



## Uspeh intrauterusne inseminacije kod bolesnica sa nepoznatim uzrokom neplodnosti

Success rate of intrauterine insemination in patients with unknown infertility

Vladimir Jašović\*, Emilija Jašović-Siveska†

\*Institut za radiologiju, Medicinski fakultet, Skopje, Makedonija;

†PZU Poliklinika "Neuromedica", Bitola, Makedonija

### Apstrakt

**Uvod/Cilj.** Infertilitet nepoznatog porekla zastupljen je kod 10–26% infertilnih brakova. Prognoza za parove sa neobjašnjenim infertilitetom zavisi od mogućnosti da se eventualni neotkriveni defekat može korigovati tokom vremena. Intrauterusna inseminacija (IUI) i stimulacija ovulacije su metode izbora u tretmanu neobjašnjenog infertiliteta, a ukoliko je žena starija od 37 godina, može joj se direktno preporučiti *in vitro* fertilizacija (IVF). Cilj istraživanja bio je da se uporede rezultati ostvarenih trudnoća nakon IUI kod bolesnica sa neobjašnjenim uzrokom infertiliteta i sa blagim oblikom endometrioze. **Metode.** Ovom studijom obuhvaćeno je 50 bolesnica sa dijagnozom blagog oblika endometrioze (grupa A) i 50 sa neobjašnjenim infertilitetom (grupa B). Primenjena je stimulacija humanim menopauznim gonadotropinima (hMG) i indukcija horionskim gonadotropinima (hCG) prema istom terpijskom protokolu, i po istom metodu izvedena IUI. **Rezultati.** Procenat ostvarenih ovulacija bio je veći u grupi B ( $p < 0,05$ ). U toku tri uzastopna ciklusa u grupi A ostvareno je ukupno osam (16%), a u grupi B devet (18%) trudnoća. U toku tri stimulisana uzastopna ciklusa izvedeno je ukupno 102 IUI u grupi A i 97 IUI u grupi B. U grupi A uspešno je izneto šest jednoplodnih i jedna blizanačka trudnoća (14%), dok je u grupi B uspešno završeno devet (18%) jednoplodnih trudnoća. **Zaključak.** Primena kombinacije kontrolisane ovarijalne hiperstimulacije i IUI predstavlja efikasni, jeftini i bezbedni način lečenja neplodnih parova, naročito kod parova sa neobjašnjenim infertilitetom. Blagi oblik endometrioze, kao etiološki faktor neplodnosti, negativno utiče na ishod postupka IUI.

### Ključne reči:

neplodnost; endometriozna; inseminacija, veštačka; ovulacija; indukcija; prognoza.

### Abstract

**Background/Aim.** Unknown cause of infertility exists in 10%–26% of couples with infertility problems. Treatment of these couples depends on the possibility of correcting the unidentified defect over time. Intrauterine insemination (IUI) and ovulation stimulation are methods of choice in treatment of unexplained fertility, but if a woman is older than 37 years, *in vitro* fertilization (IVF) could be directly recommended. The aim of this research was to compare the success rate of pregnancies with IUI between the patients with unexplained infertility and the patients with mild form endometriosis. **Methods.** The study included on 50 patients diagnosed with mild form endometriosis (group A) and 50 patients with unknown cause infertility (group B). Using the same therapeutical protocol, human menopausal gonadotropin (hMG) stimulation and horionic gonadotropin (hCG) induction were applied, as well as IUI. **Results.** The percentage of achieved ovulation was higher in the group B ( $p < 0.05$ ). During the 3 simulated sequential periods 102 IUI were performed in the group A and 97 IUI in the group B. In the group A there were 6 single and 1 twin pregnancies successfully conceived (14%), while in group B there were 9 (18%) single pregnancies. **Conclusion.** The use of a combination of controlled ovarian hyperstimulation and IUI is an effective, cheap and safe method for treating infertility couples, especially couples with unknown cause infertility. Mild form endometriosis, as etiological infertility factor, has a negative impact on IUI success rate.

### Key words:

infertility; endometriosis; insemination, artificial; ovulation induction; prognosis.

### Uvod

Infertilitet nepoznatog porekla zastupljen je kod 10–26% infertilnih brakova<sup>1</sup>, a u 3–4% ovih slučajeva u pitanju je, ipak, imunološki faktor infertiliteta. Iz mnogih razloga pre-

valencija neobjašnjenog infertiliteta, navedena u literaturi veoma je različita<sup>2</sup>.

Prognoza kod parova sa neobjašnjenim infertilitetom zavisi od mogućnosti da se eventualni neotkriveni defekat može korigovati tokom vremena. U nekim slučajevima reč je

o teškom defektu, a mogućnost korekcije ravna je nuli. Kumulativni nivo trudnoće za parove sa neobjašnjenim infertilitetom za period 1–3 godine, računajući od njihove prve posete ginekologu iznosi 13–40%<sup>2</sup>. Šanse za trudnoću smanjuju se kod žena koje nikad nisu bile trudne (primarni infertilitet), ako su starije od 30 godina, ili ako infertilitet traje duže od tri godine<sup>3</sup>.

Optimalna procena kod neplodnog para zavisi od protokolarne procene fertilitnog potencijala oba partnera. Kompletno ispitivanje podrazumeva primenu velikog broja dijagnostičkih testova: istorija bolesti, fizikalni nalazi, ispitivanje seminalne tečnosti i funkcije spermatozoida, ispitivanje ovulatorne funkcije, integritet genitalnog trakta, detekcija pratećih bolesti (infekcije), kao i dodatna ispitivanja u cilju otkrivanja uzroka azospermije, amenoreje, hiperprolaktinemije, itd<sup>2</sup>.

Svaki tretman je uspešan i zadovoljavajući ukoliko je racionalan, a terapija je efikasna ukoliko koriguje defekte i dovede do željenog ishoda. Da li će se jednom paru predložiti medicinski tretman ili čekanje spontane trudnoće, zavisi od dužine infertiliteta, starosti žene i želje para. Žene starije od 35 godina trebalo bi da počnu medicinski tretman u cilju ostvarivanja trudnoće pre nego mlađe žene<sup>3</sup>.

Intrauterusna inseminacija (IUI) i stimulacija ovulacije predstavljaju metode izbora u lečenju neobjašnjenog infertiliteta, a ukoliko je žena starija od 37 godina, može joj se odmah preporučiti *in vitro* fertilizacija (IVF)<sup>2,3</sup>. Intrauterusna inseminacija je manje invazivna i jeftinija nego IVF i njome se može postići trudnoća kod 10–17% slučajeva prema ciklusu, sa 85% trudnoća tokom prva četiri ciklusa<sup>4</sup>.

Metoda IUI zajedno sa ovarijalnom stimulacijom predstavlja jednostavno i ne tako skupo lečenje infertiliteta. Zvanično objavljeni radovi ukazuju da stopa trudnoće prema ciklusu varira između 8 i 22%. Velika razlika u stopi trudnoće kod različitih autora može biti posledica male populacije ispitanika, razlike u karakteristikama ispitanika, različitim protokolima ovarijalne stimulacije i različitih tehnika inseminacije<sup>4</sup>.

Humani menopauzni gonadotropin (hMG) primenjuje se u cilju stimulacije kod poremećene funkcije hipotalamusa, hipofize, odnosno kod bolesnica sa anovulacijom kod kojih prolaktin nije povišen, sa hipogonadotropnom amenorejom, sa manjkom gonadotropina u urinu, niskim estrogenima, negativnim progesteronskim testom i kod onih kod kojih je oralna terapija klomifenom bila bezuspešna<sup>5</sup>.

Cilj našeg istraživanja bio je da uporedimo rezultate ostvarenih trudnoća nakon kontrolisane hiperstimulacije ovarijuma hMG i IUI kod bolesnica sa neobjašnjenim uzrokom infertiliteta i kod bolesnica sa blagim oblikom endometriozе.

## Metode

Ova prospektivna studija sprovedena je od 01. 12. 2004. do 01. 12. 2006. u Ginekološko-akušerskoj klinici (GAK) „Narodni front“, Beograd i obuhvatila je 100 infertilnih bolesnica prosečnih godina  $32,57 \pm 4,6$  (22–40 godina). Bolesnice su bile podeljene u dve grupe: grupu A od 50 bolesnica sa

blagim oblikom endometriozе (prethodno laparoskopski dijagnostikovano) i grupu B od 50 bolesnica sa neobjašnjenim uzrokom infertiliteta.

Istraživanje je bilo uslovljeno sledećim faktorima: starost bolesnica  $\leq 40$  godina, negativni test na antispermatozoidna antitela (ASA) u serumu oba supružnika, normalna prolaznost genitalnog trakta potvrđena prethodnom celioskopijom i histerosalpingografijom, normalni hormonski profil u folikularnoj fazi ciklusa, regularni menstrualni ciklusi (dužina ciklusa između 25 i 35 dana), infertilitet koji traje  $> 12$  meseci. Sve bolesnice bile su zdrave, bez hroničnih bolesti, bez operativnih zahvata na tubama, uterusu i sl.

Bolesnice sa minimalnim ili blagim oblikom endometriozе bile su uključene u studiju šest meseci nakon tretmana.

Za supružnike bilo je neophodno prisustvo odgovarajućeg broja pokretnih spermatozoida (akcenat na broju, morfologiji i pokretljivosti spermatozoida). Da li je kvalitet sperme bio u granicama normale ili ispod nje određivano je prema modifikovanom vodiču Svetske zdravstvene organizacije SZO (1987, 1992, 1999), a definisan je normalni nalaz na sledeći način: broj spermatozoida:  $> 20\ 000\ 000/\text{mL}$ , normalne forme  $> 30\%$ , i progresivna pokretljivost  $> 40\%$ . Ovi parametri odnosili su se na kvalitet semena pre obrade sperme za IUI. Ukoliko je broj progresivno pokretnih spermatozoida nakon obrade sperme bio manji od 1 000 000, ti su parovi isključivani iz studije<sup>6</sup>. Svi supružnici bili su zdravi, bez hroničnih bolesti, bez operativnih zahvata na testisima i sl.

Kod svih infertilnih parova prvi put je u cilju terapije infertiliteta sprovedena hiperstimulacija gonadotropinima (hMG) i IUI.

U obe ispitivane grupe primenjeni su uniformni protokoli stimulacije hMG-om, identični u odnosu na vreme započinjanja, vrstu i dozu preparata i prilagođeni svakoj bolesnici.

Od preparata hMG upotrebljen je Menopur<sup>®</sup> (Ferring Pharmaceutical) koji sadrži 75 IJ folikulostimulišućeg hormona (FSH) i 75 IJ lutenizirajućeg hormona (LH). U cilju indukcije ovulacije kao humani horionski gonadotropin upotrebljen je preparat Pregnyl<sup>®</sup> (Organon).

Stimulacija hMG rađena je od 2. do 7. dana ciklusa davanjem prva dva dana po tri, a zatim po dve ampule hMG do zadovoljenja ultrasonografskih kriterijuma za davanje hCG u dozi od 5 000 IJ. Uslov za administraciju hCG bio je serumski nivo E2  $\leq 3000\ \text{pg/mL}$ .

Posle IUI bolesnice nisu imale suplementaciju lutealne faze.

Ovarijalni i endometrijalni odgovor na hiperstimulaciju hMG praćen je transvaginalnom ultrasonografijom (TV-US) koja je obavljena u kabinetu za TV-US GAK "Narodni front" u Beogradu. Upotrebljen je ultrazvučni aparat Hitachi sa transvaginalnom sondom jačine 5,5 MHz, a preglede su obavila tri lekara na istom ultrasonografskom aparatu.

Kod svih bolesnica pre započinjanja stimulacije ovulacije rađena je bazalna folikulometrija neposredno po završetku menstruacije (3–5 dan). Praćenje rasta i razvoja folikula i debljine endometrijuma vršeno je od 8. dana ciklusa.

Ultrasonografski kriterijumi za administraciju hCG bili su: najmanje jedan folikul promera  $\geq 18\ \text{mm}$  (ali ne vi-

še od 8 folikula) i debljina endometrija  $\geq 6$  mm. Ultrasonografski ovulaciju smo konstatovali kao kolabiranje dominantnog folikula i prisustvo slobodne tečnosti u retrouterinom prostoru.

Sperma za IUI dobijena je masturbacijom i skupljena u sterilnoj posudi nakon apstinencije od 2 do 4 dana, 1h pre pripreme za IUI. Nakon likvefakcije na sobnoj temperaturi i analize kvaliteta semena (broj, morfologija i pokretljivost spermatozoida), pažljivo je sipano 1 mL semena i 2 mL medijuma (Menezo B2) u sterilnu epruvetu. Zatim, centrifugiranjem (broj obrtaja od 250 x g u trajanju od 10 minuta) vršilo se, praktično ispiranje pokretnih, vitalnih spermatozoida, koji su činili supernatant, dok su nepokretni spermatozoidi i čelijski detritus ostali na dnu epruvete.

do 16. dana. Sve trudnoće smo ultrasonografski potvrdili, sa prisutnom srčanom radnjom.

Za statističku obradu rezultata, pored deskriptivne metode, korišćeni su statistički parametarski i neparametarski testovi: Studentov *t*-test,  $\chi^2$  test i metoda jednofaktorske neparametarske analize varijanse za proporcije. Nivo statističke značajnosti bio je  $p = 0,05$ .

## Rezultati

U tabeli 1 date su demografske karakteristike ispitanica.

Ispitano je ukupno 100 bračnih parova. Metodom jednofaktorske neparametarske analize varijanse za proporcije, testirali smo značajnost razlike učestalosti kategorija različ-

Tabela 1

Karakteristike ispitivanih grupa			
Karakteristike ispitanica	Grupa A (n = 50)	Grupa B (n = 50)	<i>p</i>
Starost ispitanica (godine)*	32 ± 4,47 (24–38)	33,14 ± 4,47 (22–38)	
21–25**	10	4	
26–30	24	30	> 0,05†
31–35	42	32	
≥ 36	24	34	
Starost supružnika (godine)*	35,98 ± 4,74 (28–46)	37,8 ± 5,08 (26–47)	
26–30	16	8	
31–35	32	32	
36–40	30	24	> 0,05†
41–45	20	30	
≥ 46	2	6	
Dužina trajanja infertiliteta (meseci)*	37,3 ± 14,27 (16–70)	34,6 ± 13,05 (15–70)	
12–24**	26	28	> 0,05†
25–36	16	30	< 0,05‡
≥ 37	58	42	

Grupa A – blagi oblik endometrioze; Grupa B – neobjašnjeni uzrok infertiliteta

\* vrednosti su prikazane kao srednja vrednost, standardna devijacija i raspon;

\*\* frekvencije izražene u procentima (%);

† primenjena je jednofaktorska neparametarska analiza varijanse za proporcije;

‡ unutargrupna razlika distribucije grupe A testirana je  $\chi^2$  testom

U dobijeni i izdvojeni supernatant dodato je 2,5 mL medijuma, nakon čega se vršilo recentrifugiranje u trajanju od 10 minuta. Dobijenom supernatantu pažljivo se dodalo 1 mL medijuma i epruveta stavila u termostat na temperaturu od 37°C 1–2 h. Tokom inkubacije optimizirani spermatozoidi zauzimali su gornji deo smeše, pa se uzorak za analizu i inseminaciju uzimao iz ovog dela.

Obično se IUI radi 36 h posle davanja hCG pomoću mini intrauteruskog katetera koji se nastavlja na sterilni plastični špic za jednokratnu upotrebu, zapremine 2 mL. Zapremina isprane sperme iznosi 0,5 do 2 mL.

Priprema i postavljanje svih bolesnica obavljena je na uobičajeni i isti način, u ginekološkom položaju. Nakon prikazivanja *portio vaginalis uteri* spekulom, kateter se vrlo pažljivo i nežno preko cervikalnog kanala unosi u kavum uterusa, nakon čega se lagano ubrizgala obrađena sperma. Bolesnice su bile postavljene u lagani Trendelburgov položaj i ostajale tako 20–30 minuta.

U slučaju izostanka menstruacije nakon IUI, određivan je nivo  $\beta$  hCG u serumu 14 dana nakon IUI. Pozitivnim nalazom smatrali smo vrednosti  $\geq 10$  mIU/mL u periodu od 14.

tih životnih doba kod ispitanica i njihovih supružnika. Dobiene vrednosti ( $F = 3,458$  za ispitanice i  $F = 2,112$  za njihove supružnike), govore da razlika u učestalosti prema godinama starosti nije bila statistički značajna ( $p > 0,05$ ), kao ni razlika unutar svake grupe ponaosob. Grupe su bile homogene, međusobno slične i *a priori* poredive.

Ovo istraživanje uključilo je bračne parove u kojima su supružnici imali normospermiju, odnosno svi su imali broj spermatozoida preko 20 000 000/mL, normalne forme > 30%, i progresivnu pokretljivost > 30%. Karakteristike spermograma prikazane su u tabeli 2.

Prosečan broj spermatozoida u mL kod supružnika grupe A bio je 62,5 ± 34,106 (medijana 55; raspon 20–135 miliona/mL). Prosečan broj spermatozoida/mL kod supružnika grupe B bio je 72,02 ± 38,091 (medijana 80; raspon 20–140 miliona/mL).

Metodom jednofaktorske neparametarske analize varijanse za proporcije testirali smo značajnost razlike učestalosti kategorija različite količine spermatozoida u mL kod ispitanika grupe A i B. Dobijena je vrednost  $F = 3,202$  ( $p > 0,05$ ). Razlika u učestalosti po kategorijama broja spermato-

Tabela 2

Kvalitet semena ispitanih supružnika			
Ispitani parametri	Grupa A (n = 50)	Grupa B (n = 50)	<i>p</i>
Broj spermatozoida/mL*	62,5 ± 34,106	72,02 ± 38,091	
20 000 000–40 000 000**	30	30	> 0,05†
40 000 001–60 000 000	32	14	< 0,05
> 60 000 000	38	56	
Progresivna pokretljivost spermatozoida (%)*	61,6 ± 9,92	55,36 ± 16,925	
30–40**	2	28	
41–50	20	20	< 0,05†
≥ 51	78	52	
Normalna morfologija (%)*	53 ± 10,101	50,98 ± 16,821	
30–40	16	40	> 0,05†
41–50	38	12	< 0,05
≥ 51	46	48	

Grupa A – blagi oblik endometrioze; Grupa B – neobjašnjeni uzrok infertiliteta

\*vrednosti su prikazane kao srednja vrednost, standardna devijacija i rang;

\*\* frekvencije izražene u procentima (%);

† primenjena metoda jednofaktorske neparametarske analize varijanse za proporcije;

‡ unutargrupna razlika testirana metodom  $\chi^2$  testa

zoida nije statistički značajna. Daljom analizom testirali smo razliku distribucije unutar grupe A, metodom  $\chi^2$  testa slaganja, i ta razlika bila je značajna ( $p < 0,05$ ) za kategoriju od > 60 000 000/mL.

U tabeli 3 prikazani su rezultati stimulacije pomoću hMG u obe grupe, broj odigranih ovulacija prema ciklusu, kao i broj ostvarenih trudnoća.

Tabela 3

Stimulacije, ostvarene ovulacije i trudnoće				
Grupe bolesnica	Broj stimulacija (n)	Broj bolesnica po ciklusu (n)	Ostvarene ovulacije (%)	Ostvarene trudnoće (%)
Grupa A (n = 50)	1	50	74	8,11
	2	45	77,78	5,71
	3	40	75	10
Grupa B (n = 50)	1	50	82	9,76
	2	38	84,21	9,38
	3	28	85,71	8,33

Grupa A – blagi oblik endometrioze; Grupa B – neobjašnjeni uzrok infertiliteta

U grupi A prosečna vrednost progresivno pokretnih spermatozoida bila je  $9,92 \pm 61,6\%$  (min. 40%, max 80%; medijana = 60%), a u grupi B  $16,925 \pm 55,36\%$  (min. 30%, max 80%; medijana = 57.5%).

Metodom jednofaktorske neparametarske analize varijanse za proporcije testirali smo značajnost razlike učestalosti kategorija različite pokretljivosti spermatozoida kod ispitanika grupe A i B. Razlika u učestalosti po kategorijama pokretljivosti spermatozoida bila je statistički značajna ( $F = 7,231$ ;  $p < 0,05$ ). Daljom analizom testirali smo razliku distribucije unutar grupa i utvrđeno je da su bolesnici grupe A imali u proseku pokretljivije spermatozoide.

Našli smo da je u grupi A prosečna vrednost spermatozoida sa normalnom morfologijom iznosila  $53 \pm 10,101\%$  (35–80%; medijana 50%), a u grupi B  $50,98 \pm 16,821\%$  (30–80%; medijana 50%).

Metodom jednofaktorske neparametarske analize varijanse za proporcije utvrdili smo da razlika u učestalosti po kategorijama pokretljivosti spermatozoida između grupa nije bila statistički značajna ( $F = 2,482$ ;  $p > 0,05$ ). Metodom  $\chi^2$  testa slaganja testirali smo razliku distribucije unutar grupa A i B, i ta razlika bila je značajna ( $p < 0,05$ ). U obe grupe preovladavali su spermatozoidi normalne pokretljivosti.

Metodom jednofaktorske neparametarske analize varijanse za proporcije testirali smo značajnost razlike učestalosti kategorija ovulacija po ciklusu kod bolesnica grupe A i B. Dobijena je vrednost  $F = 8,322$ , što znači da je razlika u učestalosti ovulacije bila statistički značajna, tj. veći je procenat ostvarenih ovulacija bio u grupi B. Unutar svake grupe, ponaosob, testirana je značajnost razlike u procentu ostvarene trudnoće. Grupa B bila je homogena, a grupa A heterogena u odnosu na broj stimulacija (najmanji procenat ostvarenih trudnoća zabeležen je kod žena koje su imale po 2 stimulacije).

Dobijeni rezultati pokazali su da je u toku tri uzastopna ciklusa u grupi A ostvareno ukupno osam trudnoća (16%), a u grupi B devet (18%).

U toku tri stimulisana uzastopna ciklusa izvedeno je ukupno 102 IUI u grupi A i 97 u grupi B. Ishod postupka IUI prikazan je u tabeli 4.

Razlika u učestalosti po kategorijama ishoda IUI između grupa nije bila statistički značajna, već samo razlika unutar svake grupe ponaosob ( $p < 0,05$ ).

Ako uzmemo kao dobar ishod trudnoće rađanje živog deteta, u grupi A uspešno je izneto šest jednoplodnih i jedna blizanačka trudnoća (14%), dok je u grupi B uspešno završeno devet (18%) jednoplodnih trudnoća ( $p > 0,05$ ).

Učestalost trudnoće u zavisnosti od karakteristika trudnica i karakteristika spermograma, prikazana je u tabeli 5.

Tabela 4

Ishod IUI	Ishod intrauterusnih inseminacija (IUI)	
	Grupa A (n = 50)	Grupa B (n = 50)
	%	%
Bez trudnoće	84	82
<i>Ab. spontaneus</i>	2	0
Jednoplodna trudnoća sa živorođenim detetom	12	18
Višeploidna trudnoća sa živorođenim detetom	2	0

Grupa A – blagi oblik endometrioze; Grupa B – neobjašnjeni uzrok infertiliteta

Tabela 5

Stopa trudnoće nakon intrauterusne inseminacije			
Parametri	Ukupan broj bolesnica (n)	Broj ostvarenih trudnoća (n)	Stopa trudnoće (%)
Uzrast ispitanica (god)			
≤ 35	71	15	21,13
≥ 36	29	2	6,9
Dužina trajanja infertiliteta (meseći)			
12–24	27	9	33,34
25–36	23	6	26,10
> 37	50	2	4
Uzrok infertiliteta			
endometriozna	50	8	16
neobjašnjeni infertilitet	50	9	18
Broj spermatozoida (milion/mL)			
20–40	30	2	6,67
40–60	23	5	21,74
> 60	47	10	21,28
Progresivna pokretljivost spermatozoida (%)			
30–40	15	2	13,34
40,1–50	20	5	25
> 50	65	10	15,38

## Diskusija

Većina neplodnih bračnih parova praktično su supfertilni, sa smanjenom mesečnom stopom trudnoće, ali sa istovremenom mogućnošću spontane trudnoće. U planiranju lečenja infertiliteta treba uvek svesti na minimum moguće zdravstvene rizike, koji su najčešće udruženi sa ovarijalnom stimulacijom, ali istovremeno uzeti u obzir i cenu koštanja celokupnog lečenja. Kao primer, *in vitro* fertilizacija (IVF) i intracitoplazmatska spermalna injekcija (ICSI) bili su inicijalno korišćeni u slučajevima bilateralne tubarne opstrukcije kod teških tubarnih oštećenja ili teških oblika muškog infertiliteta. Želja da se što pre dođe do uspeha, praktično je proširila indikacije ovih metoda. Međutim, to nije značilo da je kod tih proširenih indikacija primena ovih invazivnih metoda obećavala veći uspeh.

Zajedno sa ovarijalnom stimulacijom IUI predstavlja jednostavnu i jeftinu metodu lečenja infertiliteta nepoznate etiologije kod blagog oblika endometrioze, kao i u prisustvu muškog faktora infertiliteta, ali sa prisustvom dovoljnog broja progresivno pokretnih spermatozoida<sup>4,7</sup>.

U toku ovog istraživanja praćene su dve grupe ispitanica: sa minimalnim oblikom endometrioze (grupa A) i sa nepoznatim uzrokom neplodnosti (grupa B).

Obe grupe ispitanica stimulisane su sa hMG, uz primenu uniformnih protokola. Adekvatnim tokom stimulacije

smatran je onaj u kome je u najmanje dve folikule bio započet rast i ostvaren kontinuiran porast veličine folikula do postizanja kriterijuma za primenu humanog horionskog gonadotropina.

Životna dob ispitanica veoma je važan prognostički faktor kod primene postupka IUI. Naši rezultati pokazuju da je najveći broj trudnoća ostvareno u dobi ≤ 35 godina. Naime u obe grupe ispitanica, ostvareno je ukupno 17 trudnoća. Od toga je čak 15 (88,24%) trudnoća ostvareno kod ispitanica mlađih od ≤ 35 godina, a samo 2 (11,76%) trudnoće u dobi ≥ 36 godina. Ovi rezultati ukazuju na to da je nakon 36. godine života najverovatnije smanjena receptivnost uterusa i/ili smanjen kvalitet oocita. Naši podaci slažu se sa rezultatima drugih autora, dok neki autori pomeraju granicu na 40 godina i smatraju da stopa trudnoće opada nakon 40 godine. U svakom slučaju, ovi autori napominju da primena IUI, kao načina lečenja infertiliteta nakon 40. godine daje loše rezultate<sup>7–10</sup>.

Dužina infertiliteta značajan je prognostički faktor u tretmanu infertiliteta.

U našem ispitivanju od 27 bračnih parova, kod kojih je infertilitet trajao 12–24 meseca ostvareno je ukupno osam trudnoća. Kod 23 para infertilitet je trajao 25–36 meseci (ostvareno je sedam trudnoća) a kod 50 parova je infertilitet trajao ≥ 37 meseci (ostvarene su dve trudnoće 4%). Drugim rečima, lečenje infertiliteta kod naših ispitanika bilo je naju-

spešniji ako je njegova dužina bila manja od 37 meseci. Naši rezultati poklapaju se sa rezultatima drugih autora<sup>4,7</sup>.

U naše istraživanje bili su uključeni bračni parovi u kojima su supružnici imali normospermiju, uz pridržavanje striktnih kriterijuma SZO<sup>6</sup>. Naši podaci govore da što je veći broj spermatozoida i što je veći njihov motilitet, to je uspeh lečenja bolji. Najveći procenat ostvarenih trudnoća bio je u kategoriji spermatozoida preko 40 000 000/mL i preko 40% pokretljivosti. Naši rezultati poklapaju se sa brojnim radovima različitih autora<sup>6,7,9</sup>. Neki autori napominju da je stimulacija ovulacije u kombinaciji sa IUI metoda izbora kod brojnih uzroka ženskog i muškog infertiliteta, ali da je neophodno da broj pokretnih spermatozoida obrađenih za inseminaciju bude preko 1 000 000/mL<sup>10,11</sup>.

U grupi ispitanica sa blagim oblikom endometriozе bilo je 50 kod kojih su ciklusi praćeni ultrasonografski. Tokom prve stimulacije ovulacija se odigrala kod 37 (74%) ispitanica. Nakon inseminacije kod 37 ostavrene su tri (8,11%) trudnoće. Dva puta stimulisano je 45 žena, a ovulacija se odigrala kod 35 (77,78%). Nakon inseminacije kod žena sa odigranom ovulacijom ostvarene su dve (5,71%) trudnoće. Tri puta stimulisano je 40 žena, a ovulacija se odigrala kod 30 (75%), pri čemu kod njih nakon IUI ostvarene su tri trudnoće odnosno 10%.

U grupi žena sa nepoznatim uzrokom infertiliteta bilo je takođe 50 žena. Ovulacija se odigrala kod 41 (82%). Kod žena sa odigranom ovulacijom nakon IUI ostvareno je četiri trudnoće (9,76%). U grupi B dva puta je stimulisano 38 žena, a ovulacija se odigrala kod 32 (84,21%). Nakon inseminacije kod žena sa odigranom ovulacijom, ostvareno je tri (9,38%) trudnoće. Tri puta u grupi B stimulisano je 28 žena, a ovulacija se odigrala kod 24 (85,71%), pri čemu su nakon IUI ostvarene dve (8,33%) trudnoće.

Razlika u učestalosti po kategorijama procenata ovulacije nije statistički značajna, kao ni razlika unutar svake grupe ponaosob, iako nešto veći procenat ovulacije odigrao se u grupi B. Grupe su bile homogene, međusobno slične i *a priori* poredive u odnosu na ovulaciju.

Hiperstimulaciju hMG-om, kao efikasnu metodu za realizaciju visokog procenta ovulacije, nalazimo i u radovima drugih autora<sup>5,8,12-14</sup>.

U toku tri stimulisana uzastopna ciklusa izvedeno je ukupno 102 IUI u grupi A i ostvareno ukupno osam (16%) trudnoća, odnosno 7 (14%) trudnoća sa živorođenom decom. U grupi B urađeno je ukupno 97 IUI u toku tri uzastopna ciklusa, i u toku

istih ostvareno ukupno devet (18%) trudnoća, odnosno sve su bile uspešne i rezultovale živorođenom decom. Razlika u učestalosti po kategorijama ishoda IUI nije bila statistički značajna, već samo razlika unutar svake grupe ponaosob ( $p < 0,05$ ).

Ako uzmemo kao dobar ishod trudnoće živorođeno dete, u grupi A ta učestalost bila je 14%, a u grupi B 18% ( $p > 0,05$ ).

Efekat etiologije neplodnosti veoma je značajan faktor. Naši rezultati bili su bolji kod nepoznate etiologije infertiliteta, u odnosu na endometriozu. Negativni uticaj endometriozе, makar i minimalnog i blagog oblika, navode brojni autori. Neki autori zaključuju da blagi i minimalni oblik endometriozе smanjuju efekat tretmana ovarijalne kontrolisane hiperstimulacije/IUI za približno 50%, u odnosu na parove kod kojih je uzrok infertiliteta neobjašnjene prirode ili muški faktor, što je u skladu i sa našim rezultatima<sup>7,9</sup>.

Primenu kombinacije kontrolisane ovarijalne hiperstimulacije i IUI kao efikasni način lečenja kod neplodnih parova svojim radovima potvrđuju i drugi autori<sup>14,15</sup>.

Analizirajući ishoda IUI između grupa, našli smo da je stopa trudnoće veća u grupi trudnica sa nepoznatim uzrokom infertiliteta (18%) u odnosu na grupu sa blagim oblikom endometriozе (16%). Visoki kvalitet semena kod naših ispitanika obećava bolji uspeh nakon IUI. Upoređivanjem podataka broja ostvarenih trudnoća u odnosu na karakteristike žena i spermalne parametre dolazi se do zaključka da je stopa trudnoće kod žena  $\leq 35$  godina statistički značajno veća u odnosu na one preko 35 godina.

## Zaključak

Primena kombinacije kontrolisane ovarijalne hiperstimulacije i IUI je efikasni, jeftini i bezbedni način lečenja neplodnih parova, naročito kod parova sa neobjašnjim infertilitetom. Blagi oblik endometriozе, kao etiološki faktor neplodnosti, ima negativni uticaj na ishod postupka IUI.

Uspeh kombinacije kontrolisane ovarijalne hiperstimulacije/IUI, takođe, zavisi od starosti žena, kvaliteta semena i dužine trajanja infertiliteta.

## Zahvalnost

Ovaj rad deo je istraživanja sprovedenog u okviru magistarskog rada Dr Vladimira Jašovića, sprovedenog u GAK "Narodni Front" Beograd, pod mentorstvom Prof. dr Mladenka Vasiljevića.

## L I T E R A T U R A

1. Costello MF, Hughes GJ, Garrett DK, Steigrad SJ, Ekangaki A. Prognostic value of baseline serum oestradiol in controlled ovarian hyperstimulation of women with unexplained infertility. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001; 41(1): 69–74.
2. Collins J. Unexplained infertility In: Seibel MM, ed. *Infertility: a comprehensive text*. East Norwalk, CT: Appelton and Lange; 1990. p. 259–72.
3. Hart R. Unexplained infertility, endometriosis, and fibroids. *BMJ* 2003; 327(7417): 721–4.
4. Nuojua-Huttunen S, Tomas C, Bloigu R, Tuomivaara L, Martikainen H. Intrauterine insemination treatment in subfertility: an analysis of factors affecting outcome. *Hum Reprod* 1999; 14(3): 698–703.
5. Kaplan PF, Austin DJ, Freund R. Subcutaneous Human menopausal gonadotropin administration for controlled ovarian hyperstimulation with intrauterine insemination cycle. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182(6): 1421–6.
6. Guzick DS, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Brazil CK, Nakajima ST, Coutifaris C, et al. Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. *N Engl J Med* 2001; 345(19): 1388–93.
7. Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Steinkampf MP, et al. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. *N Engl J Med* 1999; 340(3): 177–83.

8. *Jacobs SL, Metzger DA, Dodson WC, Haney AF.* Effect of age on response to human menopausal gonadotropin stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71(6): 1525–30.
9. *Makkar G, Ng EH, Yeung WS, Ho PC.* Prognostic factors for successful outcome in patients undergoing controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination. *Hong Kong Med J* 2003; 9(5): 341–5.
10. *Seibel MM.* Workup of the infertile couple. In: *Seibel MM*, ed. *Infertility: a comprehensive text*. Stamford, CT: Appelton and Lange; 1990. p. 1–21.
11. *Ecochard R, Mathieu C, Royere D, Blache G, Rabilloud M, Czyba JC.* A randomized prospective study comparing pregnancy rates after clomiphene citrate and human menopausal gonadotropin before intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2000; 73(1): 90–3.
12. *Ludwig M, Felberbaum RE, Diedrich K, Lunenfeld B.* Ovarian stimulation: from basic science to clinical application. *Reprod Biomed Online* 2002;5 Suppl 1(3): 73–86.
13. *Mabani IM, Afnan M.* The pregnancy rates with intrauterine insemination (IUI) in superovulated cycles employing different protocols (clomiphene citrate (CC), human menopausal gonadotropin (HMG) and HMG+CC) and in natural ovulatory cycles. *J Pak Med Assoc* 2004; 54(10): 503–5.
14. *Zreik TG, Garcia-Velasco JA, Habboosh MS, Olive DL, Arici A.* Prospective, randomized, crossover study to evaluate the benefit of human chorionic gonadotropin-timed versus urinary luteinizing hormone-timed intrauterine inseminations in clomiphene citrate-stimulated treatment cycles. *Fertil Steril* 1999; 71(6): 1070–4.
15. *Jašović V.* Intrauterine insemination following controlled ovarian hyperstimulation in women with mild endometriosis and unknown cause infertility [thesis]. Belgrade: School of Medicine; 2007. (Serbian)

Primljen 29. VI 2010.  
Prihvaćen 29. IV 2011.