

Slovensko društvo za reproduktivno medicino

KO za reprodukcijo,
Ginekološka klinika UKC Ljubljana

Klinika za ginekologijo in perinatologijo
UKC Maribor

IX. spominski sestanek akad. prof. dr. Lidijske Andolšek-Jeras

Kirurško zdravljenje neplodnosti

Ljubljana

29. november 2013

Zbornik

Kirurško zdravljenje neplodnosti

Ljubljana, november 2013

Urednika: Andrej Vogler, Eda Vrtačnik Bokal

Lektorica: Barbara Frelih

Oblikovanje: Ivan Verdenik

Izdajatelj: Slovensko društvo za reproduktivno medicino

Tisk: Tiskarna Bori

Število izvodov: 200

Strokovni odbor:

Andrej Vogler (predsednik), Helena Ban-Frangež, Eda Bokal-Vrtačnik, Sašo Drobnič,
Borut Kobal, Milan Reljič, Vesna Šalamun

Organizacijski odbor:

Vesna Šalamun (predsednica), Nina Jančar, Sara Korošec, Meta Kovačič, Martina Pečlin,
Bojana Pinter, Uršula Reš Muravec, Ivan Verdenik, Andrej Vogler, Branka Žegura

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

618.177-089(082)

SPOMINSKI sestanek akad. prof. dr. Lidiје Andolšek-Jeras (9 ;
2013 ; Ljubljana)

Kirurško zdravljenje neplodnosti : zbornik / IX. spominski
sestanek akad. prof. dr. Lidiје Andolšek-Jeras, Ljubljana, 29.
november 2013 ; [urednika Andrej Vogler, Eda Vrtačnik Bokal]. -
Ljubljana : Slovensko društvo za reproduktivno medicino, 2013

ISBN 978-961-6721-09-7

1. Gl. stv. nasl. 2. Vogler, Andrej
270036480



Vsebina

Avtorji prispevkov	v
Vloga kirurškega zdravljenja neplodnosti v dobi oploditve z biomedicinsko pomočjo.....	1
<i>Sara Korošec, Andrej Vogler</i>	
Diagnostična obravnava neplodnega para	5
<i>Nina Jančar</i>	
Slikovne preiskave pri neplodnih bolnicah	10
<i>Uršula Reš Muravec</i>	
Ambulantna histeroskopija - prednosti in omejitve	16
<i>Branka Žegura</i>	
Transvaginalna hidrolaparoskopija	22
<i>Milan Reljič</i>	
Razvoj zdravljenja neplodnosti, povezane z endometriozo	25
<i>Martina Ribič-Pucelj</i>	
Predoperacijska diagnostika obsežnosti endometrioze	29
<i>Vesna Šalamun</i>	
Endometriomi.....	34
<i>Eda Vrtačnik Bokal</i>	
Zdravljenje drugih oblik endometrioze	38
<i>Andrej Vogler</i>	
Miomi in adenomioza	41
<i>Vilma Kovač</i>	
Kirurgija in tuboperitonealni vzrok neplodnosti	45
<i>Tomaž Tomaževič</i>	
Kirurško zdravljenje PCOS	49
<i>Barbara Požlep</i>	

Zdravljenje prirojenih nepravilnosti maternice.....	53
<i>Helena Ban Frangež, Tomaž Tomaževič, Vid Janša</i>	
Ashermanov sindrom in druga znotrajmaternična patologija.....	56
<i>Sašo Drobnič</i>	
Kirurško zdravljenje moške neplodnosti	61
<i>Branko Zorn</i>	
Kirurški načini ohranjanja plodnosti pri bolnicah z malignimi obolenji rodil.....	65
<i>Leon Meglič, Branko Cvjetičanin</i>	
Kirurško zdravljenje mejno malignih tumorjev jajčnika z možnostjo ohranitve reproduktiv- ne sposobnosti.....	68
<i>Borut Kobal</i>	
Sponzorji srečanja	71

Avtorji prispevkov

Asist. dr. Helena Ban Frangež, dr.med., spec. ginekologije in porodništva, KO za reprodukcijo, Ginekološka klinika UKC Ljubljana

Prim. Branko Cvjetičanin, dr.med., spec. ginekologije in porodništva, KO za ginekologijo, Ginekološka klinika UKC Ljubljana

Sašo Drobnič, dr. med., spec. ginekologije in porodništva, KO za reprodukcijo, Ginekološka klinika UKC Ljubljana

Asist. dr. Nina Jančar, dr.med., spec. ginekologije in porodništva, KO za reprodukcijo, Ginekološka klinika UKC Ljubljana

Vid Janša, absolvent medicine

Doc. dr. Borut Kobal, dr.med., spec. ginekologije in porodništva, KO za ginekologijo, Ginekološka klinika UKC Ljubljana

Asist. dr. Sara Korošec, dr. med., spec. ginekologije in porodništva, KO za reprodukcijo, Ginekološka klinika UKC Ljubljana

Doc. dr. Vilma Kovač, dr. med., spec. ginekologije in porodništva, Oddelek za reproduktivno medicino in ginekološko endokrinologijo, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, UKC Maribor

Asist. dr. Leon Meglič, dr.med., spec. ginekologije in porodništva, KO za ginekologijo, Ginekološka klinika UKC Ljubljana

Asist. dr. Barbara Požlep, dr. med., spec. ginekologije in porodništva, KO za reprodukcijo, Ginekološka klinika UKC Ljubljana

Prof. dr. Milan Reljič, dr.med., spec. ginekologije in porodništva, Oddelek za reproduktivno medicino in ginekološko endokrinologijo, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, UKC Maribor

Mag. Uršula Reš-Muravec, dr.med., spec. ginekologije in porodništva, Zdravstveni zavod Dravljje

Doc. dr. Martina Ribič-Pucelj, dr.med., spec. ginekologije in porodništva, KO za reprodukcijo, Ginekološka klinika UKC Ljubljana

Asist. Vesna Šalamun, dr.med., spec. ginekologije in porodništva, KO za reprodukcijo,
Ginekološka klinika UKC Ljubljana

Prof. dr. Tomaž Tomaževič, dr.med., spec. ginekologije in porodništva, KO za reprodukcijo,
Ginekološka klinika UKC Ljubljana

Doc. dr. Andrej Vogler, dr. med., spec. ginekologije in porodništva, KO za reprodukcijo,
Ginekološka klinika UKC Ljubljana

Prof. dr. Eda Vrtačnik Bokal, dr. med., spec. ginekologije in porodništva, KO za reprodukcijo,
Ginekološka klinika UKC Ljubljana

Doc. dr. Branko Zorn, dr. med., spec. ginekologije in porodništva, KO za reprodukcijo,
Ginekološka klinika UKC Ljubljana

Doc. dr. Branka Žegura, dr.med., spec. ginekologije in porodništva, Oddelek za splošno
ginekologijo in urološko ginekologijo, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, UKC
Maribor

Vloga kirurškega zdravljenja neplodnosti v dobi oploditve z biomedicinsko pomočjo

Sara Korošec, Andrej Vogler

Uvod

Kirurško zdravljenje ženske neplodnosti je v preteklosti potekalo z odprtim abdominalnim pristopom s podobnimi oz. enakimi indikacijami, kot so danes. Zaradi narave zdravljenja neplodnosti, katere bistvo je povrnitev neokrnjenega delovanja rodil, ima endoskopija zaradi minimalno invazivnega pristopa in zelo natančnega operiranja pri zdravljenju ženske neplodnosti še posebej velik pomen. Kirurško zdravljenje neplodnosti ima danes dva namena:

- povrniti normalno delovanje rodil in s tem omogočiti spočetje po naravni poti,
- izboljšati uspešnost postopkov oploditve z biomedicinsko pomočjo (OBMP).

Kirurško zdravljenje z endoskopijo ima dolgo in bogato zgodovino s skokovitim razvojem od 80. let prejšnjega stoletja. Moška neplodnost ima posebno mesto in drugačno obravnavo, saj so možnosti operativnega zdravljenja precej bolj omejene kot pri ženskah.

Nož ali epruveta?

To je vprašanje, ki se je porodilo kaj kmalu po uvedbi postopkov OBMP v klinični praksi. Na eni strani star, manualni pristop »popravljanja«, na drugi strani presenetljivo spočetje z združitvijo različnih kliničnih in laboratorijskih tehnik. Pri katerih bolnicah in do katere mere uporabiti prvi način in pri katerih drugega?

Laparoskopija omogoča natančno diagnostiko hkrati z vzročnim zdravljenjem v enem samem posegu, kar je njena prednost pred drugimi načini zdravljenja. Sam operativni poseg je povezan z določenimi tveganji in stroški, a je zaradi vzročnega delovanja učinek dolgotrajnejši in prijaznejši za bolnice, nenazadnje pa tudi cenejši glede na učinek, kot so postopki OBMP. Temu primerna je tudi »cena« rojenega otroka, ki je ob uspehu kirurškega zdravljenja bistveno nižja kot pri postopkih OBMP, da ne govorimo o naslednjih sorojencih, ki so pogosto »zastonj«.

Pomembno je poudariti, da so eni glavnih zapletov pri postopkih OBMP prezgodnji porodi, ki so pogosto, ne pa izključno, povezani z mnogoplodnimi nosečnostmi, ki se jim brez zmanjšanja uspeha postopka ne moremo izogniti. Mnogoplodne nosečnosti so povezane z večjo pojavnostjo obolenj v vseh obdobjih nosečnosti in perinatalno tako pri materi kot novorojenčkih. Podobno ogroža zdravje nosečnic tudi hiperstimulacija ovarijev.

Še vedno je zanositev po operaciji tudi bolj »preizkušen« in »naraven« način zanositve, saj ni potrebe po drugih biotehnoških pripomočkih. S postopki OBMP kljub dobrim rezultatom posegamo na manj znano področje zelo kompleksnega molekularnega področja na ravni zorenja spolnih celic, oploditve, razvoja zarodka, endometrija, feto-maternalnega dialoga in genetskega uravnavanja in izražanja. In kljub navidezno precej zdravim otrokom so tu še vedno vprašanja, na katera bosta lahko odgovorili šele naslednja in še naslednja generacija.

Mesto endoskopije pri nepojasneni neplodnosti

Pri obravnavi nepojasnjene neplodnosti pri bolnicah, mlajših od 35 let brez drugih simptomov in znakov obolenja, ima diagnostična laparoskopija pomembno vlogo, saj tako tuje kot naše izkušnje kažejo, da se v večjem deležu primerov za nepojasnjeno sliko skriva subtilna patologija, kot so minimalna endometrioza, pelvične ali tubarne zarastline in nekatera redkejša stanja. Večina teh stanj se lahko operira, pri sicer zdravem paru pa so deleži zanositve po različnih izkušnjah od 40 do 70 % v naslednjem letu. Res pa je, da je pot do uspeha kirurškega zdravljenja lahko dolgotrajnejša od postopkov OBMP, zato se odločamo glede na biološko oz. dejansko starost bolnic.

Nekatere tuje in naše raziskave kažejo, da ima tudi histeroskopija pomembno mesto pri obravnavi nepojasnjene neplodnosti.

Mesto endoskopije pri različnih bolezenskih spremembah

Za nekatere vzroke neplodnosti velja, da kirurško zdravljenje ni alternativa OBMP, ampak način predhodne diagnostike in zdravljenja, ki je lahko ali pa tudi ne samo po sebi dovolj. Pri tem ni vprašanje »ali«, temveč je odločitev za poseg strokovna utemeljena.

Laparoskopija je indicirana pri simptomatskih bolnicah, pri katerih ugotovimo določeno patologijo ali pa sumimo nanjo. Sem sodijo obolenja, ki poleg neplodnosti ogrožajo ali zmanjšujejo kakovost življenja ali zdravja bolnic. Simptomi so lahko bolečine ob endometriozi, težave zaradi zarastlin, pritisk miomov na sosednje strukture, motnje pri odvajanju blata ali vode ipd.

Podobno velja za neplodne bolnice, ki sicer nimajo simptomov, a pri diagnostični obravnavi odkrijemo patologijo, ki potencialno ogroža njihovo zdravje ali zmanjšuje možnost uspe-

ha postopkov OBMP (večji miomi ali endometriomi, nepojasnjene tvorbe na jajčnikih ali drugje v mali medenici, zmerna oz. huda endometrioza, hidrosalpinksi, na stimulacijo odporni PCO v sklopu PCOS) ali pa poleg zmanjšanja plodnosti potencialno ogroža tudi izid nosečnosti. V to skupino spadajo pomembne pridobljene in prirojene nepravilnosti maternice (intramuralni miomi, večji polipi, prirojene nepravilnosti maternice ali znotraj-maternične zarastline).

Tudi kadar ne pride do spontane zanositve po operativnem zdravljenju ali kadar je postopek OBMP vseeno potreben zaradi drugih vzrokov, bodisi zaradi biološke starosti bolnice ali moškega dejavnika, je dokazano, da odpravljanje številnih obstoječih nepravilnosti izboljšuje izid postopkov OBMP in kakovost življenja bolnic.

Analiza podatkov o rojenih otrocih po zdravljenju neplodnosti pri nas v 9-letnem obdobju kaže, da je več kot 2-krat toliko otrok rojenih samo po sterilnostni operaciji kot po postopku zunajtelesne oploditve (IVF). Po sterilnostni operaciji je v od 2- do 3-letnem obdobju zanosilo približno 75 % žensk, in sicer dve tretjini spontano, ena tretjina po postopku IVF.

Zaključek

Kirurško zdravljenje z endoskopijo ostaja temelj obravnave neplodnih bolnic. Postopki OBMP so komplementarno zdravljenje, odločitve pa so individualne glede na lastnosti obravnavanega para. Nujna je kirurška obravnava pri bolnicah, ki imajo poleg neplodnosti izražene klinične simptome zaradi prisotnih obolenj oz. simptome nejasnega izvora ali pri katerih je verjetno, da se bo stanje poslabšalo. Za operativno zdravljenje asimptomatskih neplodnih bolnic se pogosteje odločimo pri mlajših od 35 let oz. takrat, kadar lahko pride do zapletov med nosečnostjo. Po kirurškem zdravljenju in zanositvi je manjša oz. minimalna verjetnost mnogoplodne nosečnosti, ki je eden glavnih zapletov pri postopkih OBMP. Mnogokrat so prisotni pomisleki o morebitnem »odlašanju« tistega »glavnega« zdravljenja neplodnosti, postopka OBMP, pa vendar nas to ne sme zavesti, saj sta dve tretjini otrok po zdravljenju neplodnosti spočeti doma. Odpravljanje obstoječih nepravilnosti s kirurgijo nenazadnje tudi izboljšuje uspeh postopkov OBMP in kakovost življenja bolnic.

Literatura

Ban H, Verdenik I, Korošec S, Tomaževič T, Bokal Vrtačnik E. Zunajtelesna oploditev in prezgodnji porod pri enojčkih. Med Razgl 2012; 51 (suppl. 2): 95–9.

Bonneau C, Chanelles O, Sifer C, Poncelet C. Use of laparoscopy in unexplained infertility. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2012; 163: 57–61.

Deguara CS, Pepas L, Davis C. Does minimally invasive surgery for endometriosis improve pelvic symptoms and quality of life? Curr Opin Obstet Gynecol 2012; 24: 241–4.

Dun EC, Nezhat CH. Tubal factor infertility: diagnosis and management in the era of assisted reproductive technology. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2012; 39: 551–66.

Gomel V. The role of reproductive surgery in the era of IVF & ART. V: 16th World Congress on In Vitro Fertilization, September 10-13, 2011 Tokyo, Japan; Final Program and Abstracts: 82–3.

Uvod

O neplodnosti govorimo, če ob rednih, nezaščitenih spolnih odnosih pri paru ne pride do zanositve v 12 mesecih. Predvidevamo, da v intervalu enega leta zanosi 85–95 % žensk. Diagnostično obravnavo zaradi neplodnosti zato pričakujemo pri 5–15 % parov. Ker se pari iz socialnih in ekonomskih razlogov čedalje pozneje odločajo za potomstvo, pričakujemo, da bo vedno več parov iskalo pomoč pri zanositvi.

Vzroki neplodnosti so enakomerno porazdeljeni med ženske in moške. Še vedno velja, da je pri 1/3 vzrok neplodnosti pri ženski, pri 1/3 je vzrok pri moškem, pri 1/3 pa gre za neplodnost zaradi kombinacije vzrokov pri moškem in ženski.

Le če smo seznanjeni z najpogostejšimi vzroki neplodnosti, lahko pravilno izberemo diagnostične postopke in izberemo najboljše zdravljenje neplodnosti. Najboljše zdravljenje neplodnosti je vzročno zdravljenje, ki je mogoče pri okoli 2/3 neplodnih parov in omogoča prizadetemu paru zanositev po naravni poti.

Prvi obisk v ambulantni za zdravljenje neplodnosti

Diagnostično obravnavo začnemo po 12 mesecih nezaščitenih spolnih odnosov. Pri ženskah, starejših od 35 let, pa že po 6 mesecih. Na prvi posvet običajno prideta oba partnerja. Zaželeno je, da se pogovorimo tudi z vsakim posebej, saj nekaterih podrobnosti iz anamneze posameznik morda ne želi razkriti v prisotnosti partnerja. Opravimo nabor preiskav, s katerimi ugotovimo, ali so prisotne ovulacije, ali so jajcevodi prehodni in kakšna je kakovost semenskega izliva.

Obravnava neplodne ženske

Pri usmerjeni anamnezi skušamo pridobiti podatke o boleznih in stanjih, ki bi lahko imeli vpliv na plodnost ženske. Zelo pomembna je podrobna analiza menstrualnega ciklusa. Povprašamo o komplikacijah morebitnih predhodnih nosečnosti, operacijah v predelu trebušne votline in rodil, prebolelih spolno prenosljivih okužbah ali pelvični vnetni bolezni, dismenoreji in disparevniji, boleznih ščitnice, sistemskih boleznih, jemanju zdravil, galakto-reji, pretirani poraščenosti, patoloških izvidih brisa materničnega vratu in morebitnem

zdravljenju, družinski obremenitvi s prezgodnjo menopavzo ali prirojenimi boleznimi, poklicni anamnezi in razvadah.

Klinični pregled naj obsega telesno višino, težo in BMI, palpacijo ščitnice, prisotnost znakov hiperandrogenizma, pregled v spekulih, ki razkrije prirojene ali pridobljene nepravilnosti nožnice in materničnega vratu, bimanualni pregled, pri katerem ugotavljamo občutljivost organov v mali medenici, velikost, obliko in premakljivost maternice, velikost in občutljivost jajčnikov, prisotnost bolečih vozličkov v Douglasovem prostoru.

Pri obravnavi neplodne ženske odvezamo kri za hormonske preiskave med 3. in 5. dnevem menstruacijskega ciklusa. Običajno zadostuje analiza koncentracije FSH, LH in prolaktina. Kadar sumimo na bolezen ščitnice, določimo TSH, T3 in T4, kadar je prisoten hiperandrogenizem, pa še androgene hormone (androstendion, DHEAS, testosteron), pri sumu na hipogonadotropni hipogonadizem ali zmanjšano ovarijsko rezervo določimo še E2.

Motnje ovulacije

Motnja ovulacije je eden najpogostejših vzrokov neplodnosti pri ženskah in je vzrok neplodnosti pri okoli 15–20 % parov. Že s podrobno anamnezo menstruacijskega ciklusa lahko ugotovimo, ali so prisotne ovulacije. Pri večini žensk z ovulatornimi menstruacijskimi cikli so menstruacije predvidljive, se pojavijo vsakih 25–35 dni, nekatere ženske tudi opišejo tipično bolečino ob ovulaciji. Pri ženskah z nerednimi cikli, oligomenorejo ali amenorejo lahko pričakujemo, da nimajo ovulacij. Najpogostejši vzroki za motnje ovulacije so sindrom policističnih jajčnikov, debelost, izguba ali pridobitev telesne teže, intenzivno ukvarjanje s športom, motnje v delovanju ščitnice in hiperprolaktinemija.

Ker merjenje bazalne temperature nima visoke občutljivosti in specifičnosti in ker je zamudno, se ga praktično ne uporablja več. Prav tako se ne uporablja več biopsija endometrija, s katero bi dokazali sekretorno spremenjen endometrij po ovulaciji.

Koncentracija progesterona v serumu > 10 ng/ml 7 dni pred pričakovano menstruacijo je pokazatelj ovulacije. Zaradi pulznega sproščanja progesterona iz rumenega telesca lahko njegova koncentracija precej variira, kar zmanjša zanesljivost omenjenega testa.

Določanje LH vrha z urinskim testom je posreden pokazatelj ovulacije, ki se bo zgodila približno 36 ur po LH vrhu. Ta test je najbolj zanesljiv pri uporabi opoldanskega ali večernega urina, vendar pa žal vsi komercialno dostopni testi niso enako občutljivi.

S serijskimi vaginalnimi ultrazvočnimi preiskavami lahko vidimo velikost in število rastočih foliklov, ocenimo čas ovulacije in nastanek rumenega telesca ter ocenjujemo preobrazbo

endometrija. Ker je to zamudno in organizacijsko precej zahtevno, take meritve večinoma uporabljamo le pri ženskah, ki so v postopkih stimulacije ovarijev s hormoni.

Ovarijska rezerva

Ženske z zmanjšano ovarijsko rezervo imajo manjšo možnost za spontano zanositev in se na stimulacijo jajčnikov odzovejo slabše kot zdrave vrstnice. Ovarijsko rezervo lahko ocenimo z meritvijo serumske koncentracije FSH in E2 na 3. dan menstruacijskega ciklusa, s štejem antralnih foliklov ali meritvijo serumske koncentracije Anti-Müllerjevega hormona (AMH). Vrednosti FSH nad 11 IU/l in/ali vrednosti E2 nad 60 pg/ml kažejo na zmanjšano ovarijsko rezervo. Manj kot 3–10 antralnih foliklov (velikosti 3–10 mm) v obeh jajčnikih v zgodnji folikularni fazi tudi kaže na zmanjšano ovarijsko rezervo. Vrednosti AMH < 1 ng/ml so povezane s slabim odzivom na stimulacijo.

Cervikalni dejavnik

Nepravilnosti sluzi materničnega vratu ali nepravilna interakcija semenčic s sluzjo so le redko edini vzrok neplodnosti. Kronični cervicitis je lahko vzrok neplodnosti in ga je treba zdraviti. Postkoitalnega testa, pri katerem se pod mikroskopom iščejo gibljive semenčice v cervikalni sluzi po spolnem odnosu, se ne uporablja več.

Nepravilnosti maternice

Tudi prirojene ali pridobljene nepravilnosti maternice so redek vzrok neplodnosti. Z neplodnostjo ali zmanjšano plodnostjo so povezani odsotna, enoroga, dvoroga ali pregrajena maternica, večji endometrijski polipi, podsluznični miomi in sinehije maternične votline. Velikost in obliko maternice lahko ocenimo z vaginalno ultrazvočno preiskavo, še najbolje s trodimenzionalno ultrazvočno sondo, s histerosalpingografijo (HSG), sonohisterosalpingografijo in histeroskopijo.

Prehodnost jajcevodov in bolezn peritoneja

Tubarni dejavnik je še vedno pogost vzrok neplodnosti (20–30 %). Prehodnost jajcevodov lahko ocenimo na več načinov, ki so lahko bolj ali manj invazivni. Z vaginalno ultrazvočno preiskavo lahko sklepamo na tubarni dejavnik, če vidimo hidrosalpinkse. Najmanj invazivna preiskava je sonohisterosalpingografija, sledi klasičen HSG, nato pa test prehodnosti jajcevodov z metilenskim modrilom ob laparoskopiji. Zadnja metoda je najbolj invazivna, vendar lahko edino ob laparoskopiji popravimo morebitno patologijo jajcevodov, kot so zarastline ali okluzija jajcevodov zaradi prebolelega pelvičnega vnetja.

Laparoskopijo napravimo tudi pri sumu na peritonealni dejavnik, kot sta endometrioza in zarastline v mali medenici ali predelu adneksov. Diagnostično laparoskopijo je smiselno

opraviti pri mladih ženska z nepojasnjeno neplodnostjo, medtem ko se pri ženskah, ki so starejše od 37 let, običajno prej odločimo za postopke OBMP, da ne zgubljam dragocene- ga časa.

Obravnava neplodnega moškega

Osnova diagnostične obravnave moškega je pregled semenskega izliva v ustreznem androlo- škem laboratoriju. Analizo semenskega izliva je treba napraviti, preden se lotimo invazivne diagnostike pri ženski.

Začetna obravnava moškega naj vključuje vsaj reproduktivno anamnezo in pregled enega semenskega izliva. Če pri tem ugotovimo odstopanja od normalnih vrednosti, moramo opraviti še dodatne preiskave.

Pri usmerjeni anamnezi pri neplodnem moškem moramo pridobiti podatke o sistemskih boleznih (npr. diabetes), prebolelih otroških boleznih, operacijah v predelu spolovil (vari- kokela, hidrokela, ingvinalna hernija), jemanju zdravil, alergijah, spolno prenosljivih okuž- bah, morebitni izpostavljenosti škodljivim vplivom okolja, poklicni anamnezi in razvadah.

Pri kliničnem pregledu moškega se osredotočimo na splošen somatski status in genitalije. V splošnem statusu ocenimo višino in telesno težo, BMI, poraščenost, morebitno prisotnost ginekomastije. Pri pregledu genitalij iščemo morebitne nepravilnosti spolovil, kot so hipos- padija, motnje v spuščanju testisa, varikokela. Pregledamo moda in ocenimo njihov volu- men, ocenimo obmodka in semenovoda.

Hormonske in genetske preiskave opravimo le pri moških z nenormalnim izvidom pregleda semenskega izliva in pri tistih, pri katerih sumimo na endokrinološke bolezni ali genetske nepravilnosti. Serumski FSH in celokupni testosteron nam lahko pokažeta motnje v osi hipotalamus-hipofiza-testis. Moški z neobstruktivno azoospermijo ali hudo oligospermijo imajo lahko genetske nepravilnosti, kot so numerične in strukturne napake kromosomov, zato je pri njih treba opraviti tudi genetske preiskave.

Pri moških, pri katerih je volumen semenskega izliva < 1 ml in ki nimajo hipogonadizma ali prirojene odsotnosti semenovodov, pregledamo urin po ejakulaciji, da izključimo retrogra- dno ejakulacijo.

Zaključek

Diagnostična obravnava neplodnega para mora biti zasnovana sistematsko in učinkovito. Z njo moramo odkriti najpogostejše vzroke neplodnosti, po možnosti z manj invazivnimi metodami. Zanimajo nas predvsem prisotnost ovulacij, prehodnost jajcevodov in kakovost semenskega izliva. Potek in obseg preiskav prilagodimo glede na trajanje neplodnosti, sta-

rost para, morebitne nepravilnosti, ki jih odkrijemo pri anamnezi in kliničnem pregledu, upoštevamo pa tudi želje para.

Literatura

Balasch J. Investigation of the infertile couple in the era of assisted reproductive technology: a time for reappraisal. *Hum Reprod* 2000; 15: 2251–7.

The Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012; 98: 294–301.

The Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012; 98: 302–7.

Thonneau P, Marchand S, Tallec A, et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). *Hum Reprod* 1991; 6: 811–6.

Uvod

Slikovne preiskave pri obravnavi neplodnih bolnic se lahko glede na možnosti izvajajo v ambulantni ginekologiji na primarni ravni, v subspecializirani ambulantni za diagnostiko in zdravljenje neplodnosti (centri IVF) in v bolnišnicah. Slikovne metode se uporabljajo v diagnostiki in ob procesu zdravljenja neplodnosti. Daleč najpogosteje uporabljena slikovna metoda v ginekologiji in tudi pri neplodnosti je vaginalni ultrazvok (UZ), ki je neinvazivna, dosegljiva in zelo zanesljiva metoda. Visokofrekventna vaginalna ultrazvočna sonda je lahko 2D, 3D ali 4D. UZ metodo lahko kombiniramo s kontrastom, ki nam omogoča boljši pregled maternične votline – SHG (sonohisterografija) ali pri pregledu prehodnosti jajcevodov – HyCoSy (hystero contrast sonography). Poleg UZ so v diagnostiki neplodnosti na voljo še rentgenska metoda za oceno prehodnosti jajcevodov HSG (histerosalpingografija), laparoskopske slikovne metode: THL (trasvaginalna hidrolaparoskopija), ambulantna HSC (histeroskopija), klasična HSC, LSC (laparoskopija) in MR (magnetna resonanca).

Razvrstitev slikovnih preiskav

Pri obravnavi neplodne bolnice pristopimo k slikovnim metodam po logičnem načelu z najmanj invazivnimi preiskavami. Slikovne metode po invazivnosti in dostopnosti razdelimo v štiri skupine:

- 1. reda: ultrazvok 2D, 3D, 4D,
- 2. reda: HyCoSy, SHG, ambulantna HSC (brez anestezije),
- 3. reda: THL (lokalna anestezija),
- 4. reda: klasična HSC in LSC (splošna anestezija), MR.

Ob prvem pregledu pri vseh neplodnih bolnicah z ultrazvokom ocenimo maternico, jajčnike, jajcevode in malo medenico. Na osnovi teh podatkov ocenimo potrebo oz. obseg dodatnih slikovnih metod oz. potrebo po operaciji. Nekatere metode so diagnostične in operativne hkrati.

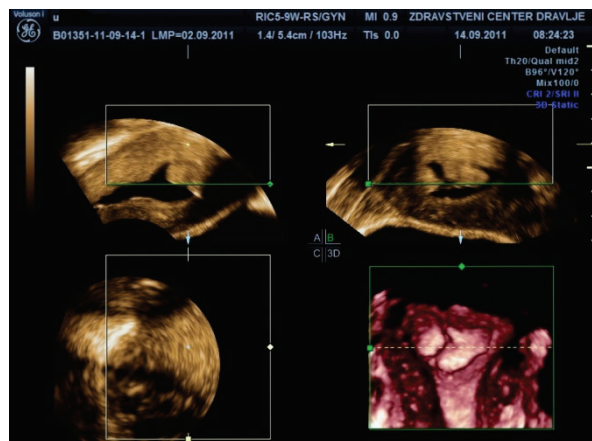
Pregled maternice

Pri maternici z UZ določimo položaj maternice, kot med maternico in cervikalnim kanalom, izmerimo velikost maternice. Posebej ocenjujemo debelino in morfološki videz sluznice maternice in strukturo miometrija (prisotnost miomov, adenomioze). S 3D posnetim volumnom maternice lahko natančno opredelimo razvojne nepravilnosti maternice in izmerimo ugreznjenje materničnega svoda (slika 1) v koronarni ravnini (ut. arcuatus, ut. subseptus, ut. septus, ut. bicornis). S klasičnim 2D UZ lahko le približno ocenimo razvojno nepravilnost maternice in je le osnovna slikovna metoda, ki nam ne omogoča diagnoze. Za pregled lumna maternične votline si lahko pomagamo s kontrastno preiskavo SHG. Prirojene razvojne nepravilnosti lahko klasificiramo po stari ameriški klasifikaciji AFS ali novejši klasifikaciji Salim iz leta 2003 ali najnovejši evropski klasifikaciji CONUTA (CONgenital UTerine Anomalies) iz leta 2013. HSG in 2D UZ se lahko uporabljata za osnovno oceno maternice, za definitivno oceno razvojne nepravilnosti je treba narediti 3D UZ, SHG ali HSC z LSC. Glede na dejstvo, da sta HSC in LSC invazivni metodi, je za oceno razvojnih nepravilnosti maternice 3D UZ metoda izbira, še posebej za bolnice, pri katerih načrtujemo operativni poseg. Poleg razvojnih nepravilnosti pri maternici posebej opisujemo prisotnost, velikost in lego vseh vrst miomov, adenomioze, polipov in adhezij v maternici. Lahko si pomagamo s kontrastno UZ preiskavo (SHG) z 2D ali 3D UZ (slika 2). Če z UZ ugotovimo nepravilnosti v maternični votlini, uporabimo histeroskopijo. Če obstajajo možnosti in spremembe niso prevelike, je bolje, da pristopimo k ambulantni histeroskopiji, ki je manj invazivna kot klasična histeroskopija.

Slika 1: Pogosta oblika maternične votline v koronarni ravnini s 3D UZ.



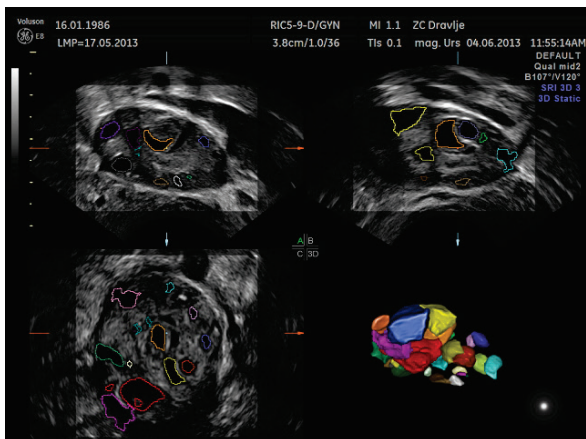
Slika 2: Sonohisterografija (SHG) za pregled maternične votline.



Pregled jajčnikov

Pri pregledu jajčnikov ocenimo lego, dostopnost za punkcijo, velikost (2D ali 3D) in morfološko strukturo. Opisujemo folikle, stromo in tumorje. Med tumorji so pri neplodnih bolnicah najpogostejše endometriotične ciste, ki imajo značilno ultrazvočno sliko. Ocenimo število antralnih foliklov, ki je zelo dober napovedni kazalec za rezervo jajčnika. Za boljše standardizacijo merjenja števila antralnih foliklov so bila spisana priporočila. Za štetje antralnih foliklov se uporablja 2D vaginalna sonda, »real time«, šteje se 2.–4. dan menstrualnega ciklusa, vse folikle velikosti 2–10 mm, za vsak jajčnik posebej. 3D UZ nam omogoča tudi avtomatično štetje antralnih foliklov (slika 3) – sonoAVC (avtomatic volume calculation). Malo število antralnih foliklov napoveduje slabo ovarijsko rezervo, veliko število antralnih foliklov pa PCO in večjo verjetnost za prekomeren odziv jajčnikov na hormonsko stimulacijo (OHSS). Pomembno je dejstvo, da s sodobnimi ultrazvočnimi sondami natančneje vidimo tudi manjše folikle, zato izmerimo večje število foliklov in vse več je govora o tem, da je treba dvigniti mejo za definicijo policističnega ovarija. Na osnovi števila antralnih foliklov ocenjujemo ovarijsko rezervo in načrtujemo varen in uspešen protokol ovarijske stimulacije. Z UZ merjenjem antralnih foliklov lahko ocenimo, koliko celic bomo pridobili s hormonsko stimulacijo jajčnika, ne moremo pa oceniti kakovosti jajčnih celic.

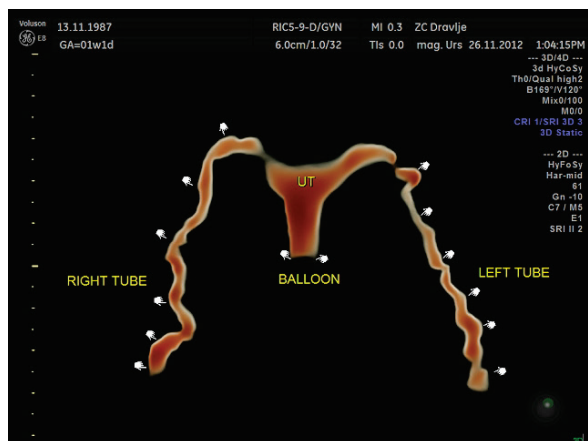
Slika 3: Merjenje števila antralnih foliklov (AFC).



Pregled jajcevodov

Jajcevodi so tanke strukture, zato jih, če so normalni, z UZ ne vidimo. Če so jajcevodi razširjeni in napolnjeni s tekočino, jih vidimo kot hipoehogene strukture nepravilnih, cevastih struktur (hidro-saktosalpinks). Za oceno prehodnosti jajcevodov, ko je moški faktor neplodnosti izključen, pristopimo h kontrastnim slikovnim metodam, ki nam prikažejo jajcevode: ultrazvočno s HyCoSy, rentgensko s HSG, vaginalno laparoskopsko (THL) ali klasično laparoskopsko. Ultrazvočno HyCoSy (slika 4) lahko izvedemo z 2D, 3D ali s kombinacijo obeh vaginalnih sond. HSG je manj primerna metoda za oceno prehodnosti jajcevodov, ker je ženska izpostavljena rentgenskim žarkom. Najboljša slikovna metoda za oceno prehodnosti jajcevodov je laparoskopija z uporabo kontrasta. Če z UZ ne vidimo dodatne patologije v mali medenici in drugih posebnosti, je ta metoda manj primerna, ker je bolj invazivna.

Slika 4: HyCoSy-UZ kontrastna preiskava za prehodnost jajcevodov.



Dinamična ultrazvočna diagnostika (ocena menstruacijskega ciklusa)

Pri neplodnih bolnicah je poleg morfološkega videza ginekoloških organov zelo pomembna tudi dinamika v menstruacijskem ciklusu. V prvi fazi menstruacijskega ciklusa sledimo rasti endometrija in merimo debelino obeh plasti proliferacijskega endometrija v sagitalni ravni 1 cm pod fundusom. Endometrij ima v proliferacijski fazi blago hiperehogen videz glede na miometrij, pred ovulacijo pa tipičen videz treh črt (triple line). V tem času sledimo rasti foliklov, štejemo antralne folikle in merimo velikost. Od 8.–12. dne menstruacijskega ciklusa lahko zaznamo največji dominantni folikel, ki raste s hitrostjo 2–3 mm na dan. Pri 10 % normalnih ciklov pride do rasti dveh dominantnih foliklov. Če je dominantni folikel okrogel, merimo premer med dvema notranjima stenama folikla. Če je dominantni folikel ovalen, merimo tri dolžine: najdaljšo, najkrajšo in prečno ter izračunamo povprečje. Če imamo možnost, si pomagamo s 3D merjenjem volumna. Dominanten folikel ovulira pri premeru 18–27 mm. Pri 20 % foliklov, večjih od 18 mm, lahko z dobrim UZ vidimo kumulus. V dominantnem foliklu lahko merimo tudi pretoke krvi. Dva dni pred ovulacijo začne pretok v dominantnem foliklu naraščati, indeksi padejo in ostanejo nizki še pet dni po ovulaciji. Po ovulaciji zaznamo zmanjšanje velikosti folikla, hiperehogeno sredico, neravne stene folikla, prosto tekočino v Douglasovem prostoru in spremenjen endometrij. Z barvnim dopplerjem zaznamo v rumenem telescu povečane pretoke. Če pride do ugneždenja zarodka, pretoki v rumenem telescu ostanejo povečani še v nosečnosti. Če ne pride do ugneždenja zarodka, pretoki 5 dni po ovulaciji padejo. Endometrij se v sekretorni fazi pod vplivom progesterona, ki ga izloča rumeno telo, morfološko spreminja. Postaja vse bolj hiperehogen, najprej ob miometriju, nato proti lumnu maternice.

Zaključek

Ultrazvok je v neplodnosti prva in osnovna slikovna metoda. Je neinvazivna, dostopna in zelo zanesljiva metoda, ki nam dinamično v menstruacijskem ciklusu prikazuje fiziološke spremembe pri ženski.

Z ultrazvokom pri neplodni bolnici ocenjujemo nepravilnosti ginekoloških organov, potrebo po dodatni diagnostiki oz. operaciji, možnost za spontano oz. umetno zanositev. Če je spermogram normalen in ima bolnica normalno rezervo jajčnika, pristopimo k slikovni metodi, s katero ocenjujemo prehodnost jajcevodov (HSG ali HyCoSy ali TVH). Če ugotovimo ali sumimo na nepravilnosti v maternični votlini (večje razvojne nepravilnosti, subserozni miomi, polipi, brazgotine), pristopimo k histeroskopiji. V primeru nepravilnosti v mali medenici (večji intramuralni miomi, rezistenten PCO, hidrosalpinks) uporabimo laparoskopijo.

Literatura

Bauman R, Res Muravec U. The normal ovary (changes in the menstrual cycle). V: Stadtmayer L, Tur-Kaspa I, ured. *Ultrasound Imaging in Reproductive Medicine: Advances in Infertility Work-up*. New York: Springer Science; 2013.

Broekmans FJ, de Ziegler D, Howles CM, Gougeon A, Trew G, Olivennes F. The antral follicle count: practical recommendations for better standardization. *Fertil Steril* 2010; 94: 1044–51.

Grimbizis GF, Gordts S, Di Spiezio Sardo A, Brucker S, De Angelis C, Gergolet M, et al. The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. *Hum Reprod* 2013; 28: 2032–4.

Hajder E, Reš Muravec U. Ultrazvuk u neplodnosti. V: Hajder E, Hajder M, ured. *Neplodnost i reproduktivna endokrinologija*. Tuzla: Nacionalna i univerzitetska biblioteka BIH; 2011: 109–85.

Reš Muravec U, Lomšek M. Ocenjevanje tubarnega faktorja neplodnosti z dvo/ tridimenzionalnim ultrazvokom (HyCoSy). *Med Razgledi* 2013; 52: 177–82.

Uvod

Histeroskopija je postala nepogrešljiv pripomoček pri odkrivanju in zdravljenju nepravilnosti maternične votline in cervikalnega kanala. Tehnološki razvoj endoskopske opreme je omogočil, da so histeroskopi vse tanjši in da se je histeroskopija preselila iz operacijskih dvoran v ambulate. Tako lahko patologijo maternične votline in materničnega vratu obravnavamo na za bolnice veliko prijaznejši način. Histeroskopski posegi v ambulantni niso le diagnostični, ampak tudi terapevtsko kar najmanj invazivni. Poleg biposije endometrija lahko v histeroskopski ambulantni opravimo tudi ablacijo endometrijskega in cervikalnega polipa, odstranimo maternično pregrado, manjše miome, intrauterine sinehije, zaostalo gestacijsko tkivo. V primerjavi s klasično operativno histeroskopijo z resektoskopom ne potrebujemo operacijske dvorane in splošne narkoze, zato so stroški zdravljenja nižji. Okrevanje bolnice je zelo kratko ali večinoma sploh ni potrebno. Ker ni potrebe po dilataciji cervikalnega kanala, saj se histeroskop uvede atravmatsko, je zapletov manj.

Ambulantna histeroskopija

Razvoj histeroskopske opreme je bil tehnično zahtevnejši od razvoja laparoskopske opreme, in to zaradi specifičnih problemov, povezanih z maternico, kot sta fragilnost endometrija in virtualnost maternične votline, ter težav z reabsorbcijo in izgubo distenzijskega medija. Razvoj lahkih histeroskopskih kamer in dejstvo, da se senzorično oživčenje maternice začne v miometriju, ne pa v endometriju in fibroznem tkivu, sta omogočila vaginoskopski pristop k histeroskopiji ali atravmatsko uvajanje histeroskopa (tabela 1). Takšen poseg je veliko bolj fiziološki, saj nam ni treba dilatirati cervikalnega kanala, ampak ob distenziji s fiziološko raztopino pod nadzorom očesa vodimo histeroskop skozi nožnico in z nežnimi premiki sledimo poteku cervikalnega kanala v maternično votlino. Za takšen poseg ne potrebujemo premedikacije, analgezije in anestezije. Histeroskopija, opravljena z vaginoskopsko tehniko, je preprosta, hitra, varna, cenejša, povzroča manj zapletov in je za preiskovanko veliko ugodnejša. Napredek predstavlja povezava tankih histeroskopov in bipolarne elektrokirurške tehnologije. Omogoča ambulantno zdravljenje strukturnih sprememb maternice in cervikalnega kanala, ki se lahko pojavijo. Tako lahko v histeroskopski ambulantni odstranimo endometrijske in cervikalne polipe, submukozne miome, septum maternice, sinehije in

zaostalo gestacijsko tkivo. Izkušnje histeroskopista vplivajo na to, ali bo poseg v ambulantni le diagnostičen ali tudi terapevtski. Vsekakor pa ambulantna histeroskopija še zdaleč ni več le diagnostična, ampak je predvsem terapevtska metoda. Omejitve predstavljajo le submukozni miomi, ki so večji od 1,5 cm ali ležijo globoko v miometriju. Prav tako v histeroskopski ambulantni ne moremo opraviti histeroskopske ablacije endometrija.

Zapleti pri histeroskopskih posegih v ambulantni so zelo redki, saj se poseg ves čas izvaja pod nadzorom očesa, laceracije cerviksa so zelo redke, saj se ne uporablja enozoba prijemalka, tudi perforacije se zgodijo le izjemoma, ker se poseg običajno zaradi bolečine prekine, preden bi do perforacije sploh prišlo. Najpogostejši vzroki za neuspešno ambulantno histeroskopijo so neugodje bolnice, stenoza cervikalnega kanala in slabša preglednost maternične votline predvsem pri krvavitvi.

Tabela 1: Prednosti vaginoskopskega pristopa k histeroskopiji

1. Ni dilatacije cervikalnega kanala.
2. Ni slepega uvajanja instrumentov v maternično votlino.
3. Uporaba enozobe prijemalke ni potrebna.
4. Atravmatsko se uvaja histeroskop pod nadzorom očesa.
5. Kot distenzijski medij se uporablja fiziološka raztopina.
6. Ni potrebe po anesteziji ali analgeziji.

Tabela 2: Histeroskopski posegi, ki se lahko opravijo v ambulantni, pri obravnavi neplodnosti

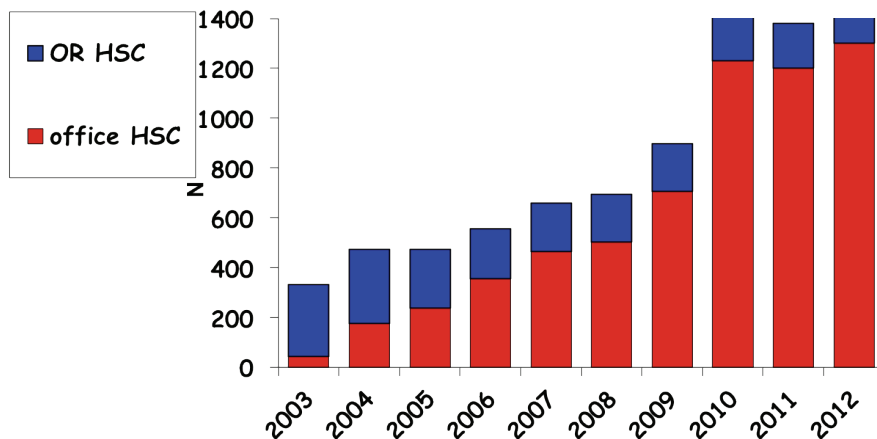
1. Biopsija endometrija
2. Ablacija endometrijskega in cervikalnega polipa
3. Odstranitev septuma maternice
4. Odstranitev submukoznega mioma
5. Odstranitev intracervikalnih in intrauterinih sinehij
6. Odstranitev zaostalega gestacijskega tkiva

Naše izkušnje z ambulantno histeroskopijo

Od julija 2003 do decembra 2012 je bilo v Histeroskopsko ambulantno Kliniko za ginekologijo in perinatologijo Univerzitetnega kliničnega centra Maribor napotenih 5860 bolnic. Povprečna starost bolnic je bila $51,2 \pm 11,9$ leta (8–94 let). Kar 45 % žensk je bilo po menopavzi, 14 % smo jih obravnavali zaradi neplodnosti. Pri 99 % bolnic smo uporabili vaginoskopski pristop uvajanja histeroskopa. Pri 53,8 % je bila najpogostejša indikacija za histeroskopijo nepravilna krvavitev iz maternice. Ambulantna histeroskopija je bila uspešna pri kar 95,6 %. Pri 49,1 % smo našli endometrijske polipe, ki so bili pogostejši pri ženskah po menopavzi ($p < 0,0001$), pri 36,8 % pa miome maternice; le-teh je bilo več pri ženskah

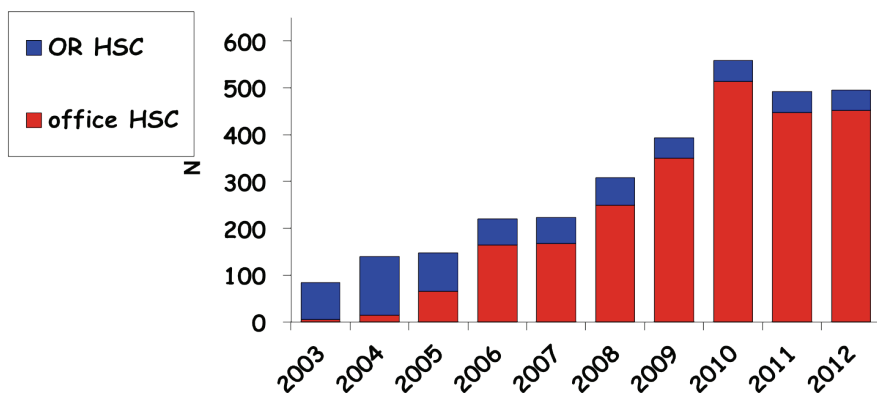
pred menopavzo ($p < 0,001$). Nenormalnosti cervikalnega kanala so predstavljali cervikalni polipi (7,6 %). Za več kot 96 % naših bolnic je bila ambulantna histeroskopija edini diagnostični in terapevtski postopek, ki so ga potrebovale. V lanskem letu smo opravili več kot 90 % histeroskopskih operacij v ambulantni (graf 1).

Graf 1: Razmerje med operativno histeroskopijo v operacijski dvorani (modro) in histeroskopski ambulantni (rdeče) v letih od 2003 do 2012.

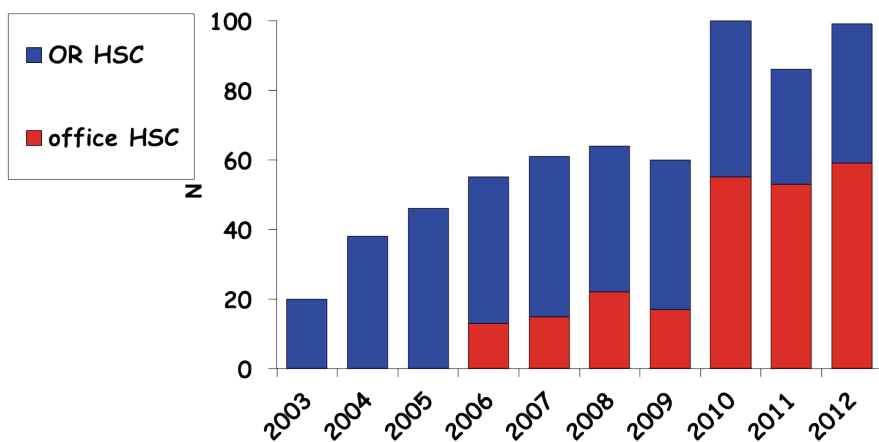


V histeroskopski ambulantni opravimo več kot 90 % vseh ablacij endometrijskih polipov (graf 2), več kot 50 % odstranitvev submukoznih miomov (graf 3), več kot 60 % odstranitvev septumov maternice (graf 4) in več kot 80 % odstranitvev intrauterinih sinehij (graf 5).

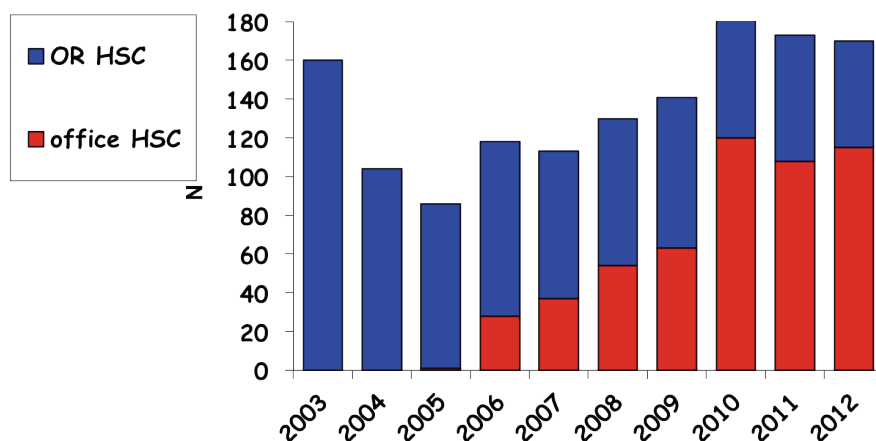
Graf 2: Razmerje med histeroskopsko ablacijo polipa v operacijski dvorani (modro) in histeroskopski ambulantni (rdeče) v letih od 2003 do 2012.



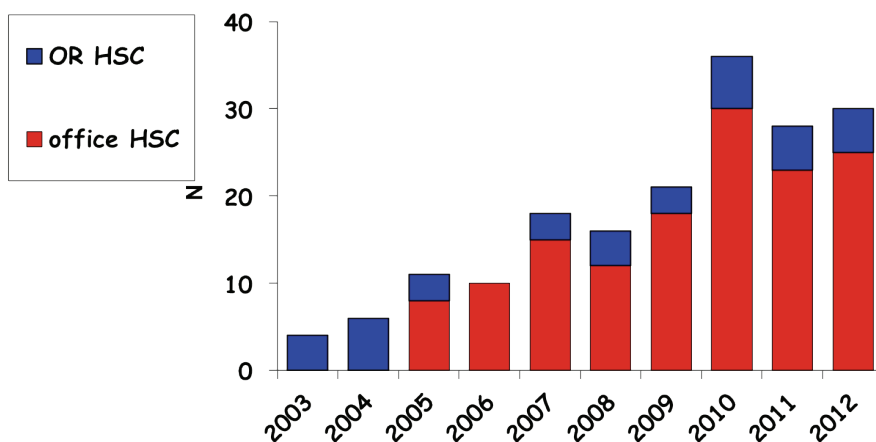
Graf 3: Razmerje med histeroskopsko odstranitvijo submukoznega mioma v operacijski dvorani (modro) in histeroskopski ambulantni (rdeče) v letih od 2003 do 2012.



Graf 4: Razmerje med histeroskopsko odstranitvijo septuma maternice v operacijski dvorani (modro) in histeroskopski ambulantni (rdeče) v letih od 2003 do 2012.



Graf 5: Razmerje med histeroskopsko odstranitvijo intrauterinih sinehij v operacijski dvorani (modro) in histeroskopski ambulantni (rdeče) v letih od 2003 do 2012.



Zaključek

Ambulantna histeroskopija je zanesljiva in natančna metoda pri obravnavi neplodnosti, saj omogoča diagnosticiranje in zdravljenje nepravilosti maternične votline in cervikalnega

kanala. Je zelo varna in hitra ter daje takojšnje rezultate. Pomembno je tudi to, da znižuje stroške zdravljenja in omogoča hitro vrnitev bolnic v delovno in socialno okolje.

Literatura

Bettocchi S, Nappi L, Ceci O, Selvaggi L. Office hysteroscopy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2004; 31: 641–54.

Campo R, Molinas CR, Rombauts L, Mestdagh G, Lauwers M, Braekmans P, et al. Prospective multicentre randomized controlled trial to evaluate factors influencing the success rate of office diagnostic hysteroscopy. *Hum Reprod* 2004; 18: 1–6.

Ceci O, Bettocchi S, Pellegrino A, Impedovo L, Di Venere R, Pansini N. Comparison of hysteroscopic and hysterectomy findings for assessing the diagnostic accuracy of office hysteroscopy. *Fertil Steril* 2002; 78: 628–31.

Cenksoy P, Ficicioglu C, Yildirim G, Yesiladali M. Hysteroscopic findings in women with recurrent IVF failures and the effect of correction of hysteroscopic findings on subsequent pregnancy rates. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 287: 357–60.

Wortman M, Daggett A, Ball C. Operative hysteroscopy in an office-based surgical setting: review of patient safety and satisfaction in 414 cases. *J Minim Invasive Gynecol* 2013; 20: 56–63.

Uvod

Laparoskopija velja za zlati standard pri odkrivanju tuboperitonealnega vzroka neplodnosti. Omogoča dober panoramski pregled struktur v mali medenici in takojšnje operativno zdravljenje morebitnih sprememb. Zahteva pa splošno anestezijo in hospitalizacijo ter je povezana z redkimi, vendar resnimi zapleti, zato jo poskušajo nadomestiti z manj invazivnimi metodami, kot sta histerosalpingografija in histerosonografija. Ti slikovni metodi po zanesljivosti ne dosegata endoskopskih. Veliko truda je bilo vloženega v razvoj metode, ki bi bila po zanesljivosti primerljiva z laparoskopijo, vendar bi bila manj invazivna in primerna za ambulantno izvedbo. Gordts in sodelavci so tako leta 1998 predstavili transvaginalno hidrolaparoskopijo (THL), ki omogoča endoskopski pregled struktur v mali medenici skozi zadnji nožnični svod. To ni popolnoma nova metoda, temveč je modifikacija kuldoskopije, ki je bila zaradi pogostih zapletov in neprijetnega položaja pacientke med preiskavo opuščena. THL je ohranila vse prednosti vaginalnega pristopa in odpravila slabosti kuldoskopije ter se vse bolj uveljavlja kot začetna in tudi končna preiskava tuboperitonealne neplodnosti.

Izvedba, indikacije in zapleti

THL izvedemo v prvi polovici menstruacijskega ciklusa pri preiskovanki v dorzalnem lito-tomijskem položaju. Veressovo iglo uvedemo v Douglasov prostor skozi zadnji nožnični svod, približno 1,5 cm pod materničnim vratom. Igla se uporablja kot vodilo, po katerem vstavimo 3-milimetrski troakar in skozenj 2,7-milimetrsko, rigidno, 30-stopinjsko optiko. Skozi troakar priteka distenzijski medij (do 500 ml fiziološke raztopine), ki razmakne strukture v mali medenici in izboljša preglednost. S stranskim premikanjem, predvsem pa z obračanjem endoskopa si ogledamo zadnjo steno maternice, jajcevoda, jajčnika in stene male medenice. Ob ugodnih pogojih lahko z endoskopom vstopimo skozi ampularno ustje in naredimo salpingoskopijo. Tako kot pri laparoskopiji tudi pri THL ugotavljamo prehodnost jajcevodov s krompertubacijo.

Uspešnost izvedbe, tako vstopa v trebušno votlino kot tudi preglednosti struktur v mali medenici, je odvisna od ustrezne izbire preiskovank. THL je primerna za pacientke, pri katerih ne pričakujemo obsežnejših bolezenskih sprememb v mali medenici. Primernost za THL ocenimo na osnovi anamneze, kliničnega pregleda, vaginalnega ultrazvočnega pregle-

da in prisotnosti serumskih protiteles na Klamidijo trahomatis. THL ni primerna za preiskovanje z nepremakljivo in nazaj usločeno maternico in pri prisotnosti krvi v trebušni votlini. Ob upoštevanju indikacij in ustreznih izbiri preiskovank je uspešnost vstopa v trebušno votlino od 90- do 99-odstotna, popoln pregled obeh materničnih priveskov pa je pričakovati v 80–93 %.

Zapleti THL so povezani s poškodbami pri vstopu v Douglasov prostor, kot so krvavitev iz vbodnega mesta nožnice, poškodba zadnje stene maternice, materničnih vezi, priveskov, črevesja in pelvično vnetje. Najresnejši zaplet so poškodbe črevesja, ki jih ugotavljajo v 0,25–0,65 %. Pretežno so to ekstrapéritonealne poškodbe rektuma, pri katerih je potrebna le konservativna terapija.

Primerjava THL z drugimi metodami

Pri primerjavi zanesljivosti THL z laparoskopijo so ugotovili skladnost njunih izvidov v 80–93 %. Neskladnost je bila največkrat posledica nepopolnega pregleda zaradi prisotnosti adhezij ali drugih patoloških sprememb. Diagnostična zanesljivost THL je bila 100-odstotna, če je uspel pregled vseh struktur v mali medenici, zato ocenjujejo, da je diagnostična zanesljivost THL pri odkrivanju tuboperitonealnega vzroka neplodnosti primerljiva z laparoskopijo. Pri primerjavi THL s histerosalpingografijo (HSG) so ugotavljali dobro, 95-odstotno skladnost le pri izvidih o prehodnosti jajcevodov. Bistveno zanesljivejša od HSG pa je bila THL pri odkrivanju zarastlin ob jajcevodih. Uporabnejša in uspešnejša je bila tudi pri načrtovanju nadaljnje obravnave neplodnosti.

THL je za preiskovanje prijaznejša metoda od laparoskopije, saj je manj invazivna in jo lahko izvedemo ambulantno, v lokalni anesteziji, brez posebne priprave pacientk. Tudi če jo izvedemo v splošni anesteziji, ni potrebna globoka relaksacija in intubacija preiskovanke. Raziskave kažejo, da pacientke bolje prenašajo THL v lokalni analgeziji kot HSG. Povprečna ocena bolečnosti THL na 10-centimetrski analogni bolečinski lestvici je bila 2,7.

Naše izkušnje

THL izvajamo od junija 2001 kot prvo preiskavo za ugotavljanje tuboperitonealnega vzroka neplodnosti pri vseh preiskovankah, ki ustrezajo prej navedenim kriterijem. Skrbno spremljamo in analiziramo rezultate preiskav in zaplete. Do zdaj smo izvedli že več kot 550 posegov. Vstop v malo medenico in pregled vseh struktur je uspel v 97,6 % oz. 85,4 %. Glavni razlog za nepreglednost materničnih priveskov so bile zarastline. Po prvih 52 THL preiskavah smo naredili laparoskopijo in primerjali izvide. Popolno skladnost izvidov smo ugotovili v 79,2 %, skladnost pri prehodnosti jajcevodov pa je bila 88,6-odstotna. Neskladnost je bila vedno omejena le na maternične priveske na eni strani, zato smo neskladje v večini

primerov ocenili za klinično nepomembno. Razen prehodnega vročinskega stanja pri dveh bolnicah, 3 krvavitve iz vbojnih mest na nožnici in pelvičnega vnetja zapletov nismo imeli.

Zaključek

Transvaginalna hidrolaparoskopija je zanesljiva, varna in za bolnice prijazna diagnostična metoda. Pri nekaterih pacientkah lahko nadomesti tako HSG kot laparoskopijo in predstavlja tako začetno kot tudi končno metodo v diagnostiki tuboperitonealnega vzroka neplodnosti. Zaradi možnosti ambulantne izvedbe prispeva k hitrejši in prijaznejši obravnavi neplodnosti.

Literatura

De Wilde RL, Brosens I. Rationale of first-line endoscopy-based fertility exploration using transvaginal hydrolaparoscopy and minihysteroscopy. *Hum Reprod* 2012; 27: 2247–53.

Gordts S, Campo R, Rombatus L, Brosens I. Transvaginal hydrolaparoscopy as an outpatient procedure for infertility investigation. *Hum Reprod* 1998; 13: 99–103.

Jonsdottir K, Lundorff P. Transvaginal hydrolaparoscopy: a new diagnostic tool in infertility investigation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 882–85.

Reljic M. Fertiloskopija (transvaginalna hidrolaparoskopija). In: Ribic-Pucelj M, ur. Endoskopske operacije v ginekologiji. Radovljica: Didakta; 2007. 125–131.

Watrelet A, Nisolle M, Chelli H, et al. Is laparoscopy still the gold standard in infertility assessment? A comparison of fertiltoscopy versus laparoscopy in infertility. *Hum Reprod* 2003; 18: 834–839.

Razvoj zdravljenja neplodnosti, povezane z endometriozo

Martina Ribič-Pucelj

Uvod

Čeprav je bila endometrioza prepoznana pred skoraj 100 leti, je bilo dolga desetletja zdravljenje usmerjeno predvsem v zdravljenje bolečine kot vodilnega simptoma. Povečano zanimanje za probleme neplodnosti, tudi endometrioze, se je začelo razvijati v razvitih državah v začetku sedemdesetih let.

Razvoj zdravljenja neplodnosti zaradi endometrioze

Prelomnice v diagnostiki in zdravljenju neplodnosti, povezane z endometriozo, so:

- diagnostična laparoskopija,
- videolaparoskopija,
- mikrokirurgija,
- laparoskopska kirurgija,
- zunajtelesna oploditev.

Z vse večjo uporabo laparoskopije se je vedno pogosteje ugotavljala endometrioza kot pogost vzrok za neplodnost. Danes ocenjujejo, da je pogostnost endometrioze pri neplodnih bolnicah od 38- do 50-odstotna. Izbirni način zdravljenja je postal kirurški, in sicer laparatomija ter principi mikrokirurške tehnike. Zaradi hitrega razvoja laparoskopske kirurgije je ta vedno bolj nadomeščala invazivni pristop z laparatomijo in omogočala uspešne posege tudi pri obsežnejših oblikah endometrioze. Zunanajtelesna oploditev (IVF), ki je bila sprva namenjena predvsem zdravljenju tubarnega vzroka neplodnosti, se je z izpopolnjenimi tehnikami in spodbudnimi rezultati hitro razširila tudi na druge indikacije, vključno z endometriozo, in sicer ne le pri ženskah po neuspelem kirurškem zdravljenju, temveč tudi kot manj invazivna alternativa kirurškemu zdravljenju. Vedno pogosteje se je začelo postavljati vprašanje, ali je kirurško zdravljenje vedno potrebno. Najbolj kontraverzno je postalo kirurško zdravljenje minimalne in blage endometrioze, zlasti ko so bile leta 1986 prepoznane poleg črnih lezij tudi subtilne, neobarvane lezije. Dvom o tem, da je minimalna in blaga endometrioza vzrok za neplodnost in da zato kirurško zdravljenje ni upravičeno, je poudar-

jalo vse več strokovnjakov. Koninckx meni, da minimalna in blaga endometrioza ni bolezen, Vercellini ugotavlja, da je minimalna in blaga endometrioza prisotna pri do 16 % normalno plodnih žensk, Parazzini pa ni ugotovil razlike pri stopnji zanositve med kirurškim zdravljenjem in diagnostično laparoskopijo. Temu mnenju se je pridružila tudi Rishma in predlagala IVF kot izbirni način zdravljenja ali nekajmesečno ekspektativno zdravljenje pri mladih ženskah. Ker pa je laparoskopija edini način za diagnostiko minimalne in blage endometrioze, se postavlja vprašanje, ali je etično pustiti te lezije, ugotovljene z invazivno diagnostiko, nedotaknjene glede na to, da jih lahko enostavno in varno kirurško odstranimo, kar omogoča v povprečju 50 % spontanih zanositev. Jacobson in sodelavci so potrdili, da je kirurško zdravljenje učinkovitejše od ekspektativnega. V prid kirurškemu zdravljenju je bila tudi ugotovitev Cooka in sodelavcev, da nezdravljene lezije napredujejo v 47 % v obsežnejšo obliko bolezni, ter Chena in sodelavcev, ki so ugotovili, da predhodna kirurška odstranitev izboljšuje rezultate IVF.

Dilema med dvema danes najsodobnejšima načinoma zdravljenja, laparoskopsko kirurgijo in IVF, se je preselila tudi na področje endometrioze jajčnika. Čeprav številna poročila navajajo v povprečju 60 % spontanih zanositev, se vedno pogosteje pojavljajo opozorila, da kirurška odstranitev endometriomov zmanjšuje rezervo jajčnika in s tem plodnost. Ta argument postaja vse močnejši od uvedbe Anti-Müllerjevega hormona (AMH), s katerim ocenjujemo rezervo jajčnika. Zagovorniki IVF menijo, da je IVF manj invaziven način zdravljenja, za katerega niso potrebni znanje in izkušnje kirurgije, ter da prisotnost endometrioze jajčnika ne vpliva na rezultate IVF. Kot ugotavljajo Benaglia in sodelavci, prisotnost endometrioze jajčnika sicer zmanjšuje odgovor na spodbujanje jajčnika z gonadotropini in je število pridobljenih celic in zarodkov manjše, prisotnost obojestranskih endometriomov pa ne vpliva na stopnjo zanositve v postopkih IVF. Na osnovi vpliva kirurgije na zmanjšano rezervo jajčnika je ESHRE leta 2005 izdelalo priporočila za zdravljenje endometrioze jajčnika, v katerih odsvetuje kirurško zdravljenje pri endometriomih, manjših ali enakih 4 cm, in predlaga IVF. Kljub številnim argumentom za IVF pred kirurgijo imajo kirurgi, ki se ukvarjajo s kirurgijo neplodnosti, številne argumente v prid kirurškemu zdravljenju: zmanjša bolečino, izognemo se spontani rupturi jajčnika, ki zahteva nujen poseg, prepreči vnetje, ki ni redko po ultrazvočno vodeni punkciji jajčnika, ter razvoj endometrioze, omogoča histološki pregled tkiva. Čeprav je pridobljeno število celic in zarodkov iz predhodno operiranega jajčnika manjše, je kakovost celic primerljiva s tistimi iz neoperiranega jajčnika, stopnja zanositve pa primerljiva s stopnjo zanositve pri tubarni neplodnosti. Nedvomno pa je podcenjena ugotovitev Hirakave in sodelavcev, da je stopnja zmanjšane rezerve jajčnika odvisna od velikosti endometrioma in obojestranske prizadetosti jajčnikov ter od kakovosti operacije, kar ugotavljajo Canis in Yu in sodelavci. Zato Jadoul in sodelavci menijo, da igra kirurgija pri zdravljenju endometrioze jajčnika pomembno vlogo in ne glede na pomisleke glede zmanjšane rezerve jajčnika ima kirurški pristop prednost pred IVF zaradi pomembne-

ga zmanjšanja bolečine in visokega odstotka spontanih zanositev. Stopnja zanositve pri postopku IVF je od 22- do 35-odstotna na cikel, po kirurškem zdravljenju v povprečju pa 60-odstotna. Da bi dosegli tak odstotek zanositev, so potrebni 3–4 postopki IVF. Seveda pa je treba upoštevati tudi dostopnost in ceno postopka IVF, ki se zelo razlikujeta od države do države. Nedvomno ostaja IVF izbirni način zdravljenja pri neuspešnem kirurškem zdravljenju, saj dajejo ponovne operacije zgolj polovičen uspeh, pri starejših pacientkah ter pri tistih s pridruženimi drugimi vzroki neplodnosti, zlasti moško neplodnostjo.

Večina očitkov na zmanjšano rezervo jajčnika se nanaša na izluščanje (stripping) endometriomov, zato se uveljavljajo nove tehnike, verjetno najbolj obetavna je ablacija endometrioma s plazmo energijo.

Zamrznitev tkiva jajčnika in shranitev za poznejšo presaditev pa je kljub doseženi nosečnosti stvar prihodnosti, saj so vsi postopki presaditve tkiva jajčnika še vedno predmet raziskav in še niso primerni za široko klinično uporabo.

Največja dilema glede načina zdravljenja je globoka infiltrativna endometrioza (GIE), saj ostaja mehanizem neplodnosti, enako kot pri minimalni in blagi endometriozi, nepojasnen. Vodilni simptom GIE je bolečina, prisotna pri 95 % žensk, pogosto prizadene črevo, GIE pa je pogosta tudi pri neplodnih bolnicah. Čeprav je stopnja spontanih zanositev po kirurškem zdravljenju od 32- do 57-odstotna, pa je kirurško zdravljenje zahtevno z nezanemarljivim odstotkom resnih zapletov, zato nekateri strokovnjaki predlagajo kirurško zdravljenje po 3 neuspešnih postopkih IVF pri pacientkah, starejših od 35 let. Nedvomno pa je v teh primerih izjemno pomembna odločitev pacientke, in sicer čemu daje prednost: zdravljenju neplodnosti ali zdravljenju bolečine.

Zaključek

Trenutno sta izbirna načina zdravljenja IVF in kirurgija s primerljivo učinkovitostjo, zato je potreben zelo individualen pristop.

Literatura

Ballester M, Oppenheimer A, Mathieu d'Argent E, et al. Deep infiltrating endometriosis is a determinant factor of cumulative pregnancy rate after intracytoplasmic sperm injection/in vitro fertilization cycles in patients with endometriomas. *Fertil Steril* 2012; 97(2): 367–72.

Benaglia L, Bermejo A, Somigliana E, et al. In vitro fertilization outcome in women with unoperated bilateral endometriomas. *Fertil Steril* 2013; 99(6): 1714–9.

Jadoul P, Kitajima M, Donnez O, et al. Surgical treatment of ovarian endometriosis: state of the art. *Fertil Steril* 2012; 98(3): 556–63.

Ribič-Pucelj M, Tomaževič T, Vogler A, et al. Plodna sposobnost žensk po operaciji endometrioze jajčnika – preliminarni rezultati. *Endoscopic Rev*; 14: 66.

Vogler A, Ribič-Pucelj M, Tomaževič T, et al. Kirurško zdravljenje endometrioze pri neplodnih bolnicah. *Zdrav Vest* 2003; supl: 117–20.

Uvod

Endometrioza je eno najpogostejših ginekoloških benignih obolenj v plodnem obdobju ženske in je pomemben vzrok za bolečino in neplodnost. Incidenca še vedno ni natančno določena. Ocenjuje se, da se pojavlja do 15 % v splošni populaciji, med neplodnimi ženskami je pojavnost od 2- do 4-krat višja. V višjem odstotku (10–70 %) je vzrok za kronično medenično bolečino.

Predoperacijska diagnostika endometrioze je pomembna in zahtevna. Z natančno predoperacijsko diagnostiko lahko načrtujemo predviden optimalni poseg glede na **bolnične težave** (bolečine in/ali neplodnost) in **obsežnost endometrioze**, določimo predvideno trajanje operacije, eventualno interdisciplinarno sodelovanje (abdominalni kirurg, urolog), dodatne potrebne postopke (npr. vstavev stenta ob asimptomatski hidronefrozi, začasna zaščitna ileostoma pri zelo nizki resekciji črevesa), ki jih moramo skupaj z načrtovano dolžino hospitalizacije in eventualnimi zapleti pojasniti bolnici pred samim posegom.

Diagnostične metode

V naboru najrazličnejših preiskav, ki jih ponuja sodobna medicina, so ciljana **anamneza in natančen klinični pregled** skupaj z usmerjenim **transvaginalnim ultrazvokom (TU)** temeljne predoperativne preiskave. Zlati standard za potrditev ostaja **laparoskopija s histološkim pregledom**. Medtem ko diagnostika endometrioze jajčnikov (EJ) in globoke infiltrativne endometrioze (GIE) s pomočjo anamneze, kliničnega pregleda in TU presega 70-odstotno občutljivost, peritonealno endometriozo diagnosticiramo le laparoskopsko.

Anamneza

Najpogostejša simptoma endometrioze sta **bolečina in neplodnost**, redko je asimptomatska.

Simptomi, ki jih povezujemo z endometrizo:

- dismenoreja,
- globoka dispareunija,
- kronična medenična bolečina,

- ciklični ali perimenstruacijski simptomi (povezani s črevesjem in mehurjem) s krvavitvijo ali brez nje,
- neplodnost.

Dismenoreja je najpogostejša oblika bolečine in se pojavlja pri vseh treh oblikah endometrioze (peritonealni, EJ in GIE) v več kot polovici primerih (50–80 %). V primeru, ko se pojavi na novo, lahko posumimo na endometriozo. Začne se lahko nekaj dni pred menstruacijsko krvavitvijo in vztraja do konca menstruacije. Napačno je mišljenje, da se endometriozo ne more pojavljati že pri mladostnicah, saj je lahko dismenoreja takoj po menarhi znak za endometriozo. Lokacija bolečine je variabilna, večinoma pa se pojavlja bilateralno.

Pri GIE je bolečina v povezavi z lokalizacijo in globino endometriotičnih sprememb. Če so prizadete sakrouterine vezi, se pojavlja dispareunija, pri prizadetosti zadnje stene nožnice prihaja do bolečih defekacij med menstruacijo, neciklična kronična bolečina in funkcionalni ciklični črevesni znaki so povezani s prizadetostjo črevesa. Ciklični simptomi, povezani s spodnjim urinarnim traktom, se pojavljajo pri prizadetosti mehurja. Za krvavitev iz črevesa in mehurja je značilno, da se pojavi med menstruacijo.

Klinični pregled

Klinični pregled je izjemno pomemben, v kombinaciji s transvaginalnim ultrazvočnim pregledom pa se njegova občutljivost izboljša. V primeru EJ lahko pri kliničnem pregledu tipamo povečane, bolj ali manj premakljive adnekske. Pri GIE lahko vidimo ali tipamo boleče vozličke v zadnjem fornixu nožnice, tipamo zadebeljene in boleče sakrouterine vezi in rektovaginalni septum ter slabo premakljivo maternico.

Slikovne preiskave

TU in odkrivanje EJ

Transvaginalna ultrazvočna diagnostika je dober in uporaben test za diagnostiko in izključitev endometriomov (občutljivost 64–89 %, specifičnost 89–100 %). Ena izmed pomanjkljivosti je, da lahko spregledamo majhne endometriome. Preiskava ni zelo odvisna od preiskovalca, drugače od ugotavljanja črevesne endometrioze s transvaginalnim ultrazvokom, in omogoča razširjeno uporabo.

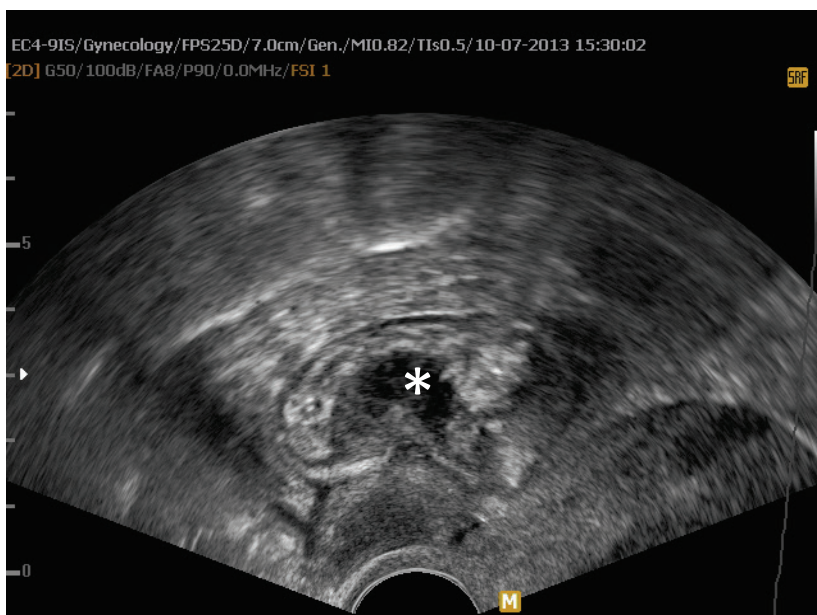
Ultrazvočne značilnosti endometrioma: okrogla cistična hipoehogena formacija v jajniku, ki je lahko septirana. Če so prisotni v endometriomu hemosiderinski vložki, so videti hipoehogeno. Ovojnica ni ali pa je le minimalno prekravljena.

Slikovne preiskave pri odkrivanju GIE

Pri odkrivanju GIE si lahko pomagamo s temi slikovnimi preiskavami: s TU lahko diagnosticiramo endometriozo rektuma, mehurja, sakrouterinih vezi, rektovaginalnega septuma, nožnice in DP, MRI nam je v pomoč pri diagnostiki sakrouterinih ligamentov, DP in mehurja, z UZ ledvic ugotavljamo asimptomatsko hidronefrozo, endoultrazvok črevesa nam pomaga pri odkrivanju endometrioze črevesa.

V primeru kliničnega suma na endometriozo črevesa predstavlja TU (slika 1), za izvedbo katerega je potreben izkušen preiskovalec, dobro neinvazivno in preprosto predoperativno orodje za dokazovanje in izključevanje endometrioze črevesa (občutljivost 91 %, specifičnost 98 %).

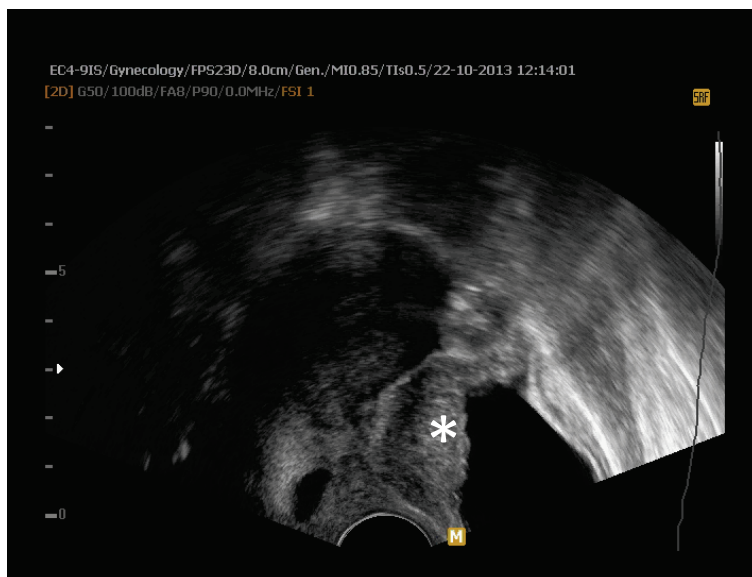
Slika 1: 2 cm velik endometriotični voz () na sprednji steni črevesa, viden s TU.*



Ob diagnosticirani endometriozi črevesa je treba predoperacijsko diagnostiko z namenom ugotavljanja obsežnosti bolezni razširiti na endo UZ črevesa (naša praksa), s katero lahko določimo višino lezije, stopnjo invazije lezije in velikost lezije, ali MRI; obe preiskavi sta odvisni od izkušenosti preiskovalca. Poudariti je treba, da s kolonoskopijo običajno endometrioze črevesa ne odkrijemo (saj se proces širi od zunaj proti lumnu črevesa), negativna kolonoskopija pa le podaljša čas do odkritja endometrioze črevesa. Z rentgensko dvojno kontrastno preiskavo lahko prikažemo stopnjo zožitve črevesa v poteku celotnega kolona.

Endometriozo mehurja ugotavljamo s transvaginalnim ultrazvokom, idealno s polnim mehurjem (slika 2). Detekcija je odvisna od velikosti vozliča v steni mehurja, manjše lahko prikažemo z MRI, ki je nekoliko občutljivejši v primerjavi s TU. Cistoskopija nam omogoča odvzem tkiva za biopsijo, če sega lezija do sluznice mehurja, in eventualno predoperativno vstavev stentov v sečevode, če je vozlič v bližini trigonoma mehurja in ostjev sečevodov.

Slika 2: 3,5 cm velik vozle endometrioze () v zadnji steni mehurja.*



S TU lahko izkušeni preiskovalec diagnosticira tudi endometriozo sakrouterinih vezi, rektovaginalnega septuma in vagine.

Treba je poudariti tudi pomen UZ ledvic pri asimptomatski endometriji sečevodov. MRI in CT urogram omogočata vizualizacijo sečevodov.

Nobena izmed zgoraj navedenih slikovnih preiskav ni uporabna pri diagnosticiranju peritonealne endometrioze. Edina preiskava za diagnosticiranje izključno peritonealne endometrioze je še vedno laparoskopija s histološko potrditvijo.

Laparoskopija in histološki pregled

Laparoskopija s histološko potrditvijo predstavlja zlati standard diagnosticiranja endometrioze. Sistematično je treba pregledati maternico z adneksi, peritonej jajčnikovih kotanj, vezikouterino gubo, Douglasov prostor in pararektalni prostor, rektum in sigmo, slepič in cekum ter prepono.

Rezultati laparoskopije bodo odvisni od izkušenosti operaterja, ki bo natančno pregledal bolnico v anesteziji vaginalno tik pred operacijo, da bo lahko določil tudi retroperitonealne in vaginalno locirane spremembe, ki jih lahko zlahka izpustimo. Potreben je vsaj en delovni trokar za palpacijo lezij in aspiracijo tekočine v Douglasovem prostoru.

Biomarkerji v diagnostiki endometrioze

Čeprav obstaja več kot 200 imunoloških biomarkerjev za ugotavljanje endometrioze, trenutno nobeden ni klinično uporaben. Še vedno je v klinični praksi najpogostejše uporabljen serumski CA-125, ki pa ga najnovejše smernice ESHRE za diagnostiko endometrioze ne priporočajo.

Zaključek

Ker je uspešnost kirurškega zdravljenja odvisna od korenitosti prvega posega, mora biti predoperacijska diagnostika narejena temeljito, kakor mora biti narejena temeljito tudi prva operacija.

Temeljita predoperacijska diagnostika lahko prepreči zdravnikom, da bi spregledali GIE. Ker je uspešna diagnostika (in tudi operativno zdravljenje) GIE odvisna od izkušenosti izvajalca, ki izvaja TU, je treba bolnice z anamnestičnim in kliničnim sumom na GIE napotiti v centre, kjer imajo izkušnje z diagnostiko in tudi operativnim zdravljenjem (eventualno z interdisciplinarnim pristopom).

V primeru suma na pojav GIE je treba razširiti diagnostiko z uvedbo dodatnih preiskav (mehur – cistoskopija, črevo – endo UZ, sečevodi – UZ ledvic) pred potrebno operacijo. Pomembno je poudariti, da so endometriomi po navadi pojavljajo ob drugih oblikah bolezni, zato je treba ob ugotovljenih endometriomih (posebej pri bilateralnih) pozornost nameniti prisotnosti globoke endometrioze.

Literatura

Hudelis G, et al. Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound for non-invasive diagnosis of bowel endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 257–63.

Management of women with endometriosis. Guideline of the ESHRE. September 2013. Na spletu: <http://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Guidelines-in-development/Endometriosis.aspx>.

Ribič-Pucelj M. Globoka infiltrativna endometrioza. *Zdrav Vest* 2009; 78: 5–9

Uvod

V reproduktivnem obdobju se zelo pogosto srečujemo z ovarijsko endometrioza, ki se pogosto pojavlja v obliki endometriomov in jo enostavno ugotovimo z ultrazvočnim pregledom jajčnikov. Ob postavitvi diagnoze se nadaljnje obravnavanje, ki je še vedno kontroverzno, deli na tri področja; na pacientke, ki navajajo pelvične bolečine in disparevnije, se zdravijo zaradi neplodnosti ali so asimptomatske. Učinkovito zdravljenje je kirurško, z izluščenjem endometrijske ciste. Ablacijske in sklerozacijske tehnike so se izkazale kot manj uspešne zaradi večjega negativnega vpliva na raven ovarijske rezerve in pogostejših ponovitev endometriomov.

Diagnostika z ultrazvočno preiskavo

Ultrazvočni videz endometriomov je lahko zelo različen: od popolnoma cističnih in mešanih lezij do pretežno solidnih tumorjev. Lahko so veliki ali majhni, unilokularni ali multilokularni, unilateralni ali bilateralni. Od enostavnih ovarijskih cist se razlikujejo po debelejši steni, prisotnih finih notranjih odbojih, lahko pa na obrobju vsebujejo tudi zmerne ehogene komponente. Notranji odboji nastanejo zaradi zgoščene, čokoladno obarvane tekočine, ki nastane kot posledica ponavljajočih se intracističnih krvavitev in nalaganja fibrina.

Patogeneza endometriomov

V literaturi navajajo tri osnovne vzroke:

- inverzijo in progresivno invaginacijo skorje jajčnika po akumulaciji menstruacijske krvi s površinskih endometriotičnih žarišč,
- sekundarno vraščanje endometrijskega tkiva s površine jajčnika v funkcionalne ciste jajčnika,
- metaplazijo celomskega epitelija, ki prekriva jajčnik.

Če teorija o metaplaziji drži, ne preseneča, da izluščenje endometrioma povzroči izgubo primordialnih foliklov, ker je kapsula endometrioma pravzaprav skorja jajčnika. Prav tako gre za podobno razlago pri sekundarnem vraščanju endometrijskega tkiva.

Zdravljenje

Endometriomi se slabo odzivajo na zdravljenje z zdravili. Zdravila lahko zmerno zmanjšujejo pelvične bolečine, nimajo pa nikakršnega vpliva na izboljšanje neplodnosti, povezane z endometriozo. Opisujejo, da zdravila lahko zmanjšajo velikost endometrioma, pri čemer pa se tkivo ne zmanjša, ampak se zmanjša samo količina čokoladne vsebine. Zdravljenje z agonisti gonadoliberinov pred postopki zunajtelesne oploditve po nekaterih podatkih iz literature izboljšuje stopnjo nosečnosti, vendar so podatki skopi in potrebni potrditve z dodatnimi raziskavami.

Dokončno zdravljenje je kirurško, z izluščenjem ciste. V literaturi se pojavljajo tudi ablativne tehnike z lasersko vaporizacijo ali bipolarno koagulacijo, ki pa so se izkazale za manj uspešne, saj je lahko termična poškodba tkiva jajčnika večja, hkrati pa nastopi tudi pogostejša ponovitev bolezni. Isto velja tudi za sklerozacijske tehnike.

Kontrolo uspešnosti kirurškega zdravljenja lahko izvajamo na dva načina. Pri neplodnih ženskah je pomembno, kakšen je izid nosečnosti po sami operaciji ali po postopku zunajtelesne oploditve ter za koliko se zmanjša zaloga jajčnih foliklov, ki jo preverjamo s serumsko ravnjo AMH. Vsekakor je uspeh operacije odvisen od izkušenosti operaterja in tehnike. Pomembno je vedeti, da je poškodba tkiva manjša, če luščimo kapsulo strogo v plasti in ne zaidemo v tkivo jajčnika. Pomembno je tudi, kako naredimo hemostazo. Nekontrolirana uporaba elektrokoagulacije zelo poškoduje jajčnik, saj so primordialni folikli termično zelo občutljivi. Preseneča dejstvo, da je v pregledu člankov od leta 1990 do 2012, ki obravnavajo kirurško zdravljenje endometriomov, navedeno, da za hemostazo uporabljajo bipolarno prijemalko. Samo v enem članku pa je omenjeno, da so dodatno uporabljali hemostatske šive. Kljub znanemu dejstvu negativnega termičnega učinka na tkivo jajčnika se bipolarna koagulacija še vedno uporablja prepogosto. Uspeh operativnega posega je odvisen predvsem od starosti pacientke. Pri mlajših ženskah je raven ovarijske rezerve večja in zato ima tudi poškodba tkiva jajčnika manjši vpliv na končno stanje.

Trenutno je znanje še vedno pomanjkljivo glede tega, ali je poškodba jajčnika posledica samega endometrioma ali je posledica kirurškega zdravljenja. Pojasnitev tega problema bi pomembno vplivala na odločitev, katero pacientko bi operirali in katero bi vključili neposredno v postopek zunajtelesne oploditve.

Poškodba jajčnika zaradi samega endometrioma

S pregledom rezin skorje jajčnika pred operacijo endometrioma, v primerjavi s teratomi in benignimi cistadenomi, so ugotovili manjše število foliklov, kar kaže, da endometriom sam po sebi uničuje tkivo jajčnika. Poškodbo so poskušali dokazati tudi posredno s številom aspiriranih jajčnih celic pri neoperiranih pacientkah, ki so jih primerjali z zdravimi v postop-

ku zunajtelesne oploditve. Dokazali so tako zmanjšano kot nezmanjšano število aspiriranih jajčnih celic, kar je logično, saj je število rekrutiranih foliklov odvisno tudi od drugih dejavnikov, kot so starost pacientke in način spodbujanja jajčnikov z različnimi protokoli ter velikost odmerka.

Poškodba jajčnika zaradi izluščenja endometrioma

Potencialna nevarnost poškodbe nastopi zaradi nehotene odstranitve dela tkiva jajčnika med luščenjem. Izluščene kapsule teratomov oz. benignih cistadenomov zelo redko vsebujejo zdravo tkivo jajčnika. V nasprotju z njimi pa so pri 50 % izluščenih endometriotičnih cist našli primordialne folikle, predvsem zaradi izgubljene meje kapsule, kar je posledica številnih adhezij, ki tehnično onemogočajo korektno odstranitev. Poškodbo jajčnika lahko še dodatno povečata z operacijo povzročeno vnetje in poškodba žilja in primordialnih foliklov z elektrokoagulacijo.

Največji problem predstavlja operacija bilateralnih endometriomov. Že sama prisotnost endometriomov zmanjšuje število primordialnih foliklov, ki pa se zbirno še poveča po laparoskopskem operativnem posegu, ki je praviloma zahtevnejši, tako po obsegu kot po težje obvladljivi hemostazi. Po takšnem operativnem posegu se poveča tveganje za prezgodnjo odpoved jajčnikov.

Kirurško zdravljenje pred postopki zunajtelesne oploditve

Kljub pomanjkanju randomiziranih kliničnih raziskav je sprejet dogovor, da kirurško zdravljenje endometriomov povečuje možnost zanositve, čeprav je prispevek kirurgije v tem kontekstu slabo pojasnjen. Tudi kirurškemu zdravljenju pred postopki zunajtelesne oploditve ne pripisujejo večje stopnje nosečnosti. Kirurško zdravljenje pa je potrebno v posebnih okoliščinah, ko moramo vzporedno zdraviti spremljajoče bolečine, ki so neodzivne na zdravljenje z zdravili, kadar ne moremo izključiti malignosti ali pri velikih cistah. Vpliv velikosti ciste na odločitev o kirurškem zdravljenju je arbitraren. Niti endometriotične ciste, ki je večja od 4 cm, ni treba operirati, če bomo lahko aspiracijo foliklov opravili brez poškodbe endometrioma in če je asimptomatska. Nasprotno pa moramo operirati tudi manjše endometriome, če so folikli skriti, kar je pogosto pri fiksiranih jajčnikih. Kirurško zdravljenje ni priporočljivo po predhodni ali predhodnih operacijah, pri bilateralnih endometriomih in tistih endometriomih, ki ne rastejo, ter pri zmanjšani ovarijski rezervi.

Tveganja kirurškega in ekspektativnega zdravljenja

Kirurško zdravljenje je drago in ni brez zapletov. Število zapletov se giblje med 1,4 in 7,5 %. Posebno težka je odločitev pri pacientkah, ki jih vključujemo v postopke zunajtelesne oploditve zaradi hujše oblike endometrioze. Te so večkrat že po predhodnih operacijah

in z obsežnimi zarastlinami, pri čemer obstaja povečano tveganje z možnimi poškodbami uretra, črevesja in krvavitvami ter prezgodnjo odpovedjo jajčnikov.

Obstajajo tudi določena tveganja ekspektativnega zdravljenja. Lahko spregledamo ovarijski karcinom v začetni obliki, ki je redek, vendar možen pri 1 % primerov. Tveganje za ovarijski karcinom je dvakrat večje pri pacientkah z endometriozo na splošno in kar štirikrat pri neplodnih pacientkah z endometriozo, zato je v teh primerih pri ženskah, starejših od 45 let, kirurško zdravljenje priporočljivo. Opisujejo tudi nastanek abscesov, saj je krvava vsebina endometrioma idealno gojišče in pospešuje širitev vnetnega procesa. Obstaja tudi tveganje spontane rupture. Dodaten problem lahko nastopi pri aspiraciji foliklov, zlasti ko so jajčni folikli nameščeni za endometriomom in je tudi sam jajčnik fiksiran z zarastlinami. Nekateri opisujejo tudi večje tveganje za prezgodnji porod in zastoj rasti pri plodu, vendar do sedaj ni znanih podatkov, ki bi potrdili, da operativni postopki izboljšujejo porodniške izhode.

Zaključek

Vsakega kirurga mora ves čas spremljati dilema, ali je operacija endometrioma potrebna in ali je zanjo dovolj usposobljen. Zavedati se mora zapletov in zasledovati cilj, da z uravnoteženostjo med kirurškim zdravljenjem in postopki zunajtelesne oploditve doseže najoptimalnejšo stopnjo nosečnosti, čeprav operacija zmanjšuje zalogo foliklov v jajčniku. Hkrati se mora odzivati tudi na odpravljanje najpogostejših težav, pelvičnih bolečin in disparevnij. V kontekstu zapisanega kirurško zdravljenje predstavlja osnovno zdravljenje endometriomov.

Literatura

ESHRE Endometriosis Guideline Development Group. Management of women with endometriosis. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. September 2013.

Garcia-Velasco JA in Somigliana E. Management of endometriomas in women requiring IVF: to touch or not to touch. Hum Reprod 2009; 24: 496–501.

Gelbaya TA in Nardo LG. Evidence-based management of endometrioma. RBMO 2011; 23: 15–24.

Jadoul P, Kitajima M, Donnez O, Squifflet J in Donnez J. Surgical treatment of ovarian endometriomas: state of art? Fertil Steril 2012; 98: 556–563.

Uvod

Endometrioza je verjetno najzagonetnejša benigna bolezen, ki jo lahko imenujemo tudi bolezen teorij, saj tako nastanka bolezni kot mehanizmov neplodnosti še danes ne znamo popolnoma pojasniti. Drugače od endometriomov oz. zmerne in obsežne oblike endometrioze, pri kateri naj bi bile vzrok neplodnosti predvsem spremenjene anatomske razmere v mali medenici, so mehanizmi neplodnosti pri minimalni ali blagi in nekaterih oblikah globoke infiltrativne endometrioze, brez pomembnih anatomskih sprememb, precej bolj nepojasneni. Pri oblikah endometrioze brez pomembnejših anatomskih sprememb med maternico, jajčnikoma in jajcevodoma je neplodnost verjetno posledica funkcionalnih mehanizmov, peritonealnih, imunskih, endokrinih dejavnikov in sprememb v receptivnosti endometrija. Pri globoki infiltrativni endometriozi je bolečina, ki lahko v nekaterih primerih celo preprečuje spolne odnose, pomemben dejavnik neplodnosti. Čeprav si mnjenja o endometriozi kot vzroku neplodnosti še niso povsem enotna, vse več dokazov podpira tezo, da je endometrioza danes najpogostejši vzrok neplodnosti, saj prizadene od 30 do 68 % neplodnih žensk in le do 10 % vseh žensk v reproduktivni dobi.

Cilji zdravljenja endometrioze so odprava ali ublažitev simptomov, ki jih bolezen povzroča, preprečevanje napredovanja bolezni in izboljšanje plodnosti.

Diagnoza

Predoperacijska diagnostika obsežnosti endometrioze je izjemno pomembna za načrtovanje najustrežnejšega zdravljenja. Osnova dobre diagnostike endometrioze sta zelo natančna anamneza in klinični pregled. Predvsem v primeru globoke infiltrativne endometrioze bomo že tako lahko okvirno postavili diagnozo, ki jo bomo potrdili z dodatnimi neinvazivnimi in invazivnimi diagnostičnimi metodami. Minimalno in pogosto tudi blago obliko bolezni lahko praviloma potrdimo le z neposrednim pregledom male medenice oz. celotne trebušne votline.

Zdravljenje

Zdravljenje neplodnih bolnic z endometriozi je izjemno zahtevno, saj moramo upoštevati številne dejavnike: starost bolnice, druge simptome bolezni, morebitne dodatne vzroke

neplodnosti, predhodne operacije endometrioze in tudi željo neplodnega para. Zdravljenje endometrioze s hormoni je lahko dokaj učinkovito pri lajšanju bolečinske simptomatike, vendar ni dokazov, da bi zdravljenje z zdravili izboljšalo plodnost pri neplodnih bolnicah z endometriozo. Vsa zdravila, ki zavirajo endometriotično tkivo, delujejo kontraceptivno, saj zavirajo ovulacijo. O učinkovitosti novjših zdravil za zdravljenje z endometriozo povezane neplodnosti, kot so zaviralci aromataze, selektivni modulatorji progesteronskih in estrogen-skih receptorjev in progesteronski antagonist, je na voljo še premalo podatkov.

Kljub nekaterim pomislekom je laparoskopsko operiranje endometrioze postalo zlati standard zdravljenja z endometriozo povezane neplodnosti. Laparoskopska operacija je praviloma nadaljevanje diagnostične laparoskopije, pri minimalnih in blagih oblikah endometrieze, pri kateri je edini simptom neplodnost, pa je laparoskopija tudi edina zanesljiva diagnostična metoda za potrditev bolezni. Oploditev z biomedicinsko pomočjo (OBMP) pri neplodnih bolnicah z endometriozo je zelo uspešna, vendar se moramo zavedati, da gre zgolj za simptomatsko zdravljenje. Endometrioza je namreč tudi napredujoča bolezen pri kar od 47 do 64 % nezdravljenih bolnic.

Način zdravljenja neplodnih bolnic z endometriozo je odvisen predvsem od morebitnih spremljajočih simptomov bolezni, starosti in predhodnih operacij endometrioze. Kar zadeva najustreznejše zdravljenje, predstavljajo relativno težavo neplodne bolnice brez drugih simptomov, starejše od 35 let, pri katerih z osnovnimi neinvazivnimi preiskavami nismo odkrili vzroka neplodnosti. Verjetnost, da bomo pri laparoskopiji odkrili minimalno ali blago endometriozo, je relativno velika. V teh primerih lahko takoj začnemo OBMP in po morebitnem neuspešnem prvem postopku opravimo laparoskopijo, da dokončno izpeljemo diagnostični in terapevtski postopek.

Zdravljenje minimalne in blage endometrioze

Pri minimalni in blagi obliki endometrioze gre najpogosteje za površinsko peritonealno obliko bolezni, pri kateri endometriotične lezije segajo manj kot 5 mm v retroperitonealni prostor. Peritonealna endometrioza se pojavlja v obliki črnih, vezikularnih ali subtilnih oz. belih lezij. Najočitnejše so črne lezije, ki pa so najmanj aktivne. Naletimo lahko tudi na manj obsežne adhezije in manjše endometriome. Pri tej obliki bolezni je neplodnost pogosto edini simptom in jo lahko ugotovimo le z laparoskopijo. Kljub maloštevilnim randomiziranim raziskavam o morebitnem pozitivnem učinku kirurškega zdravljenja minimalne ali blage oblike endometrioze na plodnost vse bolj prevladuje mnenje, da je treba ob odkritju bolezni endometriotične spremembe tudi odstraniti. Precej več je bilo objavljenih nerandomiziranih, retrospektivnih ali deskriptivnih raziskav, ki so potrdile izboljšanje plodnosti po kirurški odstranitvi endometriotičnih sprememb. Z našo raziskavo smo ugotovili, da po kirurškem zdravljenju minimalne ali blage endometrioze spontano zanosi 60,3 % bolnic.

Površinske endometriotične spremembe lahko z uporabo različnih virov energij uničimo ali pa jih izrežemo, vendar moramo biti zelo pozorni tudi na manj očitne lezije. V primeru, ko gre za adhezije, le-te odstranimo in vzpostavimo normalne anatomske razmere.

Zdravljenje globoke infiltrativne endometrioze

Za globoko infiltrativno endometriozo gre, če endometrijske žleze in stroma prodirajo več kot 5 mm pod površino peritoneja. Vodilni simptom globoke infiltrativne endometrioze je bolečina, pogosto pa so bolnice s to obliko bolezni tudi neplodne. Simptomatika globoke infiltrativne endometrioze je odvisna predvsem od lokacije bolezni, ki prizadene do 20 % bolnic z endometriozo in je žal prepogosto podcenjena in slabo diagnosticirana. Operativno zdravljenje globoke infiltrativne endometrioze je praviloma izjemno zahtevno in sodi le v vrhunsko opremljene centre z visoko usposobljenimi operaterji s področja ginekologije, abdominalne kirurgije in urologije. Operativno zdravljenje mora biti temeljito, da se odstranijo vse endometriotične spremembe, sicer bodo potrebne dodatne operacije, ki bodo še zahtevnejše in prognozično manj ugodne. Po kirurškem zdravljenju globoke infiltrativne endometrioze na ljubljanski ginekološki kliniki je spontano zanosilo 48,6 % bolnic.

Zaključek

Zdravljenje neplodnih bolnic z endometriozo je vse prej kot preprosto in je odvisno od številnih dejavnikov. Nedvomno je laparoskopsko operativno zdravljenje edino vzročno zdravljenje, ki omogoča visoko stopnjo zanositev, obenem pa tudi učinkovito odpravlja druge simptome bolezni. Pri neplodnih bolnicah, pri katerih kirurško zdravljenje endometrioze ni bilo uspešno, se odločimo za OBMP, ki tudi omogoča visoko stopnjo zanositve. Pri bolnicah, starejših od 35 let, je priporočljiva OBMP čim prej po operaciji.

Literatura

Bianchi PH, Pereira RM, Zanatta A, Alegretti JR, Motta EL, Serafini PC. Extensive excision of deep infiltrative endometriosis before in vitro fertilization significantly improves pregnancy rates. *J Minim Invasive Gynecol* 2009; 16: 174–180.

Johnson NP, Hummelshoj L. Consensus on Current Management of Endometriosis. *Hum Reprod* 2013; 28: 1552–68.

Senapati S, Barnhart K. Managing endometriosis associated infertility. *Clin Obstet Gynecol* 2011; 54: 720–6.

The Practice Committee of the American Society for Reproductive medicine. Endometriosis and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012; 98: 591–8.

Vogler A, Ribič-Pucelj M, Tomažević T. Kirurško zdravljenje endometrioze pri neplodnih bolnicah. *Zdrav Vestn* 2003; 72: 117–20.

Uvod

Miomi so najpogostejši benigni tumorji ženskih rodil. Odkrijemo jih lahko pri 20–50 % žensk v reproduktivnem obdobju in pri 5–10 % neplodnih žensk. Raziskave kažejo, da so miomi lahko vpleteni v mehanizem nepravilnih krvavitev iz maternice, spontanah splavov in neplodnosti ter da lahko povečajo tveganje za porodniške zaplete.

Incidenca adenomioze v splošni populaciji ni natančno znana. Z magnetno resonanco (MR) so ugotovili adenomiozo pri kar 54 % mladih žensk, ki so bile neplodne in so imele dismenorejo in/ali menoragijo. 27 % žensk, ki so imele endometriozo, je imelo še znamenja adenomioze.

Adenomioza lahko povzroča difuzno povečano in občutljivo maternico, nepravilne krvavitve in dismenorejo. Vedno več je dokazov, da je adenomioza povezana z zmanjšano plodnostjo.

Vpliv miomov na reproduktivno sposobnost in na tveganje za spontane splave

Mehanizmi, s katerimi miomi negativno vplivajo na plodnost, so številni. Prevladujejo mehanski, kot so spremenjen položaj materničnega vratu, povečanje ali deformacija maternične votline, proksimalna obstrukcija jajcevodov, spremenjena tubo-ovarijska anatomija, spremenjena kontraktilnost maternice, spremenjena receptivnost endometrija zaradi atrofije ali ektazije ven nad miomi in spremenjen endometrijski krvni pretok. Raziskave kažejo, da lahko miomi tudi na biokemični in molekularni ravni negativno vplivajo na plodnost. Pri submukoznih miomih so namreč opazili znižanje ekspresije endometrijskih genov, ki sodelujejo pri endometrijski receptivnosti (HOXA).

Miomi maternice so heterogeni glede na sestavo, velikost, lego in število. Da bi razumeli in pravilno ocenili vpliv miomov na reproduktivno sposobnost žensk in perinatalni izid, moramo upoštevati in analizirati vse omenjene dejavnike.

V mnogo raziskavah so analizirali vpliv miomov na reproduktivno sposobnost žensk. Rezultate teh raziskav je težko vrednotiti in primerjati, saj so številni dodatni dejavniki, ki vplivajo na plodnost, različno upoštevani.

Pritts in sodelavci so v metaanalizi raziskav o vplivu miomov na plodnost in izid nosečnosti ugotovili, da miomi ne glede na položaj v maternici negativno vplivajo na reproduktivno sposobnost žensk, saj so bili stopnja kliničnih nosečnosti, stopnja implantacije in razmerje med potekajočo nosečnostjo in stopnjo živorojenosti pomembno nižji, stopnja spontanih splavov pa pomembno višja v primerjavi z ženskami brez miomov. Omenjena ugotovitev je bila zelo splošna in je imela omejeno vrednost ter je zahtevala dodatno analizo podatkov predvsem o vplivu lege miomov.

Raziskave tako kažejo, da imajo podsluznični miomi, torej miomi, ki deformirajo maternično votlino, negativen vpliv na reproduktivno sposobnost žensk. Številne metaanalize potrjujejo premo sorazmerno povezanost med stopnjo deformacije maternične votline in stopnjo vpliva na plodnost.

Iz raziskav je razvidno, da subserozni in pedljati miomi ne vplivajo na plodnost, stopnjo ugnezditve in stopnjo zanositve, razen v ekstremnih primerih, npr. če več večjih subseroznih miomov spreminja normalen položaj jajčnikov in jajcevodov.

Novejše metaanalize raziskav nakazujejo, da prisotnost intramuralnih miomov niža stopnjo ugnezditve in stopnjo zanositve, vendar v manjšem obsegu kot podsluznični miomi. Za nekatere raziskovalce je to kontradiktorno dejstvo, saj intramuralni miomi ne deformirajo maternične votline, ob tem pa opozarjajo, da je potrebna natančna ocena položaja intramuralnih miomov, predvsem kadar ti mejijo na subendometrijsko plast miometrija, ki je ontogenetsko, strukturno in hormonsko drugačna od zunanje plasti miometrija, ali se je dotika.

Kirurško zdravljenje miomov pri neplodnih ženskah

Malo je raziskav, v katerih so analizirali, ali operativna odstranitev miomov izboljša izid nosečnosti in reproduktivno sposobnost žensk. Odločitev za operativno terapijo je tako pogosta klinična dilema. Pred odločitvijo za operativno terapijo se moramo prepričati, ali bo ta dejansko izboljšala reproduktivno sposobnost ženske.

Metaanalize raziskav potrjujejo, da je histeroskopska odstranitev submukoznih miomov smiselna, saj je v raziskavi Prittsa in sodelavcev pozitivno vplivala na stopnjo zanositve, na razmerje med potekajočo nosečnostjo in stopnjo živorojenosti ter stopnjo spontanih splavov. Submukozni miomi torej negativno vplivajo na plodnost in njihova operativna odstranitev izboljša stopnjo zanositve in živorojenost.

Čeprav novejša raziskava potrjujejo negativen vpliv intramuralnih miomov na stopnjo zanositve, smiselnost operativne terapije še ni podprta z raziskavami. Pri operativni terapiji intramuralnih miomov smo upravičeno zadržani, saj je lahko povezana s povečanim tveganjem za okužbo, večjo izgubo krvi in adhezije ter zaplete v nosečnosti (ruptura uterusa, pogostejše dokončanje poroda s carskim rezom).

Adenomioza

Adenomioza je benigna invazija endometrijskih žlez v miometrij, ki je združena s hiperplazijo in hipertrofijo gladkih mišic miometrija. Redko se pojavlja kot edina patologija notranjih rodil, pogosteje je pridružena miomom, endometriozi pelvičnega peritoneja in hiperplaziji endometrija. Diagnozo adenomioze lahko postavimo s (3D) UZ preiskavo ali z MR, v preteklosti pa so diagnozo postavili v glavnem s patohistološkim pregledom maternice po histerektomiji.

Vedno več je dokazov, da je adenomioza povezana z zmanjšano plodnostjo. V mnogih raziskavah so ugotovili negativno korelacijo med debelino JZ (junctional zone, stičišče med endometrijem in notranjo plastjo miometrija ali subendometrijska plast) in stopnjo ugnездitve zarodkov v postopkih OBMP. Možni patofiziološki mehanizmi vključujejo moten prenos spermijev skozi maternico, ki je posledica nepravilne "arhitekture" JZ miometrija in spremenjene kontraktilnosti maternice, disregulacijo določenih proteinov miometrija, spremenjeno koncentracijo faktorjev za ugnездitev zarodkov in spremenjeno decidualizacijo.

Po Gordtsu in sodelavcih lahko delimo adenomiozo na podlagi analize JZ z MR v tri skupine:

- navadna hiperplazija JZ (debelina JZ ≥ 8 mm, vendar < 12 mm),
- parcialna ali difuzna adenomioza (debelina JZ ≥ 12 mm in žarišča visokih signalov v miometrij, prizadetost zunanjega miometrija),
- adenomiom (miometrijske mase z nejasnimi robovi).

Kirurško zdravljenje adenomioze pri neplodnih ženskah

Podatki o možnostih zdravljenja adenomioze pri neplodnosti so omejeni na poročila o posameznih primerih in na poročila manjših raziskav, ki so večinoma nerandomizirane.

V okviru konservativnega kirurškega zdravljenja adenomioze lahko izvajamo histeroskopsko ablacijo adenomiomatoznih polipov, laparoskopsko elektrokoagulacijo lezij miometrija z monopolarno iglo in konservativno adenomiomektomijo – kirurško ekscizijo lezij v miometrij z laparoskopijo ali minilaparatomijo z možnostjo predzdravljenja z analogi GnRH. V

zadnjem času poročajo o novjših tehnikah radikalne resekcije adenomioznega tkiva z rekonstrukcijo maternične stene – metoda »triple-flap«.

Zaključek

Raziskave kažejo, da imajo ženske s submukoznimi miomi zmanjšano reproduktivno sposobnost in da histeroskopska odstranitev submukoznih miomov izboljša reproduktivni izid. Subserozni miomi nimajo negativnega vpliva na reproduktivno sposobnost žensk, tako da njihova operativna odstranitev praviloma ni potrebna. Novejše raziskave kažejo, da intramuralni miomi zmanjšujejo reproduktivno sposobnost žensk, a smiselnost operativne terapije še ni podprta z raziskavami.

Adenomioza, ki je pogosto pridružena miomom, lahko zmanjšuje reproduktivno sposobnost žensk. Pri ženskah v reproduktivnem obdobju in pri neplodnih ženskah pride je mogoča konservativna kirurgija adenomioze, ki je prilagojena legi in obsegu adenomiotičnih lezij.

Literatura

Campo S, Campo V in Benagiano G. Adenomyosis and infertility. *Reprod Biomed Online* 2012; 24: 35–46.

Marret H, Fritel X, Ouldamer L, Bendifallah S, Brun JL, De Jesus I, et al. Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French guidelines. *Europ Jour Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 165: 156–64.

Olive DL in Pritts EA. Fibroids and Reproduction. *Semin Reprod Med* 2010; 28: 218–227.

Pepas L, Deguara C in Davis C. Update on the surgical management of adenomyosis. *Curr opin Obstet Gynecol* 2012; 24: 259–64.

Pritts EA, Parker WH in Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril* 2009; 91(4): 1215–23.

The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in collaboration with The Society of Reproductive Surgeons. Myomas and reproductive function. *Fertil Steril* 2008; 90(3): S125–30.

Uvod

Po uspešnem razvoju endoskopske kirurgije in oploditve z biomedicinsko pomočjo (OBMP) postaja vse bolj jasno, da se oba načina zdravljenja, endoskopska kirurgija in OBMP, med seboj uspešno dopolnjujeta. Na vprašanje, kje je mesto endoskopskega kirurškega zdravljenja pri sodobnem obravnavanju tuboperitonealne neplodnosti v dobi OBMP, so odgovori:

- z dostopnostjo obeh načinov zdravljenja in možnostjo pravilne zaporedne uporabe obeh načinov lahko pomembno izboljšamo kumulativno uspešnost naravne zanositve in zanositve z OBMP,
- z dokazi je podprta ugotovitev, da ultrazvočno vidni hidrosalpinksi zmanjšujejo uspešnost postopkov OBMP, najverjetneje zaradi toksične vsebine ali mehansko,
- z odstranitvijo neoperabilnega, ultrazvočno vidnega hidrosalpinksa ali zaporo proksimalnega dela neoperabilnega hidrosalpinksa lahko podvojimo uspešnost OBMP.

Indikacije za kirurško zdravljenje

Rekonstruktivna kirurgija jajcevodov se danes, razen operacij zaradi proksimalne zapore jajcevodov, izvaja le še laparoskopsko. Rekonstruktivna laparoskopska kirurgija jajcevodov je indicirana pri bolnicah z zarastlinami in okvarami distalnega dela jajcevodov: pri bolnicah z elastično steno jajcevodov in še ohranjeno sluznico brez zlepljenja sluzničnih gub. V teh primerih lahko z laparoskopskim rekonstruktivim posegom pomembno izboljšamo verjetnost naravne zanositve in končno prognozo zdravljenja. Strategija atravmatskega operiranja jajcevodov in jajčnikov je ostala večinoma nespremenjena. Rezultati so primerljivi s tistimi iz obdobja mikrokirurgije. Za uspeh operacije so upoštevanja vredni ti dejavniki: stopnja in razširjenost jajcevodne okvare in še posebej sluznice, kirurška tehnika, starost ženske ter ocena moškega in endokrinih dejavnikov neplodnosti.

Kontraindikacije

Med kontraindikacije za kirurško zdravljenje sodijo tako imenovani »frozenpelvis« s čvrstimi zarastlinami tretje stopnje, razširjene poškodbe po sterilizaciji, debelostenski hidrosalpinksi, zarastline sluzničnih gub v notranjosti jajcevodov, atrofija sluznice, bifokalne spremembe ter tuberkulozne okvare jajcevodov. V teh primerih je indicirana tubektomija ali proksimalna zapora jajcevoda. Starost nad 38 let ne pomeni več absolutne kontraindikacije za kirurški poseg na jajcevodih.

Laparoskopska tubektomija

Randomizirane kontrolirane študije so dokazale, da s salpingektomijo pred postopki OBMP pri ženskah z ultrazvočno vidnimi in operabilnimi hidrosalpinksi lahko izboljšamo rezultat zdravljenja. Delež živorojenih otrok v postopku IVF je bil po odstranitvi jajcevodov pomembno višji: 28,6 vs. 16,3 %. Pri operaciji moramo paziti, da odstranimo jajcevod čim bliže steni jajcevoda in ne okrnimo prekrvavitve jajčnika.

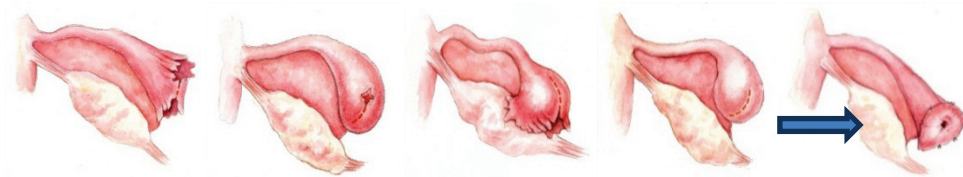
Adhezioliza

Adhezioliza je začetni del operacije ali pa tudi vse, kar je treba napraviti, da se ponovno vzpostavi normalno delovanje rodil. Biti mora čim bolj atravmatska in čim bolj natančna. Adhezije razrešimo s škarpami ali pa elektrokirurško.

Laparoskopska fimbrioplastika

Pri operaciji obnovimo anatomijo infundibularnega dela jajcevoda. Kadar je jajcevod distalno popolnoma zaprt (hidrosalpinksi), poteka operacija v dveh delih: najprej incidiramo brazgotino, nato pa sluznične robove evertiramo. Incizija poteka po brazgotini, ki je po injekciji metilenskega modrila videti kot belkasta struktura in je lahko zelo različnih oblik. Z izrezanjem komaj vidne brazgotine se jajcevodni lijak sprosti in na novo se vzpostavi prehodnost jajcevoda. Ponovno zalepljenje jajcevoda po fimbrioplastiki preprečimo s postavitvijo 2–3 everzijskih šivov (Vicryl 5–6/0), ki jih postavimo na rob infundibuluma.

Slika 1: Fimbrioplastika: pri zapori, delni zapori in fimoziji ter everziji robov s šivom.



Rezultati adheziolize in fimbrioplastike

Laparoskopske operacije so bile v primerjavi z mikrokirurškimi posegi per laparotomiam enako uspešne. Slabi strani kirurškega zdravljenja jajcevodov sta večja pogostost ektopične nosečnosti in negotovost glede uspešnosti zdravljenja. Če ženske, ki so mlajše od 35 let, po enem letu še ne zanosijo, jih vključimo v postopek OBMP. Ženske, ki so starejše od 35 let, pa v postopke OBMP vključimo že takoj po operaciji. V analizi 258 endoskopskih salpingoplastik pri bolnicah z opazovalnim obdobjem najmanj leto in pol, ki so bile operirane med letoma 1994 in 2000, je zanosilo 113 žensk (44 %), 21 (8 %) jih je spontano splavilo, 77 (30 %) jih je rodilo, 14 (5 %) pa jih je imelo zunajmaternično nosečnost. Po adheziolizi je zanosilo 60 % od 53 žensk – drugi avtorji navajajo od 58 do 67 %. Po salpingoneostomiji je zanosilo 32 % od 142 žensk – drugi avtorji navajajo od 11 do 40 %. Po fibrioplastiki je zanosilo 35 % od 62 žensk – drugi avtorji navajajo od 35 do 50 %. Z vključevanjem v program OBMP se je kumulativna uspešnost zdravljenja neplodnosti zaradi distalnih okvar jajceveda pomembno izboljšala.

Mikrokirurška tubokornualna anastomoza

Prav naši rezultati mikrokirurške tubokornualne anastomoze pri patološki zapori proksimalnega dela jajcevodov s pomočjo operacijskega mikroskopa dokazujejo, da s komplemen taro uporabo kirurgije in OBMP v resnici lahko pomembno izboljšamo kumulativni rezultat zdravljenja pri neplodnih bolnicah.

Slika 2: Tubokornualna anastomoza zdravih segmentov tube preko najlonskega stenta s 3 šivi 7.0.



V skupini 59 žensk s tubokornualno anastomozo se je delež živorojenih otrok po naravni zanositvi z dodatnimi 61 postopki OBMP povečal z 52 na 69 % (v skupini bilateralnih

operacij z 58 na 75 %, v skupini bipolarnih operacij z 38 na 57 %). Vse ženske niso izkoristile dodatne možnost zdravljenja z OBMP. Nekatere ženske so po operaciji tudi večkrat rodile. Kljub visoki uspešnosti operacijo le še redkokdaj in redkokje uspešno uporabljajo.

Zaključek

Čeprav kirurško zdravljenje ni več edina pot zdravljenja, ima kirurgija še vedno pomembno mesto v zdravljenju tuboperitonealne neplodnosti. Strategija atravmatskega operiranja jajcevodov in jajčnikov je ostala v obdobju laparoskopske kirurgije večinoma nespremenjena. Endoskopska operacija lahko uspešno dopolni diagnostični endoskopski postopek, je minimalno invazivna in v pravilno izbranih primerih lahko izboljša kumulativni uspeh zdravljenja. Endoskopska kirurgija ni le alternativa oploditvi z biomedicinsko pomočjo, temveč skupaj z njo pomemben sestavni del sodobne zdravstvene pomoči ženskam s tuboperitonealnim vzrokom neplodnosti.

Literatura

Tomažević T, Ribič Pucelj M, Vogler A, Vrtačnik Bokal E, Virant I, Drobnič S, et al. Mesto endoskopske kirurgije pri zdravljenju neplodnosti zaradi distalne okvare jajcevodov. *Endosk Rev* 2003; 8: 3–9.

Tomažević T, Ribič Pucelj M, Omahen A, Colja B. Microsurgery and in-vitro fertilization and embryotransfer for infertility resulting from pathological proximal tubal blockage. *Hum Reprod* 1996; 11: 2613–7.

Tulandi T, Akkour K. Role of reproductive surgery in the era of assisted reproductive technology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2012; 26: 747–55.

Watrelet A, Chauvin G. Current practice in tubal surgery and adhesion management: a review. *Reprod Biomed Online* 2011; 23: 53–62.

Uvod

Sindrom policističnih jajčnikov (PCOS) je kompleksna motnja s heterogeno klinično in hormonsko sliko. Je najpogostejša endokrina motnja pri ženskah. Zagotavljanje plodnosti teh bolnic pogosto ni preprosto.

Klinasta resekcija jajčnikov

Stein in Leventhal sta leta 1935 opisala povezavo med prisotnostjo policističnih jajčnikov in oligo in anovulacijo ter poraščenostjo. Opažanje, da so bolnice po biopsiji jajčnikov začele normalno ovulirati, je sprožilo idejo, da ima tako stanje izvor v jajčnikih. Tako se je pojavila ideja za klinasto resekcijo jajčnikov z laparatomijo. Pred uporabo klomifen citrata in gonadotropinov (po letu 1960) alternativnega zdravljenja ni bilo. Poseg je bil opuščen zaradi pooperativnih adhezij ter stroškov laparatomije. Opisani poseg so tudi multiple ovarijske biopsije.

Laparoskopska elektrokoagulacija jajčnikov (LEKO)

LEKO je prvi opisal Gjønnaess leta 1984 ter poročal o 92 % spontanih ovulacij in 69-odstotni stopnji zanositve. Ta iskra je ponovno zanetila zanimanje za kirurško zdravljenje PCOS hkrati z razvojem minimalno invazivne kirurgije. Številne študije ugotavljajo pojav ovulacij po posegu od 64 do 92 % ter stopnjo zanositve od 41 do 80 %.

Tehnike

Najbolj razširjena je uporaba monopolarne igle z od eno- do dvocentimetrskim neizoliranim koncem. Pri izvirnem posegu je bilo narejenih 3–8 punkcij v jajčnik, v premeru 3 mm ter globino 2–4 mm (200–300 W, 2–4 s). Obstajajo novejšje tehnike, ki uporabljajo monopolarni tok, bipolarni tok ali lasersko energijo. Nekateri uporabljajo monopolarne »hook« elektrode ali UZ transvaginalno voden intersticijski laser. Laser ni zelo priljubljen, ker je drag, povzroči večjo površinsko poškodbo jajčnika, učinki pa so kratkotrajni. Bipolarni instrument je varnejši od monopolarnega, s podobnimi rezultati in manj pooperativnimi zarastlinami. Alternativni posegi so »office« transvaginalna hidrolaparoskopija z drilingom jajčnikov (THL), ultrazvočno vodena elektrokoagulacija »transvaginal needle drilling«

(UTND) in »laparoscopic ovarian multineedle intervention« (LOMNI) s posebnim večigelnim instrumentom. Vedno je treba paziti na hilus in mezoovarij. Priporočljivo je obilno izpiranje.

Indikacije

LEKO je indiciran kot terapija drugega reda pri bolnicah s PCOS, neodzivnih na CC, anovulatornih in neplodnih, po možnosti brez drugih dejavnikov neplodnosti.

Relativna indikacija je prekomeren ali neodzivnost jajčnikov na stimulacijo v postopku OBMP.

Pri ženski s PCOS, ki načrtuje nosečnost in je predvidena za drug laparoskopski poseg, se lahko po premisleku izvede še LEKO.

Dejavniki uspešnosti posega

Študije ugotavljajo, da je poseg uspešnejši pri neplodnosti manj kot 3 leta, LH > 10 IU/L, starosti manj kot 30 let in serumskem testosteronu, nižjem od 4,5 nmol/l. Podatki o uspešnosti v odvisnosti od BMI so si nasprotujoči. Poseg je učinkovitejši pri predoperativni vrednosti AMH < 7,7 ng/ml.

Pooperativni učinki

Mehanizem, zakaj se vzpostavijo ovulacije, ni popolnoma pojasnjen. Bistvene so spremembe endokrinega profila ter spremembe pretokov v stromi jajčnika. Hitro se znižajo vsi ovarijski hormoni, kar normalizira povratne zanke hipofize in hipotalamusa ter omogoči normalno izločanje gonadotropinov.

V prvih dneh po posegu se znižajo serumski LH, estradiol, testosteron, androstendion, DHEAS, naraste pa SHBG. Prehodno se zniža inhibin. Pooperativno se za dalj časa zniža AMH, kar poveča občutljivost foliklov na FSH.

Študije poročajo o obnovitvi ovulacij pri 50–90 % bolnic od 12 do 24 mesecev po posegu. Ugodni endokrini učinki, redne menstruacije in ovulacije lahko trajajo še leta. Kumulativna stopnja zanositve naj bi bila več kot 75-odstotna in živorojenost več kot 60-odstotna. LEKO naj bi zmanjšal poraščenost in akne. Hormonske spremembe (nižji LH, androgeni ter insulin) naj bi vplivale na manjšo splavnost.

V postopkih OBMP naj bi LEKO zmanjšal potreben odemerek gonadotropinov, znižal OHSS (znižanje VEGF ter rezistenčnih indeksov v stromi). Tovrstnih študij je malo.

Zapleti

Zapleti obsegajo zaplete ob laparoskopiji in splošni anesteziji, pojav periovarijskih adhezij ter prezgodnjo odpoved jajčnikov. V literaturi je opisan le en primer popolne atrofije jajčnika. Ugotavljajo, da LEKO trajno uniči od 0,4 do 1 % ovarijskega tkiva (8 punkcij, 40 W, 5 s). Inhibin B, število antralnih foliklov in volumen jajčnika se nekoliko zmanjšajo po posegu, to naj bi bil znak normalizacije delovanja jajčnika. Verjetnost za odpoved po pravilno izvedenem posegu je teoretična, sicer naj bi imele bolnice s PCOS pomembno večjo ovarijsko rezervo od starostno primerljivih žensk z rednimi ovulacijami. Incidenca pooperativnih adhezij je v literaturi različna (do 80 %) in zagotovo nenatančna, saj pri večini bolnic kmalu po posegu ni opravljena ponovna laparoskopija. Pojavnost naj ne bi bila odvisna od števila punkcij, temveč od instrumenta. Razen izpiranja uporaba protiadhezijskih tekočin ni smiselna. Več študij je potrdilo, da je dovolj unilateralen poseg za primerljiv rezultat pojava ovulacij in zanositve.

Vpliv odmerka na učinek

Specifičen odmerk energije, potreben za želen učinek, še ni določen. Novejša študija predlaga model uporabe energije 60 J/cm^3 s prilagoditvijo števila punkcij volumnu jajčnika, in to potrjuje z dobrimi rezultati pri 120 bolnicah.

Primerjava kirurškega zdravljenja s peroralnimi induktorji in gonadotropini

Ker imajo kirurške metode določena tveganja, študije primerjajo kirurško zdravljenje z zdravljenjem z zdravili. Kot metoda drugega izbora pri bolnicah, neodzivnih na CC, se omenja CC z metforminom, metformin z aromataznimi inhibitorji ipd. Nobena kombinacija ni uspešnejša od LEKO.

Primerjave LEKO s stimulacijo z gonadotropini niso pokazale razlik v odstotku živorojenih otrok, pogostnosti ovulacij na bolnico in stopnji splavnosti. Tveganje za mnogoplodno nosečnost je manjše. LEKO omogoči monoovulacije, nadzor ciklusa ni potreben, ni nevarnosti OHSS, lahko omogoči več zaporednih nosečnosti in je zato cenovno učinkovitejši kot stimulacija z gonadotropini.

V premislek

Ponovitev LEKO je smiselna pri ženskah, ki so po LEKO že zanosile, ugotavljajo v študiji, objavljeni leta 2003, vendar je za potrditev potrebna večja randomizirana študija.

Del bolnic po posegu ne ovulira. Te naj bi se kljub temu bolje odzvale na oralne ali parenteralne induktorje ovulacije, čeprav je tovrstnih študij malo.

Zaključek

Kirurško zdravljenje PCOS je metoda drugega izbora pri bolnicah, neodzivnih na CC, in se je od klasične klinaste resekcije spremenilo v danes minimalno invaziven endoskopski poseg.

Je boljša alternativa stimulaciji z gonadotropini ob manjšem tveganju mnogoplodnosti in hiperstimulacije ter nižji ceni. Omogoči lahko več kot eno nosečnost. Pomanjkljivosti sta možen nastanek zarastlin ter ob pravilni tehniki zgolj teoretična odpoved jajčnika. S kirurško terapijo se lahko v celoti izognemo induktorjem ovulacije, zmanjšamo potrebo po njih ali omogočimo njihovo varnejšo uporabo.

Literatura

Farquhar C, Brown J, Marjoribanks J. Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 3: 11–22.

Gordts S, Gordts S, Puttemans P, Campo R. Surgical Treatment of Polycystic Ovary Syndrome Associated with Infertility. V: Allahbadia G, Agrawal G. *Polycystic Ovary Syndrome: Anshan Ltd* 2007; 417–21.

Hahasim H, Al-Inany H, de Vos M. Three decades after Gjonnaess laparoscopic ovarian drilling for treatment of PCOS: what do we know? *Arch Gynaecol Obstet* 2013; 288: 409–22.

Hendriks ML, Ket JC, Hompes PG, Homburg R, Lambalk CB. Why does ovarian surgery in PCOS help? Insight into endocrine implications of ovarian surgery for ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2007; 13: 249–64.

Zdravljenje prirojenih nepravilnosti maternice

Helena Ban Frangež, Tomaž Tomaževič, Vid Janša

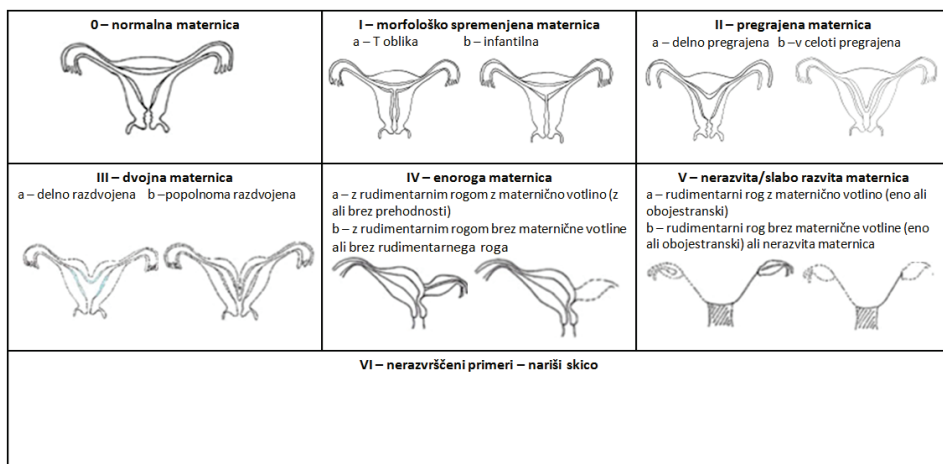
Uvod

Maternica, jajcevodi in zgornji dve tretjini nožnice se razvijejo iz Müllerjevih (paramezonef-ričnih) vodov, ki se pojavijo v 5. tednu embrionalnega življenja. Nepravilnosti v združevanju ali resorpciji že združenih vodov imajo za posledico razvojno nepravilnost maternice (RNM).

Razvrstitev razvojnih nepravilnosti maternice

Do nedavnega je bila najpogosteje uporabljana razvrstitev Ameriškega združenja za plodnost (*American Fertility Society*, AFS) iz leta 1988, ki obsega sedem skupin s podskupinami. V letu 2011 je Znanstveni odbor za razvojne nepravilnosti maternice (*The Scientific Committee of the Congenital Uterine Malformations*, CONUTA) oblikoval novo klasifikacijo (slika 1).

Slika 1: Razvrstitev razvojnih nepravilnosti maternice Znanstvenega odbora za razvojne nepravilnosti maternice (*The Scientific Committee of the Congenital Uterine Malformations*, CONUTA).



Kirurško zdravljenje

Morfološko spremenjena maternica – T-oblika – lahko jo delno korigiramo s histeroskopsko operacijo. Pri takšni maternici je običajno maternična votlina izjemno majhna, tako da je cilj operacije, da z delno resekcijo stranske stene povečamo njen volumen ter tako vsaj delno izboljšamo pogoje za zanositev in nosečnost.

Pregrajena maternica – je najpogostejša in ima hkrati tudi največji negativni vpliv na potek nosečnosti. Kirurška korekcija je relativno preprosta, pri histeroskopski resekciji prerežemo pregrado po navidezni črti, ki povezuje oba ostija, dokler ne vzpostavimo ravnega svoda maternične votline.

Dvoroga maternica – gre za motnjo tako v združevanju Müllerjevih vodov kot tudi pri resorpciji vmesne, združene stene, kar lahko korigiramo kirurško. V teh primerih so odločitve individualne. Če je telo maternice v večjem delu ločeno, je treba s Strassmanovo operacijo rekonstruirati enotno maternico z enotno maternično votlino. Poseg lahko opravimo per laparotomiam ali laparoskopsko. V primerih, ko je telo maternice v svodu le malo ločeno, se lahko odločimo le za histeroskopsko resekcijo pregrade, torej vmesne stene vodov, ki se po združenju ni resorbirala. Pri odločanju je pomembna tudi starost pacientke, saj je treba po Strassmanovi operaciji nosečnost odložiti za 6 mesecev, da se rekonstruirana maternica zaceli.

V primerih, ko je maternica popolnoma razdvojena (*dvojna maternica*), kirurška rekonstrukcija ni mogoča.

Enoroga maternica – lahko je brez rudimentarnega roga ali pa ima prisoten rudimentarni rog, ki je lahko z maternično votlino ali brez nje. Če je maternična votlina prisotna, le-ta lahko komunicira z enorogo maternico ali pa te povezave ni. Običajno se pri deklicah, ki imajo rudimentarni rog z maternično votlino, ki ne komunicira z enorogo maternico, po menarhi pojavijo ciklične bolečine zaradi kriptomenoreje (krvavitve v rudimentarnem rogu, ki se ne more drenirati). Terapija je kirurška odstranitev rudimentarnega roga.

Naše izkušnje

Na ginekološki kliniki v Ljubljani izvajamo vse omenjene kirurške posege, največ izkušenj pa imamo s histeroskopsko resekcijo pregrade v maternici, ki je najpogostejša prirojena nepravilnost maternice.

Vpliv pregrade v maternici na izid nosečnosti

Analizirali smo izide intrauterinih nosečnosti 1212 žensk, pri katerih je bila v letih 1993–2010 opravljena resekcija pregrade v maternici zaradi predhodnih spontanih splavov. Pred

histeroskopsko resekcijo pregrade se je 82 % nosečnosti (1679 od 2050) končalo s spontanym splavom, po resekciji pa je bilo 82 % porodov (1294 porodov od skupno 1585 nosečnosti).

V analizi smo primerjali 311 porodov pred resekcijo pregrade v maternici s 1484 porodi po resekciji. Rezultati so pokazali pomembno zmanjšanje pojavnosti prezgodnjega poroda (s 34 na 8,8 %, $p < 0,0001$) ter posledično pomembno zmanjšanje perinatalne umrljivosti (z 11,5 na 1 %, $p < 0,0001$). Novorojenčki, rojeni pred histeroskopsko resekcijo, so pogosteje potrebovali nego ali terapijo na intenzivni enoti.

Pregrada v maternici in neplodnost

V tem obdobju imamo podatke za 1007 žensk, ki so bile operirane zaradi primarne ali sekundarne neplodnosti. Opazovano obdobje po operaciji je bilo od 1 do 4 let.

Tabela 1: Prikaz deleža žensk, ki so zanosile po histeroskopski resekciji pregrade v maternici po naravni poti oz. v postopkih in vitro fertilizacije.

	Število operiranih žensk	Število žensk, ki so naravno zanosile	Število žensk, ki so zanosile v postopkih in vitro fertilizacije	Skupno število žensk, ki so zanosile po zdravljenju
Resekcija pregrade ter diagnostična laparoskopija	519	233 (45 %)	123 (24 %)	356 (69 %)
Resekcija pregrade ter operativna laparoskopija	488	203 (42 %)	134 (27 %)	337 (69 %)

Zaključek

Prirojene nepravilnosti maternice so raznolika skupina, pri kateri se o kirurški terapiji, če je sploh mogoča, odločamo individualno glede na težave, ki jih povzročajo. Najpogosteje se izvaja histeroskopska resekcija pregrade v maternici, ki ima tudi najneugodnejši vpliv na nosečnost ter hkrati najenostavnejše kirurško zdravljenje.

Literatura

Grimbizis GF, Campo R, On behalf of the Scientific Committee of the Congenital Uterine Malformations (CONUTA) common ESHRE/ESGE working group. Clinical approach for the classification of congenital uterine malformations. *Gynecol Surg* 2012; 9: 119–29.

Hua M, Odibo AO, Longman RE, Macones GA, Roehl KA, Cahill AG. Congenital uterine anomalies and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205: 558. e1–5.

Tomažević T, Ban-Frančič H, Ribič-Pucelj M, et al. Small uterine septum is an important risk variable for preterm birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 135: 154–7.

Ashermanov sindrom in druga znotrajmaternična patologija

Sašo Drobnič

Ashermanov sindrom

Uvod

Ashermanov sindrom (AS), v nemški literaturi imenovan tudi Asherman-Fritschev sindrom, je pri bolnici po poporodni abraziji že leta 1894 prvi opisal nemški ginekolog Heinrich Fritsch (1844–1915). V začetku 20. stoletja so podobne primere opisali tudi E. Wertheim, O. E. Küstner in G. Veit, prvi članek z opisom tega sindroma pa je v *Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Empire* leta 1948 objavil češko-izraelski ginekolog Joseph Asherman. V članku z naslovom *Amenorrhea traumatica (atretica)* je opisal intrauterine adhezije in amenorejo kot posledice abrazije po porodu in splavu. Izraz Ashermanov sindrom se od takrat kot eponim pojavlja v strokovni literaturi.

Simptomi

Najpogostejši simptomi AS so motnje menstruacijskega ciklusa, vključno z amenorejo, tehnično pa se izraz AS pogosto uporablja kot sinonim za sekundarno amenorejo. Drugi simptomi AS so še neplodnost (pri pribl. 43 %), ponavljajoči se spontani splavi (14 %), bolečine med menstruacijo (dismenoreja) in redkeje motnje placencije – placenta accreta ali percreta (pri pribl. 1 %).

Etiologija

Pri približno 90 % vseh primerov so vzroki za nastanek AS poškodbe endometrija, ki nastanejo po dilataciji materničnega vratu in abraziji maternične votline po porodu ali splavu. Poškodbe endometrija sprožijo prekomerno celjenje, ki povzroči, da se poškodovani deli površine maternične votline med seboj zrastejo. Vnetje maternične sluznice po posegu še poveča tveganje za nastanek zarastlin. Zarastline v maternici se lahko pojavijo tudi po drugih posegih (operacije miomov, carski rez), ponekod po svetu pa tudi kot posledica okužb, zlasti tuberkuloze in shistostomiaz.

Incidenca

AS nastane pri 25 % pacientk, ki so imele abrazijo v 2.–4. tednu po porodu, in pri kar 40 % tistih, ki so imele abrazijo večkrat. Tveganje za nastanek AS se poveča pri večkratnih abrazijah po prekinitvi nosečnosti (zaradi različnih vzrokov). Tveganje je večje, če od smrti ploda do abrazije preteče več časa zaradi povečane fibroblastne aktivnosti preostalega tkiva v maternici.

AS ugotovimo pri približno 1,5 % žensk, ki pridejo na histerosalpingografijo, in pri 5–39 % pacientk s ponavljajočimi se splavi.

Klasifikacija

Med različnimi klasifikacijami AS se najpogosteje uporablja klasifikacija American Society for Reproductive Medicine, ki glede na vrsto in obseg sprememb ter obsežnost menstruacijske krvavitve intrauterine zarastline deli na tri stopnje:

1. stopnja: 1–4 točke,
2. stopnja: 5–8 točk,
3. stopnja: 9–12 točk.

Obseg zarastlin	< 1/3	1/3–2/3	> 2/3
	1	2	4
Vrsta zarastlin	rahle	rahle in čvrste	čvrste
	1	2	4
Menstruacija	normalna	hipomenoreja	amenoreja
	0	2	4

Diagnostika

Diagnozo intrauterinih zarastlin postavimo s histeroskopijo (HSC), histerosalpingografijo (HSG), sonohisterografijo in vaginalno ultrazvočno preiskavo (VUZ). Pri histeroskopiji zarastline neposredno prikažemo, pri histerosalpingografiji in sonohisterografiji z uporabo kontrasta prikažemo polnitvene defekte v maternični votlini, z VUZ, ki je od naštetih najmanj specifična, pa lahko prikažemo nepravilnosti v strukturi maternične sluznice ali njeno odsotnost.

Zdravljenje

Terapija izbora AS je HSC resekcija (operativna odstranitev) zarastlin v maternici. Običajno jo naredimo v splošni anesteziji z elektrokirurškimi instrumenti ali škargami. Pri obsežnejših spremembah si lahko pomagamo s sočasno uporabo transabdominalne UZ sonde ali celo istočasno laparoskopijo. Poseg lahko opravimo tudi ambulantno, vendar je priporočljiva skrbna selekcija pacientk, da se izognemo zapletom.

Po HSC posegu se zarastline ponovno pojavijo pri četrtini vseh bolnic, pri obsežnih spremembah pa kar pri polovici. Da bi preprečili njihov nastanek, lahko v maternično votlino za teden dni vstavimo manjši Foleyev kateter ali IUD. Za preprečitev pooperativnih zarastlin nekateri uporabljajo gele hialuronske kisline, ki se tudi sicer uporabljajo preventivno za preprečitev nastanka pooperativnih zarastlin pri drugih posegih. Pri vseh naštetih je za ta čas obvezna antibiotična zaščita, največkrat doksiciklin 100 mg dvakrat dnevno. Da bi pospešili celjenje, preprečili nastanek pooperativnih zarastlin in spodbudili razrast sluznice na mestih resekcije, po posegu predpišemo estrogene v kombinaciji z progestogeni. Uspešnost posega mesec do dva po njem preverimo tako, da ponovimo HSG ali HSC. Pri nepopolno opravljenem posegu ali ponovnem nastanku zarastlin poseg lahko večkrat ponovimo.

Pri pacientkah, ki ne želijo več zanositi in nimajo težav, zdravljenje AS ni potrebno, so pa ob rednih ginekoloških pregledih priporočljivi rutinski UZ pregledi, ker v menopavzi lahko manjkajo zgodnji simptomi morebitnih sprememb endometrija.

Prognosa

Prognosa AS je odvisna predvsem od obsega in vrste predoperativnih sprememb. Pri več kot 80 % vseh pacientk se menstruacije po posegu normalizirajo, spontano zanosi med 57 in 90 % pacientk in med 32 in 81 % jih tudi donosi. Spontani splavi so pri teh pacientkah redkejši kot pred posegom, vendar pogostejši kot v splošni populaciji. Opisani zapleti pri nosečnosti so še nepravilna placentacija, prezgodnji porod in ruptura (raztrganje) maternice. Če ustja jajcevodov po posegu ostanejo obliterirana (zarasla), bolnicam, ki želijo zanositi, ponudimo postopke OBMP. Tistim, pri katerih se normalna maternična sluznica tudi po zdravljenju ne obnovi in si otroka želijo, priporočamo posvojitve.

Preventiva nastanka AS

Uporaba zdravil za odstranitev ostankov nosečnosti prepreči nastanek AS, če pa je operativni poseg potreben, je HSC varnejša od abrazije. Pri zadržanem splavu moramo mrtvi plod čim prej odstraniti. Abrazijo je treba opraviti nežno, vendar temeljito, da se izognemo ponavljanjem, ki so najpogostejši vzrok AS.

Endometrijski polipi

Uvod

Endometrijski polip (EP) je izrastlina nad površino endometrija. Pojavlja se pri 8–10 % vseh žensk in je najpogostejša sprememba, ki jo najdemo na rodilih. Polipi so najpogostejše pecljati, redkeje imajo široko bazo. Večina je asimptomatskih, pri simptomatskih pa se pojavljajo motnje menstruacijske krvavitve, menoragija, vmesne krvavitve in krvavitve v menopavzi. Redek simptom je dismenoreja, pri kateri polip na peclju zamaši notranje maternično ustje in prepreči odtekanje menstruacijske krvi. Polipi, manjši od 2 centimetrov, ne povzročajo neplodnosti, tveganje za spontani splav pa se ob prisotnosti polipa 2–3 krat poveča.

Čeprav etiologija nastanka endometrijskih polipov ni jasna, jih večina nastane kot reakcija na vsebnost estrogenov v serumu. Najpogostejše nastanejo pri ženskah po 40. letu, pri mlajših pa večkrat (3-krat pogostejše) pri pacientkah z visokimi koncentracijami serumskega estradiola in nerednimi cikli (PCO). Rizični dejavniki so še debelost, visok krvni pritisk in polipi v anamnezi bolnice. Endometrijski polipi se pogostejše pojavljajo v populaciji žensk, ki jemljejo tamoxifen ali HRT.

Diagnostika in terapija

Diagnozo postavimo z UZ pregledom in/ali histeroskopijo. Pri pacientkah v rodnem obdobju, ki nimajo težav in ne želijo zanositi, lahko poseg odložimo in morebitno rast polipa spremljamo z občasnimi UZ pregledi. Pri drugih sta terapiji izbora histeroskopska ablacija polipa in histološki pregled dobljenega tkiva. Abrazija je zaradi možnosti, da polip zgrešimo, manj priporočljiva.

Večino polipov sestavljata fibrozna stroma in žilje, pokriti pa so z žleznim epitelom. Približno 0,5 % polipov, zlasti v perimenopavzi, je malignih in potrebno je kirurško zdravljenje. Pri drugih s progestageni v drugi polovici ciklusa ali materničnim vložkom s hormoni ponovni nastanek polipov uspešno preprečimo.

Literatura

Schenker JG: Etiology of and therapeutic approach to synechia uteri. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996; 65: 109–13.

The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, müllerian anomalies and intrauterine adhesions. Fertil Steril 1988; 49: 944–55.

Valle RF, Sciarra JJ: Intrauterine adhesions: Hysteroscopic diagnosis, classification, treatment, and reproductive outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 1459–70.

Uvod

Operativni posegi pripomorejo pri diagnostiki in zdravljenju motenj plodnosti pri moškem. Odločilno vlogo pri odpravljanju teh napak igra par androlog-urolog.

Preventivni ukrepi: orhidopeksija zaradi slabo spuščene moda

S to anomalijo se rodi od 2 do 5 % novorojenčkov, odvisno od gestacijske starosti (do 30 % nedonošenih) in starosti po rojstvu (pri treh mesecih je pogostnost slabo spuščene moda zaznana pri od 1 do 2 %). Posledice slabo spuščene moda so znižano število Sertolijevih in germinalnih celic, negativen vpliv na plodnost in tveganje za razvoj raka. Opisane so tudi agenezije in delne atrezije nadmodkov in semenovodov z okluzijo ali nepopolno združitvijo semenskih izvodil. Slabo spuščeno modo zdravimo med 6. in 12. mesecem starosti. Le tako lahko pri bolniku preprečimo degenerativne spremembe germinalnih celic moda in poznejšo neplodnost, verjetno pa tudi zmanjšamo možnost za razvoj raka na modih.

Varikokela

Prevalenca varikokele pri neplodnih moških je od 20 do 40 %. Velikost varikokele ocenjujemo klinično in z UZ dopplerskim pregledom. Varikokela povzroči moteno funkcijo Sertolijevih in Leydigovih celic in spremeni histološko zgradbo tkiva v okolici Sertolijevih celic. Zorenje celic spermatogeneze se upočasni. V spermioogramu zasledimo oligoastenoteratozoospermijo.

Po priporočilih smernic Evropskega združenja urologov (EAU) je operativno zdravljenje varikokele upravičeno le pri mladostnikih z dokazanim slabšanjem funkcije moda, medtem ko naj zdravljenje ne bi bilo koristno pri odraslem neplodnem moškem z normalno analizo semena ali pri moškem s subklinično obliko varikokele.

EAU svetuje, da pri neplodnem moškem z varikokelo in nenormalno analizo semena zdravljenje varikokele uvedemo le ob privoljenju pacienta.

Ameriški avtorji menijo, da je zdravljenje varikokele pri neplodnem moškem indicirano v primeru, da je varikokela tipna, je par dokazano neploden, je ženska plodna ali ima ozdrav-

ljiv vzrok neplodnosti in morajo biti spermiogram ali funkcionalni testi semenčic patološki. Varikokelo lahko zdravimo kirurško ali z intervencijskimi radiološkimi posegi.

Kirurško zdravljenje varikokele

Retroperitonealni pristop se danes še vedno pogosto uporablja in temelji na prikazu, preparaciji in prekinitvi spermatičnih ven (navadno dveh) v predelu notranjega ingvinalnega obroča. Težava retroperitonealnega pristopa so pogoste ponovitve varikokele zaradi ohranjenega venskega pleteža ob modovi arteriji (komitantne vene). Opisani so posamezni primeri atrofije moda pri otrocih ter odsotnost semenčic v ejakulatu pri odraslih z obojestransko prekinjeno modovo arterijo.

Z laparoskopskim pristopom je ponovitev precej nižja (3–7 %).

Mikrokirurška tehnika z ingvinalnim ali subingvinalnim pristopom je v zadnjem času najbolj priljubljena in ima najnižjo stopnjo ponovitev (0,8–4 %). Omogoča nam, da ohranimo večino limfatičnih vodov in se tako izognemo nastanku pooperativne hidrokele, redka pa je tudi poškodba modove arterije. Operacijo opravimo v lokalni anesteziji v kombinaciji z intravensko sedacijo.

Intervencijske radiološke metode pri zdravljenju varikokele

Terapevtsko lahko za zaporo spermatičnih ven napravimo ante- ali retrogradno skleroterapijo ali retrogradno embolizacijo prek renalne vene. Odstotek ponovitev je med 3,8 in 10 %.

S kirurškim in intervencijskim radiološkim zdravljenjem varikokele se značilnosti semenčic izboljšajo; znižujeta se oksidativni stres v semenu in apoptoza semenčic, kar se izraža v povečani stopnji zanositve.

Posegi za popravo prehodnosti semenskih poti

Vazovazostomija

Število moških, ki si želijo rekonstrukcije semenovoda po vazektomiji, je sorazmerno veliko in dosega 6 %. Mikrokirurško vazovazostomijo lahko opravimo večplastno ali modificirano enoplastno na mestu zapore. Druga velika skupina moških, pri katerih je vazovazostomija indicirana, pa so tisti, ki so v preteklosti imeli operacijo dimeljske kile (kot otroci ali pozneje). Prehodnost semenovoda in stopnja zanositve sta v primerjavi s tistimi, pri katerih je do zapore semenovoda prišlo po operaciji ingvinalne kile, večji pri moških po vazektomiji.

Epididimovazostomija

Epididimovazostomijo izvedemo v primeru zapore na ravni nadmodka zaradi predhodne poškodbe, vnetja nadmodka (nespecifično vnetje, redko gonoreja) in v primeru sekundarne zapore nadmodka po vazektomiji.

Uporabljamo 3 mikrokirurške tehnike anastomoze med nadmodkom in semenovodom: konec s koncem, konec s stranjo in konec s stranjo z intususcepcijo. Prvi so metodo epididimovazostomije že leta 1902 opisali Martin in sodelavci. Omenjeno tehniko smo posodobili z mikrokirurgijo.

Uspešnost epididimovazostomije merimo z deležem moških, pri katerih so v ejakulatu prisotne semenčice, ter s stopnjo zanositve. Rezultati se po avtorjih močno razlikujejo. Pri sodobnih mikrokirurških tehnikah poročajo o prisotnosti semenčic v ejakulatu pri od 31 do 92 % ter med 10- in 56-odstotni stopnji zanositve. Pri tehniki anastomoze "fistula –stran s stranjo" z uporabo operacijskega mikroskopa so rezultati primerljivi s sodobnimi mikrokirurškimi tehnikami. Prehodnost semenovodov je bila 63,6 %, stopnja zanositve pa 38,2 %, pri čemer je pomembno vlogo odigrala tudi starost partnerke.

Resekcija ejakulatornega voda

Zapora ejakulatornega voda je prisotna pri od 1 do 5 % neplodnih.

Zlati standard za zdravljenje zapore ejakulatornega voda je transuretralna resekcija ejakulatornega voda v predelu kolikulusa prostate. Resekcijo poglobljamo, dokler ne opazimo iztekanja motne tekočine ali barvila indigo karmin, ki ga predhodno vbrizgamo v seminalne vezikule.

Uspeh transuretralne resekcije je odvisen od njenega tipa (popolna ali delna) in mesta ter vzroka zapore. Glede na naštetu se po posegu spermioqram izboljša pri od 59 do 95 % moških.

Plodnost lahko motijo tudi napake penisa (epispadija, hipospadija, fimozna deviacije penisa), ki potrebujejo kirurško korekcijo.

Diagnostična kirurgija

Odperta kirurška biopsija moda (angl. *testicular sperm extraction*, TESE), vrsta aspiracij semenčic iz moda ali nadmodka in disekcija tkiva moda s pomočjo mikroskopa (angl. *micro-dissection TESE*, microTESE) so danes metode, s katerimi postavimo histološko diagnozo motenj spermatogeneze in pridobimo semenčice za postopek oploditve z biomedicinsko pomočjo (OBMP).

Zaključek

Postopki OBMP in kirurški posegi so pri obravnavi moške neplodnosti komplementarni. Razvoj gre v smeri manj invazivnih in ambulantnih posegov z uporabo mikrokirurgije, kar bo pripeljalo do uspešnejših in manj dragih zdravljenj moške neplodnosti.

Literatura

Goldstein M, Schlegel PN, ured. Surgical and medical management of male infertility. Cambridge: Cambridge University Press; 2013.

Jungwirth A, Diemer T, Dohle GR, Giwercman A, Kopa Z, Krausz C, et al. Guidelines on male infertility European Association of Urology 2012.

Lopushnyan NA, Walsh TJ. Surgical techniques for the management of male infertility. Asian J Androl 2012; 14: 94–102.

Smrkolj T, Virant-Klun I, Sinkovec J, Oblak C, Zorn B. Epididymovasostomy as the first-line treatment of obstructive azoospermia in young couples with normal spermatogenesis. Reprod Biomed Online 2010; 20: 594–601.

The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Report on varicocele and infertility. Fertil Steril 2008; 90: 247–9.

Kirurški načini ohranjanja plodnosti pri bolnicah z malignimi obolenji rodil

Leon Meglič, Branko Cvjetičanin

Uvod

V zadnjih dveh desetletjih sta se poznavanje biologije raka in s tem zdravljenje bistveno spremenili. Ob radikalnem zdravljenju se je uveljavilo tudi konservativno, spremenile pa so se tudi navade prebivalstva v Evropi in Sloveniji. Ženske odlašajo z nosečnostmi do poznih dvajsetih let, visoko izobražene celo do prve polovice tridesetih. V Sloveniji letno zboli za rakom materničnega vratu 45 žensk, mlajših od 45 let, za rakom na endometriju 10 in za rakom na jajčnikih 24.

Vrste malignih bolezni in njihovo zdravljenje

Rak materničnega vratu (RMV) v stadijih od IA do IB₁ lahko konservativno zdravimo z radikalno vaginalno trahelektomijo (RVT) in laparoskopsko pelvično limfadenektomijo, ki jo je leta 1994 uvedel Dargent. Po svetu je bilo v redkih centrih, med katere se od leta 2009 prišteva tudi UGKLJ, operiranih več kot 1000 bolnic (pri nas 15), bolezen se je ponovila pri okoli 5 %, 5-letno preživetje pa je okoli 97-odstotno, torej enako kot pri zdravljenju z radikalno histerektomijo. V svetu se je po zdravljenju rodilo več kot 100 otrok, cca 70 % po 37. tednu nosečnosti, od tega 3 v Sloveniji.

V stadiju IB₂ je mogoče izvesti radikalno abdominalno trahelektomijo (laparotomijsko ali laparoskopsko), ki je radikalnejša od vaginalne, a telo maternice še vedno ostane intaktno.

Pri mikroinvazivnem karcinomu zadošča že klasična konizacija brez limfadenektomije.

Raka na endometriju (RE) lahko konservativno zdravimo s progesteronom, če je omejen na endometrij, kar lahko ugotovimo z MRI. Pogosto gre za ženske z okvarjeno funkcijo jajčnikov, velikokrat s PCO, zato se po končanem progesteronskem zdravljenju navadno svetuje IVF-ET. Ker pa noben svetovni center nima številnih izkušenj, ni konsenza o dolžini zdravljenja. Priporočeni odmerki medroksiprogesteron acetata so od 400 do 800 mg dnevno. Levonorgestrel v IUD je lahko kot vzdrževalna terapija. V različni literaturi zasledimo, da hormonska terapija pri RE doseže odziv pri 75 % bolnic, do ponovitve bolezni pride pri 23 % bolnic. Kljub temu je 5-letno preživetje tudi pri njih nad 93-odstotno, tako kot po

zdravljenju s histerektomijo. V literaturi zasledimo, da 25 % bolnic po konservativni terapiji zanosi (večinoma s postopki biomedicinske pomoči), donositev v tej skupini ni problematična.

Epitelni rak jajčnika (ERJ) je zelo nehomogena skupina, zato je prognoza bolezni pri konservativnem zdravljenju manj predvidljiva. Jasno pa je, da sta pomembna diferenciacija in razširjenost bolezni. Nujno je ob primarni operaciji ugotoviti dejansko razširjenost bolezni (enostranska adneksotomija, izpirek, vzorci peritoneja, omentuma in kontralateralnega jajčnika ter pelvičnih in paraaortnih bezgavk na obolevi strani). 10,3-odstotna verjetnost je, da se bo bolezen ponovila, in 5,5-odstotna, da bo bolnica umrla zaradi te bolezni. Bolezen ponavadi vznikne v preostalem jajčniku. ESGO je v svojem priporočilu leta 2011 predvidel možnost konservativnega zdravljenja pri stadiju I in pri diferenciaciji G1 ali morda še G2. O adjuvantni kemoterapiji se odločamo individualno. Po literaturi zanosi in rodi od 15 do 18 % bolnic z ERJ, ki smo jih zdravili konservativno.

Mejno maligni tumorji jajčnika imajo več možnosti za konservativno zdravljenje in so obravnavani v drugem prispevku.

Germinativni tumorji jajčnika so zelo občutljivi na kemoterapijo in radikalna kirurgija preživetja ne izboljša. Celó pri razširjeni bolezni je preživetje več kot 90-odstotno, zato izvedemo le enostransko adneksotomijo in adjuvantno kemoterapijo.

Zaključek

Zaradi več znanja smo v posameznih primerih malignega obolenja, ko gre za začetne stadije bolezni, lahko uporabimo konservativni pristop, če si bolnica želi ohraniti plodnost. Čeprav je ravno želja po ohranitvi plodnosti prvi pogoj za konservativno zdravljenje, pa smo bolnici dolžni predstaviti možne posledice takega zdravljenja. Meja med plodnostjo in smrtjo je lahko zelo tanka. Bolnico mora tudi zato obravnavati dovolj dobro podkovana strokovna ekipa in ji pri odločitvi pomagati. V prihodnjih letih bomo verjetno vse pogostejše v položaju, ko bomo bolnicam svetovali konservativno zdravljenje.

Literatura

Farthing A. Conserving fertility in the management of gynaecological cancers. BJOG 2006; 113: 129–34.

Kajiyama H, Shibata K, Suzuki S, Ino K, Nawa A, Kawai M. Fertility-sparing surgery in young women with invasive epithelial ovarian cancer. Eur J Surg Oncol 2010; 36: 404–8.

Morice P, Denschlag D, Rodolakis A, Reed N, Schneider A, Kesic V, et al. Fertility Task Force of the European Society of Gynecologic Oncology. Recommendations of the Fertility Task Force of the

European Society of Gynecologic Oncology about the conservative management of ovarian malignant tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21: 951–63.

Vitobello D, Siesto G, Bulletti C, Accardi A, Levi Setti PE. Gynecological fertility-sparing surgery. *Placenta* 2011; 32 (Suppl 3): 224–31.

Xu L, Sun FQ, Wang ZH. Radical trachelectomy versus radical hysterectomy for the treatment of early cervical cancer: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011; 90: 1200–9.

Kirurško zdravljenje mejno malignih tumorjev jajčnika z možnostjo ohranitve reproduktivne sposobnosti

Borut Kobal

Uvod

Rak na jajčniku (RJ) zajema spekter malignomov različnega izvora, prognoze in načina širjenja. Najvišjo incidenco napredovalega epitelnega RJ ugotavljamo po 50. letu starosti, medtem ko so zgodnje oblike (FIGO stadij I) in tudi mejno maligni, germinativni tumorji in tumorji spolnega povessa pogostejši v reproduktivnem obdobju. Prognoza pri teh oblikah RJ je praviloma dobra, zato je ohranjanje reproduktivnega potenciala pomemben element v kakovosti življenja bolnic.

Mejno maligni tumorji jajčnika (MMTJ)

MMTJ so lahko serozni, mucinozni ali endometroidni in predstavljajo 10–15 % vseh tumorjev jajčnika. So tumorji z nizkim malignim potencialom, histološko definiranim kot atipična proliferacija epitelijskega tkiva brez invazije v stromo. Tretjina primerov se pojavlja pri ženskah v reproduktivnem obdobju. Običajno jih diagnosticiramo v začetnem stadiju in imajo načeloma dobro prognozo. 34 % žensk je mlajših od 40 let. Stopnja preživetja je visoka, okrog 90 %. Standardno zdravljenje pomeni odstranitev maternice in jajčnikov, saj pri eni četrtini najdemo v končnem histološkem preparatu invazivnega raka. Pri prizadetosti enega jajčnika se, za ohranitev plodnosti, odločimo za enostransko adnektomijo, s kirurškim ocenjevanjem stadija bolezni (angl. staging), pri prizadetosti obeh pa za kombinacijo adnektomije in/ali odstranitve ciste. Pri odstranitvi je treba upoštevati možnost ponovitve bolezni na ohranjenem prizadetem jajčniku pri 30 %. Kirurška ocena bolezni je potrebna zaradi 20-odstotne možnosti za invazivne implantate zunaj obolelega organa.

Vrste kirurškega zdravljenja MMTJ

Kirurški pristop k zdravljenju in ocenjevanju napredovanja bolezni pri MMTJ je s klasično mediano laparotomijo, v zadnjem času pa laparoskopski pristop, ob upoštevanju standardov varnih kirurških postopkov, predstavlja varno in minimalno invazivno diagnostično in terapevtsko metodo pri obravnavi MMTJ. V večji retrospektivni raziskavi smo V letih med

2000 in 2009 na Ginekološki kliniki Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani analizirali 111 bolnic, operiranih zaradi MMTJ. Bolnice smo glede na primarni kirurški pristop razdelili v dve skupini: laparoskopsko in laparotomijsko. V laparoskopsko skupino smo zajeli 53 bolnic (47,7 %), v laparotomijsko pa 58 bolnic (52,3 %). Za laparotomijo smo se v naši populaciji bolnic odločali predvsem pri starejših bolnicah, na odločitev sta vplivala povišana vrednost Ca 125 in predoperativni UZ izvid, predvsem velikost tumorja in prisotnost endofitov. Tako so bile serumske vrednosti Ca 125 zvišane pri 47,2 % laparoskopsko obravnavanih bolnic in pri 77,6 % bolnic, obravnavanih z laparotomijo, velikost tumorja 5 cm ali manj pa je bila pri 40 % bolnic iz skupine laparoskopsko obravnavanih in le pri 6,9 % bolnic iz skupine, obravnavane z laparotomijo.

Zmrzli rez (ZR) in njegova vloga pri kirurški obravnavi sumljivih tumorjev jajčnika

Kljub možnosti ZR nam odločitev o nadaljnji radikalnosti kirurškega zdravljenja otežuje dejstvo, da je razmejitve med mejno malignim in invazivnim rakom na jajčniku pri ZR včasih težavna. Canis je ugotovil, da je bila gotovost ZR 95,5-odstotna pri benignih, 77,8-odstotna pri mejno malignih in 75-odstotna pri malignih tumorjih. V omenjeni raziskavi je bila natančnost histološkega izvida ZR natančnejša pri tumorjih, manjših od 10 cm, in pri bolnicah, mlajših od 50 let. To je v praksi pomembno predvsem pri mlajših bolnicah, še posebej ko reproduktivni načrti žensk niso končani. Podobno smo ugotovili v naši raziskavi, in sicer da sta imeli na odločitev o obsežnosti operacije velik vpliv starost bolnice in posledično njena želja po ohranitvi reproduktivne sposobnosti. Povprečna starost pri laparoskopsko obravnavanih bolnicah je bila 40 let, pri bolnicah, operiranih z laparotomijo, pa 54 let. Tako se lahko pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, za morebitno radikalnejše zdravljenje odločimo na podlagi definitivnega patohistološkega izvida in ne izvida ZR. Tudi v naši raziskavi izvid ZR ni predstavljal absolutne indikacije za radikalnejši poseg, saj smo možnost ZR izkoristili pri 17 bolnicah iz laparoskopske skupine, vendar smo le pri 10 nadaljevali radikalnejše zdravljenje.

Sledenje bolnicam z MMTJ

Pri sledenju bolnicam smo dvakrat letno določali vrednosti serumskega Ca 125 ter izvedli UZ preiskavo rodil. Pri sumljivem UZ ali biokemičnem izvidu smo bolnico še enkrat operirali. Za ponovno operacijo smo se odločili pri 6 bolnicah (5,4 %); 5 je bilo predhodno zdravljenih le laparoskopsko. Pri treh od slednjih smo potrdili ponovitev bolezni. Vse tri so bile mlade ženske, povprečna starost je bila 30 let. Ob primarni operaciji smo zaradi načrtovanih nosečnosti cisto enukleirali, pri odloženem posegu pa v 2 primerih napravili laparoskopsko enostransko adnektomijo. Razlog za večji delež ponovitve bolezni po primarni laparoskopski obravnavi torej lahko pripišemo konservativnosti postopkov in ne izbiri

kirurškega pristopa. V novejši metaanalizi najdemo pri 626 bolnicah po konservativnem zdravljenju MMTJ 3,9 % ponovitev bolezni in 0,2 % z boleznijo povezanih smrti.

Ohranjanje reproduktivne sposobnosti pri MMTJ

Spontana zanositev je mogoča in varna pri bolnicah po konservativnem kirurškem zdravljenju MMTJ, ob upoštevanju pravil sledenja po primarnem zdravljenju. V že navedeni metaanalizi je po konservativnem kirurškem zdravljenju zanosilo 44 % bolnic. V naši retrospektivni analizi nismo zajemali podatkov o načrtovanju nosečnosti, naknadno smo v obdobju 2007–2009 analizirali 25 bolnic z MMTJ, mlajših od 40 let, od katerih jih je 5 zanosilo, 4 so rodile, 3 pa so v postopkih zdravljenja neplodnosti.

Zaključek

Kirurško zdravljenje MMTJ zahteva odstranitev obolelega organa in preostalih rodil s sočasno ali odloženo kirurško oceno razširjenosti bolezni (angl. staging), kar lahko dosežemo s klasičnim pristopom kot minimalno invazivnim (laparoskopskim) pristopom. Velik delež MMTJ ima v reproduktivnem obdobju ženske praviloma dobro prognozo za preživetje, s tem pa tudi možnost zdravljenja z ohranjanjem plodnosti. Kljub temu zahteva vsak nov primer bolezni individualno obravnavo, pri kateri je treba bolnicam predstaviti različne možnosti za ohranitev plodnosti in tveganja za ponovitev bolezni. Konservativno kirurško zdravljenje, s katerim ohranjamo maternico in neprizadet jajčnik, mora vseeno zajeti vse elemente kirurške ocene stadija bolezni, zato naj bi zdravljenje izvajali le v terciarnih centrih, pri katerih obstaja tudi možnost kriopreservacije kot alternativne možnosti ohranjanja plodnosti.

Literatura

Eskander RN, Randall LM, Berman ML, Tewari KS, Disaia PJ, Bristow RE. Fertility preserving options in patients with gynecologic malignancies. *Am J Ob Gyn* 2011; 205: 103–10.

Gesherson DM. Fertility-Sparing Surgery for Malignancies in Women. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005; 34: 43–7.

Leblanc E, Narducci F, Ferron G, Querleu D. Indications and teaching of fertility preservation in the surgical management of gynecologic malignancies: European perspective. *Gynecol Oncol* 2009; 114: 32–6.

Noyes N, Knopman JM, Long K, Coletta JM, Abu-Rustum NR. Fertility considerations in the management of gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 2011; 120: 326–33.

Zanagnolo V, Sartori E, Trussardi E, Pasinetti B, Maggino T. Preservation of ovarian function, reproductive ability and emotional attitudes in patients with malignant ovarian tumors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 123: 235–43.

Sponzorji srečanja



GEDEON RICHTER

Johnson & Johnson



OLYMPUS

Predstavljamo vam prvo zdravilo za dolgotrajnejšo stimulacijo jajčnikov –

Preskok v zdravljenju neplodnosti z oploditvijo in vitro

Dokazana učinkovitost

- 38,9-odstotna stopnja nosečnosti na začetni cikel.¹
- Dokazano v največji svetovni raziskavi oploditve *in vitro*.

Enostavna uporaba

- Ena injekcija nadomesti sedem dnevnih injekcij konvencionalnega hormona gonadotropina.¹
- Preprosti možnosti odmerjanja na podlagi telesne mase.²
- Napolnjena injekcija za preprosto in natančno uporabo.²
- Zdravilo ELONVA pri antagonističnem protokolu za 70 odstotkov znižuje število injekcij v primerjavi z dnevnim odmerkom hormona gonadotropina pri agonističnem protokolu.



SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki ga dobite pri naših strokovnih sodelavcih ali na sedežu družbe! **Sestava:** 100 mikrogramov korifolitropina alfa v 0,5 ml raztopine za injiciranje. **Terapevtske indikacije:** Nadzorovana stimulacija jajčnikov (COS) v kombinaciji z uporabo antagonista GnRH za razvoj več foliklov pri ženskah v programu asistiranre reprodukcije (ART). **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravilo Elonva je namenjeno samo za enkratno subkutano injiciranje. V istem ciklusu zdravljenja ženska ne sme prejeti dodatnih injekcij zdravila Elonva. Priporočeni odmerki zdravila Elonva so bili ugotovljeni samo za shemo zdravljenja z antagonističnim GnRH. Pri ženskah s telesno maso ≤ 60 kilogramov je treba uporabiti en 100–mikrogramski odmerek, pri tistih s telesno maso > 60 kilogramov pa en 150–mikrogramski odmerek: 1. dan stimulacije med zgodnjo folikularno fazo menstrualnega cikla v obliki enkratne subkutane injekcije; 5. ali 6. dan stimulacije začeti zdravljenje z antagonističnim gonadotropin sproščujočega hormona (GnRH). Sedem dni po injiciranju zdravila Elonva (8. dan stimulacije) lahko zdravljenje nadaljujete z vsakodnevnimi injekcijami (rekombinantnega) folikle stimulirajočega hormona (rekFSH), dokler ne bodo izpolnjeni kriteriji za sprožitve dokončnega jajčeca. Kakor hitro opazite tri folikle premera ≥ 17 mm, dajte bolnici eno injekcijo od 5.000 do 10.000 i.e. hCG isti dan ali naslednji dan, da boste sprožili dokončno zorenje jajčeca. Pri bolnicah z ledvično okvaro je lahko zmanjšano izločanje korifolitropina alfa, zato uporaba zdravila Elonva pri njih ni priporočljiva. Podatki za bolnice z jetrno okvaro niso na voljo, je pa malo verjetno, da bi jetrna okvara vplivala na izločanje korifolitropina alfa. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov, tumorji jajčnikov, dojke, maternice, hipofize ali hipotalamusa, nenormalne (t.j. nemenstrualne) vaginalne krvavitve brez znane oz. diagnosticirane vzroka, primarna odpoved jajčnikov, ciste na jajčnikih ali povečani jajčniki, sindrom hiperstimulacije jajčnikov v pretekli anamnezi (OHSS), če ste pri prejšnjem ciklusu nadzorovane stimulacije jajčnikov (COS) dobili več kot 30 foliklov premera ≥ 11 mm, kar je bilo izmerjeno pri ultrazvočnem pregledu, bazalno število antralnih foliklov > 20, fibroidni tumorji maternice, ki so nezdružljivi z nosečnostjo, malformacije reproduktivnih organov, ki

so nezdružljive z nosečnostjo. **Povzetek posebnih opozoril, previdnostnih ukrepov in interakcij:** Izsledki majhne nenadzorovane študije uporabe zdravila Elonva v kombinaciji z agonistom GnRh so pokazali večji odziv jajčnikov kot pri uporabi kombinacije z antagonističnim, zato tovrstna uporaba ni priporočljiva. Študije so pokazale, da je po zdravljenju z zdravilom Elonva odziv jajčnikov močnejši kot pri zdravljenju z vsakodnevnimi odmerki (rek)FSH, zato so lahko ženske z znanimi dejavniki tveganja za močan odziv jajčnikov še posebej nagnjene k nastanku sindroma hiperstimulacije jajčnikov (OHSS) med ali po zdravljenju z zdravilom Elonva. Pri ženskah, ki imajo splošno priznane dejavnike tveganja za tromboembolične pojave, lahko zdravljenje z gonadotropini dodatno poveča omenjeno tveganje. Študij medsebojnega delovanja zdravila Elonva z drugimi zdravili niso izvedli. Ker pa korifolitropin alfa ni substrat za encime citokroma P450, ni pričakovati nikakršnih presnovnih interakcij z drugimi zdravili. **Povzetek neželenih učinkov:** Najpogostejše prijavljene neželeni učinki med zdravljenjem z zdravilom Elonva v kliničnih preskušanjih so bili OHSS (5,2 %), bolečine (4,1 %) in neugodje (5,5 %) v medenici, glavobol (3,2 %), slabost (1,7 %), utrujenost (1,4 %) in težave z dojkami (vključno z bolečnostjo) (1,2 %). Prosimo preberite celoten seznam neželenih učinkov v poglavju 4.8 Povzetka glavnih značilnosti zdravila. **Način in režim izdaje zdravila:** Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Merck Sharp & Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Velika Britanija Datum zadnje revizije besedila: 09/2013

Literatura: 1. Devroey P, Boostanfar R, Koper NP, et al: on behalf of the ENGAGE Investigators. A double-blind, non-inferiority RCT comparing corifolitin alfa and recombinant FSH during the first seven days of ovarian stimulation using a GnRH antagonist protocol. Hum Reprod. 2009; 24(12): 3063–3072. 2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Elonva

Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki ga dobite pri naših strokovnih sodelavcih ali na sedežu družbe. Zdravilo se izdaja le na zdravniški recept. Samo za strokovno javnost.



Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o. Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, telefon: 01/ 520 42 01, faks: 01/ 520 43 49/50
Pripravljen v Sloveniji, november 2013 WOMN-1061657-0001 Exp. date: 11/2014



esmya®

ulipristalacetat 5 mg tablete

Edinstveno peroralno zdravljenje simptomov miomov

Donnez J et al. N Engl J Med 2012; 366(5): 409-32



GEDEON RICHTER
od 1901

BISTVENI PODATKI IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Esmya® 5mg tablete

Sestava in oblika zdravila: Ena tableta vsebuje 5 mg ulipristalacetata. **Indikacija:** Ulipristalacetat je indiciran za predoperativno zdravljenje zmernih do hudih simptomov materničnih leiomiomov pri odraslih ženskah v rodni dobi. Trajanje zdravljenja je omejeno na 3 mesece.

Odmerjanje in način uporabe: Bolnica pri zdravljenju tri mesece peroralno jemlje eno 5-miligramsko tableto enkrat na dan. Tablete se lahko jemljejo s hrano ali brez nje. Zdravljenje je treba začeti v prvem tednu menstrualnega cikla. Podatkov o zdravljenju, ki traja več kot 3 mesece ali o ponavljajočih se ciklih zdravljenja ni, zato zdravljenje ne sme trajati več kot 3 mesece. Če bolnica pozabi vzeti odmerek, mora vzeti ulipristalacetat čim prej. Če je odmerek zamudila za več kot 12 ur, ne sme vzeti izpuščenega odmerka, ampak mora preprosto nadaljevati običajni razpored odmerjanja. **Posebne populacije:** **Leidniška okvara:** Pri bolnicah z blago ali zmerno ledvično okvaro prilagoditev odmerka ni potrebna. Specifičnih študij niso opravili, zato uporaba ulipristalacetata pri bolnicah s hudo ledvično okvaro ni priporočljiva. **Prilagoditev odmerka:** Če bolnica pozorno spremlja, **jetrna okvara:** Pri bolnicah z blago jetrno okvaro prilaganje odmerka ni priporočljivo. Specifičnih študij niso opravili, zato uporaba ulipristalacetata pri bolnicah z zmerno ali hudo jetrno okvaro ni priporočljiva. **Pediatrska populacija:** Ulipristalacetat ni primeren za uporabo pri pediatrični populaciji. **Varnost in učinkovitost:** Ulipristalacetat so ugotovili samo pri ženskah, starih 18 let ali več. **Kontraindikacije:** Predobutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov. Neželenost in dojenje. Kravitev iz splošne ali lokalne etiologije ali krvavitve, katerih vzrok niso maternični leiomiomi. Rak maternice, materničnega vratu, jajčnikov ali dojke. Ker podatkov o zdravljenju, ki traja več kot 3 mesece ali o ponavljajočih se ciklih zdravljenja ni, zdravljenje ne sme trajati več kot 3 mesece.

Posebna opozorila in previdnostni ukrepi: Ulipristalacetat se sme predpisati samo po skrbni diagnozi. Pred zdravljenjem je treba izključiti nosečnost. **Kontraindikacije:** Sočasna uporaba tablet, ki vsebujejo samo progesterogen, materničnega vložka, ki sprošča progesterogen ali kombiniranih peroralnih kontracepcijskih tablet ni priporočljiva. Ki jemljejo terapevtske odmerke ulipristalacetata, ovulacija zostaja, kljub temu pa je med zdravljenjem priporočljivo uporabljati nehoronsko kontracepcijsko metodo. **Uporaba drugih zdravil:** Sočasna uporaba zmernih (npr. entromicin, sok grenivke, verapamil) ali močnih (npr. ketokonazol, rifonaziv, nefazodon, itraconazol, telitromicin, klaritromicin) zaviralcev CYP3A4 in ulipristalacetata ni priporočljiva (glejte poglavje medsebojno delovanje z drugimi zdravili). Sočasna uporaba ulipristalacetata in močnih induktorjev CYP3A4 (npr. rifampicina, karbamazepina, fenitoina, šentjanževke) ni priporočljiva (glejte poglavje medsebojno delovanje z drugimi zdravili). **Bolnice z astmo:** Za ženske s hudo obliko astme, ki je neustrezno nadzorovana s peroralnimi glukokortikoidi, uporaba zdravila ni priporočljiva. **Spremembe na endometriju:** Ulipristalacetat ima specifično farmakodinamično delovanje na endometriju. Lahko se pojavi odobletel endometrija. Če odobletel endometrija v treh mesecih po koncu zdravljenja in po ponovnem pojavu menstruacije ne izgine, bo to morada treba raziskati skladno z običajno klinično prakso za izključitev morebitnih obstoječih bolezni. Pri bolnicah, ki prejemajo ulipristalacetat, je mogoče opaziti histološke spremembe endometrija. Po koncu zdravljenja so te spremembe reverzibilne. Te histološke spremembe se imenujejo »spremembe endometrija, povezane z modulatorji progesteronskih receptorjev« (Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes - PAEC) in jih ne smemo zamenjati za hiperplazijo endometrija. Ker podatkov o varnosti pri zdravljenju, ki traja več kot 3 mesece ali pri ponavljajočih se ciklih zdravljenja ni, je tveganje za neželeni vpliv na endometrij pri nadaljevanju zdravljenja neznan; zato zdravljenje ne sme trajati več kot 3 mesece. **Vzorec krvavitve:** Bolnice je treba obvestiti, da ulipristalacetat v prvih 10 dneh zdravljenja ponovni povzroči bistveno zmanjšanje menstrualnih krvavitve ali amenoreje. Če čezmerne krvavitve ne prenehajo, morajo bolnice obvestiti svojega zdravnika. Menstruacije se praviloma vrnejo v 4 tednih po koncu cikla zdravljenja. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili:** **Možnost vpliva drugih zdravil na ulipristalacetat:** **Horonska kontracepcijska sredstva:** Ulipristalacetat ima steroidno zgradbo in deluje kot selektivni modulator progesteronskih receptorjev z večinsko zaviranim učinkom nanje. Verjetno je, da bodo ta horonska kontracepcijska sredstva in progesterogeni prek kompetitivnega delovanja na receptor za progesterogen zmanjšali učinkovitost ulipristalacetata. Zato sočasna uporaba zdravil, ki vsebujejo progesterogen, ni priporočljiva. **Zaviralci CYP3A4:** Pri bolnicah, ki sočasno prejemajo ulipristalacetat in blage zaviralce CYP3A4, odmerka ni treba prilagajati. Sočasna uporaba zmernih ali močnih zaviralcev CYP3A4 in ulipristalacetata ni priporočljiva. **Induktorji CYP3A4:** Pri bolnicah, ki sočasno prejemajo induktorje CYP3A4, se lahko koncentracije ulipristalacetata v plazmi zmanjšajo. Sočasna uporaba ulipristalacetata in močnih induktorjev CYP3A4 (npr. rifampicina, karbamazepina,

fenitoina, šentjanževke) ni priporočljiva. **Zdravila, ki vplivajo na pH v želodcu:** Uporaba ulipristalacetata (10-miligramske tablete) skupaj z zaviralcem protonске črpalke, esomeprazolom (20 mg na dan 6 dni), je povzročila približno 65 % manjšo povprečno vrednost C_{max}, poznejši čas t_{max} (z mediane 0,75 ure na 1,0 ure) in 13 % večjo povprečno vrednost AUC. Ni pričakovati, da bi bil učinek zdravil, ki povečajo pH v želodcu, klinično pomemben za dnevno uporabo tablet ulipristalacetata. **Možnost vpliva ulipristalacetata na druga zdravila:** **Horonska kontracepcijska sredstva:** Ulipristalacetat lahko vpliva na delovanje horonskih kontracepcijskih sredstev (ki vsebujejo samo progesterogen, vložkov, ki sproščajo progesterogen ali kombiniranih peroralnih kontracepcijskih tablet) in progesterogen, ki se uporabljajo zaradi drugih razlogov. Zato sočasna uporaba zdravil, ki vsebujejo progesterogen, ni priporočljiva. **Zdravila, ki vsebujejo progesterogen:** Bolnice ne smejo jemati 12 dni po prenehanju zdravljenja z ulipristalacetatom. **Substrati P-gp:** Podatki *in vitro* kažejo, da ulipristalacetat pri klinično pomembnih koncentracijah lahko zavira Pgp v steni prebavil med absorpcijo. Sočasne uporabe ulipristalacetata in substrata P-gp niso raziskali, tako da interakcije ni mogoče izključiti. **In vivo** rezultati kažejo, da ulipristalacetat (uporaba v obliki ene 10 mg tablete) 1,5 ure pred uporabo substrata P-gp feksofenadina (60 mg) nima klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko feksofenadina. Zaradi tega se pri sočasni uporabi ulipristalacetata in substratov P-gp (dabigatran eteksilat, digoksin, feksofenadin) priporoča vsaj 1,5 urni razmik. **Nosečnost in dojenje:** **Nosečnost:** Ulipristalacetat je med nosečnostjo kontraindiciran. Podatkov o uporabi ulipristalacetata pri nosečnicah ni, ali pa so omejeni. Čeprav niso opazili nobenega teratogenega potenciala, študije na živalih niso zadostne za oceno vpliva na sposobnost razmnoževanja. **Dojenje:** Toksikološki podatki, ki so na voljo, so pokazali, da se ulipristalacetat dočva v mleko. Ulipristalacetat se dočva v mleko pri človeku. Tveganje za novorojenčke/dojenčke ni bilo raziskano in ga ni mogoče izključiti. Ulipristalacetat je med dojenjem kontraindiciran. **Plodnost:** Pri večini žensk, ki jemljejo terapevtske odmerke ulipristalacetata, se pojavi anovulacija, vendar stopnje plodnosti pri jemanju večkratnih odmerkov ulipristalacetata niso raziskovali. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji:** Ulipristalacetat ima lahko manjši vpliv na sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji, saj so pri zaužitju ulipristalacetata opazili blago omotico. **Neželeni učinki:** **Povzete varnostnega profila:** Varnost ulipristalacetata so ocenili pri 393 ženskah z materničnimi leiomiomi, ki so jih v študijah 3.faze zdravili s 5 mg ali 10 mg ulipristalacetata. Najpogostejši ugotovljeni v kliničnih preskušanjih je bila amenoreja (82,2 %), ki so jo obravnavali kot zehni rezultat pri bolnicah. Najpogostejši neželeni učinek je bil vročinski obli. Neželeni učinki so bili večinoma blagi do zmerni (94,9 %), niso povzročili prekinitve jemanja zdravila (99,3 %) in so izginili spontano. Na podlagi zdravilnih podatkov študij 3.faze pri bolnicah z materničnimi leiomiomi, ki so jih zdravili 3 mesece, so poročali o naslednjih neželenih učinkih. Pogostnost je opredeljena kot zelo pogosti ($\geq 1/10$) (amenoreja, odobletel endometrija), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) (glavobol, bolečina v trebuhu, navzeja, akne, občutljivi dojkje, krvavitve v maternici, vročinski obli, utrujenost, edem, povišan holesterol v krvi, edem, kožne lezije). **Opis izbranih neželenih učinkov:** **Odobletel endometrija:** Pri 10–15 % bolnic, ki so prejele ulipristalacetat, so opazili odobletel endometrija (> 16 mm ob ultrazvoku ali MRI na koncu zdravljenja), ki pa se je normalizirala po koncu zdravljenja in ponovni vzpostavitvi menstruacije. Poleg tega so reverzibilne spremembe endometrija razvrščene kot spremembe PAEC in se razlikujejo od hiperplazije endometrija. Če se vzoro historektoz ali biopsije endometrija pošljejo na histološke preiskave, je treba patologa obvestiti, da bolnica jemlje ulipristalacetat. **Vročinski obli:** O vročinskih oblih so poročali pri 9,8 % bolnic, vendar pa je bil ta delež med preskušanj različen. V nadzorovani študiji s primerjavo zdravilno učinkovino je bil delež v skupini z ulipristalacetatom 24 % (10,5 % zmernih ali hudih), v skupini bolnic, ki so jih zdravili z levoprolonem pa 60,4 % (39,6 % zmernih ali hudih). V študiji, nadzorovani s placebom, je bil delež vročinskih oblih v skupini z ulipristalacetatom 1,0 %, v skupini s placebom pa 0 %. **Glavobol:** O blagem ali zmernem glavobolu so poročali pri 6,4 % bolnic. **Čista jajčnika:** Med zdravljenjem in po njem so pri 1,5 % bolnic opazili funkcionalne ciste jajčnikov, od katerih jih je večina izginila v nekaj tednih. **Maternična krvavitve:** Bolnice z močnimi menstruacijami zaradi materničnih leiomiomov so izpostavljene tveganju čezmerne krvavitve, pri kateri je lahko potrebna kirurška intervencija. O nekaj primerih so poročali med zdravljenjem z ulipristalacetatom ali 2–3 mesece po koncu zdravljenja z ulipristalacetatom. **Način izdaje:** Predpisovanje in izdajanje zdravila je le na recept. **Imetnik dovoljenja za promet:** Gedeon Richter Plc., 1103 Budimpešta, Gyömrői út 19-21., Madžarska. **Datum zadnje revizije besedila:** 21.3.2013. **Dodatne informacije:** Gedeon Richter d.o.o., Verovškova ulica 55, 1000 Ljubljana, telefon: 01 430 50 50, telefaks: 08 205 68 75, e-naslov: info@richter.si.

Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim Povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

Dokaz

je v številkah

Dokazana učinkovitost zdravila PUREGON

Dosledno dokazana učinkovitost v več kliničnih raziskavah IVF/ICSI in OI/IIU¹⁻⁷

Dokazana učinkovitost v največji svetovni raziskavi IVF/ICSI¹

- 38,1-odstotna stopnja nosečnosti na postopek¹
- v povprečju 12,5 pridobljenih jajčec na cikel¹
- 4,4 kakovostnih zarodkov^{1,*}

Visoka stopnja nosečnosti ne glede na raven endogenega lutenizirajočega hormona (LH)⁸

Prilagodljivo odmerjanje v odmerkih po 25 IU, preprosta uporaba²

* Razred 1 ali 2; mediana



Puregon®
rekombinantni FHS
folitropin beta

**Potrjeni rezultati.
Bogata dediščina.**

Načrt raziskave: Dvojna slepa randomizirana multicentrična raziskava za ocenjevanje stopnje nosečnosti in pridobljenih oocitov pri 750 bolnicah, ki so dnevno prejemale injekcije zdravila 200 IU rFSH pri protokolu z antagonistom GnRH.

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki ga dobite pri naših strokovnih sodelavcih ali na sedežu družbe. **Sestava:** 300 ali 900 i.e. rekombinantnega FSH v 0,36 oziroma 1,08 ml vodne raztopine. **Terapevtske indikacije:** zdravljenje neplodnosti pri ženskah pri odsotnosti ovulacije (vključno s sindromom policističnih jajčnikov (PCOS – polycystic ovarian syndrome)) pri ženskah, pri katerih je bilo zdravljenje s klomifenjem citratom neuspešno ter za nadzorovano hiperstimulacijo jajčnikov, da se sproži razvoj multiple foliklov pri programih oploditve z biomedicinsko pomočjo (npr. zunajtelesna oploditev/prenos zarodka (IVF/ET), prenos gamete v jajcevod (GIFT) ter intracitoplazemske injekcije sperme (ICSI)). Pri moških pri Nezdostni spermatogenezi zaradi hipogonadotropnega hipogonadizma. **Odmerjanje in način uporabe:** Prvo subkutano injekcijo zdravila Puregon morajo bolniki prejeti pod neposrednim zdravniškim nadzorom. Ker obstajajo velike inter- in intra- individualne razlike v odzivu jajčnikov na eksogene gonadotropine, ni mogoče določiti enotne sheme odmerjanja. Zato mora biti odmerjanje individualno, odvisno od odziva jajčnikov. Za določitev odmerkov je potrebna ultrazvočna preiskava in kontrola koncentracije estradiola. • Odsotnost ovulacije Priporočamo postopno shemo zdravljenja, ki se začne z odmerki 50 i.e. na dan najmanj sedem dni. Če ni odziva jajčnikov, odmerki počasi povečujejo, dokler rast folikla in/ali plazemske koncentracije estradiola ne pokažejo zadostnega farmakodinamičnega odziva. 40-100 % dnevno povečanje plazemske koncentracije estradiola šteje za optimalnega. Odmerki nato vzdružijo, dokler ne ustrežejo predovulacijskim pogojem, ko ultrazvočna preiskava pokaže prisotnost dominantnega folikla s premerom najmanj 18 mm in/ali ko plazemske vrednosti estradiola dosežejo 300 do 900 pikogramov/ml (1000 do 3000 pmol/l). Običajno zadostuje 7 do 14 dni zdravljenja. Takrat spodbudite ovulacijo s humanim horionskim gonadotropinom (hCG). Če je število primernih foliklov preveliko ali če plazemske vrednosti estradiola prehitro naraščajo, morate dnevni odmek zmanjšati. • Nadzorovana hiperstimulacija jajčnikov pri programih oploditve z biomedicinsko pomočjo. Priporočamo začetni odmek 100 do 225 i.e. najmanj prve štiri dni. Nato odmerke prilagajajte glede na odzivanje jajčnikov. Običajno zadostujejo vzdrževalni odmerki od 75 do 375 i.e., od šest do dvanajst dni, čeprav je lahko potrebno tudi daljše zdravljenje. Zdravilo Puregon lahko dajete kot monoterapijo ali v kombinaciji z agonistom ali antagonistom GnRH za preprečitev prehodne luteinizacije. Moških dajte 450 i.e. zdravila Puregon na teden, najbolje v 3 odmerkih po 150 i.e., skupaj s hCG najmanj 3 do 4 mesece, preden lahko pričakujete zbijanje spermatozoe. Za oceno odziva bolniku je priporočljivo opraviti analizo sperme 4 do 6 mesecev po začetku zdravljenja. Če v tem času ni opazni odziva, zdravljenje s kombinacijo omejenih zdravil lahko nadaljujete; sedanje klinične izkušnje kažejo, da je lahko potrebno 18 mesecev ali več, da dosežemo spermatogenezo. Mesto injiciranja menjajte, da ne pride do atrofije masčevja. Kontraindikacije: preobčutljivost za zdravilo učinkovito ali katerokoli pomožno snov, tumorji jajčnikov, dojke, matrice, testisov, hipofize ali hipotalamusa, primarna odpoved spolnih žlez, nepojasnjena krvavitev iz nožnice, ciste na jajčnikih ali povečani jajčniki, ki niso posledica sindroma policističnih jajčnikov (PCOS), malformacije spolnih organov, ki preprečujejo nosečnost, fibromi matrice, ki preprečujejo nosečnost. **Povzetek posebnih opozoril, previdnostnih ukrepov in interakcij:** Lahko vsebuje sledi streptomicina in/ali neomicina. Izključiti morate nenadzorovane negonadne endokrinopatie (npr. motnje v delovanju ščitnice, nadledvične žleze ali hipofize). Pred začetkom zdravljenja in v rednih časovnih razmikih med njim je treba ženskam s ultrazvočno preiskavo oceniti stopnjo razvoja folikla in določiti koncentracijo estradiola, ter razviti

maternične nosečnosti. Poročali so tudi o venski ali arterijski tromboemboliji, povezani z OHSS ter o torziji jajčnikov. Zvišane vrednosti endogenega FSH pri moških so znak primarne odpovedi testisov. Takoli bolniki se na zdravljenje z zdravilom Puregon in s hCG ne odzivajo. Sočasna uporaba zdravila Puregon in klomifenjevega citrata lahko poveča odziv foliklov. Po desenzibilizaciji hipofize z agonistom GnRH bo za enak folikularni odziv morda potreben večji odmek zdravila Puregon. **Povzetek neželenih učinkov:** Klinična uporaba zdravila Puregon intramuskularno ali subkutano lahko povzroči lokalne reakcije na mestu injiciranja (pri 3 % vseh zdravljenih bolnikov). Te lokalne reakcije pa so večinoma blage in prehodne. Občasno so opazili generalizirane preobčutljivostne reakcije (pri približno 0,2 % vseh bolnikov, zdravljenih z zdravilom Puregon). Pri približno 4% žensk, v kliničnih preskušanjih zdravljenih z zdravilom Puregon, so poročali o sindromu hiperstimulacije jajčnikov (OHSS). Med neželenih učinkov, povezane s tem sindromom, sodijo bolečine in/ali kongestija v medenici, trebušne bolečine in/ali napihnjenost trebuha, težave z dihanjem ter povečanje jajčnikov. Prosimo preberite celoten seznam neželenih učinkov v poglavju 4.8 Povzetka glavnih značilnosti zdravila. **Način in režim izdaje zdravila:** Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Merck Sharp & Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Velika Britanija Datum zadnje revizije besedila: 09/2013

Literatura: 1. Devroey P, Boastanfar R, Koper NJ, et al. on behalf of the ENGAGE Investigators. A double-blind, non-inferiority RCT comparing corifollitropin alfa and recombinant FSH during the first seven days of ovarian stimulation using a GnRH antagonist protocol. Hum Reprod. 2009;24(12):3063-3072. 2. Pang S, Kaplan B, Karande V, et al. Administration of recombinant human FSH (solution in cartridge) with a pen device in women undergoing ovarian stimulation. Repro Biomed Online. 2003;7(3):319-326. 3. Mannaerts B. on behalf of the corifollitropin alfa ENSURE Study Group. Corifollitropin alfa for ovarian stimulation in IVF: a randomized trial in lower body weight women. Repro Biomed Online. 2010. doi:10.1016/j.rbmo.2010.03.019. 4. Tavmergen E, von Mauw E, Wijtes H, Mannaerts B. Outcome of a trial to identify predictive factors for ovarian response in a GnRH antagonist protocol with or without oral contraceptive scheduling. Abstract presented at: the 25th Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology, June 28-July 1, 2009; Amsterdam, The Netherlands. 5. Lan VY, Norman RJ, Nhu GH, Tuan PH, Tuong HM. Ovulation induction using low-dose, step-up rFSH in Vietnamese women with polycystic ovary syndrome. Reprod Biomed Online. 2009;18(4):516-52. 6. Kettel LM, Scholl G, Bonaventura L, et al. Evaluation of a pen device for self-administration of recombinant human FSH in clomiphene citrate-resistant anovulatory women undergoing ovulation induction. Reproductive Biomed Online. 2004;9(4):373-380. 7. Leader A, for the Monofollicular Ovulation Induction Study Group. Improved monofollicular ovulation in anovulatory or oligo-ovulatory women after a low-dose step-up protocol with weekly increments of 25 international units of follicle-stimulating hormone. Fertil Steril. 2006;85:1766-1773. 8. Doody K, Devroey P, Gordon K, Wijtes H, Mannaerts B. LH concentrations do not correlate with pregnancy in rFSH/GnRH antagonist cycle. Repro Biomed Online. 2010;doi:10.1016/j.rbmo.2009.12.019.

Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki ga dobite pri naših strokovnih sodelavcih ali na sedežu družbe. Zdravilo se izdaja le na zdravniški recept. Samo za strokovno javnost.



MSD

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o. Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, telefon: 01/520 42 01, faks: 01/520 43 49/50

Pripravljeno v Sloveniji, november 2013 WOMN-1018748-0001 Exp. date: 11/2014

