
13. Životopis.....	23

1. SAŽETAK

Uspješnost izvantjelesne oplodnje u žena s endometriozom, Iva Petričušić

UVOD: Neplodnost se definira kao bolest reproduktivnog sustava čije je glavno obilježje nemogućnost ostvarivanja kliničke trudnoće uz redovne, nezaštićene spolne odnose tijekom najmanje 12 mjeseci. Endometriozom je bolest u kojoj je jedan od vodećih simptoma neplodnost oboljele žene. Procjenjuje se kako od endometriozom boluje 10 – 15 % žena reproduktivne dobi. Postavljanje dijagnoze endometriozom i liječenje iste su zahtjevni, a posebno mjesto zauzima liječenje neplodnosti metodama medicinski pomognute oplodnje.

CILJEVI RADA: Dokazati da endometriozom ima štetan utjecaj na plodnost i štetan učinak na ishod *in vitro* fertilizacije.

ISPITANICI I METODE: Provedeno je slučaj – kontrola istraživanje na 34 neplodna para koji su pristupili postupku *in vitro* fertilizacije na Klinici za ženske bolesti i porode KBC Zagreb u razdoblju od 2015. – 2018. godine. Podaci su prikupljeni iz arhive Zavoda te iz dostupne medicinske dokumentacije. Od 34 neplodne žene, njih 17 je imalo patohistološki potvrđenu dijagnozu endometriozom, a 17 žena u kontrolnoj skupini imalo je u podlozi neplodnost drugog uzroka. Uparivanje žena izvršeno je na temelju podudarnosti u dobi pri postupku, BMI-u i koncentraciji FSH mjereno drugi dan menstruacijskog ciklusa.

REZULTATI: U ispitanica s endometriozom prosječna vrijednost koncentracije AMH iznosila je 12 pmol/L što se može tumačiti kao dokaz smanjene plodnosti u žena oboljelih od endometriozom, a na temelju provedenih hi – kvadrat testova zaključuje se kako ne postoji statistički značajna razlika u postizanju trudnoće uz *in vitro* fertilizaciju između žena s endometriozom i kontrolne skupine ($X^2=0,524$, $df=2$, $p=0,724$), kao niti u rađanju živorođene terminske djece ($X^2=0,067$, $df=2$, $p=0,714$).

ZAKLJUČAK: Endometriozom ima štetan učinak na plodnost žene, ali endometriozom kao bolest nema štetan učinak na ishod izvantjelesne oplodnje.

KLJUČNE RIJEČI: neplodnost, endometriozom, izvantjelesna oplodnja, ishod

2. SUMMARY

In vitro fertilization outcome in patients with endometriosis, Iva Petričušić

BACKGROUND: Infertility is defined as a disease of the reproductive system defined by the failure to achieve a clinical pregnancy after 12 months or more of regular unprotected sexual intercourse. Endometriosis is a disease with infertility as one of the leading symptoms. It is estimated that 10 – 15 % of women of reproductive age suffer from it. Diagnosing and treatment of endometriosis are challenging, but the special emphasis is placed on the treatment of endometriosis related infertility using assisted reproductive technology (ART).

AIM: To determine whether endometriosis is related to lower fertility rates and lower outcomes of IVF procedures.

SUBJECTS AND METHODS: Case – control study was conducted on 34 infertile couples that underwent IVF procedures at The Division of Human Reproduction at the Department of Gynaecology and Obstetrics at University Hospital Centre Zagreb. Data was collected from the hospital archive. Out of 34 infertile women, 17 have been diagnosed with endometriosis based on pathohistological findings, and 17 of them had another underlying causes of infertility. Patients were matched into pairs taking into account their age, BMI and FSH concentration measured on the second day of the menstrual cycle.

RESULTS: Average AMH concentration in patients with endometriosis was 12 pmol/L and this result can be interpreted as an evidence of lower fertility rates among this group of women. Chi – quadrate tests that were carried out showed no statistically significant difference in achieving pregnancy in both groups ($X^2=0,524$, $df=2$, $p=0,724$), as well as in giving birth to a live term – born children ($X^2=0,067$, $df=2$, $p=0,714$).

CONCLUSION: Endometriosis has a negative outcome on fertility rates, but does not affect the outcomes of IVF procedures.

KEY WORDS: infertility, endometriosis, *in vitro* fertilization, outcome

3. UVOD

Reproduktivno zdravlje i očuvanje plodnosti teme su od posebnog značenja kako u medicini, tako i u drugim strukama koje ne moraju biti nužno povezane s medicinom. Svjedoci smo trenda porasta dobi žena pri rađanju prvog djeteta, kao i činjenice da opada stopa nataliteta u razvijenim i nerazvijenim zemljama. Stoga je bitno proučiti dodatne čimbenike koji utječu na to stanje. Jedan od njih zasigurno je endometrioza čija je prevalencija u žena reproduktivne dobi 10 – 15 %. (1) Endometrioza je bolest specifične simptomatologije, a poznato je da utječe na reproduktivne sposobnosti žene. Kompleksnost u postavljanju dijagnoze endometrioze s jedne strane i liječenje neplodnosti povezane s endometriozom s druge, predstavljaju samo neke od izazova moderne ginekologije. Dakle, endometrioza je sama po sebi stanje koje zahtijeva kliničku obradu i liječenje oboljele žene. Ako je naglasak stavljen na neplodnost u sklopu endometrioze, tada klinička obrada uključuje i njezinog partnera, a u većini slučajeva kao način liječenja neplodnosti koristi se neka od metoda medicinski pomognute oplodnje.

4. ENDOMETRIOZA

4.1. Epidemiologija, etiologija i patogeneza endometrioze

Endometrioza je kronična upalna bolest ovisna o estrogenu i karakterizirana prisutnošću endometrijskih žlijezda i strome izvan očekivane lokacije. (2) Ektopični endometrij ima histološke značajke normalnog endometrija (žlijezde, stroma, hemosiderinom ispunjeni makrofagi) uz dokaz stanične aktivnosti i razvoja lezija što se iskazuje stvaranjem priraslica i ometanjem normalnih fizioloških procesa. (3) Prevalencija endometrioze u žena reproduktivne dobi iznosi 10 – 15 % (1), dok je u žena s kroničnom zdjeličnom boli prisutna u 70 % slučajeva. (4) Točan uzrok nastanka endometrioze nije poznat, ali postoji nekoliko teorija od kojih su najpoznatije Mayerova teorija metaplazije celomnog epitela zdjeličnog peritoneuma i Sampsonova implantacijska teorija uslijed retrogradnog refleksa menstrualne krvi. Stanice endometrija koje refluksum menstruacijske krvi završe na zdjeličnom peritoneumu tvore primarni endometrijski implant – hormonski osjetljivo tkivo otpornije na apoptozu od stanica iz kojih je nastalo. Implantacija započinje postupkom adherencije uz adhezivne molekule i oštećenja peritoneuma, na što se nastavlja proces proteolize izvanstaničnog matriksa. Nakon toga lezija raste, širi se i migrira. Endometrijski implant izrazito je osjetljiv na estrogen koji se primarno stvara u jajnicima, a u manjim količinama u perifernim tkivima uz enzim aromatazu. (2) Zbog neposjedovanja 17β – hidrosisteroid dehidrogenaze tip 2, enzima koji inaktivira estrogen, implant stvara okruženje bogato estrogenom, za razliku od normalnog tkiva endometrija. Nadalje, u ektopičnom endometriotičnom tkivu postoji manjak progesteronskih receptora što dodatno pojačava učinak estrogena s obzirom na to da progesteron djeluje antagonistički prema estrogenu. Najjači aktivator aromataze u ektopičnom endometriju je prostaglandin E_2 koji potiče lokalno stvaranje estradiola, hormona koji stimulira ciklooksigenazu tip 2 (COX – 2) u endometriju maternice. (2) Novija istraživanja pokazala su kako u endometriotičnom tkivu postoji

smanjena ekspresija histonske deacetilaze 3 (HDAC3), a što uzrokuje izrazitu fibrozaciju tkiva. (5)

4.2. Simptomatologija

U skladu s navedenim, simptomi koji se javljaju u oboljelih žena jesu bol i neplodnost. Bol je vodeći simptom, a najčešće se radi o zdjeličnoj boli koja može biti povezana sa sekundarnom dismenorejom ili dispareunijom. Neplodnost u sklopu endometrioze povezuje se s adhezijama koje onemogućuju normalan prijenos oocite kroz jajovode, ali i sa suptilnim poremećajima u razvoju folikula, ovulaciji, kvaliteti i razvoju embrija te implantaciji. (2)

4.3. Dijagnostički postupak

Bimanulanim pregledom mogu se ustanoviti nodularnost i osjetljivost uterosakralnih ligamenata i rektovaginalnog septuma, bolnost maternice pri pomicanju te postojanje i fiksiranost adneksa. Ultrazvučni pregled često se koristi za dijagnosticiranje te praćenje endometrioma i rektovaginalne endometrioze. Laboratorijski nalazi su nespecifični, a određivanje razine tumorskog biljega CA – 125 može poslužiti kao dijagnostički test za III. i IV. stupanj endometrioze. Konačno postavljanje dijagnoze je vezano uz nalaz bijelih, crvenih ili smeđih lezija dijagnostičkom laparoskopijom / laparotomijom te patohistološki nalaz prikupljenih bioptata. Na temelju morfoloških karakteristika Američko udruženje za plodnost (AFS) endometriozu klasificira u 4 stupnja – minimalna (I), blaga (II), umjerena (III) i jaka (IV). Razvijeni su dodatni alati koji pomažu pri klasifikaciji, npr. ENZIAN za duboku infiltrativnu endometriozu ili EFI (*Endometrial Fertility Index*). Važno je istaknuti kako intenzitet simptoma ne mora odgovarati stupnju endometrioze.

4.4. Liječenje

Liječenje endometrioze je kompleksno i individualno te ovisi o tegobama, lokaciji endometriotičnih lezija i težini simptoma. Moguća su dva pristupa liječenju od čega je jedan

prvenstveno usmjeren na liječenje boli, a drugi na liječenje neplodnosti. Pri tome se može djelovati na upalne procese koji se zbivaju u endometriotičnom tkivu ili se djeluje na smanjenje lezija. (2) Terapijske mogućnosti mogu biti medikamentozne, kirurške ili kombinirane. Najčešće korišteni lijekovi za kontrolu boli i upale u endometriozu su NSAID, osobito neselektivni COX – 2 inhibitori jer produljena upotreba selektivnih COX – 2 inhibitora povisuje kardiovaskularni rizik pa je njihovo korištenje ograničeno na najmanju moguću dozu i na najkraći mogući period. (2) Medikamentozni pristupi liječenju mogu obuhvaćati primjenu peroralnih kontraceptiva, gestagena, analoga GnRH, inhibitora aromataze te androgena danazola. (3) Kirurški oblici liječenja u većini slučajeva su laparotomija ili laparoskopija s ekscizijom ili ablacijom endometriotičnih žarišta, pri čemu laparoskopski pristup ima prednost. U žena s kroničnom zdjeličnom boli može se izvesti presakralna neurektomija, ali ona se ne smatra rutinskim zahvatom u kontroli boli povezanom s endometriozom. (2) Kombinirano liječenje preoperativnom primjenom GnRH analoga uz kirurški zahvat može umanjiti težinu bolesti, ali nema uvjerljivih dokaza da utječe na uspjeh kirurškog zahvata ili plodnost. (6)

4.4.1. Liječenje neplodnosti povezanom s endometriozom

Izbor najbolje metode u liječenju neplodnosti povezanom s endometriozom je individualan i temelji se na nizu faktora od kojih se mogu izdvojiti ovarijska rezerva, dob, prisutnost endometrioma, analiza sjemena i trajanje neplodnosti. (6) Dostupne terapijske opcije su kirurško uklanjanje ili ablacija endometriotičnih žarišta, stimulacija ovulacije s intrauterinom inseminacijom te *in vitro* fertilizacija (IVF). Najveći uspjeh u liječenju neplodnosti ostvaruje se postupkom IVF-a, s podjednakim rezultatima u stopi zanošenja bilo da se radi o neplodnosti povezanoj s endometriozom ili neplodnosti zbog tubarnog razloga. (3)

5. NEPLODNOST

5.1. Definicija, epidemiologija i etiologija neplodnosti

Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) neplodnost definira kao bolest reproduktivnog sustava čije je glavno obilježje nemogućnost ostvarivanja kliničke trudnoće uz redovne, nezaštićene spolne odnose tijekom najmanje 12 mjeseci. (7) Sekundarna neplodnost predstavlja nemogućnost zanošenja nakon prethodno ostvarene trudnoće. Procjenjuje se da više od 186 milijuna ljudi pati od neplodnosti, odnosno svaki sedmi par u razvijenim zemljama, svaki četvrti par u zemljama u razvoju te svaki treći par u zemljama srednje i istočne Europe. (8) Umanjena plodnost (subfertilitet) označava mogućnost ostvarenja trudnoće, ali do nje dolazi nakon dužeg razdoblja nego što je to u zdravog para u kojeg je fekundabilnost oko 20 %. (3) Prevalencija neplodnosti je 8 – 12 % u osoba reproduktivne dobi, a u nekim regijama svijeta (južna Azija, sjeverna Afrika, srednja i istočna Europa) je i viša te doseže oko 30 %. (9) U 40 % slučajeva riječ je o muškom faktoru, 50 % ženskom, dok u 10 % slučajeva nije jasan uzrok neplodnosti. (3) Ženski uzroci neplodnosti mogu biti posljedica ovarijske disfunkcije, smanjene ovarijske rezerve te anatomskih abnormalnosti ženskih spolnih organa (jajovodi, maternica, rodnica), ali i peritonealnog prostora (endometrioza, zdjelice adhezije). (2) Muški uzroci neplodnosti mogu biti pretestikularni (endokrinopatije), testikularni (poremećaji spermatogeneze), posttestikularni (anatomske abnormalnosti provodnih kanala), infekcije muškog spolnog sustava te imunološki uzroci. (2)

5.2. Liječenje neplodnosti

Liječenje neplodnosti obuhvaća obradu neplodnog para koja se temelji na kliničkom pregledu oba partnera, određivanju razina spolnih hormona i hormona hipofize, štitnjače, nadbubrežne žlijezde, gušterače, analizi ejakulata te interpretaciji dobivenih nalaza. Muška neplodnost nije u domeni ginekologije te u ovom radu neće biti dodatno pojašnjena. Ženska neplodnost posljedica je kroničnog izostanka ovulacije ili anatomske abnormalnosti ženskog spolnog sustava zbog čega ne može doći do spajanja jajne stanice i spermija. Stoga su i

pristupi liječenju neplodnosti različiti. Anatomske abnormalnosti liječe se različitim kirurškim zahvatima, a poremećaji ovulacije indukcijom ovulacije. Poticanje ovulacije može rezultirati jednostrukom ili višestrukom ovulacijom, ovisno o tome na koji se način pristupilo samoj indukciji. Tako razlikujemo djelovanje na osovinu hipotalamus – hipofiza – jajnik (jednostruke ili višestruke ovulacije), djelovanje na štitnjaču, gušteraču ili nadbubrežnu žlijezdu (jednostruka ovulacija) i djelovanje u sklopu postupaka medicinski pomognute oplodnje (višestruke ovulacije). Medikamentozna indukcija ovulacije postiže se primjenom selektivnog modulatora estrogenskih receptora (klomifen citrat), gonadotropina (FSH, LH) ili analoga gonadotropin otpuštajućeg hormona. U slučaju da se radi o endokrinopatijama koje ometaju normalnu funkciju osovine hipotalamus – hipofiza – jajnik, ovulacija se može potaknuti reguliranjem poremećenog rada endokrinih žlijezda. (3)

5.2.1. Metode pomognute oplodnje i izvantjelesna oplodnja

Metode pomognute oplodnje jesu oni medicinski postupci kojima se kontrolira broj i kvaliteta spolnih stanica, oplodnja jajne stanice, transfer gameta ili zigota, implantacija i razvitak trudnoće. Ove metode uključuju intrauterinu inseminaciju, intratubarnu inseminaciju, *in vitro* fertilizaciju, GIFT, ZIFT, TET, krioprezervaciju, ICSI te preimplantacijsku citogenetsku analizu blastomera. (3)

Izvantjelesna oplodnja predstavlja glavnu metodu medicinski pomognute oplodnje u kojoj se spajanje gameta odvija izvan tijela. Temelji se na indukciji ovulacije te se prati rast i razvoj folikula, kao i hormonske promjene unutar menstrualnog ciklusa. Nakon što se ultrazvučno ustanovi zrelost folikula, pristupa se transvaginalnoj aspiraciji jajnih stanica 34 – 36 sati nakon endogenog, odnosno egzogenog porasta LH. Egzogeni skok LH ostvaruje se primjenom injekcije humanog korionskog gonadotropina ili koriogonadotropina alfa. Aspirirani sadržaj, kojeg čine folikularna tekućina i jajne stanice, predaje se embriolozima na analizu te se nakon odvajanja jajnih stanica procjenjuje kvaliteta i zrelost oocita. Obradene jajne stanice se pohranjuju u inkubator sa strogo kontroliranim uvjetima. U istom danu kada se vrši aspiracija jajnih stanica, uzima se uzorak ejakulata i vrši se oplodnja. Dobiveno sjeme se

također analizira pri čemu se naglasak stavlja na broj, pokretljivost i morfologiju spermija. *In vitro* fertilizacijski postupak primjenjuje se u slučajevima normozoospermije te blažim slučajevima oligozoospermije, astenozoospermije i oligoastenozoospermije. (3) Ukoliko se radi o teškim oblicima, primjenjuje se ICSI metoda – intracitoplazmatska mikroinjekcija spermija u kojoj se, pod kontrolom mikroskopa, izravno mikropipetom jedan spermij injicira unutar citoplazme oocite. Ako je postupak bio uspješan i dođe do oplodnje, tada se zigota u koje je nastupilo brazdanje prenosi u maternicu postupkom embriotransfera između drugog i petog dana nakon oplodnje.

6. CILJEVI RADA

Ciljevi rada su dokazati da:

1. endometrioza ima štetan utjecaj na plodnost
2. endometrioza ima štetan učinak na ishod *in vitro* fertilizacije

analiziranjem i uspoređivanjem ishoda medicinski pomognute oplodnje u žena s endometriozom i kontrolne skupine u razdoblju od 2015. do 2018. godine.

7. ISPITANICI I METODE

Provedeno slučaj – kontrola istraživanje obuhvaća 34 neplodna para koji su pristupili postupku *in vitro* fertilizacije na Klinici za ženske bolesti i porode KBC Zagreb u razdoblju od 2015. – 2018. godine. Istraživanje je provedeno na uzorku od 34 neplodne žene, od čega je njih 17 imalo patohistološki potvrđenu dijagnozu endometrioze, a 17 žena u kontrolnoj skupini imale su u podlozi neplodnost nekog drugog uzroka (najčešće tubarna patologija).

Dobiveni podaci prikupljeni su iz arhive Zavoda za humanu reprodukciju Klinike za ženske bolesti i porode KBC Zagreb te iz dostupne medicinske dokumentacije Bolničkog informacijskog sustava. Podaci su razvrstani u dvije kategorije – demografski (dob ispitanica pri postupku) i biomedicinski podaci (hormonski status, indeks tjelesne mase, podaci o provedbi postupka IVF-a, ostvarenje trudnoće i porod). U skupini žena s endometriozom dodatno su se analizirali podaci o AFC.

Kontrolna skupina formirana je uparivanjem po 3 kriterija – dobi pri postupku, BMI i koncentraciji FSH mjenog drugi dan menstruacijskog ciklusa.

Prilikom obrade podataka u ovom radu korišten je program Microsoft Office Excel 2016, a usporedba podataka dvaju skupina određena je hi – kvadrat testom.

8. REZULTATI

Tablica 1. Prikaz rezultata kriterija uparivanja slučajeva i kontrola (34 ispitanice)

	maksimum	minimum	prosjek
dob pri postupku	39	31	35
BMI	27	20	23
FSH (IU/L)	21	5	8

BMI – indeks tjelesne mase, FSH – folikul stimulirajući hormon (koncentracija drugog dana menstruacijskog ciklusa)

Rezultati podataka koji obuhvaćaju 34 ispitanice pokazuju da je najstarija ispitanica imala 39, a najmlađa 31 godinu kada je podvrgnuta postupku *in vitro* fertilizacije, dok je prosječna dob pri postupku iznosila 35 godina. Prema podacima o indeksu tjelesne mase, ukupno 6 ispitanica (17,65%) imalo je prekomjernu tjelesnu masu s vrijednostima BMI između 25 i 30 kg/m², a ostalih 28 ispitanica (82,35%) bile su normalne tjelesne mase s vrijednostima BMI između 18,5 i 25 kg/m². Mjerenje koncentracije FSH drugog dana menstruacijskog ciklusa pokazalo je srednju vrijednost koncentracije od 8 IU/L, s maksimalnom izmjerenom koncentracijom od 27 IU/L, odnosno minimalnom 5 IU/L.

Tablica 2. Prikaz podataka o koncentracijama FSH, AMH i estradiola za obje skupine

	N	maksimum	minimum	prosjek
SKUPINA ŽENA S ENDOMETRIOZOM				
FSH (IU/L)	17	21	5	8
AMH (pmol/L)	15	34	2	12
E ₂ (pg/mL)	16	795	94	354
KONTROLNA SKUPINA				
FSH (IU/L)	17	16	5	8
AMH (pmol/L)	10	34	2	14
E ₂ (pg/mL)	15	464	41	183

FSH – folikulostimulirajući hormon (koncentracija drugog dana menstruacijskog ciklusa),

AMH – anti-Müllerov hormon, E₂ – estradiol, N – broj ispitanica

Podaci o koncentracijama AMH i estradiola za svaku pojedinu ispitanicu nisu bili navedeni u medicinskoj dokumentaciji pa su prikazani rezultati o vrijednostima AMH za 25 ispitanica (73,53%), a vrijednosti estradiola za njih 31 (91,18%). Točnije, u skupini žena s endometriozaom podaci o razini AMH bili dostupni za 15, a o koncentraciji estradiola za 16 žena. U kontrolnoj skupini vrijednosti AMH navedene su za 10 žena, a za 15 žena bili su dostupni podaci o koncentraciji estradiola.

Prosječna koncentracija AMH u žena oboljelih od endometrioze iznosila je 12, odnosno u kontrolnoj skupini 14 pmol/mL. Takve koncentracije upućuju na smanjenu plodnost žena u obje skupine. Vrijednost estradiola (E₂) u istraživanoj skupini prosječno je bila 354, a u kontrolnoj skupini 183 pg/mL. Treba napomenuti kako je za vrijednost koncentracije estradiola uzeta ona koncentracija estradiola koja je prema datumu laboratorijskog nalaza vidljivog u Bolničkom informacijskom sustavu mjerena približno početku menstruacijskog ciklusa u kojem je izvršen postupak IVF-a.

Prosječna vrijednost koncentracije FSH drugog dana menstruacijskog ciklusa iznosila je 8 IU/L, što odgovara vrijednostima u folikularnoj fazi menstruacijskog ciklusa.

Tablica 3.Podaci o provedbi IVF postupka

	maksimum	minimum	prosjek
jedinice gonadotropina			
slučaj	5000	1200	2121
kontrola	3000	1425	2213
aspirirano oocita			
slučaj	16	1	6
kontrola	17	0	6
M II oocite			
slučaj	11	0	4
kontrola	11	0	5
oplođene jajne stanice			
slučaj	11	0	4
kontrola	8	0	4
broj transferiranih zametaka			
slučaj	2	1	1
kontrola	2	1	2

Prilikom postupka *in vitro* fertilizacije, svih 17 ispitanica s endometriozom i 16 ispitanica u kontrolnoj skupini stimulirano je gonadotropinima. Jedna ispitanica u kontrolnoj skupini podvrgnuta je IVF postupku u prirodnom ciklusu. Najpropisivaniji oblici gonadotropina u skupini slučaja pritom su bili folitropin alfa – *Ovaleap* (29,41%) i humani menopauzalni gonadotropin – *Menopur* (23,53%), a u kontrolnoj skupini *Menopur* (37,5%) i folitropin alfa - *Gonal F* (25%).

Od 17 ispitanica oboljelih od endometrioze, njih 16 (94,12%) je primilo u prosjeku 2123 jedinice gonadotropina (minimum 1200, maksimum 5000), a jedna je ispitanica (5,88%) primila 150 mikrograma korifolitropina alfa (*Elonva 150*). Rezultati u kontrolnoj skupini pokazuju kako je 16 ispitanica prosječno primalo 2213 jedinica gonadotropina (raspon od 1425 do 3000 jedinica), dok se kod jedne ispitanice nije vršila klasična ovarijska hiperstimulacija (IVF postupak u prirodnom ciklusu). Prosječni dan davanja humanog korionskog gonadotropina ili *Ovitrelle* (korigonadotropin alfa) kao pokretača ovulacije u žena s endometriozom bio je 11.dan menstruacijskog ciklusa (najranije devetog, a najkasnije šesnaestog dana ciklusa), a u kontrolnoj skupini 12. dan (raspon od sedmog do šesnaestog dana ciklusa).

Aspiracijom jajnih stanica u skupini žena s endometriozom prikupljeno je u prosjeku 6 oocita (raspon od 1 do 16), od čega su 64, od ukupno 94 aspirirane jajne stanice, bile zrele M II oocite (68,09%). U kontrolnoj skupini također je prosječno aspirirano 6 oocita (raspon od 0 do 17). Aspirirane su 72 zrele M II oocite, od ukupno 94 aspirirane oocite i u kontrolnoj skupini (76,6%).

Intracitoplazmatska injekcija spermija (ICSI) je kao metoda korištena u 6 slučajeva s endometriozom (35,29%), od čega su u 3 slučaja ostvarene intrauterine kliničke trudnoće (50%). U kontrolnoj skupini ICSI je učinjen u 8 ispitanica (47,06%), a rezultat su 4 intrauterine trudnoće (50%) od ukupno 6 trudnoća u skupini (66,67%).

Za krioprezervaciju oplodjenih jajnih stanica odlučila se jedna ispitanica (5,88%) u skupini žena s endometriozom, dok se za isto odlučilo 5 ispitanica kontrolne skupine (29,41%).

Podaci za skupinu žena s dijagnosticiranom endometriozom pokazuju kako je izvršeno 16 transfera embrija (94,12%), od čega 9 trećeg dana po oplodnji (56,25%) i 7 petog dana po oplodnji (43,75%). U jednom slučaju nije došlo do brazdanja zigote (5,88%) te stoga embriotransfer nije učinjen. U skupini kontrola učinjeno je 12 transfera embrija, od čega 4 transfera trećeg dana (33,33%) i 8 petog dana po oplodnji (66,67%). Ukupno su transferirana 22 zametka kod žena s endometriozom, odnosno 20 u kontrolnoj skupini. Maksimalno su transferirana po 2 embrija pri pojedinom embriotransferu.

Tablica 4. Prikaz ostvarenih trudnoća prema porastu koncentracije β - HCG u obje skupine

trudnoća	slučajevi	kontrolna skupina
da	7	6
ne	10	11
ukupno	17	17

Tablica 5. Prikaz ultrazvučno potvrđenih intrauterinih trudnoća u obje skupine ispitanica

UZV potvrđena intrauterina trudnoća	slučaja	kontrola
da	6	6
ne	11	11
ukupno	17	17

UZV – ultrazvuk

U 7 je žena s dijagnozom endometrioze (41,18%) nakon IVF postupka laboratorijski potvrđen porast koncentracije β – HCG, a u kontrolnoj skupini kod njih 6 (35,29%).

Ultrazvučnim je pregledom ustanovljena ektopična tubarna trudnoća u jedne ispitanice oboljele od endometrioze, dok je ostalih 12 trudnoća (promatrana i kontrolna skupina) bilo intrauterino. U promatranoj i kontrolnoj skupini nije došlo do spontanog pobačaja niti u jedne ispitanice. U skupini žena s endometriozom 2 kliničke trudnoće su bile blizanačke (33,33%), a u kontrolnoj skupini 1 trudnoća je bila blizanačka (16,67%).

Tablica 6. Prikaz ishoda trudnoća s porodom živorođenog djeteta u obje skupine

	porod	slučaja	kontrola
tjedan trudnoće (prosjek)		38	39
težina djeteta (prosjek, u g)		3028	3460
dužina djeteta (prosjek, u cm)		50,2	51,3
blizanačke trudnoće		2	1
ukupno živorođene djece		7	7

Prema prikupljenim podacima ukupno je živorođeno 7 djece u promatranoj i isto toliko u kontrolnoj skupini. U terminskom porodu mrtvorodeno je jedno dijete majke s endometriozom.

Porod je u prosjeku nastupio 38. tjedna trudnoće u skupini žena s endometriozom, odnosno 39. tjednu u kontrolnoj skupini. Prosječna težina živorođenog djeteta iznosi 3028 g u promatranoj skupini (raspon od 2650 do 3760 g), dok je za kontrole ta vrijednost između 3030 i 3840 g, s prosjekom 3460 g. Dužina rođene djece majki s endometriozom iznosi između 49 i 53 cm (prosjek 50,2 cm). U kontrolnoj skupini djeca su bila dulja, prosječne duljine 51,3 cm (raspon od 50 do 53 cm). Iz navedenih se podataka zaključuje kako se radi o donešenoj djeci s prosječnom težinom i duljinom za gestacijsku dob.

Provedeni hi-kvadrat testovi su pokazali da ne postoji statistički značajna razlika u postizanju trudnoće uz *in vitro* fertilizaciju u skupini žena s endometriozom i kontrolnoj skupini ($X^2=0,524$, $df=2$, $p=0,724$), kao niti u rađanju živorođene terminske djece ($X^2=0,067$, $df=2$, $p=0,714$).

8.1. Analiza dodatnih podataka u skupini žena s endometriozom

Prosječna duljina menstruacijskog ciklusa u žena s endometriozom iznosi 28 dana, s rasponom od 25 do 30 dana.

Podatak o antralnom broju folikula bio je dostupan za 5 ispitanica s endometriozom (29,41%), s prosjekom od 7 folikula po menstruacijskom ciklusu u kojem je učinjen IVF postupak.

9. RASPRAVA

Ovaj rad prikazuje slučaj – kontrola istraživanje provedeno na 34 neplodna para, od čega je u 17 slučajeva uzrok neplodnosti bila endometrioza, što je predmet istraživanja ovog rada. Podaci koji su prikupljeni i obrađeni dio su medicinske dokumentacije Zavoda za humanu reprodukciju Klinike za ženske bolesti i porode KBC Zagreb u razdoblju od 2015. do 2018. godine. Kontrolnu skupinu činilo je 17 žena kod kojih je uzrok neplodnosti neke druge patologije ili se radilo o muškom faktoru neplodnosti. Uparivanje parova slučaj – kontrola temeljilo se na podudarnosti dobi pacijentica kada su stupile u postupak *in vitro* fertilizacije, indeksu tjelesne mase i koncentraciji FSH mjerene drugog dana ciklusa kao hormonskog markera. Prema kriterijima odabira, prosječna starost ispitanica u postupku bila je 35 godina, sa srednjom vrijednošću indeksa tjelesne mase 23 kg/m^2 . U formiranim skupinama po 6 ispitanica imalo je $\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$. Analiza koncentracija FSH koja je laboratorijski određena za svaku ispitanicu pokazuje prosječnu vrijednost 8 IU/L , što predstavlja normalnu vrijednost u folikularnoj fazi menstruacijskog ciklusa.

Uspoređivanjem koncentracija estradiola u obje skupine može se zaključiti kako se radi o ispitanicama koje su još uvijek u fertilnoj dobi te da u njih nije nastupila menopauza. Prosječne koncentracije estradiola iznose 354 pg/mL u skupini žena s endometriozom, odnosno 183 pg/mL u kontrolnoj skupini te upućuju na periovulacijske razine estradiola.

Određivanje koncentracije AMH u neplodnih žena pokazatelj je „ovarijske rezerve“ i koristi se za procjenu odgovora na ovarijsku stimulaciju. Razina AMH iznad $15,7 \text{ pmol/L}$ ukazuje na zadovoljavajuću, a iznad $28,6 \text{ pmol/L}$ na optimalnu plodnost. (10) U ispitanica s endometriozom prosječna vrijednost koncentracije AMH bila je manja od $15,7 \text{ pmol/L}$ te je iznosila 12 pmol/L što se može tumačiti kao dokaz smanjene plodnosti u žena oboljelih od endometrioze.

Svih 17 žena s endometriozom primalo je gonadotropinske pripravke u postupku klasične ovarijske hiperstimulacije. Najčešće su korišteni pripravci folitropina alfa (tvorničkog

imena *Ovaleap*) i humanog menopauzalnog gonadotropina (tvorničkog imena *Menopur*). Ukupno 16 od 17 žena je prosječno po postupku primilo 2123 jedinica gonadotropina, dok je u jednom slučaju primijenjeno 150 mikrograma korifolitropina alfa čije se vrijednosti ne mogu preračunati u internacionalne jedinice. U kontrolnoj skupini je 16 žena primilo prosječno 2213 jedinice gonadotropina, a najčešće se koristio *humani menopauzalni gonadotropin* (37,5%) te folitropin alfa tvorničkog imena *Gonal F* (25%). Jedna žena u kontrolnoj skupini nije bila u postupku klasične ovarijske hiperstimulacije, već je kod nje IVF postupak izvršen u prirodnom ciklusu. Za pokretanje ovulacije korišteni su humani korionski gonadotropin ili koriogonadotropin alfa (tvornički naziv *Ovitrelle*) koji su u prosjeku primijenjeni 11. dana menstruacijskog ciklusa u žena s endometriozom, odnosno 12. dana menstruacijskog ciklusa u kontrolnoj skupini.

Oocite treba aspirirati nakon 34 – 36 sati po primjeni pokretača ovulacije, neposredno nakon čega se mikroskopski određuje zrelost pojedine jajne stanice. One jajne stanice za koje se potvrdi da se nalaze u metafazi II (M II stanice) pokazuju bolje fertilizacijske ishode od onih jajnih stanica koje se nalaze u ostalim fazama staničnog ciklusa. U promatranoj skupini žena s endometriozom prosječno se aspiriralo 6 oocita, pri čemu je, od ukupno 94 aspiriranih oocita u 17 postupaka IVF-a, njih 64 (68,09%) bilo zrelih M II jajnih stanica. Usporedno, u kontrolnoj skupini ukupno su aspirirane 94 oocite, od čega su 72 bile zrele M II jajne stanice (76,6%).

Jedna od metoda medicinski pomognute oplodnje je ICSI – intracitoplazmatska injekcija spermija koja se koristi u slučaju teškog steriliteta u muškaraca, prethodnih neuspješnih postupaka IVF – a, u žena sa smanjenom ovarijskom rezervom ili u onih žena koje su starije od 42 godine. (14) Podaci o ICSI za skupinu žena s endometriozom u ovom su istraživanju pokazali kako je ta metoda upotrebljena u 6 neplodnih parova (35,29%), s ukupno 3 postignute intrauterine kliničke trudnoće (50%). ICSI je u kontrolnoj skupini upotrebljen u 8 neplodnih parova (47,06%), a što je rezultiralo s 4 intrauterine trudnoće (50%) od ukupno 6 trudnoća u kontrolnoj grupi.

Embriotransfer predstavlja postupak prijenosa oplođenih jajnih stanica u maternicu žene između 2. i 5. dana po oplodnji. Prema članku 7. Zakona o medicinski pomognutoj oplodnji u spolne organe žene dopušten je unos 2 zametka, odnosno 3 kod žena starijih od 38 godina, žena sa slabijom ovarijskom rezervom, kod opetovanog neuspjeha u liječenju neplodnosti, onkoloških bolesnika te u teškim oblicima muške neplodnosti. (15) U 16 od pacijentica s endometriozom, embriotransfer je učinjen 3. dana nakon oplodnje u 9 žena (56,25%), a 5. dana u 7 žena (43,75%). U jedne pacijentice embriotransfer nije učinjen jer je izostalo brazdanje oplođenih jajnih stanica. Zbirno gledano, u ovoj skupini transfer je izvršen za 22 zametka. U kontrolnoj skupini učinjeno je 12 postupaka prijenosa embrija u maternicu, trećeg dana po oplodnji u 4 slučaja (33,33%) te petog dana u 8 slučajeva (66,67%), dok je transferirano ukupno 20 embrija.

Svakoj pacijentici u postupku izvantjelesne oplodnje ponuđena je mogućnost krioprezervacije zametaka, a prema podacima u medicinskoj dokumentaciji za krioprezervaciju se odlučila svega 1 od 17 žena s endometriozom (5,88%) te 5 od 17 žena kontrolne grupe (29,41%).

Kako je tema ovog rada uspješnost izvantjelesne oplodnje, treba dodatno definirati pojam biokemijske trudnoće te kliničke trudnoće. Biokemijskom trudnoćom se smatra ona trudnoća kod koje na samom početku postoji porast koncentracije β – HCG, ali ta koncentracija nakon nekoliko dana počinje padati, dolazi do krvarenja i prekida trudnoće. Takve trudnoće predstavljaju 50 – 60 % svih trudnoća te zbog svog specifičnog tijeka često ostanu neprepoznate. (10) S druge strane, klinička trudnoća je svaka trudnoća koja je potvrđena ultrazvučnim pregledom ili patohistološkim nalazom. (11)

Analizirajući podatke o postojanju trudnoće nakon *in vitro* fertilizacijskog postupka u skupini žena s endometriozom, primjećuje se kako je 7 od 17 žena ostvarilo laboratorijsku trudnoću, a klinički je potvrđena intrauterina trudnoća u 6 od 7 (85,71%) trudnih žena, dok je jedna trudnoća bila tubarna. Od 6 kliničkih trudnoća, dvije su bile blizanačke (33,33%).

Kontrolna skupina pokazuje približno jednake rezultate, gdje 6 od 17 žena ima laboratorijski i klinički dokazanu intrauterinu trudnoću, a jedna od njih je bila blizanačka (16,67%).

Sve ostvarene intrauterine trudnoće su donešene i porod je nastupio prosječno u 38. tjednu trudnoće u promatranoj skupini, odnosno u 39. tjednu u kontrolnoj skupini. Prema dostupnim podacima, rođeno je po 7 djece u svakoj skupini, a jedno je dijete u majke s endometriozom umrlo pri porodu. Mjerenjem porođajnih težina i duljina djece majki u obje skupine primijećeno je kako nema odstupanja od normalnih i očekivanih vrijednosti u odnosu na djecu jednake gestacijske dobi začetu bez medicinski pomognute oplodnje. Naime, prosječna porođajna težina u promatranoj skupini iznosila je 3028 g, a prosječna porođajna duljina bila je 50,2 cm. U kontrolnoj skupini te su vrijednosti bile 3460 g i 51,3 cm. Uzevši u obzir sve gore navedene informacije na temelju provedenih hi – kvadrat testova zaključuje kako ne postoji statistički značajna razlika u postizanju trudnoće uz *in vitro* fertilizaciju u skupini žena s endometriozom i kontrolnoj skupini ($X^2=0,524$, $df=2$, $p=0,724$), kao niti u rađanju živorođene terminske djece ($X^2=0,067$, $df=2$, $p=0,714$).

Ovaj rad je pokazao kako su ishodi postupaka izvantjelesne oplodnje na Zavodu za humanu reprodukciju Klinike za ženske bolesti i porode KBC Zagreb u skladu s ishodima *in vitro* fertilizacijskih postupaka u vodećim zdravstvenim ustanovama koje se bave pitanjem neplodnosti. Hamdan i suradnici zamijetili su podjednaku uspješnost IVF/ICSI postupaka u skupinama žena s endometriozom i kontrolnoj skupini. (12)

Dodatni podaci prikupljeni za skupinu žena s endometriozom odnosili su se na trajanje menstruacijskog ciklusa te AFC. Nakon obrade ovih podataka zaključila sam kako se radi o ženama koje imaju normalno trajanje menstruacijskog ciklusa, s prosječnim trajanjem od 28 dana. Kao jedan od indikatora ovarijske rezerve i korelat reproduktivne sposobnosti žene koristi se AFC, odnosno zbroj antralnih folikula na oba jajnika. Vrijednosti AFC koje se

povezuju s većom učestalošću trudnoća u IVF postupcima kreću se u rasponu od 11 do 30. (13) Analiza AFC u ovom istraživanju bila je otežana zbog malog broja dostupnih podataka (5 od 17 žena), ali je pokazala kako se u žena s endometriozom nalazi prosječno 7 folikula po ciklusu u postupku izvantjelesne oplodnje. Takva vrijednost znači blago snižene vrijednosti AFC te stoga predstavlja slabiji odgovor jajnika na stimulaciju i lošije ishode IVF postupka. (14)

10. ZAKLJUČAK

1. Endometrioza ima štetan učinak na plodnost žene.
2. Žene oboljele od endometrioze imaju niže vrijednosti AFC od zdravih žena.
3. Endometrioza kao bolest nema štetan učinak na ishod *in vitro* fertilizacijskog postupka jer je postotak uspješnosti podjednak onome u kojima je neplodnost uzrokovana nekim drugim čimbenikom.
4. Djeca rođena iz trudnoća proizašlih iz postupaka medicinski pomognute oplodnje imaju porođajne težine i duljine kao djeca začeta prirodnim putem.

11. ZAHVALE

Zahvaljujem svom mentoru prof.dr.sc. Hrvoju Vrčiću na stručnoj pomoći, vodstvu i pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem embriološkom timu Zavoda za humanu reprodukciju Klinike za ženske bolesti i porode KBC Zagreb na čelu s dr. Natašom Gelo koji su mi pomogli prikupiti podatke.

Zahvaljujem se svim svojim dosadašnjim profesorima koji su me podučili i onome što ne piše u knjigama i što nije u programu.

Zahvaljujem se svojim kolegama i prijateljima koji su studij medicine učinili zanimljivim i zabavnim.

Najviše se zahvaljujem tati Marku, mami Luci, bratu Zdravku i prijateljici Martini na koje uvijek mogu računati i koji su sve moje ispite i administrativne zavrzame proživljavali stresnije od mene. Bez vaše podrške ne bih uspjela. Hvala vam od srca!

12. LITERATURA

1. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet*. 2004;364(9447):1789–99.
2. Schorge JO. Hoffman BL. Bradshaw KD. Schaffer JI. Halvorson LM. Corton MM. Williams gynecology. 3rd ed. New York: McGraw Hill; 2016.
3. Šimunić V. Ginekologija. U: Ciglar S, Suchanek E, ur. Zagreb : Naklada Ljevak 2001
4. Carter JE. Combined hysteroscopic and laparoscopic findings in patients with chronic pelvic pain. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 1994;2:43–47.
5. Guo S. W. Genesis, genes and epigenetics of endometriosis-associated infertility. *Nat Rev Endocrinol*. 2019 May;15(5):259-260.
6. Macer M. L., Taylor H. S. Endometriosis and Infertility. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 2012;39(4), 535–549.
7. <https://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/definitions/en/> [pristupljeno u svibnju 2019.]
8. Vander Borgh M., Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clinical Biochemistry*. doi:10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012
9. Inhorn M. C., Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Human Reproduction Update*, 2015;21(4), 411–426.
10. <https://betaplus.hr/aih-i-ivf-icsi/anti-mullerov-hormon-amh/> [pristupljeno u svibnju 2019.]
11. <http://ginops.hr/spontani-i-ponavljani-pobacaj/> [pristupljeno u svibnju 2019.]
12. Hamdan M., Dunselman G., Li T. C., Cheong, Y. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 2015;21(6), 809–825.
13. <http://www.feronaivf.com/afc-determination.html> [pristupljeno u svibnju 2019.]
14. https://betaplus.hr/wp-content/uploads/2017/08/4-prirucnik_za_IVF_v_10_1_17.pdf [pristupljeno u svibnju 2019.]
15. NN 86/2012 (27.7.2012.), Zakon o medicinski pomognutoj oplodnji

13. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 11.09.1993. u Osijeku. Pohađala sam Gimnaziju Matija Antun Reljković u Vinkovcima koju sam završila s odličnim uspjehom. Upisala sam se na Medicinski fakultet u Zagrebu 2012. godine. Za vrijeme studija sam kroz 4 godine sudjelovala u projektu EMSA – e „Bolnica za medvjediće“. U akademskim godinama 2017./2018. i 2018./2019. volontirala sam u sklopu projekta „Pogled u sebe“ koji se bavi mentalnim zdravljem adolescenata, a koji je predložen za Rektorovu nagradu. Članica sam Studentske sekcije za ginekologiju i opstetriciju. Položila sam tečaj osnovnog održavanja života (engl. Basic Life Support, BLS) i tečaj neposrednog održavanja života (engl. Immediate Life Support, ILS) u organizaciji Hrvatskog društva za reanimatologiju. Govorim 3 strana jezika – engleski (C1), njemački (B2) i talijanski (A2).