

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Sanja Brnić

**Endometrioza i IVF - operativno ili
medikamentozno liječenje**

DIPLOMSKI RAD



ZAGREB, 2014.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Sanja Brnić

**Endometrioza i IVF - operativno ili
medikamentozno liječenje**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za ženske bolesti i porode Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof.dr.sc. Marine Šprem Goldštajn, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA

IUI- intrauterina inseminacija (engl. *intrauterine insemination*)

IVF - in vitro fertilizacija (engl. *in vitro fertilisation*)

ICSI- intracitoplazmatska injekcija spermija (engl. *intracytoplasmic sperm injection*)

FET- prijenos odmrznutog embrija (engl. *frozen embryo transfer*)

T stanice - T limfociti, nositelji stanične imunosti

CA 125 - tumorski marker specifičan za jajnik (engl. *cancer antigen 125*)

TNF- faktor nekroze tumora (engl. *tumor necrosis factor*)

IL 1,6,8- interleukin

AFS - Američko društvo za plodnost (engl. *American fertility society*)

GnRH - hormon koji oslobađa gonadotropine (engl. gonadotropine releasing hormone)

SHBG - globulin koji veže steroidne hormone (engl. *steroid hormone binding globuline*)

LUNA - laparoscopska ablacija živaca maternice (engl. *laparoscopic uterosacral nerve ablation*)

VAS- vizualno analogna skala (engl. *visual analog scale*)

FSH – folikul-stimulirajući hormon (engl. *follicle- stimulating hormone*)

LH – luteinizirajući hormon (engl. *luteinizing hormone*)

AMH – anti-Mullerov hormon (*engl. Anti-Mullerian hormone*)

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

anGnRH - analog hormona koji oslobađa gonadotropine (*engl. gonadotropine releasing hormone analog*)

ITI – prijenos gameta u jajovod (*engl. intratubar insemination*)

AIH – umjetna inseminacija (*engl. artificial insemination by husband*)

SADRŽAJ:

SAŽETAK	
SUMMARY	
1. UVOD	1
2. ETIOLOGIJA	2
3. PATOGENEZA.....	2
4. PATOHISTOLOGIJA.....	4
5. KLINIČKA SLIKA.....	5
6. DIJAGNOSTIKA	5
7. KLASIFIKACIJA	7
8. TIJEK I PROGNOZA.....	8
9. ENDOMETRIOZA I REPRODUKCIJA	9
10. LIJEČENJE	10
10.1.1. Gestageni	11
10.1.2. Monofazni peroralni kontraceptivi.....	11
10.1.3. Gestrinon	12
10.1.4. Danazol	12
10.1.5. Analози GnRH.....	13
10.2. Kirurško liječenje	14
11. PROBLEM OVARIJSKE REZERVE I PROTOKOLA STIMULACIJE OVULACIJE U ŽENA S ENDOMETRIOZOM	15
12. LIJEČENJE UMANJENE PLODNOSTI.....	19
12.1. Medikamentozno liječenje	19
12.2. Metode pomognute reprodukcije.....	19
13. SVJETSKA ISKUSTVA	21
13.1. Barnhart metaanaliza	23
13.2. Novije metaanalize	23
14. ZAKLJUČAK	26
15. ZAHVALA.....	27
16. POPIS LITERATURE	Error! Bookmark not defined.
17. ŽIVOTOPIS	Error! Bookmark not defined.

SAŽETAK

Endometrioza i IVF- operativno ili medikamentozno liječenje

Sanja Brnić

Endometrioza je bolest koja se klinički manifestira dismenorejom, dispareunijom i umanjenom plodnošću. Dijagnoza se postavlja na temelju ginekološkog pregleda, ultrazvučno i laparoskopskom metodom. U obradi neplodnih pacijentica s endometriozom, potrebno je odrediti razinu FSH, LH, E2, te testove procjene ovarijske rezerve: AMH i AFC. Endometrioza se liječi konzervativno i kirurški, a neplodnost koju uzrokuje metodama pomognute oplodnje. Stručnjaci diljem svijeta su podijeljenih mišljenja glede utjecaja endometrioze na ishod IVF postupka, davanja prednosti medikamentoznom liječenju ili kirurškom pristupu te pitanja je li oslabljeni odgovor na ovarijsku stimulaciju rezultat smanjene ovarijske rezerve nastao radi same bolesti ili radi operativnog zahvata liječenja endometrioze.

Ključne riječi: endometrioza, neplodnost, pomognuta oplodnja

SUMMARY

Endometriosis and in vitro fertilization- surgical or drug treatment

Sanja Brnić

Endometriosis is a disease that manifests clinically as dysmenorrhea, dyspareunia and reduced fertility. Diagnosis is based on a gynecological examination, ultrasound and laparoscopic procedure. In the treatment of infertile women with endometriosis, it is necessary to determine the level of FSH, LH, E2, and evaluation tests in ovarian reserve: AMH and AFC. Endometriosis is treated conservatively and surgically, and infertility is treated by methods of assisted reproduction. Experts around the world are divided opinions about the impact of endometriosis on the outcome of IVF, preference for drug treatment or surgical approach to these questions is whether an attenuated response to ovarian stimulation result of reduced ovarian reserve arising from the disease itself or for the treatment of endometriosis surgery.

Keywords: endometriosis, infertility, assisted conception

1. UVOD

Endometrioza je bolest očitovana prisutnošću ektopičnog endometrija s histološkim značajkama normalnog endometrija (žlijezde, stroma, hemosiderinom ispunjeni makrofagi) uz dokaz stanične aktivnosti i razvoj lezije, praćene stvaranjem priraslica i ometanjem normalnih fizioloških procesa. (1) Pogađa 0,5-5% cjelokupne ženske populacije. U posebnih skupina žena podvrgnutih laparoskopskoj sterilizaciji, učestalost je oko 20%. U neplodnih je žena oko 7 puta češća nego u ostaloj reprodukcijskoj populaciji, a iznosi 25-40%. (2)

Očituje se ponajprije simptomima boli, u vidu dismenoreje i dispareunije, te smetnjama plodnosti. Liječi se medikamentozno (konzervativno) ili kirurški.

Primarna neplodnost se definira kao nemogućnost začeća nakon godinu dana nezaštićenih i redovitih spolnih odnosa s istim partnerom. Žene koje boluju od endometrioze imaju značajno više problema s neplodnošću u odnosu na žene koje nemaju endometriozu. Stoga se često podvrgavaju postupcima pomognute oplodnje.

Postupci pomognute oplodnje uključuju inseminaciju- IUI (engl. *intrauterine insemination*), izvantjelesnu (in vitro) oplodnju- IVF (engl. *in vitro fertilization*), intracitoplazmatsku injekciju spermija- ICSI (engl. *intracytoplasmic sperm injection*), te prienos odmrznutih zametaka- FET (engl. *frozen embryo transfer*). IVF je postupak izvantjelesne oplodnje jajne stanice spermijem i najčešće je primjenjivani postupak za neplodne pacijentice kojima druge metode pomognute oplodnje nisu pomogle.

Cilj ovog rada je pojasniti problematiku endometriozom izazvane neplodnosti, kao i dilemu vezanu uz primjenu medikamentoznog odnosno kirurškog liječenja.

2. ETIOLOGIJA

Etiologiju nastanka endometrioze objašnjavaju brojne teorije.

Prema Mayerovoj teoriji, endometrioza nastaje metaplazijom celomnog epitela zdjeličnog peritoneuma.

Sampsonova implantacijska teorija nastanak endometrioze tumači retrogradnim refluksom krvi i endometriotskih čestica tijekom menstruacije, budući da u više od 90% žena dolazi do pojave refluksa menstruacijske krvi u trbušnu šupljinu. Moguća je i autoimuna narav bolesti, a smatra se kako se nasljeđuje poligenski, multifaktorski. (3)

3. PATOGENEZA

Među strukom je najviše prihvaćeno načelo stvaranja primarnog endometriotskog implantata iz čestica endometrija koje dospijevaju na zdjelični peritoneum menstruacijskim refluksom.

Mogući su razlozi i mehanizmi nastanka primarnog endometriotskog implantata:

1. Količina i učestalost retrogradnog krvarenja
2. Disperistaltika maternice
3. Funkcionalna abnormalnost endometrijskih stanica
4. Oslabljen zdjelični imuno-upalni odgovor
5. Pojačana lokalna angiogeneza

6. Stanje zdjeličnog peritoneuma
7. Adherencija - integrini, kadherini
8. Proteoliza izvanstaničnog matriksa

Dolazak endometrijskih stanica u zdjelicu ovisi o jačini, volumenu i učestalosti menstruacijskog refluksa te o poremećajima peristaltike maternice koji i u razdoblju bez menstruacije izbacuju endometrijske stanice u zdjelicu. Reaktivne karakteristike zdjeličnog okruženja ovise i o strukturalnoj cjelovitosti peritoneuma te o lokalnim i općim imunološkim okolnostima. Stanice endometrija kod žena s endometriozaom su značajno otpornije na apoptozu i imunološki posredovano izlučivanje u odnosu na stanice endometrija žena koje ne boluju od endometrioze. U stromi ektopičnog endometrija dolazi do lokalne aromatizacije androgena u estrogene, promjena u sadržaju proteolitičkih enzima i pojedinih čimbenika rasta. Dolazi do izražaja selektivna uloga lokalnog zdjeličnog okruženja, kako pri uspostavljanju primarnog implantata, tako i pri njegovom daljnjem napredovanju ili propadanju. Okruženje je različito za razne lokalizacije ektopičnog endometrija, ali su u najčešćem okruženju, zdjelici, izražene karakteristične promjene poput diskretnog povećanja volumena peritonealne tekućine, rasta sadržaja aktiviranih makrofaga, smanjenog broja T stanica, značajno smanjene aktivnosti NK stanica (stanica prirodnih ubojica), promjena u sadržaju lokalnih čimbenika rasta, citokina, proteina i čimbenika angiogeneze.

Implantacija počinje postupkom adherencije, pri čemu ulogu igraju adhezivne molekule i moguća oštećenja peritoneuma. Dolazi do proteolize izvanstaničnog matriksa i rasta, širenja i migracije lezije. Uspostavljeni ektopični endometriji s diferenciranim žlijezdama i stromom većinom za svoj daljnji razvoj treba estrogene,

koji nisu bili neophodni za stvaranje primarnog implantata. Tkivo ektopičnog endometrija sudjeluje u reaktivnom imuno-upalnom odgovoru zdjeličnog okruženja pa se stvaraju antiendometrijska protutijela i smanjuje stanični imunitet ektopičnog endometrija. Već samo stvaranje primarnog implantata može izazvati oštećenja mezotela, ali isti učinak može nastati i zbog imunološke reakcije nastale prilikom njegovog uklanjanja. U tom reaktivnom okruženju može doći i do izlučivanja aktivatora metaplazije celomnog epitela. (3)

4. PATOHISTOLOGIJA

U početku razvoja endometriotske lezije dolazi do stvaranja intramezotelnog površinskog implantata, iz kojeg nastaje submezotelni te potom tipična endometriotska lezija peritoneuma, serozno-hemoragična vezikula.

Endometrioza je najčešće zahvaćen jajnik. Endometriotska cista jajnika nastaje uvrnućem njegove kore na mjestu prirastanja uz površinski endometriotski implantat peritoneuma. Posebnu histološku sliku nodularne proliferacije fibromuskularnog tkiva iskazuje endometrioza u potpornim strukturama zdjelice, vezivnom i mišićnom tkivu uterosakralnih ligamenata i rektovaginalnog septuma.

Određeni oblici endometriotskih lezija najčešće odgovaraju dobi žene. Pretežito se prvo javljaju nepigmentirane lezije, slabe vaskularizacije i niskog stupnja mitoze, potom crvene, jako vaskularizirane, visokog indeksa mitoze, agresivne, koje s vremenom prelaze u tamnoplave i crne tipične lezije, okružene fibrozom.

5. KLINIČKA SLIKA

Simptomatologija endometrioze ovisi o smještaju i opsežnosti lezije. Proširenost bolesti i simptomatologija nisu obavezno podudarni. I viši stupnjevi bolesti mogu nekad biti bez značajnijih simptoma.

Najčešće su smetnje zdjelična bol, koja se očituje kao dispareunija, te smetnje reprodukcije. Bol ne mora biti vezana uz ciklička zbivanja i može biti difuzna, neodređenog karaktera.

Za endometriozu je tipičan nalaz palpabilnih bolnih čvorića u Douglasovu prostoru, u području uterosakralnih ligamenata i rektovaginalnog septuma te bol pri pomicanju maternice, bolna povećana adneksa te fiksacija adneksa i fiksacija maternice u retroverziji.

6. DIJAGNOSTIKA

Nezaobilazan početak dijagnostičkog postupka su ciljana anamneza i ginekološki pregled.

Pri pregledu treba obratiti pažnju na uterosakralne ligamente, rektovaginalni septum, povećanost i fiksiranost adneksa te na bolnost maternice pri pomicanju. Vaginalni pregled treba nadopuniti rektalnim.

Ultrazvuk ima ograničenu vrijednost dodatnog čimbenika u dijagnostičkoj prosudbi. Koristan je u dijagnosticiranju oblika, veličine i smještaja endometrioma koji su obično pojačani, središnje ili periferne ehogenosti, poput dermoida, hemoragičke

ciste ili ciste žutog tijela. U cističnog oblika rektovaginalne endometrioze, vaginalni i rektalni pregled ultrazvukom također pridonose dijagnostičkom sudu.

Od tumorskih se markera najviše rabi CA 125 (engl. *cancer antigen 125*) - antigen epitelnih tumora jajnika. Marker uglavnom dobro korelira sa stupnjevima bolesti, a može dati sliku o tijeku i rezultatima liječenja. Postoje fiziološka (perimenstruacijsko razdoblje) i patološka (upala i neogeneza) stanja kad je CA 125 povišen. S obzirom na nespecifičnost CA125, određuju se i drugi markeri, kao što su TNF (engl. *tumor necrosis factor*), IL-1 (interleukin 1), IL-6, IL-8.

Temeljni dijagnostički postupak je vizualizacija endometriotskih lezija laparoskopskom metodom.

Eksplorativnu laparoskopiju je najbolje učiniti u perimenstruacijskom razdoblju, a ako se ponavlja, treba je uskladiti s fazom ciklusa u kojoj je provedena prethodna. Vizualizacija endometriotskih peritonealnih lezija je raznolika: mogu biti nepigmentirane, crvene, crnoplave, smeđe, žute, bijele, atipične (opaciteti, mrlje, polipi, vezikule, adhezije, fibroza, defekti, džepovi, hipervaskularizacija). Ako iz slike nije potpuno jasno da je riječ o endometriozi, treba učiniti biopsije sumnjivih lezija i patohistološki dokazati bolest.

7. KLASIFIKACIJA

Potreba uspoređivanja dijagnostičkih (deskriptivnih i terapijskih) prediktivnih elemenata bolesti uvjetovala je stvaranje jedinstvene klasifikacije.

Američko udruženje za plodnost, (AFS, engl. *American fertility society*) još je 1985.g. napravilo klasifikaciju koja razmatra parametre zahvaćenosti peritoneuma, jajnika i jajovoda endometriozom, gustoću priraslica, dubinu prodora endometriotske lezije i obliteraciju Douglasovog prostora. Svako je od navedenih obilježja izraženo u bodovima. 1-5 skupljenih bodova označava minimalne, 6-15 blage, 16-40 umjerene, a više od 40 bodova teške slučajeve endometrioze. Klasifikacija koja sada vrijedi temeljena je isključivo na prognozi plodnosti. Smatra se grubim i približnim određivanjem stupnja kvantifikacije budućeg fertilnog potencijala.

Tablica 1. Klasifikacija endometrioze prema ASRM (1996) – AFS skor

(<http://www.poliklinika-ivf.hr/docs/ginekologija/ENDOMETRIOZA.pdf>)

STADIJ- BODOVI	OBILJEŽJA, IZRAŽENA U BODOVIMA
I. stadij 0-5 (minimal)	minimalna bolest – nekoliko površnih lezija
II. stadij 6-15 (mild)	blaga bolest – veći broj lezija, neke i dublje
III. stadij 16-40 (moderate)	srednje izražena – brojne lezije, lezije na jajniku, tanke adhezije
IV. stadij 41-70 (severe)	izražena bolest – brojne lezije, endometriomi, guste priraslice, endometrioza u rekto-uterinom prostoru

Sveobuhvatniji pristup bi uključivao boju, brojnost i dubinu lezija, promjer endometrioma, vrstu i lokaciju priraslica, histološku analizu lezija, sustav za bodovanje zdjelčne boli i odnos boli prema tipu lezije. 5. stupanj bi po toj klasifikaciji podrazumijevao inoperabilnu endometriozu.

8. TIJEK I PROGNOZA

Rijetke spoznaje o prirodnom tijeku bolesti proistječu iz longitudinalnog praćenja neliječenih bolesnica periodičkim laparoskopiranjem. Prema jednom praćenju je u

razmaku od 6 mj., u 53% bolesnica bolest je bila u gotovo nepromijenjenom stanju ili u poboljšanju, a u oko 47% njih bolest se pogoršavala. (3)

Dokazana je mogućnost spontanog povlačenja blažih oblika bolesti, kao i prolazno poboljšanje za vrijeme trudnoće.

9. ENDOMETRIOZA I REPRODUKCIJA

Endometrioza je dobro poznat faktor koji utječe na smanjenje plodnosti. Bolesnice se izdvajaju ranijim nastupom prve menstruacije (menarhe), obilnijim produženim krvarenjima, kasnijim nastupom prve trudnoće, kraćim dojenjem te općenito smanjenim reproduktivnim potencijalom.

Čimbenici smanjene plodnosti kod endometrioze su:

1. Mehanička interferencija - tuboovarijski razlozi - prihvat i transport oocita
2. Anatomska disfunkcija jajovoda i jajnika
3. Imunološki uzroci
4. Endokrinološki uzroci
5. Promijenjena folikulogeneza koja rezultira smanjenim brojem kvalitetnih oocita
6. Ometanje transporta spermija
7. Ometanje interakcije gameta
8. Usporeno brazdanje zigota
9. Smanjena receptivnost endometrija
10. Izloženost „neprijateljskom“ okolišu (makrofagi, citokini, vazoaktivne supstance) - peritonealna tekućina

11. Povećana stopa gubitka trudnoće

Najjasniji su mehanički čimbenici - poremećaj tuboovarijskog odnosa, neprohodnost jajovoda i opstruktivne priraslice.

Navedeni čimbenici mogu djelovati na umanjivanje sposobnosti oplodnje sjemenih i jajnih stanica, ometanje njihove interakcije, usporavanje diobe zigote. Zbog porasta koncentracije opioda i citokina, može doći do poremećaja lučenja hormona oslobađanja gonadotropina GnRH (engl. *gonadotropine releasing hormone*) i posljedične nepravilne folikulogeneze, uz učestaliju luteinizaciju neprsnutog folikula i insuficijenciju žutog tijela.

Zbog promjena u receptivnosti endometrija i imunoj reaktivnosti, dolazi do neuspješne implantacije i ranog spontanog pobačaja.

10. LIJEČENJE

Kod pacijentica koje boluju od endometrioze, cilj terapije je smanjiti topografsku proširenost bolesti, smanjiti ili otkloniti bol te poboljšati reproduksijska svojstva.

Mogućnosti liječenja endometrioze:

1. Medikamentno liječenje - gestageni, monofazni peroralni kontraceptivi, danazol, analozi GnRH, antiangiogenici, modulatori ekstracelularnog matriksa
2. Kirurško liječenje - laparoskopija, laparotomija – konzervativno, denervacijsko

Strategija liječenja može biti usmjerena izravno prema redukciji endometriotskog procesa, što za posljedicu ima ublažavanje simptoma boli i neplodnosti, ili

orijentirana tretiranju samo simptoma. Preduvjet za pristupanje medikamentnom liječenju je prethodno učinjena dijagnostička laparoskopija, praćena po potrebi i patohistološkom dijagnozom.

10.1. Medikamentozno lijećenje

10.1.1. Gestageni

Medroksiprogesteron acetat i didrogesteron djeluju pseudogestacijski, inhibiraju ponovno punjenje citosol estrogenskih receptora u stanicama endometrija, uzrokuju sekrecijsku pretvorbu, decidualizaciju strome, nekrobiozu i resorpciju. Ovisno o vrsti gestagena, dozi i trajanju lijećenja, očituju se sekundarni učinci: neredovita krvarenja, mućnina, osjetljivost dojki, retencija tekućine, edemi, povećanje tjelesne mase, nadutost, depresija, negativne promjene lipidograma.

10.1.2. Monofazni peroralni kontraceptivi

Danas se kao peroralni kontraceptivi koriste pripravci sa estrogenskom i progesteronskom komponentom. Estrogensku komponentu čine etinilestradiol i njegov metil eter, mestranol. Progestagensku komponentu čine derivati 19-nortestosterona, 17-hidroksiprogesterona te progestageni treće generacije- dezogestrel, gestoden, norgestimat. Imaju sličan učinak kao gestageni. U širokoj su upotrebi zbog dobre podnošljivosti i umanjenja simptoma bolnosti.

10.1.3.Gestrinon

Gestrinon je posebni 19-norsteroid, blagog androgenizirajućeg učinka i s protuestrogenskim, protuprogesteronskim i protugonadotropinskim učinkom. Veže se za progesteronske i androgenske receptore, inhibira mehanizam pozitivne povratne sprege i ovarijsku steroidogenezu, snižava koncentraciju globulina koji veže steroidne hormone SHBG (engl. *steroid hormone binding globuline*) i sprječava aktivaciju makrofaga. Patohistološki, izaziva postupnu atrofiju endometrija. Sekundarni učinci uključuju krvarenja, porast tjelesne mase, smanjenje dojki i mišićne grčeve.

10.1.4.Danazol

Danazol je derivat 17 alfa etinil testosterona koji ima androgeni i anabolički učinak. Ometa pulsatilnu sekreciju gonadotropina, blokira pozitivnu povratnu spregu, inhibira steroidogenezu, zauzima androgenske, estrogenske i progesteronske receptore i snižava razinu SHBG. Izaziva atrofiju i regresiju endometrija. Popratne pojave uključuju porast tjelesne mase, masnu kožu, retenciju tekućine, mišićne grčeve, maskulinizaciju, negativne promjene lipidograma, porast jetrenih enzima. Klinički je važno da postojanje ili izostanak krvarenja iz maternice ne djeluje na rezoluciju endometrijskih lezija. Navodno imunosupresivno djelovanje koje bi trebalo unaprijediti stopu zanošenja nije potvrđeno randomiziranim kliničkim istraživanjima.

10.1.5 Analози GnRH

Analози GnRH uzrokuju pseudomenopauzu. Djelovanje im je temeljeno na produljenoj desenzitizaciji hipofiznih GnRH receptora, posljedično niskoj koncentraciji gonadotropina i kronično niskim koncentracijama estradiola, 15-40 pg/ml. Dolazi do atrofije, regresije i resorpcije endometrija. Popratne su pojave slične onima u postmenopauzi - smanjenje trabekularne mase kosti za 6% u 6mj, što je reverzibilno - a može se smanjiti usporednim uzimanjem progestina. Djelovanje na endometriotske lezije usporedivo je s učinkom danazola. Uobičajen je put primjene preparata s produljenim učinkom ili svakodnevna upotreba nazalnog spreja.

Zaključno, ne postoji značajna razlika u djelotvornosti pojedinih skupina lijekova koji se primjenjuju u liječenju endometrioze i to ni u njihovom djelovanju na umanjenje stupnja endometrioze – bodovano po AFS klasifikaciji, ni u otklanjanju boli i opetovane pojave bolesti. Postoji značajna razlika u sekundarnim učincima pojedinih skupina lijekova. Svi nedvojbeno djeluju na smanjenje bolesti i boli. Prestankom liječenja često dolazi do povrata bolesti, pogotovo u srednje i jače izraženim kliničkim slikama.

Istražuju se terapijske mogućnosti primjene antiestrogena, antiangiogenih lijekova i modulatora izvanstaničnog matriksa.

10.2. Kirurško liječenje

Ovisno o iskustvu i vještini kirurga i tehničkoj opremljenosti bolnice, većina se zahvata izvodi laparoskopski, samo dio laparotomijom. Laparotomiji se daje prednost kod opsežnih i čvrstih priraslica, posebice povezanih s crijevima, endometrioze rektovaginalnog septuma i struktura i u širokoj svezi (lat. *Plica lata*), kod duboke zdjelične endometrioze i kod provedbe presakralne neurektomije zbog sindroma zdjelične boli. U slučajevima vrlo proširene endometrioze, za pacijentice starije od 40 godina, koje ne žele imati više djece, dolazi u obzir i definitivni radikalni postupak adneksotomije (odstranjenja maternice, jajnika i jajovoda). Kirurškim se liječenjem postižu trajnije smanjenje proširenosti endometrioze – izraženo bodovima AFS klasifikacije i trajnije smanjenje boli. Značajno se smanjuje stopa ponovnog javljanja endometrioze, a poboljšavaju se i reproduktivne sposobnosti.

Uklanjanje zdjelične boli postiže se laparoskopskom ablacijom živaca maternice - LUNA (engl. *laparoscopic uterosacral nerve ablation*) koja podrazumijeva rezanje osjetilnih živčanih vlakana, koji napuštaju maternicu kroz uterosakralne ligamente, te presakralna neurektomija, koja se pretežno obavlja laparotomijom.

Za praćenje uspješnosti terapije, procjenjuju se:

1. Redukcija proširenosti, koja se kontrolira uspoređivanjem AFS bodova prije i nakon liječenja
2. Bol, koja se određuje pregledom i upitnikom tablice boli- vizualne analogne skale- VAS (eng. *visual analog scale*)

3. Poboljšanje reprodukcijских mogućnosti, koje se ocjenjuju kumulativnom stopom zanošenja u razdoblju od godine dana od provedenog liječenja.

Ocjenjuju se i recidivi i popratne pojave, posebice u medikamentoznom liječenju.

Rezultati postignuti kirurškom sanacijom ohrabruju.

U 1. i 2. stupnju endometrioze, elektro ili laserska ablacija ektopičnih implantata dokazano značajno unapređuje kumulativnu stopu zanošenja.

U 3. i 4. stupnju endometrioze, laparoskopiska ili laparotomijska intervencija poboljšavaju mogućnost zanošenja.

11. PROBLEM OVARIJSKE REZERVE I PROTOKOLA STIMULACIJE OVULACIJE U ŽENA S ENDOMETRIOZOM

U obradi neplodnih pacijentica s endometriozom, potrebno je odrediti razinu FSH, LH, E2, te testove procjene ovarijske rezerve (AMH, AFC).

FSH (engl. *follicle- stimulating hormone*) je hormon koji se sintetizira i izlučuje iz prednjeg režnja hipofize. Potiče sazrijevanje Graafova folikula u jajniku vezanjem za receptore na granuloza stanicama.

LH (engl. *luteinizing hormone*) je hormon koji se sintetizira u gonadotropnim stanicama hipofize. Nagli porast razine LH dovodi do ovulacije.

E2 (estradiol) je uz estron i estriol glavni estrogen u žena. Ima najjači estrogenski učinak.

AMH (*engl. Anti-Mullerian hormone*) je izražen na granulosa stanicama tijekom reproduktivne dobi žene. Ograničava formiranje primarnih folikula inhibicijom poticajnog učinka koji na odabir folikula koji će se razviti ostvaruje FSH. Koristi se u dijagnostici sindroma policističnih jajnika. Primjenjuje se u procjeni ovarijskog odgovora na lijekove koji se koriste u protokolima stimulacije ovulacije u IVF postupcima, međutim ne govori o stopi uspjeha postignutih trudnoća u IVF postupcima.

Tablica 2: Referentne vrijednosti AMH po dobnim skupinama

(http://en.wikipedia.org/wiki/Anti-M%C3%BCllerian_hormone)

AMH

Dob	Mjerne jedinice	Vrijednost
Mlađe od dvije godine	ng/mL	< 5
	pmol/l	< 35
2- 12g	ng/mL	< 10
	pmol/l	< 70
13- 45 g	ng/mL	1 – 10
	pmol/l	7 – 70
Starije od 45 godina	ng/mL	< 1
	pmol/l	< 7

AFC (eng. *antral follicle count*) je metoda procjene ovarijske rezerve brojenjem antralnih folikula, vizualiziranih putem ultrazvuka.

Tablica 3: Procjena odgovora na lijekove za stimulaciju ovulacije i vjerojatnosti uspjeha IVF postupka, ovisno o ukupnom broju antralnih folikula (<http://www.advancedfertility.com/antrafollicles.htm>)

Ukupni broj antralnih folikula	Očekivani odgovor na lijekove za stimulaciju ovulacije i procjena vjerojatnosti uspjeha IVF postupka
< 4	<p>Izrazito mali broj, vrlo slab ili nikakav odgovor na stimulaciju.</p> <p>Odgoda ciklusa je vrlo vjerojatna.</p> <p>Treba razmotriti odustajanje od IVF postupka.</p>
4-6	<p>Mali broj</p> <p>Mogući ili vjerojatni slabi odgovor na lijekove za stimulaciju ovulacije</p> <p>Vjerojatno će biti potrebne velike doze FSH za adekvatnu stimulaciju jajnika.</p> <p>Stopa odgode IVF postupka veća nego prosječna</p> <p>Stope trudnoće za slučajeve u kojima se uspije doći do stupnja aspiracije oocite, manje od prosječnih</p>
7-10	<p>Smanjeni broj</p> <p>Stope odgode IVF postupka veće nego prosječne</p> <p>Umjereno smanjene šanse za postizanje trudnoće</p>

<p>11-15</p>	<p>Srednja vrijednost</p> <p>Odgovor na stimulaciju lijekovima je ponekad slab, no većinom primjeren</p> <p>Blago povišen rizik za odgodu IVF postupka</p> <p>Šanse postizanja trudnoće blago smanjene</p>
<p>16-30</p>	<p>Normalan broj</p> <p>Odgovor na ovarijsku stimulaciju trebao bi biti odličan</p> <p>Očekuje se dobar odgovor na niske doze FSH</p> <p>Jako niska mogućnost odgode IVF postupka</p> <p>Postoji blagi rizik za ovarijsku hiperstimulaciju</p> <p>Jako dobre stope postizanja trudnoće</p>
<p>> 30</p>	<p>Velik broj</p> <p>Rizik od policističnog tipa odgovora na ovarijsku stimulaciju</p> <p>Očekuje se dobar odgovor na niske doze FSH</p> <p>Visok rizik za sindrom ovarijske hiperstimulacije</p> <p>Visoke stope postizanja trudnoće.</p>

12. LIJEČENJE UMANJENE PLODNOSTI

Smanjenu plodnost može se tretirati medikamentozno- s ciljem kontrole osnovne bolesti i tako utjecajem na poboljšanje reproduktivnih sposobnosti i postupcima pomognute reprodukcije. Procjenjuje se kako oko trećina pacijentica koje budu podvrgnute postupcima asistirane reprodukcije boluje od endometrioze. Preporuke kažu kako bi par čiji je uzrok neplodnosti endometrioza trebao razmotriti neku od metoda pomognute oplodnje nakon godine dana liječenja endometrioze, ukoliko u međuvremenu nije došlo do spontanog začeća.

12.1. Medikamentozno liječenje

Dokazano je kako u medikamentoznom liječenju 1. i 2. stupnja endometrioze, nema značajnog učinka lijekova na stopu zanošenja. Niti između skupina lijekova nema razlike u mogućem učinku na poboljšanje plodnosti.

Nisu dokazana poboljšanja plodnosti preoperacijskom primjenom danazola ili antagonista GnRH, ali je određene kirurške zahvate tehnički lakše provesti nakon prethodnog liječenja s anGnRH (engl. *gonadotropine releasing hormone analog*)

12.2. Metode pomognute reprodukcije

S obzirom na to kako je u endometriozi riječ o višestrukim, nepotpuno spoznatim čimbenicima koji sinergistički značajno umanjuju plodnost, pri rješavanju težih i dugotrajnijih problema treba koristiti metode pomognute oplodnje. Ti postupci

promiču trenutačnu cikličku stopu zanošenja, ali ne poboljšavaju plodnost u dužem razdoblju. Postupci ne vode računa o osnovnoj bolesti, nego rješavaju samo jednu od posljedica bolesti, a to je umanjena plodnost ili neplodnost.

Uobičajeno se provode izvantjelesna oplodnja i embriotransfer (IVF/ET), prijenos gameta u jajovod – ITI (engl. *intratubar insemination*) te inseminacija uz stimulaciju ovulacije- AIH (engl. *artificial insemination by husband*) .

Iako neka istraživanja kod žena s endometriozom pokazuju slabiji ovarijski odgovor na stimulaciju, manji broj dobivenih oocita, umanjenu stopu oplodnje i brazdanja, slabiju stopu implantacije i veći broj ranih pobačaja, ovisno o stupnju endometrioze, sveobuhvatna kritička analiza rezultata postupaka nije pokazala statistički značajne razlike u zanošenju, prema skupini s tubarnim razlogom neplodnosti.

Utjecaj endometrioze na ishod IVF postupaka tema je brojnih istraživanja. Znanstvenici diljem svijeta razmatraju 3 osnovna pitanja:

1. Ima li endometriozna, i u kojoj mjeri utjecaj na ishod IVF postupka?
2. Utječe li stadij bolesti i ako da, u kojoj mjeri, na uspjeh IVF postupka?
3. Treba li u terapijskom postupku prednost dati medikamentnom liječenju ili kirurškom?

13. SVJETSKA ISKUSTVA

Kako bi se objektivizirali rezultati brojnih istraživanja provedenih diljem svijeta i donijele smjernice za optimalno liječenje, učinjeno je nekoliko metaanaliza. Činjenica kako neke od njih imaju oprečne rezultate dovoljno govori o kompleksnosti problematike.

Glede utjecaja postojanja endometrioze na ishod IVF postupka: iako neka istraživanja pokazuju slabiji ovarijski odgovor na stimulaciju, manji broj dobivenih oocita, umanjenu stopu oplodnje i brazdanja, slabiju stopu implantacije i veći broj ranih pobačaja, ovisno o stupnju endometrioze (4) - sveobuhvatna kritička analiza rezultata postupaka nije pokazala statistički značajne razlike u zanošenju, prema skupini s tubarnim razlogom neplodnosti. (5)

Iznimka su 3. i 4. stupanj endometrioze definirane prema AFS klasifikaciji, koje su dokazano snažno povezane s lošijim ishodom IVF postupka. (6)

Glede utjecaja kirurške sanacije endometrioze na ishod postoperativno poduzetog IVF postupka, neki autori tvrde kako kirurška eradikacija minimalne i srednje izražene endometrioze dokazano povećava stope živorođenosti- bilo trudnoća postignutih prirodnim putem, bilo nakon intrauterine inseminacije. (7)

Postoje istraživanja koja snažno sugeriraju operativnu sanaciju, iznoseći impresivne rezultate po kojima je uspjeh prvog IVF ciklusa kod ispitivane skupine bio 0%, dok je

čak 43% postupaka kojima su ispitivane pacijentice bile podvrgnute nakon operacije, rezultiralo živorođenim djetetom (8)

Postavlja se nadalje pitanje: je li oslabljeni odgovor na ovarijsku stimulaciju kod pacijentica s endometriozom kao rezultat smanjene ovarijske rezerve nastao radi same bolesti, ili radi operativnog zahvata kojim je sanirana. Drugim riječima, treba li i kada prijeći na kirurško liječenje, za koje neki autori tvrde kako iscrpljuje ovarijske rezerve (9,10)

Neka su istraživanja odgovor na to pitanja pokušala dobiti tako što su pratili odgovor neoperiranih pacijentica s endometriozom koje su bile u planu za IVF postupak, na ovarijsku hiperstimulaciju. Došlo se do zaključka kako prisutnost endometrioma nije značajnije utjecala na odgovor jajnika (11)

Istraživao se i utjecaj vremena proteklog od učinjenog kirurškog zahvata do IVF postupka. Neki autori preporučuju što prije operirane pacijentice podvrgnuti postupku (12, 10) dok se pak u drugim istraživanjima došlo do zaključka kako nema statistički značajne razlike u uspjehu postupaka kod pacijentica koje su IVF postupcima bile podvrgnute u prvoj godini nakon operacije, u odnosu na one koje su metode pomognute oplodnje koristile nakon 2 ili više godina od operacije. (13)

Stručnjaci su podijeljenih mišljenja diljem svijeta. Prema istraživanju provedenom u Velikoj Britaniji, čak 95% ondašnjih ginekologa sugerira operativni zahvat svojim pacijenticama s endometriozom, bez obzira na stadij bolesti (14)

U Italiji, pak, upozoravaju kako se korist od operacije precjenjuje i kako bi trebalo znatno pomnije birati pacijentice kojima će se preporučiti operativni zahvat (15)

13.1. Barnhart metaanaliza

Barnhart je objavio meta-analizu o učincima endometrioze na IVF početkom 21. st. Njegova meta-analiza nije dijelila pacijentice prema kriteriju provedenosti kirurške intervencije, što je potencijalno oslabilo utvrđene poveznice. Ta je metaanaliza uključivala publikacije objavljene u periodu 1983-1998. Tehnike i ishodi IVF-a su se dramatično promijenile zadnjih godina, što također ograničava primjenjivost njihovih nalaza.

13.2. Novije metaanalize

Metaanalize provedene u zadnjih 5 godina vrše probir među člancima iz MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, Web of science.

Rađena je usporedba ishoda IVF postupaka u žena podijeljenih u dvije skupine - prvu čine pacijentice s endometriozom kao uzrokom neplodnosti, a drugu pacijentice bez endometrioze.

U prvoj skupini, dodatna klasifikacija je učinjena prema stadiju endometrioze, pri čemu su pacijentice podijeljene u 4 skupine.

Kao mogući ishodi postupaka, razmatrani su sljedeći parametri:

1. Oplodnja
2. Implantacija
3. Klinička trudnoća
4. Stope rođenih

U ovoj su metaanalizi iz daljnjeg razmatranja isključene:

1. Pacijentice kojima nije određen stadij endometrioze prema AFS kriterijima
2. Pacijentice kod kojih je korištena je druga metoda reproduktivnih tehnika
3. Pacijentice koje su radi svoje endometrioze bile operirane

Za analizu kliničkih trudnoća i stopa živorođenih, korišten je ukupan broj žena podvrgnutih IVF postupku.

Za analizu broja uspješnih implantacija bilježen je broj uspješnih po ukupnom broju transferiranih embrija i stopa oplodnje po broju oocita.

Učinjena je stratificirana analiza koja je podijelila studije u dvije skupine - one provedene u periodu 1985.-1999. i one u periodu 2000.-2012. Utvrđeno je kako nema razlika među podskupinama vezano uz ishode kliničkih trudnoća.

Glede uspješnosti oplodnje, u 1. i 2. stupnju endometrioze, uspješnost je manja za 7%. Slični su rezultati i za 3. i 4. stupanj endometrioze. Što se tiče implantacije, u 1. i 2. stupnju endometrioze, uspješnost implantacije nije manja u odnosu na kontrolnu skupinu. U 3. i 4. stupnju endometrioze, uspješnost je manja za 21%. Po pitanju postizanja kliničkih trudnoća, u 1. i 2. stupnju endometrioze, nije bilo razlike u odnosu na kontrolnu skupinu. U 3. i 4. stupnju endometrioze, pokazana je redukcija od 21%.

Što se tiče stope živorodne djece, u 1. i 2. stupnju endometrioze, nije bilo razlike u odnosu na kontrolnu skupinu, kao niti u 3. i 4. stupnju.

Ovaj sistematski pregled, koji je uključio 27 studija i 8984 pacijentica, nalazi kako prisutnost endometrioze 3. i 4. stupnja smanjuje uspješnost implantacije i stope kliničkih trudnoća. Smanjenje broja živorodne djece u istoj skupini bolesnica nije doseglo statističku značajnost.

Endometriozna 1. i 2. stupnja nema utjecaja na implantaciju, stope kliničke trudnoće niti stopu živorodenosti u usporedbi s kontrolnom skupinom. Ovi su rezultati oprečni Barnhart metaanalizi.

Pouzdanost rezultata donekle dovodi u pitanje heterogenost među analiziranim studijama:

1. Heterogenost između studija koje prijavljuju ishod IVF postupka nakon niza ciklusa, u odnosu na one koje donose podatke ishoda IVF - a nakon prvog ciklusa
2. Studije su se razlikovale i po pitanju dijagnostičkih metoda korištenih za dokaz prisutnosti endometrioze - najčešće su to bili dijagnostička laparoskopija ili ultrazvučni nalaz ovarijskih endometrioma tijekom aspiracije oocita
3. Moguće je također i da su ishodi IVF postupaka poput stope živorodenih, u žena kod kojih endometriozna nije tretirana, nedovoljno istaknuti u ovoj analizi

14. ZAKLJUČAK

Endometrioza značajno umanjuje plodnost žena. Rezultati dosadašnjih studija i metaanaliza su pokazali različite rezultate glede odabira metode liječenja endometrioze i uspjeha postupaka pomognute oplodnje. Daljnja istraživanja na tom području će zasigurno pridonijeti boljem razumijevanju povezanosti endometrioze i primarne neplodnosti, kao i u odabiru adekvatne metode liječenja endometrioze, s ciljem poboljšanja reproduktivne sposobnosti žena. S obzirom na heterogenost rezultata, za očekivati je da će buduća istraživanja dati konačne preporuke i smjernice glede odabira najbolje metode liječenja endometrioze u žena s primarnom neplodnošću.

15. ZAHVALA

Ovim putem želim zahvaliti svojoj mentorici, prof.dr.sc. Marini Šprem Goldštajn, na uloženom vremenu, trudu i entuzijazmu.

Zahvaljujem svojoj obitelji na pruženoj potpori tijekom studija.

16. POPIS LITERATURE

1. Kurt Barnhart, M.D., M.S.C.E., Rebecca Dunsmoor- Su, M.D., M.S.C.E., Christos Coutifaris, M.D., M.S.C.E : Effect of endometriosis on in vitro fertilization
2. HM Harb, ID Gallos, J Chu, M Harb, A Coomarasmy: The effect of endometriosis on in vitro fertilisation outcome: a systematic review and meta-analysis
3. Šimunić i sur.: Ginekologija (Naklada Ljevak, 2001.)
4. Lin Xiao-na, Wei Min-ling, Tong Xiao-mei, Xu Wei-hai, Zhou Feng, Huang Qiong-xiao, Wen Guo-feng, Zhang Song-ying: Outcome of in vitro fertilization in endometriosis-associated infertility: a 5-year database cohort study)
5. Hans Kristian Opoien, M.D., Peter Fedorcsak, M.D., Ph.D., Anne Katerine Omland, M.D., Ph.D., Thomas Abyholm, M.D., Ph.D., Sverre Bjercke M.D., Ph.D., Gudvor Ertzeid, M.D., Ph.D., Nan Oldereid M.D., Ph.D., Jan Roar Mellembakken M.D., Ph.D, Tom Tanbo M.D., Ph.D: In vitro fertilization is a successful treatment in endometriosis- associated infertility
6. Maria Elisabetta Coccia, Francesca Rizzello, Giulia Mariani, Carlo Bulletti, Antonio Palagiano, Gianfranco Scarselli: Impact of endometriosis on in vitro fertilization and embryo transfer cycles in young women: a stage- dependent interference
7. HK Opoien, P Fedorcsak, T Abyholm, T Tanbo: Complete surgical removal of minimal and mild endometriosis improves outcome of subsequent IVF/ICSI treatment

8. Lora K Shahine, Richard O. Burney, Barry Behr, Amin A. Milki, Lynn M. Westphal, Ruth B. Lathi: Embryo quality before and after surgical treatment of endometriosis in infertile patients
9. Francesca Bongioanni, Alberto Revelli, Gianluca Gennarelli, Daniela Guidetti, Luisa Delle Delle Piane, Jan Holte: Ovarian endometriomas and IVF: a retrospective case-control study
10. Juan A. Garcia- Velasco, Edgardo Somigliana: Management of endometriomas in women requiring IVF: to touch or not to touch
11. Laura Benaglia, Roberta Pasin, Edgardo Somigliana, Paolo Vercellini, Guido Ragni, Luigi Fedele: Unoperated ovarian endometriomas and responsiveness to hyperstimulation
12. Herve Dechaud, Clotilde Dechanet, Cecile Brunet, Lionel Reyftmann, Samir Hamamah, Bernard Hedon: Endometriosis and *in vitro* fertilization: A review)
13. Huang Xiao-wu, Qiao Jie, Xia En-lan, Ma Yan-min, Wang Ying: Effect of interval after surgery on in vitro fertilization/ intracytoplasmic sperm injection outcomes in patients with stage III/IV endometriosis
14. F. Raffi, R.W. Shaw, S.A. Amer: National survey of the current management of endometriomas in women undergoing assisted reproductive treatment
15. Paolo Vercellini, Edgardo Somigliana, Paola Vigano, Annalisa Abbiati, Giusy Barbara, Pier Giorgio Crosignani: Surgery for endometriosis- associated infertility: a pragmatic approach

17. ŽIVOTOPIS

Osobni podaci

- Ime i prezime: Sanja Brnić
- Datum rođenja: 01.11.1989.
- Adresa: Trpinjska 5a, Zagreb
- Mobitel: 091 55 99 119
- E-mail: sanja.brnic@gmail.com

Obrazovanje

- 2008-2014 – Medicinski fakultet (6.godina), Šalata 3b, 10 000 Zagreb
- 2004-2008 – Gimnazija Matija Mesić, Naselje Slavonija I. br. 8, 35 000 Slavonski Brod
- 1996-2004 – Osnovna škola Bogoslav Šulek, Aleja Miroslava Krleže 2, 35 000 Slavonski Brod

Osobne vještine

- Strani jezici

Engleski, 12 godina

Njemački, 4 godine

- Rad na računalu - poznavanje rada u većini Microsoft Office programa
- 2008.g- vozačka dozvola B kategorije

Dodatne aktivnosti

- 2012-2014 – demonstrator na Katedri za internu medicinu
 - 2011-2014 – demonstrator na Katedri za patofiziologiju
 - 2014 – članica organizacijskog odbora Croatian Student Summita CROSS 10
 - 2013- članica organizacijskog odbora Zagreb International Medical Summita ZIMS
- 13
- 2014- mentor studentima 1. godine
 - 2013-2014- volonter u Dječjem domu Nazorova, Nazorova 49, 10 000 Zagreb