



Povezanost kontrolisane hiperstimulacije ovarijuma kod bolesnica sa blagim oblikom endometrioze

Efficacy of guided ovarian hyperstimulation in patients with mild type endometriosis

Emilija Jašović-Siveska*, Vladimir Jašović†

*Univerzitet Sveti Kliment Ohridski, Visoka medicinska škola, Bitola, Makedonija;

†Ginekološko-akušerska klinika Narodni Front, Beograd, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Endometriozna je jedno od najčešćih oboljenja u ginekologiji. Manifestuje se prisustvom i rastom žarišta endometrijuma van kavuma uterusa koja reaguju na hormonsku stimulaciju kao normalni endometrijum uterusa. Hiperstimulacija i indukcija ovulacije zajedno sa intrauterusnom inseminacijom (IUI) najčešće se koriste u terapiji neobjašnjenog infertiliteta i kod bolesnica sa blagim oblikom endometrioze. Cilj rada bio je poređenje efekata stimulacije humanim menopauznim gonadotropinima (hMG) kod bolesnica sa blagim oblikom endometrioze i kod bolesnica sa infertilitetom nepoznatog uzroka. **Metode.** Istraživanjem smo obuhvatili 50 bolesnica sa neobjašnjenim infertilitetom (grupa N) i 50 sa blagim oblikom endometrioze (grupa E), koja je laparoskopski potvrđena. Primenjena je stimulacija hMG i indukcija horionskim gonadotropinom (hCG) po istom terapijskom protokolu. **Rezultati.** U grupi E tokom prve stimulacije ovulacija se pojavila kod 74% bolesnica. U drugom ciklusu ovulacija se pojavila kod 77,78% bolesnica, a u trećem ciklusu u 75% slučajeva. U grupi N tokom prve stimulacije ovulacija se pojavila kod 82% bolesnica. Još dva puta je primenjena stimulacija kod 38 bolesnica sa nepoznatim uzrokom infertiliteta. Ovulacija se pojavila u 84,21% slučajeva. Tri puta u grupi N primenjena je stimulacija kod 28 žena, pri čemu se kod 85,71% pojavila ovulacija. **Zaključak.** Stimulacija hMG i indukcija hCG efikasni su načini stimulacije i indukcije ovulacije u cilju lečenja infertiliteta, naročito u slučajevima blagog oblika endometrioze.

Ključne reči:

endometriozna; neplodnost; gonadotropini; inseminacija, veštačka; ovulacija; trudnoća.

Abstract

Background/Aim. Endometriosis befalls in one of the most frequent gynecologic diseases. It manifests itself by the presence and growth of focus of endometrium out of the uterus cavum that reacts to hormonal stimulations as the normal uterus endometrium does. Hyperstimulation and induction of ovulation together with intrauterine insemination (IUI) are the most frequently used treatments of unexplained infertility in patients with mild type endometriosis. The aim of this study was to compare the effects of stimulation using human menopausal gonadotrophine (hMG) in the patients with mild type endometriosis to the patients with infertility of unknown ethiology. **Methods.** The study included 50 patients with unexplained infertility (group N), as well as 50 patients with mild type endometriosis (group E) confirmed by laparoscopy. Within the same therapeutic protocols hMG stimulation and horionic gonadotrophine induction (hCG) were used. **Results.** In the group E ovulation occurred in 74% of the patients during the first stimulation, in 77.78% during the second cycle, and in 75% of the patients during the third one. Regarding the group N, ovulation appeared in 82% of the patients during the first stimulation. Stimulation was performed two times more in 38 patients with unknown cause of infertility, and ovulation appeared in 84.21% of them. In the group N stimulation was performed three times in 28 women resulting in ovulation in 85.71% of them. **Conclusion.** Considering the obtained results it can be concluded that hMG stimulation and hCG induction are efficient in the treatment of infertility, particularly in mild type endometriosis.

Key words:

endometriosis; infertility; gonadotropins; insemination, artificial; ovulation; pregnancy.

Uvod

Endometriozna je jedno je od najčešćih oboljenja u ginekologiji. Manifestuje se prisustvom i rastom žarišta en-

dometrijuma van *cavuma* uterusa koja reaguju na hormonsku stimulaciju kao i normalni endometrijum uterusa. Simptomatologija je veoma različita, ali, uglavnom, dominiraju dismenoreja, dispareunija i infertilitet. Prisutna

je kod oko 20–40% infertilnih žena, kao i kod 5% fertilnih žena^{1,2}.

Dijagnoza endometriozе može se postaviti samo ako se vizuelizuje i histološki verifikuje, što je jedino moguće laparoskopijom ili laparotomijom. Jedini neinvazivni test koji može sugerisati endometriozu je tumorski marker CA-125^{3,4}.

Patofiziologija infertiliteta udružena sa endometriozom veoma je kompleksna i još uvek nedovoljno razjašnjena. Endometriozа izaziva promene reproduktivne fiziologije, što potencijalno može onemogućiti koncepciju. Ovakvo stanje uključuje:

– mehaničke faktore – u odmaklim stadijumima endometriozа može formirati tumorske formacije (endometriom) i pelvičke adhezije koje mogu izobličiti normalnu pelvičku anatomiju^{1,3,5}

– toksičnu peritoneumsku sredinu – ovarijumi i tube se kupaju u peritoneumskom fluidu, čiji je volumen varijabilan, ali svoj pik doseže u vreme ovulacije, kada iznosi oko 20 ml. Kod bolesnika sa endometriozom volumen peritoneumske tečnosti je povećan, što umanjuje mogućnost trudnoće. Međutim, ispitivanja su pokazala da samo povećanje volumena peritoneumske tečnosti nije jedini razlog za smanjenu fertilnu sposobnost, nego da je ista ta tečnost ujedno embriotoksična. Ispitivanja na animalnim modelima pokazala su da peritoneumska tečnost sadrži peritoneumske prostaglandine i makrofage³

– imunološke abnormalnosti – embrionska implantacija i sama trudnoća zavise od imunološkog sistema majke i njegovog odgovora. Šupljina uterusa nudi unikatni imunološki milje, što je neophodno za implantaciju i dalji razvoj trudnoće. Koncentracije imunoglobulina su u negativnoj korelaciji sa težinom endometriozе. Imunološka ispitivanja govore da je moguće da je endometriozа autoimunsko oboljenje³.

– endokrinološki poremećaji – kod bolesnica sa endometriozom postoji abnormalna sekrecija prolaktina i gonadotropina^{1,3}

Minimalni i blagi oblici endometriozе nisu udruženi sa adhezijama i defektima tuba, ali su uzrok produženog infertiliteta. Uzroci ovog infertiliteta su intraperitoneumski nadražaj, imunološki faktori, luteinizacija nerupturisanog folikula i povećana stopa spontanih abortusa^{1,3}.

Terapija lekovima u cilju kontrolisanja simptoma endometriozе obično je efikasna za neposredno planiranje fertiliteta neprodnog para. Dok su neki lekovi efikasniji u supresiji depozita endometriozе u toku lečenja, drugi su efikasniji u smislu omogućavanja trudnoće, kao što su analozi gonadotropin oslobađajućeg hormona i sekvencijska oralna kontracepcija^{1,3}.

Kod minimalnog oblika endometriozе bez defekata tuba intrauterusna inseminacija sa stimulacijom ovulacije predstavlja razumnu mogućnost terapije infertiliteta⁶.

Sprovođenje terapije infertiliteta u kliničkoj praksi često puta ne uzima u obzir rezultate zvaničnih kliničkih ispitivanja. Dve najčešće vrste terapije infertiliteta su stimulacija i indukcija ovulacije i intrauterusna inseminacija. Da bi se primenili (pojedinačno ili kombinovano) u lečenju neobjašnjenog infertiliteta, blagog oblika endometriozе i muškog fa-

ktora infertiliteta, neophodna je prohodnost genitalnog trakta i održana ovarijumska funkcija žene i pokretljivost i odgovarajući minimalni broj spermatozoida muža.

Cilj našeg rada bio je poređenje efekata stimulacije ovulacije humanim menopauznim gonadotropinima (hMG) kod bolesnica sa blagim oblikom endometriozе i kod bolesnica sa nepoznatim uzrokom infertiliteta.

Metode

Kliničko istraživanje obuhvaćeno ovim radom predstavlja prospektivnu studiju sprovedenu u toku dvogodišnjeg perioda (1.12.2004–1.12.2006) u Ginekološko-akušerskoj klinici (GAK) Narodni Front, Beograd. Studijom je bilo obuhvaćeno 100 infertilnih bolesnica. Starosna granica bolesnica bila je između 22 i 40 godina.

Bolesnice su bile podeljene u dve grupe: prvu grupu od 50 bolesnica kod kojih je prethodno laparoskopski dijagnostikovani blagi oblik endometriozе (grupa E) i drugu grupu od 50 bolesnica sa nepoznatim uzrokom infertiliteta (kontrolna grupa N).

Ispitivanje je bilo uslovljeno sledećim kriterijumima: uzrast bolesnica ≤ 40 godina, negativni test na antispermatozoidna antitela (ASA) u serumu oba supružnika, normalna prolaznost genitalnog trakta potvrđena prethodnom celioskopijom i histerosalpingografijom (bolesnice sa dijagnozom minimalnog ili blagog oblika endometriozе bile su uključene u studiju 6 meseci nakon lečenja), normalni hormonski profil u folikularnoj fazi ciklusa, regularni menstrualni ciklusi (dužina ciklusa između 25–35 dana) i infertilitet koji traje > 12 meseci.

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

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

Od hMG upotrebljen je preparat Menopur[®] (Ferring Pharmaceutical), koji sadrži 75 IJ folikulostimulišućeg hormona (FSH) i 75 IJ luteinizirajućeg hormona (LH).

U cilju indukcije ovulacije kao humani horinski gonadotropin (hCG) upotrebljen je preparat Pregnyl[®] (Organon) koji sadrži 5 000 IJ.

Stimulacija hMG rađena je od 2. do 7. dana ciklusa davanjem po tri prva dva dana, a zatim po dve ampule hMG do zadovoljenja ultrasonografskih kriterijuma za davanje hCG u dozi od 5 000 IJ.

Uslov za davanje hCG bio je serumski nivo E2 $\leq 3 000$ pg/ml.

Ovarijumski i endometrijumski odgovor na hiperstimulaciju hMG prećen je transvaginalnom ultrasonografijom (TV-US) koja je obavljena u Kabinetu za TV-US GAK Narodni Front, Beograd. Upotrebljen je ultrazvučni aparat Hitachi sa transvaginalnom konveksnom sondom jačine 6 MHz, a preglede je obavilo tri ginekologa na istom ultrasonografskom aparatu.

Kod svih bolesnica rađena je bazalna folikulometrija neposredno po završetku menstruacije (3–4–5 dan), a praće-

nje rasta i razvoja folikula i debljine endometrijuma vršena od 8. dana ciklusa.

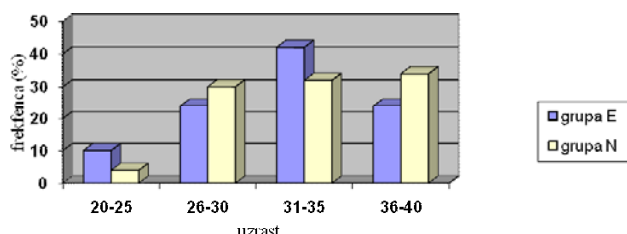
Dan ovulacije obeležen je kao 0. dan, a 5. dan pre ovulacije kao -5. dan ciklusa.

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

Rezultati

Prosečna starost bolesnica bila je $32,57 \pm 4,6$ god. sa rasponom godina 22–40.

Prosečna starost bolesnica sa blagim oblikom endometrioze (grupa E) bila je $32 \pm 4,47$ sa rasponom godina 24–40. U grupi bolesnica sa neobjašnjenim uzrokom infertiliteta (grupa N) prosečna starost iznosila je $33,14 \pm 4,71$ sa rasponom 22–40 godina (slika 1).



Sl. 1 – Životna dob bolesnica

Metodom jednofaktorske neparametarske analize varijanse za proporcije testirali smo značajnost razlike učestalosti kategorija različite starosti kod bolesnica grupe E i N. Dobijena je vrednost $F = 3,458$ ($p > 0,05$). Razlika u učestalosti po kategorijama životne starosti nije bila statistički značajna, kao ni razlika unutar svake grupe ponaosob. Grupe su bile homogene, međusobno slične i komparabilne.

Ultrasonografijom pratili smo broj folikula po ciklusu, i to u periodu od -5. do -1. dana. Dana -1. u grupi E prosečan broj folikula po ciklusu bio je $3,74 \pm 0,69$, sa indeksom porasta 205%, dok je u grupi N iznosio $3,52 \pm 0,86$, sa indeksom porasta 195% (tabela 1).

Statistička analiza nije pokazala razliku između grupa kako u pogledu broja, tako ni u pogledu indeksa porasta ($p > 0,05$).

Ultrasonografski smo pratili dinamiku, kinetiku i trend kretanja prečnika folikula ovarijuma kod obe grupe bolesnica od -5. do -1. dana ciklusa.

Prosečne srednje vrednosti prečnika folikula u grupi bolesnica sa blagim oblikom endometrioze kretale su se od $10,86 \pm 1,1$ mm (-5. dana ciklusa) do $19,02 \pm 1,34$ mm (-1. dana ciklusa), sa dnevnim porastom od 2,04 mm i indeksom porasta od 175,1%.

U grupi bolesnica sa nepoznatim uzrokom infertiliteta prosečne srednje vrednosti prečnika folikula kretale su se od $10,9 \pm 1,17$ mm (-5. dana ciklusa) do $17,71 \pm 1,95$ mm (-1. dana ciklusa), sa dnevnim porastom od 1,7 mm i indeksom porasta od 162,5%.

Dobijeni rezultati prikazani su u tabeli 2.

Prosečne vrednosti prečnika vodećih folikula u grupi bolesnica sa blagim oblikom endometrioze kretale su se od $12,28 \pm 1,18$ mm (-5. dana ciklusa) do $22,7 \pm 1,54$ mm (-1. dana ciklusa), sa dnevnim porastom od 2,6 mm i indeksom porasta od 184,85%.

U grupi bolesnica sa nepoznatim uzrokom infertiliteta prosečne vrednosti prečnika vodećih folikula kretale su se od $12,16 \pm 1,33$ mm (-5. dana ciklusa) do $22,35 \pm 2,46$ mm (-1. dana ciklusa), sa dnevnim porastom od 2,55 mm i indeksom porasta od 183,8%.

Dobijeni rezultati prikazani su u tabeli 3.

Ultrasonografskim praćenjem tokom stimulisanih ciklusa obuhvaćena je i analiza endometrijuma, tj. kod svih ispitivanih bolesnica analizirani su dinamika, kinetika i trend kretanja debljine endometrijuma u folikulskoj fazi od -5. do -1. dana ciklusa.

Tabela 1

Prosečan broj folikula po ciklusu i indeksi porasta

| Dan ciklusa | Grupa E | | Grupa N | |
|---------------------|-----------|------|-----------|------|
| | \bar{x} | SD | \bar{x} | SD |
| -5. | 1,82 | 0,52 | 1,80 | 0,75 |
| -4. | 2,58 | 0,64 | 2,36 | 0,77 |
| -3. | 3,20 | 0,73 | 3,02 | 0,79 |
| -2. | 3,64 | 0,80 | 3,48 | 0,95 |
| -1. | 3,74 | 0,69 | 3,52 | 0,86 |
| Indeksi porasta (%) | 205 | | 195 | |

Tabela 2

Prosečne srednje vrednosti prečnika folikula i indeksi porasta

| Dan ciklusa | Grupa E | Grupa N |
|---------------------|---------|---------|
| -5. | 10,86 | 10,90 |
| -4. | 11,74 | 11,98 |
| -3. | 12,59 | 13,99 |
| -2. | 15,70 | 15,44 |
| -1. | 19,02 | 17,71 |
| Indeksi porasta (%) | 175,1 | 162,5 |
| Dnevni porast (mm) | 2,04 | 1,7 |

Tabela 3
Prosečne vrednosti prečnika vodećih folikula i indeks porasta

| Dan ciklusa | Grupa E | Grupa N |
|---------------------|---------|---------|
| -5. | 12,28 | 12,16 |
| -4. | 14,42 | 14,39 |
| -3. | 16,20 | 16,94 |
| -2. | 19,48 | 19,40 |
| -1. | 22,70 | 22,35 |
| Indeksi porasta (%) | 184,85 | 183,80 |
| Dnevni porast (mm) | 2,6 | 2,55 |

Prosečne srednje vrednosti debljine endometrija u grupi bolesnica sa blagim oblikom endometrioze kretale su se od $6,78 \pm 1,38$ mm (-5. dana ciklusa) do $11,07 \pm 1,72$ mm (-1. dana ciklusa), sa dnevnim porastom od 1,07 mm i indeksom porasta od 163,27%.

U grupi bolesnica sa nepoznatim uzrokom infertiliteta prosečne srednje vrednosti debljine endometrija kretale su se od $7,44 \pm 1,46$ mm (-5. dana ciklusa) do $10,84 \pm 1,98$ mm (-1. dana ciklusa), sa dnevnim porastom od 0,85 mm i indeksom porasta od 145,69%.

Dobijeni rezultati prikazani su u tabeli 4.

Tabela 4
Prosečne srednje vrednosti debljine endometrija i indeksi porasta

| Dan ciklusa | Grupa E | Grupa N |
|---------------------|---------|---------|
| -5. | 6,78 | 7,44 |
| -4. | 7,99 | 8,09 |
| -3. | 8,89 | 8,90 |
| -2. | 10,01 | 9,90 |
| -1. | 11,07 | 10,84 |
| Indeksi porasta (%) | 163,27 | 145,69 |
| Dnevni porast (mm) | 0,85 | 1,07 |

U grupi bolesnica sa blagim oblikom endometrioze bilo je 50 kod kojih su ultrasonografski praćeni ciklusi. Tokom prve stimulacije ovulacija se odigrala kod 37 bolesnica, tj. kod 74% u toku prvog stimulisano ciklusa. Dva puta je stimulisano 45 bolesnica sa blagim oblikom endometrioze, a ovulacija se odigrala kod 35 bolesnica (77,78%). Tri puta u grupi E stimulisano je 40 žena, a ovulacija se odigrala kod 30 (75%).

U grupi bolesnica sa nepoznatim uzrokom infertiliteta (N) bilo je 50 kod kojih su ultrasonografski praćeni ciklusi. Ovulacija se odigrala kod 41 bolesnice (82%) u toku prvog stimulisano ciklusa. Dva puta je stimulisano 38 bolesnica sa nepoznatim uzrokom infertiliteta, a ovulacija se odigrala kod 32 bolesnice (84,21%). Tri puta u grupi N stimulisano je 28 žena, a ovulacija se odigrala kod 24 (85,71%).

U tabeli 5 prikazani su rezultati stimulacije hMG u obe grupe, broj odigranih ovulacija po ciklusu, kao i broj ostvarenih trudnoća po ciklusu.

U grupi bolesnica sa blagim oblikom endometrioze u toku prve stimulacije bilo je 37 ovulacija (74%) u rasponu od 12. do 16. dana ciklusa, a u istom tom periodu u grupi bolesnica sa nepoznatim uzrokom infertiliteta ovulacija se odigrala kod 41 (82%). Dobijeni rezultati prikazani su u tabeli 6.

Testirali smo značajnost razlike prosečne vrednosti dana ovulacije kod obe grupe bolesnica u ovom vremenskom periodu Studentovim *t* testom. Dobijena je vrednost $t = 0,342$; $p > 0,05$. Razlika u prosečnom danu ovulacije među grupama nije bila statistički značajna. Pojedinačno, u okviru svake grupe bila je najučestalija ovulacija 13. dana.

Tabela 5

| Grupe bolesnica | Broj bolesnica | Broj stimulacija | Broj bolesnica po stimulaciji | Ovulacija | |
|-----------------|----------------|------------------|-------------------------------|-----------|-------|
| | | | | (n) | (%) |
| Grupa E | 50 | 1× | 50 | 37 | 74,00 |
| | | 2× | 45 | 35 | 77,78 |
| | | 3× | 40 | 30 | 75,00 |
| Grupa N | 50 | 1× | 50 | 41 | 82,00 |
| | | 2× | 38 | 32 | 84,21 |
| | | 3× | 28 | 24 | 85,71 |

Tabela 6

| | Grupa E | | Grupa N | |
|-----------|---------|--------|---------|--------|
| | n | % | n | % |
| Bolesnice | 50 | 100,00 | 50 | 100,00 |
| Ovulacije | 37 | 74,00 | 41 | 82,00 |
| 12. dan | 5 | 13,51 | 6 | 14,63 |
| 13. dan | 15 | 40,54 | 16 | 39,02 |
| 14. dan | 11 | 29,73 | 12 | 29,27 |
| 15. dan | 4 | 10,81 | 5 | 12,20 |
| 16. dan | 2 | 5,41 | 2 | 4,88 |

Diskusija

Većina bračnih parova koji su lečeni zbog infertiliteta praktično su subfertilni, sa smanjenom mesečnom stopom trudnoće, ali sa istovremenom mogućnošću spontane trudnoće. U planiranju lečenja infertiliteta uvek treba svesti na minimum moguće zdravstvene rizike koji su najčešće udruženi sa ovarijumskom stimulacijom, ali u isto vreme uzeti u obzir i cenu koštanja celokupnog lečenja¹.

Ultrasonografija jajnika i endometrijuma standardna je metoda za praćenje ciklusa i detekciju ovulacije. Ultrazvučnim monitoringom lako se i jednostavno može pratiti broj, veličina, rast i razvoj folikula i ovulacija. Osim toga prati se dinamika rasta i debljina endometrijuma. Na ovaj način može se ispitati i morfologija ženskih genitalnih organa.

U toku ovog ispitivanja praćene su dve grupe bolesnica: bolesnice sa minimalnim oblikom endometrioze (grupa E – ispitivana grupa) i bolesnice sa nepoznatim uzrokom neplodnosti (grupa N – kontrolna grupa), koje su stimulisane humanim menopauznim gonadotropinima (hMG), uz primenu uniformnih protokola.

U toku prve faze ciklusa kod svih bolesnica analizirani su: dinamika vrednosti prečnika folikula, vreme i ultrazvučni parametri nastale ovulacije i debljina endometrijuma.

Ultrasonografski smo pratili dinamiku, kinetiku i trend prečnika folikula ovarijuma kod obe grupe bolesnica od -5. do -1. dana ciklusa, odnosno u toku 5 uzastopnih dana. U našem ispitivanju prečnik vodećeg folikula povećavao se kontinuirano u svim ispitivanim ciklusima.

Dnevni porast vodećeg folikula bio je veći u grupi E, ali to nije bilo statistički značajno. Za procenu razvojne dinamike rastućih folikula značajniji je karakter kontinuiranog dnevnog porasta srednjeg folikulskog prečnika, nego iznos apsolutne vrednosti folikulskog prečnika.

Rast folikula (srednji prečnik i prečnik vodećih folikula) u grupu E gotovo je jednak rastu u grupu N i nema značajne razlike u prečniku preovulacijskog folikula. Sve ovo nas navodi na zaključak da je srednji prečnik folikula nesigurna mera za procenu kritičnog dana ovulacije, jer neki folikuli postignu zrelost kod manjeg, a neki kod većeg⁷.

U literaturi kao kritična vrednost preovulacijskog folikula u prirodnim i stimulisanim ciklusima navodi se širok raspon vrednosti promera između 17 i 22 mm⁸. Međutim, i drugi autori, ipak kao kritičnu vrednost u svojim programima naveli su promer od 16 mm, pri čemu je jako važno određivanje ultrasonografskih karakteristika, naročito preovulacijskog folikula^{8,9}.

Razlika u prosečnoj debljini endometrijuma po danima ciklusa statistički je bila značajna. Indeks porasta bio je veći u grupi E, a dnevni porast bio je veći u grupi N ($p < 0,05$).

U toku ispitivanja potvrđena je visoka korelacija između debljine endometrijuma sa jedne strane i dijametara i volumena i površine folikula, sa druge strane, u svim ispitivanim grupama bolesnica.

U toku prvog ciklusa stimulacije, ovulacija se odigrala kod 74% bolesnica grupe E i kod 82% bolesnica grupe N. Razlika u učestalosti po kategorijama procenata ovulacije nije bila statistički značajna, kao ni razlika unutar svake grupe ponaosob, iako se nešto veći procenat ovulacije odigrao u grupi N. Naši rezultati u skladu su sa rezultatima drugih autora¹⁰. Oni u svom istraživanju nalaze da prisustvo čak i blagog oblika endometrioze, naročito ovarijumske, rezultuje smanjenim odgovorom na egzogeno unete gonadotropine, kao i manjim brojem odigranih ovulacija u odnosu na bolesnice bez endometrioze¹⁰.

Hiperstimulacija hMG, kao efikasna metoda u realizaciji visokog procenta ovulacije, navedena je u radovima i drugih autora. Ecohard i sar.¹¹ ispitivali su efikasnost hMG u poređenju sa klomifen citratom (KC), za stimulaciju ovulacije uz IUI na broj ostvarenih trudnoća po ciklusu. Rezultati su pokazali da su oba preparata bila podjednako efikasna. Kaplan i sar.¹² poredili su efikasnost supkutano datog hMG u poređenju sa intramuskularnom hMG za kontrolisanu hiperstimulaciju ovarijuma sa IUI. Bolesnice su bile zadovoljne supkutanim načinom davanja, a efikasnost i podnošljivost oba načina aplikacije bila je slična.

Novija dostignuća omogućila su primenu dugodelujućeg analoga gonadotropin – rilizing hormona čime se optimizuje efikasnost protokola stimulacije ovarijuma¹³. Mahani i Afnan¹⁴ navode da je metoda hiperstimulacije ovarijuma hMG uz IUI efikasnija po broju ostvarenih trudnoća u odnosu na KC + IUI, KC + hMG + IUI i na prirodni ciklus + IUI i kod bolesnica sa endometriozom i kod bolesnica sa nepoznatim uzrokom infertiliteta.

Ni kod jedne bolesnice nije došlo do težeg oblika hiperstimulacije jajnika.

Zaključak

Primena kombinacije kontrolisane ovarijumske hiperstimulacije hMG je efikasna, jeftina i bezbedna metoda lečenja neplodnih parova, naročito kod neobjašnjeg infertiliteta. Blagi oblik endometrioze, kao etiološki faktor neplodnosti ima negativni uticaj na uspeh lečenja u odnosu na neobjašnjeni uzrok neplodnosti. Ultrasonografija je značajna metoda u dijagnozi uzroka ženske neplodnosti. Ultrazvuk predstavlja direktnu, neinvazivnu, brzu i komfornu dijagnostičku metodu koja omogućava direktan uvid u morfološke promene na jajniku i endometrijumu materice u toku menstrualnog ciklusa. Kontinuirani ultrasonografski monitoring u predikciji i detekciji ovulacije pruža sledeće mogućnosti: praćenje rasta folikula u toku ciklusa merenjem njihovog broja i dijametra, prikazivanje intrafolikulskih struktura i opservaciju perioovulacijskog perioda, praćenje broja i dijametra sekundarnih folikula. Korigovanjem doze medikamenata koji se upotrebljavaju za stimulaciju ovulacije moguće je prevenirati pojavu sindroma hiperstimulacije jajnika u stimulisanim ciklusima.

L I T E R A T U R A

1. Hart R. Unexplained infertility, endometriosis, and fibroids. *BMJ* 2003; 327(7417): 721–4.
2. Karabacak O, Kambic R, Gursoy R, Ozgeren S. Does ovulation induction affect the pregnancy rate after laparoscopic treatment of endometriosis? *Int J Fertil Womens Med* 1999; 44(1): 38–42.
3. Bayer RS, Seibel MM. Endometriosis: Pathophysiology and Treatment In: Seibel MM, editor. *Infertility: a comprehensive text*. Connecticut: Appelton & Lange; 1990. p. 111–29.
4. Radonjić-Lazović G. Endometriozis and infertility. In: Petković S, editor. *Ginekology*. Beograd: Elit Medica; 2004. p. 272–8. (Serbian)
5. Gombel C, Silverberg GS. The fallopian tube. In: Gombel C, Silverberg GS, editors. *Patology in gynecology and obstetrics*. Philadelphia: JB Lippincott Company; 1994. p. 284–312.
6. Parazzini F. Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. *Hum Reprod* 1999; 14(5): 1332–4.
7. Ng EH, Yeung WS, Ho PC. The significance of antral follicle count in controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination. *J Assist Reprod Genet* 2005; 22(9–10): 323–8.
8. Guzik 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.
9. Richmond JR, Deshpande N, Lyall H, Yates RW, Fleming R. Follicular diameters in conception cycles with and without multiple pregnancy after stimulated ovulation induction. *Hum Reprod* 2005; 20(3): 756–60.
10. Somigliana E, Infantino M, Benedetti F, Arnoldi M, Calanna G, Ragni G. The presence of ovarian endometriomas is associated with a reduced responsiveness to gonadotropins. *Fertil Steril* 2006; 86(1): 192–6.
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. Kaplan PF, Austin DJ, Freund R. Subcutaneous human menopausal gonadotropin administration for controlled ovarian hyperstimulation with intrauterine insemination cycles. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182(6): 1421–6.
13. 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.
14. 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 cycle. *J Pak Med Assoc* 2004; 54(10): 503–5.

Rad je primljen 19. IX 2007.