

**UNIVERZITET U BEOGRADU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Jovan S. Bila**

**TRETMAN ENDOMETRIOZE KAO**  
**UZROČNIKA INFERTILITETA I PROCENA**  
**NJEGOVOG UTICAJA NA USPEH**  
**POSTUPAKA ASISTIRANE REPRODUKCIJE**

Doktorska disertacija

Beograd, 2018.

**UNIVERSITY OF BELGRADE**

**FACULTY OF MEDICINE**

**Jovan S. Bila**

**TREATMENT OF ENDOMETRIOSIS AS THE  
CAUSE OF INFERTILITY AND ASSESSMENT  
OF THE TREATMENT ON ASSISTED  
REPRODUCTION PROCEDURES SUCCESS**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2018.

**Mentor:**

Prof. Dr Snežana Vidaković, vanredni profesor ginekologije i akušerstva, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

**Članovi Komisije:**

Prof. Dr Svetlana Spremović Rađenović, redovni profesor ginekologije i akušerstva, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Prof. Dr Ana Jovanović, vanredni profesor ginekologije i akušerstva, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Prof. Dr Rajka Argirović, redovni profesor ginekologije i akušerstva Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, u penziji

Datum odbrane: 2018.

*Ovu tezu posvećujem porodici, supruzi Veri i mojim dečacima Nikoli, Marku i Mateji!*

*Zahvaljujem se mentoru Prof. Dr Snežani Vidaković na poverenju i pomoći!*

*Nataliji Šeparović zahvaljujem se na uloženom trudu i podršci!*

*Posebnu zahvalnost na izuzetnoj saradnji izražavam lekarima, medicinskim sestrama i osoblju Odeljenja asistiranih reproduktivnih tehnologija, Odeljenja ginekološke endokrinologije i Odeljenja minimalno invazivne hirurgije!*

*Svim dragim ljudima zahvaljujem se na razumevanju!*

# TRETMAN ENDOMETRIOZE KAO UZROČNIKA INFERTILITETA I PROCENA NJEGOVOG UTICAJA NA USPEH POSTUPAKA ASISTIRANE REPRODUKCIJE

## REZIME

**Uvod:** Endometrioza je hronična bolest koja je zastupljena kod oko 10% žena u reproduktivnom periodu. Prevalenca endometrioze kod populacije infertilnih žena je 25-50%. Kod ovih pacijentkinja zapažene su niže stope trudnoća posle postupaka ART. Tretman endometrioze pre ovih procedura može biti praćen značajnim smanjenjem rezerve jajnika, što može uticati na ishod postupaka.

**Cilj:** Cilj ove studije je procena uticaja lečenja endometrioze pre postupaka IVF/ICSI ili IUI kod pacijentkinja sa primarnim infertilitetom uzrokovanim endometriozom. Drugi cilj je bio da se identifikuju potencijalni pokazatelji ishoda postupka ART-a kod ovih pacijentkinja i proceni njihov klinički značaj.

**Metode:** Prospektivna kohortna studija sprovedena je na Klinici za ginekologiju i akušerstvo u periodu od 5 godina i obuhvatila je ukupno 95 pacijentkinja kod kojih je sprovedeno 108 ciklusa IVF/ICSI ili IUI. Bilo je 73 pacijentkinje sa primarnim infertilitetom uzrokovanim endometriozom, koje su uključene u 77 IVF/ICSI ciklusa. One su klasifikovane u dve grupe, u zavisnosti od primenjenih procedura lečenja. U prvoj grupi prethodno je primenjena neka vrsta lečenja pre uvođenja u IVF/ICSI postupak. Nakon toga prva grupa je podeljena na dve podgrupe: u prvoj je primenjeno kombinovano hirurško i medikamentozno lečenje, a u drugoj podgrupi primenjeno je samo hirurško lečenje. U drugoj grupi pacijentkinje su odmah upućene u IVF/ICSI postupak. Kod ukupno 22 žene sproveden je 31 ciklus IUI.

**Rezultati:** U prvoj (terapijskoj) grupi bilo je 46 (63%) ispitanica, dok je u drugoj (ART) grupi bilo 27 (37%) ispitanica. Dve podgrupe su formirane u terapijskoj grupi. U prvoj podgrupi 25 (34,2%) pacijentkinja su imale kombinovani tretman, a u drugoj podgrupi njih 21 (28,8%) je samo hirurški lečeno. Trudnoća je bila značajno češća u terapijskoj grupi, u odnosu na grupu ART (49% vs 25%), ( $p < 0,039$ ). Stopa fertilizacije i stopa implantacije nisu pokazale značajne razlike između bilo koje od podgrupa, u odnosu na ART grupu. Stopa trudnoće po ET bila je najviša u podgrupi pacijenata sa kombinovanom terapijom, dok je u grupi ART bila najniža (47,83% u odnosu na 21,74%, OR

= 2,20; 95% CI .95 0.659-7.34), (p <0.046). Stopa živorođenih je značajno veća u obe podgrupe prethodno tretiranih pacijenata, u poređenju sa ART grupama (p <0,002, p <0,018). Kada je ostvarena trudnoća, bilo je značajno više pacijentkinja mlađih od 35 godina, sa trajanjem infertiliteta do 3 godine i sa prethodno tretiranom endometriozom (77,4%) (p <0,039). U slučajevima uspešnog ishoda češći je EFI > 7, niži bazalni FSH i FSH/LH odnos, dok su značajno viši bazalni E2, bazalni P4 i AMH. Značajno niže doze gonadotropina bile su potrebne u slučajevima uspešnog ishoda, a češće je primenjivan dugi protokol sa agonistima. Multivarijantna logistička regresiona analiza je pokazala da su prethodna terapija endometrioze, P4 ≥ 0,7 ng/ml, AMH ≥ 0,9 ng/ml, klasa embriona i upotreba dugog protokola sa agonistima bili prediktori uspešnog ishoda IVF/ICSI postupka. U IUI ciklusima samo kod 3 (13,6%) pacijentkinje je ostvarena trudnoća iz 31 pokušaja, a samo jedna je bila klinička trudnoća. U grupi pacijentkinja sa IUI negativan ishod bio je najčešći (90,3%), u odnosu na sve ostale grupe, odnosno podgrupe.

**Zaključak:** Rezultati postupka IVF/ICSI posle prethodnog lečenja endometrioze su značajno povoljniji nego kod pacijentkinja bez prethodne terapije, naročito u slučajevima primene kombinovanog tretmana. Očuvana ovarijalna rezerva je osnova dobrog odgovora na stimulaciju, a upotreba dugog protokola sa agonistima može se savetovati u ovim ciklusima. IUI ciklusi mogu biti predloženi kao prva linija lečenja infertiliteta odmah po završenoj terapiji endometrioze kod pacijentkinja koje su mlađe od 35 godina, sa trajanjem infertiliteta do 3 godine, i sa nižim stadijumima endometrioze. Dva neuspešna IUI ciklusa zahtevalo bi uvođenje u IVF/ICSI postupke.

**Ključne reči:** endometriozna, terapija, IVF/ICSI, IUI, ovarijalna rezerva, AMH, dugi protokol.

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Ginekologija i akušerstvo

# TREATMENT OF ENDOMETRIOSIS AS THE CAUSE OF INFERTILITY AND ASSESSMENT OF THE TREATMENT ON ASSISTED REPRODUCTION PROCEDURES SUCCESS

## ABSTRACT

**Introduction:** Endometriosis is chronic disease affecting approximately 10% of women in the reproductive age. The prevalence of endometriosis in the population of infertile women is 25-50%. Low pregnancy rates after ART procedures are observed in patients with endometriosis. Treatment of endometriosis prior to these procedures could be followed by the significant reduction of ovarian reserve thus affecting the outcome.

**Objective:** The objective of this study was to evaluate the influence of previous endometriosis treatment on the IVF/ICSI and IUI outcomes in patients with endometriosis associated primary infertility. The second objective was to identify potential markers of the ART outcomes in patients with endometriosis associated infertility and to evaluate their clinical significance.

**Methods:** The prospective cohort study was conducted at the Clinic for Gynecology and obstetrics for the period of 5 years and included a total of 95 patients subjected to 108 cycles of IVF/ICSI or IUI. There were 73 patients with primary infertility caused by endometriosis that were subjected to 77 IVF/ICSI cycles. These patients were classified into two groups, depending on implemented treatment procedures. In the first group some type of treatment had previously been applied before the introduction to the IVF/ICSI. Afterwards the first group was divided into two subgroups: in the first combined surgical and medication treatment were applied, and in the second subgroup only surgical treatment was applied. In the second group patients were immediately subjected to the IVF/ICSI. A total of 22 women were introduced to 31 cycles of IUI.

**Results:** In the first (Therapy) group were 46 (63%) respondents, while in the second (ART) group were 27 (37%) respondents. Two subgroups were formed in the Therapy group. In the first subgroup 25 (34.2%) patients had surgical that was followed by medical treatment, and in the second subgroup 21 (28.8%) patients were only surgically treated. The pregnancy was significantly frequent in the Therapy group compared to the ART group (49% vs 25%), ( $p < 0.039$ ). Fertilization rate and implantation rates showed no significant differences between any of subgroups versus ART group. Pregnancy rate per ET was the highest in the subgroup of patients

with both surgical and medicament therapy, while in the ART group was the lowest, (47.83% versus 21.74%, OR= 2,20; 95% CI .95 0.659-7.34), (p<0.046). Live birth rate was significantly higher in the both subgroups of previously treated patients compared to the ART group (p<0.002, p<0.018). When pregnancy was achieved, there were significantly more patients under 35 years of age, more patients with primary infertility duration up to 3 years, and more patients with endometriosis that was previously treated (77.4%) (p<0.039). In the cases of the successful outcome  $EFI > 7$ , lower basal FSH and FSH/LH ratio were found, as well as significantly higher basal E2, basal P4 and AMH. Significantly lower doses of gonadotropins were needed in cases of the successful outcome, and long protocol with agonists was more frequently used. MLR analysis showed that previous therapy of endometriosis,  $P4 \geq 0.7$  ng/ml,  $AMH \geq 0.9$  ng/ml, A class of embryos, and the use of long protocol with agonists were predictors of the successful IVF/ICSI outcome. In IUI cycles only 3 (13,6%) patients achieved pregnancy in 31 attempt, and only one was clinical pregnancy. In the group of patients with IUI negative outcome was the most frequent (90.3%).

**Conclusion:** The IVF/ICSI outcomes after previous therapy for endometriosis are significantly favorable than in patients without previous therapy, especially with combined surgical and medicament treatment. Preserved ovarian reserve is the basis of good response to stimulation in these patients, and the use of long protocol with agonists could be advised in these cycles. IUI cycles could be proposed as the first line of infertility treatment immediately after endometriosis treatment in patients younger than 35 years, infertility duration up to 3 years and in less severe stages of endometriosis. Two unsuccessful IUI cycles would refer patient to IVF/ICSI cycles.

**Key words:** endometriosis, treatment, IVF/ICSI, IUI, ovarian reserve, AMH, long protocol.

Scientific field: Medicine

Narrow scientific field: Gynecology and Obstetrics



# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Istorijski pregled.....	1
1.2. Epidemiologija .....	4
1.3. Patofiziološki mehanizmi u nastajanju endometrioze.....	5
1.4. Patofiziološki mehanizmi u nastajanju endometriozom uzrokovanog infertiliteta.....	9
1.5. Klinički aspekti endometrioze kod pacijentkinja sa infertilitetom.....	13
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA .....	23
3. MATERIJAL I METODE .....	24
Statistička metodologija .....	31
4. REZULTATI .....	33
Ukupan uzorak .....	33
4.1. Deskripcija pacijentkinja obuhvaćenih IVF/ICSI postupkom .....	34
4.2. Analiza pokušaja IVF/ICSI prema grupama .....	39
4.3. Analiza pokušaja IVF/ICSI prema ishodu .....	49
4.3.1 Prosečne vrednosti u odnosu na ishod.....	53
4.3.1.1. Prosečne vrednosti hormona u odnosu na ishod i grupe .....	57
4.3.2 ROC analiza senzitivnosti i specifičnosti odabranih parametara tokom IVF/ICSI postupka prema ishodu .....	60
4.3.3 Stope fertilizacije, implantacije, trudnoća i živorođenih.....	66
4.4. Korelacije .....	70
4.5. Univarijantna i multivarijantna logistička regresiona analiza.....	72
4.5.1 Prediktori ishoda.....	72
4.5.2 Prediktori za terapijski tretman endometrioze.....	75
4.5.4 Prediktori ishoda u terapijskoj grupi .....	76
4.5.5 Prediktori ishoda u grupi ART .....	77
4.6. Analiza podgrupa u grupi prethodno tretiranih pacijentkinja .....	78
4.6.1. Terapija u podgrupi sa kombinovanim tretmanom.....	85
4.6.2 Analiza utrošenih doza gonadotropina u podgrupama i u grupi ART.....	87

4.6.3 Analiza nivoa hormona u podgrupama u odnosu na tretman u ART grupi prema ishodu.....	88
4.7. Karakteristike ciklusa prema vrsti protokola stimulacije.....	93
4.7.1 Prosečne vrednosti hormona u odnosu na primenjeni protokol stimulacije.....	97
4.8. Vrsta operacije.....	102
4.9. Deskripcija pacijentkinja obuhvaćenih intrauterusnom inseminacijom (IUI) .....	112
4.9.1. Poređenje karakteristika ciklusa IUI u odnosu na karakteristike ciklusa IVF/ICSI.....	116
4.9.2 Povezanost ishoda u grupi IUI i odabranih biohemijskih i demografskih parametara.....	123
4.9.3 Korelacija odabranih varijabli i ishoda u grupi IUI.....	127
4.9.4 Prediktori ishoda u grupi IUI.....	128
5. DISKUSIJA .....	129
6. ZAKLJUČCI .....	150
7. LITERATURA .....	154

# 1. UVOD

Nijedno hronično oboljenje tokom svoje istorije nije toliko ispitivano sa svih aspekata i ostalo enigma kao što je to slučaj sa endometriozom. Prema podacima Svetske fondacije za istraživanje endometrioze (*World Endometriosis Research Foundation - WERF*) troškovi lečenja ovih pacijentkinja u referentnim centrima koji se bave ovom bolešću su visoki i mogu se porediti sa troškovima lečenja kod drugih hroničnih i nezaraznih oboljenja.

Endometrioza se definiše kao prisustvo tkiva nalik endometrijumu (stroma i žlezde) izvan materice, koje dovodi do estrogen zavisne hronične inflamatorne reakcije i pojave dva najvažnija simptoma ovog oboljenja - infertiliteta i bola [1,2]. Ova definicija prvi put je objavljena 2005. godine od strane ESHRE-ove (European Society of Human Reproduction and Embryology) studijske grupe za pravljenje vodiča dobre prakse u dijagnostici i tretmanu endometrioze i od tada je široko prihvaćena i citirana.

## 1.1. ISTORIJSKI PREGLED

Simptom bola koji je najčešće vezan za endometriozu, u antičkim vremenima se pripisivao grupi poremećaja jednim imenom nazvanim histerija (*hysterikos*), a koji datira iz vremena Hipokrata i drugih Grčko-Rimskih filozofa u periodu 5. i 4. veka pre nove ere. Tegobe su se javljale, kako se mislilo, zbog “davljenja ili gušenja materice”, što je bilo zasnovano na ideji da je materica organ nalik živoj zveri, “gladnoj za materinstvom”. Verovalo se da će, ukoliko žena ne ispuni svoju materinsku ulogu ili ulogu u braku, materica kao živi organ početi da “luta po telu”, što onda dovodi do ispoljavanja niza bolesti. Najčešće su opisivani poremećaji menstrualnog ciklusa, ali i abdominalni bol, konvulzije, mučnina i povraćanje, škr gutanje zubima, ubrzano disanje, palpitacije i drugo. Lečenje se zasnivalo na oralnom unosu ili aplikaciji supozitorija koje sadrže materije kao što su urin muškarca ili bikova, katran voda, čedno drvo, ricinusovo ulje, ali u zapisima ne postoje jasno opisani načini njihovog delovanja [3].

Galen (129.-216. n.e.) je prvi ove tegobe povezao sa patofiziološkim mehanizmom nalik onom kod endometrioze. Smatrao je da “gušenje materice” nastaje kao posledica izraženog menstrualnog krvarenja i nakupljanja krvi u membranama koje matericu drže “usidrenom” u svom položaju. Galen je prvi doveo u vezu somatske tegobe sa tegobama psihološke prirode kod žena,

pa čak i seksualnim potrebama, što je u narednih nekoliko vekova ostalo u samoj srži i naučnih i socijalnih ubeđenja [3].

Tokom srednjeg veka u nauci dominira teološki pristup, tako da su histerija i druga, u to vreme neobjašnjiva stanja, smatrane kao posledica veštičarenja ili demonske posednutosti što je vodilo ritualnim kažnjavanjima, pa čak i egzekucijama. U 12. i 13. veku sa pojavom sve većeg broja univerziteta pojavljuju se i prvi udžbenici ginekologije, ali i u njima dominira staro viđenje ženske patologije uz uvođenje tek nešto više novijih medikamenata. Tokom renesanse, počev od 16. veka sa procvatom nauke, a u medicini naročito anatomije, postupno se počinju dovoditi u pitanje antički i srednjovekovni postulati. Ono što je i dalje zbunjivalo je bilo nepronalaženje adekvatnog supstrata na autopsijama kod pacijentkinja obolelih od histerije, zbog čega je ovaj poremećaj i dalje pretežno bio definisan kao psihološko-neurološki. Uz i dalje snažno prisutna ubeđenja u psihološku, religioznu i socijalnu povezanost sa ginekološkim oboljenjima, tokom 17. i 18. veka po prvi put se pojavljuje nagoveštaj teorije o refluksu menstrualne krvi kao mogućem uzročniku histerije i čitavog niza drugih tegoba koje se danas mogu povezati sa endometriozom. Začetnici tih ideja bili su prvi lekari, istraživači i anatomske tog vremena poput William Harvey-a, Thomas Willis-a, Johannes Vesling-a, a nešto kasnije nemački lekar Daniel Schron i holandski anatom Frederik Ruysch bili su još konkretniji u svojim istraživanjima [3].

Tek u 19. veku sa razvojem patološke anatomije naročito u Francuskoj, po prvi put su se simptomi poput dismenoreje, bolova u trbuhu, leđima, kao i u predelu bešike ili rektuma mogli povezati sa makroskopski identifikovanim promenama. Tada je i potvrđena davnašnja pretpostavka da je mesečni ciklus taj koji dovodi do pojave tegoba nalik onima kod endometrioze, dovodeći ih u vezu sa organskim supstratom, a ne histerijom. Gustave Bernutz je u svojoj raspravi iz 1848. godine prvi definisao kao jedan poremećaj sve kliničke simptome i makroskopske promene koje odgovaraju endometriozu, uključujući i ciklično bubrenje čvorića tokom menstrualnog ciklusa. U međuvremenu je sve veći broj simptoma identifikovan i obuhvaćen ovim nejasnim stanjem, ali se terapijske mogućnosti nisu pomerile dalje od primene prirodnih analgetika odnosno njihovih derivata ili gotovo tradicionalnog ispuštanja krvi [3].

Sa uvođenjem mikroskopije i radovima Rudolf Virchow-a, otvoren je novi put u istraživanjima koji je konačno doveo i do mikroskopskog otkrića endometrioze 1860. godine gde

zasluge pripadaju Karl von Rokitansky-om. On je identifikovao i čitav niz patoloških entiteta koje vode poreklo od tkiva endometrijuma (žlezde i stroma), izuzev endometrioze jajnika, čije se otkriće pripisuje Russell-u 1899. i Sampsonu 1921. godine. Kako je Rokitansky bio patolog, malo je kliničkih simptoma dovedeno u vezu sa novootkrivenim patohistološkim nalazima, tako da je i dalje čitav niz različitih naziva korišćen za oboljenje koje je ispitivao. Značajniji konsenzus u nomenklaturi je postignut osamdesetih godina 19. veka, da bi se u narednom periodu ustalio naziv “adenomyomata” ili “adenomyosis” koji uvodi Friedrich von Recklinghausen u svojim istraživanjima, ukazujući na embriološko porekla endometriotičnih promena [3].

Međutim, von Recklinghausen-ovo zapažanje da patološke promene, naročito na jajnicima, vode poreklo pre od Wolfovih nego od Milerovih kanala (endometrijum), dovelo je do značajnih istraživanja pionira endometrioze Thomas Cullen-a, na samom kraju 19. i početku 20. veka. Ona su ukazala na povezanost ispitivanih promena sa tkivom endometrijuma i direktno su dovedena u vezu sa simptomima koji bitno određuju ovo oboljenje, kao što su izraženi bol u donjim delovima trbuha, bolna i obilna menstruacija. Korišćene metode lečenja u ovo vreme bile su konzervativne poput aplikacije biljnih lekova, kaustičnih i jodnih tinktura, opijata, alkohola, klizmi, pijavica, ispiranja, repozicija materice, pa sve do hirurških postupaka poput punktiranja promena, elektrokauterizacije, dilatacije i kiretaže materice, parcijalne ekscizije promena, ali i ooforektomije i subtotalne histerektomije [3].

U radu John Sampson-a iz 1927. godine je po prvi put uveden termin “endometrioza” i do današnjih dana on se smatra ocem endometrioze. Tada je po prvi put predložena teorija retrogradne menstruacije kao uzročnika pojave ektopičnog tkiva endometrijuma. Koristeći mikroskopsku analizu kao arbitrarnu, povezao je mnoga stanja i oboljenja sa endometriozom i predložio nove hirurške tehnike u njihovom lečenju. Do kraja tridesetih i početka četrdesetih godina 20. veka, opisani su i endometrioza kolona, rektuma, bešike, grlića, limfnih žlezda, pluća, i dr. Napravljen je konačni konsenzus oko naziva oboljenja i nastavljena su dalja istraživanja, naročito vezana za etiologiju i patogenezu. U drugoj polovini 20. veka desila se revolucija u lečenju endometrioze uvođenjem kontraceptivne pilule, lekova na bazi hormona, kao i novih hirurških tehnika i laparoskopije, ali do današnjih dana endometrioza predstavlja nepresušan izvor inspiracije čitavom nizu istraživača [3].

## 1.2. EPIDEMIOLOGIJA

Egzaktna epidemiološka ispitivanja endometrioze ograničena su odgovarajućim metodološkim pristupima, s obzirom na širok spektar pojava oblika ovog oboljenja i načina tretmana. Endometrioza nekad može biti asimptomatska, nekad nedostaje odgovarajuća patohistološka verifikacija, a nekada ona može biti sakrivena pod dijagnozom nekog drugog oboljenja. Stoga, nije začuđujuće da se u radovima saopštavaju epidemiološki podaci koji mogu varirati u širokim vrednosnim opsezima. Prema podacima Instituta za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanovic Batut“, u Srbiji je u toku 2013. godine bilo hospitalizovano 1644 pacijentkinja sa dijagnozom endometrioze. Taj broj ne mora biti i definitivni, shodno činjenici da ona ne mora uvek biti i tačno verifikovana, odnosno registrovana. U SAD to je treći po učestalosti ginekološki razlog hospitalizacije [4].

Tačna prevalenca endometrioze nije poznata, a zavisi od dijagnostičkih kriterijuma i posmatrane populacije. Po nekim autorima kreće se od 2-10 % u opštoj populaciji, odnosno javlja se kod 5-10% žena u reproduktivnom periodu [2,5]. U populaciji infertilnih pacijentkinja može se kretati i do 50%, a najčešće je u širokom opsegu od 20-50% [2,5]. Kada se prevalenca posmatra u odgovarajućim populacionim grupama, najviša je kod pacijentkinja podvrgnutih laparoskopiji zbog infertiliteta i iznosi prosečno oko 26%, sa rasponom od 2-77% u različitim analiziranim studijama [4]. Kod pacijentkinja lečenih zbog pelvičnog bola uzrokovanim endometriozom prevalenca je 17-18% (u opsegu 2-83%) [4]. Posmatrano kroz stadijume, kod infertilnih pacijentkinja gde je endometrioza i glavni razlog infertiliteta, prevalenca je najviša u prvom stadijumu i iznosi oko 20%, dok se u višim stadijumima kreće od 3-8% [4]. Kod ovih parova stopa fekunditeta je značajno niža i iznosi 2-10% / mesec, u odnosu na zdravu populaciju gde je ta stopa 15-20% / mesec [6].

Klasične hereditarne studije smatraju da je verovatnoća za pojavu endometrioze tri do deset puta veća kod rođaka već u prvom kolenu [7]. Za ovo oboljenje je karakteristično višegodišnje kašnjenje u dijagnozi. Visok rizik za endometriozu postoji kod pacijentkinja sa anomalijama reproduktivnog trakta, gde se može očekivati otežano oticanje menstrualne krvi, sa ranom menarhom, kratkim ciklusima ili menoragijama, potom kod pacijentkinja sa problemom

infertiliteta ili kod žena kod kojih postoji duži vremenski period od prethodne trudnoće, ali se može očekivati i kod preterane upotrebe alkohola i kofeina. Visok paritet, produženi i/ili neredovni menstrualni ciklusi, primena hormonske kontracepcije i fizička aktivnost smatra se da smanjuju verovatnoću za pojavu ovog oboljenja [2,7].

### **1.3. PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI U NASTAJANJU ENDOMETRIOZE**

Etologija i tačni patofiziološki mehanizmi nastanka endometrioze još uvek nisu u potpunosti objašnjeni, te postoji više teorija koje su i dan danas predmet istraživanja. Još su nejasniji mehanizmi kojima endometrioza utiče na fertilitet i dovodi do infertiliteta. Najviše su ispitivane teorije retrogradne menstruacije, izmenjenog imunog odgovora, metaplazije i metastatskog širenja.

#### **Retrogradna menstruacija**

Retrogradna menstruacija je najstariji i najšire korišćeni patofiziološki koncept još iz vremena Sampsona i njegovih radova dvadesetih godina prošlog veka. Bazira se na retrogradnom toku menstrualne krvi, čime eutopični endometrijum kroz jajovode dospeva u peritonealnu šupljinu i peritonealnu tečnost [8,9]. U prilog ovoj teoriji govori prisustvo menstrualne krvi u peritonealnoj tečnosti kod oko 90% žena, potom činjenica da i minimalna obstrukcija antegradnoj menstruaciji može biti predispozicija za endometriozu, kao i tipična anatomska distribucija lezija kod ove bolesti [9]. Uz retrogradnu menstruaciju, koja fizički objašnjava poreklo endometriotičnih ćelija, za pojavu i razvoj žarišta endometrioze neophodni su i adhezivnost ćelija za peritoneum, sposobnost izbegavanja imunološkog odgovora, invazija epitela i razvoj lokalnih neurovaskularnih struktura. Za tako nešto potrebno je da postoje odgovarajuće predispozicije u organizmu poput nasleđa, promena endokrinološkog okruženja, tj. estrogenski zavisne reakcije tkiva uz rezistenciju na progesteron (P), kao i inflamatorna reakcija [9].

#### **Genetski faktori**

Rađene su hereditarne studije koje ukazuju da genetski polimorfizam može dovesti do neadekvatne ekspresije gena u ćelijama endometrijuma i posledičnog razvoja endometrioze. Na animalnim modelima je pokazana mogućnost spontanog razvoja endometrioze kod subjekata kod kojih je prisutna ekspresija K-ras gena, čija mutacija inače vodi ćelijskoj proliferaciji i migraciji i

koji je prisutan kod pojedinih karcinoma [10]. Potom je polimorfizam K-ras gena identifikovan i u grupi pacijentkinja sa terapijski rezistentnom endometriozom [11]. Zahvaljujući ekspresiji BCL-2 gena koji zaustavlja apoptozu u tkivu ektopičnog endometrijuma, omogućena je njegova proliferacija [9]. Genetske promene u eutopičnom endometrijumu mogu biti posledica epigenetskih faktora ili oksidativnog stresa. U ovom tkivu uočene su mutacije ili odsustvo heterozigotnosti kod tumor supresorskog PTEN gena. U isto vreme je primećena epigenetska disregulacija aktivnosti steroidnih hormona kod žena sa endometriozom, koja dovodi do rezistencije na dejstvo P [9]. Ove genske promene se nasleđuju, te je utvrđeno da je u tom slučaju rizik za pojavu endometrioze 3-10 puta veći u prvom kolenu [7].

### **Endokrinološki faktori**

Endokrinološke promene koje se dešavaju u endometriozici mogu uticati na endometrijalne ćelije da proliferišu, pričvrste se za mezotel i izbegnu imuni odgovor organizma [9]. U endometriotičnom tkivu izražena je aktivnost enzima aromataze i smanjena ekspresija 17 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaze, što dovodi do povećanja nivoa estradiola (E2), a ovaj opet prostaglandina E2 (PgE2), koji dalje stimuliše aktivnost aromataze. S druge strane, smanjuje se broj receptora za P, te ovaj poremećaj odnosa E2/P bitno utiče na opstanak i implantaciju ćelija ektopičnog endometrijuma [9].

### **Imunološki odgovor**

Veći fragmenti ektopičnog endometrijuma imaju veću šansu za implantaciju od pojedinačnih ćelija, s obzirom da su zaštićeni od imunološkog odgovora površnim slojem ćelija. U isto vreme takvi početni implantati su rezistentni na dejstvo ćelija ubica (NK ćelija), dok je funkcija makrofaga kompromitovana. Pored ćelijskog imuniteta uključena je i komponenta humoralnog imunog odgovora, s obzirom da je veći broj nespecifičnih antitela povezan sa endometriozom [9].

### **Nastajanje implanta i invazija**

Iako je endometrioza u svojoj prirodi benigno oboljenje, po načinu formiranja lezija i širenju dosta podseća na maligno oboljenje. Implantaciju olakšava genetski predodređeno stanje mezotela peritoneuma. Menstrualna krv može lokalno napraviti mikroleziju mezotela, što dalje



promoviše implantaciju ektopičnih ćelija. Ekspresija citokina i faktora rasta poput matriksne metaloproteinaze (MMP) tokom lutealne faze, interleukina 6 (IL-6) i faktora nekroze tumora (TGF- $\beta$ ) tokom menstrualne faze, u svojoj interakciji mogu pomoći implantaciji i u isto vreme ektopične ćelije zaštititi od imunog odgovora. Endometrijalna MMP je normalno suprimovana dejstvom P u sekretornoj fazi, ali je u endometriozu njeno dejstvo izmenjeno zbog dokazane rezistencije na P [9].

### **Angioneogeneza i neuroangioneogeneza**

Bogata vaskularizacija je neophodan uslov opstanka žarišta endometrioze. U ranom stadijumu endometriozu se vidi kao crvena promena na peritoneumu, što je upravo posledica angioneogeneze. Ovaj proces je praćen proliferacijom nervnih vlakana, što između ostalog, utiče na osećaj bola u ovom stanju. Za to su odgovorni IL-8, MMP 3, faktor nekroze tumora-  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), a naročito faktor rasta vaskularnog endotela (VEGF) koji je identifikovan u peritonealnoj tečnosti i čije koncentracije koreliraju sa stadijumom bolesti [12]. VEGF produkuju žlezdani elementi peritonealnih implanta, endometriomi, i aktivirani makrofagi u peritonemu. Njegova ekspresija pokazuje cikličnost, zavisnu od regulacije ovarijalnim steroidima. Upravo faktori rasta predstavljaju potentne stimulatore endometrijalnog rasta i diferencijacije. Odnos epidermalnog faktora rasta (EGF) i insulinu sličnog faktora rasta (IGF) može biti medijator estrogenski zavisnih procesa u mnogim tkivima i tako uticati na širenje endometrioze [9].

### **Inflamacija**

Kod pacijentkinja sa endometriozom, u peritonealnoj tečnosti je prisutan povećan broj aktiviranih makrofaga i citokina. Identifikovani su specifični proteini koji vezuju makrofage, smanjuju fagocitozu i povećavaju produkciju IL-6. Prisutni su i TNF- $\alpha$ , IL-1b, IL-8, inhibitor migracije makrofaga, koji zajedno pokreću inflamatornu reakciju [9]. Peritonealni makrofagi produkuju veću količinu ciklooksigenaze-2 (COX-2) i prostaglandina (Pg) [9]. Na nivou endometriotične promene, TNF- $\alpha$  podstiče ćelije na produkciju PgF2a i PgE2. COX-2 indukuje produkciju PgE2 koji aktivira aromatazu. Kako i E2 podstiče na proizvodnju PgE2, tako se pozitivnom spregom povećava lokalna raspoloživost estrogena [9]. Inflamacija nije prisutna samo na nivou peritoneuma, nego i u ektopičnom endometrijumu žena sa endometriozom. On pokazuje

povišenu produkciju IL-6 koji ima značajno mesto u hroničnoj inflamatornoj reakciji i koga sekretuju makrofagi, čiji je broj takođe povećan u eutrofičnom endometriju [13].

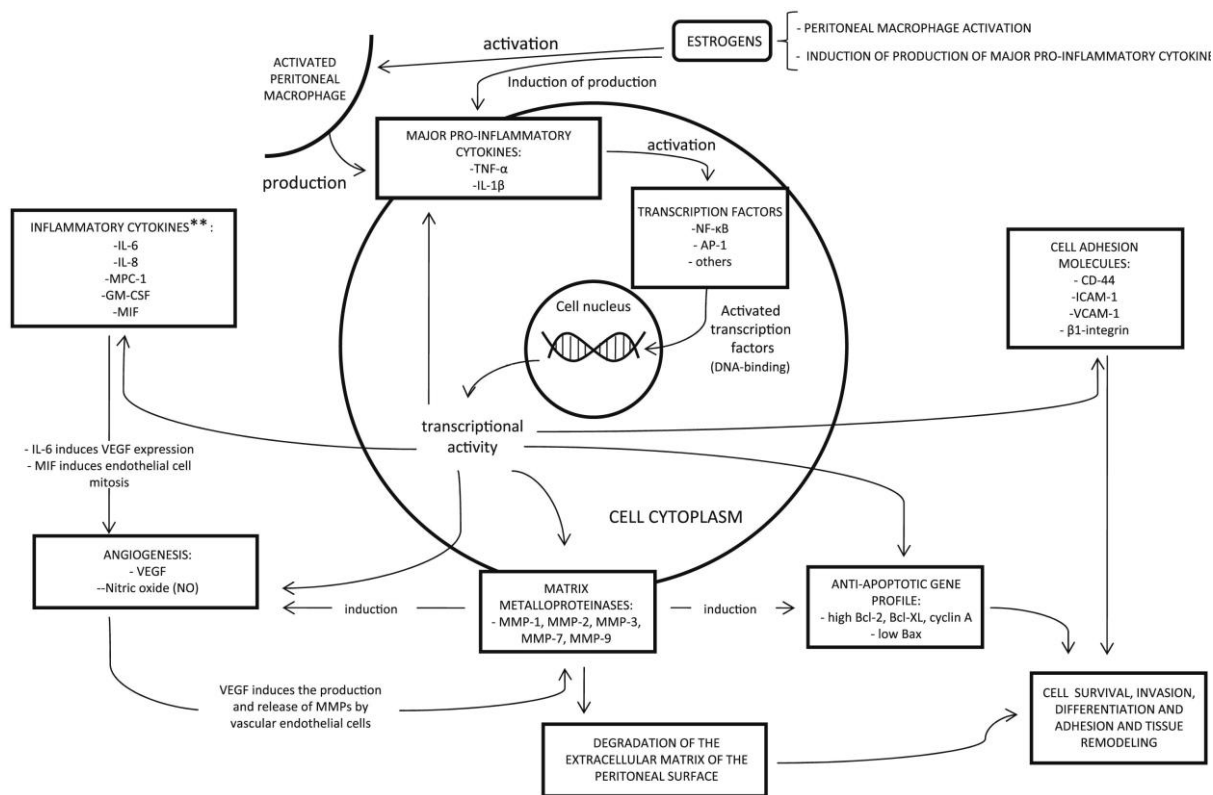
### **Metaplazija**

Smatra se da se ćelije mogu diferencirati i razvijati u ćelije endometrija in situ, na bazi genoma koja svaka ćelija poseduje. Na ovo se nadovezuju mehanizmi imunološke, inflamatorne i hormonske reakcije, ili pak oni sami mogu indukovati ovaj metaplastični proces. Novija istraživanja pretežno se odnose na ulogu stem ćelija u ovom procesu. Pretpostavka je da se razvoj ektopičnog tkiva endometrija može desiti iz endogenih stem ćelija, kao što je to pokazano iz kostne srži, čime se mogu objasniti i udaljena žarišta endometrioze [14]. Pokazano je i da prekid integriteta bazalnog sloja endometrija i unutrašnjeg sloja miometrija može biti praćen uvlačenjem endometrioidnih stem ćelija, koje se kasnije diferenciraju u adenomiozu odnosno endometriozu [15]. Time se može objasniti pojava hroničnog pelvičnog bola, dismenoreje, ali i poremećaja u motilitetu spermatozoida, oplodnji i nidaciji što vodi infertilitetu. Ova trauma se može pojaviti kao mikrotrauma tokom iregularnih perimenstrualnih kontrakcija, ili makrotrauma nastala tokom izvođenja ginekoloških intervencija. Za posledicu ima pojavu estrogeni zavisnog procesa zarastanja, što zajedno vodi patološkim promenama u strukturi tkiva i inervaciji, zbog čega se ova teorija definiše kao „lezija tkiva i reparacija“ (engl. TIAR) [15,16].

### **Benigna metastaza**

Teorija benigne metastaze navodi da su endometrioidni implantati posledica limfatičke i/ili hematogene diseminacije ćelija endometrija [9]. Zapažen je tok limfe od materice ka jajnicima, sugerišući značaj limfnog sistema u etiologiji endometrioze [17]. Pored prisustva u limfnim čvorovima, u prilog teoriji benigne metastaze, govori i prisustvo žarišta endometrioze u kostima, plućima i mozgu [9].

Povezanost kao i kompleksnost svih navedenih patofizioloških mehanizama prikazana je na shemi 1.1.



Shema 1.1. Patofiziološki mehanizmi endometrioze

(Kaur KK, Allahbadia G. An update on pathophysiology and medical management of endometriosis. *Advances in Reproductive Sciences* 2016; 4(2): 53-73. )

#### 1.4. PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI U NASTAJANJU ENDOMETRIOZOM UZROKOVANOG INFERTILITETA

Povezanost endometrioze i infertiliteta se najčešće pokušava objasniti simultanim delovanjem više mehanizama, kao što su poremećena folikulogeneza i ovulacija, kompromitovana fertilizacija i abnormalna embriogeneza [18]. Ti mehanizmi su dan danas nepotpuno objašnjeni, a susrećemo se i sa oprečnim nalazima u kliničkim studijama koje, po jednim, ukazuju da je u postupcima in vitro fertilizacije (IVF) kod pacijentkinja sa endometrioza smanjena stopa rasta folikula i produžena folikularna faza uz smanjenu prosečnu veličinu dominantnog folikula, dok se u drugim studijama ove promene ne uočavaju [18].

### **Endometrioza i ćelije granuloze**

Promene se mogu registrovati u kinetici ćelija granulaza, čiji je broj smanjen u G2 fazi, a povećan u S fazi interfaze (kada se dupliraju hromozomi) uz povećanje njihovog broja u apoptozi [19]. Uz to, markeri oksidativnog stresa kod žena sa endometriozom su bitno povišeni, ukazujući na značaj ovog procesa koji se ogleda pre svega u degeneraciji jajne ćelije i apoptozi [18]. U kliničkom smislu ovo doprinosi dobijanju oocite koja je smanjenog kvaliteta i smanjenju stope fertilizacije.

### **Endometrioza i folikularna tečnost**

Kod endometrioze u folikularnoj tečnosti je zapaženo prisustvo B limfocita, NK ćelija i makrofaga, ukazujući na imunološku komponentu procesa [18]. Povećana je i koncentracija interleukina (IL-6, IL-10, IL-1 $\beta$ ), i faktora nekroze tumora (TNF- $\alpha$ ), ali je primećeno i smanjenje vaskularnog endotelijalnog faktora rasta (VEGF) koji inače utiče na adekvatan rast folikula i kvalitet jajne ćelije [20]. Navedeni citokini (interleukini) dovode do poremećaja različitih faza ćelijskog ciklusa, kao što IL-6 dovodi do smanjene aktivnosti aromataze tako smanjujući produkciju E2 u folikulu, a IL-10 utiče na zadržavanje ćelija granulaze u G<sub>0</sub> fazi ćelijskog ciklusa utičući na sam kvalitet jajne ćelije. TNF- $\alpha$  dovodi do povećanja aktivnosti matriksne metaloproteinaze, kompromitujući implantaciju, a VEGF indukuje angiogenezu povećavajući adhezivnost slobodnog tkiva endometrijuma za peritoneum [18]. Smatra se da faktor smanjenja gonadotropnog pika (GnSAF) koji se nalazi u folikularnoj tečnosti malih folikula utiče na snižene nivoe luteinizirajućeg hormona (LH) kod pacijentkinja sa endometriozom. Ovaj mali polipeptid smanjuje sposobnost E2 da senzibilize hipofizu na dejstvo gonotropno-oslobađajućeg hormona (GnRH), dovodeći do smanjene produkcije gonadotropina [18].

### **Endometrioza i peritonealna sredina**

Promene u komponentama ćelijskog i humoralnog imunog odgovora su zapažene i u peritonealnoj šupljini, odnosno peritonealnoj tečnosti. Kod pacijentkinja sa endometriozom su identifikovana autoantitela na antigene endometrijuma, zbog čega se veruje da kod njih dolazi fiziološki do aktivacije imunog odgovora na endometrioze [18]. Ćelijski imunitet dovodi do lokalne inflamatorne reakcije na peritoneumu čime se stvaraju uslovi za implantaciju, ali i rast i

proliferaciju ektopičnog tkiva endometrijuma. Ove promene dovode do proliferacije ćelija strome endometrijuma, povećanja broja limfocita, aktivacije makrofaga uz prisustvo specifičnih autoantitela [18]. Povećava se aktivnost citokina i faktora rasta u ekstracelularnim prostorima što vodi razvoju ektopičnog tkiva endometrijuma, praćenog lokalnom inflamatornom reakcijom, ali i citotoksičnim efektom na inače zdrave ćelije [18].

Povišeni nivoi E2 u peritonealnoj tečnosti vode aktivaciji enzima ciklooksigenaze-2 (COX-2) koji pojačava produkciju prostaglandina E2 (PgE2). Prostaglandin E2 značajno stimuliše aktivnost aromataze u tkivu endometrijuma, čime se dalje povećava produkcija E2 [21]. Proteolitička aktivnost plazma proteina udruženog sa trudnoćom (PAPP-A) vodi porastu insulinu sličnog faktora rasta (IGF) koji sinergistički sa LH dovodi do porasta produkcije androstenediona i testosterona, koji se potom pod uticajem folikulostimulirajućeg hormona (FSH) aromatizuju u estrogene u folikulu. Kako je kod pacijentkinja sa endometriozom smanjena aktivnost aromataze u folikulima, konverzija se dešava u tkivu ektopičnog endometrijuma, gde je inače njena aktivnost veća, favorizujući dalje napredovanje bolesti [18]. Slično kao u folikularnoj, tako i u peritonealnoj tečnosti su identifikovani citokini, TNF- $\alpha$  i VEGF sa gotovo identičnim dejstvom na peritoneum. IL-6 reguliše inflamatorni i imunološki odgovor, TNF- $\alpha$  koga produkuju ćelije imunskog odgovora aktivira inflamatorne citokine i pojačava adherenciju ektopičnih ćelija endometrijuma za peritoneum, a zahvaljujući angineogenezi putem dejstva VEGF-a ceo proces se dalje širi [18]. Pod dejstvom svih navedenih faktora razvija se oksidativni stres u peritonealnoj tečnosti koji predstavlja još jedan u nizu koraka koji vodi infertilitetu. Marker oksidativnog stresa, 8-OH 1-deoksiguanozin, šest puta je viši kod pacijentkinja sa endometriozom nego kod onih sa infertilitetom druge etiologije [19]. Naročito značajno mesto ima azotni oksid (NO) koji se, kao i citokini i drugi medijatori imunološkog odgovora, oslobađa pod dejstvom povišene aktivnosti makrofaga u peritonealnoj tečnosti. On utiče na smanjenje fertilne sposobnosti delujući toksično na embrion, smanjujući motilitet spermatozoida i onemogućavajući implantaciju [18]. Oksidativni stres dovodi i do oštećenja jedarne i mitohondrijalne DNK spermatozoida, jajne ćelije i embriona i na taj način, sigurno je da utiče ne samo na neadekvatnu fertilizaciju i implantaciju, nego i na pojavu pobačaja kod pacijentkinja sa endometriozom [18].

## **Endometrioza i fertilizacija**

Kada je u pitanju stopa fertilizacije kod žena sa endometriozom, neke studije ukazuju na njeno smanjenje, neke prave razliku između nižih i viših stadijuma endometrioze, a u nekima nije pokazan značajniji uticaj na tu stopu [18]. Uz prethodno navedene mehanizme, treba istaći značaj promena u folikularnoj tečnosti koje utiču na stapanje spermatozoida sa zonom pelucidom, kao i smanjeni kvalitet jajne ćelije kod žena sa endometriozom [18].

## **Endometrioza i funkcija spermatozoida**

Aktivacija činilaca oksidativnog stresa dovodi do široke lepeze poremećaja, a od svih njih, lipidna peroksidaza pokazuje naročito destruktivno dejstvo na ćelijsku membranu [22]. Loš uticaj se ispoljava i na akrozomalnu reakciju i proces spajanja jajne ćelije i spermatozoida [23]. Za interleukine (IL-6 i IL-1) se smatra da smanjuju motilitet spermatozoida u uterusu, dok TNF- $\alpha$  utiče na integritet i funkciju samih spermatozoida [18]. Osim toga, primećeno je da kod pacijentkinja sa endometriozom postoji tendencija čvršćeg vezivanja spermatozoida za epitel endosalpinkska, ali tačan mehanizam tog procesa nije dovoljno objašnjen [18].

## **Endometrioza i implantacija**

Fiziološki mehanizmi implantacije embriona još nisu u potpunosti ispitani, tako da je jako teško definisati kojim patofiziološkim mehanizmima endometrioza može uticati na smanjenu stopu implantacije koja je evidentirana. Jedino je sigurno da su uzročnici multifaktorni i sinergistički koji dovode do ispoljavanja poremećaja u implantaciji. Na nivou samog endometrijuma može se istaći značaj ćelijskog adhezivnog molekula avb3 integrina, koji u slučajevima endometrioze nedostaje ili je smanjen [18]. Disregulacija nekih drugih gena na nivou endometrijuma može dovesti do otežanog vezivanja embriona, embriotoksičnosti, neadekvatnog imunološkog odgovora i apoptoze, sugerišući gensku osnovu poremećaja [18].

Za očekivati je da će buduća istraživanja biti usmerena na ispitivanja genske ekspresije, kao i receptivnosti endometrijuma kod pacijentkinja sa ovim oboljenjem.

## **1.5. KLINIČKI ASPEKTI ENDOMETRIOZE KOD PACIJENTKINJA SA INFERTILITETOM**

- **Simptomi**

Simptomi koji najčešće ukazuju na endometriozu su: dismenoreja, abdominalni bol nevezan za ciklus, dispareunija i kao poseban entitet – infertilitet [24,25]. Takođe se na endometriozu može posumnjati i u slučaju: postkoitalnog krvarenja, prethodnog postojanja ciste jajnika, pelvičnog inflamatornog oboljenja (PID), kao i sindroma iritabilnog kolona [24,25]. Endometriozu treba uzeti u obzir i kod žena u reproduktivnom periodu, kod kojih se pojavljuju i drugi, neginekološki simptomi: dishezija (konstipacija), dizurija, hematurija, rektalno krvarenje, bol u ramenu [26].

Prisustvo više simptoma u isto vreme, pouzdanije ukazuje na endometriozu.

- **Dijagnoza**

### **Klinički pregled**

Podrazumeva obavezan pregled pod spekulima (sagledavanje zadnjeg svoda vagine), bimanuelni pregled (identifikovanje palpabilnih čvorića u vagini, sakrouterinim ligamentima, Douglas-ovom špagu) i rektovaginalni pregled (značajan u diferencijaciji adneksalnih masa, a naročito potvrđivanju rektovaginalne infiltracije i infiltracije rektosigmoidnog dela kolona) [27].

### **Biomarkeri**

Određivanje serumskog tumorskog markera CA-125, iako široko prihvaćeno, ima ograničeni potencijal u potvrđivanju endometrioze, s tim što mu je veća prediktivnu vrednost u uznapredovalim slučajevima oboljenja (gradus III i IV) [28,29,30]. Uprkos ovim ograničenjima, smatra se da rutinska upotreba CA-125 kod pacijentkinja sa infertilitetom može biti opravdana, jer se tako može identifikovati podgrupa onih pacijentkinja koje mogu imati koristi od rano izvedene laparoscopske operacije [5,28,30].

Iako se ispituje preko 200 imunoloških biomarkera, njihova rutinska upotreba u dijagnostici endometrioze za sada se ne preporučuje [31].

### **Tehnike vizualizacije**

Transvaginalni ultrazvuk (TVUZ) ima značajno mesto, pre svega, u utvrđivanju prisustva endometrioma jajnika [32]. Mora se uzeti u obzir da su endometriomi retko izolovan nalaz, odnosno da mogu postojati i druga ognjišta endometrioze, pa čak i duboko infiltrišuća bolest, koja

se često ne može vizualizovati primenom TVUZ [32]. Nedostatak TVUZ-a je i mogućnost propuštanja endometrioma manjih dimenzija. Međutim, ova tehnika može biti korisna u potvrđivanju rektalne endometrioze, uz uslov da je izvodi iskusni kliničar [5].

Magnetna rezonanca (MRI) nema značajniju korist u potvrđivanju ili isključivanju peritonealne diseminacije bolesti, uz činjenicu da u slučaju endometrioze MRI nije isplativo dijagnostičko sredstvo (cost/effective) [5]. Ipak, ukoliko postoji sumnja na duboko infiltrišuću endometriozu, savetuje se ispitivanje eventualne infiltracije mokraćne bešike, uretera i creva raspoloživim vizualizacionim tehnikama uključujući i MRI [5].

### **Laparoskopija**

Najnovije preporuke za tretman pacijentkinja sa simptomima i znacima endometrioze ističu stav i daju mogućnost da se sa terapijom može započeti i pre postavljanja patohistološke (PH) dijagnoze [5]. Jasne indikacije da se izvede laparoskopjska operacija su želja pacijentkinje da ima definitivnu dijagnozu, infertilitet i znaci uznapredovale bolesti (endometriom, duboka pelvična endometrioza) [5].

Preporučuje se da se za dijagnozu endometrioze koristi laparoskopija [33]. Ona može biti sa i bez histološke verifikacije. U zavisnosti od sposobnosti hirurga da vizualizuje i prepozna različite pojavne oblike endometrioze postoji negativna i pozitivna dijagnostička laparoskopija. Negativna dijagnostička laparoskopija je značajno preciznija u isključivanju endometrioze, nego što je pozitivna u njenom potvrđivanju. Zato bi trebalo pozitivnu laparoskopiju uvek izvoditi sa patohistološkom verifikacijom, jer ima malo dokaza da pozitivna laparoskopija bez PH verifikacije stvarno i dokazuje prisustvo bolesti. Kvalitet negativne i pozitivne laparoskopije u najvećoj meri zavise od iskustva, umeća i znanja operatora [5]. U slučajevima postojanja endometrioma ili duboke endometrioze, savetuje se obavezno uzimanje tkiva za PH verifikaciju da bi se isključili i oni retki oblici maligniteta [5].

Odgovarajuća tehnika laparoskopije bi podrazumevala inspekciju: uterusa sa adneksama; peritoneuma ovarijalne jame, bešike, Douglas-ovog špaga i pararektalnog prostora; rektuma i sigmoidnog dela kolona; apendiksa i cekuma; dijafragme [5,33]. Čak se savetuje i digitalna palpacija vagine i cerviksa pod direktnom laparoskopjskom kontrolom, kako bi se vizualizovali skriveni čvorići endometrioze [5].



## Klasifikacija i stadiranje izraženosti endometrioze

Zbog potreba usklađivanja dijagnostičkih i terapijskih kriterijuma, Američko udruženje za reproduktivnu medicinu (American Society for Reproductive Medicine – ASRM) je još 1985. godine predložilo klasifikaciju endometrioze, čija je izmenjena verzija iz 1996. godine još uvek široko prihvaćena. Ova klasifikacija obuhvata zahvaćenost peritoneuma, jajnika i jajovoda endometriozom, gustinu priraslica, dubinu infiltracije i obliteraciju Douglasovog prostora [6]. Ukoliko je ukupni skor 0-5 bodova može se govoriti o minimalnoj endometriozu, blagoj ukoliko je skor 6-15, umerenoj ukoliko je skor 16-40, a ako je skor iznad 40 bodova reč je o teškoj endometriozu (Tabela 1.1.). Način bodovanja prema ovoj klasifikaciji je prikazan u Tabeli 1.2. Njen nedostatak je u tome što stadijum oboljenja nije u korelaciji sa simptomima i nije prediktivan u odnosu na rekurenciju oboljenja, fertilnu sposobnost i ishod lečenja [6].

STADIJUM (BODOVI)		OBELEŽJA
I. stadijum	0-5 (minimalna)	minimalna bolest – nekoliko površnih lezija
II. stadijum	6-15 (blaga)	veći broj lezija, neke i dublje
III. stadijum	16-40 (srednje teška)	srednje izražena – brojne lezije, lezije na jajniku, tanke adhezije
IV. stadijum	41-70 (teška)	izražena bolest – brojne lezije, endometriomi, guste priraslice, endometrioza u rekto-uterinom prostoru

**Tabela 1.1.** Klasifikacija endometrioze prema ASRM – AFS skor (1996).

Kako bi se detaljnije obuhvatila i klasifikovala duboka pelvična endometrioza, načinjena je revizija ASRM klasifikacije i objavljen ENZIAN skor [34]. Po njemu se ocenjuje veličina žarišta u rektovaginalnom prostoru, sakrouterinim ligamentima, vagini i rektumu odnosno sigmoidnom

delu kolona (veličina 0-3 cm). Ovom klasifikacijom su obuhvaćene i ekstrapelvične lokacije endometrioze, ali i adenomioza. Kada su u pitanju endometriomi njome se ocenjuje njihova veličina, lokacija po osi jajnika i obostranost. Prema lokaciji promena koriste se oznake A, B i C, a prema veličini intervali <1, 1-3 i >3 cm, kao što je prikazano na Tabeli 1.3. [34]. Osim boljeg stadiranja uznapredovale odnosno duboke pelvične endometrioze, ENZIAN klasifikacijom se omogućava i bolje praćenje rezultata lečenja, kao i njihovo poređenje.














<b>ENDOMETRIOSIS</b>		<b>&lt;1 cm</b>	<b>1-3 cm</b>	<b>&gt;3 cm</b>
<b>Peritoneum</b>	Superficial	1	2	4
	Deep	2	4	6
<b>Ovary</b>	Right Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
	Left Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
<b>POSTERIOR CUL-DE-SAC OBLITERATION</b>		<b>Partial</b>	<b>Complete</b>	
		4	40	
<b>ADHESIONS</b>		<b>&lt;1/3 Enclosure</b>	<b>1/3 - 2/3 Enclosure</b>	<b>&gt;2/3 Enclosure</b>
<b>Ovary</b>	R Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
	L Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
<b>Tube</b>	R Filmy	1	2	4
	Dense	4 <sup>1</sup>	8 <sup>1</sup>	16
	L Filmy	1	2	4
	Dense	4 <sup>1</sup>	8 <sup>1</sup>	16

**Tabela 1.2.** Način bodovanja prema ASRM klasifikaciji endometrioze.

(Leyland N, Casper R, Laberge P, Singh SS; SOGC. Endometriosis: diagnosis and management. J Obstet Gynaecol Can 2010; 32(7): S1-32.)

S obzirom da je endometrioza u velikom broju slučajeva udružena sa infertilitetom, za procenu fertilne sposobnosti posle operativnog lečenja endometrioze predložen je Endometriosis fertility index ili EFI skor [35]. Ovaj indeks uključuje anamnestičke parametre kao što su godine

starosti, paritet, dužina trajanja infertiliteta, i anatomsko-funkcionalnu procenu težine oboljenja pri operaciji. Ukoliko je ukupan skor viši od 7, veća je verovatnoća (u 50-75% slučajeva) za spontano ostvarivanje trudnoće u naredne dve do tri godine. Nizak EFI skor, manji od 4, ukazuje na smanjenu mogućnost spontanog ostvarivanja trudnoće, te se tim pacijentkinjama savetuje blagovremeno usmeravanje na neke od postupaka asistiranih reproduktivnih tehnologija (ART). Interpretacija EFI skora je prikazana na Slici 1.1.

Compartment Grade	A	B	C	
	RECTOVAGINAL SEPTUM VAGINA	SACROUTERINE LIG. PELVIC WALL	BOWEL	
Grade 1 < 1 cm				FA 
Grade 2 1-3 cm				FU 
Grade 3 > 3 cm				FI 
				FO 

**Tabela 1.3.** ENZIAN klasifikacija endoemtrioze.

(Haas D, Shebl O, Shamiyeh A, Oppelt P. The rASRM score and the Enzian classification for endometriosis: their strengths and weaknesses. Acta Obstet Gynecol Scand 2013; 92(1): 3-7.)

# ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI) SURGERY FORM

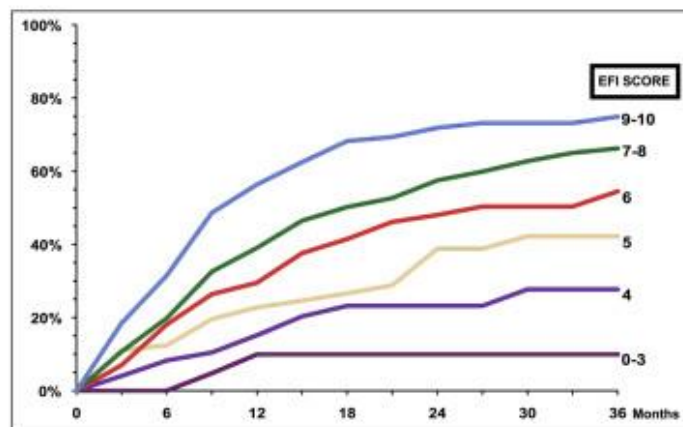
## LEAST FUNCTION (LF) SCORE AT CONCLUSION OF SURGERY

Score	Description	Left	Right	
4	= Normal	Fallopian Tube	<input type="text"/>	<input type="text"/>
3	= Mild Dysfunction	Fimbria	<input type="text"/>	<input type="text"/>
2	= Moderate Dysfunction	Ovary	<input type="text"/>	<input type="text"/>
1	= Severe Dysfunction			
0	= Absent or Nonfunctional			
To calculate the LF score, add together the lowest score for the left side and the lowest score for the right side. If an ovary is absent on one side, the LF score is obtained by doubling the lowest score on the side with the ovary.				
		Lowest Score	<input type="text"/>	+ <input type="text"/>
		Left	Right	= <input style="border: 1px dashed black;" type="text"/>
				LF Score

## ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI)

Historical Factors			Surgical Factors		
Factor	Description	Points	Factor	Description	Points
<u>Age</u>	If age is ≤ 35 years	2	<u>LF Score</u>	If LF Score = 7 to 8 (high score)	3
	If age is 36 to 39 years	1		If LF Score = 4 to 6 (moderate score)	2
	If age is ≥ 40 years	0		If LF Score = 1 to 3 (low score)	0
<u>Years Infertile</u>	If years infertile is ≤ 3	2	<u>AFS Endometriosis Score</u>	If AFS Endometriosis Lesion Score is < 16	1
	If years infertile is > 3	0		If AFS Endometriosis Lesion Score is ≥ 16	0
<u>Prior Pregnancy</u>	If there is a history of a prior pregnancy	1	<u>AFS Total Score</u>	If AFS total score is < 71	1
	If there is no history of prior pregnancy	0		If AFS total score is ≥ 71	0
<b>Total Historical Factors</b>			<b>Total Surgical Factors</b>		
EFI = TOTAL HISTORICAL FACTORS + TOTAL SURGICAL FACTORS:			<input type="text"/>	+ <input type="text"/>	= <input style="border: 1px solid black;" type="text"/>
			Historical	Surgical	EFI Score

## ESTIMATED PERCENT PREGNANT BY EFI SCORE



**Slika 1.1.** Prikaz i interpretacija EFI (Endometriosis Fertility Index) skora.  
(Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. Fertil. Steril 2010; 94(5): 1609-15.)

- **Terapija endometrioze udružene sa infertilitetom**

Bez obzira na značajne iskorake u ispitivanju patofizioloških mehanizama u nastajanju endometrioze i posledično infertiliteta, ne postoje precizno definisani protokoli lečenja u ovim stanjima. Predloženi terapijski modaliteti se koriste sa manjom ili većom stopom uspeha i pretežno zahtevaju individualni pristup. Okosnicu kliničkog rada predstavljaju najnoviji vodiči dobre prakse za dijagnostiku i terapiju endometrioze dva velika udruženja koja se bave reproduktivnom medicinom: *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) i *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM) [5,6].

### **Medikamentozna terapija**

Nema dokaza da medikamentozna terapija poboljšava fertilnu sposobnost, što je posledica toga što svi oblici medikamentozne terapije endometrioze inhibiraju ovulaciju. Najčešće opcije za lečenje su: progestageni, estrogen-gestagen terapija (oralna kontraceptivna sredstva – OC), GnRH agonisti i antagonisti, danazol i od skoro inhibitori aromataze. Pokazano je da hormonska terapija, nezavisno od primenjenih oblika, ne poboljšava fekunditet infertilnih pacijentkinja sa endometriozom *gradus* I/II. Trenutno ne postoji dovoljno podataka o efikasnosti inhibitora aromataze, selektivnih modulatora estrogenskih receptora (SERM), selektivnih modulatora progesteronskih receptora (SPRM), kao i antagonista progesterona [5,6].

### **Hirurška terapija**

Kod žena koje nemaju simptome i znake endometrioze ponekad se laparoskopskim putem postavi dijagnoza asimptomatskog oboljenja. U tim slučajevima se po pravilu konstatuje minimalni ili blagi stepen endometrioze. Terapijski uspeh laparoskopije u povećanju fekunditeta kod ovakvih oblika endometrioze je minimalan, pa se laparoskopija smatra neopravdanom procedurom. Histološka verifikacija je neophodna kad god je dijagnoza endometrioze nepouzdana laparoskopskom inspekcijom [6].

Kod infertilnih pacijentkinja sa endometriozom *gradus* I/II savetuje se operativna laparoskopija (ekscizija i/ili ablacija ognjišta, adhezioliza) pre nego samo dijagnostička laparoskopija, jer je pokazano da povećava stopu trudnoća [36]. U slučaju postojanja endometrioma jajnika, u operativnom pristupu prednost se daje eksciziji kapsule, pre nego drenaži

ciste i elektrokoagulaciji kapsule, jer je pokazano da se ovom tehnikom u većoj meri povećava stopa trudnoća [37]. Laparoskopna cistektomija se savetuje kod endometrioma većih od 3 cm (ESHRE) odnosno 4 cm (ASRM) [5,6]. Pre operacije potrebno je da pacijentkinji bude brižljivo predočena mogućnost smanjenja ovarijalne rezerve, kao i mogućnost gubitka jajnika. Odluka da se pristupi hirurškoj terapiji mora se vrlo pažljivo razmotriti ukoliko je pacijentkinja već imala neku operaciju na jajniku.

U stadijumima III i IV konzervativnim hirurškim pristupom laparoskopski ili laparotomijom, može doći do povećanja fertilne sposobnosti. Posle prve, druga operacija retko povećava fekunditet, te se u tim situacijama savetuju postupci ART [5,6].

### **Kombinovana terapija**

Za pre, odnosno postoperativnu medikamentoznu terapiju, nije dokazano da poboljšava fertilnu sposobnost. Kontrolisana ovarijalna stimulacija sa intrauterusnom inseminacijom (COS/IUI) može biti korisna posle hirurške terapije endometrioze *gradus* I/II i predstavljati alternativu postupku „in vitro“ fertilizacije (IVF) [5,6].

- **Endometrioza i ART**

U SAD stopa živorođenosti posle IVF/ET postupaka kod pacijentkinja sa endometriozom se kreće oko 39.1%. To je u suprotnosti sa metaanalizama koje pokazuju manju stopu trudnoća posle IVF kod pacijentkinja sa infertilitetom uzrokovanim endometriozom, nego kod onih sa tubarnim faktorom [6,38]. Osim toga, stopa trudnoća je manja kod pacijentkinja sa težim formama endometrioze nego kod onih sa minimalnom i blagom endometriozom [6].

Asistirane reproduktivne tehnologije se preporučuju u slučajevima infertiliteta povezanog sa endometriozom, naročito ukoliko se prethodno lečenje pokazalo neuspešnim, ili postoje udruženi, tubarni i/ili muški faktor [25,27,39]. Endometrioza utiče na nepovoljan ishod tih postupaka, ali zato ART poboljšavaju fekunditet po ciklusu kod ovih pacijentkinja, naročito onih sa težim oblicima oboljenja [6].

Kod infertilnih pacijentkinja sa endometriozom *gradus* I/II može se razmotriti i primeniti kontrolisana stimulacija jajnika (COS) sa intrauterusnom inseminacijom (IUI), umesto ekspektativnog pristupa, s obzirom da je zapaženo povećanje stope porodjaja i živorođenosti [40]. Postupak se može primeniti i unutar šest meseci od hirurškog lečenja [5].

Pre nego što se pacijentkinji predloži lečenje kroz postupke ART, mora se doneti odluka da li uopšte pristupiti laparoskopiji. U ovim slučajevima treba uzeti u obzir i druge faktore kao što su godište, trajanje infertiliteta, postojanje tegoba, mogućnost da se primene IVF postupci. Kako je kod asimptomatskih pacijentkinja ultrazvučnim pregledom teško naći endometrioze, naročito kod nižih stadijuma, postavlja se pitanje koristi od rutinskog izvođenja laparoskopije [6]. Ako se donese odluka za laparoskopiju, savetuje se potpuna ablacija ili ekscizija endometriotičnih ognjišta. Nakon toga ekspektativni pristup je opcija kod mlađih pacijentkinja, a alternativno se može predložiti COS/IUI [5,6,41]. Kod starijih pacijentkinja, naročito preko 35 godina starosti, savetuju se COS/IUI ili IVF/ET [6]. Nema dovoljno dokaza da laparoskopiska cistektomija endometrioma većih od 3 cm pre postupaka ART-a povećava stopu trudnoća [5,42]. Po preporukama ASRM-a laparoskopiska cistektomija se savetuje u slučaju postojanja endometrioma preko 4 cm [6,42]. U ovim situacijama neophodno je prethodno pacijentkinji predložiti mogućnosti smanjenja ovarijalne rezerve ili gubitka jajnika.

Hirurška terapija manjih endometrioma pre započinjanja IVF/ICSI ciklusa nema neke značajnije koristi kod asimptomatskih pacijentkinja [6,43]. Potencijalna korist od hirurškog lečenja, naročito većih endometrioma, može se ogledati u prevenciji rupture, dobijanju kvalitetnih oocita, izbegavanju kontaminacije folikularne tečnosti sadržajem endometrioma, prevenciji progresije bolesti i pravovremenoj detekciji potencijalnih maligniteta [6,44]. Mane operativnog lečenja bi bile trauma, hirurške komplikacije, smanjenje ovarijalne rezerve i smanjen odgovor jajnika u postupcima stimulacije ovulacije [45].

Posle hirurške terapije endometrioze u sklopu lečenja infertiliteta pacijentkinji se može odmah predložiti neki od postupaka ART-a, s obzirom da stopa recidiva endometrioze nije povećana nakon kontrolisane hiperstimulacije jajnika u postupcima IVF/ICSI [46]. Uz to, neposredno posle operativnog lečenja, a pre ART-a, može se nadovezati i terapija GnRH agonistima u periodu od tri do šest meseci, što povećava stopu kliničkih trudnoća kod ovih pacijentkinja [5,47]. *Sallam*-ova analiza za Cochrane-ovu bazu podataka je pokazala da ovakav terapijski pristup povećava stopu kliničkih trudnoća više od četiri puta [47].

Postoje nedoslednosti vezane za uticaj endometrioze na uspešnost postupaka IVF/ICSI. Zapaženo je da se pored protokola sa GnRH agonistima, koji se pretežno i primenjuju, sa gotovo jednakom uspešnošću mogu primenjivati i protokoli sa GnRH antagonistima kod pacijentkinja sa

endometriozom *gradus* I/II i/ili endometriomima [48]. Kod pacijentkinja sa endometriozom *gradus* III/IV savetuje se laparoskopija ili laparotomija sa konzervativnim operativnim pristupom i/ili IVF/ET postupci. Korist od hirurške ekscizije dubokih žarišta endometrioze pre uvođenja u postupke ART-a nije jasno pokazana, bez obzira na nalaze pojedinih studija o većim stopama trudnoća [5,49]. Pacijentkinjama sa višim stadijumima endometrioze koje su prethodno već bile podvrgnute hirurškom lečenju, savetuje se direktno uvođenje u postupke ART-a, bez izvođenja ponovne operacije [6].

U preporukama i ESHRE-a i ASRM-a predočava se rizik značajnog smanjenja ovarijalne rezerve posle hirurškog lečenja endometrioze, koje ima negativan uticaj na fertilitet. Iz tih razloga se ne preporučuje druga operacija endometrioze, ukoliko pacijentkinja planira reprodukciju i ponekada se savetuje direktno uvođenje u postupke IVF-a. Veoma je značajno da se u svakom individualnom slučaju odrede i pažljivo analiziraju parametri ovarijalne rezerve i mogući uticaj operacije na reproduktivni potencijal, kada se razmatra odluka o načinu lečenja. Rutinsko određivanje ovarijalne rezerve pre i posle operativnog odstranjivanja endometrioma je ušlo u kliničku praksu velikog broja specijalizovanih centara koji se bave endometriozom i infertilitetom.



## **2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

**Ciljevi istraživanja su:**

1. Ispitati vidove prethodne terapije endometrioze pre započinjanja nekih od postupaka asistiranih reproduktivnih tehnologija (ART).
2. Proceniti efekat prethodnog lečenja endometrioze na ishod postupaka ART-a.
3. Ispitati načine hirurškog tretmana endometrioze pre započinjanja ART procedura i njihov uticaj na ishod tih postupaka.
4. Ispitati načine kombinovanog, hirurško-medikamentoznog tretmana endometrioze pre započinjanja ART procedura i njihov uticaj na ishod tih postupaka.
5. Proceniti uspešnost primenjenih protokola u postupcima asistirane reprodukcije kod ovih pacijentkinja.
6. Ispitati mogućnost procene ishoda postupaka ART-a posle lečenja endometrioze.

### **3. MATERIJAL I METODE**

#### **Pacijenti**

Istraživanje je sprovedeno na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije tokom perioda od 5 godina, s početkom od 2011. godine i koncipirano je po tipu prospektivne kohortne studije kojom je obuhvaćeno ukupno 95 pacijentkinja sa problemom primarnog infertiliteta koji je posledica endometrioze. Kako su se kod nekih pacijentkinja u sklopu primenjenih protokola tretmana, pojedini postupci asistiranih reproduktivnih tehnologija (ART) ponavljali, tako je analizirano ukupno 108 postupaka IVF/ICSI i IUI. Kriterijumi za uključivanje pacijentkinja u istraživanje su bili: starost do 40 godina, primarni infertilitet koji traje duže od godinu dana i koji je posledica verifikovane endometrioze, odsustvo udruženih faktora infertiliteta (ženskog i muškog), indeks telesne mase (BMI) manji od 30 kg/m<sup>2</sup>, postojanje regularnih menstrualnih ciklusa na 24 do 35 dana, da su postupci IVF/ICSI odobreni od strane Komisije za vantelesnu oplodnju (VTO) Klinike za ginekologiju i akušerstvo KCS za uključivanje u nacionalni program, kao i da je od prethodne terapije endometrioze (ukoliko je ranije lečena) prošlo više od dve godine, te da tako nije direktno povezana sa lečenjem infertiliteta, odnosno sa pripremom za postupke ART-a. Kriterijumi za isključivanje pacijentkinja iz istraživanja su bili: starost iznad 40 godina, sekundarni infertilitet, prisustvo udruženih faktora infertiliteta, BMI veći od 30 kg/m<sup>2</sup>, poremećaji menstrualnog ciklusa i/ili prisustvo druge genitalne i ekstragenitalne patologije. Pacijentkinje su raspoređene u dve ispitivane grupe u zavisnosti od prethodno sprovedenih postupaka tretmana endometrioze. U prvoj grupi (Terapijska grupa) su pre uvođenja u postupke ART-a prethodno primenjivani neki od terapijskih postupaka, bilo hirurški ili kombinovani hirurški i medikamentozni tretman. U drugu grupu (ART grupa) su svrstane pacijentkinje sa endometriozom koje su odmah podvrgnute postupcima ART-a. U okviru prve grupe su potom, odvojeno posmatrane dve podgrupe u kojima su pacijentkinje tretirane samo hirurškim metodama ili kombinovanom hirurškom i medikamentoznom terapijom. U odnosu na postupke ART-a, u okviru obe ispitivane grupe su odvojeno posmatrane pacijentkinje tretirane postupcima IVF/ICSI i pacijentkinje koje su tretirane postupcima IUI.

Za sve učesnice u istraživanju su određeni starost, indeks telesne mase, EFI skor i stadijum endometrioze prema ASRM klasifikaciji. Indeks telesne mase je definisan kao težina u

kilogramima podeljena sa visinom izraženom u metrima na kvadrat ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) i pacijentkinje su razvrstane u odnosu na vrednost BMI od  $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ . Endometriosis fertility index ili EFI skor je određen koristeći interpretaciju na Slici 1. gde su uključeni podaci o starosti, paritetu, dužini trajanja infertiliteta, kao i anatomsko-funkcionalna procena težine oboljenja pri operaciji. Vrednost EFI skora je posmatrana u intervalima  $>7$ ,  $4-7$ ,  $<4$ , gde skor veći od 7 ukazuje na veću verovatnoću ostvarivanja spontane trudnoće, a manji od 4 na smanjenu mogućnost. Stadijum bolesti je određen korišćenjem revidirane ASRM klasifikacije gde je bodovanje učinjeno prema Tabeli 1.2 i interpretirano prema Tabeli 1.1, te su stadijumi endometrioze gradusa I i II definisani kao laka forma bolesti, a stadijumi endometrioze gradusa III i IV su definisani kao teža forma bolesti. Posebno su interpretirani bodni intervali ASRM skora  $<16$ ,  $16-40$ ,  $41-70$  i  $>71$  u tumačenju težine oboljenja.

### **Hirurški tretman**

Hirurški tretman se sprovodio laparoskopskim putem ili putem laparotomije, a moguća je bila i konverzija prethodno laparoskopski započete operacije u otvorenu. U slučaju postojanja endometrioma operativno lečenje je podrazumevalo tehniku ekscizije endometriotične ciste u celini uz postizanje hemostaze korišćenjem nekih od izvora energije (bipolarne hvataljke, ultrazvučni nož) ili evakuaciju sadržaja ciste uz vaporizaciju kapsule. U zavisnosti od težine oboljenja moguće je bilo uraditi i eksciziju odnosno vaporizaciju endometriotičnih ognjišta na drugim anatomskim lokacijama, ovariektomiju, salpingektomiju, adneksotomiju ili oslobađanje priraslica. Tokom operacije odstranjeno tkivo je upućeno na analizu u patohistološku laboratoriju Klinike za ginekologiju i akušerstvo, čime je endometrioza patohistološki verifikovana, a prema operativnom nalazu određen je i stadijum oboljenja korišćenjem ASRM klasifikacije. Laparoskopske operacije su rađene korišćenjem laparoskopskog stuba i optike STORZ® (stub STORZ®: monitor, kamera HD, insuflator, izvor hladnog svetla Xenon Nova 300, elektrohirurška jedinica Autocon II 200, sukciono-irigaciona pumpa Hamou endomat, aparat za dokumentaciju video snimaka Image 1; optika STORZ®: Hopkins teleskop  $0^\circ$ , diameter 10 mm, dužina 31 cm, autoklavabilni). Od laparoskopskih hirurških instrumenata su korišćeni: „Veress igla®“ za pneumoperitoneum diametra 2.1 mm, dužine 13, 15 ili 18 cm; troakari veličine 6 i 11 mm, dužine 10.5 cm; palpaciona sonda veličine 5 mm, dužine 36 cm; grasperi – „Clickline Manhes®“ širine

čeljusti 4.8 mm i atraumatska hvataljka veličine 5 mm, dužine 36 cm; peani – „Clickline Kelly®“ disektor dužine 36 cm; prozoraste hvataljke – „Clickline Croce – OLM®“ veličine 5 mm, dužine 36 cm, atraumatska i zakrivljena; kašika (spoon) – „Clickline Spoon Forceps®“ veličine 10 mm, dužine 36 cm; iglodržači – „KOH®“ iglodržači veličine 5 mm, dužine 33 cm; makaze – „Clickline Scissors®“, zakrivljene, veličine 5 mm, dužine 36 cm.; igla za punkciju – „Injection Needle Luer Lock®“ diametra 1.2 mm, dužine 36 cm. Kao izvori energije su korišćeni: Bipolarna struja sa instrumentima – „Robi Kelly®“ bipolarna hvataljka ili „Clermont Ferrand®“ bipolarna hvataljka, veličine 5 mm i dužine 36 cm, sa bipolarnim kablom za laparoscopske instrumente; ultrazvučni nož – „Harmonic scalpel – Ethicon®“ (Harmonic ACE 36E i Harmonic hand piece); „Ligasure – Covidien®“ (Ligasure 5 mm blunt, Ligasure 5 mm Maryland Jaw, Ligasure Atlas 10 mm, svi dužine 37 cm).

### **Kombinovani tretman**

Kombinovani, hirurški i medikamentozni tretman je podrazumevao uvođenje medikamentozne terapije neposredno po završenom operativnom lečenju i pristizanju patohistološke verifikacije endometrioze. Korišćene su dve grupe lekova: agonisti gonadotropnog oslobađajućeg hormona (GnRH agonisti) i kombinovani niskodozažni oralni kontraceptivi (OC). Terapija GnRH agonistima podrazumevala je primenu goserelin acetata (Zoladex®, Astra Zeneca Pharmaceuticals LP) u dozi 3.6 mg subkutano svakih 28 dana tokom 3 ili 6 meseci ili primenu triptorelina (Diphereline®, Ferring Pharmaceuticals) u dozi 3.75 mg intramuskularno svakih 28 dana takođe tokom 3 ili 6 meseci. Terapija kombinovanim niskodozažnim oralnim kontraceptivom podrazumevala je primenu jedne tablete koja u sebi sadrži 0.03 mg etinilestradiola i 2 mg dienogesta (Jeanine® film tablete, Bayer Weimar GmbH&Co.KG) svakodnevno u režimu 21/7 ili u kontinuiranom režimu u periodu od 6-12 meseci od operacije, a do planiranja postupaka ART-a. Prethodno je kod svih pacijentkinja bilo isključeno postojanje kontraindikacija za primenu OC terapije. Na ovaj način su formirane dve podgrupe u grupi pacijentkinja kod kojih je sproveden neki od vidova terapije endometrioze pre uvođenja u postupke ART-a. U prvoj podgrupi je sproveden kombinovani tretman, hirurški i medikamentozni, a u drugoj samo hirurški tretman. Druga grupa je formirana od onih pacijentkinja koje su direktno uvedene u neki od postupaka ART-a, a da prethodno nije sprovedeno neposredno lečenje endometrioze. Kod tih pacijentkinja

endometrioza je dijagnostikovana tokom ispitivanja infertiliteta, laparoskopijom, i nije operativno tretirana, i/ili je transvaginalnim ultrasonografskim pregledom konstatovano postojanje endometrioma manjih od 3 cm, i/ili je endometrioza utvrđena prethodnim lečenjem nezavisno od problema infertiliteta, ali u periodu ne kraćim od 2 godine do trenutka otpočinjanja procedura ART.

### **Laboratorijska obrada**

Svim pacijentkinjama je drugog ili trećeg dana menstrualnog ciklusa, pre započinjanja bilo kakve stimulacije ovulacije, određivan nivo folikulostimulirajućeg hormona (FSH), luteinizirajućeg hormona (LH), estradiola (E2), progesterona (P4) i testosterona (T). Pre stimulacije ovulacije određivan je i nivo Anti-Mullerian hormon (AMH), kao prediktora ovarijalne rezerve posle operativnog lečenja i ovarijalnog odgovora tokom stimulacije ovulacije. Uzorci krvi su uzimani Vacutainer epruvetama (BD Vacutainer Systems) i centrifugirani prema uputstvu proizvođača za dobijanje uzoraka seruma. Vrednosti FSH su određivane hemiluminescentnim imunoesejom (ECLIA), izražene su u IU/l, sa referentnim vrednostima za folikularnu fazu 3.5-12.5 IU/l i za sredinu ciklusa 4.7-21.5 IU/l. Vrednosti LH su određivane hemiluminescentnim imunoesejom, izražene su u IU/l, sa referentnim vrednostima za folikularnu fazu 2.4-12.6 IU/l i za sredinu ciklusa 14-95.6 IU/l. Za svaku pacijentkinju je određen FSH/LH odnos. Vrednosti estradiola su određivane hemiluminescentnim imunoesejom, izražene su u pg/ml, sa referentnim vrednostima za folikularnu fazu 12.3-232.7 pg/ml i za sredinu ciklusa 41.1-400 pg/ml. Vrednosti P4 su određivane hemiluminescentnim imunoesejom, izražene su u ng/ml, sa referentnim vrednostima za folikularnu fazu 0.31-1.52 ng/ml i za luteinsku fazu 5.16-18.56 ng/ml. Vrednosti testosterona su određivane hemiluminescentnim imunoesejom, izražene su u nmol/l, sa referentnim vrednostima 0.3-3.3 nmol/l. Metoda hemiluminescentnog imunoeseja (ECLIA) sprovedena je na aparaturi Access 2 immunoassay system, Beckman Coulter. Vrednosti AMH u serumu su određivane ELISA testom (enzyme-linked immunosorbent assay), izražene su u ng/ml i definisane su u intervalnim opsezima kao niske (<1 ng/ml), normalne (1-5 ng/ml) i visoke (>5 ng/ml). Parametri EFI skora, FSH/LH odnosa i AMH su se koristili u proceni uspešnosti primenjenih postupaka ART-a.

## Postupci IUI i IVF

Kod pacijentkinja su potom primenjivane metode kontrolisane ovarijalne stimulacije (COS) sa intrauterusnom inseminacijom (IUI) i/ili postupcima „in vitro“ fertilizacije (IVF). Odabir metoda IUI ili IVF je bio slučajan, a ukoliko je tri ili više postupaka IUI bilo neuspešno, primenjivali bi se postupci IVF u skladu sa odlukom Komisije za vantelesnu oplodnju (VTO) Klinike za ginekologiju i akušerstvo KCS za uključivanje u nacionalni program.

Intrauterusna inseminacija je primenjivana u stimulisanim ciklusima. U tim slučajevima ovarijalna stimulacija je postignuta administracijom klomifen-citrata u dozi od 100 mg na dan tokom pet dana, u periodu od 2. do 6. dana ciklusa. Vreme davanja humanog horionskog gonadotropina (HCG) je određivano nivoom serumskog E2 i LH uz transvaginalni ultrasonografski monitoring rasta folikula i debljine endometrijuma na drugi dan. Kriterijumi za davanje HCG-a (Pregnyl, Organon) u dozi od 5000 do 10000 IU su bile vrednosti E2 veće od 200 pg/ml, vrednosti LH veće od 10 IU/l, postojanje barem jednog folikula većeg od 18 mm i debljina endometrijuma veća od 8 mm. Obrada spermatozoida za IUI je vršena „swim up“ metodom, a inseminaciji se pristupalo 32-36 sati od administracije HCG-a.

U postupcima IVF-a kontrolisana ovarijalna stimulacija je postizana primenom tri protokola. Dugi protokol sa GnRH agonistom je podrazumevao supresiju hipofize primenom GnRH agoniste triptorelina (Diphereline®, Ferring Pharmaceuticals) u dozi od 0.1 mg na dan, tokom 7 dana pre početka ciklusa i nastavljena je svakodnevno do kraja stimulacije ovulacije. Drugog ili trećeg dana ciklusa je započeto davanje gonadotropina (follitropin  $\alpha$  – Gonal F®, Merck Serono ili follitropin  $\beta$  – Puregon®, MSD ili menotropin – Menopur®, Ferring Pharmaceuticals) u inicijalnoj dozi od 225 i.j. na dan tokom prvih pet dana stimulacije, da bi se potom doza korigovala u zavisnosti od ovarijalnog odgovora. Kratki protokol sa GnRH agonistom je podrazumevao supresiju hipofize GnRH agonistom, triptorelinom u dozi od 0.1 mg na dan sa početkom od 2. ili 3. dana ciklusa, svakodnevno do kraja stimulacije ovulacije. Gonadotropini su davani u početnoj dozi od 150 i.j. na dan, sa početkom narednog dana od primene GnRH agoniste i nastavljani su u istoj dozi tokom pet dana. Posle toga doza je korigovana u zavisnosti od ovarijalnog odgovora. Kratki protokol sa GnRH antagonistom je podrazumevao primenu gonadotropina od 2. ili 3. dana ciklusa u dozi od 150 i.j. na dan tokom pet dana, koja je posle toga

korigovana u zavisnosti od ovarijalnog odgovora. Od šestog dana stimulacije započeta je primena GnRH antagoniste cetoreliksa (Cetrotide®, Merck Serono) u dozi od 0.25 mg na dan i nastavljena je svakodnevno do završetka stimulacije. Tok ovarijalne stimulacije je praćen određivanjem nivoa serumskog E2 i LH, kao i transvaginalnim ultrasonografskim monitoringom rasta folikula i debljine endometrijuma na drugi dan. Kada su vrednosti E2 bile iznad 400 pg/ml i postojala najmanje dva folikula veća od 16 mm ordiniran je horigonadin u dozi od 5000 do 10000 IU. Punkcija folikula i aspiracija oocita je vršena transvaginalnim putem pod kontrolom ultrazvuka 34 do 36 sati od davanja HCG-a. U svim slučajevima primenjene su IVF/ICSI metode asistirane fertilizacije, a embriokultura je rađena u Medicult® komercijalnim medijumima. Od drugog do petog dana od aspiracije oocita je rađen embriotransfer korišćenjem Labotect® katetera, najviše do tri najkvalitetnija embriona.

Prema broju dobijenih oocita procenjen je ovarijalni odgovor na stimulaciju, koji je mogao biti loš ( $\leq 4$  oocite), adekvatan (5-15 oocita) i prekomeran ( $>15$  oocita). Svi embrioni iz IVF programa su ocenjeni po kvalitetu od strane embriologa prilikom posmatranja pod invertnim mikroskopom. Ocenjivanje embriona se zasnivalo na dva pokazatelja: broju blastomera u datom trenutku ocenjivanja (merilo dinamike i pravilnosti deoba) i uočavanju fragmentacije embriona. Nepravilnosti u razvoju IVF embriona pre stadijuma blastociste su definisani kao: nepravilna i/ili zakasnela deoba, pojava citoplazmatske fragmentacije, pojava multinukleacije i zastoj u razviću. U skladu s tim su definisane 4 klase embriona: Klasa A - jednake blastomere bez fragmenata ili blaga fragmentacija do 10%; Klasa B – jednake ili umereno nejednake blastomere, fragmentacija od 11-25 %; Klasa C – nejednake blastomere, izražena fragmentacija od 25% i veća; Klasa D – neprepoznatljive blastomere, potpuna fragmentacija ili multinukleacija. Na osnovu ovih parametara je određena stopa fertilizacije u ispitivanim grupama.

### **Procena ishoda**

Biohemijska trudnoća je registrovana povišenim vrednostima  $\beta$ -HCG u serumu 14 dana od embriotransfera, a klinička trudnoća je potvrđena transvaginalnim ultrazvučnim nalazom 4-5 nedelja od embriotransfera. Na osnovu ovoga su određene stopa implantacije i stopa kliničkih trudnoća u ispitivanim grupama.

Pozitivni ishodi – trudnoće, kao i stope fertilizacije, implantacije i kliničkih trudnoća su predstavljali osnovne kriterijume uspešnosti primenjenih terapijskih modaliteta i oni su upoređeni između grupa. Parametri koji bi se mogli koristiti u proceni te uspešnosti, kao što su EFI skor, FSH/LH odnos i vrednost AMH, su takođe upoređeni između grupa. U grupama su praćene komplikacije, ne samo postupaka ART-a prevashodno u formi sindroma ovarijalne hiperstimulacije (OHSS), nego i toka rane trudnoće do 12. nedelje gestacije.

Na kraju su izdvojene samo one pacijentkinje kod kojih je primenjivan postupak intrauterine inseminacije, čime je formirana još jedna grupa. Ta grupa je po pozitivnim ishodima, ispitivanim stopama i navedenim varijablama, takođe, upoređena sa grupama pacijentkinja kod kojih su primenjivani samo postupci „in vitro“ fertilizacije.



### 3.1. Statistička metodologija

U radu su primenjene statističke metode za obradu i analizu podataka, kao što su distribucija frekvencija varijabli, neposredna analiza tabelarnih podataka i analiza na osnovu grafikona.

- Deskriptivna statistika je korišćena da se sumiraju karakteristike analiziranih grupa u odnosu na terapiju, a po osnovnim demografskim, biohemijskih i kliničkim karakteristikama, kao i da se analiziraju pojedinačni i udruženi faktori rizika.

Od univarijantnih statističkih metoda korišćeni su:

- Atributivna obeležja (varijable) su upoređene korišćenjem  $\chi^2$  testa (sa Fišerovim testom i Yate's korekcijom), kao i korišćenjem testa proporcije i određivanjem šansi za određeni događaj.
- Kao pokazatelji odnosa između grupa, za statističko opisivanje kod kontinuiranih obeležja korišćene su i analizirane mere varijabiliteta statističkih serija, intervali varijacije, standardna devijacija i koeficijent varijacije. Od mera centralne tendencije analizirane su aritmetička sredina, a kod podataka čija serija odstupa od normalne raspodele zaključivalo se nakon određivanja medijana, adekvatnim testovima.
- Kontinuirane varijable su upoređene korišćenjem analize varijanse (ANOVA): F test - jednofaktorska analiza varijanse za parametrijska obeležja (za nezavisne uzorke), univarijantna analiza ispitivanja uticaja odabranog prediktora na nezavisnu varijablu ili Kruskal Wallis testom za promenljive koje ne pokazuju normalnu raspodelu.
- Spirmanova i Pirsonova korelaciona analiza ispitivanja međusobnog uticaja odabranih varijabli, odnosa ishoda u odnosu na nivo hormona, protokol i terapiju.
- Odd Ratio (OR) za identifikaciju i kvantifikaciju faktora rizika unakrsnim odnosima - odnosima šansi u okviru logističke regresione analize.
- Izračunavanje stopa fertilizacije, implantacije, trudnoće i živorođenih u grupama kao mere uspeha tretmana.

Od multivarijantnih statističkih metoda korišćeni su:

- Univarijantna i multivarijanta regresiona analiza – linearna regresiona analiza, kao i logistička regresiona analiza (za dihotomnu zavisnu varijablu) u cilju izdvajanja prediktora za ishod i terapiju, kao i moć njihovog uticaja na ishod i terapiju.
- R.O.C. kriva u cilju određivanja senzitivnosti i specifičnosti, kao i analiza uticaja prediktora i moći njihovog uticaja na zavisnu varijablu. Krive su konstruisane da se odredi cut - off vrednost hormona (oblast ispod krive, 95% CI) i da se identifikuje prognostički uticaj na ishod lečenja.

Vrednosti  $P < 0.05$  su prihvaćene kao značajne. Statistička obrada i analiza urađena je u programu SPSS ver. 22.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL).

## 4. REZULTATI

### Ukupan uzorak

Studijom je obuhvaćeno ukupno 95 pacijentkinja koje su prošle kroz 108 ciklusa ili IVF/ICSI ili IUI. Ukupna prosečna starost pacijentkinja je iznosila  $34.02 \pm 3.44$  godine, gde je najmlađa imala 26 godina, a najstarija 40 godina. Pacijentkinje su bile normalno uhranjene, sa prosečnom vrednošću BMI koji je iznosio  $22.65 \pm 2.33$ . Najniža vrednost BMI je bila 18.5 a najviša 29.4, odnosno vrednost BMI do 25 imalo je 84 (88.4%) ispitanica, a veću od 25 je imalo 11, odnosno 11.6% ispitanica (Tabela 4.1).

**Tabela 4.1.** Prosečne demografske i prosečne vrednosti hormona kod ukupnog uzorka

	Prosek $\pm$ SD	Medijana	Min.	Max.
Godine starosti	$34.02 \pm 3.43$	35.00	26.00	40.00
BMI	$22.65 \pm 2.33$	22.70	18.50	29.40
EFI skor	$6.23 \pm 1.88$	6.00	2.00	9.00
Bazalni FSH (IU/l)	$7.21 \pm 3.39$	6.90	0.80	15.50
Bazalni LH (IU/l)	$3.83 \pm 2.13$	3.60	0.54	9.40
FSH/LH	$2.26 \pm 1.24$	1.94	0.15	7.00
Bazalni E2 (pg/ml)	$43.66 \pm 28.74$	37.00	16.10	182.00
P4 (ng/ml)	$0.99 \pm 1.02$	0.66	0.10	6.04
AMH (ng/ml)	$1.31 \pm 1.01$	0.93	0.11	4.50
Broj oocita	$7.32 \pm 5.47$	6.00	1.0	26.00
Ukupno utrošene amp. Gonadotropina	$31.45 \pm 10.60$	28.00	5	59.00

Prosečan bazalni FSH je iznosio  $7.21 \pm 3.39$  IU/l (Med=6,9 IU/l), najniži FSH je bio 0.8 IU/l, a najviši 15.5 IU/l. Prosečan bazalni LH je iznosio  $3.83 \pm 2.13$  IU/l (Med=3,6 IU/l), najniža vrednost LH je bila 0.54 IU/l, a najviša 7 IU/l. Prosečan FSH/LH odnos je iznosio  $2.26 \pm 1.24$  (Med=1,946). Prosečan bazalni E2 je kod svih 95 pacijentkinja iznosio  $43.66 \pm 28.74$  pg/ml (Med=37,5 pg/ml), najniži E2 je iznosio 16.1 pg/ml, a najviši 182 pg/ml. Prosečna vrednost P4 je iznosila  $0.99 \pm 1.02$  ng/ml (Med=0.66 ng/ml). Prosečna vrednost AMH je iznosila  $1.33 \pm 1.01$  ng/ml (Med=0.97 ng/ml), najniža vrednost 0.11 ng/ml, a najviša 4.50 ng/ml. Prosečno je utrošeno  $31.5 \pm 10.6$  ampula gonadotropina sa Medianom=28, što je u internacionalnim jedinicama iznosilo

u proseku  $2358.9 \pm 795.01$  IU i Medianom= $2100.00$  IU. Prosečan broj dobijenih oocita, posmatrano u odnosu na sve pacijentkinje je bio  $7.33 \pm 5.42$  (Med=6), dok je prosečan broj dobijenih embriona iznosio  $2.24 \pm 0.96$  (Med=2).

#### **4.1. Deskripcija pacijentkinja obuhvaćenih IVF/ICSI postupkom**

Studijom je obuhvaćeno ukupno 73 pacijentkinje koje su prošle kroz 77 ciklusa IVF/ICSI. Ukupna prosečna starost pacijentkinja je iznosila  $34.12 \pm 3.52$  godine, gde je najmlađa imala 26 godina, a najstarija 40 godina.

Dobne grupe su bile zastupljene sa sledećom distribucijom: u dobi do 35 godina bilo je 40 (54,8%) ispitanica, od 36 do 39 godina bilo je 30 (41.1%) ispitanica, a 40 godina imalo je tri (4.1%) pacijentkinje. Do 35 godina bilo je 54,8% pacijentkinja, a više od 35 godina imalo je 46,6% ispitanica.

Pacijentkinje su bile normalno uhranjene, sa prosečnom vrednošću BMI koji je iznosio  $22.55 \pm 2.45$ . Najniža vrednost BMI je bila 18.5, a najviša 29.4, odnosno vrednost BMI do 25 imalo 64 (87.7%) ispitanica, a veću od 25 je imalo 9, odnosno 12.3% ispitanica.

U grupi prethodno tretiranih pacijentkinja (I grupa) bilo je 46 (63%) ispitanica, dok je u grupi gde su odmah primenjeni postupci ART-a (II grupa) bilo 27 (37%) ispitanica. U grupi tretiranih pacijentkinja formirane su dve podgrupe, od čega je u podgrupi hirurški tretiranih uz primenu medikamentozne terapije bilo 25 (34.2%) ispitanica, dok je u podgrupi isključivo hirurški tretiranih bilo 21 (28.8%) ispitanica.

Trajanje primarnog infertiliteta je bilo podjednako, tj. infertilitet je trajao do 3 godine kod 37 (51%) pacijentkinja, a više od 3 godine kod 36 (49%) ispitanica.

EFI Index do 7 imalo je 50 (68,5%) ispitanica, dok je statistički značajno manje, odnosno 23 (31,5%) pacijentkinja imalo EFI veći od 7 ( $p \leq 0,0001$ ). Prvi stadijum endometrioze po ASRM klasifikaciji imalo je 10 (13,7%) pacijentkinja, ASRM II imalo je 7 (9,6%) pacijentkinja, ASRM III imalo je 35 (47,9%) pacijentkinja, a stadijum ASRM IV imalo je 21 (28,8%) pacijentkinja. U ukupnom uzorku postojala je statistički značajno veća zastupljenost ispitanica sa ASMR stadijumom III/IV (76,7%,  $p \leq 0,0001$ ).

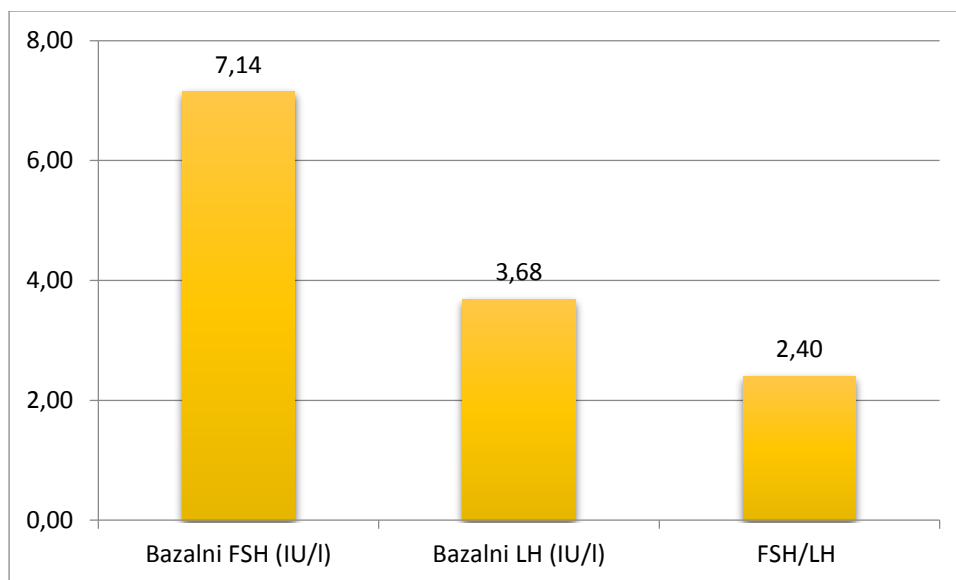
Ukupni ASRM skor do 16 imalo je 17 (23,3%) pacijentkinja, skor od 16 do 40 imalo je 35 (47,9%) pacijentkinja, skor 41 do 70 imalo je 16 (21,9%) pacijentkinja, a skor iznad 70 imalo je 5 (6,8%) pacijentkinja, odnosno statistički značajno manje ( $p \leq 0,0001$ ).

Prisustvo endometrioma imalo je 50 (68,5%) ispitanica, dok je bez cisti bilo 23 (31,5%) ispitanica. Cistu samo sa jedne strane imalo je 35 (47,9%), a obostrane ciste je imalo 15 (20,5%) pacijentkinja, što je statistički značajno manje ( $p \leq 0,0001$ ).

Analizom prosečnih vrednosti kontinuiranih, odnosno numeričkih parametara, dobijeni su rezultati koji su prikazani u Tabeli 4.2.

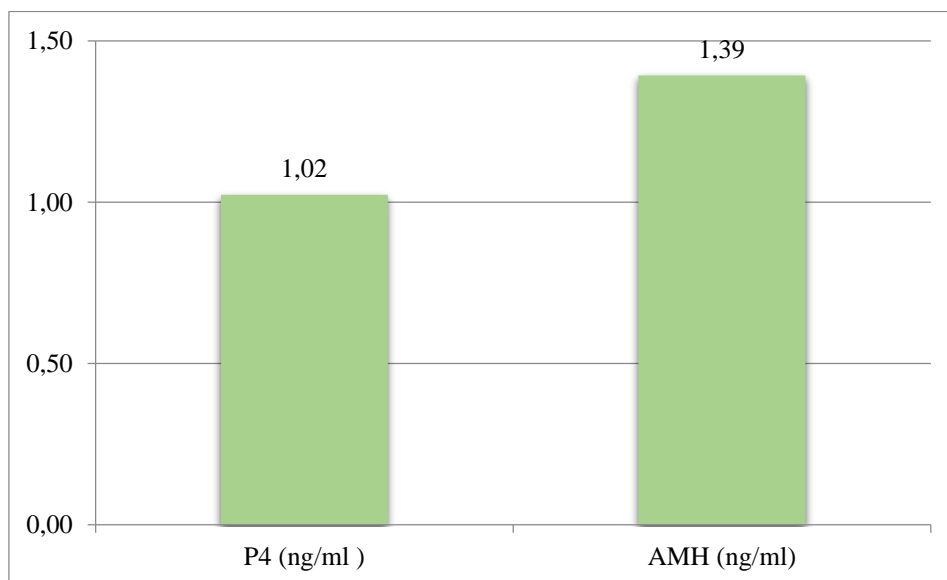
**Tabela 4.2.** Deskripcija pacijentkinja obuhvaćenih IVF/ICSI - Prosečne demografske i prosečne vrednosti hormona kod ukupnog uzorka

	Prosek $\pm$ SD	Medijana	Min.	Max.
Godine starosti	34.12 $\pm$ 3.52	35.00	26.00	40.00
BMI	22.55 $\pm$ 2.45	22.70	18.50	29.40
EFI skor	6.01 $\pm$ 1.84	6.00	2.00	9.00
Bazalni FSH (IU/l)	7.14 $\pm$ 3.68	6.90	0.80	15.50
Bazalni LH (IU/l)	3.68 $\pm$ 2.23	3.70	0.54	9.40
FSH/LH	2.40 $\pm$ 1.36	1.98	0.15	7.00
Bazalni E2 (pg/ml)	44.45 $\pm$ 30.61	35.0	16.1	182.00
P4 (ng/ml)	1.02 $\pm$ 1.09	0.67	0.10	6.04
AMH (ng/ml)	1.41 $\pm$ 1.08	0.96	0.11	4.50
Broj oocita	7.32 $\pm$ 5.47	6.00	1.0	26.00
Broj vraćenih embriona	2.20 $\pm$ 0.97	2.00	1.0	6.00
Ukupno utrošene amp. Gonadotropina	31.45 $\pm$ 10.60	28.00	5	59.00
Ukupno utrošeno Gonadotropina (IU)	2358.90 $\pm$ 795,01	2100.00	375.00	4425.00



**Grafikon 4.1.** Prosečna vrednost bazalnog FSH, LH i odnosa FSH/LH kod pacijentkinja

Prosečan bazalni FSH je kod 73 pacijentkinje iznosio  $7.14 \pm 3.68$  IU/l (Med=6,9 IU/l), najniža vrednost FSH je bila 0.80 IU/l, a najviša 15.5 IU/l. Prosečan bazalni LH je iznosio  $3.68 \pm 2.23$  IU/l (Med=3,7 IU/l), najniža vrednost LH je bila 0,54 IU/l, a najviša 9.4 IU/l. Prosečan FSH/LH odnos je iznosio  $2.40 \pm 1.36$  (Med= 1.98) (Tabela 4.2, Grafikon 4.1).



**Grafikon 4.2.** Prosečna vrednost P4 i AMH kod pacijentkinja

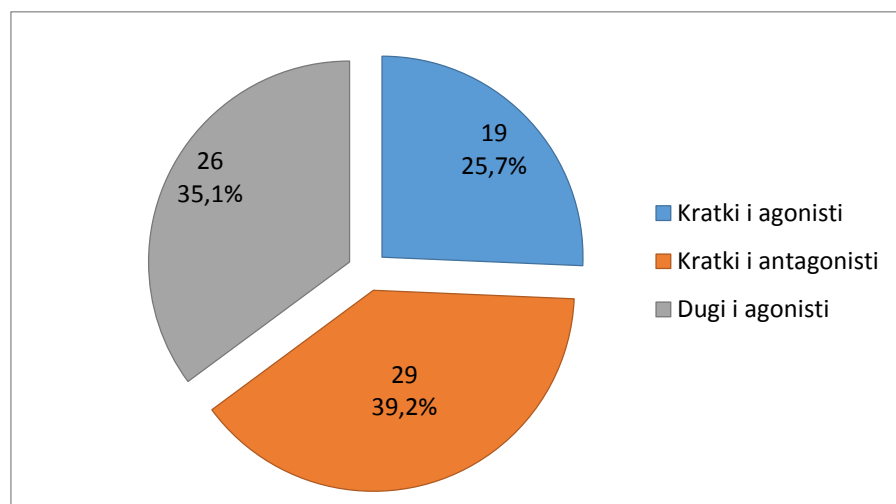
Prosečan bazalni E2 je kod svih 73 pacijentkinje iznosio  $44.45 \pm 30.61$  pg/ml (Med=35 pg/ml), najniža vrednost E2 je iznosila 16.1 pg/ml, a najviša 182 pg/ml. Prosečna vrednost P4 je iznosila  $1.02 \pm 1.09$  ng/ml (Med=0.67 ng/ml) (Tabela 4.2, Grafikon 4.3).

Prosečna vrednost AMH je iznosila  $1.41 \pm 1.08$  ng/ml (Med=0.96 ng/ml), najniža vrednost 0.11 ng/ml, a najviša 4.50 ng/ml.

Kod svih 73 pacijentkinja prosečno je utrošeno  $31.45 \pm 10.60$  ampula Gonadotropina sa Medianom=28, što je u internacionalnim jedinicama iznosilo u proseku  $2358.90 \pm 795.01$  IU i Medijanom=2100.00 IU.

Prosečan broj dobijenih oocita, posmatrano u odnosu na sve pacijentkinje je bio  $7.32 \pm 5.47$  (Med=6), dok je prosečan broj vraćenih embriona iznosio  $2.2 \pm 0.97$  (Med=2).

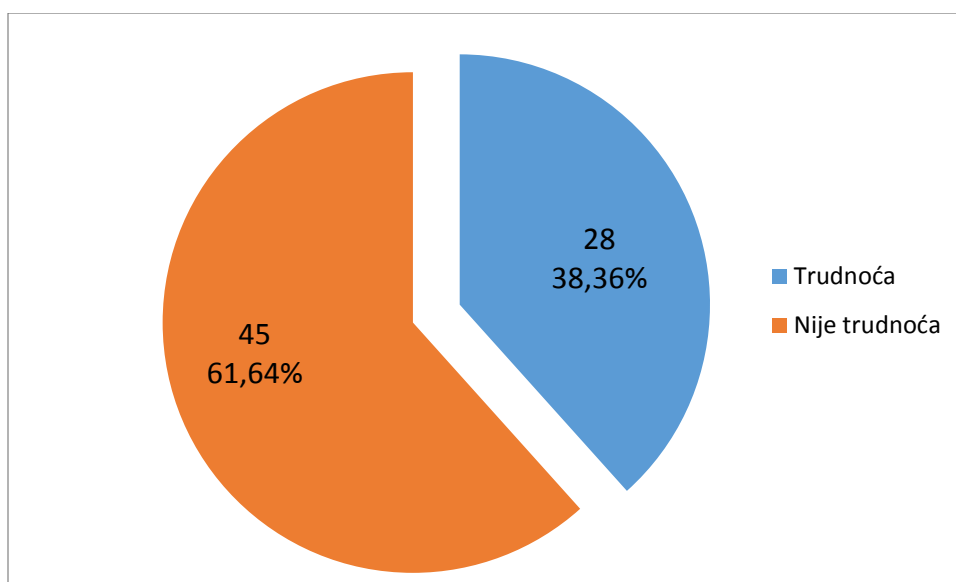
Od 63 pacijentkinje kod kojih je postupak IVF/ICSI kompletiran, 50 (79,4%) imalo je kvalitetne embrione klase A i klase B, dok je 13 (20,6%) imalo embrione klase C i klase D. Kod 10 (13,8%) pacijentkinja od 73 nije kompletiran ciklus IVF/ICSI-a.



**Grafikon 4.3.** Distribucija pacijentkinja u odnosu na primenjeni protokol

Protokoli stimulacije ovulacije su primenjivani na sledeći način (Grafikon 4.3):

- Kratki protokol sa agonistima primenjen je kod 19 (25,7%) pacijentkinja u 20 (26,0%) ciklusa,
- Kratki protokol sa antagonistima primenjen je kod 29 (39,2%) pacijentkinja u 31 (40,3%) ciklusu,
- Dugi protokol sa agonistima primenjen je kod 26 (33,8%) pacijentkinja u isto toliko ciklusa.



**Grafikon 4.4.** Distribucija pacijentkinja u odnosu na ishod

Trudnoću je kao pozitivan ishod lečenja imalo 28 (38,36%) pacijentkinja u 31 pokušaju. Od postupka se odustalo kod 10 (13,9%) pacijentkinja, odnosno negativan ishod je imalo ukupno 45 (61,64%) ispitanica (Grafikon 4.4).

Od ukupnog broja ispitanica sa pozitivnim ishodom tretmana, četiri pacijentkinje (5,5%) su imale biohemijsku trudnoću, a po jedna spontani pobačaj i ektopičnu trudnoću (po 1,4%). Kliničku trudnoću je imalo 24 (32,9%) pacijentkinje.



## 4.2. Analiza pokušaja IVF/ICSI prema grupama

Pacijentkinje su svrstane u dve grupe, u grupu ciklusa sa prethodno tretiranom endometriozom posle čega su sledili postupci IVF/ICSI (ciklusi Tretirane grupe) i u grupu gde su pacijentkinje odmah podvrgnute postupku IVF/ICSI (ciklusi ART grupe).

Karakteristike ispitivanih grupa su prikazane u Tabeli 4.3.a i 4.3.b.

**Tabela 4.3.a.** Deskripcija pacijentkinja u odnosu na terapiju endometriozе

	Tretirani	ART	p
	x ± SD (Medijana)	x ± SD (Medijana)	
Starost (godine)	33.88±3.20 (34)	34.43±3.95 (36)	‡0.507/ns
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.66±2.44 (22.6)	22.66±2.58 (22.7)	‡0.996/ns
EFI	6.04±1.96 (6.0)	5.86±1.63 (6.0)	‡0.676/ns
FSH (IU/l)	7.43±3.78 (7.3)	6.81±3.24 (6.55)	†0.505/ns
LH (IU/l)	3.99±2.37 (3.7)	3.45±2.29 (3.3)	†0.312/ns
FSH/LH	2.32±1.41 (1.89)	2.46±1.26 (2.06)	†0.525/ns
E2 (pg/ml)	41.75±21.13 (35.0)	49.42±41.39 (35.0)	†0.958/ns
P4 (ng/ml)	1.05±0.92 (0.7)	1.02±1.33 (0.56)	†0.325/ns
AMH (ng/ml)	1.36±1.12 (0.9)	1.54±1.15 (1.17)	†0.164/ns
Veličina ciste (mm)	56.5±13.54 (59)	25.3±6.04 (22.0)	‡0.0001***

(x±SD) – prosek ± standardna devijacija, (Median), ‡-F test, †- Kruskal Wallis test, ns-p>0,05, \* p<0,05, \*\* p<0,01, \*\*\* p<0,001

Analizom prosečnih vrednosti godina starosti, kao i BMI nije dokazana statistički značajna razlika između grupa u odnosu na terapiju (Tabela 4.3.a).

Nije dokazana statistički značajna razlika između grupa u odnosu na terapiju kada se analizira prosečan EFI skor, kao i vrednosti LH, FSH, E2, P4 i AMH (Tabela 4.3.a).

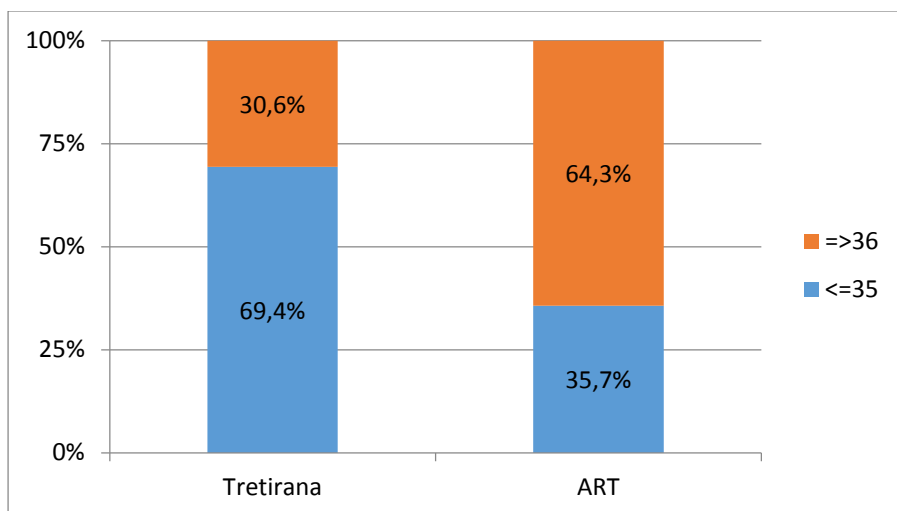
Uočena je statistički značajno veća prosečna veličina endometriotične ciste je u grupi tretiranih pacijentkinja (p≤0,0001).

**Tabela 4.3.b** Distribucija pokušaja IVF/ICSI u odnosu na karakteristike grupa

		Ukupno n = 77		Tretirani n = 49		ART n = 28		P sgn.
		broj	%	broj	%	broj	%	
Dob (god)	≤ 35	44	57.1%	34	69.4%	10	35.7%	0.002**
	36-39	30	39.0%	12	24.5%	18	64.3%	
	≥ 40	3	3.9%	3	6.1%	0	0.0%	
Dob (god)	≤ 35	44	57.1%	34	69.4%	10	35.7%	0.004**
	≥ 36	33	42.92%	15	30.6%	18	64.3%	
Trajanje prim.infertiliteta	≤ 3	40	51.9%	32	65.3%	8	28.6%	0.002**
	> 3	37	48.1%	17	34.7%	20	71.4%	
BMI	≤ 25	65	84.4%	42	85.7%	23	82.1%	0.678/ns
	> 25	12	15.6%	7	14.3%	5	17.9%	
EFI	≤ 7	53	68.8%	31	63.3%	22	78.6%	0.163/ns
	> 7	24	31.2%	18	36.7%	6	21.4%	
ASRM Stadijum	ASRM I-II	17	22.1%	4	8.2%	13	46.4%	0.000***
	ASRM III-IV	60	77.9%	45	91.8%	15	53.6%	
Prisustvo endometrioma	Da	53	68.8%	47	95.9%	6	21.4%	0.000***
	Ne	24	31.2%	2	4.1%	22	78.6%	
ASRM Skor	do 16	17	22.1%	4	8.2%	13	46.4%	0.001***
	16-40	37	48.1%	25	51.0%	12	42.9%	
	41-70	16	20.8%	14	28.6%	2	7.1%	
	> 71	7	9.1%	6	12.2%	1	3.6%	
Lateralnost endometrioma	Bez end.	24	31.2%	2	4.1%	22	78.6%	0.000***
	Jednostrano	38	49.4%	36	73.5%	2	7.1%	
	Obostrano	15	19.5%	11	22.4%	4	14.3%	
Veličina (cm)	Bez end.	24	31.2%	2	4.1%	22	78.6%	0.000***
	< 3cm	7	9.1%	5	10.2%	2	7.1%	
	> 3cm	46	59.7%	42	85.7%	4	14.3%	

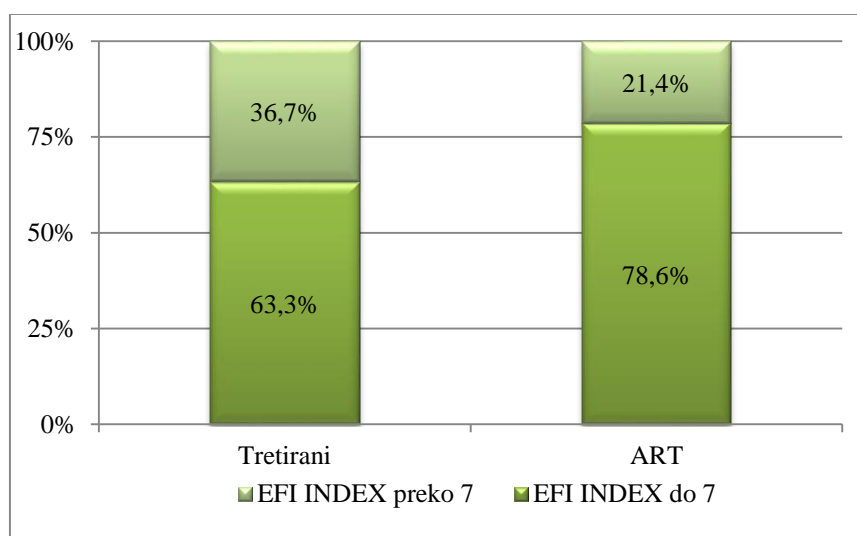
$\chi^2$  test, p sig, \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001, ns -p>0.05

U grupi tretiranih bilo je statistički značajno više ispitanica mlađih od 35 godina (69,4%) u odnosu na grupu ART (35,7%) ( $p \leq 0,002$ ) (Tabela 4.3.b, Grafikon 4.5).



**Grafikon 4.5.** Distribucija pacijentkinja u odnosu na dobne grupe

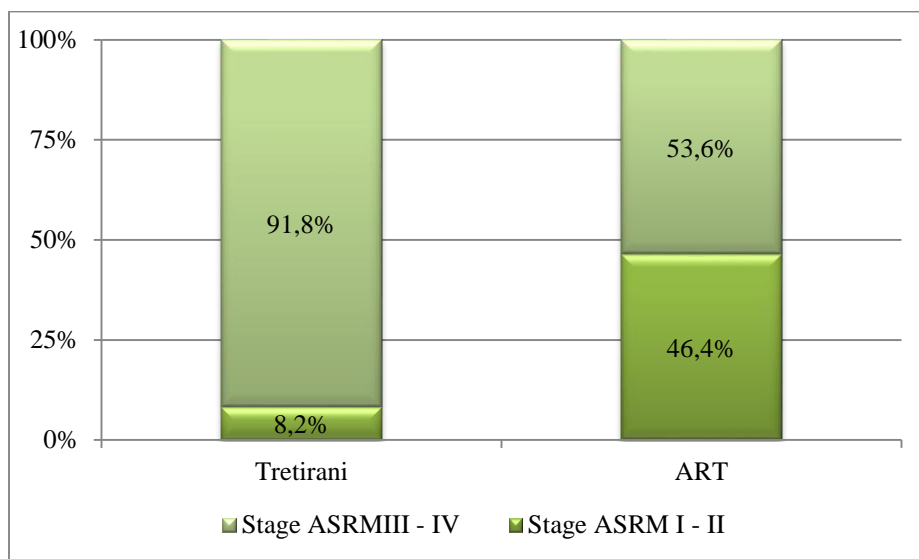
Nema značajne razlike između grupa u vrednosti BMI. U grupi tretiranih bilo je statistički značajno više ispitanica sa trajanjem infertiliteta do 3 godine (65,3%) u odnosu na grupu ART (28,6%) ( $p \leq 0,007$ ).



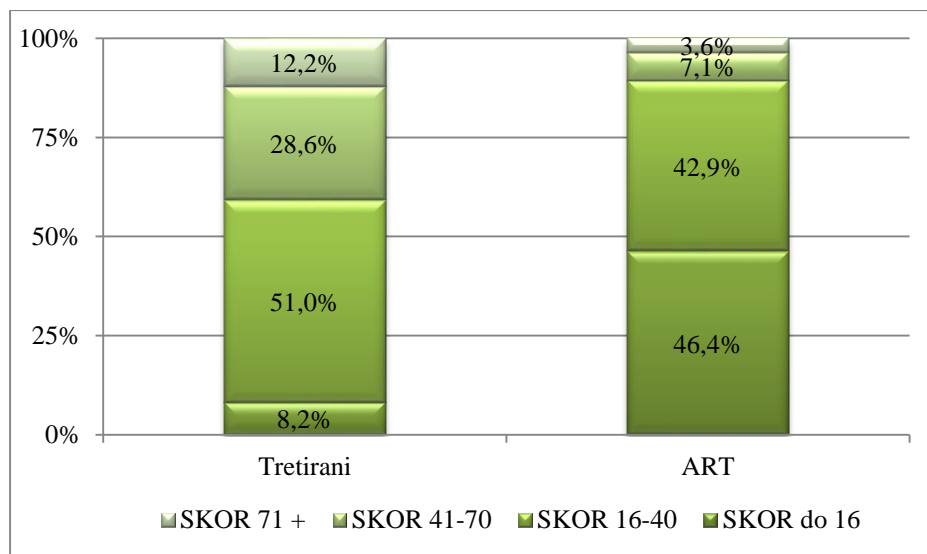
**Grafikon 4.6.** Distribucija pacijentkinja u odnosu na EFI index

Nema statistički značajne razlike između grupa u vrednosti EFI index-a do 7 i većim od 7. U tretiranoj grupi je učestaliji EFI veći od 7 (36,7%) u odnosu na ART grupu (21,4%).

U grupi tretiranih značajno je bilo više ispitanica sa stadijumom endometrioze po ASRM klasifikaciji III i IV ( $p \leq 0,0001$ ), kao i sa prisustvom endometriotičnih cista ( $p \leq 0,0001$ ), (Grafikon 4.7).



**Grafikon 4.7.** Distribucija pacijentkinja u odnosu na stadijum ASRM



**Grafikon 4.8.** Distribucija pacijentkinja u odnosu na ASRM skor

Statistički značajno je bilo više pacijentkinja sa ASRM skorom od 41 i većim u grupi tretiranih ( $p \leq 0,0001$ ), kao i ispitanica sa jednostranom endometriotičnom cistom ( $p \leq 0,0001$ ) većom od 3 cm ( $p \leq 0,0001$ ).

**Tabela 4.4.** Distribucija pokušaja IVF/ICSI u odnosu na karakteristike grupa

		Ukupno	%	Grupa Tretiranih		Grupa ART		P sgn.
				broj	%	broj	%	
Vrsta op. pristupa	laparoskopija	43	87.8%	21	80.8%	22	95.7%	0.240/ns
	laparotomija	4	8.2%	3	11.5%	1	4.3%	
	konverzija	2	4.1%	2	7.7%	0	0.0%	
Protokol	Kratki i agonisti	20	26.0%	14	28.6%	6	21.4%	0.685/ns
	Kratki i antagonisti	31	40.3%	20	40.8%	11	39.3%	
	Dugi i agonisti	26	33.8%	15	30.6%	11	39.3%	
Vrsta gonadotropina u stimulaciji	FSH	31	40.3%	18	36.7%	13	46.4%	0.012*
	HMG	12	15.6%	4	8.2%	8	28.6%	
	Oba	34	44.2%	27	55.1%	7	25.0%	
Ovarijalni odgovor	Loš	34	44.2%	24	49.0%	10	35.7%	0.210/ns
	Adekvatan	37	48.1%	23	46.9%	14	50.0%	
	Prekomeran	6	7.8%	2	4.1%	4	14.3%	
Klasa embriona	Bez	11	14.3%	6	12.2%	5	17.9%	0.157/ns
	Dobri (A+B)	52	67.5%	31	63.3%	21	75.0%	
	Loši (C+D)	14	18.2%	12	24.5%	2	7.1%	
ISHOD	Pozitivan	31	40.3%	24	49.0%	7	25.0%	0.039*
	Negativan	46	59.7%	25	51.0%	21	75.0%	
Trudnoća	Klinička	24	31.2%	19	38.8%	5	17.9%	0.111/ns
	Biohemijska	7	9.1%	5	10.2%	2	7.1%	
	Bez trudnoće	46	59.7%	25	51.0%	21	75.0%	
Komplikacije	Da	5	6.5%	0	0.0%	5	17.9%	0.002**
	Ne	72	93.5%	49	100.0%	23	82.1%	
Odustajanje od postupka	Da	11	14.29%	6	12.24%	5	17.86%	0.498/ns
	Ne	66	85.71%	43	87.76%	23	82.14%	
Nepovoljni ishodi	Nema nep. ishoda	68	88.31%	44	89.80%	24	85.71%	0.294/ns
	Biohemijska trud.	7	9.09%	5	10.20%	2	7.14%	
	Spontani pobačaj	1	1.30%	0	0.00%	1	3.57%	
	EU	1	1.30%	0	0.00%	1	3.57%	

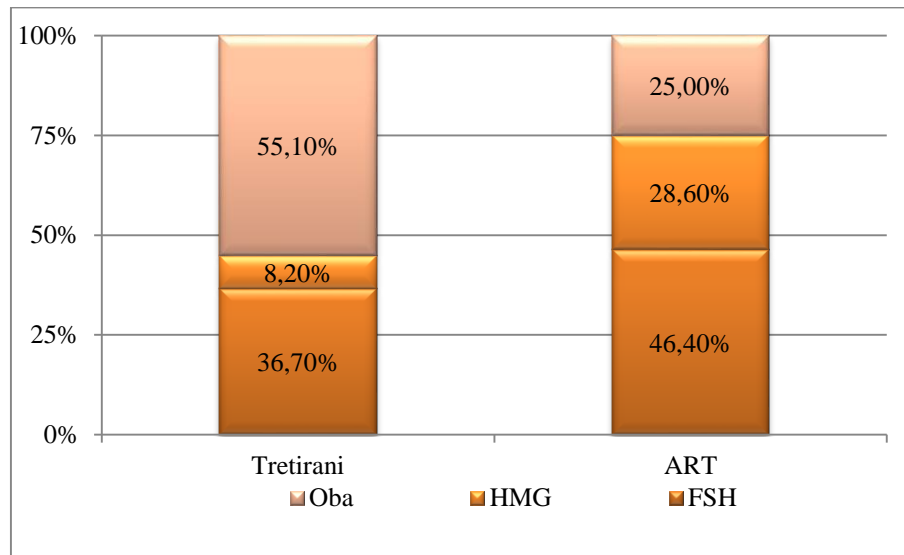
$\chi^2$  test, p sig. \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001, ns -p>0.05

Vrsta operativnog pristupa, kao i udeo reoperacija nisu bili značajno različiti između grupa (p=ns). U tretiranoj grupi reintervencija je obavljena u jednom slučaju (3,8%), a u grupi ART u 2 (8,7%) slučaja.

Kratki protokol sa antagonistima je kao vrsta primenjenog protokola stimulacije bio najučestaliji u tretiranoj grupi i to kod 20 (40,8%) pokušaja, dok je u grupi ART bio neznatno manje zastupljen, odnosno kod 11 (39,3%) pokušaja.

Kvalitetni embrioni (A i B klase) su češće dobijeni u grupi ART iz 21 (75%) ciklusa, a u tretiranoj grupi iz 31 (63,3%) ciklusa.

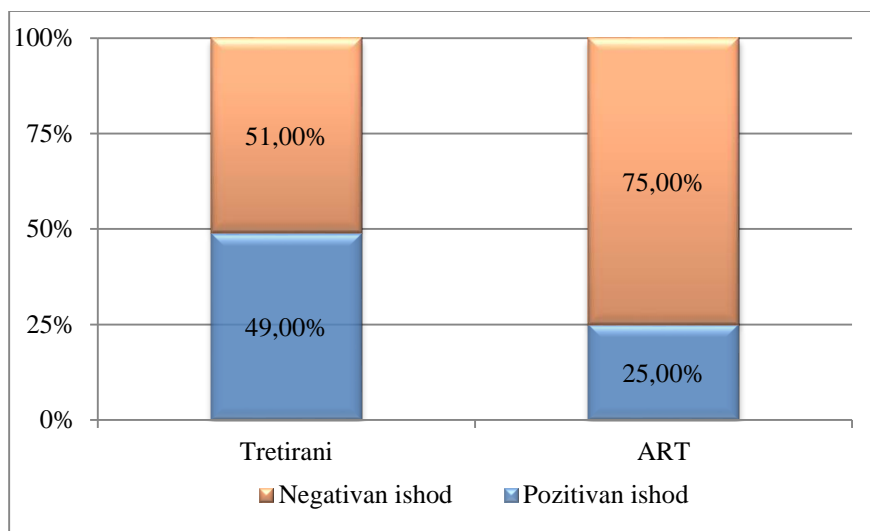
Vrsta primenjenog protokola, kao i ovarijalni odgovor i klasa embriona nisu bili značajnije različiti između grupa (p=ns).



**Grafikon 4.9.** Distribucija pacijentkinja u odnosu na primenjene gonadotropine u grupama

U grupi prethodno tretiranih, pacijentkinje su značajno češće primale i FSH i HMG i to u 27 (55,1%) pokušaja, dok su u grupi ART primale i FSH i HMG u 7 (25%) pokušaja ( $p \leq 0,012$ ).

Nije dokazana značajnija razlika u odustajanju od postupka (12,2% u tretiranoj grupi u odnosu na 17,86% pokušaja u ART grupi, p=ns), ali u pojavi komplikacija postupaka IVF/ICSI između grupa je bilo statistički značajne razlike.



**Grafikon 4.10.** Distribucija pacijentkinja u odnosu na ishod u grupama

U grupi tretiranih pacijentkinje su značajno češće imale trudnoću kao pozitivan ishod lečenja ( $p \leq 0,039$ ). Komplikacije postupaka IVF/ICSI bile su značajno češće u grupi ART ( $p \leq 0,002$ ).

Analizom prosečnih vrednosti varijabli prema grupama dobijeni su rezultati koji su prikazani u Tabeli 5 i na Grafikonima 11-14.

Vrednosti su testirane neparametrijskim Z testom kod svih varijabli sa rasporedom koji nije pod Gausovom krivom, a varijable sa normalnim rasporedom testirane su parametrijskim ANOVA testom.

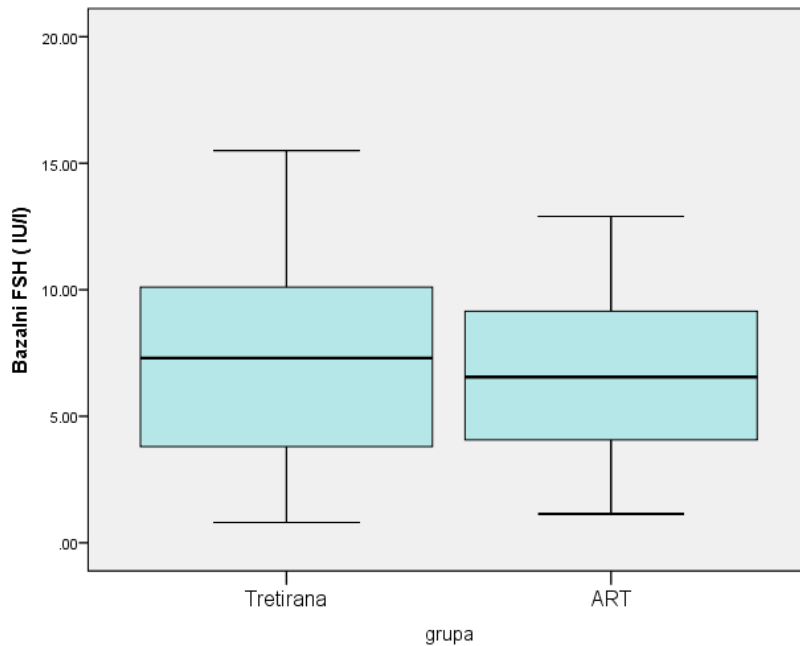
Analizom je pokazano da između grupa ne postoji statistički značajna razlika u starosti, BMI, EFI skor, niti u ispitivanim biohemijskim parametrima FSH, LH, FSH/LH odnosu, E2, P4 i AMH. Razlika nije dokazana ni u utrošenim ampulama odnosno dozama gonadotropina.

**Tabela 4.5.** Prosečne vrednosti parametara kod postupaka IVF/ICSI prema grupama

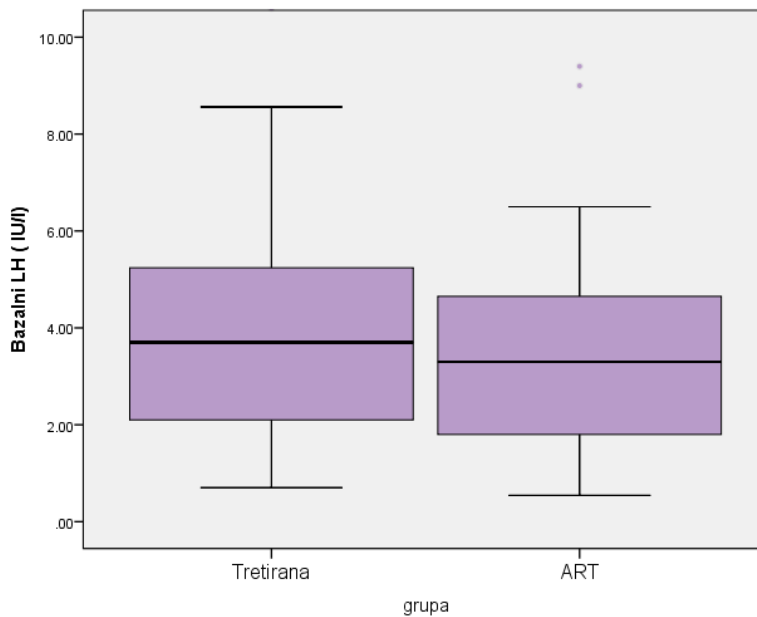
Grupe		Broj	Prosek ± SD	Med.	95% CI		Min.	Max.
					Donja	Gornja		
Godine starosti	Tretirana	49	33.88±3.20	34.0	32.96	34.80	26.00	40.00
	ART	28	34.43±3.95	36.0	32.90	35.96	26.00	39.00
	Ukupno	77	34.08±3.48	35.0	33.29	34.87	26.00	40.00
BMI	Tretirana	49	22.66±2.44	22.6	21.96	23.36	18.70	29.40
	ART	28	22.66±2.58	22.7	21.66	23.66	18.50	27.80
	Ukupno	77	22.66±2.48	22.7	22.10	23.22	18.50	29.40
EFI skor	Tretirana	49	6.04±1.96	6.0	5.48	6.60	2.00	9.00
	ART	28	5.86±1.63	6.0	5.23	6.49	3.00	9.00
	Ukupno	77	5.97±1.84	6.0	5.56	6.39	2.00	9.00
‡ Bazalni FSH (IU/l)	Tretirana	49	7.43±3.78	7.30	6.34	8.51	0.80	15.50
	ART	28	6.81±3.24	6.55	5.56	8.07	1.14	12.90
	Ukupno	77	7.20±3.59	6.9	6.39	8.02	0.80	15.50
‡ Bazalni LH (IU/l)	Tretirana	49	3.99±2.37	3.70	3.31	4.67	0.70	10.60
	ART	28	3.45±2.29	3.30	2.56	4.34	0.54	9.40
	Ukupno	77	3.80±2.34	3.70	3.26	4.33	0.54	10.60
‡ FSH/LH	Tretirana	49	2.32±1.41	1.89	1.92	2.72	0.15	7.00
	ART	28	2.46±1.26	2.06	1.97	2.95	0.59	5.28
	Ukupno	77	2.37±1.35	1.98	2.06	2.68	0.15	7.00
‡ Bazalni E2 (pg/ml)	Tretirana	49	41.75±21.13	35.00	35.68	47.82	16.10	89.00
	ART	28	49.42±41.39	35.00	33.37	65.47	20.0	182.00
	Ukupno	77	44.54±30.07	35.00	37.71	51.67	16.10	182.00
‡ P4 (ng/ml)	Tretirana	49	1.05±0.92	0.70	0.78	1.31	0.14	3.60
	ART	28	1.02±1.33	0.56	0.51	1.54	0.10	6.04
	Ukupno	77	1.04±1.08	0.67	0.79	1.28	0.10	6.04
‡ AMH (ng/ml)	Tretirana	49	1.36±1.12	0.90	1.04	1.68	0.17	4.77
	ART	28	1.54±1.15	1.17	1.09	1.98	0.11	4.50
	Ukupno	77	1.42±1.12	0.96	1.17	1.68	0.11	4.77
‡ Uk. utrošene amp. Gonado tropina	Tretirana	49	31.16±11.08	28.0	27.98	34.34	5.00	59.00
	ART	28	31.0±9.77	27.5	27.21	34.79	17.00	54.00
	Ukupno	77	31.10±10.56	28.0	28.71	33.50	5.00	59.00
‡ Uk. utrošeno Gonado tropina (IU)	Tretirana	49	2337.24±830.7	2100.0	2098.6	2575.8	375.00	4425.00
	ART	28	2325±732.86	2062.5	2040.8	2609.2	1275.00	4050.00
	Ukupno	77	2332.8±791.6	2100.0	2153.1	2512.5	375.00	4425.00

ANOVA F test, ‡Mann-Whitney / Z Test

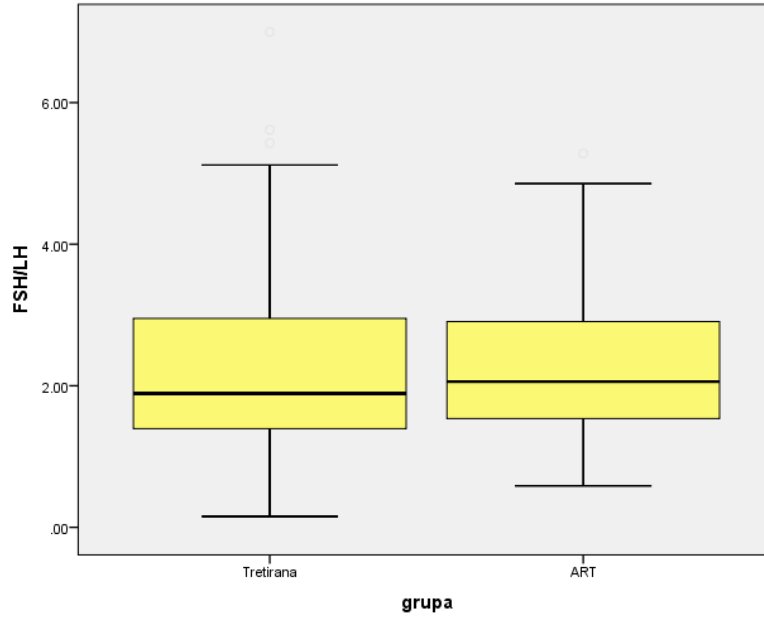




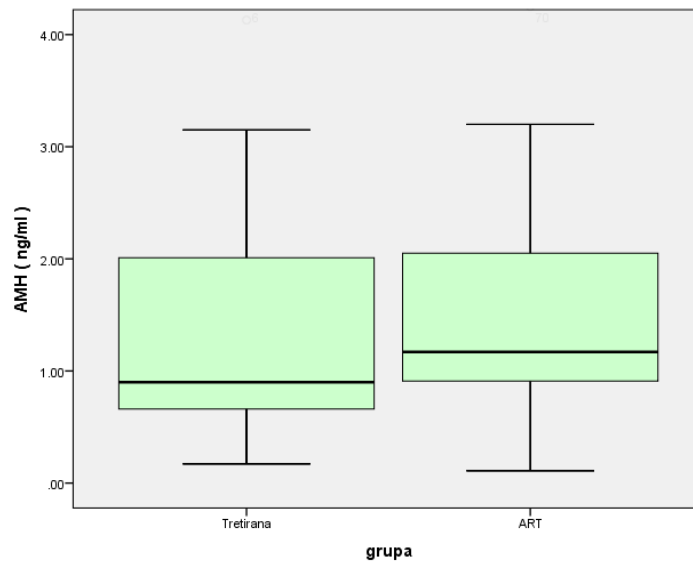
**Grafikon 4.11.** Prosečne vrednosti FSH kod postupaka IVF/ICSI prema grupama



**Grafikon 4.12.** Prosečne vrednosti LH kod postupaka IVF/ICSI prema grupama



**Grafikon 4.13.** Prosečne vrednosti odnosa FSH/LH kod postupaka IVF/ICSI prema grupama



**Grafikon 4.14.** Prosečne vrednosti AMH kod postupaka IVF/ICSI prema grupama

**Tabela 4.6.** Rezultati testiranja ispitivanih parametara prema grupama

	Bazalni FSH	Bazalni LH	FSH/LH	Bazalni E2	Bazalni P4	AMH	Ukupno amp. Gonadatropin	Gonadotropin IU
Z test	-0.67	-1.01	-0.64	-0.05	-0.98	-1.39	-0.154	-0.154
p	0.505	0.312	0.525	0.958	0.325	0.164	0.878	0.878

### 4.3. Analiza pokušaja IVF/ICSI prema ishodu

Pacijentkinje su potom svrstane u dve grupe i analizirane u zavisnosti od ishoda tj. ostvarivanja trudnoće. Tokom istraživanja pacijentkinje podvrgnute postupku IVF/ICSI su imale ukupno 77 ciklusa, odnosno analiziranih pokušaja. Karakteristike uzorka predstavljene u odnosu na ishod su prikazane u tabelama 4.7 i 4.8, kao i na grafikonima koji slede.

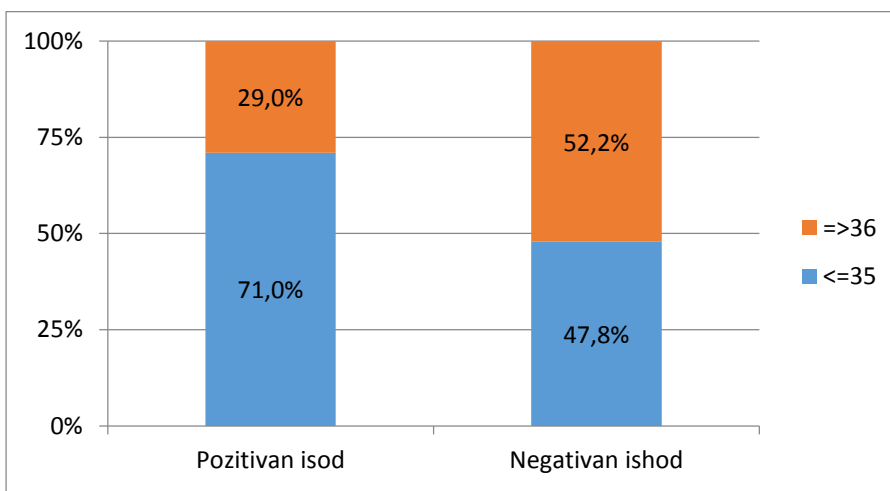
**Tabela 4.7.** Deskripcija karakteristika kod pokušaja IVF/ICSI u odnosu na ishod

Ishod		Ukupno n=77	%	Trudnoća (pozitivan)		Nije trudnoća (negativan)		P sgn.
				broj	%	broj	%	
Grupa	Terapijska	49	63.6%	24	77.4%	25	54.3%	0.039*
	ART	28	36.4%	7	22.6%	21	45.7%	
Ukupno		77	100.0%	31	100.0%	46	100.0%	
Age (x±SD)		34.08±3.47		33.1±3.35		34.74±3.43		‡0.041*
BMI (x±SD)		22.66±2.48		22.83±2.46		22.55±2.51		‡0.629/ns
Gonadotropin (IU) (x±SD) (M)		2332.79±791.63 M=2100		2092.74±725.18 M=2025		2494.57±800.85 M=2250		‡0.028*
Starost	≤ 35	44	57.1%	22	71.0%	22	47.8%	0.079/ns
	36-39	30	39.0%	9	29.0%	21	45.7%	
	≥ 40	3	3.9%	0	0.0%	3	6.5%	
Dobni intervali	≤ 35	44	57.1%	22	71.0%	22	47.8%	0.044*
	≥ 36	33	42.9%	9	29.0%	24	52.2%	
Trajanje primarnog infertiliteta	≤ 3	40	51.9%	21	67.7%	19	41.3%	0.023*
	≥ 3	37	48.1%	10	32.3%	27	58.7%	
BMI	≤ 25	65	84.4%	26	83.9%	39	84.8%	0.914/ns
	>25	12	15.6%	5	16.1%	7	15.2%	
EFI	0-3	6	7.8%	1	3.2%	5	10.9%	0.150/ns
	4-6	40	51.9%	13	41.9%	27	58.7%	
	7-8	28	36.4%	15	48.4%	13	28.3%	
	9-10	3	3.9%	2	6.5%	1	2.2%	
EFI interval	≤ 7	53	68.8%	16	51.6%	37	80.4%	0.007**
	> 7	24	31.2%	15	48.4%	9	19.6%	
Stadijum endometrioze (ASRM)	I	10	13.0%	3	9.7%	7	15.2%	0.906/ns
	II	7	9.1%	3	9.7%	4	8.7%	
	III	37	48.1%	15	48.4%	22	47.8%	
	IV	23	29.9%	10	32.3%	13	28.3%	
Stadijum endometrioze	ASRM I-II	17	22.1%	6	19.4%	11	23.9%	0.636/ns
	ASRM III-IV	60	77.9%	25	80.6%	35	76.1%	

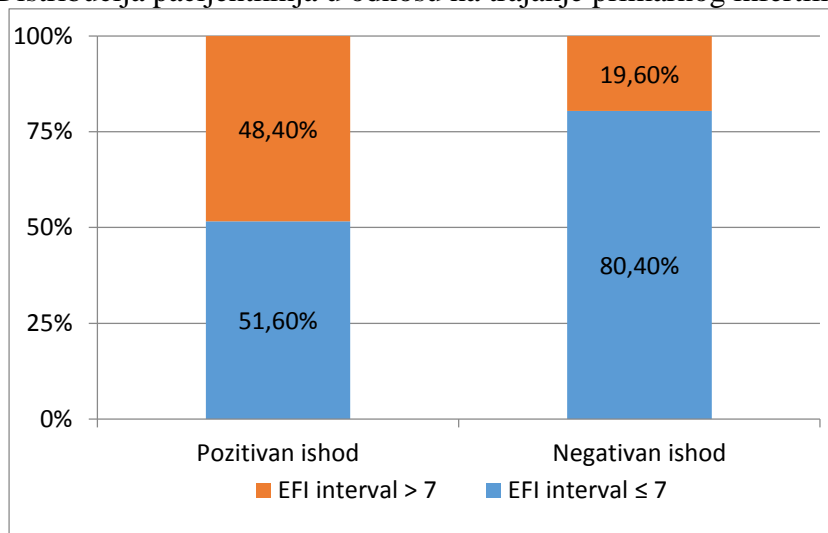
χ<sup>2</sup> test, p sig, \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001, ns -p>0.05, (x±SD) – prosek ± SD (M) - Median , • - χ<sup>2</sup>test. ‡-F test, †-K-W test

Trudnoće su ostvarene kod ukupno 31 pokušaja, a od toga je u terapijskog grupi bilo statistički značajno više pozitivnih ishoda i to 24 (77,4%) u odnosu na 7 (22,6%) u grupi ART ( $p < 0,039$ ).

Analizom starosnih grupa dokazana je statistički značajna razlika u odnosu na ishod, više pozitivnih ishoda bilo je u dobnoj grupi ispod 35 godina (71% prema 47,8%) posmatrano u odnosu na negativan ishod u istoj dobnoj grupi.



**Grafikon 4.15.** Distribucija pacijentkinja u odnosu na trajanje primarnog infertiliteta i ishod



**Grafikon 4.16.** Distribucija pacijentkinja u odnosu na EFI skor i ishod

Analizom trajanja infertiliteta je dokazana statistički značajna razlika, odnosno više pozitivnih ishoda je bilo u periodu do tri godine trajanja primarnog infertiliteta (67,7% prema 41,3%) u odnosu na negativan ishod u istom vremenskom trajanju ( $p < 0,023$ ). Kod viših stadijuma endometrioze po ASRM klasifikaciji (III/IV) neznatno češće se javljao pozitivan ishod u grupi tretiranih pacijentkinja.

Pozitivan ishod lečenja je bio statistički značajno učestaliji kod pacijentkinja kod kojih je EFI bio veći od 7 (48,4% prema 19,6%;  $p < 0,007$ ), dok je kod pacijentkinja sa EFI skorom do 7 češći bio negativan ishod (80,4%) u odnosu na pozitivan (51,6%).

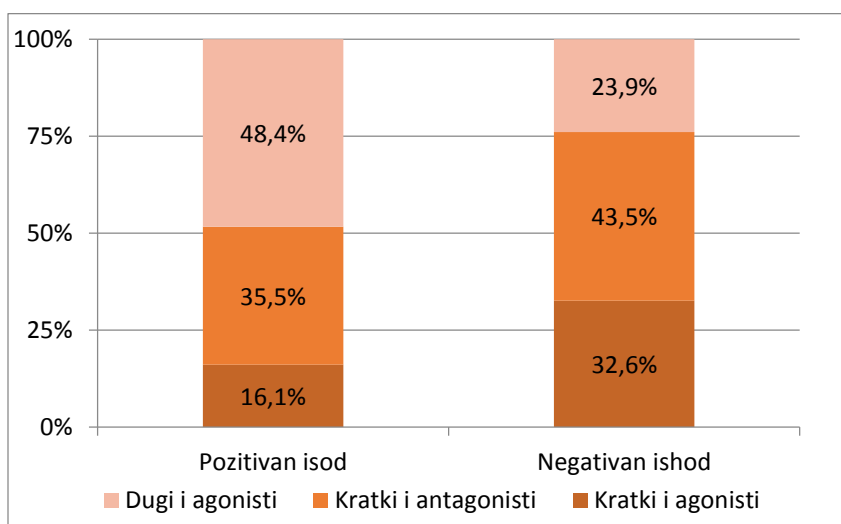
**Tabela 4.8.** Prikaz primenjenih postupaka IVF/ICSI u odnosu na ishod

		Ukupno n=77	%	Trudnoća (pozitivan ishod)		Nije trudnoća (negativan ishod)		P sgn.
				broj	%	broj	%	
Primenjeni protokol	Kratki i agonisti	20	26.0%	5	16.1%	15	32.6%	‡ 0.048*
	Kratki i antagonisti	31	40.3%	11	35.5%	20	43.5%	
	Dugi i agonisti	26	33.8%	15	48.4%	11	23.9%	
Vrsta gonadotr. u stimulaciji	FSH	31	40.3%	15	55.6%	16	32.0%	. 0.095/ns
	HMG	12	15.6%	2	7.4%	10	20.0%	
	Oba	34	44.2%	10	37.0%	24	48.0%	
Ovarijalni odgovor	Loš	34	44.2%	8	25.8%	26	56.5%	0.008***
	Adekvatan	37	48.1%	18	58.1%	19	41.3%	
	Prekomeran	6	7.8%	5	16.1%	1	2.2%	
Klasa A	Ne	37	48.1%	7	22.6%	30	65.2%	0.000***
	Da	40	51.9%	24	77.4%	16	34.8%	
Klasa B	Ne	32	41.6%	8	25.8%	24	52.2%	0.021*
	Da	45	58.4%	23	74.2%	22	47.8%	
Klasa C	Ne	57	74.0%	22	71.0%	35	76.1%	0.615/ns
	Da	20	26.0%	9	29.0%	11	23.9%	
Klasa D	Ne	68	88.3%	24	77.4%	44	95.7%	0.015*
	Da	9	11.7%	7	22.6%	2	4.3%	
Klasa embriona	Bez	11	14.3%	0	0.0%	11	23.9%	0.001**
	Dobri (A+B)	52	67.5%	28	90.3%	24	52.2%	
	Loši (C+D)	14	18.2%	3	9.7%	11	23.9%	
Trudnoća	klinička	24	31.2%	24	77.4%	0	0.0%	0.0001***
	biohemijska	7	9.1%	7	22.6%	0	0.0%	
	bez trudnoće	46	59.7%	0	0.0%	46	100.0%	

$\chi^2$  test, p sig, \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ , ns - $p > 0.05$ , ‡-linearna sign.

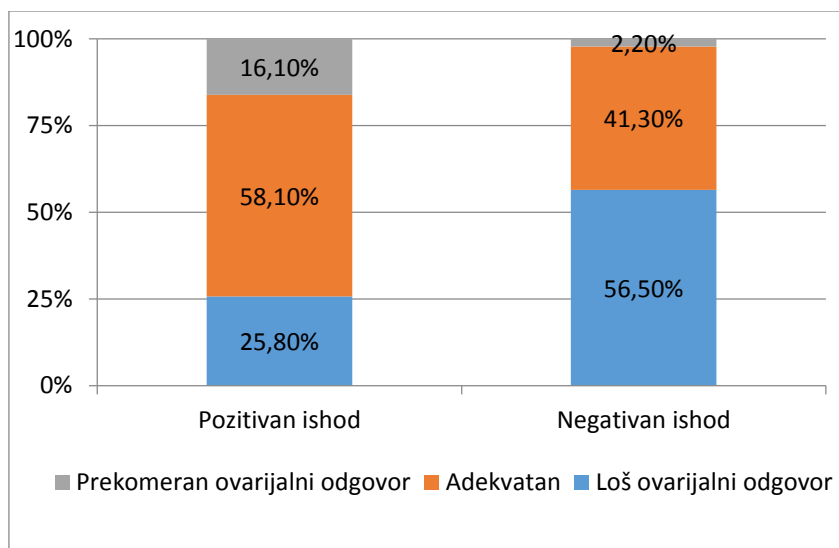
Analizom ishoda kod postupaka IVF/ICSI dokazana je statistički značajna razlika u korišćenom protokolu stimulacije, gde su učestaliji pozitivni ishodi zapaženi kod primene dugih protokola sa agonistima kojih je u ukupnim pozitivnim ishodima bilo 48,4% u odnosu na negativne ishode gde je zastupljenost ovog protokola bila 23,9%. Učestalost pozitivnih ishoda kod primene dugih protokola sa agonistima ima 2,98 puta veću verovatnoću u odnosu na kratke protokole (OR=2,98, 95%CI 1.123-7.927) (Tabela 4.8, Grafikon 4.17.).

Pozitivan ishod se češće javljao kod ispitanica kod kojih je korišćena stimulacija FSH-om (55,6% prema 32%), ali bez statističke značajnosti.



**Grafikon 4.17.** Distribucija pacijentkinja u odnosu na primenjeni protokol i ishod

Statistički su učestaliji pozitivni ishodi pošto je postignut adekvatan ovarijalni odgovor nakon stimulacije (Tabela 8, Grafikon 18) izražen brojem dobijenih oocita (58,1%;  $p < 0,008$ ), kao i kada su dobijeni kvalitetni embrioni klase A ( $p < 0,000$ ), odnosno klase B ( $p < 0,021$ ) (Tabela 8.).



**Grafikon 4.18.** Distribucija pacijentkinja u odnosu na ovarijalni odgovor i ishod

Statistički su značajno učestaliji pozitivni ishodi kada su dobijeni kvalitetni embrioni klase A i B (90,3%;  $p < 0,0001$ ).

#### 4.3.1 Prosečne vrednosti u odnosu na ishod

Analizom prosečnih vrednosti ispitivanih varijabli i hormona, kao i doza gonadotropina u odnosu na ishod kod 77 pokušaja, testiranih parametrijskim testom za kontinuirana obeležja (ANOVA F test) ili Kruskal-Wallis testom odnosno Z testom za kontinuirana obeležja koja nemaju normalnu distribuciju, dobijene su sledeće vrednosti (Tabela 4.9, Grafikoni 4.19, 4.20, 4.21 i 4.22):

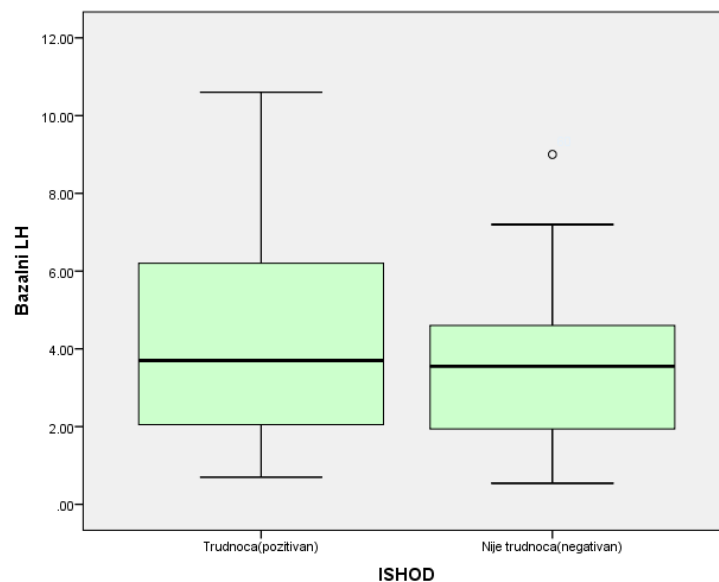
Prosečan bazalni FSH je bio statistički značajno niži u slučajevima pozitivnog ishoda i iznosio je  $6.04 \pm 3.2$  IU/l, a u slučaju negativnog ishoda je iznosio  $7.99 \pm 3.65$  IU/l, ( $p \leq 0,01$ ). Prosečan bazalni LH je bio viši kod pozitivnog ishoda i iznosio je  $4.24 \pm 2.71$  IU/l, a kod negativnog ishoda je iznosio  $3.5 \pm 2.04$  IU/l, ali bez statističke značajnosti.

**Tabela 4.9.** Prosečne vrednosti karakteristika grupa, hormona i doza gonadotropina u odnosu na ishod

		n=77	Prosek ± SD	Medijana	95% CI		Min.	Maks.	p sign.‡
					Donja	Gornja			
Godine starosti	Pozitivan	31	33.10±3.35	34.00	31.87	34.33	26.00	37.00	0.041*
	Negativan	46	34.74±3.43	36.00	33.72	35.76	27.00	40.00	
	Ukupno	77	34.08±3.47	35.00	33.29	34.87	26.00	40.00	
BMI	Pozitivan	31	22.83±2.46	22.90	21.93	23.73	18.70	29.40	0.629/ns
	Negativan	46	22.55±2.51	22.55	21.80	23.29	18.50	27.80	
	Ukupno	77	22.66±2.48	22.70	22.10	23.22	18.50	29.40	
EFI	Pozitivan	31	6.52±1.86	7.00	5.83	7.20	2.00	9.00	0.031* ‡
	Negativan	46	5.61±1.74	5.50	5.09	6.13	2.00	9.00	
	Ukupno	77	5.97±1.84	6.00	5.56	6.39	2.00	9.00	
Bazalni FSH IU/l	Pozitivan	31	6.04±3.20	5.60	4.87	7.21	0.80	15.50	0.01** ‡
	Negativan	46	7.99±3.65	8.00	6.91	9.07	1.71	13.40	
	Ukupno	77	7.20±3.59	6.90	6.39	8.02	0.80	15.50	
Bazalni LH IU/l	Pozitivan	31	4.24±2.71	3.70	3.24	5.23	0.70	10.60	0.361/ns ‡
	Negativan	46	3.50±2.04	3.55	2.90	4.10	0.54	9.00	
	Ukupno	77	3.80±2.34	3.70	3.26	4.33	0.54	10.60	
FSH/LH	Pozitivan	31	1.79±0.92	1.79	1.45	2.13	0.15	4.43	0.002‡
	Negativan	46	2.76±1.46	2.25	2.33	3.19	0.54	7.00	
	Ukupno	77	2.37±1.35	1.98	2.06	2.68	0.15	7.00	
Bazalni E2 pg/ml	Pozitivan	31	54.71±31.77	45.00	43.05	66.36	20.00	43.05	0.002** ‡
	Negativan	46	37.69±27.12	29.00	29.63	45.74	16.10	29.63	
	Ukupno	77	44.54±30.07	35.00	37.71	51.37	16.10	37.71	
P4 ng/ml	Pozitivan	31	1.59±1.39	1.08	1.09	2.10	0.16	6.04	0.001** ‡
	Negativan	46	0.66±0.57	0.50	0.49	0.83	0.10	3.40	
	Ukupno	77	1.04±1.08	0.67	0.79	1.28	0.10	6.04	
AMH ng/ml	Pozitivan	31	2.24±1.32	2.34	1.75	2.72	0.31	4.77	0.000*** ‡
	Negativan	46	0.88±0.45	0.90	0.74	1.01	0.11	1.96	
	Ukupno	77	1.42±1.12	0.96	1.17	1.68	0.11	4.77	
Ampule Gonadotropin	Pozitivan	31	27.90±9.67	27.00	24.36	31.45	5.00	50.00	0.028* ‡
	Negativan	46	33.26±10.68	30.00	30.09	36.43	18.00	59.00	
	Ukupno	77	31.10±10.56	28.00	28.71	33.50	5.00	59.00	
Gonadotropin IU	Pozitivan	31	2092.74±725.18	2025.00	1826.74	2358.74	375.00	3750.00	0.028* ‡
	Negativan	46	2494.57±800.85	2250.00	2256.74	2732.39	1350.00	4425.00	
	Ukupno	77	2332.79±791.63	2100.0	2153.11	2512.47	375.00	4425.00	

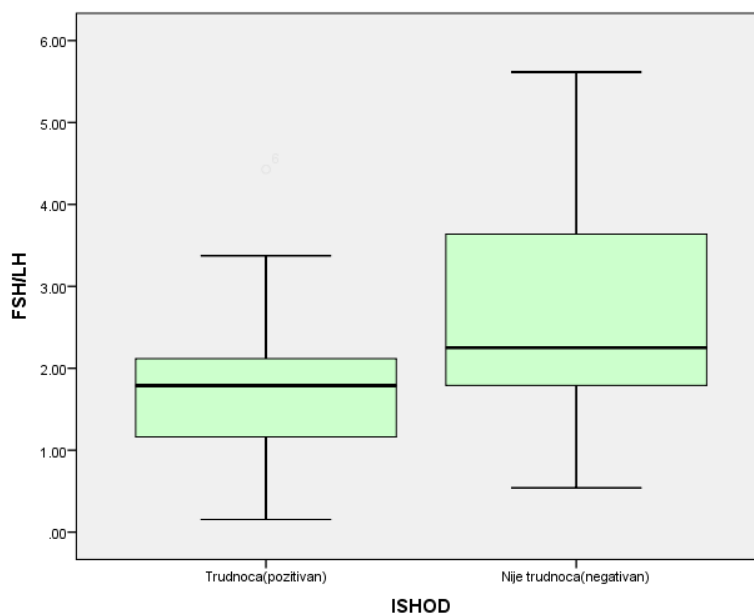
Anova F- test, ‡ Kruskal Wallis Test, \*p<0.05,\*\*p<0.01,\*\*\*p<0.001





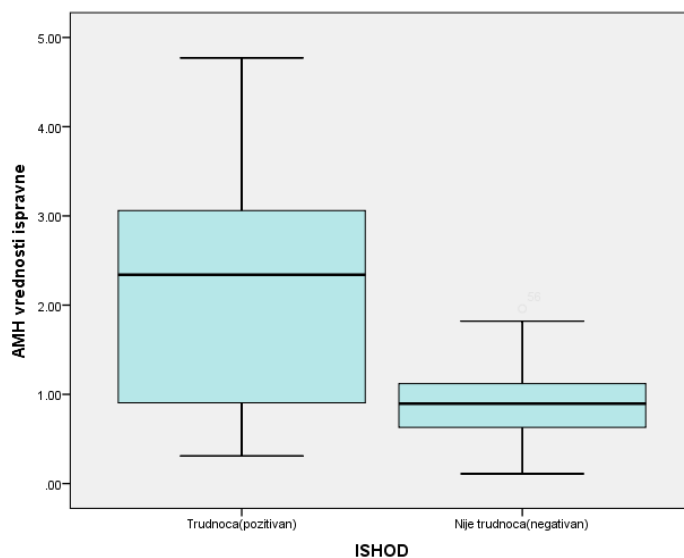
**Grafikon 4.19.** Prosečan bazalni LH u odnosu na ishod

Prosečan FSH/LH odnos je bio statistički značajno niži kod pozitivnog ishoda i iznosio je  $1.79 \pm 0.92$ , a kod negativnog ishoda je iznosio  $2.76 \pm 1.46$  ( $p \leq 0.003$ ).



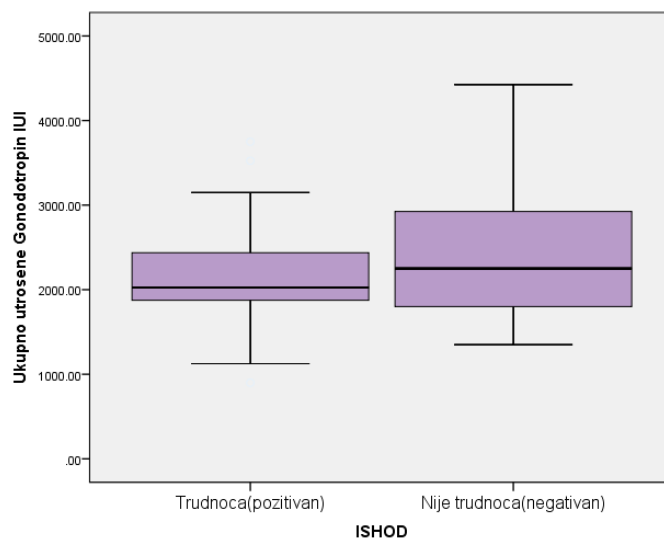
**Grafikon 4.20.** Prosečan FSH/LH u odnosu na ishod

Prosečna vrednost AMH je bila statistički značajno viša u slučajevima pozitivnog ishoda i iznosila je  $2.24 \pm 1.32$  ng/ml, dok je u slučajevima negativnog ishoda prosečna vrednost AMH iznosila  $0.88 \pm 0.45$  ng/ml ( $p \leq 0.0001$ ).



**Grafikon 4.21.** Prosečna vrednost AMH u odnosu na ishod

Prosečna vrednost bazalnog E2 je bila statistički značajno viša kod pacijentkinja sa ostvarenom trudnoćom i iznosila je  $54.71 \pm 31.77$  pg/ml, a kod pacijentkinja sa negativnim ishodom je iznosila  $37.69 \pm 27.12$  pg/ml,  $p \leq 0,002$ .



**Grafikon 4.22.** Utrošene doze Gonadotropina (IU) u odnosu na ishod

Prosečan bazalni P4 je bio statistički značajno viši kod pacijentkinja sa ostvarenom trudnoćom i iznosio je  $1.59 \pm 1.39$  ng/ml, a kod pacijentkinja sa negativnim ishodom je iznosio  $0.66 \pm 0.57$  ng/ml,  $p \leq 0,001$ .

U stimulaciji ciklusa utrošeno je ukupno od 5 do 59 ampula gonadotropina. Prosečan broj ukupno utrošenih ampula gonadotropina je bio statistički značajno niži kod pacijentkinja sa ostvarenom trudnoćom i iznosio je  $27.9 \pm 9.67$ , u odnosu na one kod kojih nije ostvarena trudnoća gde je prosečno utrošeno  $33.26 \pm 10.68$  ampula ( $p \leq 0,028$ ). Predstavljeno prosečnom dozom utrošenih gonadotropina u IU, kod pozitivnog ishoda ona je iznosila  $2092.74 \pm 725.18$  IU, a kod negativnog ishoda  $2494.57 \pm 800.85$  IU ( $p \leq 0,028$ ).

#### 4.3.1.1. Prosečne vrednosti hormona u odnosu na ishod i grupe

Analizom vrednosti varijabli prema grupama u odnosu na ishod kod posmatranih 77 pokušaja, dobijeni su sledeći rezultati koji su prikazani u Tabeli 4.10, kao i na Grafikonima 4.23 i 4.24.

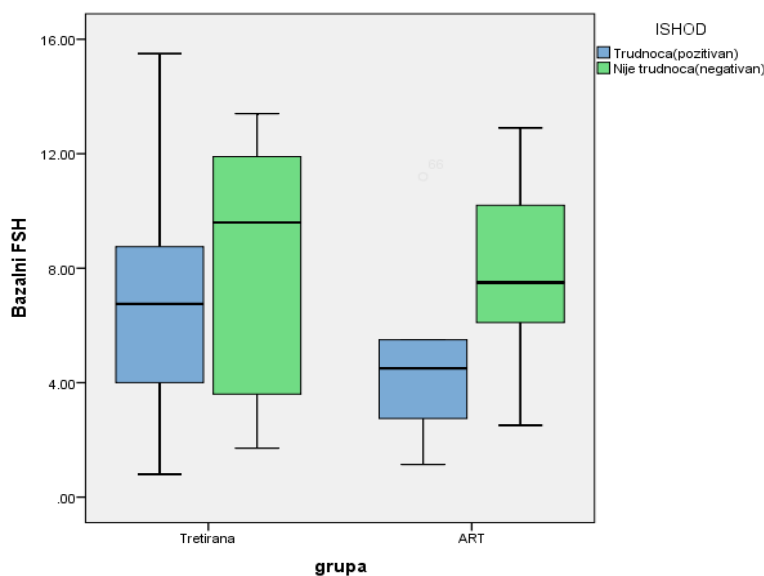
**Tabela 4.10.** Prosečne vrednosti hormona u odnosu na ishod i grupe

Grupe	ISHOD	Broj pokušaja	X sr	SD	p sign - K-W test
<b>FSH</b>					
Tretirana	Trudnoća (+)	24	6.41	3.15	$p \leq 0.044^*$
	Nije trudnoća (-)	25	8.40	4.14	
	Ukupno	49	7.43	3.78	
ART grupa	Trudnoća (+)	7	4.76	3.28	$p \leq 0.032^*$
	Nije trudnoća (-)	21	7.50	2.99	
	Ukupno	28	6.81	3.24	
<b>FSH/LH</b>					
Tretirana	Trudnoća (+)	24	1.77	0.96	$p \leq 0.007^{**}$
	Nije trudnoća (-)	25	2.84	1.58	
	Ukupno	49	2.32	1.41	
ART grupa	Trudnoća (+)	7	1.84	0.84	0.367/ns
	Nije trudnoća (-)	21	2.66	1.33	
	Ukupno	28	2.46	1.26	
<b>AMH</b>					
Tretirana	Trudnoća (+)	24	1.96	1.31	$p \leq 0.001^{***}$
	Nije trudnoća (-)	25	0.78	0.37	
	Ukupno	49	1.36	1.12	
ART grupa	Trudnoća (+)	7	3.19	0.89	$p \leq 0.0001^{***}$
	Nije trudnoća (-)	21	0.98	0.52	
	Ukupno	28	1.54	1.15	

Kruskal Wallis Test, \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$

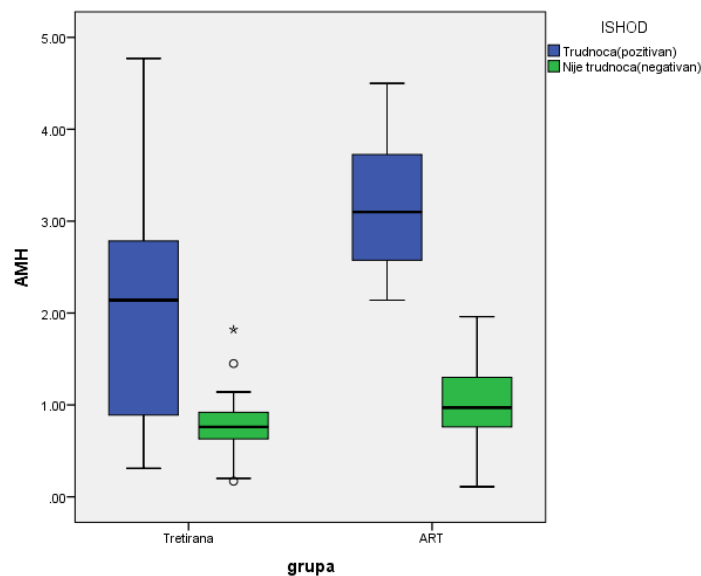
Prosečan bazalni FSH je u tretiranoj grupi bio statistički značajno niži u slučajevima pozitivnog ishoda i iznosio je  $6.41 \pm 3.15$  IU/l, a u slučaju negativnog ishoda je iznosio  $8.40 \pm 4.14$  IU/l ( $p \leq 0,044$ ). I u grupi ART je FSH bio statistički značajno niži u slučajevima pozitivnog ishoda ( $p \leq 0,032$ ).

Prosečan FSH/LH odnos je u tretiranoj grupi bio statistički značajno niži kod pozitivnog ishoda i iznosio je  $1.77 \pm 0.96$ , a kod negativnog ishoda je iznosio  $2.84 \pm 1.58$  ( $p \leq 0,007$ ). U ART grupi nije bilo značajnije razlike, iako je vrednost FSH/LH bila niža kod pozitivnog ishoda i iznosila je  $1.84 \pm 0.84$ , a u grupi ART kod negativnog ishoda je iznosio  $2.66 \pm 1.33$ . Odnos FSH/LH je kod pozitivnog ishoda bio neznatno viši u grupi ART, u odnosu na FSH/LH odnos u tretiranoj grupi.



**Grafikon 4.23.** Prosečan bazalni FSH u grupama u odnosu na ishod

Prosečna vrednost AMH je u tretiranoj grupi bila statistički značajno viša u slučajevima pozitivnog ishoda i iznosila je  $1.96 \pm 1.31$  ng/ml, dok je u slučajevima negativnog ishoda iznosila  $0.78 \pm 0.37$  ng/ml,  $p \leq 0,001$ . U ART grupi je AMH takođe bio statistički značajno viši u slučajevima pozitivnog ishoda ( $p \leq 0,0001$ ).



**Grafikon 4.24.** Prosečan AMH u grupama u odnosu na ishod

Analizom vrednosti hormona između grupa u odnosu na pozitivan ishod, dokazana je statistički značajno veća vrednost FSH u tretiranoj grupi ( $p \leq 0,01$ ). Kod FSH/LH odnosa je bilo značajne razlike u tretiranoj grupi u odnosu na ishod. Uočene su niže vrednosti FSH/LH kod pozitivnog ishoda ( $p \leq 0,007$ ), dok u ART grupi nije dokazana značajnija razlika, iako su vrednosti ovog odnosa niže u slučajevima pozitivnog ishoda. Vrednost odnosa FSH/LH nije različita između grupa u slučajevima pozitivnog ishoda.

U analizi vrednosti AMH u odnosu na pozitivan ishod između grupa, dokazana je statistički značajno veća vrednost ovog hormona u grupi tretiranih pacijentkinja ( $p \leq 0,002$ ).

Analizom vrednosti hormona između grupa u odnosu na negativan ishod nije dokazana statistički značajna razlika, iako je veća vrednost FSH nađena u grupi tretiranih ( $p = ns$ ). Kod FSH/LH odnosa nije bilo značajnije razlike između grupa, a kod vrednosti AMH posmatrano u odnosu na negativan ishod, dokazana je statistički značajno niža vrednost ovog hormona u tretiranoj grupi ( $p \leq 0,023$ ).

### 4.3.2 ROC analiza senzitivnosti i specifičnosti odabranih parametara tokom IVF/ICSI postupka prema ishodu

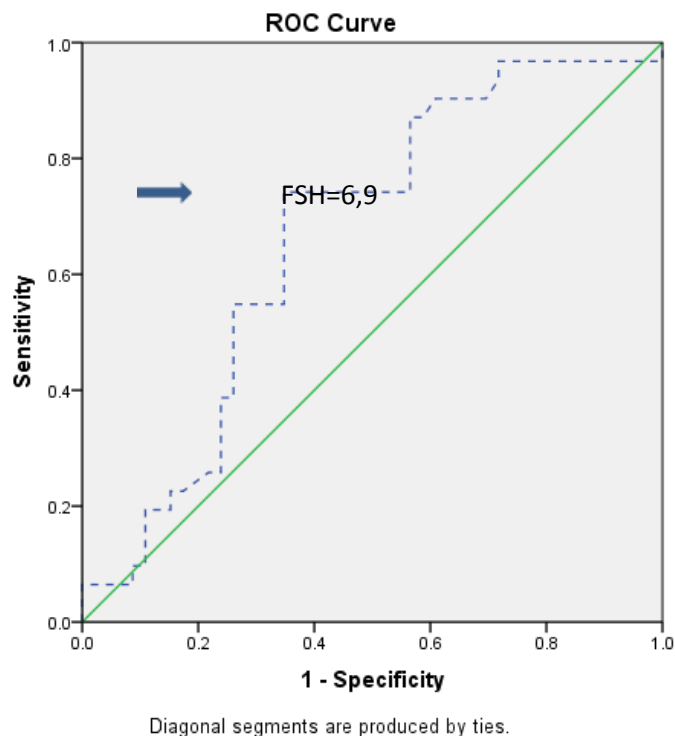
ROC analizom senzitivnosti bazalnog FSH dobijena je površina pod krivom koja iznosi 67% (AREA ROC=0,67,  $p < 0,015$ ) (Diagram 1.).

Za cut-off (karakteristična vrednost) vrednost FSH od 6.9 IU/l senzitivnost iznosi 68%, a specifičnost 65,2%. Za cut-off vrednost FSH od 7 senzitivnost iznosi 74,2%, a specifičnost 65,2%.

**Tabela 4.11.** Površina pod ROC krivom za bazalni FSH u odnosu na ishod

Area	Asymptotic Sig. <sup>b</sup>	95% CI	
		Donja	Gornja
0.670	0.015	0.5642	0.787

**Diagram 4.1.** Vrednosti bazalnog FSH u odnosu na ishod



Pozitivan ishod je bio statistički značajno učestaliji pri vrednostima bazalnog FSH < 7 IU/l (74,2% prema 22,2%), dok je kod vrednosti FSH  $\geq$  7 IU/l bio češći negativan (65,2%) u odnosu na pozitivan ishod (34,8%) (Tabela 10.).

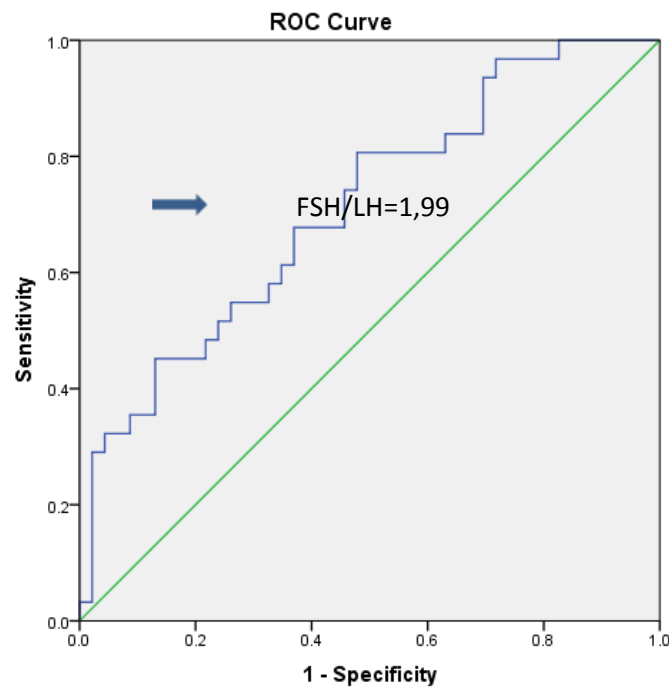
U ROC analizi dokazana je senzitivnosti FSH/LH odnosa i dobijena je površina pod krivom koja iznosi 71%, (AREA ROC=0,711; CI 95% 0,594-0,828,  $p < 0,002$ ) (Diagram 2.).

Za cut-off vrednost FSH/LH odnosa od 1.99 senzitivnost iznosi 68%, a specifičnost 61%. Za cut-off vrednost FSH/LH odnosa od 2.98 senzitivnost iznosi 84%, a specifičnost 41%.

**Tabela 4.12.** Površina pod ROC krivom za FSH/LH odnos u odnosu na ishod

Area	Asymptotic	95% CI	
	Sig. <sup>b</sup>	Donja	Gornja
0.711	0.002	0.594	0.828

**Diagram 4.2.** FSH/LH odnos u odnosu na ishod



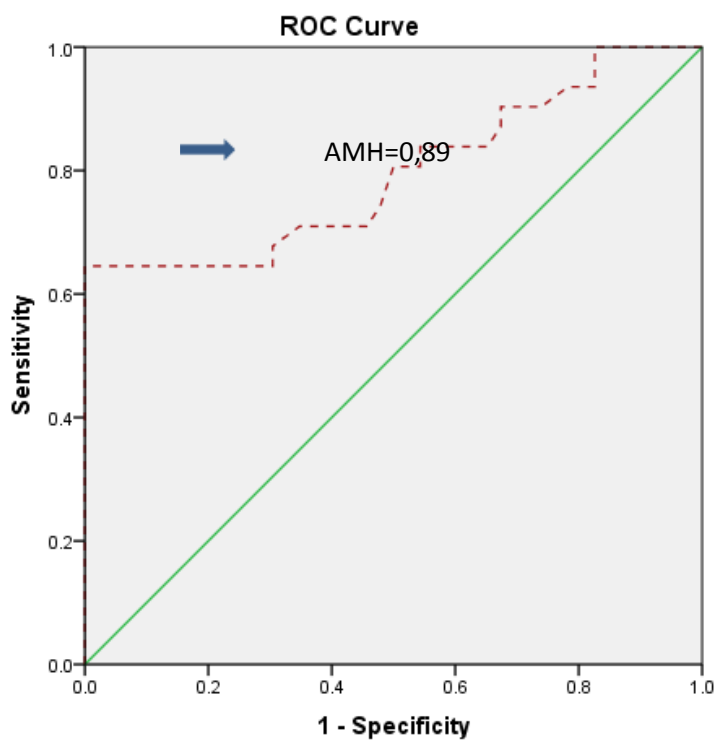
Statistički su učestaliji pozitivni ishodi kod odnosa FSH/LH < 2 (67,7%), u odnosu na FSH/LH ≥ 2 (32,3%), dok je kod negativnog ishoda veća učestalost FSH/LH ≥ 2 (58,7%) (p<0,023).

U ROC analizi dokazana je senzitivnosti AMH i dobijena je površina pod krivom koja iznosi 79,5% (AREA ROC=0,795, p<0,0001) (Diagram 3.).

**Tabela 4.13.** Površina pod ROC krivom za AMH u odnosu na ishod

Area	Asymptotic Sig. <sup>b</sup>	95% CI	
		Donja	Gornja
0.795	0.000	0.683	0.907

**Diagram 4.3.** Vrednosti AMH u odnosu na ishod



U ROC analizi dokazana je senzitivnost AMH i dobijena je cut off vrednost 0.89 ng/ml, gde je senzitivnost 81%, a specifičnost 50%, dok za cut-off vrednost AMH od 0.9 ng/ml senzitivnost iznosi 75%, a specifičnost 48%.



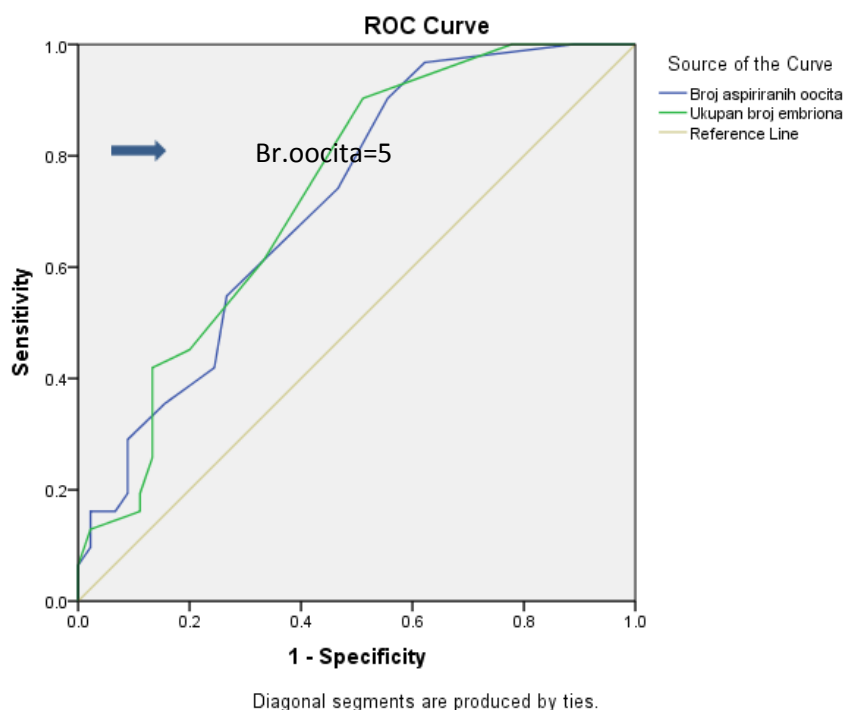
Statistički značajno veća verovatnoća pozitivnog ishoda je zapažena kod AMH  $\geq 0.9$  ng/ml (80,7%) u odnosu na AMH  $< 0.9$  ng/ml (19,35%), sa verovatnoćom pozitivnog ishoda 4 puta većom kod AMH  $\geq 0.9$  ng/ml, (OR=4,17, 95% CI 1,44-12,05,  $p < 0,006$ ).

U ROC analizi dokazana je senzitivnosti broja oocita i dobijena je cut off vrednost 5 oocita gde je senzitivnost 70%, a specifičnost 60%.

Za ukupan broj dobijenih embriona, do dva, senzitivnost iznosi 75%, a specifičnost 60%.

**Tabela 4.14.** Površina pod ROC krivom za broj oocita i ukupan broj embriona u odnosu na ishod

	Area	Asymptotic Sig. <sup>b</sup>	95% CI	
			Donja	Gornja
Broj oocita	0.718	0.001	0.605	0.831
Ukupan broj embriona	0.731	0.001	0.620	0.842



**Diagram 4.4.** Broj oocita i ukupan broj embriona u odnosu na pozitivan ishod

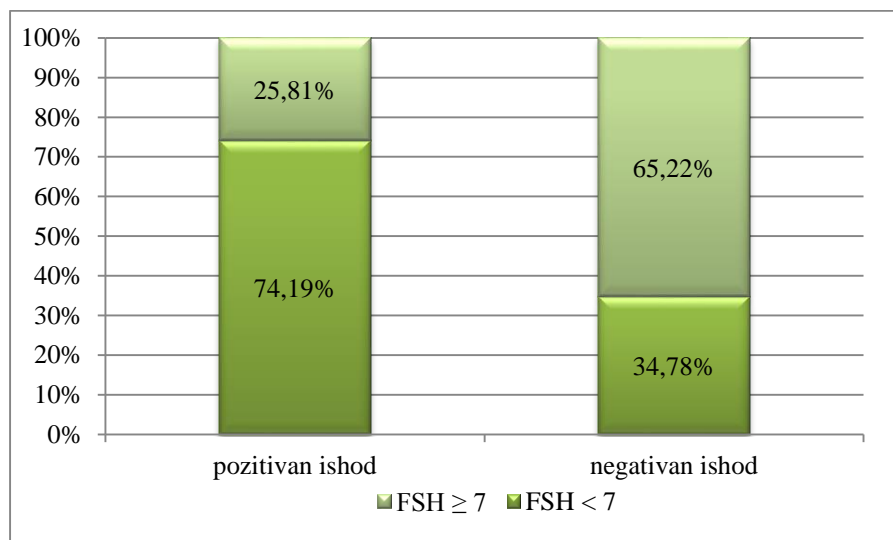
U ROC analizi dokazana je senzitivnosti broja oocita do 5 i dobijena je površina pod krivom koja iznosi 73% (AREA ROC=0,724,  $p < 0,001$ ) (Diagram 4.). Za dobijene embrione površina pod krivom iznosi 73% (AREA ROC=0,731,  $p < 0,001$ ).

U odnosu na dobijene cut-off vrednosti analizirana je distribucija pokušaja u odnosu na ishod što je prikazano u Tabeli 4.15. i na Grafikonima 4.25-4.27.

**Tabela 4.15.** Distribucija ispitivanih hormona u odnosu na dobijene Cut-off vrednosti i ishod

		Ukupno	%	Trudnoća (pozitivan ishod)		Nije trudnoća (negativan ishod)		X2 test P sgn.
				broj	%	broj	%	
FSH IU/l	< 7 IU/l	39	50.65%	23	74.19%	16	34.78%	0.001***
	≥ 7 IU/l	38	49.35%	8	25.81%	30	65.22%	
FSH/LH	< 2	40	51.95%	21	67.74%	19	41.30%	0.023*
	≥ 2	37	48.05%	10	32.26%	27	58.70%	
E2 pg/ml	< 30 pg/ml	31	40.26%	7	22.58%	24	52.17%	0.009**
	≥ 30 pg/ml	46	59.74%	24	77.42%	22	47.83%	
P4 ng/ml	< 0.7 ng/ml	42	54.55%	9	29.03%	33	71.74%	0.0001***
	≥ 0.7 ng/ml	35	45.45%	22	70.97%	13	28.26%	
AMH ng/ml	< 0.9 ng/ml	29	37.66%	6	19.35%	23	50.00%	0.006**
	≥ 0.9 ng/ml	48	62.34%	25	80.65%	23	50.00%	

$\chi^2$  test, p sig, \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001, ns -p>0.05

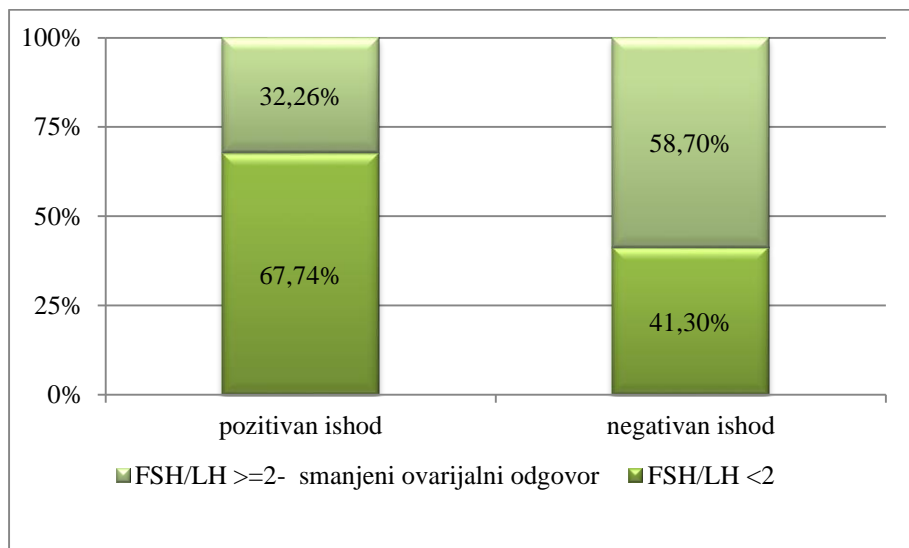


**Grafikon 4.25.** Distribucija pokušaja u odnosu na intervale FSH i ishod

Pozitivan ishod je bio statistički značajno učestaliji pri vrednostima bazalnog FSH < 7 IU/l (74,2% prema 22,2%), dok je kod vrednosti FSH ≥ 7 IU/l bio češći negativan ishod (65,2%) u

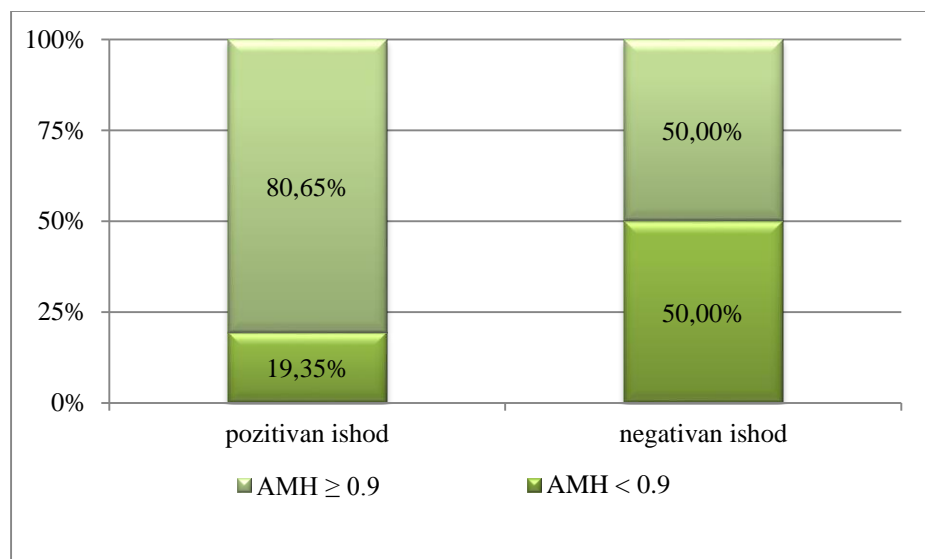
odnosu na pozitivan (34,8%) (Tabela 10.). Statistički su učestaliji pozitivni ishodi kod vrednosti FSH manjoj od 7 IU/l (74,19%),  $p < 0,001$ .

Statistički su učestaliji pozitivni ishodi kod odnosa  $FSH/LH < 2$  (67,7%), u odnosu na  $FSH/LH \geq 2$  (32,3%), dok je kod negativnog ishoda veća učestalost  $FSH/LH \geq 2$  (58,7%) ( $p < 0,023$ ) (Tabela 4.10., Grafikon 4.26.).



**Grafikon 4.26.** Distribucija pokušaja u odnosu na FSH/LH intervale i ishod

Statistički su učestaliji pozitivni ishodi kod vrednosti E2 većoj od 30 pg/ml (77,42%,  $p < 0,009$ ). Statistički su učestaliji pozitivni ishodi kod vrednosti  $P4 \geq 0.7$  ng/ml (77,42%,  $p < 0,0001$ ).



**Grafikon 4.27.** Distribucija pokušaja u odnosu na intervale AMH i ishod

Statistički su učestaliji pozitivni ishodi kod vrednosti AMH  $\geq 0.9$  ng/ml (80.65%,  $p < 0,006$ ).

U pokušajima IVF/ICSI sa preko 5 dobijenih oocita verovatnoća za pozitivan ishod je 3,15 puta veća (OR=3,15, 95% CI 1,21-8,23,  $p < 0,017$ ).

Analizirajući cikluse sa do dva dobijena embriona i cikluse sa preko dva dobijena embriona, zaključuje se da je verovatnoća za pozitivan ishod je 3,3 puta veća kod ciklusa sa više od dva dobijena embriona (OR=3,28, 95% CI 1,26-8,46,  $p < 0,013$ ).

### 4.3.3 Stope fertilizacije, implantacije, trudnoća i živorođenih

Utvrđeno je da su trudnoće statistički značajno češće u grupi pacijentkinja kod kojih je endometrioza prethodno tretirana, u odnosu na one pacijentkinje sa endometriozom koje su odmah podvrgnute postupcima IVF/ICSI (77.4% prema 54.3%,  $\chi^2$ ,  $p < 0,05$ ) (Tabela 4.16.).

Stope fertilizacije, implantacije, trudnoća i živorođenih prikazane su u Tabeli 4.16.

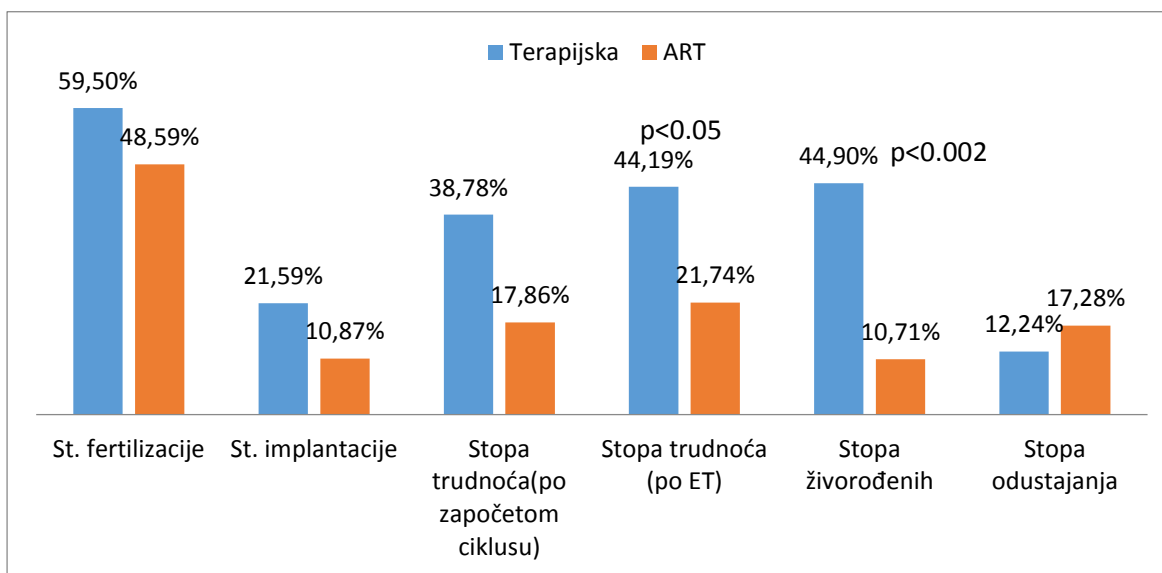
**Tabela 4.16.** Stope fertilizacije, implantacije, trudnoća i živorođenih u ispitivanim grupama

	Ukupno	Terapijska	ART	Sign. p
Stopa fertilizacije	55.70%	59.50%	48.59%	p= 0.357
Stopa implantacije	17.91%	21.59%	10.87%	p= 0.239
Stopa trudnoća (po započetom ciklusu)	31.17%	38.78%	17.86%	p= 0.058
Stopa trudnoća (po ET)	36.36%	44.19%	21.74%	p<0.05*
Stopa živorođenih	32.47%	44.90%	10.71%	p<0.002**
Stopa odustajanja	14.29%	12.24%	17.28%	p= 0.543

\*p<0.05,\*\*p<0.01,\*\*\*p<0.001

Za poređenje uspeha između grupa korišćene su prethodno navedene stope. Stopa fertilizacije je veća u grupi prethodno tretiranih pacijentkinja, kao i stopa implantacije, ali bez statistički značajne razlike, (p=ns). Stopa trudnoća po ET je statistički značajno veća u grupi prethodno tretiranih pacijentkinja (p<0,05), a stopa trudnoća po započetom ciklusu je veća u grupi tretiranih i na granici je statističke značajnosti (p=0,058).

Stopa živorođenih je statistički značajno veća u grupi prethodno tretiranih pacijentkinja (p<0,002). Stopa odustajanja od postupka je veća u grupi ART, ali bez statističke značajnosti (Tabela 4.16, Grafikon 4.28).



**Grafikon 4.28.** Stope fertilizacije, implantacije, trudnoća i živorođenih po ispitivanim grupama

Stope su izračunate i za obe podgrupe u okviru grupe prethodno tretiranih pacijentkinja, upoređene su međusobno i sa stopama u grupi ART (Tabela 4.17).

**Tabela 4.17.** Stope fertilizacije, implantacije, trudnoća i živorođenih u podgrupama tretirane grupe u odnosu na grupu ART

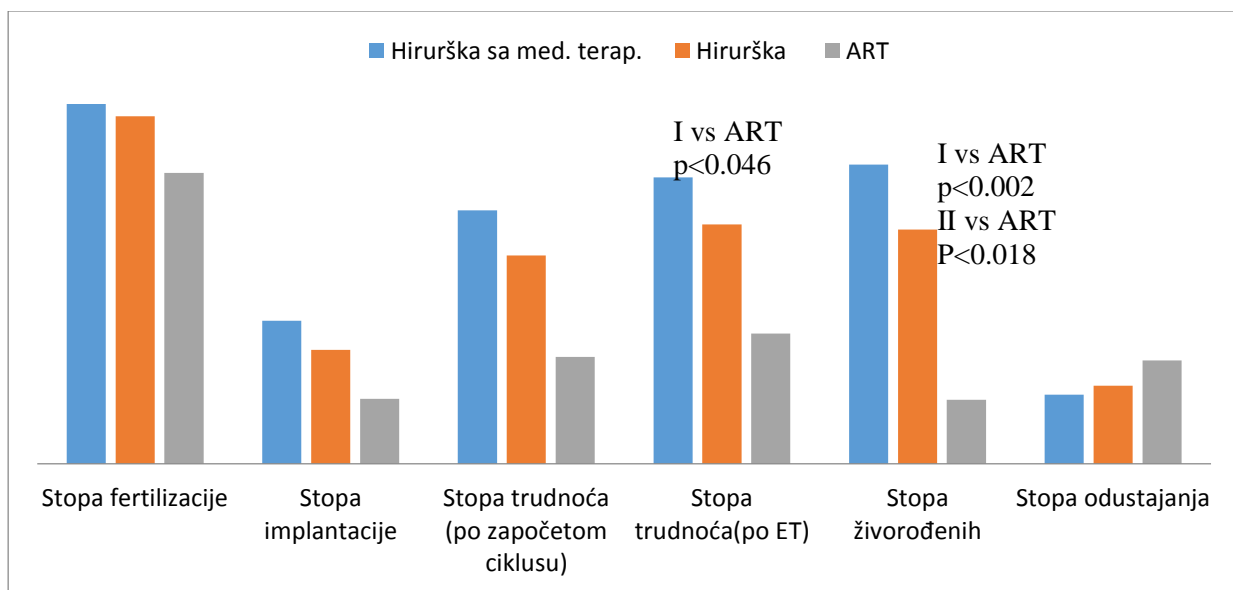
	Ukupno	Hirurška sa med. terapijom	Hirurška	ART	Hirurška sa med.ter. vs. ART	Hirurška vs. ART
Stopa fertilizacije	55.70%	60.80%	58.02%	48.59%	p= 0.372	p=0.506
Stopa implantacije	17.91%	23.91%	19.05%	10.87%	p=0.208	p=0.415
Stopa trudnoća (po započetom ciklusu)	31.17%	42.31%	34.78%	17.86%	p=0.051	p=0.172
Stopa trudnoća (po ET)	36.36%	47.83%	40.00%	21.74%	p<0.046*	p=0.161
Stopa živorođenih	32.47%	50.00%	39.13%	10.71%	p<0.002**	p<0.018*
Stopa odustajanja	14.29%	11.54%	13.04%	17.28%	p=0.553	p=0.679

\*p<0.05,\*\*p<0.01,\*\*\*p<0.001

Stopa fertilizacije je najveća u podgrupi prethodno tretiranih pacijentkinja sa kombinovanom terapijom, dok je u grupi ART najmanja, ali bez statističke značajnosti (p=ns) između podgrupa pojedinačno i u odnosu na grupu ART.

Stopa implantacije je najveća u podgrupi prethodno tretiranih pacijentkinja sa kombinovanom terapijom, dok je u grupi ART najmanja, što je bez statističke značajnosti (p=ns) između podgrupa pojedinačno i u odnosu na grupu ART.

Stopa trudnoće po započetom ciklusu je najveća u podgrupi prethodno tretiranih pacijentkinja sa kombinovanom terapijom, dok je u grupi ART najmanja. Između podgrupe sa medikamentoznom terapijom posle hirurškog tretmana prema grupi ART ovaj odnos je 42,31% prema 17,86% (OR= 2,37; 95% CI.95 0.725-7.743, p=0.051), dok je poređenjem podgrupe sa samo hirurškim tretmanom prema grupi ART ovaj odnos 34,78% prema 17,86% (OR= 1.95; 95% CI.95 0.560-6.772, p=ns) (Tabela 4.17, Grafikon 4.29).



**Grafikon 4.29.** Stope fertilizacije, implantacije, trudnoća i živorodenih u podgrupama tretirane grupe u odnosu na grupu ART

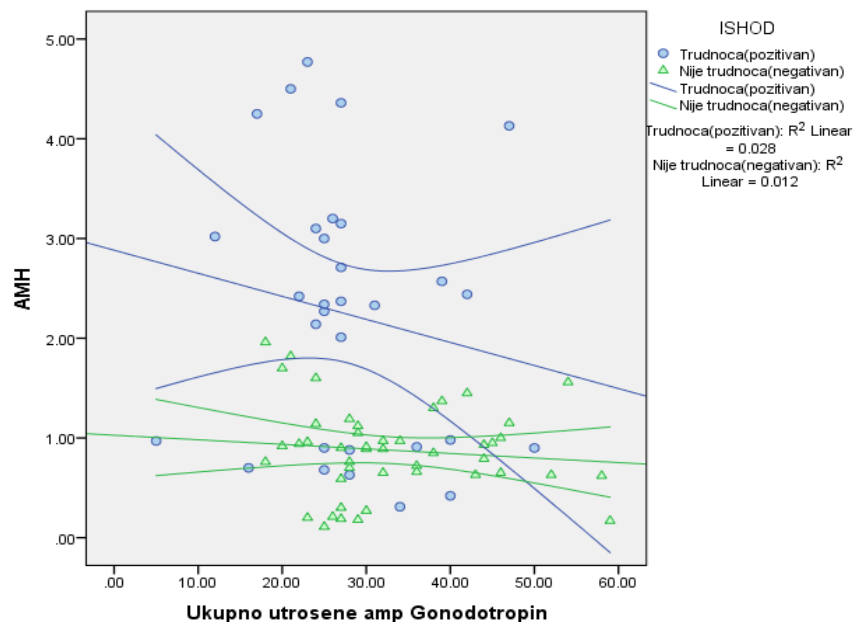
Stopa trudnoća po ET je statistički značajno najveća u podgrupi prethodno tretiranih pacijentkinja sa kombinovanom terapijom, dok je u grupi ART najmanja. U podgrupi sa medikamentoznom terapijom posle hirurškog tretmana prema grupi ART ovaj odnos je 47,83% prema 21,74% (OR= 2,20; 95% CI.95 0.659-7.34,  $p<0.046$ ), dok je poređenjem podgrupe sa samo hirurškim tretmanom prema grupi ART taj odnos 40% prema 21,74%, (OR=1.84; 95% CI.95 0.518-6.538,  $p=ns$ ) (Tabela 4.17, Grafikon 4.29).

Stopa živorodenih je statistički značajno najveća u podgrupi prethodno tretiranih pacijentkinja sa kombinovanom terapijom, dok je u grupi ART najmanja, sa statistički visoko značajnom razlikom kada se obe podgrupe uporede sa grupom ART ( $p<0,002$ ,  $p<0,018$ ) (Tabela 4.17, Grafikon 4.29).

Stopa odustajanja od ciklusa je najmanja u podgrupi prethodno tretiranih pacijentkinja sa kombinovanom terapijom, dok je u grupi ART najveća, ali bez statističke značajnosti ( $p=ns$ ), (Tabela 4.17, Grafikon 4.29).

## 4.4. Korelacije

Analizom korelacija konstatovano je da je pozitivan ishod, odnosno ostvarenje trudnoće, u korelaciji sa: nižim vrednostima FSH/LH odnosa ( $R=0,356$ ,  $p<0,002$ ), višim vrednostima AMH ( $R=-0,500$ ,  $p<0,0001$ ), višim vrednostima E2 ( $R=-0,337$ ,  $p<0,003$ ), kao i višim vrednostima P4 ( $R=-0,372$ ,  $p<0,001$ ), sa primenom dugog protokola ( $R=-0,227$ ,  $p<0,047$ ), nižim dozama utrošenih ampula odnosno doza gonadotropina tokom stimulacije ( $R=0,251$ ,  $p<0,028$ ), sa većim brojem dobijenih oocita ( $R=0,302$ ,  $p<0,01$ ) i dobijenih embriona ( $R=0,283$ ,  $p<0,01$ ), sa embrionima boljeg kvaliteta i to embrionima klase A ( $R=-0,419$ ,  $p<0,000$ ) odnosno klase B ( $R=-0,262$ ,  $p<0,021$ ), kao i sa višim EFI index-om većim od 7 ( $R=-0,305$ ,  $p<0,007$ ) i EFI skorom ( $R=-0,244$ ,  $p<0,032$ ), ali ne i sa stadijumom endometrioze prema ASRM klasifikaciji niti sa prisustvom endometrioma odnosno njegovom veličinom.

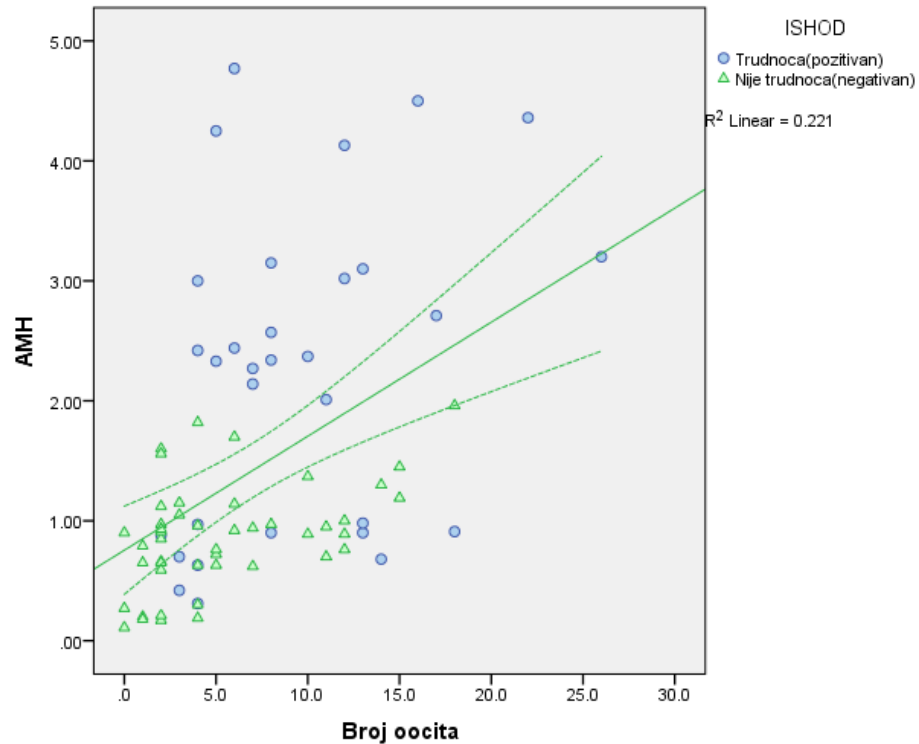


**Grafikon 4.30.** Korelacija AMH i utrošenih ampula gonadotropina u odnosu na ishod

Veće vrednosti AMH su u korelaciji sa manjim dozama utrošenih ampula ( $R=-0,227$ ,  $p<0,047$ ) odnosno doza gonadotropina ( $p<0,047$ ), sa većim brojem dobijenih oocita ( $R=0,502$ ,  $p<0,0001$ ) i sa pozitivnim ishodom odnosno ostvarenom trudnoćom ( $R=-0,500$ ,  $p<0,0001$ ). (Grafikon 4.30)



Nije pokazana povezanost vrednosti AMH sa stadijumom endometrioze, načinom prethodnog lečenja endometrioze, FSH/LH odnosom i kvalitetom dobijenih embriona.



**Grafikon 4.31.** Korelacija AMH i dobijenih oocita u odnosu na ishod

Broj dobijenih oocita je u korelaciji sa većim vrednostima AMH ( $R=0,501$ ,  $p<0,0001$ ) (Grafikon 4.31), sa dužinom prethodne terapije GnRH-a ( $R=0,225$ ,  $p<0,050$ ), ali ne i sa stadijumom endometrioze, FSH/LH odnosom, prethodnim lečenjem endometrioze, kao ni sa dozama utrošenih gonadotropina tokom stimulacije ciklusa.

## 4.5. Univarijantna i multivarijantna logistička regresiona analiza

### 4.5.1 Prediktori ishoda

Univarijantna i multivarijantna logistička regresiona analiza ishoda su prikazani u Tabeli 4.18.

**Univarijantnom logističkom regresionom analizom** utvrđeno je da prethodna terapija endometriozе, starost do 35 godina, trajanje infertiliteta kraće od 3 godine, EFI skor veći od 7, FSH/LH odnos manji od 2, nivo P4 veći ili jednak 0.7 ng/ml, nivo AMH veći ili jednak 0.9 ng/ml, kao i broj aspiriranih oocita predstavljaju univarijantne prediktore pozitivnog ishoda.

**Tabela 4.18.** Univarijantna i multivarijantna logistička regresiona analiza

	Univarijantna LRA				Multivarijantna LRA			
	OR	Sig.	95% C.I.		OR	Sig.	95% C.I.	
			Donja	Gornja			Donja	Gornja
Terapija	1.697	0.043	1.018	2.830	5.241	0.006	1.598	17.193
Dob do 35 god.	2.667	0.047	1.013	7.017				
Trajanje primarnog infertiliteta ≤ 3	2.984	0.025	1.149	7.753				
EFI > 7	3.854	0.009	1.399	10.617				
Prisustvo endometrioma	2.679	0.071	0.919	7.808				
FSH/LH < 2	2.984	0.025	1.151	7.753				
E2 ≥ 30 pg/ml	3.740	0.011	1.347	10.388				
P4 ≥ 0.7 ng/ml	6.205	0.0001	2.268	16.980	6.429	0.030	1.195	34.593
AMH ≥ 0.9 ng/ml	4.167	0.008	1.441	12.051	22.740	0.009	2.176	237.68
Broj aspiriranih oocita > 5	3.582	0.009	1.369	9.375				
Ovarijalni odgovor	3.737	0.003	1.384	10.094				
Ukupan broj embriona > 2	3.272	0.014	1.266	8.460				
A klasa embriona	6.429	0.0001	2.277	18.147	41.749	0.001	4.544	383.61
B klasa embriona	3.136	0.024	1.164	8.448				
Dugi protokol sa agonistima	2.983	0.023	1.123	7.927	5.796	0.049	1.007	33.349
Gonadotropin < 2000 IUI	2.656	0.047	1.013	6.965				

OR-Odd ratio, CI-Confidence interval, LRA-logistička regresiona analiza

Verovatnoća da će pokušaj IVF/ICSI imati pozitivan ishod kod terapijske grupe je blizu 70% veća nego u ART grupi (OR=1.697, 95% CI 1,02-2,83). Verovatnoća za pozitivan ishod kod pacijentkinja do 35 godina je 2,4 puta veća nego kod starijih od 35 godina (OR=2,384, 95% CI 0,99-5,74).

Verovatnoća za pozitivan ishod kod primarnog infertiliteta kraćeg od 3 godine je 3 puta veća nego kod primarnog infertiliteta dužeg od 3 godine (OR=2,98, 95% CI 1,15-7,75).

Verovatnoća da će pokušaj IVF/ICSI imati pozitivan ishod kod EFI skora većeg od 7 je 3,9 puta veća nego kod pokušaja kada je EFI skor manji od 7 (OR=3.854, 95% CI 1.399-10,62). Verovatnoća za pozitivan ishod kod pacijentkinja bez endometrioma je 2,7 puta veća nego kod pacijentkinja sa endometriomom (OR=2,68, 95% CI 0,92-7,75).

*Analizom nivoa hormona dobijeni su sledeći prediktori:*

Verovatnoća za pozitivan ishod kada je FSH/LH odnos manji od 2 je 3 puta veća nego kod FSH/LH odnosa većeg od 2 (OR=2,98, 95% CI 1,15-7,75). Verovatnoća da će pokušaj IVF/ICSI imati pozitivan ishod kada je E2  $\geq$  30 pg/ml je 3,7 puta veća nego kod pokušaja kod kojih je E2 manji od 30 pg/ml (OR=3,74, 95% CI 1.34-10.39). Verovatnoća da će pokušaj IVF/ICSI imati pozitivan ishod kada je P4  $\geq$  0,7 ng/ml je više od 6 puta veća nego kod pokušaja kod kojih je P4 manji od 0,7 ng/ml (OR=6.20, 95% CI 2,27-16,98). Verovatnoća da će pokušaj IVF/ICSI imati pozitivan ishod kada je AMH  $\geq$  0,9 ng/ml je preko 4 puta (OR=4,17) veća nego kod pokušaja kada je AMH manji od 0,9 ng/ml (OR=4,167, 95% CI 1,44-12,05).

*Analizom ovarijalnog odgovora, dobijenih oocita, njihovog kvaliteta, kvaliteta embriona, kao i vrste protokola dobijeni su sledeći prediktori:*

Verovatnoća za negativan ishod kod lošeg ovarijalnog odgovora je približno 3,7 puta veća nego kod adekvatnog ili prekomernog ovarijalnog odgovora (OR=3,737, 95% CI 1,38-10,090). Poređenjem ishoda kod lošeg ovarijalnog odgovora i adekvatnog ovarijalnog odgovora, verovatnoća za negativan ishod kada je ovarijalni odgovor loš je 3 puta veća nego kada je ovarijalni odgovor adekvatan (OR=3,10, 95% CI 1,11-8.55). Poređenjem ishoda kod lošeg ovarijalnog odgovora sa prekomernim ovarijalnim odgovorom, verovatnoća za negativan ishod kod lošeg ovarijalnog odgovora je 16 puta veća nego kod prekomernog ovarijalnog odgovora (OR=16,25, 95% CI 1,65-160,24).

Verovatnoća za pozitivan ishod kod pokušaja sa preko 5 aspiriranih oocita je 3,6 puta veća nego kada je aspirirano manje od 5 oocita (OR=3.582, 95% CI 1.369-9.375).

Verovatnoća za pozitivan ishod kod pokušaja sa više od dva dobijena embriona je preko 3 puta veća (OR=3.272, 95% CI 1.266-8.460).

Verovatnoća za pozitivan ishod kod pokušaja sa A klasom embriona je 6,4 (OR=6,4) puta veća nego kod embriona koji nisu bili A klase (OR=6,429, 95% CI 2,277-18,147). Verovatnoća za pozitivan ishod kod pokušaja sa B klasom embriona je oko 3 puta veća (OR=3,13) nego kod embriona koji nisu bili B klase (OR=3,136, 95% CI 1,1+4-8,448).

Verovatnoća za pozitivan ishod kod primene dugog protokola sa agonistima je blizu tri puta veća nego kod kratkog protokola (OR=2.983, 95% CI 1.123-7.927). Ciklusi sa dugim prtokolom sa agonistima u odnosu na kratke protokole sa agonistima imaju 4 puta veću verovatnoću za pozitivan ishod (OR=4.09, 95% CI 1,14-14,66). Ciklusi sa dugim protokolom sa agonistima u odnosu na kratke protokole sa agonistima imaju 4 puta veću verovatnoću za pozitivan ishod (OR=4.09, 95% CI 1,14-14,66). Ciklusi sa dugim protokolom sa agonistima u odnosu na kratke protokole sa antagonistima imaju 2.5 puta veću verovatnoću za pozitivan ishod (OR=2.47, 95% CI 0.849-7,23).

**Multivarijantnom logističkom regresionom analizom** kao prediktori pozitivnog ishoda izdvajaju se: prethodna terapija endometrioze, nivo P4 veći od 0.7 ng/ml, AMH  $\geq$  0.9 ng/ml, A klasa embriona, kao i primena dugog protokola stimulacije ovulacije.

U multivarijantnoj logističkoj regresionoj analizi verovatnoća da će pokušaj IVF/ICSI imati pozitivan ishod kod terapijske grupe je više od 5.2 puta veća nego u grupi ART (OR=5.241, 95% CI 1,598-17,193). Verovatnoća za pozitivan ishod kod pacijentkinja kod kojih je P4  $\geq$  0.7 ng/ml je 6 puta veća nego kada je P4 manji od 0.7 ng/ml (OR=6,429, 95% CI 1,195-34,593).

Verovatnoća za pozitivan ishod kod pacijentkinja sa AMH  $\geq$  0.9 ng/ml je 22 puta veća nego u pokušajima gde je AMH manji od 0.9 ng/ml (OR=22.740, 95% CI 2,176-37.68).

Verovatnoća za pozitivan ishod kod pokušaja sa A klasom embriona je 42 puta veća nego kod pokušaja u kojima embrioni nisu bili A klase (OR=41,749 95% CI 4.544-383.61).

Verovatnoća za pozitivan ishod postupka IVF/ICSI kada je korišćen dugi protokol stimulacije sa agonistima je blizu šest puta veća (OR=5.769) nego kod pokušaja kada su korišćeni kratki protokoli stimulacije ovulacije (OR=5.796, 95% CI 1.007-33.349).

#### 4.5.2 Prediktori za terapijski tretman endometrioze

Univarijantnom logističkom regresionom analizom utvrđeno je da su na primenu terapije endometrioze uticali, sa prediktorskom snagom, starost do 35 godina, trajanje infertiliteta, ASRM stadijum endometrioze teži od stadijuma II, a kao rezultat terapije ostvaren je pozitivan ishod, odnosno trudnoća.

Kao univarijantne prediktore za prethodno sprovedenu terapiju navodimo sledeće:

Verovatnoća da će hiruršku terapiju imati ispitanice mlađe od 35 godina je 3,7 puta veća nego kod pacijentkinja starijih od 35 godina (OR=4.080, 95% CI 1,526-10,906). Kod primarnog infertiliteta kraćeg od 3 godine verovatnoća za primenu terapije endometrioze je blizu 4 puta veća nego kod primarnog infertiliteta koji traje duže od 3 godine (OR=3.71, 95% CI 1,716-12,909). Verovatnoća za hiruršku terapiju kod pacijentkinja sa endometriomom je 86 puta veća nego kod pacijentkinja bez ciste (OR=86.167, 95%CI 16,086-461,633). Stadijum endometrioze ASRM III/IV ima preko 3 puta veću verovatnoću za hirurški tretman (OR=3,13) nego kod pacijentkinja sa stadijumom endometrioze ASRM I/II (OR=0.320, 95% CI 0,170-0,602).

Prediktor u terapijskoj grupi nije bio AMH, kao ni kvalitet embriona, ali je 2,4 puta veća verovatnoća da AMH u terapijskoj grupi ima vrednosti manje od 0.9 ng/ml (OR=2,444, 95% CI 0,878-6.806). Klasa embriona nije bila prediktor u terapijskoj grupi, ali je uvrštena u analizu zbog varijabilnosti ( $p < 0.100$ ). Veću verovatnoću za dobijanje kvalitetnih embriona (klase A i B) su imali pokušaji u grupi ART. Primena gonadotropina (FSH i HMG) u stimulaciji ovulacije nije bila prediktor u terapijskoj grupi, ali je uvrštena u analizu zbog varijabilnosti ( $p < 0.100$ ), gde su veću verovatnoću za njihovu primenu imali postupci u terapijskoj grupi.

Prediktori nakon sprovedene terapije endometrioze su bili (Tabela 4.19.):

Pozitivan ishod (trudnoća) je prediktorski povezan sa terapijskom grupom ( $p < 0.043$ ), za koji postoji 2,9 puta veća verovatnoća (OR=2.880, 95% CI 1,036-8,006). Verovatnoća za trudnoću kod pacijentkinja sa prethodnom terapijom endometrioze je 80% veća nego kod pacijentkinja u grupi ART (OR=1.802, 95% CI 1,022-3,178).

**Tabela 4.19.** Univarijantna i multivarijantna logistička regresiona analiza

	Univarijantna LRA				Multivarijantna LRA			
	OR	Sig.	95% C.I.		OR	Sig.	95% C.I.	
			Donja	Gornja			Donja	Gornja
Starost do 35 god.	4.080	<b>0.005</b>	1.526	10.906				
Trajanje infertiliteta < 3 g.	4.706	<b>0.003</b>	1.716	12.909	4.854	<b>0.057</b>	0.952	24.752
Prisustvo endometrioma	86.167	<b>0.000</b>	16.084	461.633	103.394	<b>0.000</b>	14.898	717.568
ASRM stadijum	0.320	<b>0.000</b>	0.170	0.602				
Prediktorska povezanost nakon sprovedene terapije								
AMH mani od 0.9 ng/ml	2.444	<b>0.087</b>	0.878	6.806				
Terapija FSH i HMG	0.618	<b>0.070</b>	0.368	1.041	0.363	<b>0.045</b>	0.135	0.978
Klasa A i B embriona	0.477	<b>0.095</b>	0.200	1.138				
Klinička trudnoća	1.802	<b>0.042</b>	1.022	3.178				
Pozitivan ishod	2.880	<b>0.043</b>	1.036	8.006				

Multivarijantnom logističkom regresionom analizom kao prediktori za prethodnu primenu terapije izdvajaju se: trajanje primarnog infertiliteta, prisustvo endometrioma i kasnije stimulacija ovulacije.

Dokazana je prediktorska povezanost terapijske grupe i primarnog infertiliteta do 3 godine sa verovatnoćom koja je 4,8 puta veća nego kada primarni infertilitet traje više od 3 godine (OR=4,854, 95% CI 0,95-24,75).

Postoji i prediktorska povezanost terapijske grupe sa prisustvom endometrioma sa verovatnoćom koja je više od 103 puta veća nego u grupi ART (OR=103.39, 95% CI 14,89-717,57). Stimulacija ovulacije gonadotropinima, kombinovanom primenom FSH i HMG je prediktor u terapijskoj grupi sa verovatnoćom primene koja je 3,7 puta veća nego u grupi ART.

#### 4.5.4 Prediktori ishoda u terapijskoj grupi

Univarijantna i multivarijantna logistička regresiona analiza ishoda u Terapijskoj grupi su prikazane u Tabeli 4.20.

**Tabela 4.20.** Univarijantna i multivarijantna logistička regresiona analiza u Terapijskoj grupi

Terapijska grupa	Univarijantna				Multivarijantna			
	OR	Sig.	95% C.I.		OR	Sig.	95% C.I.	
			Donja	Gornja			Donja	Gornja
Trajanje infertiliteta < 3 g.	3.508	<b>0.050</b>	0.996	12.359				
EFI > 7	3.165	<b>0.064</b>	0.937	0.937				
FSH/LH < 2	4.317	<b>0.017</b>	1.299	14.344				
E2 ≥ 30 pg/ml	4.831	<b>0.014</b>	1.368	1.368	6.940	0.025	1.278	37.685
P4 ≥ 0.7 ng/ml	5.155	<b>0.008</b>	1.529	1.529				
AMH ≥ 0.9 ng/ml	5.319	0.008	1.555	1.555	24.843	0.006	24.843	24.843
Adekvatan odgovor	3.623	<b>0.022</b>	1.206	1.206				
Br. asp.oocita > 5	4.286	<b>0.018</b>	1.288	14.259				
Uk. br. embr.> 2	5.278	<b>0,008</b>	1535.000	18.148				
A klasa embriona	7.692	<b>0.002</b>	2.155	2.155	27.777	<b>0.004</b>	2.936	262.773
B klasa embriona	4.115	<b>0.028</b>	1.168	1.168				
Protokol	2.227	<b>0.049</b>	1.014	4.901				

Univarijantnom logističkom regresionom analizom utvrđeno je da u Terapijskoj grupi trajanje infertiliteta kraće od 3 godine, FSH/LH odnos manji od 2, nivo P4 veći od 0.7 ng/ml, E2 veći od 30 pg/ml, nivo AMH veći od 0.9 ng/ml, ovarijalni odgovor, broj embriona veći od 2, klase A i B embriona i primena dugog protokola predstavljaju univarijantne prediktore pozitivnog ishoda. EFI skor veći od 7 se nije izdvojio kao statistički značajni prediktor u Terapijskoj grupi, ali je uključen u multivarijantnu analizu ( $p < 0,100$ ).

Multivarijantni prediktori za pozitivan ishod u Terapijskoj grupi su: E2 veći od 30 pg/ml, nivo AMH veći od 0.9 ng/ml i najkvalitetniji embrioni klase A.

#### 4.5.5 Prediktori ishoda u grupi ART

Univarijantna i multivarijantna logistička regresiona analiza ishoda u grupi ART su prikazane u Tabeli 4.21.

Univarijantnom logističkom regresionom analizom utvrđeno je da u grupi ART trajanje primarnog infertiliteta kraće od 3 godine, EFI skor veći od 7, FSH/LH odnos < 2, E2 > 30 pg/ml,

nivo AMH > 0.9 ng/ml, broj vraćenih embriona, klase A i B embriona i primena dugog protokola stimulacije ovulacije ne predstavljaju univarijantne prediktore pozitivnog ishoda.

**Tabela 4.21.** Univarijantna i multivarijantna logistička regresiona analiza u ART grupi

ART	Univarijantna				Multivarijantna			
	OR	Sig.	95% C.I.		OR	Sig.	95% C.I.	
			Donja	Gornja			Donja	Gornja
P4 ≥ 0.7 ng/ml	8.000	0.034	1.170	1.170	7.999	0.035	1.170	54.724
Aspirirani oociti > 5	6.6	0.099	0.673	64.762				
Adekvatan ovarijalni odgovor	12.987	0.021	1.481	1.481				
Dugi protokol	6.250	0.060	0.941	41.516				

Univarijantni prediktori pozitivnog ishoda u grupi ART su bili P4 ≥ 0.7 ng/ml, broj aspiriranih oocita veći od 5, odnosno adekvatan ovarijalni odgovor, dok je u multivarijantnoj logističkoj regresionoj analizi jedini prediktor pozitivnog ishoda u ART grupi bila vrednost P4 preko 0.7 ng/ml (Tabela 4.21).

#### 4.6. Analiza podgrupa u grupi prethodno tretiranih pacijentkinja

Pošto je utvrđeno da su trudnoće statistički češće u grupi pacijentkinja kod kojih je endometrioza prethodno tretirana, ta grupa je podeljena u dve podgrupe u zavisnosti od načina tretmana (Tabele 4.22 i 4.23).

U prvoj podgrupi je uz hiruršku sprovedena i dodatna medikamentozna terapija i ona je brojala 25 pacijentkinja, dok je u drugoj podgrupi sproveden samo hirurški tretman i to kod 21 pacijentkinje.

Potom su podgrupe međusobno upoređene po prethodno ispitivanim varijablama (Tabele 22 i 23), uključujući i ishod, kao i odustajanje od postupka (Tabela 4.23).



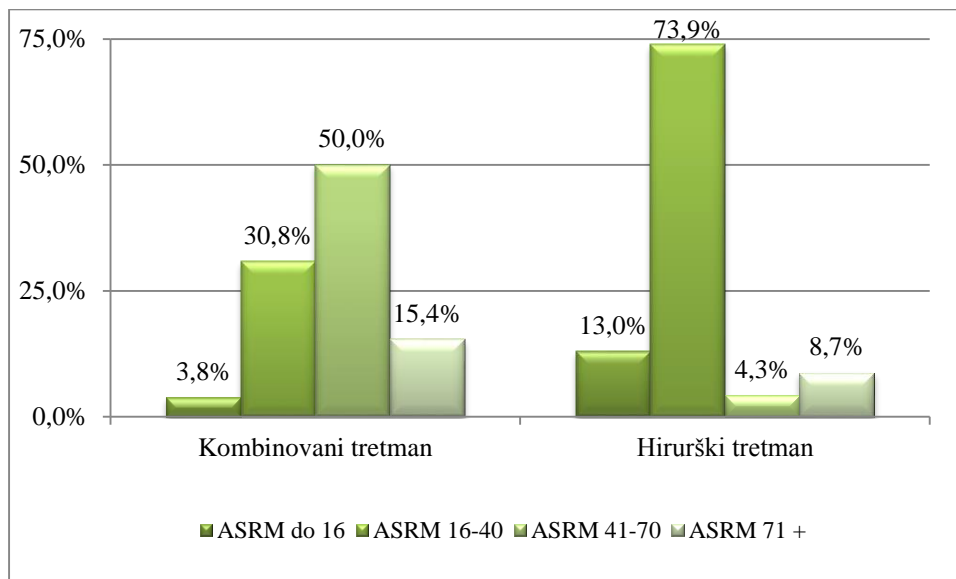
**Tabela 4.22.** Deskriptivna analiza ciklusa podgrupa u odnosu na demografske karakteristike, karakteristike infertiliteta, lečenje i ishod

		Ukupno	%	Kombinovani tretman		Hirurški tretman		sign p
				Broj	%	Broj	%	
Dobni intervali	≤ 35	34	69.4%	19	73.1%	15	65.2%	0.733/ns
	36-39	12	24.5%	6	23.1%	6	26.1%	
	≥ 40	3	6.1%	1	3.8%	2	8.7%	
Ukupno		49	100.0%	26	100.0%	23	100.0%	
Dobni intervali	≤ 35	34	69.4%	19	73.1%	15	65.2%	0.551/ns
	≥ 36	15	30.6%	8	30.8%	8	34.8%	
Trajanje primarnog infertiliteta	≤ 3	32	65.3%	19	73.1%	13	56.5%	0.224/ns
	> 3	17	34.7%	7	26.9%	10	43.5%	
BMI	≤ 25	42	85.7%	22	84.6%	20	87.0%	0.815/ns
	> 25	7	14.3%	4	15.4%	3	13.0%	
EFI	≤ 7	31	63.3%	19	73.1%	12	52.2%	0.130/ns
	> 7	18	36.7%	7	26.9%	11	47.8%	
ASRM stadijum	ASRM I/II	4	8.2%	1	3.8%	3	13.0%	0.241/ns
	ASRM III/IV	45	91.8%	25	96.2%	20	87.0%	
Prisustvo endometrioma	Da	47	95.9%	25	96.2%	22	95.7%	0.929/ns
	Ne	2	4.1%	1	3.8%	1	4.3%	
ASRM skor	do 16	4	8.2%	1	3.8%	3	13.0%	0.002**
	16-40	25	51.0%	8	30.8%	17	73.9%	
	41-70	14	28.6%	13	50.0%	1	4.3%	
	71 +	6	12.2%	4	15.4%	2	8.7%	
Prisustvo endometrioma	Nema	2	4.1%	1	3.8%	1	4.3%	0.331/ns
	Jednostrano	36	73.5%	17	65.4%	19	82.6%	
	Obostrano	11	22.4%	8	30.8%	3	13.0%	
Veličina endometrioma	Nema	2	4.1%	1	3.8%	1	4.3%	0.819/ns
	< 3cm	5	10.2%	2	7.7%	3	13.0%	
	> 3cm	42	85.7%	23	88.5%	19	82.6%	
Vrsta medikam. terapije	OC	8	16.3%	8	30.8%	0	0.0%	nema
	GnRH agonisti	18	36.7%	18	69.2%	0	0.0%	
Dužina terapije GnRH agonistima	Bez terapije	32	65.3%	9	34.6%	23	100.0%	0.000***
	3 meseca	5	10.2%	5	19.2%	0	0.0%	
	6 meseci	11	22.4%	11	42.3%	0	0.0%	

$\chi^2$  test, p sig, \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001, ns -p>0.05

Među ovim podgrupama nije dokazana statistički značajna razlika ni u jednom analiziranom obeležju, izuzev u ASRM stadijumu endometriozie.

Zastupljenost ciklusa posmatrano u odnosu na stadijum endometrioze (ASRM I/II prema ASRM III/IV) nije dala statistički značajnu razliku, ali je visoko statistički značajna razlika postojala kada su odvojeno analizirane vrednosti ASRM skora kod stadijuma IV ( $p < 0.002$ ) (Tabela 22.).



**Grafikon 4.32.** Distribucija pokušaja u Tretiranoj grupi u odnosu na podgrupe i ASRM

Kod ukupno 6 (od 46) pacijentkinja sa 49 ciklusa u obe podgrupe, ili u 13,04% slučajeva se odustalo od postupka.

Nije bilo statistički značajne razlike u zastupljenosti pacijentkinja po dobnim grupama i BMI između podgrupa. Trajanje infertiliteta do 3 godine je bilo češće u podgrupi sa kombinovanim tretmanom, ali bez statističke značajnosti.

Analizom ispitivanih potencijalnih prediktora uspešnosti primenjenih postupaka u odnosu na ishod, nisu nađene statistički značajne razlike ni u jednom obeležju ili karakteristici.

**Tabela 4.23.** Deskriptivna analiza uspešnosti postupaka između podgrupa

		Ukupno	%	Kombinovani tretman		Hirurški tretman		sign p
				Broj	%	Broj	%	
Reoperacija	Da	3	6.10%	1	3.80%	2	8.70%	0.480/ns
	Ne	46	93.90%	25	96.20%	21	91.30%	
FSH	< 7	24	49.00%	12	46.20%	12	52.20%	0.674/ns
	≥ 7	25	51.00%	14	53.80%	11	47.80%	
FSH/LH	< 2	26	53.06%	13	50.00%	13	56.52%	0.648/ns
	≥ 2	23	46.94%	13	50.00%	10	43.48%	
E2 (pg/ml)	< 30	19	38.80%	8	30.80%	11	47.80%	0.221/ns
	≥ 30	30	61.20%	18	69.20%	12	52.20%	
P4 (ng/ml)	P4 < 0.7	24	49.00%	11	42.30%	13	56.50%	0.321/ns
	P4 ≥ 0.7	25	51.00%	15	57.70%	10	43.50%	
AMH (ng/ml)	Nizak	22	44.90%	11	42.31%	11	47.83%	0.698/ns
	≥ 0.9	27	55.10%	15	57.69%	12	52.17%	
Protokol	Kratki i agonisti	14	28.57%	8	30.77%	6	26.09%	0.919/ns
	Kratki i antagonisti	20	40.82%	10	38.46%	10	43.48%	
	Dugi i agonisti	15	30.61%	8	30.77%	7	30.43%	
Gonadotropini	FSH	18	36.70%	10	38.50%	8	34.80%	0.502/ns
	HMG	4	8.20%	1	3.80%	3	13.00%	
	Oba	27	55.10%	15	57.70%	12	52.20%	
Ovarijalni odgovor	loš	24	49.00%	14	53.80%	10	43.50%	0.281/ns
	adekvatan	23	46.90%	12	46.20%	11	47.80%	
	prekomeran	2	4.10%	0	0.00%	2	8.70%	
Klasa A embriona	Ne	26	53.10%	14	53.80%	12	52.20%	0.907/ns
	Da	23	46.90%	12	46.20%	11	47.80%	
Klasa B embriona	Ne	18	36.70%	9	34.60%	9	39.10%	0.744/ns
	Da	31	63.30%	17	65.40%	14	60.90%	
Klasa C embriona	Ne	33	67.30%	19	73.10%	14	60.90%	0.363/ns
	Da	16	32.70%	7	26.90%	9	39.10%	
Klasa D embriona	Ne	41	83.70%	21	80.80%	20	87.00%	0.559/ns
	Da	8	16.30%	5	19.20%	3	13.00%	
Klase embriona grupisano	Bez	6	12.20%	3	11.50%	3	13.00%	0.948/ns
	Kvalitetni (A+B)	31	63.30%	17	65.40%	14	60.90%	
	Loši (C+D)	12	24.50%	6	23.10%	6	26.10%	
ISHOD	Trudnoća	24	48.98%	14	53.85%	10	43.48%	0.469/ns
	Nije trudnoća	25	51.02%	12	46.15%	13	56.52%	
Odustajanje od postupka	Da	6	12.24%	3	11.54%	3	13.04%	0.837/ns
	Ne	43	87.76%	23	88.46%	20	86.96%	

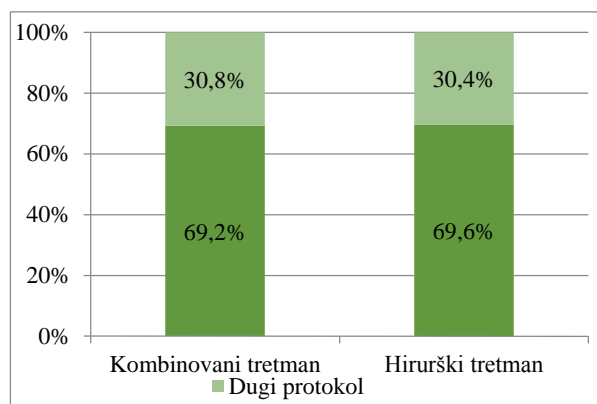
$\chi^2$  test, p sig, \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001, ns -p>0.05

Nivo FSH manji od 7 IU/l se češće javljao u podgrupi pacijentkinja sa kombinovanim tretmanom, ali nije postojala statistička značajnost ( $\chi^2=0.674$ ,  $p>0.05$ ).

Značajne razlike nije bilo ni kod vrednosti LH, FSH/LH odnosa, intervala P4 i AMH (Tabele 23 i 24). Veće vrednosti LH, kao i vrednosti FSH/LH odnosa su bile češće u podgrupi pacijentkinja koje su samo hirurški tretirane, dok su vrednosti P4 veće od 0.7 ng/ml i AMH veće od 0.9 ng/ml bile češće u podgrupi pacijentkinja sa kombinovanom terapijom.

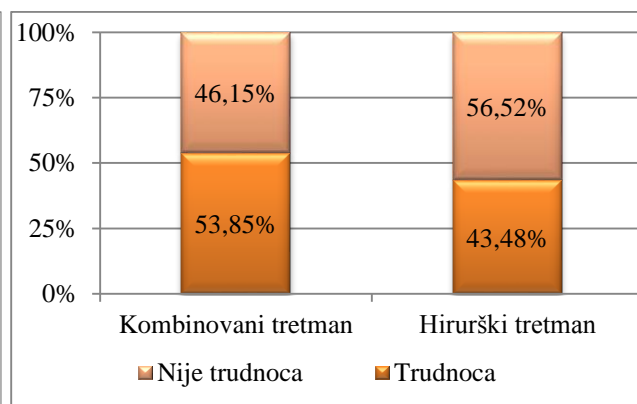
Nije bilo statistički značajne razlike u primenjenim protokolima stimulacije ovulacije između podgrupa ( $\chi^2=0.919$ ,  $p>0.05$ ).

U kombinovanom tretmanu je neznatno češće zapažen loš ovarijalni odgovor ( $\chi^2=0.281$ ,  $p>0.05$ ), kao i veća zastupljenost A i B klasa kvalitetnih embriona ( $\chi^2=0.948$ ,  $p>0.05$ ), što je takođe bilo bez statističke značajnosti (Tabela 4.23.).



**Grafikon 4.33.** Distribucija pokušaja u

Tretiranoj grupi u odnosu na podgrupe i protokol



**Grafikon 4.34.** Distribucija pokušaja u

Tretiranoj grupi u odnosu na podgrupe i ishod

Utvrđeno je da su trudnoće češće ostvarene u podgrupi pacijentkinja koje su imale kombinovanu terapiju (53,85%) u odnosu na podgrupu gde je sproveden samo hirurški tretman (43,48%), ali ta razlika nije bila statistički značajna ( $\chi^2=0.469$ ,  $p>0.05$ ) (Tabela 4.23.). Odustajanje od postupka je bilo neznatno češće kod pacijentkinja u hirurškoj podgrupi ( $\chi^2=0.837$ ,  $p>0.05$ ).

Analizom prosečnih vrednosti prema podgrupama, dobijeni su sledeći rezultati koji su prikazani u Tabeli 24. Vrednosti su testirane neparametrijskim Z testom, zbog činjenice da serije nemaju normalnu distribuciju.

**Tabela 4.24.** Analiza prosečnih vrednosti posmatranih parametara između podgrupa

		Broj	Prosek ± SD	95% CI		Minimum	Maximum	sign
				Donja	Gornja			
Godine starosti	Kombinovani tretman	26	33.15±3.48	31.75	34.56	26.00	40.00	0.092/ns
	Hirurška	23	34.70±2.69	33.53	35.86	30.00	40.00	
	Ukupno	49	33.88±3.20	32.96	34.80	26.00	40.00	
BMI	Kombinovani tretman	26	22.74±2.76	21.63	23.86	18.70	29.40	0.799/ns
	Hirurška	23	22.56±2.09	21.66	23.46	19.00	26.90	
	Ukupno	49	22.66±2.44	21.96	23.36	18.70	29.40	
EFI	Kombinovani tretman	26	5.85±1.97	5.05	6.64	2.00	8.00	0.465/ns
	Hirurška	23	6.26±1.96	5.41	7.11	2.00	9.00	
	Ukupno	49	6.04±1.96	5.48	6.60	2.00	9.00	
Bazalni FSH (IU/l)	Kombinovani tretman	26	7.40±3.32	6.06	8.74	1.81	13.40	‡0.992/ns
	Hirurška	23	7.46±4.33	5.59	9.34	0.80	15.50	
	Ukupno	49	7.43±3.78	6.34	8.51	0.80	15.50	
Bazalni LH (IU/l)	Kombinovani tretman	26	3.99±2.16	3.12	4.86	0.70	8.56	‡0.826/ns
	Hirurška	23	3.99±2.63	2.86	5.13	0.72	10.60	
	Ukupno	49	3.99±2.37	3.31	4.67	0.70	10.60	
FSH/LH	Kombinovani tretman	26	2.29±1.39	1.73	2.85	0.54	7.00	‡0.912/ns
	Hirurška	23	2.35±1.46	1.72	2.98	0.15	5.62	
	Ukupno	49	2.32±1.41	1.92	2.72	0.15	7.00	
Bazalni E2 (pg/ml)	Kombinovani tretman	26	47.83±22.94	38.57	57.10	20.00	89.00	‡0.049*
	Hirurška	23	34.87±16.83	27.60	42.15	16.10	75.00	
	Ukupno	49	41.75±21.13	35.68	47.82	16.10	89.00	
P4 (ng/ml)	Kombinovani tretman	26	1.18±0.96	0.79	1.56	0.14	3.40	‡0.284/ns
	Hirurška	23	0.90±0.86	0.53	1.28	0.19	3.60	
	Ukupno	49	1.05±0.92	0.78	1.31	0.14	3.60	
AMH (ng/ml)	Kombinovani tretman	26	1.46±0.99	1.06	1.86	0.59	4.13	‡0.186/ns
	Hirurška	23	1.25±1.26	0.70	1.79	0.17	4.77	
	Ukupno	49	1.36±1.12	1.04	1.68	0.17	4.77	
Ukupno utrošene amp Gonadotropin	Kombinovani tretman	26	29.35±10.21	25.22	33.47	5.00	58.00	‡0.335/ns
	Hirurška	23	33.22±11.87	28.09	38.35	12.00	59.00	
	Ukupno	49	31.16±11.08	27.98	34.34	5.00	59.00	
Ukupna doza Gonodotropin (IU)	Kombinovani tretman	26	2200.96±766.01	1891.56	2510.36	375.00	4350.00	‡0.335/ns
	Hirurška	23	2491.30±889.99	2106.44	2876.16	900.00	4425.00	
	Ukupno	49	2337.24±830.71	2098.64	2575.85	375.00	4425.00	

‡K-W test, F-anova test, sign. , \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001, ns -p>0.05

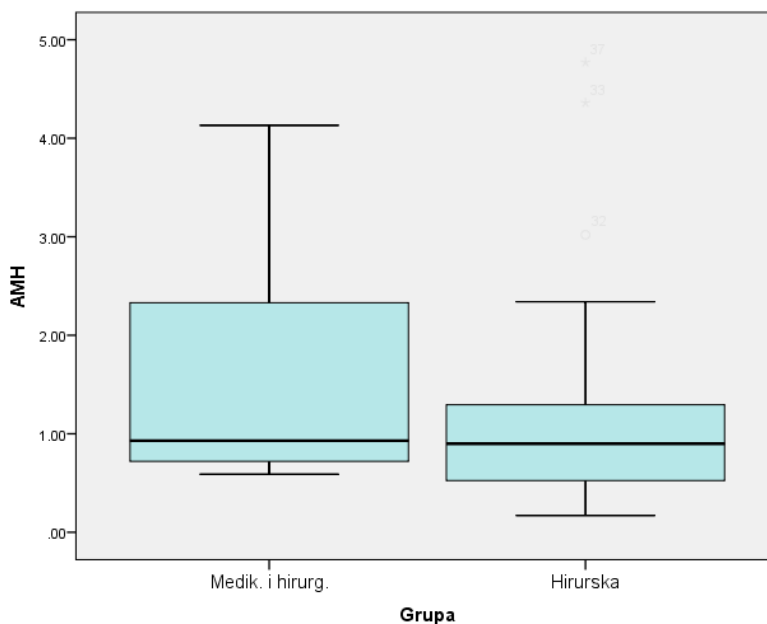
Prosečan bazalni FSH je bio niži u podgrupi sa kombinovanim tretmanom i iznosio je  $7.40 \pm 3.32$  IU/l, a u hirurškoj podgrupi je iznosio  $7.46 \pm 4.33$  IU/l, bez statistički značajne razlike.

Prosečan bazalni LH je bio približno isti, u podgrupi sa kombinovanim tretmanom je iznosio je  $3.99 \pm 2.2$  IU/l, a u hirurškoj podgrupi je iznosio  $3.99 \pm 2.63$  IU/l, bez statistički značajne razlike.

Prosečan FSH/LH odnos je bio neznatno niži u podgrupi sa kombinovanim tretmanom i iznosio je  $2.29 \pm 1.36$ , a u hirurškoj podgrupi je iznosio  $2.35 \pm 1.46$ , bez statistički značajne razlike.

Prosečan bazalni E2 je bio statistički značajno viši u podgrupi sa kombinovanim tretmanom i iznosio je  $47.83 \pm 22.94$  pg/ml, a u hirurškoj podgrupi je iznosio  $34.87 \pm 16.8$  pg/ml, za  $p \leq 0,049$ .

Prosečan P4 je bio neznatno viši u podgrupi sa kombinovanim tretmanom i iznosio je  $1.18 \pm 0.96$  ng/ml, dok je u hirurškoj podgrupi iznosio  $0.90 \pm 0.86$  ng/ml, bez statistički značajne razlike.



**Grafikon 4.35.** Prosečna vrednost AMH u podgrupama

Prosečna vrednost AMH je bila viša u podgrupi pacijentkinja sa kombinovanim tretmanom i iznosila je  $1.46 \pm 0.99$  ng/ml, u odnosu na podgrupu pacijentkinja sa hirurškim tretmanom gde je prosečna vrednost AMH iznosila  $1.25 \pm 1.26$  ng/ml, bez statističke značajnosti.

Upotrebljena je veća doza gonadotropina tokom stimulacije ciklusa u podgrupi gde je prethodno primenjen samo hirurški tretman endometrioze, u odnosu na podgrupu gde je sproveden i hirurški i medikamentozni tretman, ali bez statistički značajne razlike ( $p > 0.05$ ).

#### **4.6.1. Terapija u podgrupi sa kombinovanim tretmanom**

Analizom vidova terapije u podgrupi pacijentkinja koje su imale kombinovani tretman endometrioze u odnosu na cikluse, utvrđeno je da je u 8 (30,8%) pokušaja prethodno korišćena OC kao terapija, dok je kod 18 (69,2%) pokušaja prethodno korišćen GnRH agonista kao terapija.

Kratki protokol sa agonistom u stimulaciji ciklusa posle terapije OC korišćen je kod 3 (37,5%) pokušaja, a ovaj protokol posle terapije GnRH agonistom je korišćen kod 5 (62,5%) pokušaja.

Kratki protokol sa antagonistom u stimulaciji ciklusa posle terapije OC korišćen je kod 3 (30%) pokušaja, a ovaj protokol posle terapije GnRH agonistom je korišćen kod 7 (70%) pokušaja.

Dugi protokol sa agonistom u stimulaciji ciklusa posle terapije OC korišćen je kod dva (25%) pokušaja, a ovaj protokol posle terapije GnRH agonistom je korišćen kod 6 (75%) pokušaja.

Između pokušaja u odnosu na prethodnu terapiju i protokol nije bilo statistički značajne razlike.

Analizom prethodne terapije i ishoda u podgrupi pacijentkinja koja je imala kombinovani tretman, konstatovana je trudnoća kod 5 (35,7%) pokušaja gde je prethodno korišćena OC, a kod 9 (64,3%) pokušaja gde je prethodno korišćen GnRH agonista kao terapija. U slučajevima negativnog ishoda u 3 (25%) pokušaja prethodno je korišćena OC, a kod 9 (75%) pokušaja prethodno je korišćen GnRH agonista kao terapija. Između pokušaja u odnosu na prethodnu terapiju i ishod nije bilo statistički značajne razlike.

**Tabela 4.25.** Prosečne vrednosti gonadotropina u odnosu na terapiju u podgrupi sa kombinovanim tretmanom

		N	Prosek ± SD	95% C.I.		Minimum	Maximum	Sig.p‡
				Donja	Gornja			
Ukupno utrošene amp. Gonadotropin	OC	8	29.88±11.59	20.18	39.57	22.00	58.00	0,419/ns
	GnRH agonisti	18	29.11±9.89	24.19	34.03	5.00	47.00	
	Ukupno	26	29.35±10.21	25.22	33.47	5.00	58.00	
Gonadotropin IU	OC	8	2240.63±869.52	1513.69	2967.56	1650.00	4350.00	0,419/ns
	GnRH agonisti	18	2183.33±741.97	1814.36	2552.30	375.00	3525.00	
	Ukupno	26	2200.96±766.01	1891.56	2510.36	375.00	4350.00	
Broj aspiriranih oocita	OC	8	6.88±3.14	4.25	9.50	3.00	12.00	0,178/ns
	GnRH agonisti	18	5.17±3.85	3.25	7.08	1.00	14.00	
	Ukupno	26	5.69±3.67	4.21	7.18	1.00	14.00	
Ukupan broj embriona	OC	8	3.63±2.92	1.18	6.07	0.00	9.00	0,447/ns
	GnRH agonisti	18	2.94±2.88	1.51	4.38	0.00	9.00	
	Ukupno	26	3.15±2.85	2.00	4.31	0.00	9.00	

‡K-W test ,sign. , \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001, ns -p>0.05

Analizom utrošenih ampula gonadotropina, ukupne doze gonadotropina, broja aspiriranih oocita i ukupnog broja embriona, između pokušaja nije bilo statistički značajne razlike.

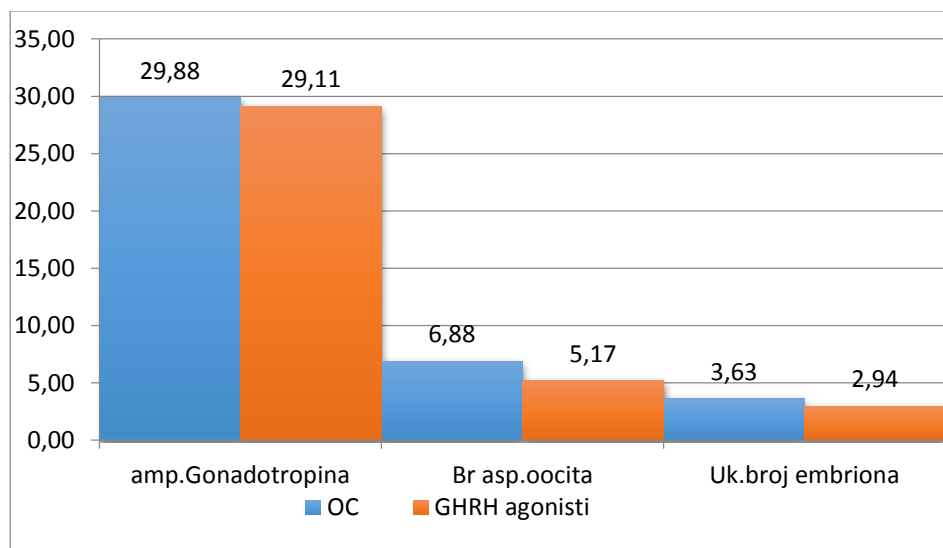
Analizom prethodne terapije, primenjenih protokola i ishoda konstatovano je sledeće:

Analizirajući svaki od primenjenih protokola u odnosu na ishod i prethodnu terapiju verovatnoća da dođe do pozitivnog ishoda kod kratkog protokola sa agonistima je 8 puta veća kod terapije OC u odnosu na terapiju GnRH agonistima (OR=8,00, 95 % CI 0,311-206,37).

Kod pokušaja gde je korišćen kratki protokol sa antagonistom, verovatnoća da dođe do pozitivnog ishoda je za 50% veća u slučajevima prethodne primene OC u odnosu na primenu GnRH agonista (OR=1,5, 95 % CI 0,086-25,39).

Kod pokušaja gde je korišćen dugi protokol sa agonistom, verovatnoća da dođe do pozitivnog ishoda je duplo veća kod pokušaja gde je prethodno korišćen GnRH agonista u odnosu na primenu OC (OR=2,00, 95 % CI 0,077-51,59).





**Grafikon 4.36.** Prosečne vrednosti gonadotropina, oocita i embriona u odnosu na terapiju u podgrupi sa kombinovanim tretmanom

#### 4.6.2 Analiza utrošenih doza gonadotropina u podgrupama i u grupi ART

Prosečan broj utrošenih ampula FSH je bio najmanji u podgrupi hirurški tretiranih pacijentkinja i iznosio je  $19.8 \pm 7.6$  ampula, u podgrupi sa kombinovanim tretmanom je bio veći i iznosio je  $24.08 \pm 8.34$ , dok je u grupi ART iznosio  $25.1 \pm 6.92$  utrošenih ampula, što je bilo bez statistički značajne razlike (Tabela 4.26).

Prosečan broj utrošenih ampula HMG-a je bio značajno najveći u podgrupi hirurški tretiranih pacijentkinja i iznosio je  $24.07 \pm 14.3$  ampula, u podgrupi sa kombinovanim tretmanom je iznosio je  $12 \pm 10.44$ , dok je u grupi ART iznosio  $23.4 \pm 12.03$ , ( $p \leq 0,008$ ).

Prosečan broj ukupno utrošenih ampula FSH i HMG je bio najmanji u grupi ART, a najveći u podgrupi hirurški tretiranih, što je bilo bez statistički značajne razlike.

**Tabela 4.26.** Analiza prosečnih vrednosti broja utrošenih ampula gonadotropina između podgrupa i grupe ART

		N	Prosek ± SD	95% C.I.		Min.	Max.	Sig.p‡
				Donja	Gornja			
FSH - broj ampula	Kombinovani tretman	25	24.08±8.34	20.64	27.52	10	39	0.079/ns
	Hirurški	20	19.80±7.63	16.23	23.37	4	34	
	ART	20	25.10±6.92	21.86	28.34	10	39	
	Ukupno	65	23.08±7.91	21.12	25.04	4	39	
HMG - broj ampula	Kombinovani tretman	16	12.00±10.44	6.44	17.56	2	36	0.008**
	Hirurški	15	24.07±14.30	16.15	31.99	1	50	
	ART	15	23.40±12.03	16.74	30.06	7	54	
	Ukupno	46	19.65±13.30	15.70	23.60	1	54	
FSH i HMG – broj ampula	Kombinovani tretman	26	30.53±10.28	26.38	34.69	15.00	57.00	0.625/ns
	Hirurški	23	32.91±12.04	27.71	38.12	12.00	59.00	
	ART	28	30.46±9.069	26.95	33.98	18.00	54.00	
	Ukupno	77	31.22±10.35	28.87	33.57	12.00	59.00	

‡K-W test ,sign. ,\*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001, ns -p>0.05

#### 4.6.3 Analiza nivoa hormona u podgrupama u odnosu na tretman u ART grupi prema ishodu

Analizirane vrednosti su testirane neparametrijskim K-W testom zbog činjenice da serije nemaju normalnu distribuciju. Rezultati su prikazani u Tabelama 27. i 28., kao i na Grafikonima 37., 38. i 39. Analizom vrednosti hormona prema podgrupama i ART grupom u odnosu na ishod kod analiziranih 77 ciklusa dobijeni su sledeći rezultati:

FSH je značajno niži u podgrupi hirurški tretiranih u slučajevima pozitivnog ishoda i iznosi  $6.12 \pm 4.13$  IU/l, u odnosu na negativan ishod gde iznosi  $8.50 \pm 4.35$  IU/l, sa statističkom značajnošću, za  $p \leq 0.036$ .

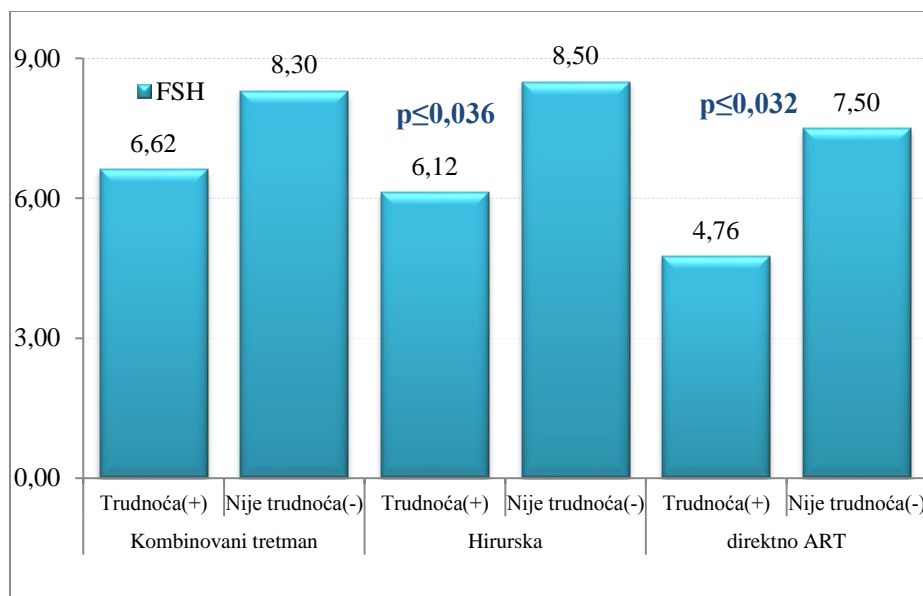
U grupi ART za FSH dokazana je statistička značajnost u odnosu na ishod. FSH je značajno niži u slučajevima pozitivnog ishoda i iznosi  $4.76 \pm 3.28$  IU/l u odnosu na negativan ishod gde iznosi  $7.50 \pm 2.99$  IU/l, za  $p \leq 0.032$ .

Vrednosti LH su više kod pozitivnog ishoda u podgrupi sa kombinovanom terapijom i u grupi ART, ali bez statističke značajnosti.

**Tabela 4.27.** Analiza prosečnih vrednosti hormona između podgrupa i grupe ART u odnosu na ishod

Podgrupe i grupa	ISHOD	Broj pokušaja	Xsr	SD	p sign-median/ K-W test
<b>FSH (IU/l)</b>					
Kombinovani tretman	Trudnoća (+)	14	6.62	2.36	0.165/ns
	Nije trudnoća (-)	12	8.30	4.09	
	Ukupno	26	7.40	3.32	
Hirurški tretman	Trudnoća (+)	10	6.12	4.13	‡p≤0.036*
	Nije trudnoća (-)	13	8.50	4.35	
	Ukupno	23	7.46	4.33	
Grupa ART	Trudnoća (+)	7	4.76	3.28	‡p≤0.032*
	Nije trudnoća (-)	21	7.50	2.99	
	Ukupno	28	6.81	3.24	
<b>LH (IU/l)</b>					
Kombinovani tretman	Trudnoća (+)	14	4.16	2.22	0,682/ns
	Nije trudnoća (-)	12	3.80	2.17	
	Ukupno	26	5.12	3.10	
Hirurški tretman	Trudnoća (+)	10	3.13	1.90	0.945/ns
	Nije trudnoća (-)	13	3.12	2.96	
	Ukupno	23	3.56	2.10	
Grupa ART	Trudnoća (+)	7	4.16	2.22	0.385/ns
	Nije trudnoća (-)	21	3.80	2.17	
	Ukupno	28	5.12	3.10	
<b>FSH/LH</b>					
Kombinovani tretman	Trudnoća (+)	14	2.01	1.03	0.328/ns
	Nije trudnoća (-)	12	2.62	1.71	
	Ukupno	26	2.29	1.39	
Hirurški tretman	Trudnoća (+)	10	1.45	0.80	‡p≤0.006**
	Nije trudnoća (-)	13	3.05	1.49	
	Ukupno	23	2.35	1.46	
Grupa ART	Trudnoća (+)	7	1.84	0.84	0.367/ns
	Nije trudnoća (-)	21	2.66	1.33	
	Ukupno	28	2.46	1.26	
<b>AMH (ng/ml)</b>					
Kombinovani tretman	Trudnoća (+)	14	1.93	1.12	‡p≤0.033*
	Nije trudnoća (-)	12	0.91	0.33	
	Ukupno	26	1.46	0.99	
Hirurški tretman	Trudnoća (+)	10	2.00	1.61	‡p≤0.020*
	Nije trudnoća (-)	13	0.67	0.38	
	Ukupno	23	1.25	1.26	
Grupa ART	Trudnoća (+)	7	3.19	0.89	‡p≤0.0001***
	Nije trudnoća (-)	21	0.98	0.52	
	Ukupno	28	1.54	1.15	

‡K-W test ,sign. ,\*p<0.05,\*\*p<0.01,\*\*\*p<0.001, ns -p>0.05



**Grafikon 4.37.** Prosečne vrednosti FSH između podgrupa i grupe ART u odnosu na ishod

U podgrupi hirurški tretiranih pacijentkinja za FSH/LH odnos je dokazana statistička značajnost u odnosu na ishod. FSH/LH je značajno niži u slučajevima pozitivnog ishoda i iznosi  $1.45 \pm 0.8$  u odnosu na negativan ishod gde FSH/LH iznosi  $3.05 \pm 1.49$ , za  $p \leq 0.006$ .

U podgrupi sa kombinovanim tretmanom za AMH je dokazana statistička značajnost u odnosu na ishod. AMH je značajno viši kod pozitivnog ishoda i iznosi  $1.93 \pm 1.12$  ng/ml u odnosu na negativan gde AMH iznosi  $0.91 \pm 0.33$  ng/ml, za  $p \leq 0.033$ .

U podgrupi hirurški tretiranih za AMH je dokazana statistička značajnost u odnosu na ishod. AMH je značajno viši u slučajevima pozitivnog ishoda i iznosi  $2.0 \pm 1.61$  ng/ml u odnosu na negativan ishod gde AMH iznosi  $0.67 \pm 0.38$  ng/ml, za  $p \leq 0.020$ .

U grupi ART za AMH je dokazana statistička značajnost u odnosu na ishod. AMH je značajno viši u slučajevima pozitivnog ishoda i iznosi  $3.19 \pm 0.89$  ng/ml u odnosu na negativan ishod gde AMH iznosi  $0.98 \pm 0.52$  ng/ml, za  $p \leq 0.0001$ .

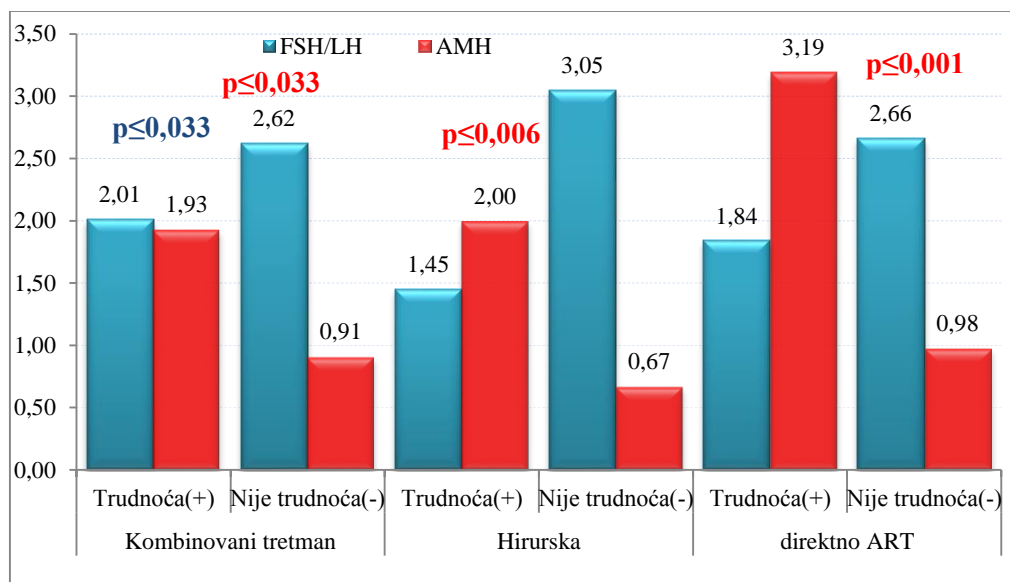
Broj dobijenih oocita je značajno veći u podgrupi hirurški tretiranih u slučajevima pozitivnog ishoda u odnosu na negativan ishod za  $p \leq 0,016$ , kao i u grupi ART za  $p \leq 0,046$ . U podgrupi sa kombinovanom terapijom kod pozitivnog ishoda broj oocita jeste veći, ali ne statistički značajno u odnosu na broj oocita kod negativnog ishoda (Tabela 4.28)-

**Tabela 4.28.** Analiza varijabli između podgrupa i grupe ART u odnosu na ishod - nastavak

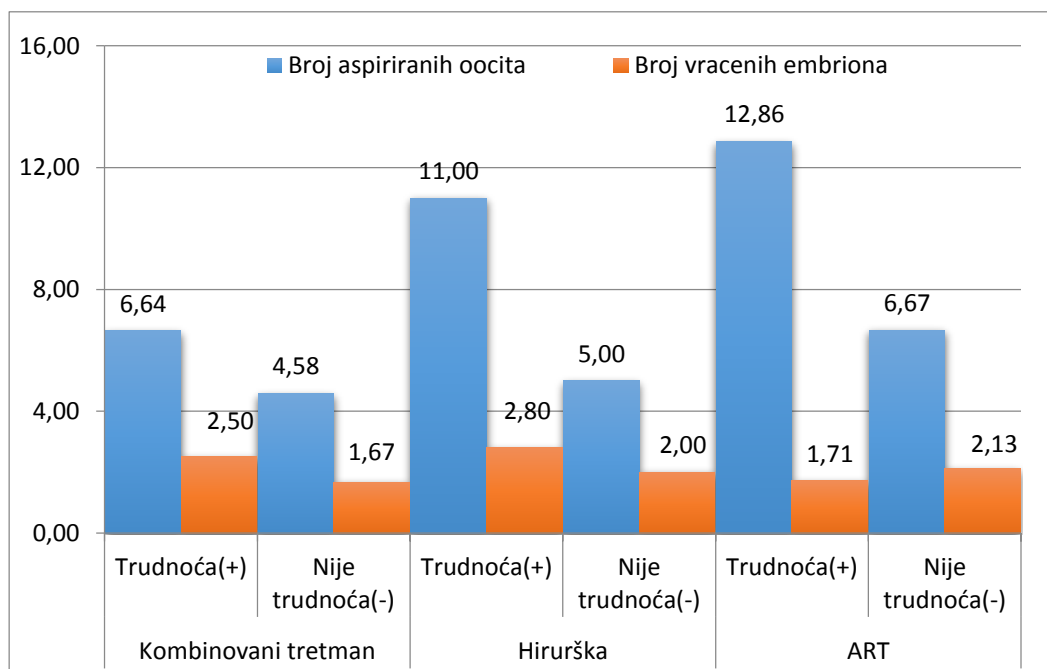
Podgrupe i grupa	ISHOD	Broj pokušaja	Xsr	SD	p sign-
					K-W twst
Broj oocita					
Kombinovani tretman	Trudnoća (+)	14	6.64	3.56	0.077/ns
	Nije trudnoća (-)	12	4.58	3.63	
Hirurški tretman	Trudnoća (+)	10	11.00	6.02	p≤0.016**
	Nije trudnoća (-)	12	5.00	4.39	
Grupa ART	Trudnoća (+)	7	12.86	7.56	p≤0.046*
	Nije trudnoća (-)	21	6.67	5.19	
Broj vraćenih embriona					
Kombinovani tretman	Trudnoća (+)	14	2.50	0.76	p≤0.030*
	Nije trudnoća (-)	9	1.67	0.87	
Hirurški tretman	Trudnoća (+)	10	2.80	1.23	p=0.122/ns
	Nije trudnoća (-)	10	2.00	0.82	
Grupa ART	Trudnoća (+)	7	1.71	0.95	0.342/ns
	Nije trudnoća (-)	16	2.13	0.96	
Ukupno utrošene ampule Gonadotropina					
Kombinovani tretman	Trudnoća (+)	14	26.43	9.62	0.098/ns
	Nije trudnoća (-)	12	32.75	10.21	
Hirurški tretman	Trudnoća (+)	10	31.4	10.79	0.619/ns
	Nije trudnoća (-)	13	34.62	12.88	
Grupa ART	Trudnoća (+)	7	25.86	7.86	p≤0.050*
	Nije trudnoća (-)	21	32.71	9.9	

‡K-W test ,sign.,\*p<0.05,\*\*p<0.01,\*\*\*p<0.001, ns -p>0.05

Broj vraćenih embriona je značajno veći u podgrupi sa kombinovanim tretmanom u slučajevima pozitivnog ishoda u odnosu na negativne ishode, za  $p \leq 0,03$ . Broj vraćenih embriona je u grupi ART manji nego u podgrupi hirurški tretiranih ili u podgrupi sa kombinovanim tretmanom u slučajevima pozitivnog ishoda, dok je kod negativog ishoda neznatno veći broj embriona u grupi ART u odnosu na podgrupe.



**Grafikon 4.38.** Prosečne vrednosti FSH/LH i AMH između podgrupa i grupe ART u odnosu na ishod



**Grafikon 4.39.** Prosečan broj oocita i embriona između podgrupa i grupe ART u odnosu na ishod

#### 4.7. Karakteristike ciklusa prema vrsti protokola stimulacije

U ukupnom uzorku od 77 ciklusa IVF/ICSI ispitane su karakteristike u odnosu na tri vrste primenjenih protokola stimulacije ovulacije: kratki protokol sa agonistima, kratki protokol sa antagonistima i dugi protokol sa agonistima (Tabela 29).

Studijom je obuhvaćeno ukupno 73 pacijentkinje koje su prošle kroz 77 ciklusa IVF/ICSI, i kod kojih je ciklusa sa kratkim protokolom i agonistima bilo 20 (25,9%), sa kratkim protokolom i antagonistima 31 (40,3%), dok je ciklusa sa dugim protokolom i agonistima bilo 26 (33,7%).

**Tabela 4.29.** Karakteristike u odnosu na protokol stimulacije

		Ukupno		Protokol stimulacije						$\chi^2$ , Sign p
				Kratki i agonisti		Kratki i antagonisti		Dugi i agonisti		
		Broj	%	Broj	%	Broj	%	Broj	%	
Grupa	Tretirana	49	63.6%	14	70.0%	20	64.5%	15	57.7%	0.685/ ns
	ART	28	36.4%	6	30.0%	11	35.5%	11	42.3%	
Ukupno		77	100.0%	20	100.0%	31	100.0%	26	100.0%	
Podgrupe i grupa	Kombinovani tret.	26	33.8%	8	40.0%	10	32.3%	8	30.8%	0.919/ ns
	Hirurški tret.	23	29.9%	6	30.0%	10	32.3%	7	26.9%	
	Grupa ART	28	36.4%	6	30.0%	11	35.5%	11	42.3%	
Dob	≤ 35	43	55.8%	8	40.0%	17	54.8%	18	69.2%	0.140/ ns
	≥ 36	34	44.2%	12	60.0%	14	45.2%	8	30.8%	
BMI	≤ 25	65	84.4%	16	80.0%	26	83.9%	23	88.5%	0.731/ ns
	>25	12	15.6%	4	20.0%	5	16.1%	3	11.5%	

$\chi^2$ test ,sign. , \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001, ns -p>0.05

Pacijentkinja sa kratkim protokolom i agonistima je bilo 19 (26,0%), sa kratkim protokolom i antagonistima 29 (39,7%), dok je sa dugim protokolom i agonistima bilo 25 (34,3%) žena. Nije dokazana statistički značajna razlika u primeni protokola stimulacije ciklusa kada su analizirane grupe ispitanica i podgrupe u okviru grupe prethodno tretiranih pacijentkinja, kao i dobne grupe. Nije dokazana statistički značajna razlika u primeni protokola stimulacije kada su analizirani BMI i EFI skor do i veći od 7.

**Tabela 4.30.** Karakteristike endometriozе u odnosu na primenjeni protokol stimulacije

		Ukupno		Protokol stimulacije						$\chi^2$ , Sign p
				Kratki i agonisti		Kratki i antagonisti		Dugi i agonisti		
		Broj	%	Broj	%	Broj	%	Broj	%	
EFI	≤ 7	53	68.80%	17	85.00%	19	61.30%	17	65.40%	0.182
	> 7	24	31.20%	3	15.00%	12	38.70%	9	34.60%	/ns
ASRM	I/II	17	22.10%	5	25.00%	4	12.90%	8	30.80%	0.252
	III/IV	60	77.90%	15	75.00%	27	87.10%	18	69.20%	/ns
Prisustvo ciste	Da	53	68.80%	14	70.00%	21	67.70%	18	69.20%	0.984
	Ne	24	31.20%	6	30.00%	10	32.30%	8	30.80%	/ns
ASRM skor	do 16	17	22.10%	5	25.00%	4	12.90%	8	30.80%	0.280 /ns
	16-40	37	48.10%	10	50.00%	18	58.10%	9	34.60%	
	41-70	16	20.80%	2	10.00%	8	25.80%	6	23.10%	
	71 +	7	9.10%	3	15.00%	1	3.20%	3	11.50%	
Lateralnost	Bez endometrioma	24	31.20%	6	30.00%	10	32.30%	8	30.80%	0.755 /ns
	Jednostrano	38	49.40%	12	60.00%	15	48.40%	11	42.30%	
	Obostrano	15	19.50%	2	10.00%	6	19.30%	7	26.90%	
Veličina ciste	Bez ciste	24	31.20%	6	30.00%	10	32.30%	8	30.80%	0.215 /ns
	< 3 cm	7	9.10%	0	0.00%	2	6.40%	5	19.20%	
	> 3 cm	46	59.70%	14	70.00%	19	61.30%	13	50.00%	
Vrsta op. pristupa	laparoskopija	43	55.80%	13	65.00%	18	90.00%	12	80.00%	0.778 /ns
	laparotomija	4	5.20%	1	5.00%	1	5.00%	2	13.30%	
	konverzija	2	2.60%	0	0.00%	1	5.00%	1	6.70%	

$\chi^2$ test ,sign. , \*p<0.05,\*\*p<0.01,\*\*\*p<0.001, ns -p>0.05

Nije dokazana statistički značajna razlika u primeni protokola stimulacije ciklusa kada su analizirani stadijumi endometriozе po ASRM klasifikaciji do II i III/IV, prisustvo endometrioma, veličina ili lateralnosti istog, kao ni kada su analizirani intervali ASRM skora do 16, od 16-40, 41-70 i više od 70.

Nije dokazana statistički značajna razlika u primeni protokola stimulacije ciklusa kada su analizirani dužina terapije GnRH analogima, prethodna hirurška intervencija, kao ni vrsta hirurškog pristupa.



**Tabela 4.31.** Karakteristike prethodne terapije i hormonskog statusa u odnosu na protokol stimulacije ciklusa - nastavak

		Ukupno		Protokol stimulacije						$\chi^2$ , Sign p
				Kratki i agonisti		Kratki i antagonisti		Dugi i agonisti		
		Broj	%	Broj	%	Broj	%	Broj	%	
Dužina terapije GnRH analogom	Bez terapije	60	77.92%	14	70.00%	25	80.64%	21	80.77%	0.406/ns
	3 meseca	6	7.79%	1	5.00%	3	9.68%	2	7.69%	
	6 meseci	11	14.29%	5	25.00%	3	9.68%	3	11.54%	
FSH (IU/l)	< 7	39	50.60%	6	30.00%	10	32.30%	<b>23</b>	<b>88.50%</b>	<b>p≤0.000***</b>
	≥ 7	38	49.40%	14	70.00%	21	67.70%	3	11.50%	
E2 (IU/l)	< 30	31	40.30%	9	45.00%	11	35.50%	11	42.30%	0.769/ns
	≥ 30	46	59.70%	11	55.00%	20	64.50%	15	57.70%	
P4 (ng/ml)	< 0.7	42	54.50%	11	55.00%	17	54.80%	14	53.80%	0.996/ns
	≥ 0.7	35	45.50%	9	45.00%	14	45.20%	12	46.20%	
AMH (ng/ml)	< 0.9	29	37.70%	7	35.00%	16	51.60%	6	23.10%	0.083/ns
	≥ 0.9	48	62.30%	13	65.00%	15	48.40%	20	<b>76.90%</b>	
FSH/LH	< 3	60	77.90%	15	75.00%	27	87.10%	18	69.20%	0.252/ns
	≥ 3	17	22.10%	5	25.00%	4	12.90%	8	30.80%	
FSH/LH	< 2	40	51.90%	9	45.00%	19	61.30%	12	46.20%	0.402/ns
	≥ 2	37	48.10%	11	55.00%	12	38.70%	14	53.80%	

$\chi^2$ test, sign., \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001, ns -p>0.05

Kada se analizira FSH, vrednosti do 7 IU/l bile su najzastupljenije u ciklusima sa dugim protokolom i agonistima u 23 (88,5%) pokušaja, odnosno statistički značajno više nego u druga dva načina stimulacije ciklusa, za  $p \leq 0,0001$ .

Nije dokazana statistički značajna razlika u primeni protokola stimulacije ciklusa u odnosu na vrednosti E2, P4 i FSH/LH odnosa.

**Tabela 4.32.** Karakteristike ishoda u odnosu na protokol stimulacije ciklusa - nastavak

		Ukupno		Protokol stimulacije						$\chi^2$ , Sign p
				Kratki i agonisti		Kratki i antagonisti		Dugi i agonisti		
		Broj	%	Broj	%	Broj	%	Broj	%	
Klasa embriona	Bez	11	14.30%	4	20.00%	5	6.10%	2	7.70%	0.385
	Kvalitetni (A+B)	52	67.50%	13	65.00%	18	58.10%	21	80.80%	
	Loši (C+D)	14	18.20%	3	15.00%	8	25.80%	3	11.50%	
Ovarijalni odgovor	Loš	34	44.20%	11	55.00%	17	54.80%	6	23.10%	0.059/ns
	Adekvatan	37	48.10%	9	45.00%	12	38.70%	16	61.50%	
	Prekomeran	6	7.80%	0	0.00%	2	6.50%	4	15.40%	
Klinička trudnoća	Klinička	24	31.20%	3	15.00%	10	32.30%	11	42.30%	0.122/ns
	Biohemijska	7	9.10%	2	10.00%	1	3.20%	4	15.40%	
	Bez trudnoće	46	59.70%	15	75.00%	20	64.50%	11	11.00%	
ISHOD	Trudnoća (pozitivan)	31	40.30%	5	25.00%	11	35.50%	15	57.70%	0.063/ns
	Nije trudnoća (negativan)	46	59.70%	15	75.00%	20	64.50%	11	42.30%	
Odustajanje od postupka	Da	11	14.30%	4	20.00%	5	16.10%	2	7.70%	0.462/ns
	Ne	66	85.70%	16	80.00%	26	83.90%	24	92.30%	
Nepovoljni ishodi	nema	68	88.30%	18	90.00%	29	93.50%	21	80.80%	0.419/ns
	Biohem. trudnoća	7	9.10%	2	10.00%	1	3.20%	4	15.40%	
	Spontani pobačaj	1	1.30%	0	0.00%	1	3.20%	0	0.00%	
	EU	1	1.30%	0	0.00%	0	0.00%	1	3.80%	

$\chi^2$ test ,sign. ,\*p<0.05,\*\*p<0.01,\*\*\*p<0.001, ns -p>0.05

Nije dokazana statistički značajna razlika u primeni protokola stimulacije ciklusa kada je analiziran kvalitet dobijenih embriona, iako su kvalitetni embrioni zastupljeniji u pokušajima sa dugim protokolom i agonistima u 20 (76,9%) slučajeva, odnosno više nego kod druga dva postupka stimulacije ciklusa sa kratkim protokolom.

Adekvatan ovarijalni odgovor je bio najzastupljeniji u pokušajima sa dugim protokolom i agonistima i to u 16 (61,5%) pokušaja, odnosno više nego kod druga dva postupka stimulacije ciklusa kratkim protokolom.

Najmanja zastupljenost kvalitetnih embriona klase A i B i loš ovarijalni odgovor bili su u pokušajima sa kratkim protokolom i antagonistima.

Kod primene dugog protokola sa agonistima, osim najveće zastupljenosti adekvatnog ovarijalnog odgovora, kao i kvalitetnih embriona, zapažena je i najveća zastupljenost pozitivnih ishoda, ukupno 15 (57,7 %), odnosno kliničkih trudnoća kojih je bilo 11 (42,3%).

Kod ovog postupka stimulacije ciklusa bilo je najmanje odustajanja od postupka i najmanje nepovoljnih ishoda.

#### **4.7.1 Prosečne vrednosti hormona u odnosu na primenjeni protokol stimulacije**

U Tabeli 33. prikazane su prosečne vrednosti BMI i ispitivanih hormona. Nije dokazana statistički značajna razlika u primeni protokola stimulacije kada je analiziran prosečni BMI.

Nije dokazana statistički značajna razlika između primenjenih protokola stimulacije kada je analizirana prosečna vrednost E2, iako je najviša vrednost zapažena kod primene kratkog protokola sa antagonistima, a najniža kod primene dugog protokola sa agonistima.

Nije dokazana statistički značajna razlika između primenjenih protokola stimulacije kada je analizirana prosečna vrednost P4, iako je najviša vrednost zapažena kod dugog protokola sa agonistima, a najniža kod kratkog protokola sa agonistima.

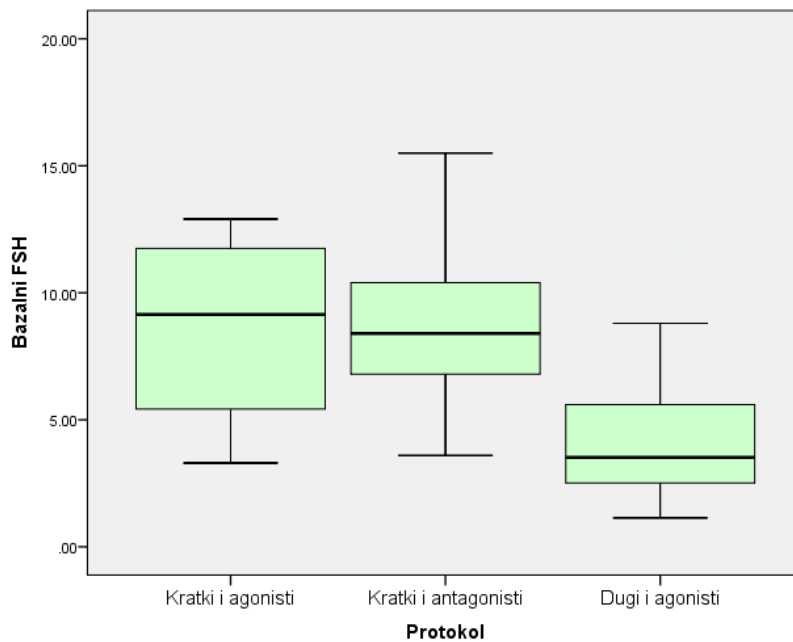
**Tabela 4.33.** Analiza prosečnih vrednosti BMI i hormona u odnosu na primenjeni protokol stimulacije

		Prosek ± SD	95% C.I.		Min.	Max.	p sign
			Donja	Gornja			
BMI	Kratki i agonisti	22.48 ±2.37	21.37	23.58	18.70	26.90	ns
	Kratki i antagonisti	22.54±2.51	21.62	23.46	18.50	27.80	
	Dugi i agonisti	22.94±2.58	21.90	23.98	19.00	29.40	
	Ukupno	22.66±2.48	22.10	23.22	18.50	29.40	
Bazalni FSH (IU/l)	Kratki i agonisti	8.65±3.41	7.06	10.25	3.30	12.90	‡0.000***
	Kratki i antagonisti	8.53±3.29	7.33	9.79	.80	15.50	
	Dugi i agonisti	4.50±2.43	3.51	5.48	1.14	11.30	
	Ukupno	7.20±3.59	6.39	8.02	.80	15.50	
Bazalni LH (IU/l)	Kratki i agonisti	3.64±1.51	2.94	4.35	1.30	7.20	‡0.004**
	Kratki i antagonisti	4.79±2.04	4.05	5.52	1.20	9.00	
	Dugi i agonisti	2.72±2.74	1.61	3.82	0.54	10.60	
	Ukupno	3.80±2.34	3.26	4.33	0.54	10.60	
FSH/LH	Kratki i agonisti	2.56±1.18	2.01	3.11	1.53	5.62	ns
	Kratki i antagonisti	2.15±1.40	1.62	2.67	0.15	7.00	
	Dugi i agonisti	2.49±1.38	1.94	3.015	0.54	5.28	
	Ukupno	2.37±1.35	2.06	2.68	0.15	7.00	
Bazalni E2 (pg/ml)	Kratki i agonisti	44.23±37.45	26.70	61.75	20.00	182.00	ns
	Kratki i antagonisti	44.36±19.65	37.16	51.12	20.00	89.00	
	Dugi i agonisti	44.99±34.92	30.88	59.09	16.10	166.00	
	Ukupno	44.54±30.07	37.06	50.96	16.10	182.00	
P4 (ng/ml)	Kratki i agonisti	0.82±0.72	0.49	1.16	0.10	3.30	ns
	Kratki i antagonisti	0.99±0.87	0.67	1.30	0.14	3.40	
	Dugi i agonisti	1.27±1.46	0.67	1.86	0.16	6.04	
	Ukupno	1.04±1.08	0.79	1.28	0.10	6.04	
AMH (ng/ml)	Kratki i agonisti	1.23±0.88	0.81	1.64	0.19	3.02	‡0.050*
	Kratki i antagonisti	1.17±0.99	0.81	1.54	0.11	4.77	
	Dugi i agonisti	1.87±1.33	1.34	2.41	0.63	4.50	
	Ukupno	1.42±1.12	1.17	1.68	0.11	4.77	

ANOVA F est, ‡K-W test, sign., \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001, ns -p>0.05

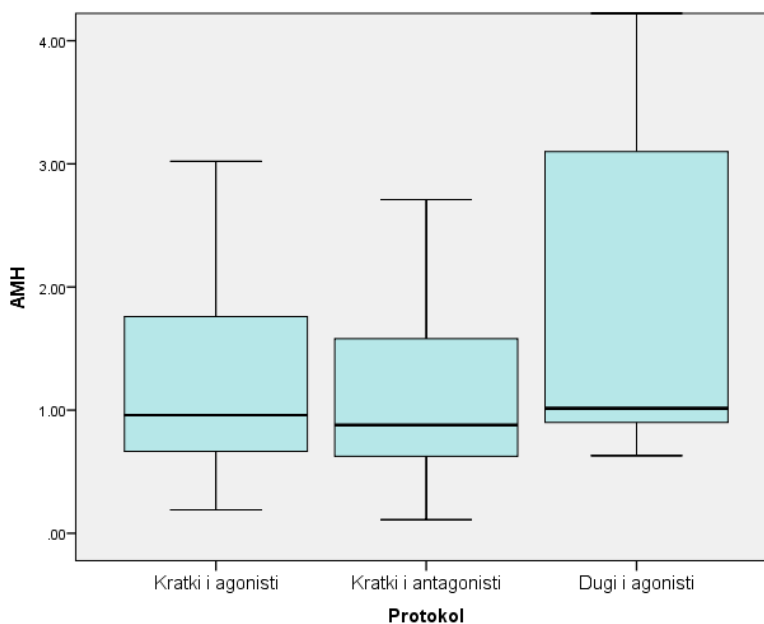
Dokazana je statistički značajna razlika u primenjenim protokolima stimulacije kada je analizirana prosečna vrednost FSH. Najniža vrednost FSH zapažena je kod dugog protokola sa agonistima, a najviša kod kratkog protokola sa antagonistima, za  $p \leq 0,0001$ .

Dokazana je statistički značajna razlika u primenjenim protokolima stimulacije kada je analizirana prosečna vrednost LH. Najniža vrednost LH bila je kod dugog protokola sa agonistima, a najviša kod kratkog protokola sa antagonistima, za  $p \leq 0,001$ .



**Grafikon 4.40.** Prosečne vrednosti FSH u odnosu na primenjeni protokol

Nije dokazana statistički značajna razlika između primenjenih protokola stimulacije kada je analiziran prosečan FSH/LH odnos, iako je najviša vrednost FSH/LH odnosa bila kod dugog protokola sa agonistima, a najniža kod kratkog protokola sa antagonistima.

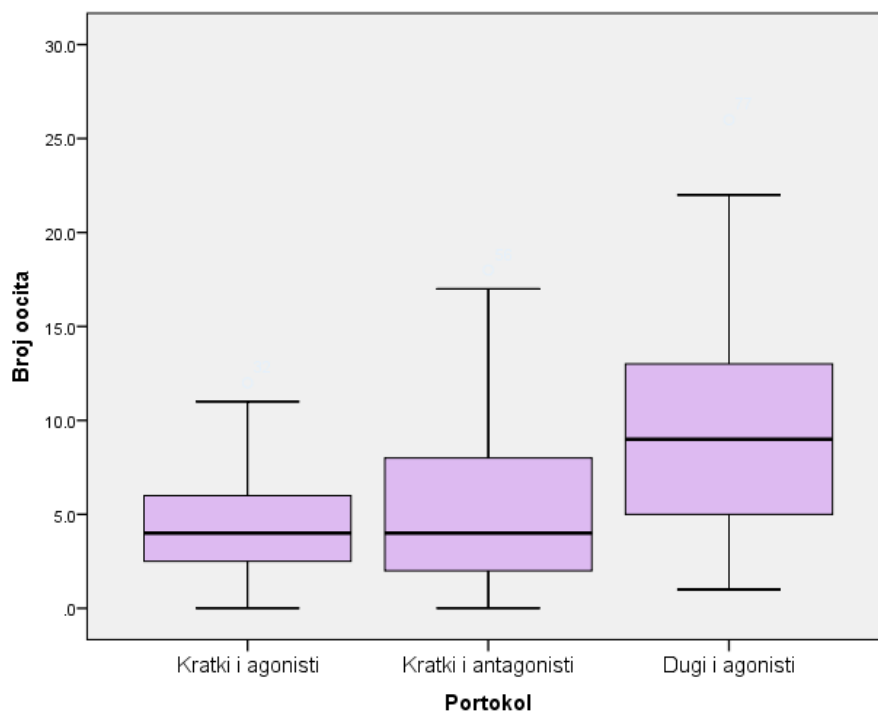


**Grafikon 4.41.** Prosečne vrednosti AMH u odnosu na primenjeni protokol

Dokazana je statistički značajna razlika u primenjenim protokolima stimulacije kada je analizirana prosečna vrednost AMH. Najviša vrednost AMH zapažena je kod dugog protokola sa agonistima, a najniža kod kratkog protokola sa antagonistima, za  $p \leq 0,05$  (Tabela 4.33, Grafikon 4.41.).

Dokazana je statistički značajna razlika u primenjenim protokolima stimulacije kada je analiziran prosečan broj aspiriranih oocita. Najviše dobijenih oocita je bilo kod dugog protokola sa agonistima, a najmanje kod kratkog protokola sa agonistima, za  $p \leq 0,007$  (Tabela 4.34., Grafikon 4.42).

Dokazana je statistički značajna razlika između primenjenih protokola stimulacije kada je analiziran prosečan broj dobijenih embriona. Najviše embriona je dobijeno kod dugog protokola sa agonistima, a najmanje kod kratkog protokola sa agonistima (Tabela 4.34.).



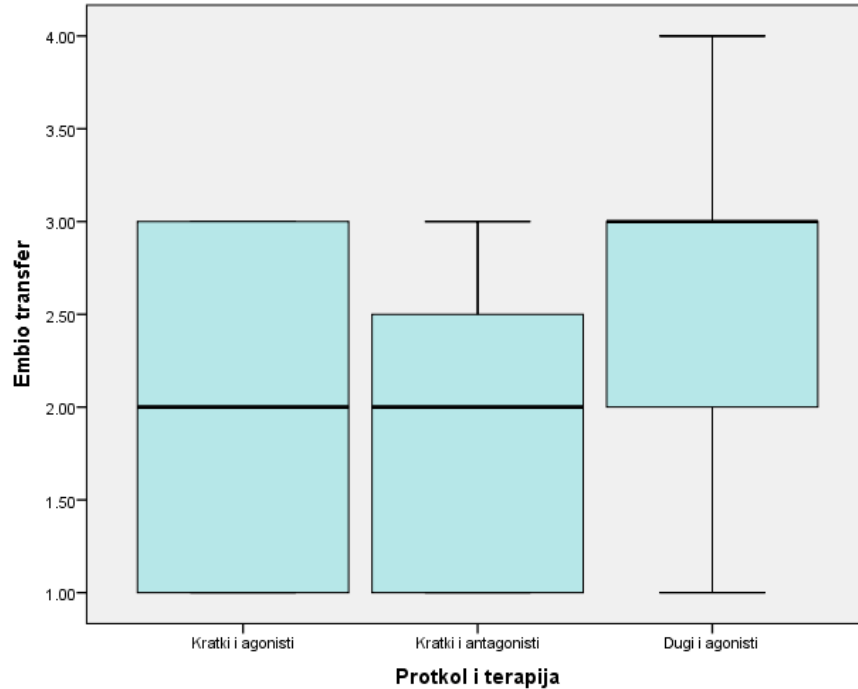
**Grafikon 4.42.** Prosečne vrednosti broja oocita u odnosu na primenjeni protokol

**Tabela 4.34.** Analiza prosečnih vrednosti dobijenih oocita, embriona i stopa fertiliteta u odnosu na primenjeni protokol

		Prosek ± SD	Medijana	95% C.I.		Min.	Max.
				Donja	Gornja		
Broj aspiriranih oocita	Kratki i agonisti	5.63±3.24	5.50	4.07	7.19	2.00	12.00
	Kratki i antagonisti	6.00±5.23	5.00	4.07	7.93	0.00	18.00
	Dugi i agonisti	9.81±6.21	8.00	7.30	12.32	1.00	26.00
	Ukupno	7.21±5.48	6.00	5.96	8.46	0.00	26.00
Ukupan broj embriona	Kratki i agonisti	2.25±2.47	2,0	1.09	3.41	0.00	9.00
	Kratki i antagonisti	3.10±3.12	2.0	1.92	4.20	0.00	12.00
	Dugi i agonisti	4.38±3.44	3.0	2.99	5.77	0.00	11.00
	Ukupno	3.30±3.16	3.0	2.58	4.02	0.00	12.00
Dužina primene gonadotropina –dani stimulacije	Kratki i agonisti	9.20±1.32	9.00	8.58	9.82	6.00	11.00
	Kratki i antagonisti	10.50±2.08	10.00	9.69	11.21	8.00	17.00
	Dugi i agonisti	10.62±1.75	11.00	9.91	11.40	7.00	15.00
	Ukupno	10.21±1.87	10.00	9.78	10.63	6.00	17.00
Stopa fertiliteta	Kratki i agonisti	48.43%±18.99%	50.0 %	38.31%	58.55%	16.67%	81.82
	Kratki i antagonisti	61.32%±27.6%	50.0 %	50.15%	72,4%	14.29%	100%
	Dugi i agonisti	54.71%±27.51%	60.0%	43.85%	67.64%	7.69%	100%
	Ukupno	55.70±25.95	50.0 %	49.32%	62.08%	7.69%	100%
Broj vraćenih embriona	Kratki i agonisti	1.72±0.93	2.00	1.44	2.43	1.00	3.00
	Kratki i antagonisti	1.96±0.76	2.00	1.66	2.26	1.00	3.00
	Dugi i agonisti	2.61±1.12	3.00	2.13	3.09	1.00	6.00
	Ukupno	2.18±0.98	2.00	1.94	2.42	1.00	6.00
Gonadotropin (amp.)	Kratki i agonisti	28.4±9.46	27.00	23.97	32.83	12	47
	Kratki i antagonisti	31.84±11.80	28.00	27.2	35.83	5	59
	Dugi i agonisti	32.30±9.77	30.00	28.74	36.65	17	52
	Ukupno	31.1±10.56	28.00	28.71	33.5	5	59
Gonadotropin (IU)	Kratki i agonisti	2130.00±709.18	2025.00	1798.09	2,461.91	900	3525
	Kratki i antagonisti	2387.90±885.3	2100.00	2040.00	2,687.42	375	4425
	Dugi i agonisti	2423.07±732.9	2250.00	2155.26	2,748.58	1275	3900
	Ukupno	2332.79±791.63	2100.00	2153.11	2,512.47	375	4425

ANOVA F test, ‡K-W test, sign. ,\*p<0.05,\*\*p<0.01,\*\*\*p<0.001, ns -p>0.05

Nije dokazana statistički značajna razlika između primenjenih protokola stimulacije ciklusa kada je analiziran prosečan broj embriona, kao i ukupno utrošene ampule Gonadotropina, iako je najmanje ampula utrošeno kod kratkog protokola sa agonistima, a najviše kod dugog protokola sa agonistima.



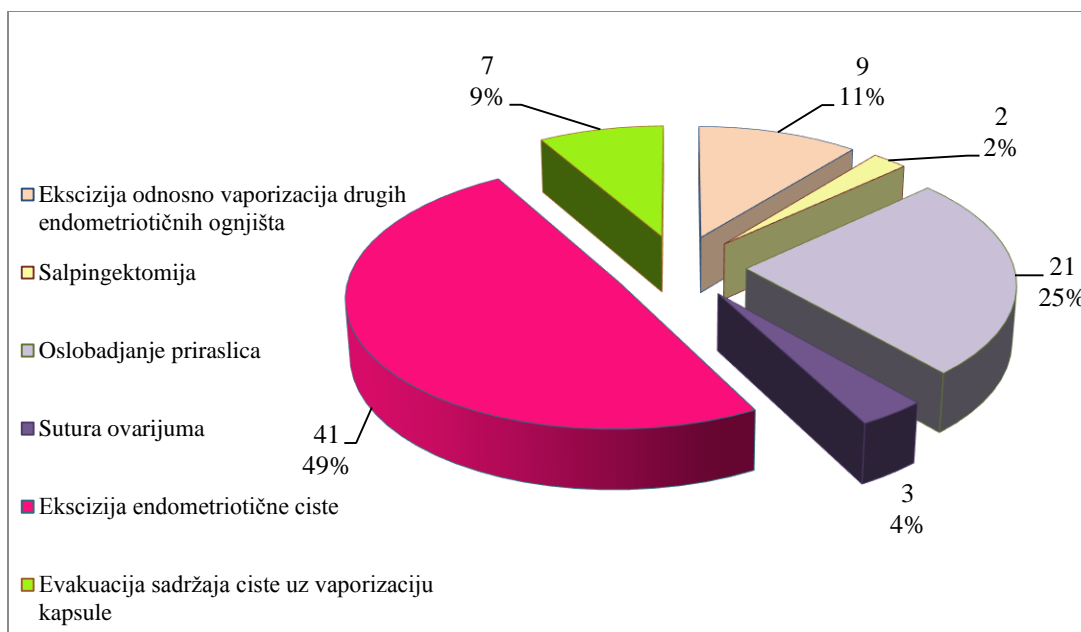
**Grafikon 4.43.** Prosečne vrednosti dobijenih embriona u odnosu na primenjeni protokol

#### 4.8. Vrsta operacije

Od 49 hirurških zahvata sprovedenih kod ispitanica, kod 24 pokušaja odnosno ciklusa je primenjena samo jedna vrsta hirurškog zahvata, dok su kombinovane operativne tehnike bile primenjene kod 25 pokušaja. Samo u jednom slučaju urađena je salpingektomija.

Od 24 (47,9%) slučajeva sa samo jednom vrstom hirurške intervencije, kod 20 (86,9%) je urađena ekscizija endometriotične ciste, odnosno cistektomija, kod 3 (13,1%) slučajaja je urađena evakuacija sadržaja ciste uz vaporizaciju kapsule, a samo kod jedne ispitanice urađena je salpingektomija.





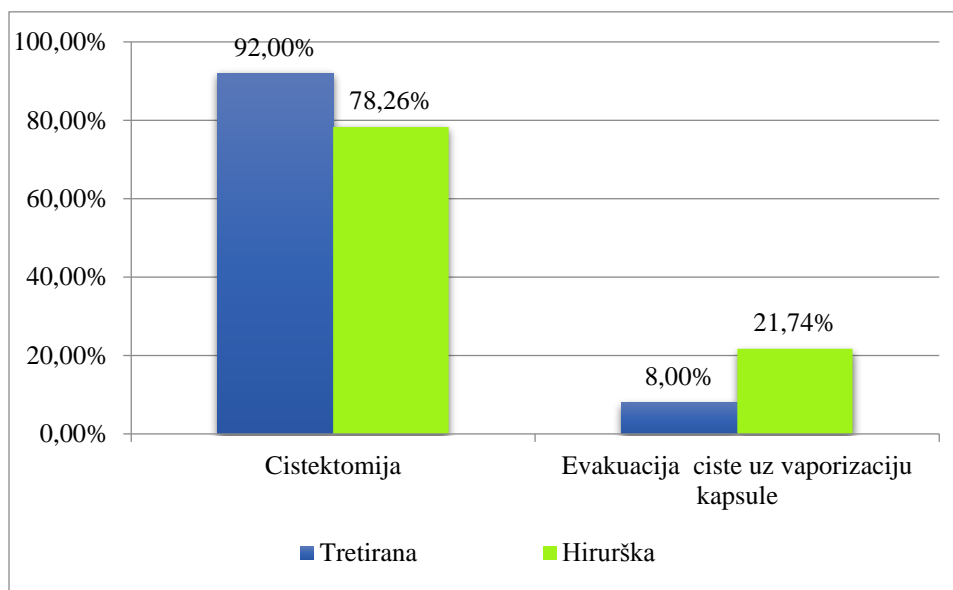
**Grafikon 4.44.** Distribucija pokušaja prema vrsti operacije

Od 25 (52,1%) slučajeva sa kombinovanim operativnim pristupom, bilo je 21 (84%) sa ekscizijom endometriotične ciste, odnosno cistektomijom, a kod 4 (16%) je urađena evakuacija sadržaja ciste uz vaporizaciju kapsule.

Zajedno sa ovim zahvatima u 9 ciklusa ispitanice su podvrgnute i eksciziji, odnosno vaporizaciji drugih endometriotičnih ognjišta. Kod dva slučaja ispitanice su podvrgnute i salpingektomiji, od kojih je u jednom slučaju ova operacija kombinovana sa ekscizijom ciste a u drugom kao samostalna operacije. Kod 21 slučaja oslobađane su priraslice, a u tri pokušaja urađena je i sutura ovarijuma.

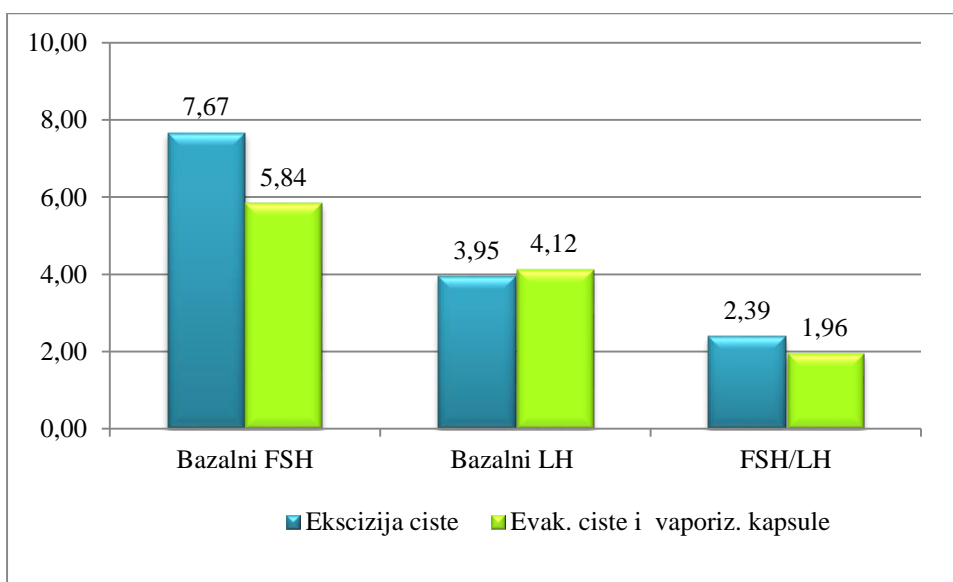
Nije dokazana statistički značajna razika između primenjenih operativnih zahvata ( $p=ns$ ), ali je učestalija ekscizija endometriotične ciste, odnosno cistektomija, kao jedinog primenjenog operativnog zahvata ( $OR=1.2698$ , 95% CI: 0.2520 - 6.3997).

Analizom podgrupa u okviru tretirane grupe zapaženo je da je u podgrupi koja je imala uz hiruršku i medikamentnu terapiju, zastupljenost ekscizija endometriotičnih cista veća (92% prema 78,2%) nego u hirurškoj podgrupi, dok je evakuacija sadržaja ciste uz vaporizaciju kapsule zastupljenija u hirurškoj podgrupi (21,7% prema 8%) (Tabela 35., Grafikon 45).



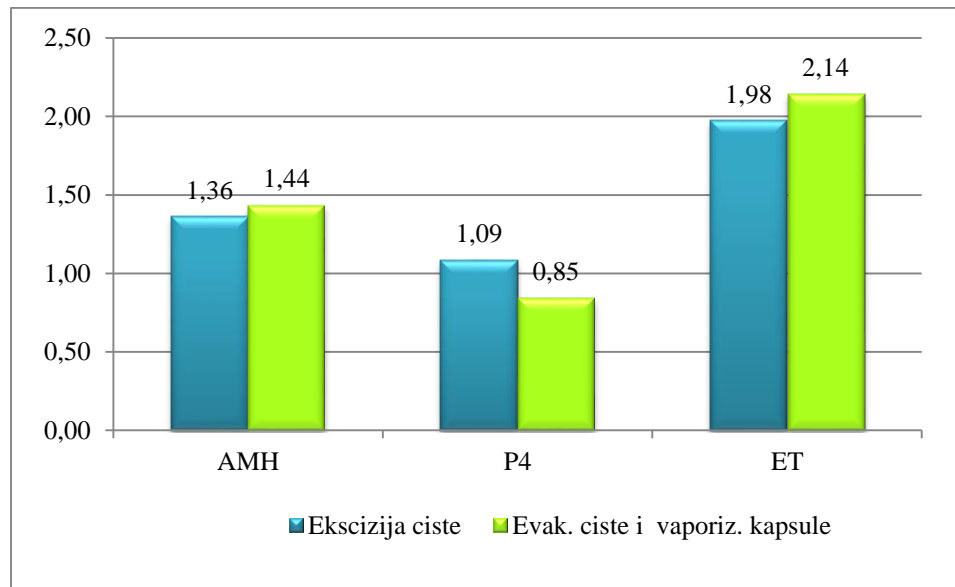
**Grafikon 4.45.** Distribucija prema vrsti operacije u podgrupama Tretirane grupe

Nije dokazana statistički značajna razlika između operativnih zahvata ( $p=ns$ ), ali je učestalija intervencija ekscizija endometriotične ciste, odnosno cistektomija u podgrupi koja je imala i medikamentoznu terapiju, dok je u hirurškoj podgrupi verovatnoća za evakuaciju ciste uz vaporizaciju kapsule bila tri puta veća ( $OR=3.1944$ ,  $95\% CI: 0.5540 - 18.4193$ ).



**Grafikon 4.46.** Prosečne vrednosti hormona prema vrsti operacije

Više vrednosti FSH i FSH/LH odnosa su zabeležene u slučajevima ekscizije ciste, a viša prosečna vrednost LH u slučajevima vaporizacije kapsule (Tabela 4.35., Grafikon 4.46).



**Grafikon 4.47.** Prosečne vrednosti hormona i embriona prema vrsti operacije

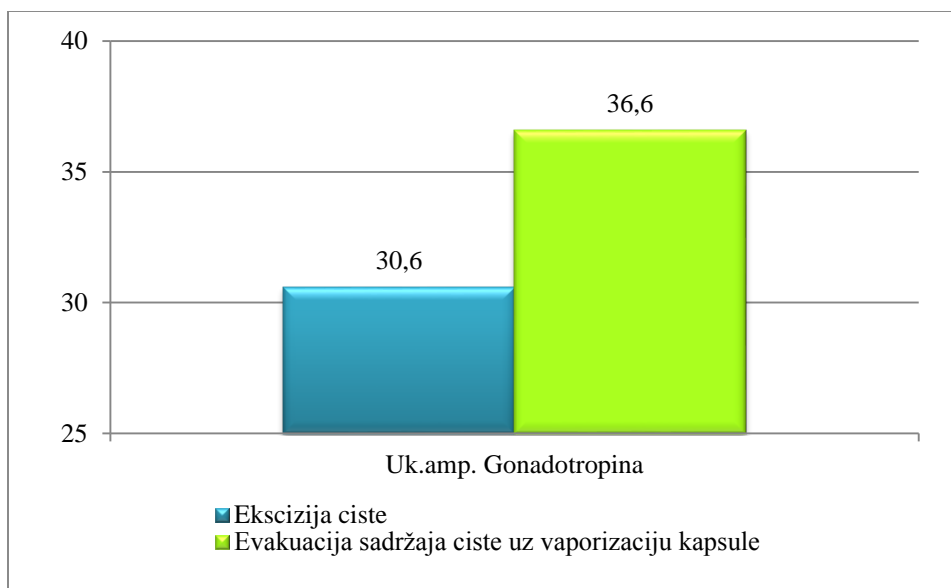
Nije dokazana statistički značajna razlika između vrsta operacije kada su analizirane prosečne vrednosti AMH, P4 i bazalnog E2, kao i broja oocita (K-W,  $p=0,735$ ) i dobijenih embriona (K-W,  $p=0,331$ ). Više vrednosti P4 i E2 su zabeležene u slučajevima ekscizije ciste, a veća prosečna vrednost AMH, kao i broja oocita u slučajevima vaporizacije kapsule (Tabela 4.35.).

Analizom prosečnih vrednosti hormona prema vrsti operativnog zahvata nije dokazana statistički značajna razlika kada je posmatrana prosečna vrednost FSH, LH i FSH/LH odnosa (Tabela 4.35. Grafikon 4.46).

**Tabela 4.35.** Analiza prosečnih vrednosti hormona, terapije GnRH, oocita i embriona u odnosu na vrstu operacije

		N	Prosek ± SD	95% C.I.		Min.	Max.
				Donja	Gornja		
Bazalni FSH (IU/l)	Ekscizija ciste	41	7.67±3.90	6.44	8.90	0.80	15.50
	Evakuacija sadržaja ciste uz vaporizaciju kapsule	7	5.84±3.12	2.95	8.72	2.00	10.10
	Ukupno	48	7.40±3.82	6.29	8.51	0.80	15.50
Bazalni LH (IU/l)	Ekscizija ciste	41	3.95±2.25	3.24	4.66	0.72	8.56
	Evakuacija sadržaja ciste uz vaporizaciju kapsule	7	4.12±3.30	1.07	7.18	0.70	10.60
	Ukupno	48	3.98±2.39	3.28	4.67	0.70	10.60
FSH/LH	Ekscizija ciste	41	2.39±1.46	1.93	2.85	0.15	7.00
	Evakuacija sadržaja ciste uz vaporizaciju kapsule	7	1.96±1.22	0.83	3.08	0.64	4.43
	Ukupno	48	2.33±1.42	1.92	2.74	0.15	7.00
Bazalni E2 (pg/ml)	Ekscizija ciste	41	42.35±21.77	35.48	49.22	16.10	89.00
	Evakuacija sadržaja ciste uz vaporizaciju kapsule	7	38.53±19.96	20.07	56.99	20.00	75.00
	Ukupno	48	41.79±21.35	35.59	47.99	16.10	89.00
P4 (ng/ml)	Ekscizija ciste	41	1.09±0.88	0.81	1.36	0.14	3.40
	Evakuacija sadržaja ciste uz vaporizaciju kapsule	7	0.85±1.25	0.31	2.01	0.16	3.60
	Ukupno	48	1.05±0.93	0.78	1.32	0.14	3.60
AMH (ng/ml)	Ekscizija ciste	41	1.36±1.10	1.02	1.71	0.17	4.77
	Evakuacija sadržaja ciste uz vaporizaciju kapsule	7	1.44±1.36	0.18	2.70	0.20	4.13
	Ukupno	48	1.37±1.12	1.05	1.70	0.17	4.77
Gonadotrop amp.	Ekscizija ciste	41	30.6±10.9	27.2	34.1	5.0	59.0
	Evakuacija sadržaja ciste uz vaporizaciju kapsule	7	36.6±10.4	26.9	46.2	23.0	50.0
	Ukupno	48	31.5±11.0	28.3	34.7	5.0	59.0
Gonadotrop IU	Ekscizija ciste	41	2295.7±820.9	2036.6	2554.8	375	4,425
	Evakuacija sadržaja ciste uz vaporizaciju kapsule	7	2742.9±780.5	2021.1	3464.7	1725	3,750.
	Ukupno	48	2360.9±822.6	2122.1	2599.8	375	4,425
Broj vraćenih embriona	Ekscizija ciste	36	2.25±1.02	1.90	2.59	1.00	6.00
	Evakuacija sadržaja ciste uz vaporizaciju kapsule	6	2.50±0.84	1.62	3.38	1.00	3.00
	Ukupno	42	2.28±1.0	1.97	2.59	1.00	6.00
Broj aspiriranih oocita	Ekscizija ciste	40	6.35±4.63	4.87	7.83	1	22
	Evakuacija sadržaja ciste uz vaporizaciju kapsule	7	8.71±6.264	2.92	14.51	1	18
	Ukupno	47	6.70±4.907	5.26	8.14	1	22

ANOVA F est ,‡K-W test ,sign. ,\*p<0.05,\*\*p<0.01,\*\*\*p<0.001, ns -p>0.05



**Grafikon 4.48.** Prosečan broj utrošenih ampula gonadotropina prema vrsti operacije

Nije dokazana statistički značajna razlika u ukupnom broju utrošenih ampula gonadotropina, odnosno u dozi gonadotropina izraženoj u IU u odnosu na vrstu operacije (K-W,  $p=0,164$ ), ali je zapaženo da su veće doze gonadotropina upotrebljene posle vaporizacije kapsule ciste (Tabela 4.35.).

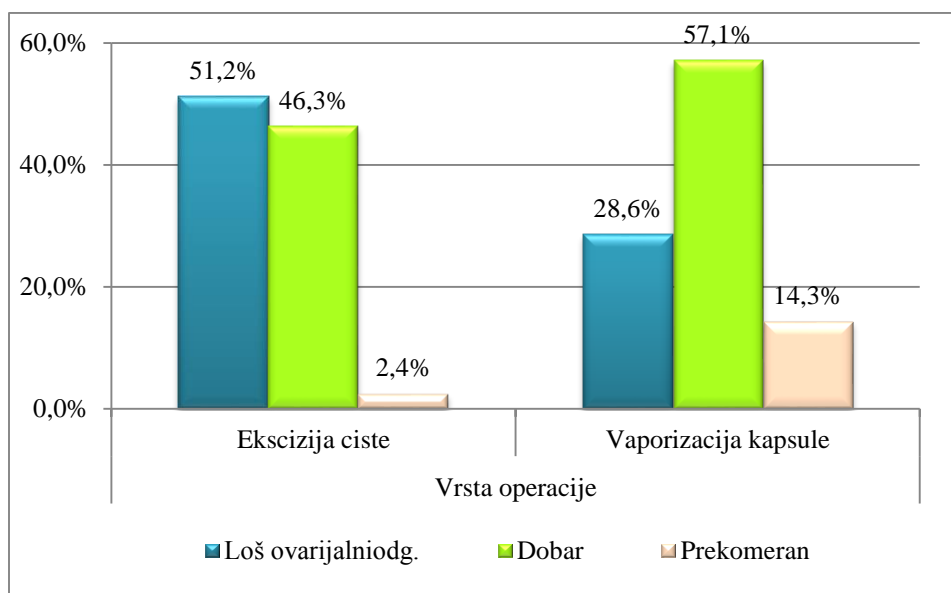
Analizom ovarijalnog odgovora u odnosu na vrstu operacije zaključeno je sledeće:

U podgrupi sa ekscizijom ciste bio je 41 pokušaj, dok je u podgrupi sa vaporizacijom kapsule bilo 7 pokušaja, od kojih je u 4 (57,2%) slučajeva osim vaporizacije kapsule ciste, endometrioza dodatno hirurški tretirana. Od tri reoperacije endometrioze, kod jednog pokušaja je korišćena samo jedna operativna tehnika, a u dva slučaja su korišćene kombinovane operativne tehnike.

U podgrupi sa ekscizijom ciste bio je 41 pokušaj, od kojih je u 21 (51,2%) pokušaja osim cistektomije, endometrioza dodatno hirurški tretirana.

Loš ovarijalni odgovor postojao je kod 23 (47,9%) pokušaja, dobar ovarijalni odgovor takođe kod 23 (47,9%) pokušaja, dok se prekomeran ovarijalni odgovor javio kod 2 (4,2%)

pokušaja. Nije bilo statistički značajne razlike u dobrim i lošim ovarijalnim odgovorima, dok je značajno manje bilo prekomernih ovarijalnih odgovora (Grafikon 4.49).



**Grafikon 4.49.** Distribucija pokušaja prema ovarijalnom odgovoru u odnosu na vrstu operacije

U podgrupi sa ekscizijom ciste od ukupno 41 pokušaja, sa lošim ovarijalnim odgovorom bilo je 21 (51,2%) pokušaja, dobar ovarijalni odgovor imalo je 19 (46,3%) pokušaja, dok se prekomeran ovarijalni odgovor pojavio u jednom (2,4%) pokušaju.

U podgrupi sa vaporizacijom kapsule ciste od ukupno 7 pokušaja, sa lošim ovarijalnim odgovorom bilo je 2 (28,6%) pokušaja, dobar ovarijalni odgovor imalo je 4 (57,1%) pokušaja, dok se prekomeran ovarijalni odgovor pojavio u jednom (14,3%) pokušaju.

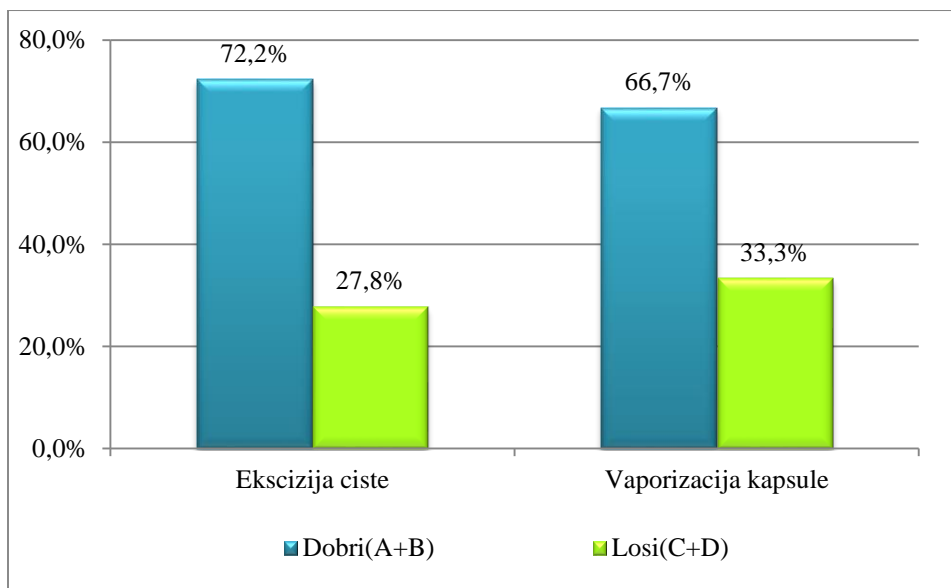
Nije bilo statistički značajne razlike u ovarijalnim odgovorima u odnosu na vrstu operacije.

Poređenjem vrste operacije i adekvatnog ovarijalnog odgovora sa prekomernim ovarijalnim odgovorom zaključeno je da je u grupi sa ekscizijom ciste verovatnoća za adekvatnim ovarijalnim odgovorom blizu 5 puta veća (OR=4.7500, 95% CI: 0.2427 - 92.9700).

Analizom kvaliteta embriona u odnosu na vrstu operacije zaključeno je sledeće:

U podgrupi sa ekscizijom ciste bio je 26 (72,2%) pokušaja sa kvalitetnim embrionima klase A i B, dok je u podgrupi sa vaporizacijom kapsule ciste bilo 4 (66,7%) ciklusa sa kvalitetnim embrionima klase A i B (Grafikon 4.50).

U podgrupi sa ekscizijom ciste bio je 10 (27,8%) pokušaja sa manje kvalitetnim embrionima klase C i D, dok je u podgrupi sa vaporizacijom kapsule ciste bilo 2 (33,3%) pokušaja sa manje kvalitetnim embrionima klase C i D.



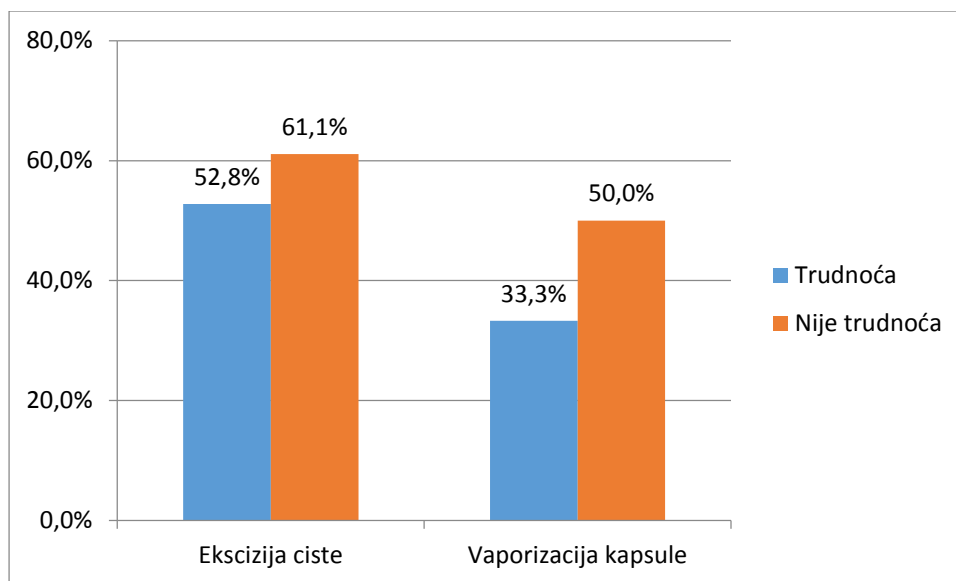
**Grafikon 4.50.** Distribucija pokušaja prema kvalitetu embriona u odnosu na vrstu operacije

Poređenjem vrste operacije i dobijenih kvalitetnih embriona klase A i B, zaključeno je da je verovatnoća za dobijanjem kvalitetnih embriona 30% veća u grupi sa ekscizijom ciste (OR= 1.3000, 95% CI: 0.2049 - 8.2465).

Analizom ishoda u odnosu na vrstu operacije zaključeno je sledeće:

Kod tri (6,1%) IVF/ICSI pokušaja postojala je ponovna operacija (reintervencija) zbog endometrioze, od kojih je u jednom slučaju urađena salpingektomija, a svi su bili sa pozitivnim ishodom nakon lečenja endometrioze. Od 46 IVF/ICSI pokušaja koji nisu imali reoperaciju, 21 (42,8%) je imalo pozitivan ishod, dok je 25 (51,1%) imalo negativan ishod.

Od 46 IVF/ICSI pokušaja koji nisu imali reoperaciju, u podgrupi sa ekscizijom ciste bio je 41 (89,1%) pokušaja, a u podgrupi sa vaporizacijom kapsule ciste bilo je 5 (10,9%) pokušaja.



**Grafikon 4.51.** Distribucija pokušaja prema ishodu u odnosu na vrstu operacije bez reoperacije

Od 41 (89,13%) pokušaja kod kojih je urađena ekscizija endometriotične ciste bilo je 19 (46,34%) pokušaja sa pozitivnim ishodom, dok je negativan ishod imalo 22 (53,66%) pokušaja.

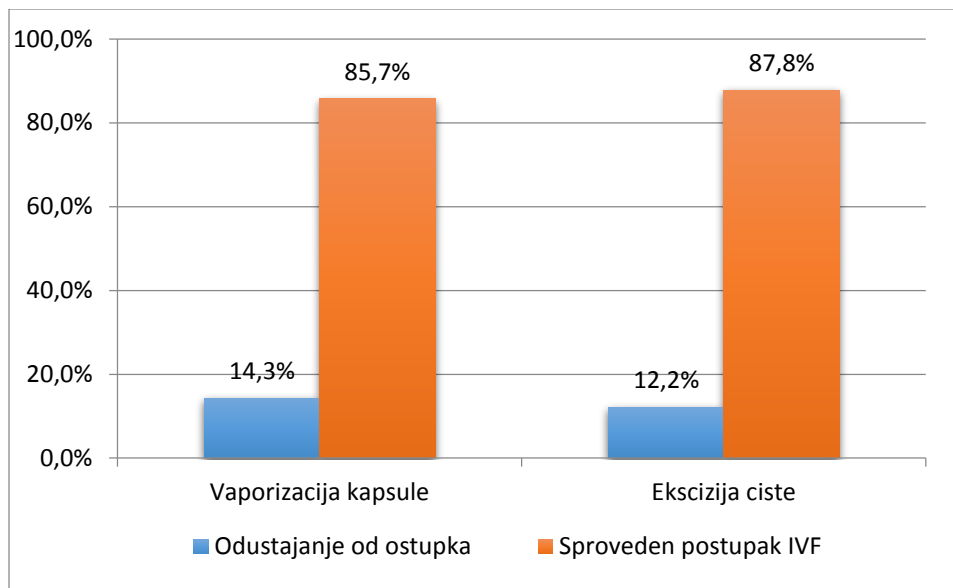
Od 5 (10,87%) pokušaja kod kojih je urađena vaporizacija kapsule ciste bilo je dva (40%) pokušaja sa pozitivnim ishodom, dok je negativan ishod imalo tri (60%) pokušaja.

Poređenjem vrste operacije u odnosu na ishod, zaključeno je da je verovatnoća za pozitivan ishod 30% veća kod pokušaja gde je prethodno urađena ekscizija endometriotične ciste (OR=1.2955, 95% CI: 0.1954 - 8.5885).

Analizom odustajanja od postupka IVF/ICSI u odnosu na vrstu operacije zaključeno je da se od postupka odustalo u 6 (12,5%) pokušaja sa prethodnim operativnim tretmanom, od kojih je u podgrupi sa ekscizijom ciste bilo 5 (12,2%), a u podgrupi sa vaporizacijom kapsule ciste jedan (14,3%) pokušaj.

Od preostalih 43 pokušaja kod kojih je tretman sproveden do kraja u podgrupi sa ekscizijom ciste bilo 36 (87,8%), a u podgrupi sa vaporizacijom kapsule ciste 6 (12,2%) pokušaja, a jedan pokušaj nije u analizi jer je urađena salpingektomija (Grafikon 4.52).





**Grafikon 4.52.** Distribucija pokušaja prema odustajanju od postupka u odnosu na vrstu operacije

Poređenjem vrste operacije u odnosu na odustajanje od postupka, zaključeno je da je verovatnoća za odustajanjem od postupka 20% veća kada je prethodno rađena vaporizacija kapsule ciste (OR=1.2000, 95% CI: 0.1186 - 12.1433).

#### **4.9. Deskripcija pacijentkinja obuhvaćenih intrauterusnom inseminacijom (IUI)**

Studijom je obuhvaćeno ukupno 22 pacijentkinje koje su prošle kroz 31 ciklus intrauterusne inseminacije (IUI). Ukupna prosečna starost pacijentkinja je iznosila  $33.68 \pm 3.15$  godina, gde je najmlađa imala 30 godina, a najstarija 40 godina (Tabela 4.36.).

Dobne grupe su bile zastupljene sa sledećom distribucijom: u dobi do 35 godina bilo je 17 (77,3%) ispitanica, od 36 do 39 godina bilo je 3 (13,6%) ispitanica, a 40 godina je imalo dve (9,1%) pacijentkinje. Statistički značajno više pacijentkinja je bilo do 35 godina, odnosno 77,3%, a više od 35 godina imalo je 22,7% ispitanica ( $p < 0.011$ ).

Pacijentkinje su bile normalno uhranjene, sa prosečnom vrednošću BMI koji je iznosio  $22.98 \pm 1.89$ . Najniža vrednost BMI je bila 19.3, a najviša 26.1. Vrednost BMI do 25 imalo je 20 (90,9%) pacijentkinja, što je statistički značajno više u odnosu na one čiji je BMI bio iznad 25 i kojih je bilo ukupno 2, odnosno 9,1% ( $p < 0.001$ ).

Zastupljenije su bile pacijentkinje sa trajanjem primarnog infertiliteta do 3 godine kojih je bilo 16 (72,7%), dok je kod 6 (27,3%) infertilitet trajao duže od 3 godine ( $p < 0.033$ ).

EFI index do 7 imalo je 13 (59,1%) pacijentkinja, dok je 9 (40,9%) pacijentkinja imalo EFI index veći od 7, što je bilo bez statističke značajnosti ( $p = ns$ ).

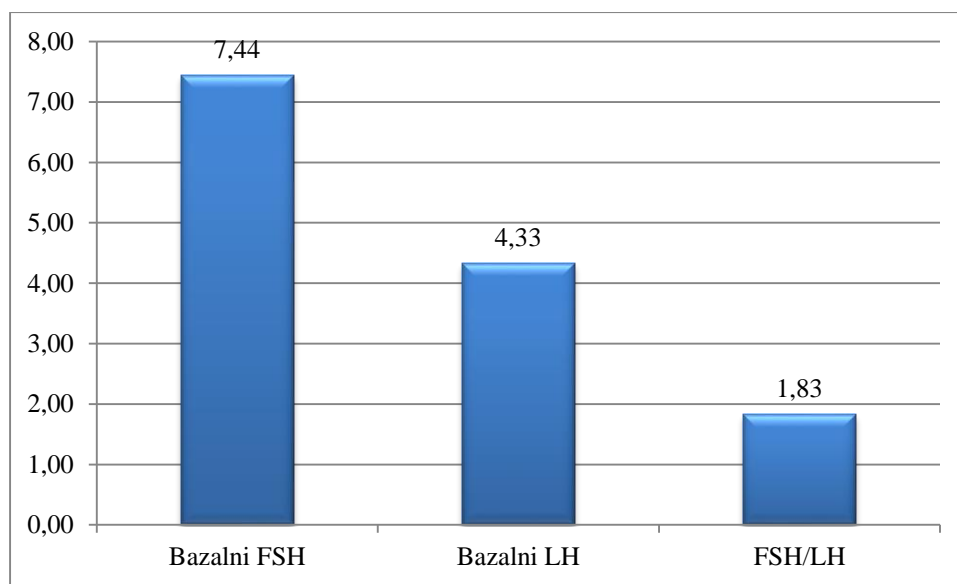
Prvi stadijum endometrioze po ASRM klasifikaciji imala je 1 (4,5%) pacijentkinja, ASRM II imalo je 6 (27,3%) pacijentkinja, ASRM III 9 (40,9%) pacijentkinja, a stadijum ASRM IV imalo je 6 (27,3%) pacijentkinja. Postojala je veća zastupljenost ispitanica sa ASMR stadijumom III/IV (68,2%), ali bez statističke značajnosti. Ukupnu vrednost ASRM skora do 16 imalo je 7 (31,8%) pacijentkinja, skor od 16 do 40 imalo je 9 (40,9%), a skor od 41 do 70 imalo je 6 (27,3%) pacijentkinja.

Bez endometriotičnih cista bilo je 5 (22,7%) ispitanica, cistu samo sa jedne strane je imalo 7 (31,8%), a obostrano 10 (45,5%) pacijentkinja, što je bilo bez statističke značajnosti.

Analizom prosečnih vrednosti kontinuiranih, odnosno numeričkih parametara dobijeni su rezultati koji su prikazani u Tabeli 4.36.

**Tabela 4.36.** Deskripcija pacijentkinja obuhvaćenih IUI

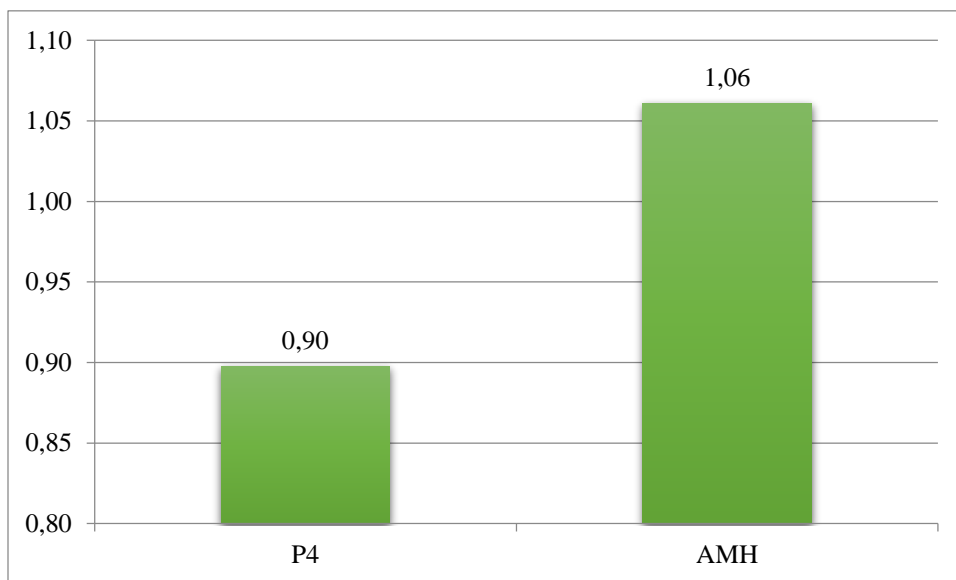
	Prosek SD	Medijana	Min.	Max.
Godine starosti	33.68 ± 3.15	33.00	30.00	40.00
BMI	22.98 ± 1.87	23.10	19.30	26.10
EFI	6.95 ± 1.89	7.00	3.00	9.00
Bazalni FSH (IU/l)	7.44 ± 2.33	7.20	4.10	13.30
Bazalni LH (IU/l)	4.33 ± 1.70	1.75	2.10	9.30
FSH/LH	1.83 ± 0.56	2.00	1.00	3.10
Bazalni E2 (pg/ml)	42.91 ± 19.17	38.00	20.00	95.00
P4 (ng/ml)	0.90 ± 0.79	0.65	0.22	3.70
AMH (ng/ml)	1.06 ± 0.68	0.81	0.30	2.47

**Grafikon 4.53.** Prosečna vrednost bazalnog FSH, LH i FSH/LH odnosa kod pacijentkinja sa IUI

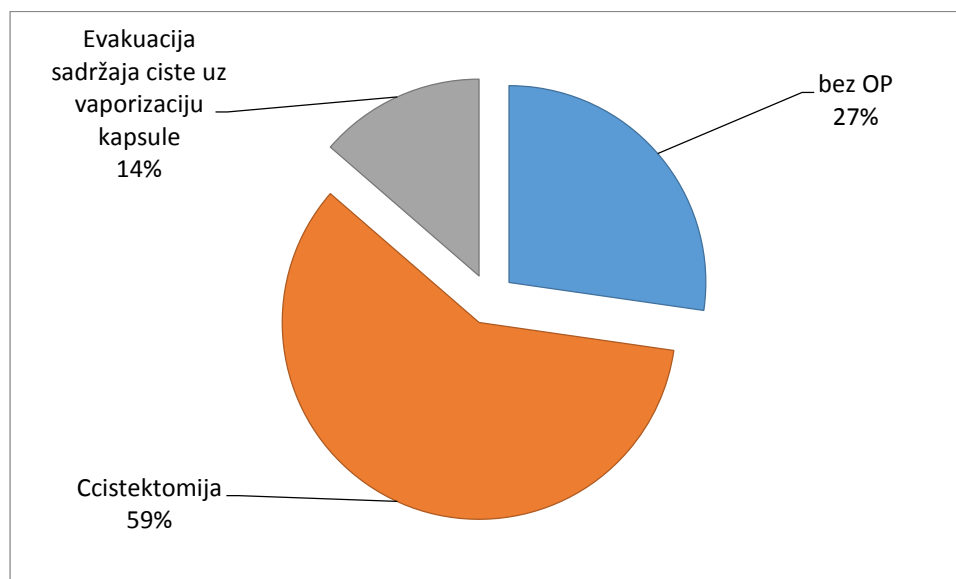
Prosečan bazalni FSH je iznosio  $7.44 \pm 2.33$  IU/l (Med=7.2 IU/l), najniža vrednost je bila 4.1 IU/l, a najviša 13.3 IU/l. Prosečan bazalni LH je iznosio  $4.33 \pm 1.70$  IU/l (Med=1.75 IU/l), najniža vrednost je bila 2.1 IU/l, a najviša 9.3 IU/l. Prosečan FSH/LH odnos je iznosio  $1.83 \pm 0.56$  (Med= 2) (Grafikon 4.53).

Prosečan bazalni E2 je iznosio  $42.91 \pm 19.17$  pg/ml (Med=38 pg/ml), najniža vrednost je iznosila 20 pg/ml, a najviša 95 IU/l. Prosečna vrednost P4 je iznosila  $0.90 \pm 0.79$  ng/ml (Med=0.65 ng/ml).

Prosečna vrednost AMH je iznosila  $1.06 \pm 0.68$  ng/ml (Med=0.81 ng/ml), sa najnižom vrednošću od 0.30 ng/ml, a najvišom 2.47 ng/ml (Grafikon 4.54).



**Grafikon 4.54.** Prosečna vrednost P4 i AMH kod pacijentkinja sa IUI



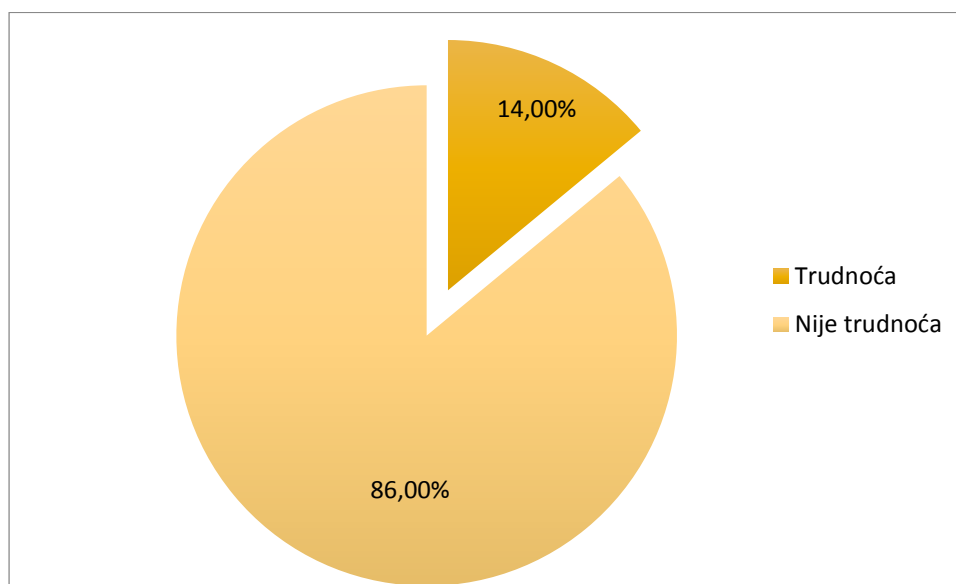
**Grafikon 4.55.** Distribucija pacijentkinja sa IUI u odnosu na primenjenu operativnu tehniku

Kod 16 (72,7%) pacijentkinja sa IUI operativno lečenje je obavljeno laparoskopskim pristupom, i uz to kod 14 (63,6%) je primenjena samo jedna operativna tehnika, a kod ostale dve (9,1%) pacijentkinje su kombinovane dve ili više operativnih tehnika.

Ekscizija endometriotične ciste obavljena je kod 13 (59,1%) pacijentkinja, dok je evakuacija sadržaja ciste uz vaporizaciju kapsule ciste obavljena kod 3 (13,6%) pacijentkinje. Šest pacijentkinja nije imalo operativni zahvat (27,3%) (Grafikon 4.55).

Bez prethodne terapije endometrioze bilo je 6 (27,3%) pacijentkinja, operativno lečenje obavljeno je kod 13 (59,1%), a kombinovani, hirurški i medikamentozni tretman su imale 3 pacijentkinje (13,6%). Od te tri pacijentkinje sa kombinovanim tretmanom, jedna je imala terapiju OC, a dve su imale terapiju GnRH agonistima.

Trudnoću su, kao pozitivan ishod lečenja, ostvarile 3 (13,6%) pacijentkinje u 31 pokušaju. Od postupka se odustalo kod 1 (4,5%) pacijentkinje (Grafikon 4.56).



**Grafikon 4.56.** Distribucija pacijentkinja sa IUI u odnosu na ishod

Od ukupnog broja ispitanica sa pozitivnim ishodom lečenja, 2 (9,1%) pacijentkinje su imale biohemijsku trudnoću, a jedna se porodila (4,5%).

#### 4.9.1. Poređenje karakteristika ciklusa IUI u odnosu na karakteristike ciklusa IVF/ICSI.

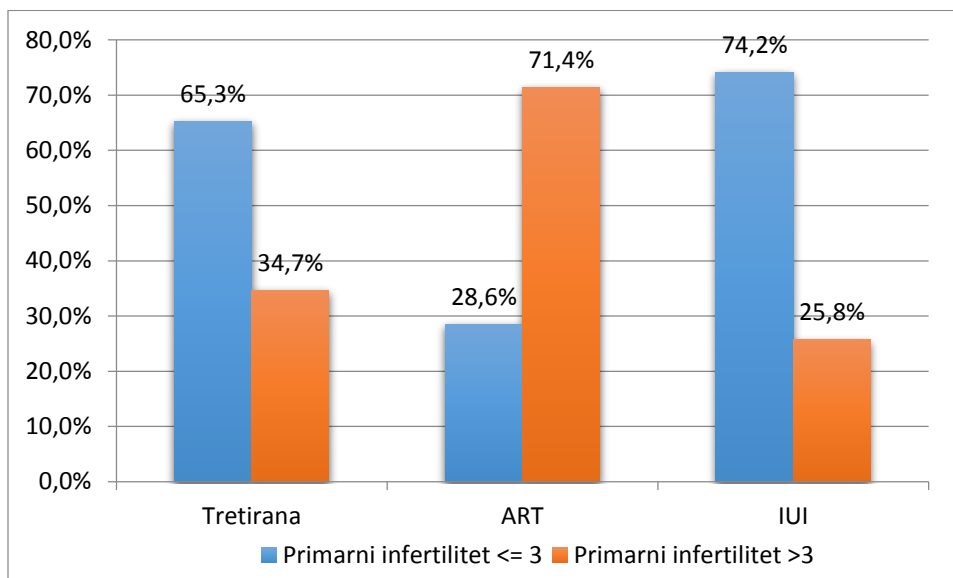
Studijom je obuhvaćeno ukupno 108 ciklusa, od kojih je 49 (45,4%) bilo u Tretiranoj grupi, 28 (25,9%) u grupi ART, a 31 (28,7%) je bilo pokušaja IUI. Poređenjem karakteristika ciklusa dobijeni su rezultati koji su prikazani u Tabeli 4.37.

**Tabela 4.37.** Deskripcija ciklusa obuhvaćenih IVF/ICSI i IUI postupcima

		Tretirana		ART		IUI		$\chi^2$ ,sign
		Broj	%	Broj	%	Broj	%	
Dob	≤ 35	34	69.4%	10	35.7%	25	80.6%	23.043 0.000***
	36-39	12	24.5%	18	64.3%	3	9.7%	
	≥ 40	3	6.1%	0	0.0%	3	9.7%	
Dob intervali	≤ 35	34	69.4%	10	35.7%	25	80.6%	14.049 0.001
	≥ 36	16	30.6	18	64.3%	6	19.4%	
Trajanje prim. infertiliteta	≤ 3	32	65.3%	8	28.6%	23	74.2%	14.393 0.001**
	> 3	17	34.7%	20	71.4%	8	25.8%	
EFI	0-3	5	10.2%	1	3.6%	3	9.7%	25.852 0.000***
	4-6	21	42.9%	19	67.9%	7	22.6%	
	7-8	22	44.9%	6	21.4%	11	35.5%	
	9-10	1	2.0%	2	7.1%	10	32.3%	
EFI intervali	≤ 7	31	63.3%	22	78.6%	16	51.6%	4.650 0.078/ns
	> 7	18	36.7%	6	21.4%	15	48.4%	
ASRM stadijum	ASRM I/II	4	8.2%	13	46.4%	11	35.5%	15.654 0.000***
	ASRM III/IV	45	91.8%	15	53.6%	20	64.5%	
Prisustvo endometrioma	Da	47	95.9%	6	21.4%	22	71.0%	46.641 0.000***
	Ne	2	4.1%	22	78.6%	9	29.0%	
ASRM skor < 16	Ne	45	91.8%	15	53.6%	20	64.5%	15.654 0.000***
	Da	4	8.2%	13	46.4%	11	35.5%	
ASRM skor 16-40	Ne	24	49.0%	16	57.1%	18	58.1%	0.810 0.667/ns
	Da	25	51.0%	12	42.9%	13	41.9%	
ASRM skor 41-70	Ne	35	71.4%	26	92.9%	24	77.4%	4.924 0.085/ns
	Da	14	28.6%	2	7.1%	7	22.6%	
ASRM skor > 71	Ne	43	87.8%	27	96.4%	0	0.0%	5.225 0.073/ns
	Da	6	12.2%	1	3.6%	0	0.0%	
ASRM skor	do 16	4	8.2%	13	46.4%	11	35.5%	20.792 0.002**
	16-40	25	51.0%	12	42.9%	13	41.9%	
	41-70	14	28.6%	2	7.1%	7	22.6%	
	71 +	6	12.2%	1	3.6%	0	0.0%	

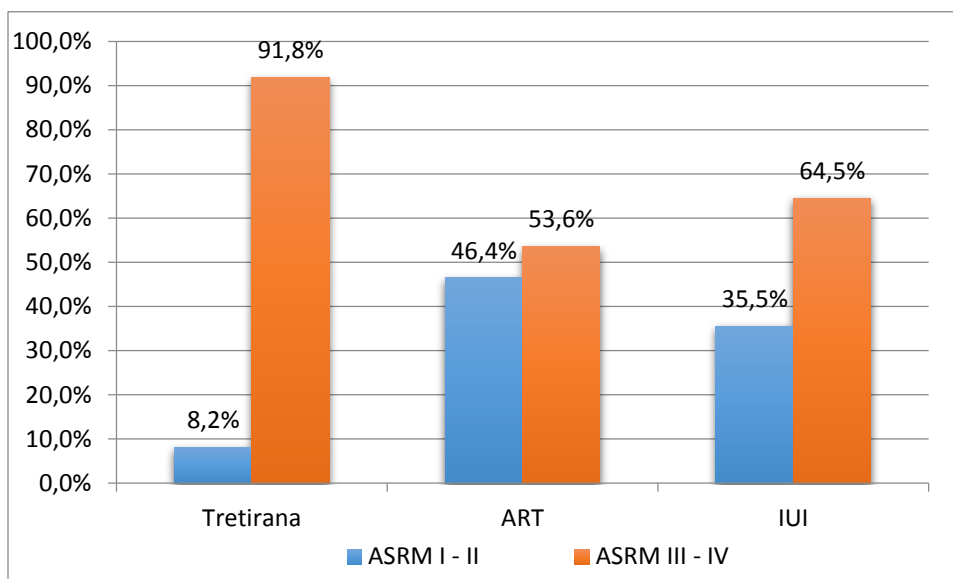
$\chi^2$  test, p sig, \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001, ns -p>0.05

U grupi postupaka IUI statistički značajno su bile zastupljenije pacijentkinje u dobi mlađoj od 36 godina (80,6%,  $p < 0.001$ ), sa trajanjem infertiliteta kraćim od 3 godine (74,2%,  $p < 0.001$ ).



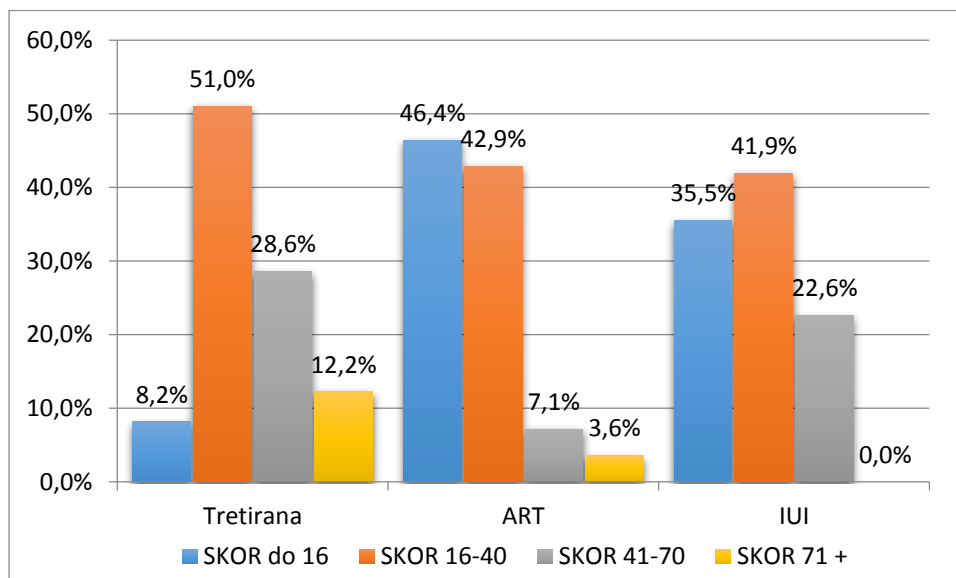
**Grafikon 4.57.** Trajanje infertiliteta u grupama IVF/ICSI i IUI postupaka

Iako je kod pacijentkinja sa IUI, EFI češće bio veći od 7 (48,4%), nije dokazana statistički značajna razlika između grupa.



**Grafikon 4.58.** Stadijumi ASRM u grupama IVF/ICSI i IUI postupaka

U grupi tretiranih najzastupljenije su bile pacijentkinje sa ASRM III/IV stadijumom endometrioze (91,8%,  $p < 0.0001$ ), kao i pacijentkinje sa prisustvom endometrioma (95,9%,  $p < 0.0001$ ).



**Grafikon 4.59.** ASRM skor u grupama IVF/ICSI i IUI postupaka

U grupi tretiranih statistički značajno manje je bilo pacijentkinja sa ASRM skorom do 16 (8,2%,  $p < 0.0001$ ), dok u grupi IUI nije bilo pacijentkinja sa ASRM skorom većim od 70 (Grafikon 4.59).

**Tabela 4.38.** Deskripcija ciklusa obuhvaćenih IVF/ICSI i IUI postupcima - nastavak

		Tretirana		ART		IUI		$\chi^2$ , sign
		Broj	%	Broj	%	Broj	%	
AMH (ng/ml)	< 0.9	22	44.9%	7	25.0%	14	45.2%	3.463
	$\geq 0.9$	27	55.1%	21	75.0%	17	54.8%	0.177/ns
BMI	$\leq 25$	42	85.7%	23	82.1%	28	90.3%	1.200
	>25	7	14.3%	5	17.9%	3	9.7%	0.549/ns
Interval FSH/LH	< 3	38	77.6%	22	78.6%	27	87.1%	1.200
	$\geq 3$	11	22.4%	6	21.4%	4	12.9%	0.549/ns
Interval FSH/LH	< 2	26	53.1%	14	50.0%	20	64.5%	1.482
	$\geq 2$	23	46.9%	14	50.0%	11	35.5%	0.477/ns

$\chi^2$  test, p sig, \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ , ns - $p > 0.05$



Iako su u grupi tretiranih (44,9%), kao i u IUI grupi (45,2%) učestaliji ciklusi sa AMH manjim od 0.9 ng/ml, po ovom parametru nije dokazana statistički značajna razlika između grupa.

U grupi IUI najučestaliji su pokušaji kod pacijentkinja sa BMI manjim od 25 (90,3%), ali nije dokazana statistički značajna razlika u BMI između grupa.

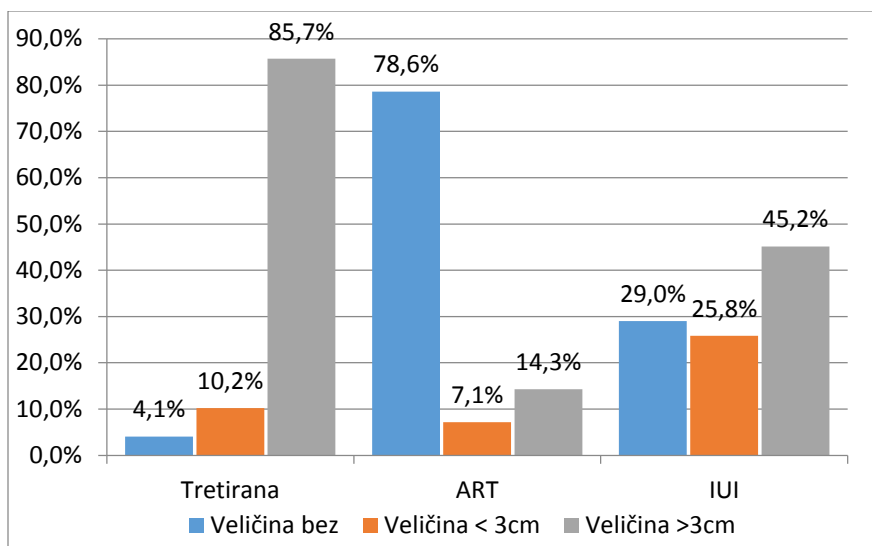
Iako su IUI ciklusi sa FSH/LH < 3 (87,1%), kao i FSH/LH < 2 (64,5%) najučestaliji, nije dokazana statistički značajna razlika u FSH/LH odnosu između grupa (Tabela 4.38).

**Tabela 4.39.** Deskripcija ciklusa obuhvaćenih IVF/ICSI i IUI postupcima - nastavak

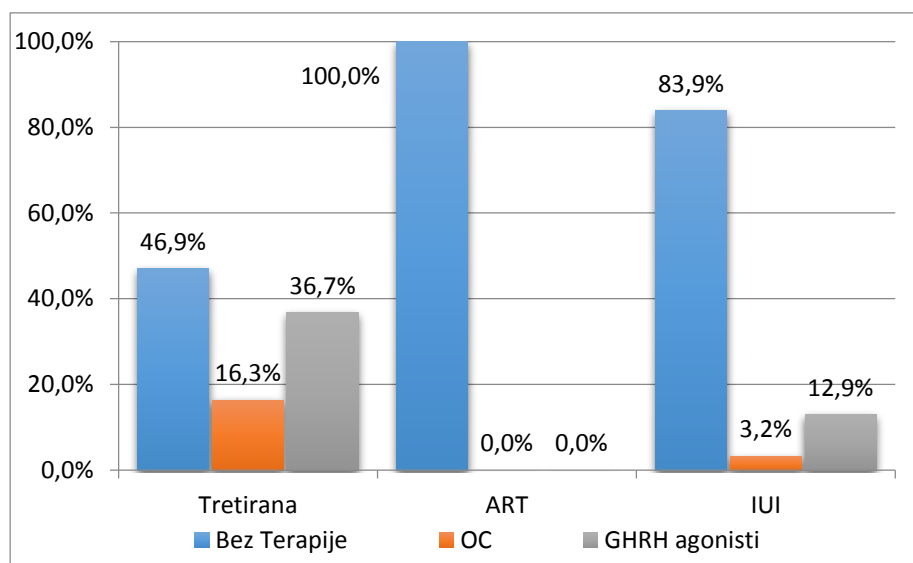
		Tretirana		ART		IUI		$\chi^2$ ,sign
		Broj	%	Broj	%	Broj	%	
Cista	Bez cisti	2	4.1%	22	78.6%	9	29.0%	48.701 0.000***
	Jednostrano	36	73.5%	2	7.1%	16	51.6%	
	Obostrano	11	22.4%	4	14.3%	6	19.4%	
Veličina ciste	bez	2	4.1%	22	78.6%	9	29.0%	54.166 0.000***
	< 3cm	5	10.2%	2	7.1%	8	25.8%	
	> 3cm	42	85.7%	4	14.3%	14	45.2%	
Medikam. terapija endometrioze	Bez terapije	23	46.9%	28	100.0%	26	83.9%	28.055 0.000***
	OC	8	16.3%	0	0.0%	1	3.2%	
	GnRH agonisti	18	36.7%	0	0.0%	4	12.9%	
Vrsta operacije	Bez OP	0	0.0%	28	100.0%	9	29.0%	79.628 0.000***
	Cistektomija	41	85.4%	0	0.0%	17	54.8%	
	Evakuacija sadržaja ciste uz vaporizaciju kapsule	7	14.6%	0	0.0%	5	16.1%	
FSH	Da	45	91.8%	20	71.4%	1	3.2%	64.426 0.000***
	Ne	4	8.2%	8	28.6%	30	96.8%	
HMG	Da	31	63.3%	15	53.6%	7	22.6%	12.882 0.002**
	Ne	18	36.7%	13	46.4%	24	77.4%	
Clomifen/Letrozol	Da	0	0.0%	0	0.0%	22	71.0%	68.624 0.000***
	Ne	49	100.0%	28	100.0%	9	29.0%	

$\chi^2$  test, p sig, \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001, ns -p>0.05

Zastupljenost obostranih cista bila je najveća u Tretiranoj grupi (22,4%), a u grupi IUI njihova zastupljenost je bila 19,4%, što je bez statističke značajnosti. Značajno najmanja zastupljenost cista bila je u grupi ART (78,6%) (Tabela 4.39).

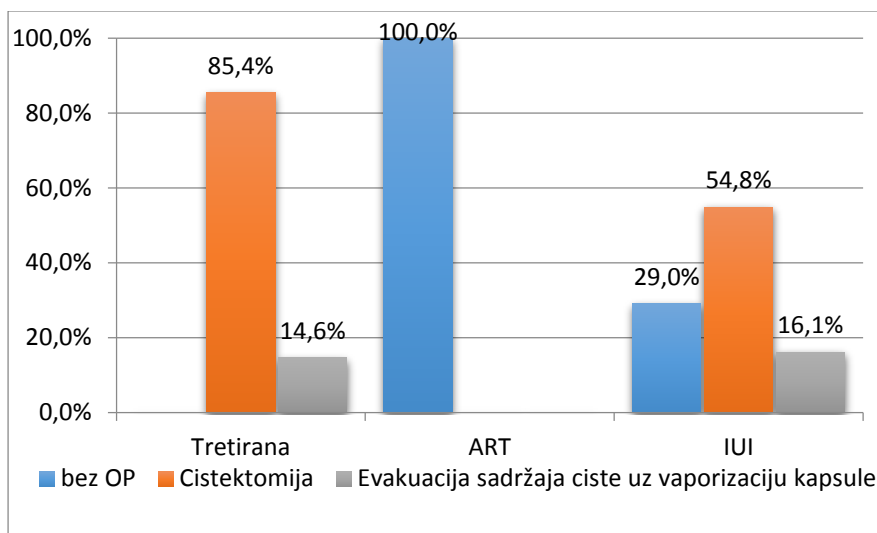


**Grafikon 4.60.** Veličina ciste u grupama IVF/ICSI i IUI postupaka



**Grafikon 4.61.** Terapija u grupama IVF/ICSI i IUI postupaka

Pacijentkinje podvrgnute postupku IUI značajno češće su bile bez prethodne terapije endometrioze (83,9%,  $p < 0.0001$ ). U Tretiranoj grupi je bila češća prethodna terapija i to oralnim kontraceptivima (16,3%), kao i GnRH agonistima (36,7%).



**Grafikon 4.62.** Operativni zahvat u grupama IVF/ICSI i IUI postupaka

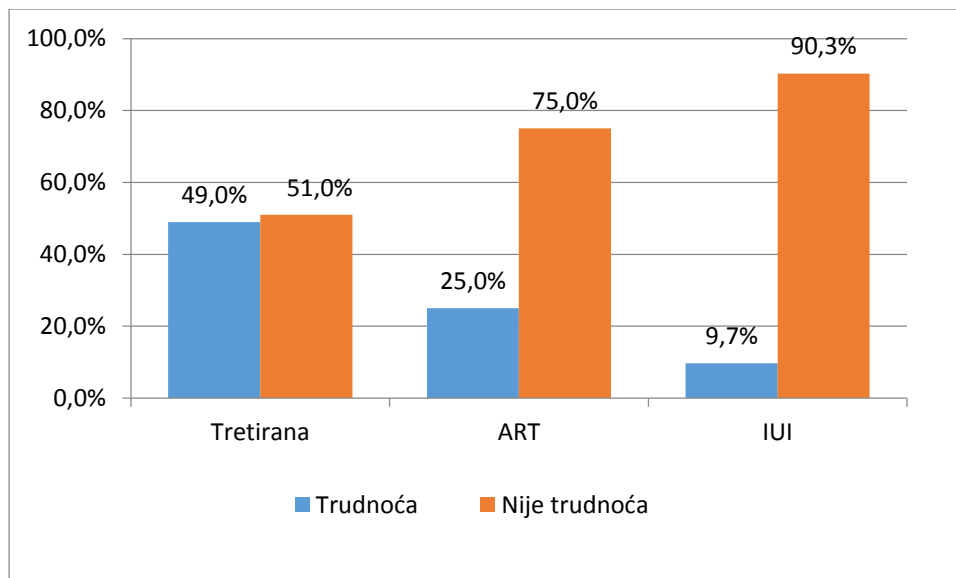
Pacijentkinje podvrgnute postupku IUI značajno češće su bile bez prethodne operacije endometriozе (29%,  $p < 0.0001$ ).

U Tretiranoj grupi je bila češća cistektomija (85,4%) u odnosu na grupu IUI (54,8%), dok je evakuacija sadržaja ciste uz vaporizaciju kapsule ciste u Tretiranoj grupi bila neznatno ređa (14,6%) u odnosu na grupu IUI (16,1%) (Tabela 4.39., Grafikon 4.62).

**Tabela 4.40.** Deskripcija ciklusa obuhvaćenih IVF/ICSI i IUI postupcima u odnosu na ishod

		Tretirana		ART		IUI		$\chi^2$ , sign
		Broj	%	Broj	%	Broj	%	
ISHOD	Trudnoća (pozitivan)	24	49.0%	7	25.0%	3	9.7%	44.909 0.000***
	Nije trudnoća (negativan)	25	51.0%	21	75.0%	28	90.3%	
Trudnoća	Klinička	19	38.8%	5	17.9%	1	3.2%	15.721 0.003**
	Biohemijska	5	10.2%	2	7.1%	2	6.5%	
	Bez trudnoće	25	51.0%	21	75.0%	28	90.3%	
Porodaj	Nepovoljan ishod	30	61.2%	25	89.3%	30	96.8%	16.842 0.000***
	Porodaj	19	38.8%	3	10.7%	1	3.2%	
Odustajanje od postupka	Da	6	12.2%	5	17.9%	1	3.2%	60.267 0.000***
	Ne	43	87.8%	23	82.1%	30	96.8%	
Nepovoljni ishodi	Nema nep. ishoda	44	89.8%	24	85.7%	29	93.5%	6.200 0.401/ns
	Biohem. trudnoća	5	10.2%	2	7.1%	2	6.5%	
	Spontani pobačaj	0	0.0%	1	3.6%	0	0.0%	
	EU	0	0.0%	1	3.6%	0	0.0%	

$\chi^2$  test, p sig, \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ , ns - $p > 0.05$



**Grafikon 4.63.** Ishod u grupama IVF/ICSI i IUI postupaka

U grupi tretiranih najzastupljeniji su ciklusi sa pozitivnim ishodom (49%), dok su u grupi IUI najzastupljeniji ciklusi koji su imali negativan ishod (90,3%). Razlika je bila visoko statistički značajna ( $p < 0.0001$ ).

U grupi IUI ostvarena je samo jedna klinička trudnoća (3,2%,  $p < 0.0001$ ) (Tabela 4. 40, Grafikon 4.63).

U grupi ART značajno češće se odustajalo od postupka, i to u 17,9% slučajeva ( $p < 0.0001$ ). Iako su nepovoljni ishodi trudnoća u ART grupi bili češći (14,3%), nije dokazana statistički značajna razlika između grupa (Tabela 4.40).

#### 4.9.2 Povezanost ishoda u grupi IUI i odabраних biohemijskih i demografskih parametara

**Tabela 4.41.** Prosečne vrednosti demografskih karakteristika i hormona u odnosu na ishod

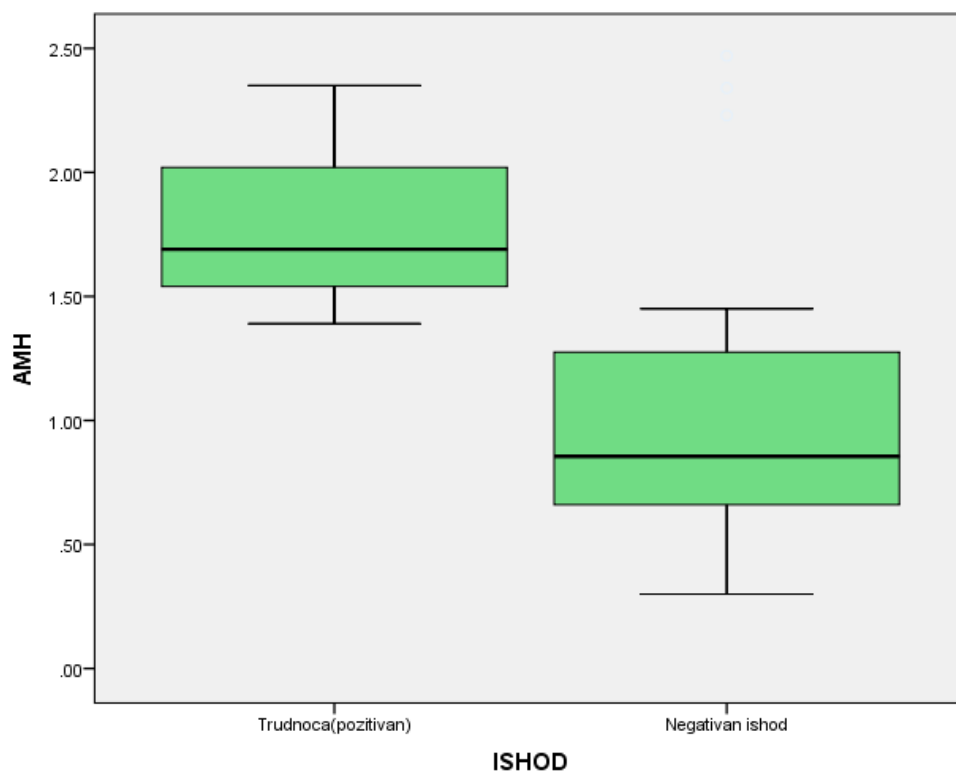
		N	Prosek ± SD	95% C.I.		Minimum	Maximum	Anova, ‡Z test
				Donja	Gornja			
BMI	Pozitivan	3	23.33±1.53	19.53	27.14	21.60	24.50	0.746/ns
	Negativan	28	22.97±1.86	22.25	23.69	19.30	26.10	
	Ukupno	31	23.00±1.81	22.34	23.67	19.30	26.10	
Bazalni FSH (IU/l)	Pozitivan	3	5.75±0.65	4.13	7.37	5.30	6.50	‡0.066/ns
	Negativan	28	7.76±2.20	6.91	8.61	4.10	13.30	
	Ukupno	31	7.57±2.18	6.77	8.37	4.10	13.30	
Bazalni LH (IU/l)	Pozitivan	3	3.54±0.05	3.42	3.67	3.50	3.60	0.435/ns
	Negativan	28	4.46±1.97	3.69	5.22	2.10	10.50	
	Ukupno	31	4.37±1.89	3.68	5.06	2.10	10.50	
FSH/LH	Pozitivan	3	1.62±0.21	1.11	2.14	1.47	1.86	0.459/ns
	Negativan	28	1.90±0.63	1.66	2.15	1.02	3.25	
	Ukupno	31	1.87±0.61	1.65	2.10	1.02	3.25	
AMH (ng/ml)	Pozitivan	3	1.81±0.49	0.59	3.03	1.39	2.35	‡0.027*
	Negativan	28	1.00±0.57	0.78	1.22	.30	2.47	
	Ukupno	31	1.08±0.61	0.86	1.30	.30	2.47	
Bazalni E2 (pg/ml)	Pozitivan	3	66.33±25.54	2.89	129.78	46.00	95.00	‡0.035*
	Negativan	28	40.39±14.90	34.62	46.17	20.00	84.00	
	Ukupno	31	42.90±17.43	36.51	49.30	20.00	95.00	
P4 (ng/ml)	Pozitivan	3	2.47±1.25	-0.64	5.57	1.20	3.70	‡0.007**
	Negativan	28	0.67±0.31	0.55	0.79	.15	1.28	
	Ukupno	31	0.84±0.69	0.59	1.10	.15	3.70	

F test- Anova, ‡Z test ‡Mann-Whitney, p sig, \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001, ns -p>0.05

Prosečan bazalni FSH je bio niži u slučajevima pozitivnog ishoda i iznosio je 5.75±0.65 IU/l, a u slučajevima negativnog ishoda je iznosio 7.76±2.20 IU/l, što je bilo bez statističke značajnosti (p=ns).

Prosečan bazalni LH je bio neznatno niži u slučajevima pozitivnog ishoda i iznosio je  $3.54 \pm 0.05$  IU/l, a u slučajevima negativnog ishoda je iznosio  $4.46 \pm 1.97$  IU/l, što je bilo bez statističke značajnosti.

Prosečan FSH/LH odnos je bio niži u slučajevima pozitivnog ishoda i iznosio je  $1.62 \pm 0.21$ , a u slučajevima negativnog ishoda je iznosio  $1.90 \pm 0.63$ , što je bilo bez statističke značajnosti ( $p=ns$ ).



**Grafikon 4.64.** Prosečne vrednosti AMH u odnosu na ishod u ciklusima IUI

Prosečna vrednost AMH je bila statistički značajno viša u slučajevima pozitivnog ishoda i iznosila je  $1.81 \pm 0.49$  ng/ml, dok je u slučajevima negativnog ishoda prosečna vrednost AMH iznosila  $1.0 \pm 0.57$  ng/ml ( $p \leq 0.027$ ) (Grafikon 4.64).

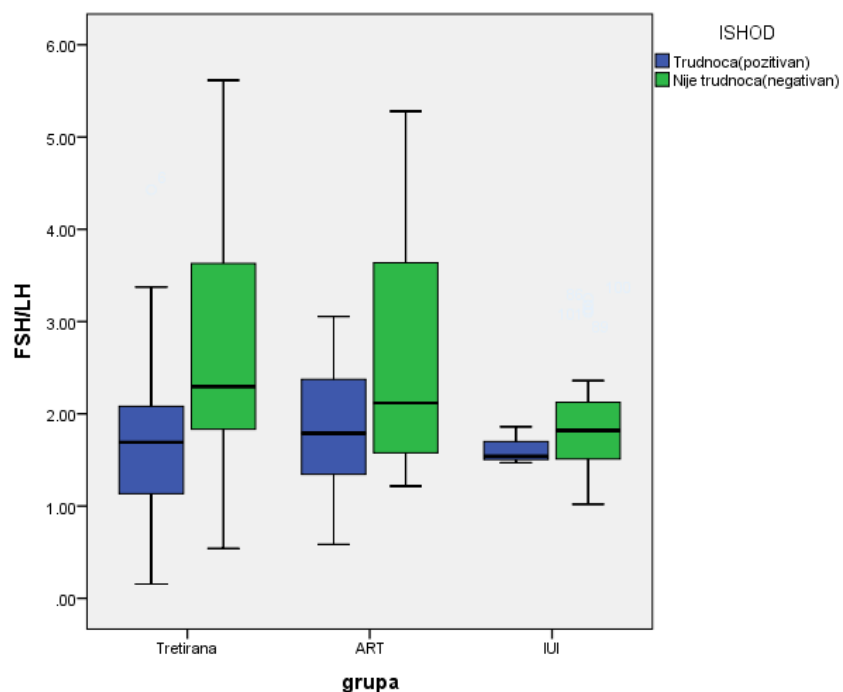
Prosečan bazalni E2 je bio statistički značajno viši kod pacijentkinja sa ostvarenom trudnoćom i iznosio je  $66.33 \pm 25.54$  pg/ml, a kod pacijentkinja sa negativnim ishodom je iznosio  $40.39 \pm 17.43$  pg/ml ( $p \leq 0,035$ ).

Prosečan bazalni P4 je bio statistički značajno viši kod pacijentkinja sa ostvarenom trudnoćom i iznosio je  $2.47 \pm 1.25$  ng/ml, a kod pacijentkinja sa negativnim ishodom je iznosio  $0.67 \pm 0.31$  ng/ml ( $p \leq 0,007$ ).

**Tabela 4.42.** Poređenje prosečnih vrednosti varijabli u grupama u odnosu na ishod

ISHOD		N	FSH	SD	sign	LH	SD	sign	FSH/LH	SD	sign
Trudnoća (pozitivan)	Tretirana	24	6.41	3.15	ns	4.56	2.60	ns	1.77	0.96	ns
	ART	7	4.76	3.28		3.12	2.96		1.84	0.84	
	IUI	3	5.75	0.65		3.54	0.05		1.62	0.21	
	Ukupno	34	6.01	3.06		4.17	2.59		1.77	0.88	
Nije trudnoća (negativan)	Tretirana	25	8.40	4.14	ns	3.45	2.02	ns	2.84	1.58	$p < 0,013^*$
	ART	21	7.50	2.99		3.56	2.10		2.66	1.33	
	IUI	28	7.76	2.20		4.46	1.97		1.90	0.63	
	Ukupno	74	7.90	3.16		3.86	2.05		2.44	1.28	
Ukupno	Tretirana	49	7.43	3.78	ns	3.99	2.37	ns	2.32	1.41	ns
	ART	28	6.81	3.24		3.45	2.29		2.46	1.26	
	IUI	31	7.57	2.18		4.37	1.89		1.87	0.61	
	Ukupno	108	7.31	3.24		3.96	2.23		2.23	1.20	

Kruskal Wallis Test p sig. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ , ns - $p > 0.05$



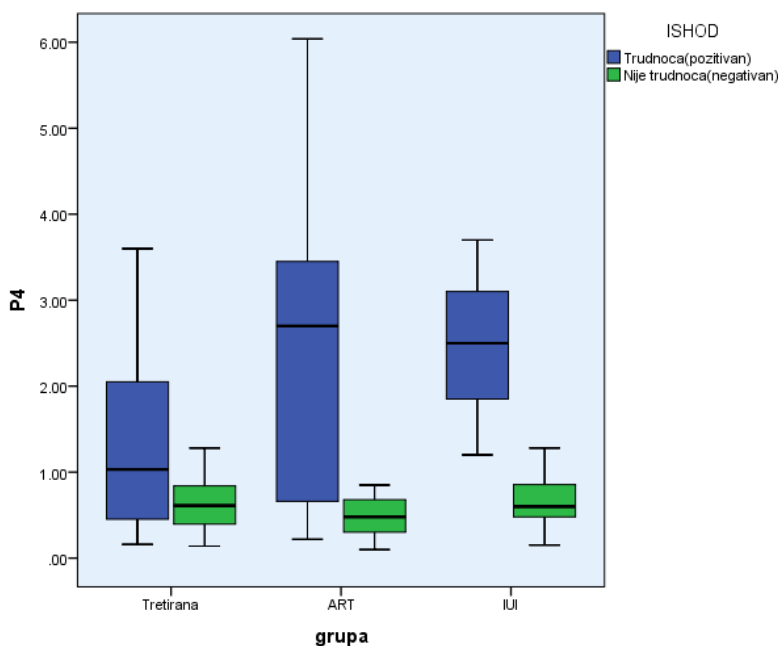
**Grafikon 4.65.** Poređenje prosečnih vrednosti FSH/LH u grupama u odnosu na ishod

Prosečan bazalni FSH je bio najviši i u slučajevima pozitivnog ishoda i u slučajevima negativnog ishoda kod Tretirane grupe, bez statistički značajne razlike. Prosečan bazalni LH je bio najviši u slučajevima pozitivnog ishoda kod Tretirane grupe, a kod negativnog ishoda je bio najviši u grupi IUI, bez statistički značajne razlike. Prosečan FSH/LH je bio najviši u slučajevima pozitivnog ishoda u grupi ART, a kod negativnog ishoda je bio najviši u Tretiranoj grupi, što je bilo statistički značajno ( $p < 0,013$ ) (Tabela 4.43, Grafikon 4.65).

**Tabela 4.43.** Poređenje prosečnih vrednosti varijabli u grupama u odnosu na ishod

ISHOD		N	AMH	SD	sign	E2	SD	sign	P4	SD	sign
Trudnoća (pozitivan)	Tretirana	24	1.96	1.31	$p < 0,045^*$	51.15	23.25	ns	1.34	1.03	ns
	ART	7	3.19	0.89		66.89	52.44		2.45	2.10	
	IUI	3	1.81	0.49		66.33	25.54		2.47	1.25	
	Ukupno	34	2.20	1.27		55.73	31.11		1.67	1.38	
Nije trudnoća (negativan)	Tretirana	25	0.78	0.37	ns	32.72	14.20	ns	0.76	0.70	ns
	ART	21	0.98	0.52		43.60	36.68		0.54	0.34	
	IUI	28	1.00	0.57		40.39	14.90		0.67	0.31	
	Ukupno	74	0.92	0.50		38.71	23.18		0.67	0.49	
Ukupno	Tretirana	49	1.36	1.12	ns	41.75	21.13	ns	1.05	0.92	ns
	ART	28	1.54	1.15		49.42	41.39		1.02	1.33	
	IUI	31	1.08	0.61		42.90	17.43		0.84	0.69	
	Ukupno	108	1.33	1.01		44.07	26.98		0.98	0.98	

p sig, \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ , ns - $p > 0,05$



**Grafikon 4.66.** Poređenje prosečnih vrednosti P4 u grupama u odnosu na ishod



Prosečan AMH je bio najviši u slučajevima pozitivnog ishoda, kao i u slučajevima negativnog ishoda u grupi ART, što je bilo statistički značajno ( $p < 0,045$ ). Prosečan bazalni E2 je bio najviši u slučajevima pozitivnog ishoda u grupi IUI, a kod negativnog ishoda je bio najviši u grupi ART, bez statistički značajne razlike. Prosečan P4 je bio najviši u slučajevima pozitivnog ishoda u ART grupi, a kod negativnog ishoda je bio najviši u Tretiranoj grupi, što je bilo bez statistički značajne razlike (Tabela 4.43, Grafikon 4.66).

#### 4.9.3 Korelacija odabranih varijabli i ishoda u grupi IUI

U Tabeli 4.44. su prikazane korelacije ishoda i odabranih varijabli IUI ciklusa.

**Tabela 4.44.** Korelacija varijabli i ishoda kod IUI ciklusa

<b>Ishod</b>	<b>BMI</b>	<b>BMI do i više od 25</b>	<b>Godine starosti</b>	<b>Dob do i više od 35</b>	<b>Trajanje primarnog infertiliteta</b>	<b>EFI</b>
R	-0.067	0.107	-0.019	0.160	0.193	-0.120
p	0.719	0.566	0.921	0.389	0.298	0.521
Broj	31	31	31	31	31	31
<b>Ishod</b>	<b>Stadijum endometrioze (po ASRM)</b>	<b>ASRM intervali</b>	<b>Prisustvo endometrioma</b>	<b>ASRM Skor</b>	<b>Cista</b>	<b>Operacija</b>
R	0.013	-0.015	-0.031	-0.052	-0.040	0.170
p	0.945	0.937	0.868	0.780	0.830	0.450
Broj	31	31	31	31	31	22
<b>Ishod</b>	<b>AMH</b>	<b>AMH 0.9</b>	<b>Bazalni LH</b>	<b>Bazalni FSH</b>	<b>FSH/LH</b>	<b>Interv FSH/LH 3</b>
R	<b>-0.403*</b>	-0.297	0.122	0.336	0.165	0.126
p	<b>0.025</b>	0.105	0.513	0.065	0.376	0.499
Broj	31	31	31	31	31	31
<b>Ishod</b>	<b>Hormonski status</b>	<b>Interv FSH/LH 2</b>	<b>Bazalni E2</b>	<b>P4</b>	<b>Odustajanje od postupka</b>	<b>Nepovoljni ishodi</b>
R		0.243	<b>-0.385*</b>	<b>0.488**</b>	0.060	<b>-0.802**</b>
p		0.188	<b>0.032</b>	<b>0.005</b>	0.749	<b>0.000</b>
Broj		31	31	31	31	31

p sig, \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ , ns - $p > 0,05$

Analizom korelacija je konstatovano da je pozitivan ishod, odnosno ostvarenje trudnoće, kod IUI ciklusa u korelaciji sa višim vrednostima AMH ( $R = -0,408$ ,  $p < 0,025$ ), nižim vrednostima

FSH (R=-0,336, p=0,065), nižim vrednostima P4 (R=-0,488, p<0,005) i nižim vrednostima E2 (R=-0,385, p<0,032).

#### 4.9.4 Prediktori ishoda u grupi IUI

Analizom prediktorskog uticaja na ishod kod postupaka IUI konstatovano je da je pozitivan ishod, odnosno ostvarenje trudnoće, kod IUI ciklusa povezano sa terapijom, veličinom ciste i nivoom E2 na dan davanja pregnyla koje je na granici signifikantnosti.

Mali broj pozitivnih ishoda nije dovoljan za dublju analizu (Tabela 4.45).

**Tabela 4.45.** Prediktori ishoda u grupi IUI

	OR	Sig.	95% C.I. (B)	
			Donja	Gornja
Dob do/iznad 35 g.	22029	0.999	0.000	/
BMI do/iznad 25	193871	0.999	0.000	/
Trajanje prim. inf.	24232	0.999	0.000	/
ASRM Skor	0.778	0.755	0.161	3.761
EFI	0.433	0.514	0.035	5.347
Prisustvo endometrioma	0.800	0.863	0.063	10.110
Terapija	0.324	<b>0.095</b>	0.086	1.219
Veličina ciste	0.324	<b>0.095</b>	0.086	1.219
Dužina terapije	0.758	0.713	0.173	3.314
Operacija	0.000	1.000	0.000	/
Vrsta OP	232052	0.989	0.000	/
Int FSH/LH u odnosu na 2	28508	0.999	0.000	/
FSH	19385	0.999	0.000	/
E2	0.000	0.999	0.000	/
P4	0.000	0.998	0.000	/
AMH	0.000	0.999	0.000	/
Nivo E2 na dan Pregnyla	0.975	<b>0.093</b>	0.947	1.004

p sig,\*p<0.05,\*\*p<0.01,\*\*\*p<0.001, ns -p>0.05

Mali broj pozitivnih ishoda nije dovoljan za dublju analizu terapije, visine odnosa FSH/LH, kao ni dužine terapije koji su pokazali minimalni nesignifikantni potencijal za ishod u IUI grupi.

## 5. DISKUSIJA

Istraživanje je obuhvatilo kohortu od 95 pacijentkinja koje su prošle kroz ukupno 108 IVF/ICSI, odnosno IUI ciklusa. Pacijentkinje su u proseku bile mlađe od 35 godina, normalno uhranjene sa BMI manjim od 25 i EFI skorom koji je bio manji od 7.

Zbog prirode primenjenih postupaka ART-a, odvojeno su posmatrane pacijentkinje kod kojih je sproveden postupak IVF/ICSI, od onih kod kojih je primenjen postupak IUI i tako su i analizirane. Ukupno 73 pacijentkinje su prošle kroz 77 ciklusa IVF/ICSI, dok su 22 pacijentkinje prošle kroz 31 ciklus intrauterusnih inseminacija.

Navedenih 73 pacijentkinje su po sprovođenju postupka IVF/ICSI bile razvrstane u dve grupe. U prvu grupu su svrstane pacijentkinje kod kojih je pre postupka IVF/ICSI sproveden neki vid tretmana endometriozе, i to hirurški ili kombinovani hirurški i medikamentozni (Grupa Tretiranih), koja je brojala 46 (63%) pacijentkinja. U drugu grupu su svrstane pacijentkinje sa endometriozom kod kojih je sproveden IVF/ICSI postupak bez prethodnog tretmana endometriozе (ART grupa) koja je brojala 27 (37%) ispitanica. Potom su analizirane dve podgrupe u grupi tretiranih, i to podgrupa hirurški tretiranih uz primenu medikamentozne terapije koja je obuhvatila 25 (54,3%) pacijentkinja i podgupa isključivo hirurški tretiranih koja je obuhvatila 21 (45,6%) pacijentkinja u okviru grupe Tretiranih. Grupe i podgrupe su bile ujednačene po broju ispitanica, čime je postignuta adekvatna statistička snaga uzorka.

Ukupna prosečna starost pacijentkinja je iznosila  $34.12 \pm 3.52$ , sa medijanom od 35 godina, gde je najmlađa pacijentkinja imala 26, a najstarija 40 godina. Starost preko 40 godina je bio kriterijum za isključivanje pacijentkinja iz istraživanja, a u skladu sa odlukama Komisije za vantelesnu oplodnju (VTO) Klinike za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije za uključivanje u nacionalni program VTO. U nekoliko studija navodi se da prosečna starost pacijentkinja koje leče infertilitet uzrokovan endometriozom se takođe kreće oko 35 godina [50]. Velika kohortna studija je pokazala da pacijentkinje sa endometriozom imaju dvostruko veći rizik za ispoljavanje problema infertiliteta, naročito ukoliko su mlađe od 35 godina, dok je kod 83% svih obuhvaćenih pacijentkinja sa endometriozom trudnoća ostvarena do 40 godine [51]. Poslednjih godina je ukazano na značajno kašnjenje pri postavljanju dijagnoze endometriozе u

zemljama Evropske Unije koje se kreće u širokom vremenskom opsegu od 4 do 10 godina [5]. Uzimajući u obzir da postupci tretmana endometrioze kao i ART-a zahtevaju vreme, neophodno je pravovremeno i adekvatno postavljanje dijagnoze, upoznavanje pacijentkinje sa mogućnostima lečenja i kontinuitet u njihovom sprovođenju. U grupi Tretiranih u odnosu na ukupan broj ciklusa bilo je zastupljeno statistički značajno više ispitanica mlađih od 35 godina (69,4%) u odnosu na grupu ART (35,7%) (Tabela 4.3.b). To ukazuje na postupanje u skladu sa preporukama dobre kliničke prakse u slučajevima endometrioze i infertiliteta, kao i da smo se kod starijih pacijentkinja i u slučajevima iscrpljenih terapijskih mogućnosti pre opredeljivali za postupak IVF/ICSI kao primarni način lečenja.

Kod ispitanica su isključeni udruženi faktori infertiliteta (ženski i muški), nisu imale poremećaje menstrualnog ciklusa niti prisustvo druge genitalne i ekstragenitalne patologije. Prosečne vrednosti bazalnog FSH, bazalnog LH, bazalnog E2 i bazalnog P4 kod pacijentkinja u odnosu na broj sprovedenih ciklusa se nisu razlikovale između ispitivanih grupa (Tabela 4.5). Osim po navedenim varijablama ispitivane grupe su bile ujednačene i po indeksu telesne mase (BMI), odnosno ispitivane pacijentkinje su bile normalno uhranjene. Vrednost BMI do 25 kg/m<sup>2</sup> imalo je 65 (84,4%) ispitanica, a BMI veći od 25 kg/m<sup>2</sup> i manji od 30 kg/m<sup>2</sup> je imalo 12 (15,6%) ispitanica. Iako podaci u literaturi u poslednjih dvadeset godina sugerišu inverznu povezanost BMI i endometrioze, postoje i mišljenja da takve povezanosti nema [52,53]. Studija Shah DK dokazuje ovu inverznu povezanost, odnosno veću mogućnost za ispoljavanje endometrioze kod žena sa nižim vrednostima BMI 18.5-22.4 kg/m<sup>2</sup> [52]. Prediktivni značaj BMI i kasnijeg ispoljavanje endometrioze naročito se potencira u starosnom dobu od 18. godina, kao i kod pacijentkinja sa problemom infertiliteta, što je u skladu sa nalazima ovog istraživanja [52]. Moguće je da endometrioza utiče na ekspresiju ključnih metaboličkih gena u jetri, menjajući metaboličke mehanizme što se klinički ispoljava nižim vrednostima BMI [54]. Tako su pacijentkinje sa izrazito niskim vrednostima BMI, nižim od 18.5 kg/m<sup>2</sup>, u visokom riziku za prisustvo duboke pelvične endometrioze [55].

Zastupljenost pacijentkinja koje su podvrgnute IVF/ICSI postupku u odnosu na trajanje primarnog infertiliteta je bila podjednaka, kod 40 (51,9%) pacijentkinja infertilitet je trajao do 3 godine, a više od 3 godine kod 37 (48,1%) pacijentkinja. Kada je načinjena analiza po grupama, u

grupi Tretiranih je bilo statistički značajno više postupaka sa ispitanicama kod kojih je infertilitet trajao do 3 godine (65,3%) u odnosu na ART grupu (28,6%). Može se zaključiti da su pacijentkinje koje su podvrgnute postupku IVF/ICSI bez prethodnog tretmana endometrioze (ART grupa) bile starije i sa dužim trajanjem infertiliteta, te su ove varijable kasnije uključene u univarijantnu i multivarijantnu logističku regresionu analizu sa ciljem procene njihovog prediktivnog značaja u sprovedenim postupcima IVF/ICSI. Dužina trajanja infertiliteta, kao i godine starosti pacijentkinje su parametri koji su uključeni u Endometriosis Fertility Index ili EFI skor koji je predložen za procenu fertilne sposobnosti posle operativnog lečenja endometrioze (Slika 1.1) [35]. Do skoro je pretežno korišćen u predikciji stope spontanih trudnoća kod pacijentkinja koje su operisane zbog endometrioze, odnosno nisu naknadno uključivane u postupke ART-a. Prema nekim podacima, u tim situacijama za svako uvećanje EFI skora za vrednost 1, šansa za ostvarivanje trudnoće se povećava za 31% [56]. Isto tako u skorašnjim istraživanjima je pokazan prediktivni značaj EFI skora i kod pacijentkinja uključenih u ART procedure posle hirurškog lečenja endometrioze [57,58]. Čak i ukoliko su vrednosti EFI skora niže, to će nam ukazivati na potrebu što ranijeg sprovođenja postupaka ART-a i skraćivanja vremena tretmana [58]. Baš zbog toga EFI skor se pojavio kao posledica potrebe unapređenja klasifikacije endometrioze u odnosu na standardnu ASRM klasifikaciju kod pacijentkinja sa problemom infertiliteta [59]. Na nekim mestima naglašava se da ovaj skor ima veću prediktivnu snagu kod pacijentkinja sa endometriozom podvrgnutih IVF, nego revidirana klasifikacija Američkog udruženja sa fertilitet (revised American Fertility Society classification, r-AFS) [60,61].

Ovaj indeks uključuje anamnestičke parametre kao što su godine starosti, paritet, dužina trajanja infertiliteta, ali i anatomsko-funkcionalnu procenu težine oboljenja pri operaciji. U EFI skor je inkorporiran i r-AFS skor endometrioze, s tim što najveću osetljivost ima parametar koji se označava kao skor najmanje funkcije (least function score – LF, Slika 1.1) koji ukazuje na anatomsko-funkcionalno stanje jajovoda i jajnika [35,56]. Što je EFI skor viši, to je i veća verovatnoća za ostvarivanje trudnoće. Najčešće se navodi da je granična vrednost EFI skora za povoljan ishod 7, dok se pri vrednostima manjim od 4 ipak savetuju postupci ART-a [35]. Po nekim autorima kod pacijentkinja upućenih na ART procedure, kao pouzdana donja granica predikcije pozitivnog ishoda se navodi vrednost EFI skora od 5.5 [57].

U ovom istraživanju prosečna vrednost EFI skora kod svih pacijentkinja obuhvaćenih postupcima IVF/ICSI je iznosila  $6.01 \pm 1.84$ , sa medijanom 6, minimalnom vrednošću 2 i maksimalnom vrednošću EFI skora 9 (Tabela 4.2). Posmatrano u odnosu na grupe, prosečna vrednost EFI skora u grupi Tretiranih je iznosila  $6.04 \pm 1.96$ , a u ART grupi  $5.86 \pm 1.63$  gde nije bilo statistički značajne razlike (Tabela 4.5). U odnosu na ovaj parametar grupe su takođe bile ujednačene, ali je EFI skor u oba slučaja bio manji od 7, što se u literaturi najšire prihvata kao donja granica za predikciju pozitivnog ishoda. U isto vreme ove vrednosti su bile u intervalu između 4 i 7, a blizu vrednosti 5.5, što se može uzeti za donju granicu u predikciji pozitivnog ishoda kod pacijentkinja uvedenih u postupak IVF/ICSI [57]. Iako je u grupi Tretiranih pokazana značajno veća zastupljenost viših stadijuma endometrioze (ASRM III i IV), kao i prisustva endometrioma u odnosu na ART grupu, EFI skor se između ovih grupa ipak nije razlikovao. Čak je prosečna vrednost EFI skora bila nešto viša, odnosno povoljnija u grupi Tretiranih. Vrednost EFI veću od 7 je imalo 36,7% pacijentkinja u grupi Tretiranih, a 21,4% pacijentkinja u ART grupi, što se može dovesti u vezu s tim da su u grupi Tretiranih dominantno bile zastupljene mlađe pacijentkinje sa kraćim trajanjem infertiliteta (Tabela 4.3.b). Kako su sve ovo parametri EFI skora, on se može usvojiti kao vrlo korisno sredstvo u adekvatnoj selekciji pacijentkinja, odnosno pravljenju plana lečenja u slučajevima gde uz endometriozu postoji i problem infertiliteta.

Kao uobičajeni i najšire prihvaćeni način stadiranja endometrioze koristi se klasifikacija Američkog udruženja za reproduktivnu medicinu (American Society for Reproductive Medicine – ASRM) i to njena revidirana verzija iz 1996. godine [6]. Međutim, ovaj način stadiranja za razliku od EFI skora, nije dovoljno dobar u predikciji koncepcije [6]. Uglavnom je to posledica subjektivnog pristupa u proceni stadijuma endometrioze tokom operativnog lečenja [6]. Ipak je zapaženo da u pogledu fertilne sposobnosti postoje razlike kada je u pitanju težina oboljenja, odnosno da se mogu razlikovati niži (ASRM I i II) i viši (ASRM III i IV) stadijumi endometrioze. Meta analize su pokazale nižu stopu fertilizacije kod pacijentkinja uključenih u postupak IVF sa stadijumom endometrioze I/II, dok je stopa implantacija i kliničkih trudnoća niža kod pacijentkinja sa stadijumom III/IV [62]. Stadijum IV po revidiranoj ASRM klasifikaciji ima u potpunosti negativan uticaj na kumulativnu stopu živorođenosti kod pacijentkinja uvedenih u postupke IVF/ICSI [63]. Ipak, ističe se da infertilne pacijentkinje u ovim postupcima, bez obzira na stadijum endometrioze imaju sličnu stopu uspeha kao one sa tubarnim faktorom infertiliteta [64]. U našem

istraživanju oko 78% pacijentkinja je imalo više stadijume oboljenja, po ASRM klasifikaciji III i IV. Njihova zastupljenost u odnosu na sve započete cikluse (77) je bila relativno ujednačena u ART grupi, gde je oko 46% pacijentkinja imalo niže stadijume endometrioze, a oko 54% više stadijume (Tabela 4.3.b). Za razliku od ART grupe, u grupi Tretiranih bilo je oko 92% pacijentkinja sa stadijumom III i IV endometrioze, što je visoko statistički značajno ( $p \leq 0,0001$ ) (Tabela 4.3.b). To znači da smo se za lečenje endometrioze pre postupaka IVF/ICSI najviše opredeljivali u slučajevima uznapredovale forme bolesti, i najverovatnije, prisustva endometrioma što je i za pretpostaviti. Tome u prilog ide i ravnomerna distribucija pacijentkinja sa višim i nižim stadijumima endometrioze u ART grupi. Kada se nezavisno od odgovarajućeg stadijuma bolesti posmatra vrednost ASRM skora, koji inače ulazi i u EFI skor, zapaženo je da najveći broj pacijentkinja u ART grupi ima skor do 40 (Tabela 4.3.b). U grupi Tretiranih najveći broj ih je imao skor od 16 do 40 i od 41 do 70, što takođe govori u prilog većoj zastupljenosti uznapredovalih stadijuma endometrioze u ovoj grupi (Tabela 4.3.b). Ovde je u 12,2% postupaka ASRM skor bio veći od 71 koji govori u prilog dubokoj pelvičnoj endometriozici (DPE), dok je u ART grupi to bilo samo u jednom slučaju (Tabela 4.3.b). Zbog toga je u grupi Tretiranih i bilo statistički značajno više pacijentkinja sa ASRM skorom većim od 41 ( $p \leq 0,0001$ ). Bez obzira na težinu oboljenja, transvaginalni ultrazvuk koji je korišćen kao dijagnostičko sredstvo u svim slučajevima, pokazuje dobru korelaciju sa nalazima na laparoskopiji [65]. Ovi rezultati ukazuju da postoji opredeljenje za lečenje endometrioze, naročito ukoliko su u pitanju viši, i samim tim teži stadijumi bolesti (ASRM III i IV), što je u skladu sa preporukama dva velika udruženja za reprodukciju [5,6]. U tim situacijama se mora uzeti u obzir niža stopa kliničkih trudnoća, kao i niža stopa živorođenosti koje se navode u literaturi [62,63].

Prisustvo endometriotičnih cista (endometrioma, čokoladnih cista) uvek govori u prilog višim, odnosno težim stadijumima endometrioze (III i IV), sa ASRM skorom većim od 41 u zavisnosti od lateralnosti i veličine promena, prisustva priraslica i drugih ognjišta endometrioze. U skladu sa prethodnom diskusijom o ASRM stadijumima endometrioze, u grupi Tretiranih bilo je značajno više postupaka sa prisutnom jednostranom endometriotičnom cistom većom od 3 cm ( $p \leq 0,0001$ ). Kod 73,5 % postupaka u grupi Tretiranih endometriotična cista je najčešće bila locirana na jednom jajniku (Tabela 4.3.b). U odnosu na ovu grupu, kod svega 21,4% postupaka u ART grupi je postojala cistična formacija (Tabela 4.3.b). Preporuke ESHRE i ASRM sugerišu

operativni tretman ukoliko su endometriotične ciste veće od 3, odnosno 4 cm [5,6]. U skladu sa ovim preporukama se i pristupalo lečenju, pri čemu je kod 60% svih ispitivanih postupaka cista bila veća od 3 cm, a samo u grupi tretiranih kod oko 86% njih (Tabela 4.3.b). I do 40-50% pacijentkinja sa endometriozom može imati čokoladnu cistu, a to je povezano sa značajnijim rizikom za prisustvo opsežnih priraslica, obliteracije Duglasovog špaga i duboke pelvične endometrioze [66]. Istraživanja u ovom trenutku ne pružaju dovoljno podataka o tome koja je operativna tehnika bolja u kontekstu očuvanja ovarijalne rezerve, naročito kod žena kod kojih je započeto lečenje infertiliteta [66]. Pristup mora biti individualizovan, a pre operacije potrebno je da pacijentkinji bude brižljivo predložena mogućnost smanjenja ovarijalne rezerve. Kod pacijentkinja sa endometriomima uspešnost IVF/ICSI ciklusa je slična kao i kod onih bez cista, iako se češće odustaje od postupka [45]. Hirurški tretman u ovim slučajevima ne utiče na ishod IVF/ICSI postupka, a sami endometriomi ne smanjuju broj dobijenih oocita u stimulisanom ciklusu [45,67]. Ovarijalni odgovor najviše će zavisići od veličine ciste, obostrane lokalizacije, prethodnih hirurških postupaka, recidiva bolesti i godina pacijentkinja [67]. Mogućnost ponovne pojave ciste, odnosno recidiva, je nešto što svakako treba uzeti u obzir kada se pravi konkretan plan lečenja, te treba imati na umu da na to najviše utiču mlađe životno doba, prisustvo cista većih dimenzija i visok ASRM skor [68]. Pitanje da li je potrebno operisati endometriotične ciste pre IVF/ICSI postupka još uvek je otvoreno. Uglavnom je to vezano za pitanje poboljšanja ishoda postupaka ART-a, i do sada je poznato da je kod pacijentkinja sa cistektomijom smanjen ovarijalni odgovor na gonadotropine, a kvalitet dobijenih oocita u najmanju ruku nije poboljšan [43].

Najčešće primenjivani operativni pristup je bio laparoskopski, i to u približno 88% slučajeva, samo u 4 slučaja je bio laparotomijom, dok je u 2 slučaja bilo neophodno načiniti konverziju (Tabela 4.4). Posmatrano u odnosu na sve IVF/ICSI cikluse najviše je bio primenjivan kratki protokol sa antagonistima i to u 40,3% slučajeva, potom dugi protokol sa agonistima (33,8%) i na kraju kratki protokol sa agonistima (26%). Kod svih 73 pacijentkinje prosečno je utrošeno  $31.45 \pm 10.60$  ampula Gonadotropina, što je u IU iznosilo u proseku  $2358.90 \pm 795,01$  IU. Prosečan broj dobijenih oocita, posmatrano u odnosu na sve pacijentkinje je bio  $7.32 \pm 5.47$  (Med=6), dok je prosečan broj vraćenih embriona iznosio  $2.20 \pm 0.97$  (Med=2). Od 63 pacijentkinje kod kojih je postupak IVF/ICSI kompletiran, 50 (79,4%) je imalo kvalitetne embrione klase A i



klase B, dok je 12 (20,6%) imalo embrione klase C i klase D. Kod 10 (13,9%) pacijentkinja nije kompletiran ciklus IVF/ICSI, odnosno odustalo se od postupka.

Posmatrano u odnosu na grupe, kratki protokol sa antagonistima je bio najviše korišćeni protokol i u jednoj i u drugoj grupi (Tabela 4.4). Od gonadotropina FSH je podjednako korišćen u grupama, HMG je više korišćen u ART grupi, dok je njihova kombinovana primena bila najviše zastupljena u grupi Tretiranih i to kod 27 ciklusa (55,1%) (Tabela 4.4). U odnosu na to loš ovarijalni odgovor se češće javljao u grupi Tretiranih (49%) prema ART grupi gde je to bilo u 35,7% slučajeva (Tabela 4.4). Kvalitetni embrioni (A i B klase) su češće dobijeni u ART grupi iz 21 (75%) ciklusa, a u grupi Tretiranih iz 31 (63,3%) ciklusa (Tabela 4.4). Bez obzira na navedeno ipak se vrsta primenjenog protokola stimulacije, ovarijalni odgovor i zastupljenost klasa embriona nisu razlikovale između grupa.

Trudnoća je ostvarena kod 24 (31,2%) pokušaja u odnosu na 31 ciklus sa pozitivnim ishodom. Od ukupnog broja ciklusa sa pozitivnim ishodom lečenja, 7 (9,1%) su bile biohemijske trudnoće, a po jedna je završena kao spontani pobačaj i ektopična trudnoća (po 1,3%) (Tabela 4.4). Posmatrano u odnosu na grupe, u grupi Tretiranih pacijentkinje su češće ostvarivale trudnoću što je definisano kao pozitivan ishod lečenja ( $p \leq 0,039$ ), dok su komplikacije samog postupka IVF/ICSI bile značajno češće u ART grupi ( $p \leq 0,002$ ).

Pregledom literature prevladava stav da endometrijoza nepovoljno utiče na ishode lečenja infertiliteta. U kontekstu ishoda postupaka IVF/ICSI, u studijama postoje i kontroverzni rezultati koji utiču na nedovoljno jasne stavove u načinima lečenja pacijentkinja sa endometriozaom i njihovim pripremama za postupke ART-a. U ovom istraživanju smo se rukovodili stavovima dva udruženja za reproduktivnu medicinu, ESHRE (*European Society of Human Reproduction and Embryology*) i ASRM (*American Society for Reproductive Medicine*), i u skladu sa njima je ono i sprovedeno. Jedan od bitnih zaključaka ASRM-a je da endometrijoza utiče na nepovoljan ishod postupaka ART-a, ali da zato postupci asistiranih reproduktivnih tehnologija povoljno utiču na fekunditet po ciklusu kod pacijentkinja sa endometriozaom, naročito onih sa težim oblicima bolesti [6]. Prema ovim vodičima dijagnoza endometrioze najčešće zahteva patohistološku verifikaciju [5,6,69]. Lečenje može biti bazirano i na konzervativnom (medikamentoznom) i na hirurškom tretmanu. Kod pacijentkinja sa infertilitetom koji je uzrokovan težim formama endometrioze operativno odstranjivanje cista, lezija i adhezija je preporučeni način lečenja, koji može biti praćen

terapijom oralnim kontraceptivima, progestagenima, GnRH agonistima ili inhibitorima aromataze [5,6,69]. U našem istraživanju je pokazano da bilo kakav tretman endometrioze pre postupka IVF/ICSI statistički značajno utiče na ostvarivanje trudnoće u odnosu na one pacijentkinje koje su u ovaj postupak uvedene bez prethodnog tretmana ( $p \leq 0,039$ ).

Prema ESHRE vodiču pacijentkinje sa lakšom formom endometrioze (gr. I/II) mogu biti operisane kako bi se povećala stopa živorođenosti (LBR) u postupcima ART-a [5,70]. Međutim, postoje istraživanja u kojima korist od izvođenja laparoskopije i operativnog tretmana u slučajevima minimalne endometrioze pre postupka IVF/ICSI nije jasno pokazana [5,71]. Pacijentkinje sa težom formom endometrioze (gr. III/IV) u celini imaju lošije ishode posle postupaka IVF/ICSI, ali prisustvo endometrioma samo po sebi ne mora biti glavni uzrok tome [45]. Tome doprinosi i kompleksnost samoga oboljenja, odnosno složeni mehanizmi kojima endometrioza dovodi do infertiliteta. Smatra se da u populaciji pacijentkinja koje su operisane i kod kojih je patohistološki dokazana endometrioza, povišeni rizik za neplodnost nije toliko u vezi sa prisustvom endometrioma, koliko sa samim hirurškim postupkom lečenja [72]. Dakle, sama operacija bi mogla biti veći rizik da pacijentkinja kasnije bude podvrgnuta postupcima lečenja infertiliteta. Zato je moguće uspešno sprovesti postupke ART-a kod žena sa endometriomima do granične veličine od 3-4 cm, bez prethodnog operativnog tretmana što je u skladu sa prethodno navedenim preporukama [5,6]. Endometriotične ciste na jajnicima se mogu naći kod oko 44% žena sa endometriozaom i mogu ukazivati na prisustvo duboke pelvične endometrioze (DPE) [66]. Stadijumi po ASRM klasifikaciji ne ukazuju jasno na duboku pelvičnu endometriozu, zbog čega je poželjeno što tačnije odrediti ASRM skor, koji je u tim slučajevima veći od 71. U ovoj studiji teže forme endometrioze (gr. III/IV), kao i endometriomi veći od 3 cm su bili značajno više zastupljeni u ciklusima pacijentkinja koje su prethodno bile tretirane. Ali, u odnosu na ishod, kod viših stadijuma endometrioze po ASRM klasifikaciji pozitivan i negativan ishod postupka IVF/ICSI su bili približno jednako zastupljeni (80,6% i 76,1% tim redom).

Najčešće primenjivana operativna tehnika kod naših pacijentkinja je bila ovarijalna cistektomija, odnosno ekscizija kapsule ciste, dok je hemostaza u tim slučajevima korigovana sa minimalnim korišćenjem bipolarne struje. Uz to, u podgrupi koja je imala uz hiruršku i medikamentnu terapiju, zastupljenost tehnike ekscizije endometriotične ciste je bila veća (92% prema 78,2%) nego u podgrupi samo hirurški tretiranih pacijentkinja, dok je tehnika evakuacija

sadržaja ciste uz vaporizaciju kapsule bila zastupljenija u podgrupi samo hirurški tretiranih pacijentkinja (21,7% prema 8%). Nije dokazana statistički značajna razlika između operativnih zahvata, ali je pokazano da je u ovoj podgrupi verovatnoća za postupak evakuacije sadržaja ciste uz vaporizaciju kapsule tri puta veća. Kako je u vodičima za tretman endometrioze najčešće preporučena tehnika ekscizije kapsule ciste, u našem istraživanju ona je najčešće i primenjivana. Karakteristično je da su u grupi tretiranih pacijentkinja pretežno bili zastupljeni teži oblici endometrioze, odnosno viši stadijumi po ASRM klasifikaciji, što je odlučujuće uticalo na izbor operativne tehnike. Ekscizijom kapsule ciste evakuise se i deo plemenitog tkiva jajnika sa folikulima, a korišćenjem bipolarne struje u cilju korekcije hemostaze termički efekat značajno oštećuje preostalo ovarijalno tkivo. Posledica je smanjenje ovarijalne rezerve, čiji je jedan od značajnih pokazatelja i Anti-Milerov hormon čije smo vrednosti pratili kod naših pacijentkinja [45,66]. Stav je da bi prisustvo endometrioma predstavljalo indikaciju za procenu rezerve jajnika pre operacije, čak i kod mlađih pacijentkinja [45]. Mišljenja smo da bi ovarijalnu rezervu, odnosno Anti-Milerov hormon, trebalo testirati i posle operacije, a pre uvođenja dodatne medikamentozne terapije. U situacijama kada je izvođena samo evakuacija sadržaja ciste, bez ekscizije kapsule, manja je mogućnost oštećenja tkiva jajnika i smanjenja njegove rezerve, pa stoga u ovim slučajevima najčešće nije uključivana dodatna medikamentozna terapija, čiji bi osnovni cilj bio očuvanje ovarijalne rezerve do ostvarenja željene trudnoće.

Neki dokazi upućuju na to da ovarijalna cistektomija sama po sebi ne poboljšava reproduktivne ishode kod pacijentkinja koje su podvrgnute postupcima ART-a [66]. U skorašnjoj retrospektivnoj studiji je utvrđeno da prisustvo jednostranih endometrioma, većih od 5 cm, u vreme postupka IVF značajno smanjuje broj dobijenih oocita kada se uporedi sa kontralateralnim zdravim jajnikom [73]. U tom smislu ima opravdanja hirurški tretirati cistu jajnika, ali postoje jasni dokazi da sama hirurška tehnika utiče na smanjenje rezerve jajnika [74]. Čak postoje i neke ranije preporuke koje govore protiv laparoskopske operacije endometrioma kod asimptomatskih pacijentkinja koje su kandidati za IVF/ICSI [75,76]. Kod njih je zabeležen loš ovarijalni odgovor, sa manjim brojem dobijenih oocita i većim dozama gonadotropina u fazi stimulacije ciklusa [76]. Zbog toga je važno individualno proceniti svaku pacijentkinju pojedinačno, kliničke karakteristike bolesti, vidove tretmana, kao i mogućnosti ovarijalnog odgovora kasnije tokom stimulacije ciklusa. Iako nije bilo statistički značajne razlike, dobili smo više kvalitetnijih ovarijalnih

odgovora na stimulaciju, više embriona i, konačno, ostvareno je više trudnoća kod pacijentkinja koje su prethodno imale terapiju endometrioze, i to pre svega kombinovanu, u odnosu na pacijentkinje koje odmah podvrgnute postupku IVF/ICSI. Glavni cilj neposrednog operativnog tretmana bi trebalo da bude očuvanje plemenitog tkiva jajnika, bez kompromitacije hilusa, što vodi očuvanju ovarijalne rezerve. Medikamentozni tretman koji bi se nadovezivao na operativni bi trebalo tu rezervu jajnika da sačuva tokom vremena, do započinjanja postupaka ART-a. Postoje mišljenja da veličina endometrioma i ne utiče toliko na mogućnost adekvatnog razvoja oocita kod pacijentkinja u postupcima IVF/ICSI, i da ukoliko postoji takav problem on je pre svega posledica kompleksnih patofizioloških mehanizama uticaja endometrioze na tkivo jajnika, nego što je posledica čistog mehaničkog efekta veličine ciste na jajnik [77,78]. Tu se nalazi i opravdanje za dodatnom medikamentoznom terapijom, pri čemu je zapaženo da produžena terapija GnRH agonistima poboljšava ishode postupaka IVF, što je pokazano i u ovom istraživanju [47,70]. Uopšteno, po ovom pitanju nema jasnih preporuka za selekciju pacijentkinja, ali se ovakvi vidovi tretmana mogu savetovati u slučajevima viših stadijuma endometrioze (gr III/IV), sa manje ili više izraženim simptomima poput bola, kao i u slučajevima neadekvatne implantacije [47,70].

Analizom ishoda kod svih postupaka IVF/ICSI dokazana je statistički značajna razlika u korišćenom protokolu stimulacije, gde su učestaliji pozitivni ishodi zapaženi prilikom primene dugih protokola sa agonistima kojih je u ukupnim pozitivnim ishodima bilo 48,4% u odnosu na negativne ishode gde je zastupljenost ovog protokola u odnosu na kratke protokole bila 23,9 %. Statistički je pokazana oko 3 puta veća verovatnoća za pozitivan ishod postupka IVF/ICSI kod dugog protokola sa agonistima u odnosu na kratke protokole, iako je posmatrano u odnosu na grupe kratki protokol sa antagonistima bio najviše korišćen (Tabela 4.8. i 4.4., Grafikon 4.17). Uočeno je i da se pozitivan ishod nešto češće javljao kod ispitanica kod kojih je korišćena stimulacija FSH-om, što je bilo bez statističke značajnosti. Za očekivati je bilo da su pozitivni ishodi ostvareni pošto je postignut adekvatan ovarijalni odgovor nakon stimulacije, što je iskazano brojem dobijenih oocita, kao i kvalitetnih embriona klase A, odnosno klase B. Tako bi se moglo zaključiti da je trudnoća verovatnija kod pacijentkinja kod kojih smo endometrioze prethodno lečili, a potom ih uveli u postupak IVF/ICSI gde bi se primenjivanjem dugog protokola sa agonistima mogao očekivati dobar ovarijalni odgovor, kao i zastupljenost kvalitetnijih embriona.

Pošto je utvrđeno da su trudnoće statistički češće u grupi pacijentkinja kod kojih je endometrioza prethodno tretirana, ta grupa je podeljena u dve podgrupe u zavisnosti od načina tretmana u cilju procene najboljeg terapijskog pristupa. Među ovim podgrupama nije dokazana statistički značajna razlika ni u jednom analiziranom obeležju, izuzev u vrednosti ASRM skora kod stadijuma IV. Teži stadijumi endometrioze su češće bili tretirani kombinovanom, hirurškom i medikamentoznom terapijom. Nije bilo statistički značajne razlike u primenjenim protokolima stimulacije ovulacije, dok je u kombinovanom tretmanu neznatno češće zapažen loš ovarijalni odgovor, ali i veća zastupljenost A i B klasa kvalitetnih embriona, što je sve bilo bez statističke značajnosti. Za pretpostaviti je da se lošiji ovarijalni odgovor može očekivati kod težih stadijuma endometrioze, tretiranih upravo kombinovanom terapijom, i posledica je kompleksnosti patofizioloških mehanizama izraženih kod uznapredovale bolesti. Utvrđeno je da su trudnoće češće ostvarene u podgrupi pacijentkinja koje su imale kombinovanu terapiju (53,85%) u odnosu na podgrupu gde je sproveden samo hirurški tretman (43,48%), ali ta razlika nije bila statistički značajna (Tabela 4.23.), dok je odustajanje od postupka bilo neznatno češće kod pacijentkinja u podgrupi hirurški tretiranih. U kontekstu prethodno navedenog zaključka da je trudnoća verovatnija kod pacijentkinja kod kojih smo endometriozi prethodno lečili, taj preporučeni vid tretmana bi bio kombinovani, odnosno hirurški na koji bi se nastavila medikamentozna terapija. Zapaženo je da je u približno 70% pokušaja prethodno korišćen GnRH agonista kao dodatna terapija, što je i u skladu sa važećim preporukama [47]. Statističkom analizom je pokazano da je u pokušajima gde je korišćen dugi protokol sa agonistom, verovatnoća da dođe do pozitivnog ishoda bila duplo veća tamo gde je prethodno korišćen GnRH agonista u odnosu na OC, što ga onda čini preporučenim vidom medikamentozne terapije u ovim slučajevima. Tamo gde je korišćen kratki protokol sa antagonistom, verovatnoća da dođe do pozitivnog ishoda bila je za 50% veća u slučajevima prethodne primene OC u odnosu na GnRH agonistu, s tim što se u našem istaživanju primena kratkih protokola nije pokazala dovoljno uspešnom.

Endometrioza je povezana sa smanjenim brojem dobijenih oocita, nižim stopama implantacije (IR), stopama trudnoće (PR), ali ima stopu živorođenih (LBR) koja je približno ista kao kod drugih uzročnika infertiliteta [79]. Uopšteno, pacijentkinje u svim stadijumima endometrioze zahtevaju veću dozu i duže trajanje primene gonadotropina u poređenju sa pacijentkinjama sa tubarnim faktorom infertiliteta, dok su u težim formama bolesti zapaženi

smanjeni broj dobijenih oocita, kao i kvalitetnih embriona, što se konstatuje i u našem istraživanju [80].

Reproductivni ishodi kod žena sa endometriozom koje se podvrgavaju postupcima IVF se ne razlikuju značajno od onih koje su bez oboljenja [50]. Kod ovih pacijentkinja broj dobijenih oocita, kao što smo pokazali, može biti manji, ali stopa fertilizacije (FR) i LBR ne moraju biti kompromitovani [50]. Iako stopa kliničkih trudnoća posle IVF/ET u celini može biti smanjena, prognoza je bolja u slučajevima minimalne i blage endometrioze, u poređenju sa težim stadijumima čak i posle hirurškog tretmana [81]. Stope fertilizacije, implantacije, trudnoća i živorođenih su bile više u ciklusima pacijentkinja koje su prethodno bile tretirane od onih koje su direktno podvrgnute postupku IVF/ICSI (Tabela 4.16.). U ovoj grupi su bili zastupljeniji teži stadijumi endometrioze, dok je LBR pokazivao visoku statističku značajnost uz nižu stopu odustajanja od postupka koja je bez statističke značajnosti. Najčešće dileme odnose se na reproductivne ishode posle hirurškog tretmana endometrioma. Dokazi slabijeg kvaliteta ne ukazuju na razliku u OR u pogledu stope živorođenih kod pacijentkinja koje su operisane zbog endometriotičnih cista pre postupka IVF/ICSI u poređenju sa onima koje su konzervativno tretirane [82]. Navodi se i da prethodno prisustvo endometrioma nije imalo uticaja na stopu kliničkih trudnoća posle IVF-a, gde je optimalno vreme za njegovo izvođenje bilo u periodu od 7 do 25 meseci posle hirurškog lečenja [83]. U našem istraživanju je pokazano da je u ciklusima pacijentkinja koje su prethodno imale kombinovanu terapiju znatno veći PR po embriotransferu, kao i LBR u poređenju sa pacijentkinjama koje su imale samo hirurški tretman ili su bile bez bilo kakve prethodne terapije (Tabela 4.17.). Na sniženu stopu trudnoća (PR) utiču smanjena ovarijalna rezerva, kao i prethodno operativno rešavanje endometrioze [84]. U isto vreme, pušenje, POR prema Bolonja kriterijumima, i stadijum IV endometrioze imaju negativan uticaj na kumulativni LBR postupaka IVF/ICSI kod žena sa endometriozom [63]. Poznata Salamova studija iz 2006. godine je pokazala da davanje GnRH agonista u periodu od 3-6 meseci pre uvođenja u postupak IVF/ICSI kod pacijentkinja sa endometriozom povećava četiri puta verovatnoću za ostvarivanje trudnoće [47]. Nalazi našeg istraživanja odgovaraju pomenutim preporukama uz isticanje da je verovatnoća za pozitivan ishod postupka IVF/ICSI bila 2.4 puta veća kod dugog protokola sa agonistima u odnosu na kratke protokole. U studiji Kolanska i saradnika, PR i LBR po započetom ciklusu posle transfera svežih embriona su bili veći u protokolima sa GnRH agonistom u poređenju

sa GnRH antagonistom [85]. U našem istraživanju nije bilo razlike u inicijalnom odabiru protokola stimulacije ciklusa, pozitivni ishodi su zapaženi prilikom primene dugih protokola sa agonistima, dok je kombinovana primena FSH i HMG gonadotropina češće korišćena u ciklusima gde je endometriozna prethodno bila lečena.

Trudnoće iz postupaka IVF/ICSI najčešće su ostvarene kod pacijentkinja mlađih od 35 godina sa trajanjem infertiliteta do 3 godine. Anamnestički podaci kao što su godine starosti, paritet, dužina trajanja infertiliteta, ali i anatomsko-funkcionalna procena težine oboljenja pri operaciji su uključeni u Endometriosis Fertility Index ili EFI skor. On se koristi za procenu fertilne sposobnosti posle operativnog lečenja endometrioze. Ukoliko je ukupan skor veći od 7 veća je verovatnoća za spontano ostvarivanje trudnoće u naredne dve do tri godine, odnosno ukoliko je manji od 4 smanjena je mogućnost spontanog ostvarivanja trudnoće (Slika 1.1). U ovom istraživanju smo koristili EFI skor i u proceni fertilne sposobnosti kod pacijentkinja sa endometrioza koje smo uvodili u postupak IVF/ICSI. EFI skor dobro povezuje navedene parametre i pokazao se kao koristan prediktor u proceni uspeha lečenja [35,59]. Zapaženo je da je pozitivan ishod lečenja bio statistički značajno učestaliji kod pacijentkinja kod kojih je EFI bio veći od 7 (48,4% prema 19,6%), dok je kod pacijentkinja sa EFI skorom do 7 češći bio negativan u odnosu na pozitivan ishod (80,4% prema 51,6%) (Tabela 4.7.).

Sigurno je da se prvo pitanje koje postavljamo bračnom paru sa problemom infertiliteta odnosi na starosnu dob. Ona je od uvek predstavljala značajan parametar u proceni ishoda lečenja. Vremenom su se u toj proceni sa manjim ili većim značajem izdvojili i drugi parametri, uključujući i nivoe hormona koje rutinski određujemo tokom ispitivanja infertiliteta koji nam mogu ukazati na broj dobijenih oocita u različitim dobnim grupama [86]. Prosečne vrednosti karakteristika grupa, hormona i doza gonadotropina u odnosu na ishod su date u Tabeli 4.9. Tokom ispitivanja sa statističkom značajnošću su se izdvojile vrednosti FSH, FSH/LH odnosa, Pg, kao i AMH. Uočeno je da je prosečan bazalni FSH bio statistički značajno niži u slučajevima pozitivnog ishoda i iznosio je  $6.04 \pm 3.2$  IU/l, dok je u slučajevima negativnog ishoda je iznosio  $7.99 \pm 3.65$  IU/l, ( $p \leq 0,01$ ). Prosečan FSH/LH odnos je bio statistički značajno niži kod pozitivnog ishoda i iznosio je  $1.79 \pm 0.92$ , a kod negativnog ishoda  $2.76 \pm 1.46$  ( $p \leq 0.01$ ). Vrednost bazalnog P4 je bila statistički značajno viša kod pacijentkinja sa ostvarenom trudnoćom i iznosila je  $1.59 \pm 1.39$  ng/ml, a kod pacijentkinja sa negativnim ishodom  $0.66 \pm 0.57$  ng/ml, ( $p \leq 0,001$ ). Do sada u više navrata isticani

AMH je bio statistički značajno viši u slučajevima pozitivnog ishoda i iznosio je  $2.24 \pm 1.32$  ng/ml, dok je kod negativnog ishoda prosečna vrednost AMH iznosila  $0.88 \pm 0.45$  ng/ml ( $p \leq 0.01$ ) (Tabela 4.9.).

FSH se povećava, dok se AMH smanjuje sa godinama starosti, pri čemu se u pojedinim istraživanjima ističe da je AMH pouzdaniji biomarker u predikciji uspeha lečenja u odnosu na FSH [87]. Nivo antimilerovog hormona dobro korelira sa drugim markerima ovarijalne rezerve kao što su broj antralnih folikula (AFC) i nivo FSH 3. dana ciklusa, te može biti prediktor ovarijalnog odgovora tokom stimulacije ciklusa [74]. Ovarijalna rezerva se definiše kao procenjeni broj preostalih oocita u jajniku kod kojih je moguća fertilizacija koja dovodi do zdrave i uspešne trudnoće [88]. U poslednje vreme se upravo ističe značaj AMH kao pouzdanog biomarkera ovarijalne rezerve. Antimilerov hormon je glikoprotein iz TGF- $\beta$  superfamilije koga proizvode ćelije granuloze primarnih, preantralnih i malih antralnih folikula [89]. Kontroliše folikulogenezu tako što inhibiše proces regrutacije primordijalnih folikula i modulira rast preantralnih i antralnih folikula smanjujući njihovu osetljivost na FSH [89]. Navodi se da AMH ima jednaku senzitivnost i specifičnost kao AFC, i da je bolji u prognostičkom smislu od FSH, LH, E2, FSH/LH odnosa ili nivo inhibina B [90]. Analizom korelacija utvrdili smo da su veće vrednosti AMH u korelaciji sa manjim dozama utrošenih ampula, odnosno jedinica gonadotropina, sa većim brojem dobijenih oocita i, konačno, sa ostvarenim trudnoćama. U isto vreme nije uočena povezanost vrednosti AMH sa stadijumom endometrioze, načinom prethodnog lečenja endometrioze (u smislu kombinovanog ili samo hirurškog tretmana), FSH/LH odnosom i kvalitetom dobijenih embriona. Sve ovo ukazuje da AMH može biti koristan i praktičan prediktor u proceni ishoda lečenja infertiliteta, naročito u slučajevima kada je endometrioza operativno tretirana, s obzirom na mogućnost jatrogenog oštećenja tkiva jajnika. Shodno tome kliničaru može poslužiti i kao korektiv operativne tehnike sa ciljem maksimalnog očuvanja ovarijalne rezerve.

Kao najčešće korišćeni marker ovarijalne rezerve, FSH može nekad biti u normalnim opsezima, a da pacijentkinja ne reaguje adekvatno na ovarijalnu stimulaciju. Zbog toga je nekada korisno odrediti, neopravdano zaboravljeni, FSH/LH odnos, koji ukoliko je  $\geq 2$  je značajno povezan sa smanjenim ovarijalnim odgovorom na stimulaciju i nižim stopama trudnoća u postupcima IVF-a [91]. U našem istraživanju kada je ostvarena trudnoća, utvrđeni su značajno niži bazalni FSH, FSH/LH odnos, ali i značajno viši nivoi bazalnog E2, P4 i AMH. Osim toga, utrošeno



je značajno manje gonadotropina u odnosu na cikluse bez ostvarene trudnoće. U kompletnoj analizi korelacija konstatovano je da je pozitivan ishod, odnosno ostvarenje trudnoće u korelaciji sa nižim vrednostima FSH/LH odnosa, višim vrednostima AMH, višim vrednostima E2, višim vrednostima P4, ali i sa primenom dugog protokola, nižim dozama utrošenih ampula odnosno jedinica gonadotropina tokom stimulacije i većim brojem dobijenih oocita odnosno embriona boljeg kvaliteta. Yoo i saradnici su pokazali da serumski nivoi AMH kod žena sa endometriozom su u pozitivnoj korelaciji sa brojem ukupno dobijenih oocita kao i zrelih oocita, a da nema povezanosti između serumskog FSH i broja zrelih oocita, što govori u prilog da bi AMH mogao biti bolji prediktor broja dobijenih oocita u odnosu na godine starosti i nivo FSH [92]. Iako u ovom istraživanju nije pokazana korelacija AMH sa stadijumom endometrioze, postoje istraživanja u kojima su utvrđeni značajno niži nivoi AMH kod žena sa težim formama bolesti [93].

Kada su posmatrane prosečne vrednosti hormona kao varijabli u odnosu na ishod po ispitivanim grupama, konstatovano je da su se nivoi FSH i AMH izdvojili kao značajni u proceni ishoda postupka u obe grupe u odnosu na ishod (Tabela 4.10.). Odnos FSH/LH je bio statistički značajno niži u Tretiranoj grupi kod pozitivnog ishoda, dok u grupi ART nije bilo značajnije razlike, iako je vrednost FSH/LH bila niža u slučajevima pozitivnog ishoda. U analizi vrednosti AMH u odnosu na pozitivan ishod između grupa, dokazana je statistički značajno veća vrednost ovog hormona u grupi Tretiranih ( $p \leq 0,01$ ) (Tabela 4.10.). Ova analiza je u skladu sa nalazima u literaturi, gde se FSH i AMH apostrofiraju kao parametri bitni u predikciji ishoda. U nešto manjoj meri se izdvojio i odnos FSH/LH, koji je u našem slučaju, s obzirom da se nivoi LH nisu razlikovali između grupa u odnosu na ishod, najviše zavisio od vrednosti FSH. Na osnovu ovoga urađena je ROC analiza senzitivnosti i specifičnosti FSH, FSH/LH odnosa i AMH u IVF/ICSI postupcima u odnosu na ishod, sa ciljem da se odrede potencijalne cut-off vrednosti ovih varijabli, koje bi se mogle koristiti u predikciji ishoda postupaka. Za cut-off vrednost FSH od 7 IU/l senzitivnost iznosi 74,2%, a specifičnost 65,2%, i tada je pozitivan ishod bio statistički značajno učestaliji pri vrednostima FSH < 7 IU/l (74,2% prema 22,2%), dok je kod vrednosti FSH  $\geq$  7 IU/l bio češći negativan ishod (65,2% prema 34,8%). Za cut-off vrednost FSH/LH odnosa od 1,99 senzitivnost iznosi 68%, a specifičnost 61%, kada su češći pozitivni ishodi kod odnosa FSH/LH < 2 (67,7%), dok je u slučajevima negativnog ishoda zastupljeniji odnos FSH/LH  $\geq$  2 (58,7%). Za cut-off vrednost AMH od 0.9 ng/ml senzitivnost iznosi 75%, a specifičnost 48%, a značajno je veća

verovatnoća pozitivnog ishoda zapažena kod  $AMH \geq 0.9$  ng/ml (80,7%) u odnosu na  $AMH < 0.9$  ng/ml (19,35%), sa verovatnoćom pozitivnog ishoda koja je 4 puta veća kod  $AMH \geq 0.9$  ng/ml. Distribucija ispitivanih hormona u odnosu na dobijene Cut-off vrednosti i ishod data je u Tabeli 4.15. Prema ovako dobijenim vrednostima senzitivnosti i specifičnosti, značaj u predikciji postupaka IVF/ICSI kod pacijentkinja sa endometriozom imali bi AMH, FSH, FSH/LH odnos navedenim redosledom.

Prisustvo endometrioma samo po sebi ne smanjuje broj dobijenih oocita posle stimulacije ovulacije, ali ovarijalni odgovor može biti umanjen zbog veličine endometrioma, njegove obostrane lokalizacije, prethodnog hirurškog tretmana, recidiva bolesti ili godina starosti pacijentkinje [73]. Postoje istraživanja koja navode da godine starost i veličine endometriotične ciste ne moraju biti povezani sa stepenom smanjenja AMH, ali da hirurška ekscizija, naročito obostranih endometrioma na to značajno utiče [90,94]. Uz to, nivoi AMH su se više snižavali posle tretmana endometriotičnih cista, nego u slučajevima tretmana drugih cista benigne etiologije [90]. Kod pacijentkinja sa endometriozom odnos šansi (OR) da AMH bude niži od 1 ng/ml je značajno povišen kako u odmakloj starosnoj dobi, tako i u slučajevima prethodnog hirurškog tretmana endometrioze, što predstavlja nezavisan faktor u smanjenju ovarijalne rezerve, pa samim tim i vrednosti AMH [95]. U ovom istraživanju vrednosti AMH koje su manje od 1 ng/ml ubedljivo govore u prilog smanjenja ovarijalne rezerve i nepovoljnih ishoda postupaka IVF/ICSI, dok smo pokazali da je verovatnoća pozitivnog ishoda 4 puta veća u slučajevima kada je  $AMH \geq 0.9$  ng/ml, odnosno kada je ovarijalne rezerva očuvana. Smanjena ovarijalna rezerva koja se može očekivati posle hirurškog tretmana endometrioma, zahteva primenu većih doza gonadotropina, dužu stimulaciju ciklusa, a povezana je i sa većom stopom odustajanja od postupka zbog lošeg ovarijalnog odgovora [96]. Posle produžene nishodne regulacije hipotalamo-hipofizno-gonadne osovine GnRH agonistima koja se nastavlja na operaciju na svake četiri nedelje tokom tri meseca, uočena je primerena veličina antralnih folikula, što je iskazano i normalnim vrednostima AMH četiri do osam nedelja posle sprovedene terapije [97]. Može se preporučiti da kad god se očekuje loš ovarijalni odgovor i smanjena ovarijalna rezerva, kao što je to u slučaju endometrioze, odredi nivo serumskog AMH pre stimulacije ciklusa, kako bi se optimalizovala doza gonadotropina potrebnih u postupku.

Smanjeni ovarijalni odgovor, manje stope trudnoća, kao i češće odustajanje od postupka se mogu očekivati u slučajevima kada je FSH/LH odnos povišen, a pri normalnim vrednostima bazalnog FSH [98]. Pri vrednostima FSH/LH odnosa  $\geq 2$  konstatovani su lošiji ishodi, uprkos primeni agresivnijih protokola stimulacije i većih doza gonadotropina [99]. Navodi se da je FSH/LH odnos u najvećoj meri zavisao od nivoa bazalnog LH, odnosno korelira sa nižim vrednostima LH, a tek u manjoj meri sa vrednostima bazalnog FSH [99]. U ovom istraživanju prosečan bazalni LH je bio viši u slučajevima pozitivnog ishoda i iznosio je  $4.24 \pm 2.71$  IU/l, a kod negativnog ishoda je iznosio  $3.5 \pm 2.04$  IU/l, ali je ta razlika bila bez statističke značajnosti. Kako je pozitivan ishod statistički bio češći pri vrednostima FSH  $< 7$  IU/l, onda je jasno da je nivo FSH determinisao i vrednost FSH/LH odnosa u našem slučaju.

Zapaženo je i da je prosečan bazalni P4 bio statistički značajno viši kod pacijentkinja sa ostvarenom trudnoćom i tada je iznosio  $1.59 \pm 1.39$  ng/ml, dok je kod pacijentkinja sa negativnim ishodom iznosio  $0.66 \pm 0.57$  ng/ml, pri čemu su pozitivni ishodi bili učestaliji pri vrednostima P4  $\geq 0.7$  ng/ml. Kod pacijentkinja sa minimalnom i blagom endometriozom, peritonealna tečnost može sadržati faktore koji kompromituju ovarijalnu steroidogenezu i utiču na smanjenje oslobađanja P4 [100]. Za očekivati je da u uznapredovalim stadijumima endometrioze, produkcija P4 bude značajnije smanjena. Sniženi progesteron može menjati finu ravnotežu između metaloproteinaza i tkivnih inhibitora, zahtevajući nadoknadu kod žena sa endometriozom koje se uvode u postupke IVF-a [101].

Mali broj ukupno dobijenih oocita, zrelih jajnih ćelija, kao i niže stope trudnoća su konstatovane u slučajevima gde je FSH/LH odnos bio  $\geq 2$ , a gde su u terapiji korišćeni GnRH antagonisti [102]. Upotreba humanog menopauzalnog gonadotropina u slučajevima sa višim FSH/LH odnosom je povezana sa većim brojem dobijenih kvalitetnih embriona, većom stopom implantacije i stopom kliničkih trudnoća, posmatrano u odnosu na slučajeve gde je primenjivan rekombinantni FSH (rFSH) [103]. U ovom istraživanju nije nađena razlika u primeni rFSH i HMG u pogledu ishoda.

U ROC analizi dokazana je senzitivnosti broja oocita u pogledu ishoda i dobijena je cut off vrednost od 5 oocita sa senzitivnošću 70% i specifičnošću 60%. Tako je kod naših IVF/ICSI pokušaja sa preko 5 dobijenih jajnih ćelija, verovatnoća za pozitivan ishod bila 3,15 puta veća.

Prethodno je već navedeno da je broj dobijenih oocita u korelaciji sa višim nivoima AMH, sa dužinom prethodne terapije GnRH agonistima (3 odnosno 6 meseci), ali ne i sa stadijumom endometriozе, FSH/LH odnosom, kao ni sa dozama utrošenih gonadotropina tokom stimulacije ciklusa.

Kako bi se na osnovu rezultata istraživanja izdvojili prediktori ishoda, urađene su univarijantna i multivarijantna logistička regresiona analiza ishoda koje su prikazane u Tabeli 4.18. Univarijantne prediktore pozitivnog ishoda predstavljaju: prethodna terapija endometriozе, starost pacijentkinja do 35 godina, trajanje infertiliteta kraće od 3 godine, EFI skor veći od 7, FSH/LH odnos manji od 2, nivo P4 veći ili jednak 0.7 ng/ml, nivo AMH veći il jednak 0.9 ng/ml i broj aspiriranih oocita. To znači da svaka od navedenih varijabli ponaosob ima moć predikcije pozitivnog ishoda iskazanu nekom verovatnoćom, kako je to prikazano u rezultatima. Potom, multivarijantnom logističkom regresionom analizom kao prediktori pozitivnog ishoda izdvojili su se: prethodna terapija endometriozе, nivo P4 veći ili jednak 0.7 ng/ml, AMH veći ili jednak 0.9 ng/ml, A klasa embriona, kao i primena dugog protokola stimulacije ovulacije. Kao značajan podatak izdvaja se to što je verovatnoća da će IVF/ICSI pokušaj imati pozitivan ishod, u Terapijskoj grupi više od 4.5 puta veća nego u grupi ART. Ballester M. i sar., su istakli da su godine starosti, nivo serumskog AMH, prisustvo duboke pelvične endometriozе i broj IVF/ICSI ciklusa od kliničkog značaja u proceni stope trudnoća IVF/ICSI postupaka kod pacijentkinja sa endometriozom [104]. Pacijentkije sa vrednošću AMH od 0.6 ng/ml ili većom imale su dvostruko veći broj aspiriranih oocita, veći broj kvalitetnih embriona i veću stopu kliničkih trudnoća u odnosu na one sa nižim vrednostima AMH [104].

U postupcima lečenja infertiliteta intrauterusna inseminacija (IUI) zauzima značajno mesto i predstavlja stepenicu ka uvođenju u postupke in-vitro fertilizacije (IVF). Ona je indikovana u slučajevima neobjašnjenog infertiliteta, muškog subfertiliteta, cervikalne i ovulatorne disfunkcije, ali i unilateralne tubarne obstrukcije [105]. Prema stavovima ESHRE-a i ASRM-a intrauterusna inseminacije je preporučena u slučajevima ženskog infertiliteta uzrokovanog minimalnom ili blagom endometriozom, dok za teže forme endometriozе ne postoje jasne preporuke zbog nedostatka dovoljno pouzdanih podataka [5,6]. Procenjena stopa ostvarenih trudnoća po ciklusu IUI se kreće u širokom opsegu od 4 do 32% [106].

Studijom je obuhvaćeno ukupno 22 pacijentkinje sa prosečnom starošću od  $33.68 \pm 3.15$  godina koje su prošle kroz 31 ciklus intrauterusna inseminacije. Kod najvećeg broja pacijentkinja primarni infertilitet je trajao do 3 godine (72,7%), dok je kod 6 (27,3%) trajao duže od 3 godine. Kako IUI predstavlja prvi korak u lečenju infertiliteta, primetno je da se starost pacijentkinja kod kojih se započinje lečenje infertiliteta pomera sve više posle 30. godine života. S obzirom da je u ovom slučaju ispitivani uzročnik infertiliteta endometrioza, mora se uzeti u obzir da dijagnostika, lečenje i odluka o uvođenju pacijentkinja u postupke ART-a zahteva vreme. To je nešto s čim treba računati, te starost pacijentkinja, naročito posle 35 godina, kao i dužinu lečenja treba ozbiljno uzeti u obzir kako bi se pacijentkinje pravovremeno mogle opredeljavati za odgovarajuće postupke. Navodi se i da su godine starosti žene jedini relevantni faktor u proceni uspešnosti ishoda IUI [107]. Deskripcija pacijentkinja obuhvaćenih IUI je prikazana u Tabeli 4.36.

Bez prethodne terapije endometrioze bilo je 6 (27,3%) pacijentkinja, operativno lečenje obavljeno je kod 13 (59,1%), a kombinovani, hirurški i medikamentozni tretman su imale 3 pacijentkinje (13,6%) koje su potom uvedene u postupak IUI. Od te tri pacijentkinje sa kombinovanim tretmanom, jedna je imala terapiju OC, a dve su imale terapiju GnRH agonistima. Trudnoću su, kao pozitivan ishod lečenja, ostvarile 3 (13,6%) pacijentkinje u 31 pokušaju. Od postupka se odustalo kod jedne (4,5%) pacijentkinje. Iako je uzorak relativno mali, navedena stopa trudnoća je u okvirima koje se očekuju kod IUI, a u slučajevima endometrioze najčešće je i niža [40,107]. Kontrolisana ovarijalna stimulacija sa intrauterusnom inseminacijom je preporučeni način tretmana infertiliteta kod hirurški korigovane endometrioze [108]. U tim slučajevima, ipak, je manja stopa uspeha postupka nego kod ostalih uzročnika infertiliteta [108]. Intrauterusna inseminacija bez prethodne indukcije ovulacije od male je koristi, sa niskim stopama trudnoća potvrđenim u studijama [109]. Kod žena sa minimalnom i blagom endometriozom koje nisu ostvarile trudnoću unutar 6 do 12 meseci od operativnog tretmana, kontrolisana ovarijalna stimulacija se može sprovoditi i letrozolom sa približno istom efikasnošću kao i klomifen-citratom [40]. Ipak, postupci intrauterusne inseminacije posle hirurškog uklanjanja endometrioze praćeni su manjom stopom uspeha nego postupci IVF-a [108].

Postojala je veća zastupljenost ispitanica sa ASRM stadijumom endometrioze gr. III/IV (68,2%), koja je bila bez statističke značajnosti. Preporuke udruženja za reprodukciju, kao i brojne studije upućuju na korišćenje postupaka IUI u slučajevima minimalne i blage endometrioze,

naročito ukoliko je prethodno hirurški tretirana [5,6,40]. Kombinovani hirurški tretman sa IUI može povećati šanse za ostvarivanje trudnoće u ovim slučajevima [108]. Pacijentkinjama se može savetovati spontano začeće, neposredno po operativnom tretmanu, a ukoliko se trudnoća ne ostvari unutar najviše 6 meseci može se predložiti IUI [108]. Uz to, treba imati na umu da ponavljana inseminacija, i to najmanje dva puta, povećava fekunditet kod ovih pacientkinja [110]. Prema našim rezultatima ova opcija bi se mogla savetovati pacientkinjama koje su mlađe starosne dobi, do 35 godina, sa trajanjem infertiliteta do 3 godine, nevezano za stadijum endometrioze, jer relativno dobra stopa trudnoća (13,6%) je ostvarena u postupcima IUI gde je većina ispitanica imala stadijum endometrioze gr. III/IV. Ipak, u skladu sa navedenim stavovima i preporukama IUI bi se mogla preporučiti kao prva linija tretmana u stadijumima endometrioze gr. I/II. Trenutno nema pouzdanih dokaza da dodatna medikamentozna supresija pre IUI je od značaja, za razliku od primene pre postupaka IVF-a [111]. U našem slučaju samo tri pacientkinje su imale kombinovanu terapiju, od kojih je kod jedne ostvarena klinička trudnoća, a taj broj nije signifikantan za izvođenje konkretnih zaključaka.

Deskripcija postupaka IVF/ICSI i IUI zbirno je prikazana u Tabeli 4.37. Studijom je obuhvaćeno ukupno 108 ciklusa, od kojih je 49 (45,4%) bilo u Tretiranoj grupi, 28 (25,9%) u grupi ART, a 31 (28,7%) je bilo pokušaja IUI. U grupi postupaka IUI statistički značajno zastupljenije su bile pacientkinje u dobi mlađoj od 36 godina (80,6%), sa trajanjem infertiliteta do 3 godine (74,2%). U grupi pacientkinja gde je sproveden postupak IUI najučestaliji su bili pokušaji sa BMI manjim od 25 (90,3%), ali bez statističke značajnosti između grupa. Kao što je prethodno navedeno, pacientkinje podvrgnute postupku IUI značajno češće su bile bez prethodnog, naročito kombinovanog tretmana endometrioze što je u skladu sa preporukama lečenja. U grupi Tretiranih najzastupljeniji su ciklusi sa pozitivnim ishodom (49%), dok su u grupi IUI bili najzastupljeniji ciklusi koji su imali negativan ishod (90,3%). Razlika je bila visoko statistički značajna, tako da je u grupi IUI ostvarena samo jedna klinička trudnoća (3,2%). Analizom prediktorskog uticaja na ishod kod postupaka IUI konstatovano je da je pozitivan ishod, odnosno ostvarenje trudnoće povezano sa terapijom, veličinom ciste i nivoom E2 na dan davanja pregnila, što je na granici signifikantnosti s obzirom na mali broj pozitivnih ishoda, ali sa razumevanjem trendova koje bi dalje istraživanje nosilo.

Ovi nalazi su u skladu sa prethodno navedenim činjenicama da je IUI povezana sa malom stopom uspeha kod pacijentkinja sa endometriozom. Prethodni tretman endometrioze bi mogao tu stopu povećati, ali opet kod uže definisanog broja pacijentkinja. Kao mogućnost postizanja boljih rezultata navodi se korišćenje HMG-a u manjoj dozi, kao alternative konvencionalnim načinima stimulacije ovulacije kod IUI [112]. U kontekstu izbora najoptimalnijeg vida tretmana, postupci IVF/ICSI se nameću kao kredibilno rešenje. Ipak, kod mlađih pacijentkinja sa kraćim trajanjem infertiliteta i nižim stadijumima endometrioze, po završenom hirurškom lečenju bi se moglo savetovati spontano začće unutar 6 meseci od operacije, posle koga bi se dalje opredeljivali za postupke IUI ili u slučaju neuspeha za IVF/ICSI. Ukoliko je u pitanju endometrioza težeg stepena postupci IUI bi se mogli preporučiti u kontinuitetu u odnosu na operativni tretman, poželjno uz dodatnu medikamentoznu terapiju. Neuspeh minimum dva postupka IUI kod ovih pacijentkinja bio bi indikacija za izvođenje postupka IVF/ICSI.

## 6. ZAKLJUČCI

- Endometrijoza predstavlja hronično oboljenje sa velikim uticajem na reproduktivnu sposobnost bračnog para koje može zahtevati uvođenje u postupke asistiranih reproduktivnih tehnologija kao konačnim načinom lečenja infertiliteta uzrokovanog endometriozom.
- Pacijentkinje koje su ispitivane i lečene zbog infertiliteta uzrokovanog endometriozom bile su u proseku mlađe od 35 godina i normalno uhranjene.
- Nešto mlađe su bile pacijentkinje obuhvaćene postupkom IUI sa prosečnom starošću  $33.68 \pm 3.15$  godina, u odnosu na one obuhvaćene postupkom IVF/ICSI gde je prosečna starost iznosila  $34.12 \pm 3.53$  godina.
- Primetan je trend sve kasnijeg uključivanja u postupke ART-a i rešavanja problema infertiliteta. U kontekstu endometrijoze kao uzročnika infertiliteta kasnije uvođenje u postupke ART se može objasniti vremenom potrebnim za postavljanje dijagnoze, kao i za sprovođenja adekvatnog tretmana oboljenja.
- U grupi prethodno tretiranih pacijentkinja bilo je značajno više mlađih od 35 godina, sa trajanjem infertiliteta do 3 godine, ali i sa višim stadijumima endometrijoze što zajedno predstavlja opredeljujuće elemente za tretman endometrijoze pre uvođenja u postupke ART-a.
- EFI skor se pokazao kao dovoljno dobar parametar u predikciji ishoda postupaka, uzimajući u obzir da obuhvata kako anamnestičke podatke od značaja (starost, trajanje infertiliteta, prethodne trudnoće), tako i kliničke karakteristike bolesti.
- Pacijentkinje sa višim stadijumom endometrijoze gr. III/IV, naročito sa ASRM skorom višim od 41 su najčešće bili tretirane kombinovanom terapijom, operativnim putem posle koga je sledila dodatna medikamentozna terapija.
- Najčešći izbor operativnog pristupa bio je laparoskopski.
- Operativni tretman koje se može preporučiti u slučaju postojanja endometrioma je ekscizija kapsule endometriotične ciste, sa minimalnom destrukcijom preostalog ovarijalnog tkiva naročito prilikom postizanja hemostaze, jer u najmanjoj meri utiče na ovarijalnu rezervu.
- Preporučena dodatna medikamentozna terapija bila bi primena GnRH analoga jednom mesečno tokom najmanje tri meseca, naročito kod pacijentkinja starijih od 35 godina, kod kojih se planira uvođenje u postupke ART-a.



- Trudnoća je češće ostvarena u onim postupcima kojima je prethodio tretman endometrioze.
- Najčešće korišćeni protokol stimulacije ciklusa bio je kratki protokol sa antagonistima.
- Trudnoće su češće ostvarene prilikom primene dugog protokola sa agonistima.
- U grupi Tretiranih pacijentkinja pozitivan ishod, tj. trudnoća je češće ostvarivana kod pacijentkinja mlađih od 35 godina, sa trajanjem infertiliteta do 3 godine, EFI skorom većim od 7, ali i sa višim stadijumima endometrioze gr. III/IV upravo zahvaljujući prethodnom tretmanu.
- Tom prilikom je u značajnijoj meri postignut adekvatan ovarijalni odgovor sa više od 5 oocita, i dobijeno je više kvalitetnih embriona klase A i B.
- U slučajevima pozitivnog ishoda zabeležene su značajno niže vrednosti bazalnog FSH, FSH/LH odnosa i više vrednosti AMH.
- AMH, FSH i FSH/LH odnos bi se mogli koristiti kao prediktori uspeha postupaka IVF/ICSI po završenom tretmanu endometrioze.
- Cut off vrednosti sa najvećom senzitivnošću i specifičnošću za navedene varijable bile bi FSH od 7 IU/l, FSH/LH od 2 i AMH od 0.9 ng/ml.
- AMH se pri navedenoj cut off vrednosti pokazao kao parametar sa najvećom senzitivnošću u proceni ovarijalne rezerve.
- Multivarijantnom logističkom regresionom analizom kao prediktori pozitivnog ishoda izdvajaju se: prethodna terapija endometrioze, nivo P4 veći od 0.7 ng/ml, AMH veći ili jednak 0.9 ng/ml, A klasa embriona, kao i primena dugog protokola sa agonistima tokom stimulacije ovulacije.
- Najniže vrednosti FSH i LH su zapažene prilikom primene dugog protokola sa agonistima, dok je najviša vrednost AMH zapažena kod primene dugog protokola sa agonistima, a najniža vrednost AMH prilikom primene kratkog protokola sa antagonistima.
- Najviše dobijenih oocita i embriona je bilo prilikom primene dugog protokola sa agonistima, a najmanje prilikom primene kratkog protokola sa agonistima.
- Nije dokazana statistički značajna razlika između primenjenih protokola stimulacije ciklusa kada su analizirane ukupno utrošene ampule gonadotropina odnosno doze primenjenih gonadotropina, iako ih je najmanje utrošeno kod kratkog protokola sa agonistima, a najviše kod dugog protokola sa agonistima.
- U grupi prethodno tretiranih, pacijentkinje su značajno češće primale r-FSH i HMG u stimulaciji ciklusa, sa kojima je trudnoća ostvarena u 37% slučajeva.

- U grupi ART se značajno češće odustajalo od postupka, i bilo je nešto više nepovoljnijih ishoda trudnoća, ali bez statističke značajnosti.
- Posmatrano u odnosu na ishod, prethodni tretman endometrioze ima prednost u odnosu na direktno uvođenje pacijentkinja sa endometriozom u postupke ART-a.
- Najbolji ishod se može očekivati ako se uz hirurški tretman primeni dodatna medikamentozna terapija GnRH agonistima i pacijentkinja pripremi za postupak IVF/ICSI, gde će se u stimulaciji ciklusa koristiti dugi protokol sa agonistima.
- Ukoliko se prethodno koristila terapija OC, bolji ishod se može očekivati primenom kratkog protokola sa agonistima.
- Postupci IUI su najčešće primenjivani kod pacijentkinja koje su bile mlađe od 35 godina, sa trajanjem infertiliteta do 3 godine, BMI manjim od 25, EFI skorom većim od 7 i sa lakšim formama endometrioze gr. I/II.
- Postupci IUI su bili praćeni značajno slabijim uspehom, ostvarene su samo 3 trudnoće, od kojih je jedna bila klinička, a ostale dve biohemijske.
- Pacijentkinje podvrgnute postupku IUI značajno češće su bile bez prethodne bilo hirurške, bilo kombinovane terapije endometrioze.
- U grupi pacijentkinja kod kojih je primenjena IUI, prosečna vrednost AMH, E2 i P4 je bila viša u slučajevima sa pozitivnim ishodom.
- Pozitivan ishod IUI povezan je sa prethodnom terapijom endometrioze, veličinom endometriotične ciste i nivoom E2 na dan davanja pregnila, što je bilo na granici signifikantnosti.

Na osnovu izvedenih zaključaka mogli bi se predložiti sledeći postupci u kliničkom tretmanu pacijentkinja sa primarnim infertilitetom koji je posledica endometrioze:

- Endometriozna može značajno uticati na reproduktivnu sposobnost, te ovo stanje kod pacijentkinja sa željom za reprodukcijom treba u što kraćem vremenskom intervalu dijagnostikovati i tretirati, s obzirom da može postojati potreba za postupcima ART-a.
- Kod pacijentkinja mlađih od 35 godina, sa trajanjem infertiliteta do 3 godine, BMI manjim od 25, EFI skorom većim od 7 i lakšim formama endometrioze gr. I/II, može se odmah preporučiti IUI i bez prethodnog tretmana endometrioze.
- Kod težih formi endometrioze pacijentkinjama bi se prvo trebalo preporučiti lečenje endometrioze.
- Preporučeni vid lečenja bio bi kombinovani tretman, što bi značilo hirurško lečenje endometrioze na koje bi se nastavila medikamentozna terapija.
- Hirurški tretman bi podrazumevao laparoskopsku eksciziju kapsule endometriotične ciste, sa minimalnom destrukcijom preostalog ovarijalnog tkiva uz evakuaciju vidljivih žarišta endometrioze.
- Dodatna medikamentozna terapija bi podrazumevala primenu GnRH agonista u periodu od 3 do 6 meseci jednom mesečno posle operacije, u zavisnosti od vrednosti ASRM skora.
- Po završenom lečenju, ukoliko su pacijentkinje mlađe od 35 godina, sa trajanjem infertiliteta do 3 godine i EFI skorom većim od 7, mogla bi se savetovati IUI.
- Dva neuspela postupka IUI opredelilo bi uvođenje pacijentkinje u postupak IVF/ICSI.
- Uvođenje u postupak IVF/ICSI odmah po završenom lečenju endometrioze bi se savetovao ukoliko su pacijentkinje starije od 35 godina, i/ili sa trajanjem infertiliteta dužim od 3 godine i/ili EFI skorom manjim od 7.
- U postupcima stimulacije ciklusa savetovala bi se primena dugog protokola sa agonistima, uz korišćenje r-FSH i HMG.
- AMH, kao i FSH i FSH/LH odnos bi se mogli koristiti kao prediktori uspeha postupka IVF/ICSI po završenom tretmanu endometrioze.

## 7. LITERATURA

1. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, Hummelshoj L, Prentice A, Saridogan E; ESHRE Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium Guideline Development Group. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod.* 2005; 20(10): 2698-2704. DOI:10.1093/humrep/dei135
2. Leyland N, Casper R, Laberge P, Singh SS; SOGC. Endometriosis: diagnosis and management. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010; 32(7): S1-32. PMID: 21545757
3. Nezhat C, Nezhat F, Nezhat C. Endometriosis: ancient disease, ancient treatments. *Fertil Steril.* 2012; 98(6): S1-62. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.08.001
4. Matorras R, Cobos P. Epidemiology of endometriosis. In *Endometriosis: current management and future trends*. Garcia Velasco JA, Rizk BRMB Ed. 10-16. Jaypee Brothers Medical Publishers, New Delhi, 2010.
5. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, Heikinheimo O, Horne AW, Kiesel L, Nap A, Prentice A, Saridogan E, Soriano D, Nelen W. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014; 29(3): 400-412. DOI: 10.1093/humrep/det457
6. Pfeifer S, Fritz M, Goldberg J, McClure R, Lobo R, Thomas M, Widra E, Schattman G, Licht M, Collins J, Cedars M, Racowsky C, Vernon M, Davis O, Barnhart K, Gracia C, Catherino W, Rebar R, Barbera AL. Practice Committee of the ASRM. Endometriosis and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2012; 98(3): 591-598. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.05.031
7. Wheeler JM. Epidemiology and prevalence of endometriosis. *Infertil Reprod Med Clin North Am.* 1992; 3: 545-549.
8. Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: A review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012; 39(4): 535-549. DOI: 10.1016/j.ogc.2012.10.002

9. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril*. 2012; 98(3): 511-519. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.029.
10. Dinulescu DM, Ince TA, Quade BJ, Shafer SA, Crowley D, Jacks T. Role of K-ras and Pten in the development of mouse models of endometriosis and endometrioid ovarian cancer. *Nat Med*. 2005; 11(1): 63-70. DOI: 10.1038/nm1173
11. Grechukhina O, Petracco R, Popkhadze S, Massasa E, Paranjape T, Chan E, Flores I, Weidhaas JB, Taylor HS. A polymorphism in a let-7 microRNA binding site of KRAS in women with endometriosis. *EMBO Mol Med*. 2012; 4(3): 206-217. DOI: 10.1002/emmm.201100200.
12. Kyama CM, Overbergh L, Debrock S, Valeckx D, Vander Perre S, Meuleman C, Mihalyi A, Mwenda JM, Mathieu C, D'Hooghe TM. Increased peritoneal and endometrial gene expression of biologically relevant cytokines and growth factors during the menstrual phase in women with endometriosis. *Fertil Steril*. 2006; 85(6): 1667–1675. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2005.11.060
13. Berbic M, Schulke L, Markham R, Tokushige N, Russell P, Fraser IS. Macrophage expression in endometrium of women with and without endometriosis. *Hum Reprod*. 2009; 24(2): 325–332. DOI: 10.1093/humrep/den393
14. Du H, Taylor HS. Contribution of bone marrow-derived stem cells to endometrium and endometriosis. *Stem Cells*. 2007; 25(8): 2082-2086. DOI:10.1634/stemcells.2006-0828
15. Schweppe KW, Rabe T, Langhardt M, Woziwodzki J, Petraglia F, Kiesel L. Endometriosis – pathogenesis, diagnosis, and therapeutic. Options for clinical and ambulatory care. *J Reproduktionsmed Endokrinol*. 2013; 10(S1): 102–119.
16. Leyendecker G, Wildt L, Mall G. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair. *Arch Gynecol Obstet*. 2009; 280(4): 529–538. DOI: 10.1007/s00404-009-1191-0
17. Hey-Cunningham AJ, Fazleabas AT, Braundmeier AG, Markham R, Fraser IS, Berbic M. Endometrial stromal cells and immune cell populations within lymph nodes in a nonhuman primate model of endometriosis. *Reprod Sci*. 2011; 18(8): 747–754. DOI: 10.1177/19337191110397210.

18. Gupta S, Goldberg JM, Aziz N, Goldberg E, Krajcir N, Agarwal A. Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril*. 2008; 90(2): 247-257. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.02.093.
19. Saito H, Seino T, Kaneko T, Nakahara K, Toya M, Kurachi H. Endometriosis and oocyte quality. *Gynecol Obstet Invest*. 2002; 53(Suppl 1): 46–51. PMID: 11834868
20. Wunder DM, Mueller MD, Birkhauser MH, Bersinger NA. Increased ENA-78 in the follicular fluid of patients with endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006; 85(3): 336–342. PMID: 16553183
21. Noble LS, Takayama K, Zeitoun KM, Putman JM, Johns DA, Hinshelwood MM, Agarwal VR, Zhao Y, Carr BR, Bulun SE. Prostaglandin E2 stimulates aromatase expression in endometriosis-derived stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82(2): 600–606. DOI: 10.1210/jcem.82.2.3783
22. Agarwal A, Gupta S, Sikka S. The role of free radicals and antioxidants in reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2006; 18(3): 325–332. DOI: 10.1097/01.gco.0000193003.58158.4e
23. Baker MA, Aitken RJ. The importance of redox regulated pathways in sperm cell biology. *Mol Cell Endocrinol*. 2004; 216(1-2): 47–54. DOI: 10.1016/j.mce.2003.10.068
24. Spremovic-Radjenovic S, Bila J, Gudovic A, Vidakovic S, Dokic M, Radunovic N. Loš odgovor na podsticanje ovulacije tokom postupka ventelesne oplodnje. *Srp Arh Celok Lek*. 2015; 143 (5-6): 354-361. PMID: 26259413
25. Spremovic-Radjenovic S, Gudovic A, Lazovic G. Exogenous luteinizing hormone for assisted reproduction techniques in poor response patients. *Vojnosanit Pregl*. 2010; 67 (7): 52-55.
26. Lazovic G, Spremovic S, Cmiljic I, Vilendecic Z, Milicevic S. Endometriosis in a women with mosaic Turner syndrome: case report. *Int J Fertil*. 2006; 51(4): 160-162. PMID: 17184100
27. Spremović- Radjenović S. Medikamentno lečenje infertiliteta. *Acta clinica - Postupci asistirane reprodukcije u lečenju infertiliteta* 2009; 9: 56-76. ISSN1451-1134

28. Vodolazkaia A, El-Aalamat Y, Popovic D, Mihalyi A, Bossuyt X, Kyama CM, et al. Evaluation of a panel of 28 biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Hum Reprod.* 2012; 27(9): 2698-2711. DOI: 10.1093/humrep/des234.
29. Terzic M, Dotlic J, Likic I, Nikolic B, Brndusic N, Pilic I, Bila J, Maricic S, Arsenovic N. Diagnostic value of serum tumor markers evaluation for adnexal masses. *Cent Eur J Med.* 2014; 9 (2): 210–216. DOI: 10.2478/s11536-013-0218-x
30. Spremović- Radjenović S. Stimulacija ovulacije u postupcima vantelesne oplodnje. *Acta clinica- Postupci asistirane reprodukcije u lečenju infertiliteta* 2009; 9: 92-104. ISSN1451-1134
31. May KE, Villar J, Kirtley S, Kennedy SH, Becker CM. Endometrial alterations in endometriosis: a systematic review of putative biomarkers. *Hum Reprod Update.* 2011; 17(5): 637-653. DOI: 10.1093/humupd/dmr013
32. Terzić M, Likić I, Pilić I, Bila J, Kocijančić D, Dotlić J, Milošević V, Bratić D, Zagorac Mihailović L, Obradović J, Brndušić N. Ultrazvuk u proceni prirode adneksalnog tumora: značaj sive skale. 56. Ginekološko akušerska nedelja SLD. Zbornik radova. Beograd, 2012; 491-500.
33. Vojvodić Lj, Petković S, Vidaković S, Lazović-Radonjić G, Tulić I, Radovanović-Milašinović Lj. Laparoscopske operacije u cilju lečenja infertiliteta. Zbornik radova XLV GAN SLD. Beograd, 2001; 514-519.
34. Haas D, Shebl O, Shamiyeh A, Oppelt P. The rASRM score and the Enzian classification for endometriosis: their strengths and weaknesses. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013; 92(1): 3-7. DOI: 10.1111/aogs.12026
35. Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril.* 2010; 94(5): 1609-1615. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.09.035.
36. Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, Farquhar C, Koninckx PR, Olive D. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; (1): CD001398. DOI: 10.1002/14651858.CD001398.pub3

37. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; (2): CD004992.  
DOI: 10.1002/14651858.CD004992.pub3
38. Singh N, Lata K, Naha M, Malhotra N, Tiwari A, Vanamail P. Effect of endometriosis on implantation rates when compared to tubal factor in fresh non donor in vitro fertilization cycles. *J Hum Reprod Sci*. 2014; 7(2): 143-147. DOI: 10.4103/0974-1208.138874.
39. Vidakovic S. Evaluacija infertilnog para. Postupci asistirane reprodukcije u lečenju infertiliteta. *Acta Clinica*. 2009; 9 (3): 43-48. ISSN: 1451-1134
40. Abu Hashim H, El Rakhawy M, Abd Elaal I. Randomized comparison of superovulation with letrozole vs. clomiphene citrate in an IUI program for women with recently surgically treated minimal to mild endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012; 91(3): 338-345. DOI: 10.1111/j.1600-0412.2011.01346.x
41. Opøien HK, Fedorcsak P, Byholm T, Tanbo T. Complete surgical removal of minimal and mild endometriosis improves outcome of subsequent IVF/ICSI treatment. *Reprod Biomed Online*. 2011; 23(3): 389-395. DOI: 10.1016/j.rbmo.2011.06.002
42. Benschop L, Farquhar C, van der Poel N, Heineman MJ. Interventions for women with endometrioma prior to assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (11): CD008571. DOI: 10.1002/14651858.CD008571.pub2
43. Garcia-Velasco JA, Somigliana E. Management of endometriomas in women requiring IVF: to touch or not to touch. *Hum Reprod*. 2009; 24(3): 496-501. DOI: 10.1093/humrep/den398
44. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, Lee A, Near AM, Webb PM, et al; Ovarian Cancer Association Consortium. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol*. 2012; 13(4): 385-394. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70404-1



45. Hamdan M, Dunselman G, Li TC, Cheong Y. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2015; 21(6): 809-825. DOI: 10.1093/humupd/dmv035
46. Benaglia L, Somigliana E, Santi G, Scarduelli C, Ragni G, Fedele L. IVF and endometriosis-related symptom progression: insights from a prospective study. *Hum Reprod*. 2011; 26(9): 2368-2372. DOI: 10.1093/humrep/der208
47. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; (1): CD004635. PMID: 16437491
48. Lin MH, Wu FS, Lee RK, Li SH, Lin SY, Hwu YM. Dual trigger with combination of gonadotropin-releasing hormone agonist and human chorionic gonadotropin significantly improves the live-birth rate for normal responders in GnRH-antagonist cycles. *Fertil Steril*. 2013; 100(5): 1296-1302. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.07.1976
49. 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(2): 174-180. DOI: 10.1016/j.jmig.2008.12.009
50. González-Comadran M, Schwarze JE, Zegers-Hochschild F, Souza MD, Carreras R, Checa MÁ. The impact of endometriosis on the outcome of Assisted Reproductive Technology. *Reprod Biol Endocrinol*. 2017; 15(1): 8. DOI: 10.1186/s12958-016-0217-2.
51. Prescott J, Farland LV, Tobias DK, Gaskins AJ, Spiegelman D, Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Barbieri RL, Missmer SA. A prospective cohort study of endometriosis and subsequent risk of infertility. *Hum Reprod*. 2016; 31(7): 1475-1482. DOI: 10.1093/humrep/dew085.
52. Shah DK, Correia KF, Vitonis AF, Missmer SA. Body size and endometriosis: results from 20 years of follow-up within the Nurses' Health Study II prospective cohort. *Hum Reprod*. 2013; 28(7): 1783-1792. DOI: 10.1093/humrep/det120.

53. Saha R, Kuja-Halkola R, Tornvall P, Marions L. Reproductive and lifestyle factors associated with endometriosis in a large cross-sectional population sample. *J Womens Health (Larchmt)*. 2017; 26(2): 152-158. DOI: 10.1089/jwh.2016.5795.
54. Goetz LG, Mamillapalli R, Taylor HS. Low body mass index in endometriosis is promoted by hepatic metabolic gene dysregulation in mice. *Biol Reprod*. 2016; 95(6): 115. DOI: 10.1095/biolreprod.116.142877
55. Lafay Pillet MC, Schneider A, Borghese B, Santulli P, Souza C, Streuli I, de Ziegler D, Chapron C. Deep infiltrating endometriosis is associated with markedly lower body mass index: a 476 case-control study. *Hum Reprod*. 2012; 27(1): 265-272. DOI: 10.1093/humrep/der346.
56. Tomassetti C, Geysenbergh B, Meuleman C, Timmerman D, Fieuws S, D'Hooghe T. External validation of the endometriosis fertility index (EFI) staging system for predicting non-ART pregnancy after endometriosis surgery. *Hum Reprod*. 2013; 28(5): 1280-1288. DOI: 10.1093/humrep/det017
57. Garavaglia E, Pagliardini L, Tandoi I, Sigismondi C, Viganò P, Ferrari S, Candiani M. External validation of the endometriosis fertility index (EFI) for predicting spontaneous pregnancy after surgery: further considerations on its validity. *Gynecol Obstet Invest*. 2015; 79(2): 113-118. DOI: 10.1159/000366443
58. Boujenah J, Bonneau C, Hugues JN, Sifer C, Poncelet C. External validation of the Endometriosis Fertility Index in a French population. *Fertil Steril*. 2015; 104(1): 119-123.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.03.028.
59. Boujenah J, Hugues JN, Sifer C, Bricou A, Cédric-Durnerin I, Sonigo C, Monforte M, Poncelet C. Endometriosis Fertility Index, or classification of the American Society of Reproductive Medicine for postoperative endometriosis patients with infertility: Which is more relevant? *Gynecol Obstet Fertil*. 2015; 43(12): 806-809. DOI: 10.1016/j.gyobfe.2015.10.006.

60. Wang W, Li R, Fang T, Huang L, Ouyang N, Wang L, Zhang Q, Yang D. Endometriosis fertility index score maybe more accurate for predicting the outcomes of in vitro fertilisation than r-AFS classification in women with endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2013; 11: 112. DOI: 10.1186/1477-7827-11-112.
61. Adamson GD. Endometriosis Fertility Index: is it better than the present staging systems? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2013; 25(3):186-192. DOI: 10.1097/GCO.0b013e32836091da.
62. Harb HM, Gallos ID, Chu J, Harb M, Coomarasamy A. The effect of endometriosis on in vitro fertilisation outcome: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2013; 120(11): 1308-1320. DOI: 10.1111/1471-0528.12366
63. Roux P, Perrin J, Mancini J, Agostini A, Boubli L, Courbiere B. Factors associated with a poor prognosis for the IVF-ICSI live birth rate in women with rAFS stage III and IV endometriosis. *J Assist Reprod Genet.* 2017; 34(7): 921-928. DOI: 10.1007/s10815-017-0943-1.
64. Opøien HK, Fedorcsak P, Omland AK, Abyholm T, Bjercke S, Ertzeid G, Oldereid N, Mellembakken JR, Tanbo T. In vitro fertilization is a successful treatment in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril.* 2012; 97(4): 912-918. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.01.112.
65. Holland TK, Hoo WL, Mavrelou D, Saridogan E, Cutner A, Jurkovic D. Reproducibility of assessment of severity of pelvic endometriosis using transvaginal ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 41(2): 210-215. DOI: 10.1002/uog.11216.
66. Cranney R, Condous G, Reid S. An update on the diagnosis, surgical management, and fertility outcomes for women with endometrioma. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017; 96(6): 633-643. DOI: 10.1111/aogs.13114.
67. Kiran H, Arlkan DC, Kaplanoglu M, Bisak U, Cetin MT. Does ovarian endometrioma affect the number of oocytes retrieved for in vitro fertilization? *Bratisl Lek Listy.* 2012; 113(9): 544-547. PMID: 22979910

68. Moini A, Arabipoor A, Ashrafinia N. Risk factors for recurrence rate of ovarian endometriomas following a laparoscopic cystectomy. *Minerva Med.* 2014; 105(4): 295-301. PMID: 24914702
69. Rafique S, Decherney AH. Medical management of endometriosis. *Clin Obstet Gynecol.* 2017; 60(3): 485-496. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000292.
70. Eric SS. Endometriosis and Assisted Reproductive Technologies: Maximizing Outcomes. *Semin Reprod Med.* 2013; 31(2): 154–163. DOI: 10.1055/s-0032-1333481
71. Daniilidis A, Pados G. Comments on the ESHRE recommendations for the treatment of minimal endometriosis in infertile women. *Reprod Biomed Online.* 2018; 36(1): 84-87. DOI: 10.1016/j.rbmo.2017.10.103.
72. Santulli P, Lamau MC, Marcellin L, Gayet V, Marzouk P, Borghese B, Lafay Pillet MC, Chapron C.. Endometriosis-related infertility: ovarian endometrioma per se is not associated with presentation for infertility. *Hum Reprod.* 2016; 31(8): 1765-1775. DOI: 10.1093/humrep/dew093.
73. Ferrero S, Scala C, Tafi E, Racca A, Venturini PL, Leone Roberti Maggiore U. Impact of large ovarian endometriomas on the response to superovulation for in vitro fertilization: A retrospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017; 213: 17-21.
74. Somigliana E, Berlanda N, Benaglia L, Viganò P, Vercellini P, Fedele L. Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum antimüllerian hormone level modifications. *Fertil Steril.* 2012; 98(6): 1531-1538.
75. Bongioanni F, Revelli A, Gennarelli G, Guidetti D, Piane LDD, Holte J. Ovarian endometriomas and IVF: a retrospective case-control study. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2011; 9: 81.
76. Ashrafi M, Fakheri T, Kiani K, Sadeghi M, Akhoond MR. Impact of the endometrioma on ovarian response and pregnancy rate in in vitro fertilization cycles. *Int J Fertil Steril.* 2014; 8(1): 29-34.

77. Filippi F, Benaglia L, Paffoni A, Restelli L, Vercellini P, Somigliana E, et al. Ovarian endometriomas and oocyte quality: insights from in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril*. 2014; 101(4): 988-993.e1.
78. Sanchez AM, Viganò P, Somigliana E, Panina-Bordignon P, Vercellini P, Candiani M. The distinguishing cellular and molecular features of the endometriotic ovarian cyst: from pathophysiology to the potential endometrioma-mediated damage to the ovary. *Hum Reprod Update*. 2014; 20(2): 217-230.
79. Senapati S, Sammel MD, Morse C, Barnhart KT. Impact of endometriosis on in vitro fertilization outcomes: an evaluation of the Society for Assisted Reproductive Technologies Database. *Fertil Steril*. 2016; 106(1): 164-171.e1.
80. Dong X, Liao X, Wang R, Zhang H. The impact of endometriosis on IVF/ICSI outcomes. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013; 6(9): 1911-1918.
81. Rossi AC, Prefumo F. The effects of surgery for endometriosis on pregnancy outcomes following in vitro fertilization and embryo transfer: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2016; 294(3): 647-655.
82. Brink Laursen J, Schroll JB, Macklon KT, Rudnicki M. Surgery versus conservative management of endometriomas in subfertile women. A systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017; 96(6): 727-735.
83. AlKudmani B, Gat I, Buell D, Salman J, Zohni K, Librach C, et al. In Vitro Fertilization Success Rates after Surgically Treated Endometriosis and Effect of Time Interval between Surgery and in Vitro Fertilization. *J Minim Invasive Gynecol*. 2017; S1553-4650 (17): 31082-31088.
84. Maignien C, Santulli P, Gayet V, Lafay-Pillet MC, Korb D, Bourdon M, et al. Prognostic factors for assisted reproductive technology in women with endometriosis-related infertility. *Am J Obstet Gynecol*. 2017; 216(3): 280.e1-280.e9.

85. Kolanska K, Cohen J, Bendifallah S, Selleret L, Antoine JM, Chabbert-Bufferet N, et al. Pregnancy outcomes after controlled ovarian hyperstimulation in women with endometriosis-associated infertility: GnRH-agonist versus GnRH-antagonist. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2017; S2468-7847(17): 30189-7.
86. Tehraninezhad ES, Mehrabi F, Taati R, et al. Analysis of ovarian reserve markers (AMH, FSH, AFC) in different age strata in IVF/ICSI patients. *Int J Reprod Bio Med.* 2016; 14(8): 501-506.
87. Barbakadze L, Kristesashvili J, Khonelidze N, et al. The correlations of Anti-MullerianHormone, Follicle-Stimulating Hormone and Antral Follicle Count in different age groups of infertile women. *Int J Fertil Steril.* 2015; 8: 393-398.
88. Lim AS, Tsakok MF. Age-related decline in fertility: a link to degenerative oocytes? *Fertil Steril.* 1997; 68(2): 265-271.
89. Satwik R, Kochhar M, Gupta SM, Majumdar A. Anti-mullerian hormone cut-off values for predicting poor ovarian response to exogenous ovarian stimulation in in-vitro fertilization. *J Hum Reprod Sci.* 2012; 5(2): 206-212. DOI: 10.4103/0974-1208.101023.
90. Chen Y, Pei H, Chang Y, Chen M, Wang H, Xie H, Yao S. The impact of endometrioma and laparoscopic cystectomy on ovarian reserve and the exploration of related factors assessed by serum anti-Mullerian hormone: a prospective cohort study. *J Ovarian Res.* 2014; 7: 108. DOI: 10.1186/s13048-014-0108-0.
91. Prasad S, Gupta T, Divya A. Correlation of the day 3 FSH/LH ratio and LH concentration in predicting IVF outcome. *J Reprod Infertil.* 2013; 14(1): 23-28.
92. Yoo JH, Cha SH, Park CW, Kim JY, Yang KM, Song IO, Koong MK, Kang IS, Kim HO. Serum anti-Müllerian hormone is a better predictor of ovarian response than FSH and age in IVF patients with endometriosis. *Clin Exp Reprod Med.* 2011; 38(4): 222-227.
93. Kwon SK, Kim SH, Yun SC, Kim DY, Chae HD, Kim CH, Kang BM. Decline of serum antimüllerian hormone levels after laparoscopic ovarian cystectomy in endometrioma and other benign cysts: a prospective cohort study. *Fertil Steril.* 2014; 101(2): 435-441.

94. Uncu G, Kasapoglu I, Ozerkan K, Seyhan A, Oral Yilmaztepe A, Ata B. Prospective assessment of the impact of endometriomas and their removal on ovarian reserve and determinants of the rate of decline in ovarian reserve. *Hum Reprod.* 2013; 28(8): 2140-2145. DOI: 10.1093/humrep/det123.
95. Streuli I, de Ziegler D, Gayet V, Santulli P, Bijaoui G, de Mouzon J, Chapron C. In women with endometriosis anti-Mullerian hormone levels are decreased only in those with previous endometrioma surgery. *Hum Reprod.* 2012; 27(11): 3294-3303.  
DOI: 10.1093/humrep/des274.
96. Roustan A, Perrin J, Debals-Gonthier M, Paulmyer-Lacroix O, Agostini A, Courbiere B. Surgical diminished ovarian reserve after endometrioma cystectomy versus idiopathic DOR: comparison of in vitro fertilization outcome. *Hum Reprod.* 2015; 30(4): 840-847. DOI: 10.1093/humrep/dev029.
97. Mohamed KA, Davies WA, Lashen H. Antimüllerian hormone and pituitary gland activity after prolonged down-regulation with goserelin acetate. *Fertil Steril.* 2006; 86(5): 1515-1517. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.03.047
98. Orvieto R, Meltzer S, Rabinson J, Gemer O, Anteby EY, Nahum R. Does day 3 luteinizing-hormone level predict IVF success in patients undergoing controlled ovarian stimulation with GnRH analogues? *Fertil Steril.* 2008; 90: 1297–1300.  
DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.10.058.
99. Liu KE, Greenblatt EM. Elevated day 3 follicle-stimulating hormone/luteinizing hormone ratio  $\geq 2$  is associated with higher rates of cancellation in in vitro fertilization-embryo transfer cycles. *Fertil Steril.* 2008; 90(2): 297-301. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.06.038

100. Gomes FM, Navarro PA, de Abreu LG, Ferriani RA, dos Reis RM, de Moura MD. Effect of peritoneal fluid from patients with minimal/mild endometriosis on progesterone release by human granulosa-lutein cells obtained from infertile patients without endometriosis: a pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008; 138(1): 60-65.  
DOI: 10.1016/j.ejogrb.2007.12.008.
101. Singh AK, Chattopadhyay R, Chakravarty, Chaudhury K. Altered circulating levels of matrix metalloproteinases 2 and 9 and their inhibitors and effect of progesterone supplementation in women with endometriosis undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2013; 100(1): 127-134. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.03.006.
102. Lyu SW, Kim JW, Choi CH, Seok HH, Yoon TK, Kim A. Impact of high basal FSH/LH ratio in women with normal FSH levels on in vitro fertilization outcomes. *Gynecol Endocrinol.* 2013; 29(5): 424-429.
103. Orvieto R, Homburg R, Meltzer S, Rabinson J, Anteby EY, Nahum R. HMG improves IVF outcome in patients with high basal FSH/LH ratio: a preliminary study. *Reprod Biomed Online.* 2009; 18(2): 205-208.
104. Ballester M, Oppenheimer A, d'Argent EM, Touboul C, Antoine JM, Coutant C, Daraï E. Nomogram to predict pregnancy rate after ICSI-IVF cycle in patients with endometriosis. *Hum Reprod.* 2012; 27(2): 451-456. DOI: 10.1093/humrep/der392.
105. Fauque P, Lehert P, Lamotte M, Bettahar-Lebugle K, Bailly A, Diligent C, Clédat M, Pierrot P, Guénédal ML, Sagot P. Clinical success of intrauterine insemination cycles is affected by the sperm preparation time. *Fertil Steril.* 2014; 101(6): 1618-1623.e1-3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.03.015.
106. Van der Houwen LE, Schreurs AM, Schats R, Heymans MW, Lambalk CB, Hompes PG, Mijatovic V. Efficacy and safety of intrauterine insemination in patients with moderate-to-severe endometriosis. *Reprod Biomed Online.* 2014; 28(5): 590-598. DOI: 10.1016/j.rbmo.2014.01.005



107. Sicchieri F, Silva AB, Silva ACJSRE, Navarro PAAS, Ferriani RA, Reis RMD. Prognostic factors in intrauterine insemination cycles. *JBRA Assist Reprod.* 2018; 22(1): 2-7. DOI: 10.5935/1518-0557.20180002.
108. Keresztúri A, Kozinszky Z, Daru J, Pásztor N, Sikovanyecz J, Zádori J, Márton V, Kolozsár S, Szöllősi J, Németh G. Pregnancy rate after controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for the treatment of endometriosis following surgery. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 282-301. DOI: 10.1155/2015/282301.
109. Leung AS, Dahan MH. The benefits of other treatments than in vitro fertilization to aid conception in minimal and mild endometriosis. *Minerva Ginecol.* 2016; 68(6): 675-686.
110. Subit M, Gantt P, Broce M, Seybold DJ, Randall G. Endometriosis-associated infertility: double intrauterine insemination improves fecundity in patients positive for antiendometrial antibodies. *Am J Reprod Immunol.* 2011; 66(2): 100-107. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2010.00973.
111. Leung AS, Dahan MH. Should we diagnose and treat minimal and mild endometriosis before medically assisted reproduction? *Minerva Ginecol.* 2016; 68(2): 211-218.
112. Peeraer K, Debrock S, De Loecker P, Tomassetti C, Laenen A, Welkenhuysen M, Meeuwis L, Pelckmans S, Mol BW, Spiessens C, De Neubourg D, D'Hooghe TM. Low-dose human menopausal gonadotrophin versus clomiphene citrate in subfertile couples treated with intrauterine insemination: a randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2015; 30(5): 1079-1088. DOI: 10.1093/humrep/dev062.

## SPISAK SKRAĆENICA

**ESHRE** - European Society of Human Reproduction and Embryology

**ASRM** - American Society for Reproductive Medicine

**EFI** - Endometriosis fertility index

**ART** - asistirane reproduktivne tehnologije

**VTO** - vantelesna oplodnja

**OC** - oralni kontraceptivi

**GnRH** – gonadotropni rilizing hormon

**COS** - Kontrolisana ovarijalna stimulacija

**IUI** - intrauterusna inseminacija

**IVF/ET** - „in vitro“ fertilizacija / embriotransfer

**IVF/ICSI** - „in vitro“ fertilizacija / intracitoplazmatsko ubrizgavanje spermatozoida

**BMI** - indeks telesne mase

**FSH** - folikulostimulirajući hormon

**LH** - luteinizirajući hormon

**FSH/LH** – odnos folikulostimulirajućeg i luteinizirajućeg hormona

**E2** – estradiol

**P4** – progesteron

**AMH** - Anti-Mullerian hormon

**HCG** – humani horionski gonadotropin

**HMG** – humani menopauzalni gonadotropin

**(r)FSH** – rekombinantni folikulostimulirajući hormon

**HMG i FSH** - (u tekstu) gonadotropini korišćeni u stimulaciji ovulacije

**OHSS** - sindrom ovarijalne hiperstimulacije

**OR** – odnos šansi

**CI** – interval poverenja

**LRA** – logistička regresiona analiza

## **BIOGRAFIJA AUTORA**

Dr Jovan Bila je rođen je 07.02.1975. godine u Beogradu, gde je završio osnovnu školu i V beogradsku gimnaziju. Medicinski fakultet u Beogradu upisao je 1993. godine, a diplomirao je 1999. godine sa prosečnom ocenom 10, kao student generacije. Oktobra 2000. godine zasnovao je radni odnos u Institutu za ginekologiju i akušerstvo KCS. Specijalistički ispit iz Ginekologije i akušerstva položio je jula 2006. godine sa odličnim uspehom. Magistarsku tezu pod nazivom „Analiza indikacija i kriterijuma za procenu uspeha indukcije porođaja“ odbranio je 2009. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Izabran je u zvanje Kliničkog asistenta na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu 27.09.2012., a reizabran 2015. godine. Član je Ginekološke sekcije SLD, Srpske asocijacije ginekološke i reproduktivne endokrinologije, Udruženja za minimalno invazivnu ginekologiju, Udruženja za kolposkopiju i cervikalnu patologiju Srbije. Autor je i koautor većeg broja radova u domaćim i stranim časopisima sa recenzijom, kao i radova na domaćim i međunarodnim kongresima.

## Prilog 1.

### Izjava o autorstvu

Potpisani Dr Jovan Bila

broj upisa 02-01 Broj: 61206-2616/2-2013 BT od 28.05.2013.

### Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

„TRETMAN ENDOMETRIOZE KAO UZROČNIKA INFERTILITETA I PROCENA NJEGOVOG UTICAJA NA USPEH POSTUPAKA ASISTIRANE REPRODUKCIJE“

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 30.06.2018.

---

## Prilog 2.

### Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora \_\_\_Dr Jovan Bila\_\_\_\_\_

Broj upisa \_\_\_\_\_02-01 Broj: 61206-2616/2-2013 BT od 28.05.2013.\_\_\_\_\_

Studijski program: Medicina - Ginekologija i akušerstvo

Naslov rada: „Tretman endometrioze kao uzročnika infertiliteta i procena njegovog uticaja na uspeh postupaka asistirane reprodukcije“

Mentor: Prof. Dr Snežana Vidaković

Potpisani \_\_\_\_\_ Dr Jovan Bila \_\_\_\_\_

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu.**

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 30.06.2018.

---

### Prilog 3.

#### Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

**„Tretman endometrioze kao uzročnika infertiliteta i procena njegovog uticaja na uspeh postupaka asistirane reprodukcije“**

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 30.06.2018.

---

1. **Autorstvo** - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.
2. **Autorstvo – nekomercijalno**. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
3. **Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade**. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.
4. **Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima**. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.
5. **Autorstvo – bez prerade**. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
6. **Autorstvo - deliti pod istim uslovima**. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.

**Prilog 1.**

**Izjava o autorstvu**

Potpisani Dr Jovan Bila

broj upisa \_\_\_\_\_

**Izjavljujem**

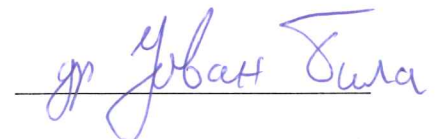
da je doktorska disertacija pod naslovom

„TRETMAN ENDOMETRIOZE KAO UZROČNIKA INFERTILITETA I PROCENA  
NJEVOVOG UTICAJA NA USPEH POSTUPAKA ASISTIRANE REPRODUKCIJE“

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 30.06.2018.

  
\_\_\_\_\_



**Prilog 2.**

**Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada**

Ime i prezime autora Dr Jovan Bila

Broj upisa \_\_\_\_\_

Studijski program: Ginekologija i akušerstvo – Humana reprodukcija

Naslov rada: „Tretman endometrioze kao uzročnika infertiliteta i procena njegovog uticaja na uspeh postupaka asistirane reprodukcije“

Mentor: Prof. Dr Snežana Vidaković

Potpisani \_\_\_\_\_ Dr Jovan Bila \_\_\_\_\_

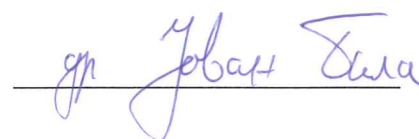
izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 30.06.2018.

  
\_\_\_\_\_

### Prilog 3.

#### Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

**„Tretman endometrioze kao uzročnika infertiliteta i procena njegovog uticaja na uspeh postupaka asistirane reprodukcije“**

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo

2. Autorstvo - nekomercijalno

3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade

4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima

5. Autorstvo – bez prerade

6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 30.06.2018.

