

medicinski razgledi

Med Razgl | Letnik 52 | Supplement 3

5. kongres ginekologov in porodničarjev Slovenije

Strani 1–328

3	Perinatologija
61	Ginekologija
147	Reprodukcija
209	Simpozij o andropavzi in menopavzi
235	Učna delavnica: Pregled semena v luči novih smernic Svetovne zdravstvene organizacije
255	Uvajanje sistema vodenja kakovosti po standardu ISO 9001:2008 na Ginekološki kliniki v Ljubljani
259	Izvlečki

Ljubljana, junij 2013

Medicinski razgledi 2013
Letnik 52
Supplement 3
Junij 2013

5. kongres ginekologov in porodničarjev Slovenije
Zbornik prispevkov

Organizator
Strokovni svet za ginekologijo in porodništvo SZD
Ginekološka klinika UKC Ljubljana

Glavna urednika:
Helena Meden Vrtovec
Adolf Lukanović

Uredništvo
Sara Mugerli, Saša Ilovar, Ožbej Kunšič, Andraž Nendl, Saša Štupar, Špela Tevžič, Jan Žmuc

Glavni urednik
Jernej Drobež

Odgovorna urednica
Saša Ilovar

Tehnični uredniki
Jan Jamšek, Anja Kovač, Sara Mugerli

Uredniški odbor
Alenka Biteznik, Ana Dovč, Jernej Drobež, Grega Kragelj, Ožbej Kunšič, Miha Oražem, Tomaž Rus, Saša Štupar, Špela Tevžič, Bogdan Vidmar, Dinko Zavrl, Jan Žmuc, Danaja Žolger

Lektorja
Matej Klemen, Mateja Hočevar Gregorič

Lektorica za angleški jezik
Lara Vidmar

Naslov uredništva
Medicinski razgledi
Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana
Tel., faks: (01) 52 42 356
http://www.medrazgl.si
E-pošta: info@medrazgl.si

POR: 02014-0050652588

To revijo indeksirajo in/ali abstrahirajo
Biological Abstracts
Biomedicina Slovenica
Bowker International
Chemical Abstract
Nutritional Abstracts

Prelom
SYNCOMP d. o. o.

Tisk
Tiskarna Pleško d. o. o., Rožna dolina cesta IV / 32–34, 1000 Ljubljana

Fotografija na naslovnici
Marko Hercog

Copyright © Medicinski razgledi 2013
Vse pravice pridržane. Razmnoževanje ali razširjanje posameznih delov ali celote te publikacije s katerim koli sredstvom brez pisnega privoljenja založbe je prepovedano.

medicinski razgledi

Med Razgl | Letnik 52 | Supplement 3

medicinski razgledi
Korytkova 2 . 1000 Ljubljana

ARHIV

5. kongres ginekologov in porodničarjev Slovenije

Strani 1–328

Perinatologija

3 ▸ Spreminjanje porodnih trendov v Sloveniji – Vesna Fabjan Vodušek, Anita Prelec, Ivan Verdenik
5 ▸ Klinična pot »Standardna obravnava nosečnice v predporodnem varstvu« – Miha Lučovnik, Tadeja Štrumbelj, Martina Bučar, Danilo Maurič, Mateja Pogorelec, Barbara Šajina
15 ▸ Enota intenzivne nege in terapije novorojenčkov Porodnišnice Ljubljana: primerjava z drugimi enotami v Vermont Oxfordovi bazi podatkov – Irena Štucin Gantar, Janez Babnik, Lilijana Kornhauser Cerar
19 ▸ Lajšanje porodne bolečine z remifentanilom – Katarina Maružič Gaser, Darja Trošt, Simona Vrečič Slabe, Sonja Marn Skok
25 ▸ Pomen in način zgodnjega odkrivanja obporodne depresije – Vislava Velikonja Globevnik, Petra Jelenko Roth, Barbara Mihevc Ponikvar, Sonja Tomšič
29 ▸ Carski rezi pri dvojčkih v Sloveniji v letih 1997–2009 – Nataša Tul, Ivan Verdenik Andreja Trojner - Bregar, Živa Novak Antolič, Isaak Blickstein
41 ▸ Povečana nuhalna svetlina in normalni kariotip – Ksenija Geršak, Maja Pohar-Perme, Darija M. Strah
43 ▸ Elektivni carski rez na željo nosečnice: za in proti – Miha Lučovnik, Faris Mujezinović, Tanja Premru Sršen
49

Ginekologija

61 ▸ Laparoskopske operacije benigne patologije na Ginekološki kliniki v Ljubljani – od zunajmaternične nosečnosti do globoke endometrioze – Martina Ribič-Pucelj
63 ▸ Laparoskopska cerklaža - tehnika, indikacije in perinatalni izidi – Tomaž Tomaževič, Barbara Požlep, Barbara Šajina-Stritar, Branko Cvjetičanin, Leon Meglič, Borut Kobal, Vesna Šalamun, Pepita Taneska
69 ▸ Vaginalna radikalna trahelektomija – Leon Meglič, Borut Kobal, Branko Cvjetićanin, Milan Čavić, Tomaž Tomaževič
75 ▸ Kirurško zdravljenje raka materničnega telesa – Borut Kobal
79 ▸ Kirurško zdravljenje raka jajčnikov – Herman Haller, Ozren Mamula, Miroslav Stamatović, Marko Klarić, Danko Perović
85 ▸ Laserska termoterapija v zdravljenju disfunkcij medeničnega dna – Adolf Lukanovič, Mija Blaganje, Darija Šćepanović, Lidija Žgur, Ivan Verdenik
93 ▸ Matične celice in rak jajčnikov – Nataša Kenda Šuster, Špela Smrkolj, Irma Virant Klun, Snježana Frković Grazio
97 ▸ Mišične matične celice - tkivno inženirstvo za zdravljenje stresne urinske inkontinence – Mija Blaganje, Adolf Lukanović
101 ▸ Priporočila za obravnavo posiljene osebe – Iztok Takač, Tina Bizjak, Darja Arko
107 ▸ Klinična uporaba in pomen testa za humani papilomski virus v Državnem presejalnem programu ZORA – Urška Ivanuš, Maja Primic Žakelj
123 ▸ Miomi v ginekološki ambulanti – Dušica Glušič
137 ▸ Možnosti uporabe 3D-/4D-ultrazvoka v ginekološki ambulanti – Marko Mlinarič
143

Ljubljana, junij 2013

147 **Reprodukcija**

149 ▸ Napovedna vrednost nivoja antimüllerjevega hormona v serumu za oceno odgovora jajčnika na stimulacijo – Jure Knez, Borut Kovačič, Veljko Vlaisavljević

157 ▸ Varno spodbujanje jajčnikov v postopku zunajtelesne oploditve – Eda Vrtačnik Bokal, Barbara Požlep, Irma Virant Klun

165 ▸ Sodobni pristop k zdravljenju neplodnih bolnic z endometriozo – Andrej Vogler, Vesna Šalamun

171 ▸ Transvaginalna hidrolaparoskopija v diagnostiki tubarnega vzroka neplodnosti – Milan Reljič

177 ▸ Ocenjevanje tubarnega vzroka neplodnosti z dvo-/tridimenzionalnim ultrazvokom (HyCoSy) – Uršula Reš Muravec, Mili Lomšek

183 ▸ Diagnostična vrednost funkcionalnih testov semenčic za izid postopka oploditve z biomedicinsko pomočjo – Barbara Pregl Breznik, Borut Kovačič, Veljko Vlaisavljević

191 ▸ Pomen metode IMSI za zdravljenje moške neplodnosti v programu zunajtelesne oploditve – Irma Virant Klun, Katja Knez, Sašo Drobnič, Eda Vrtačnik - Bokal, Tomaž Tomaževič

197 ▸ Okužba s humanim papilomskim virusom pri moških iz neplodnih parov – Branko Zorn, Barbara Golob

201 ▸ Kontinuirani video monitoring zarodkov med razvojem in vitro – Borut Kovačič, Nina Hojnik, Veljko Vlaisavljević

209 **Simpozij o andropavzi in menopavzi**

211 ▸ Značilnosti vodenja pri ženskah – Helena Meden Vrtovec

215 ▸ Nove smernice za odkrivanje in zdravljenje pomenopavzne osteoporoze – Tomaž Kocjan

221 ▸ Bioidentični hormoni – Lucija Vrabič Dežman, Bojana Pinter

231 ▸ Znanje in mnenja pacientov o klasični in bioidentični hormonski terapiji – Nena Kopčavar Guček, Miha Košir

235 **Učna delavnica: Pregled semena v luči novih smernic Svetovne zdravstvene organizacije**

237 ▸ Temeljna analiza semena – Mojca Kolbezen Simoniti

239 ▸ Patološka semenska plazma – klinična aplikacija – Uršula Reš Muravec

243 ▸ Referenčne vrednosti semena plodnega moškega – priporočila Svetovne zdravstvene organizacije 2010 – Sašo Drobnič

245 ▸ Priprava semenčic – kriopreservacija semena – Borut Kovačič

249 ▸ Izbor semenčic za postopek zunajtelesne oploditve – Irma Virant Klun

251 ▸ Funkcionalni testi semenčic: kisikovi prosti radikali in fragmentacija DNA – Branko Zorn

255 **Uvajanje sistema vodenja kakovosti po standardu ISO 9001:2008 na Ginekološki kliniki v Ljubljani**

259 **Izvlečki**

261 ▸ Laparoskopska supracervikalna histerektomija na Ginekološko-porodniškem oddelku Splošne bolnišnice Celje med letoma 2006 in 2012 – Alenka Bindas, Petra Šket, Uršula Salobir Gajšek

263 ▸ Izvenmaternična nosečnost po in vitro fertilizaciji z embriotransferjem – prikaz primera – Neda Bizjak, Nika Di Bon, Jure Klanjšček

265 ▸ Zdravljenje motenj statike pelvičnega dna s pomočjo Erbijevega laserja – Urška Bizjak-Ogrinc, Sabina Senčar

267 ▸ Laparoskopsko zdravljenje bolnic z rakom endometrija v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor – Igor But

271 ▸ Statistični regresijski model standardnih in novih laboratorijskih označevalcev in njegova uporabnost pri napovedovanju razvoja preeklampsije – Ratko Delić, Mario Štefanović, Štefka Krivec, Vladimir Weber

273 ▸ Optimalni laboratorijski panel za napovedovanje razvoja preeklampsije – Ratko Delić, Mario Štefanović

275 ▸ Endometrioidni karcinom jajčnikov, povezan z masivno pljučno adenomiomatozo: prikaz primera – Ratko Delić, Anastazija Aleksandrova Stanojević, Anita Škrtić

277 ▸ Ocena uspešnosti operativnega zdravljenja stresne urinske inkontinence v Splošni bolnišnici Ptuj – Maja Rosič, Saša Djukanović, Dejan Ognjenovik, Lara Lukman, Igor But

279 ▸ Spremembe razporeditve področij oživčenja zadnjične zapiralke po vaginalnem porodu z epiziotomijo – Kristina Drusany Starič, Corrado Cescon, Roberto Merletti, Diego Riva, Vita Začesta, Konstantinos Martsidis, Oleksandr Protsepko, Kaven Baessler, Adolf Lukanović

281 ▸ Kožna metastaza karcinoma dojke – predstavitev primera – Branislav Franjić, Marija Može, Drago Sredanović

283 ▸ Standardizacija postopka aspiracije proste peritonealne tekočine in peritonealnega izpiranja med laparoskopsko operacijo za raziskovanje tumorskih označevalcev pri raku jajčnika – Katarina Galič Jerman, Katarina Černe, Ivan Verdenik, Borut Kobal

285 ▸ Vpliv prostaglandina F2 alfa in dejavnika tumorske nekroze alfa na bolečino pri odstranitvi endometrija s toplotnim balonom – Bojan Grulović, Martina Ribič Pucelj

287 ▸ Cepljenje dečkov proti humanemu papiloma virusu: analiza stroškovne učinkovitosti – Rok Hren

288 ▸ Ali lahko z minimalno invazivno histeroskopijo odstranimo placentarne polipe šest tednov in več po porodu? – Katja Jakopič, Nataša Kenda Šuster, Borut Kobal

290 ▸ Lega gestacijske vrečke v maternični votlini pri nosečnicah po postopkih oploditve z biomedicinsko pomočjo in po spontani zanositvi – Nina Jančar, Eda Vrtačnik Bokal, Helena Ban-Frangež, Sašo Drobnič, Sara Korošec, Bojana Pinter, Barbara Požlep, Vesna Šalamun

292 ▸ Totalne laparoskopske histerektomije v Splošni bolnišnici Slovenj Gradec – Katja Juvan Kramer

294 ▸ Zdravljenje raka endometrija na Hrvaškem: Rezultati nacionalne raziskave – Herman Haller, Marko Klarić, Branko Denona

296 ▸ Ali prenos z zamrzovanjem shranjenih zarodkov v maternico slabo vpliva na izid postopka zunajtelesne oploditve? – Sara Korošec, Helena Ban Frangež, Tomaž Tomaževič, Eda Vrtačnik Bokal, Urša Kladnik, Vanja Kotar

298 ▸ *Vasa praevia* – prikaz primera – Lucija Kuder

301 ▸ Individualno ukrojeni mrežni vsadki za korekcijo motenj različnih delov medeničnega dna pri ženskah: sprednja transobturatorna, zadnja ishiorektalna, zadnja ishiorektalna transobturatorna in sprednja transobturatorna zadnja ishiorektalna mrežica – Marijan Lužnik

304 ▸ Mrežna cerklaža – še neizkoriščena možnost za podaljšanje nosečnosti pri velikem tveganju za ekstremno in zelo prezgodnji porod? – Marijan Lužnik, Matej Keršič, Zala Lužnik

307 ▸ Velika retrospektivna študija kakovosti semena med 8.500 slovenskimi moškimi, napotenimi na Ginekološko kliniko v Ljubljani, zaradi neplodnosti med letoma 2001 in 2010 – Slađana Malić, Ivan Verdenik, Mojca Kolbezen Simoniti, Branko Zorn

309 ▸ Hitro rastoči tumor jajčnika v nosečnosti: Prikaz primera – Polona Pečlin, Andreja Trojner Bregar

311 ▸ Spolno vedenje slovenskih srednješolcev, 2012 – Bojana Pinter, Fani Čeh, Tinkara Srnovršnik, Mojca Grebenc, Ivan Verdenik

313 ▸ Kvantitativna kardiotokografija – nov pristop pri nadzoru med porodom – Peter Ignatov, B Atanasov, D Cvetkov

315 ▸ Prekinitev nosečnosti z mifepristonom in misoprostolom v drugem trimesečju nosečnosti – Mišo Rajić, Nataša Vrhkar, Barbara Šajina Stritar, Nataša Tul

317 ▸ Življenje ogrožajoča ruptura uterusa v 25. tednu nosečnosti po laparoskopski miomektomiji – klinični primer – Mirjam Horvat Četina, Uršula Salobir Gajšek

319 ▸ Laserska metoda zdravljenja žensk z urinsko inkontinenco – Sabina Senčar, Urška Bizjak Ogrinc

321 ▸ Nove možnosti zdravljenja izzvane vulvodinije – primer zdravljenja s transkutano električno živčno stimulacijo – Gabrijela Simetinger, Darija Šćepanović

323 ▸ Essure v Splošni bolnišnici Slovenj Gradec – učna krivulja in sledenje – Helena Šavc, Branka Verdnik Golob

325 ▸ Varnost in učinkovitost sistema *Ophira Mini Sling* v prvi seriji primerov – več kot dvoletno spremljanje rezultatov v treh splošnih bolnišnicah v Sloveniji – Mariusz Kosi, Vladimir Weber, Igor Pirc, Hatije Ismaili

327 ▸ Single incision Ophira Mini Sling – minimalno invazivna kirurška metoda zdravljenja stresne urinske inkontinence pri ženski – Adolf Lukanovič, Matija Barbič, Tina Kunič, David Lukanovič

SPONZORJI SREČANJA:

GLAVNI SPONZOR:

BAYER, d. o. o.

OSTALI SPONZORJI:

ABBOTT d. o. o.
ALKALOID d. o. o.
ASTELLAS PHARMA d. o. o.
BB NATURA d. o. o.
BIOBANKA d. o. o.
BRAINTEC d. o. o.
DIPROS d. o. o.
ECHOSON d. o. o.
FOTONA
GEDEON RICHTER d. o. o.
GORENJE GTI d. o. o.
JADRAN GALENSKI LABORATORIJ d. o. o.
KARL STORZ ENDOSKOPIJA d. o. o.
KVANTUM MED d. o. o., Center kvantne medicine
LEK d. d.
MEDEX d. o. o.
MEDINOVA d. o. o.
MEDILINE d. o. o.
MEDIP d. o. o.
MERCK d. o. o.
MM Surgical d. o. o.
MSD d. o. o.
NOVAK M d. o. o.
NOVO NORDISK d. o. o.
OLYMPUS Slovenija d. o. o.
PFIZER SARL Luxembourg, Podružnica Ljubljana
SANOLABOR d. o. o.
SONAR d. o. o.

Adolf Lukanovič[1], Helena Meden Vrtovec[2]

Uvodnik

Spoštovane kolegice in kolegi!

Kongres Združenja ginekologov in porodničarjev Slovenije, že peti po vrsti, poteka v času, ki ni najbolj naklonjen uvajanju novih metod dela in novim tehnologijam. Kljub temu pa ugotavljava, da sta raziskovalna vnema in želja po kakovostni obravnavi naših varovank na izredno visoki ravni, kar dokazujejo članki plenarnih predavanj in številne proste teme, objavljene kot povzetki.

Izkazalo se je, da neugodne razmere ne predstavljajo ovir za sveže in inovativne ideje, poglobljen študij in želje, da svoje znanje in izkušnje posredujemo vsem sodelavcem, ki so zaradi narave dela zavezani svoje znanje neprestano dopolnjevati in izboljševati.

Številne novosti s področja ginekologije, perinatologije in reproduktivne medicine, objavljene v tem suplementu Medicinskih razgledov, so dokaz, da naša stroka sledi in nadgrajuje vse evropske in svetovne smernice.

Vsem sodelavcem se zahvaljujeva za poslane prispevke in vam želiva še veliko kliničnih in raziskovalnih uspehov.

Predsednik organizacijskega odbora
Prof. dr. Adolf Lukanović, dr. med., svetnik

Predsednica strokovnega odbora
Prof. dr. Helena Meden Vrtovec, dr. med., višja svetnica

[1] Prof. dr. Adolf Lukanovič, dr. med., svetnik, Klinični oddelek za ginekologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

[2] Prof. dr. Helena Meden Vrtovec, višja svetnica, Ginekološka klinika, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

Perinatologija

Vesna Fabjan Vodušek[1], Anita Prelec[2], Ivan Verdenik[3]

Spreminjanje porodnih trendov v Sloveniji

Changing Trends in Childbirths in Slovenia

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: porodni trendi, babiški porod, carski rez

V zadnjih desetih letih je število porodov in rojenih otrok vseskozi naraščalo, vendar je s tem naraščala tudi starost nosečnic kot tudi odstotek žensk s slabo anamnezo in predhodnimi kroničnimi boleznimi. Zato je zapletov v nosečnosti več. Drugi problem je naraščanje odstotka carskih rezov, ki se vseskozi vztrajno viša. Glavni razlog so prvorodnice z neuspešno indukcijo poroda in posledično nosečnice s predhodno operacijo na maternici, tudi carskim rezom. Vedno bolj si prizadevamo vzpostaviti mrežo, ki bo omogočala vodenje porodov zdravih nosečnic z normalno potekajočo nosečnostjo s strani babic v ustrezni ustanovi. Tako bomo prikazali, da delež porodov brez medicinske intervencije v Sloveniji narašča in kako lahko tak porod v oskrbo prevzamejo babice.

ABSTRACT

KEY WORDS: trends in childbirth, childbirth without medical intervention, Caesarean section

In the last ten years, the number of births and children born has constantly been increasing, yet this has been coupled with an increase in maternal age as well as the percentage of women with a bad medical history and previous chronic diseases. Therefore, more pregnancy complications now exist. Another problem is the steadily increasing percentage of caesarean sections. The main reason for this is the failure to induce labor in primiparae, and consequently pregnant women with prior uterine surgery, including a caesarean section. We are putting a lot of effort into establishing a network that will allow for the management of births of healthy pregnant women with normal ongoing pregnancies by midwives in the appropriate institutions. We will show that the proportion of births without medical intervention in Slovenia is growing and that such births can be taken care of by midwives.

[1] Vesna Fabjan Vodušek, dr. med., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; vesna.fabjan@mf.uni-lj.si

[2] Anita Prelec, dipl. m. s., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

[3] Ivan Verdenik, univ. dipl. inž. el., Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

PORODNI TRENDI V SLOVENIJI

V zadnjih desetih letih je bilo v porodnišnicah v Sloveniji 194.596 porodov in rodilo se je 198.064 otrok. Letno število porodov se je v desetih letih povečalo s 17.347 na 21.554 ali vsako leto za približno 2,4 %. Porast je relativno enakomeren po vseh porodnišnicah, vendar je že v letošnjem letu pričakovati upadanje števila rojstev zaradi demografskih sprememb v prebivalstvu, predvsem manjšega števila žensk v rodnem obdobju.

Povprečna starost matere ob porodu se je v zadnjih desetih letih dvignila z 28,3 na 29,9 let. Starost žensk ob prvem porodu pa se je dvignila s 26,5 let na 28,2 let v zadnjem letu. Ob dvigu starosti nosečnic smo soočeni tudi z vedno več zapleti med nosečnostjo in ob porodu. Več je namreč kroničnih bolnic, več preeklampsij, več kromosomskih anomalij, mnogoplodnih nosečnosti, postopkov asistirane reprodukcije itd.

Število žensk, ki vsako leto zanosijo in rodijo v postopku asistirane reprodukcije, narašča, s 348 (2,0 % vseh porodov) leta 2002 na 537 (2,5 % vseh porodov) leta 2011. Zaradi spremenjenih priporočil o številu prenesenih zarodkov pa se je na srečo zmanjšal odstotek mnogoplodnih nosečnosti.

V zadnjih desetih letih incidenca nosečnostne sladkorne bolezni (NSB) močno narašča. Porast incidence sladkorne bolezni tipa 2 in višja starost nosečnic sta eden od razlogov za porast NSB. Drugi razlog je vedno bolj striktno upoštevanje priporočil za odkrivanje NSB. Od leta 2011 pa beležimo največji porast incidence NSB zaradi spremenjenih priporočil za odkrivanje NSB.

Kljub vse večjemu prizadevanju, da bi našli in odpravili vzroke za prezgodnji porod, predvsem za zelo prezgodnji porod pred 32. tednom nosečnosti, le-ta zelo počasi, a vztrajno narašča.

Delež porodov brez porodniške intervencije (spontan začetek poroda, brez indukcije ali pospeševanja poroda ter brez operativnega dokončanja poroda) v Sloveniji v zadnjih desetih letih narašča; s 26,4 % v letu 2002 na 29,3 % v letu 2011. Vendar pa so razlike med porodnišnicami zelo velike, verjetno zaradi razlik v porodniški in babiški praksi slovenskih porodnišnic. Želimo si, da bi delež teh porodov še bolj naraščal. Zato je treba spodbujati reorganizacijo dela v porodnišnicah, da bi porode pri zdravih ženskah z nizkim tveganjem za zaplete med porodom, ob in po njem samostojno spremljale babice. Temelj za takšne spremembe so strokovna priporočila (angl. *Nice guidelines*, pripročila RCOG, RCM). Organizacija samostojnih enot za porode z nizkim tveganjem v Sloveniji v okviru porodnišnic (angl. *alongside*) ali izven njih (angl. *freestanding unit*) je nujna za zmanjšanje medikalizacije porodov v prihodnosti.

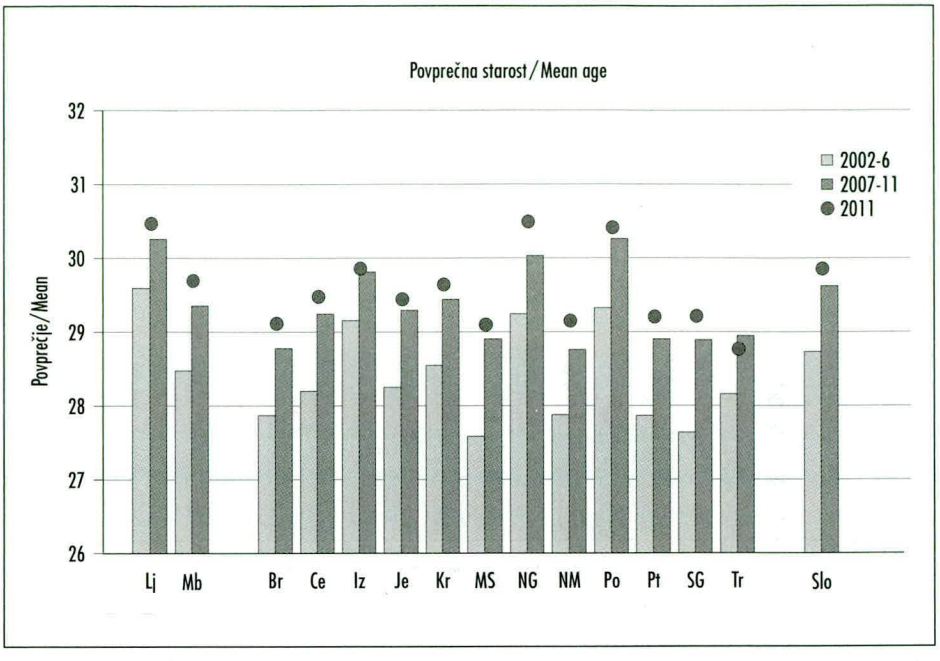
Zmanjšal se je tudi odstotek epiziotomij ob porodu s 43,1 % na 32,0 %, vendar se ob tem ni povečal delež obporodnih poškodb, temveč ostaja pri slabih 5 %.

Delež induciranih porodov se je v zadnjih desetih letih zmanjšal z 20,1 % na 18,4 %, vendar pa je realno število žensk z indukcijo zaradi večjega števila porodov nekoliko višje. Problematično je predvsem to, da približno 70–80 % indukcij poroda odpade na prvorodnice.

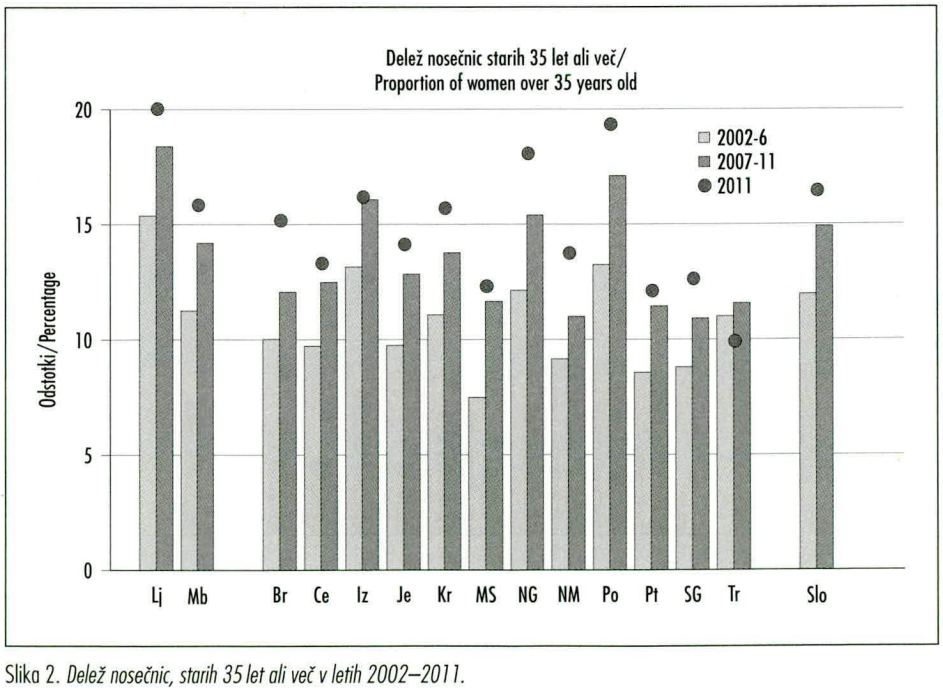
Število otrok, rojenih s carskim rezom, namreč vztrajno narašča; s slabih 15 % v prvem štiriletnem obdobju na slabih 18 % v zadnjem štiriletnem obdobju. Delež nas še vedno uvršča med evropske države z najnižjim odstotkom carskih rezov, vendar je hitrost naraščanja števila carskih rezov zelo zaskrbljujoča, še posebno, ker se slovensko povprečje v letu 2011 bliža 20 %.

Skupina, ki po vseh raziskavah najbolj vpliva na naraščanje števila carskih rezov ter na povišanje zgodnje ali pozne morbiditete teh žensk (večje tveganje za predležečo posteljico, ki je lahko tudi vraščena, večje tveganje za ponovni carski rez, večje tveganje za večjo krvavitev ob tem in naslednjem porodu, itd.), so prvorodnice. Zato se je treba natančneje vprašati, kaj so razlogi urgentnega in elektivnega carskega reza pri teh nosečnicah. Pomembnejši razlog so nosečnice z induciranim porodom. Odstotek indukcij poroda se dejansko zmanjšuje, vendar relativno počasi, se pa delež carskega reza po induciranem porodu obenem povečuje v vseh slovenskih porodnišnicah in glede na leto 2011 še naprej raste.

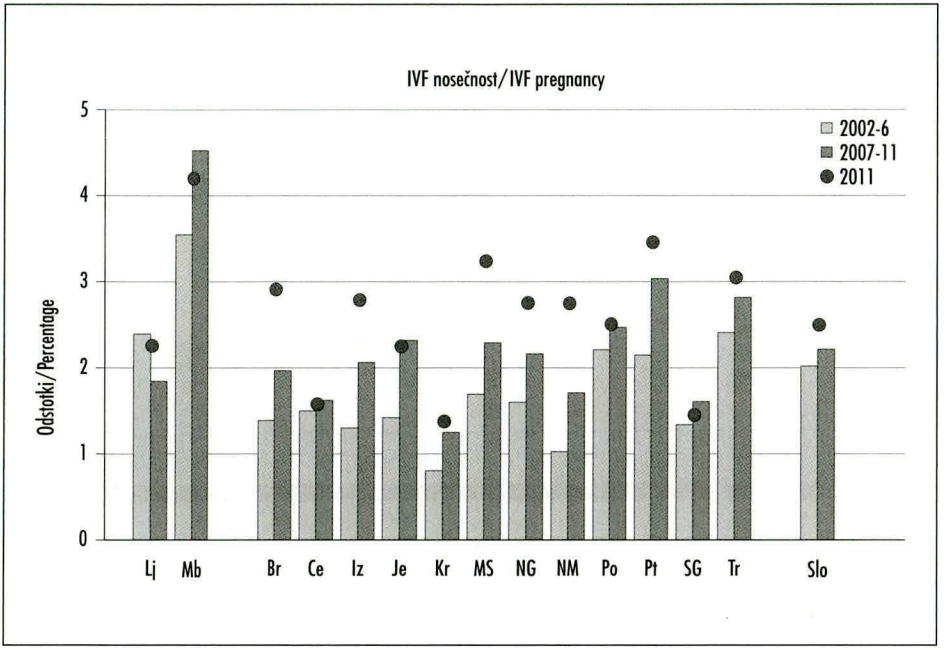
Eden najpomembnejših razlogov za carski rez so nosečnice s predhodnim carskim rezom. Delež vaginalnih porodov po predhod-



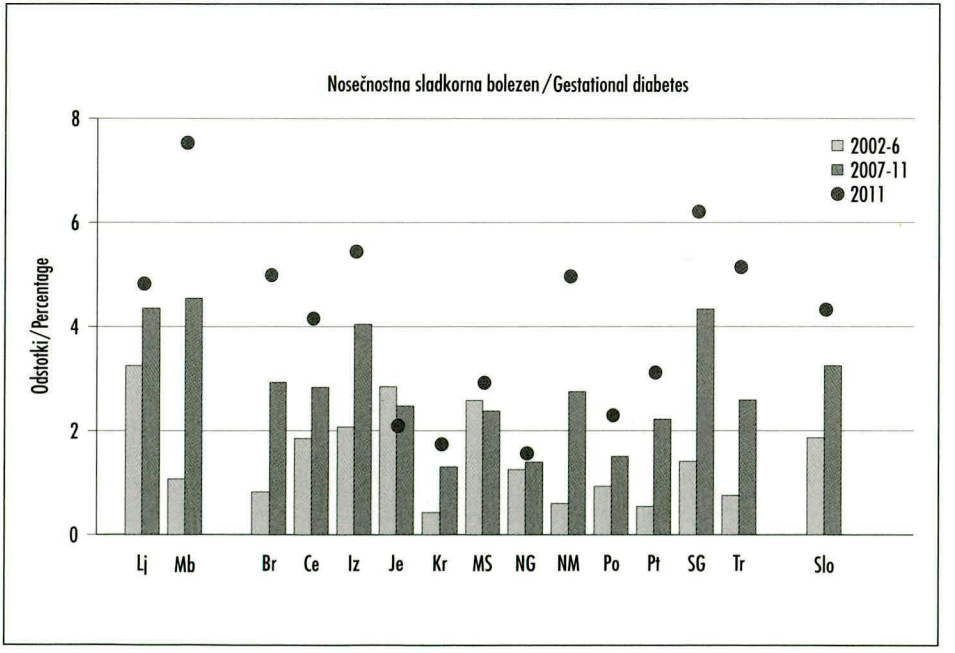
Slika 1. *Povprečna starost matere ob porodu v letih 2002–2011.*



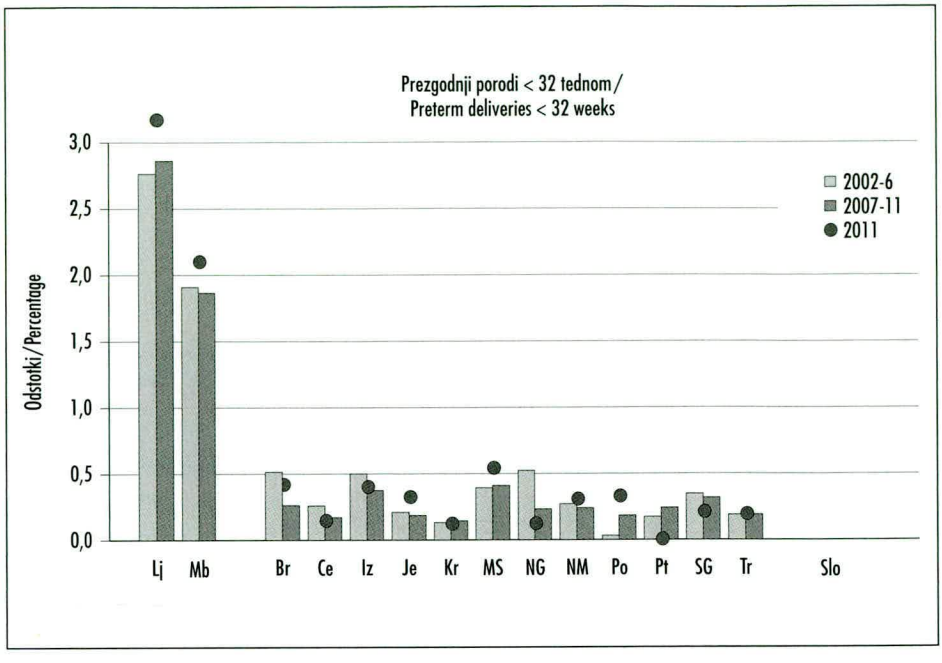
Slika 2. *Delež nosečnic, starih 35 let ali več v letih 2002–2011.*



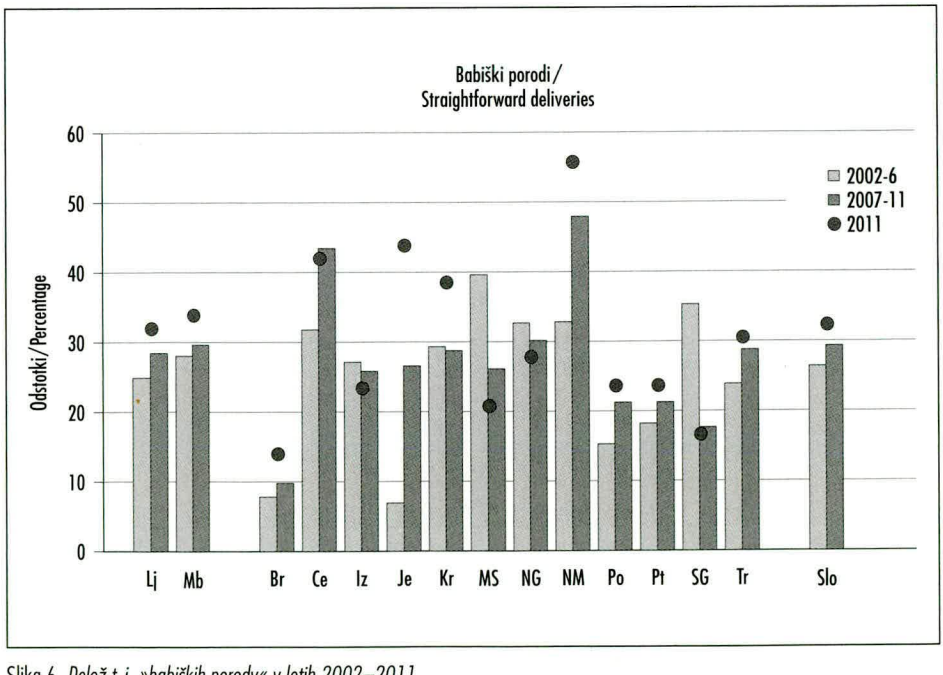
Slika 3. *Število nosečnosti po postopku zunajtelesne oploditve v letih 2002–2011. IVF – angl. in vitro fertilisation.*



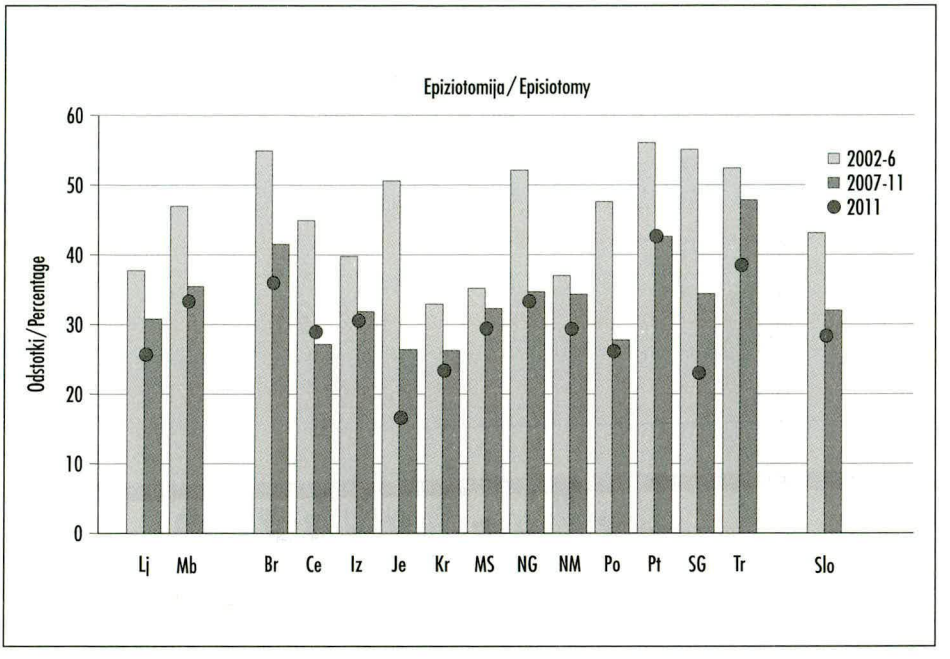
Slika 4. *Delež nosečnic z nosečnostno sladkorno boleznijo v letih 2002–2011.*



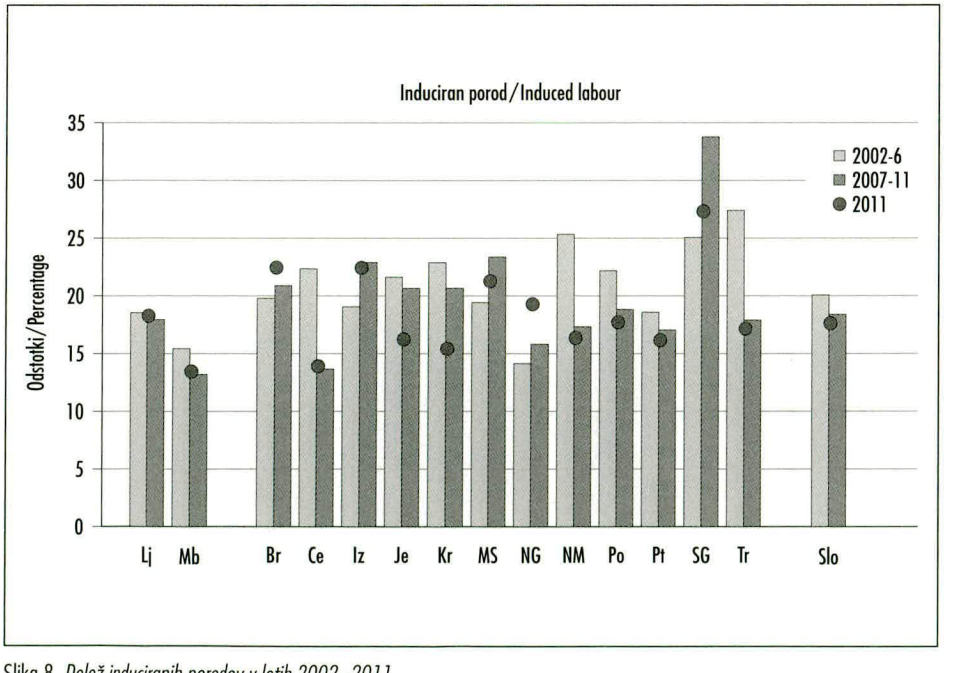
Slika 5. *Delež prezgodnjih porodov pred 32. tednom nosečnosti v letih 2002–2011.*



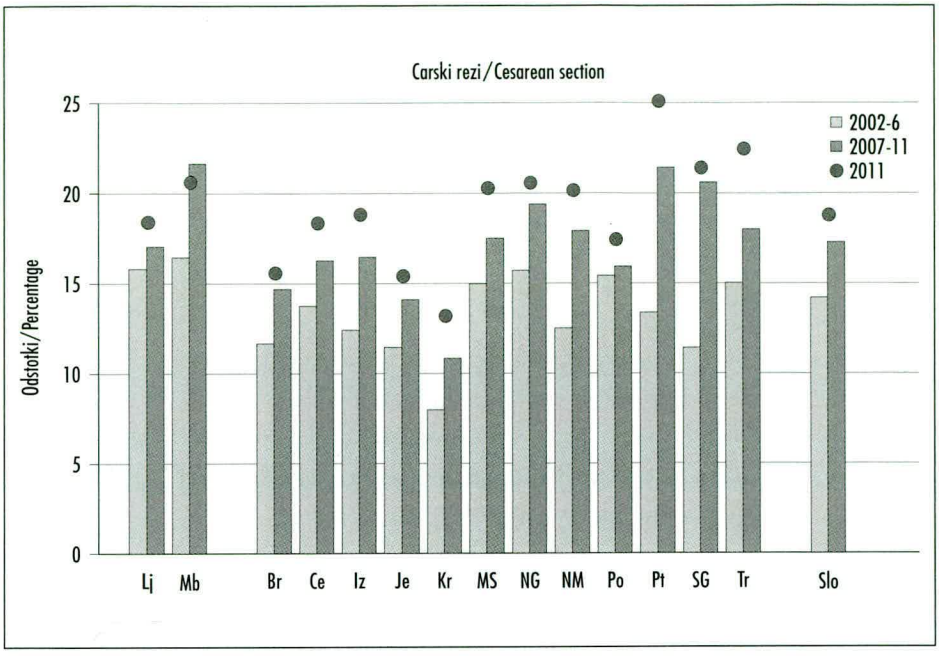
Slika 6. *Delež t. i. »babiških porodv« v letih 2002–2011.*



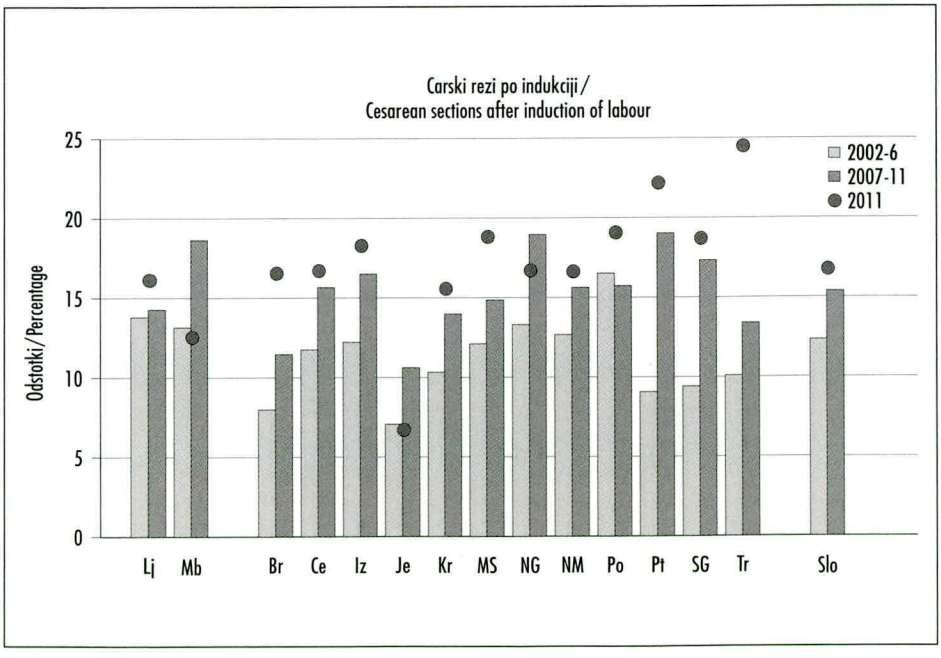
Slika 7. *Delež porodov z opravljeno epiziotomijo v letih 2002–2011.*



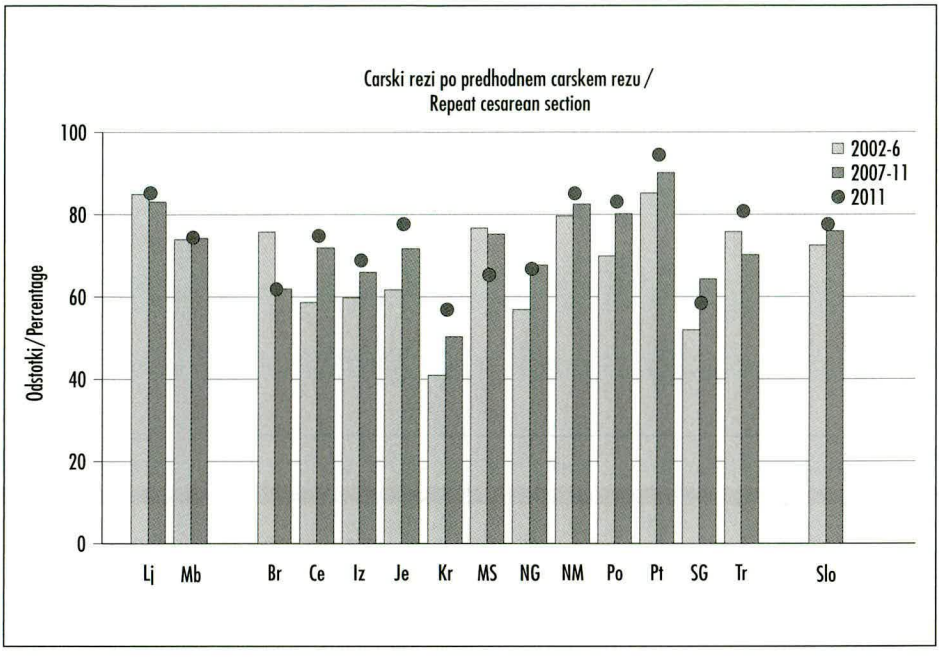
Slika 8. *Delež induciranih porodov v letih 2002–2011.*



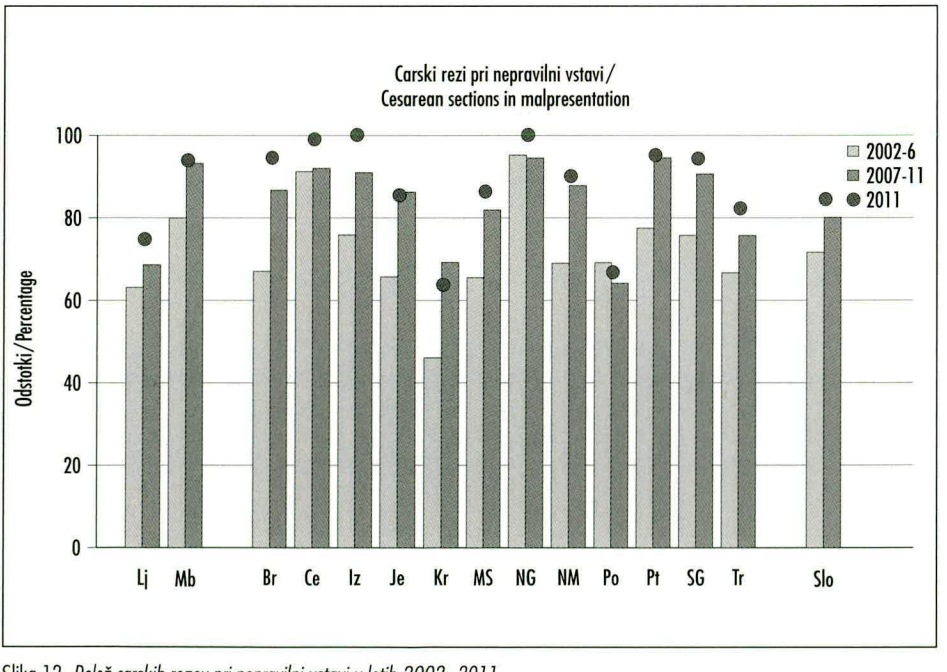
Slika 9. *Delež carskih rezov v letih 2002–2011.*



Slika 10. *Delež carskih rezov pri induciranih porodih v letih 2002–2011.*



Slika 11. *Delež carskih rezov po predhodnem carskem rezu v letih 2002–2011.*



Slika 12. *Delež carskih rezov pri nepravilni vstavi v letih 2002–2011.*

nem carskem rezu vztrajno pada in verjamemo, da je možno ta trend zaustaviti, če bi tem nosečnicam že zelo zgodaj v nosečnosti podali ustrezne in enotne informacije o možnosti vaginalnega poroda po predhodnem carskem rezu. Pri tem ima zelo pomembno vlogo izbrani ginekolog, ki mu nosečnica mnogokrat tudi najbolj zaupa, saj ga najbolje pozna. Svetovanje ob pričetku poroda ali v zadnjem mesecu nosečnosti je običajno manj učinkovito in manj uspešno v smislu spodbujanja vaginalnega poroda.

Kljub stabilnemu deležu plodov v medenični vstavi se odstotek carskih rezov zaradi medenične vstave vseskozi linearno povečuje. Tak trend je opazen tudi v letu 2011, in to v vseh slovenskih porodnišnicah. Gre za trend, opazen domala po vsem svetu, ki ga je povzročila sprememba doktrine vodenja poroda pri medenični vstavi, zaradi objave edine randomizirane multicentrične raziskave »*term breech trial*« leta 2002 *(1)*. Kljub nekaterim dokazanim pomanjkljivostim študije je le-ta zadostna podlaga za nemotiviranost porodnic po vaginalnem porodu pri medenični vstavi ploda in za porast tožb ob neugodnem razpletu poroda. Ob manjšanju števila vaginalnih porodov pri medenični vstavi pa se vse bolj pojavlja tudi vprašanje ustrezne izkušenosti porodničarjev, ki vodijo tak porod.

S konsenzom slovenske strokovne javnosti bodo lahko sprejeli svoja smiselna priporočila in s tem omogočili strokovno ustrezno svetovanje ter nosečnicam omogočili varen porod tudi v primeru medenične vstave ploda in s tem nekoliko zmanjšali delež carskih rezov.

Glede na dobre in slabe spremembe v zadnjih desetih letih lahko rečemo, da je naša najpomembnejša naloga promovirati in spodbujati porode brez porodniških intervencij v samostojnih enotah, aktivno vključevati babice v spremljanje zdravih nosečnic ter aktivno ukrepati za zmanjševanje incidence carskih rezov. Drugače se nam lahko kaj hitro zgodi, da bomo čez nekaj let z zanimanjem spremljali vaginalni porod. In zgodi se lahko, da bodo tako rodile le še tiste ženske, ki bodo prišle v porodnišnico z vodilnim plodovim delom pod interspinalno linijo.

LITERATURA

1. Hodnett E, Hannah M. Term Breech Trial. Letter. Birth. 2002; 29: 217–19.
2. Porodi in rojstva. [internet]. In [titut za varovanje zdravja Republike Slovenije; c2010 [citirano 31 Mar 2013]. Dosegljivo na: http://www.ivz.si/Mp.aspx?ni=46&pi=5&_5_id=56&_5_PageIndex=1&_5_groupId=185&_5_newsCategory=&_5_action=ShowNewsFull&pl=46-5.0.

Miha Lučovnik[1], Tadeja Štrumbelj[2], Martina Bučar[3], Danilo Maurič[4], Mateja Pogorelec[5], Barbara Šajina[6]

Klinična pot »Standardna obravnava nosečnice v predporodnem varstvu«

Clinical Pathway »Standard Prenatal Care«

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: predporodno varstvo, presejanje, preventivni pregledi v nosečnosti, klinična pot

Predporodno varstvo je eno najpomembnejših in najbolj množičnih presejanj v Sloveniji. Ne gre za en sam poseg, ampak za skupek različnih postopkov, ki se kljub enotni zakonski osnovi znotraj države večkrat precej razlikujejo. Poleg tega pri nas zakonskega določila, da naj bi pet pregledov v nosečnosti opravila diplomirana babica ali za samostojno delo izobražena diplomirana medicinska sestra, ne izvajamo. Eden od pomembnih razlogov za to je verjetno nejasna opredelitev kompetenc in odgovornosti. Leta 2011 je razširjeni strokovni kolegij (RSK) za ginekologijo in porodništvo imenoval delovno skupino za pripravo klinične poti »Standardna obravnava nosečnice v predporodnem varstvu«. Namen klinične poti je bil standardizirati in poenotiti slovensko predporodno varstvo ter natančno opredeliti naloge in pristojnosti diplomirane babice. Skupina je klinično pot, ki je izdelana v skladu z mednarodnimi priporočili za pripravo kliničnih poti, novembra 2012 posredovala razširjenemu strokovnemu kolegiju. Osnovne značilnosti klinične poti bomo predstavili na letošnjem kongresu ginekologov in porodničarjev Slovenije.

ABSTRACT

KEY WORDS: prenatal care, screening, preventive health service, clinical pathway

Prenatal care is one of the most important and widely performed screening programs in Slovenia as well as in other parts of the world. Yet despite uniform legislation, care for pregnant women among different providers in Slovenia varies significantly. Midwives are largely in charge of prenatal care in uncomplicated pregnancies in many countries with similar (or better) perinatal results than ours. In spite of this, prenatal visits in Slovenia are still performed only by gynecologists. This is not in accordance with our national recommendations. A clinical pathway for standard prenatal care has been developed in 2012. The main aims of this document are to standardize prenatal care in Slovenia and to enable midwives to provide independent care for low-risk pregnancies. The main characteristics of this clinical pathway will be presented at the congress.

[1] Asist. dr. Miha Lučovnik, dr. med., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; mihalucovnik@yahoo.com

[2] Tadeja Štrumbelj, dr. med., Zdravstveni dom Ljubljana, Enota Vič, Šestova ulica 10, 1000 Ljubljana

[3] Martina Bučar, dr. med., Zdravstveni dom Novo mesto, Kandijska cesta 4, 8000 Novo mesto

[4] Danilo Maurič, dr. med., Zdravstveni dom Maribor, Vošnjakova ulica 2–4, 2000 Maribor

[5] Mateja Pogorelec, dipl. babica, Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

[6] Mag. Barbara Šajina, dr. med., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

PREDPORODNO VARSTVO

Namen predporodnega varstva je med vsemi nosečnicami prepoznati tiste, pri katerih je tveganje za zaplete pred porodom, med porodom in po porodu povišano. Gre za enega najpomembnejših, najmnožičnejših in tudi najdražjih presejanj v medicini, tudi v Sloveniji *(1)*. Pri nas je bilo tako leta 2009 v sklopu predporodnega varstva opravljenih 186.450 pregledov nosečnic *(2)*. Trdnih dokazov o koristnosti predporodnega varstva je malo. Poleg tega ni enotnih priporočil, koliko naj bi bilo preventivnih pregledov v nosečnosti, kdo naj bi jih opravljal in kaj natančno naj bi predporodno varstvo sploh vsebovalo. Ne gre za en sam poseg, ampak za skupek različnih postopkov, ki se zelo razlikujejo med državami in celo znotraj posameznih držav.

PREDPORODNO VARSTVO V SLOVENIJI

Zakonska podlaga za predporodno varstvo v Sloveniji je »Navodilo o spremembah in dopolnitvah navodila za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni. Uradni list RS, št. 33/2002 – 1.2.2. Preventivni pregledi v nosečnosti« *(3)*. V skladu s tem navodilom je treba opraviti v nosečnosti deset pregledov in dve ultrazvočni preiskavi ter izvesti individualna svetovanja.

Ob vsakem pregledu se vzame anamnezo, izmeri krvni pritisk in telesno težo ter opravi laboratorijsko preiskavo urina (albumin, sediment). Od drugega pregleda (16. tedna nosečnosti) dalje se ob vsakem pregledu izmeri razdaljo od simfize do fundusa maternice (razdalja simfiza–fundus, SF). Trikrat v nosečnosti se določi hemogram (ob prvem pregledu in še dvakrat). Indirektni Coombsov test (ICT) se opravi ob prvem pregledu in pri RhD-negativnih nosečnicah še v 28. tednu (če je bil prvi izvid negativen). Ob prvem pregledu se naredi tudi serološke preiskave na toksoplazmozo (če je ta negativna, še v 20. in 36. tednu) in sifilis. Serološko preiskavo na hepatitis B naj bi se opravilo v tretjem trimesečju.

Presejalne teste za kromosomopatije (merjenje nuhalne svetline ali trojni hormonski test) krije obvezno zdravstveno zavarovanje pri nosečnicah, ki bodo v času predvidenega dneva poroda stare med 35 in 37 let. Nosečnice, ki bodo starejše od 37 let, imajo pravico do kariotipizacije (horionska biopsija ali amniocenteza). Do kariotipizacije so upravičene tudi vse nosečnice s pozitivnim presejalnim testom ne glede na starost.

Po danes veljavnih priporočilih se ob prvem pregledu določi tudi količina glukoze v krvi za ugotavljanje prisotnosti sladkorne bolezni. Ponovno presejamo nosečnice med 24. in 28. tednom. Takrat določimo krvni sladkor na tešče, in če je več kot 5,1 mmol/l, opravimo 75-gramski glukozni obremenilni test. Nove smernice za presejanje za nosečnostno sladkorno bolezen bodo predstavljene v posebnem sklopu.

Drugi (16. teden nosečnosti), šesti (32. teden nosečnosti), osmi (37. teden nosečnosti), deveti (38. teden nosečnosti) in deseti (39. teden nosečnosti) pregled naj bi opravila diplomirana babica ali za samostojno delo izobražena diplomirana medicinska sestra. Le če ta ni zaposlena v skupini zdravstvenih delavcev, ki skrbijo za nosečnice, opravi te preglede zdravnik. Vse ostale preglede pa opravi ginekolog. Kljub zakonski podlagi in številnim dokazom, da so diplomirane babice pomembne za učinkovitost predporodnega varstva, tega priporočila ne upoštevamo *(1, 4)*. Eden od pomembnih razlogov za to je verjetno nejasna opredelitev kompetenc in odgovornosti med zdravnikom in babico.

KLINIČNA POT »STANDARDNA OBRAVNAVA NOSEČNICE V PREDPORODNEM VARSTVU«

Razširjeni strokovni kolegij (RSK) za ginekologijo in porodništvo je leta 2011 imenoval delovno skupino za pripravo klinične poti »Standardna obravnava nosečnice v predporodnem varstvu«. Skupino so sestavljali mag. Barbara Šajina Stritar, dr. med., Ginekološka klinika Ljubljana (vodja skupine); Tadeja Štrumbelj, dr. med., Zdravstveni dom Vič; Martina Bučar, dr. med., Zdravstveni dom Novo mesto; Danilo Maurič, dr. med., Zdravstveni dom Maribor; Mateja Pogorelec, dipl. babica, Ginekološka klinika Ljubljana in asist. dr. Miha Lučovnik, dr. med, Ginekološka klinika Ljubljana.

Z delom je skupina pričela oktobra 2011 in zaključila novembra 2012, ko je zadnjo verzijo klinične poti poslala v pregled in presojo RSK. Osnovna cilja, ki sta vodila skupino pri pripravi klinične poti, sta bila standardizirati in poenotiti slovensko predporodno varstvo ter opredeliti naloge in pristojnosti diplomirane babice v predporodnem varstvu.

1. Standardizirati in poenotiti slovensko predporodno varstvo

- Klinična pot vključuje predzanositveno svetovanje, ki dokazano vpliva na izide nosečnosti in do sedaj ni bilo formalno vključeno v slovensko predporodno varstvo, 10 preventivnih pregledov v nosečnosti, UZ-preiskavo okoli 20. tedna nosečnosti in poporodni pregled.
- Vsi dokumenti so sestavljeni tako, da je jasno opredeljeno, katere anamnestične podatke je ob posameznem obisku treba pridobiti ter katere preiskave oz. druge postopke je treba opraviti. Podana so tudi osnovna navodila za ukrepanje ob posameznih rezultatih oz. ugotovitvah, ki naj bi prispevala k poenotenju obravnave žensk pred zanositvijo, med nosečnostjo in po porodu v Sloveniji.
- Posamezne postavke (anamnestični podatki, rezultati preiskav itd.) so oblikovane v obliki »list preverjanja« (angl. *checklist*). Večinoma gre za obliko DA/NE, s katero smo želeli jasno ločiti ženske z nizkim tveganjem od visokorizične skupine. To ločitev smo dodatno poudarili s tem, da nizkorizične nosečnice skozi porodno pot »spremlja« zelena barva. Svetujemo, da se ob dokončnem oblikovanju klinične poti v ta namen uporabijo še druge oblikovalske metode, ki na tej točki niso potrebne, ker smo se osredotočili predvsem na vsebino klinične poti.
- Namen klinične poti je tudi zmanjšati možnost napak pri rutinskih postopkih v predporodnem varstvu. Tudi zato je klinična pot pripravljena v obliki številnih »*checklist*«.

2. Opredeliti naloge in pristojnosti diplomirane babice v predporodnem varstvu

- Ob vsakem pregledu je jasno opredeljeno, kdo pregled izvaja (diplomirana babica in zdravnik) ali samo diplomirana babica (2., 5., 7., 8., in 9. pregled).
- Ob 2., 5., 7., 8., in 9. pregledu babica nosečnico napoti na pregled k zdravniku v primeru, da niso izpolnjeni v klinični poti natančno določenih kriteriji za nizkorizično nosečnico.
- Klinična pot lahko na ta način služi kot temelj pri uvajanju babiških pregledov v nosečnosti, ki so v naši zakonodaji že predvideni.
- V sami obliki klinične poti je tudi opredeljeno, kateri del pregleda in katere podatke pridobi diplomirana babica pred eventualnim zdravniškim pregledom (navadno na levi strani lista) in katere podatke dopolni zdravnik.

LITERATURA

1. Strong TH. Expecting trouble: the myth of prenatal care in America. New York: New York University Press; 2000.
2. Zdravstveni statistični letopis 2009 [internet]. Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 2009 [citirano 2013 Mar 20] Dosegljivo na: http://www.ivz.si/Mp.aspx?ni=202&pi=18&_18_view=item&_18_newsid=1339&pl=202-18.0.
3. Navodilo o spremembah in dopolnitvah navodila za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni. Uradni list RS št. 33/2002.
4. Blondel B, Pusch D, Schmidt E. Some characteristics of antenatal care in 13 European countries. Br J Obstet Gynecol. 1985; 92: 565–8.

Irena Štucin Gantar[1], Janez Babnik[2], Lilijana Kornhauser Cerar[3]

Enota intenzivne nege in terapije novorojenčkov Porodnišnice Ljubljana: primerjava z drugimi enotami v Vermont Oxfordovi bazi podatkov

Neonatal Intensive Care Unit and Treatment of Neonates in University Medical Centre Ljubljana: Comparison of Short-term Outcomes with Other Units in Vermont Oxford Network

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: nedonošenček, nadzor kakovosti, podatkovna baza Vermont Oxford

Primerjava rezultatov zdravljenja nedonošenčkov z gestacijsko starostjo (GS) < 29 tednov med Enoto za intenzivno nego in terapijo (EINT) v Porodnišnici Ljubljana in Vermont Oxfordovo podatkovno bazo za obdobje 2008–2011 je pokazala, da so ob enakih vstopnih kriterijih rezultati zdravljenja primerljivi. V EINT Ljubljana odstopa boljše preživetje brez kroničnih posledic, predvsem na račun nižjega deleža bronhopulmonalne displazije in retinopatije nedonošenčka. Reden nadzor dela s primerjavo z veliko podatkovno bazo je dober primer nadzora kakovosti. Na podlagi analize in ustreznih ukrepov smo odpravili nizko telesno temperaturo ob sprejemu nedonošenčkov v EINT in izboljšali pridobivanje teže med zdravljenjem v bolnišnici.

ABSTRACT

KEY WORDS: preterm infant, audit, Vermont Oxford network

The comparison of short-term outcomes of infants with gestational age (GA) < 29 weeks between Ljubljana and Vermont Oxford network (VON) showed a lower rate of delivery room interventions, followed by a more frequent usage of CPAP and a lower intubation rate. No short-term outcome variable showed a worse outcome, however, there was a significantly lower incidence of ROP and BPD in Ljubljana, which in the end led to higher survival without major morbidities when compared to VON. VON membership offers an excellent audit of work in a neonatal intensive care unit. Lower temperatures at admission and worse weight gain during hospitalization period were detected, analyzed and avoided with new measures.

[1] Dr. Irena Štucin Gantar, dr. med., Enota intenzivne nege in terapije novorojenčkov, Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; Irena@gantar.com

[2] Dr. Janez Babnik, dr. med., Enota intenzivne nege in terapije novorojenčkov, Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

[3] Asist. dr. Lilijana Kornhauser Cerar, dr. med., Enota intenzivne nege in terapije novorojenčkov, Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

UVOD

V zadnjih desetletjih se je v Evropi in ZDA preživetje novorojenčkov s porodno težo (PT) manj kot 1500 g stalno povečevalo *(1)*. Umrljivost se je najbolj znižala v skupini novorojenčkov s porodno težo (PT) 750–999 g (za 13–14 %), najmanj pa pri novorojenčkih s PT pod 500 g (4 %). Kljub temu da so preživeli bolj nezreli novorojenčki, se v zadnjih letih obolevnost nedonošenčkov ni povečala. Podatki s Švedske kažejo, da aktivno oživljanje nedonošenčkov z gestacijsko starostjo med 23. in 25. tedni ni povečalo obolevnosti med nedonošenčki, saj je bilo kar 81 % le-teh odpuščenih domov brez pomembnejših zapletov, kot so bronhopulmonalna displazija (BPD), intraventrikularna krvavitev 3. ali 4. stopnje (angl. *intraventricular hemorrhage*, IVH 3, 4), periventrikularna levkomalacija (PVL), retinopatija nedonošenčka 3. stopnje ali več (angl. *retinopathy of prematurity*, ROP) *(2)*. Pomembnejši zapleti, predvsem kombinacija intraventrikularne krvavitve in hude retinopatije, se jasno skladajo z zaostankom v razvoju pri 18 mesecih korigirane starosti. Rezultati sledenja razvoja na Švedskem kažejo, da ima približno 10–55 % novorojenčkov s PT < 1500 g diagnosticiran večji nevrološki primanjkljaj v predšolskem obdobju, 8–10 % cerebralno paralizo, 50–70 % pa jih ima manjši primanjkljaj v šolskem obdobju, ki se kaže kot hiperaktivnost, disleksija ali abnormno obnašanje *(3)*.

Leta 1988 je bila ustanovljena mednarodna podatkovna baza Vermont Oxford, ki združuje podatke o zdravljenju in izidu zdravljenja novorojenčkov s porodno težo pod 1500 gramov. Danes v njej sodeluje že več kot 900 neonatalnih enot s celotnega sveta in je ena največjih podatkovnih baz na svetu. Članstvo omogoča zanesljivo in zaupno obdelavo podatkov, ki jih sodelujoče enote uporabijo za nadzor kakovosti, notranji nadzor in postavljanje standardov. Poleg obdelave podatkov članstvo omogoča tudi sodelovanje v velikih multicentričnih študijah in na ta način prispeva h globalizaciji širjenja znanja in kakovostnega zdravljenja najmanjših novorojenčkov.

V pregledu smo prikazali primerjavo rezultatov zdravljenja nedonošenčkov z gestacijsko starostjo (GS) < 29 tednov med Enoto intenzivne nege in terapije novorojenčkov in podatkovno bazo Vermont Oxford Network (VON).

METODE DELA

V bazo novorojenčkov z zelo nizko porodno težo so vključeni vsi nedonošenčki z gestacijsko starostjo med 22. in 29. tednom. Za vsakega vključenega novorojenčka se vnese odgovore na 50 vprašanj, ki vključujejo vprašanja o prenatalni oskrbi, porodu, ukrepih v porodni sobi ter o izidu, kjer se beleži glavne kazalce obolevnosti nedonošenčka (dihalna stiska, odprt Botallov vod, nekrotizantni enterokolitis (angl. *necrotizing enterocolitis*, NEC), zgodnja in pozna sepsa, cistična PVL, ROP, BPD, IVH) in odpustni podatki. Navodila, kako odgovoriti na vprašanje, so strogo standardizirana, tako da je zagotovljeno enako razumevanje v vseh centrih. Podatki se nato iz formularja vnesejo v elektronski program in se preko spleta prenesejo v bazo podatkov VON. Program eNICQ omogoča, da lahko takoj vidimo, kako vneseni podatki vplivajo na trenutno statistiko. Podatke lahko takoj primerjamo z lastnimi podatki iz preteklega leta ali pa s podatki vseh enot, vključenih v bazo. Ob koncu leta vsak vključeni center dobi pisno ali elektronsko verzijo analize podatkov za preteklo leto. Takšna oblika dela omogoča stalen nadzor (angl. *audit*) nad delom v enoti (slika 2).

V nadaljevanju so prikazani podatki analize za nedonošenčke z GS < 29 tednov, zdravljene na EINT Ljubljana, Klinični oddelek za perinatologijo Ginekološke klinike v Ljubljani v obdobju 2008–2011 v primerjavi s podatkovno bazo VON. Numerične spremenljivke so bile analizirane ob normalni porazdelitvi z neodvisnim t-testom oziroma z Mann-Whitneyjevim U-testom v primeru nenormalne razporeditve. Kategorične spremenljivke so bile izražene v odstotkih in analizirane s testom hi-kvadrat.

REZULTATI

V obdobju 2008–2011 je bilo v EINT zdravljenih 418 novorojenčkov z GS 22–29 tednov, v celotni podatkovni bazi pa 155.112 novorojenčkov. Tabela 1 prikazuje primerjavo med

Tabela 1. *Število vključenih otrok z gestacijsko starostjo < 29 tednov, porodna teža, delež otrok majhnih za gestacijsko starost, delež otrok z oceno po Apgarjevi pod 4 v prvi in peti minuti v Enoti intenzivne terapije Ljubljana in celotni podatkovni bazi Vermont Oxford 2008–2011. N – število otrok, SGA (%) – delež otrok majhnih za gestacijsko starost, LJ – Ljubljana, VON podatkovna baza Vermont Oxford (angl. Vermont Oxford Network).*

	N		Porodna teža (g)		SGA (%)		1'APGAR < 4 (%)		5'APGAR < 4 (%)	
	LJ	VON	LJ	VON	LJ	VON	LJ	VON	LJ	VON
2008	102	38310	947	941	11,4	14,0	36,5	33,1	13,7	11,9
2009	100	39122	1007	933	12,5	14,0	20,0	33,0	11,0	12,0
2010	111	38443	943	933	11,1	14,1	22,5	33,7	9,0	12,2
2011	105	39237	973	940	15,2	14,2	21,0	33,9	11,4	12,5

Tabela 2. *Umrljivost, umrljivost po izključeni zgodnji umrljivosti (*), preživetje, preživetje brez večjih kroničnih posledic (**) v Enoti intenzivne terapije Ljubljana in po podatkih podatkovne baze Vermont Oxford. N – število otrok, LJ – Ljubljana, VON – podatkovna baza Vermont Oxford (angl. Vermont Oxford Network).*

	N		Umrljivost (%)		Umrljivost*(%)		Preživetje (%)		Preživetje**(%)	
	LJ	VON	LJ	VON	LJ	VON	LJ	VON	LJ	VON
2008	102	38310	19,6	21,0	13,7	15,1	80	79	56	37
2009	100	39122	14,0	20,7	8,5	14,8	86	79	59	37
2010	111	38443	20,7	20,2	13,7	14,4	79,3	79,8	49,5	39
2011	105	39237	16,2	19,8	8,3	13,8	83,3	80,3	57,1	42,2

Tabela 3. *Primerjava perinatalnih spremenljivk med Enoto intenzivne terapije Ljubljana in podatkovno bazo Vermont Oxford. N – število otrok, LJ – Ljubljana, VON – podatkovna baza Vermont Oxford (angl. Vermont Oxford Network).*

	N		Prenatalni steroidi (%)		Carski rez (%)		Večplodne nosečnosti (%)	
	LJ	VON	LJ	VON	LJ	VON	LJ	VON
2008	102	38310	68,6	75,2	41,2	65,3	37,3	26,1
2009	100	39122	76,0	76,0	44,0	66,9	23,0	26,6
2010	111	38443	69,4	69,4	45,0	66,9	41,4	26,0
2011	105	39237	69,5	69,4	41,0	65,7	31,3	26,3

Tabela 4. *Primerjava ukrepov v porodni sobi med Enoto intenzivne terapije Ljubljana in podatkovno bazo Vermont Oxford. N – število otrok, T – telesna temperatura, LJ – Ljubljana, VON – podatkovna baza Vermont Oxford (angl. Vermont Oxford Network).*

	N		Ventilacija na masko (%)		Intubacija (%)		Brez ukrepov oživljanja (%)		T 1 h po rojstvu < 36 °C (%)	
	LJ	VON	LJ	VON	LJ	VON	LJ	VON	LJ	VON
2008	102	38310	14,7	68	14,7	68	52	6,7	86,5	29,2
2009	100	39122	9	67,8	9	67,8	56	6,7	81,8	27,5
2010	111	38443	16,2	66,1	16,2	66,1	54	6,8	79,6	25,6
2011	105	39237	13,3	63,2	13,3	63,2	48	6,6	49,5	22,4

Tabela 5. *Primerjava deleža otrok z dihalno stisko in načinov predihovanja med Enoto intenzivne terapije Ljubljana in podatkovno bazo Vermont Oxford. CPAP – stalni pozitivni pritisk v dihalnih poteh (angl. continuous positive airway pressure), N – število otrok, LJ – Ljubljana, VON – podatkovna baza Vermont Oxford (angl. Vermont Oxford Network).*

	N		Dihalna stiska (%)		CPAP pred ventilacijo (%)		Umetna ventilacija (%)		Surfaktant (%)	
	LJ	VON	LJ	VON	LJ	VON	LJ	VON	LJ	VON
2008	102	38310	83	88	50	29	60	83	56	79
2009	100	39122	83	87	58	30	61	83	54	79
2010	111	38443	83	87	65	32	66	82	57	79
2011	105	39237	74	96	63	35	64	80	52	77

Tabela 6. *Primerjava rabe kisika, deleža otrok z bronhopulmonalno displazijo, rabe kasnega zdravljenja s steroidi in deleža otrok s kisikom/ventilacijo na domu med Enoto intenzivne terapije Ljubljana in podatkovno bazo Vermont Oxford. BPD – bronhopulmonalna displazija, N – število otrok, LJ – Ljubljana, VON – podatkovna baza Vermont Oxford (angl. Vermont Oxford Network).*

	N		Kisik 28 dni (%)		BPD (%)		Kasni steroidi (%)		Kisik na domu (%)	
	LJ	VON	LJ	VON	LJ	VON	LJ	VON	LJ	VON
2008	102	38310	52	64	16	44	8	11	8	19
2009	100	39122	45	63	27	43	9	11	11	18
2010	111	38443	42	63	35	42	14	12	11	18
2011	105	39237	45	61	29	41	6	12	10	18

Tabela 7. *Primerjava težjih zapletov pri zdravljenju med Enoto intenzivne terapije Ljubljana in podatkovno bazo Vermont Oxford. IVH 3,4 – intraventrikularna krvavitev 3. in 4. stopnje, PVL – periventrikularna levkomalacija, NEC – nekrotizantni enterokolitis, ROP > 3 – težka retinopatija novorojenčka, N – število otrok, LJ – Ljubljana, VON – podatkovna baza Vermont Oxford (angl. Vermont Oxford Network).*

	N		IVH 3,4 (%)		PVL (%)		NEC (%)		ROP > 3 (%)	
	LJ	VON	LJ	VON	LJ	VON	LJ	VON	LJ	VON
2008	102	38310	13,8	12,8	5,3	4,1	4,1	9,1	7,9	43,9
2009	100	39122	9,6	12,3	2,1	9,6	3,1	8,4	5,3	43,3
2010	111	38443	12,9	12,0	2,9	9,3	8,4	7,4	6,8	42,9
2011	105	39237	11,4	11,4	3,2	3,7	6,2	4,5	4,1	40,8

Tabela 8. *Primerjava dolžine hospitalizacije, teže ob odpustu in teže ob odpustu pod 3. percentilo med Enoto intenzivne terapije Ljubljana in podatkovno bazo Vermont Oxford. N – število otrok, LJ – Ljubljana, VON – podatkovna baza Vermont Oxford (angl. Vermont Oxford Network), P – percentila.*

	N		Dolžina hospitalizacije (%)		Teža ob odpustu (g)		Teža ob odpustu pod 3. P (%)	
	LJ	VON	LJ	VON	LJ	VON	LJ	VON
2008	102	38310	68	83	2174	2643	26,6	19,8
2009	100	39122	67	84	2146	2672	36,1	20,4
2010	111	38443	59	85	2368	2697	25,6	19,8
2011	105	39237	59	84	2153	2718	15,9	18,6

EINT Ljubljana s povprečjem podatkovne baze glede na porodno težo, število novorojenčkov, majhnih za gestacijsko starost, ter delež otrok z oceno po Apgarjevi pod 4 v prvi in peti minuti. Vzorec iz EINT Ljubljana se po prikazanih parametrih ne razlikuje od populacije VON.

Umrljivost in umrljivost po izključenih zgodnjih smrtih (do 12 ur po rojstvu) se med EINT in VON ne razlikujeta. V EINT smo imeli v obdobju 2008–2011 boljše preživetje brez kroničnih posledic, kamor sodijo huda možganska krvavitev, periventrikularna levkomalacija, bronhopulmonalna displazija, retinopatija in nekrotizantni enterokolitis (55,4 vs. 38,8 %, p < 0,001).

Primerjava perinatalnih spremenljivk je prikazana v tabeli 3. Uporaba prenatalnih steroidov se med EINT in podatkovno bazo VON ni razlikovala. Delež otrok, rojenih po carskem rezu, je bil nižji v EINT Ljubljana (42,8 vs. 66,2 %, p < 0,001), delež večplodnih nosečnosti pa višji (33,2 vs. 26,2 %, p = 0,001).

V skupini nedonošenčkov z GS < 29 tednov je bilo v EINT Ljubljana v porodni sobi manj umetno predihovanih (46 vs. 69 %, p < 0,001) ali intubiranih (13,3 vs. 66,2 %, p < 0,001), delež takšnih, ki niso potrebovali nobenega od ukrepov oživljanja, je bil v EINT precej večji kot v VON (52,5 vs. 6,7 %, p < 0,001). Po začetni oskrbi v porodni sobi smo po sprejemu v vseh štirih letih beležili nižje temperature ob sprejemu (74 vs. 26 %, p < 0,001). Rezultati so prikazani v tabeli 4.

Delež otrok, ki so razvili dihalno stisko, se med EINT in VON ni razlikoval. V EINT Ljubljana je bila uporaba stalnega nadtlaka v dihalnih poteh (angl. *continuous positive airway pressure,* CPAP) višja kot v VON (59 vs. 31 %, p < 0,001). Delež umetno ventiliranih otrok (62,6 vs. 81,9 %, p < 0,001) in delež otrok, ki so bili zdravljeni z nadomestnim surfaktantom (54,7 vs. 78,4 %, p < 0,001), je bil v EINT Ljubljana nižji kot v VON. Rezultati so prikazani v tabeli 5.

V pojavnosti zgodnje sepse med EINT Ljubljana in VON ni bilo statistično pomembnih razlik, medtem ko je bila pojavnost pozne sepse v EINT Ljubljana nižja (8,8 vs. 12,5 %, p = 0,01).

Delež otrok, ki so potrebovali kisik več kot 28 dni, delež otrok z bronhopulmonalno displazijo in delež otrok, odpuščenih s kisikom na dom, je bil v EINT Ljubljana nižji kot v VON (p < 0,001), medtem ko v rabi poznih steroidov ni bilo razlik (tabela 6).

Pojavnost IVH stopnje 3 ali 4, PVL in NEC se med EINT Ljubljana in VON ni razlikovala. Pojavnost ROP je bila bistveno nižja v EINT Ljubljana (6 vs. 42,7 %, p < 0,001). V časovnem intervalu 2008–2011, kljub enakemu deležu presejanja na ROP pri nas in v VON, v EINT Ljubljana ni bilo nobenega pojava težke retinopatije, medtem ko je v VON ta delež znašal 9,4 %. Rezultati so prikazani v tabeli 7.

Teže nedonošenčkov z GS < 29 tednov ob odpustu so bile statistično nižje od tež ob odpustu v celotni skupini VON, delno na račun zgodnejšega odpusta, nekaj pa na račun slabšega pridobivanja teže med zdravljenjem v bolnišnici, predvsem v prvih dveh letih sledenja. Delež otrok z odpustno težo pod tretjo percentilo je v štiriletnem obdobju stalno padal in v letu 2011 med EINT Ljubljana in VON ni več razlike. Rezultati so prikazani v tabeli 8.

RAZPRAVA

Primerjava podatkov med EINT in podatkovno bazo VON v letih 2008 in 2009 je pokazala, da se po vstopnih kriterijih nedonošenčki z GS < 29 tednov ne razlikujejo od populacije v VON. Dobro prenatalno varstvo, manj agresiven pristop v porodni sobi, ki se kaže v visokem deležu otrok, ki po rojstvu niso potrebovali nobenega od ukrepov oživljanja *(4)*, in prednost neinvazivne ventilacije pred intubacijo *(5)* v nadaljevanju botrujejo nižji incidenci bronhopulmonalne displazije ter retinopatije. Po začetnih analizah smo opažali odstopanja predvsem na dveh področjih: pri zelo nizki telesni temperaturi ob sprejemu, ki lahko vpliva na neugoden izid zdravljenja *(6)*, in pri slabšem napredovanju telesne teže. Zmanjšanje toplotnih izgub v porodni sobi smo rešili z uporabo polietilenske vrečke brez predhodnega brisanja *(7)*, po kateri se je v letu 2012 temperatura ob sprejemu v EINT Ljubljana že izenačila s podatki v VON. Problem slabšega pridobivanja telesne teže pa smo rešili s pripravo računalniškega programa, ki glede na otrokovo težo, gestacijsko in kronološko starost individualizirano

izračuna dnevne potrebe hranil v parenteralni prehrani. Pri izračunu program tudi natančno upošteva enteralno hranjenje, katerega natančnost je bila dopolnjena z uporabo analizatorja hranilnih snovi v materinem mleku. Rezultati uporabe so se pokazali že v letu 2011, čeprav je redna uporaba programa stekla šele v drugi polovici leta 2011.

ZAKLJUČEK

Primerjava rezultatov zdravljenja nedonošenčkov z GS < 29 tednov med EINT Ljubljana in podatkovno bazo VON je pokazala manj invaziven pristop do nedonošenčkov v porodni sobi ter prednost rabe neinvazivne ventilacije pred intubacijo, kar je botrovalo tudi nižji porabi nadomestnega surfaktanta. V EINT Ljubljana je pomembno nižji delež otrok z bronhopulmonalno displazijo in retinopatijo nedonošenčka, kar se odraža v boljšem preživetju brez kroničnih posledic. Edini spremenljivki, ki sta pri rezultatih EINT Ljubljana negativno odstopali v primerjavi z VON, sta bili nizka telesna temperatura ob sprejemu in slabše pridobivanje telesne teže, ki smo ju z ustreznimi ukrepi odpravili.

LITERATURA

1. Martin JA, Kung HC, Mathews TJ, et al. Annual summary of vital statistics: 2006. Pediatrics. 2008; 121: 788–801.
2. EXPRESS Group, Fellman V, et al. One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. JAMA. 2009; 301: 2225–33.
3. Farooqi A, Serenius F. Outcome after preterm birth. Annales Nestle. 2005; 63: 49–69.
4. Björklund LJ, Ingimarsson J, Curstedt T, et al. Lung recruitment at birth does not improve lung function in immature lambs receiving surfactant. Acta Anaesthesiol Scand. 2001; 45: 986–99.
5. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, et al. Nasal CPAP or intubation at birth of very preterm infants. N Engl J Med. 2008; 358: 700–8.
6. Demirel N, Bas AY, Zenciroglu A. Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants. Indian J Pediatr. 2009; 76: 695–8.
7. LeBlanc MH. Thermoregulation: incubators, radiant warmers, artificial skins and body hoods. Clin Perinatol. 1991; 18: 403–22.

Katarina Marušič Gaser[1], Darja Trošt[2], Simona Vrečič Slabe[3], Sonja Marn Skok[4]

Lajšanje porodne bolečine z remifentanilom

Use of Remifentanil in Labour Analgesia

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: porod, analgezija, remifentanil, od bolnika vodena analgezija

V prispevku želimo prikazati izkušnje z uporabo remifentanila, intravenskega ultrakratko delujočega opiatnega analgetika, ki predstavlja učikovito alternativo epiduralni analgeziji med porodom.

ABSTRACT

KEY WORDS: labour, analgesia, remifentanil, patient controlled analgesia

This paper describes experience with remifentanil, intravenous ultra-short acting opioid analgesic, representing an effective alternative to epidural analgesia during labour.

[1] Katarina Marušič Gaser, dr. med., Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; katarina.marusic@gmail.com

[2] Darja Trošt, dr. med., Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

[3] Simona Vrečič Slabe, dr. med., Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

[4] Sonja Marn Skok, dr. med., Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

UVOD

Lajšanje bolečine je pomemben del vodenja vsakega poroda, saj zadovoljiva analgezija izboljša subjektivno počutje porodnice in doživljanje poroda, zmanjša pogostnost poporodne depresije in strahu pred naslednjim porodom ter omogoča boljše sodelovanje porodnice med porodom.

Uporaba intravenskega analgetika remifentanila predstavlja učinkovito alternativo epiduralni analgeziji, v primerih ko porodnica odklanja takšno obliko lajšnja porodne bolečine, je ta kontraindicirana ali nedostopna. Remifentanil je ultrakratko delujoči μ-opioidni agonist, ki je po strukturi podoben fentanilu. Prednosti remifentanila pred ostalimi analgetiki, ki jih uporabljamo za obporodno analgezijo, so močan analgetični učinek, hiter nastop delovanja in hitra presnova s plazemskimi in tkivnimi esterazami. Produkti takšne razgradnje so neaktivni. Remifentanil prehaja preko posteljice, njegova farmakokinetika je pri novorojenčkih podobna farmakokinetiki pri starejših otrocih ali odraslih osebah. Pri plodu ali novorojenčku lahko povzroči kardiovaskularno depresijo oz. dihalno stisko. Remifentanil je kontraindiciran pri porodnicah s poznano preobčutljivostjo na katerokoli sestavino zdravila ali na ostale analoge fentanila.

UPORABA REMIFENTANILA ZA ANALGEZIJO V PORODNIŠTVU

Po podatkih iz literature se remifentanil že več kot deset let uporablja v študijah za analgezijo v porodništvu. Ponekod je kljub t. i. *off-label* rabi porodna analgezija z remifentanilom vsakodnevna praksa. Na Klinčnem oddelku za perinatologijo Ginekološke klinike v Ljubljani se je remifentanil pričel uporabljati v letu 2008 v okviru multicentrične študije, nato pa ponovno decembra 2009 v študiji primerjave dveh različnih načinov odmerjanja remifentanila.

Analgezijo z remifentanilom izvajamo s pomočjo PCA črpalke (angl. *patient-controlled analgesia*), torej gre za obliko od bolnika vodene analgezije. V začetku poroda si porodnica aplicira enkratne odmerke ob začetku popadka, ob napredovanju poroda in povečanju bolečine lahko višamo enkratni odmerek ali enkratnim odmekom dodamo neprekinjeno infuzijo remifentanila. Z analgezijo začnemo v prvi porodni dobi, pri bolečini ocenjeni po vizualni analogni skali (VAS) med 5 in 6, rednih popadkih na 3–5 minut in pri odprtju materničnega ustja 3–4 cm. Med izvajanjem analgezije z remifentanilom pri porodnici spremljamo in beležimo vitalne funkcije: nasičenost krvi s kisikom in frekvenco srčnega utripa spremljamo neprekinjeno, krvni pritisk, frekvenco dihanja, počutje ter stopnjo sedacije spremljamo najprej na 15 minut, nato na 30 minut, prav tako ocenjujemo bolečino po VAS.

METODE

Za obdobje med septembrom 2008 in aprilom 2009 smo naredili retrospektivni pregled podatkov. Porodnice smo razdelili v dve skupini, v prvo skupino so bile vključene porodnice, kjer smo za lajšanje bolečine uporabili remifentanil, pri drugi skupino so bila uporabljena ostala analgetična sredstva. V študiji smo primerjali demografske podatke, dolžino in način poroda, stanje novorojenčka, v skupini, ki je prejemala remifentanil, smo spremljali tudi stranske učinke (hipotenzija, bradikardija, hipoksija, bradipneja, ostalo). Analiza te študije je pokazala, da je bilo v prvo skupino, ki je prejemala remifentanil, vključenih več prvorodnic, v tej skupini je bilo trajanje poroda daljše, prav tako je bilo več porodov dokončanih z izhodno operacijo. Uporaba remifentanila ni povečala incidence carskih reza, prav tako nismo opazili neugodnih vplivov na stanje novorojenčka. Stranski učinki so bili reverziblini, pojavili so se pri 5,5 % porodnic in le v enem primeru smo analgezijo z remifentanilom prekinili.

Iz izkušenj, ki smo jih pridobili v začetnem obdobju, smo marca 2010 pričeli s študijo, z namenom določitve optimalnega odmerjanja remifentanila. S študijo smo želeli določiti tudi najprimernejši načina aplikacije in velikosti odmerka, s čim manjšim tveganjem za mater in otroka. V prvo skupino smo vključili porodnice, ki so prejemale neprekinjeno infuzijo remifentanila (0,025–0,05 μg/kg/min) in posamezne odmerke (0,25–0,5 μg/kg).

V drugi skupini so bile porodnice, ki so za lajšanje bolečine prejemale le enkratne odmerke (0,5–1 μg/kg) remifentanila. V obeh skupinah je bil najkrajši časovni interval dveh zaporednih odmerkov dve minuti. V študiji smo spremljali trajanje odmerjanja in količino porabljenega remifentanila, zadovoljstvo oz. odziv porodnice na analgezijo, način dokončanja poroda (spontano, vakuumska ekstrakcija, carski rez), oceno otroka po Apgarjevi po eni minuti in petih minutah in stranske učinke remifentanila.

REZULTATI

Rezultati analize podatkov za obdobje od marca 2010 do septembra 2012 so prikazani v tabeli 1.

ZAKLJUČKI

Ob pregledu podatkov študije lahko zaključimo, da se število porodnic, pri katerih se za lajšanje bolečin ob porodu uporablja remifentanil, vsako leto povečuje. V študijo so bile vključene porodnice po 36. tednu nosečnosti. V skupino, ki je prejemala neprekinjeno infuzijo in enkratne odmerke sta bili vključeni dve tretjini porodnic, v skupino, ki je prejemala le enkratne odmeke pa ena tretjina. V obeh skupinah je bil uporabljen oksitocin. V tej študiji ob uporabi remifentanila nismo zabeležili večjega števila dokončanj poroda z izhodno operacijo, prav tako ni bilo pomembnih razlik v oceni po Apgarjevi. Ocenjujemo, da smo z obema načinoma aplikacije remifentanila dosegli zadovoljivo lajšanje bolečine z visokim odstotkom (nad 60 %) zelo zadovoljnih porodnic. V literaturi je kar nekaj podatkov o uporabi remifentanila pri porodnicah, ki še niso dopolnile 36. tedna nosečnosti, zato bi bilo potrebno določiti spodnjo gestacijsko mejo, ki bi bila še varna za novorojenčka.

V triletnem obdobju smo na podlagi rezultatov ugotovili, da je lajšanje bolečine z remifentanilom učinkovita in varna metoda obporodne analgezije, tako za mater kot za novorojenčka. Za uspešno lajšanje bolečine z remifentanilom je pomembno dobro sodelovanje babice, porodničarja in anesteziologa, kar omogoča individualno obravnavo porodnic. Kljub trenutni *off-label* rabi remifentanila za lajšanje obporodne bolečine, bi ob skrbno nadzorovanem porodu ta način lajšanja bolečine lahko postal vsakodnevna praksa.

Tabela 1. *Rezultati študije, s katero smo želeli določiti optimalno odmerjanje remifentanila. VAS – vizualna analogna skala.*

Časovno obdobje	od marca do konca leta 2010	leto 2011	od začetka do septembra leta 2012
Število porodov	5609	6442	4856
Remifentanil:	128 (2,3%)	281 (4,36%)	336 (6,9%)
• prva skupina	60%	63,5%	61,6%
• druga skupina	40%	36,5%	38,4%
Uporaba oksitocina	70%	80%	83%
Način poroda:			
• spontan	91,4%	91,8%	90,2%
• carski rez	7,8%	7,1%	8,6%
• vakuumska ekstrakcija	0,8%	1,1%	1,2%
Ocena bolečine po VAS:			
• pred porodom	7–9	7–10	7–10
• po porodu	4–6	3–6	3–6
Zadovoljstvo:			
• zelo zadovoljne	64%	61,2%	64,1%
• zadovoljne	31%	36,4%	34,3%
• nezadovoljne	5%	2,4%	1,5%

LITERATURA

1. Hill D. The use of remifentanil in obstetrics. Anesthesiol Clin. 2008; 26 (1): 169–82.
2. Mattingly JE, D'Alessio J, Ramanathan J. Effects of obstetric analgesics and anesthetics on the neonate: a review. Paediatr Drugs. 2003; 5 (9): 615–27.
3. Evron S, Ezri T. Options for systemic labor analgesia. Curr Opin Anaesthesiol. 2007; 20 (3): 181–5.
4. Bricker L, Lavender T. Parenteral opioids for labor pain relief: a systematic review. Am J Obstet Gynecol. 2002; 186 (5 Suppl Nature): S94–109.
5. Evron S, Glezerman M, Sadan O, et al. Remifentanil: a novel systemic analgesic for labor pain. Anesth Analg. 2005; 100 (1): 233–8.
6. Volmanen P, Akural E, Raudaskoski T, et al. Comparison of remifentanil and nitrous oxide in labour analgesia. Acta Anaesthesiol Scand. 2005; 49 (4): 453–8.
7. Olufolabi RJ, Booth JB, Wakeling HG, et al. A preliminary investigation of remifentanil as a labor analgesic. Anesth Analg. 2001; 91 (3): 606–8.
8. Volikas I, Butwick A, Wilkinson C, et al. Maternal and neonatal side-effects of remifentanil patient-controlled analgesia in labour. Br J Anaesth. 2005; 95 (4): 504–9.
9. Kan RE, Hughes SC, Rosen MA, et al. Intravenous remifentanil: placental transfer, maternal and neonatal effects. Anesthesiology. 1998; 88 (6): 1467–74.
10. Hinova A, Fernando R. Systemic remifentanil for labor analgesia. Anesth Analg. 2009; 109 (6): 1925–9.
11. Volmanen P, Sarvela J, Akural EI, et al. Intravenous remifentanil versus epidural levobupivacaine with fentanyl for pain relief in early labour: a randomised, controlled, double blind study. Acta Anaesthesiol Scand. 2008; 52 (2): 249–55.
12. D'Onofrio P, Novelli AM, Mecacci F, et al. The efficacy and safety of continuous intravenous administration of remifentanil for birth pain relief: an open study of 205 parturients. Anesth Analg. 2009; 109 (6): 1922–41.
13. Pleško-Mlakar A. Lajšanje porodne bolečine v Sloveniji. In: Program in zbornik prisprevkov 1. Kongresa slovenskega združenja za zdravljenje bolečine; 2009 Oct 9–10; Bled, Slovenija; 2009. p. 68–72.
14. Owen MD, Poss MJ, Dean LS, et al. Prolonged intravenous remifentanil infusion for labour analgesia. Anesth Analg. 2002; 94 (4): 918–9.
15. Draisci G, Valente A, Suppa E, et al. Remifentanil for caesarean section under general anesthesia: effects on maternal stress hormone secretion and neonatal well-being: a randomized trial. Int J Obstet Anesth. 2008; 17 (2): 130–6.
16. Blair JM, Dobson GT, Hill DA, et al. Patient controlled analgesia for labour: a comparison of remifental with pethidine. Anaesthesia. 2005; 60 (1): 22–7.
17. Blair JM, Hill DA, Fee JP. Patient-controlled analgesia for labour using remifentanil: a feasibility study. Br J Anaesth. 2001; 87 (3): 415–20.
18. Balki M, Kasodekar S, Dhumne S, et al. Remifentanil patient-controlled analgesia for labour: optimizing drug delivery regimens. Can J Anaesth. 2007; 54 (8): 626–33.
19. Waring J, Mahboobi SK, Tyagaraj K, et al. Use of remifentanil for labor analgesia: the good and the bad. Anesth Analg. 2007; 104 (6): 1616–7.
20. Volmanen P, Akural EI, Raudaskoski T, et al. Remifentanil in obstetric analgesia: a dose-finding study. Anesth Analg. 2002; 94 (4): 913–7.
21. Thurlow JA, Waterhouse P. Patient-controlled analegesia in labour using remifentanil in two parturients with platelet abnormalities. Br J Anaesth. 2000; 84 (3): 411–3.

Vislava Velikonja Globevnik[1], Petra Jelenko Roth[2], Barbara Mihevc Ponikvar[3], Sonja Tomšič[4]

Pomen in način zgodnjega odkrivanja obporodne depresije

Importance and Method of Early Detection for Perinatal Depression

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: obporodna depresija, epidemiologija, etiologija, presejalni testi, preventiva, terapija

Obporodna depresija je velik problem javnega zdravja s škodljivimi dolgoročnimi posledicami za celo družino. Pogosto ostane neprepoznana in nezdravljena. Razlikovanje med obporodno depresijo in drugimi tipi depresije je pogosto nejasno, obravnava nosečnice in doječe matere pa je običajno drugačna. Epidemiološke študije kažejo na pomen psihosocialnih in psiholoških spremenljivk v etiologiji obporodne depresije. Intervencije, ki temeljijo na teh spremenljivkah, so lahko učinkovite terapevtske strategije, ki jih lahko uporabimo tudi v nosečnosti in zgodnjem poporodnem obdobju za preventivo poporodne depresije. Za ustrezno in pravočasno prepoznavo žensk s tveganjem za obporodno depresijo je smiselna uporaba presejalnih testov. Obravnava obporodne depresije je odvisna od globine depresije ter vključuje različne psihoterapevtske, psihosocialne in medikamentozne oblike zdravljenja. Tveganje nezdravljenja obporodne depresije vključuje slabo navezovanje z otrokom, zanemarjanje otroka in sebe, samomor in detomor. Nujno je, da poporodna depresija tudi pri nas postane deležna celostne družbene skrbi, kar lahko omogoči izboljšanje njene prepoznave, preventive, obravnave in mreže z različnimi viri pomoči.

ABSTRACT

KEY WORDS: perinatal depression, epidemiology, aetiology, screening, prevention, therapy

Perinatal depression is an important public health problem with pervasive effects on the entire family. It often remains undiagnosed and untreated. The distinction between perinatal depression and other types of depression is often unclear; the management of a breastfeeding mother is usually different. Epidemiologic studies indicate the importance of psychosocial and psychological variables in the aetiology of perinatal depression. The interventions based on these variables are efficient therapeutic strategies that may also be used during pregnancy and in the early postpartum period to prevent postpartum depression. It is sensible to use use screening tests for early detection of women at risk for perinatal depression. The treatment for perinatal depression depends on its depth and includes various types of psychotherapeutic, psychosocial and medical management of perinatal depression. The risks of untreated perinatal depression involve poor bonding with the child, negligence of the baby and the mother herself, suicide and infanticide. It is imperative that the entire society becomes involved in the issue of perinatal depression; only then can we expect improvements in its recognition, prevention, management and the creation of a network of various sources of support.

[1] Doc. dr. Vislava Velikonja Globevnik, univ. dipl. psih., Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; vislava.velikonja@guest.arnes.si

[2] Petra Jelenko Roth, dr. med., Center za izvenbolnišnično psihiatrijo, Psihiatrična klinika Ljubljana, Njegoševa cesta 4, 1000 Ljubljana

[3] Barbara Mihevc Ponikvar, dr. med., Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, Trubarjeva ulica 2, 1000 Ljubljana

[4] Sonja Tomšič, dr. med., Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, Trubarjeva ulica 2, 1000 Ljubljana

DUŠEVNE MOTNJE V PERINATALNEM OBDOBJU

V času nosečnosti in po porodu so pri ženskah lahko prisotne enake duševne motnje, kot so značilne za preostalo odraslo populacijo. Le malo dokazov kaže na to, da bi se potek, pojavljanje ali prognoza duševnih motenj v perinatalnem obdobju razlikovali od drugih v odraslem obdobju *(1)*. Obstajajo pa številni dokazi, ki kažejo, da imajo duševne motnje v tem obdobju lahko pomembne, tudi dolgotrajne posledice na potek nosečnosti, poroda in poporodnega obdobja, tako za mater, otroka, druge sorojence, partnerja, širšo družino *(2)*. Ker so nosečnice z duševnimi motnjami posebej ogrožena skupina, je pomembno njihovo zgodnje odkrivanje in poostren nadzor ter ustrezno zdravljenje.

Poporodna depresija je hromeča motnja razpoloženja. Zgodovinsko je bila zanikana znotraj zdravstvenega sistema in matere so bile prepuščene trpljenju v strahu, zmedenosti in molku. Še sredi prejšnjega stoletja, ko so se že zavedali uničujočih posledic obporodne psihoze, pa poporodna depresija še ni bila del bolnišničnih statistik *(3, 4)*. Nediagnosticirana srednje do močno oškoduje odnos mati-otrok, prizadene celo družino in vodi v dolgoročne čustvene, vedenjske in kognitivne probleme pri otrocih *(5)*.

Depresija je pogosta, a še zdaleč ne edina duševna motnja v času nosečnosti in po porodu. Razlikovanje med poporodno depresijo in drugimi tipi depresije je pogosto nejasno, obravnava depresivne matere z dojenčkom pa je običajno drugačna kot sicer *(6)*.

Prepoznavanje simptomov in razlikovanje poporodne depresije od drugih razpoloženjskih in anksioznih motenj je nujno za ustrezno obravnavo, ki je včasih psihoterapevtska, včasih medikamentozna, včasih kombinacija obeh. Od poporodne depresije je treba razlikovati poporodno otožnost, poporodno panično motnjo, poporodno obsesivno kompulzivno motnjo, poporodno bipolarno motnjo, poporodno postravmatsko stresno motnjo in poporodno psihozo *(4)*.

Polno razumevanje poporodnih motenj razpoloženja in zlasti poporodne depresije je možno le z upoštevanjem biopsihosocialnega gledišča, ki poveže klinična in raziskovalna znanja bioloških, socialnih in psiholoških znanosti. Verjetna je hipoteza, da je poporodna depresija sprožena z nevroendokrinimi spremembami (ki so verjetno pogojene z obporodnim stresom in osebnostno predispozicijo), njeno trajanje pa je določeno bolj s sociokulturnimi dejavniki, kot so materino samozaupanje, vloge rojstva otroka in otrok v družbi, dostopnosti pomoči in nenazadnje pripravljenosti družbe, da organizira dostopno lokalno pomoč *(3)*.

Vzrok poporodne depresije ostaja nejasen ob vse več raziskovalnih dokazih, da je etiologija večfaktorska. Epidemiološke študije in metaanalize prediktivnih raziskav usklajeno kažejo na pomen psihosocialnih in psiholoških spremenljivk. Intervencije, ki temeljijo na teh spremenljivkah, so lahko učinkovite terapevtske strategije, teoretično jih lahko uporabimo tudi v nosečnosti in v zgodnjem poporodnem obdobju za preventivo poporodne depresije *(7)*. Glede na materine želje po vrsti obravnave in potencialne skrbi za plodov in kasneje otrokov razvoj so nujne tudi nefarmakološke oblike obravnave *(8)*.

OBPORODNA DEPRESIJA – EPIDEMIOLOGIJA

V zadnjem obdobju raziskovalci ne razlikujejo več med depresijo v nosečnosti in po porodu, ampak se uveljavlja termin obporodna oz. perinatalna depresija. Nezdravljena ali slabo zdravljena depresija med nosečnostjo naj bi v 50–62 % prešla v poporodno depresijo *(9)*.

Čeprav je bila nosečnost včasih pojmovana kot obdobje dobrega počutja za večino žensk, ki ščiti žensko pred psihiatričnimi motnjami, je depresija najpogostejša obporodna motnja. Različne tuje raziskave poročajo o prevalenci perinatalne depresije med 10 in 20 % žensk *(10–12)*. Pri tretjini do polovici primerov naj bi šlo za hujšo obliko bolezni. Naša raziskava v letu 2011 je pokazala prisotnost depresije pri 21,7 % nosečnic, delež depresije med tromesečji se ni razlikoval *(13)*. Pojavnosti poporodne depresije v Sloveniji so ugotavljali v dveh usmerjenih raziskavah in je primerljiva tujim rezultatom. Raziskava iz leta 1987 je pokazala, da naj bi imelo poporodno depresijo 33 % porodnic (21,5 % blaže oblike, 9 % srednje in 2,5 % težje oblike),

v raziskavi iz leta 2003 pa je bila pojavnost poporodne depresije 21,5 %; v tej raziskavi niso opredeljevali različnih oblik depresije *(14, 15)*. Glede na naše podatke in na podatke iz tujine bi pomenilo, da je v letu 2012 poporodno depresijo doživelo okoli 4.300 porodnic, od tega okoli 1.400 v hujši obliki *(10, 16–18)*.

Večina epizod perinatalnih depresij izzveni spontano znotraj 3–6 mesecev, 25 % žensk je še depresivnih eno leto po porodu. Pri 25–50 % žensk s poporodno depresijo ta traja šest mesecev in več. Najpomembnejši dejavnik, ki vpliva na trajanje epizode, je trajanje depresije pred začetkom ustreznega zdravljenja *(19)*.

Poporodna depresija se večinoma pojavi znotraj prvih šest mesecev po porodu, pogosto šele precej časa po odpustu iz porodnišnice, prvi vrh doseže med 2. in 3. mesecem po porodu, drugega med 7. in 9. mesecem po porodu. Tveganje ponovitve po naslednjem porodu znaša 9–35 % *(3)*.

Poporodna otožnost je običajno blaga motnja, ki se pojavi v prvih dneh po porodu in spontano mine. Prizadene okoli 80 % porodnic, za Slovenijo bi to pomenilo, da je imelo v letu 2012 izkušnjo poporodne otožnosti več kot 17.000 žensk *(10)*.

Najbolj dramatična poporodna duševna motnja je poporodna psihoza, ki se običajno pojavi v prvem mesecu po porodu. Pri večjem deležu žensk je poporodna psihoza le poslabšanje že prej obstoječe resne duševne motnje (npr. bipolarne motnje ali shizofrenije) *(2)*. Poporodna psihoza je redkejša duševna motnja, tuje raziskave poročajo o prevalenci med 1 in 2 na 1.000 porodnic, za Slovenijo za leto 2012 bi to pomenilo 22–44 bolnic *(10, 20, 21)*.

SAMOMOR V PERINATALNEM OBDOBJU

Samomor je glavni vzrok maternalne umrljivosti v razvitem svetu in pri nas, čeprav je stopnja samomora po porodu manjša kot pri ženskah, ki nimajo otrok *(6)*. Samomor med nosečnostjo in dojenjem je redek, kar pripisujejo številnim zaščitnim dejavnikom, kot so razširjena mreža pomoči, pogost stik z zdravstvom, skrb za plod oz. otroka. Kljub temu pa so ženske, ki so bile psihiatrično obravnavane v poporodnem obdobju, v prvem letu po porodu 72-krat bolj ogrožene zaradi samomora. V perinatalnem obdobju je poskus samomora večkrat letalen (obešenje, skok z balkona), kar sicer ni tako značilno za ženske *(1, 22, 23)*.

Samomor je zaradi stigmatizacije v družbi in nepravilnega poročanja o vzrokih smrti velikokrat podcenjen vzrok maternalne umrljivosti, še posebno, kadar se pojavi kasneje v poporodnem obdobju *(10, 24)*. Samomori so v kar 90 % primerov povezani z duševnimi motnjami in odražajo le najbolj skrajne izide poteka duševnih motenj *(25)*. V obporodnem obdobju so samomori povezani predvsem s hudo depresijo, poporodnimi psihozami in izpostavljenostjo nasilju *(26, 27)*. Kot poročajo, naj bi kar 15 % nezdravljenih nosečnic z duševno motnjo poskušalo storiti samomor *(27, 28)*. Večina samomorov v tem obdobju se dogodi v zadnjih šestih tednih pred porodom in 12 tednih po porodu *(2)*.

Po letu 2000 smo v Sloveniji izboljšali postopek prepoznavanja maternalnih smrti in tako se je povečalo število prepoznanih maternalnih smrti, predvsem posrednih in poznih. V obdobju od leta 2000 do leta 2008, upoštevaje tako zgodnje kot pozne maternalne smrti, je bil samomor s skupno šestimi primeri (od 33) najpogostejši posamezni vzrok maternalnih smrti v Sloveniji *(29)*. Podobno je tudi v Veliki Britaniji, kjer imajo primerljiv način zbiranja podatkov o maternalni umrljivosti, kjer ugotavljajo, da so duševne motnje pomemben osnovni vzrok smrti v času nosečnosti in po porodu *(30)*. Kot kaže, naj bi bil vzrok za dolgoletno napačno prepričanje, da je samomor po porodu redkejši, predvsem v nepopolnih podatkih.

Takšni, sicer ekstremni dogodki opozarjajo na obsežnost problema na področju duševnega zdravja v času nosečnosti in poporodnega obdobja nasploh, hkrati pa nakazujejo, da tej problematiki še ne posvečamo dovolj pozornosti. Maternalne smrti zaradi samomora v Sloveniji so še posebej pomembne tudi zaradi dejstva, da je bilo v večini primerov sprejeto stališče delovne skupine za proučevanje maternalne umrljivosti, da bi ob upoštevanju določenih ugotovitev ter priporočil takšne smrti v prihodnje morda lahko preprečili *(29)*. Maternalne smrti zaradi

samomora sicer sodijo med težje preprečljive, saj so odvisne tako od organiziranosti, kakovosti in dostopnosti zdravstvenega varstva na ginekološko-porodniškem področju, kot tudi na številnih drugih področjih ter od osveščenosti številnih zdravstvenih delavcev in splošne javnosti o tej problematiki. Problematika pa neposredno ali posredno vključuje zelo različne zdravstvene delavce in sodelavce: ginekologe, psihiatre, pediatre, družinske zdravnike, patronažne medicinske sestre, babice, psihologe, medicinske sestre in druge *(29)*.

POSLEDICE OBPORODNE DEPRESIJE

Posledice obporodne depresije so številne tako za mater in otroka ter druge odnose v družini *(31, 32)*. Pri plodu povečuje tveganje za prezgodnji porod, nizko porodno težo, zastoj rasti, povišan srčni utrip in povišano motorično aktivnost. Te težave pripisujejo slabi regulaciji osi hipotalamus-hipofiza-nadledvičnica tako pri materi kot pri plodu. Depresivna nosečnica ima povečano tveganje za neustrezno pridobivanje teže v nosečnosti, za pojav nosečnostne sladkorne bolezni, manj obiskov pri ginekologu ter zlorabo drog. Depresivna mati izraža manj verbalne in očesne komunikacije z otrokom v prvih šestih mesecih po porodu, otroci depresivnih mater pa so manj dojeni, imajo več težav s spanjem, razvijejo negotovo izogibalno vedenje, imajo slabši čustveni, kognitivni in socialni razvoj ter več čustvenih motenj v adolescenci. Več dolgoročnih škodljivih vplivov na otroka opažajo pri ponavljajoči se ali dolgotrajni depresiji. Depresija v perinatalnem obdobju ima tudi dolgoročne vplive na partnerski odnos.

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA POJAV PERINATALNE DEPRESIJE

Pravočasna diagnostika in prepoznava žensk s povečanim tveganjem za poporodno depresijo sta predpogoj za zagotavljanje zgodnjih intervencij in ustrezno obravnavo te pogoste in škodljive motnje *(5)*.

V metaanalizi iz leta 2001 je Beck izločil 13 dejavnikov tveganja za poporodno depresijo: prenatalna depresija, nizko samospoštovanje, težave z otrokovo nego, prenatalna anksioznost, visok nivo stresa, slaba socialna podpora, slaba zakonska zveza, depresija v anamnezi, težaven temperament v otroštvu, poporodna otožnost, samski stan, nizek socialno-ekonomski status, nezaželena ali nenačrtovana nosečnost.

V metaanalizi iz leta 2004 pa je Robertson s sodelavci ugotovil, da so najmočnejši dejavniki tveganja: prenatalna depresija, prenatalna anksioznost, stresni življenjski dogodki v zadnjem letu, pomanjkanje socialne podpore, depresija pred nosečnostjo; srednje močni dejavniki tveganja so: slab zakonski odnos, nevroticizem; majhno tveganje pa nosijo s sabo tudi porodniški dejavniki (zapleti med nosečnostjo in porodom) in nizek socialno-ekonomski status. Tudi matere, ki rodijo nedonošenčke, in tiste z dvojčki ali trojčki imajo večje tveganje za razvoj poporodne depresije *(4)*. Drugi avtorji omenjajo še: nezrel obrambni stil, zunanji lokus kontrole, uporabo iracionalnih prepričanj, težko otroštvo s sovražnimi ali z nevključenimi starši, slab odnos z mamo, spolno zlorabo v anamnezi in reproduktivno izgubo *(3)*.

Lancaster je leta 2010 objavil prispevek o dejavnikih tveganja za obporodno depresijo po moči vpliva (srednja moč vpliva vsaj $r \geq 0{,}3$ v metaanalizah) in jih razdelil na dejavnike tveganja za predporodno depresijo (prenatalna anksioznost, negativni stresni življenjski dogodki, premalo partnerjeve podpore, pomembni življenjski dogodki, depresija v anamnezi, pomanjkanje socialne podpore, nezaželena nosečnost, kakovost partnerskega odnosa) ter dejavnike tveganja za poporodno depresijo (prenatalna depresija, pomanjkanje samozavesti, stres zaradi skrbi za otroka, prenatalna anksioznost, stresni življenjski dogodki, pomanjkanje socialne podpore, kakovost partnerskega odnosa, depresija v anamnezi, temperament otroka in poporodna otožnost) *(33)*. Brez pomembnega vpliva na depresijo v nosečnosti v omenjeni metaanalizi so bili: dnevni stres, socialno-ekonomski status, nezaposlenost, zloraba drog in reproduktivna zgodovina.

PREPOZNAVANJE DEPRESIJE V PERINATALNEM OBDOBJU

Ugotovili so, da predporodna psihosocialna ocena tveganja za razvoj poporodne depresi-

je lahko izboljša zdravnikovo zavedanje psihosocialnega tveganja, a to samo po sebi še ne vodi v izboljšanje perinatalnega izida. Pogovor o tveganju in preventivne informativne zloženke niso bile dovolj. Vsekakor so na tem področju pomembne nove, večje študije za izboljšanje tega pomembnega področja javnega zdravja. Učinkovitost intervencij pa je treba ocenjevati ne samo v prvih mesecih po porodu, pač pa tudi leto dni po porodu, in to pri materi, otroku ter celi družini *(34)*. Tudi naš poskus pravočasne prepoznave ogrožene nosečnice za depresijo v perinatalnem obdobju z vključitvijo Vprašalnika dobrega počutja (*World Health Organization Euro Five Well Being Questionaire,* WHO EURO Five) se ni izkazal kot učinkovit, saj marsikdo še vedno podcenjuje psihični vidik nosečničinega počutja in večina vprašalnikov ostaja neizpolnjenih. Po drugi strani pa je v zadnjih letih vendarle prišlo do večje osveščenosti in prepoznavanja poporodne depresije pri ženskah samih in v družbi, zahvaljujoč skupnim prizadevanjem za informiranje tudi laične javnosti. Zahvala gre predvsem Inštitutu za varovanje zdravja za zloženke z informacijami in kontaktnimi osebami. V tem okviru se pojavljajo tudi telefon za klic v stiski Mama Zofa in prve podporne skupine za pomoč ženskam z depresijo v obporodnem obdobju (ProMama, Začetnica itd.) *(35)*.

Terapevtske strategije, ki temeljijo na psiholoških in psihosocialnih etioloških spremenljivkah, so učinkovita preventiva depresije med nosečnostjo in po porodu. Kot najbolj učinkovita se je pokazala strokovna in intenzivna intervencija, usmerjena na najbolj rizične ženske, začenši takoj po porodu z individualnim programom *(36)*.

PRESEJANJE ALI KAKO TERAPIJA DOSEŽE BOLNIKA

Ugotovili so, da le 18 % nosečnic s psihiatrično boleznijo dobi ustrezno diagnozo *(37)*. Ustrezno prepoznanih je le 12 % nosečnic z depresijo in 26 % depresivnih žensk po porodu *(38)*. Od 20 % nosečnic z depresijo le 13 % teh dobi ustrezno terapijo *(39)*.

Da bi izboljšali obstoječe stanje, se v svetu uporabljajo različni presejalni testi za ugotavljanje tveganja za depresijo v perinatalnem obdobju. Tako ginekologi med nosečnostjo in babice po porodu v svetu najpogosteje uporabljajo Edinburški vprašalnik poporodne depresije (angl. *Edinburg Postnatal Depression Scale,* EDPS), ki vsebuje 10 vprašanj *(40)*. V Veliki Britaniji se uporablja tudi »*Two Whooley questions*« (ob prvem posvetu v nosečnosti ter 4–6 tednov po porodu), dve vprašanji, ki sta se pokazali dovolj učinkoviti za namen presejanja in nista tako stresni kot daljši presejalni vprašalniki za nosečnice in ženske po porodu. Glasita se:

1. Ali ste se v zadnjem mesecu pogosto počutili potrto, depresivno ali brezupno?
2. Ali ste v zadnjem mesecu pogosto počeli stvari brez pravega zanimanja ali zadovoljstva?

Če je odgovor na obe vprašanji da, je treba žensko napotiti k psihiatru ali kliničnemu psihologu za diagnostično oceno in ustrezno terapevtsko pomoč *(41)*.

Seveda obstajajo še drugi presejalni testi in nekateri avtorji ugotavljajo, da noben test nima povsem zadovoljivih merskih karakteristik in da gre za velike medkulturne razlike in druge dejavnike, ki lahko vplivajo na lažno negativen ali pozitiven rezultat, kot so osebnostne značilnosti, travmatski dogodki ipd. *(40)*.

V Sloveniji je trenutno v Materinski knjižici vprašalnik Lestvica dobrega počutja WHO EURO Five, ki vsebuje pet vprašanj in se večinoma ne uporablja. Razmišljamo, da bi ob prehodu na mrežo referenčnih ambulant, kjer bi del pregledov v nosečnosti opravile babice, v prvi in drugi polovici nosečnosti ocenili tveganje za depresijo s pomočjo Edinburškega vprašalnika poporodne depresije, prav tako bi bila smiselna uporaba v prvem tromesečju po porodu. Omenjeni vprašalnik je bil standardiziran na slovenski populaciji *(15)*.

Seveda bi bilo tako početje smiselno ob predhodni organizaciji mreže strokovnjakov (psihiatrov in kliničnih psihologov) z dodatnimi znanji za ustrezno terapevtsko obravnavo depresije v perinatalnem obdobju.

ZDRAVLJENJE OBPORODNE DEPRESIJE

Psihoterapevtska in psihosocialna obravnava

Depresija je najpogostejša obporodna motnja. Zdravljenje v tem obdobju vključuje psihoe-

dukacijo, vključitev družinskih članov, uporabo psihofarmakov in psihoterapijo. O načinu zdravljenja se odločamo na podlagi stopnje izraženosti depresivnih simptomov. Ženske običajno izberejo psihoterapevtske ukrepe. Ugotavljali so, da so v prvem letu po porodu vse evalvirane psihoterapevtske in psihosocialne intervence (skupine za samopomoč, podporne skupine, kognitivno vedenjska terapija, medosebna terapija in psihodinamska terapija) statistično pomembno bolj učinkovite kot standardna obravnava *(42)*. Nekateri priporočajo uporabo akupunkture in terapije s svetlobo *(43, 44)*.

Zaradi neobstoja metateorije psihičnih motenj moramo biti tudi pri izbiri psihoterapevtskih tehnik eklektični in izbor prilagoditi potrebam posamezne ženske oz. družine. Pri nas v obravnavi depresije v obporodnem obdobju najpogosteje kombiniramo individualno obravnavo s psihodinamskim ali kognitivno vedenjskim pristopom z vključitvijo partnerja oz. moža v obravnavo, ko upoštevamo načela partnerske oz. družinske terapije. Večino depresivnih žensk med nosečnostjo ali po porodu istočasno vključimo v skupino za učenje tehnik sproščanja (modificirana oblika avtogenega treninga). Vključitev partnerja je zelo pomembna, saj klinične izkušnje kažejo, da če ženska čuti, da ima v partnerju dobrega očeta za svojega otroka in dobrega moža zase, odpade veliko razlogov za poporodno depresijo oziroma blaži druge dejavnike tveganja. Tako je njegovo sodelovanje v obravnavi istočasno diferencialnodiagnostično, saj istočasno vidimo kakovost njunega odnosa, njegovo pripravljenost za pomoč in skrb za otroka. Drug pomemben razlog za družinsko terapijo je, da je le-ta v tem razvojnem obdobju družine zelo učinkovita, saj so navadno še vsi člani zelo motivirani za sodelovanje in še niso obremenjeni z dolgotrajnimi neuspehi. V kolikor je partner sodelujoč, pri večini poporodnih depresij zelo hitro dosežemo izboljšanje. Če pa je ženska sama oz. nima ustrezne partnerjeve ali drugačne socialne podpore, je potrebna intenzivnejša individualna psihoterapija, ki je kombinacija kognitivnih in psihodinamskih elementov. V primeru globoke depresije s suicidalnimi ideacijami in/ali hude anksioznosti usmerimo nosečnico ali žensko po porodu k psihiatru za presojo uvedbe tudi zdravljenja z zdravili *(35)*.

Študija Formana in sodelavcev je pokazala, da učinkovita obravnava poporodne depresije ni dovolj za izboljšanje odnosa mati-otrok, zato je nujno ob obravnavi poporodne depresije pri materi obravnavati tudi njen odnos z otrokom *(45)*. Matere s hujšo depresijo so bile šest mesecev po porodu manj odzivne do svojih otrok, izražale so več stresa, povezanega s starševstvom, in ocenile svojega otroka bolj negativno kot nedepresivne matere. 18 mesecev po porodu so ugotavljali, da je psihoterapija zmanjšala le starševski stres, čeprav je bil še vedno višji kot pri nedepresivnih materah, še vedno pa so slabše ocenile otrokovo varnost v čustvenem navezovanju ter opisale več vedenjskih in temperamentnih težav pri otroku. V naši študiji o učinkovitosti preventivnega programa za prezgodaj rojene otroke in njihove starše, ki je poleg individualnega dela s starši vključevala tudi edukacijo in čim zgodnejše vključevanje v nego otroka, vključno z metodo »*kangaroo baby*«, smo ugotovili podobno *(46)*. Z vključitvijo v program smo zmanjšali materino anksioznost in depresivnost, ki sta pogosti pri materah nedonošenih otrok. Še šest mesecev po odpustu otroka iz porodnišnice so matere, ki so kengurujčkale, bile v odnosu do otroka bolj spontane, izražale več pozitivnih čustev, se ga več dotikale in ga ocenile bolj pozitivno v primerjavi s kontrolno skupino brez preventivnega programa.

Pogosto ženska v začetku druge nosečnosti poišče strokovno pomoč, če je po prvem porodu imela poporodno depresijo. Zlasti če je bila ta nezdravljena in posledično dolga in težka, jo je pogosto strah pred ponovitvijo. V takih primerih ravnamo preventivno *(35)*.

Ženske z blago depresijo morda potrebujejo svetovanje ali pa nobene intervence, jih je pa treba spremljati. Pri blagi do zmerni depresiji je običajno dovolj psihoterapevtska obravnava katerekoli smeri, redko potrebujejo podporo z zdravili. Pri zmernih do hudih oblikah depresije pa je nujno psihiatrično zdravljenje z antidepresivi *(47)*.

Nedavni podatki kažejo, da je zdravljenje z antidepresivi med nosečnostjo in dojenjem pogosto potrebno zaradi slabe dostopnosti in visokih stroškov psihoterapevtske obravnave *(42)*.

Zdravljenje z antidepresivi v času nosečnosti in dojenja

Zdravljenje z antidepresivom je indicirano ob simptomih zmerne in hude depresivne epizode, tudi v času nosečnosti in dojenja. Nezdravljena ima lahko usodne posledice tako za žensko kot za otroka. Pri hudi depresivni epizodi ima oseba vsaj dva tedna naslednje simptome: depresivno razpoloženje ali izguba interesov ter še najmanj štiri izmed naslednjih: spremenjen apetit, motnje spanja, upočasnjenost, utrujenost, občutek brezvrednosti, motnje pozornosti in koncentracije, samomorilne misli.

Za poporodno depresijo je značilna prisotnost še dodatnih simptomov: problemi z dojenjem, obsesivne misli ali impulzi, povezani z otrokom, ambivalentna čustva ali pomanjkanje ljubečih čustev do otroka, strah pred neuspehom, občutek neustreznosti v vlogi matere ter pogosto bedenje ob otroku *(3)*.

Pri predpisovanju antidepresiva smo zaskrbljeni zaradi morebitnega vpliva na plod, saj vsa psihotropna zdravila prehajajo skozi posteljico. Zarodek je v prvih treh mesecih nosečnosti še posebno občutljiv na toksične snovi. Zato naj bi v tem obdobju uporabljali učinkovine, ki se malo metabolizirajo, imajo visoko vezavnost za proteine in malo interakcij *(42)*.

V zadnjih letih se je uporaba antidepresivov povečala, predvsem na račun zaviralcev ponovnega privzema serotonina (angl. *selective serotonin reuptake inhibitor,* SSRI) ter serotonina in noradrenalina (angl. *serotonin–norepinephrine reuptake inhibitor,* SNRI) *(48)*.

Tudi med nosečnostjo jih je bilo v ZDA v zadnjem desetletju predpisanih dvakrat več *(49, 50)*. V Veliki Britaniji je od leta 1996 do 2006 število nosečnic, ki so jim predpisali antidepresiv, naraslo za štirikrat, leta 2001 je imelo 3 % nosečnic predpisan antidepresiv, 80 % tega povečanja so predstavljali SSRI *(51)*.

Nosečnicam najpogosteje predpišejo SSRI, sledijo SNRI, triciklični antidepresivi in redko zaviralci monoaminooksidaze *(52)*.

Klinični podatki za posamezne antidepresive se močno razlikujejo. Največ podatkov je za fluoksetin, paroksetin, citalopram in sertralin (5.000 primerov), za okoli 300 primerov s fluvoksaminom, escitalopramom in mirtazapinom, za okoli 1.300 primerov zdravljenja v venlafaksinom. Povezave med večjimi prirojenimi malformacijami in uporabo venlafaksina in mirtazapina med nosečnostjo niso našli *(53)*. Ob predpisovanju antidepresiva je treba poznati njegove osnovne farmakokinetične lastnosti; prikazane so v tabeli 1.

Priporočila o jemanju antidepresivov med nosečnostjo:

- Ženske s psihiatrično motnjo v anamnezi naj bi od zgodnje nosečnosti redno obiskovale svojega zdravnika.
- Če je mogoče, uporabljamo eno zdravilo.
- Če je mogoče, se v prvem trimesečju izognemo antidepresivom.
- Če je mogoče, se v prvem trimesečju izognemo antidepresivom in rednemu jemanju benzodiazepinov, zadnji naj se uporabljajo le po potrebi ob hudi anksioznosti, do učinka antidepresiva.

Tabela 1. *Farmakokinetične značilnosti nekaterih antidepresivov (53). T_{max} – srednji čas do najvišje koncentracije v plazmi, $T_{1/2}$ – razpolovni čas, SSRI – selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (angl. selective serotonin reuptake inhibitor), SNRI – zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (angl. serotonin–norepinephrine reuptake inhibitor), NaSSA – noradrenergični in specifični serotonergični antidepresiv (angl. noradrenergic and specific serotonergic antidepressants).*

		T_{max} (ure)	$T_{1/2}$ (ure)	Dnevni odmerek (mg)
SSRI	Sertralin	4–8	26	50–200
	Paroksetin	6–10	15–20	20–50
	Citalopram	3–4	36	20–60
	Escitalopram	5	27–32	10–20
	Fluoksetin	6–8	96–144	20–60
	Fluvoksamin	3–8	15–26	50–100
SNRI	Venlafaksin	6–9	5–11	75–375
NaSSA	Mirtazapin	1–2	37 (ženske), 26 (moški)	30–45

- Če je depresija huda, nadaljujemo z antidepresivom, če se ženska strinja.
- Antidepresivov ne ukinemo na hitro, potrebno je postopno zmanjševanje odmerka.
- Zdravimo do remisije simptomov.
- Uporabimo najnižji, še učinkovit odmerek.
- Zniževanje odmerka pred porodom ni priporočljivo zaradi tveganja za poporodno depresijo.
- SSRI: zdravilo prvega izbora je sertralin, še posebno takrat, ko ženska načrtuje dojenje, izogibati se je treba paroksetina, če mu je bil plod izpostavljen, se priporoča ehokardiografija.
- Triciklični antidepresivi (angl. *tricyclic antidepressant*, TCA): amitriptilin, nortriptilin in imipramin imajo najnižje tveganje, vendar je pri predoziranju več težav, zato se za njihovo uporabo redko odločimo.

Tveganje ob prekinitvi zdravljenja

Veliko žensk preneha jemati svojo običajno psihiatrično terapijo med načrtovanjem nosečnosti ali med nosečnostjo, nekaterim to svetujejo celo zdravstveni delavci. Raziskave kažejo, da imajo ženske, ki zdravljenje prekinejo med nosečnostjo, veliko večje tveganje za ponovitev depresije. V raziskavi v ZDA so imele ženske, ki so prenehale jemati antidepresiv, petkrat večjo verjetnost za ponovitev, v primerjavi s tistimi, ki so z zdravljenjem nadaljevale *(54)*. Zato je zelo pomembno, da ob odločanju o zanositvi in med nosečnostjo dobijo ustrezne informacije v zvezi s svojimi zdravili *(55)*.

Po smernicah ameriškega združenja ginekologov in porodničarjev za zdravljenje depresije v času nosečnosti naj bi morebitno tveganje zaradi uporabe SSRI med nosečnostjo pretehtali s tveganjem za povrnitev simptomov depresije in njihovih posledic po prekinitvi zdravljenja *(56)*. V pomoč nam je poznavanje dejavnikov, ki lahko pripomorejo k povrnitvi depresivnih simptomov med nosečnostjo: več kot pet let depresije ali več kot štiri depresivne epizode v anamnezi *(54)*.

Izkušnje iz kanadske kohortne študije kažejo, da tudi ko nosečnice jemljejo antidepresive, zdravljenje ni zadovoljivo, saj jim jih pogosto predpišejo v prenizkih odmerkih. Običajno zaradi skrbi, da bi bil izid poroda in izid za otroka odvisen od odmerka zdravila, čeprav za to ni dokazov *(52)*.

Uporaba antidepresivov med dojenjem

Dojenje je koristno tako za mamo kot za dojenčka, kar je treba upoštevati ob svetovanju v primeru, ko ženska že jemlje antidepresiv. Večina zdravil prehaja v mleko, vendar je njihova koncentracija klinično nepomembna za dojenčka in je znatno nižja kot v času nosečnosti, kar velja tudi za antidepresive SSRI. Dojenje je treba prekiniti, če se pri dojenčku pojavijo simptomi, ki bi lahko bili povezani z izpostavljenostjo zdravilu. Največ raziskav o antidepresivih med dojenjem, objavljenih do leta 2008, je bilo opravljenih za sertralin, fluoksetin, paroksetin, fluvoksamin in citalopram. O neželenih učinkih pri otroku so poročali v redkih primerih *(56)*.

Priporočila o jemanju antidepresivov v času dojenja:

- Na splošno je dojenje združljivo z jemanjem antidepresivov.
- V plazmi dojenčkov so njihove koncentracije zelo nizke ali celo nezaznavne (izjeme: fluoksetin, citalopram, venlafaksin in escitalopram).
- O neželenih učinkih pri dojenčkih so poročali pri uporabi fluoksetina in citaloprama.
- Previdnost zaradi manjše metabolne kapacitete je potrebna pri nedonošenčkih, pri otrocih z nizko težo in pri bolnih otrocih.
- Določanje koncentracije učinkovine pri dojenčku je običajno nepotrebno, vendar pomiri mamo (pri nas redko).
- Med zaužitjem zdravila in dojenjem časovni razmik ni potreben.
- Izogibamo se predpisovanju manj dokumentiranih učinkovin, kot so venlafaksin, duloksetin, bupropion, mirtazapin in reboksetin.

Skrbna presoja tveganj in koristi posamezne intervencije mora biti predpogoj za izbor ustrezne obravnave poporodne depresije pri posamezni ženski. Odločitev o terapiji mora biti narejena skupaj z žensko. Tveganje nezdravljenja depresije vključuje slabo navezovanje z otrokom, pomanjkanje skrbi zase, zanemarjanje otroka in infanticid *(57)*.

ZAKLJUČEK

V tretjem tisočletju je prav, da tudi pri nas duševno zdravje žensk, zlasti pa obporodna depresija stopita v ospredje in sta končno deležna celostne družbene skrbi, kar lahko omogoči izboljšanje njene prepoznave, preventive, terapevtske obravnave in ustreznejše mreže pomoči, tako akademske kot različnih oblik samopomoči in podpornih skupin.

LITERATURA

1. Brockington IF. Motherhood and mental health. Oxford: Oxford University Press; 1996.
2. National Collaborating Centre for Mental Health. Antenatal and postnatal mental health – The NICE guideline on clinical management and service guidance. London: Alden Press; 2007.
3. Milgrom J, Martin PR, Hegri LM. Threating postnatal depression – A Psychological Approach for Health Care Practioners. Chichester: John Wiley & Sons LTD; 1999.
4. Beck CT. Postpartum depression: It isn't just the blues. AM J Nurs. 2006; 106 (5): 40–50.
5. Beck CT. A checklist to identify women at risk for developing postpartum depression. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. 1998; 27 (1): 39–46.
6. Craig M, Howard LM. Postnatal depression. Clin Evid (online). 2009. pii: 1407.
7. Dennis CL, Creedy D. Psychosocial and psychological intervention for preventing postpartum depression. 2004 Oct 18. In: The Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons, Ltd. c1999–2011. 702K. Številka vpisa: CD001134.
8. Dennis CL, Allen K. Intervention (other than pharmacological, psychosocial or psychological) for treeting antenatal depression. 2008 Oct 8. In: The Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons, Ltd. c1999–2011. 702K. Dosegljivo na: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ 14651858.CD006795.pub2. Številka vpisa: CD006795.
9. Burt VK, Quezada V. Mood Disorders in Women: Focus on Reproductive Psychiatry in the 21st Century – Mother-risk update 2008. Can J Clin Pharmacol. 2009; 16: e6–14.
10. World Health Organization. Mental health aspects of women's reproductive health: a global review of the literature. Geneva: WHO Press; 2009.
11. Gavin NI, Gaynes BN, Lohr KN, et al. Perinatal depression: a systematic review of prevalence and incidence. Obst Gyn. 2005; 106: 1071–83.
12. Evans J, Heron J, Francomb H, et al. Cohort study of depressed mood during pregnancy and after childbirth. BMJ. 2001; 323: 257–60.
13. Podvornik N. Depresivnost in anksioznost žensk v času nosečnosti [magistrsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2012.
14. Ličina M, Jenstrle J, Mlakar M, et al. Incidenca poporodne depresivnosti v povezavi s psihosocialnimi dejavniki. Zdrav vestn. 1987; 56: 369–72.
15. Koprivnik P, Plemenitaš A. Pojavnost depresij v poporodnem obdobju v slovenskem vzorcu. Med Razgl. 2005; 44: 139–45.
16. Cox JL, Murray D, Chapman G. A controlled study of the onset, duration and prevalence of postnatal depression. Br J Psychiatry. 1993; 163: 27–31.
17. O'Hara MW, Swain AM. Rates and risk of postnatal depression-a meta-analysis. Int J Psychiatry. 1996; 8 (1): 37–54.
18. Epperson CN. Postpartum major depression: detection and treatment. Am Fam Physician. 1999; 59 (8): 2247–54.
19. Beck CT. Theoretical perspectives of postpartum depression and their treatment indication. MCN Am J Matern Child Nurs. 2002; 27 (5): 282–7.
20. Kendell RE, Chalmers JC, Platz C. Epidemiology of puerperal psychoses. Br J Psychiatry. 1987; 150: 662–73.
21. Munk-Olsen T, Laursen TM, Pedersen CB, et al. New parents and mental disorders: a population-based register study. JAMA. 2006; 296: 2582–9.
22. Lindahl V, Pearson JL, Colpe L. Prevalence of suicidality during pregnancy and the postpartum. Arch Womens Ment Health. 2005; 8 (2): 77–87.
23. Healey C, Morriss R, Henshaw C, et al. Self-harm in postpartum depression and referrals to a perinatal mental health team: an audit study. Arch Womens Ment Health. 2013 Mar 6.

24. Brockington I. Suicide in women. Int Clin Psychopharmacol. 2001; 16: S7–19.
25. Mann JJ, Apter A, Bertolote J, et al. Suicide prevention strategies: a systematic review. JAMA. 2005; 294 (16): 2064–74.
26. World health organisation. The World Health Report 2001 – Mental health: new understanding, new hope. Geneva: World Health Organization; 2001.
27. Appleby L. Suicide during pregnancy and in the first postnatal year. BMJ. 1991; 302: 137–40.
28. Hirschfeld RM, Keller MB, Panico S, et al. The National Depressive and Manic-Depressive Association consensus statement on the undertreatment of depression. JAMA. 1997; 277 (4): 333–40.
29. Delovna skupina za obravnavo podatkov o maternalnih smrtih. Poročilo o maternalni umrljivosti v Sloveniji v letih 2006, 2007 in 2008. Inštitut za varovanje zdravja.
30. Lewis G, ed. The Confidential Enquiry into Maternal and Child Health (CEMACH). Saving Mothers' Lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer – 2003–2005. The Seventh Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. London: CEMACH; 2007.
31. Meltzer-Brody S New insights into perinatal depression: pathogenesis and treatment during pregnancy and postpartum. Dialogues Clin Neurosci. 2011; 13 (1): 89–100.
32. Alder J, Fink N, Bitzer J, et al. J Depression and anxiety during pregnancy: a risk factor for obstetric, fetal and neonatal outcome? A critical review of the literature. J Matern Fetal Neonatal Med. 2007; 20 (3): 189–209.
33. Beck CT. Predictors of postpartum depression: an update. Nurs Res. 2001; 50 (5): 275–85.
34. Robertson E, Grace S, Wallington T, et al. Antenatal risk factors for postpartum depression: a synthesis of recent literature. Gen Hosp Psychiatry. 2004; 26 (4): 289–95.
35. Lancaster CA, Gold KJ, Flynn HA, et al. Risk factors for depressive symptoms during pregnancy: a systematic review. Am J Obstet Gynecol. 2010; 202 (1): 5–14.
36. Austin MP, Priest SR, Sullivan EA. Antenatal psychosocial assessment for reducing perinatal mental health morbidity. 2008 Oct 8. In: The Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons, Ltd. c1999–2011. 702K. Dosegljivo na: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/ 10.1002/14651858.CD005124.pub2. Številka vpisa: CD005124.
37. Globevnik Velikonja V. Psihoterapevtska obravnava poporodne depresije = Psychotherapeutic treatment of postpartum depression. In: Bratanič B, ed. Zbornik prispevkov VI. simpozij Dojenje – smo pripravljeni na nove izzive? 2009 Oct 2–3; Laško. Ljubljana: Nacionalni odbor za spodbujanje dojenja, Društvo UNICEF Slovenija; 2009. p. 40–6.
38. Dennis CL. Psychosocial and psychological interventions for prevention of postnatal depression: systematic review. BMJ. 2005; 331 (7507): 15.
39. Boath E, Bradley E, Henshaw C. The prevention of postnatal depression: a narrative systematic review. J Psychosom Obstet Gynaecol. 2005; 26 (3): 185–92.
40. Johanson R, Chapman G, Murray D, et al. The North Staffordshire Maternity Hospital prospective study of pregnancy-associated depression. J Psychosom Obstet Gynaecol. 2000; 21 (2): 93–7.
41. Marcus SM, Flynn HA, Blow FC, et al. Depressive symptoms among pregnant women screened in obstetrics settings. J Womens Health (Larchmt). 2003; 12 (4): 373–80.
42. Austin MP, Lumley J. Antenatal screening for postnatal depression: a systematic review. Acta Psychiatr Scand. 2003; 107 (1): 10–7.
43. Bennett IM, Coco A, Coyne JC, et al. Efficiency of a two-item pre-screen to reduce the burden of depression screening in pregnancy and postpartum: an IMPLICIT network study. J Am Board Fam Med. 2008; 21 (4): 317–25.
44. Hübner-Liebermann B, Hausner H, Wittmann M. Recognizing and treating peripartum depression. Dtsch Arztebl Int. 2012; 109 (24): 419–24.
45. Wu J, Yeung AS, Schnyer R, et al. Acupuncture for depression: a review of clinical applications. Can J Psychiatry. 2012; 57 (7): 397–405.
46. Crowley SK, Youngstedt SD. Efficacy of light therapy for perinatal depression: a review. J Physiol Anthropol. 2012; 31: 15.
47. Forman DR, O'Hara MW, Stuart S, et al. Effective treatment for postpartum depression is not sufficient to improve the developing mother-child relationship. Dev Psychopatol. 2007; 19 (2): 585–602.
48. Velikonja V. Reduction of Maternal Depression and Anxiety After Preterm Labour. In: Tamada T, Honjio H (eds). The XV International Congress of the International Society of Psychosomatic Obstetrics and Gynaecology. Kyoto: Medimond S.r.l; 2007. p. 285–8.
49. Jelenko Roth P, Rus Makovec M. Ogrožajoča duševna stanja v nosečnosti: prepoznavanje in možne intervence v porodništvu in ginekologiji. In: 12. Novakovi dnevi; 2012 May 24–26; Lipica, Slovenija. Ljubljana: Medicinski razgledi; 2012.
50. Pirraglia PA, Stafford RS, Singer DE. Trends in prescribing of selective serotonin reuptake inhibitors and other newer antidepressant agents in adult primary care. Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2003; 5 (4): 153–7.
51. Cooper WO, Willy ME, Pont SJ, et al. Increasing use of antidepressants in pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2007; 196 (6): 544. e1–5.

52. Andrade SE, Raebel MA, Brown J, et al. Use of antidepressant medications during pregnancy: a multisite study. Am J Obstet Gynecol. 2008; 198 (2): 194. e1–5.
53. Petersen I, Gilbert RE, Evans SJ, et al. Pregnancy as a major determinant for discontinuation of antidepressants: An analysis of data from The Health Improvement Network. J Clin Psychiatry. 2011; 72 (7): 979–85.
54. Ramos E, Oraichi D, Rey E, et al. Prevalence and predictors of antidepressant use in a cohort of pregnant women. BJOG. 2007; 114 (9): 1055–64.
55. Sie SD, Wennink JM, van Driel JJ, et al. Maternal use of SSRIs, SNRIs and NaSSAs: practical recommendations during pregnancy and lactation. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2012; 97 (6): F472–6.
56. Cohen LS, Altshuler LL, Harlow BL, et al. Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. JAMA. 2006; 295 (5): 499–507.
57. Chaudron LH. Complex challenges in treating depression during pregnancy. Am J Psychiatry. 2013; 170 (1): 12–20.
58. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin: Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 92, April 2008 (replaces practice bulletin number 87, November 2007). Use of psychiatric medications during pregnancy and lactation. Obstet Gynecol. 2008; 111 (4): 1001–20.
59. Friedman SH, Resnick PJ. Postpartum depresion: an update. Womens Health (Lond Engl). 2009; 5 (3): 287–95.

Nataša Tul[1], Ivan Verdenik[2], Andreja Trojner - Bregar[3], Živa Novak Antolič[4], Isaak Blickstein[5]

Carski rezi pri dvojčkih v Sloveniji v letih 1997–2009*

Cesarean Delivery in Twins in Slovenia between 1997 and 2009

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: carski rez, dvojčki, prezgodnji porod, umrljivost novorojenčkov

IZHODIŠČA. Število in delež carskih rezov narašča. Z raziskavo smo želeli opredeliti trende carskih rezov pri dvojčkih v letih 1997–2009 v Sloveniji. METODE. Analizirali smo podatke za dvojčke, rojene v 24. tednu nosečnosti ali kasneje, dobljene iz Nacionalnega perinatalnega informacijskega sistema Slovenije. REZULTATI. V letih 1997–2009 se je rodilo 3.916 parov dvojčkov. Opazen je trend naraščanja poroda s carskim rezom, in sicer za 1,1 % na leto. Vzporedno je porastel delež porodov dvojčkov med 34. in 36. tednom nosečnosti, padla pa je umrljivost novorojenčkov; delež sprejemov otrok na intenzivno enoto ni pomembno porastel. ZAKLJUČKI. Z naraščanjem porodov dvojčkov s carskim rezom in porodov med 34. in 36. tednom nosečnosti je umrljivost novorojenih dvojčkov padla.

ABSTRACT

KEY WORDS: cesarean delivery, twins, preterm delivery, neonatal mortality

BACKGROUND. The number and the percentage of cesarean deliveries have been increasing. The aim of this study was to identify the trends in cesarean delivery for twin births in Slovenia between 1997 and 2009. METHODS. We analysed the data for twins born at ≥ 24 weeks of gestation, the source of data being the National Perinatal Information System of Slovenia. RESULTS. Between 1997 and 2009, 3,916 pairs of twins were born. The increase of cesarean delivery for twin births by 1.1% per year was observed. Simultaneously, the percentage of twin deliveries between 34 and 36 weeks gestation increased, the neonatal mortality rate decreased, whereas the percentage of admissions of twins to neonatal intensive care units did not increase significantly. CONCLUSION. The increase in the percentages of cesarean twin births by a cesarean section and of deliveries between 34 and 36 weeks of gestation resulted in a decrease of neonatal mortality in twins.

[1] Doc. dr. Nataša Tul, dr. med., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; natasa.tul@guest.arnes.si

[2] Dr. Ivan Verdenik, univ. dipl. inž. el., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

[3] Asist. mag. Andreja Trojner - Bregar, dr. med., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

[4] Izr. prof. dr. Živa Novak Antolič, dr. med., Katedra za ginekologijo in porodništvo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

[5] Prof. dr. Isaak Blickstein, dr. med., Oddelek za porodništvo in ginekologijo, Kaplan Medical Center, Rehovot, Izrael

* Raziskava je podrobneje predstavljena v izvirnem članku Tul N, Verdenik I, Trojner - Bregar A, et al. Correlates of the trend of cesarean section rates in twin pregnancies. Perinat Med. 2012; 40(3): 241–3.

Ksenija Geršak[1], Maja Pohar - Perme[2], Darija M. Strah[3]

Povečana nuhalna svetlina in normalni kariotip

Increased Nuchal Translucency and Normal Karyotype

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: nuhalna svetlina, normalni kariotip, ultrazvočno presejanje, prvo trimesečje nosečnosti

Eden od presejalnih testov za kromosomopatije v prvem trimesečju nosečnosti je ultrazvočni pregled ploda z merjenjem debeline nuhalne svetline. Povečana nuhalna svetlina z normalnim kariotipom ploda je povezana z večjo prevalenco splavov in v drugi polovici nosečnosti z večjo prevalenco znotrajmaterničnih smrti. Prevalenca pomembnih nepravilnosti narašča z debelino nuhalne svetline in obsega 2,5 % pri nuhalni svetlini med 95. in 99. centilo ter 45 % pri nuhalni svetlini > 6,5 mm. Med prirojenimi nepravilnostni prevladujejo srčne napake, napake v razvoju limfnega sistema, razcepi ustnic in neba, diafragmalne hernije ter napake v razvoju skeleta in sečil. Dokazana je tudi povezava z genetskimi sindromi in s kasnejšim zaostankom v razvoju. Tudi naši rezultati potrjujejo, da je v populaciji naključno izbranih žensk z lažno pozitivnim rezultatom presejanja v prvem trimesečju delež slabih izidov nosečnosti in prirojenih nepravilnosti velik (16,4 %).

ABSTRACT

KEY WORDS: nuchal translucency, normal karyotype, ultrasound screening, first-trimester screening

Ultrasound examination of the fetus during the first trimester of pregnancy by measurement of nuchal translucency thickness represents a successful screening program for aneuploidies. Increased nuchal translucency with normal fetal karyotype is associated with an increased prevalence of adverse pregnancy outcomes, structural abnormalities, some genetic syndromes and neurodevelopmental delay. The prevalence of major abnormalities increases with nuchal translucency size, from 2.5% for nuchal translucency between the 95th and 99th centiles, to about 45% for nuchal translucency of ≥ 6.5 mm. Among abnormalities cardiac defects, failure of lymphatic drainage, diaphragmatic hernia, cleft lip and/or cleft palate, skeletal defects and some genetic syndromes have been reported. Our results confirm that the proportion of adverse pregnancy outcomes and congenital abnormalities in a population of randomly selected women with false-positive results of screening in the first trimester is high (16.4%).

[1] Prof. dr. Ksenija Geršak, dr. med., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1525 Ljubljana

[2] Doc. dr. Maja Pohar - Perme, univ. dipl. mat., Inštitut za biostatistiko in medicinsko informatiko, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

[3] Darija M. Strah, dr. med., Diagnostični center Strah, Slamnikarska cesta 3a, 1230 Domžale; darija@strah.si

UVOD

Ultrazvočno presejanje za kromosomopatije z merjenjem nuhalne svetline (NS) poznamo že skoraj 20 let, vendar ostajajo svetovanje in smernice spremljanja razvoja ploda s povečano NS in normalnim kariotipom nedorečene *(1)*. Povečana NS kljub normalnemu kariotipu vzdržuje v bodočih starših strah in vedno znova zastavljajo sebi in nam enako vprašanje: »Ali bo z mojim otrokom vse v redu?« Do sedaj je bilo zbranih že veliko podatkov o izidih nosečnosti plodov, ki so bili z merjenjem debeline NS uvrščeni v skupino z lažno pozitivnim rezultatom presejanja.

Namen našega prispevka je prikazati pregled znanja na področju povečane NS z normalnim kariotipom in lastnih rezultatov o izidih nosečnosti z lažno pozitivnim rezultatom presejanja v prvem trimesečju, v populaciji naključno izbranih nosečnic.

IZID NOSEČNOSTI PRI PLODOVIH S POVEČANO NUHALNO SVETLINO

Z naraščanjem izmerjene debeline NS pri evploidnem plodu se povečuje prevalenca splavov z odmrtjem ploda in kasneje, v drugi polovici nosečnosti, prevalenca znotrajmaterničnih smrti. Bilardova s sodelavci je združila podatke treh raziskav s skupnim številom 4991 evploidnih plodov in ugotovila, da je prevalenca splavov in znotrajmaterničnih smrti pri debelini NS med 95. in 99. centilo 1,6 %, pri debelini NS nad 99. centilo pa 20 % *(2)*. Verjetno je delež podcenjen predvsem v skupini plodov z NS > 6,5 mm, kjer se starši v primerih fetalnega hidropsa ali cističnega higroma na vratu odločijo za prekinitev nosečnosti *(3)*.

V populaciji plodov s povečano NS je večji tudi delež prirojenih nepravilnosti. Prevalenca pomembnih (angl. *major*) nepravilnosti narašča z debelino NS in obsega 2,5 % pri NS med 95. in 99. centilo ter 45 % pri NS > 6,5 mm *(3, 4)*.

Med prirojenimi nepravilnostmi prevladujejo srčne napake, napake v razvoju limfnega sistema, razcepi ustnic in neba, diafragmalne hernije ter napake v razvoju skeleta in sečil. Povečana NS je prisotna v 40 % vseh plodov z diafragmalno hernijo in v 80 % tistih s hudo pljučno hipoplazijo. Najdemo jo tudi v 40 % evploidnih plodov z omfalokelo in v 30 % z razširjenim sečnim mehurjem *(5)*. Prevalenca anencefalije, holoprosencefalije in spine bifide pa je enaka kot v splošni populaciji.

POVEČANA NUHALNA SVETLINA IN SRČNE NAPAKE

Najbolj poznana in analizirana je povezanost med povečano NS in strukturnimi srčnimi napakami.

Hyett s sodelavci je že leta 1999 objavil prve podatke o povezanosti povečane NS in srčnih napak *(6)*. Ugotovil je, da prevalenca srčnih napak strmo narašča z debelino NS. Pri velikosti NS 3,5–4,4 mm je bila 26,6/1.000, pri 4,5–5,4 mm 53,6/1.000 in pri NS, večji od 5,5 mm, že 232,6/1.000.

Mogra s sodelavci je objavil podatke metaanalize osmih študij za zadnje desetletno obdobje *(7)*. Prevalenca srčnih napak pri evploidnih plodovih z NS med 2,5 in 3,4 mm je bila 7/1000, pri debelini NS 3,5 mm in več pa je narasla na 62,7/1.000. Tako naj bi z merjenjem NS odkrili več kot 50 % plodov s srčnimi napakami *(6)*.

V zadnjih letih sta se NS pridružila dva nova hemodinamska ultrazvočna označevalca: ocena pretoka skozi venski duktus (lat. *ductus venosus*) in prisotnost trikspidalne regurgitacije *(8)*. Če ima v populaciji evplodnih plodov s povečano NS nad 95. centilo 7 % srčno napako, je med plodovi s povečano NS nad 95. centilo in nepravilnim pretokom krvi skozi venski duktus ta delež petkrat večji, 34,8 % *(6)*.

POVEČANA NUHALNA SVETLINA, GENETSKI SINDROMI IN ZAOSTANEK V RAZVOJU

Seznam genetskih sindromov, pri katerih so opazili povečano NS, strmo narašča. Večinoma so opisani kot posamezni primeri z zelo majhno prevalenco 1/10.000 ali manj, zato je njihova neposredna povezava z NS vprašljiva *(2)*. Verjetno je nuhalni edem le nespecifični kazalnik motenega razvoja in skupna značilnost za več različnih bolezenskih poti.

Dokazana pa je povezava s sindromom Noonan in Smith-Lemli-Opitzovim sindromom, s spinalno mišično atrofijo in drugimi mišično-skeletnimi obolenji.

Povečana NS je lahko povezana tudi s kasnejšim zaostankom v razvoju. V več študijah, ki se med seboj metodološko zelo razlikujejo, so avtorji poročali o incidenci razvojnega zaostanka med 1,1 in 8,7 % *(3, 9–11)*. Raziskovalci so uporabljali različne vprašalnike, ki so bili namenjeni predvsem staršem in le redki so natančno sledili razvoju otrok. Značilno povezan je bil zaostanek v razvoju le v skupini otrok z NS, večjo od 4,0 mm *(3)*.

PATOFIZIOLOGIJA POVEČANE NUHALNE SVETLINE PRI EVPLOIDNEM PLODU

Podkožni edem na vratu evploidnega ploda je lahko posledica spremenjenih hemodinamskih razmer v cirkulaciji, venske staze, spremenjenega zunajceličnega matriksa, motenj v limfni drenaži, plodove anemije ali hipoproteinemije ter okužb *(12, 13)*.

Najpogostejši vzrok spremenjenih hemodinamskih razmer v cirkulaciji so srčne napake. K povečanju NS verjetno prispeva popuščanje plodove srčne funkcije, ki se kaže tudi v nepravilnem pretoku krvi skozi venski duktus.

Venska staza je predvsem posledica zunanjega pritiska na vratne vene in na vene v prsnem košu. Staza se pokaže pri pritisku na strukture zgornjega mediastinuma, pri diafragmalni kili ali pri ozkem prsnem košu zaradi kostnih displazij.

Spremembe zunajceličnega matriksa so povezane s povečanim nastajanjem elementov medceličnine ali s kopičenjem spremenjenih kolagenskih vlagen. Medceličnina je povečana predvsem pri različnih genetskih sindromih.

NS se lahko poveča pri motnjah v odtekanju limfe, ki so večinoma povezane z razvojnimi napakami limfnega sistema ali pa so posledica zmanjšanega gibanja ploda pri živčno-mišičnih obolenjih.

Povečano NS imajo tudi plodovi, ki so okuženi s parvovirusom B19.

LASTNI REZULTATI O IZIDIH NOSEČNOSTI EVPLOIDNIH PLODOV S POVEČANO NUHALNO SVETLINO

Material in metode dela

V retospektivno raziskavo smo zajeli 11.980 nosečnic z vitalno enoplodno nosečnostjo, ki so bile ultrazvočno pregledane v obdobju od 4. januarja 2005 do 30. aprila 2010. Analizirali smo izide nosečnosti plodov s povečano NS in z normalnim kariotipom *(14)*. Podatke smo pridobili z vprašalnikom, ki so ga preiskovanke izpolnile 18 mesecev do pet let po porodu.

Rezultati

Povečano NS in normalni kariotip je imelo 558 plodov (558/11.980; 4,7 %). V 46 primerih (46/558; 8,2 %) nismo poznali izida nosečnosti, zato je bilo v končno analizo vključenih 512 enoplodnih nosečnosti. Nosečnost se je končala s splavom pri 36 nosečnicah (36/512; 7 %) (tabela 1).

Pri 12 nosečnicah je prišlo do spontane prekinitve (12/512; 2,3 %), 19 žensk pa se je odločilo za prekinitev nosečnosti na lastno željo ali zaradi odkritih strukturnih nepravilnosti pri plodu (19/512; 3,7 %) (tabela 2). Le en odstotek nosečnosti se je zaključil zaradi znotrajmaternične smrti ploda (5/512) (tabela 1).

Tabela 1. *Izid nosečnosti pri plodovih s povečano nuhalno svetlino in normalnim kariotipom (14). NS – nuhalna svetlina.*

NS (mm)	≤3,4	3,5–4,4	4,5–5,4	5,5–6,4	≥6,5	Skupaj
Porod	436	34	5	1	0	476 (93 %)
Spontani splav	11	0	1	0	0	12 (2,3 %)
Znotrajmaternična smrt ploda	1	3	0	0	1	5 (1 %)
Umetna prekinitev nosečnosti	8	2	3	2	4	19 (3,7 %)
Skupaj	456	39	9	3	5	**512**

Tabela 2. *Splav pri plodovih s povečano nuhalno svetlino (14). NS – nuhalna svetlina.*

Način prekinitve nosešnosti	Število	NS (mm)
Spontani splav	10	2,1/2,2/2,3/2,5/2,6/2,9/2,9/3,0/3,0/4,6
Spontani splav po amniocentezi	2	2,5/3,0
Znotrajmaternična smrt ploda	4	3,0/3,5/3,7/4,2
Znotrajmaternična smrt ploda in tetralogija Fallot	1	7,8
Umetna prekinitev nosečnosti	19	
Hidrops ploda	5	2,7/3,7/6,4/7,4/12,0
Povečana NS	4	2,9/3,0/5,0/5,2
Cistični higrom	3	12,2/13,4
Hidrocefalus	2	2,5/4,9
Srčna napaka	1	3,7
Dandy-Walkerjeva malformacija	1	5,6
Diafragmalna hernija	1	3,2
Ledvična displazija	1	2,2
Nevrofibromatoza tipa I	1	2,1

Tabela 3. Značilnosti novorojenčkov glede na debelino nuhalne svetline (14). NS – nuhalna svetlina.

NS (mm)	≤3,4	3,5–4,4	4,5–5,4	5,5–6,4	≥6,5	Skupaj
Zdravi	393	29	5	1	0	431
Srčne napake	6	2	0	0	0	8
Druge prirojene nepravilnosti	29	1	0	0	0	30
Genetski sindromi	5	0	0	0	0	5
Zaostanek v razvoju	4	1	0	0	0	5
Skupaj	437	33	5	1	0	**476**

Tabela 4. Prirojene nepravilnosti pri evploidnih otrocih s povečano nuhalno svetlino (14). VSD – ventrikularni septalni defekt, ASD – atrijski septalni defekt.

Prirojene strukturne nepravilnosti	število
Srčne napake:	**8**
• VSD	3
• VSD, ASD	2
• Hipoplastično levo srce	1
• Izolirana malformacija zaklopk	2
Druge nepravilnosti:	**30**
• Hidronefroza	6
• Vezikoureteralni refluks	2
• Razcep ustnic in/ali ustnega neba	4
• Kraniosinostoza	1
• Hipoplazija korpusa kalozuma	1
• Hidrocefalus	1
• Mikrognatija	1
• Hemangiom	2
• Cistična adenomatoidna malformacija	1
• Diafragmalna hernija	1
• Atrezija duodenuma	1
• Agenezija ene ledvice	1
• Kriptorhidizem	2
• Hipospadija	1
• Polidaktilija	1
• Displazija kolkov	3
• Talipes	1
Prirojene bolezni in zastoj v razvoju:	**10**
• *Adrenogenitalni sindrom*	1
• Prirojena motnja presnove lipidov	1
• Celiakija	1
• Policistična bolezen ledvic	2
• Neopredeljeni genetski sindromi z zastojem v razvoju	2
• Zastoj v razvoju	3

V 476 primerih (93 %) se je nosečnost končala z rojstvom živega otroka. Med njimi je imelo 48 novorojenčkov (48/476; 9,5 %) eno ali več prirojenih nepravilnosti (tabela 3).

Pri 38 otrocih so bile ugotovljene različne strukturne nepravilnosti in med njimi je osem otrok imelo srčno napako (8/476; 1,7 %). V prvem letu življenja je bilo dodatno ugotovljenih še pet primerov genetskih sindromov in pri petih otrocih se je pokazal zaostanek v razvoju. Vse nepravilnosti so bile odkrite pri otrocih, ki so imeli povečano NS med 95. centilo in 4,4 mm (tabela 4).

RAZPRAVA

Z raziskavo smo želeli ugotoviti, kakšni so bili izidi nosečnosti z lažno pozitivnim rezultatom presejanja v prvem trimesečju v populaciji naključno izbranih nosečnic. V skupno 16,4 % so se nosečnosti zaključile s splavom, z znotrajmaternično smrtjo ploda ali rojstvom otroka s prirojeno strukturno nepravilnostjo, s prirojeno boleznijo ali z zaostankom v razvoju. Bilardova s sodelavci je poročala, da se celo ena od petih nosečnosti z lažno pozitivnim rezultatom zaključi neuspešno oz. z rojstvom otroka z nepravilnostjo *(3)*.

V opazovani populaciji se je 8 % otrok rodilo s prirojeno nepravilnostjo in njihov delež je večji kot v splošno populaciji *(2–3 %)*. Pri otrocih, ki so se rodili s srčnimi napakami, je merila NS med 3,4 in 4,4 mm. Tako naši podatki potrjujejo mnenje, da mora ultrazvočni pregled pri povečani NS vključevati tudi oceno pretoka skozi venski duktus in prisotnost trikspidalne regurgitacije *(15)*. Naslednji dve najpogostejši izolirani nepravilnosti sta bili hidronefroza in razcep ustnic in/ali ustnega neba.

Najbolj nepredvidljivo pa je rojstvo otroka z nepodedovanim genetskim sindromom in/ali kasnejšim zaostankom v razvoju. Študije navajajo različne deleže otrok z zaostankom v razvoju, z ugotovljenim genetskim sindromom ali brez (0–13 %). Med 48 rojenimi evploidnimi otroci s povečano NS v naši opazovani populaciji se je pri petih (10,4 %) v prvih 18 mesecih pokazal zastoj v razvoju.

ZAKLJUČEK

Normalni kariotip ni zagotovilo za uspešen izid nosečnosti. Povečana NS je povezana z večjim deležem splavov, z znotrajmaternično smrtjo ploda, s prirojenimi nepravilnostmi in z zaostankom v razvoju. Čeprav je presejalni program v prvem trimesečju del predporodnega varstva že skoraj 15 let, še vedno nimamo ustreznih smernic za spremljanje evploidnih plodov s povečano NS. Večina bodočih staršev ob vstopu v presejalni program ne razmišlja o zapletih, ampak pričakuje potrditev primernega razvoja ploda. Zato je naša dolžnost in odgovornost, da jih na primeren način seznanimo z zapleti in ustrezno prilagodimo vodelje nosečnosti.

LITERATURA

1. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, et al. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in the first trimester of pregnancy. BMJ. 1992; 304: 867–9.
2. Bilardo CM, Timmerman E, Pajkrt E, et al. Increased nuchal translucency in euploid fetuses-what should we be telling the parents? Prenat Diagn. 2010; 30: 93–102.
3. Bilardo CM, Müller MA, Pajkrt E, et al. Increased nuchal translucency thickness and normal karyotype: time for parental reassurance. Ultrasound Obstet Gynecol. 2007; 30: 11–8.
4. Souka AP, von Kaisenberg CS, Hyett JA, et al. Increased nuchal translucency with normal karyotype. Am J Obstet Gynecol. 2006; 192: 1005–21.
5. Nicolaides KH. The 11-13+6 weeks scan. London: Fetal Medicine Foundation; 2004.
6. Hyett JA, Perdu M, Sharland GK, et al. Screening for congenital heart disease with fetal nuchal translucency at 10–14 weeks of gestation. BMJ. 1999; 318: 81–5.
7. Mogra R, Alabbad N, Hyett J. Increased nuchal translucency and congenital heart disease. Early Hum Dev. 2012; 88: 261–7.

8. The Fetal Medicine Centre. Ultrasound scan procedures. The 11–13 weeks scan. [internet]. London: The Fetal Medicine Fundation; [citirano 2013 Mar 16]. Dosegljivo na: http://www.fetalmedicine.com/
9. Adekunle O, Gopee A, el-Sayed M, et al. Increased first trimester nuchal translucency: pregnancy and infant outcomes after routine screening for Down's syndrome in an unselected antenatal population. Br J Radiol. 1999; 72: 457–60.
10. Senat MV, De Keersmaecker B, Audibert F, et al. Pregnancy outcome in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype. Prenat Diagn. 2002; 22: 345–9.
11. Senat MV, Bussières L, Couderc S, et al. Long-term outcome of children born after a first-trimester measurement of nuchal translucency at the 99th percentile or greater with normal karyotype: a prospective study. Am J Obstet Gynecol. 2007; 196: 53. e1–6.
12. Souka AP, von Kaisenberg CS, Hyett JA, et al. Increased nuchal translucency with normal karyotype. Am J Obstet Gynecol. 2005; 192: 1005–21.
13. Haak MC, van Vugt JM. Pathophysiology of increased nuchal translucency: a review of the literature. Hum Reprod Update. 2003; 9: 175–84.
14. Gersak K, Strah DM, Pohar-Perme M. Increased Fetal Nuchal Translucency Thickness and Normal Karyotype: Prenatal and Postnatal Outcome. In: Dey SK, ed. Down syndrome. Rijeka, New York, Shanghai: InTech; 2013. p. 22–33.
15. Clur SA, Ottenkamp J, Bilardo CM. The nuchal translucency and the fetal heart: a literature review. Prenat Diagn. 2009; 29: 739–48.

Miha Lučovnik[1], Faris Mujezinović[2], Tanja Premru Sršen[3]

Elektivni carski rez na željo nosečnice: za in proti

Cesarean Section on Maternal Request: Pro et Contra

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: nosečnost, novorojenček, porod, elektivni carski rez na željo

Carski rez na željo nosečnice je operacija, za katero se odločimo brez maternalnih ali fetalnih razlogov. Večina carskih rezov na željo nosečnice se opravi še pred pričetkom poroda in predstavlja neznani del odstotka elektivnih carskih rezov. Od leta 2002 do vključno 2011 se je v Sloveniji odstotek elektivnih carskih rezov povečal s 4,2 na 8,6 %, vendar ne enako v vseh porodnišnicah. Desetletno povprečje odstotka elektivnih carskih rezov v Sloveniji je bilo 6,5 % in se je gibalo po porodnišnicah od 1,9 % do 10,6 %. Sodeč po velikih razlikah med porodnišnicami lahko s precejšnjo gotovostjo trdimo, da se v Sloveniji pod krinko nekaterih medicinskih indikacij opravljajo tudi elektivni carski rezi na željo nosečnic. Odločili smo se predstaviti argumente za carski rez na željo in proti njemu z namenom, da z argumenti in s stališčem strokovne javnosti v Sloveniji zavzamemo strokovno priporočilo za bodoče ravnanje in dejavnosti na tem področju.

ABSTRACT

KEY WORDS: pregnancy, neonate, labor, delivery, cesarean section on maternal request

Cesarean section on maternal request is a defined as a cesarean section performed in the absence of maternal or fetal indications. The true incidence of these procedures is unknown, as is the proportion of all elective cesarean deliveries that are performed without medical indications. The rate of elective cesarean deliveries in Slovenia has risen from 4.2% to 8.6% from 2002 to 2011. The rate of this rise has, however, differed significantly between maternities. Mean cesarean section rate in this period has been 6.5%, ranging from 1.9% to 10.6%. On the basis of differences it is reasonable to assume that many cesarean sections are already being performed at the request of the mother. The evidence and arguments for vs. against cesarean section on maternal request will be reviewed and discussed, with the purpose of allowing the professional organizations to issue clear statements and guidance on the topic.

[1] Asist. dr. Miha Lučovnik, dr. med., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; mihalucovnik@yahoo.com

[2] Doc. dr. Faris Mujezinović, dr. med., Oddelek za perinatologijo, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

[3] Asist. dr. Tanja Premru - Sršen, dr. med., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

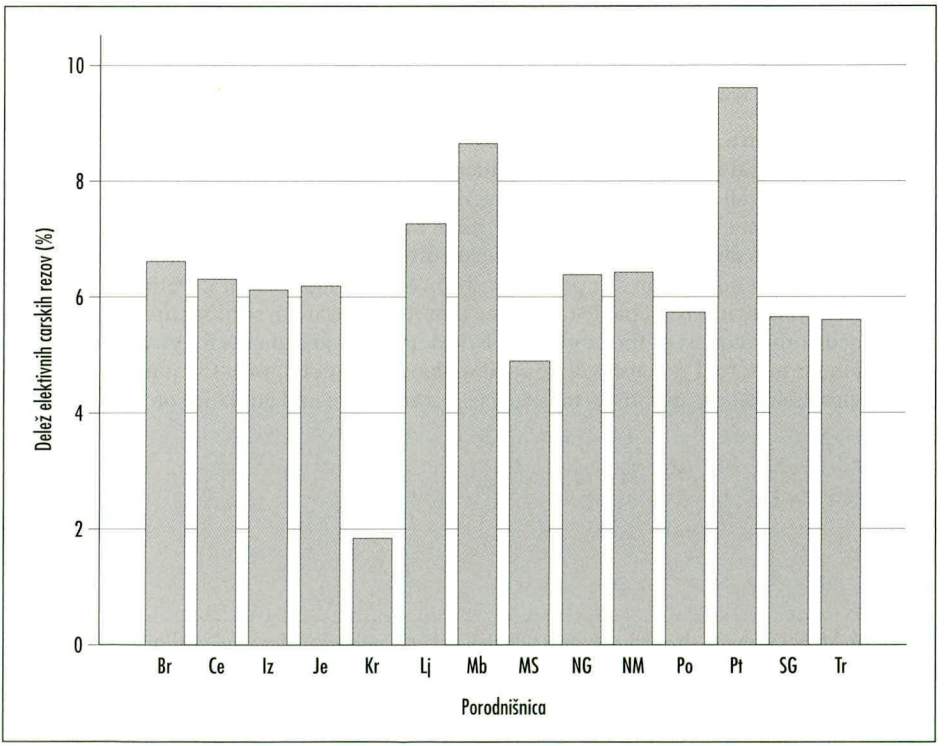
UVOD

Carski rez na željo nosečnice je operacija, za katero se odločimo brez maternalnih ali fetalnih razlogov. Večina carskih rezov na željo nosečnice se opravi še pred pričetkom poroda in predstavlja neznani del odstotka elektivnih carskih rezov.

V zadnjih desetih letih od leta 2002 do vključno 2011 se je v Sloveniji odstotek elektivnih carskih rezov povečal za dvakrat, vendar ni enak v vseh porodnišnicah (slika 1). Najmanjše desetletno povprečje odstotka elektivnih carskih rezov je bilo 1,9 % v Kranju in 4,9 % v Murski Soboti ter največje 10,6 % na Ptuju in 8,3 % v Mariboru (slika 2). Slovensko povprečje v tem obdobju je bilo 6,5 % (slika 2). Tako velike razlike v odstotkih elektivnih carskih rezov med porodnišnicami je v majhni, relativno homogeni populaciji nosečnic težko razložiti zgolj z medicinskega vidika. Težko je verjeti, da so v Sloveniji tako velike razlike v pojavnosti medicinskih indikacij za elektivni carski rez. Težko je tudi verjeti, da je takšnih indikacij največ v manjšem sekundarnem centru.

Že več let povsod po svetu strokovnjaki in strokovne organizacije razpravljajo o upravičenosti ali neupravičenosti carskega reza na željo nosečnice. Ne glede na mnenja za ali proti vsi ugotavljajo, da se carski rezi na željo nosečnice pod krinko relativnih medicinskih indikacij že opravljajo, kar onemogoča analizo vpliva carskega reza na željo nosečnice na zdravje nosečnic in novorojenčkov ter ekonomskega in organizacijskega vpliva na zdravstveni sistem. Nekatera združenja so sprejela priporočila o carskem rezu na željo nosečnice, ki so z leti popustljivejša *(1, 2)*.

Sodeč po velikih razlikah v odstotkih elektivnih carskih rezov, lahko s precejšnjo gotovostjo trdimo, da se carski rezi na željo nosečnice opravljajo tudi v Sloveniji. Enotnega strokovnega stališča do tega pojava v Sloveniji še nismo zavzeli. Zato smo se odločili, da predstavimo razloge za carski rez na željo



Slika 1. *Odstotek elektivnih carskih rezov v Sloveniji od 2002 do 2011.*

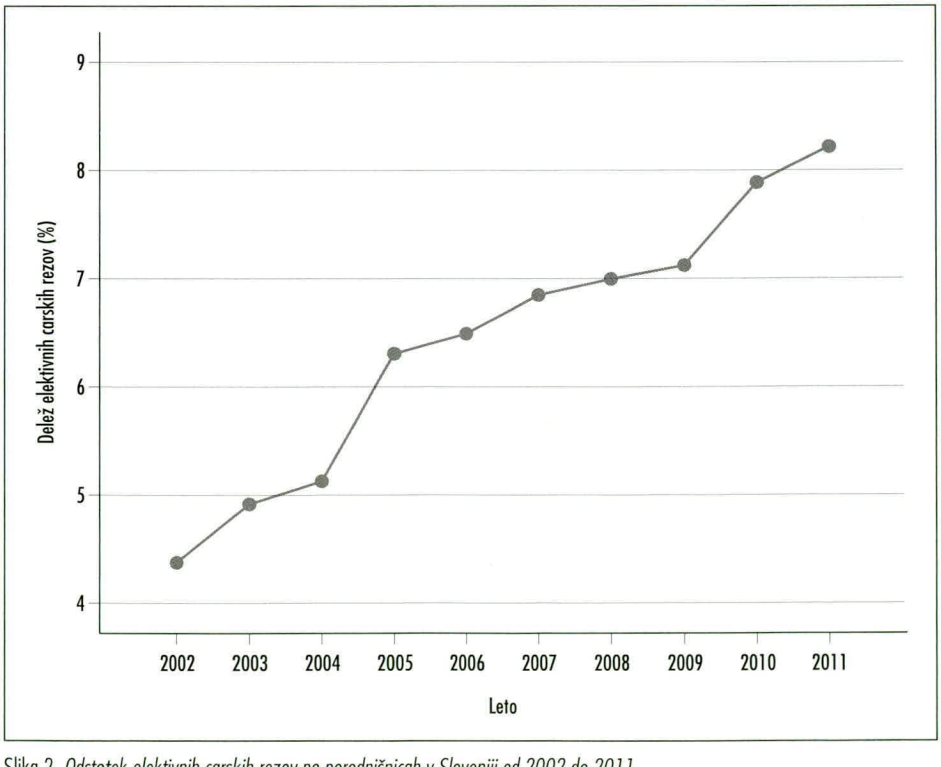
nosečnice in razloge proti njemu z namenom, da z argumenti in s stališčem strokovne javnosti v Sloveniji zavzamemo strokovno priporočilo za bodoče ravnanje in dejavnosti na tem področju.

ZA CARSKI REZ NA ŽELJO NOSEČNICE

Trend povečevanja deleža carskih rezov je v zadnjem desetletju prisoten po celem svetu, čeprav z različno izraženostjo po posameznih državah. V Združenem kraljestvu se odstotek giblje okoli 22 %, v ZDA 29 %, v Braziliji 70–80 %, v Sloveniji pa okoli 20 % *(1)*. Ker se v tem času obseg in pogostnost medicinskih ali porodniških indikacij ni močno razširil, lahko posredno sklepamo, da se številni carski rezi že zdaj opravijo brez jasne porodniške ali medicinske indikacije, kar po definiciji predstavlja porod na zahtevo nosečnice *(1)*. Takšen carski rez pogosto ni označen kot poseg na zahtevo, ampak je upravičen z drugi relativnimi indikacijami.

Zaradi te »zakritosti« si še danes ne predstavljamo, koliko je resnično opravljenih carskih rezov na zahtevo, čeprav nekatere študije posredno govorijo o 9–12 % deležu vseh carskih rezov *(3)*. Ti podatki nam jasno kažejo, da carske reze na zahtevo matere že opravljamo in da ne stojimo več pred vprašanjem, ali carske reze na zahtevo opravljati ali ne. Vprašanje je le, ali smo jih pripravljeni tudi »uradno« sprejeti in jih poskušati postaviti v ustrezne okvire, ki bi zadovoljili ne samo medicinsko stroko, ampak tudi močne socialne vplive, ki so pripeljali do povečanega števila carskih rezov.

In ti vzroki so res močni. Kako drugače razložiti pojav, da se kljub dokazom o škodljivosti carskega reza na reproduktivno zdravje ženske vsak dan najde nosečnica, ki kljub nasvetom zdravnika vztrajno zahteva carski rez brez medicinske ali porodniške indikacije.



Slika 2. *Odstotek elektivnih carskih rezov po porodnišnicah v Sloveniji od 2002 do 2011.*

Razlago lahko najdemo v spremenjenem dojemanju tveganj, povezanih z vaginalnim porodom, ki je pripeljalo do tega, da je v nekaterih državah najpogostejša indikacija za carski rez »psihosocialna«, opredeljena kot strah nosečnice pred vaginalnim porodom *(4)*. Nosečnice so danes tudi bolj ozaveščene in vedo, da se poskus vaginalnega poroda lahko zaplete z instrumentalnim vaginalnim porodom ali nujnim carskim rezom, kar je povezano z večjim tveganjem za slabo stanje matere ali ploda *(5)*. V njihovih očeh 'profilaktični' carski rez varno in čudežno odstrani nepredvidljivost in nevarnost normalnega vaginalnega poroda *(6)*. Večja skrb za lastno zdravje, manjše število otrok in kasnejša odločitev za potomstvo so dodatni dejavniki, ki tveganja vaginalnega poroda postavljajo v slabšo luč kot tveganja večkratnih carskih rezov *(5)*. Odločanje nosečnice o načinu poroda je tudi pod vplivom izkušenj prejšnjega poroda, strahu pred vaginalnim porodom, predhodnim carskim rezom ter potrebe po nadzoru nad dogodki.

Sprememba v dojemanju tveganj, povezanih z vaginalnim porodom, ni omejena samo na nosečnice, ampak je zelo razširjena tudi med medicinskim osebjem. Anketa za splošne zdravnike, porodničarje in babice je pokazala, da je četrtina udeležencev prepričana, da vaginalni porod povzroča urinsko inkontinenco in težave, povezane s spolnostjo, čeprav dokazi trdijo drugače *(7)*. Avstralski specialisti porodničarji se manj kot 10 let po izpitu hitreje odločajo za carski rez brez jasnih porodniških ali medicinskih indikacij, več kot dve tretjini specializantov pa sta izrazili pripravljenost za takšno prakso tudi kasneje v prihodnosti *(3)*. Tudi osebne izkušnje v slovenskem prostoru govorijo, da periferni ginekologi pogosto vidijo v elektivnem carskem rezu rešitev za nejasne težave oz. strahove nosečnice. 'Senzibilizacija' nosečnic za carski rez pogostokrat izniči napore porodničarjev, ki v pogovoru z nosečnico objektivno predstavijo prednosti in slabosti različnih načinov zaključka nosečnosti.

Zdravnik porodničar je tudi postavljen pred etično dilemo, kaj narediti, ko kljub pogovoru nosečnica vztrajno zahteva carski rez. Seveda jo lahko zavrne in carskega reza ne opravi, vendar takšen ukrep redko poda etično zadoščenje in povzroča nemalo težav pri nadaljnjem zaporedju dogodkov.

Nosečnica namreč v isti ustanovi lahko poišče drugega porodničarja, ki je bolj pripravljen opraviti carski rez, ali pa svojo zamisel uresniči v drugi ustanovi. To je posebej problematično v manjših regijah z večjim številom porodnišnic, kjer se vsaka porodnišnica bori, da s povečevanjem števila porodov opraviči svoj obstoj. Indikacije za opravičevanje carskih rezov v takšnih primerih se vedno najdejo, posegi pa so redko označeni kot posegi na voljo nosečnice.

Odsotnost indikacije – poseg na voljo nosečnice – je lahko vzrok za hudo stisko in etično dilemo zdravnika, ki se trdno drži medicinske prakse, podprte z dokazi, in se upira resnicam vsakdanjika. Opisana dinamika na terenu pelje tudi v socialno neenakomernost in neenako obravnavo, ker je dokazano, da so elektivni carski rezi pogostejši pri nosečnicah iz višjih socialnih slojev. Posameznice na višji stopnji socialne lestvice tudi uspešneje priskrbijo potrdila, ki bi upravičevala carski rez, čeprav gre v resnici za carski rez na željo porodnice *(8)*.

Iz povedanega lahko sklenemo, da nepodpiranje carskih rezov na željo nosečnice takšnih posegov ne prepreči, ampak jih samo prikrije in jih spravi v 'ilegalo', kar ima lahko močne negativne učinke v pravnomedicinskem sistemu, v katerem živimo. S tem se ustvarja sprejemljiva socialna norma, ki s pravnega vidika nima podlage in je osnova za odškodninske zahtevke pri pojavu zapletov, povezanih z operativnim posegom.

Opisane dileme se odražajo tudi v predlogih za ukrepanje (angl. *guidelines*) državnih perinatoloških združenj na temo carskih rezov na zahtevo matere, ki so danes bistveno bolj fleksibilna kot nekoč *(9)*.

S tem se odraža stališče, da je treba spoštovati bolnikovo anatomijo in pravico ženske, da izbira svoj način poroda.

Obenem je treba poudariti, da podpiranje uvedbe indikacije – carski rez na željo porodnice, ne pomeni podpiranje carskega reza kot boljšega načina poroda za vse ženske, ampak prav nasprotno. To je nujno potreben prvi korak pri soočanju s pritiskom javnosti in aktualiziranjem tega vprašanja – ugotavljanja, koliko je pojav resnično razšir-

jen s spremljanjem pogostnosti indikacije v perinatoloških bazah podatkov, kaj je vzrok za pojav te indikacije, iskanje učinkovitih pristopov do odločanja, kdo je upravičen do omenjene indikacije in pod kakšnimi pogoji, ter pristopov, ki bodo pripeljali do zniževanja pogostnosti carskega reza na željo.

V porodnišnici Maribor se spomnimo izjemno velikega pritiska za opravljanje carskih rezov na željo s strani nosečnic in perifernih ginekologov. Upiranje trendom je samo okrepilo psihološki pritisk. Po postopnem dvigu odstotka carskih rezov, ko smo prišli do točke, da smo imeli največji odstotek carskih rezov v državi, pa se je pojavil trend želje po naravnem porodu. Ta je bil verjetno razlog za nenaden padec odstotka carskih rezov v letu 2011 brez kakršnihkoli ukrepov ali sprememb v obravnavi nosečnic. Čas bo pokazal, ali se bo ta trend zniževanja carskih rezov nadaljeval tudi v prihodnosti.

PROTI CARSKEMU REZU NA ŽELJO NOSEČNICE

Ocena o etičnosti (ali neetičnosti) nekega postopka oz. odločitve v medicini temelji na štirih načelih: spoštovanje avtonomije bolnika, dobronamernost, neškodovanje in pravičnost *(10)*. V primeru carskega reza na željo nosečnice, ki sicer nima medicinske indikacije za ta poseg, so vsaj nekatera od teh načel v konfliktu.

S stališča spoštovanja bolnikove avtonomije je carski rez na željo nosečnice sprejemljiv. Še posebno ob dejstvu, da so se v zadnjih desetletjih merila o upravičenosti carskega reza pri nekaterih indikacijah, na primer medenični vstavi ploda ali stanju po predhodnem carskem rezu, očitno spremenila. Po podatkih nacionalnega perinatalnega informacijskega sistema Slovenije (NPIS) je bil delež carskih rezov pri medenični vstavi v Sloveniji še leta 2002 65 %, leta 2010 pa že 83 %. Podobno je porasel delež carskih rezov v skupini nosečnic s predhodnim carskim rezom (od 68 % leta 2002 na 76 % leta 2010). Pri določenih indikacijah je torej načelo avtonomnosti postalo dominantno in v teh primerih carski rez naredimo, če nosečnica tako želi.

Vendar v primeru carskih rezov na željo brez medicinske indikacije trčimo ob vprašanje, ali je omogočiti takšno operacijo v nasprotju z načeli dobronamernosti, neškodovanja in/ali pravičnosti. V skladu s slednjim načelom, pravičnostjo, mora biti zagotovljena enaka obravnava vseh bolnikov. Vprašanje pravičnosti je v primeru carskega reza na željo torej predvsem vprašanje finančne vzdržnosti politike omogočanja takšnih operacij v okviru javnega zdravstva. Analiz stroškov, povezanih s carskimi rezi na željo, je zelo malo. Tudi v ZDA, kjer je zaradi načina plačevanja v zdravstvu sledenje stroškov posameznih postopkov nekoliko enostavnejše kot pri nas, ni zanesljivih podatkov o vplivu takšnih carskih rezov na stroške v porodništvu *(11)*. National Institute of Health je leta 2006 ugotovil, da podatkov o finančnem vidiku carskih rezov na željo ni dovolj in da so potrebne dodatne analize *(12)*. Vsekakor odločitev o načinu poroda ne sme temeljiti le na izračunih stroškov. Ključni sta dobronamernost in neškodovanje. V nadaljevanju se bomo zato osredotočili predvsem na pregled literature, ki nam lahko pomaga odgovoriti na vprašanje: ali je omogočiti carski rez na željo ob odsotnosti medicinskih indikacij s stališča dobronamernosti in neškodovanja etično sprejemljivo.

Podatke, da carski rez na željo predstavlja povečano tveganje za otroka in mater, lahko načelno delimo v dve skupini: podatke o kratkoročnih tveganjih carskega reza in podatke o dolgoročnih tveganjih. Med slednjimi je predvsem pomemben vpliv carskega reza na tveganje za zaplete v naslednjih nosečnostih.

Tveganja za otroka, povezana s carskim rezom

Kratkoročna tveganja za otroka

Neonatalna umrljivost

V ZDA so analizirali vse porode (N = 8.026.415) in vse neonatalne smrti (N = 17.412) od leta 1999 do 2002. Primerjali so otroke, ki so se rodili z elektivnim carskim rezom, in tiste, ki so se rodili vaginalno ali z urgentnim carskim rezom po poskusu. Vključili so le t. i. nizkorizične porode: ob roku, s plodom v glavični vstavi, brez predležeče posteljice, razvojnih nepravilnosti ploda ali internističnih bolezni pri materi. Po upoštevanju motečih dejavnikov (kajenje, starost matere, porodna teža, gestacijska starost, socioekonomski status itd.) je

bilo v skupini otrok, rojenih z elektivnim carskim rezom, statistično značilno več neonatalnih smrti (razmerje obetov (angl. *odds ratio*, OR) 1,93; 95% interval zaupanja (angl. *confidence interval*, CI) 1,67–2,24) *(13)*. Res je, da gre za retrospektivno analizo podatkov registra rojstev in zato teh podatkov ne moremo jemati kot dokaz, da je carski rez neposredni dejavnik tveganja za neonatalno smrt. Res pa je tudi, da ni randomiziranih raziskav, ki bi primerjale tveganja poskusa vaginalnega poroda in tveganja elektivnega carskega reza. Zato moramo tudi podatke o morebitnem profilaktičnem učinku carskega reza na pojavnost nekaterih poškodb ob poskusu vaginalnega poroda jemati z enako mero rezerviranosti.

Na tem primeru je treba izpostaviti še en vidik primerjav poroda s carskim rezom in vaginalnega poroda. To je pomen t. i. *»intention-to-treat«* metodologije. Neustrezno je namreč primerjati vse porode s carskim rezom z vsemi vaginalnimi porodi. Nekatere nosečnice, pri katerih je vaginalni porod načrtovan, bodo namreč rodile z urgentnim carskim rezom. Ta je načeloma bolj tvegan od elektivnega carskega reza (izjema je le tveganje za dihalno stisko novorojenčka – spodaj). V analizi tveganj je torej treba upoštevati »poskus vaginalnega poroda« in »poskus elektivnega carskega reza« (tudi v tej skupini bodo nekatere ženske lahko rodile vaginalno) *(14)*. Ob tem je bistven podatek, kolikšen delež žensk, ki nameravajo roditi vaginalno, rodi z urgentnim carskim rezom. V Sloveniji je ta delež razmeroma nizek: v letih 2010 in 2011 je bil 10 % (za prvesnice in mnogorodnice, ob roku, s plodom v glavični vstavi, po indukciji poroda ali spontanemu začetku poroda) (NPIS).

Dihalna stiska novorojenčka

Po elektivnem carskem rezu je dihalna stiska novorojenčka pogostejša kot po vaginalnem porodu ali urgentnem carskem rezu po poskusu vaginalnega poroda. Absolutna tveganja so sicer razmeroma majhna: 35,5/1000 za elektivni carski rez; 12,2/1000 za urgentni carski rez in 5,3/1000 za vaginalni porod *(15–18)*. Eden od možnih razlogov za povečano pojavnost dihalne stiske po elektivnem carskem rezu je, da se mehanizmi za resorpcijo tekočine iz pljuč aktivirajo šele ob pričetku poroda *(17)*. Drugi razlog pa je verjetno iatrogena nedonošenost *(16, 18)*. Tveganje za slednjo je izjemno majhno, če elektivnih carskih rezov ne delamo pred dopolnjenim 38. tednom nosečnosti *(18)*. Na žalost se po podatkih iz literature zdravniki velikokrat tega ne držimo *(19)*.

Dolgoročna tveganja za otroka

Astma, sladkorna bolezen tipa 1 in druge kronične bolezni

Metaanaliza je pokazala, da imajo otroci, ki so bili rojeni s carskim rezom, 20 % več astme od tistih, ki so se rodili vaginalno *(20)*. Prav tako rezultati številnih raziskav kažejo na povečano pojavnost sladkorne bolezni tipa 1 pri otrocih, rojenih s carskim rezom *(21)*. Opisane, a veliko slabše raziskane, so tudi povezave med porodom s carskim rezom in debelostjo ter alergijami na hrano *(22, 23)*. Razlogov za tovrstne učinke carskega reza še ne razumemo povsem. Nekateri avtorji so mnenja, da gre za posledico neaktiviranja epigenetskih mehanizmov med porodom, drugi, da je razlog v drugačnem delovanju osi hipotalamus-hipofiza-nadledvičnica, tretji pa zagovarjajo teorijo, da je ob elektivnem carskem rezu onemogočena normalna poselitev črevesja novorojenčka s komenzalnimi bakterijami materine črevesne flore *(19)*.

Dojenje

Koristi dojenja na dolgoročno zdravje otroka so dobro poznane. Metaanaliza raziskav o vplivu carskega reza na dojenje je pokazala, da ženske po carskem rezu redkeje dojijo kot po vaginalnem porodu *(12)*. Treba pa je poudariti, da so bili v teh raziskavah upoštevani tako elektivni, kot tudi urgentni carski rezi. Pri slednjih je pooperativni potek pogosteje bolj zapleten in daljši, kar lahko vpliva na uspešnost dojenja. Raziskav, ki bi primerjale delež doječih mater po »poskusu vaginalnega poroda« in »poskusu elektivnega carskega reza« pri nizkorizičnih nosečnostih, ni *(12)*.

Tveganja za mater, povezana s carskim rezom

Kratkoročna tveganja za mater

Maternalna umrljivost

Povezavo med carskim rezom in povišanim tveganjem za maternalno smrt je zaradi red-

kosti tega izida zelo težko dokazati. Po nekaterih poročilih naj carski rez ne bi povečal tveganja *(24)*. V skladu s tem so tudi podatki iz Južne Amerike, kjer je stopnja maternalne umrljivosti višja v populacijah z nižjim deležem carskih rezov *(25)*. Seveda so pri tovrstnih analizah predvsem pomembni socioekonomski dejavniki, zato te rezultati še zdaleč ne dokazujejo, da je carski rez varnejši od vaginalnega poroda.

Na Nizozemskem je med letoma 1983 in 1992 umrlo 0,04 nosečnic na 1.000 vaginalnih porodov ter 0,53 nosečnic na 1.000 carskih rezov. Poleg tega je bilo kar 17 % maternalnih smrti v tem obdobju neposredno povezanih s carskim rezom *(26)*. Podobno Clark ocenjuje, da v ZDA vsako leto zaradi carskega reza umre približno 20 žensk *(27)*. Večina teh smrti je posledica tromboemboličnih zapletov, ki so po carskem rezu pogostejši in so bili tudi v Sloveniji v zadnjem desetletju med štirimi najpomembnejšimi vzroki za maternalno umrljivost.

Analiza maternalnih smrti v Veliki Britaniji med letoma 1994 in 1996 je pokazala, da je bilo tveganje za maternalno smrt 20,6/milijon živorojenih otrok v primeru vaginalnega poroda in 58,5/milijon živorojenih otrok v primeru elektivnega carskega reza (OR 2,84; 95 % CI 1,72–4,7) *(28)*. Ob tem je treba poudariti, da je bilo tveganje za maternalno smrt največje v primeru urgentnega carskega reza: 182/milijon živorojenih otrok (OR 8,84; 95 % CI 5,6–13,94) *(28)*. To zopet kaže na pomen »*intention-to-treat*« metodologije in odstotka urgentnih carskih rezov v posamezni ustanovi oz. državi pri ocenjevanju tveganj »poskusa vaginalnega poroda« in »poskusa elektivnega carskega reza«.

Maternalna obolevnost

Maternalna smrt je le vrh ledene gore. Po nekaterih ocenah lahko v gospodarsko razvitem svetu za vsako maternalno smrt pričakujemo 50 primerov hude maternalne obolevnosti. Ti se sicer ne končajo s smrtjo, lahko pa vodijo v trajno invalidnost in zahtevajo zelo dolgo okrevanje *(29)*.

Kuklina in sodelavci so analizirali pogostnost maternalne obolevnosti po carskem rezu v primerjavi z vaginalnim porodom v ZDA med letoma 1998 in 2005. Ledvična odpoved je bila za 21 % pogostejša po carskem rezu, pljučna embolija za 52 %, ARDS za 26 % in potreba po umetni ventilaciji za 21 % *(30)*. Večina teh zapletov je bila po njihovih ugotovitvah posledica carskega reza samega in ne stanj, zaradi katerih je bil carski rez narejen.

Dolgoročna tveganja za mater

Če izvzamemo tveganja za naslednje nosečnosti, ki bodo predstavljena posebej, sta najpomembnejša dolgoročna zapleta carskega reza pri materi kronična bolečina in neplodnost. Podatkov o teh zapletih pa je v literaturi razmeroma malo.

Kronična bolečina

Nekaj raziskav kaže na to, da je v nekaterih primerih kronična bolečina v predelu operativne rane po carskem rezu lahko zelo pomemben problem. Nikolajsen je s sodelavci ugotovil, da je v 18,6 % bolečina prisotna še tri mesece po porodu, 10 mesecev po porodu pa je bolečine navajalo še 12,3 % operirank *(31)*. Kar 5,9 % žensk je še 10 mesecev po carskem rezu bolečino doživljalo kot takšno, ki pomembno vpliva na kakovost življenja *(31)*. Podobno so Loos in sodelavci, ki so sicer raziskovali bolečino po laparotomiji zaradi carskega reza ali histerektomije, ugotovili, da dve leti po operaciji bolečino, ki vpliva na vsakdanje aktivnosti, čuti 8,9 % žensk *(32)*. O pojavnosti bolečine po carskem rezu je poročala tudi Mary Hannah v svoji analizi podatkov, pridobljenih med raziskavo o porodu ploda v medenični vstavi (angl. »*The Term Breech Trial*«). Tri mesece po porodu je bila pri ženskah, randomiziranih v skupino z načrtovanim elektivnim carskim rezom, abdominalna bolečina pogostejša kot pri ženskah, ki so poskusile roditi vaginalno: razmerje tveganj (RR) 1,89; 95 % CI 1,29–2,79 *(33)*.

Neplodnost

Domneva, da lahko zaradi carskega reza v predelu jajcevodov nastanejo zarastline, ki vplivajo na nadaljnjo plodnost, je precej razširjena. Na podlagi rezultatov Murphyja in sodelavcev lahko sklepamo, da ta domneva vsaj deloma drži. Ženske po enem carskem rezu so 1,56-krat pogosteje poiskale pomoč zaradi neplodnosti (OR 1,56; 95 % CI 1,22–2,00);

ženske po dveh ali več carskih rezih pa še pogosteje (OR 2,33; 95 % CI 1,64–3,30) *(34)*.

Zapleti, povezani s predhodnim carskim rezom

Motnje placentacije

Med motnje placentacije, ki so pogostejše po predhodnem carskem rezu, spadajo:

- abrupcija posteljice,
- predležeča posteljica in
- vraščena posteljica (lat. *placenta accreta*, *increta* in *percreta*).

Abrupcija posteljice

Po predhodnem carskem rezu je abrupcija posteljice oz. prezgodnja ločitev pravilno ležeče posteljice pogostejša *(35, 36)*. To tveganje naj ne bi pomembno naraščalo s številom predhodnih carskih rezov: OR 1,3; 95 % CI 1,2–1,5 po enem carskem rezu in OR 1,3; 95 % 1,0–1,8 po dveh *(35)*. Perinatalna umrljivost ob abrupciji posteljice je velika – od 0,01 % do 0,04 %, zato je povečano tveganje za abrupcijo v naslednji nosečnosti treba vključiti v svetovanje nosečnici, ki želi roditi s carskim rezom zaradi občutka večje varnosti tega načina porajanja za otroka *(37)*.

Predležeča posteljica

Tudi pogostnost predležeče posteljice oz. lat. *placente previe* je večja po predhodnem carskem rezu *(35, 36, 38)*. Metaanaliza je pokazala, da lahko pričakujemo en dodaten primer predležeče posteljice na 359 carskih rezov *(38)*.

Vraščena posteljica

Placenta accreta, increta in *percreta* so resen problem sodobnega porodništva z izjemno visoko maternalno obolevnostjo in umrljivostjo. V ZDA ocenjujejo, da je do 7 % maternalne umrljivosti pri njih posledica vraščenih posteljic *(39)*. V Sloveniji smo ugotovili, da je bilo 26 % histerektomij po porodu v zadnjih desetih letih najverjetneje narejenih zaradi vraščene posteljice (NPIS). To je v skladu s podatki o indikacijah za poporodne histerektomije iz drugih evropskih držav *(40)*. Opisana povprečna izguba krvi ob carskem rezu zaradi vraščene posteljice je 3.000–5.000 ml. Seveda je v nekaterih primerih izguba krvi precej večja *(39, 41)*. V 10–15 % opisujejo ob carskem rezu zaradi *placente accrete* poškodbe uretra, opisani pa so tudi primeri vezikо-vaginalnih fistul *(41)*. 25–50 % teh otročnic potrebuje pooperativno oskrbo v enotah intenzivne terapije najvišje stopnje *(41)*. Ob vsem tem pa je treba upoštevati tudi zaplete pri novorojenčku zaradi iatrogenega prezgodnjega poroda. Carski rez pri vraščeni posteljici naredimo namreč navadno pred dopolnjenim 37. tednom, da bi se izognili dodatnim zapletom urgentne operacije v primeru spontanega začetka poroda *(41)*.

Pogostnost *placente accrete* narašča in porast deleža carskih rezov je zelo verjetno eden najpomembnejših vzrokov za to *(42, 43)*. Povezava med predhodnimi carskimi rezi in *placento accreto* je namreč jasno dokazana. Že leta 1999 je Hung s sodelavci upošteval številne dejavnike tveganja za vraščeno posteljico (starost, število predhodnih nosečnosti, kajenje itd.) in ugotovil, da je OR za *accreto* v naslednji nosečnosti po enem carskem rezu 2,3, vendar je bil 95 % CI zaradi majhnega števila primerov 0,5–9,5. Tveganje torej ni bilo statistično značilno povečano *(44)*. Leta 2006 so Silver in sodelavci objavili rezultate velike raziskave narejene v 14 ameriških terciarnih centrih *(45)*. Ugotovili so, da je pojavnost *placente accrete* po enem carskem rezu 0,24 %; po dveh 0,31 %; po treh 0,57 %; po štirih 2,33 %; po petih 2,33 % in po šestih carskih rezih 6,74 %. Z logistično regresijo so nato pokazali, da postane tveganje za *placento accreto* statistično značilno povečano po dveh in več carskih rezih (po dveh carskih rezih: OR 2,4; 95 % CI 1,3–4,3; po treh carskih rezih: OR 9; 95 % CI 4,8–16,7 itd.).

Ruptura maternice

Poskus vaginalnega poroda po predhodnem carskem rezu je najpogostejši vzrok za rupturo maternice, ki je povezana z zelo velikim tveganjem za maternalno in perinatalno obolevnost ter umrljivost *(46)*. To je verjetno najpomembnejši razlog za vse manjši delež žensk, ki po predhodnem carskem rezu rodijo vaginalno. V letih 2010 in 2011 je bil v Sloveniji ta delež 24 %; najvišji v Novem mestu (51 %) in najnižji na Ptuju (5 %) (NPIS). Carski rez v prvi nosečnosti torej vse pogosteje pome-

ni, da bo ženska vse svoje otroke rodila s carskim rezom.

Kirurški zapleti pri ponovnih carskih rezih

Zarastline, ki nastanejo ob predhodnih carskih rezih, povečujejo tveganje za poškodbo sečil, predvsem sečnega mehurja, in črevesja ob ponovnem carskem rezu *(2)*. Makoha je poročal o 10 % pojavnosti zarastlin v trebušni votlini ob drugem, 25 % ob tretjem, 45 % ob četrtem in 55 % ob petem carskem rezu *(47)*.

Znotrajmaternična smrt ploda

Leta 2003 je Gordon Smith na podlagi škotske perinatalne baze podatkov ugotovil, da je tveganje za nepojasnjeno smrt ploda v maternici povišano pri ženskah po predhodnem carskem rezu ne glede na gestacijsko starost (OR 2,23; 95 % CI 1,48–3,36) *(48)*. To bi lahko bila posledica motenj placentacije in/ali prekrvavitve maternice po predhodnih operacijah. Nekatere novejše raziskave so te ugotovitve potrdile, nekatere pa ne *(49–53)*.

Spontani splavi in zunajmaternične nosečnosti

Obstaja tudi nekaj podatkov o tem, da carski rez poveča tveganje za spontani splav v naslednji nosečnosti. Na Škotskem so ugotovili statistično pomembno večjo pojavnost spontanega splava pri ženskah po predhodnem carskem rezu (91/1.000 nosečnosti) v primerjavi z ženskami, ki so rodile vaginalno (74/1.000 nosečnosti) (54). V skupini žensk po carskem rezu so bile pogostejše tudi zunajmaternične nosečnosti (9,5/1.000 nosečnosti po carskem rezu v primerjavi s 5,7/1.000 nosečnosti po vaginalnem porodu) *(54)*. Tudi pregled observacijskih raziskav s tega področja je pokazal, da sta spontani splav in zunajmaternična nosečnost pogostejša po predhodnem carskem rezu, kljub temu da te povezave niso dokazali v vseh raziskavah *(55)*.

ZAKLJUČEK

Vprašanje sprejemljivosti carskega reza na željo nosečnice ob odsotnosti medicinske indikacije ni samo vprašanje razmerja koristi in tveganj za otroka in mater v nosečnosti, v kateri si nosečnica želi roditi s carskim rezom. Treba je upoštevati tudi tveganje za resne zaplete, ki so zaradi carskega reza v morebitnih naslednjih nosečnostih pogostejši. Tveganje za zaplete raste s številom nosečnosti. Na podlagi modela, ki so ga nedavno objavili Miller in sodelavci, lahko v tretji nosečnosti po carskem rezu tako pričakujemo kar 10 % pojavnost življenje ogrožajočih zapletov *(57)*. V Sloveniji je imelo leta 2011 24 % žensk, starih od 40 do 44 let, enega otroka, 50 % dva, 13 % tri, 3 % štiri in 1 % pet ali več otrok *(56)*. Večina Slovenk bo torej tudi v prihodnosti najverjetneje rodila več kot enkrat. To moramo upoštevati, kadar se odločamo, ali bomo sprejeli željo nosečnice kot zadostno indikacijo za carski rez.

LITERATURA

1. D'Souza R. Cesarean section on maternal request for non-medical reasons: Putting the UK National Institute of Health and Clinical Excellence guidelines in perspective. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2013; 27: 165–77.
2. Cesarean delivery on maternal request. Committee Opinion No. 559. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol. 2013; 121: 904–7.
3. Robson SJ, Tan WS, Adeyemi A et al. Estimating the rate of cesarean section by maternal request: anonymous survey of obstetricians in Australia. Birth. 2009; 36: 208–12.
4. Stjernholm YV, Petersson K, Eneroth E. Changed indications for cesarean sections. Acta Obstet Gynecol Scand. 2010; 89: 49–53.
5. Walker SP, McCarthy EA, Ugoni A et al. Cesarean delivery or vaginal birth: a survey of patient and clinician thresholds. Obstet Gynecol. 2007; 109: 67–72.

6. Hofberg K, Ward MR. Fear of childbirth, tocophobia, and mental health in mothers: the obstetric-psychiatric interface. Clin Obstet Gynecol. 2004; 47: 527–34.
7. Klein MC, Kaczorowski J, Hall WA, et al. The attitudes of Canadian maternity care practitioners towards labour and birth: many differences but important similarities. J Obstet Gynaecol Can. 2009; 31: 827–40.
8. Alves B, Sheikh A. Investigating the relationship between affluence and elective cesarean sections. BJOG Int J Obstet Gynaecol. 2005; 11: 994–6.
9. The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. Cesarean delivery on maternal request. New College Statement C-Obs. 39; 2010.
10. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of biomedical ethics. New York: Oxford University Press; 1994.
11. Bost BW. Cesarean delivery on demand: what will it cost? Am J Obstet Gynecol. 2003; 188: 1418–3.
12. NIH State of the science conference: Cesarean Delivery on Maternal Request. 2006 Mar 26–27; Bethesda, Maryland.
13. MacDorman MF, Declercq E, Menacker F, et al. Neonatal mortality for primary cesarean and vaginal births to low-risk women: application of an »intention-to-treat« model. Birth. 2008; 35: 3–8.
14. Allen VM, O'Connell CM, Liston RM, et al. Maternal morbidity associated with cesarean delivery without labor compared with spontaneous onset of labor at term. Obstet Gynecol. 2003; 102: 477–82.
15. Zanardo V, Simbi AK, Franzoi M, et al. Neonatal respiratory morbidity risk and mode of delivery at term: influence of timing of elective cesarean delivery. Acta Paediart. 2004; 93: 643–7.
16. Morrison JJ, Rennie JM, Milton PJ. Neonatal respiratory morbidity and mode of delivery at term: influence of timing of elective cesarean section. Br J Obset Gynaecol. 1995; 102: 101–6.
17. Zanardo V, Padovani E, Pittini C, et al. The influence of timing of elective cesarean section on risk of neonatal pneumothorax. J Pediatr. 2007; 150: 252–5.
18. Hansen AK, Wisborg K, Uldbjerg N, et al. Risk of respiratory morbidity in term infants delivered by elective cesarean section: cohort study. BMJ. 2008; 336: 85–7.
19. Steer PJ, Modi N. Elective cesarean sections – risks to the infant. Lancet. 2009; 374: 675–6.
20. Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, et al. A meta-analysis of the association between cesarean section and childhood asthma. Clin Exp Allergy. 2008; 38: 629–33.
21. Cardwell CR, Stene LC, Joner G, et al. Cesarean section is associated with an increased risk of childhood-on set type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. Diabetologia. 2008; 51: 726–35.
22. Utz RL. Can prenatal care prevent childhood obesity. Policy Perspectives 2008 [internet] [citirano Apr 15 2013]. Dosegljivo na: http://www.imakenews.com/cppa/e_article001081327.cfm
23. Koplin J, Allen K, Gurrin L, et al. Is cesarean delivery associated with sensitization to food allergens and IgE-mediated food allergy: a systematic review. Pediatr Allergy Immunol. 2008; 19: 682–27.
24. Agency for Healthcare Research and Quality. Evidence Report/Technology Assessment. Number 133. Cesarean Delivery on Maternal Request. 2006.
25. Belizan JM, Althabe F, Barros FC, et al. Rates and implications of cesarean sections in Latin America: ecological study. BMJ. 1999; 319: 1397–400.
26. Schuitemaker N, van Roosmalen J, Dekker G, et al. Maternal mortality after cesarean section in The Netherlands. Acta Obstet Gynecol Scand. 1996; 75: 332–4.
27. Clark SL, Belfort MA, Dildy GA, et al. Maternal death in the 21st century: causes, prevention, and relationship to cesarean delivery. Am J Obstet Gynecol. 2008; 199: 36e1–5.
28. Hall MH, Bewley S. Maternal mortality and mode of delivery. Lancet. 1999; 354: 776.
29. D'Alton ME, Bonanno CA, Berkowitz RL, et al. Putting the »M« back in maternal-fetal medicine. Am J Obstet Gynecol. 2012; PMID 23211544 (epub ahead of print).
30. Kuklina EV, Meikle SF, Jamieson DJ, et al. Severe obstetric morbidity in the United States: 1998-2005. Obstet Gynecol. 2009; 113: 293–9.
31. Nikolajsen L, Sørensen HC, Jensen TS, et al. Chronic pain following cesarean section. Acta Anaesthesiol Scand. 2004; 48: 111–6.
32. Loos MJ, Scheltinga MR, Mulders LG, et al. The Pfannenstiel incision as a source of chronic pain. Obstet Gynecol. 2008; 111: 839–46.
33. Hannah ME, Hannah WJ, Hodnett ED, et al. Outcomes at 3 months after planned cesarean vs planned vaginal delivery for breech presentation at term: the international randomized Term Breech Trial. JAMA. 2002: 287: 1822–31.
34. Murphy DJ, Stirrat GM, Heron J. The relationship between Cesarean section and subfertility in a population-based sample of 14 541 pregnancies. Human Reprod. 2002; 17: 1914–7.
35. Getahun D, Oyelese Y, Salihu HM, et al. Previous cesarean delivery and risks of placenta previa and placental abruption. Obstet Gynecol. 2006; 107: 771–8.
36. Yang Q, Wen SW, Oppenheimer L, et al. Association of cesarean delivery for first birth with placenta praevia and placental abruption in second pregnancy. BJOG. 2007; 114: 609–13.
37. Pajntar M, Novak Antolič Ž, ur. Nosečnost in vodenje poroda. Druga izdaja. Ljubljana: Cankarjeva založba; 2004.

38. Gurol-Urganci I, Cromwell DA, Edozien LC, et al. Risk of placenta previa in second birth after first birth cesarean section: a population-based study and meta-analysis. BMC Pregnancy & Childbirth. 2011; 11: 95.
39. Bauer ST, Bonanno C. Abnormal placentation. Semin Perinatol. 2009; 33: 88–96.
40. Roethlisberger M, Womastek I, Posch M, et al. Early postpartum hysterectomy: incidence and risk factors. Acta Obstet Gynecol Scand. 2010; 89: 1040–4.
41. Eller AG, Porter TF, Soisson P, et al. Optimal management strategies for placenta accreta. BJOG. 2009; 116: 648–54.
42. Miller DA, Chollet JA, Goodwin TM. Clinical risk factors for placenta previa-placenta accreta. Am J Obstet Gynecol. 1997; 177: 210–4.
43. Wu S, Kocherginsky M, Hibbard JU. Abnormal placentation: twenty-year analysis. Am J Obstet Gynecol. 2005; 192: 1458–61.
44. Hung TH, Shau WY, Hsieh CC, et al. Risk factors for placenta accreta. Obstet Gynecol. 1999; 93: 545–50.
45. Silver RM, Landon MB, Rouse DJ, et al. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries. Obstet Gynecol. 2006; 107: 1226–32.
46. Landon MB, Hauth JC, Leveno KJ, et al. Maternal and perinatal outcomes associated with a trial of labor after prior cesarean delivery. N Engl J Med. 2004; 351: 2581–9.
47. Makoha FW, Felimban HM, Fathuddien MA, et al. Multiple cesarean section morbidity. Int J Gynaecol Obstet. 2004; 87: 227–32.
48. Smith GC, Pell JP, Dobbie R. Cesarean section and risk of unexplained stillbirth in subsequent pregnancy. Lancet. 2003; 362: 1779–84.
49. Gray R, Quigley MA, Hockley C, et al. Cesarean delivery and risk of stillbirth in subsequent pregnancy: a retrospective cohort study in an English population. BJOG. 2007; 114: 264–70.
50. Bahtiyar MO, Julien S, Robinson JN, et al. Prior cesarean delivery is not associated with an increased risk of stillbirth in a subsequent pregnancy: analysis of U.S. perinatal mortality data, 1995–1997. Am J Obstet Gynecol. 2006; 195: 1373–8.
51. Salihu HM, Sharma PP, Kristensen S, et al. Risk of stillbirth following a cesarean delivery: black-white disparity. Obstet Gynecol. 2006; 107: 383–90.
52. Kennare R, Tucker G, Heard A, e tal. Risks of adverse outcomes in the next birth after a first cesarean delivery. Obstet Gynecol. 2007; 109: 270–6.
53. Wood SL, Chen S, Ross S, et al. The risk of unexplained antepartum stillbirth in second pregnancies following cesarean section in the first pregnancy. BJOG. 2008; 115: 726–31.
54. Mollison J, Porter M, Campbell D, et al. Primary mode of delivery and subsequent pregnancy. BJOG. 2005; 112: 1061–5.
55. Hemminiki E. Impact of cesarean section on future pregnancy – a review of cohort studies. Paediatr and Perinat Epidem. 1996; 10: 366–79.
56. Statistični urad Republike Slovenije [internet] [citirano Apr 15 2013]. Dostopno na: http://www.stat.si/novica_prikazi.aspx?id=4030.
57. Miller. Obstetrics Gynecology. V tisku 2013.

Ginekologija

Martina Ribič - Pucelj[1]

Laparoskopske operacije benigne patologije na Ginekološki kliniki v Ljubljani – od zunajmaternične nosečnosti do globoke endometrioze

Laparoscopic Surgery of Benign Pathology at Department of Obstetrics and Gynecology Ljubljana – From Ectopic Pregnancy to Deep Endometriosis

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: laparoskopske operacije, benigne bolezenske spremembe

V prispevku prikazujemo uvedbo in razvoj laparoskopsih operacij benignih sprememb na Ginekološki kliniki v Ljubljani, in sicer od najenostavnejših do najzahtevnejših posegov, ter učenje in širjenje znanja v Sloveniji in zunaj nje.

ABSTRACT

KEY WORDS: laparoscopic surgery, benign pathology

We present the introduction and development of laparoscopic surgeries for benign pathology at Department of Obstetrics and Gynecology, and that from simple to most advanced procedures as well as teaching and spreading the knowledge in Slovenia and abroad.

[1] Doc. dr. Martina Ribič - Pucelj, dr. med., Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; martina.ribic@gmail.com

UVOD

Manjši, prevsem diagnostični laparoskopski posegi (biopsija jajčnikov, sterilizacija) so se začeli izvajati že v tridestih letih prejšnjega stoletja. Od leta 1970 dalje se zaradi napredka v tehniki (instrumenti, oprema) laparoskopija vse bolj spreminja iz diagnostične v terapevtsko in mikrokirurško metodo. Ker pa so bili vsi laparoskopski posegi narejeni pod kontrolo očesa in kirurška ekipa ni mogla aktivno sodelovati z operaterjem, se ta način ni širše uveljavil. Revolucijo predstavlja uvedba videokamere in videolaparoskopije konec osemdesetih let, saj je omogočila izvajanje vse zahtevnejših posegov. Temu napredku je zelo hitro sledila tudi Ginekološka klinika v Ljubljani in že leta 1990 so bile narejene prve laparoskopske operacije z uporabo videolaparoskopije.

LAPAROSKOPSKE OPERACIJE BENIGNIH SPREMEMB NA GINEKOLOŠKI KLINIKI V LJUBLJANI

Tako kot v evropskih centrih, kjer so začeli uvajati laparoskopsko kirurgijo, smo tudi na Ginekološki kliniki začeli s posegi na adneksih. Leta 1990 je bila narejena prva laparoskopska operacija zunajmaternične nosečnosti (ZN). Zaradi sodobne diagnostike (beta-horionski gonadotropin in vaginalni ultrazvok) je bilo vse več ZN ugotovljenih v zgodnji obliki, zato je bila najpogostejša operacija pri ženskah, ki so želele ohraniti plodno sposobnost, tubotomija *(1)*. Kasneje je začelo naraščati število tubektomij *(2)*. Razlogov za to je bilo več: operacije ZN se niso izvajale več samo na Kliničnem oddelku za reprodukcijo, temveč tudi na urgenci, kjer so operirali kolegi, ki niso imeli izkušenj s kirurgijo jajcevodov, drugi vzrok pa je bilo vse večje uveljavljanje postopkov zunajtelesne oploditve (angl. *in vitro fertilization*, IVF) *(2)*.

Istega leta so bile narejene tudi prve fimbrioplastike, uveljavilo pa se je tudi laparoskopsko operiranje minimalne in blage endometrioze, bodisi koagulacija bodisi izrezanje žarišč, katerega rezultat je 61,5 % spontanih zanositev *(3)*. Pogostnost fimbrioplastik se je v primerjavi z odprtimi operacijami, narejenimi v osemdesetih letih postoma zmanjševala zaradi vse redkejše tovrstne patologije in zaradi vse večje uveljavitve IVF. Rezultati so bili primerljivi s klasičnimi operacijami, in sicer 32 % spontanih nosečnosti po salpigoneostomiji, 35 % po fimbrioplastiki in 60 % po adheziolizi *(4)*.

Leta 1990 je bila narejena prva laparoskopska odstranitev adneksov, ki so ji sledile vse pogostejše, ne le adneksektomije, temveč predvsem enukleacije cist. Laparoskopsko operiranje adneksnih tumorjev, ki je danes v večini primerov izbirni način kirurškega pristopa, je bil dolgo eden najbolj kontraverznih posegov. Glavni razlogi so prihajali s strani onkologov, ki so svarili pred neustreznim zdravljenjem predoperativno spregledanih malignomov. Zato smo med prvimi v svetu leta 1992 uvedli odstranitev adneksnih tumorjev z endovrečko *(5)*. Še bolj kontraverzno kot laparoskopsko operiranje adneksnih tumorjev je bilo operiranje tumorjev v nosečnosti, ki do leta 1991 v ginekologiji ni bilo dovoljeno. Osnovni razlog za to je bila nevarnost poškodbe noseče maternice ter morebiten vpliv CO_2 na plod, kar se je kasneje izkazalo za neupravičeno. Da laparoskopski pristop nima vpliva niti na izid nosečnosti niti na plod, je dokazala tudi naša raziskava, v kateri pa smo ugotovili tudi 13,6 % mejno malignih in malignih tumorjev *(6)*.

Posebno poglavje adneksnih tumorjev so endometriomi jajčnika. Vedno pogosteje se ugotavlja, da kirurška odstranitev endometriomov zmanjšuje rezervo jajčnika in s tem plodno sposobnost, zaradi česar se priporoča pri neplodnih bolnicah z endometriomi ≤ 4 cm IVF in ne kirurgija *(7)*. Obenem pa je ugotovljeno tudi, da je stopnja zmanjšanja rezerve jajčnika odvisna predvsem od obsežnosti endometrioze in prizadetosti obeh jajčnikov *(8)*. Nedvomno vpliva na stopnjo zanositve tudi kakovost operiranja po mikrokirurških principih. To dokazujejo tudi naši rezultati, saj je po operaciji endometrioze jajčnikov zanosilo 66,6 % bolnic, od tega 59 % spontano in 49 % v postopku IVF *(9–11)*.

Leta 1993 smo namesto klasične klinaste resekcije jajčnikov skozi laparatomijo pri neplodnih ženskah s policističnimi in na spodbujanje ovulacije s clomifen citratom neodzivnimi jajčniki uvedli laparoskopsko elek-

trokoagulacijo. Metodo je leta 1990 uvedel Gjönnaess *(12)*. Tudi pri nas se je izkazala kot uspešna s 63,6 % spontanih enoplodnih nosečnosti in izboljšanim odzivom operiranih jajčnikov na medikamentno spodbujanje ovulacije *(13, 14)*. Naše preliminarne rezultate in upravičenost posega so potrdile tudi kasnejše raziskave *(15)*.

Na osnovi prvih izkušenj s posegi na adneksih smo leta 1994 organizirali prvi tečaj endoskopske kirurgije v ginekologiji, ki pa je bil zgolj informativen. Naslednje leto pa je bil tečaj že organiziran tako, kot je v prihodnosti potekalo vseh 15 tečajev: predavanja, prenos operacij v živo in praktične vaje na modelih. Osem tečajev je bilo z mednarodno udeležbo in sodelovanjem uveljavljenih strokovnjakov iz Evrope, ZDA in Indije.

Leta 1997 smo uvedli laparoskopsko miomektomijo pri najpogostejši benigni patologiji v reproduktivnem obdobju žensk. Do takrat se je miomektomija pri neplodnih ženskah in pri tistih, ki so šele načrtovale nosečnost, izvajala s klasičnim abdominalnim pristopom, pri tistih z zaključeno rodnostjo pa je bila narejena abdominalna ali, redkeje, vaginalna histerektomija. Laparoskopska miomektomija se je izkazala kot varna in zelo učikovita operacija z izjemno nizko stopnjo zapletov in visokim odstotkom spontanih zanositev ter 93,7 % porodov *(16–18)*.

Čeprav je bila prva laparoskopsko asistirana vaginalna histerektomija (LAVH) narejena že leta 1993, se je ta operacija začela izvajati šele leta 1999, in sicer kot alternativa abdominalni histerektomiji in vaginalni histerektomiji pri benignih spremembah pri ženskah s predhodnimi posegi na maternici in adneksih oziroma ozko nožnico pri ženskah, ki niso rodile. Kasneje je LAVHA s pelvično limfadenektomijo postala predvsem izbirni način operiranja pri raku endometrija *(19)*.

Junija 2000 smo naredili prvo laparoskopsko supracervikalno histerektomijo (angl. *supracervical laparoscopic histerectomy,* SLH). Indikacije za poseg so miomi in adenomioza ter odsotnost patologije materničnega vratu pri osveščenih ženskah, ki bodo hodile po operaciji na redne ginekološke preglede in odvzeme brisa materničnega vratu. Poseg, kljub podatkom iz literature, sorazmerno dolgo ni bil najbolje sprejet. Osnovni pomisleki so se nanašali na tveganje za pojav raka materničnega vratu na ohranjenem cerviksu. SLH se je začela pogosteje izvajati po letu 2005, in sicer zaradi več razlogov: zadovoljstvo bolnic, kratko zdravljenje v bolnišnici, hitro okrevanje, manj pooperativnih bolečin in boljša spolna funkcija v primerjavi z LAVH (neobjavljena raziskava) ter uvedba novih tehnologij in inštrumentov. Leta 2006 smo uvedli plazmakinetični vir energije LigaSure™ (MM Surgical Slovenija, Covidien ZDA), električno zanko za odrezanje telesa maternice od cerviksa (LapLoop, MedSys, Belgija), kasneje pa še enostavnejšo zanko SupraLoop™ (Storz GmBH, Nemčija). Izkušnje in sodobna tehnologija so prispevali k temu, da je bilo narejenih vedno več SLH in vedno več pri maternicah, težjih od 750 gramov *(20–22)*.

Novembra leta 2000 smo naredili prvo laparoskopsko operacijo globoke infiltrativne endometrioze (GIE) z resekcijo in anastomozo rektosigme, ki spada med najzahtevnejše laparoskopske operacije v ginekologiji. Te operacije zahtevajo interdisciplinaren pristop, in sicer sodelovanje abdominalnega kirurga, veščega laparoskopskih posegov na črevesu. Indicirana je pri simptomatskih bolnicah *(23)*. GIE prizadene črevo v 38 %, najpogosteje rektosigmo *(24)*.

Da bi strokovno javnost seznanili s to običajno neprepoznano in neustrezno zdravljeno obliko endometrioze, smo leta 2002 organizirali mednarodni simpozij, kjer smo tudi predstavili naše rezultate *(25)*. Z leti je število operacij naraščalo (do leta 2013 smo jih naredili 132). K temu je pripomogla tudi uvedba minimalno invazivnih diagnostičnih postopkov, in sicer endorektalnega ultrazvoka 2004 *(25)* ter leta 2007 diagnostika z vaginalnim ultrazvokom, ki je danes kot neinvazivna metoda prvi in izbirni način v diagnostiki endometrioze črevesa *(27)*. Laparoskopska resekcija črevesa zaradi GIE se je tudi na naši kliniki izkazala kot relativno varna in učinkovita operacija, če jo izvajajo izkušeni kirurgi *(28)*. Najresnejši zaplet teh operacij je popustitev anastomoze ali rektovaginalna fistula. V začetnem obdobju smo imeli 3,1 % tovrstnih zapletov, po letu 2007 pa smo zabeležili zgolj en resen in en manjši tovrstni zaplet, ne le zaradi spremenjenih pred- in pooperativnih postopkov, temveč predvsem zaradi pri-

dobljenih izkušenj. Naša pravkar zaključena raziskava je pokazala, da je kakovost življenja po operaciji pomembno izboljšana.

GIE prizadene sečila mnogo redkeje kot črevo, in sicer v 11 % *(23)*. Mehur je običajno prizadet na svodu in zadnji steni, ki se prilega sprednji steni maternice. Zaradi tega je pogosta prisotnost adenomioze *(29)* in zgolj cistoskopska koagulacija lezije običajno ne predstavlja popolne in dokončne rešitve problema. Uspešno smo naredili 12 laparoskopskih resekcij mehurja. GIE pogosto prizadene sečevode, v večini primerov gre za *ekstrinsing* endometriozo, pri kateri fibroza stisne sečevod od zunaj in je izbirni in učinkovit način ureteroliza. *Intrinsing* endometrioza, ki vrašča v steno in svetlino sečevoda, je zelo redka (0,3 %), potrebna je resekcija sečevoda z anastomozo *(29)*. Zaradi redkosti te oblike žal nimamo izkušenj, saj smo ob prisotnosti urologa naredili zgolj eno operacijo.

Kot zadnjo od zahtevnejših operacij smo leta 2007 uvedli totalno laparoskopsko histerektomijo (TLH). Vzrok za to je bilo predvsem vedno večje število enostavnejših SLH ter pomanjkanje ustreznih inštrumentov, vendar se v zadnjem času tudi TLH vedno bolj uveljavlja. Indicirana je, razen pri ženskah z nekaterimi malignomi maternične sluznice in cerviksa, pri ženskah, ki želijo dokončno rešitev problema, ter pri tistih s predrakastimi spremembami maternične sluznice in cerviksa *(30)*.

Končno, vendar ne nazadnje, se je laparoskopska kirurgija uveljavila tudi v postopkih ohranjanja plodnosti pri onkoloških bolnicah *(31)*. Transpozicijo jajčnika pri bolnicah, pri katerih je potrebno obsevanje male medenice, je že leta 1998 opisal Tulandi *(32)*. Kirurška prestavitev jajčnika iz male medenice vsaj 3 cm iz zgornjega roba obsevalnega polja, ohrani funkcijo jajčnika v 88,6 %, stopnja zanositve pa je 80 %, če ostanejo rodila morfološko neprizadeta. Postopek ne ohranja le plodnosti, temveč tudi težave, ki bi jih povzročila prezgodnja menopavza. Kljub več predstavitvam slovenski strokovni javnosti se ta, v svetu zelo uveljavljen postopek, kolikor mi je znano, v Sloveniji ne izvaja *(33)*.

Naša prizadevanja za uvedbo najsodobnejše minimalno invazivne kirurgije so bila nagrajena z organizacijo 16. evropskega kongresa endoskopske kirurgije v ginekologiji. *(34)*. Na kongresu smo predstavili tudi našo knjigo Endoskopske operacije v ginekologiji, ki je izšla v slovenščini in angleščini in je bila opremljena z DVD-ji vseh posegov *(35)*. Osemindvajset poglavij so prispevali slovenski ginekologi, 10 pa mednarodno uveljavljeni strokovnjaki iz Evrope.

Zaradi velikih stroškov organizacije in vse manjšega števila udeležencev smo zadnji tečaj Endoskopske kirurgije v ginekologiji z mednarodno udeležbo organizirali leta 2010. Zanimanje slovenskih ginekologov se je zmanjšalo, ker so v večini bolnišnic začeli izvajati laparoskopske operacije I. in II. zahtevnostne stopnje, v nekaterih tudi III. stopnje. Zaradi stroškov udeležbe se je zelo zmanjšalo število udeležencev iz republik bivše Jugoslavije. V svojih državah so začeli organizirati tečaje, na katere pa so povabili slovenske strokovnjake, ki so predavali in izvajali operacije s prenosom v živo. Nekateri ginekologi pa so se raje odločili za učenje operacij prek spleta.

ZAKLJUČEK

Kirurgi, ki uvajajo nove postopke, se pogosto srečujejo z nasprotovanjem in skepticizmom. Vzrok za to je učna krivulja in zato daljše trajanje operacij, zapleti in na začetku še neprepričljivi rezultati. Vendar brez vztrajanja, zagnanosti, prepričanja v svoje delo in poguma teh kirurgov ne bi bilo napredka. Preteklost mora biti odskočna deska in ne gugalna mreža ali ležalnik (misel neznanega avtorja).

LITERATURA

1. Ribič - Pucelj M, Tomaževič T, Vogler A, et al. Laparoskopsko operiranje zunajmaternične nosečnosti. Zdrav Vestn. 1995; 64: 17–20.
2. Ribič - Pucelj M, Vogler A, Tomaževič T, et al. Laparoscopic surgical management of ectopic pregnancy: A 6-year experience. Gynaecol Perinatol. 1998; 7 (3): 117–21.

3. Vogler A, Ribič - Pucelj M, Tomaževič T. Kirurško zdravljenje endometrioze pri neplodnih ženskah. Zdrav Vest. 2003; 72: 117–20.
4. Tomaževič T. Laparoskopska fimrioplastika in adhezioliza. In: Ribič - Pucelj M, ed. Endoskopske operacije v ginekologiji. Radovljica: Didakta; 2007. p. 103–8.
5. Ribič - Pucelj M, Kobal B, Tomaževič T. Laparoskopsko operiranje adneksnih tumorjev. In: Ribič - Pucelj M, ed. Endoskopske operacije v ginekologiji. Radovljica: Didakta; 2007. p. 146–54.
6. Ribič - Pucelj M, Kobal B, Peternelj - Marinšek S. Surgical treatment of adnexal masses in pregnancy: indications, surgical approach and pregnancy outcome. J Rep Med. 2007; 52 (4): 273–9.
7. Kennedy S, Berquist A, Chapron C, et al. ESHRE guideline for diagnosis and treratment of endometriosis. Hum Reprod. 2005; 20 (10): 2698–704.
8. Hirakawa W, Iwase A, Golob M, et al. The postoperative decline in serum anti-Müller hormone correlates with the bilaterality and severity of endometriosis. Hum Reprod. 2011; 26 (4): 904–10.
9. Ribič - Pucelj M, Tomaževič T, Vogler A, et al. Surgical treatment of stage III–IV endometriosis in infertile patients: laparotomy vs laparoscopy. 10th International basic and advanced course on gynecological endoscopic surgery; Ljubljana, 2003 Okt 13–17; Ljubljana, Slovenija. p. 67–8.
10. Ribič - Pucelj M. Plodna sposobnost žensk po kirurškem zdravljenju endometrioze. In: Iztok Takač, ed. 50 let načrtovanja družine v Mariboru. 2007: 241–50.
11. Ribič - Pucelj M, Tomaževič T, Vogler A, et al. Plodna sposobnost žensk po operaciji endometrioze jajčnika. Endoscopic Rev. 2009; 14 (30): 66–7.
12. Gjönnaess H. A simple treatment for polycystic ovarian syndrome. World Health Forum. 1990; 11: 214–7.
13. Ribič - Pucelj M, Tomaževič T, Vogler A, et al. Kirurško zdravljenje policističnih jajčnikov pri neplodnih bolnicah. Zdrav vest. 2003; 72 Suppl II: 101–4.
14. Ribič - Pucelj M, Blažević O. Laparoskopski kirurški tretman policističnih jajnika. In: Džanić Dž, Roth A, eds. Mikroinvazivna kirurgija u ginekologiji. Bihać: Grafičar; 2010. p. 167–77.
15. Ribič - Pucelj M, Tomaževič T, Vogler A, et al. Kirurško zdravljenje policističnih jajčnikov pri neplodnih ženskah. In: Kralj B, Denona V, eds. 2. Kongres ginekologov in porodničarjev Slovenije z mednarodno udeležbo; 2000 Nov 19–22; Portorož, Slovenija. p. 59–60.
16. Ribič - Pucelj M, Tomaževič T, Vogler A, et al. Laparoskopska miomektomija – indikacije, tehnike in zapleti. Endoscopic Rev. 2000; 5: 77–82.
17. Ribič - Pucelj M. Laparoscopic myomectomy. Prvi postdiplomski kurs iz ginekološke endoskopije sa međunarodnim učešćem. Zbornik radova. Sarajevo; 2005: 106–8.
18. Ribič - Pucelj M. Laparoskopska miomektomija. In: Ribič - Pucelj M, ed. Endoskopske operacije v ginekologiji. Radovljica: Didakta; 2007. p. 207–16.
19. Kobal B, Omahen A, Ribič - Pucelj M, et al. Laparoskopska histerektomija na Ginekološki kliniki v Ljubljani; obdobje 1999–2003. Endoscopic Rev. 2003; 8 (20/21). 113–20.
20. Ribič - Pucelj M, Kobal B, Tomaževič T, et al. Laparoskopska supracervikalna histerektomija. Endoscopic Rev. 2005; 10: 39–51.
21. Ribič - Pucelj M, Vogler A, Kobal B. Laparoskopska supracervikalna histerektomija – minimalno invazivna alternativa abdominalni histerektomiji. Endoscopic Rev. 2009; 14 (20): 72.
22. Ribič - Pucelj M. Laparoscopic supracervical hysterectomy – a minimally invasive alternative to abdominal hysterectomy. Četvrti postdiplomski kurs iz ginekološke endoskopije. Zbornik radova. Sarajevo; 2009. p. 16–20.
23. Ribič - Pucelj M. Globoka infiltrativna endometrioza. Zdrav Vest. 2009; 78 Suppl I: 1–5.
24. Ribič - Pucelj M, Jelenc F. Endometrioza črevesja. Endoscopic Rev. 2012; 17 (34): 9–16.
25. Ribič - Pucelj M, Kobal B, Jelenc F. The Ljubljana preliminary report. In: Ribič - Pucelj M, ed. Proceedings on the International symposium: Deep infiltrating endometriosis – virtual or underestimated problem. 2002 Oct 10–11; Bled, Slovenija. p. 54–7.
26. Drobne D. Pomen endoskopskega ultrazvoka v diagnostiki endometrioze črevesa. [magistrsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta; 2011.
27. Ribič - Pucelj M, Kobal B, Šinkovec J. Globoka infiltrativna endometrioza In: Ribič - Pucelj M, ed. Endoskopske operacije v ginekologiji. Radovljica: Didakta; 2007: 179–87.
28. Jelenc F, Ribič - Pucelj M, Juvan R, et al. Laparoscopic rectal resection of deep infiltrating endometriosis. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2012; 22 (1): 66–9.
29. Keckstein J. Laparoskopsko operiranje sečil. In: Ribič - Pucelj M, ed. Endoskopske operacije v ginekologiji. Radovljica: Didakta; 2007: 198–204.
30. Kobal B, Cvjetićanin B, Ribič - Pucelj M. Totalna laparoskopska histerektomija. In: Džanić Dž, Roth A, eds. Mikroinvazivna kirurgija u ginekologiji. Bihać: Grafičar; 2010. p. 252–9.
31. Ribič - Pucelj M. Ohranjanje plodne sposobnosti pri onkoloških bolnicah. Zdrav Vest. 2011: 762–70.
32. Tulandi T, Al-Took S. Laparoscopic ovarian suspension before radiotherapy. Fertil Steril. 1998; 70: 381–3.

33. Ribič - Pucelj M. Transpozicija (prestavitev) jajčnika in presaditev tkiva jajčnika. In: Ribič - Pucelj M, ed. 7. spominski sestanek prof. dr. Lidije Andolšek - Jeras. Ohranjanje plodne sposobnosti pri onkoloških bolnicah in bolnikih. Zbornik predavanj. 2011 Nov 25. Ljubljana, Slovenija. p. 47–9.
34. Final programme. In: Ribič Pucelj M, ed. ESGE 16th Anual congress: Towards ideal surgery for women; 2007 Sep 5–8; Portorož, Slovenija p. 1–50.
35. Ribič - Pucelj M. Endoskopske operacije v ginekologiji. Radovljica: Didakta; 2007.

Tomaž Tomaževič[1], Barbara Požlep[2], Barbara Šajina - Stritar[3], Branko Cvjetičanin[4], Leon Meglič[5], Borut Kobal[6], Vesna Šalamun[7], Pepita Taneska[8]

Laparoskopska cerklaža – tehnika, indikacije in perinatalni izidi

Laparoscopic Cerclage: Technique, Indications and Perinatal Outcomes

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: cervikalna inkompetenca, laparoskopska cerklaža, perinatalni izid, indikacije, tehnika, prezgodnji porod, spontani splav

IZHODIŠČA. Poročamo o prvih rezultatih laparoskopske cerklaže v Sloveniji. METODE. Analiza kohorte 14 zaporednih žensk z laparoskopsko cerklažo med letoma 2005 in 2012. Dvanajst žensk je pred laparoskopsko cerklažo imelo po eno do tri neuspešne vaginalne cerklaže. Med njimi je bilo šest žensk po konizacijah in štiri po trahelektomiji. Pri šestih ženskah smo operacijsko odstranili maternično pregrado. Šest žensk je bilo vključenih v program zunajtelesne oploditve. Trikrat smo operirali med nosečnostjo, enajstkrat pa intervalno. Za postavitev zadnjih 12 cerklaž smo uporabili fascialno iglo po Berciju. Starost žensk je bila 34,1 ± 3,3 let. REZULTATI. Delež živorojenih otrok na 36 nosečnosti pred posegom je bil 5 %, na 12 nosečnosti po posegu pa 76 % (P < 0,001). Delež živorojenih otrok na 32 nosečnosti na 12-tedensko nosečnost je bil pred posegom 6 %, na deset nosečnosti po posegu pa 90 % (P < 0,001). Vseh devet od devetih nosečnosti (100 %) pri ženskah z varno postavljeno cerklažo, ki so se uspešno razvijale do 12. tedna nosečnosti, se je končalo s carskim rezom in rojstvom živorojenega zdravega otroka. Med nosečnostmi ni bilo primerov horioamnionitisa. ZAKLJUČEK. Intervalna laparoskopska cerklaža z uporabo fascialne igle je varna operacija z odličnim perinatalnim izhodom za nosečnosti pri ženskah po ponovno neuspešnih vaginalnih cerklažah in zelo redkimi oblikami zelo hudega cervikoistmičnega popuščanja – zaradi kratkega maternicnega vratu po konizacijah, po amputaciji maternicnega vratu in, kar je novost, – zaradi trahelektomije.

[1] Prof. dr. Tomaž Tomaževič, dr. med., Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; tomaz.tomazevic@guest.arnes.si

[2] Asist. Barbara Požlep, dr. med., Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

[3] Mag. Barbara Šajina - Stritar, dr. med., Oddelek za patološko nosečnost, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

[4] Prim. Branko Cvjetičanin, dr. med., Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

[5] Dr. Leon Meglič, dr. med., Služba za medicinske dejavnosti skupnega pomena, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

[6] Doc. dr. Borut Kobal, dr. med., Klinični oddelek za ginekologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

[7] Vesna Šalamun, dr. med., Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

[8] Pepita Taneska, dr. med., Klinični oddelek za ginekologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

ABSTRACT

KEY WORDS: cervical incompetence, laparoscopic cerclage, indications, perinatal outcomes, technique, preterm birth, spontaneous abortion

BACKGROUNDS. The first series of laparoscopic cerclages in Slovenia is presented. METHODS. A cohort of 14 consecutive laparoscopic abdominal cerclages in the period of 2005–2012 was analyzed. There were six women after 1–3 conizations, four after trachelectomy, six treated for uterine septum, and six included in an *in vitro* fertilization program. Three laparoscopic cerclages were performed during pregnancy and there were also 11 preconception cerclages. The surgical technique in the last 12 cerclages was simplified by using a Berci fascial needle. The average age of enrolled women was 34.1 ± 3.3 years. The live birth rate (with only two very preterm births) per all 36 pregnancies before surgery was 5% and per all 12 pregnancies after surgery it was 76% ($P < 0.001$). The live birth rate per 32 normally progressing pregnancies of 12 weeks before surgery was 6%, and in ten normally progressing pregnancies of 12 weeks after surgery it was 90% ($P < 0.001$). All nine pregnancies at 12 weeks (100%) with well-placed laparoscopic cerclage ended by a cesarean section at term. There were no cases of chorioamnionitis. The preconceptional laparoscopic abdominal cerclage using a Berci fascial needle is a safe procedure with an excellent perinatal outcome. It is indicated in rare cases of severe cervicoisthmic incompetence, in women with failed vaginal cerclages or a short uterine cervix after conizations, after an amputation of the uterine cervix and, as a new indication, after trachelectomy.

IZHODIŠČA

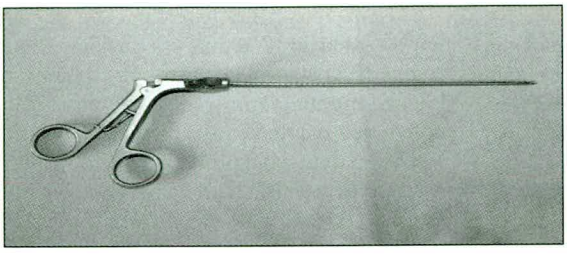
Laparoskopska cervikoistmična cerklaža predstavlja alternativo vaginalni in laparotomijski cerklaži *(1)*. Indicirana je pri ženskah s težko obliko cervikoistmičnega popuščanja in z visokim tveganjem za pozni spontani splav in prezgodnji porod; pri ženskah z neuspešno vaginalno cerklažo in pri ženskah po amputaciji maternicnega vratu. V Sloveniji smo laparoskopsko cervikoistmično cerklažo prvič uspešno uporabili leta 2005, in sicer pri nosečnici z zelo hudo obliko cervikoistmičnega popuščanja s petimi predhodnimi poznimi splavi po zelo obsežni konizaciji maternicnega vratu *(2)*.

Laparoskopsko cervikoistmično cerklažo s pomočjo mersilenskega traku ali šiva lahko postavimo intervalno ali med nosečnostjo *(3)*. Cervikoistmični šiv postavimo tako, da objame cervikoistmični del maternice tik nad kardionalnimi in sakrouterinimi ligamenti *(2)*. Načeloma porod dokončamo s pomočjo carskega reza *(3, 4)*. To velja tudi za porode po cerklaži s pomočjo laparotomije, ki pa je v Sloveniji doslej nismo uporabljali *(3)*. Poročamo o prvih rezultatih v kohorti 14 zaporednih laparoskopskih cerklaž, o tehniki, indikacijah in o perinatalnih izidih.

METODE

V obdobju od novembra 2005 do januarja 2012 smo laparoskopsko cerklažo uporabili pri 14 ženskah. Leta 2007 smo postavljanje šiva poenostavili z uporabo fascialne igle po Berciju. Uporaba fascialne igle z možnostjo odpiranja vrha igle olajša postavljanje šiva in zmanjšuje nevarnost za poškodbo krvnih žil (slika 1).

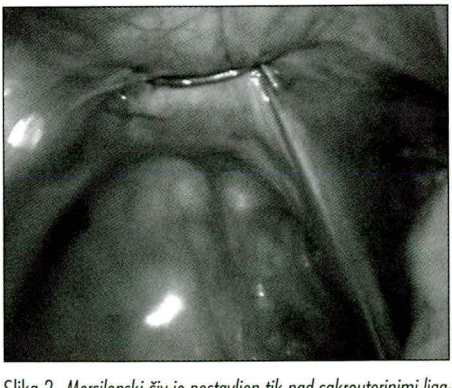
Postavljanje šiva poteka tako, da v Douglasov prostor najprej položimo mersilenski trak ali šiv, nato v vezikouterinem prostoru obojestransko izprepariramo prostor za paracervikalni prehod igle. S fascialno iglo tik nad simfizo en centimeter paramediano navpično predremo trebušno steno in fascialno iglo paracervikalno vodimo tako, da zadaj



Slika 1. *Fascialna igla z možnostjo odpiranja vrha igle po Berciju.*

izstopi tik nad sakrouterinim ligamentom. V Douglasovem prostoru vrh fascialne igle odpremo in en konec mersilenskega šiva izvlečemo v vezikouterini prostor. To ponovimo še na drugi strani in spredaj trdno trikrat zavežemo šiv. Sledi kontrola hemostaze in operacija je končana. To tehniko smo v opazovanem obdobju uporabili pri 12 ženskah *(2, 5)*.

Starost 14 zaporedno operiranih žensk, ki smo jih vključili v našo prospektivno kohortno študijo, je bila 34,1 ± 3,3 let (28–39 let). V skupini 14 operirank je bilo pred operacijo skupno 36 nosečnosti, od tega 32 spontanih splavov, dva prezgodnja in dva zelo prezgodnja poroda. Dvanajst od 14 žensk (86 %) je pred laparoskopsko cerklažo že imelo od ene do tri neuspešne vaginalne cerklaže. Deset od 14 žensk (71 %) je bilo predhodno od enkrat do trikrat operiranih zaradi patoloških sprememb materničnega vratu, od tega štiri s trahelektomijo zaradi invazivnega raka materničnega vratu, ostale so imele po eno do tri konizacije.



Slika 2. *Mersilenski šiv je postavljen tik nad sakrouterinimi ligamenti.*

Šest od 14 žensk (43 %) je bilo zaradi predhodno neuspešnih nosečnosti operiranih zaradi maternične pregrade, tri od teh so bile ponovno operirane. Šest žensk od 14 (43 %) je bilo zaradi neplodnosti vključenih v program zunajtelesne oploditve, od teh je bilo pet sekundarno neplodnih in ena primarno neplodna. Pri 11 od 14 žensk (79 %) je bila laparoskopska cerklaža opravljena intervalno pred nosečnostjo, pri treh pa med nosečnostjo: v 14. tednu, v sedmem do osmem in v šestem tednu nosečnosti. Za statistično analizo podatkov smo uporabili hi-kvadratni test.

Slika 2 ilustrira pogled v Douglasov prostor in prikazuje položaj cerkoistmičnega šiva, ki čvrsto zategnjen leži okrog cervikoistmičnega dela maternice tik nad sakrouterinimi ligamenti.

REZULTATI

Prva ženska, ki smo jo operirali po starem načinu, s petimi predhodnimi splavi v drugem tromesečju, je po laparoskopski cerklaži zanosila in zaradi zastoja rasti ploda v 28. tednu s carskim rezom rodila sicer zdravega novorojenca s porodno težo 990 g.

Pri drugi ženski s petimi predhodnimi splavi v drugem tromesečju, ki je bila v 14. tednu nosečnosti in je zanosila v programu zunajtelesne oploditve (angl. *in vitro fertilisation*, IVF) po prenosu odmrznjenega zarodka, je med laparoskopsko cerklažo z operativno tehniko brez uporabe fascialne igle, prišlo do krvavitve. Potrebna je bila konverzija in postavitev šiva s pomočjo laparotomije. Zaradi krvavitve smo morali ponovno intervenirati in zaradi asistolije ploda smo pri drugi reviziji morali nosečnost prekiniti.

Pri 12 ženskah smo napravili cerklažo po novem načinu s pomočjo fascialne igle po Ber-

ciju. V tej skupini je zanosilo devet žensk. Dve od njih sta spontano splavili, sedem pa jih je s carskim rezom rodilo skupno osem enojčkov. Tri od njih so zanosile po IVF. Ena ženska še ne načrtuje nosečnosti, dve sekundarno neplodni ženski še nista zanosili. Pri dveh smo cerklažo napravili v zelo zgodnji nosečnosti, pri devetih pa intervalno zunaj nosečnosti.

Tabela 1. *Anamnestični podatki o predhodnih dogodkih pri 14 ženskah z laparaskopsko cerklažo.*

Vse operacije	14
Predhodne konizacije 1 ali 2	11
Trahelektomija	4
Operacija maternične pregrade	6
Predhodne neuspešne vaginalne cerklaže 1–3	12

Osem žensk, pri katerih je nosečnost napredovala do 12. tedna, je s carskim rezom rodilo devet živorojenih otrok, med njimi so bile tri enoplodne nosečnosti po postopkih oploditve z biomedicinsko pomočjo (OBMP). V tabelah med seboj primerjamo izide nosečnosti pri istih ženskah pred izvršitvijo laparoskopske cerklaže in po njej (tabela 1, tabela 2, tabela 3, tabela 4).

Delež živorojenih otrok na vse nosečnosti pred laparokopsko cerklažo proti deležu živorojenih otrok na vse nosečnosti je bil pred laparoskopsko cerklažo statistično značilno nižji: 5 % proti 75 % (P<0,001). Razlika je izrazitejša, če med seboj primerjamo deleža živorojenih otrok na število nosečnosti, ki se normalno razvijajo do 12 in več tednov: 6 % proti 90 % (P<0,001). Če upoštevamo le uspe-

Tabela 2. *Izidi nosečnosti v skupini 14 operirank pred laparoskopsko cerklažo in po njej. AB – splav (angl. abortion).*

Nosečnosti	Pred operacijo	Po operaciji
Vse	36	12
AB 6–8 tednov	4	1
AB > 12 tednov	28	1[a]
Partus immaturus	2	0
Partus 30 tednov	0	1
Partus 36 tednov	0	1
Partus 38–39 tednov	0	7
Zapleti v puerperiju	Ni podatkov	0

[a] iatrogeni splav v 14. tednu zaradi krvavitve med posegom

Tabela 3. *Način zanositve pred laparoskopsko cerklažo in po njej. LC – laparoskopska cerklaža, OBMP – oploditev z biomedicinsko pomočjo.*

Zanositev	Pred LC	Po LC
Vse	36	12
Naravna	31	9
OBMP	5	3

Tabela 4. *Primerjava deležev živorojenih otrok na nosečnost pred laparoskopsko cerklažo in po njej. LC – laparoskopska cerklaža.*

Delež živorojenih otrok/vse nosečnosti	pred LC	5 %[a]
	po LC P<0,001	76 %
Delež živorojenih otrok/nosečnosti > 12 tednov	pred LC	6 %[a]
	po LC P<0,001	90 %

[a] zelo prezgodnji porod

šno postavljene cerklaže, je razmerje med številom živorojenih otrok in številom nosečnosti, ki se uspešno razvijajo do 12. tedna, 100 % (devet od devetih).

RAZPRAVA

Nezadostnost materničnega vratu je eden od vzrokov za pozni splav in prezgodnji porod. Po podatkih iz literature predstavlja 0,1–1 % vseh nosečnosti *(1)*. V primeru nezadostnosti materničnega vratu je s cirkularnim šivom materničnega vratu ali s cerklažo mogoče preprečiti tako pozni splav kot tudi prezgodnji porod. Cerklaža je običajno vaginalna operacija. Pri nosečnicah z zelo kratkim materničnim vratom ali po amputaciji materničnega vratu pa je vaginalna cerklaža bodisi neizvedljiva bodisi neuspešna. V teh zelo redkih primerih je za postavitev cirkularnega cervikoistmičnega šiva možen le trebušni pristop.

Pred uvedbo laparoskopske kirurgije je bila za trebušno postavitev cerklaže potrebna laparotomija *(1, 3)*. V Sloveniji trebušne cerklaže doslej nismo uporabljali. V obdobju hitrega razvoja minimalno invazivne laparoskopke kirurgije pa je postalo možno postaviti trebušno cerklažo tudi s pomočjo laparoskopije *(1–4)*. O laparoskopskem pristopu so prvič poročali leta 1998. V pregledu podatkov iz svetovne literature in primerjalni raziskavi med 862 laparotomijskimi in 135 laparoskopskimi cerklažami leta 2012 sporočajo nadvse ohrabrujoče podatke o perinatalnih izidih nosečnosti. Deleža zdravih živorojenih otrok sta bila v laparotomijski skupini 90,8 %, v laparoskopski skupini pa 84,1 % *(1)*. Podoben rezultat (90 %) smo našli v analizi naših 14 zaporednih laparoskopskih cerklaž tudi mi. Vseh devet nosečnosti pri ženskah z uspešno postavljeno laparoskopsko cerklažo, ki so se uspešno razvijale do 12. tedna nosečnosti, se je uspešno končalo s carskim rezom in z rojstvom devetih živorojenih vitalnih otrok (100 %); enkrat v 30. tednu, enkrat v 36. in sedemkrat v 38.–39. tednu nosečnosti. Tri od devetih uspešnih nosečnosti so bile spočete z biomedicinsko pomočjo. Med operirankami, ki so uspešno donosile in rodile s pomočjo carskega reza, so bile tudi tri ženske po trahelektomiji. Pomemben je podatek, da v pregledni analizi 183 intervalnih cerklaž, ne glede na to, ali je šlo za laparotomijske ali za laparoskopske posege, niso opazovali nobenih primerov horioamnionitisa *(1)*. Tudi med našimi nosečnostmi po laparoskopski cerklaži ni bilo nobenega primera horioamnionitisa. Kljub relativni varnosti glede na te podatke pa se moramo v tem pogledu vseeno zavedati, da so tudi po laparoskopski cerklaži takšni zapleti možni in so v literaturi tudi že opisani *(5)*.

Laparoskopsko cerklažo lahko postavimo intervalno, pred zanositvijo ali pa med nosečnostjo. Prednost intervalne cerklaže je v manjši verjetnosti za perioperativni zaplet s krvavitvijo in v manjši verjetnosti, da nosečnost izgubimo v drugem in tretjem trimesečju *(1–3)*. Po podatkih iz literature sta deleža zanositve po laparoskopski in laparotomijski intervalni postavitvi šiva enako visoka (73 % in 81 %) *(1)*. Tudi v naši seriji 14 zaporednih laparoskopskih cerklaž smo 11 operacij opravili intervalno. Med njimi je bodisi naravno bodisi s pomočjo zunajtelesne oploditve doslej zanosilo osem žensk (73 %).

Z varnejšo intervalno operacijo in poenostavljeno tehniko operiranja po uvedbi fascialne igle po Berciju je bil delež živorojenih otrok na število nosečnosti, ki so dosegle 12 tednov, celo 100 % (osem od osmih nosečnosti) *(2)*. Zelo pomembno je, da takšen odstotek velja tudi za tri nosečnosti po trahelektomiji, kar je novost in je pomemben podatek tudi za svetovno strokovno literaturo. Pričakovati je namreč bilo, da bo po trahelektomiji laparoskopska cerklaža manj uspešna *(1)*.

Dragocen je po naših rezultatih tudi podatek, da intervalna laparoskopska cerklaža nima negativnega vpliva na zanositev v postopkih oploditve z biomedicinsko pomočjo. Po naših rezultatih in tudi po podatkih iz literature je zanimivo tudi to, da kljub neodvezani cerklaži po porodih ni bilo puerperalnih zapletov in je bila vakuumska aspiracija zaradi zgodnjega splava kljub neodvezani cerklaži enostavno izvedljiva *(1)*.

ZAKLJUČKI

Laparoskopska trebušna cerklaža v Sloveniji predstavlja novost, ki zelo redkim nosečnicam s hudim cervikoistmičnim popuščanjem, po neuspešnih vaginalnih cerklažah, zaradi kratkega materničnega vratu po konizacijah,

po amputaciji materničnega vratu in tudi po trahelektomiji omogoča odličen perinatalni izid nosečnosti.

Tveganje za kirurški zaplet med laparoskopsko cerklažo zmanjšamo, če operacijo izvedemo intervalno pred zanositvijo *(3)*. Tehnika z uporabo fascialne igle olajša cervikoistmično postavljanje šiva in obenem zmanjšuje nevarnost za medoperativno poškodbo krvnih žil v maternici *(2)*.

LITERATURA

1. Burger NB, Brölmann HA, Einarsson JI, et al. Effectiveness of abdominal cerclage placed via laparotomy or laparoscopy: systematic review. J Minim Invasive Gynecol. 2011; 18 (6): 696–704
2. Tomaževič T, Požlep B, Šajina - Stritar B. Laparoskopska cerklaža. In: Džanić D, Roth A. Eds. Mikroinvazivna kirurgija u ginekologiji. Bihać: Grafičar; 2010. p. 259–265
3. Burger NB, Einarsson JI, Brölmann HA, et al. Preconceptional laparoscopic abdominal cerclage: a multicenter cohort study. Am J Obstet Gynecol. 2012; 207 (4): 273. e1–12.
4. Carter JF, Soper DE, Goetzl LM, et al. Abdominal cerclage for the treatment of recurrent cervical insufficiency: laparoscopy or laparotomy? Am J Obstet Gynecol. 2009; 201 (1): 111–4
5. Whittle WL, Singh SS, Allen L, et al. Laparoscopic cervico-isthmic cerclage: surgical technique and obstetric outcomes. Am J obstet Gynecol. 2009; 201 (4): 364. e1–7

Leon Meglič[1], Borut Kobal[2], Branko Cvjetićanin[3], Milan Čavić[4], Tomaž Tomaževič[5]

Vaginalna radikalna trahelektomija

Vaginal Radical Trachelectomy

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: rak materničnega vratu, radikalna vaginalna trahelektomija, laparoskopska pelvična limfadenektomija

Rak materničnega vratu je v Sloveniji še vedno pogost, incidenca za leto 2012 znaša 8 na 100.000 (korigirana na starost populacije). Zlati standard zdravljenja za FIGO stadij I je radikalna histerektomija sec. Wertheim-Meigs-Novak s pelvično limfadenektomijo. V višjih stadijih je to 3D-radioterapija po pelvični limfadenektomiji. Vendar pa v zadnjih dveh desetletjih razvijamo metode, ki bi obolele pozdravile in hkrati ohranile njihovo plodnost. Ena takih metod je radikalna vaginalna trahelektomija s pelvično limfadenektomijo. Pri tej metodi v celoti odstranimo maternični vrat s parametriji, telo maternice pa ostane nepoškodovano. Čeprav so uspehi tega posega zelo dobri, ga zaradi zahtevnosti izvaja le nekaj centrov po svetu, od leta 2009 tudi Ginekološka klinika v Ljubljani.

ABSTRACT

KEY WORDS: cervix cancer, radical vaginal trachelectomy, laparoscopic pelvic lymphadenectomy

Carcinoma of the cervix is still a quite common disease in Slovenia with an incidence rate of 8/100.000 (corrected according to the population age) in 2012. For the treatment of the FIGO stage I cervical cancer, the golden standard remains radical hysterectomy sec. Wertheim-Meigs-Novak with pelvic lymphadenectomy. In higher stages, the treatment of choice is pelvic lymphadenectomy, followed by 3D radiotherapy. In the last two decades, new methods of curing cancer and preserving fertility were developed. One such method is radical vaginal trachelectomy with pelvic lymphadenectomy. With this method we remove the cervix and its parametrium, while the corpus of the uterus remains untouched. Although the results of this method are very good, there are but a few centres in the world that can perform this operation, one of them being the University Gynaecological Clinic Ljubljana since 2009.

[1] Dr. Leon Meglič, dr. med., Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; leon.meglic@guest.arnes.si

[2] Doc. dr. Borut Kobal, dr. med., Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

[3] Prim. Branko Cvjetićanin, dr. med., Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

[4] Prim. mag. Milan Čavić, dr. med., Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

[5] Prof. dr. Tomaž Tomaževič, dr. med., Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

UVOD

V svetu letno za rakom materničnega vratu zboli 400.000 žensk, umre jih 200.000. V Sloveniji jih letno odkrijemo okoli 200 *(1)*.

Standardno zdravljenje običajno obsega radikalno histerektomijo (Wertheim-Meigs-Novak) s pelvično limfadenektomijo ali radikalno radioterapijo s pelvično limfadenektomijo. Pri bolj napredovalih primerih se uporablja kombinirano zdravljenje s kemoradioterapijo.

V zadnjih dveh desetletjih smo skušali doseči enake rezultate tudi z manj radikalnimi metodami, ki celo ohranjajo plodnost pri teh bolnicah, kot sta konizacija in radikalna trahelektomija. Seveda manj radikalne metode uporabljamo le pri bolnicah v začetnih stadijih.

OPERACIJA

Radikalna vaginalna trahelektomija je novejša metoda. Operacijo je leta 1994 razvil in objavil prof. Dargent (Francija) *(2)*. Uporabljamo jo pri ženskah, ki želijo ohraniti plodnost, rak pa je v stadiju IA_1, IA_2 in IB_1 *(3)*. Vedno jo kombiniramo s pelvično limfadenektomijo. Za razliko od konizacije se pri tem posegu odstrani celoten maternični vrat s parametriji. Poleg vaginalnega poznamo tudi abdominalni pristop. Zaradi kombinacije dveh precej zahtevnih tehnik je le nekaj centrov v svetu, kjer te posege izvajajo, od leta 2009 tudi na Ginekološki kliniki Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana *(4–7)*.

Operacija se običajno začne z laparoskopsko pelvično limfadenektomijo, kjer odstranimo obojestransko bezgavke od arterije in vene *iliace communis* do vene *circumflexe* na arteriji *iliaci externi* ter v obturatorni jami. Vse sumljive bezgavke pošljemo na zmrzli rez, operacijo pa nadaljujemo vaginalno samo v primeru, če so vse poslane bezgavke brez zasevkov. Vaginalno odstranimo večino ali celo ves maternični vrat, njegove parametrije in vaginalno manšeto. Na spodnji segment preostale maternice nastavimo permanentni cerklažni šiv, vse skupaj pa pokrijemo z vagino, podobno kot pri Fothergillovi operaciji, tako da so ob koncu operacije forniksi vagine izravnani, vidna je le luknjica za iztok menstrualne krvi. Sledi tamponada nožnice s trakom za 24 ur in kateterizacija mehurja do 72 ur.

16-letni rezultati kažejo, da sta število ponovitev bolezni in umrljivost pri teh bolnicah povsem primerljiva z rezultati pri bolnicah, ki so bile operirane klasično z radikalno histerektomijo po Wertheim-Meigs-Novaku (4,2 oz. 2,8 %). Kar 63 % vseh, ki so želele po operaciji zanositi, je tudi zanosilo. Iz rezultatov je razvidno, da je bilo med njimi 20 % splavov v prvem trimesečju in 3 % v drugem. Do tretjega trimesečja jih je donosilo 73 %, 75 % od njih do zrelosti ploda *(5–7)*.

Po svetu skušajo preprečiti izgubo nosečnosti s popolnim zašitjem cervikalne odprtine po 12. tednu gestacije.

V Ljubljani pa smo postopek trahelektomije nadgradili z laparoskopsko abdominalno cerklažo.

ZAKLJUČEK

Različne študije kažejo, da so rezultati zdravljenja z radikalno vaginalno histerektomijo povsem primerljivi z rezultati pri bolnicah, ki so bile operirane klasično z radikalno histerektomijo po Wertheim-Meigs-Novaku. Tudi pri naših bolnicah ponovitve še nismo našli.

Še naprej pa se bomo trudili preprečevati splavnost drugega trimesečja in prezgodnje porode, predvsem z inovativno kombinacijo metod, kakršna je laparoskopska abdominalna cerklaža.

LITERATURA

1. Rak v Sloveniji 2008. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije; 2011.
2. Dargent D, Brun JL, Roy M, et al. Pregnancies following radical trachelectomy for invasive cervical cancer. Gynecol Oncol. 1994; 52: 105.
3. The new FIGO staging system for cancers of the vulva, cervix, endometrium and sarcomas (editorial). Gynecol Oncol. 2009; 115: 325–8.

4. Plante M. Fertility preservation in the management of cervical cancer. CME J Gynecol Oncol. 2003; 8: 128–38.
5. Plante M, Gregorie J, Renaud MC, et al. The radical vaginal trachelectomy: an update of a series of 125 cases and 106 pregnancies. Gynecol Oncol. 2011; 121: 290–7.
6. Jolley JA, Battista L, Wing DA. Management of pregnancy after radical trachelectomy: Case reports and systematic review of the literature. Amer J Perinatol. 2007; 24: 531–9.
7. Shepherd JH. Challenging dogma: radical conservation surgery for early stage cervical cancer in order to retain fertility. Ann R Coll Surg Engl. 2009; 91: 181–7.

MED RAZGL 2013; 52: S 3: 79–84

Borut Kobal[1]

Kirurško zdravljenje raka maternične telesa

Surgical Management of Endometrial Cancer

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: rak maternične telesa, laparoskopsko asistirana vaginalna histerektomija, totalna laparoskopska histerektomija, pevična limfadenektomija

IZHODIŠČA. Rak maternične telesa je v Sloveniji 5. najpogostejši rak pri ženski, ki ga v zgodnjem stadiju standardno zdravimo kirurško z odstranitvijo maternice in priveskov. Različnost histoloških vrst, stopnja diferenciacije raka in specifične značilnosti obolele populacije odpirajo vrsto možnosti pri izbiri optimalnega kirurškega pristopa, med katerimi se v zadnjih letih vse bolj uveljavlja minimalno invazivna kirurgija. METODE. V prispevku podajamo pregled literature o značilnostih raka, dejavnikih tveganja, značilnostih obolele populacije s poudarkom na kirurškem zdravljenju zgodnjih oblik raka, mestu kirurškega zdravljenja pri napredovalih oblikah in ponovitvi bolezni. Podajamo pregled literature in lastnih izkušenj o uporabi minimalno invazivne kirurgije pri kirurškem zdravljenju zgodnjih oblik raka maternične telesa, posebej o pomenu kirurškega ocenjevanja bolezni z odstranitvijo medeničnih bezgavk. REZULTATI. Rak maternične telesa je najpogosteje bolezen starejše populacije, s prekomerno telesno težo in spremljajočimi obolenji. Odprt kirurški pristop – laparotomija omogoča standardno kirurško zdravljenje in oceno napredovanja bolezni, vendar povečuje pooperativno obolevnost pri značilni populaciji. Kombiniran laparoskopsko-vaginalni pristop pomembno zmanjša obolevnost po operaciji, ob tem pa ne poslabša preživetja. Na Kliničnem oddelku za ginekologijo, Ginekološke klinike v Ljubljani smo v obdobju 2007–2011 opravili 221 laparoskopskih posegov pri raku maternične telesa. Groba stopnja konverzije v laparotomijo je bila 6,7 %, po analizi vzrokov pa 4 %, saj je šlo pri 6 bolnicah za neprepoznano napredovalo bolezen. Pri prognostično neugodnih histoloških vrstah raka maternične telesa, kot tudi pri slabi diferenciaciji moramo kirurško zdraviti radikalneje, vključno z odstranitvijo para-aortnih bezgavk. Pri napredovalih oblika raka pride v poštev kirurška citoredukcija po principih zdravljenja raka jajčnika, pri lokalni ponovitvi bolezni pa ima kirurgija mesto predvsem pri ponovitvah v nožnici in mali medenici. Medenična limfadenektomija predstavlja relativno nezahteven poseg z malo zapleti, ne glede na vrsto kirurškega pristopa, katere bolnice bodo z oceno stanja v bezgavkah pridobile, pa bodo morale pokazati raziskave v prihodnosti. ZAKLJUČKI. Minimalno invazivna kirurgija predstavlja varno in učinkovito izbiro pri zdravljenju zgodnjih oblik raka maternične telesa, saj po poročilih iz literature, kot po naših izkušnjah, pomembno zmanjša obolevnost po operaciji in ne poslabšuje onkološkega izhoda zdravljenja. Kirurško zdravljenje ima mesto tudi pri izbranih bolnicah z napredovalo obliko bolezni in pri lokalni ponovitvi bolezni.

[1] Doc. dr. Borut Kobal, dr. med., Klinični oddelek za ginekologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center v Ljubljani, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; borut.kobal@guest.arnes.si

ABSTRACT

KEY WORDS: endometrial cancer, laparoscopic assisted vaginal hysterectomy, total laparoscopic hysterectomy, pelvic lymphadenectomy

BACKGROUNDS. Endometrial cancer is the fifth most common malignancy in women population of Slovenia. It is treated surgically with total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy in the early stage of the disease. Various hystologic types, the grade of cancer differentiation and specific characteristics of the population suffering from the disease suggest a variety of surgical approaches, with minimally invasive surgery becoming the procedure of choice. METHODS. The purpose of this review is to present current endometrial cancer characteristics, risk factors, population characteristics with emphasis on surgical treatment during the early stages of the disease, as well as the role of surgery in the advanced stage of the disease and recurrences. We present a review of literature and our experience with minimally invasive surgery as well as the role of surgical staging with lymphadenectomy in endometrial cancer treatment. RESULTS. Endometrial cancer occurs most frequently in older women with increased body mass index and comorbidities. Laparotomy enables standard surgical treatment and staging, but increases the risk for post-operative morbidity among the typical population. It can be minimized by introducing the laparoscopic-vaginal approach all the while not compromising survival. At our clinical department, 221 laparoscopic procedures were performed in the period between 2007 and 2011 as surgical treatment of endometrial cancer. The overall conversion rate was 6.7%, but after further analysing the causes, 6 patients were converted for unrecognized advanced disease, therefore lowering the conversion rate to 4%. Surgical approach to high-grade tumours and those with aggressive histology should be more radical and include lumbo-aortic lymphadenectomy in staging. For advanced forms of endometrial cancer, cytoreductive surgery, such as for ovarian cancer, could be considered. Surgery represents one of the options for treating local vaginal and/or pelvic recurrences. Pelvic lymphadenectomy is considered a relatively benign procedure with a low complication rate, yet the patients who might benefit from this procedure are still to be evaluated in prospective randomized trials. CONCLUSIONS. Minimally invasive surgery represents a feasible and safe approach to surgical treatment and staging of early endometrial cancer. According to literature as well as to our experience, this approach lowers the perioperative morbidity without compromising survival. Surgery can be the treatment of choice in selected patients with advanced endometrial cancer and in selected cases with local recurrence.

UVOD

Rak maternične telesa predstavlja v Sloveniji 5. najpogostejši rak pri ženskah z incidenčno stopnjo 28,5/100.000 *(1)*. Najpogosteje ga odkrijemo v zgodnjih stadijih, zato je standarni pristop v zdravljenju kirurški, z odstranitvijo maternice in njenih priveskov. Ne glede na to odpirajo pisanost histoloških vrst, stopnja diferenciacije in specifične značilnosti obolele populacije vrsto vprašanj o izbiri optimalnega kirurškega pristopa.

ZNAČILNOSTI OBOLELE POPULACIJE IN DEJAVNIKI TVEGANJA

Rak maternične telesa je bolezen starejše populacije, najvišjo incidenčno stopnjo v Sloveniji beležimo med 65. in 75. letom, le okrog 20 % žensk zboli pred menopavzo in okrog 5 % je ob odkritju bolezni mlajših od 40 let *(1, 2)*. Glavni dejavnik tveganja predstavlja izpostavljenost endometrija neoponiranemu estroge-

nu, ki ga ženska uživa kot nadomestno hormonsko zdravljenje ali je endogenega nastanka. Policistični jajčniki (angl. *polycystic ovary*, PCO) in hormonsko aktivni tumorji jajčnika, npr. granuloza celični tumor, so potencialen, a redek vir endogenega hiperestrogenizma. Najpomembnejši vir predstavlja produkcija estrona v maščobnem tkivu, kar posledično uvršča debelost med najpomembnejše dejavnike tveganja. Povečano tveganje za rak maternicnega telesa imajo še ženske, ki niso rodile in tiste s pozno menopavzo. Pogostejše pojavljanje bolezni povezujemo še s prebolelim rakom dojke in hereditarnim nepolipoznim rakom debelega čevesja (sindrom Lynch), medtem ko naj zdravljenje s Tamoxifenom ne bi pomembno povečevalo tveganja za nastanek raka maternicnega telesa *(3–6)*.

Rak maternicnega telesa klasificiramo glede na fenotipske značilnosti bolnic in histološke značinosti v dva tipa:

- Tip 1 se pojavlja pri ženskah s prekomerno telesno težo, hiperlipidemijo in je najpogosteje posledica hiperestrogenizma. Rak je najpogosteje endometroidnega tipa, nastaja skozi predstopnje hiperplazije od enostavne do kompleksne. Praviloma je površinski, dobro diferenciran in ima dobro prognozo.
- Tip 2 se pojavlja pri ženskah, ki nimajo zgornjih fenotipskih značilnosti, rak je slabo diferenciran, bolj agresivnih histoloških variant ter je povezan s tendenco globokega vdiranja v miometrij in zasevanja v regionalne bezgavke, s tem pa posledično slabšo prognozo.

Pri kirurškem zdravljenju se tako pri obeh tipih srečujemo s številnimi izzivi. Pri tipu 1 imamo pred sabo bolnico s prekomerno telesno težo in spremljajočimi boleznimi, kot so povišan krvni pritisk, sladkorna bolezen ipd., kar povečuje tveganje za pooperativne zaplete; pri tipu 2 pa moramo kirurško zdravljenje radikalizirati za izboljšanje prognoze.

HISTOPATOLOŠKI PROGNOSTIČNI DEJAVNIKI

Zasevanje v regionalne bezgavke predstavlja najpomembnejši prognostični dejavnik pri raku maternicnega telesa *(7)*. Številni histopatološki dejavniki v maternici, kot so globina invazije, diferenciacija, vdiranje v limfovaskularni prostor in vdiranje v stromo maternicnega vratu povečujejo tveganje za zasevanje v regionalne bezgavke *(7–10)*. Ocenjujejo da predstavlja globoka invazija v miometrij petkrat večje tveganje za zasevanje v regionalne bezgavke, slaba diferenciacija pa šestkrat večje tveganje *(8)*. Pomen maternicnih dejavnikov tveganja za zasevanje v regionalne bezgavke sta vzrok za uveljavitev kirurškega ocenjevanja napredovanja bolezni (kirurški staging) v letu 1988, od leta 2009 pa imamo tudi novo klasifikacijo mednarodnega združenja ginekologov in porodničarjev (angl. *International Federation of Gynecology and Obstetrics*, FIGO), ki bolj upošteva kirurško ugotovljene prognostične dejavnike *(11)*.

Predoperativna ocena prognostičnih dejavnikov iz biopsije, kot tudi ocena velikosti tumorja in globina invazije ter eventuelne prizadetosti bezgavk z uporabo neinvazivnih slikovnih metod, predstavljajo temelje v načrtovanju obsežnosti kirurškega zdravljenja ob upoštevanju karakteristik bolnice in njene zdravstvene kondicije.

LAPAROSKOPSKI IN ODPRTI KIRURŠKI PRISTOP

Odprt kirurški pristop – laparotomija omogoča standardno kirurško oceno napredovanja bolezni z odstranitvijo maternice in njenih priveskov, odvzemom izpirka za citološko analizo in odstranitvijo medeničnih in/ali para-aortnih bezgavk *(11)*. Glede na fenotipske značilnosti bolnic predstavlja laparotomija pomemben dejavnik za pooperativne zaplete, predvsem za pojav globoke venske tromboze, okužbo rane in zmanjšano pljučno funkcijo. Slednji so posebej izraženi pri bolnicah s prekomerno telesno težo in spremljajočimi boleznimi. Vaginalni pristop bi nekatere dejavnike lahko zmanjšal vendar tak pristop ne omogoča kirurške ocene napredovanja bolezni. V zadnjem času tako klasično odprto kirurgijo postopoma nadomeščamo s kombiniranim laparoskopsko-vaginalnim pristopom; laparoskopsko asistirana vaginalna histerektomija z adneksi (LAVHA), ali kompletnim laparoskopskim pristopom; totalna laparoskopska histerektomija z adneksi

(TLHA). Laparoskopski pristop omogoča tudi sočasno odstranitev medeničnih in/ali para-aortnih bezgavk, kadar za to obstaja indikacija. Prednosti laparoskopskega pristopa so predvsem v zmanjšanju po-operativnih zapletov povezanih z laparotomijo, hitrejše okrevanje in zgodnejši začetek dodanega zdravljenja, kadar je to indicirano *(12)*.

Primerjave laparoskopskega in klasičnega kirurškega zdravljenja so pokazale, da med metodama ni razlik v celokupnem preživetju, času do ponovitve bolezni, da sta torej iz onkološkega stališča obe metode enakovredni *(12–16)*. Metodi sta bili tudi primerljivi v številu odstranjenih bezgavk, je pa laparoskopski pristop podaljšal čas operacije ter število intraoperativnih zapletov, kadar je bila operaciji pridružena odstranitev bezgavk *(12–17)*. Slednji dve postavki je treba gledati skozi prizmo učenja nove kirurške tehnike, kar ugotavlja Hui Zhang v eni zadnjih meta analiz *(17)*.

Kirurško zdravljenje prognostično slabih histopatoloških tipov raka maternicnega telesa (svetlocelični, serozni papilarni) moramo kirurško obravnavati agresivneje v obliki doseganja optimalne citoredukcije in radikalnejše odstranitve maternice. Slednje velja obvezno za infiltracijo v stromo maternicnega vratu ne glede na histološki tip raka, kjer običajna histerektomija ne zadošča *(8, 18)*.

Na Kliničnem oddelku za ginekologijo, Ginekološke klinike v Ljubljani smo v obdobju 2007–2011 opravili 221 laparoskopskih posegov pri raku maternicnega telesa. Pri 15 bolnicah smo konvertirali v laparotomijo (6,7 %), po analizi vzrokov pa smo ugotovili pri šestih bolnicah neprepoznano napredovalo bolezen, pri dveh so bile obsežne zarastline, pri dveh je bil vzrok krvavitev, ki je laparoskopsko ni bilo moč obvladati, pri štirih je bil vzrok za konverzijo tehnične narave oziroma velikost maternice ter pri eni bolnici anesteziološki vzrok. Po analizi vzrokov je bil tako delež konverzij 4-odstoten, kar je manj kot poročajo v literaturi *(14)*. V istem obdobju smo z odprtim pristopom zdravili 267 bolnic, vendar se trend v prid laparoskopskemu pristopu v 2009–2011 povečuje. Natančnejša analiza histoloških, operativnih in onkoloških ugotovitev naše serije presega namen tega preglednega članka in bo objavljena drugje v strokovni literaturi.

MEDENIČNA LIMFADENEKTOMIJA

Ne glede na priporočila Gynecologic Oncology Group (GOG), o doslednem odstranjevanju medeničnih in/ali para-aortnih bezgavk, ostaja njihovo odstranjevanje polemika v strokovni javnosti *(4, 18)*. Incidenca zasevanja v regionalne bezgavke v prvem stadiju raka maternicnega telesa je med 7,4 % in 13,3 % in se povečuje s slabo diferenciacijo in globino invazije, ter po nekaterih avtorjih tudi z velikostjo tumorja *(19–21)*. Dve veliki multicentrični randomizirani raziskavi nista pokazali izboljšanja preživetja po odstranitvi bezgavk, vendar bolnice v teh dveh raziskavah niso prejele adjuvantnega zdravljenja glede na ugotovitve zasevanja v bezgavke ampak samo na podlagi prognostičnih dejavnikov maternice. Avtorji tako ugotavljajo, da limfadenektomija nima terapevstega učinka, obenem pa potrjujejo raziskavo PORTEC, da ni izboljšanja preživetja kadar bolnice prejmejo adjuvantno radioterapijo brez upoštevanja zasevanja v bezgavke *(19–21)*. Pomen ocene napredovanja bolezni na podlagi limfadenektomije po drugi strani potrjujejo poročila manjših serij, v eni od njih so pri 19 % bolnic z predoperativnim gradusom I spremenili stopnjo diferenciacije in pri 18 % stadij bolezni *(22)*. Medenična limfadenektomija sicer predstavlja relativno nezahteven poseg z malo zapleti, ne glede na vrsto kirurškega pristopa, pa vendar bi bilo dobro vedeti katere bolnice bodo z oceno stanja v bezgavkah pridobile. Tveganje, ki bi upravičilo medenično limfadenektomijo, bi moralo po nekaterih avtorjih dosegati vsaj 3 %. Ne glede na polemike, je smiselno izkoristiti podatke o bolezni v bezgavkah, kadar je medenična limfadenektomija izvršena, za usmerjeno adjuvantno zdravljenje. Zato mora biti limfadenektomija popolna do njenih anatomskih meja *(18)*.

Slabo diferenciran rak maternicnega telesa ali agresivnejši histološki tipi zahtevajo razširitev limfadenektomije do arterije mezenterike inferior *(18)*.

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE NAPREDOVALEGA RAKA MATERNIČNEGA TELESA

Številne multicentrične raziskave so potrdile pomen citoreduktivne kirurgije v izboljšanju prognoze bolnic z napredovalim rakom maternicnega telesa, kar še posebej velja za serozni papilarni rak maternicnega telesa *(23)*. Zavedati se moramo, da pomeni agresivna citoreduktivna kirurgija tudi večjo pooperativno obolevnost in umrljivost *(24)*.

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE PONOVITVE BOLEZNI

Ponovitev bolezni je izjemno heterogena in lahko zajema izolirano ponovitev v krnu nožnice, do infiltracije retroperitoneja ali drugače razširjene bolezni. Zdravljenje je tako individualizirano, kirurško predvsem zdravimo bolnice po obsevanju z lokalno ponovitvijo v nožnici *(25)*. Prav tako so kandidatke za kiruško zdravljenje tudi bolnice z izolirano ponovitvijo v mali medenici, najpogosteje na mestu pelvičnih bezgavk *(25)*. Obe vrsti kirurškega zdravljenja lahko opravimo z odprtim ali laparoskopskim pristopom. Druge oblike radikalnega zdravljenja, kot je sekundarna citoredukcija, pelvična eksenteracija ali razširjena endopelvična resekcija so izjema v kirurškem zdravljenju in namenjene strogo izbranim bolnicam v izvrstni kondiciji, pri katerih je pričakovati ozdravitev po kompleksnem posegu *(26)*.

ZAKLJUČEK

Rak maternicnega telesa ni uniformna bolezen, ki jo najpogosteje zdravimo z odstranitvijo maternice in njenih priveskov za kirurško oceno napredovanja bolezni pa lahko dodamo tudi medenično in/ali para-aortno limfadenektomijo. Laparoskopski pristop ima glede specifičnosti obolele populacije, predvsem velikega števila bolnic s prekomerno telesno težo, prednost pred klasičnim odprtim pristopom, ob tem pa ne poslabšuje onkološkega izhoda zdravljenja. Medenična in/ali para-aortna limfadenektomija predstavljata del protokola pri kirurški oceni napredovanja bolezni in sta priporočljivi pri vseh bolnicah, katerih zdravstveno stanje poseg omogoča. Za zmanjšanje zapletov limfadenektomije, z njeno opustitvijo, moramo izkoristiti vse predoperativne diagnostične potenciale za pridobitev čim večjega števila informacij o naravi rakave bolezni.

Pri slabo diferenciranih rakih in tistih z agresivno histopatološko diagnozo moramo kirurško zdraviti radikalneje.

Kirurško zdravljenje ponovitve bolezni je možno pri izbranih bolnicah z lokalno ponovitvijo v nožnici ali v mali medenici.

LITERATURA

1. Rak v Sloveniji 2009. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije; 2013.
2. Pellerin GP, Finan MA. Endometrial cancer in women 45 years of age or younger: a clinicopathological analysis. Am J Obstet Gynecol. 2005; 193 (5): 1640–4.
3. Lindor LM, Petersen GM, Hadley DW, et al. Recommendations for the care of the individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome; a systematic review. JAMA. 2006; 296: 1507–17.
4. Lu KH, Schorge JO, Rodabaugh KJ, et al. Prospective determination of prevalence of lynch syndrome in young women with endometrial cancer. J Clin Oncol. 2007: 20; 25 (33): 5158–64.
5. Bernstein L, Deapen D, Cerhan JR, et al. Tamoxifen therapy for breast cancer and endometrial cancer risk. J Natl Cancer Inst. 1999; 91 (19): 1654–62.
6. Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, et al. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. J Natl Cancer Inst. 1994; 86 (7): 527–37.
7. Wright JD, Barrena Medel NI, Sehouli J, et al. Contemporary management of endometrial cancer. Lancet. 2012; 379 (9823): 1352–60.
8. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. Cancer. 1987; 60 (8 Suppl): 2035–41.

9. Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, et al. Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. Obstet Gynecol. 1984; 63 (6): 825–32.
10. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, et al. Surgical stage I endometrial cancer: predictors of distant failure and death. Gynecol Oncol. 2002; 87 (3): 274–80.
11. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. Int J Gynaecol Obstet. 2009; 105: 103–4.
12. Humphrey MM, Apte SM. The use of minimally invasive surgery for endometrial cancer. Cancer Control. 2009; 16 (1): 30–7.
13. Tozzi R, Malur S, Koehler C, et al. Laparoscopy versus laparotomy in endometrial cancer: first analysis of survival of a randomized prospective study. J Minim Invasive Gynecol. 2005; 12 (2): 130–6.
14. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. J Clin Oncol. 2009; 27 (32): 5331–6.
15. Mourits MJ, Bijen CB, Arts HJ, et al. Safety of laparoscopy versus laparotomy in early-stage endometrial cancer: a randomised trial. Lancet Oncol. 2010; 11 (8): 763–71.
16. Janda M, Gebski V, Brand A, et al. Quality of life after total laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy for stage I endometrial cancer (LACE): a randomised trial. Lancet Oncol. 2010; 11 (8): 772–80.
17. Zhang H, Cui J, Jia L, et al. Comparison of laparoscopy and laparotomy for endometrial cancer. Int J Gynaecol Obstet. 2012; 116 (3): 185–91.
18. Einstein MH, Rice LW. Current surgical management of endometrial cancer. Hematol Oncol Clin North Am. 2012; 26 (1): 79–91.
19. ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. Lancet. 2009; 373 (9658): 125–36.
20. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. Lancet. 2000; 355 (9213): 1404–11.
21. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. J Natl Cancer Inst. 2008; 100 (23): 1707–16.
22. Ben-Shachar I, Pavelka J, Cohn DE, et al. Surgical staging for patients presenting with grade 1 endometrial carcinoma. Obstet Gynecol. 2005; 105 (3): 487–93.
23. Thomas MB, Mariani A, Cliby WA, et al. Role of cytoreduction in stage III and IV uterine papillary serous carcinoma. Gynecol Oncol. 2007; 107 (2): 190–3.
24. Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al.; European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group; NCIC Clinical Trials Group. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. N Engl J Med. 2010; 363 (10): 943–53.
25. Huh WK, Straughn JM Jr, Mariani A, et al. Salvage of isolated vaginal recurrences in women with surgical stage I endometrial cancer: a multiinstitutional experience. Int J Gynecol Cancer. 2007; 17 (4): 886–9.
26. Bristow RE, Santillan A, Zahurak ML, et al. Salvage cytoreductive surgery for recurrent endometrial cancer. Gynecol Oncol. 2006; 103 (1): 281–7.

Herman Haller[1], Ozren Mamula[2], Miroslav Stamatović[3], Marko Klarić[4], Danko Perović[5]

Kirurško zdravljenje raka jajčnikov

Surgical Treatment of Ovarian Cancer

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: rak jajčnikov, kirurgija, zdravljenje

Rak jajčnikov je najpogostejši vzrok smrti med ženskami z rakom genitalnega trakta. Kljub odkritju in uporabi novih tumorskih označevalcev poteka bolezni ter široki uporabi sodobnih radioloških metod več kot 60% bolnic odkrijemo šele v napredovalih stadijih bolezni. Preostanek tumorja po primarnem kirurškem zdravljenju predstavlja še vedno najpomembnejši prognostični dejavnik za preživetje. V zgodnjih stadijih bolezni je primarno zdravljenje kirurško. Standardna obravnava bolnic z napredovalim karcinomom jajčnikov pa je primarna kirurška optimalna oz. suboptimalna citoredukcija, ki ji sledi agresivna, na platinumu temelječa citotoksična kemoterapija. Citoredukcija po neoadjuvantni kemoterapiji je tako imenovano intervalno zmanjševalno kirurško zdravljenje in pride v poštev po dveh do treh ciklusih kemoterapije pri bolnicah z ostankom tumorja po primarnem zdravljenju bolezni (pri bolnicah v stadiju FIGO IIIC in IV). Številne multicentrične študije o različnih načinih zdravljenja raka jajčnikov bodo pojasnile vlogo in učinkovitost intervalno zmanjševalnega kirurškega zdravljenja ter neoadjuvantne kemoterapije.

ABSTRACT

KEY WORDS: ovarian cancer, surgery, treatment

Ovarian cancer is the leading cause of death among all women with genital tract cancer. Irrespective of the advances in tumour markers and the wide use of imaging technology diagnosis, the disease is only established in its advanced phase in approximately 60% of patients. Surgery represents a cornerstone in defining the histology, and moreover extent of the disease and primary cytoreductive surgery. In the early phase, a comprehensive surgical approach is mandatory. In the advanced stage, the treatment of ovarian cancer remains challenging despite the high complete response rate seen after maximal surgical debulking surgery and platinum-combination chemotherapy. Optimal primary surgical cytoreduction should remain

[1] Prof. dr. Herman Haller, dr. med., Klinika za ginekologiju i porodništvo, KBC Rijeka, Katedra za ginekologiju i opstetriciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, Cambierieva 17&5, 51000 Rijeka; herman.haller@ri.t-com.hr

[2] Dr. Ozren Mamula, dr. med., Klinika za ginekologiju i porodništvo, KBC Rijeka, Katedra za ginekologiju i opstetriciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, Cambierieva 17&5, 51000 Rijeka

[3] Mag. Miroslav Stamatović, dr. med., KBC Rijeka, Katedra za ginekologiju i opstetriciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, Cambierieva 17&5, 51000 Rijeka

[4] Doc. dr. Alemka Brnčić - Fischer, dr. med., Klinika za ginekologiju i porodništvo, KBC Rijeka, Katedra za ginekologiju i opstetriciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, Cambierieva 17&5, 51000 Rijeka

[5] Dr. Marko Klarić, dr. med., KBC Rijeka, Katedra za ginekologiju i opstetriciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, Cambierieva 17&5, 51000 Rijeka

[6] Danko Perović, dr. med., Klinika za ginekologiju i porodništvo, KBC Rijeka, Katedra za ginekologiju i opstetriciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, Cambierieva 17&5, 51000 Rijeka

the standard treatment. A second attempt of cytoreduction, the so-called interval debulking surgery (IDS), should be considered in non-optimum debulked tumors after two or three cycles of chemotherapy. Neoadjuvant chemotherapy represents a therapeutic option in patients FIGO stage IIIC and IV, who are not candidates for primary debulking surgery. However, we should await the results of multicentric trials to reach a definitive conclusion on the acceptability and effectiveness of interval debulking surgery (IDS) and neoadjuvant chemotherapy treatment (NACT).

INTRODUCTION

Ovarian cancer is the leading cause of death due to gynecological malignancies worldwide. The estimated incidence (age-standardized) rates of ovarian cancer in Europe range from 12 to 17 per 100,000 women *(1)*. The highest ovarian cancer incidence rates are recorded in Northern, Central and Eastern Europe, followed by Western Europe, while the lowest one was found in South Europe. According to GLOBOCAN data from 2008, Slovenia's rate was 10.2 and Croatia's rate was 11.5 per 100,000 women.

Advanced ovarian cancer (FIGO stages III–IV) is most commonly diagnosed in approximately two thirds of patients. During the past two decades, there have been no changes in patient distribution within the FIGO stages. Among patients in advanced FIGO stages, the presentation of symptoms is primarily due to a voluminous ovarian tumor, diffused intraperitoneal and intestinal implants, omental cake, ascites and pleural effusion with accentuated discomfort *(2)*. Some of these symptoms may also be present in early-stage disease.

There is no evidence to support ovarian cancer screening. Two large population-based screening trials, one in the US *(3)* and the other being the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS) *(4)*, are currently in progress but without convincing evidence to support the use of screening in asymptomatic women.

During the early stages of ovarian cancer, naturally developing symptoms are absent or less recognizable. Various clinical approaches using symptom-based pilot investigation or symptom index are inconclusive, with their low predictive effects unfeasible and unacceptable for everyday practice *(5)*. Furthermore, it also remains unclear whether these approaches could accelerate the detection of the disease and result in a greater rate of patients in early stages of the disease *(6)*.

The majority of women present with advanced disease (International Federation of Gynecological Oncology, FIGO stage III–IV) and their survival at 5 years is poor, currently less than 30%. Only 15% of women present with a disease that is limited to the ovaries and in this group with comprehensive surgical staging the 5-year survival is about 90%.

Early diagnosis is essential to achieve an acceptable cure rate. However, the goal is not reached despite enormous advances in imaging quality and development of tumor marker detection. The natural history of the disease including the absence of recognizable premalignant forms upon early diagnosis makes it uncertain. Future directions in natural disease history will involve trying to profoundly understand the ovarian cancer biology, identify other tumor markers present in the early stages of the disease or even in the premalignant phase, as well as other molecular signatures. The results of these findings may be of more use in the detection of ovarian cancer in its early stages or even premalignant forms of the disease.

In the meantime, surgery as the cornerstone of ovarian cancer treatment should be applied to ensure optimal diagnostic workout, including comprehensive determination of disease extent in the early stage, especially in cases where the disease is not visible outside the ovaries. Identification of early dissemination is also essential in order to select those

patients in whom systemic chemotherapy should be administered to achieve beneficial effects regarding disease free survival and overall survival.

In the second group of patients with advanced disease (various sites, types and amounts of intraperitoneal intraabdominal implants), primary cytoreductive i.e. debulking techniques including all contemporary surgical techniques are needed. This type of surgery is necessary to achieve a complete elimination of visible implants and prepare the patients to systemic chemotherapy. Actually, this approach offers the best opportunity to ensure the efficacy of systemic chemotherapy with consequential acceptable survival.

This article presents a review of improvements of current surgical therapies based on contemporary advances in surgical techniques.

EARLY OVARIAN CANCER

Surgery could be the definitive treatment, especially in the early stages of ovarian cancer. Only patients with FIGO stages IA and IB with good (G1) and moderate (G2) tumor differentiation are candidates for surgical treatment. In this group of patients, five-year survival without adjuvant chemotherapy is high, over 90%. Conclusion from the Cochrane Database System Review *(7)* state that adjuvant platinum-based chemotherapy is effective in prolonging survival in the majority of patients assessed as having early (FIGO stage I/IIA) epithelial ovarian cancer. However, it may be withheld from women in whom there is well-differentiated encapsulated unilateral disease (stage IA grade 1) or those with comprehensively staged IB, well or moderately differentiated (grade 1/2) disease. Others with unstaged early disease or those with poorly differentiated tumors should be offered chemotherapy. A pragmatic approach may be necessary in clinical settings where optimal staging is not normally performed. In such settings, adjuvant chemotherapy may be withheld from those with encapsulated stage IA grade 1 serous and endometrioid carcinoma and offered to all others with early stage disease.

Patients at higher risk represent a group of patients with FIGO stages IA or IB having poorly differentiated ovarian carcinoma and those with FIGO stage IC. In this group of patients, adjuvant chemotherapy should be administered *(8)*. Two randomized trials, International Collaboration for Ovarian Neoplasia (ICON) 1 and the EORTC ACTION (Adjuvant Chemotherapy in Ovarian Neoplasm) trial, enrolled over 900 patients and reported separately the beneficial effects of adjuvant chemotherapy *(9, 10)*. Trimbos et al. *(11)* aggregated the results of these two trials and found a significant improvement in recurrence-free survival (76% vs. 65%; P=0.001) and overall survival (OS) in favor of chemotherapy (82% vs. 74%; P=0.008) at five years. This benefit has been maintained with further follow-up; the 10-year recurrence-free survival of patients in the ICON 1 study remains significant (HR=0.70; P=0.023) *(12)*. The main objection of the cited two studies is their inequality in the extent of comprehensive surgical staging. The greatest effect of adjuvant chemotherapy was encountered among patients in the ACTION trial who had had suboptimal surgery. There is a continuing debate on the choice of chemotherapy, or the administration of carboplatin alone or in combination with paclitaxel (Taxol). Six cycles of carboplatin are usually given, but the GOG 157 randomized study showed that three cycles of carboplatin and paclitaxel were equivalent to six cycles *(13)*.

Histology in early ovarian cancer had no impact on patient survival. Clear cell and mucinous tumors present more frequently at an earlier stage than serous cancers. The prognosis of patients with clear cell and mucinous carcinoma is good, perhaps even better than stage I high-grade serous cancers. Overall, patients with low-grade ovarian cancer irrespective of histology, which appears to present at earlier stages, have higher survival rates and more optimal surgical outcomes *(14)*.

It is important to underline the vital importance of performing complete surgical staging and detailed pathological specimen analysis. Staging procedures reviewed in the paper of Trimbos and Bolis in 1994 *(15)* represent the cornerstone for accurate surgical definition of ovarian cancer dissemination,

especially in the early stages. Standard procedures include peritoneal washing, hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy, infracolic omentectomy, appendectomy, lymphadenectomy and blind peritoneal biopsies.

Surgical management of ovarian cancer requires excellent judgment and mastery of a wide array of procedures involving the subspecialty of gynecologic oncology with resulting improvement in the use of comprehensive staging to obtain better patient outcomes *(16)*.

SURGERY IN ADVANCED OVARIAN CANCER

The standard of care for patients with advanced ovarian cancer consists of primary maximal debulking surgery followed by platinum-based chemotherapy. For most human solid tumors, aggressive surgical resection is justified only if all known tumors can be removed, rendering the operation potentially curative. For epithelial cancer of the ovary, however, there is substantial theoretical and clinical support for the concept that debulking or cytoreduction of large tumor masses can be beneficial to the patient, even in the absence of complete tumor removal. Griffiths has reviewed the theoretical basis for cytoreductive surgery *(17)*. Removal of bulky tumor masses in a patient with advanced ovarian cancer may improve the patient's comfort, reduce the adverse metabolic consequences of the tumor, and enhance the patient's ability to maintain her nutritional status. Such effects are likely to increase her ability to tolerate the intensive chemotherapy that is required. Perhaps more importantly, the removal of large tumor masses may enhance the response of the remaining tumor to chemotherapy. Large tumor masses with relatively poor blood supply may provide a pharmacological sanctuary where viable tumor cells can escape exposure to adequate concentrations of cytotoxic drugs. Additionally, such poorly vascularized masses may have a low growth fraction (i.e. a larger proportion of cells in the non-proliferating (Go) phase of the cell cycle), during which they are insensitive to the effects of chemotherapy *(18)*.

In 1968 Munnell, who introduced the concept of the »maximum surgical effort« for ovarian cancer, reported improved survival in patients who had a »definitive operation« compared to »partial removal« or »biopsy only« *(19)*. The goal of surgical cytoreduction is complete elimination of the tumor mass and implants down to microscopic or invisible levels *(20)*. The Cochrane Database System Review concluded that when cytoreduction is not achievable to complete elimination of the tumor, the surgical goal should be to achieve the diameter of the residual disease of less than 1 cm *(21)*. Due to the high risk of bias in the current evidence, randomized controlled trials should be performed to determine whether it is the surgical intervention or patient-related and disease-related factors that are associated with improved survival in these groups of women. The findings of review done by Elattan et al. confirm that women with residual disease of < 1 cm feel better than women with residual disease of > 1 cm and propose to the surgical community to retain this category and consider re-defining it as »near optimal« cytoreduction, reserving the term »suboptimal« cytoreduction to cases where the residual disease is > 1 cm (optimal/near optimal/suboptimal instead of complete/optimal/suboptimal) *(21)*.

To obtain complete elimination of the visible tumor or reduce the disease to microscopic dimensions, high technical feasibility and many surgical techniques, such as resection of the rectosigmoid, modified posterior pelvic exenteration, pelvic, diaphragmatic or parietal deperitonization as well as resection of the small intestine, bladder, ureter, partial or total gastric surgical removal, resection of liver or splenectomy are necessary *(22)*.

Actual knowledge in surgical treatment of advanced ovarian cancer has been obtained from retrospective trials and there has never been a randomized, controlled trial demonstrating a survival benefit for upfront surgery. However, there is evidence that patients who undergo surgery carried out by a gynecologic oncologist reach complete or optimal cytoreductive results at higher rates with better survival *(23)*.

Primary cytoreduction aims to facilitate the diffusion of cytotoxic agents into the tumor, reduce the number of therapy-resis-

tant clones, and remove bulky tumors that have a low proportion of growing cells and are therefore resistant to chemotherapy. An improvement in the woman's quality of life may also be achieved with this procedure *(24)*.

Primary debulking surgery, a crucial step in the management of epithelial ovarian cancer, is not always possible in patients with advanced stage disease (stages IIIC to IV). In some circumstances, surgery may not yield satisfactory results with residual tumor masses greater than 1 cm to 2 cm (so-called suboptimal surgery). Introduction of chemotherapy followed by interval debulking surgery (IDS) may serve as an alternative in this setting. However, the advantage of IDS compared to conventional methods is still a controversial issue. Analysis conducted by the Cochrane Database System Review showed that three randomized controlled trials evaluated 781 patients. Overall survival (OS) showed substantial heterogeneity between the trials. Subgroup analysis for overall survival in two trials, wherein the primary surgery was not performed by gynecologic oncologists or was less extensive, showed a benefit of IDS: (relative risk, RR = 0.7; 95% confidence interval (CI): 0.5 to 0.9). Likewise, substantial heterogeneity between two trials for progression-free survival (PFS) was also shown. The rates of toxic reactions to chemotherapy were similar in both arms (25).

Finally, no conclusive evidence was found to determine whether IDS between cycles of chemotherapy would improve or decrease the survival rates of women with advanced ovarian cancer compared to conventional treatment of primary surgery followed by adjuvant chemotherapy. IDS appeared to yield benefit only in those patients whose primary surgery was not performed by gynecologic oncologists or was less extensive *(25)*.

Recently, a new strategy has been developed with neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery. Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer was initially administered as an alternative treatment for patients not suitable for primary debulking surgery (PDS) because of unresectable tumor or poor performance status. The accumulation of favorable outcomes of this treatment compared with standard treatment starting with PDS made this strategy a candidate for prospective, randomized phase III studies without limiting the subjects to patients who were unsuitable for PDS. It was shown that survival was similar for patients randomized to neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking compared to primary debulking surgery followed by adjuvant chemotherapy. The postoperative complications and mortality rates were lower after interval debulking than after primary debulking surgery. The most important independent prognostic factor for overall survival was no residual tumor after primary or interval debulking surgery. The selection of the correct patients with stage IIIC or IV ovarian cancer for primary debulking or neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery is important *(26)*. In addition to the wide use of imaging techniques including PET-CT, laparoscopy can also play an important role in patient selection. Surgical skills, especially in the upper abdomen, remain pivotal in the treatment of advanced ovarian cancer. However, very aggressive surgery should be tailored to the patient's general condition and extent of the disease. Otherwise, this type of aggressive surgery will result in unnecessary postoperative morbidity and mortality without improving survival. Hence, neoadjuvant chemotherapy should not be an easy way out, but is in some patients with stage IIIC or IV ovarian cancer a better alternative treatment option compared to primary debulking *(26)*.

Morrison et al. in Cochrane Database System Review consider the use of NACT in women with stage IIIC/IV ovarian cancer to be a reasonable alternative to PDS, particularly in bulky disease *(27)*. The topic point represents the inclusion criteria for the enrollment of patients suitable for this treatment. The criteria should be tailored to the patients and should take into account resectability, age, histology, stage and performance status. This type of treatment should be reserved only for patients with FIGO stage IIIC and IV ovarian cancer, while in those with lower stages, such as FIGO IIIA and IIIB, primary debulking surgery (PDS) represents the standard approach. Actually,

the results of multicentric trials should be awaited before a definitive conclusion is made regarding the acceptability and effectiveness of neoadjuvant chemotherapy treatment.

CONCLUSIONS

In conclusion, comprehensive surgical staging is mandatory in early ovarian cancer, especially in patients without visible tumor outside the ovary. In advanced disease, optimal primary surgical cytoreduction should remain the standard treatment. A second attempt of cytoreduction, the so-called interval debulking surgery (IDS), should be considered in non-optimum debulked tumors, after two or three cycles of chemotherapy. Neoadjuvant chemotherapy represents a therapeutic option in patients with FIGO stage IIIC and IV who are not candidates for primary debulking surgery. However, the results of multicentric trials should be awaited before a definitive conclusion is made regarding the acceptability and effectiveness of interval debulking surgery (IDS) and neoadjuvant chemotherapy treatment (NACT).

LITERATURE

1. GLOBOCAN 2008: Estimated cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Disability-adjusted life years (DALYs) Worldwide in 2008 [internet]. IARC; 2011 [citirano 2013 Apr 4]. Dostopno na: http://globocan.iarc.fr.
2. Goff BA, Mandel L, Muntz HG, et al. Ovarian carcinoma diagnosis. Cancer. 2000; 89: 2068–75.
3. Buys SS, Partridge E, Black A, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the prostate, lung, colorectal and ovarian (PLCO) cancer screening randomized controlled trial. JAMA. 2011; 305: 2295–303.
4. Sharma A, Gentry-Maharaj A, Burnell M, et al. Assessing the malignant potential of ovarian inclusion cysts in postmenopausal women within the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a prospective cohort study. BJOG. 2012; 119 (2): 207–19.
5. Goff BA, Lowe KA, Kane JC. Symptom triggered screening for ovarian cancer: a pilot study of feasibility and acceptability. Gynecol Oncol. 2012; 124 (2): 230–5.
6. Lim AW, Mesher D, Gentry-Maharaj A, et al. Predictive value of symptoms for ovarian cancer: comparison of symptoms reported by questionnaire, interview, and general practitioner notes. J Natl Cancer Inst. 2012; 104: 114–24.
7. Winter-Roach BA, Kitchener HC, Lawrie TA. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 14; 3: CD004706.
8. Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. Lancet. 2001; 357: 176–82.
9. Colombo N, Guthrie D, Chiari S, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1: a randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early-stage ovarian cancer. J Natl Cancer Inst. 2003; 95: 125–32.
10. Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European organisation for research and treatment of cancer-adjuvant chemotherapy in ovarian neoplasm trial. J Natl Cancer Inst. 2003; 95: 113–25.
11. Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, et al. International collaborative ovarian neoplasm trial 1 and adjuvant chemotherapy in ovarian neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. J Natl Cancer Inst. 2003; 95: 105–12.
12. Swart AM. Long-term follow-up of women enrolled in a randomized trial of adjuvant chemotherapy for early stage ovarian cancer (ICON1). In: Journal of Clinical Oncology. 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings, Part I. 2007; 25 (18S Suppl): 5509.
13. Bell J, Brady MF, Young RC, et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a gynecologic oncology group study. Gynecol Oncol. 2006; 102: 432–9.
14. Braicu EI, Sehouli J, Richter R, et al. Role of histological type on surgical outcome and survival following radical primary tumour debulking of epithelial ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers. Br J Cancer. 2011; 105:1818–24.
15. Trimbos JB, Bolis G. Guidelines for surgical staging of ovarian cancer. Obstet Gynecol Surv. 1994; 49 (12): 814–6.
16. Schorge JO, Eisenhauer EE, Chi DS. Current surgical management of ovarian cancer. Hematol Oncol Clin North Am. 2012; 26 (1): 93–109.

17. Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. Natl Cancer inst Monogr. 1975; 42: 101.
18. Ozols RF, Rubin SC, Thomas GM, et al. Epithelial ovarian cancer. In: WJ Hoskins, CA Perez, RC Young, eds. Principles and practice of gynecologic oncology. Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 981–1057.
19. Munnell E. The changing prognosis and treatment in cancer of the ovary. Am J Obstet Gynecology. 1968; 100: 790.
20. Chang SJ, Bristow RE. Evolution of surgical treatment paradigms for advanced-stage ovarian cancer: redefining 'optimal' residual disease. Gynecol Oncol. 2012; 125 (2): 483–92.
21. Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, et al. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev. 201; 10 (8): CD007565.
22. Khoury-Collado F, Chi DS. Recent surgical management of ovarian cancer. J Obstet Gynaecol Res. 2011; 37 (5): 379–82.
23. du Bois A, Rochon J, Pfisterer J, et al. Variations in institutional infrastructure, physician specialization and experience, and outcome in ovarian cancer: a systematic review. Gynecol Oncol. 2009; 112: 422–36.
24. Kristensen GB, Trope C. Epithelial ovarian carcinoma. Lancet. 1997; 349: 113–7.
25. Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Laopaiboon M, et al. Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2009; (2): CD006014.
26. Vergote I, Amant F, Kristensen G, et al. Primary surgery or neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer. Eur J Cancer. 2011; 47 Suppl 3: S88–92.
27. Morrison J, Haldar K, Kehoe S, et al. Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 8: CD005343.

Adolf Lukanovič[1], Mija Blaganje[2], Darija Šćepanović[3], Lidija Žgur[4], Ivan Verdenik[5]

Laserska termoterapija v zdravljenju disfunkcij medeničnega dna

Laser Thermotherapy in Pelvic Floor Dysfunction

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: disfunkcija medeničnega dna, laserska terapija, metoda raziskovanja

Disfunkcija medeničnega dna ima za posledico številna obolenja, ki motijo kakovost življenja bolnic. Z novimi tehnologijami v medicini se odpirajo možnosti neinvazivnega ambulantnega zdravljenja. Fototermalna laserska terapija je obetavna metoda zdravljenja blagih oblik stresne urinske inkontinence pri ženski in sindroma ohlapne nožnice. Na Ginekološki kliniki Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana poteka raziskava o učinkovitosti te metode.

ABSTRACT

KEY WORDS: pelvic floor dysfunction, laser therapy, investigation method

Pelvic floor dysfunction results in numerous pathologies which impact the patient's quality of life. New technologies in medicine enable noninvasive outpatient treatments. Photothermal laser therapy is a promising method for treating mild female stress urinary incontinence and vaginal relaxation syndrome. The effectiveness of this method is under the investigation at the Department of Obstetrics and Gynecology of the University Medical Centre Ljubljana.

[1] Izr. prof. dr. Adolf Lukanovič, dr. med., Klinični oddelek za ginekologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; adolf.lukanovic@guest.arnes.si

[2] Dr. Mija Blaganje, dr. med., Klinični oddelek za ginekologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

[3] Viš. pred. mag. Darija Šćepanović, viš. fiziot, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

[4] Lidija Žgur, dipl. fiziot., Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

[5] Dr. Ivan Verdenik, univ. dipl. inž. el., Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

UVOD

Sodobne tehnologije v medicini omogočajo razvoj novih načinov zdravljenja. Hkrati pa spremembe v načinu življenja, zahteve in pričakovanja bolnic narekujejo potrebo po aktivnejšem pristopu reševanja tistih bolezenskih stanj, ki ne ogrožajo življenja, pač pa slabijo kakovost življenja. Omejitve bolnika v vsakdanjem življenju zavirajo njegovo ustvarjalnost in nezmožnost uresničevanja njegovih življenjskih ciljev zaradi zmanjšane socialne samostojnosti vodijo v iskanje novih rešitev.

DISFUNKCIJA MEDENIČNEGA DNA

Številni in poznani so razlogi, ki oslabijo vezivno-mišične strukture medeničnega dna pri ženski. Če so ti neugodni vplivi izraziti in dolgotrajni, lahko nastopijo različna bolezenska stanja, ki jih uvrščamo v skupino disfunkcij medeničnega dna. Ne gre za neizogibno posledico staranja. Gre za disfunkcije, ki se pojavljajo kot rezultat številnih patomorfoloških in patofizioloških sprememb na organskih strukturah medeničnega dna. Mnoge izmed njih bi lahko preprečili ali uspešno izboljšali stanje, vendar gre za zadrego, osebno stisko in družbeno stigmatizacijo, zato ljudje o tem neradi govorijo in svoje trpljenje zadržujejo v sebi. To predstavlja psihično, telesno in ekonomsko obremenitev posameznika, ki vpliva na počutje, samozavest, neodvisnost in kreativnost. Ovirano je tudi njihovo spolno življenje in načeti so partnerski odnosi.

Je inkontinenca tabu ali ne? Različne družbene in poklicne skupine inkontinenco obravnavajo drugače. Splošno mnenje pa nam vendarle potrjuje, da je inkontinenca tabu. Mogoče pa je to samo predsodek, osnovan na splošnem družbenem mnenju? Uhajanje urina in/ali blata, povešenost rodil in spremenjena lega sečnega mehurja so lahko prisotni in izraženi v različnem obsegu. Sociokulturno okolje in zaznavanje posameznika določajo, kdaj se bo odločil poiskati pomoč in s kakšnim pristopom to pomoč sprejema. V našem okolju je sistem samozdravljenja povsem nezadosten. Zaradi pomanjkljive osveščenosti je pristop k samopomoči prej izjema kot pravilo. Številni načini zdravljenja, ki jih opredeljujemo kot konzervativne pristope, iz znanih razlogov ne dajejo zadovoljivih rezultatov tako za terapevta kot za bolnico. Kirurško zdravljenje ima več prednosti, pa tudi številne omejitve. V devetdesetih letih prejšnjega stoletja so se uveljavile kirurške tehnike, ki jih opredeljujemo kot minimalno invazivne. Ker zahtevajo te metode še vedno kirurški pristop, so bila prizadevanja usmerjena v iskanje neagresivne ambulantne metode, ki je bolnicam prijazna in jo zato sprejemajo brez odpora in strahu.

LASER V GINEKOLOGIJI

Ginekološka estetska kirurgija, ki je v razcvetu zlasti v ZDA, se osredotoča na zunanji izgled ženskih genitalij, torej na velikost, simetrijo in ohlapnost sramnih ustnic, medtem ko laserska termoterapija deluje izključno na notranjost nožnice.

Dosedanje eksperimentalne in klinične študije, ki so ugotavljale učinkovitost laserske terapije, so pokazale pozitivne učinke pri različnih obolenjih in stanjih, pri katerih gre v prvi vrsti za poškodbe kolagena. Največ študij je zaslediti na področju dermatologije in estetske medicine. Obrazna povešenost, smrčanje zaradi sprostitve uvule in mehkega neba, poškodbe ligamentov v ortopediji so samo nekateri primeri, pri katerih so se laserski toplotni impulzi pokazali kot učinkoviti pri zdravljenju.

Lasersko tehnologijo izkoriščamo predvsem zaradi njenih biokemijskih, ablativnih in termičnih učinkov *(1)*. Toplotna energija laserskega izvora predvsem v vlažnem okolju učinkovito deluje ne samo na izboljšanje kolagenske strukture, ampak tudi na neokolagenogenezo. Povišana temperatura, ki je rezultat laserskih fotoimpulzov, razbija medmolekulske prečne vezi, kar uravnovesi kolagensko trojno heliks strukturo in to ima za posledico skrajšanje kolagenskega vlakna *(2, 3)*. Skrajšanje kolagena po vzdolžni osi se zgodi pod specifičnimi temperaturnimi pogoji. Da bi se kolagenska beljakovina skrajšala in istočasno zadržala svojo strukturo brez uničenja, se mora temperatura spreminjati od 61 do 63 °C *(4)*. Zato jo imenujemo laserska termoterapija. To je laserska neablativna metoda, ki deluje na fototermalnem principu

laserskega žarka. Ta v utripajočih zaporedjih segreva steno nožnice. Toplotna energija, ki se sprošča utripajoče, omogoča sočasno ohlajevanje površine nožnice in s tem preprečuje poškodbo njene sluznice. Toplotni učinek na kolagenska vlakna deluje v smislu vzdolžnega krčenja. Kolagenski snopi so pomembna komponenta zunajceličnega matriksa, ki daje podporo različnim tkivom *(5)*. Čeprav je kolagen sorazmerno stabilna masa, se manjši del kolagena stalno presnavlja tudi v tretji življenjski dobi.

SINDROM OHLAPNE NOŽNICE

Odkar se uveljavlja laserska termoterapija za zdravljenje disfunkcij medeničnega dna, se je v literaturi pojavila nova terminologija, ki zajema eno od težav disfunkcij medeničnega dna, to je sindrom ohlapne nožnice *(6–8)*. Ta na eni strani povzroča nehoteno uhajanje urina ob naporu, na drugi strani pa onemogoča normalen spolni odnos. Podporna tkiva sečnice so sestavni del vezivne strukture medeničnega dna in tako sama in v povezavi z mišicami medeničnega dna omogočajo kontinenco pri fizičnem naporu in ustrezno dinamiko stene nožnice med spolnim odnosom po penetraciji in vzdrževanju tesnega kontakta površin obeh spolnih organov. Sindrom ohlapne nožnice je predmet raziskovanja novega interdisciplinarnega področja spolne medicine, ki ga je osnovalo Evropsko združenje za spolno medicino. Cilj našega raziskovanja laserske fototermalne terapije je uporabnost te metode za izboljšanje ohlapnosti stene nožnice in odklanjanja vseh posledičnih simptomov in znakov. Ker je področje spolne medicine novo, detabuizirano in zahteva z dokazi podprte zaključke, moramo v skladu z upoštevanjem etičnih standardov spoštovati zakonitosti znanstvenoraziskovalnega dela. Ohlapnost nožnice moramo verificirati in objektivizirati, simptome in znake tega stanja ustrezno namensko in sistematično spremljati ter morebitne spremembe oceniti v skladu z merili stroke *(14)*.

RAZISKAVA

V raziskovalni nalogi, ki jo izvajamo na Ginekološki kliniki in za katero smo prejeli soglasje Komisije Republike Slovenije za medicinsko etiko 24. 8. 2012 v Ljubljani, skušamo ugotoviti učinkovitost laserske fototermalne terapije za zdravljenje stresne urinske inkontinence in vpliv te terapije na elastičnost stene nožnice pri mnogorodnicah in s tem na izboljšanje spolnega zadovoljstva.

Uporabljamo laser Er-YAG (XS Dynamics, Fotona Slovenija) *(9, 10)*. Postopek je kratek in neboleč, zato ne potrebuje anestezije in predoperativne priprave. Na začetek nožnice, kjer je sluznica bolj občutljiva, lahko po potrebi nanesemo lokalni anestetik.

Za obravnavo urinske inkontinence bomo uporabili standardni nastavek S03 z ravnim adapterjem, ki omogoča usmerjanje laserskega žarka na področje vratu sečnega mehurja in zgornje tretjine sprednje stene nožnice, medtem ko bomo za obravnavo nožnične relaksacije uporabili nastavek R11 s krožnim adapterjem, ki omogoča radialno porazdelitev laserskih žarkov po celotnem obodu nožnice.

V raziskavo je vključenih 120 žensk, ki so naključno randomizirane v študijsko in kontrolno skupino. Vpliv prolapsa medeničnih organov in urinske inkontinence na kakovost spolnega življenja bomo ocenjevali z validiranim vprašalnikom PISQ-12 (angl. *Pelvic Organ Prolapse/Urinary incontinence Sexual Function Questionnaire) (11, 12)*. Za oceno stopnje in vrste urinske inkontinence ter njenega vpliva na kakovost življenja bomo uporabili standardiziran vprašalnik ICIQ-UI SF (angl. *International Consultation on Incontinence Questionnaire-Urinary Incontinence Short Form)*. Spolne funkcije oziroma disfunkcije bomo ocenjevali s FSF-I (angl. *Female Sexual Function Index*), ki sestoji iz 19 vprašanj, ki se nanašajo na spolna občutenja in odzive, spolno aktivnost, spodbujanje in združitev *(13)*. Sposobnost aktivacije in oceno moči mišic medeničnega dna bomo ocenjevali z meritvijo spremembe vaginalnega pritiska z vaginalno sondo, ki je povezana z aparatom Myomed 632X.

ZAKLJUČEK

Razvoj novih tehnologij v medicini prinaša upanje, da bomo v prihodnosti v vsakdanji klinični praksi svojim bolnicam omogočili zdra-

vljenje z neinvazivnimi, organizmu prijaznimi postopki. Urinska inkontinenca je ena najpogostejših posledic oslabelosti medeničnega dna. Laserska fototermalna terapija daje obetavne rezultate za razrešitev teh pogostih obolenj, ki ne samo motijo kakovost življenja bolnice, ampak predstavljajo sistemski zdravstveno-ekonomski problem. V letošnjem letu bomo objavili rezultate enoletne slepe randomizirane raziskave fototermalnega vpliva laserja, ki poteka na Ginekološki kliniki v Ljubljani.

LITERATURA

1. Leong M, Phillips LG. Wound healing. In: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, eds. Sabiston textbook of surgery: The biological basis of modern surgical practice. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 2007.
2. Fratzl P. Collagen: Structure and mechanics. New York: Springer; 2008.
3. Buehler MJ. Nature designs tough collagen: Explaining the nanostructure of collagen fibrils. Proc Natl Acad Sci USA. 2006; 103 (33): 12285–90.
4. Bailey AJ, Etherington DJ: Metabolism of collagen and elastin. In: Florkin M, Neuberger A, Van Dienen LLM, eds. Comprehensive biochemistry. London: Elsevier Scientific; 1980. p. 408–31.
5. Leijonhufvud A, Lundholm C, Cnattingius S, et al. Risks of stress urinary incontinence and pelvic organ prolapse surgery in relation to mode of childbirth. Am J Obstet Gynecol. 2011; 204 (1): 70. e1–7.
6. Wohlrab KJ, Rardin CR. Impact of route of delivery on continence and sexual function. Clin Perinatol. 2008; 35 (3): 583–90, xii.
7. MacLennan AH, Taylor AW, Wilson DH, et al. The prevalence of pelvic floor disorders and their relationship to gender, age, parity and mode of delivery. BJOG. 2000; 107 (12): 1460–70.
8. Thomsen S. Pathologic analysis of photothermа and photomechanical effects of laser-tissue interactions. Photochem Photobiol. 1991; 53 (6): 825–35.
9. Bodendorf MO, Willenberg A, Anderegg U, et al. Connective tissue response to fractionated thermo-ablative Erbium: YAG skin laser treatment. Int J Cosmet Sci. V tisku 2010.
10. Wang Z, Rebeiz EE, Shapshay SM. Laser soft palate »stiffening«: an alternative to uvulopalatopharyngoplasty. Lasers Surg Med. 2002; 30 (1): 40–3.
11. Kammerer-Doak D. Assessment of sexual function in women with pelvic floor dysfunction. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2009; 20 Suppl 1: S45–50.
12. Coyne K, Kelleher C. Patient reported outcomes: the ICIQ and the state of the art. Neurourol Urodyn. 2010; 29 (4): 645–51.
13. Rosen R, Brown C, Heiman J, et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): A Multidimensional Self-Report Instrument for the Assessment of Female Sexual Function. J Sex Mart Ther. 2000; 26 (2): 191–208.
14. WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects [internet]. Helsinki: World Medical Association, Inc.; c2013 [citirano 2013 April 2]. Dosegljivo na: http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html

Nataša Kenda Šuster[1], Špela Smrkolj[2], Irma Virant - Klun[3], Snježana Frković Grazio[4]

Matične celice in rak jajčnikov

Stem Cells and Ovarian Cancer

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: diagnostika, matične celice, rak jajčnikov

V zadnjem času je vse več raziskav potrdilo, da ima le majhen del rakavih celic v tumorju lastnosti matičnih celic. Matične celice raka povzročijo odpornost na zdravljenje in ponovitev raka. Rakave matične celice so sposobne samoobnavljanja in diferenciacije, so odporne na kemoterapijo in tako povzročijo ponovitev rakave bolezni po zdravljenju. Do sedaj so jih odkrili v številnih solidnih tumorjih, med drugim tudi v tumorjih jajčnika. Danes so v ospredju raziskave označevalcev rakavih matičnih celic, saj bo njihovo poznavanje v prihodnosti morda omogočilo boljšo diagnostiko in zdravljenje raka jajčnikov.

ABSTRACT

KEY WORDS: diagnostics, stem cells, ovarian cancer

Recently, several studies confirmed that only a small proportion of cancer cells have the properties of stem cells. Cancer stem cells are resistant to therapy and are related to cancer recurrence after treatment. They have been found in several solid tumours, including ovarian tumours. Nowadays, the markers of cancer stem cells are intensively researched, as they might in the future enable better diagnostics and treatment of ovarian cancer.

[1] Nataša Kenda Šuster, dr. med., Klinični oddelek za ginekologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; natasa@kenda.si

[2] Doc. dr. Špela Smrkolj, dr. med., Klinični oddelek za ginekologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

[3] Doc. dr. Irma Virant - Klun, univ. dipl. biol., senior klinični embriolog, svetnica, Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

[4] Dr. Snježana Frković Grazio, dr. med., Služba za citološko in patomorfološko diagnostiko, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

UVOD

Rak jajčnikov predstavlja pogostega raka ginekoloških organov in ima od vseh teh rakov najslabšo prognozo. Pri 75 % bolnic ga odkrijemo v stadiju III. Standardno zdravljenje raka jajčnikov obsega operativno terapijo v kombinaciji s kemoterapijo. Pri 80 % bolnic pride po končanem zdravljenju do ponovitve bolezni. Ker ne poznamo presejalne metode za zgodnje odkrivanje raka jajčnikov, zdravljenje pa je v napredovalnih oblikah in pri ponovitvah bolezni neučinkovito, je petletno preživetje bolnic z napredovalim rakom jajčnikov le 30 %. Kljub številnim raziskavam na področju zgodnjega odkrivanja in zdravljenja raka jajčnikov se prognoza v zadnjem desetletju ni bistveno izboljšala. Prognoza tudi ni vedno odvisna od stadija bolezni. Zato je treba odkriti zanesljiv in neodvisen prognostični označevalec, ki bo omogočil bolnicam s slabo prognozo bolj učinkovito zdravljenje.

MATIČNE CELICE RAKA

Preučevanje oziroma klinična uporaba matičnih celic predstavlja enega največjih potencialov moderne medicine, predvsem regenerativne in reproduktivne medicine. V zadnjem času pa je vse več raziskav v zvezi z matičnimi celicami tudi na področju onkologije. Za matične celice je značilno, da se lahko neomejeno delijo in tvorijo sebi identične celice ali pa se diferencirajo v bolj usmerjene tkivne celice. Najdemo jih v večini odraslih tkiv, kjer je njihova glavna vloga nadomeščanje odmrlih celic oziroma regeneracija tkiv *(1)*.

Embrionalne matične celice izvirajo iz zarodka na stopnji blastociste. V laboratorijih jih lahko gojimo neomejeno dolgo, lahko pa jih diferenciramo v različne tipe celic. Embrionalne matične celice tako predstavljajo potencialni vir celic za zdravljenje različnih degenerativnih bolezni, vendar so zaradi njihove pluripotentnosti povezane tudi z nastankom tumorjev *(2)*.

Rak je bolezen, ki vključuje različne tipe celic in le majhen delež rakavih celic v tumorju ima tudi lastnosti matičnih celic *(3, 4)*. V zadnjem desetletju je bilo dokazano, da tudi v genetsko enakih celicah prihaja do razlik v delovanju zaradi poškodb DNA. Takšne poškodbe lahko povzročijo različni dejavniki, na primer oksidativni stres. Te spremembe niso posledica mutacije, kljub temu pa se kažejo v spremenjeni beljakovini. Govorimo o epigenetskih spremembah na nivoju metiliranja DNA. Te spremembe bi nam lahko vsaj delno pomagale pri razumevanju razvoja raka oz. matičnih celic raka.

Pojav matičnih celic raka je prvi opisal patolog Rudolf Wirchow pred 150 leti, ko je opazoval razvoj tumorjev. Tumorje je opredelil kot novo nastale »organe«. V številnih raziskavah, ki so temu sledile, so znanstveniki odkrili več podobnosti med normalno in rakavo matično celico. Oba tipa matične celice se lahko neomejeno delita, tako da v celični masi ostaja skupek celic v nediferenciranem stanju. Podobno imata oba tipa matične celice tudi sposobnost, da se razvijeta v bolj specializirane celice, ki tvorijo novo tkivo. V tumorju prva spremenjena celica ni nujno matična celica, le-ta se razvije šele med nadaljnjimi delitvami in tako pridobi lastnosti matične celice pozneje. Z nadaljnjimi delitvami v tumorju nastanejo matične celice z različnimi lastnostmi, nato pa postopoma izgubijo lastnosti matičnih celic.

RAKAVE MATIČNE CELICE IN DIAGNOSTIKA RAKA JAJČNIKOV

Ugotovljeno je bilo, da rakave matične celice izražajo označevalce pluripotentnih matičnih celic. Virant - Klunova s sodelavci je na rezinah jajčnika histopatološko potrdila prisotnost primitivnim oocitom podobnih celic v površinskem epiteliju jajčnika odrasle bolnice s seroznim papilarnim adenokarcinomom jajčnika. Te celice so bile pozitivne na označevalca pluripotentnosti SSEA-4 (angl. *Stage Specific Embrionic Antigen-4*) in SOX-2 (angl. *SRY-Related HMG Box-2*) ter označevalca oocitov VASA in ZP2 (angl. *Zona pellucida sperm-binding protein 2*) *(5, 6)*. Primitivnim jajčnim celicam podobne celice na površini jajčnika bi lahko predstavljale rakave matične celice, odgovorne za nastanek seroznega papilarnega adenokarcinoma, saj pri zdravih ženskah tega pojava ni opazila. Podobno so Ye in sodelavci identificirali izraženost označevalca SSEA-4 pri bolnicah z epitelijskim rakom jajčnika *(7)*. Peng in sodelavci pa

so pri preučevanju najbolj agresivnih oblik raka jajčnikov našli v tumorskem tkivu matičnim celicam podobne celice, pri katerih sta bila izražena označevalca pluripotentnosti LIN28 in OCT4 (angl. *octamer-binding transcription factor 4*) *(8)*. Še več, Pan in sodelavci so odkrili močno izraženost označevalca pluripotentnih matičnih celic NANOG pri seroznem cistadenokarcinomu jajčnikov. Dokazali so tudi pozitivno povezavo med izražanjem tega označevalca s stadijem bolezni in stopnjo diferenciacije tumorja *(9)*. Lee s sodelavci je dokazala, da je izražanje označevalca pluripotentnosti NANOG povezano tudi s slabšo prognozo bolnic z rakom jajčnikov *(10)*. Abiko s sodelavci je pri raziskovanju visoko malignih nezrelih teratomov jajčnikov ugotovil označevalec pluripotentnih matičnih celic OCT4 kot potencialni nov označevalec visoko malignega nezrelega teratoma jajčnika *(11)*.

Izraženost omenjenih označevalcev pluripotentnih matičnih celic pri raku jajčnikov zelo verjetno odraža prisotnost rakavih matičnih celic in bi lahko v prihodnosti predstavljala pomembno novo obliko diagnostike te težke bolezni.

POMEN RAKAVIH MATIČNIH CELIC ZA ZDRAVLJENJE RAKA JAJČNIKOV

Za uspešno zdravljenje raka jajčnikov je potrebna popolna citoredukcija, ki jo dosežemo s kombinacijo operativnega zdravljenja in kemoterapije *(12, 13)*. Kljub agresivnemu zdravljenju pa po končanem zdravljenju pri kar 80 % bolnic pride do ponovitve bolezni. Zdravljenje je pri ponovitvah bolezni neučinkovito, zato je petletno preživetje bolnic z rakom jajčnikov v napredovalem stadiju bolezni le 30 % *(14)*. Prognoza se v zadnjem desetletju žal ni bistveno izboljšala.

Prav rakave matične celice so tiste, ki so zaradi sposobnosti samoobnavljanja in diferenciacije odporne na kemoterapijo in tako povzročijo ponovitev rakave bolezni po zdravljenju. Samoobnavljanje in pluripotentnost rakavih matičnih celic je podobno kot pri embrionalnih matičnih celicah regulirano preko številnih transkripcijskih faktorjev kot so SOX-2, OCT3/4, REX1 ter drugi *(15)*. Zadnje raziskave kažejo tudi vse večji pomen transkripcijskega faktorja NANOG pri manifestaciji raka jajčnikov *(10, 15)*.

Triažiranje bolnic z rakom jajčnikov na osnovi zgoraj omenjenih transkripcijskih faktorjev bi nam omogočilo prepoznati tiste bolnice, ki imajo slabšo prognozo *(10, 15)*. Tej skupini bolnic bi omogočili učinkovitejšo in bolj individualno terapijo – adjuvantno kemoterapijo tudi pri raku jajčnikov v zgodnjem stadiju bolezni in bolj učinkovito zdravljenje pri napredovali obliki, kot so nove kombinacije kemoterapije, imunoterapije, hormonskega zdravljenja in ne nazadnje genske terapije *(12, 16–18)*. Z novimi oblikami zdravljenja, ki se sicer še uveljavljajo, bi tako zmanjšali verjetnost ponovitve bolezni in izboljšali prognozo bolnice.

ZAKLJUČEK

Triažiranje bolnic z rakom jajčnikov na osnovi izražanja označevalcev pluripotentnosti rakavih matičnih celic bi nam omogočilo ugotoviti tiste bolnice, pri katerih pričakujemo slabši odgovor na standardno zdravljenje s kemoterapijo in posledično slabšo prognozo bolezni. Te bolnice potrebujejo učinkovitejše perioperativno zdravljenje, s tem pa pridobijo večjo možnost izboljšanja preživetja. Rezultati omenjenih raziskav, ki so odkrile različne označevalce pluripotentnosti rakavih matičnih celic, so pokazali, da obstajajo dejavniki na molekularni ravni, s katerimi bi lahko dopolnili zgodnje odkrivanje raka jajčnikov, oceno izida raka jajčnikov in temu tudi prilagodili način zdravljenja. Nova dognanja na področju matičnih celic torej prinašajo možnosti učinkovitejšega diagnosticiranja in zdravljenja rezistentnega in ponavljajočega se raka jajčnikov z običajno slabo prognozo.

LITERATURA

1. Ratajczak MZ, Liu R, Ratajczak J, et al. The role of pluripotent embryonic-like stem cells residing in adult tissues in regeneration and longevity. Differentiation. 2011; 81 (3): 153–61.
2. Virant - Klun I, Stimpfel M, Skutella T. Stem cells in adult human ovaries: From female fertility to ovarian cancer. Curr Pharm Des. 2012; 18 (3): 283–92.
3. Choi YP, Shim HS, Gao MQ, et al. Molecular portraits of intratumoral heterogeneity in human ovarian cancer. Cancer Lett. 2011; 307 (1): 62–71.
4. Hosonuma S, Kobayashi Y, Kojo S, et al. Clinical significance of side population in ovarian cancer cells. Hum Cell. 2011; 24 (1): 9–12.
5. Virant - Klun I, Zech N, Rozman P, et al. Putative stem cells with an embryonic character isolated from the ovarian surface epithelium of women with no naturally present follicles and oocytes. Differentiation. 2008; 76 (8): 843–56.
6. Virant - Klun I, Skutella T, Cvjeticanin B, et al. Serous papillary adenocarcinoma possibly related to the presence of primitive oocyte-like cells in the adult ovarian surface epithelium: a case report. J Ovarian Res. 2011; 4: 13.
7. Ye F, Li Y, Hu Y, et al. Stage-specific embryonic antigen 4 expression in epithelial ovarian carcinoma. Int J Gynecol Cancer. 2010; 20 (6): 958–64.
8. Peng S, Maihle NJ, Huang Y. Pluripotency factors Lin28 and Oct4 identify a sub-population of stem cell-like cells in ovarian cancer. Oncogene. 2010; 29 (14): 2153–9.
9. Pan Y, Jiao J, Zhou C, et al. Nanog is highly expressed in ovarian serous cystadenocarcinoma and correlated with clinical stage and pathological grade. Pathobiology. 2010; 77 (6): 283–8.
10. Lee M, Nam EJ, Kim SW, et al. Prognostic impact of the cancer stem cell-related marker NANOG in ovarian serous carcinoma. Int J Gynecol Cancer. 2012; 22 (9): 1489–96.
11. Abiko K, Mandai M, Hamanishi J, et al. Oct4 expression in immature teratoma of the ovary: relevance to histologic grade and degree of differentiation. Am J Surg Pathol. 2010; 34 (12): 1842–8.
12. Högberg T, Glimelius B, Nygren P; SBU-group. Swedish Council of Technology Assessment in Health Care. A systematic overview of chemotherapy effects in ovarian cancer. Acta Oncol. 2001; 40 (2–3): 340–60.
13. Rakar S, Cvjetićanin B. Smernice za primarno kirurško zdravljenje raka jajčnikov. In: Dan ginekološke onkologije: rak jajčnikov. Prvi slovenski kongres o cervikalni patologiji s kolposkopskim tečajem; 2006; Kranjska Gora, Slovenija. p. 124–5.
14. Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. [internet]. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2013 [citirano 2013 Apr 14]. Dosegljivo na: http://www.slora.si/analizaslo
15. Siu MK, Wong ES, Kong DS, et al. Stem cell transcription factor NANOG controls cell migration and invasion via dysregulation of E-cadherin and FoxJ1 and contributes to adverse clinical outcome in ovarian cancers. Oncogene. V tisku 2013.
16. Bowen NJ, Walker LD, Matyunina LV, et al. Gene expression profiling supports the hypothesis that human ovarian surface epithelia are multipotent and capable of serving as ovarian cancer initiating cells. BMC Med Genomics. 2009; 2: 71.
17. Liu B, Nash J, Runowicz C, et al. Ovarian cancer immunotherapy: opportunities, progresses and challenges. J Hematol Oncol. 2010; 3: 7.
18. Simpkins F, Garcia-Soto A, Slingerland J. New insights on the role of hormonal therapy in ovarian cancer. Steroids. V tisku 2013.

Mija Blaganje[1], Adolf Lukanović[2]

Mišične matične celice – tkivno inženirstvo za zdravljenje stresne urinske inkontinence

Skeletal Muscle Derived Cells – Tissue Engineering for Stress Urinary Incontinence Treatment

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: matične celice, avtologni mioblasti, tkivno inženirstvo, stresna urinska inkontinenca

Omejitve obstoječih metod zdravljenja stresne urinske inkontinence so spodbudile k odkrivanju novih načinov zdravljenja na področju regenerativne medicine, s katerimi bi ohranili in izboljšali normalno tkivno delovanje zunanje mišice zapiralke sečnice. Prispevek predstavlja zasnova zdravljenja stresne urinske inkontinence z avtolognimi mišičnimi matičnimi celicami, izdelkom tkivnega inženirstva, pravno urejenost področja in v kratkem povzema rezultate pilotne raziskave, ki je pokazala, da je transuretralno vbrizganje avtolognih mišičnih matičnih celic v zunanjo mišico zapiralko sečnice izvedljiva in varna mikroinvazivna metoda zdravljenja, ki jo bolnice dobro prenašajo in ki je na varen način pokazala obetavne začetne rezultate.

ABSTRACT

KEY WORDS: stem cells, autologous myoblasts, tissue engineering, stress urinary incontinence

The limitations of existing treatment methods for stress urinary incontinence have led to the investigation of new therapeutic approaches in the field of regenerative medicine. Enabled by tissue engineering technology, a concept of such regenerative approach and legislation in this field are presented, capturing the safety, feasibility and efficacy of a pilot clinical trial, which demonstrated that intrasphincteric ultrasound-guided autologous myoblast injection for stress urinary incontinence is a feasible and well-tolerated, minimally invasive procedure, which safely produces promising initial results.

[1] Asist. dr. Mija Blaganje, dr. med., Klinični oddelek za ginekologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; mija.blaganje@gmail.com

[2] Izr. prof. dr. Adolf Lukanović, dr. med., Klinični oddelek za ginekologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

UVOD

Kontinenco urina zagotavlja dobro delovanje zapiralnega mehanizma sečnice, predvsem podkvasto oblikovane zunanje prečno progaste mišice zapiralke sečnice (ZMZS), ki pod hoteno kontrolo stisne in zatesni sečnico. Zunanja mišica zapiralka sečnice, imenovana tudi zunanji uretralni sfinkter ali rabdosfinkter, je prečno progasta mišica. Nahaja se v srednjem delu sečnice. Vloga ZMZS je hoteni nadzor nad tesnjenjem sečnice. Pri ženskah sestoji iz zgornjega, podkvasto oblikovanega dela, ki pokriva sečnico, ter spodnjega dela, ki prekriva antero-lateralni del sečnice in lateralni del nožnice *(1)*. Zgornji segment ZMZS predstavlja t. i. pravi sfinkter, medtem ko je spodnji segment zaradi položaja nožnice v pričvrstitvenih točkah povezan z lat. *musculus levator ani* (MLA). Oba dela ZMZS delujeta kot enota. Sočasno krčenje MLA in ZMZS povzroči v predelu spodnjega segmenta ZMZS frontalno-konveksno izbočenje srednjega dela sečnice. Na tem mestu zastane urin ob namerni prekinitvi urineranja *(2)*. Na istem mestu se ob hotenem krčenju pritisk v sečnici najbolj zviša *(3)*. ZMZS ima poglavitno vlogo pri zagotavljanju kontinence *(4)*. Porod, kirurške poškodbe in apoptoza, kot naravna posledica staranja, lahko povzročijo spremembe v delovanju in morfologiji ZMZS in tako oslabijo njeno delovanje *(5–7)*.

ZDRAVLJENJE Z MIŠIČNIMI MATIČNIMI CELICAMI

Stresno urinsko inkontinenco (SUI) lahko zdravimo na različne načine. Njihov skupni namen je izboljšati tesnjenje sečnice med naporom. Omejitve obstoječih metod zdravljenja so spodbudile k odkrivanju novih terapevtskih pristopov. Zdravljenje z mišičnimi matičnimi celicami (MMC) je zamisel regenerativnega terapevtskega pristopa, ki je usmerjen k zdravljenju in odpravi patofizioloških vzrokov SUI. Raziskovanje tovrstnih novih pristopov v zdravljenju se je z namenom povrnitve in ohranitve aktivnega delovanja ZMZS osredotočilo na uporabo avtolognih matičnih celic, pridobljenih iz odraslih tkiv s pomočjo tkivnega inženirstva. Predhodne raziskave na živalih so omogočile uporabo MMC v kliničnih raziskavah *(8–15)*. Histološki, sonografski in drugi raziskovalni dokazi so bili osnova za delovno hipotezo, da je mogoče z vsaditvijo avtolognih MMC v ZMZS izboljšati njeno oslabljeno delovanje, ki je posledica s staranjem povezane atrofije ali fibroze *(16, 17)*. Vbrizgane MMC imajo zmožnost regenerirati skeletne mišice *(16)*. Vbrizgane v ZMZS pri prašiču, tvorijo novo mišičnino *(18)*. Omogočajo ponovno vzpostavitev zmožnosti krčenja ZMZS in povrnitev delovanja poškodovanega živčevja po vnosu *(19, 20)*. Rezultati raziskav pri prašičih so zaradi sorodnosti v delovanju človeške in svinjske ZMZS bili spodbudni za prenos v klinične raziskave *(21)*.

Zasnova zdravljenja temelji na treh postopkih: biopsiji prečno progaste mišice, izolaciji in gojenju MMC ter vbrizganju suspenzije bolnici lastnih, avtolognih celic v ZMZS.

PRAVNI VIDIK

Nov znanstveni napredek v celični in molekularni biotehnologiji je povzročil razvoj naprednih oblik zdravljenja, kot so gensko zdravljenje, somatsko celično zdravljenje in tkivno inženirstvo. To razvijajoče se področje biomedicine nudi nove možnosti zdravljenja bolezni in motenj človeškega telesa ter terja nove pravne opredelitve. Avtologni mioblasti so za uporabo pri ljudeh opredeljeni kot zdravilo za napredno zdravljenje, in sicer kot izdelek tkivnega inženirstva. Izdelek tkivnega inženirstva pomeni izdelek, ki vsebuje inženirsko obravnavane celice ali tkiva, ali je sestavljen iz njih in je predstavljen z lastnostmi za zdravljenje ali se uporablja pri ljudeh ali se daje ljudem za obnovitev, reparacijo ali nadomestitev človeškega tkiva. Celice ali tkiva se štejejo za inženirsko obravnavane, če so bila podvržena bistveni manipulaciji, tako da so bile dosežene biološke značilnosti, fiziološkega delovanja ali strukturne lastnosti, pomembne za predvideno obnovitev, reparacijo ali nadomestitev.

Glede na to, da so MMC opredeljene kot zdravilo, področje njihove uporabe v kliničnih raziskavah, ne glede na namen (tudi v okviru akademskih kliničnih raziskav), opredeljuje Zakon o zdravilih, Uradni list Republike Slovenije (RS) št. 31/2006 s Pravilnikom o kliničnih preskušanjih zdravil, Uradni list RS

št. 54/2006 *(22, 23)*. Ta pravilnik v skladu z evropskima direktivama ureja pravice in dolžnosti udeležencev v kliničnem preskušanju zdravila; postopek, obliko in vsebino dokumentacije za odobritev ali priglasitev kliničnega preskušanja zdravila; postopek, obliko in vsebino dokumentacije za priglasitev pomembnih sprememb kliničnega preskušanja zdravila; postopek, obliko in vsebino dokumentacije za obvestilo o zaključku kliničnega preskušanja zdravila; postopek obveščanja o resnih neželenih učinkih zdravil v kliničnem preskušanju; označevanje zdravil v kliničnem preskušanju; shranjevanje dokumentacije o kliničnem preskušanju zdravila; nadzor nad kliničnim preskušanjem zdravila.

Iz Pravilnika o kliničnih preskušanjih zdravil sledi, da je treba za uporabo avtolognih mioblastov pri zdravljenju SUI v klinični raziskavi od Javne agencije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) pridobiti odobritev za klinično preskušanje zdravila *(23)*.

Z namenom, da se v Republiki Sloveniji zagotovi visoka raven varovanja zdravja ljudi, standarde kakovosti in varnosti pri uporabi človeških tkiv in celic, torej tudi standarde uporabe avtolognih MMC, ureja Zakon o kakovosti in varnosti človeških tkiv in celic, namenjenih za zdravljenje, Uradni list RS št. 61/2007, ki je skladen z evropskimi direktivami. Bistveni predpisi pri uporabi avtolognih mioblastov so še: Pravilnik o pogojih za izdajo dovoljenja za opravljanje dejavnosti preskrbe s človeškimi tkivi in celicami (Uradni list RS št. 70/2008), Pravilnik o darovanju in pridobivanju človeških tkiv in celic (Uradni list RS št. 70/2008), Pravilnik o sprejemu, obdelavi, shranjevanju, sprostitvi in razdeljevanju človeških tkiv in celic (Uradni list RS št. 70/2008), Pravilnik o histovigilanci (Uradni list RS št. 70/2008), Pravilnik o sledljivosti človeških tkiv in celic ter izdelkov in materialov, ki prihajajo v stik s tkivi in celicami (Uradni list RS št. 70/2008) in Zakon o odvzemu in presaditvi delov človeškega telesa zaradi zdravljenja (Uradni list RS št. 12/2000) *(25–30)*.

Uporaba avtolognih mioblastov mora potekati skladno s smernicami dobre klinične prakse, specifičnimi za zdravila za napredno zdravljenje. Aktivnosti v dejavnosti preskrbe s človeškimi tkivi in celicami, namenjenimi za zdravljenje, se lahko izvajajo le v ustanovah, ki so imetnice dovoljenja za opravljanje te dejavnosti. Tkiva in celice, ki se uporabljajo v kliničnih raziskavah za zdravljenje ljudi, morajo biti glede kakovosti in varnosti skladna s pravili, ki jih določa direktiva 2004/23/FES, torej morajo biti vključena v dovoljenje ustanov. Za nadzorovanje teh aktivnosti in ocenjevanje skladnosti z določbami zakonodaje na področju tkiv in celic je pristojna JAZMP.

PRVE IZKUŠNJE

Na Kliničnem oddelku za ginekologijo Ginekološke klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana MMC za zdravljenje SUI uporabljamo od septembra 2009. Zdravljenje poteka v okviru kliničnih raziskav.

Februarja 2011 je bila zaključena doktorska raziskava, v kateri smo 38 bolnicam s pomočjo transuretralnega ultrazvoka v ZMZS vnesli MMC, pridobljene za avtologno biopsijo mišice na nadlahti. Raziskava je med prvimi, kjer so bile za zdravljenje SUI z namenom izboljšanja aktivnega delovanja ZMZS uporabljene samo avtologne MMC. Je edina, ki je uporabila samo MMC in ta novi pristop k zdravljenju z namenom izboljšanja in pospešitve celične integracije kombinirala s funkcionalno elektrostimulacijo (FES) v perioperativnem obdobju *(31)*. Pri vseh udeleženkah je bilo mogoče uspešno vzgojiti avtologne MMC. Raziskava je potrdila varnost in izvedljivost transuretralnega ultrazvočno vodenega vnosa avtolognih MMC v ZMZS. Potrdila je hitrost, s katero se je v kombinaciji s FES šest tednov po vsaditvi MMC izboljšala SUI, verjetno kot posledica doprinosa in spodbudnega učinka FES na integracijo mioblastov. Prikazala je (vsaj) šestmesečno učinkovitost transuretralnega ultrazvočno vodenega vnosa avtolognih MMC v ZMZS *(32)*. Potrdila je izboljšanje vseh opazovanih subjektivnih in objektivnih parametrov za vrednotenje SUI po vsaditvi MMC. Za večino opazovanih subjektivnih in objektivnih parametrov je prikazala plato izboljšanja med šestimi tedni in šestimi meseci po vsaditvi avtolognih mioblastov, brez negativnih posledic prenehanja FES na učinkovitost metode. Prepoznala je prekomerno pomičnost sečnice kot verjeten samostojni dejavnik, ki slabo vpliva na uspe-

šen izid zdravljenja. Ni prikazala pooperativnih razlik v rezultatih urodinamskih testiranj. Ni potrdila razlik v varnosti ali učinkovitosti med mlajšimi in starejšimi oziroma med predmenopavznimi in pomenopavznimi udeleženkami *(33)*. Ni potrdila povezave med velikostjo populacije vsajenih mioblastov v suspenziji in učinkom. Potrdila je, da ni razlik med učinki pri uporabi svežih ali zamrznjenih avtolognih mioblastov.

Od oktobra 2012 na Ginekološki kliniki poteka odprta multicentrična študija za ocenjevanje morebitnega izboljšanja urodinamike pri bolnicah s stresno urinsko inkontinenco po lokalni vsaditvi avtolognih MMC v ZMZS. Vključitveni in izključitveni kriteriji temeljijo na dosedanjih dognanjih. Vanjo bomo vključili skupno 46 bolnic s SUI brez izražene prekomerne pomičnosti sečnice, ki bodo ustrezale vključitvenim kriterijem.

ZAKLJUČEK

Vnašanje avtolognih mioblastov v zunanjo mišico zapiralko sečnice je izvedljiva minimalno invazivna metoda zdravljenja SUI, ki je na varen način pokazala obetavne začetne rezultate ter usmeritve glede izbire bolnic v prihodnjih raziskavah.

ZAHVALA

Izolacijo celic in gojenje celičnih kultur je opravilo podjetje Innovacell AG, Innsbruck, Avstrija.

LITERATURA

1. Oelrich TM. The striated urogenital sphincter muscle in the female. Anat Rec. 1983; 205 (2): 223–32.
2. Lund CJ, Benjamin JA, Tristan TA, et al. Cinefluorographic studies of the bladder and urethra in women. I. Urethrovesical relationships in voluntary and involuntary urination. Am J Obstet Gynecol. 1957; 74 (4): 896–908.
3. DeLancey JO. Correlative study of paraurethral anatomy. Obstet Gynecol. 1986; 68 (1): 91–7.
4. Macura KJ, Genadry RR. Female urinary incontinence: pathophysiology, methods of evaluation and role of MR imaging. Abdom Imaging. 2008; 33 (3): 371–80.
5. Prantil RL, Jankowski RJ, Kaiho Y, et al. Ex vivo biomechanical properties of the female urethra in a rat model of birth trauma. Am J Physiol Renal Physiol. 2007; 292 (4): F1229–37.
6. Lifford KL, Townsend MK, Curhan GC, et al. The epidemiology of urinary incontinence in older women: incidence, progression, and remission. J Am Geriatr Soc. 2008; 56 (7): 1191–8.
7. Frauscher F, Helweg G, Strasser H, et al. Intraurethral ultrasound: diagnostic evaluation of the striated urethral sphincter in incontinent females. Eur Radiol. 1998; 8 (1): 50–3.
8. Cannon TW, Lee JY, Somogyi G, et al. Improved sphincter contractility after allogenic muscle-derived progenitor cell injection into the denervated rat urethra. Urology. 2003; 62 (5): 958–63.
9. Chancellor MB, Yokoyama T, Tirney S, et al. Preliminary results of myoblast injection into the urethra and bladder wall: a possible method for the treatment of stress urinary incontinence and impaired detrusor contractility. Neurourol Urodyn. 2000; 19 (3): 279–87.
10. Chermansky CJ, Tarin T, Kwon DD, et al. Intraurethral muscle-derived cell injections increase leak point pressure in a rat model of intrinsic sphincter deficiency. Urology. 2004; 63 (4): 780–5.
11. Huard J, Yokoyama T, Pruchnic R, et al. Muscle-derived cell-mediated ex vivo gene therapy for urological dysfunction. Gene Ther. 2002; 9 (23): 1617–26.
12. Lee JY, Cannon TW, Pruchnic R, et al. The effects of periurethral muscle-derived stem cell injection on leak point pressure in a rat model of stress urinary incontinence. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2003; 14 (1): 31–7.
13. Lee JY, Paik SY, Yuk SH, et al. Long term effects of muscle-derived stem cells on leak point pressure and closing pressure in rats with transected pudendal nerves. Mol Cells. 2004; 18 (3): 309–13.
14. Peyromaure M, Sebe P, Praud C, et al.: Fate of implanted syngenic muscle precursor cells in striated urethral sphincter of female rats: perspectives for treatment of urinary incontinence. Urology. 2004; 64 (5): 1037–41.
15. Yiou R, Dreyfus P, Chopin DK, et al. Muscle precursor cell autografting in a murine model of urethral sphincter injury. BJU Int. 2002; 89 (3): 298–302.
16. Arcila ME, Ameredes BT, DeRosimo JF, et al. Mass and functional capacity of regenerating muscle is enhanced by myoblast transfer. J Neurobiol. 1997; 33 (2): 185–198.

17. Strasser H, Tiefenthaler M, Steinlechner M, e tal. Urinary incontinence in the elderly and age-dependent apoptosis of rhabdosphincter cells. Lancet. 1999; 354: 918–9.
18. Strasser H, Marksteiner R, Margreiter E, et al. Stem cell therapy for urinary incontinence. Urologe A. 2004; 43 (10): 1237–41.
19. Cannon TW, Lee JY, Somogyi G, et al. Improved sphincter contractility after allogenic muscle-derived progenitor cell injection into the denervated rat urethra. Urology. 2003; 62 (5): 958–63.
20. Kwon D, Minnery B, Kim Y, et al. Neurologic recovery and improved detrusor contractility using muscle-derived cells in rat model of unilateral pelvic nerve transection. Urology. 2005; 65 (6): 1249–53.
21. Berjukow S, Margreiter E, Marksteiner R, et al. Membrane properties of single muscle cells of the rhabdosphincter of the male urethra. Prostate. 2004; 58 (3): 238–47.
22. Zakon o zdravilih. Uradni list RS št. 31/2006.
23. Pravilnikom o kliničnih preskušanjih zdravil. Uradni list RS št. 54/2006.
24. Zakon o kakovosti in varnosti človeških tkiv in celic, namenjenih za zdravljenje. Uradni list RS št. 61/2007.
25. Pravilnik o pogojih za izdajo dovoljenja za opravljanje dejavnosti preskrbe s človeškimi tkivi in celicami. Uradni list RS št. 70/2008.
26. Pravilnik o darovanju in pridobivanju človeških tkiv in celic. Uradni list RS št. 70/2008.
27. Pravilnik o sprejemu, obdelavi, shranjevanju, sprostitvi in razdeljevanju človeških tkiv in celic. Uradni list RS št. 70/2008.
28. Pravilnik o histovigilanci. Uradni list RS št. 70/2008.
29. Pravilnik o sledljivosti človeških tkiv in celic ter izdelkov in materialov, ki prihajajo v stik s tkivi in celicami. Uradni list RS, št. 70/2008.
30. Zakon o odvzemu in presaditvi delov človeškega telesa zaradi zdravljenja. Uradni list RS, št. 12/2000.
31. Blaganje M, Lukanović A. Intrasphincteric autologous myoblast injections with electrical stimulation for stress urinary incontinence. Int J Gynaecol Obstet. 2012; 117 (2): 164–7.
32. Blaganje M, Lukanović A. Ultrasound-guided autologous myoblast injections into the extrinsic urethral sphincter: tissue engineering for the treatment of stress urinary incontinence. Int Urogynecol J. 2013; 24 (4): 533–5.
33. Blaganje M. Uporaba mioblastov pri zdravljenju stresne urinske inkontinence. Med Razgl. 2012; 51 Suppl 3: 117–20.

Iztok Takač[1], Tina Bizjak[2], Darja Arko[3]

Priporočila za obravnavo posiljene osebe

Recommendations for the Management of a Rape Victim

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: spolna zloraba, vprašalnik, žrtev spolne zlorabe

Oskrba žrtve spolnega nasilja od zdravnika preiskovalca zahteva natančen klinični pregled. Z njim se največkrat srečamo v ginekoloških ambulantah, saj so ženske v veliko večjem številu žrtve spolnega nasilja kot moški. Zdravnik, ki je soočen z žrtvijo spolnega nasilja, mora biti sposoben primerno zbirati in shraniti forenzične dokaze, kot so spodnje perilo, urin za toksikološke preiskave in vzorci iz ustne votline, rok ter nohtov, zdraviti akutne poškodbe, nuditi nujno kontracepcijo proti neželeni nosečnosti, diagnostiko in zdravljenje spolno prenosljivih bolezni ter nuditi psihološko podporo. Časovna omejitev bioloških sledi za forenzične preiskave (sperma, slina itd.) je 72 ur. Popolna evaluacija je časovno zahtevna in traja od tri do šest ur. Zdravnik preiskovalec je v primeru sodne obravnave posilstva večinoma vpoklican na obravnavo. Da je preiskava in zbiranje dokazov popolno in narejeno v pravilnem vrstnem redu, je koristno imeti zapisan vprašalnik oziroma rutinski protokol. Predstavili bomo uporaben vprašalnik, ki zdravniku preiskovalcu omogoča pregled in vodenje oskrbe žrtve spolnega nasilja po ustaljenem postopku, ob upoštevanju anamneze, kliničnega pregleda, zbiranja in hranjenja sledi ter nujnega zdravljenja.

ABSTRACT

KEY WORDS: sexual assault, questionnaire, victim of sexual assault

Caring for victims of a sexual assault demands precise physical examination, provision of evidence, psychological support and appropriate treatment by the physician. Because the majority of victims of sexual violence are women, we usually encounter these patients in gynaecological clinics. The physician who is faced with a victim of sexual assault should be able to collect early evidence such as sanitary wear, urine for toxicology, samples from the oral cavity, hands and fingernails, treat acute injuries, collect and keep forensic evidence safely, counsel about emergency contraception against possible pregnancy and be able to diagnose and treat sexually transmitted diseases, while also providing psychological support. The time limit of biological evidence for forensic research (sperm, saliva etc.) is 72 hours. The exact evaluation is time-consuming and lasts from three to six hours. The investigator physician is usually enlisted for the legal trial. To make sure every step of the examination is completed and all samplings done in the correct order, it is useful to have a written questionnaire or a routine protocol. We describe step-by-step management procedures for victims of sexual assault, taking into consideration the victim's history, physical examination, different samplings and different emergency treatments.

[1] Prof. dr. Iztok Takač, dr. med., svetnik, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Slomškov trg 15, 2000 Maribor; iztok.takac@ukc-mb.si

[2] Tina Bizjak, dr. med., Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

[3] Doc. dr. Darja Arko, dr. med., Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

UVOD

Po Kazenskem zakoniku Republike Slovenije je posilstvo, če kdo prisili osebo drugega ali istega spola k spolnemu občevanju tako, da uporabi silo ali zagrozi z neposrednim napadom na življenje ali telo *(1)*. Po sodobnih raziskavah doživi vsaka šesta ženska in vsak 33. moški v svojem življenju poskus posilstva ali popolno posilstvo *(2, 3)*. Le 16–38 % primerov posilstev je prijavljenih *(3)*. Najpogostejše žrtve spolnega nasilja so ženske v adolescenci in mlade ženske (16–24 let) *(4, 5)*. Kadar zdravnik preiskovalec sledov ne najde ali ne išče, pride do opustitve kazenskega postopka, do oprostitve storilca kaznivega dejanja ali do obsodbe nedolžnega človeka.

Preiskave DNA, ki jih opravlja Center za forenzične preiskave (CFP) pri Ministrstvu za notranje zadeve Slovenije, član Evropskega združenja forenzičnih laboratorijev (angl. *European Network of Forensic Science Institutes*, ENFSI), lahko dandanes razlikujejo katerikoli osebi, razen enojajčnih dvojčkov. Tako je z uporabo najnovejših metod na področju preiskav DNA mogoče identificirati sledi sline z mesta poljubljanja in grizenja na telesu žrtve, sledi izza nohtov, eno sramno dlako s korenino, kapljico krvi itd. *(6)*.

Pri obravnavi žrtve spolne zlorabe zdravnik nastopa v več vlogah, in sicer kot urgentni zdravnik, ki rešuje morebitne hude, življenje ogrožajoče poškodbe, ki so nastale ob spolni zlorabi, psihiater, ki se ukvarja s psihičnim vidikom in posledicami zlorabe, specialist ginekolog, ki zdravi ginekološke bolezni in neželeno nosečnost, ter zdravnik specialist sodne medicine, ki sodeluje v dokaznih postopkih *(7–9)*. Profilaksa proti neželeni nosečnosti je pri žrtvi spolnega nasilja pomemben del zdravljenja in mora biti nudena vsaki žrtvi *(10)*.

V Sloveniji zaradi relativno nizkega števila prijavljenih dejanj zoper spolno nedotakljivost (v letu 2002 le 498 prijavljenih primerov) ni smiselno uvajati posebnih skupin zdravnikov in medicinskih sester, ki bi bili specializirani za zavarovanje sledi, nastalih pri kaznivih dejanjih zoper spolno nedotakljivost *(6)*.

Posebno pozornost je treba nameniti predvsem otroškim žrtvam spolne zlorabe, ki za strokovnjake predstavljajo izziv, kot tudi razne možnosti za zdravljenje. Prav njihova mladost in razvojna nezrelost predstavljata možnosti za reševanje simptomov in vedenjskih vzorcev *(11)*.

Specialist ginekolog mora biti pripravljen opraviti obravnavo žrtve spolnega dejanja; z namenom, da bi zdravniku preiskovalcu olajšali preiskavo in zdravljenje oškodovanke, bomo v prispevku predstavili vprašalnik za obravnavo žrtve spolne zlorabe.

VPRAŠALNIK ZA OBRAVNAVO ŽRTVE SPOLNE ZLORABE

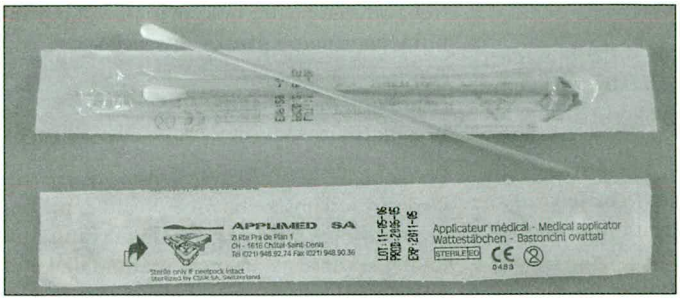
Za žrtev spolnega nasilja je večkratno odgovarjanje na ista vprašanja in opisovanje dogodka zelo boleče, vendar je s forenzičnega vidika nujno potrebno, da zdravnik pravočasno zagotovi vse potrebne sledi in zapiše natančen potek dogodka. Z enotnim vprašalnikom za obravnavo žrtve spolne zlorabe je za zdravnika preiskovalca potek preiskave olajšan, vendar je pomembno, da se izpolni prav vsaka točka vprašalnika (priloga 1).

Pred začetkom preiskave mora oškodovanka izpolniti soglasje k preiskavi in posredovanju dokaznih sredstev. Glavo vsake strani vprašalnika je treba označiti z imenom preiskovanke (oziroma nalepko z njenimi podatki) ter nogo vsake strani označiti s podpisom preiskovanke in z datumom preiskave.

Osebni podatki in podrobni podatki o kaznivem dejanju

V anamnestičnem delu zdravniške preiskave oškodovane ženske je treba izpolniti del vprašalnika o osebnih podatkih in navesti, ali je bila ovadba prijavljena ter natančen datum in uro začetka preiskave.

Iz anamneze je treba izvedeti podrobnosti dogodka, ki nam v nadaljevanju omogočajo usmerjeno telesno preiskavo in zbiranje vzorcev. Pridobiti moramo časovni razpon med kaznivim dogodkom in preiskavo, saj sledi sperme v nožnici ne moremo zaslediti v dovolj velikih količinah po 72 urah, medtem ko se sledi sperme v anusu razgradijo že po 36 urah *(2, 6, 11)*. V anusu sledov po iztrebljanju ni več možno zaslediti, prav tako v ustih po čiščenju zob, pitju ali hranjenju. Od oškodovanke je treba izvedeti, ali se je v času od posilstva do pregleda tuširala oz. kopa-



Slika 1. *Sterilna vatirana paličica za odvzem brisov.*

la, se preoblekla, jedla, si umivala zobe, uporabljala odvajala, zamenjala tampon, higienski vložek ali barierno sredstvo kontracepcije *(2)*. Če je storilec oškodovanko poljubljal, lizal ali grizel, je sledi možno pridobiti, če se oškodovanka še ni umila ali obrisala.

Pomembna informacija glede dogodka je, ali je bila žrtev pod vplivom substanc, ki vplivajo na psihofizične sposobnosti. Če ima žrtev glede napada pomanjkljivosti v spominu, je treba napraviti preiskavo na droge. Najpogosteje uporabljena droga posilstva je alkohol *(12)*. Pogosta je uporaba benzodiazepinov (npr. flunitrazepam, Rohypnol) ter gamahidroksibutirata (GHB). V tem primeru so potrebne preiskave krvi in urina. V urinu so sledi drog prisotne najdlje, benzodiazepinske droge večinoma okoli tri do štiri dni *(2)*.

Prav tako je treba izvedeti, ali je oškodovanka v zadnjih 72 urah pred kaznivim dejanjem imela prostovoljne spolne odnose. V tem času se še lahko zaznajo sledi sperme v vaginalnih brisih. Sledi sperme, izvirajoče iz predhodnih spolnih odnosov, lahko povzročijo nastanek mešanega profila DNA pri analizi sledi sperme iz ginekološkega vzorca, odvzetega po kaznivem dejanju *(6)*. Pridobiti moramo tudi splošno medicinsko in ginekološko anamnezo oškodovanke.

Preiskava in zagotovitev dokaznih sredstev

Sledi klinična preiskava in zagotovitev sledi, ki naj bo usmerjena glede na anamnezo. Brisi naj bodo odvzeti s sterilno vatirano paličico iz plastične epruvete, ki je na voljo v vsaki ginekološki ambulanti (slika 1). Nikakor se ne sme uporabiti steklene epruvete z neprodušnim zamaškom. Če je možno, naj se bris odvzame dvakrat, vsakič z novo vatirano paličico, iz nove plastične epruvete. Vsaki plastični epruveti odrežemo vrh (nasprotni konec od zamaška). Paličico z odvzetim brisom vstavimo nazaj v plastično epruveto z odrezanim vrhom, pri čemer pazimo, da vatiran del paličice ne gleda iz epruvete zaradi kontaminacije. Vsako plastično epruveto s paličico, na kateri je bris, nato posamič shranimo v kuverto ali papirnato vrečko. Na vsako kuverto oz. papirnato vrečko z odvzetim brisom vpišemo ime in priimek oškodovanke, njen rojstni datum, dan odvzema brisa, mesto odvzema brisa ter kateri bris je bil odvzet prvi *(6)*.

Oblačila

Priporoča se uporaba večje papirnate podlage, na kateri naj žrtev stoji, ko se slači *(2)*. S tem zagotovimo, da se sledi, kot so lasje in dlake, med slačenjem ne izgubijo. Pri shranjevanju oblačil (predvsem spodnjega perila), ki so vlažna, je treba uporabiti papirnat material, saj se DNA-material v vlažnem okolju hitreje razgradi. Plastične vrečke so zato neprimerne za shranjevanje dokazov *(13)*. Oblačila skupaj s papirnato podlago, na kateri se je oškodovanka slekla, shranimo v papirnato vrečo.

Oralni bris

Če je iz usmerjene anamneze ugotovljeno, da se vzorci sledi nahajajo v ustih, je treba napraviti dva oralna brisa. S sterilno vatirano paličico se natančno obriše naslednja mesta v ustih oškodovanke: pod jezikom, dlesni, med zobmi in ustno nebo *(6)*.

Sledi po telesu

Zagotoviti moramo pridobitev sledi po telesu, kot so lasje, nohti in brisi kože. Lase najprej počešemo, nato jih nekaj odstrižemo ali izpulimo za primerjavo. Kadar je iz anamneze znano, da je prišlo do lizanja, grizenja ali poljubljanja kože, odvzamemo brise kože.

Pri odvzemu sledi sperme, sline ali druge telesne tekočine na telesu oškodovanke je treba vatirano paličico predhodno omočiti s sterilno destilirano vodo ali fiziološko raztopino. Z vrhom vlažne vatirane paličice nato rahlo krožimo po mestu, kjer se nahaja opisana telesna tekočina. Nato vzamemo drugo, vendar suho vatirano paličico in z njo isto mesto na telesu obrišemo do suhega. Vzorce telesnih tekočin naj bi se v idealnem primeru posušilo na zraku (nikakor ne na soncu ali višjih temperaturah). Nato vzorce spravimo v papirnato vrečko ali kuverto. Na vrečko oz. kuverto je treba zabeležiti še vrsto sledi, ki se nahaja v brisu (npr. sperma, slina) *(6, 14)*. Odvzamejo se brisi podnohtja, in če je možno, odrezani ali odlomljeni deli nohtov. Odvzamemo tudi drug dokazni material.

Klinični pregled

Sledi klinični pregled oškodovanke, ki naj bo usmerjen in natančen. Anogenitalni pregled naj bo na koncu pregleda. Fotografiranje poškodb je pomemben dodatek k vprašalniku, s čimer se mora oškodovanka strinjati. Fotografiranje genitalij se odsvetuje, razen v izjemnih primerih *(15)*.

Izjemno natančno in podrobno je treba opisati telesne poškodbe in posebej označiti poškodbe, ki jih je žrtev pridobila pred posilstvom. Poškodbe naj se tudi skicirajo, dodatek k skici pa naj bodo fotografije poškodb. Ekstragenitalne poškodbe so prisotne v 70 % primerov: odrgnine, abrazije in hematomi na stegnih, ramenih, rokah, vratu in obrazu. Anogenitalne poškodbe so prisotne v 27 % primerov, večinoma na zadnji vaginalni steni in malih sramnih ustnicah *(2)*.

Preiskava anusa in rektuma ter zagotovitev sledi

Glede na anamnezo sledi analni in rektalni pregled. Če so bile prisotne poškodbe pred dogodkom, jih je treba opisati. Tudi tukaj je treba odvzeti po dva brisa in ju pravilno shraniti v papirnato kuverto ali vrečko.

Ginekološka preiskava in zagotovitev sledi

Pri ginekološki preiskavi oškodovanke je treba definirati poškodbe pred dogodkom. Opiše se razvojna stopnja genitalij po Tannerju. Enako kot lase se zagotovi sramne dlake in bris zunanjega spolovila. Lokalizacija in opis poškodb naj bo izjemno natančna, in če je možno, označena na skici. Preiskava v spekulih je indicirana, kadar je prisotna krvavitev, bolečina ali je iz anamneze znano, da je pri zlorabi prišlo do penetracije, in v primeru, kadar zbiramo sledi iz endocerviksa, istočasno pa lahko opravimo še bris nožnice. S palčkami za bris pobrišemo po čim večji površini nožnice. Bris po 72 urah po posilstvu je forenzično nepomemben *(15)*. Pri kolposkopski preiskavi anogenitalne regije s pomočjo toluidinskega barvila izostrimo kontrast med poškodovanimi in nepoškodovanimi predeli, kar nam olajša oceno poškodb.

Krvne in urinske preiskave

Laboratorijske preiskave so usmerjene glede na oceno poškodb, morebitno okužbo s spolno prenosljivimi boleznimi (SPB) in nosečnost. Za kazenski pregon osumljenca je dokaz spolno prenosljivih bolezni brez pomena.

Diagnostika, terapija in svetovanje

V primeru, da obstaja sum na prenos SPB, je treba sum potrditi ali ovreči s serološkimi preiskavami in z vaginalnimi brisi, ki jih je kasneje treba ponoviti, saj na novo pridobljene SPB večinoma ne moremo dokazati v tako kratkem času od prenosa. Tveganje za prenos SPB v primeru posilstva ni znano *(16, 17)*. Prenos humanega imunodeficitnega virusa (HIV) na žensko pri vaginalni penetraciji s penisom s HIV-okuženega moškega je 0,5 do 1,5 na 1000 stikov. V primeru analne penetracije se verjetnost poviša na 8 do 32 na 1000 stikov z okuženim moškim. Zaradi nasilnega dejanja žrtve spolnega nasilja utrpijo poškodbe tkiva, kar lahko poviša verjetnost prenosa *(18)*.

Test nosečnosti je treba opraviti pri ženskah v rodni dobi. Ženski ponudimo nujno

kontracepcijo. Na voljo sta dve metodi nujne kontracepcije. Najpogosteje uporabljeno hormonsko nujno kontracepcijo je treba uporabiti čim prej oziroma najkasneje v roku 72–120 ur. Na voljo so: Levonorgestrel (LNG) v enojnem odmerku 1,5 mg, kombinirana estrogensko-progesteronska kontracepcija dvakrat na 12 ur (dve tableti s 50 µg etinilestradiola (EE) in 0,25 mg LNG ali štiri tablete s 30 µg EE in 0,15 mg LNG) ali Ulipristalacetat, ki je učinkovit do 120 ur. Druga metoda nujne kontracepcije je nujna vstavitev bakrenega materničnega vložka (angl. *intrauterine device,* IUD), ki povzroči vnetni odziv endometrija in prepreči implantacijo, baker v cervikalni sluzi pa ovira gibljivost semenčic *(19)*.

ZAKLJUČEK

Obravnava žrtve spolne zlorabe je zaradi svoje redkosti še posebej zahtevna. Ker se z žrtvami spolnega nasilja ne srečamo vsak dan, nam predpisani vprašalnik lahko olajša delo in pomaga pri pravilnem zbiranju sledi. V primeru, ko sledi niso pravilno zbrane, pride do opustitve kazenskega postopka oziroma do oprostitve storilca kaznivega dejanja.

Vprašalnik za obravnavo žrtve spolne zlorabe je treba izpolniti v popolnosti in se držati vseh predpisanih korakov. Le tako lahko oškodovanki zagotovimo pravilno obravnavo v kazenskem postopku. Pri tem pa ne smemo pozabiti na zdravljenje akutnih poškodb, spolno prenosljivih bolezni in preprečevanje neželene nosečnosti.

LITERATURA

1. Kazenski zakonik (KZ-1) 2008. Uradni list RS št. 55/2008.
2. Bates CK. Evaluation and management of adult sexual assault victims [internet]. Waltham, MA: UpToDate Inc.; 2012 [citirano 2013 Apr 2]. Dosegljivo na: http://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-management-of-adult-sexual-assault-victims?source=search_result&search=Evaluation+and+management+of+adult+sexual+assault+victims&selectedTitle=1~150
3. Linden JA. Clinical practice. Care of the adult patient after sexual assault. N Engl J Med. 2011; 365 (9): 834–41.
4. Wiemann CM, Harrykissoon SD, Rickert VI. Date rape: Identification and management [internet]. Waltham, MA, UpToDate Inc.; 2012 [citirano 2013 Apr 2]. Dosegljivo na: http://www.uptodate.com/contents/date-rape-identification-and-management?source=search_result&search=Date+rape%3A+Identification+and+management&selectedTitle=1~150
5. Rickert VI, Vaughan RD, Wiemann CM. Adolescent dating violence and date rape. Curr Opin Obstet Gynecol. 2002; 14 (5): 495–500.
6. Drobnič K. Priporočila za zavarovanje bioloških sledi pri kaznivih dejanjih zoper spolno nedotakljivost pri preiskavah DNK. ISIS. 2004; 5: 40–3.
7. Linden JA. Sexual assault. Emerg Med Clin North Am. 1999; 17 (3): 685–97.
8. Newton M. The forensic aspects of sexual violence. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2003; 27 (1): 77–90.
9. Pričanje ali izvedenstvo. Iz zakonodaje. Aktivnosti izvršilnega odbora in strokovne službe. ISIS. 2009; 8–9: 10.
10. Patel A, Tilmon S, Bhogireddy V, et al. Emergency contraception after sexual assault: changes in provision from 2004 to 2009. J Reprod Med. 2012; 57 (3–4): 98–104.
11. Vizard E. Practitioner Review: The victims and juvenile perpetrators of child sexual abuse-assessment and intervention. J Child Psychol Psychiatry. V tisku 2013.
12. Jänisch S, Meyer H, Germerott T, et al. Analysis of clinical forensic examination reports on sexual assault. Int J Legal Med. 2010; 124 (3): 227–35.
13. Mein JK, Palmer CM, Shand MC, et al. Management of acute adult sexual assault. Med J Aust. 2003; 178 (5): 226–30.
14. Ministrstvo za notranje zadeve. Zavarovanje bioloških sledi za preiskave DNK – Navodilo. Ljubljana: Center za kriminalističnotehnične preiskave, Oddelek za biologijo; 2001.
15. Williams A. Managing of adult sexual assault. Aust Fam Physician. 2004; 33 (10): 825–8.
16. Jenny C, Hooton TM, Bowers A, et al. Sexually transmitted diseases in victims of rape. N Engl J Med. 1990; 322 (11): 713–6.
17. Ross JD, Scott GR, Busuttil A. Rape and sexually transmitted diseases: patterns of referral and incidence in a department of genitourinary medicine. J R Soc Med. 1991; 84 (11): 657–9.
18. Sachs CJ. Adult sexual assault examination. West J Med. 1998; 168 (3): 185–6.
19. Bizjak Ogrinc U, Korošec S, Pinter B. Smernice za rabo nujne kontracepcije. Zdrav Vestn. 2011; 80: 727–33.

Priloga 1. *Vprašalnik za obravnavo žrtve spolne zlorabe.*

SOGLASJE K MEDICINSKI PREISKAVI, ZDRAVLJENJU, ZAGOTOVITVI IN POSREDOVANJU DOKAZNIH SREDSTEV

Glede podrobnosti medicinske preiskave, zdravljenja, kot tudi zagotovitve in posredovanja dokaznih sredstev, sem bila informirana in s tem dajem svoje soglasje.

V primeru kazenske ovadbe s to izjavo zdravnika/co preiskovalca/ko razbremenjujem zdravniške molčečnosti in dajem soglasje za posredovanje vseh informacij, povezanih s kaznivim dejanjem, zdravniških izvidov, fotokopij in dokaznih sredstev za to pristojnemu preiskovalnemu upravnemu organu.

Datum: _____ Ura: _____

Podpis preiskovanke: _____
(ali pravnega zastopnika)

SPLOŠNI PODATKI

Ime in priimek preiskovanke: Naslov: Tel:

Izbrani ginekolog: Izbrani splošni zdravnik:

Zdravnik preiskovalec:

DRUŽINSKA ANAMNEZA:

OTROŠKE BOLEZNI:

PREDHODNE IN SPREMLJAJOČE BOLEZNI:

OPERACIJE (morebitni zapleti):

POŠKODBE:

ALERGIJE:

ZDRAVILA:

DIETE:

RAZVADE:

GINEKOLOŠKE BOLEZNI:

Menarha s _____ leti Ciklus na _____ dni. Menzes traja _____ dni.

Regularnost _____ Jakost _____ Bolečnost _____

Partus _____; vag. _____, s.c. _____; starost ob 1. porodu _____;

UPN _____; Ab. spont. _____; Z. m. _____

KC (vrsta, trajanje): _____ HNZ (vrsta, trajanje): _____

OSEBNI PODATKI/PODROBNI PODATKI O KAZNIVEM DEJANJU

Prosimo za razločno pisavo. Ustrezno označite z ×

OSEBNI PODATKI

Ime preiskovanke: _____ Rojstni datum: _____

Naslov: _____ Tel: _____

Ime bližnjega svojca: _____

Vrsta sorodstva: _____

Naslov: _____ Tel: _____

Na preiskavo jo spremlja: ☐ policija ☐ _____

Ali je bila prijavljena ovadba?

☐ Da Policijska postaja: _____ Tel: _____

☐ Ne

Če ne, naj bo policija obveščena?

☐ Da: Kontaktna oseba: _____ Tel: _____

Datum: _____ ura: _____

☐ Ne

Ali je bil obveščen kateri drugi upravni organ? ☐ Ne ☐ Da

Kateri: _____

Začetek preiskave

Datum: _____ Ura: _____

Podatki kaznivega dejanja

Datum in ura kaznivega dejanja: _____

Časovni razpon med kaznivim dogodkom in preiskavo: pred _____ urami

Podatki glede kaznivega dejanja: _____

_____

_____

_____

_____

_____

_____

Število storilcev: _____ ☐ moški ☐ ženska

☐ tujec ☐ znanec / partner

☐ soprog/a ☐ sorodnik: _____

Ali je bil storilec med dejanjem poškodovan?

☐ Ne ☐ Da: _____ ☐ Ne ve

Spolno dejanje

Oralna penetracija: ☐ Ne ☐ Da ☐ Ne ve

☐ Penis ☐ Prst ☐ Roka ☐ Predmet: _____

Vaginalna penetracija: ☐ Ne ☐ Da ☐ Ne ve

☐ Penis ☐ Prst ☐ Roka ☐ Predmet: _____

Analna penetracija: ☐ Ne ☐ Da ☐ Ne ve

☐ Penis ☐ Prst ☐ Roka ☐ Predmet: _____

Sledi sperme

Ali je prišlo do izliva sperme? ☐ Ne ☐ Da ☐ Ne ve

Če ja: ☐ oralno ☐ vaginalno ☐ analno

☐ druge lokacije: _____

Ali je bil uporabljen kondom? ☐ Ne ☐ Da ☐ Ne ve

Če ja, kje se predmet nahaja: _____

Ali je bilo uporabljeno mazivo ali spermicid? ☐ Da ☐ Ne ☐ Ne ve

Sledi sline

Ali je storilec žrtev poljubljal, lizal, sesal, grizel?

☐ Poljubljal, kje: _____ ☐ Ne ☐ Ne ve

☐ Lizal, kje: _____ ☐ Ne ☐ Ne ve

☐ Sesal, kje: _____ ☐ Ne ☐ Ne ve

☐ Grizel, kje: _____ ☐ Ne ☐ Ne ve

Ali je preiskovanka pred zagotovitvijo sledi menjala oblačila?

☐ Ne ☐ Da, kaj: _____

Če da, kje je odložila oblačila: _____

Preiskovanka se je pred zagotovitvijo sledi:

☐ tuširala ☐ kopala ☐ obrisala

☐ umila roke ☐ očistila nohte

☐ umila zobe ☐ splaknila usta

☐ jedla ☐ pila ☐ kadila

☐ urinirala ☐ odvajala blato ☐ bruhala

☐ drugo _____

☐ nič od tega

Ali se je žrtev očistila z brisačo, robčkom ipd:

☐ Ne ☐ Da, s čim: _____

Če da, kje se predmet nahaja: _____

Ali je bil v času dogodka uporabljen tampon, higienski vložek:

☐ Ne ☐ Da, s čim: _____

Če da, ali je bil odstranjen pred pregledom: ☐ Ne ☐ Da

Če da, kje se predmet nahaja: _____

Alkohol, zdravila, droge

Ali je preiskovanka pred dogodkom, med njim ali po njem uživala alkohol, zdravila ali droge?

Pred dogodkom (do tri dni)? ☐ Ne ☐ Da (vrsta, količina): _____

Datum: _____ Ura: _____

Med dogodkom? ☐ Ne ☐ Da (vrsta, količina): _____

Datum: _____ Ura: _____

Po dogodku? ☐ Ne ☐ Da (vrsta, količina): _____

Datum: _____ Ura: _____

Ali obstajajo vrzeli v spominu? ☐ Ne

☐ Da _____

Zadnji prostovoljni spolni akt

Datum in ura zadnjega prostovoljnega spolnega akta?

Datum: _____ Ura: _____

☐ Nikoli še ni bilo spolnega kontakta

Če je bil zadnji spolni kontakt v zadnjem tednu: ☐ Ne drži

Ali je spolni partner znan?

☐ Ne ☐ Da

Ali je bil pri zadnjem spolnem aktu uporabljen kondom?

☐ Ne ☐ Da

Ali je prišlo do izliva sperme?

☐ Ne ☐ Da ☐ oralno ☐ vaginalno ☐ analno

☐ Na druga mesta: _____

Ali se je preiskovanka po dogodku:

☐ tuširala ☐ kopala ☐ umivala

☐ ni umivala

Hitra anamneza

Zadnja menstruacija? Datum: _____ Normalna? ☐ Ne ☐ Da

Kontracepcija? ☐ Ne ☐ Da: _____

Obstoječa nosečnost? ☐ Ne ☐ Da. Gestacija: _____

Zaporedna nosečnost: _____ Zaporedni porod: _____

Alergije? ☐ Ne ☐ Da: _____

Tetanus – imunizacija? ☐ Ne ☐ Da: _____

Jemanje zdravil? ☐ Ne ☐ Da: _____

Akutne/kronične bolezni? ☐ Ne ☐ Da: _____

Telesna ali duševna prizadetost? ☐ Ne ☐ Da: _____

PREISKAVA IN ZAGOTOVITEV DOKAZNIH SREDSTEV

Če je potrebno, kri/urin (korak 7) zagotoviti na začetku preiskave (npr. za nosečniški test).

1. OBLAČILA

Slika v digitalni obliki: ☐ Ne ☐ Da

Oblačila/čevlji zagotovljeni: ☐ Ne ☐ Da ☐ So bila zamenjana

Spodnjice zagotovljene: ☐ Ne ☐ Da ☐ So bile zamenjane

Vložek zagotovljen: ☐ Ne ☐ Da ☐ Ni na voljo

Velika papirnata podlaga pri slačenju zagotovljena: ☐ Ne ☐ Da

2. ORALNI BRIS

(Zagotovitev sledi glede na anamnezo/preiskavo)

2 oralna brisa: ☐ Ne ☐ Da

3. SLEDI PO TELESU

Lasje

Zlepljeni lasje odvzeti: ☐ Ne ☐ Da

Pri česanju izpadli lasje: ☐ Ne ☐ Da

Odstriženi lasje za primerjavo: ☐ Ne ☐ Da

Koža

Brisi kože odvzeti: ☐ Ne ☐ Da, kje: _____

Ugrizi: ☐ Ne ☐ Da, kje: _____

Nohti

Ali je preiskovanka storilca z nohti opraskala? ☐ Ne ☐ Da ☐ Ni prepričana

Ali so vidne sledi pod nohti? ☐ Ne ☐ Da: _____

Brisi podnohtja odvzeti: ☐ Ne ☐ Da

Ali so se nohti med dejanjem odlomili? ☐ Ne ☐ Da: _____

Ostanki nohtov zagotovljeni? ☐ Ne ☐ Da

Druge dokazni materiali

Material odvzet: ☐ Ne ☐ Da

4. KLINIČNI PREGLED

Poškodbe pred dogodkom: ☐ Ne ☐ Da: _____

☐ Ni znano

Lokalizacija in opis poškodb

Z lasmi pokriti del glave: _____ ☐ b. p.

Zobje: _____ ☐ b. p.

Čelo: _____ ☐ b. p.

Ustna votlina: _____ ☐ b. p.

Veke/veznice: _____ ☐ b. p.

Lica/brada: _____ ☐ b. p.

Nos: _____ ☐ b. p.

Ušesa: _____ ☐ b. p.

Ustnice: _____ ☐ b. p.

Vrat: _____ ☐ b. p.

Rame, pazduhe _____ ☐ b. p.

Trebuh: _____ ☐ b. p.

Roke: _____ ☐ b. p.

Noge: _____ ☐ b. p.

Prsni koš: _____ ☐ b. p.

Hrbet: _____ ☐ b. p.

Leva dojka: _____ ☐ b. p.

Desna dojka: _____ ☐ b. p.

Zadnjica: _____ ☐ b. p.

Fotodokumentacija: ☐ Ne ☐ Da

Davljenje/dušenje? ☐ Ne ☐ Da: _____ ☐ Ne ve

Če ja, je prišlo do omotičnosti/nezavesti? ☐ Ne ☐ Da: _____ ☐ Ne ve

Bolečine v predelu vratu? ☐ Ne ☐ Da: _____

Hripavost? ☐ Ne ☐ Da

Potpludbe? ☐ Ne ☐ Da

☐ očesne veke ☐ veznice

☐ ustna sluznica ☐ obraz

☐ za ušesi

☐ druga mesta: _____

5. ANUS IN REKTUM / ZAGOTOVITEV SLEDI
(Zagotovitev sledi glede na anamnezo/preiskavo)

Poškodbe pred dogodkom: ☐ Ne ☐ Da: _____
☐ Ni znano

Dva brisa anusa odvzeta: ☐ Ne ☐ Da

Dva brisa rektuma odvzeta: ☐ Ne ☐ Da

Dodatni brisi rektuma: ☐ Ne ☐ Da

6. GINEKOLOŠKA PREISKAVA / ZAGOTOVITEV SLEDI
(Zagotovitev sledi glede na anamnezo/preiskavo)

Somatski status:
Abdomen _____

Ginekološki status:

Zunanje spolovilo: _____

Nožnica: _____

Porcija: _____

Uterus: _____

D. adneksi: _____

L. adneksi: _____

Parametriji: _____

Douglas: _____

Pregled v spekulih: _____
PAPA, Kolpo:

Ginekološki UZ: _____

_____

Poškodbe pred dogodkom: ☐ Ne ☐ Da: _____ ☐ Ni znano

Razvojne stopnje po Tannerju

Razvoj dojk: ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5

Sramne dlake: ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5

Razvoj dojk (ženski tip): 1 = le papula nad nivojem prsnega koša, žleze niso tipne; 2 = popkasta dojka, dvig papule, tipne žleze; 3 = nadaljnje povečanje žleze in areole brez razmejitve konture; 4 = areola in papula tvorita dodatno vzpetino na žlezi; 5 = tip odrasle ženske

Sramne dlake: 1 = brez; 2 = redko po velikih labijah; 3 = temneje pigmentirane, nakodrane; 4 = tip odrasle ženske, vendar še redke, ne prehaja na notranjo stran stegna; 5 = tip odrasle ženske, tudi po notranji strani stegna

Zlepljene sramne dlake odvzete: ☐ Ne ☐ Da

Pri česanju izpadle sramne dlake: ☐ Ne ☐ Da

Odstrižene dlake za primerjavo: ☐ Ne ☐ Da

En bris zunanjega spolovila odvzet: ☐ Ne ☐ Da

Lokalizacija in opis poškodb

Mons pubis: _____ ☐ b. p.

Labija majora: _____ ☐ b. p.

Labija minora/Commisura post./Fossa navicularis: _____ ☐ b. p.

Klitoris: _____ ☐ b. p.

Meatus urethrae: _____ ☐ b. p.

Himen: _____ ☐ b. p.

Vagina: _____ ☐ b. p.

Cervix: _____ ☐ b. p.

Perineum: _____ ☐ b. p.

Anus: _____ ☐ b. p.

Kolposkopska preiskava: ☐ Ne ☐ Da

Preiskava s toluidinskim modrilom: ☐ Ne ☐ Da

Fotodokumentacija: ☐ Ne ☐ Da

Tampon zasežen: ☐ Ne ☐ Da

Preiskava v spekulih: ☐ Ne ☐ Da

Dva brisa nožnice odvzeta za DNA: ☐ Ne ☐ Da

Dodatni brisi nožnice odvzeti za DNA: ☐ Ne ☐ Da

Dva brisa cerviksa odvzeta za DNA: ☐ Ne ☐ Da

Odvzet bris nožnice za citološko preiskavo ☐ Ne ☐ Da

Odvzet bris CK za citološko preiskavo ☐ Ne ☐ Da

7. KRVNE PREISKAVE / PREISKAVE URINA

Krvne preiskave odvzete: ☐ Ne ☐ Da

Urinske preiskave odvzete: ☐ Ne ☐ Da

8. DIAGNOSTIKA, TERAPIJA, SVETOVANJE

Diagnostika: ☐ Brez

☐ Gonoreja ☐ Klamidija

☐ HIV ☐ Sifilis ☐ Hepatitis

☐ Druge: _____

Nosečniški test: ☐ Ne ☐ Da

Profilaksa nosečnosti: ☐ Ne ☐ Da: _____

a. Hormonska nujna kontracepcija

- LNG 1,5 mg čim prej, najkasneje v 72 urah ali
- UPA 30 mg čim prej, najkasneje v 120 urah ali
- Kombinirana estrogensko-progesteronska nujna kontracepcija v 72 urah: 4 + 4 tbl po 30 µg EE v razmiku 12 ur

b. Nehormonska nujna kontracepcija

- Vstavitev bakrene IUD v 5 dneh po nezaščitenem spolnem odnosu oz. v 5 dneh po ovulaciji
- IUD s 380 mm^2 bakra

Zdravila: ☐ Ne ☐ Da: _____

Konec preiskave

Datum: _____ Ura: _____

Ključna navodila

Bodite pozorni, da je izpolnjena glava in noga vsake strani formularja ter na:

- oblačila, zapakirana v papirnati vreči, ki je zapečatena in jasno označena,
- krvne in urinske preiskave, zapakirane v plastični vrečki, zapečatene, jasno označene.

Dokazna sredstva je treba predati dalje na preiskovalni upravni organ. Če to ni takoj možno:

- sledi dokazov in vrečo z oblačili hraniti na suhem na sobni temperaturi,
- plastično vrečko s krvnimi in urinskimi preiskavami hraniti globoko zamrznjeno.

Urška Ivanuš[1], Maja Primic Žakelj[2]

Klinična uporaba in pomen testa za humani papilomski virus v Državnem presejalnem programu ZORA

Clinical Use and Value of Human Papillomavirus Test in National Cervical Cancer Screening Programme ZORA

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: humani papilomski virus, rak materničnega vratu, organizirani presejalni programi za rak materničnega vratu, presejalni program ZORA, test HPV

Rak materničnega vratu je med raki izjema, saj lahko velik del tega raka uspešno preprečimo bodisi s cepljenjem proti okužbi z onkogenimi humanimi papilomskimi virusi bodisi z zgodnjim odkrivanjem in zdravljenjem predrakavih sprememb. Ukrepi za preprečevanje raka materničnega vratu temeljijo na poznavanju zakonitosti naravnega poteka okužbe s humanimi papilomskimi virusi in razvoja bolezni. Rak materničnega vratu se razvija postopoma, preko okužbe s humanimi papilomskimi virusi, do predrakavih sprememb in nato raka. Velik delež okužb in predrakavih sprememb izzveni oziroma nazaduje. V praksi pogosto ni jasno, kaj pomeni dokazana okužba pri ženski (pozitiven test HPV) z vidika tveganja za rak materničnega vratu. V literaturi se pojavlja več definicij okužb, ki se med seboj razlikujejo tudi po tveganju za rak materničnega vratu. V prispevku so različne definicije okužb s humanimi papilomskimi virusi iz strokovne literature pregledno združene v kategorije glede na klinično sliko okužbe (prisotnost predrakavih sprememb), trajanje okužbe ali izvid testa HPV. Pri vsaki vrsti okužbe je opisano tudi tveganje za predrakave spremembe visoke stopnje ali za rak materničnega vratu. Opisani so možni načini, prednosti in izzivi uporabe testov za določanje okužbe s humanimi papilomskimi virusi v presejalnih programih za rak materničnega vratu ter uporaba testa HPV v okviru Državnega presejalnega programa za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu ZORA. Prikazani so tudi nekateri rezultati testa HPV v programu ZORA.

ABSTRACT

KEY WORDS: human papillomavirus, cervical cancer, population-based organised cervical cancer screening programmes, cervical cancer screening programme ZORA, HPV test

Cervical cancer is one of the rare cancers that can to a large extent be successfully prevented either by vaccination against the infection with the high-risk human papillomavirus or by early detection and treatment of precancerous lesions. Measures for the prevention of cervical cancer are based on the knowledge regarding the natural course of the infection and the gradual development of cervical cancer through precancerous lesions. In practice, the cervical cancer risk in women with human papillomavirus infection (a positive HPV test) is

[1] Urška Ivanuš, dr. med., Program in register ZORA, Epidemiologija in register raka, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; uivanus@onko-i.si

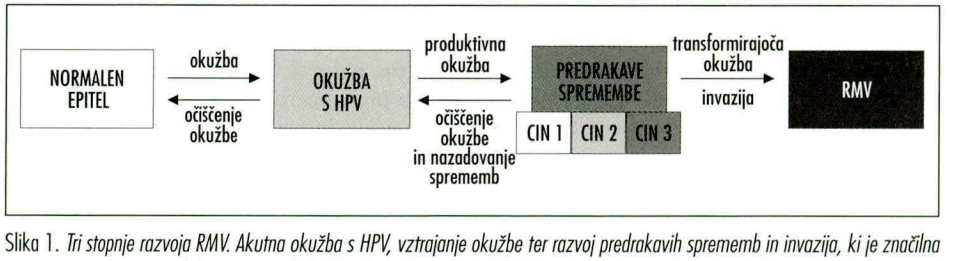
[2] Izr. prof. dr. Maja Primic Žakelj, dr. med., Program in register ZORA, Epidemiologija in register raka, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

often not clear in terms of risks. In the peer-reviewed literature, different definitions of the human papillomavirus infections and related risks of cervical cancer can be found. In this paper, we have categorised these definitions according to the clinical signs of infection (presence of precancerous lesions), duration of infection and HPV test results. The risk for cervical cancer or its precursors is also described with all types of infections. We have also described different possibilities, advantages and challenges for the use of the HPV test in organised cervical cancer programmes and its use within the Slovenian national cervical cancer screening programme ZORA. Some results of the programme ZORA are presented as well.

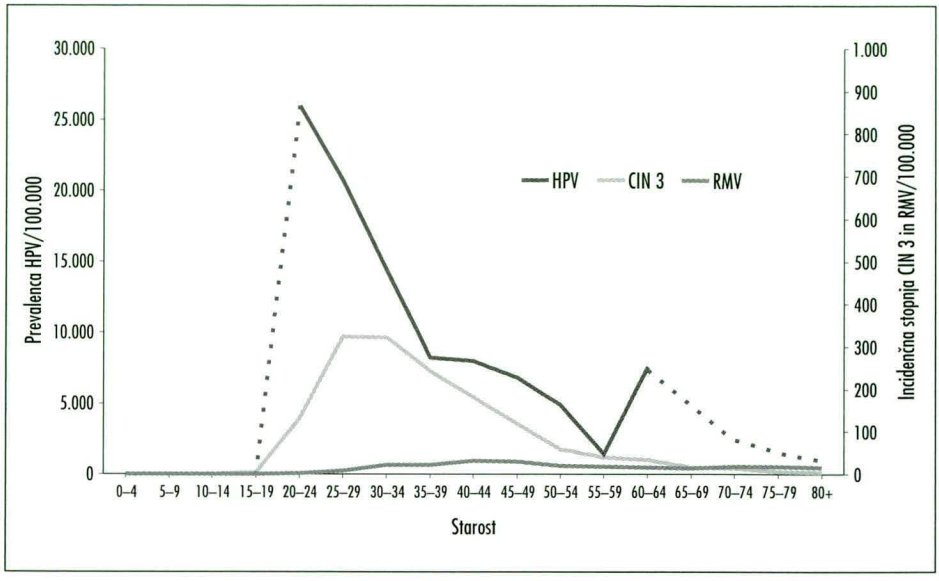
NARAVNI POTEK OKUŽBE S HUMANIMI PAPILOMSKIMI VIRUSI IN RAKA MATERNIČNEGA VRATU

Rak materničnega vratu (RMV) je med raki izjema, saj je mogoče velik del te bolezni preprečiti bodisi s cepljenjem proti okužbi z onkogenimi humanimi papilomskimi virusi (angl. *human papillomavirus*, HPV) bodisi z odkrivanjem in zdravljenjem predrakavih sprememb. Ukrepi za preprečevanje RMV temeljijo na poznavanju zakonitosti naravnega poteka okužbe s HPV in razvoja bolezni. RMV se razvija postopoma, preko predrakavih sprememb – cervikalne intraepitelijske neoplazije (angl. *cervical intraepithelial neoplasia*, CIN) do raka. Proces je dolgotrajen, v povprečju traja 10 let ali več *(1)*. Začne se z okužbo anogenitalnega področja z onkogenimi HPV (okužba s HPV). Če okužba vztraja (dolgotrajna okužba), lahko sčasoma povzroči predrakave spremembe v celicah materničnega vratu (produktivna okužba), ki postopoma preko predrakavih sprememb nizke (CIN 1) in nato visoke stopnje (CIN 2, CIN 3) napredujejo v RMV (transformirajoča okužba) (slika 1). Testi z verižno reakcijo s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR) z analitično visoko občutljivostjo potrdijo okužbo s HPV pri okoli 99 % RMV *(2)*.

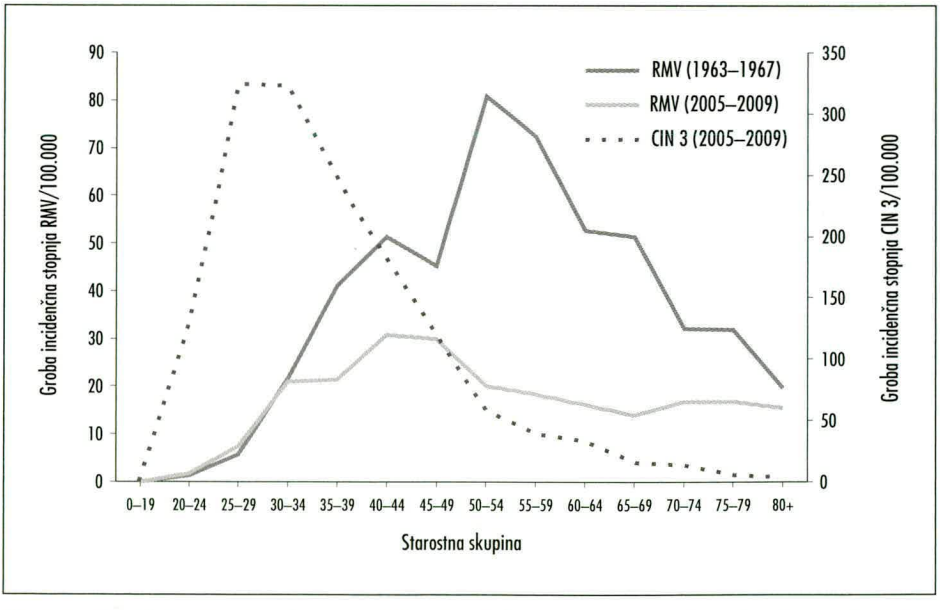
Okužba s HPV je pri necepljenih, spolno aktivnih ženskah in moških pogosta; vsaj enkrat v življenju se okuži večina spolno aktivnih oseb *(3)*. Z matematičnim modelom so ocenili, da je verjetnost okužbe v eni partnerski zvezi okoli 50 % *(4)*. Čeprav še ni povsem jasno, pa raziskave nakazujejo, da je verjetnost prenosa z okužene ženske na moškega večja kot obratno in da je večja pri trajni okužbi v primerjavi s prehodno *(5)*. V prvem letu po prvem spolnem odnosu se okuži okoli 30 % žensk, po treh letih pa že polovica *(6)*. V večini primerov gre za prehodno, klinično nepomembno okužbo, ki se v okoli 90 % očisti že v enem letu *(7)*. Očiščenje okužbe je ohlapno opredeljen pojem, ki ga v literaturi najpogosteje uporabljajo takrat, ko pozitivnemu testu HPV sledi negativen izvid kontrolnega testa HPV (prehodna okužba).



Slika 1. *Tri stopnje razvoja RMV. Akutna okužba s HPV, vztrajanje okužbe ter razvoj predrakavih sprememb in invazija, ki je značilna za RMV (1). CIN – cervikalna intraepitelijska neoplazija, CIN 1 – predrakave spremembe nizke stopnje, CIN 2, CIN 3 – predrakave spremembe visoke stopnje, HPV – humani papilomski virus, RMV – rak materničnega vratu.*



Slika 2. *Prevalenca okužbe z vsaj enim od onkogenih HPV (zgornja črta, leva os) in incidenca CIN 3 (srednja črta, desna os) in RMV (spodnja črta, desna os) v Sloveniji, po starostnih skupinah žensk (obdobje 2005–2009). Črtkana črta predstavlja ekstrapolirane podatke iz tujih raziskav, ker slovenskih podatkov v teh starostnih skupinah ni (9, 10). CIN – cervikalna intraepitelijska neoplazija, CIN 3 – predrakave spremembe visoke stopnje, HPV – humani papilomski virus, RMV – rak materničnega vratu.*



Slika 3. *Incidenca CIN 3 (pikčasta črta, desna os) in RMV (polna črta, leva os) v Sloveniji v obdobju pred presejanjem (črna črta) in po uvedbi organiziranega državnega presejalnega programa ZORA (siva črta) po starostnih skupinah žensk. Zaradi drugačnega beleženja podatki za CIN 3 v obdobju pred letom 1993 niso primerljivi današnjim, zato jih ne prikazujemo, je pa ocenjena incidenca CIN 3 v obdobju 1963–1967 veliko manjša kot v obdobju organiziranega presejanja (obdobje 2005–2009) (10). CIN – cervikalna intraepitelijska neoplazija, CIN 3 – predrakave spremembe visoke stopnje, RMV – rak materničnega vratu.*

Ko se okužba očisti, nazaduje tudi CIN, ki ga je okužba povzročila. Nazaduje okoli 90 % CIN 1, 30–70 % CIN 2 (odvisno od starosti ženske) in okoli 20–30 % CIN 3 *(5)*. Leta 2008 objavljeni rezultati neetične raziskave na Novi Zelandiji so potrdili, da v RMV napreduje le del CIN 3. Trideset let so sledili kohorto okoli 150 žensk s CIN 3, ki jih niso zdravili, ampak le spremljali. Po 30 letih je CIN 3 napredoval v RMV pri 30 % žensk z diagnozo CIN 3 ob vključitvi v raziskavo in pri 50 % žensk, pri kateri so dvakrat histološko potrdili CIN 3 v razmaku dveh let. Pri ostalih ženskah je CIN 3 bodisi nazadoval bodisi vztrajal kot CIN 3 in ni napredoval v RMV *(8)*.

Tveganje za okužbo s HPV, CIN in RMV je odvisno od starosti ženske. Prevalenca okužbe s HPV je pri ženskah največja okoli 20. leta, nato pa se s starostjo zmanjšuje. V nekaterih državah in tudi pri nas je opaziti ponoven prehodni dvig prevalence HPV pri starejših ženskah *(1, 9)*. Vrhu okužbe s HPV z nekajletnim zamikom sledi vrh pojavljanja predrakavih sprememb visoke stopnje (CIN 3), medtem ko se vrh pojavljanja RMV pojavi šele čez okoli 10 let (slika 2).

Ker je CIN 3 pogosto prisoten več let ali celo desetletij, preden napreduje v RMV, se v državah z organiziranim presejalnim programom za RMV (kot je tudi Slovenija) praviloma odkriva in zdravi CIN 3 in RMV prej kot v preteklosti, ko presejanje ženskam ni bilo na voljo. Zaradi večjega odkrivanja in zdravljenja CIN 3 se tudi pomembno zmanjša incidenca RMV (slika 3). Zdravljenje predrakavih in zgodaj odkritih rakavih sprememb je manj invazivno, tudi zapletov po zdravljenju je manj, zato sta kakovost življenja bolnic in njihovo preživetje boljša.

OKUŽBA S HUMANIMI PAPILOMSKIMI VIRUSI IN TVEGANJE ZA RAK MATERNIČNEGA VRATU

Spoznanje, da je dolgotrajna okužba z onkogenimi HPV nujen, vendar ne zadosten dejavnik za nastanek RMV, je relativno novo in dovolj revolucionarno, da je bila leta 2008 zanj podeljena Nobelova nagrada. Spoznanje odpira nova vprašanja na področju etiopatogeneze RMV in raka na splošno, na katera še nimamo vseh odgovorov. Kljub temu pa je na voljo že dovolj skladnih dokazov iz kakovostnih raziskav, da razumemo glavne epidemiološke značilnosti okužbe s HPV in njene vloge pri nastanku RMV.

Nevarnostni dejavniki za vztrajanje okužbe s humanimi papilomskimi virusi in nastanek raka materničnega vratu

Glavna nevarnostna dejavnika za nastanek RMV pri ženski, ki je okužena s HPV, sta (a) vztrajnost okužbe (dlje kot okužba vztraja, večja je verjetnost za nastanek RMV) in (b) genotip HPV, s katerim je ženska okužena (HPV 16 ima največji onkogeni potencial). Znani so tudi nekateri vedenjski nevarnostni dejavniki, ki so povezani z večjim tveganjem RMV pri okuženi ženski, vendar so praviloma manj pomembni kot omenjena dejavnika, pa tudi slabše raziskani. To so predvsem kajenje, mnogorodnost in dolgotrajno jemanje kontracepcijskih tablet. Prav tako je pomembna zmogljivost imunskega sistema okužene ženske, da očisti okužbo – ženske z oslabljenim imunskim sistemom bodo manj verjetno očistile okužbo in bodo imele zato večje tveganje za RMV *(11)*. Uporaba kondoma deloma zaščiti pred prenosom okužbe med spolnim odnosom, vendar ne popolnoma. Ni jasno, ali uporaba kondoma v partnerski zvezi, v kateri je vsaj en okužen s HPV, doprinese k večjemu očiščenju virusa ali ne *(5)*.

Nekatere ženske, pri katerih se je virus očistil, razvijejo humoralno in/ali celično imunost na genotip(e), s katerim(i) so bile okužene, vendar se stopnja imunosti med ženskami razlikuje; ni znano, ali je ta imunost lahko trajna. Pri ženskah, kjer je bila okužba prehodna in se je hitro očistila, pogosto ne pride do razvoja imunosti. Te ženske ostanejo dovzetne za nove okužbe z istim (in seveda drugimi) genotipom tudi v prihodnje *(12)*. Ponovno okužbo z istim genotipom HPV (po tem, ko je okužba že izzvenela) ugotovijo pri 5–20 % žensk (odvisno od starosti in dolžine spremljanja ženske po očiščenju okužbe ter definicije očiščenja) *(5)*. Ni povsem jasno, koliko k ponovni najdbi istega genotipa prispevajo reaktivacija latentne okužbe, koliko napačno negativni izvidi testa HPV in koliko ponovne okužbe z istim genotipom (večkraten prenos

okužbe med partnerjema ni tako redek, prav tako je možna avtoinokulacija ali prenos okužbe na genitalno območje z drugih sluznic ženske) *(1, 5, 13)*. Za razliko od žensk je prevalenca okužb s HPV pri moških največja nekoliko kasneje v življenju in se s starostjo bistveno ne manjša, temveč vse življenje ostaja visoka *(14)*. Ženske, ki so prebolele prehodno okužbo in niso razvile imunosti, so dovzetne za večkratno okužbo z istim genotipom od istega partnerja.

V literaturi se pojavlja več definicij okužb s HPV, ki so vezana bodisi na klinično sliko okužbe (prisotnost CIN), trajanje okužbe ali izvid testa HPV. Te okužbe se med seboj razlikujejo tudi po tveganju RMV. V nadaljevanju so povzete glavne definicije okužb ter njihova tveganja *(15)*.

Vrste okužb glede na klinično sliko

Klinično nema okužba

Klinično nema okužba je okužba, ki ne povzroča patoloških sprememb na materničnem vratu (CIN ni prisoten). V praksi imajo te ženske pozitiven izvid testa HPV in praviloma negativen izvid brisa materničnega vratu (BMV). Tveganje za že prisoten CIN 3+ je izjemno majhno, povečano pa je tveganje za nastanek CIN 3+ v prihodnosti, zato je te ženske treba spremljati do očiščenja okužbe oz. negativnega testa HPV *(16)*.

Produktivna okužba

Produktivna okužba je okužba, ki povzroča patološke spremembe materničnega vratu (CIN) (slika 1). Lahko se očisti, očiščenje vodi v nazadovanje CIN. Lahko se pojavi že kmalu po okužbi s HPV in nato vztraja več let ali desetletij. Dlje kot traja, manjša je verjetnost, da se bo očistila, in večja je nevarnost transformirajoče okužbe *(1)*. Tveganje za razvoj RMV je povečano; kadar je prisoten CIN 2 ali več (CIN 2+), je potrebno zdravljenje.

Transformirajoča okužba

Transformirajoča okužba je okužba, pri kateri pride do invazije neoplastično spremenjenih celic čez bazalno membrano sluznice, gre za prehod iz CIN 3 v RMV (slika 1). Praviloma je pogoj za nastanek RMV več let ali desetletij trajajoča okužba.

Vrste okužb glede na trajanje okužbe

Prehodna okužba

Prehodna okužba je kratkotrajna in spontano izzveni v enem letu ali dveh, najpogosteje jo definirajo kot okužbo z negativnim kontrolnim testom HPV po predhodno pozitivnem testu HPV. Lahko je klinično nema ali produktivna, ni pa transformirajoča. Tveganje za razvoj RMV je izjemno majhno.

Dolgotrajna okužba

Dolgotrajna okužba traja vsaj 1–2 leti, najpogosteje je definirana z dvema zaporednima testoma HPV v razmiku vsaj enega leta, ki pokažeta isti genotip HPV. Praviloma je produktivna, lahko je transformirajoča. Je pogoj za nastanek RMV, vendar se lahko tudi očisti in CIN spontano nazaduje (slika 4). Starejše ženske z dolgotrajno okužbo imajo večje tveganje za RMV kot mlajše *(7)*. Dolgotrajna okužba s HPV pomembno poveča tudi tveganje žleznih sprememb visoke stopnje in adenokarcinoma *(17)*.

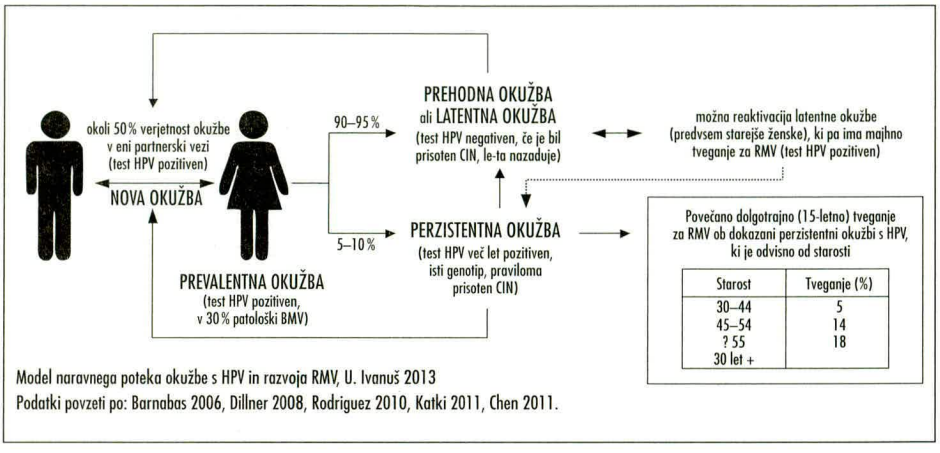
Latentna okužba

Latentna okužba je okužba, pri kateri je virus sicer prisoten v celicah materničnega vratu, vendar je nem oziroma neaktiven, zato ga s testom HPV ni mogoče zaznati (test HPV je negativen). Ni produktivna in ni transformirajoča. Ženske z negativnim izvidom testa HPV (bodisi niso okužene bodisi imajo latentno okužbo) imajo zelo majhno tveganje za RMV, manjše kot ženske z negativnim izvidom BMV *(1, 16)*.

Slika 4 prikazuje verjetnost ter povprečen časovni okvir posameznih dogodkov v naravnem poteku okužbe s HPV in razvoja RMV pri ženski (prenos, očiščenje ali vztrajanje okužbe, reaktivacija latentne okužbe, razvoj CIN in RMV).

Vrste okužb glede na izvid testa HPV

Ker obstoječi testi HPV sami po sebi ne omogočajo ločevanja prehodnih od dolgotrajnih okužb, v praksi navadno ne vemo, ali HPV-pozitivna ženska, ki je prišla v ambulanto, preboleva prehodno ali dolgotrajno okužbo in ali ima HPV-negativna ženska latentno okužbo



Slika 4. *Model naravnega poteka okužbe z onkogenimi humanimi papilomskimi virusi in nastanek raka materničnega vratu. % – delež, izražen v odstotkih, BMV – bris materničnega vratu, CIN – cervikalna intraepitelijska neoplazija, HPV – humani papilomski virus, RMV – rak materničnega vratu.*

ali ne. Zato se v klinični praksi uporabljajo drugačne definicije za vrsto okužbe s HPV.

Na splošno velja, da negativen izvid testa HPV pri ženski pomeni majhno tveganje za RMV, medtem ko pozitiven izvid testa HPV predstavlja večje tveganje, čeprav bo večina okužb izzvenela *(1, 18)*. HPV-pozitivne ženske imajo večje tveganje tako za ploščatocelični kot za žlezni RMV *(17)*.

Prevalentna okužba

Prevalentna okužba je okužba, pri kateri ima ženska pozitiven test HPV, vendar ni znano, koliko časa ta okužba traja. V ambulanti imamo najpogosteje opraviti prav s prevalentnimi okužbami, še posebej, če ima ženska le en izvid testa HPV. Tveganje pri prevalentni okužbi je večje kot tveganje pri prehodni okužbi in manjše kot tveganje pri dolgotrajni okužbi. Tveganje je odvisno tudi od preteklih izvidov ženske. Če je imela ženska v preteklosti negativne izvide BMV in/ali testa HPV, je verjetnost, da gre za dolgotrajno okužbo, manjša in ima zato manjše tveganje. Če se ženska v preteklosti ni udeleževala presejalnih pregledov ali če je imela patološke izvide BMV ali testa HPV, je verjetnost dolgotrajne okužbe večja, zato je njeno tveganje večje.

Nova okužba

Nova okužba je okužba, ki jo najdemo pri ženski po predhodno negativnih testih HPV. V 90–95 % gre za prehodno okužbo, ki se bo očistila v enem do dveh letih. Tveganje za RMV v naslednjih nekaj letih je zelo majhno.

Intermitentna okužba

Intermitentna okužba je okužba, pri kateri je imela ženska najprej test HPV pozitiven, nato negativen in nato spet pozitiven. Ni jasno, ali gre za ponovno okužbo, reaktivacijo latentne okužbe ali napačno negativen test HPV v preteklosti. Tveganje za RMV pri novo odkriti intermitentni okužbi je zelo majhno, primerljivo tveganju pri novi okužbi.

Če je ženska v zadnjih 24–48 urah pred odvzemom vzorca za test HPV imela spolne odnose z okuženim moškim, je mogoče, da bo izvid testa HPV lahko (ni pa nujno) napačno pozitiven zaradi prenosa okuženih celic moškega na sluznico ženske *(19, 20)*.

KLINIČNI POMEN TESTA HPV

Z odkritjem vloge HPV v nastanku raka materničnega vratu in tudi nekaterih drugih rakov se je razmahnila industrija molekularnih testov za ugotavljanje okužbe s HPV. Testi HPV praviloma določajo prisotnost nukleinskih kislin (DNK ali RNK) virusa v brisu materničnega vratu. Bris za test HPV v Sloveniji odvzame ginekolog med ginekološkim pregledom na podoben način kot bris materničnega vratu za citološki pregled (BMV ali

Papanicolaouov test – test PAP). Možno je tudi, da si ženska bris za test HPV odvzame sama doma (test HPV doma), vendar za zdaj ni na voljo dovolj dokazov, da je tovrstno testiranje dovolj zanesljivo (tako z vidika odzivnosti kot kliničnih mer veljavnosti), da bi lahko v celoti nadomestilo presejanje z BMV ali testom HPV (ki ga opravi zdravstveni delavec) v organiziranih presejalnih programih za rak materničnega vratu *(21)*.

Uporaba testa HPV v organiziranih presejalnih programih za rak materničnega vratu

Nedavne metaanalize in sistematični pregledi literature so potrdili, da obstaja dovolj dokazov o koristih klinično preverjenih testov HPV v presejalnih programih za RMV za naslednjo klinično uporabo *(18)*:

- triažo žensk s patološkimi spremembami nizke stopnje (atipije, blaga diskarioza),
- spremljanje žensk po zdravljenju zaradi CIN in
- primarno presejanje s testom HPV namesto BMV, predvsem pri starejših ženskah.

Prednosti uporabe testa HPV

Test HPV ima ob navedenih indikacijah in ob upoštevanju priporočenih časovnih intervalov za testiranje naslednje prednosti pred kontrolnim BMV *(18, 22)*:

- je bolj občutljiv (z njim prepoznamo več žensk s CIN 2+) kot BMV,
- ima večjo negativno napovedno vrednost (verjetnost, da ženska z negativnim izvidom nima bolezni ali da ne bo zbolela v kratkem) kot BMV,
- ima primerljivo specifičnost (z njim prepoznamo enak delež žensk, ki ne potrebujejo zdravljenja) kot BMV,
- izvid testa HPV je bolj ponovljiv (primerljiv med različnimi laboratoriji), ker ne gre za subjektivno oceno vzorca kot pri BMV in
- delež neuporabnih vzorcev je manjši.

Tveganje ženske z atipičnimi ploščatimi celicami, neopredeljenimi (APC-N) ob negativnem testu HPV je primerljivo tveganju ženske, ki ima negativen izvid presejalnega BMV in je primerljivo tveganju pri dvojnem negativnem izvidu (negativen BMV in test HPV), zato je žensko z APC-N ob negativnem testu HPV varno vrniti v presejanje *(16)*.

Triažni test HPV v Sloveniji

V Sloveniji se test HPV uporablja kot pomoč pri odločitvi, ali ženska s patološkim izvidom presejalnega BMV začetne stopnje, ženska s CIN 1 ali ženska po zdravljenju CIN potrebuje kolposkopski pregled z morebitno biopsijo ali ne.

Pionirsko delo na tem področju je v Sloveniji opravila prof. dr. Marjetka Uršič Vrščaj, ki je na podlagi slovenskih in tujih raziskav triažni test HPV že leta 2006 umestila v algoritme takratnih Smernic za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu *(23)*. Vendar je bil test za žensko samoplačniški, zato je bila uporaba triažnega testa HPV v smernicah predlagana le kot ena (boljša) izmed dveh možnosti, in sicer za spremljanje žensk, ki so v presejalnem BMV imele bodisi atipične ploščate celice bodisi blago diskariozo (slednje le, če so bile starejše od 35 let), in za ženske s CIN 1. Ker plačilo iz zdravstvenega zavarovanja ni bilo urejeno, so test v praksi redko uporabljali. Na tržišču je bilo prisotnih več različno zanesljivih testov, ki pa ženskam niso bili dostopni v vseh ginekoloških ambulantah. Stanje na področju triažnega testiranja na HPV je bilo nepregledno in ni bilo zadoščeno načelu enakosti v dostopnosti in kakovosti obravnave žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Konec leta 2009 sta Onkološki inštitut Ljubljana (OIL), nosilec Državnega programa ZORA (DP ZORA), in Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo (ZGO-SZD) na Zdravstveni svet Ministrstva za zdravje Republike Slovenije vložila vlogo za vključitev triažnega testa HPV v pravice iz zdravstvenega zavarovanja. Zdravstveni svet je decembra 2009 ta predlog potrdil in kot nadgradnjo programa ZORA odobril uporabo testa *Hybrid Capture® 2* (HC2) za ugotavljanje okužbe s HPV pri omenjenih indikacijah. V letu 2010 je OIL v sodelovanju z Ministrstvom za zdravje (MZ) in Zavodom za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) pripravil standardizirane obrazce, ki so potrebni ob izvajanju testiranja v okviru programa ZORA (napotnica in privolitev ženske po pojasnilu), uvedel nove šifre za beleženje in obračunavanje nove storitve in materiala ZZZS v ginekoloških ambulantah in pripravil metodološka navodila za

standardiziran prenos podatkov o opravljenih testih iz obeh laboratorijev, ki analizirata teste HPV, v Register ZORA na OIL. S 1. oktobrom 2010 je triažni test HPV postal plačljiv iz obveznega zdravstvenega zavarovanja in se je začel uporabljati v okviru DP ZORA, vendar še vedno le kot ena izmed dveh možnosti.

V letu 2011 se je pod vodstvom prof. Vrščajeve oblikovala delovna skupina za posodobitev smernic. Skupina je pripravila nove algoritme, ki vključujejo več indikacij za uporabo triažnega testa HPV in slonijo na prenovljeni citološki klasifikaciji po Bethesdi *(24)*. Marca 2011 sta Razširjen strokovni kolegij (RSK) za ginekologijo in porodništvo in RSK za onkologijo potrdila posodobljene smernice. MZ in ZZZS sta na predlog in finančno oceno nadgradnje programa, ki jo je pripravil OIL, odobrila nadgradnjo programa ZORA in posodobljene smernice so v veljavo stopile s 1. oktobrom 2011. V skladu s smernicami iz leta 2011 v Sloveniji kot dopolnilo za ocenjevanje tveganja CIN 2+ uporabljamo (podobno kot v Angliji) triažo s testom HPV (HC2) pri naslednjih indikacijah:

- atipične ploščate celice, neopredeljene (APC-N),
- ploščatocelična intraepitelijska neoplazija nizke stopnje pri ženskah, starih 35 let ali več (PIL-NS ≥ 35 let),
- atipične žlezne celice, neopredeljene (AŽC-N),
- spremljanje žensk s CIN 1 in
- CIN – po zdravljenju.

Ker ima v Sloveniji večina žensk negativen rezultat triažnega testa HPV, lahko večino žensk varno obravnavamo manj intenzivno in jih v skladu z navodili smernic tudi prej vrnemo v presejanje (slika 5).

Triažnega testa HPV ne delamo pri ženskah s patološkimi spremembami visoke stopnje in pri ženskah s PIL-NS, mlajšimi od 35 let. Razlogi za to odločitev so naslednji *(24)*:

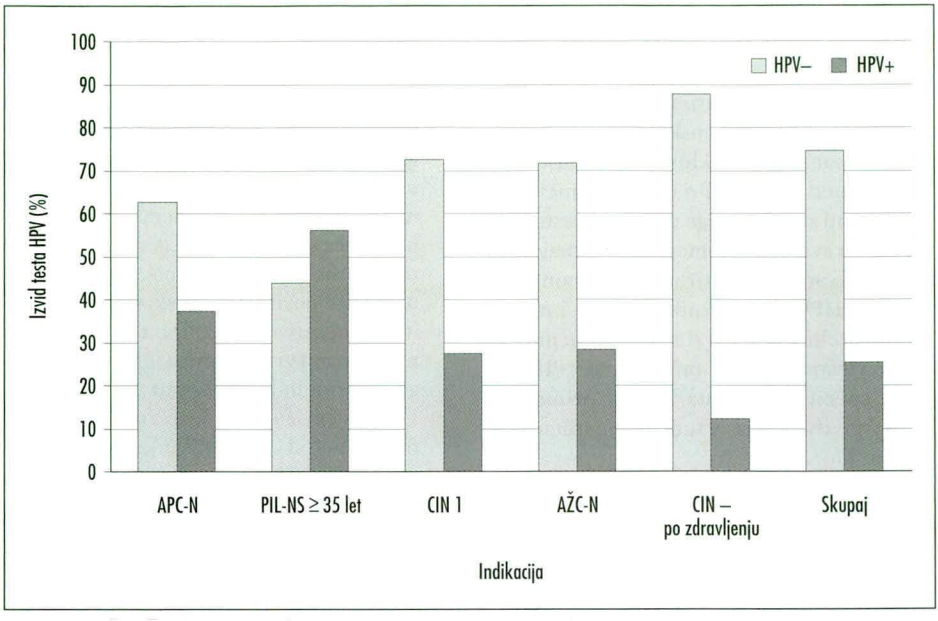
- Kadar ima ženska patološke spremembe visoke stopnje (APC-VS, PIL-VS ali več oziroma patološke spremembe žleznih celic), je najverjetneje okužena s HPV, zato pri njej test HPV nima dodane vrednosti. Taka ženska ima povečano tveganje za RMV in potrebuje kolposkopsko obravnavo ne glede na izvid testa HPV.
- Testa HPV se po smernicah ne uporablja za mlajše ženske s PIL-NS, ker je večina mlajših žensk s to citološko diagnozo HPV-pozitivna (slika 6). Pri teh ženskah privzamemo, da so HPV-pozitivne in jih napotimo v kolposkopsko ambulanto brez testa HPV, le glede na izvid kontrolnega BMV.

Glavni izzivi uporabe testa HPV

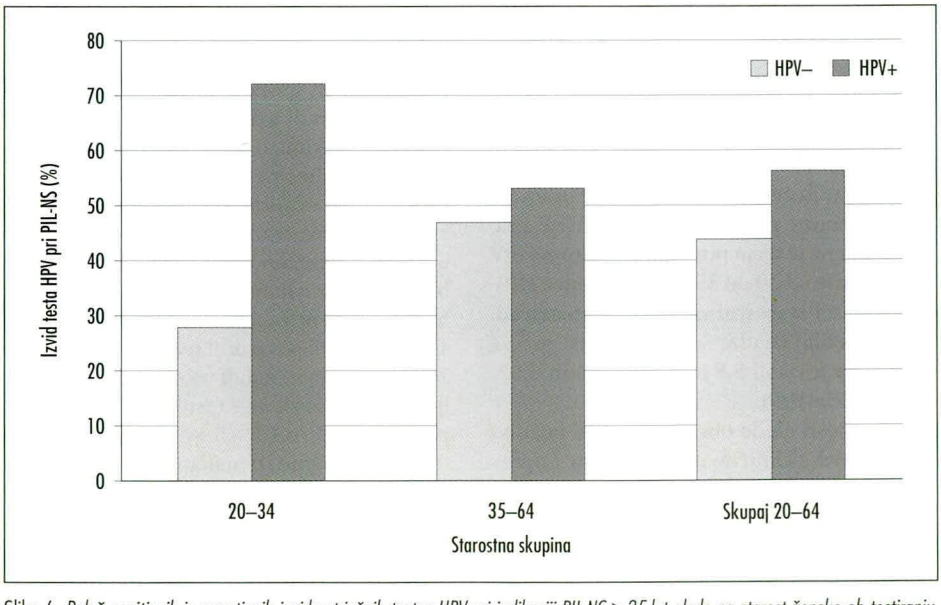
Klinična specifičnost

Pomembno večja klinična občutljivost za CIN 2+ in velika negativna napovedna vrednost prinašajo čedalje več dokazov o prednostih uporabe testa HPV v organiziranih presejalnih programih. Ena izmed glavnih omejitev pri tem pa je nevarnost, da se bo z zamenjavo BMV za test HPV zmanjšala klinična specifičnost preiskav, kar pomeni, da bi zaradi večjega odkrivanja prehodnih okužb in CIN pravilno prepoznali manj žensk, ki nikoli ne bi zbolele za RMV. To se lahko zgodi tako pri uporabi testa HPV za triažo žensk z začetnimi predrakavimi spremembami kot v primarnem presejanju.

V prekomerno odkrivanje prehodnih okužb in CIN lahko vodi prepogosta uporaba testa, še posebej pri mladih ženskah, pri katerih je prevalenca okužb in regresija CIN največja (slika 2). Prav tako v nizko specifičnost vodi uporaba analitično zelo občutljivih metod. Z njimi se sicer odkrije več okužb (v primerjavi z analitično srednje občutljivimi metodami, kot je npr. HC2), ki pa so po večini prehodne in ne doprinesejo k večjemu preprečevanju RMV *(7)*. Samo večje odkrivanje okužb in zdravljenje CIN 2+ ne zadostujeta za uspešno zmanjševanje incidence RMV. Lahko gre za odkrivanje tistih CIN, ki bi brez zdravljenja spontano nazadovali in nikoli ne bi privedli do RMV *(18)*. Zato je nujno, da se poleg večjega odkrivanja in zdravljenja CIN ob prvi uporabi testa HPV v populaciji, ob naslednjih pregledih zmanjša incidenca RMV. Čeprav je danes na razpolago več klinično preverjenih testov (primerljiva klinična občutljivost in specifičnost novega testa s HC2 za detekcijo CIN 2+), sta trenutno le dva testa, ki v primarnem presejanju dokazano bolje zmanjšujeta incidenco CIN 3+ in celo RMV v naslednjih presejalnih pregledih kot citologija, to sta HC2 in GP5+/6+ PCR-EIA



Slika 5. *Delež pozitivnih in negativnih izvidov triažnih testov HPV pri posamezni indikaciji, leto 2012. Indikacijo zabeleži ginekolog ob odvzemu testa. Zajeti so vsi testi, ne glede na to, ali je šlo za prvi ali ponovni test HPV (33). % – delež, izražen v odstotkih, APC-N – atipične ploščate celice, neopredeljene, AŽC-N – atipične žlezne celice, neopredeljene, CIN – cervikalna intraepitelijska neoplazija, CIN 1 – predrakave spremembe nizke stopnje, HPV– – negativen test HPV, HPV+ – pozitiven test HPV, PIL-NS ≥ 35 let – ploščatocelična intraepitelijska neoplazija nizke stopnje pri ženskah, starih 35 let ali več.*



Slika 6. *Delež pozitivnih in negativnih izvidov triažnih testov HPV pri indikaciji PIL-NS ≥ 35 let glede na starost ženske ob testiranju, leto 2012. Indikacijo zabeleži ginekolog ob odvzemu testa. Zajeti so vsi testi, ne glede na to, ali je šlo za prvi ali ponovni test HPV (33). % – delež, izražen v odstotkih, HPV– – negativen test HPV, HPV+ – pozitiven test HPV, PIL-NS – ploščatocelična intraepitelijska neoplazija nizke stopnje pri ženskah v določeni starostni skupini.*

(angl. *general primer 5+/6+ polymerase chain reaction enzyme-linked immunosorbent assay*) *(26–27)*.

Z upoštevanjem navodil za uporabo triažnega testa HPV v slovenskih smernicah se je mogoče zmanjšanju klinične specifičnosti v veliki meri izogniti. Pri tem so pomembni: (1) časovni zamik prvega triažnega testiranja (ki ga opravimo 6–12 mesecev po diagnozi, ki je indikacija za testiranje), (2) ponavljanje testa HPV v primernih časovnih intervalih (ne prehitro) in (3) starostna omejitev za triažno testiranje HPV pri ženskah s PIL-NS. Nižja specifičnost testa HPV v primerjavi z BMV predstavlja izziv tudi v primarnem presejanju *(18, 28)*:

- Večji delež žensk s patološkim presejalnim testom. V državah, kjer je v organiziranih presejalnih programih kakovost citologije zelo dobra in je delež žensk s patološkim izvidom presejalnega BMV manjši od prevalence okužb s HPV, bi se ob prehodu na primarno presejanje s testom HPV povečal delež žensk s patološkim izvidom presejalnega testa, ki bi potrebovale dodatne diagnostične preglede. Tako je tudi v Sloveniji, kjer je bil v letu 2012 delež žensk, starih med 20 in 64 let, s patološkim BMV nekaj pod 5 %, prevalenca okužb s HPV pa je v isti starostni skupini okoli 13 % *(9, 29)*. Več pozitivnih testov pomeni večjo obremenitev žensk in zdravstvenega sistema. Zaradi velike prevalence prehodnih okužb pri mladih ženskah države, ki se odločajo za primarno presejanje s testom HPV, praviloma ne uvajajo presejanja s testom HPV za mlajše od 30 do 35 let. Prevalenca HPV je pri tej starostni omejitvi manjša tudi v Sloveniji, vendar še vedno presega 5 %, in sicer je okoli 8,8 % (30–65 let) in 6,8 % (35–65 let) *(9)*.
- Nejasnosti glede obravnave HPV-pozitivnih žensk s klinično nemo okužbo. Čeprav imajo HPV-pozitivne ženske z negativnim BMV veliko manjše tveganje, da imajo ali bodo v prihodnjih nekaj letih zbolele za RMV kot ženske z obema pozitivnima testoma (5-letno kumulativno tveganje za CIN 3+ je okoli 6 % in 12 %), je to tveganje še vedno preveliko, da bi te ženske lahko varno vrnili v presejanje *(16)*. Strokovnjaki zato iščejo nove možnosti za triažo HPV-pozitivnih žensk na tiste z večjim (dolgotrajna okužba) in manjšim tveganjem (prehodna okužba). Najbolj raziskani metodi sta triaža s citologijo in uporaba genotipizacije, ki je namenjena prepoznavi žensk, okuženih s HPV 16 in 18, ter bolj intenzivni obravnavi v tem primeru *(28)*. Vendar niti triaža s citologijo niti genotipizacija ne rešita problema potrebe po dodatni obravnavi HPV-pozitivnih žensk, saj se ženske, ki imajo negativen rezultat teh testov, ne more varno vrniti v presejanje, ker je tveganje pri njih kljub vsemu večje *(16)*.
- V zadnjem času se je razmahnil razvoj novih metod za izboljšanje specifičnosti testa HPV, ki naj bi med vsemi HPV-pozitivnimi ženskami prepoznale tiste z dolgotrajno in/ali transformirajočo okužbo. Kot najbolj obetavne tovrstne metode se kažejo analiza metilacije virusne ali človeške DNK in imunohistokemično barvanje $p16^{INK4a}$ (angl. *cyclin-dependent kinase inhibitor 2A*) *(28)*. Strokovnjaki upajo, da bodo te metode omogočile učinkovito triažo v presejanju HPV-pozitivnih žensk na tiste, ki rabijo takojšnjo kolposkopsko diagnostiko, in tiste, ki se lahko varno vrnejo v presejanje.

Prekomerno odkrivanje klinično nemih okužb poveča število kontrolnih pregledov in po nepotrebnem spravlja ženske v duševno stisko, tako zaradi skrbi za lastno zdravje kot zavedanja, da imajo spolno prenosno okužbo. Pojavijo se lahko dvomi o partnerjevi zvestobi, kar lahko razdiralno vpliva na partnersko zvezo. Prekomerno odkrivanje prehodnih produktivnih okužb poveča število kolposkopij, biopsij in zdravljenj pri ženskah, pri katerih bi CIN (če ga ne bi zdravili) nazadoval in ženski nikoli ne bi povzročal težav *(30)*. Dodatno zdravljenje pomeni tudi več zapletov po zdravljenju *(31)*. Da ne bi s testom HPV odkrivali preveč CIN 2 in CIN 3, ki bi nazadovali, se testiranja ne sme izvajati prepogosto ali brez indikacij, pri katerih uporaba testa HPV dokazano prinese ženskam več škode kot koristi. Prav tako se ne sme uporabljati testov, ki niso klinično preverjeni za namen uporabe.

Nezaupanje

Koncept RMV kot spolno prenosne bolezni (SPB) je v temeljih zamajal dosedanje doje-

manje raka kot ene izmed kroničnih nenalezljivih bolezni – tako pri strokovnjakih kot pri laični javnosti. HPV je prvi mikrobiološki dejavnik, ki je nujen za razvoj določene vrste raka *(11)*. Odkritje vzročne povezave okužbe s HPV in RMV ter posledičen hiter razvoj nove tehnologije za preprečevanje RMV sta odprla številna vprašanja, na katera še ne poznamo vseh odgovorov. Neznanega je še veliko, tako na področju epidemiologije in etiopatogeneze kot na področju varnosti in učinkovitosti uporabe novih tehnologij za preprečevanje, odkrivanje in zdravljenje predrakavih sprememb in RMV v vsakodnevni praksi. Število raziskav in spoznanj na tem področju se veča iz dneva v dan. Učbenikov s tega področja skorajda še ni, študentje se o novostih učijo na fakulteti, starejši zdravniki pa se seznanjajo z novostmi samoiniciativno ali v okviru obveznega sprotnega strokovnega izobraževanja. V strokovnih revijah in na strokovnih konferencah skušajo slediti novim raziskavam, ki pa imajo včasih tudi nasprotujoče si rezultate, kar v prakso lahko vnese veliko zmede, še posebej, če se zdravnik zanese na rezultate le ene raziskave in pri tem nima pregleda nad drugimi, sorodnimi raziskavami in njihovimi rezultati. Šele z natančnimi sistematičnimi pregledi posameznih raziskav (ko je le-teh dovolj) in metaanalizami lahko znanstveniki raziščejo razloge za te razlike in oblikujejo nova znanstvena spoznanja. Vse to lahko vnaša med strokovnjake in laično javnost nezaupanje do novih spoznanj in novih tehnologij.

Nezaupanje je najverjetneje prisotno tudi v Sloveniji in se kaže s tem, da je kljub dobri dostopnosti do cepljenja in testiranja na HPV precepljenost slovenskih deklic le okoli 50 %, prav tako pa je bila ob uvedbi triažnega testa HPV v program ZORA uporaba testa manjša od pričakovane *(32, 33)*. In to ob tem, da sta tako cepivo kot test HPV za uporabnika brezplačna.

Dvome lahko zbuja tudi poplava testov HPV in slaba regulacija uporabe testov v klinični praksi. Na tržišču trenutno obstaja več kot 125 različnih testov HPV za določanje onkogenih genotipov HPV, od tega jih ima le 10–15 % v strokovni literaturi dokumentirane podatke o kliničnih merah veljavnosti *(27)*. Število novih testov se hitro veča, zaradi slabe regulacije pa se po svetu v klinični praksi pogosto uporabljajo tudi klinično nepreverjeni testi. Najbolj preverjen test, ki je tudi najbolj uporabljan test v klinični praksi, je Hybrid Capture® *2* (HC2, Qiagen®), ki ga uporabljamo tudi v Sloveniji *(27)*. Temelji na hibridizaciji genotipsko specifičnih sond RNK z virusno DNK v odvzetem vzorcu. Test zazna vseh 12 onkogenih genotipov HPV, dodatno pa še genotip 68. Izvid testa je lahko pozitiven (vzorec vsebuje enega ali več genotipov onkogenih HPV) ali negativen glede na mejno vrednost RLU (angl. *relative light unit) (34)*. HC2 je zlati standard za klinično preverjanje testov HPV, v klinični praksi naj bi se v presejanju za RMV uporabljali le tisti testi, katerih klinične mere veljavnosti so primerljive ali boljše od HC2 *(26)*. Neujemanje rezultatov pri uporabi različnih vrst testov HPV v različnih raziskavah in uporaba klinično nepreverjenih testov v praksi povečujejo nezaupanje v uporabnost testa. Javnost je treba osvestiti, da so za uporabo v praksi primerni le klinično preverjeni testi, pri katerih je dokazana dobra klinična prepoznava tako zdravih kot bolnih žensk. Strokovnjaki, ki naslavljajo isto ciljno skupino uporabnikov testa, se morajo poenotiti in dajati enotna sporočila.

Z dokazi podprta uporaba testa HPV lahko pomembno doprinese k pravočasnemu odkrivanju tistih CIN, ki bi nezdravljeni napredovali v raka. Za ženske to pomeni manj invazivno zdravljenje, krajšo odsotnost od doma in službe, manj zapletov in stranskih učinkov invazivne diagnostike in zdravljenja, manjše duševne stiske in boljše preživetje. Zato delamo ženskam škodo tudi s tem, če testa HPV ne uporabimo takrat, ko obstajajo dokazi, da ženski prinese več dobrobiti kot uporaba BMV ali kake druge metode. Dokazano je, da uporaba testa HPV (HC2) v presejanju vodi ne le v dodatno zmanjšanje incidence RMV v populaciji (zaradi boljše klinične občutljivosti za CIN 2+, kot jo ima citologija), ampak tudi do pomembnega zmanjšanja umrljivosti zaradi RMV v primerjavi z uporabo BMV ali katerekoli druge do sedaj znane metode *(35)*.

V Sloveniji je treba raziskati vzroke za premajhno precepljenost in uporabo testa HPV v presejalnem programu ZORA ter na tem področju dodatno ciljno osveščati tako strokovno kot laično javnost.

LITERATURA

1. Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, et al. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. J Natl Cancer Inst. 2011; 103 (5): 368–83.
2. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. Nat Rev Cancer. 2002; 2 (5): 342–50.
3. Burchell AN, Winer RL, de Sanjose S, et al. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. Vaccine. 2006; 24 Suppl 3: S3/52–61.
4. Barnabas RV, Laukkanen P, Koskela P, et al. Epidemiology of HPV 16 and cervical cancer in Finland and the potential impact of vaccination: mathematical modelling analyses. PLoS Med. 2006; 3 (5): e138.
5. Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. Vaccine. 2012; 30 Suppl 5: F24–33.
6. Winer RL, Feng Q, Hughes JP, et al. Risk of female human papillomavirus acquisition associated with first male sex partner. J Infect Dis. 2008; 197 (2): 279–82.
7. Rodriguez AC, Schiffman M, Herrero R, et al. Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection. J Natl Cancer Inst. 2010; 102 (5): 315–24.
8. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. Lancet Oncol. 2008; 9 (5): 425–34.
9. Učakar V, Poljak M, Klavs I. Pre-vaccination prevalence and distribution of high-risk human papillomavirus (HPV) types in Slovenian women: a cervical cancer screening based study. Vaccine. 2012; 30 (2): 116–20.
10. Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak. [internet] Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. 2013 [citirano 2013 Feb 28]. Dosegljivo na: http://www.slora.si
11. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J Clin Pathol. 2002; 55 (4): 244–65.
12. Farhat S, Nakagawa M, Moscicki AB. Cell-mediated immune responses to human papillomavirus 16 E6 and E7 antigens as measured by interferon gamma enzyme-linked immunospot in women with cleared or persistent human papillomavirus infection. Int J Gynecol Cancer. 2009; 19 (4): 508–12.
13. Gravitt PE, Rositch AF, Silver MI, et al. A cohort effect of the sexual revolution may be masking an increase in human papillomavirus detection at menopause in the United States. J Infect Dis. 2013; 207 (2): 272–80.
14. Smith JS, Gilbert PA, Melendy A, et al. Age-specific prevalence of human papillomavirus infection in males: a global review. J Adolesc Health. 2011; 48 (6): 540–52.
15. Ivanuš U, Primic Žakelj M. Pomen testa HPV v kolposkopski ambulanti. In: Smrkolj Š, ed. Obnovitveni kolposkopski tečaj, 2013; Ginekološka klinika UKC Ljubljana, Ljubljana: Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo SZD in Onkološki inštitut Ljubljana; 2013.
16. Katki HA, Kinney WK, Fetterman B, et al. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice. Lancet Oncol. 2011; 12 (7): 663–72.
17. Dahlstrom LA, Ylitalo N, Sundstrom K, et al. Prospective study of human papillomavirus and risk of cervical adenocarcinoma. Int J Cancer. 2010; 127 (8): 1923–30.
18. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. Vaccine. 2012; 30 Suppl 5: 88–99.
19. Burchell AN, Coutlee F, Tellier PP, et al. Genital transmission of human papillomavirus in recently formed heterosexual couples. J Infect Dis. 2011; 204 (11): 1723–9.
20. Baay MF, Francois K, Lardon F, et al. The presence of Y chromosomal deoxyribonucleic acid in the female vaginal swab: possible implications for human papillomavirus testing. Cancer Epidemiol. 2011; 35 (1): 101–3.
21. Ivanuš U, Primic Žakelj M. Samoodvzem vaginalnega vzorca za test HPV pri neodzivnicah presejalnih programov raka materničnega vratu. Onkologija. 2012; 2: 78–86.
22. Moss S, Kelly R, Legood R, et al. Evaluation od sentinel sites for HPV triage and test of cure. Report to the NHS Cancer Screening Programmes. NHS Cancer Screening Programmes [internet]. 2011 [citirano 2013 Apr 3]. Dosegljivo na: http://www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/sentinelfinalreport.pdf
23. Uršič Vrščaj M, Rakar S, Možina A, et al. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo SZD; 2007.
24. Uršič Vrščaj M, Rakar S, Možina A, et al. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.
25. Arbyn M, de Sanjose S, Saraiya M, et al. EUROGIN 2011 roadmap on prevention and treatment of HPV-related disease. Int J Cancer. 2012; 131 (9): 1969–82.
26. Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. Int J Cancer. 2009; 124 (3): 516–20.
27. Poljak M, Cuzick J, Kocjan BJ, et al. Nucleic acid tests for the detection of alpha human papillomaviruses. Vaccine. 2012; 30 Suppl 5: F100–6.

28. Cuzick J, Bergeron C, von Knebel Doeberitz M, et al. New technologies and procedures for cervical cancer screening. Vaccine. 2012; 30 Suppl 5: F107–16.
29. Primic Žakelj M, Ivanuš U. Aktivnosti DP ZORA v letu 2011. In: Ivanuš U, Žakelj MP, Florjančič M, Kuster M, eds. 3. izobraževalni dan programa ZORA; 2012 Apr 20; Brdo pri Kranju. Onkološki inštitut Ljubljana; 2012. p. 9–14, 89–92.
30. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2010; 11 (3): 249–57.
31. Bevis KS, Biggio JR. Cervical conization and the risk of preterm delivery. Am J Obstet Gynecol. 2011; 205 (1): 19–27.
32. Cepljenje proti okužbam s humanimi papilomskimi virusi (HPV) [internet]. Inštitut za varovanje zdravja RS; [citirano 2013 Mar 29]. Dosegljivo na: http://www.ivz.si/cepljenje/strokovna_javnost/cepljenje_proti_hpv
33. Ivanuš U, Primic Žakelj M, Uršič Vrščaj M. Izkušnje s triažnim testom HPV po enem letu. 3. izobraževalni dan programa ZORA; 2012 Apr 20; Brdo pri Kranju. Onkološki inštitut Ljubljana; 2012.
34. Primic Žakelj M, Uršič Vrščaj M, Pogačnik A, et al. Navodila ginekologom za delo v programu ZORA. Posodobitev 2011. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.
35. Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, et al. HPV screening for cervical cancer in rural India. N Engl J Med. 2009; 360 (14): 1385–94.

Dušica Glušič[1]

Miomi v ginekološki ambulanti

Fibroid Tumors at the Gynaecology Clinic

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: miomi, simptomi, diagnoza, nekirurško zdravljenje, kirurško zdravljenje

Incidenca miomov narašča s starostjo ženske in se lahko pojavlja pri več kot tretjini žensk med štiridesetim in šestdesetim letom. Večje tveganje za nastanek miomov imajo nulipare, debele ženske, ženske s pozitivno družinsko obremenitvijo z miomi in črnke. Večina tumorjev je asimptomatskih in se lahko odkrijejo slučajno. Čeprav vzročna povezava še ni čisto dognana, se miome povezuje z nepravilno krvavitvijo, pelvično bolečino, pelvično in urinarno obstrukcijo, neplodnostjo in neuspelo nosečnostjo. Transvaginalni ultrazvok, magnetna resonanca, sonohisterografija in histeroskopija se uporabljajo za oceno velikosti in lokalizacije miomov. Ultrazvok naj bo osnovna diagnostična metoda, ker je neinvazivna in najcenejša preiskava. Možnosti zdravljenja morajo biti individulane in so lahko nekirurške ali kirurške, kot so histerektomija, miomektomija, uterina arterijska embolizacija, miioliza. Članek predstavlja kratek pregled o epidemiologiji, simptomih, diagnostiki in zdravljenju miomov kot najpogostejših ginekoloških tumorjev. Obravnava in zdravljenje pacientk z miomi mora biti individualna in premišljena glede na težavnost simptomov, glede na pacientkino željo po dokončnem zdravljenju, glede na željo po ohranitvi fertilne sposobnosti, glede na željo po ohranitvi maternice ter glede na povezavo neplodnosti zaradi deformirane maternice in že preteklih zapletov v nosečnosti zaradi miomov.

ABSTRACT

KEY WORDS: fibroid tumours, clinical features, diagnosis, non-surgical treatment, surgical treatment

The incidence of fibroid tumours increases as women grow older and they may occur in more than 30% of women, aged 40–60. Risk factors include nulliparity, obesity, family history and black race. Many tumours are asymptomatic and may be diagnosed incidentally. Although a causal relationship has not been established, fibroid tumours are associated with menorrhagia, pelvic pain, pelvic or urinary obstructive symptoms, infertility, and pregnancy loss. Transvaginal ultrasonography, magnetic resonance imaging, sonohysterography, and hysteroscopy are available to evaluate the size and position of tumours. Initially, ultrasonography should be used as it is the least invasive and the most cost-effective investigation. The treatment must be individualized and either non-surgical or surgical, for example hysterectomy, myomectomy, uterine artery embolization, myolysis. The article is a short review of epidemiology, clinical features, diagnosis, and treatment options of the most common female reproductive tract tumours. The treatment must be based on such considerations as presence and severity of symptoms, patient's desire for definitive treatment, desire to preserve childbearing capacity, importance of uterine preservation, infertility related to uterine cavity distortions, and previous pregnancy complications related to fibroid tumours.

[1] Mag. Dušica Glušič, dr. med., GPD d. o. o., Sončni grič 7, 3320 Velenje; lucija.vrabic@gmail.com

UVOD

Miomi (leiomiomi, fibromiomi, fibromi) so najpogostejši ginekološki tumorji, ki prizadenejo več kot 50 % žensk v celotni populaciji. Pojavljati se začnejo v puberteti, najpogostejši so pri ženskah v reproduktivnem obdobju, v menopavzi pa so miomi redki oz. se njihova velikost zmanjša *(1–3)*.

Prevalenca z ultrazvokom (UZ) dokazanih tumorjev je 4 % pri 20–30-letnih ženskah, med 11 % in 18 % pri 30–40-letnih ženskah ter 33 % pri 40–60-letnih ženskah *(4)*.

Gre za benigne, hormonsko občutljive gladkomišične in vezivnotkivne tumorje. Miomi so nenevarni, v literaturi pa je opisana možnost maligne transformacije leiomioma v leiomiosarkom 0,23–0,5 % *(5–7)*.

Miomi se lahko pojavijo v jajcevodih, jajčnikih, okrogli maternični vezi, širokih materničnih vezeh, križničnih vezeh, nožnici in celo sečnici, največkrat pa jih najdemo v maternici *(1, 8–11)*. Miome maternice tudi po letošnji avstralski različici Mednarodne klasifikacije bolezni (MKB) za statistične namene klasificiramo in šifriramo:

- D 25.9: leiomiomi maternice, neopredeljeni;
- D 25.0: sumukozni miomi (ležijo tik pod sluznico – endometrijem, lahko postanejo tudi pecljati);
- D 25.1: intramuralni miomi (ležijo v steni maternice) in
- D 25.2: subserozni miomi (ležijo tik pod serozo – peritonejem, lahko postanejo tudi pecljati).

EPIDEMIOLOGIJA

Vzroki za nastanek miomov so številni in raznoliki. Večje tveganje za nastanek miomov imajo ženske v rodnem obdobju, ko je raven spolnih hormonov visoka. Bolj tvegajo za nastanek miomov nulipare, debele ženske, črnke in ženske, katerih sorodnice že imajo miome.

Miomi se zmanjšajo v pomenopavzalnem obdobju, manjše tveganje za nastanek miomov imajo tudi kadilke, ženske s podaljšanim jemanjem oralne kontracepcije, uporabnice depot medroksi-progesteron acetata (Depo-Provera®) in ženske z več kot petimi nosečnostmi *(7, 12–17)*.

SIMPTOMI

Miomi so velikokrat asimptomatski in jih slučajno najdemo pri rutinskem ginekološkem in UZ-pregledu.

Glede na lokalizacijo, število in velikost miomov so najpogostejši simptomi miomov podaljšane, prepogoste in obilne krvavitve s posledično slabokrvnostjo, ki je ne moremo pozdraviti z običajnimi pripravki železovih preparatov *(18–20)*. Pelvične bolečine, bolečе menstruacije, boleči pritiski na mehur in črevo bolnicam močno zmanjšajo kakovost življenja in vplivajo na fertilnost ženske *(2, 3, 18, 21–25)*.

Vpliv različno lokaliziranih miomov na neplodnost ženske pojasnjujejo različne študije *(26–28)*:

- Submukozni miomi naj bi povzročili endometritis in preprečili vgnezdenje jajčne celice oz. naj bi ovirali primerno prekrvavitev – prehrano embrija ter s tem povzročili zgodnji splav.
- Miomi blizu roga maternice naj bi rušili funkcijo utero-tubarne enote in naj bi zaradi pritiska na svetlino jajcevoda povzročili neplodnost.
- Miomi v okrogli materinčni vezi naj bi motili ali preprečili pravilno potovanje jajčne celice.
- Miomi nad materničnim vratom naj bi spremenili odnos materničnega vratu proti nožnici in naj bi tako preprečili naravno oploditev.

Poleg spontanih splavov, možnosti prezgodnjega in nepravilno potekajočega poroda sta med nosečnostjo kombinacija večjih miomov in povečane noseče maternice vzrok za obstrukcijo urinarnega trakta. Zaradi nekroze mioma se pojavi huda abdominalna bolečina, zaradi retroplacentarno lokaliziranega mioma pa je večje tveganje za abrupcijo posteljice z vsemi hudimi zapleti *(29, 30)*.

DIAGNOZA

Bimanualni ginekološki pregled je prvi pokazatelj, da ima pacientka miom. Transvaginalni UZ je neinvazivna, nizkocenovna in široko dostopna metoda za dokaz miomov. Občutljivost in specifičnost presega 90 % in je primerljiva s spodnjimi invazivnimi metodami.

Sonohisterografija in histeroskopija sta relativno invazivni metodi in se uporabljata za oceno razširjenosti submukoznih miomov. Magnetna resonanca in računalniška tomografija se običajno uporabljata za diagnostične operativne namene *(31, 32)*.

ZDRAVLJENJE

Več kot 70 % miomov je asimptomatskih, ugotovljenih na rutinskem ginekološkem pregledu ali UZ-preiskavi. Takih miomov ni treba zdraviti, priporoča pa se spremljanje rasti in sprememb v zgradbi miomov z UZ-preiskavo na šest mesecev.

Možnosti za zdravljenje miomov so lahko kirurške: miomektomija z različnimi operativnimim pristopi, mioliza, uterina arterijska embolizacija, histerektomija z različnimi operativnimi pristopi.

Vse bolj pa se v številnih raziskavah opisujejo možnosti nekirurškega zdravljenja miomov. Analogi gonadotropin sproščujočega hormona (angl. *gonadotropin-relesing hormone*, GnRH) delujejo neposredno na leiomiome, ker zavirajo proliferacijo celic in z indukcijo apoptoze zmanjšajo velikost miomov. Njihova uporabnost je omejena zaradi motečih stranskih učinkov: vročinski oblivi, suhost nožnice, kostna demineralizacija *(33)*. Nizkodozni kontraceptivi izboljšajo simptome, so pa manj učinkoviti, a ne kontraindicirani *(34)*. Depot medroxi-progesteron acetat (Depo-Provera®) zmanjša krvavitve *(35)*. Mifepriston (Mifeprex™) zmanjša velikost tumorja in izboljša simptome *(36)*. Evista®, Mirena®, termoablativa tehnika kombinacije magnetne resonance in ultrasonografije so večinoma opisane kot metode zdravljenja v študijah, ki niso dvojno slepe in placebo kontrolirane *(37, 38)*. Selektivni modulatorji progesteronskih receptorjev izražajo agonistične/antagonistične dejavnosti, odvisno od ciljnega tkiva in odsotnosti oz. prisotnosti progesterona *(39, 40)*. Zdravilo ulipristalacetat (Esmya®) ima neposreden in specifičen učinek na endometrij in je indicirano za predoperativno zdravljenje zmernih do hudih simptomov miomov pri odraslih ženskah v rodni dobi. Podatki o zdravljenju, ki bi bilo daljše od treh mesecev ali o ponavljajočih se ciklih zdravljenja, niso na voljo; dolgoročna varnost ni znana, zato je trajanje zdravljenja omejeno na tri mesece.

Priporočila za zdravljenje žensk z miomi maternice so odvisna od značilnosti žensk in naših terapevtskih možnosti *(41)*:

- asimptomatske ženske: glede na pacientkine želje in glede na majhno možnost maligne transformacije miomov se priporoča opazovanje in pogostejše UZ-spremljanje,
- simptomatske ženske z željo po ohranjeni fertilnosti: nekirurško zdravljenje ali miomektomija,
- simptomatske ženske, ki ne želijo zanositve, želijo pa ohraniti maternico: nekirurško zdravljenje ali miomektomija, mioloza ali uterina arterijska embolizacija,
- ženske, ki želijo ohraniti fertilno sposobnost, imele pa so že zaplete v nosečnosti zaradi miomov maternice: miomektomija,
- neplodne ženske z deformirano maternično votlino: miomektomija ter
- ženske s hudimi težavam, ki bi želele dokončno zdravljenje: histerektomija.

ZAKLJUČKI

Miomi so najpogostejši ginekološki tumorji. So hormonsko občutljivi gladkomišični in vezivnotkivni tumorji ter so nenevarni tumorji z majhno možnostjo maligne transformacije v leiomiosarkom. Večinoma so asimptomatski tumorji in ne potrebujejo zdravljenja. Simptomatskim ženskam pa glede na njihovo značilnost in naše terapevtske možnosti svetujemo uveljavljene kirurške metode zdravljenja in s številnimi raziskavami podprte različne nekirurške metode zdravljenja.

LITERATURA

1. Berek JS. Novak's Gynecology. Baltimore: Williams & Williams; 1995.
2. Wallach EE, Vlahos NF. Uterine myomas: an overview of development, clinical features, and management. Obstet Gynecol. 2004; 104: 393–406.
3. Jacoby VL, Fujimoto VY, Giudice LC, et al. Racial and ethnic disparities in benign gynecologic conditions and associated surgeries. Am J Obstet Gynecol. 2010; 202: 514–21.
4. Lurie S, Piper I, Woliovitch I, et al. Age-related prevalence of sonographically confirmed uterine myomas. J Obstet Gynaecol. 2005; 25: 42–4.
5. Parker WH, Fu YS, Berek JS. Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. Obstet Gynecol. 1994; 83: 414–8.
6. Schwartz PE, Kelly MG. Malignant transformation of myomas: myth or reality? Obstet Gynecol Clin North Am. 2006; 33: 183–98, xii.
7. Campbell S. Gynecology by ten teachers. 17th ed. London: Arnold; 2000.
8. Roberts CL, Marschall HK. Fibromyoma of the fallopian tube. Am J Obstet Gynecol. 1961; 82: 364–4.
9. Fallahzadeh H, Dockerty MB, Lee RA. Leiomyoma of the ovary. Am J Obstet Gynecol. 1972; 112: 394.
10. Breen JL, Neubecker RD. Tumors of the round ligament. A review of the literature and report of 25 cases. Obstet Gynecol. 1962; 19: 771–80.
11. Tiwari OP, Gupta A, Gupta M. Leiomyoma of the vagina. The Indian Journal of Radiology and Imaging. 1999; 9 (3): 156–7.
12. Wise LA, Palmer JR, Stewart EA, et al. Age-specific incidence rates for self-reported uterine leiomyomata in the Black Women's Health Study. Obstet Gynecol. 2005; 105: 563–8.
13. Kjerulff KH, Langenberg P, Seidman JD, et al. Uterine leiomyomas. Racial differences in severity, symptoms and age of diagnosis. J Reprod Med. 1996; 41: 483–90.
14. Ross RK, Pike MC, Vessey MP, et al. Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives [Published correction appears in Br Med J (Clin Res Ed) 1986; 293: 1027]. Br Med J (Clin Res Ed). 1986; 293: 359–62.
15. Ligon AH, Morton CC. Leiomyomata: heritability and cytogenetic studies. Hum Reprod Update. 2001; 7: 8–14.
16. Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, et al. Use of oral contraceptives and uterine fibroids: results from a case-control study. Br J Obstet Gynaecol. 1999; 106: 857–60.
17. Lumbiganon P, Rugpao S, Phandhu-fung S, et al. Protective effect of depot-medroxyprogesterone acetate on surgically treated uterine leiomyomas: a multicentre case-control study. Br J Obstet Gynaecol. 1996; 103: 909–14.
18. Marret H, Fauconnier A, Chabbert-Buffet N, et al. Clinical practice guidelines on menorrhagia: management of abnormal uterine bleeding before menopause. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010; 152: 133–7.
19. Van Voorhis B. A 41-year-old woman with menorrhagia, anemia, and fibroids: review of treatment of uterine fibroids. JAMA. 2009; 301: 82–93.
20. ESHRE Capri Workshop Group, Collins J, Crosignani PG. Endometrial bleeding. Hum Reprod Update. 2007; 13: 421–31.
21. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society of Reproductive Surgeons. Myomas and reproductive function. Fertil Steril. 2008; 90 (5 Suppl): S125–30.
22. Somigliana E, Vercellini P, Daguati R, et al. Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence. Hum Reprod Update. 2007; 13: 465–76.
23. Kolankaya A, Arici A. Myomas and assisted reproductive technologies: when and how to act? Obstet Gynecol Clin North Am. 2006; 33: 145–52.
24. Donnez J, Jadoul P. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? Hum Reprod. 2002; 17: 1424–30.
25. Evans P, Brunsell S. Uterine fibroid tumors: diagnosis and treatment. Am Fam Physician. 2007; 75: 1503–8.
26. Rackow BW, Arici A. Fibroids and in-vitro fertilization: which comes first? Curr Opin Obstet Gynecol. 2005; 17: 225–31.
27. Bajekal N, Li TC. Fibroids, infertility and pregnancy wastage. Hum Reprod Update. 2000; 6: 614–20.
28. Cooper NP, Okolo S. Fibroids in pregnancy – common but poorly understood. Obstet Gynecol Surv. 2005; 60: 132–8.
29. Monga AK, Woodhouse CR, Stanton SL. Pregnancy and fibroids causing simultaneous urinary retention and ureteric obstruction. Br J Urol. 1996; 77: 606–7.
30. Rice JP, Kay HH, Mahony BS. The clinical significance of uterine leiomyomas in pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1989; 160 (5 pt 1): 1212–6.
31. Griffin KW, Ellis MR, Wilder L, et al. Clinical inquiries. What is the appropriate diagnostic evaluation of fibroids? J Fam Pract. 2005; 54: 458, 460, 462.
32. Ribič - Pucelj M. Vloga vaginalnega ultrazvoka v odkrivanju patologije maternične votline pred histeroskopskimi operacijami. In: Ribič - Pucelj M, ed. Endoskopske operacije v ginekologiji. Radovljica: Didakta; 2007. p: 350–7.
33. Rackow BW, Arici A. Options for medical treatment of myomas. Obstet Gynecol Clin North Am. 2006; 33: 97–113.

34. Myers ER, Barber MD, Gustilo-Ashby T, et al. Management of leiomyomata: what do we really know? Obstet Gynecol. 2002; 100: 8–17.
35. Venkatachalam S, Bagratee JS, Moodley J. Medical management of uterine fibroids with medroxyprogesterone acetate (Depo Provera): a pilot study. J Obstet Gynaecol. 2004; 24: 798–800.
36. Steinauer J, Pritts EA, Jackson R, et al. Systematic review of mife-pristone for the treatment of uterine leiomyomata. Obstet Gynecol. 2004; 103: 1331–6.
37. Sammartino PS, Di Carlo C, Affinoto P, et al. Effects of raloxifene treatment on uterine leiomyomas in postmenopausal women. Fertil Steril. 2001; 76: 38–43.
38. Stewart EA, Gedroyc WM, Tempany CM, et al. Focused ultrasound treatment of uterine fibroid tumors: safety and feasibility of a noninvasive thermoablative technique. Am J Obstet Gynecol. 2003; 189: 48–54.
39. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, et al for the PEARL I Study Group. Ulipristal Acetate versus Placebo for Fibroid Treatment before Surgery. N Engl J Med. 2012; 409–20.
40. Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F, et al for the PEARL II Study Group. Ulipristal Acetate versus Leuprolide Acetate for Uterine Fibroids. N Engl J Med. 2012; 366: 421–32.
41. Lefebvre G, Vilos G, Allaire C, et al., for the Clinical Practice Gynaecology Committee, Society for Obstetricians and Gynaecologists of Canada. The management of uterine leiomyomas. J Obstet Gynaecol Can. 2003; 25: 396–418.

Marko Mlinarič[1]

Možnosti uporabe 3D-/4D-ultrazvoka v ginekološki ambulanti

The Possibilities of Using 3d/4d Ultrasound in an Outpatient Clinic

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: tridimenzionalni ultrazvok, štiridimenzionalni ultrazvok, ginekološka ambulanta

Ultrazvočna preiskava si je od nastanka prvih uporabnih ultrazvočnih aparatov naprej našla mesto pri ginekološki in porodniški obravnavi naših bolnic. Z razvojem boljših in zmogljivejših aparatov je postala nepogrešljiva in si vsakdanjega strokovnega dela brez nje ni več moč zamisliti. Z iznajdbo 3D-ultrazvočnih sond in možnostjo 3D-/4D-ultrazvočne preiskave so se odprla nova obzorja. Ko zajamemo želen volumen, ga lahko kasneje, brez prisotnosti bolnice, analiziramo in si ogledujemo ravnine, ki jih z 2D-ultrazvočno preiskavo ne bi videli. Preiskava je tako natančnejša. Z različnimi načini lahko izrišemo 3D-posnetke in jih vrtimo v vseh smereh. Natančnejše kot pri 2D-preiskavi so meritve volumnov, kar nam pogosto koristi pri načrtovanju ali spremljanju učinkov zdravljenja. Živa 4D-preiskava omogoča spremljanje pretokov, vzorcev gibanja ploda in podobno. 3D-/4D-ultrazvočna preiskava je tako nadgradnja 2D-preiskave in si utira pot v vsakdanje delo. Zaradi dražje opreme, več časa in znanja, potrebnega za izvedbo, pa ne sme postati nadomestek oziroma dopolnitev 2D-preiskave brez priznanja njene posebnosti.

ABSTRACT

KEY WORDS: 3D ultrasonography, 4D ultrasonography, outpatient clinic

After first working ultrasound machines had been invented, ultrasonography found its place in obstetrics and gynecologic care. With the development of better ultrasonographic machines, this technique became vital in everyday practice. Furthermore, new horizons opened with modern 3D probes. After obtaining a 3D volume image, it can be analyzed without the presence of the patient. We are thus able to see the planes that are impossible or difficult to obtain using 2D ultrasound examination, which makes the method much more precise. There are different rendering methods with which 3D ultrasound models can be drawn and rotated in every direction. Volume modelations in 3D are more precise than those in 2D, which is useful for planning of treatment and follow-ups. With live 4D examinations, it is possible to see fetal movements, flow changes, etc. 3D/4D ultrasound examinations are an upgrade of 2D and are becoming increasingly more important in everyday clinical practice. However, because of expensive equipment, time consuming work and the knowledge needed to perform this examination, it should not become a substitute for 2D ultrasound examination and should find its unique place.

[1] Marko Mlinarič, dr. med., Zasebna ginekološka ambulanta, Cesta zmage 1, 1410 Zagorje ob Savi; info@ginekoloskaambulanta.si

UVOD

Leta 1974 je Szilard razvil mehanični tridimenzionalni (3D) sistem za ogled ploda v treh dimenzijah. Moderni 3D-ultrazvočni sistem pa je prvi razvil Baba s sodelavci leta 1986 in prikazal živ plod *in utero* 3D *(1)*.

Pri 3D-ultrazvoku gre za nadgrajeno dvodimenzionalno (2D) ultrazvočno preiskavo. Zato ima vse omejitve, ki izvirajo iz fizikalnih lastnosti ultrazvoka in je nerealno pričakovati, da v primeru slabe 2D-slike lahko dobimo dober 3D-volumen in na ta način jasno sliko, primerno za analizo *(2)*.

Prednost 3D-ultrazvoka v primerjavi z 2D je v tem, da zajamemo volumen. Pri njegovi analizi si postavimo ravnino za ogledovanje v poljubni smeri in pod poljubnim kotom ter tako vidimo preseke, ki jih pri navadni 2D-preiskavi zaradi anatomskih omejitev ne moremo videti ali pa si jih teže prikažemo. Analizo volumna lahko izvajamo na ultrazvočnem aparatu ali pa z računalniškim programom na osebnem računalniku. Pri zajemanju volumnov lahko z različnimi nastavitvami dobimo sliko površine (najbolj znan je angl. *baby facing*), trdih delov, cističnih delov, volumske razporeditve pretokov in podobno. Izredno uporabne so natančnejše meritve volumnov kot pri 2D-preiskavi, saj lahko na več presekih določimo obliko formacije, katere volumen želimo izračunati. Računalnik spremembe oblike upošteva pri kalkulaciji, zato je le-ta natančnejša (angl. *Virtual Organ Computer aided analysis*, VOCAL) *(3)*. Odkar se je za računanje volumna začel uporabljati 3D-ultrazvok, je vse več člankov, ki opisujejo pomen volumna ploda v prvem trimesečju, volumna posteljice, plodovih pljuč, možganov, endometrija pred ugnezditvijo in številne druge.

Imamo možnost dinamične preiskave srca ploda, kjer posnamemo srce, računalniški program pa nam nato prikaže zaporedje slik srčnega cikla (angl. *spatio temporal imaging correlation*, STIC) *(4)*.

Pri analizi volumnov lahko celoten volumen razrežemo na rezine in si ga ogledujemo podobno kot pri računalniški tomografiji ali magnetni resonanci (angl. *multislice view*).

S postavitvijo poševne linije skozi volumen si lahko prikažemo presek, ki ni raven, ampak je »linija gledanja« zakrivljena. Tako dobimo 2D-sliko, ki je z navadnim UZ-pregledom ne moremo videti.

Shranjene volumne lahko kasneje analiziramo brez prisotnosti bolnika. Pri pregledovanju lahko izkoristimo vse programske možnosti za izboljšanje slike in na ta način dobimo zanesljivejšo diagnozo.

PODROČJE GINEKOLOGIJE

Ultrazvok je mnogokrat ključen za končno diagnozo ali spremljanje zdravljenja. 3D-ultrazvok je njegova nadgradnja in nam omogoča še zanesljivejše delo.

Maternica

Pri ocenjevanju maternice in maternične votline laže izključimo ali potrdimo razvojne nepravilnosti *(5)*. Občasno se endometrijska votlina na široko nadaljuje v začetni del jajcevoda in na 2D-preiskavi deluje delno pregrajena. Po zajetju 3D-volumna, lahko izoliramo endometrij in si ga zavrtimo v prostoru. Dostikrat vidimo, da pregrade ni in bolnica lahko zanosi. Zanesljivost je visoka in pogosto histeroskopija ni potrebna. Nepravilnosti v smislu dvoroge maternice se s 3D-preiskavo vidijo, kot bi gledali anatomski preparat.

Na podoben način lahko z analizo volumna vidimo, ali je maternična votlina na kakšnem mestu deformirana zaradi miomov ipd. Pri deformirani votlini bi, recimo, bila vstavitev maternicnega vložka težja, po vstavitvi pa težave večje. Ko posnamemo volumen, lahko izrišemo 3D-model endometrija, ga zavrtimo v vseh smereh in vidimo, če je na katerem mestu vdrt ali izbočen.

Pri pregledovanju volumnov laže ocenimo medsebojno lego in soodvisnost sprememb v maternični steni (miomi, adenomioza). Z meritvami volumna zanesljiveje ugotavljamo, ali spremembe rastejo ali se ne spreminjajo, kot samo z meritvijo največjega premera spremembe.

Endometrijske polipe lahko natančneje izmerimo, vidimo, iz katere stene izraščajo, ali so prekrvavljeni z večjimi žilami, če so široko- ali ozkobazni.

Če preiskavo opravimo v zadnjih dneh menstrualne krvavitve, je slika podobna kot pri ultrazvočni preiskavi s kontrastom, patologija endometrija je zato še jasneje vidna.

Številne bolnice imajo operativne brazgotine na maternici. Tako po porodu s carskim rezom pogosto vidimo izbočenje endometrija v področje brazgotine. S 3D-analizo volumna zanesljiveje sledimo, ali bo stena na tem mestu ostala trajno spremenjena ali se bo s časom izravnala. Prav tako lahko v nosečnosti po carskem rezu spremljamo področje brazgotine in ugotovimo morebitno razcepljenje *(6)*.

Jajčniki

Pogoste spremembe so funkcionalne ciste, ki ne izginejo vedno z menstrualno krvavitvijo. S 3D-preiskavo lahko vidimo notranjo površino, izmerimo volumen. Kontrolni ultrazvočni pregled tako natančneje pokaže, ali se cista spreminja, veča ali manjša.

Pri ocenjevanju tumorjev na jajčniku je 3D-preiskava še učinkovitejša, če se kombinira s 3D-pretoki. Tako poleg informacije o površini notranjosti ciste, obliki brstičev, dobimo še informacijo o razporeditvi pretoka.

Ovarijska rezerva in napovedovanje, kdaj bo jajčnik prenehal delovati, je pogosto pomembna informacija. Mogoče bo 3D-ultrazvok v prihodnosti pomagal rešiti dilemo *(7)*.

Vodenje bolnice s težavami pri zanositvi zahteva spremljanje rasti foliklov. Obstajajo številne metode, pri katerih s 3D-ultrazvokom merimo volumne foliklov, celega jajčnika in spremljamo delovanje v normalnem ali stimuliranem ciklusu.

Jajcevodi

Normalno se z ultrazvokom ne vidijo. V primeru neplodnosti si želimo pojasniti, ali so prehodni ali ne. Do sedaj smo to ugotavljali s histerosalpingografijo ali prebrizgavanjem med laparoskopijo. Testiranje prehodnosti jajcevodov se sedaj lahko opravi ambulantno s kontrastno 3D-/4D-preiskavo, zanesljivost je primerljiva z omenjenima metodama *(8, 9)*. Ultrazvočna 2D-preiskava jajcevodov s kontrastom se ni uveljavila. V primeru povečanih jajcevodov si jih lahko natančneje ogledamo z analizami volumnov kot z navadno 2D-preiskavo.

Področje nosečnosti

Najbolj znana je prav gotovo preiskava angl. *baby facing*, s katero si lahko ogledamo, kako plod izgleda, kako se giba in podobno. S 3D-/4D-ultrazvokom laže odkrijemo napake na obrazu ploda, razcepljeno trdo nebo, napake v področju centralnega živčnega sistema *(10)*.

Analiza volumnov je neprecenljiva, kadar pri navadni 2D-preiskavi ni povsem jasno, ali je vse v redu.

Občasno lega posteljice v odvisnosti od notranjega materničnega ustja na 2D-preiskavi ni povsem jasna. Volumen in analiza natančno pojasnita, ali bo lega posteljice predstavljala problem pri porodu ali ne.

Plodovo srce je pogosto težavno ocenjevati. 3D-/4D-preiskava nam lahko olajša delo *(11)*. Že dolgo s pridom uporabljamo meritve dolžine materničnega vratu. S 3D-analizo materničnega vratu poskušajo napovedati, kdaj pričakovati spontan začetek poroda *(12)*.

Pri grozečem splavu s hematomom smo do sedaj merili največji premer hematoma. Tako je bila primerjava med različnimi preiskovalci nemogoča, saj je vsak izmeril svoj premer. Z meritvijo volumna hematoma natančno vemo, ali raste, ostaja enak ali se manjša, preiskava pa je primerljiva med preiskovalci.

ZAKLJUČEK

3D-ultrazvočna preiskava si utira pot v vsakdanje delo v ginekološki ambulanti. Vse več je področij, na katerih se kaže njena uporabnost. Trenutno je to metoda, ki je povezana z veliko stroški. UZ-naprave, sonde in programi so dragi. Preiskava zahteva veliko znanja in časa. So stanja, v katerih samo 2D-preiskava ne pojasni dileme, 3D-preiskava pa bi jo lahko. Zato je 3D-preiskava koristna in ji moramo najti mesto, ki si ga zasluži.

LITERATURA

1. Baba K. Development of 3DUultrasound. In Kurjak A, Chervenak FA, eds. Donald School Textbook of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. New Delhi: Jaypee brothers medical publishers; 2004. p. 27–42.
2. Breyer B. Understanding Technology – Key to Correct Diagnosis In Kurjak A, Chervenak FA, eds. Donald School Textbook of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. New Delhi: Jaypee brothers medical publishers; 2004: p. 3–21.
3. Cheong KB, Leung KY, Chan HY, et al. Comparison of inter- and intraobserver agreement between three types of fetal volume measurement technique (XI VOCALTM, VOCALTM and multiplanar). Ultrasound Obstet Gynecol. 2009; 33: 287–94.
4. Abuhaman A, Chaui R. Three dimensional fetal echocardiography: basic and advanced applications. In: Abuhamad A, Chaui R, eds. A practical guide to fetal echocardiography. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer Business; 2010. p. 110–27.
5. Bermejo C, Martinez TP, Cantarero R, Diaz D, et al. Three-dimensional ultrasound in the diagnosis of Mullerian duct anomalies and concordance with magnetic resonance imaging. Ultrasound Obstet Gynecol. 2010; 35: 593–601.
6. Taipale P, Karhumaa J, Penttinen J. Two- and three-dimensional sonographic diagnosis of incomplete uterine scar rupture during pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol. 2005; 25: 418–9.
7. Kim YS, Bae DH, Sunwoo JG, et al. The usefulness of ovarian volume using 3D vocal transvaginal ultrasound, antral follicle count and age as predictors of menopause in pre- and postmenopausal women. Ultrasound Obstet Gynecol. 2006; 28: 512–614.
8. Zhou L, Zhang X, Chen X, et al. Value of three-dimensional hysterosalpingo-contrast sonography with SonoVue in the assessment of tubal patency. Ultrasound Obstet Gynecol. 2012; 40: 93–8.
9. Exacoustos C, Di Giovani A, Szalbocs B, et al. Automated three-dimensional coded contrast imaging hysterosalpingo-contrast sonography: feasibility in office tubal patency testing. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013; 41: 328–35.
10. Merz E, Welter Ch, Oberstein A. 3D and 4D ultrasound for evaluation of fetal face anomalies. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2006; 28: 359–411.
11. Bennasar M, Martinez JM, Gomez O, et al. Accuracy of four-dimensional spatiotemporal image correlation echocardiography in the prenatal diagnosis of congenital heart defects. Ultrasound Obstet Gynecol. 2010; 36: 458–64.
12. Rovas L, Sladkevicius P, Strobel E, et al. 3D ultrasound assessment of the cervix for predicting time to spontaneous onset of labor and time to delivery in prolonged pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol. 2005; 26: 376–471

Reprodukcija

Jure Knez[1], Borut Kovačič[2], Veljko Vlaisavljević[3]

Napovedna vrednost nivoja antimüllerjevega hormona v serumu za oceno odgovora jajčnika na stimulacijo

Prognostic Value of Anti-Müllerian Hormone in Predicting Ovarian Stimulation Outcome

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: antimüllerjev hormon, stimulacija jajčnikov, ovarijska rezerva

IZHODIŠČA. Ocena ovarijske rezerve je pomemben podatek v oceni ženske reproduktivne funkcije. Danes predstavlja tudi ključen korak v sklopu diagnostike neplodnega para. Antimüllerjev hormon je eden izmed najbolj obetavnih in zanesljivih kazalcev ovarijske rezerve. V analizi smo preverili, ali je nivo hormona v serumu v povezavi s številom jajčnih celic po postopku stimulacije jajčnikov z gonadotropnimi hormoni. METODE. V analizo smo vključili pare z indikacijo za zdravljenje neplodnosti s postopki oploditve z biomedicinsko pomočjo. Pri vseh smo določili vrednost antimüllerjevega hormona v obdobju šestih mesecev od postopka in preverili, ali je v povezavi s številom pridobljenih jajčnih celic. REZULTATI. Vključenih je bilo 555 parov. Povprečna vrednost antimüllerjevega hormona je znašala 1,63 ± 2,44 ng/mL. Ugotovili smo povezavo med upadom nivoja hormona in starostjo bolnice. Prav tako je vrednost antimüllerjevega hormona ustrezala številu pridobljenih jajčnih celic po stimulaciji jajčnikov. Vrednosti so bile v povprečju izrazito nižje predvsem pri ženskah s slabim odzivom na stimulacijo (≤ 3 jajčne celice), saj so znašale 0,56 ± 0,97 ng/mL. ZAKLJUČKI. Vrednosti antimüllerjevega hormona so v dobri povezavi s številom jajčnih celic, pridobljenih po stimulaciji jajčnikov z gonadotropini. Antimüllerjev hormon je lahko zanesljiv kliničen kazalec pri oceni odgovora jajčnika na stimulacijo.

ABSTRACT

KEY WORDS: anti-Müllerian hormone, ovarian stimulation, ovarian reserve

BACKGROUNDS. Ovarian reserve has an important influence on the female reproductive function. Nowadays, ovarian reserve evaluation represents a crucial step in the diagnostics of infertile couples. Anti-Müllerian hormone is one of the most promising ovarian reserve markers. In the present study, the correlation of the anti-Müllerian hormone concentration with the number of retrieved oocytes after ovarian stimulation was assessed. METHODS. Couples with

[1] Jure Knez, dr. med., Oddelek za reproduktivno medicino in ginekološko endokrinologijo, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; knez.jure@gmail.com

[2] Doc. dr. Borut Kovačič, univ. dipl. biol., Oddelek za reproduktivno medicino in ginekološko endokrinologijo, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

[3] Akad. prof. dr. Veljko Vlaisavljević, dr. med., višji svetnik, Oddelek za reproduktivno medicino in ginekološko endokrinologijo, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

indication for in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection treatment were included in the analysis. All of the couples were evaluated for anti-Müllerian hormone concentrations within six months of treatment. The association between the levels of anti-Müllerian hormone and the number of retrieved oocytes was analysed. RESULTS. Ultimately, 555 couples were included. Mean anti-Müllerian hormone level was 1.63 ± 2.44 ng/mL. The correlation between the decline of the anti-Müllerian hormone concentration and the increasing female age was established. The levels of anti-Müllerian hormone were related to the number of retrieved oocytes after ovarian stimulation. The average values were distinctively lower in poor resonding women (≤ 3 oocytes) at 0.56 ± 0.97 ng/mL. CONCLUSIONS. The levels of anti-Müllerian hormone are in good correlation with the number of retrieved oocytes after ovarian stimulation. Anti-Müllerian hormone is a good clinical marker for predicting ovarian response to gonadotropin stimulation.

UVOD

Število jajčnih celic, ki je na voljo v določenem trenutku življenja ženske, je izjemno pomemben podatek pri oceni reproduktivne sposobnosti. Ovarijska rezerva se zmanjšuje s starostjo ženske, kar je povezano z zmanjševanjem reproduktivne funkcije. Število jajčnih celic in s tem velikost ovarijske rezerve je določeno že zgodaj v fetalnem obdobju. Približno v 20. tednu nosečnosti zarodne celice naselijo jajčnik, mitotske delitve se prenehajo, celice pa se ustavijo v profazi prve mejotske delitve. Takrat jih imenujemo primarni oociti. Obdajo se s somatskimi celicami in tako oblikujejo primordialne folikle, ki predstavljajo dejansko ovarijsko rezervo. V 20.–22. tednu nosečnosti ta šteje 6–7 milijonov celic *(1)*. Nato se število celic prične zmanjševati, tako da znaša ob rojstvu 1–2 milijona, ob nastopu pubertete pa le še 300.000–500.000 celic *(1–3)*. Folikli lahko skozi celotno obdobje iz mirujoče oblike vstopijo v obdobje rasti, vendar jih večina podleže atreziji. Temu procesu se lahko izognejo ob prisotnosti folikle stimulirajočega hormona (FSH). To se prvič zgodi ob nastopu pubertete in aktivaciji hipotalamo-hipofizo-ovarijske osi. Takrat se lahko razvijejo tudi dominantni folikli, v katerih dozorijo zrele jajčne celice. Po menopavzi pa je v jajčniku le še manj kot 1.000 primordialnih foliklov, kar ne zadostuje za rekrutacijo foliklov iz mirujočega stanja in njihovo rast do faze ovulacije.

Razumevanje delovanja jajčnika skozi življenje je pomembno tako zaradi bioloških, medicinskih in sociooloških razlogov. Fiziologija jajčnika pa kljub temu še vedno ni dodobra raziskana. Predvsem dejavniki in mehanizmi, ki nadzirajo rekrutacijo foliklov in apoptozo, so v veliki meri nepoznani *(4)*. V medicinskem pogledu je pomembno razumevanje fiziologije rezerve jajčnih celic predvsem v okviru zdravljenja neplodnosti in ohranjanju ter oceni plodnosti pri bolnicah, ki se soočajo z rakavimi ali drugimi obolenji. V sodobni družbi pa je pomembno tudi v luči trenda odlaganja materinstva na poznejše življenjsko obdobje. Natančnejša ocena reproduktivne funkcije posamezne ženske bi lahko pripomogla k odločitvi za materinstvo v primernem trenutku.

OCENA OVARIJSKE REZERVE

Danes predstavlja ocena ovarijske rezerve ključen korak v okviru diagnostike neplodnega para. V postopku zdravljenja neplodnosti je cilj ocene ovarijske rezerve predvsem predvideti, kdaj pričakovati slab odziv na stimulacijo z eksogenimi gonadotropnimi hormoni, kdaj pričakovati prekomeren odziv in hkrati predvideti uspeh zdravljenja neplodnosti. Trenutno, najverjetneje pa tudi v bližnji prihodnosti, še ne poznamo metode, ki bi omogočila neposreden prikaz primordialnih foliklov ovarijske rezerve *in vivo*. Vse raziskave, ki so neposredno raziskovale število pri-

mordialnih foliklov s histološkim prikazom, so bile opravljene po ooforektomiji ali posmrtno *(4)*. Delna rešitev te težave je v uporabi metod, ki posredno ocenjujejo ovarijsko rezervo.

V ta namen so bili razviti mnogi kazalci za oceno ovarijske rezerve. Številne raziskave so pokazale veliko variabilnost v napovedni vrednosti posameznih kazalcev ovarijske rezerve. Idealen kazalec mora biti ponovljiv ter imeti nizko intra- ter interciklično variabilnost. To pomeni, da ne sme biti odvisen od faze menstrualnega cikla, v katerem ga določamo. Ob tem mora biti tudi dovolj senzitiven in specifičen, da je možnost napačne diagnoze minimalna. Tako poznamo različne endokrinološke označevalce, kot so nivo FSH v zgodnji folikularni fazi, estradiol, inhibin B in antimüllerjev hormon (AMH). Po drugi strani so to lahko ultrazvočni kazalci, kot sta število antralnih foliklov ali volumen jajčnika. Obstajajo pa tudi nekatere druge metode, ki so danes le še redko v uporabi.

ANTIMÜLLERJEV HORMON

AMH je z disulfidno vezjo vezan glikoprotein homodimer. Spada v superdružino transformirajočega rastnega dejavnika beta (angl. *transforming growth factor beta*, TGF-β) *(5)*. Gen, ki ga kodira, se nahaja na kratkem kraku kromosoma 19 *(6)*. Sprva je bila pozornost usmerjena na njegovo vlogo pri moški spolni diferenciaciji, saj vpliva na regresijo Müllerjevih vodov in razvoj moškega fenotipa. V odsotnosti AMH se Müllerjevi vodi razvijejo v maternico, jajcevode in zgornjo tretjino nožnice. V ženski se zgodaj v razvoju ta hormon ne proizvaja, v 36. tednu fetalnega življenja pa se prične njegova proizvodnja izključno v granuloznih celicah jajčnih foliklov *(7, 8)*. Prisotnost AMH je tako v povezavi z razvojnim obdobjem ženske. Prisotnost hormona je v obdobju pred puberteto nizka. Hitro naraste do najvišje vrednosti v obdobju pubertete, nato pa lahko opazujemo upad vse do menopavze. AMH sicer v največji meri proizvajajo granulozne celice primarnih, sekundarnih, preantralnih in majhnih antralnih foliklov. Veliki, dominantni folikli prenehajo proizvajati AMH. Proizvodnja AMH se zmanjša, ko folikel doseže velikost 8–10 mm (približno v času selekcije dominantnega folikla) *(9)*.

Danes velja, da je AMH eden izmed najbolj zanesljivih kazalcev ovarijske rezerve. V primerjavi z mnogimi kazalci ovarijske rezerve, ki so danes v uporabi, ima AMH številne prednosti. AMH je v veliki meri neodvisen od trenutka določanja v menstrualnem ciklu. Prav tako so njegove vrednosti konsistentne v primeru določanja skozi več zaporednih menstrualnih ciklov *(10)*. Zaradi omenjenih dejstev preiskave ni treba večkrat ponavljati, saj za zanesljivo oceno ovarijske rezerve zadošča ena meritev.

METODE

V analizo smo vključili pare, predvidene za postopek oploditve z biomedicinsko pomočjo (OBMP), pri katerih smo določili vrednost AMH. Vsi pari so imeli določeno vrednost AMH največ šest mesecev pred postopkom OBMP. Za določitev AMH smo uporabili test Gen II ELISA. Vključili smo pare, ki so izpolnjevali pogoje za zdravljenje neplodnosti z metodo *in vitro* fertilizacije (IVF) ali metodo neposrednega vnosa semenčice v citoplazmo jajčeca (angl. *intracytoplasmic sperm injection*, ICSI), ne glede na indikacijo za zdravljenje.

V postopku smo stimulirali razvoj foliklov z gonadotropini. Uporabili smo protokole s kombinacijo agonistov ali antagonistov gonadoliberina in rekombinantnega folitropina (Gonal-f®, Serono International SA, Genova, Švica) in humanega menopavznega gonadotropina (Menopur®, Ferring Pharmaceuticals Inc., Saint-Prex, Švica), ki so bili opisani v prejšnjih publikacijah *(11)*.

Za statistično analizo smo uporabili programski paket SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago IL). Za vsako izmed numeričnih spremenljivk smo izračunali povprečno vrednost in standardno deviacijo. Razliko v zveznih spremenljivkah smo preverili s t-testom. Mejo statistične značilnosti smo postavili pri $p < 0{,}001$.

REZULTATI

Vključenih je bilo 555 bolnic, v obdobju od leta 2008 do 2012. Pri vseh smo izmerili vrednost AMH v serumu, katerega povprečna vrednost je znašala $1{,}63 \pm 2{,}44$ ng/mL. V tabeli 1 so opisane klinične lastnosti obravnavanih parov.

Tabela 1. *Lastnosti bolnic, vključenih v raziskavo. SD – standardna deviacija, OBMP – oploditev z biomedicinsko pomočjo, AMH – antimüllerjev hormon.*

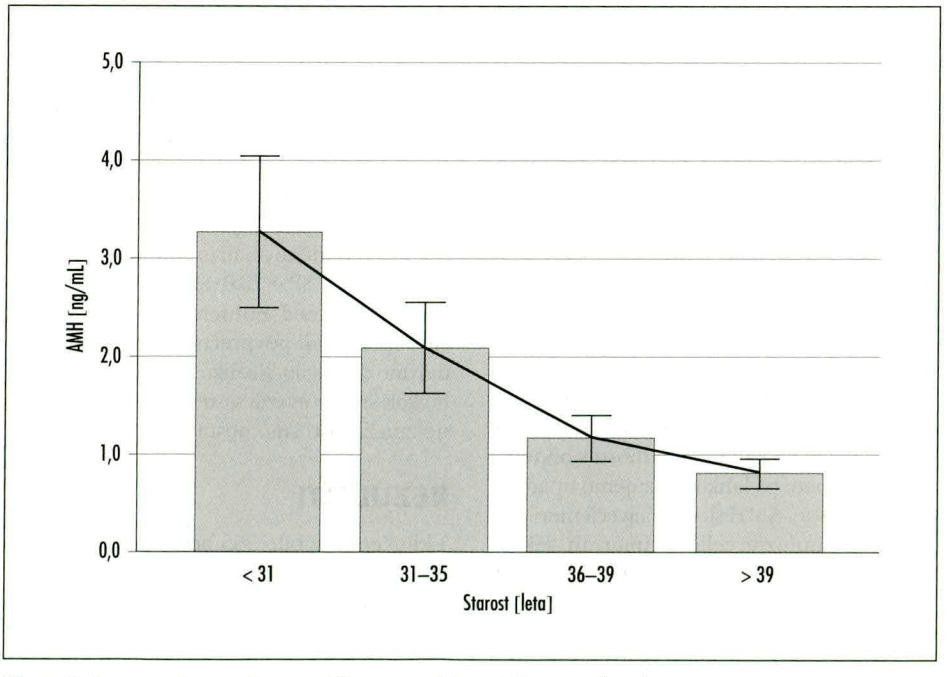
Lastnosti bolnic	Povprečna vrednost ± SD
Starost bolnice v letih	35,90 ± 4,57 (23–43)
Število predhodnih postopkov OBMP	1,75 ± 2,32
Vrednost AMH v ng/mL	1,63 ± 2,44 (< 0,15–14)
Povprečno število jajčnih celic	7,62 ± 6,48 (1–44)

S starostjo je upadala tudi povprečna vrednost AMH. Medtem ko je pri bolnicah, mlajših od 36 let, znašala 2,57 ± 3,23 ng/mL, je pri starih 40 let in več ta vrednost v povprečju znašala 0,80 ± 0,94 ng/mL ($p < 0,001$). Na sliki 1 je prikazana vrednost AMH glede na starost bolnice.

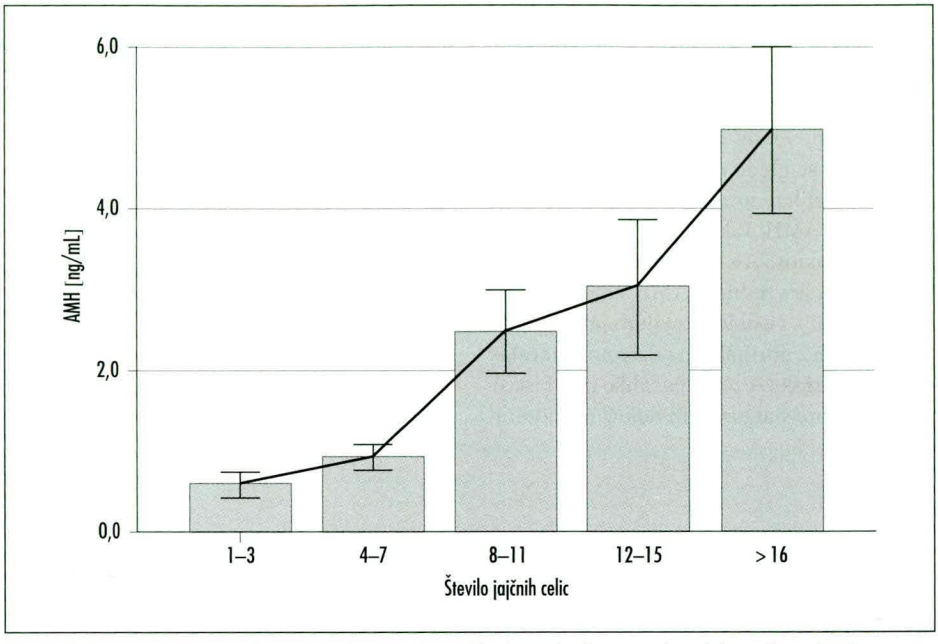
Število pridobljenih jajčnih celic ob aspiraciji narašča s povprečno vrednostjo AMH, kar je razvidno iz slike 2. Pri bolnicah, ki so se slabo odzvale na stimulacijo (tiste, pri katerih nismo zaznali rasti foliklov ali pa smo ob punkciji jajčnikov pridobili tri celice ali manj), je bila povprečna vrednost AMH 0,56 ± 0,97 ng/mL. Bolnice, pri katerih smo pridobili več kot tri jajčne celice, so imele povprečno vrednost AMH 2,33 ± 2,81 ng/mL ($p < 0,001$). V skupini žensk, pri katerih je bilo pridobljenih več kot 16 jajčnih celic, so povprečne vrednosti znašale 5,33 ± 3,94 ng/mL.

RAZPRAVA

AMH je v očeh mnogih raziskovalcev pritegnil pozornost kot zanesljiv kazalec ovarijske rezerve, saj je njegova proizvodnja specifična za rastoče, nedominantne folikle. Neposredna meritev števila primordialnih foliklov ni možna, tako da je treba oceniti ovarijsko



Slika 1. *Vrednost antimüllerjevega hormona glede na starost bolnice. AMH – animüllerjev hormon.*



Slika 2. *Vrednost antimüllerjevega hormona glede na število pridobljenih jajčnih celic v postopku oploditve z biomedicinsko pomočjo. AMH – animüllerjev hormon.*

rezervo na posreden način. Ugotovljeno je bilo, da je število primordialnih foliklov posredno v povezavi s številom rastočih antralnih foliklov *(12, 13)*. Tako bi substanca, ki se izloča specifično iz rastočih foliklov in jo lahko določimo v serumu, lahko bila primeren kandidat za oceno ovarijske rezerve v določenem trenutku. Na osnovi predstavljenih rezultatov lahko potrdimo povezavo med upadom vrednosti AMH in starostjo ženske. To je v skladu s podatki iz literature, ki kažejo, da je AMH povezan s starostjo ženske, hitrost upada pa lahko sledi drugačnim vzorcem glede na izhodiščno ovarijsko rezervo ženske v mladosti *(14)*. V primerjavi s FSH, inhibinom B in estradiolom – drugimi pogosto uporabljenimi kazalci, je AMH senzitiven za določitev ovarijske rezerve *(15)*.

Naslednja vloga AMH, ki je pomembna predvsem za zdravljenje neplodnosti, je možna vrednost hormona v napovedi odziva jajčnika na stimulacijo z eksogenimi gonadotropini. Pri ženskah, ki se zdravijo zaradi neplodnosti, manjša ovarijska rezerva pomeni nižji odgovor na stimulacijo jajčnikov in posledično nižjo stopnjo zanositve. V okviru zdravljenja neplodnosti je torej zelo pomembna možnost napovedi nizkega odziva na stimulacijo jajčnikov. Na ta način lahko prilagodimo program zdravljenja, po drugi strani pa omogoča svetovanje paru glede samih možnosti za uspeh zdravljenja neplodnosti. Glede na do sedaj znane podatke je napovedna vrednost AMH nedvomno natančna pri predvidevanju slabega odziva na stimulacijo *(16)*. Pri sami napovedi o možnosti za rojstvo otroka po OBMP pa podatki kažejo na precej manjšo zanesljivost *(16)*. V literaturi lahko zasledimo mejne vrednosti za napoved slabega odziva na stimulacijo od 0,1 ng/mL do 1,25 ng/mL *(17)*. Seveda pa je treba omeniti, da definicija slabega odziva v teh poročilih ni enotna, tako tudi rezultatov ne moremo neposredno primerjati z našimi. Zelo pomembna pa je tudi možnost napovedi prekomernega odziva jajčnikov in posledično sindroma hiperstimulacije jajčnikov, ki lahko neposredno ogrozi zdravje bolnice. Če upoštevamo do sedaj opravljene raziskave, je AMH zanesljiv tudi pri napovedi prekomernega odziva na stimulacijo *(18)*. Kljub temu je glede na razlike pri zasnovi raziskav tudi tukaj težko opredeliti mejno vred-

nost, ki bi z zadovoljivo senzitivnostjo in specifičnostjo napovedovala prekomeren odziv oz. razvoj sindroma hiperstimulacije jajčnikov. Raziskave poročajo o vrednostih od 3,5 ng/mL do 7,0 ng/mL *(18)*. Omeniti je treba tudi, da se glede na uporabljeno metodo meritve razlikujejo tudi enote, v katerih je podan nivo AMH. Tako je pretvornik iz ng/mL v pmol/L faktor 7,14. Tudi naši podatki kažejo na to, da je vrednost AMH značilno višja pri bolnicah z visokim številom jajčnih celic kot pri tistih z normalnim odzivom. Zanesljiv kazalec ovarijske rezerve pa lahko tudi bistveno pripomore v algoritmih določanja odmerka gonadotropinov v postopku stimulacije jajčnikov za OBMP *(19–21)*. Tako se lahko v zdravljenju neplodnosti potencialno izognemo neželenemu izidu.

ZAKLJUČKI

Vrednosti AMH so v dobri povezavi s številom jajčnih celic, pridobljenih po stimulaciji jajčnikov z gonadotropini. AMH je lahko zanesljiv kliničen kazalec pri oceni odgovora jajčnika na stimulacijo z gonadotropini. Nivo AMH predstavlja tudi enega izmed najbolj senzitivnih kazalcev za neizogiben upad ovarijske rezerve, povezane s starostjo ženske.

LITERATURA

1. Baker TG. A quantitative and cytological study of germ cells in human ovaries. Proc R Soc Lond B Biol Sci. 1963; 73: 417–33.
2. Hansen KR, Knowlton NS, Thyer AC, et al. A new model of reproductive aging: the decline in ovarian non-growing follicle number from birth to menopause. Hum Reprod. 2008; 23 (3): 699–708.
3. Gougeon A, Echochard R, Thalbard JC. Age-related changes of the population of human ovarian follicles: increase in the disappearance rate of non-growing and early-growing follicles in aging women. Biol Reprod. 1994; 50 (3): 653–63.
4. Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA. Ovarian antral folliculogenesis during the human menstrual cycle: a review. Hum Reprod Update. 2012; 18 (1): 73–91.
5. Visser JA, Themmen AP. Anti-Mullerian hormone and folliculogenesis. Mol Cell Endocrinol. 2005; 234 (1–2): 81–6.
6. Cohen-Haguenauer O, Picard Mattei JY, Mattei MG, et al. Mapping the gene for anti-Müllerian hormone to the short arm of human chromosome 19. Cytogenet Cell Genet. 1987; 44 (1): 2–6.
7. Lee MM, Donahoe PK. Mullerian inhibiting substance: a gonadal hormone with multiple functions. Endocr Rev. 1993; 14 (2): 152–64.
8. Rajpert De Meyts E, Jørgensen N, Graem N, et al. Expression of anti-Mullerian hormone during normal and pathological gonadal development: association with differentiation of Sertoli and granulosa cells. J Clin Endocrinol Metab. 1999; 84 (10): 3836–44.
9. Andersen CY, Schmidt KT, Kristensen SG, et al. Concentrations of AMH and Inhibin-B in relation to follicular diameter in normal human small antral follicles. Hum Reprod. 2010; 25 (5): 1282–7.
10. Van Disseldorp J, Lambalk CB, Kwee J, et al. Comparison of inter- and intra-cycle variability of anti-Müllerian hormone and antral follicle counts. Hum Reprod. 2010; 25 (1): 221–7.
11. Vlaisavljević V, Kovačič B, Gavrić-Lovrec V, et al. Simplification of the clinical phase of IVF and ICSI treatment in programmed cycles. Int J Gynaecol Obstet. 2000; 69 (2): 135–42.
12. Scheffer GJ, Broekmans FJ, Dorland M, et al. Antral follicle counts by transvaginal ultrasonography are related to age in women with proven natural fertility. Fertil Steril. 1999; 72 (5): 845–51.
13. Gougeon, A. Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. Endocr Rev. 1996; 17 (2): 121–55.
14. Almog B, Shehata F, Shalom-Paz E, et al. Age-related normogram for antral follicle count: McGill reference guide. Fertil Steril. 2011; 95 (2): 663–6.
15. De Vet A, Laven JS, de Jong F, et al. Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. Fertil Steril. 2002; 77 (2): 357–62.
16. Broer SL, van Disseldorp J, Broeze KA, et al. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. Hum Reprod Update. 2013; 19 (1): 26–36.

17. Broer SL, Mol B, Hendriks D, et al. The role of antimullerian hormone in the prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. Fertil Steril. 2009; 91 (3): 705–13.
18. Broer SL, Dolleman M, Opmeer BC, et al. AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. Hum Reprod Update. 2011; 17 (1): 46–54.
19. Nelson SM, Yates HR, Lyall H, et al. Anti-Müllerian hormone-based approach to controlled ovarian stimulation for assisted conception. Hum Reprod. 2009; 24 (4): 867–75.
20. Yates AP, Rustamov O, Roberts SA, et al. Anti-Müllerian hormone-tailored stimulation protocols improve outcomes whilst reducing adverse effects and costs of IVF. Hum Reprod. 2011; 26 (9): 2353–62.
21. Fleming R, Broekmans F, Calhaz-Jorge C, et al. Can anti-Müllerian hormone concentrations be used to determine gonadotrophin dose and treatment protocol for ovarian stimulation? Reprod Biomed Online. V tisku 2013.

Eda Vrtačnik Bokal[1], Barbara Požlep[2], Irma Virant Klun[3]

Varno spodbujanje jajčnikov v postopku zunajtelesne oploditve

Safe Ovarian Stimulation in in Vitro Fertilization Programme

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: zunajtelesna oploditev, stopnja nosečnosti, antagonisti gonadoliberinov, agonisti gonadoliberinov, sindrom hiperstimulacije jajčnikov

IZHODIŠČA. Antagonisti gonadoliberinov imajo številne prednosti v primerjavi z agonisti gonadoliberinov. So prijaznejši do obravnavanega para in zmanjšujejo incidenco sindroma hiperstimulacije jajčnikov sami po sebi, dodatno pa še z zorenjem jajčnih celic z agonisti gonadoliberinov namesto s humanim horionskim gonadotropinom. V kombinaciji z antagonisti gonadoliberinov lahko uporabljamo tudi corifollitropin alfa – gonadotropin s podaljšanim delovanjem. METODE. Retrospektivno smo analizirali in primerjali podatke postopkov zunajtelesne oploditve glede na kvaliteto jajčnih celic, kvaliteto zarodkov in izhod nosečnosti pri uporabi antagonistov gonadoliberinov, agonistov gonadoliberinov, nadalje gonadotropinov s podaljšanim delovanjem in pri zorenju jajčnih celic z agonisti gonadoliberinov. REZULTATI. Pri primerjavi rezultatov med skupinama antagonistov gonadoliberinov in agonistov gonadoliberinov ni bilo statistično pomembnih razlik. Prav tako je bila stopnja nosečnosti primerljiva pri uporabi corifollitropina alfa v primerjavi z dnevnim odmerjanjem gonadotropinov. Za preprečevanje sindroma hiperstimulacije jajčnikov smo uporabljali agoniste gonadoliberinov namesto humanega horionskega gonadotropina pri ženskah s povečanim tveganjem, kar ni vplivalo na stopnjo nosečnosti, huda oblika pa se je razvila samo pri eni ženski. ZAKLJUČKI. Uporaba antagonistov gonadoliberinov omogoča prijaznejše in varnejše protokole za ženske v postopkih zunajtelesne oploditve, z enako stopnjo nosečnosti, praktično brez nevarnosti za nastanek sindroma hiperstimulacije jajčnikov.

ABSTRACT

KEY WORDS: in vitro fertilization, pregnancy rate, GnRH antagonists, GnRH agonists, ovarian hyperstimulation syndrome

BACKGROUNDS. GnRH antagonists have substantial benefits over GnRH agonists. They are not only patient friendly but by themselves decrease the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome. This can further be reduced by GnRH agonist triggering of oocyte maturation instead of human horionic honadotropin. Gonadotropin corifollitropin alfa with prolonged action, can be used together with GnRH antagonists. METHODS. The data from in vitro fertilization cycles were retrospectively analyzed with respect to oocyte quality, embryo quality and pregnancy outcome. The cycles analyzed were those with the use of GnRH ago-

[1] Prof. dr. Eda Vrtačnik Bokal, dr. med., Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; eda.bokal@guest.arnes.si

[2] Dr. Barbara Požlep, dr. med., Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; barbara.pozlep@gmail.com

[3] Doc. dr. Irma Virant Klun, dipl. biol., Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; irma.virant@kclj.si

nists, GnRH antagonists, corifollitropin alfa and those in which GnRH agonist was used to trigger oocyte maturation. RESULTS. Comparison of the cycles with GnRH agonists towards GnRH antagonists showed no statistical differences. Also the pregnancy rates between the use of corifollitropin alfa and daily gonadotophin administration were similar. The use of GnRH agonist for oocyte maturation in patients with high risk of ovarian hyperstimulation syndrome did not show negative influence on the pregnancy rates and at the same time only one case of severe ovarian hyperstimulation was observed. CONCLUSIONS. The use of GnRH antagonists enables patient friendly and safe ovarian stimulation for in vitro fertilization protocols. It practically eliminates the risk of ovarian hyperstimulation sydrome without compromising the pregnancy outcome.

IZHODIŠČA

Čeprav je bilo prvo rojstvo, pridobljeno v postopku zunajtelesne oploditve (ZTO) s prenosom zarodka v naravnem menstruacijskem ciklusu leta 1978, je hitro prišlo do opustitve teh postopkov *(1)*. Nadomeščeni so bili s postopki nadzorovanega spodbujanja jajčnikov z gonadotropini z namenom pridobiti čim večje število jajčnih celic in zarodkov in omogočiti zviševanje stopnje nosečnosti in živorojenih otrok. Tako se je v zadnjih 25 letih najpogosteje uporabljal dolg protokol s kombinacijo gonadotropinov v visokih odmerkih (150 IE do 450 IE) in agonistov gonadoliberinov za preprečevanje spontanega vrha luteinizirajočega hormona (LH) *(2, 3)*. Z uvedbo antagonistov gonadoliberinov v klinično prakso v letih 1990 so postali postopki ZTO varnejši in učinkovitejši, omogočeno pa je bilo ponovno uvajanje blažjih oblik spodbujanja jajčnikov *(3, 5–7)*. V primerjavi z agonisti gonadoliberinov antagonisti gonadoliberinov povzročijo takojšnjo in hitro zaviranje gonadotropinov brez začetnega povečanega izločanja gonadotropinov. Antagonisti gonadoliberinov imajo številne prednosti v primerjavi z agonisti gonadoliberinov *(7, 8)*. Manjše število dominantnih foliklov in nižja serumska raven estradiola na dan vnosa humanega horionskega gonadotropina vodita k znižanju incidence sindroma hiperstimulacije jajčnikov *(5)*. Tudi krajše časovno vnašanje gonadotropinov v kombinaciji z antagonisti gonadoliberinov je prijaznejše do obravnavanega para. Zgodnejše študije so poročale o nižji stopnji zanositve in stopnji rojstev pri uporabi antagonistov gonadoliberinov v primerjavi z antagonisti gonadoliberinov *(9)*, medtem ko sodobnejše metaanalize kažejo na enako uspešnost *(10, 11)*.

Da bi se izognili stranskim učinkom kontroliranega spodbujanja jajčnikov, kot je sindrom hiperstimulacije jajčnikov, se je tako v svetu kot v Sloveniji pozornost strokovnjakov ponovno usmerila v uvajanje zmernega spodbujanja jajčnikov in modificiranih naravnih postopkov ZTO *(12–15)*. Kljub večjemu poznavanju področja ZTO pa stopnja zanositve pri modificiranih naravnih postopkih ostaja nizka, približno 7 % na začeti postopek in približno 16 % na prenos zarodka *(12, 13, 15)*. Prednost teh postopkov je, da so poceni in prijaznejši do pacientk, zato jih lahko večkrat ponovimo in na ta način pridemo do ugodne zbirne stopnje zanositve. V primerjalni študiji žensk, mlajših od 35 let, so dosegli 50 % zbirno stopnjo živorojenih otrok s tremi standardnimi postopki ZTO ali štirimi postopki ZTO z zmernim spodbujanjem jajčnikov *(14)*.

Uvedba antagonistov gonadoliberinov v postopke ZTO pa je v zadnjem času doprinesla še k dodatnemu zniževanju incidence sindroma hiperstimulacije jajčnikov. Humani horionski gonadotropin se za zorenje jajčnih celic nadomešča z agonisti gonadoliberinov, ki v prvi fazi povzročajo nenaden dvig LH, naravnega hormona za zorenje jajčnih celic. V drugi fazi zavirajo sproščanje gonadotropinov, zato je potrebna intenzivna suplementacija lutealne faze z estrogeni in progesteronom. Na dan aspiracije foliklov pa

z vnosom nizkega odmerka humanega horionskega gonadotropina (angl. *human chorionic gonadotropin*, HCG) še dodatno podpremo lutealno fazo in znižamo stopnjo spontanih splavov *(16)*.

V zadnjem času je pozornost vedno bolj usmerjena v zdravljenje, ki je po meri bolnic in ki ga dosegamo s krajšim vnašanjem zdravil, z manjšim številom injekcij v celoti ter manjšim številom injekcij na dan. Če je postopek za ženske prijaznejši, se te tudi lažje odločijo za nove, ponovljene postopke, kar pripomore k višji zbirni stopnji porodov *(17, 18)*. Velik napredek je dosežen z uvedbo rekombinantnih gonadotropinov corifollitropin alfa s podaljšanim delovanjem, ki smo jih uvedli v klinično prakso tako v svetu kot v Sloveniji. En odmerek corifollitropina alfa je enakovreden sedmim dnevnim odmerkom rekombinantnega folikle stimulirajočega hormona (rFSH) in ga uporabljamo v kombinaciji z antagonisti gonadoliberinov *(19, 20)*.

Na Ginekološki kliniki v Ljubljani smo antagoniste gonadoliberinov v klinično prakso uvedli že v letu 2000, prav tako uporabljamo gonadotropine s podaljšanim delovanjem in preprečujemo nastanek sindroma hiperstimulacije jajčnikov z agonisti gonadoliberinov za zorenje jajčnih celic. Za namen omenjene publikacije smo retrospektivno analizirali uspešnost postopkov ZTO z antagonisti gonadoliberinov v primerjavi z antagonisti gonadoliberinov, uspešnost postopkov ZTO z uporabo corifollitropina alfa in uspešnost preprečevanja OHSS z uporabo agonistov gonadoliberinov namesto HCG za zorenje jajčnih celic.

METODE

Na Kliničnem oddelku za reprodukcijo Ginekološke klinike v Ljubljani smo analizirali 2.729 postopkov ZTO, ki smo jih opravili v obdobju med letoma 2009 in 2011 in pri katerih smo za preprečevanje LH-vrha uporabili antagoniste in antagoniste gonadoliberinov. Nadalje smo analizirali 50 postopkov ZTO, kjer smo uporabili corifollitropnin alfa 150-miligramski gonadotropin s podaljšanim delovanjem. Analizirane rezultate smo primerjali s postopki ZTO, kjer smo uporabljali dnevne odmerke gonadotropinov v kombinaciji z antagonisti gonadoliberinov. Uporaba antagonistov gonadoliberinov omogoča, da za zorenje jajčnih celic namesto HCG uporabimo agoniste gonadoliberinov pri ženskah s čezmernim odzivom na spodbujanje jajčnikov z gonadotropini. Raziskava še poteka, do sedaj pa smo vključili 47 žensk, pri katerih je bil edini pogoj za vključitev grozeča hiperstimulacija jajčnikov.

Rezultate med skupinami smo primerjali s Studentovim t-testom. Za statistično značilno razliko velja vrednost $p < 0,05$.

REZULTATI

Analiza podatkov med skupinama antagonistov in agonistov gonadoliberinov v kombinaciji z gonadotropini v postopkih zunajtelesne oploditve

Na Kliničnem oddelku za reprodukcijo Ginekološke klinike v Ljubljani smo analizirali 2.729 postopkov ZTO, ki smo jih opravili v obdobju med letoma 2009 in 2011. Analizirali smo postopke ZTO, pri katerih so bile ženske stare 37 let in manj. Primerjali smo 761 postopkov ZTO, kjer smo za preprečevanje spontanega LH-vrha uporabili antagoniste gonadoliberinov, in 1.968 postopkov ZTO, kjer smo uporabili agoniste gonadoliberinov. Skupini smo še dodatno razdelili na skupino, kjer smo opravili klasični IVF, in skupino, kjer smo napravili angl. *intracytoplasmatic sperm injection* (ICSI) pri moškem vzroku neplodnosti. Rezultate smo prikazali v tabelah 1, 2 in 3.

Glede števila pridobljenih jajčnih celic in kakovosti jajčnih celic med obema skupinama ni bilo statističnih razlik. Statistična razlika je bila le v številu degeneriranih jajčnih celic, ki jih je bilo več pri postopkih ZTO z agonisti gonadoliberinov ($p < 0,01$).

Med obema skupinama ni bilo statistično različne stopnje nosečnosti, ne glede na to, ali smo izvajali klasični IVF-postopek ali ICSI. Statistično pomembno pa se je razvilo manj zarodkov do stopnje blastociste v obeh ICSI-skupinah v primerjavi z IVF-skupino ($p < 0,01$). Glede na analizirane podatke smo v letu 2012 povečali uporabo antagonistov gonadoliberinov na 60 %.

Tabela 1. *Primerjava števila in kvalitete jajčnih celic med skupino antagonistov in agonistov.*

	Antagonisti (n = 761)	Agonisti (n = 1968)
Št. postopkov z jajčnimi celicami (%)	739 (97 %)	1947 (99 %)
Št. jajčnih celic na postopek	6,8 (1–27)	9,3 (1–35)
Nezrele jajčne celice n (%)	748 (14,4 %)	2523 (13,8 %)
Degenerirane jajčne celice n (%)	288 (5,5 %)	1624 (8,9 %) p < 0,01

Tabela 2. *Primerjava števila zarodkov, blastocist in stopnje zanositve med skupino antagonistov in agonistov gonadoliberinov. ICSI – angl. intracytoplasmatic sperm injection, IVF – angl. in vitro fertilisation, ET – embriotransfer.*

	IVF-antagonisti (n = 510)	ICSI-antagonisti (n = 251)	IVF-agonisti (n = 765)	ICSI-agonisti (n = 1203)
Zarodki n (%)	1900 (57)	896 (47)	3887 (59)	5548 (47)
Blastociste n (%)	706 (37)	237 (26) p < 0,01	1324 (34)	1352 (24) p < 0,01
Nosečnosti/postopek n (%)	173/510 (34)	60/251 (24)	258 (34)	353 (29)
Nosečnosti/ET n (%)	173/416 (42)	60/221 (27)	258/657 (39)	353/1079 (33)

Primerjava podatkov med skupinama corifollitropin alfa 150 mg in dnevnimi odmerki gonadotropinov v kombinaciji z antagonisti gonadoliberinov v zunajtelesni oploditvi

Na Ginekološki kliniki v Ljubljani za nadzorovano spodbujanje jajčnikov v postopkih ZTO uporabljamo tudi 150-miligramski corifollitropnin alfa. Gonadotropin s podaljšanim delovanjem nadomesti 7 posameznih odmerkov gonadotropinov. Uporabili smo ga pri ženskah, mlajših od 37 let, težjih od 60 kg, v prvem do tretjem postopku ZTO. Izključili smo ženske s sindromom policističnih jajčnikov. Analizirane rezultate smo primerjali s postopki ZTO, kjer smo uporabljali dnevne odmerke gonadotropinov v kombinaciji z antagonisti gonadoliberinov. V prvi postopek je bilo vključenih 38 žensk (76 %) ter 6 žensk (12 %) v drugi oziroma tretji postopek. Rezultate smo prikazali v tabelah 3 in 4.

V obeh skupinah smo pridobili enako število jajčnih celic, enake kakovosti. Razlika je bila statistično neznačilna. Zanosilo je 14 žensk, kar predstavlja 28 %/ciklus in 31 %/embriotransfer (ET).

V skupini colifollitropin alfa 150 mg je bil opravljen ET v 90 % postopkov, v primerjalni skupini pa v 84 %. V 58 % postopkov s follitropinom alfa 150 mg je bila prenesena vsaj ena blastocista. Uspešnosti izida nosečnosti med obema skupinama ni mogoče statistično zanesljivo primerjati zaradi neenakovredne moči primerjalnih skupin.

Preliminarni podatki vnosa agonistov gonadoliberinov namesto humanega horionskega gonadotropina za zorenje jajčnih celic z namenom preprečevanja hiperstimulacije jajčnikov

Uporaba antagonistov gonadoliberinov omogoča, da za zorenje jajčnih celic namesto HCG uporabimo agoniste gonadoliberinov pri ženskah s čezmernim odzivom na spodbujanje jajčnikov z gonadotropini. Raziskava še poteka, do sedaj pa smo vključili 47 žensk, pri katerih je bil edini pogoj grozeča hiperstimulacija jajčnikov. To smo določili z ultrazvočno preiskavo z več kot 10 dominantnimi folikli v vsakem jajčniku na dan odločanja za zorenje jajčnih celic.

Zorenje z agonistom gonadoliberinov (buserelin 0,6 ml subkutano) je bilo opravljeno 34–36 ur pred aspiracijo foliklov. Ženske so ob aspiraciji foliklov prejele nizek odmerek HCG (1500 IE) in dan kasneje pričele s suplementacijo lutealne faze z estrogeni in progestero-

Tabela 3. *Primerjava števila in kakovosti jajčnih celic med skupino corifollitropin alfa 150 mg in skupino z dnevnimi odmerki gonadotropinov.*

	Corifollitropin alfa 150 mg (n = 50)	Dnevni odmerek gonadotropina (n = 761)
Aspirirane jajčne celice n	10 (1–30)	6,8 (1–27)
Postopki z jajčnimi celicami n (%)	50 (100)	739 (97)
Nezrele jajčne celice n (%)	55 (11,3)	748 (14,4)
Degenerirane jajčne celice n (%)	51 (10,5)	288 (5,5)

Tabela 4. *Primerjava stopnje zanositve med skupino corifollitropin alfa 150 mg in skupino z dnevnimi odmerki gonadotropinov. ET – embriotransfer.*

	Corifollitropin alfa 150 mg (n = 50)	Dnevni odmerek gonadotropina (n = 761)
Nosečnosti/postopek n (%)	14/50 (28)	233/761 (31)
Nosečnosti/ET n (%)	14/45 (31)	233/637 (37)

nom. V primeru velike ogroženosti ženske vnosa nizkega odmerka HCG na dan aspiracije foliklov nismo opravili, zarodke pa smo zamrznili. Pri 25 (53 %) je bil opravljen 1. postopek ZTO, pri 11 (23 %) 2. postopek ZTO, pri 7 (15 %) 3. postopek ZTO in pri 4 (8 %) 4. postopek ZTO. Potek postopka, kakovost jajčnih celic in kakovost zarodkov so prikazani v tabeli 5.

Pri 40 od 47 žensk smo opravili prenos zarodkov. Pri petih ženskah so bile blastociste zaradi visoke ogroženosti bolnic zamrznjene, v dveh primerih ni bilo primernih zarodkov za prenos.

Tabela 5. *Potek postopka, kakovost jajčnih celic in kakovost zarodkov ob zorenju jajčnih celic z agonisti gonadoliberinov.*

	Zorenje jajčnih celic z agonistom gonadoliberinov
Starost ženske (leta)	30,4 (24–37)
Trajanje spodbujanja jajčnikov (dni)	12,1
Vnos agonista gonadoliberinov pred aspiracijo foliklov (h)	35,5
Število jajčnih celic (n)	15,3 (4–32)
Ženske z ≤ 1 nezrelo jajčno celico n (%)	25 (53 %)
Ženske z vsaj eno blastocisto n (%)	39 (83 %)

Tabela 6. *Izid nosečnosti po vnosu agonista gonadoliberinov za zorenje jajčnih celic. ET – embriotransfer.*

Izid nosečnosti n (%)	Zorenje jajčnih celic z agonistom gonadoliberinov
Zanositve/postopek	21/47 (45)
Zanositve/ET	21/40 (53)
Nosečnosti v teku	15/40 (37,5)
Splav	5/40 (12,5)
Zunajmaternične nosečnosti	1/40 (2,5)

Med 85 % bolnic, pri katerih je bil opravljen ET (40/47), je bil le-ta v 92 % opravljen na dan 5. Zanosilo je 21 žensk. Podatki o izidu nosečnosti so prikazani v tabeli 6.

V bolnišnico so bile sprejete štiri ženske, vse so prejele nizek odmerek HCG-ja ob aspiraciji foliklov. Pri dveh je šlo za blago obliko hiperstimulacije jajčnikov, ena je bila operirana zaradi izvenmaternične nosečnosti. Samo v enem primeru je prišlo do hude oblike hiperstimulacije jajčnikov. Pri tej ženski smo zarodke zamrznili.

RAZPRAVA IN ZAKLJUČKI

Primerjava uspešnosti spodbujanja jajčnikov z agonisti in antagonisti gonadoliberinov kaže, da sta postopka primerljiva. Nekoliko manjšo stopnjo zanositve v skupini antagonistov gonadoliberinov in ICSI-postopkom v primerjavi z agonisti gonadoliberinov, vendar ne statistično pomembno, lahko razložimo z manjšim številom celic pri uporabi antagonista gonadoliberinov in hudo obliko moške neplodnosti. Tudi v literaturi so začetne analize kazale na nižjo stopnjo zanositve (*9*), vendar so zadnje metaanalize potrdile enakovrednost obeh protokolov v stopnji živorojenih otrok *(10, 11)*.

Podobno se nakazuje ob uporabi colifollitropina alfa in ICSI-postopka, vendar je treba ugotovitve preveriti na večjem številu postopkov ZTO. Zanositev v IVF-postopku je povsem enakovredna in primerljiva s postopki, kjer so bili za spodbujanje jajčnikov uporabljeni dnevni odmerki gonadotropinov v kombinaciji z antagonisti gonadoliberinov.

Corifollitropin alfa je učinkovit gonadotropin s podaljšanim delovanjem za spodbujanje jajčnikov v postopkih ZTO pri ženskah z normalnim ali slabim odzivom. Za pacientke je vnašanje prijazno, saj en odmerek zadostuje za sedem dnevnih odmerkov rFSH. Prav zaradi tega je priporočljivo, da ga uporabljamo v prvem ali drugem postopku ZTO in šele nato nadaljujemo s konvencionalnimi postopki ZTO. Tako lahko dosežemo visoko zbirno stopnjo porodov s pomembno manjšim fizičnim in psihičnim bremenom, ki jih povzroča zdravljenje v postopkih ZTO.

Kljub skrbnemu načrtovanju spodbujanja jajčnikov z gonadotropini reakcija ženske nanjo ni vedno povsem predvidljiva. Posebej v prvem postopku zato v zadnjem času zaradi varnosti večinoma uporabljamo protokol kombinacije gonadotropinov in antagonistov gonadoliberinov. Postopek stimulacije z antagonistom nam omogoča uporabo blage stimulacije, uporabo gonadotropina s podaljšanim delovanjem oziroma zorenja jajčnih celic z agonistom gonadoliberinov. Zorenje jajčnih celic z vnosom agonista gonadoliberinov uspešno prepreči pojav zgodnje hiperstimulacije jajčnikov in, sodeč po prvih rezultatih, vodi v odlično stopnjo zanositve. Poraja se vprašanje uporabe agonista gonadoliberinov v vseh protokolih z antagonisti gonadoliberinov, tudi v naravnem menstruacijskem ciklusu, saj gre za spontano sintezo in vpliv endogenega LH-vrha. Visoko stopnjo zanositve vsaj deloma lahko pripišemo dejstvu, da so bile vključene ženske z dobrim odgovorom na spodbujanje jajčnikov in velikim številom jajčnih celic. Stopnja zanositve je zelo dobra tudi po ICSI-postopku.

Navdušenje nad omenjenim načinom zorenja jajčnih celic je treba preveriti na večji skupini postopkov. Verjetno je potrebna pozornost pri ženskah, ki nimajo intaktne hipotalamično-hipofizne osi. Zaradi varnosti bolnice pa je v ekstremnim primerih hiperstimulacije jajčnikov še vedno smiselno popolnoma opustiti vnašanje nizkega odmerka HCG-ja za suplementacijo lutealne faze in s tem prenos svežega zarodka.

V zaključku lahko potrdimo, da je uporaba antagonistov gonadoliberinov omogočila prijaznejše in varnejše protokole za ženske v postopkih ZTO, z enako stopnjo nosečnosti in praktično brez nevarnosti za nastanek sindroma hiperstimulacije jajčnikov.

LITERATURA

1. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the preimplantation of a human embryo. Lancet. 1978; 2: 366.
2. Maclon NS, Stouffer RL, Giudice LC, et al. The science behind 25 years of ovarian stimulation for in vitro fertilization. Endocrinol Rev. 2006; 27: 170–207.
3. Schmutzler RK, Reichert C, Diedrich K, et al. Combined GnRH-agonist/gonadotrophin stimulation for in-vitro fertilization. Hum Reprod. 1988; Suppl 2: 29–33.
4. Tarlatzis BC, Fauser BC, Kolibianakis EM, et al. GnRH antagonist in ovarian stimulation for IVF. Hum Reprod Update. 2006; 12: 333–40.
5. Albano C, Felberbaum RE, Smitz J, et al. Ovarian stimulation with HMG: results of a prospective randomized phase III European study comparing the luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-antagonist cetrorelix and the LHRH-agonist buserelin. European Cetrorelix Study Group. Hum Reprod. 2000; 15: 526–31.
6. Felberbaum R, Reissmann T, Kupker W, et al. Hormone profiles under ovarian stimulation with human menopausal gonadotropin (hMG) and concomitant administration of the gonadotropin releasing hormone (GnRH)-antagonist Cetrorelix at different dosages. J Assist Reprod Genet. 1996; 13: 216–22.
7. Diedrich K, Ludwig M, Felberbaum RE. The role of gonadotropin-releasing hormone antagonists in in vitro fertilization. Semin Reprod Med. 2001; 19: 213–20.
8. Ludwig M, Felberbaum RE, Devroey P, et al. Significant reduction of the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) by using the LHRH antagonist Cetrorelix (Cetrotide) in controlled ovarian stimulation for assisted reproduction. Arch Gynecol Obstet. 2000; 264: 29–32.
9. Ludwig M, Katalinic A, Diedrich K. Use of GnRH antagonists in ovarian stimulation for assisted reproductive technologies compared to the long protocol. Meta-analysis. Arch Gynecol Obstet. 2001; 265: 175–82.
10. Kolibianakis EM, Collins J, Tarlatzis BC, et al. Among patients treated for IVF with gonadotrophins and GnRH analogues, is the probability of live birth dependent on the type of analogue used? A systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2006; 12: 651–71.
11. Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception (Review). [citirano 2013 Mar 30]. In: The Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons, Ltd. c1999–2011. 702K. Številka vpisa: CD001750.
12. Pelinck MJ, Hoek A, Simons AMH, et al. Efficacy of natural cycle IVF: a review of the literature. Hum Reprod Update. 2002; 8: 129–39.
13. Lenton EA. Natural cycle IVF with and without HCG: learning from failed cycles. Reprod Biomed Online. 2007; 15: 149–55.
14. Heijnen E, Marinus JC, De Klerk C, et al. A mild treatment strategy for in-vitro fertilisation: a randomised non-inferiority trial. Lancet. 2007; 369: 743–9.
15. Tomazevič T, Korosec S, Virant Klun I, et al. Age, oestradiol and blastocysts can predict success in natural cycle IVF-embryo transfer. RBM Online. 2007; 15 (2): 220–6.
16. Humaidan P. Agonist trigger: what is the best approach? Agonist trigger and low dose hCG. Fertil Steril. 2012; 97 (3): 529–30.
17. Schröder AK, Katalinic A, Diedrich K, et al. Cumulative pregnancy rates and drop-out rates in a German IVF programme: 4102 cycles in 2130 patients. Reprod Biomed Online. 2004; 8 (5): 600–6.
18. Verberg MF, Eijkemans MJ, Heijnen EM, et al. Why do couples drop-out from IVF treatment? A prospective cohort study. Hum Reprod. 2008; 23: 2050–5.
19. Devroey P, Fauser BC, Platteau P, et al. Induction of multiple follicular development by a single dose of long-acting recombinant follicle-Stimulating hormone (FSH-CTP, corifollitropin alfa) for controlled ovarian stimulation before in vitro fertilization. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89: 2062–70.
20. Devroey P, Boostanfar R, Koper NP, et al; ENGAGE Investigators. A double-blind, non-inferiority RCT comparing corifollitropin alfa and recombinant FSH during the first seven days of ovarian stimulation using a GnRH antagonist protocol. Hum Reprod. 2009; 24: 3063–72.

Andrej Vogler[1], Vesna Šalamun[2]

Sodobni pristop k zdravljenju neplodnih bolnic z endometriozo

Contemporary Treatment of Infertile Women with Endometriosis

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: endometrioza, neplodnost, zdravljenje

Bolnice z endometriozo imajo pogosto bolečine in so neplodne. Endometrioza je danes verjetno najpogostejši vzrok neplodnosti pri ženskah, saj jo odkrijemo pri 30–68 % neplodnih bolnic. Cilji zdravljenja endometrioze so predvsem odprava simptomov, izboljšanje plodnosti in preprečevanje ponovitve bolezni. Laparoskopsko kirurško zdravljenje endometrioze je danes izbirni način zdravljenja, saj izboljša bolečinsko simptomatiko, plodnost in zmanjšuje možnost ponovitve bolezni. Mnenja o izboljšanju plodnosti po operaciji endometrioze si sicer niso povsem enotna, vendar vse več raziskav potrjuje ugoden vpliv operacije na plodnost. Zdravljenje endometrioze z zdravili je učinkovito predvsem za odpravljanje bolečin, ne pa tudi za zdravljenje z endometriozo povezane neplodnosti, saj večina zdravil deluje kontraceptivno. Oploditev z biomedicinsko pomočjo je zelo učinkovita in je indicirana predvsem pri bolnicah, ki v 6–12 mesecih po operaciji niso spontano zanosile. Pri tistih, ki so starejše od 35 let in nimajo bolečin in/ali večjih endometriomov, je lahko oploditev z biomedicinsko pomočjo tudi prvi način zdravljenja neplodnosti.

ABSTRACT

KEY WORDS: endometriosis, infertility, treatment

Patients with endometriosis frequently suffer from pain and infertility. Nowadays, endometriosis probably represents the most frequent cause of female infertility, affecting 30–68% of infertile women. The goals of endometriosis treatment are pain relief, fertility improvement and disease recurrence prevention. The treatment of choice is by all means laparoscopic surgery, which results in improvement of pain symptoms and fertility, and lowers the recurrence rate of the disease. Views regarding fertility improvement after surgical treatment of endometriosis remain controversial and subject to debate, but current evidence suggests that laparoscopic surgery is beneficial to fertility. Medical therapy is effective in relieving pain associated with endometriosis but does not improve fertility. Fertility during medical treatment is actually eliminated because of the contraceptive effect of medical treatments. In vitro fertilization – embryo transfer is highly effective and is recommended for patients not conceiving 6 to 12 months after surgical treatment of endometriosis, whereas for women aged 35 or older, in vitro fertilization – embryo transfer may be considered as the first choice of treatment.

[1] Doc. dr. Andrej Vogler, dr. med., Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; andrej.vogler@guest.arnes.si

[2] Asist. Vesna Šalamun, dr. med., Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

UVOD

Endometrioza je raznovrstna bolezen z značilnimi in neznačilnimi peritonealnimi lezijami, velikimi od enega mm do več kot 10 cm v primeru endometriomov, in obliteracijo Douglasovega prostora *(1)*. Čeprav si mnenja o endometriozi kot vzroku neplodnosti še niso povsem enotna, vse več dokazov podpira dejstvo, da je endometrioza danes najpogostejši vzrok neplodnosti, saj prizadene 30–68 % neplodnih žensk in le do 10 % vseh žensk v reproduktivni dobi *(2–5)*. Mehanizmi, kako endometrioza povzroča neplodnost, niso povsem jasni, najverjetneje pa so raznovrstni. Pri minimalni in blagi obliki bolezni, kakor tudi pri nekaterih oblikah globoke infiltrativne endometrioze, kjer anatomske razmere v mali medenici niso bistveno spremenjene, je neplodnost verjetno posledica funkcionalnih mehanizmov, peritonealnih in imunskih dejavnikov *(6–8)*. Pri zmernih in obsežnih oblikah bolezni je neplodnost posledica anatomskih sprememb, predvsem med jajčnikoma in jajcevodoma *(9, 10)*. Čeprav so lahko ženske z endometriozo brez simptomov in znakov bolezni, pri večini bolnic povzroča bolečine in neplodnost.

DIAGNOZA

Pri bolnicah z anamnezo bolečin v mali medenici, povezanih predvsem z menstruacijskim ciklusom, gre najverjetneje za endometriozo. Pri kliničnem pregledu lahko ugotovimo občutljivost, adneksalne mase in boleče vozličke. Z ultrazvočno preiskavo, računalniško tomografijo ali magnetno resonanco lahko odkrijemo značilne spremembe, vendar nobena od naštetih preiskav ni visoko specifična, saj negativen izvid ne pomeni odsotnosti endometrioze *(11)*. Pri neplodnih bolnicah z minimalno oziroma blago obliko endometrioze in brez bolečinskih simptomov z neinvazivnimi preiskavami ni možno odkriti bolezni. Le z neposrednim pregledom male medenice oziroma celotne trebušne votline in po potrebi s patohistološko preiskavo v nejasnih primerih je možno endometriozo nedvomno potrditi, oceniti obsežnost bolezni in jo nato razvrstiti v skladu s sistemom razvrstitve. Kljub številnim pomanjkljivostim se še vedno najpogosteje uporablja popravljena razvrstitev Ameriškega združenja za plodnost (angl. *Revised American Fertility Society Classification of Endometriosis*, r-AFS) iz leta 1985 *(1)*. Žal noben sistem razvrstitve endometrioze ne omogoča napovedi možnosti zanositve po zdravljenju *(12)*. Laparoskopija je danes zlati standard za potrditev diagnoze, oceno obsežnosti bolezni, kakor tudi za kirurško zdravljenje, ki je praviloma nadaljevanje diagnostične laparoskopije.

ZDRAVLJENJE

Hormonsko zdravljenje

Hormonsko zdravljenje endometrioze je dokaj učinkovito pri lajšanju bolečinske simptomatike, vendar ni dokazov, da bi zdravljenje z zdravili izboljšalo plodnost pri neplodnih bolnicah z endometriozo. Vsa zdravila, ki zavirajo endometriotično tkivo delujejo kontraceptivno, saj zavirajo ovulacijo. Do sedaj so bila preizkušena že številna zdravila za zdravljenje endometrioze pri neplodnih ženskah: gestageni, kombinacija estrogenov z gestageni, agonisti in antagonisti gonadoliberina, antiestrogen danazol in v zadnjem času zaviralci aromataze. S številnimi raziskavami, v katerih so avtorji primerjali učinkovitost različnih načinov madikamentnega zdravljenja endometrioze s placebom ali zgolj z ekspektativnim zdravljenjem, so ugotovili, da se plodnost pri bolnicah z endometriozo ni izboljšala *(13, 14)*. O učinkovitosti novejših zdravil za zdravljenje z endometriozo povezane neplodnosti, kot so zaviralci aromataze, selektivni modulatorji progesteronskih receptorjev, selektivni modulatorji estrogenskih receptorjev in progesteronski anatagonisti, je na voljo še premalo podatkov.

Kirurško zdravljenje

Zlati standard kirurškega zdravljenja endometrioze je danes laparoskoski pristop, ki je v večini primerov neposredno nadaljevanje diagnostične laparoskopije. Laparoskopsko lahko endometriotične spremembe z uporabo različnih virov energije uničimo, izrežemo, izluščimo ali izrežemo endometriome, razrešimo zarastline, sprostimo sečevode iz endometriotičnega tkiva, izrežemo endometriotične spremembe črevesa, sečnega mehurja in

vzpostavimo, kolikor je mogoče, normalne anatomske razmere v mali medenici. Za uspešno kirurško zdravljenje je izjemno pomembna dobra predoperacijska diagnostika obsežnosti endometrioze, saj se le s pravilnim načrtovanjem operacije izognemo številnim ponovnim operativnim posegom, ki so dokaj pogosti v primerih globoke infiltrativne endometrioze. Operativno zdravljenje globoke infiltrativne endometrioze je praviloma izjemno zahtevno in sodi le v vrhunsko opremljene centre z visoko usposobljenimi operaterji s področja ginekologije, abdominalne kirurgije in urologije. Randomiziranih raziskav o kirurškem zdravljenju minimalne in blage endometrioze pri neplodnih bolnicah je zelo malo, saj sodobne smernice zdravljenja priporočajo odstranitev oziroma uničenje endometriotičnih žarišč takoj, ko jih z laparoskopijo odkrijemo *(12, 15, 16)*. Tovrstno zdravljenje statistično značilno izboljša stopnjo zanositve pri neplodnih bolnicah *(12)*. Kirurško zdravljenje je kljub nekaterim pomislekom izbirni način zdravljenja neplodnih bolnic z endometriomi oziroma obsežnejšimi oblikami endometrioze. Večina teh bolnic ima tudi bolj ali manj izrazite bolečine. Danes je splošno sprejeto, da kirurška odstranitev endometriotičnih sprememb znatno zmanjša bolečinsko simptomatiko *(17)*. S številnimi raziskavami je bilo dokazano, da odstranitev endometriomov pomembno izboljša plodnost, saj po operaciji spontano zanosi 45–63 % bolnic *(18–21)*. Chapron in sodelavci so s svojo raziskavo dokazali, da se z odstranitvijo endometriomov, večjih od štiri cm, pomembno izboljša plodnost, ne pa tudi z drenažo in koagulacijo ovojnice endometrioma. Slednja metoda je povezana tudi z večjo verjetnostjo ponovitve bolezni *(22)*. Ne nazadnje je z novejšimi raziskavami in pregledom literature dokazano, da je tveganje za nastanek raka jajčnikov pri bolnicah z endometriomi od dvakrat do štirikrat višje, kar je pomembno vodilo pri načrtovanju zdravljenja *(23, 24)*.

Nekateri raziskovalci so v svojih publikacijah izrazili dvom o koristnosti odstranitve endometriomov pri neplodnih bolnicah, predvsem zaradi škodljivega učinka operacije na rezervo jajčnikov in povečanim tveganjem za prezgodnjo odpoved delovanja jajčnikov *(25, 26)*. Mnenja o zmanjšanju rezerve jajčnikov po odstranitvi endometriomov so si v literaturi dokaj nasprotujoča. Na eni strani raziskovalci ugotavljajo pomembno zmanjšanje delovanja jajčnikov po odstranitvi endometriomov *(27–32)*, druge skupine raziskovalcev pa negativnega vpliva kirurškega zdravljenja niso potrdile *(33–37)*. Najverjetneje so razlike med raziskovalci posledica različnih operativnih tehnik. Pravilna operativna tehnika, kljub neizogibni odstranitvi nekaj zdravega tkiva jajčnika, omogoča zadostno ohranitev funkcionalnega tkiva, po drugi strani pa lahko slaba operativna tehnika povzroči zmanjšano ovarijsko rezervo ali celo prezgodnjo menopavzo *(27, 37, 38)*.

Oploditev z biomedicinsko pomočjo

Če je kirurško zdravljenje neplodnosti zaradi endometrioze neuspešno, je indicirana oploditev z biomedicinsko pomočjo (OBMP), predvsem zunajtelesna oploditev s prenosom zarodka (angl. *in vitro fertilisation with embrotransfer*, IVF-ET), če v 6–12 mesecih po operaciji ne pride do spontane zanositve *(37)*. Uspešnost postopkov OBMP se zmanjšuje po 35. letu starosti ženske, zato je priporočljivo, da po 35. letu opravimo OBMP čim prej po operaciji endometrioze. Pri ponovitvi endometriomov po operativnem zdravljenju ponovna operacija ne izboljša plodnosti, zato se je pred OBMP ne priporoča *(12)*. Izjema so bolnice z večjimi endometriomi, ki otežujejo dostop do foliklov v postopku IVF-ET in predstavljajo tudi nevarnost medenične okužbe po nenamerni punkciji endometrioma ob pridobivanju jajčnih celic *(23)*. Glede najustreznejšega zdravljenja predstavljajo relativno težavo neplodne bolnice brez drugih simptomov, starejše od 35 let, kjer z osnovnimi neinvazivnimi preiskavami nismo odkrili vzroka neplodnosti. Verjetnost, da bomo pri laparoskopiji odkrili minimalno ali blago endometriozo, je relativno velika. V teh primerih lahko takoj pričnemo z OBMP in po morebitno neuspešnem prvem postopku opravimo laparoskopijo, da dokončno izpeljemo diagnostični in terapevtski postopek.

Vpliv endometrioze na uspešnost OBMP kljub številnim, večinoma nerandomiziranim raziskavam ni povsem jasen oziroma so si podatki dokaj nasprotujoči. Minimalna

oziroma blaga endometrioza ne vpliva na odzivnost jajčnikov na spodbujanje z gonadotropini in s tem na stopnjo zanositve v postopkih OBMP, saj je uspešnost postopkov podobno visoka kot pri bolnicah s tubarnim ali z nepojasnjenim vzrokom neplodnosti *(27, 34, 37, 39)*. Pri postopkih OBMP po operaciji endometriomov, v primerjavi s tubarnim ali z nepojasnjenim vzrokom neplodnosti, so si podatki raziskav nasprotujoči. Večina raziskovalcev, ki je ugotovila negativen vpliv operacije endometriomov na delovanje jajčnikov, je ugotovila tudi slabše rezultate OBMP *(40–42)*. Raziskovalci, ki niso potrdili negativnega vpliva operacije na delovanje jajčnikov, tudi niso ugotovili slabših rezultatov postopkov OBMP *(33–37,43)*.

NAŠI REZULTATI

Pogostnost endometrioze pri plodnih in neplodnih ženskah

Z retrospektivno raziskavo smo primerjali laparoskopske izvide neplodnih bolnic brez kliničnih simptomov in znakov endometrioze in plodne bolnice, ki smo jim opravili sterilizacijo *(4)*. Endometriozo smo pri neplodnih ženskah ugotovili v 33 % in le v 3,7 % pri plodnih ženskah, kar je bila statistično značilna razlika.

Kirurško zdravljenje endometrioze

Leta 2003 smo objavili prospektivno raziskavo o uspešnosti operativnega zdravljenja endometrioze pri neplodnih bolnicah *(21)*. Ugotovili smo, da po operativnem zdravljenju spontano zanosi 60,8 % bolnic z minimalno ali blago obliko in 61,2 % bolnic z zmerno ali obsežno obliko bolezni.

Endometrioza in OBMP

Z raziskavo, ki smo jo objavili leta 2012, smo ugotovili, da endometrioza, oziroma predhodno kirurško zdravljenje endometrioze, nima negativnega vpliva na uspešnost postopkov IVF-ET v primerjavi s tubarnim ali z nepojasnjenim vzrokom neplodnosti *(37)*. V skupini bolnic z endometriozo je rodilo 35,4 % preiskovank na postopek in 43,0 % na ET, v kontrolni skupini bolnic s tubarnim ali z nepojasnjenim vzrokom neplodnosti pa 30,5 % oziroma 33,9 %. Razlike niso bile statistično značilne.

Uspešnost kirurškega zdravljenja in OBMP

Izračunali smo tudi skupno stopnjo zanositve po operaciji endometrioze in po enem postopku OBMP. Ugotovili smo, da tako zanosi do 80 % bolnic z endometriozo, mlajših od 37 let, kjer je edini vzrok neplodnosti endometrioza.

ZAKLJUČKI

Način zdravljenja neplodnih bolnic z endometriozo je odvisen predvsem od morebitnih spremljajočih simptomov bolezni, starosti in predhodnih operacij endometrioze. Laparoskopsko kirurško zdravljenje je danes nedvomno izbirni način, saj je to edino pravo vzročno zdravljenje endometrioze, ki je tudi zelo uspešno. Zdravljene endometrioze z zdravili oziroma OBMP pri neplodnih bolnicah je zgolj simptomatsko zdravljenje. Zavedati se moramo, da je endometrioza napredujoča bolezen pri 47–64 % bolnic in le pri 20 % kirurško zdravljenih *(44)*. Za diagnostiko minimalne ali blage endometrioze je laparoskopija edina zanesljiva diagnostična metoda. Ob potrditvi diagnoze je treba endometriotična žarišča odstraniti ali uničiti.

Pri neplodnih bolnicah, kjer kirurško zdravljenje endometrioze ni bilo uspešno, se odločimo za OBMP, ki tudi omogoča visoko stopnjo zanositve. Pri bolnicah, starejših od 35 let, je priporočljiva OBMP čim prej po operaciji.

LITERATURA

1. American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine Classification of Endometriosis: 1996. Fertil Steril. 1997; 67 (5): 817–21.
2. Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S, et al. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply intiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. Fertil Steril. 1991; 55 (4): 759–65.
3. Demirol A, Guven S, Baykal C, et al. Effect of endometrioma cystectomy on IVF outcome: a prospective randomized study. Reprod Biomed Online. 2006; 12 (5): 639–43.
4. Mohar J, Böhm M, Vogler A. Pogostnost endometrioze pri zdravih in neplodnih ženskah. Med Razgl. 2004; 43 (3): 193–201.
5. Mahmood TA, Templeton A. Prevalence and genesis of endometriosis. Hum Reprod. 1991; 6 (4): 544–9.
6. Slabe N, Košir - Pogačnik R, Pantar R, et al. Razlika v prisotnosti celične in humoralne imunosti pri bolnicah z endometriozo v primerjavi z zdravimi ženskami. Zdrav Vest. 2011; 80 (6): 538–45.
7. Murphy AA. Clinical aspects of endometriosis. Ann N Y Acad Sci. 2002; 955: 1–9.
8. Barbieri RL, Missmer S. Endometriosis and infertility: a cause – effect relationship? Ann N Y Acad Sci. 2002; 955: 23–33.
9. Ribič - Pucelj M, Vogler A, Tomaževič T. Peritonealna endometrioza. In: Ribič - Pucelj M, eds. Endoskopske operacije v ginekologiji. Radovljica: Didakta; 2007: 168–72.
10. Urman B, Yakin K, Balaban B. Recurrent implantation failure in assisted reproduction: how to counsel and manage. A General considerations and treatment options that may benefit the couple. Reprod Biomed Online. 2005; 11: 371–81.
11. Premkumar G. Role of Laparoscopic Surgery in Endometriosis Associated Infertility – Literature Review. WJLS. 2008; 1 (1): 9–15.
12. The Practice Committee of the American Society for Reproductive medicine. Endometriosis and infertility: a committee opinion. Fertil Steril. 2012; 98 (3): 591–8.
13. Fedele L, Parazzini F, Radici E, et al. Buserelin acetate versus expectant management in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis: a randomized clinical trial. Am J Obstet Gynecol. 1992; 166 (5): 1345–50.
14. Hughes E, Brown J, Collins JJ, et al. Ovulation suppression for endometriosis [citirano 2013 Apr 10]. In: The Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons, Ltd. c1999–2011. 702K. Dosegljivo na: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000155.pub2/abstract;jsessionid=59521BE2111E614335E5E7FB3547D411.d01t01. Številka vpisa: CD000155.
15. Creus M, Fábregues F, Carmona F, et al. Combined laparoscopic surgery and pentoxifylline therapy for treatment of endometriosis-associated infertility: A Preliminary Trial. Hum Reprod. 2008; 23 (8): 1910–6.
16. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. Hum Reprod. 2005; 20 (10): 2698–704.
17. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, et al. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. [citirano 2013 Apr 10]. In: The Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons, Ltd. c1999–2011. 702K. Dosegljivo na: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000155.pub2/abstract;jsessionid=59521BE2111E614335E5E7FB3547D411.d01t01. Številka vpisa:CD004992.
18. Crosignani PG, Vercellini P, Biffignandi F, et al. Laparoscopy versus laparotomy in conservative surgical treatment for severe endometriosis. Fertil Steril. 1996; 66 (5): 706–11.
19. Jones KD, Sutton CJ. Pregnancy rates following ablative laparoscopic surgery for endometriomas. Hum Reprod. 2002; 17 (3): 782–5.
20. Milingos S, Kallipolitis G, Loutradis D, et al. Factors affecting postoperative pregnancy rate after endoscopic management of large endometriomata. Int J Gynaecol Obstet. 1998; 63 (2): 129–37.
21. Vogler A, Ribič - Pucelj M, Tomaževič T. Kirurško zdravljenje endometrioze pri neplodnih bolnicah. Zdrav Vestn. 2003; 72 (II): 117–20.
22. Chapron C, Vercellini P, Barakat H, et al. Management of ovarian endometriomas. Hum Reprod Update. 2002; 8 (6): 591–7.
23. Jadoul P, Kitajima M, Donnez O, et al. Surgical treatment of ovarian endometriomas: state of the art? Fertil Steril. 2012; 58 (3): 556–63.
24. Aris A. Endometriosis-associated ovarian cancer: a ten-year cohort study of women living in the Estrie Region of Quebec, Canada. J Ovarian Res. 2010; 3: 2.
25. Busacca M, Vignali M. Endometrioma excision and ovarian reserve: a dangerous relation. J Minim Invasive Gynecol. 2009; 16 (2): 142–8.
26. Ruiz-Flores FJ, Garcia-Velasco JA. Is there a benefit for surgery in endometrioma-associated infertility? Curr Opin Obstet Gynecol. 2012; 24 (3): 136–40.
27. Benaglia L, Somigliana E, Vighi V, et al. Rate of Severe Ovarian Damage following Surgery for Endometriomas. Hum Reprod. 2010; 25 (3): 678–82.

28. Al-Azemi M, Bemal AL, Steele J, et al. Ovarian response to repeated controlled stimulation in in-vitro fertilization cycles in patients with ovarian endometriosis. Hum Reprod. 2000; 15 (1): 72–5.
29. Garcia-Velasco JA, Mahutte NG, Corona J, et al. Removal of endometriomas before in vitro fertilization does not improve fertility outcomes: a matched, case-control study. Fertil Steril. 2004; 81 (5): 1194–7.
30. 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.
31. Somigliana E, Ragni G, Benedetti F, et al. Does laparoscopic excision of endometriotic ovarian cysts significantly affect ovarian reserve? Insights from IVF cycles. Hum Reprod. 2003 (11); 18: 2450–3.
32. Suzuki T, Izumi S, Matsubayashi H, et al. Impact of ovarian endometrioma on oocytes and pregnancy outcome in in-vitro fertilization. Fertil Steril. 2005; 83 (4): 908–13.
33. Donnez J, Wyns C, Nisolle M. Does ovarian surgery for endometriomas impair the ovarian response to gonadotropin? Fertil Steril. 2001; 76 (4): 662–5.
34. Nakagawa K, Ohgi S, Kojima R et al. Impact of laparoscopic cystectomy on fecundity of infertility patients with ovarian endometrioma. J Obstet Gynaecol Res. 2007; 33 (5): 671–6.
35. Isaacs JD Jr, Hines RS, Sopelak VM, et al. Ovarian endometriomas do not adversely affect pregnancy success following treatment with in vitro fertilization. J Assist Reprod Genet. 1997; 14 (10): 551–3.
36. Canis M, Pouly JL, Tamburro S, et al. Ovarian response during IVF-embryo transfer cycles after laparoscopic ovarian cystectomy forendometriotic cysts of > 3 cm in diameter. Hum Reprod. 2001; 16 (12): 2583–6.
37. Herzog M, Pavšlar K, Vogler A. Vpliv endometrioze na uspešnost zunajtelesne oploditve. Zdrav Vestn. 2012; 81 (6): 453–60.
38. Yu HT, Huang HY, Soong YK, et al. Laparoscopic ovarian cystectomy of endometriomas: surgeons' experience may affect ovarian reserve and live-born rate in infertile patients with in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010; 152 (2): 172–5.
39. Gupta S, Agarwal A, Agarwal R, et al. Impact of ovarian endometrioma on assisted reproduction outcomes. Reprod Biomed Online. 2006; 13 (3): 349–60.
40. Kuivassari P, Hippelainen M, Anttila M. Effect of endometriosis on IVF/ICSI outcome: stage III/IV endometriosis worsens cumulative pregnancy and live born rates. Hum Reprod. 2005; 20 (11): 3130–5.
41. Azem F, Lessing JB, Geva E, et al. Patients with stage III and IV endometriosis have a poorer outcome of in vitro fertilization-embryo transfer than patients with tubal infertility. Fertil Steril. 1999; 72 (6): 1107–9.
42. Bergendal A, Naffah S, Nagy C, et al. Outcome of IVF in patients with endometriosis in comparison with tubal-factor infertility. J Assist Reprod Genet. 1998; 15 (9): 530–4.
43. Tsoumpou I, Kyrgiou M, Gelbaya TA, et al. The effect of surgical treatment for endometrioma on in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. 2009; 92 (1): 75–87.
44. Redwine DB. Conservative laparoscopic excision of endometriosis by sharp dissection: life table analysis of reoperation and persistent or recurrent disease. Fertil Steril. 1991; 56 (4): 628–34.

MED RAZGL 2013; 52: S 3: 171–175

Milan Reljič[1]

Transvaginalna hidrolaparoskopija v diagnostiki tubarnega vzroka neplodnosti

Transvaginal Hydrolaparascopy in Tubal Infertility Evaluation

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: transvaginalna hidrolaparoskopija, fertiloskopija, tubarna neplodnost, diagnostični postopki

Transvaginalna hidrolaparoskopija je nova kuldoskopska metoda za ugotavljanje tubarne neplodnosti. Po zanesljivosti je primerljiva s klasično laparoskopijo, vendar je manj invazivna in jo lahko izvedemo ambulantno, v lokalni anesteziji. Še vedno je predvsem diagnostična metoda, zato jo svetujemo preiskovankam, pri katerih ne pričakujemo patologije. Številne raziskave in tudi naše izkušnje potrjujejo, da je metoda zanesljiva, varna in bolnicam prijazna, zato pričakujemo, da se bo vedno bolj uveljavljala pri obravnavi neplodnosti in v določenih primerih nadomestila laparoskopijo, histerosalpingografijo in ostale slikovne diagnostične metode.

ABSTRACT

KEY WORDS: transvaginal hydrolaparoscopy, fertiloscopy, tubal infertility, diagnostic procedure

Transvaginal hydrolaparoscopy is a new culdoscopic technique for tubal infertility evaluation. It is comparable with laparoscopy in its accuracy, but is less invasive and could be performed in office settings under local anesthesia. Transvaginal hydrolaparoscopy is still mainly a diagnostic method, so it is recommended in infertile patients with no obvious pelvic pathology. Several studies, as well as our own experience, have confirmed that this method is accurate, safe and patient friendly, so it is expected to be increasingly used in infertility evaluation and in some cases it will probably replace laparoscopy, hysterosalpingography and other diagnostic imaging methods.

[1] Prof. dr. Milan Reljič, dr. med., Oddelek za reproduktivno medicino in ginekološko endokrinologijo, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; milan.reljic@ukc-mb.si

UVOD

Leta 1944 je bila predstavljena kuldoskopija, ki je prva omogočala endoskopski pregled struktur v mali medenici *(1)*. Pri tej metodi so bolnici, nameščeni v položaju komolci kolena, vstopali v trebušno votlino skozi zadnji nožnični svod. Položaj preiskovanke je bil zelo neprijeten, tako za preiskovanko kot izvajalce preiskave, pogoste pa so bile tudi poškodbe črevesja, zato je kuldoskopijo postopno nadomestila laparoskopija. Zamisel o pregledu struktur v mali medenici v naravnem položaju skozi zadnji nožnični svod pa ni povsem zamrla. Poudarjali so prednosti kuldoskopije pri ugotavljanju tuboperitonealnega vzroka neplodnosti, kot je dobra vidljivost in bližnji pregled struktur v mali medenici brez manipulacije, minimalna invazivnost in možnost ambulantnega izvajanja preiskave. Vendar je šele razvoj tehnologije omogočil, da je Gords s sodelavci leta 1998 razvil transvaginalno hidrolaparoskopijo (THL), ki ohranja vse prednosti vaginalnega pristopa in odpravlja slabosti kuldoskopije *(1, 2)*.

INDIKACIJE

S THL dobro vidimo strukture v mali medenici v naravnem položaju, zato je zelo primerna za ugotavljanje tuboperitonealnega vzroka neplodnosti. Ker je to še vedno predvsem diagnostična metoda, jo indiciramo pri preiskovankah brez pričakovanih patoloških sprememb v mali medenici *(3)*. Njeno mesto v stopenjski diagnostiki neplodnosti še ni dokončno opredeljeno. Priporoča se jo predvsem na začetku diagnostične obravnave, namesto histerosalpingografije in histerosonografije, v nekateri primerih pa ustrezno nadomesti tudi laparoskopijo *(2, 4)*.

THL ni primerna za preiskovanke z nepremakljivo, nazaj usločeno maternico, pri prisotnosti krvi ali zarastlin v Douglasovem prostoru in pri globoki endometriozi rektovaginalnega septuma. Za izključitev patoloških sprememb v mali medenici je poleg anamneze in kliničnega pregleda treba opraviti vaginalni ultrazvočni pregled in določati prisotnost serumskih protiteles na klamidijo trahomatis. Pred izvedbo preiskave je treba pozdraviti morebitno nožnično okužbo *(5)*.

IZVEDBA

THL izvedemo v prvi polovici menstruacijskega ciklusa v kratkotrajni splošni ali lokalni anesteziji. Pri preiskovanki, ki je v dorzalnem litotomijskem položaju, razkužimo nožnico in v maternično votlino vstavimo balonski kateter. Z enozobo prijemalko dvignemo zadnjo ustno materničnega vratu in v Douglasov prostor skozi zadnji nožnični svod, približno 1,5 cm pod materničnim vratom, uvedemo Veressovo iglo. Ta se uporablja kot vodilo, po katerem uvedemo 3-milimetrski troakar in skozenj 2,7-milimetrsko rigidno 30-stopinjsko optiko. Skozi troakar priteka distenzijski medij (do 500 ml fiziološke raztopine), ki razmakne strukture v mali medenici in izboljša preglednost. S stranskim premikanjem, predvsem pa z obračanjem endoskopa si prikažemo zadnjo steno maternice, jajcevoda, jajčnika in stene male medenice. Ob ugodnih pogojih lahko z endoskopom vstopimo skozi ampularno ustje in naredimo salpingoskopijo. Tako kot pri laparoskopiji tudi pri THL ugotavljamo prehodnost jajcevodov s krompertubacijo. Ko preiskavo končamo, iz trebušne votline odstranimo tekočino. Šivanje vbodnega mesta je potrebno le v primeru aktivne krvavitve. Poseg traja v povprečju 10–15 minut, bolnica pa lahko zapusti bolnišnico oziroma ambulanto takoj po posegu. Še teden dni po njem odsvetujemo uporabo vaginalnih tamponov in spolne odnose.

PRIMERJAVA TRANSVAGINALNE HIDROLAPAROSKOPIJE Z OSTALIMI METODAMI

Laparoskopija še vedno velja za zlati standard pri ugotavljanju patoloških sprememb v mali medenici, zato so najpomembnejše študije, ki primerjajo THL z laparoskopijo *(6)*. Te raziskave so prišle do zaključka, da je THL zelo zanesljiva pri ugotavljanju tubarnega vzroka neplodnosti, saj so ugotovile skladnost THL izvida z laparoskopskim v 80–100 % (tabela 1) *(2, 4, 7–12)*. Neskladnost je bila največkrat posledica nepopolnega pregleda, kajti diagnostična zanesljivost THL je bila 100 %, če je uspel pregled vseh struktur v mali medenici *(11)*. Pri primerjavi THL s histerosalpingografijo (HSG) so ugotavljali dobro, 95 %

Tabela 1. *Uspešnost, zanesljivost in varnost THL (2, 9, 10, 12, 15, 17–20). NP – ni podatka, THL – transvaginalna hidrolaparoskopija.*

Avtorji	Število THL	Uspel vstop v Douglasov prostor (%)	Skladnost THL z laparoskopijo (%)	Pomembnejši zapleti (%)
Kissler s sod. (2011)	239	99,0	NP	0,00
Darai s sod. (2000)	60	90,2	92,3	1,67
Sobek s sod. (2008)	562	100	NP	0
Gordts s sod. (1998)	157	95,0	NP	0,00
Jonsdottir s sod. (2002)	120	93,0	NP	0,00
Pjevic s sod. (2010)	400	96,0	NP	0,00
Nawroth s sod. (2001)	43	93,0	100,0	0,00
Reljič s sod. (2005)	82	97,6	73,8	0,00
Watrelot s sod. (2003)	92	94,6	80,0	1,08

skladnost le pri ugotavljanju prehodnosti jajcevodov *(13)*. Bistveno zanesljivejša od HSG pa je bila THL pri odkrivanju zarastlin ob jajcevodih, uporabnejša in uspešnejša je bila tudi pri načrtovanju nadaljnje obravnave neplodnosti *(14–16)*.

Zanesljivost THL je primerljiva z laparoskopijo, njena prednost pa je minimalna invazivnost, saj jo lahko izvedemo ambulantno v lokalni anesteziji brez posebne priprave preiskovanke. Tudi če jo izvedemo v splošni anesteziji, ni potrebna globoka relaksacija in intubacija preiskovanke. Strukture v mali medenici vidimo v naravnem položaju in lahko vse pomembne strukture prikažemo brez premikanja organov, kot je to potrebno pri laparoskopiji *(21)*. Prikaz trebušnega ustja in fimbrij jajcevoda je pri THL lažji, poleg tega lahko salpingoskopijo naredimo z isto optiko *(8)*. Uporaba tekočega medija zagotavlja dobro preglednost in zaradi hidroflotacije tudi boljšo vidljivost drobnih sprememb, kot so zarastline jajčnika in minimalna endometrioza, čeprav vpliv teh drobnih sprememb na plodnost še ni popolnoma razjasnjen *(1, 2, 22)*.

Bolnice v lokalni anesteziji THL bolje prenašajo kot HSG *(13)*. V raziskavi S. Gordtsa s sodelavci je bila povprečna ocena bolečnosti THL na 10-centimetrski analogni bolečinski lestvici 2,7 *(23)*.

POMANJKLJIVOSTI IN ZAPLETI TRANSVAGINALNE HIDROLAPAROSKOPIJE

THL je namenjena diagnostiki in enostavnejšim operativnim posegom, kot so elektrokoagulacija jajčnikov, odstranitve manjših endometriotičnih cist in omejeni adheziolizi *(24, 25)*. V primeru, da pri THL odkrijemo obsežnejše patološke spremembe, je treba narediti laparoskopijo. Pri THL ne vidimo sprednjega dela medenične votline in zgornjega dela trebušne votline, vendar prevladuje mnenje, da pri obravnavi neplodnosti pregled teh predelov sploh ni potreben *(2)*.

Vstop v trebušno votlino skozi nožnico ne uspe vedno. Problemi se lahko pojavijo pri nazaj usločeni maternici, zarastlinah in tumorjih v Douglasovem prostoru, zato je pomembna ustrezna izbira preiskovank. S primerno spretnostjo in izbiro bolnic pa je ta pristop uspešen v 90–99 % *(4, 10)*. Uvajanje instrumentov v trebušno votlino pod ultrazvočno kontrolo pa še poveča uspešnost in varnost teh postopkov *(18)*. Tudi vseh struktur v mali medenici ne uspemo vedno prikazati. Popoln pregled obeh maternicnih priveskov je pričakovati v 77–93 % *(11, 14)*. Preglednost pri THL je odvisna predvsem od prisotnosti zarastlin. Pri obsežnejših zarastlinah nam ne uspe vedno v popolnosti pregledati maternicnih priveskov, kar je najpogostejši razlog za neskladnost med laparoskopskim in THL-izvidom. Zato se pri obsežnejših zarastlinah priporoča izvesti laparoskopijo, ki omogoča tudi operativno zdravljenje *(1, 2)*.

Zapleti THL so povezani s poškodbami pri vstopu v Douglasov prostor, kot so krvavitev iz vbodnega mesta nožnice, poškodba zadnje stene maternice, maternicnih vezi, priveskov, črevesja in pelvično vnetje. Ker so bili pogosti zapleti najpomembnejši razlog za opustitev kuldoskopije, skrbno analizirajo njihovo

pojavnost. Še posebno to velja za poškodbe črevesja, ki potrebujejo kirurško oskrbo. V multicentrični študiji je bila incidenca poškodbe črevesja 0,65 % in je padla na 0,25 % po prvih 50 posegih *(26)*. Pretežno so to bile ekstraperitonealne poškodbe rektuma, saj je bila v 92 % potrebna le konzervativna terapija. Pomembno je tudi, da so bile vse poškodbe prepoznane med posegom. Ostali zapleti so bistveno manj pomembni in lažje obvladljivi.

NAŠE IZKUŠNJE

Na našem oddelku smo naredili že več kot 500 THL, prvo junija 2001. Varnost in zanesljivost te preiskave smo analizirali pri prvih 82 posegih *(5, 20)*. Vstop v malo medenico in pregled vseh struktur je uspel 97,6 % oziroma 85,4 %. Glavni razlog za nepreglednost materničnih priveskov so bile zarastline. Izvide THL smo primerjali z izvidi laparoskopije in ugotovili njuno popolno skladnost v 73,8 %. Neskladnost je bila vedno omejena le na maternične priveske na eni strani, zato smo neskladje v večini primerov ocenili za klinično nepomembno. Neskladnost je bila tudi posledica prisotnosti manjših subtilnih sprememb, opaznih le pri THL. Učna krivulja za samo tehnično izvedbo je po našem mnenju zelo strma, saj težav pri izvedbi nismo imeli. Težje se nam je bilo privaditi pogledu z nožnične perspektive, ki je manj panoramski kot pri laparoskopiji. Razen prehodnega vročinskega stanja pri dveh bolnicah in dveh krvavitev iz vbodnih mest na nožnici zapletov nismo imeli.

ZAKLJUČEK

THL se je v zadnjih 15 letih uveljavila kot zanesljiva, varna in za bolnice prijazna diagnostična metoda. Predstavlja tako začetno, kot tudi končno metodo v diagnostiki tubarnega vzroka neplodnosti, saj lahko nadomesti tako HSG kot laparoskopijo. Njena prednost pred slikovnimi metodami je večja zanesljivost, pred laparoskopijo pa manjša invazivnost in možnosti ambulantne izvedbe. Zaradi omenjenih značilnosti pričakujemo, da se bo vedno pogosteje izvajala in prispevala k vse večji popularnosti ambulantne endoskopije pri obravnavi neplodnosti.

LITERATURA

1. De Wilde RL, Brosens I. Rationale of first-line endoscopy-based fertility exploration using transvaginal hydrolaparoscopy and minihysteroscopy. Hum Reprod. 2012; 27: 2247–53.
2. Gordts S, Campo R, Rombatus L, et al. Transvaginal hydrolaparoscopy as an outpatient procedure for infertility investigation. Human Reprod. 1998; 13: 99–103.
3. Gordts S, Campo R, Puttemans P, et al. Investigation of the infertile couple: a one-stop outpatient endoscopy-based approach. Hum Reprod. 2002; 17: 1684–7.
4. Dechaud H, Ali Ahmed SA, Aligier N, et al. Does transvaginal hydrolaparoscopy redder standard diagnostic laparoscopy obsolete for unexplained infertility investigation? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2001; 94: 97–102.
5. Reljic M. Fertiloskopija (transvaginalna hidrolaparoskopija). In: Ribic-Pucelj M, ed. Endoskopske operacije v ginekologiji. Radovljica: Didakta; 2007. p. 125–31.
6. Corson SL, Cheng A, Gutmann JN. Laparoscopy in the »normal« infertile patient; a question revisited. J Am Assoc Gynecol Laparosc. 2000; 7: 317–24.
7. Moore ML, Liu GY, Cohen M, et al. Transvaginal hydrolaparoscopy. J Am Assoc Gynecol Laparosc. 2002; 9: 389–93.
8. Waterlot AA, Dreyfus JM, Andine JP. Evaluation of the performance of fertiloscopy in 160 consecutive infertile patients with no obvious pathology. Hum Reprod. 1999; 14: 707–11.
9. Watrelot A, Nisolle M, Chelli H, et al. Is laparoscopy still the gold standard in infertility assessment? A comparision of fertiloscopy versus laparoscopy in infertility. Results of an international multicentre prospective trial: the 'FLY' (Fertiloscopy-LaparoscopY) study. Hum Reprod. 2003; 18: 834–9.
10. Darai E, Dessolle L, Lecuru F, et al. Transvaginal hydrolaparoscopy compared with laparoscopy for the evaluation of infertile women: a prospective comparative blind study. Hum Reprod. 2000; 15: 2379–82.

11. Casa A, Sesti F, Marziali M, et al. Transvaginal hydrolaparoscopy vs. conventional laparoscopy for evaluating unexplained primary infertility in women. J Reprod Med. 2002; 47: 617–20.
12. Nawroth F, Foth D, Schmidt T, et al. Results of a prospective comparative study of transvaginal hydrolaparoscopy and chromolaparoscopy in the diagnostics of infertility. Gynecol Obstet Invest. 2001; 52: 184–8.
13. Cicinelli E, Matteo M, Causio F, et al. Tolerability of the mini-pan-endoscopic approach (transvaginal hydrolaparoscopy and minihysteroscopy) versus hysterosalpingography in an outpatient infertility investigation. Fertil Steril. 2001; 76: 1048–51.
14. Shibahara H, Fujiwara H, Hirano Y, et al. Usefulness of transvaginal hydrolaparoscopy in investigating infertile women with Chlamydia trachomatis infection. Hum Reprod. 2001; 16: 1690–3.
15. Jónsdóttir K, Lundorff P. Transvaginal hydrolaparoscopy: a new diagnostic tool in infertility investigation. Acta Obstet Gynecol Scand. 2002; 81: 882–5.
16. Fujiwara H, Shibahara H, Hirano Y, et al. Usefulness and prognostic value of transvaginal hydrolaparoscopy in infertile women. Fertil Steril. 2003; 79: 186–9.
17. Kissler S, Marx K, Scholtes M, et al. Predisposition of subtle endometriotic lesions predominantly on the left side assessed by transvaginal hydrolaparoscopy (THL). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011; 158: 285–288.
18. Sobek A Jr, Hammadeh M, Vodicka J, et al. Ultrasonographically guided transvaginal hydrolaparoscopy. Acta Obstet Gynecol Scand. 2008; 87: 1077–80.
19. Pjevic AT. Transvaginal endoscopy in one-stop fertility investigation: our experience. HealthMED 2010; 4: 720–727.
20. Reljic M, Vlaisavljevic V, Gavric Lovrec V, et al. Transvaginal hydrolaparoscopy vs. conventional laparoscopy for investigating infertile women (izvleček). Fertil Steril. 2005; 84 (Suppl. 1): 468.
21. Brosens I, Campo R, Gordts S. Office hydrolaparoscopy for the diagnosis of endometriosis and tubal infertility. Curr Opin Obstet Gynecol. 1999; 11: 371–7.
22. Brosens I, Gordts S, Campo R. Transvaginal hydrolaparoscopy but not standard laparoscopy reveals subtle endometriotic adhesions of the ovary. Fertil Steril. 2001; 75: 1009–12.
23. Gordts S, Campo R, Brosens I. Office transvaginal hydrolaparoscopy for early diagnosis of pelvic endometriosis and adhesions. J Am Assoc Gynecol Laparosc. 2000; 7: 45–9.
24. Moore ML, Cohen M. Diagnostic and operative transvaginal hydrolaparoscopy for infertility and pelvic pain. J Am Assoc Gynecol Laparosc. 2001; 8: 393–7.
25. Gordts S, Campo R, Brosens I. Experience with transvaginal hydrolaparoscopy for reconstructive tubo-ovarian surgery. Reprod Biomed Online. 2002; 4 Suppl 3: 72–5.
26. Gordts S, Watrelot A, Campo R, et al. Risk and outcome of bowel injury during transvaginal pelvic endoscopy. Fertil Steril. 2001; 76: 1238–41.

Uršula Reš Muravec[1], Mili Lomšek[2]

Ocenjevanje tubarnega vzroka neplodnosti z dvo-/tridimenzionalnim ultrazvokom

Evaluation of Tubal Patency with two-/three Dimensional Ultrasound

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: prehodnost jajcevodov, ultrazvočna histerosalingografija, tridimenzionalni ultrazvok, kontrast ExEm®

IZHODIŠČA. Ocena prehodnosti jajcevodov je ena izmed pomembnih preiskav pri diagnostiki ženske neplodnosti. Ultrazvočna kontrastna histerosalpingografija je ambulantna ultrazvočna metoda, pri kateri s kontrastnim sredstvom s pomočjo dvodimenzionalnega in tridimenzionalnega ultrazvoka ocenjujemo maternico in prehodnost jajcevodov. METODE. Ultrazvočno kontrastno histerosalpingografijo izvajamo v proliferativni fazi menstruacijskega ciklusa. Uporabljamo dvokanalni intrauterini kateter, pozitivni kontrast ExEm® in 2D-/3D-ultrazvok. REZULTATI. V Zdravstvenem centru Dravlje smo pri 70 ženskah opravili 2D- in 3D-ultrazvočno kontrastno histerosalpingografijo. V 93,6 % smo lahko ocenili prehodnost tub, pri 6,4 % prehodnost ni bila jasna. Po znanih podatkih je 10 % žensk zanosilo v prvih štirih mesecih po posegu. Pri 20 jajcevodih smo prehodnost primerjali z laparoskopsko prehodnostjo. Ujemanje med ultrazvočno kontrastno histerosalpingografijo in laparoskopijo je bilo 90 %. Preiskovanke so bolečino ob posegu ocenile za blago v 29 %, za zmerno v 60 % in za hudo v 10 %. ZAKLJUČKI. Ultrazvočna kontrastna histerosalpingografija ima visoko stopnjo zanesljivosti, je ambulantna, relativno enostavna metoda, ob dobri opremi in pripomočkih hitra, varna in jo bolnice dobro prenašajo. Lahko se uporablja kot presejalna ambulantna metoda za oceno prehodnosti jajcevodov, ob tem da ni treba žensk izpostavljati rentgenskemu žarčenju ali laparoskopiji.

ABSTRACT

KEY WORDS: tubal patency, hysterosalpingo-contrast-sonography, three-dimensional ultrasound, ExEm® foam

BACKGROUNDS. The evaluation of tubal patency is one of the important steps in diagnostic procedures of female infertility. Hysterosalpingo-contrast-sonography is an outpatient ultrasound procedure, in which the uterus and tubal patency are evaluated with contrast media and a two-dimensional and three-dimensional ultrasound. METHODS. Hysterosalpingo-contrast-sonography is performed in the proliferative phase of the menstrual cycle. A two channel intrauterine catheter, the ExEm® foam as contrast and a 2D and 3D ultrasound are used in the procedure. RESULTS. 70 2D and 3D Hysterosalpingo-contrast-sonography cases were performed in infertile women at the Dravlje Health Centre. In 93.6%, we could evaluate the

[1] Mag. Uršula Reš Muravec, dr. med., Zdravstveni center Dravlje, Ulica bratov Babnik 10, 1000 Ljubljana; IVF-center Postojna, Prečna ulica 4, 6230 Postojna; ursula.res@gmail.com

[2] Mili Lomšek, dr. med., Zdravstveni center Dravlje, Ulica bratov Babnik 10, 1000 Ljubljana; IVF-center Postojna, Prečna ulica 4, 6230 Postojna

tubes, while in 6.7% the evaluation was not possible. 10% of women conceived in the first 4 months after the procedure. In those who did not, 20 tubes were evaluated and compared with laparoscopy. The concordance of hysterosalpingo contrastsonography and laparoscopy was 90%. The women experienced the pain as mild in 29% of cases, as moderate in 60% of cases, and as severe in 10% of cases. CONCLUSIONS. Hysterosalpingo-contrast-sonography is a highly reliable outpatient procedure, which is relatively easy to perform with good equipment; it is quick, safe and well tolerated. It can be used as a screening technique for tubal patency in an outpatient setting without exposing the patients to radiation or laparoscopy.

UVOD

Tubarni dejavnik neplodnosti se pojavlja pri 30–35 % neplodnih žensk *(1)*. Ocena prehodnosti jajcevodov je ena izmed pomembnih začetnih diagnostičnih stopenj pri obravnavi ženskega vzroka neplodnosti. Za oceno prehodnosti jajcevodov sta na voljo histerosalpingografija (HSG), laparoskopija in ultrazvočna ocena prehodnosti jajcevodov – ultrazvočna kontrastna histerosalpingografija (angl. *hysterosalpingo contrast sonography*, HyCoSy) z dvodimenzionalnim (2D) ultrazvokom (2D-HyCoSy) ali tridimenzionalnim (3D) ultrazvokom (3D-HyCoSy). HSG je tradicionalna metoda, ki pa jo zaradi izpostavljenosti rentgenskemu sevanju in možni alergijski reakciji na jod izpodrivajo druge metode. Laparoskopija z uporabo kontrasta za prehodnostjo jajcevodov velja za zlati standard za oceno prehodnosti jajcevodov. Metoda pa je draga, potreben je bolnišnični sprejem, zahteva splošno anestezijo in prinaša tveganja pri posegu. Nekoliko manj invazivna je vaginalna laparoskopija z oceno prehodnosti jajcevodov.

Zaradi omenjenih razlogov se ambulantno vse bolj uveljavlja ultrazvočna metoda za oceno prehodnosti jajcevodov. Pri tej metodi se lahko uporablja različna pozitivna kontrastna sredstva, izvede se s pomočjo 2D- ali 3D-ultrazvoka *(1–8)*.

Pozitivna kontrastna sredstva, ki se uporabljajo za oceno prehodnosti jajcevodov, so: Echovist *(3)*, fiziološka raztopina, zmešana z zrakom *(6)*, SonoVue *(1, 6, 7)* in ExEm® foam *(4, 5, 8)*. ExEm® foam je kontrast, ki nastane z mešanjem gela ExEm® in destilirane vode. Ob intenzivnem mešanju preko injekcij se zaradi pritiska in turbulence ustvari mlečen pozitiven kontrast, ki se ultrazvočno prikaže kot hiperehogena struktura. Kontrast je bolj viskozen, zato je manj zatekanja v nožnico, je bolj stabilen od ostalih kontrastov, porabi se ga manj, preiskovanka čuti poseg kot manj boleč in pomembno dejstvo je, da je varen za zarodke. ExEm® foam je bil leta 2007 registriran kot varno kontrastno sredstvo za zarodke in se uporablja tudi v drugih vejah medicine *(4, 5)*. Kadar uporabljamo kontrast ExEm® foam, lahko ultrazvočno metodo poimenujemo *Hysterosalpingo Foam Sonography* (HyFoSy).

Pri 2D-HyCoSy sledimo pozitiven kontrast ločeno v obeh jajcevodih in okoli jajčnika. 2D-HyCoSy ima številne prednosti pred HSG in laparoskopijo: ni izpostavljenosti rentgenskih žarkom, metoda je ambulantna, bivanje v bolnišnici ni potrebno, anestezija ni potrebna in ni zapletov v zvezi z operacijo *(3, 6)*. 2D-HyCoSy ima nekaj omejitev: ne prikaže jajcevoda v celotni dolžini, zahteva izkušnje z uporabo vaginalne sonde, zaradi zavitosti jajcevodov je težko slediti kontrastu, peritonealni spil je težje oceniti zaradi okoliških struktur (zrak v črevesju), ki dajejo podoben hiperehogen odboj kot kontrast *(3, 6)*.

3D-HyCoSy je nadgradnja 2D-HyCoSy, kjer se posname celoten volumen in se tako prikaže celotno dolžino obeh jajcevodov. Dodatno pri 3D-HyCoSy uporabljamo ultrazvočno nizke energije, ki nam kontrast prikažejo bolj izrazito ločeno od okolice. Ob tem je pomemben tudi izbor novejših kontrastov, t. i. kontrastov druge generacije (*SonoVue*), ki ustvarjajo harmoničen odgovor na nizko ultra-

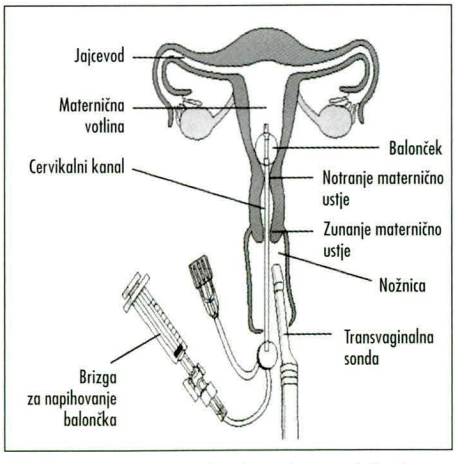
zvočno energijo in tako omogočajo boljše ločevanje kontrasta od okolnih struktur *(7, 8)*. Nekateri ultrazvočni aparati imajo posebno aplikacijo *Contrast Coded Imaging* (CCI), ki preprečuje prekrivanje kontrasta z okolnimi strukturami *(7)*. Nastavitev s podobnim učinkom je lahko ročna.

PREISKOVANKE IN METODE

V Zdravstvenem centru Dravlje smo pri 70 neplodnih ženskah izvedli 2D-/3D-HyCoSy za oceno prehodnosti jajcevodov. Indikacije za preiskavo so bile primarna ali sekundarna neplodnost ob normalnem semenskem izvidu ali pa ocena prehodnosti pred umetno inseminacijo (angl. *artificial insemination donor*, AID). Kontraindikacije za poseg so bile: nepojasnjena krvavitev, akutno vnetje male medenice, nosečnost ali znana alergija na kontrast. Vse pacientke so bile pred posegom seznanjene z namenom preiskave in možnimi stranskimi učinki, podpisale so izjavo o obveščenem pristanku. Pred posegom smo pri partnerju ocenili spermiogram in pri ženski izključili vnetje male medenice. Poseg smo izvajali v proliferativni fazi menstuacijskega ciklusa. Opravili smo ginekološki in ultrazvočni pregled za oceno anatomskega položaja ginekoloških organov. Pri posegu smo najprej očistili nožnico in cervikalni kanal. Uporabljali smo kontrastno sredstvo ExEm® foam (ExEm® – gel *Gynaecologiq* BV, Dreft, Nizozemska), ki smo ga po navodilu zmešali s destilirano vodo. Uporabljali smo dvokanalni intrauterini kateter (HSG catheter set, *MedGyn Products*). Prvi kanal je povezan z mehurčkom, ki ga napolnimo, ko je kateter v maternici, in preprečuje zatekanje kontrasta v nožnico. Drugi kanal pa je kanal za kontrastno sredstvo. Pred vstavitvijo katetra v cervikalni kanal in maternico kateter napolnimo s pripravljenim kontrastom. Nato vstavimo kateter in napolnimo mehurček ob notranjem materničnem ustju ali v zgornjem delu cervikalnega kanala. Za uvajanje katetra je bila občasno potrebna uporaba dilatatorja ali ostrozobe prijemalke. Ko je bil kateter s kontrastom vstavljen v maternico, smo odstranili Collinov spekul in vstavili vaginalno sondo ter preverili lego katetra (slika 1).

Uporabljali smo ultrazvok Voluson E8, vaginalno sondo 5–9 MHz (*GE Medical System*, Zipf, Avstrija). Pri 2D-sliki smo uporabljali širok kot (180°) z nizko ultrazvočno energijo. Nastavili smo 3D-UZ-okno s 120° kotom za slikanje volumna. Vaginalno sondo smo postavili prečno na maternico v nivo, ki je omogočal v posnetku zajeti celo maternico in oba jajcevoda. Nato smo pričeli z vbrizgavanjem kontrasta. Vbrizgavanje kontrasta je bilo počasno, a zvezno. Na 2D-UZ smo opazovali polnjenje materničnе votline in jajcevodov. Posneli smo 3D-sliko s 120° kotom. Področje našega zanimanja smo razširili, tako da je posnetek zajel maternico, jajcevoda in jajčnika. Na ta način smo dobili multiplanarni 3D-posnetek (slika 2). 3D-posnetek smo programsko obdelali tako, da so se nam prikazale strukture, ki so se polnile s kontrastom (slika 3). 3D-sliko smo lahko rotirali v katerikoli ravnini in si prostorsko prikazali potek jajcevodov. 3D-slike smo kombinirali z 2D-slikami. Ocenjevali smo prisotnost kontrasta okoli obeh jajčnikov in v Douglasovem prostoru z 2D-ultrazvokom (slika 4). Po posegu smo odstranili intrauterini kateter in zaključili s preiskavo. Preiskovankam smo svetovali počitek in bolniški stalež na dan preiskave.

V raziskavi smo beležili stranske učinke ob in po HyCoSy: bolečino, bruhanje, klinično pomemben padec krvnega tlaka, sum ali vnetje medeničnih organov, krvavitev in alergije. Bolečino smo ovrednotili po bolečinski vizualno analogni skali (angl. *visual analog scale*, VAS). Za blago bolečino smo ocenili



Slika 1. *Pravilen položaj dvokanalnega katetra z balončkom na vhodu v maternično votlino.*

bolečino 1 in 2 po VAS-skali, za zmerno bolečino smo ocenili bolečino po VAS 3–5, za hudo bolečino smo ocenili bolečino po VAS 6–8, za neznosno bolečino smo ocenili bolečino po VAS 9–10.

Pri preiskovankah, ki niso zanosile po HyCoSy, so bile mlade ali pa je bila pri njih ugotovljena ginekološka nepravilnost, smo opravili še laparoskopijo z oceno prehodnosti jajcevodov. Primerjali smo ujemanje prehodnosti jajcevodov po HyCoSy in laparoskopijo.

REZULTATI

V Zdravstvenem centru Dravlje smo pri 70 ženskah uspešno opravili ultrazvočno prehodnost jajcevodov. V enem primeru preiskave nismo opravili zaradi zoženja cervikalnega kanala (1,4 %). Preiskovanke so bile stare 25–41 let, povprečna starost je bila 31,9 let. Pri 68,6 % je šlo za primarno sterilnost, pri 31,4 % za sekundarno sterilnost. Z 2D-/3D-HyCoSy smo ovrednotili 140 jajcevodov. 93,6 % jajcevodov smo z 2D-/3D-HyCoSy lahko ocenili (131/140). Pri 6,4 % jajcevodov prehodnost ni bila jasna (9/140). Sedem (10 %) preiskovank je zanosilo v prvih štirih mesecih po HyCoSy, za vse nismo uspeli pridobiti podatkov. Pri 10 preiskovankah smo opravili še laparoskopijo, ocenili smo 20 jajcevodov. Ujemanje med 2D-/3D-HyCoSy in laparoskopijo je bilo 90 %.

Pri vseh preiskovankah smo beležili stranske učinke. Ena preiskovanka (1,4 %) je po HyCoSy bruhala, pri treh (4,3 %) smo predpisali preventivno ali kurativno antibiotik, pri eni (1,4 %) je prišlo do klinično pomembnega padca krvnega tlaka, ki pa ni zahteval zdravljenja z zdravili. Krvavitev ali alergijskih reakcij po posegu nismo beležili. Pri 38 preiskovankah smo beležili bolečino ob HyCoSy z VAS. Ženske so bolečino ob posegu ocenjevale kot blago v 29 %, kot zmerno v 60 % in kot hudo v 10 %, kot neznosno v 0 %. V povprečju so naše preiskovanke ocenile bolečino ob 2D-/3D-HyCoSy po VAS s stopnjo 3,61.

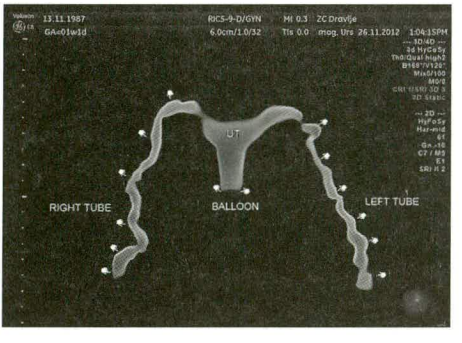
RAZPRAVA

V Sloveniji se trenutno uporabljajo različne metode za oceno prehodnosti jajcevodov. Najpogosteje se uporablja HSG, laparoskopija (abdominalna in vaginalna) ter HyCoSy.

V Sloveniji je ultrazvočno prehodnost jajcevodov v svojem magistrskem delu izvajal in opisoval dr. Lovšin *(3)*. Uporabljal je *Echovist* za kontrastno sredstvo in 2D ultrazvok za oceno prehodnosti (2D-HyCoSy).



Slika 2. *Multiplanarni prikaz slikanega volumna, ki obsega maternico in jajcevoda.*



Slika 3. *Prikaz kontrasta s prilagojeno programsko opremo – 3D-HyCoSy. 3D-HyCoSy – angl. three-dimensional Hysterosalpingo Contrast Sonography.*



Slika 4. *Prikaz kontrasta okoli jajčnika na dvodimenzionalni sivi sliki.*

Zaključil je, da ima ta metoda številne prednosti in par pomanjkljivosti. Tudi mi smo leta 2009 na 4. kongresu ginekologov in porodničarjev Slovenije v Portorožu opisovali nove možnosti za oceno prehodnosti jajcevodov z 2D-/3D-HyCoSy *(9)*. Tako smo leta 2010 postopno pričeli z uvajanjem 2D-/3D-HyCoSy. V tem času smo opravili več kot 70 HyCoSy-preiskav. V Zdravstvenem centru Dravlje smo metodo nadgradili v več pomenih: uporabljali smo kombinacijo 2D- in 3D-HyCoSy, uvedli novo kontrastno sredstvo – ExEm® foam in priredili ultrazvočno programsko opremo za boljše ločevanje kontrasta od okoliških struktur. Z 2D-/3D-HyCoSy smo lahko ocenili večino jajcevodov, kar govori o dobri tehniki.

Primerljivost izvidov HyCoSy z laparoskopijo je bila v našem primeru na majhnem vzorcu 90 %. Tudi drugi avtorji opisujejo dobro primerljivost (65–85 %) 2D-HyCoSy in (90 %) 3D-HyCoSy z laparoskopijo, ki še vedno velja kot zlati standard za oceno prehodnosti jajcevodov *(1)*. Izvedena je bila obsežna študija o trenutnih metodah za oceno prehodnosti jajcevodov *(10)*. V tej študiji je bil HyCoSy na osnovi visoke stopnje ujemanja z laparoskopijo, enostavnosti, cene, hitrosti izvedbe in primernosti za ženske izpostavljen kot najboljša presejalna metoda za oceno prehodnosti jajcevodov.

V naši raziskavi nismo zaznali večjih stranskih učinkov ob in po HyCoSy, le-ti so primerljivi s tujo literaturo *(2)*. Bolečina ob HyCoSy je bila v večini primerov blaga do zmerna, 10 % preiskovank je opisovalo bolečino kot hudo. Preiskovankam smo svetovali protibolečinska zdravila v primeru hujših bolečin. Preventivno pred in med posegom preiskovankam nismo dajali protibolečinskih zdravil. V obsežni randomizirani raziskavi so ugotovili, da jemanje spazmolitika 30 min pred HyCoSy ni zmanjšalo bolečine v primerjavi s kontrolno skupino *(11)*. Ugotovili so, da bolečina negativno sovpada s prehodnostjo jajcevodov. Naše preiskovanke so bolečino ob HyCoSy v povprečju ocenjevale s stopnjo 3,61 od 10 po VAS, kar je primerljivo z drugimi avtorji, kjer so preiskovanke opisale bolečino po VAS 3,44 in VAS 2,7 *(2, 12)*. Obsežni članek govori o možnostih zmanjšanja bolečine ob HyCoSy *(13)*. Da bi naše preiskovanke izkusile čim manj bolečine, je treba tehniko in pristop do pacienta še izboljšati. Preiskovanke je treba na poseg dobro pripraviti, poseg izvajati previdno in nežno, uporabljati neboleče pripomočke – tanke, gibljive, mehke katetre, izogibati se dilataciji in uporabi ostrozobe prijemalke, primerno napihniti balonček, napihniti balonček v maternični vratu namesto v maternici ter kontinuirano in zmerno stiskati kontrast.

HSG velja za bolečo metodo, zato je pri ženskah prisoten strah, da je HyCoSy boleča. Nekatere študije, ki so primerjale HSG z HyCoSy, so ugotovile, da je HyCoSy manj boleča od HSG *(13–15)*.

Preventivno pred posegom diazepam zmanjša verjetnost za spazem jajcevodov in bolečino (16).

10 % preiskovank je v obdobju štirih mesecev po HyCoSy zanosilo. Vseh podatkov o nosečnosti nismo uspeli zbrati, ker se nekatere preiskovanke niso javile, pri nekaterih pa je bil čas od HyCoSy kratek. Predvidevamo, da bi bil ta delež verjetno še večji, kot omenjajo drugi avtorji *(5)*. Verjamemo, da je preiskava bila v določeni meri tudi terapevtska, saj se jajcevodi pod pritiskom kontrasta razprejo in se sčistijo manjše zarastline v svetlini jajcevoda.

V prihodnosti bi bilo smiselno 2D-/3D-HyCoSy še nadgraditi. Poskusili bomo z uporabo angl. *B-flow*, ki naj bi še bolje prikazal kontrast v končnem delu jajcevoda in v okolici jajčnika *(6)*. Tudi programsko 3D-opremo bi lahko še izboljšali, da bi se približali tehniki CCI *(7)*.

ZAKLJUČEK

V tem prispevku smo želeli ginekologom predstaviti za slovenski prostor novo 3D-ultrazvočno metodo za oceno prehodnosti jajcevodov. Naše izkušnje s 70 narejenimi 2D-/3D-HyCoSy primeri so zelo dobre. Opaziti je, da se v zadnjem času pojavlja vse več literature, ki opisuje izboljšanje tehnike, ki se po zanesljivosti približujejo izvidom, ki jih pridobimo pri laparoskopiji. 2D-/3D-HyCoSy ima tudi nekaj pomanjkljivosti: zahteva dobro ultrazvočno aparaturo, izkušenost z vaginalno 2D- in 3D-ultrazvočno sondo in izkušnje pri obdelavi 3D-slik. Metoda ima manj stranskih učinkov kot HSG ali laparoskopija, zato je primerna kot presejalna ambulantna metoda pri oceni prehodnosti jajcevodov pri neplodnih ženskah.

LITERATURA

1. Zhou L, Zhang X, Chen X, et al. Value of three-dimensional hysterosalpingo-contrast sonography with SonoVue in the assessment of tubal patency. Ultrasound Obstet Gynecol. 2012; 40: 93–8.
2. Savelli L, Pollastri P, Guerrini M et al. Tolerability, side effects, and coplications of hystrosalpingocontrast sonography (HyCoSy). Fertil Steril. 2009; 92 (4): 1481–6.
3. Lovšin B. Ultrazvočna kontrastna histerosalpingografija v diagnostiki tubarnega faktorja neplodnosti [Magistrsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2006.
4. Emanuel MH, Exalto N. Hysterosalpingo-foam sonography (HyFoSy): a new technique to visualize tubal patency. Letters to the Editor. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011; 37: 497–9.
5. Emanuel MH, van Vliet M, Weber M et al. First experiences with hysterosalpingo-foam sonography (HyFoSy) for office tubal patency testing. Hum Reprod. 2012; 27 (1): 114–7.
6. Sladkevicius P, Zannoni L, Valentin L. Comparison between different hystero-contrast-salpingosonography (HyCoSy) methods with regard to their ability to ascertain tubal patency. 22ed World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology; 2012 Sep 9–12, Copenhagen, Denmark; 40 (Suppl 1): 88.
7. Exacoustos C, Di Giovanni A, Szabolcs B et al. Automated sonographic tubal patency evaluation with three-dimensional coded contrast imaging (CCI) during hysterosalpingo-contrast sonography (HyCoSy). Ultrasound Obstet Gynecol. 2009; 34: 609–12.
8. Exacoustos C, Di Giovanni A, Szabolcs B et al. Tree-dimensional sonographic assesment of tubal patency with gel foam: hysterosalpingo-foam sonography (HyFoSy). 22ed World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology; 2012 Jul 1–4; Istanbul, Turkey.
9. Reš Muravec U. 2D/3D/4D ultrazvok pri obravnavi neplodnosti. Zdrav Vest. 2009; 78 Suppl I: 97–9.
10. Saunders RD, Shwayder JM, Nakajima ST. Current methods of tubal patency assesment. Fertil Steril. 2011; 95 (7): 2171–9.
11. Moro F, Selvaggi L, Sagnella F. Could antispasmolitic drug reduce pain during hysterosalpingo-contrast sonography (HyCoSy) in infertile patients? A randomized double-blind clinical trial. Ultrasound Obstet Gynecol. 2012; 39: 260–5.
12. Van der Bosch T, Van Schoubroeck D, De Neubourg D et al. Pain during HyCoSy using gel foam to assess tubal patency. 22ed World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 2012 Sep 9–12, Copenhagen, Denmark; 40 (Suppl 1): 215.
13. Tur-Kaspa I. Fear no pain: uterine cavity and tubal patency assesment tests should be pain free. Opinion. Ultrasound Obstet Gynecol. 2012; 39: 247–51.
14. Ghazeeri GS, Kutteh WH, Ke RW et al. Sonohysterography (SHG) over hysterosalpingography (HSG) in the assesment of uterine structual anomalies and tubal patency. Fertil Steril. 2000; 74 (Suppl 1) S234–5.
15. Socolov D, Boian I, Boiculese L et al. Comparison of the pain experienced by infertile women undergoing hystrosalpingo contrast sonography or radiologic hysterosalpingography. Int J Gynaecol Obstet. 2010; 111: 256–9.
16. Hajder E, Reš Muravec U. Ultrazvuk u neplodnosti. In: Hajder E, Hajder M, eds. Neplodnost i reproduktivna endokrinologija. Sarajevo: Bosna in Hercegovina, Nacionalna i univerzitetska biblioteka; 2011. p. 109–83.

Barbara Pregl Breznik[1], Borut Kovačič[2], Veljko Vlaisavljević[3]

Diagnostična vrednost funkcionalnih testov semenčic za izid postopka oploditve z biomedicinsko pomočjo

Diagnostic Value of Sperm Function Tests for Predicting Outcome of Medically Assisted Reproduction

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: fragmentiranost DNA, hialuronan, hiperaktivacija, semenčica, oploditev, kakovost zarodka

IZHODIŠČA. Kriterij za oceno kakovosti semena je klasična analiza semena, ki ovrednoti koncentracijo, gibljivost in delež morfološko optimalnih oblik semenčic, vendar po pregledu literature ugotavljamo, da ima le-ta nizko diagnostično vrednost. METODE. V raziskavo smo vključili pare v prvem ali drugem postopku zdravljenja neplodnosti, pri čemer so bile ženske mlajše od 37 let, brez ugotovljene endometrioze ali policističnih jajčnikov ter smo ob ultrazvočno vodeni punkciji jajčnikov dobili vsaj šest jajčnih celic. Na dan ultrazvočno vodene punkcije smo na semenu, pripravljenem za osemenitev jajčnih celic, poleg klasične analize semena opravili še test fragmentiranosti deoksiribonukleinske kisline, test sposobnosti vezave semenčic na hialuronan in test hiperaktivacije. Polovico jajčnih celic smo osemenili po klasični metodi *in vitro* fertilizacije, drugo polovico po metodi injiciranja semenčic v citoplazmo jajčne celice. REZULTATI. Vključenih je bilo 133 parov. Analiza naših rezultatov je pokazala, da na podlagi rezultatov klasične analize ne moremo predvideti deleža oplojenih jajčnih celic. Fragmentiranost deoksiribonukleinske kisline semenčic, sposobnost vezave semenčic na hialuronan ter hiperaktivacija so povezani z deležem oplojenih jajčnih celic po metodi in vitro fertilizacije. Delež semenčic s fragmentirano deoksiribonukleinsko kislino vpliva tudi na razvoj zarodka po metodi klasične *in vitro* fertilizacije. ZAKLJUČKI. Z ocenitvijo funkcionalnih lastnosti semenčic na pripravljenem semenu zanesljiveje kot na podlagi klasičnih kazalcev kakovosti semena ocenimo oploditveno sposobnost semenčic po metodi klasične *in vitro* fertilizacije. S tem rezultati testov funkcionalnih lastnosti semenčic pripomorejo k razlikovanju med vzorci semena, primernimi za metodo klasične *in vitro* fertilizacije ali metodo injiciranja semenčice v jajčno celico.

ABSTRACT

KEY WORDS: DNA fragmentation, hyaluronan, hyperactivation, spermatozoon, fertilization, embryo quality

BACKGROUNDS. Many fertility clinics evaluate the quality of the semen with classic semen analysis, determining concentration, motility and morphology of the spermatozoa. However,

[1] Barbara Pregl Breznik, univ. dipl. mikr., Oddelek za reproduktivno medicino in ginekološko endokrinologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; barbara.breznik@ukc-mb.si

[2] Doc. dr. Borut Kovačič, univ. dipl. biol., Oddelek za reproduktivno medicino in ginekološko endokrinologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

[3] Prof. dr. Veljko Vlaisavljević, dr. med., Oddelek za reproduktivno medicino in ginekološko endokrinologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

the diagnostic sensitivity of such assessment is low and the male factor infertility frequently remains undetected if only these three parameters are taken into account. METHODS. The study included 133 couples having their first or second infertility treatment with conventional in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. Women were under the age of 37 and did not have endometriosis, polycystic ovaries or polycystic ovary syndrome. Only the couples with at least 6 oocytes retrieved after follicular aspiration were included in the study. Besides classic semen analysis on washed semen, we also determined sperm DNA fragmentation using the Halosperm kit, the analysis of hyperactivation using sperm class analyzer and the percentage of spermatozoa with the ability to bind to hyaluronan. One half of the oocytes were inseminated using conventional in vitro fertilization, the other half using intracytoplasmic sperm injection. RESULTS. We included 133 couples. Both the fertilization rate and the embryo quality in IVF cycles negatively correlated with sperm DNA fragmentation. Furthermore, the positive correlation was observed between the fertilization rate and hyaluronan binding ability or induced hyperactivity. CONCLUSIONS. The test for determining DNA fragmentation, hyaluronan binding ability and induced hyperactivity is useful for predicting the ability of the spermatozoa to fertilize the oocytes in IVF and helps distinguish semen samples suitable for in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection.

IZHODIŠČA

V postopkih zdravljenja neplodnosti je ena od ključnih diagnostičnih preiskav analiza kakovosti semenskega izliva. Glede na to se odločamo o strategiji zdravljenja neplodnosti, bodisi za znotrajmaternično osemenitev ali zunajtelesno oploditev. V primeru slednje je kakovost semena pomembna tudi za tehniko osemenitve jajčnih celic, pri čemer izbiramo med klasično *in vitro* fertilizacijo (angl. *in vitro fetilisaition*, IVF) in metodo injiciranja semenčice v citoplazmo jajčne celice (angl. *intracytoplasmic sperm injection*, ICSI).

Kriterij za oceno kakovosti semena je klasična analiza semena, ki oceni koncentracijo, gibljivost in delež morfološko normalno oblikovanih semenčic.

Iz lastnih izkušenj in po pregledu literature pa ugotavljamo, da ima klasična analiza kakovosti semena nizko diagnostično vrednost. Kljub vrednostim klasične analize semena nad referenčnimi (ugotovljena normozoospermija) je 15 % moških neplodnih (nepojasnjena neplodnost) ali se po metodi IVF soočamo z zelo nizkim deležem oplojenih jajčnih celic ali celo z dejstvom, da ni oplojena niti ena jajčna celica (angl. *total fertilization failure*, TFF) *(1)*. Na podlagi klasične analize semena ne moremo z gotovostjo izločiti moškega dejavnika neplodnosti *(1–6)*. Tako se je v zadnjih letih pojavila potreba po dodatnih testih, ki bi zanesljiveje ocenili oploditveno sposobnost semenčic, njihovo funkcionalno zrelost. Trije izmed njih, test za fragmentiranost DNA semenčic, test za sposobnost vezave semenčic na hialuronan in delež hiperaktiviranih semenčic, so izvedeni v manj kot dveh urah, kar jim daje prednost v uporabnosti pred ostalimi.

Prvi korak v procesu kapacitacije semenčice je hiperaktivacija. Zanjo je značilen poseben način neprogresivnega premikanja, ki ga prepoznamo po živahnem gibanju repa semenčice z velikimi odkloni glave in repa od osrednje poti semenčice *(7)*. S takšnim načinom gibanja se semenčica premika skozi celice kumulusa ooforusa, ki obdajajo jajčno celico, do zone pelucide. Progesteron, ki je prisoten v folikularni tekočini, vpliva na vdor kalcijevih ionov in s tem inducira hiperaktivacijo *(8)*. Chan s sodelavci poroča o znižani sposobnosti prodora semenčice skozi zono pelucido v jajčno celico in znižani sposobnosti hiperaktivacije, takrat ko je delež semenčic s fragmentirano DNA visok *(9)*.

Hialuronska kislina je sestavni del ekstracelularnega matriksa celic kumulusa ooforusa, ki obdajajo jajčno celico. Raziskave kažejo, da imajo sposobnost vezave na hialuronsko kislino v večji meri semenčice brez citoplazmatskih ostankov, preostalih histonov, poš-

kodb na DNA ali apoptotskih označevalcev *(10, 11)*. Sposobnost vezave in prodor semenčice skozi celice kumulusa je ključnega pomena za oploditev jajčne celice *in vivo* ali pri metodi IVF *(12)*. Do sedaj opravljene raziskave kažejo, da je fragmentiranost DNA semenčic povezana s sposobnostjo semenčice, da se veže na hialuronan *(13, 14)*.

METODE

V raziskavo smo vključili pare, ki so se zdravili zaradi neplodnosti z metodami oploditve z biomedicinsko pomočjo (OBMP) v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor v obdobju od marca 2011 do junija 2012. Vključitveni kriteriji za ženske so bili naslednji: ženske, mlajše od 37 let, pri katerih vzrok neplodnosti ni endometrioza ali ultrazvočni izgled policističnih jajčnikov (angl. *polycistic ovary*, PCO) ali sindrom policističnih jajčnikov (angl. *polycistic ovary syndrome*, PCOS) po Rotterdamskih kriterijih. Vključitveni kriterij za moške je bil opravljeni vsaj dve analizi semenskega izliva z ugotovljeno lažjo oligo-, astheno- ali teratozoospermijo ali normozoospermijo. Vključili smo pare, ki so bili v prvem ali drugem postopku zdravljenja neplodnosti z metodami OBMP in smo po ultrazvočno vodeni punkciji jajčnikov pridobili vsaj šest jajčnih celic. Polovico jajčnih celic smo oplodili po metodi ICSI, drugo polovico po metodi IVF, v kolikor je bila koncentracija gibljivih semenčic po pripravi semena vsaj 2 milijona na mililiter.

Za spodbujanje rasti jajčnih foliklov smo uporabili protokole s kombinacijo agonista gonadotropin spodbujajočega hormona (angl. *gonadotrophin releasing hormone*, GnRH) (Diphereline®; *Ipsen Pharma Biotech*, Signes, Francija) oziroma antagonista GnRH (Cetrotide®, *Merck Serono*, London, Velika Britanija) in rekombinantnega folikel stimulirajočega hormona (angl. *follicle-stimulating hormone*, FSH) (Gonal F®, *Merck Serono*, London, Velika Britanija) oziroma humanega menopavzalnega gonadotropina (HMG) (Menopur®, *Ferring Pharmaceuticals Inc.*, Saint-Prex, Švica) po predhodni sinhronizaciji cikla s kontraceptivi. Ko je velikost vodilnega jajčnega folikla dosegla velikost v povprečju 18 mm, smo določili dan aplikacije 250 mg humanega horijevega gonadotropina (angl. *human chorionic gonadotropin*, hCG (Ovitrelle®, Serono, Aubonne, Švica). Ultrazvočno vodeno punkcijo jajčnikov smo izvedli 35–36 ur za aplikacijo hCG.

Vzorci semena so bili pridobljeni na dan ultrazvočno vodene punkcije jajčnikov, z masturbacijo, po dveh do petih dneh spolne vzdržnosti. Po likvefakciji semenskega izliva je sledila analiza semenskega izliva.

Koncentracijo semenčic v nativnem semenu smo določili z uporabo Neubauerjevega hemocitometra. Gibljivost smo analizirali z uporabo računalniškega sistema, *Sperm Class Analyzer* (SCA, *Microoptics*, Španija).

Morfologijo semenčic smo ocenjevali po striktnih Tygerbergovih kriterijih. Vse analize na semenu so bile opravljene v skladu s priporočili Svetovne zdravstvene organizacije *(15)*.

Vzorec semena smo pripravili z metodo gradienta gostote (Puresperm, Nidacon, Švedska). Tako pridobljeno spodnjo frakcijo smo za tem še pripravili po metodi swim-up.

Testi za funkcionalno zrelost semenčic so bili opravljeni na pripravljenem semenu, ki je bilo takoj za tem uporabljeno za osemenitev jajčnih celic. Določali smo delež semenčic s fragmentirano DNA, delež semenčic s sposobnostjo vezave na hialuronan in delež spontano ter inducirano hiperaktiviranih semenčic.

Za določitev deleža semenčic s fragmentirano DNA smo uporabili diagnostični set *Halosperm* (INDAS Laboratories, Španija), po navodilih proizvajalca.

Test sposobnosti semenčice, da se veže na hialuronsko kislino, smo izvedli na stekelcih, *Hyluronan binding assay* (HBA®). Test smo izvedli po navodilih proizvajalca.

Delež hiperaktiviranih semenčic smo določali z računalniškim programom za analizo gibanja semenčic. Za kategorizacijo hiperaktivnega gibanja so pomembni naslednji parametri:

- bočni odklon glave semenčic (angl. *lateral head displacement*, ALH) [µm],
- hitrost vijugaste poti (angl. *curvilinear velocity*, VCL) [µm/s],
- najkrajša pot od začetne do končne točke (angl. *straight line velocity*, VSL) [µm/s] in
- linearnost (angl. *linearity*, LIN; VSL/VCL) [%].

Semenčica kaže hiperaktivno gibanje, če so izpolnjeni naslednji kriteriji: ALH ≥ 5,0 µm, LIN ≤ 60 % in VCL ≥ 100 µm/s *(16)*.

Določali smo delež spontano in delež inducirano hiperaktiviranih semenčic. Inducirano hiperaktivacijo smo izzvali z reagentom HAmax, ki smo ga vsak dan sveže pripravili iz 2 ml SPM, 4 µl raztopine progesterona (1 mg progesterona, *Sigma*, Nemčija, raztopljen v 1 ml absolutnega etanola) in 40 µg govejega serumskega albumina (angl. *Bovine Serum Albumine*, BSA, *Sigma*, Nemčija). Testnemu vzorcu pripravljenega semena smo v razmerju 1 : 1 dodali reagent HAmax za ugotavljanje deleža inducirano hiperaktiviranih semenčic, za delež spontano hiperaktiviranih semenčic pa v razmerju 1 : 1 SPM-medij. Sledila je inkubacija za eno uro na 37 °C. Po preteku ene ure smo oba semenska vzorca analizirali.

Testi za funkcionalno zrelost semenčic so bili opravljeni na pripravljenem semenu, ki je bilo takoj za tem uporabljeno za osemenitev jajčnih celic.

Za pravilno oplojene smo ocenili tiste, ki so po 18–20 urah od časa osemenitve imele vidna dva pronukleusa (2PN) v citoplazmi jajčne celice.

Za optimalen zarodek na tretji dan gojenja smo ocenili tisti zarodek, ki je imel vsaj osem blastomer, ni bil multinukleiran (večjedrne blastomere) in je imel manj kot 20 % s citoplazmo obdanih brezjedrnih vključkov (fragmentov).

Kot optimalno blastocisto smo ocenili ekspandirano blastocisto z razširjenim blastocelom, ovalno ali okroglo znotrajcelično maso in trofektodermom iz zdravih in številnih celic, brez izključenih blastomer ali citoplazmatskih fragmentov v perivitalinskem prostoru, okoli znotrajcelične mase ali trofektoderma *(17)*.

Vpliv rezultatov analiz, opravljenih na semenu, na delež oplojenih jajčnih celic in kakovost zarodka smo ugotavljali z uporabo linearne regresije.

REZULTATI

V raziskavo smo vključili 133 parov, pri katerih je bilo skupno pridobljenih 1.760 jajčnih celic. Od tega smo jih 883 osemenili po metodi IVF in 878 po metodi ICSI.

Delež oplojenih jajčnih celic po metodi IVF je bil 68,7 % ± 27,6 % (povprečna vrednost ± standardna deviacija, SD), kar smo izračunali kot število oplojenih jajčnih celic glede na število celic, osemenjenih po metodi IVF.

Od 878 jajčnih celic, namenjenih za osemenitev po metodi ICSI, je bilo 86,2 % ± 16,9 % (povprečna vrednost ± SD) jajčnih celic v metafazi II (MII) in od tega oplojenih 80,9 % ± 20,6 % (povprečna vrednost ± SD), kar smo izračunali kot število oplojenih jajčnih celic glede na število MII jajčnih celic, osemenjenih po metodi ICSI.

Vpliv vrednosti klasične analize semena in testov za funkcionalno zrelost semenčic na stopnjo oploditve in kakovost zarodka po metodi IVF

Ugotavljali smo povezavo med rezultati klasične analize semena ter funkcijskih testov in deležem oplojenih jajčnih celic ter kakovostjo zarodka po metodi IVF. Ugotovili smo, da nobeden od klasičnih parametrov analize semena (koncentracija, gibljivost in delež morfološko normalnih oblik) ni povezan z izidom OBMP-postopka po metodi IVF. Ugotovili smo, da je delež semenčic s sposobnostjo vezave na hialuronan, delež semenčic s fragmentirano DNA in delež inducirano hiperaktiviranih semenčic povezan z deležem oplojenih jajčnih celic po metodi IVF. Delež semenčic s fragmentirano DNA je povezan tudi s kakovostjo zarodkov na tretji in peti dan gojenja po metodi IVF (tabela 1).

Vpliv vrednosti klasične analize semena in testov za funkcionalno zrelost semenčic na stopnjo oploditve in kakovost zarodka po metodi ICSI

Zanimala nas je tudi povezava med rezultati klasične analize semena ter funkcijskih testov in deležem oplojenih jajčnih celic ter kakovostjo zarodka po metodi ICSI. Ugotovili smo, da nobeden od klasičnih parametrov analize semena (koncentracija, gibljivost in delež morfološko normalnih oblik) kot tudi nobeden od funkcijskih testov ni povezan z izidom OBMP-postopka po metodi ICSI (tabela 2).

Tabela 1. *Korelacije med rezultati klasičnih parametrov analize semena ter funkcijskih testov in izidom postopka oploditve z biomedicinsko pomočjo po metodi IVF (N = 133).*

IVF		Delež oplojenih jajčnih celic	Delež optimalnih zarodkov na D3	Delež blastocist	Delež optimalnih blastocist
Nativni vzorec semena					
Koncentracija	R	0,166	0,046	0,141	0,154
	P	0,056	0,597	0,106	0,077
Gibljivost	R	0,145	0,092	0,135	0,149
	P	0,095	0,291	0,120	0,087
Normalne morfološke oblike	R	0,164	0,018	0,125	0,145
	P	0,059	0,839	0,150	0,095
Opran vzorec semena					
Sposobnost vezave na hialuronan	R	**0,321**	0,092	0,095	0,112
	P	**0,000**[a]	0,294	0,278	0,198
Spontana hiperaktivacija	R	0,095	0,167	0,057	0,168
	P	0,274	0,053	0,513	0,052
Inducirana hiperaktivacija	R	**0,189**	0,090	0,045	0,155
	P	**0,029**[a]	0,300	0,603	0,074
DNA-fragmentacija	R	**–0,436**	**–0,242**	**–0,312**	**–0,310**
	P	**0,000**[a]	**0,005**[a]	**0,001**[a]	**0,001**[a]

[a] Statistično značilna razlika P < 0,05, R = regresijski koeficient

Tabela 2. *Korelacije med rezultati klasičnih parametrov analize semena ter funkcijskih testov in izidom postopka oploditve z biomedicinsko pomočjo po metodi ICSI. ICSI – intracytoplasmatic sperm injection.*

ICSI		Delež oplojenih jajčnih celic	Delež optimalnih zarodkov na D3	Delež blastocist	Delež optimalnih blastocist
Nativni vzorec semena					
Koncentracija	R	0,109	0,066	0,045	0,018
	P	0,211	0,448	0,610	0,835
Gibljivost	R	0,052	0,004	0,048	0,097
	P	0,552	0,959	0,587	0,267
Normalne morfološke oblike	R	0,105	0,148	0,015	0,151
	P	0,231	0,090	0,864	0,083
Opran vzorec semena					
Sposobnost vezave na hialuronan	R	0,114	0,036	0,117	0,005
	P	0,190	0,679	0,179	0,954
Spontana hiperaktivacija	R	0,017	0,073	0,118	0,098
	P	0,848	0,402	0,177	0,261
Inducirana hiperaktivacija	R	0,137	0,045	0,031	0,010
	P	0,115	0,610	0,727	0,908
DNA-fragmentacija	R	–0,037	–0,049	–0,065	–0,026
	P	0,672	0,573	0,455	0,766

Statistično značilna razlika $P < 0.05$, R = regresijski koeficient.

RAZPRAVA

Glede na do sedaj znane podatke gre za prvo prospektivno raziskavo, pri kateri so bile analize funkcijskih lastnosti semenčic opravljene na pripravljenem semenu, ki je bilo istočasno uporabljeno tudi za osemenitev jajčnih celic. S pomočjo rezultatov teh analiz smo želeli zanesljiveje razlikovati med semenskimi vzorci, primernimi za metodo IVF ali ICSI, ter ugotoviti njihovo povezavo z razvojem zarodkov.

V naši raziskavi nismo mogli dokazati, da so klasični parametri kakovosti semena (gibljivost, koncentracija in delež morfološko normalno oblikovanih semenčic) povezani z deležem oplojenih jajčnih celic po metodi IVF ali ICSI, kar je v skladu z že objavljeno literaturo *(2–6)*.

Rezultati naše raziskave so pokazali, da je delež oplojenih jajčnih celic po metodi IVF povezan z deležem semenčic s fragmentirano DNA, semenčic s sposobnostjo vezave na hialuronan in inducirano hiperaktiviranih semenčic. V procesu oploditve jajčne celice po metodi IVF samo fizično približamo jajčno celico, ki jo obdajajo kumulusne celice, in pripravljeno seme. Tako je potrebno, da semenčica opravi prehod skozi kumulusne celice, se veže na zono pelucido in prodre skoznjo ter posledično oplodi jajčno celico. Hiperaktivacija semenčice je potrebna tako za prehod semenčice skozi kumulusne celice kot za vezavo in prodor skozi zono pelucido in tako nujna za uspešno oploditev *(18–21)*. Rezultati naše raziskave so primerljivi z že objavljenimi v literaturi *(12, 22, 23)*.

Z deležem oplojenih jajčnih celic po metodi ICSI ni bila povezana nobena od analiziranih funkcionalnih lastnosti semenčic. Razlog za to je verjetno v tem, da metoda ICSI obide naravno pot oploditve jajčne celice, natančneje vstop semenčice v jajčno celico. Tako semenčica analiziranih funkcionalnih lastnosti (predvsem hiperaktivnega gibanja in sposobnosti vezave na hialuronan) ne potrebuje, ker semenčico mehansko injiciramo v citoplazmo jajčne celice. Naši rezultati so v skladu s številnimi drugimi raziskavami *(13, 23–31)*, vendar ne z vsemi *(22, 32–35)*. Vzrok za neskladnost rezultatov nekaterih raziskav je lahko v tem, da so v nekaterih raziskavah opravili teste na nativnem semenu, v drugih na opranem semenu, ter da so z različnimi metodami določevali delež semenčic s fragmentirano DNA.

Eden izmed ciljev naše raziskave je bil tudi ugotoviti, ali je na podlagi kakovosti oz. omenjenih analiziranih lastnosti semena možno predvidevati razvoj zarodka. Od vseh analiz, opravljenih na semenskih vzorcih, je z razvojem zarodka po metodi IVF negativno povezan le delež semenčic s fragmentirano DNA, kar je v skladu s še nekaterimi raziskavami *(22, 29)*. V kolikor je bila jajčna celica oplojena s semenčico s fragmentirano DNA, bo njen nadaljnji razvoj odvisen od tega, ali se bo poškodovana DNA popravila ali ne, vendar prične zarodek lastno sintezo beljakovin šele na stopnji 4–8-celičnega zarodka, za kar je potreben nepoškodovan embrionalni genom. V kolikor aktivacija embrionalnega genoma ni mogoča, za kar so lahko krive tudi nepopravljive poškodbe na DNA semenčice, se bo razvoj zarodka ustavil in ta ne bo dosegel stadija blastociste *(33, 36–40)*. To smo tudi potrdili v naši raziskavi. Izid vnosa ali vstopa semenčice s fragmentirano DNA v jajčno celico je odvisen od več dejavnikov, na katere nimamo vpliva in jih tudi ne moremo izmeriti. Le-ti znižujejo diagnostično vrednost testa in so naslednji: vrsta poškodb na DNA (enojni prelomi, dvojni prelomi, modificirane baze), območje poškodbe (introni/eksoni) ter sposobnost jajčne celice, da popravi poškodbe na DNA semenčice *(41, 42)*.

Z analizo naših rezultatov nismo mogli dokazati, da bi bila katera koli od analiziranih funkcionalnih sposobnosti semenčic povezana z razvojem zarodka po metodi ICSI. Do podobnih rezultatov so prišli tudi avtorji drugih raziskav *(22, 24, 28)*. Vzrok za odsotnost povezave med razvojem zarodka po metodi ICSI in rezultati funkcijskih testov je lahko v tem, da skušamo povezati rezultat testa, ki ga izvedemo na celotni populaciji semenčic, dejansko pa je potem vnesena ena semenčica, ki jo izbere embriolog na podlagi subjektivne ocene gibljivosti in oblike semenčice. Avendano je s sodelavci dokazal, da lahko tudi na pogled morfološko normalne semenčice vsebujejo poškodovano DNA in obratno *(43)*. Ugotavljal je poškodovanost DNA na semenčicah, ki so bile predhodno

hipotetično izbrane za vnos v jajčno celico po metodi ICSI. Ugotovil je, da delež semenčic s fragmentirano DNA tako izbrane subpopulacije statistično pomembno vpliva na razvoj zarodka tudi po metodi ICSI *(44)*.

ZAKLJUČKI

Glede na delež semenčic s fragmentirano DNA in sposobnostjo vezave na hialuronan ter z deležem inducirano hiperaktiviranih semenčic lahko zanesljiveje kot z uporabo klasičnih kazalcev kakovosti semena napovemo delež oplojenih jajčnih celic po metodi IVF. S tem bolje razlikujemo med vzorci semena, primernimi za metodo IVF ali ICSI, v smislu doseganja visokega deleža oplojenih jajčnih celic. Delež semenčic s fragmentirano DNA vpliva na razvoj zarodka po metodi IVF.

LITERATURA

1. Agarwal A, Allamaneni SS. Sperm DNA damage assessment: a test whose time has come. Fertil Steril. 2005; 84: 850–3.
2. Saleh RA, Agarwal A, Nelson DR, et al. Increased sperm nuclear DNA damage in normozoospermic infertile men: a prospective study. Fertil Steril. 2002; 78: 313–8.
3. Sakkas D, Urner F, Bianchi PG, et al. Sperm chromatin abnormalities can influence decondensation after intracytoplasmic sperm injection. Hum Reprod. 1996; 11: 837–43.
4. Hinting A, Comhaire F, Vermeulen L, et al. Value of sperm characteristics and the result of in-vitro fertilization for predicting the outcome of assisted reproduction. Int J Androl. 1990; 13: 59–66.
5. Chen X, Zhang W, Luo Y, et al. Predictive value of semen parameters in in vitro fertilisation pregnancy outcome. Andrologia. 2009; 41: 111–7.
6. Keegan BR, Barton S, Sanchez X, et al. Isolated teratozoospermia does not affect in vitro fertilization outcome and is not an indication for intracytoplasmic sperm injection. Fertil Steril. 2007; 88: 1583–8.
7. Qi H, Moran MM, Navarro B, et al. All four CatSper ion channel proteins are reguired for male fertility and sperm cell hyperactivated motility. Proc Nat Acad Sci U S A. 2007; 104: 1219–23.
8. Harper CV, Barratt CL, Publicover SJ. Stimulation of human spermatozoa with progesterone gradients to stimulate approach to the oocyte. Induction of Ca^{2+} oscillations and cyclical transitions in flagellar beating. J Biol Chem. 2004; 279: 46315–25.
9. Chan PJ, Corselli JU, Patton WC, et al. A simple comet assay for archived sperm correlates DNA fragmentation to reduced hyperactivation and penetration of zona-free hamster oocyte. Fertil Steril. 2001; 75 (1): 186–92.
10. Cayli S, Jakab A, Ovari L, et al. Biochemical markers of sperm function: male fertility and sperm selection for ICSI. Reprod Biomed Online. 2003; 7: 462–8.
11. Huszar G, Celik-Ozenci C, Cayli S, et al. Hyaluronic acid binding by human sperm indicates cellular maturity, viability, and unreacted acrosomal status. Fertil Steril. 2003; 79: 1616–24.
12. Ye H, Huang G, Gao Y, et al. Relationship between human sperm hyaluronan binding assay and fertilization rate in conventional in vitro fertilization. Hum Reprod. 2006; 21: 1545–50.
13. Nasr-Esfahani MH, Razavi S, Vahdati AA, et al. Evaluation of sperm selection procedure based on hyaluronic acid binding ability on ICSI outcome. J Assist Reprod Genet. 2008; 25: 197–203.
14. Parmegiani L, Cognigni GE, Bernardi S, et al. »Physiologic ICSI«: Hyaluronic acid (HA) favors selection of spermatozoa without DNA fragmentation and with normal nucleus, resulting in improvement of embryo quality. Fertil Steril. 2010; 93 (2): 598–604.
15. World health organization (WHO) laboratory manual for the examination and processing of human semen, 5th edition. Cambridge: Cambridge Univerity Press; 2010.
16. Mortimer ST, Mortimer D. Kinematics of human spermatozoa incubated under capacitating conditions. J Androl. 1990; 11 (3): 195–203.
17. Kovacic B, Vlaisavljevic V, Reljic M, et al. Developmental capacity of different morphological types of day 5 human morulae and blastocysts. Reprod Biomed Online. 2004; 8 (6): 687–94.
18. Yanagimachi R. The movement of golden hamster spermatozoa before and after capacitation. J Reprod Fertil. 1970; 23: 193–6.
19. Stauss CR, Votta TJ, Suarez SS. Sperm motility hyperactivation facilitates penetration of the hamster zona pellucida. Biol Reprod. 1995; 53: 1280–5.

20. Ren D, Navarro B, Perez G, et al. A sperm ion channel required for sperm motility and male fertility. Nature. 2001; 413: 603–9.
21. Murine M, Shimizu Y, Sakata Y, et al. Impaired hyperactivation of human sperm in patients with infertility. J Med Dent Sci. 2004; 51: 99–104.
22. Benchaib M, Lornage J, Mazoyer C, et al. Sperm deoxyribonucleic acid fragmentation as a prognostic indicator of assisted reproductive technology outcome. Fertil Steril. 2007; 87 (1): 93–100.
23. Henkel RR, Schill WB. Sperm preparation for ART. Reprod Biol Endocrinol. 2003, 1: 108.
24. Simon L, Brunborg G, Stevenson M, et al. Clinical significance of sperm DNA damage in assisted reproduction outcome. Hum Reprod. 2010; 25: 1594–608.
25. Larson KL, DeJonge CJ, Barnes AM, et al. Sperm chromatin structure assay parameters as predictors of failed pregnancy following assisted reproductive techniques. Hum Reprod. 2000; 15: 1717–22.
26. Li Z, Wang L, Cai J, et al. Correlation of sperm DNA damage with IVF and ICSI outcome: a systematic review and meta-analysis. J Assist Reprod Genet. 2006; 23: 367–76.
27. Dariš B, Goropevšek A, Hojnik N, et al. Sperm morphological abnormalities as indicators of DNA fragmentation and fertilization in ICSI. Arch Gynecol Obstet. 2010; 281: 363–7.
28. Bakos HW, Thompson JG, Feil D, et al. Sperm DNA damage is associated with assisted reproductive technology pregnancy. Int J Androl. 2008; 31: 518–26.
29. Virro MR, Larson-Cook KL, Evenson D. Sperm chromatin structure assay (SCSA) parameters are related to fertilization, blastocyst development and ongoing pregnancy in in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection cycles. Fertil Steril. 2004; 81: 1289–95.
30. Speyer BE, Pizzey AR, Ranieri M, et al. Fall in implantation rates following ICSI with sperm with high DNA fragmentation. Hum Reprod. 2010; 25: 1609–18.
31. Bacer-Kermavner L, Virant-Klun I, Vrtačnik-Bokal E, et al. Sperm selection with hyaluronan and blastocyst developemnt after ICSI. Zdrav Vestn. 2009; 78 (1): 235–6.
32. Velez de la Calle JF, Muller A, Walschaerts M, et al. Sperm deoxyribonucleic acid fragmentation as assessed by the chromatin dispersion test in assisted reproductive technology programs: results of a large prospective multicenter study. Fertil Steril. 2008; 90 (5): 1792–9.
33. Lopes S, Sun JG, Jurisicova A, et al. Sperm deoxyribonucleic acid fragmentation is increased in poor-quality semen samples and correlates with failed fertilization in intracyto-plasmic sperm injection. Fertil Steril. 1998; 69: 528–32.
34. Cebesoy FB, Aydos K, Unlu C. Effects of chromatin damage on fertilization ratio and embryo quality post-ICSI. Arch Androl. 2006; 52: 397–402.
35. Virant- K lun I, Tomaževič T, Meden - Vrtovec H. Sperm single-stranded DNA, detected by acridine orange staining, reduces fertilization and quality of ICSI-derived embryos. J Assist Reprod Genet. 2002; 19 (7): 319–28.
36. Irvine DS, Twigg JP, Gordon EL, et al. DNA integrity in human spermatozoa: relationship with semen quality. J Androl. 2000; 21: 33–44.
37. Spano M, Bonde JP, Hjøllund HI, et al. Sperm chromatin damage impairs human fertility. The Danish fist pregnancy planner study team. Fertil Steril. 2000; 73 (1): 43–50.
38. Bianchi PG, Manicardi GC, Urner F, et al. Chromatin packaging and morphology in ejaculated human spermatozoa: evidence of hidden anomalies in normal spermatozoa. Mol Hum Reprod. 1996; 2 (3): 139–44.
39. Seli ES, Gardner DK, Schoolcraft WB, et al. Extent of nuclear DNA damage in ejaculated spermatozoa impacts on blastocyst development after in vitro fertilization. Fertil Steril. 2004; 82: 378–83.
40. Janny L, Menezo YJ. Eivdence for a strong paternal effect of human preimplantation embryo development and blastocyst formation. Mol Reprod Dev. 1994; 38 (1): 36–42.
41. Britan A, Maffre V, Tone S, et al. Quantitative and spatial differences in the expression of tryptophan-metabolizing enzymes in mouse epididymis. Cell Tissue Res. 2006; 324: 301–10.
42. Sakkas D, Alvarez JG. Sperm DNA fragmentation: mechanisms of origin, impact on reproductive outcome, and analysis. Fertil Steril. 2010; 93 (4): 1027–35.
43. Avendano C, Franchi A, Taylor S, et al. Fragmentation of DNA in morphologically normal human spermatozoa. Fertil Steril. 2009; 92: 835–84.
44. Avendano C, Oehninger S. DNA fragmentation in morphologically normal spermatozoa: How much should we be concerned in the ICSI era? J Androl. 2011; 32: 356–63.

Irma Virant - Klun[1], Katja Knez[2], Sašo Drobnič[3], Eda Vrtačnik - Bokal[4], Tomaž Tomaževič[5]

Pomen metode IMSI za zdravljenje moške neplodnosti v programu zunajtelesne oploditve

Impact of IMSI Method on Male Infertility Treatment in Programme of In Vitro Fertilization

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: moška neplodnost, neposredni vnos morfološko selekcionirane semenčice v citoplazmo jajčne celice, seme, zunajtelesna oploditev

IZHODIŠČA. Metoda neposrednega vnosa morfološko selekcionirane semenčice v citoplazmo jajčne celice (angl. *intracytoplasmic morphologically selected sperm injection*, IMSI) omogoča izbor najprimernejših semenčic za zunajtelesno oploditev na osnovi morfologije in prisotnosti vakuol v njihovih glavah. Izvajamo jo pri parih z moško neplodnostjo – s slabo kakovostjo semena. Mnenja glede metode so deljena, saj še niso dobro poznane indikacije zanjo. Zato je bil namen raziskave ugotoviti uspešnost te metode glede na obliko moške neplodnosti, starost moškega in starost ženske. METODE. Primerjali smo uspešnost (oploditev, razvoj zarodkov, zanositev) metode IMSI z običajno metodo neposrednega vnosa semenčice v citoplazmo jajčne celice glede na obliko moške neplodnosti – teratozoospermijo, oligoastenoteratozoospermijo, normalno kakovost semena brez oploditve ali s slabo oploditvijo v predhodnih poskusih zunajtelesne oploditve – in glede na starost moškega ali ženske. REZULTATI. Z metodo IMSI smo izboljšali klinične rezultate pri parih z izolirano teratozoospermijo ne glede na starost moškega ali ženske. Pri drugih dveh oblikah moške neplodnosti nismo ugotovili izboljšanja kliničnih rezultatov. ZAKLJUČKI. Metoda IMSI je uspešna, vendar samo ob določenih oblikah moške neplodnosti, kot je na primer teratozoospermija, in jo je smiselno izvajati ne glede na starost moškega ali ženske.

ABSTRACT

KEY WORDS: male infertility, intracytoplasmic morphologically selected sperm injection, sperm, in vitro fertilization

BACKGROUNDS. The method of intracytoplasmic morphologically selected sperm injection into the oocyte cytoplasm (IMSI) enables the selection of the most appropriate spermatozoa for in vitro fertilization according to their morphology and the presence of vacuoles in

[1] Doc. dr. Irma Virant - Klun, univ. dipl. biol., senior klinični embriolog, Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva 3, 1000 Ljubljana

[2] Katja Knez, univ. dipl. biotehnolog, Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

[3] Sašo Drobnič, dr. med., Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

[4] Prof. dr. Eda Vrtačnik - Bokal, dr. med., Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

[5] Prof. dr. Tomaž Tomaževič, dr. med., Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

their heads. It is performed in couples with male infertility – with bad semen quality. The consensus about the method has not yet been reached, because the exact indications for this method are still poorly understood. Therefore, the aim of this study was to elucidate the success of this method according to different types of male infertility, male age and female age. METHODS. The clinical outcome (fertilization, embryo development, pregnancy) of the IMSI method was compared to the conventional method of intracytoplasmic sperm injection according to the types of male infertility – teratozoospermia, oligoasthenoteratozoospermia, normal semen quality with no or poor fertilization in previous attempts of in vitro fertilization, and male or female age. RESULTS. When using the IMSI method, the clinical results improved significantly in couples with teratozoospermia regardless of the male or female age, yet they did not improve in couples suffering from the other two causes of male infertility. CONCLUSIONS. The IMSI method is successful, but only with some indications of male infertility, such as teratozoospermia, and it is reasonable to perform it regardless of the male or female age.

IZHODIŠČA

Metoda neposrednega vnosa semenčice v citoplazmo jajčne celice (angl. *intracytoplasmic sperm injection*, ICSI) je neprecenljive vrednosti, saj omogoča oploditev in zanositev pri parih z moško neplodnostjo in slabo kakovostjo semena vključenih v program zunajtelesne oploditve. Pri tej metodi v vsako jajčno celico mikroinjiciramo po eno semenčico pod invertnim mikroskopom in s pomočjo mikromanipulacijskega sistema. To metodo izvajamo pod 200- do 400-kratno povečavo, pod katero relativno slabo vidimo semenčice, ki jih mikroinjiciramo v jajčne celice, in je izbor semenčic bolj ali manj naključen, z izjemo negibljivih semenčic ali semenčic z izredno slabo morfologijo. Ker metodo ICSI izvajamo tudi s semenčicami slabe kakovosti, so v razmahu nove metode, katerih namen je izbrati za zunajtelesno oploditev optimalne semenčice in izboljšati rezultate zunajtelesne oploditve pri parih z moškimi vzroki neplodnosti in s slabo kakovostjo semena.

Ena od teh metod je neposredni vnos morfološko selekcionirane semenčice v citoplazmo jajčne celice (angl. *intracytoplasmic morphologically selected sperm injection*, IMSI), nova metoda zdravljenja moške neplodnosti v programu zunajtelesne oploditve. Od običajne metode neposrednega vnosa semenčice v citoplazmo jajčne celice (ICSI), ki jo rutinsko izvajamo pri neplodnih parih s semenom slabe kakovosti, se razlikuje v tem, da semenčice pred mikroinjiciranjem v jajčne celice pogledamo pod večjo, tj. 6000-kratno, povečavo in za oploditev izberemo najbolj primerne semenčice. Pri večji povečavi lažje ocenimo obliko, tj. morfologijo semenčic, vidna pa postane tudi nova nepravilnost oziroma kriterij za kakovost semenčic – vakuole v njihovih glavah. Za mikroinjiciranje v jajčne celice poskušamo izbrati semenčice s čim boljšo morfologijo in brez vakuol oziroma s čim manj in čim manjšimi vakuolami v glavah. Vakuole v glavah semenčic naj bi bile povezane s porušeno integriteto DNA, npr. fragmentacijo DNA, kromosomskimi nepravilnostmi, nepravilno kondenzacijo kromatina, nekateri pa jih povezujejo tudi s kapacitacijo in akrosomsko reakcijo *(1–6)*. Izvajanje metode IMSI se zdi smiselno, saj se v programu zunajtelesne oploditve pogosto srečujemo s semenčicami s slabo morfologijo. Glede na literaturo naj bi z metodo IMSI izboljšali razvoj zarodkov in stopnjo zanositve v programu zunajtelesne oploditve pri parih z moško neplodnostjo in s slabo kakovostjo semena *(7–12)*. Kljub obetavnim rezultatom pa so mnenja glede te nove metode deljena. Eden od glavnih razlogov je, da indikacije za metodo IMSI še niso dobro poznane. Zato je bil namen te raziskave ugotoviti, kako različni dejavniki – oblika moške neplodnosti, starost moškega ali starost ženske – vplivajo na izid postopka zunajtelesne

oploditve z metodo IMSI v primerjavi z običajno metodo ICSI.

METODE

V raziskavi, ki jo je odobrila Komisija za medicinsko etiko (referenca 140/01/11) in je potekala eno leto, smo primerjali izid postopka zunajtelesne oploditve (stopnjo oploditve, razvoj zarodkov do blastociste in stopnjo zanositve) z novo metodo IMSI in z običajno metodo ICSI glede na tri različne oblike moške neplodnosti:

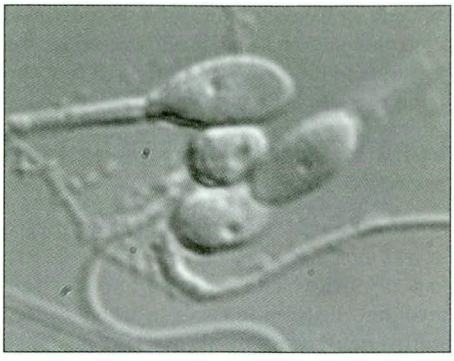
- teratozoospermijo: normalna koncentracija in gibljivost semenčic, poslabšana morfologija semenčic, to je manj kot 14 % semenčic z normalno morfologijo po strogih Krügerjevih kriterijih (38 postopkov),
- oligoastenoteratozoospermijo: poslabšana koncentracija, gibljivost in morfologija semenčic, to je z manj kot 15 milijonov semenčic na en mililiter semena, manj kot 50 % gibljivih semenčic in manj kot 14 % semenčic z normalno morfologijo po strogih Krügerjevih kriterijih (18 postopkov) in
- normalno kakovost semena, vendar s slabim izidom predhodnih postopkov zunajtelesne oploditve, to je brez oploditve ali z zelo slabo oploditvijo (38 postopkov).

Poleg tega nas je zanimalo, kako starost moškega ali ženske vpliva na izid metode IMSI v primerjavi z običajno metodo ICSI pri parih s teratozoospermijo. Klinične rezultate po metodi IMSI smo vrednotili glede na starost moškega ali ženske:

- manj od 38 let in
- 38 let ali več,

vendar največ 43 let, saj je to zgornja meja starosti, pri kateri še izvajamo postopek zunajtelesne oploditve.

Pri metodi ICSI smo v vsako jajčno celico mikroinjicirali po eno semenčico, pri metodi IMSI pa smo storili enako, le da smo pred mikroinjiciranjem semenčice pregledali pod večjo, to je 6000-kratno povečavo in izbrali semenčice, najprimernejše za oploditev glede na njihovo morfologijo in brez oziroma s čim manj vakuol v glavi, kot je že bilo opisano *(13)*. Na sliki 1 vidimo semenčice pod veliko povečavo, z dobro vidnimi vakuolami (»luknjami«) v glavah.



Slika 1. *Semenčice z dobro vidnimi vakuolami (»luknjami«) v glavah, opazovane pod večjo, tj. 6000-kratno povečavo (invertni mikroskop, dic-Nomarski, imerzijski objektiv, digitalna kamera).*

Razlike med skupinami smo statistično vrednotili s testom hi-kvadrat. Razlike so bile statistično značilne pri $p < 0,05$.

REZULTATI

Vpliv oblike moške neplodnosti na izid metode IMSI

Ugotovili smo, da je bil postopek IMSI uspešen predvsem pri parih, pri katerih so imeli moški teratozoospermijo. V lanskem letu smo izvedli 38 postopkov IMSI pri 38 parih s teratozoospermijo, s povprečno 2,4 (min. 1–max. 6) predhodna neuspela poskusa zunajtelesne oploditve brez zanositve. Pri tem se je normalno oplodilo in razvilo v zarodek 67 % vseh injiciranih jajčnih celic in statistično značilno več zarodkov se je razvilo do razvojne stopnje blastociste po metodi IMSI kot po metodi ICSI ($p < 0,05$). Dosegli smo 16 nosečnosti, kar pomeni 42,1 % stopnjo zanositve na postopek. Vse nosečnosti potekajo normalno oziroma so se že zaključile z rojstvom otroka. Ti rezultati so bistveno boljši kot pri parih z enako obliko moške neplodnosti, pri katerih smo v istem obdobju izvedli običajni postopek ICSI in dosegli 28,6 % stopnjo zanositve (46 nosečnosti v 161 postopkih) ob praktično enaki povprečni starosti ženske (33,6 proti 33,7 let).

Pri drugih dveh oblikah moške neplodnosti – oligoastenoteratozoospermiji in normalni kakovosti semena, a brez oploditve oziroma z zelo slabo oploditvijo v predhodnih postopkih zunajtelesne oploditve – nismo

opazili izboljšanja rezultatov z metodo IMSI kljub praktično enaki povprečni starosti ženske; rezultati so bili zelo primerljivi tistim z običajno metodo ICSI.

Vpliv starosti moškega na izid metode IMSI

Pri parih s teratozoospermijo je bila povprečna starost moškega 36,3 let (min. 27–max. 54 let), to je približno 3 leta več kot pri ženski. Ugotovili smo, da je pri ženskah, mlajših od 38 let, starost moškega vplivala na izid postopka IMSI. Pri ženskah s partnerjem, mlajšim od 38 let, smo dosegli višjo stopnjo zanositve na postopek kot pri ženskah s partnerjem, starim 38 let ali več (43,5 vs. 33,3 %). Povprečna kakovost semena se ni razlikovala. Kljub temu je bila stopnja zanositve pri parih s starejšim partnerjem boljša v primerjavi s splošnimi rezultati postopka zunajtelesne oploditve.

Vpliv starosti ženske na izid metode IMSI

Pri parih s teratozoospermijo je bila povprečna starost ženske 33,6 let (min. 27–max. 42 let). Ugotovili smo, da je bil pri ženskah, starih od 38 do 42 let, klinični rezultat postopka IMSI slabši kot pri ženskah, mlajših od 38 let. Pri starejših ženskah se je manj zarodkov razvilo do razvojne stopnje blastociste (14,3 vs. 24,2 %) in je bila tendenca k manjši stopnji zanositve na postopek kot pri mlajših ženskah (33,3 vs. 41,4 %). Pri starejših ženskah nismo zamrznili nobenega nadštevilnega zarodka, medtem ko smo pri mlajših ženskah zamrznili 8,6 % nadštevilnih zarodkov. Vendar je treba poudariti, da je bila pri ženskah, starejših od 38 ali celo 40 let, stopnja zanositve na postopek po IMSI bistveno boljša kot po običajnem postopku ICSI (33,3 % in 33,3 % vs. 17 % in 15 %).

Pri najstarejšem paru, pri katerem je prišlo do zanositve in rojstva otroka po IMSI, je bila starost ženske 42 let, starost moškega pa 54 let, kar nakazuje, da je postopek IMSI lahko uspešen tudi pri starejših parih z izolirano teratozoospermijo.

RAZPRAVLJANJE

Rezultati raziskave kažejo, da je metoda IMSI uspešnejša, vendar le pri določenih oblikah moške neplodnosti, kot je na primer teratozoospermija, pri drugih raziskovanih indikacijah neplodnosti pa nismo uspeli dokazati izboljšanih rezultatov glede na metodo ICSI. To lahko razloži nasprotujoče si podatke v literaturi in zmotno mnenje, da je metoda IMSI uspešna pri kakršnikoli obliki moške neplodnosti oziroma slabše kakovosti semena.

Rezultati te raziskave kažejo, da je metoda IMSI zelo učinkovita pri parih s teratozoospermijo, saj smo značilno izboljšali stopnjo zanositve pri teh parih. Po metodi IMSI smo opazili boljši razvoj zarodkov do blastociste in posledično zamrzovali nadštevilne zarodke, medtem ko po običajni metodi ICSI v preiskovani skupini nismo zamrzovali zarodkov za morebitno kasnejšo zanositev. To nakazuje smiselnost izvajanja metode IMSI pri neplodnih parih s teratozoospermijo. To je skladno z našimi predhodnimi rezultati *(13)*. Glede na naše predhodne ugotovitve pa je metoda IMSI zelo uspešna tudi pri neplodnih parih, pri katerih smo v prejšnjih, neuspelih postopkih zunajtelesne oploditve opazili zelo slab razvoj zarodkov, ki se kljub podaljšanemu gojenju po metodi ICSI niso razvili do razvojne stopnje blastociste *(14)*.

Pri parih z oligoastenoteratozoospermijo ali normalno kakovostjo semena, vendar brez oploditve ali z zelo slabo oploditvijo v predhodnih postopkih zunajtelesne oploditve, nismo opazili izboljšanja kliničnih rezultatov v primerjavi z običajno metodo ICSI. To nakazuje, da so pri teh oblikah neplodnosti pomembni drugi dejavniki, morda celo genetske nepravilnosti semenčic in z izborom semenčic glede na morfologijo oziroma prisotnost vakuol v glavi stanja ne izboljšamo.

O vplivu starosti moškega na izid postopka zunajtelesne oploditve se ve še zelo malo, saj v literaturi ni nobenih podatkov o tem. V okviru te raziskave smo se osredotočili tudi na izid postopka IMSI glede na starost moškega. Pri ženskah s partnerjem, mlajšim od 38 let, smo dosegli višjo stopnjo zanositve na postopek kot pri ženskah s partnerjem, starim 38 let ali več. Povprečna kakovost semena se ni razlikovala, zato predpostavljamo, da z leti moškega narašča delež semenčic z genetskimi nepravilnostmi.

Opažanje vpliva starosti ženske na izid metode IMSI je bilo pričakovano, saj vemo,

da se z leti stopnja zanositve zmanjšuje kot posledica slabše kakovosti jajčnih celic. Vendar je treba poudariti, da je bila pri ženskah, starejših od 38 ali celo 40 let, stopnja zanositve na postopek po IMSI bistveno boljša kot po običajnem postopku ICSI, kar nakazuje, da je predhodna morfološka selekcija spermijev za oploditev v korist tudi jajčnim celicam slabše kakovosti. Znano je, da lahko jajčne celice z zapletenimi molekularnimi mehanizmi do neke meje popravljajo genetske nepravilnosti semenčic. Verjetno imajo jajčne celice starejših žensk v manjši meri razvite mehanizme za popravljanje genetskih nepravilnosti semenčic, zato predizbor semenčic na morfologijo in vakuole izboljša možnosti za oploditev, razvoj zarodka in zanositev *(15)*.

ZAKLJUČKI

Na osnovi rezultatov te raziskave bi lahko zaključili, da je nova metoda IMSI klinično uspešna, vendar le ob določenih indikacijah moške neplodnosti, kot je na primer teratozoospermija. Smiselno jo je izvajati ne glede na starost moškega ali ženske, vendar do 43. leta starosti, kar je že ustaljena zgornja meja za izvajanje postopka zunajtelesne oploditve.

ZAHVALA

Avtorji se zahvaljujejo preostalemu osebju Laboratorija za oploditev z biomedicinsko pomočjo na Ginekološki kliniki – Jožici Mivšek, Brigiti Valentinčič - Gruden, Lili Bačer - Kermavner, Jerneji Kmecl, Martinu Štimpflu – in vsem drugim sodelavcem na Kliničnem oddelku za reprodukcijo.

LITERATURA

1. Hammoud I, Boitrelle F, Ferfouri F, et al. Selection of normal spermatozoa with a vacuole-free head (x6300) improves selection of spermatozoa with intact DNA in patients with high sperm DNA fragmentation rates. Andrologia. 2012 Jun 26. [Epub ahead of print]
2. Utsuno H, Oka K, Yamamoto A, Shiozawa T. Evaluation of sperm head shape at high magnification revealed correlation of sperm DNA fragmentation with aberrant head ellipticity and angularity. Fertil Steril. 2013 Mar 7. [Epub ahead of print]
3. Perdrix A, Travers A, Chelli MH, et al. Assessment of acrosome and nuclear abnormalities in human spermatozoa with large vacuoles. Hum Reprod. 2011; 26 (1): 47–58.
4. Boitrelle F, Ferfouri F, Petit JM, et al. Large human sperm vacuoles observed in motile spermatozoa under high magnification: nuclear thumbprints linked to failure of chromatin condensation. Hum Reprod. 2011; 26 (7): 1650–8.
5. Franco JG Jr, Mauri AL, Petersen CG et al. Large nuclear vacuoles are indicative of abnormal chromatin packaging in human spermatozoa. Int J Androl. 2012; 35 (1): 46–51.
6. Montjean D, Belloc S, Benkhalifa M, et al. Sperm vacuoles are linked to capacitation and acrosomal status. Hum Reprod. 2012; 27 (10): 2927–32.
7. Berkovitz A, Eltes F, Yaari S, et al. The morphological normalcy of the sperm nucleus and pregnancy rate of intracytoplasmic injection with morphologically selected sperm. Hum Reprod. 2005; 20 (1): 185–90.
8. Berkovitz A, Eltes F, Lederman H, et al. How to improve IVF-ICSI outcome by sperm selection. Reprod Biomed Online. 2006; 12 (5): 634–8.
9. Cohen-Bacrie P, Dumont M, Junca AM, et al. Indications for IMSI. J Gynecol Obstet Biol Reprod. (Paris) 2007; 36 (Suppl 3): 105–8.
10. Vanderzwalmen P, Hiemer A, Rubner P, et al. Blastocyst development after sperm selection at high magnification is associated with size and number of nuclear vacuoles. Reprod Biomed Online. 2008; 17 (5): 617–27.
11. Cassuto NG, Bouret D, Plouchart JM, et al. A new real-time morphology classification for human spermatozoa: a link for fertilization and improved embryo quality. Fertil Steril. 2009; 92 (5): 1616–25.
12. Wilding M, Coppola G, di Matteo L, et al. Intracytoplasmic injection of morphologically selected spermatozoa (IMSI) improves outcome after assisted reproduction by deselecting physiologically poor quality spermatozoa. J Assist Reprod Genet. 2011; 28 (3): 253–62.

13. Knez K, Tomazevic T, Zorn B, et al. Intracytoplasmic morphologically selected sperm injection improves development and quality of preimplantation embryos in teratozoospermia patients. Reprod Biomed Online. 2012; 25 (2): 68–79.
14. Knez K, Zorn B, Tomazevic T, et al. The IMSI procedure improves poor embryo development in the same infertile couples with poor semen quality: a comparative prospective randomized study. Reprod Biol Endocrinol. 2011; 9: 123.
15. González-Marín C, Gosálvez J, Roy R. Types, causes, detection and repair of DNA fragmentation in animal and human sperm cells. Int J Mol Sci. 2012; 13 (11): 14026–52.

Branko Zorn[1], Barbara Golob[2]

Okužba s humanim papilomskim virusom pri moških iz neplodnih parov

Human Papillomavirus Infection in Men from Infertile Couples

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: humani papilomski virusi, moški iz neplodnih parov, prevalenca, genotipi HPV

IZHODIŠČA. V raziskavi smo želeli ovrednotiti genotipsko specifično prevalenco okužbe s humanimi papilomskimi virusi (HPV) pri moških iz neplodnih parov. METODE. Iz zbranih 71 samoodvzetih brisov površine penisa pri moških iz neplodnih parov smo izolirali DNK in dokazovali prisotnost 37 različnih genotipov HPV. PRELIMINARNI REZULTATI. Med skupno 71 vključenimi moškimi, ki so prišli na Ginekološko kliniko zaradi težav s plodnostjo, smo dokazali 68 okužb s HPV DNK. Prevalenca okužbe z vsaj enim HPV DNK znaša 53 %. Najpogosteje zastopana genotipa sta HPV-84 in HPV-CP6108. ZAKLJUČKI. Okužba s HPV DNK med moškimi iz neplodnih parov je pogosta. Glede na poročanja o morebitnem negativnem vplivu okužbe s HPV DNK na moško plodnost je treba tovrstni tematiki posvetiti več pozornosti.

ABSTRACT

KEY WORDS: human papillomaviruses, males from infertile couples, prevalence, HPV genotypes

BACKGROUNDS. The purpose of our study was to evaluate the genotype specific prevalence of human papillomavirus (HPV) infection in men from infertile couples. METHODS. From 71 self-collected penile shaft swabs of men from infertile couples, DNA was isolated and the presence of 37 different HPV genotypes was assessed. PRELIMINARY RESULTS. 71 men visiting the Department of Obstetrics and Gynecology due to fertility problems were included in the study. Among all collected samples, 68 HPV DNA infections were detected. The overall prevalence of HPV infection with at least one genotype was 53%. The most common genotypes detected were HPV-84 and HPV-CP6108. CONCLUSIONS. HPV infection is frequent in males from infertile couples. In view of reports on a possible negative impact of HPV DNA infection on male fertility, further research is required.

[1] Doc. dr. Branko Zorn, dr. med., Oddelek za andrologijo, Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; branko.zorn@kclj.si

[2] Barbara Golob, univ. dipl. mikrobiol., Oddelek za andrologijo, Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

UVOD

Okužba s humanimi papilomskimi virusi (HPV) predstavlja najpogostejšo spolno prenosljivo okužbo. Trenutno je poznanih več kot 150 genotipov. Od teh je približno 40 povezanih z benignimi in malignimi spremembami anogenitalne regije. Perzistentna okužba z visoko rizičnimi HPV je med drugim znan etiološki dejavnik rakov materničnega vratu, anusa, vagine, penisa, vulve in orofaringsa. Medtem ko se o okužbi in posledicah le-te pri ženskah že veliko ve, je okužba moškega s HPV DNK manj poznana. Povezava okužbe s HPV DNK s težavami s plodnostjo je še slabo opredeljena in kontroverzna tema, a novo izpostavljeni dejavnik negativnega vpliva na seme in plodnost *(1)*.

Namena naše študije sta določiti genotipsko specifično prevalenco okužbe s HPV DNK med moškimi iz neplodnih parov in opredeliti povezavo med dokazano okužbo s HPV DNK in nižjo kakovostjo semena. Na tem mestu predstavljamo preliminarne rezultate genotipsko specifične prevalence okužbe površine penisa na obravnavanem vzorcu.

METODE DELA

Med oktobrom 2010 in januarjem 2011 je v raziskavi sodelovalo 71 moških, ki so obiskali Ginekološko kliniko v Ljubljani zaradi težav s plodnostjo in so v omenjenem obdobju opravili analizo semena (spermiogram). Po pisni privolitvi k sodelovanju v raziskavi so moški oddali seme za spermiogram in si po predhodnih natančnih navodilih samoodvzeli bris površine celotnega penisa. Za odvzem brisa so uporabili mikronajlonsko krtačko in jo po opravljenem brisu odložili v transportno gojišče. Transportno gojišče z vloženo krtačko smo nato zamrznili in hranili pri temperaturi −20 °C do nadaljnje obravnave.

Izolacija in detekcija HPV DNK iz zbranih vzorcev je bila opravljena na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo v Ljubljani. Pred izolacijo smo vzorce odmrznili in skoncentrirali. Uporabili smo avtomatsko metodo izolacije s komercialnim kitom *EZ1 Virus Mini Kit* (*QIAGEN*, Gaithersburg, Združene države Amerike (ZDA)), v nadaljnjih reakcijah pa kit *LINEAR ARRAY HPV Genotyping test* (*Roche Molecular Diagnostics*, Branchburg, NJ, ZDA) za detekcijo 37 različnih genotipov HPV DNK. Za kontrolo uspešne izolacije DNK smo preverjali prisotnost regije gena za humani beta-globin.

REZULTATI

DNK nam je uspelo izolirati iz vseh 71 vzorcev.

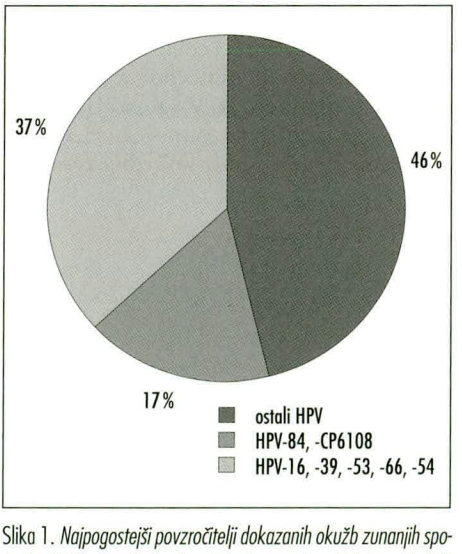
Skupna prevalenca okužbe s HPV DNK pri moških iz neplodnih parov je znašala 53,5 % (38/71). Dokazali smo 68 okužb s HPV DNK. Od tega je bila pri 57,9 % HPV-pozitivnih preiskovancev (22/38) dokazana okužba z vsaj enim od visoko rizičnih genotipov. Pri 52,6 % HPV-pozitivnih preiskovancev (20/38) smo dokazali multiplo okužbo.

Skupna prevalenca okužbe s HPV-6, HPV-11, HPV-16 in HPV-18 znaša 14,1 %.

Najpogosteje zastopana genotipa sta HPV-84 in HPV-CP6108 (skupno 17,6 % povzročenih okužb), sledijo enakovredno zastopani HPV-16, HPV-39, HPV-53, HPV-66 in HPV-54, ki so predstavljali dodatnih 37 % dokazanih okužb (slika 1).

RAZPRAVA

Višina dobljene prevalence okužbe s HPV DNK pri moških je odvisna od izbire biološkega vzorca za izolacijo virusne DNK, izbire vzor-



Slika 1. *Najpogostejši povzročitelji dokazanih okužb zunanjih spolovil z DNK humanih papilomskih virusov pri moških iz neplodnih parov. HPV – humani papilomski virus.*

ca populacije in metode izolacije ter detekcije virusa. Najvišjo dobljeno prevalenco določimo z dokazovanjem HPV DNK s površine penisa, ki predstavlja najoptimalnejše mesto vzorčenja in zato predstavlja mesto izbire vzorčenja za dokazovanje okužbe moškega s HPV DNK *(2)*.

Iz podatkov v literaturi je razvidno, da je izmerjena prevalenca okužbe moških s HPV zelo različna. Večina študij poroča o prevalenci okužbe s HPV pri moških, ki so primerljive s prevalenco okužbe pri ženskah, večinoma pa splošna prevalenca med heteroseksualnimi moškimi presega 20 % *(3)*.

V naši raziskavi smo dokazali 53,5 % prevalenco okužbe moških iz neplodnih parov s HPV DNK, kar je primerljivo z višjimi prevalencami, o katerih poročajo tuje raziskave, opravljene na heteroseksualnih moških, in kar je primerljivo z višino prevalence okužbe s HPV pri normozoospermikih iz neplodnih parov *(4)*. Skupna prevalenca okužbe z genotipi, ki so vključeni v cepivo HPV-6, HPV-11, HPV-16 in HPV-18, znaša 14,1 %, kar je primerljivo s prevalenco omenjenih genotipov med heteroseksualnimi moškimi *(3)*.

Znano je, da je v primerjavi z genotipi, ki so najpogostejši pri ženskah, pri moških pogostejša okužba z nizko rizičnimi genotipi HPV *(3)*. Med najpogostejšimi genotipi, ki se pojavljajo pri moških, sta HPV-84 in HPV-16 *(5)*. Najpogosteje zastopana genotipa v naši raziskavi sta genotipa HPV-84 in HPV-CP6108, kar podpira hipotezo o značilnem tropizmu HPV-84 *(6)*. Prav tako je znano, da je pri moških pogostejša okužba z večimi genotipi hkrati *(3)*.

ZAKLJUČKI

HPV večinoma povezujemo z njihovo onkogenezo. Rak penisa je sicer v razvitih deželah redka bolezen, vendar je v polovici primerov etiologija bolezni povezana s HPV *(7)*. Med rizične dejavnike okužbe s HPV prištevamo število spolnih partnerjev, neuporabo kondoma in neobrezanost *(3)*.

V literaturi lahko najdemo povezavo med okužbo s HPV DNK in znižanimi parametri semena *(1)*. Prav tako se poroča o negativnem vplivu HPV DNK na razvoj zarodka, luščenje (angl. *hatching*) in ugnezditev zarodka *(8–10)*. HPV DNK naj bi bila lahko celo vzrok spontanih splavov *(11)*. Rezultati naše raziskave so pokazali, da je okužba s HPV DNK med moškimi iz neplodnih parov pogosta in zahteva nadaljnje raziskovanje za poznavanje novih dejavnikov z negativnim vplivom na seme in plodnost.

Trenutno ne poznamo zanesljivega načina priprave semena, ki bi iz semena izločila semenčice, okužene s HPV DNK. V kolikor se izkaže, da okužba s HPV DNK pomembno vpliva na plodnost ali zmožnost zanositve, bo treba uvesti presejanje semena darovalcev. Glede na pridobljene deleže okužbe z genotipi, ki so vključeni v cepivo, lahko s cepljenjem preprečimo do 14,1 % okužb.

LITERATURA

1. Foresta C, Garolla A, Zuccarello D, et al. Human papillomavirus found in sperm head of young adult males affects the progressive motility. Fertil Steril. 2010; 93: 802–6.
2. Giuliano AR, Nielson CM, Flores R, et al. The optimal anatomic sites for sampling heterosexual men for human papillomavirus (HPV) detection: the HPV detection in men study. J Infect Dis. 2007; 196: 1146–52.
3. Dunne EF, Nielson CM, Stone KM, et al. Prevalence of HPV infection among men: A systematic review of the literature. J Infect Dis. 2006; 194: 1044–57.
4. Foresta C, Ferlin A, Bertoldo A, et al. Human papilloma virus in the sperm cryobank: an emerging problem? Int J Androl. 2011; 34: 242–6.
5. Nielson CM, Flores R, Harris RB, et al. Human papillomavirus prevalence and type distribution in male anogenital sites and semen. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007; 16: 1107–14.
6. Castle PE. Human papillomavirus (HPV) genotype 84 infection of the male genitalia: further evidence for HPV tissue tropism? J Infect Dis. 2008; 197: 776–8.
7. Giuliano AR, Tortolero-Luna G, Ferrer E, et al. Epidemiology of human papillomavirus infection in men, cancers other than cervical and benign conditions. Vaccine. 2008; 26 Suppl 10: K17–28.

8. Calinisan JH, Chan SR, King A, et al. Human papillomavirus and blastocyst apoptosis. J Assist Reprod Genet. 2002; 19: 132–6.
9. Henneberg AA, Patton WC, Jacobson JD, et al. Human papilloma virus DNA exposure and embryo survival is stage-specific. J Assist Reprod Genet. 2006; 23: 255–9.
10. Kadze R, Chan PJ, Jacobson JD, et al. Temperature variable and the efficiency of sperm mediated transfection of HPV16 DNA into cells. Asian J Androl. 2002; 4: 169–73.
11. You H, Liu Y, Agrawal N, et al. Infection, replication, and cytopathology of human papillomavirus type 31 in trophoblasts. Virology. 2003; 316: 281–9.

Borut Kovačič[1], Nina Hojnik[2], Veljko Vlaisavljević[3]

Kontinuirani video monitoring zarodkov med razvojem *in vitro*

Continuous Video Montoring of Embryos during Development in Vitro

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: oploditev z biomedicinsko pomočjo, morfologija zarodkov, brazdanje zarodkov, fotografiranje s časovnimi presledki

Opazovanje dinamike razvoja zarodkov *in vitro* s fotografiranjem v časovnih presledkih (angl. *time-lapse photography*) ni nova metoda. Uporabljena je bila že večkrat v preteklosti v bazičnih raziskavah. Šele pred par leti je postala uporabna tudi v rutinski klinični praksi v programu oploditve z biomedicinsko pomočjo in je danes vse bolj popularna. Metodo izvajamo z modificiranim majhnim mikroskopom, ki je postavljen v inkubator. Z večkratnim fotografiranjem zarodkov v istih časovnih presledkih ustvarimo več kot 1.400 fotografij, ki jih računalnik poveže v kratki film. Tako je omogočeno spremljanje dinamike razvoja zarodka in prehode med različnimi ključnimi fazami, kot so pojavljanje in izginotje moškega in ženskega pronukleusa, mitotične delitve celic in rast zarodka ter vsa odstopanja od normalnega razvoja. Prav časovni intervali med posameznimi zgodnjimi delitvami so se izkazali kot dobri napovedniki nadaljnjega zarodkovega razvoja do blastociste in implantacije. Te informacije nam omogočajo, da v ciklusih oploditve z biomedicinsko pomočjo z več zarodki že na drugi dan razvoja izberemo tiste z največjim razvojnim potencialom in jih prenesemo v maternico še pred aktivacijo zarodkovega genoma.

ABSTRACT

KEY WORDS: in vitro fertilization, embryo morphology, embryo cleavage, time-lapse photography

Observing the dynamics of *in vitro* embryo development using time-lapse photography is not a new method. It has been used many times before in some basic studies on animal embryos. The method has become useful in routine clinical practice in an in vitro fertilization programme a few year ago and is now becoming more and more popular. The method is performed by a small modified microscope, which is set in the incubator. By continuously photographing the embryos in constant time lapses, we create more than 1,400 photographs, which are then linked by the computer into a short movie. This enables us to follow the dynamics of embryonic development and transitions between various phases, such as the appearance and disappearance of male and female pronuclei, cleavages, embryo growth, as well as all the deviations from normal development. The time intervals between early embryo cleavages proved to predict the embryo's capacity to reach the blastocyst stage and be implanted into the uterus. This helps us select the most capable embryo amongst all the available ones on the second day of development and transfer it into the uterus before embryonic genome activation.

[1] Doc. dr. Borut Kovačič, univ. dipl. biol., Oddelek za reproduktivno medicino in ginekološko endokrinologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; borut.kov@ukc-mb.si

[2] Nina Hojnik, univ. dipl. biol., Oddelek za reproduktivno medicino in ginekološko endokrinologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

[3] Prof. dr. Veljko Vlaisavljević, dr. med., Oddelek za reproduktivno medicino in ginekološko endokrinologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

UVOD

Razvoj človeškega zarodka *in vitro*, najsi bo trialí petdnevni, vse od prve delitve pa do začetne diferenciacije in oblikovanja blastociste, je za klinične embriologe še vedno velika uganka. Ne poznamo zanesljivega odgovora, zakaj se morfološko optimalne jajčne celice po oploditvi ne delijo pravilno. Prav tako nas vedno znova presenetijo spolne celice, ki močno odstopajo od idealnih oblik, pa se po postopku oploditve *in vitro* (angl. *in vitro fertilisation*, IVF) iz njih oblikuje pravilno oblikovan zarodek in kasneje rodi zdrav otrok.

V tridesetletni zgodovini izvajanja IVF-postopka in ocenjevanja morfologije več milijonov zarodkov imamo več ali manj enake in zelo poenostavljene ocenjevalne kriterije. Zarodke ocenjujemo vsakodnevno ob istem času. Pod mikroskopom jih opazujemo kratkotrajno, da ne spremenimo kemijskih lastnosti gojišč, ker bi takšne spremembe lahko ovirale zarodkov razvoj. Zgodnjim zarodkom preštejemo zarodkove celice ali blastomere in ugotavljamo, ali število ustreza starosti zarodka. Ocenimo, ali so enako velike, preverimo prisotnost enega ali več jeder v posameznih blastomerah in ovrednotimo delež citoplazemskih fragmentov – z membrano obdanih brezjedrnih citoplazemskih izključkov, ki se izločijo iz zaroka ob delitvah. Pri ocenjevanju kakovosti zarodka največ šteje število blastomer, nato enojedrnost celic, sledi enaka velikost blastomer in nato delež fragmentov *(1)*. V literaturi lahko najdemo še več bioloških označevalcev kakovosti zarodka, ki se redkeje uporabljajo v rutinski praksi. To so debelina in večslojnost ovojnice – zone pelucide, ocenjena s polarizacijskim mikroskopom, granuliranost citoplazme v zarodkovih celicah, medsebojna orientacija blastomer oz. delitvenih ravnin ter razpršenost fragmentov med blastomerami *(1–4)*.

Podoben sistem ocenjevanja je tudi pri blastocistah. V prvi vrsti šteje kompaktnost in ovalnost notranje celične mase, nato kohezivnost trofektodermalnih celic in velikost blastocela. Lahko opazujemo še delež iz blastociste izločenih blastomer ali prisotnost fragmentov v trofektodermu ali v notranjosti blastociste *(1, 5, 6)*.

Povprečna uspešnost IVF-postopka se že več let giblje okoli 30 %, kljub številnim izboljšavam različnih faz zdravljenja s to metodo *(7)*. Precej pozornosti se je v zadnjih letih posvetilo izboljšavi gojišč. Z metodo intracitoplazmatskega injiciranja semenčice (angl. *intracytoplasmic sperm injection*, ICSI) se je znatno povečal delež oplojenih jajčnih celic pri vseh oblikah moške neplodnosti *(8)*. Z možnostjo podaljšanega gojenja zarodkov do blastociste je omogočeno izbirati zarodke za embriotransfer po tem, ko je že aktiviran embrionalni genom in se zarodki že razvijajo odvisno od lastnega metabolizma. Inkubatorji so izpopolnjeni in omogočajo bolj fiziološko atmosfero z reducirano koncentracijo kisika *(9)*. Napredek je dosežen tudi pri potrošnem materialu, saj je danes že vse, kar pride v stik z zarodki v pogojih *in vitro*, testirano z biološkimi testi z mišjimi zarodki. Zaključna faza postopka IVF, tj. izbira najprimernejšega zarodka za prenos v maternico, pa še vedno ostaja na nivoju ocenjevanja morfologije. Z vse pogostejšim favoriziranjem elektivnega prenosa enega zarodka (angl. *elective single embryo transfer*, eSET) ima izbira najbolj kompetentnega zarodka še toliko večji pomen. Zaradi tega se je pojavila velika težnja po iskanju novih bioloških kriterijev, s katerimi bi takšne zarodke lahko bolje prepoznali.

Mitotične delitve, s katerimi se kromosomska in celična masa delita na dve novi celici, so eden ključnih dogodkov v razvoju zarodka. Za normalen razvoj je zelo pomemben čas trajanja med posameznimi delitvami, pa tudi delitev sama, saj ravno med delitvijo nastajajo citoplazemski fragmenti. Več informacij je bilo treba pridobiti tudi o načinu nastajanja različno velikih ali neovalnih blastomer, o vzrokih za nastajanje zarodkov z neparnim številom celic in o nastajanju večjednih zarodkovih celic. Razvoj optike je pripomogel, da danes lahko v inkubator namestimo mikroskop z integriranim fotoaparatom, ki fotografira zarodke v časovnih presledkih (angl. *timelapse photography*), ki se nato sestavijo v kratek film *(10, 11)*.

MATERIALI IN METODE

Snemanje v časovnih presledkih: oprema in varnost

S to tehniko je možno opazovati ključne celične dogodke, ki se zgodijo v kratkem ali dalj-

šem času in nam pri enkratnem ali nekajkratnem opazovanju zarodkov ne bi bili opazni. Metoda je bolj poznana v filmski industriji, največ v dokumentarnih filmih, kjer se prikazuje npr. rast rastlin, promet v mestu ali premikanje oblakov. V teh primerih se za izdelavo filma naredi po 25 posnetkov na sekundo. Pri snemanju zarodkovega razvoja pa zadošča po en posnetek na vsakih 10 minut. Največja težava pri prilagajanju tehnologije za uporabo v klinični praksi je bila, kako zagotoviti konstantne kultivacijske pogoje za zarodke v času fotografiranja. Prvotni sistemi za snemanje v časovnih presledkih so bili nameščeni na velike invertne mikroskope. Območje preparata so zaprli s komoro in v njej ustvarili enake pogoje kot v inkubatorju (37 °C, 6 % CO_2). Z avtomatičnim stikalom, se je preparat osvetlil vsakih pet sekund z nizko valovno svetlobo in videorekorder je naredil po en posnetek *(12, 13)*. Kasneje so poskušali preoblikovati mikroskop do te mere, da bi ga lahko umestili v klasični inkubator *(14)*.

Danes sta na voljo dva komercialna sistema za kontinuirani monitoring zarodkov med razvojem: eden je majhen mikroskop z integriranim mikrofotoaparatom (Primo Vision, Cryo-Innovation, Budimpešta, Madžarska). Ta se postavi v klasični inkubator in poveže z računalnikom, ki preko programa vodi frekvenco fotografiranj in sestavljanja posnetkov v film; drugi je namizni inkubator z integriranimi šestimi kamerami, ki jih vodi računalnik (Embryoscope, Unisense Fertilitech, Aarhus, Danska). Za osvetljevanje preparata med fotografiranjem uporabljata bodisi zeleno bodisi rdečo LED-svetlobo, valovne dolžine nad 540 nm. Frekvenca fotografiranj se lahko nastavlja v odvisnosti od potreb, najpogosteje pa uporabljamo 1-kratno fotografiranje na vsakih 5 ali 10 minut. Z večkratnim fotografiranjem zarodkov v istih časovnih presledkih se ustvari več kot 1.400 fotografij, ki jih računalnik poveže v kratki film. Oba sistema sta varna za zarodke. Zaradi integriranega mikroskopa se inkubatorji tudi ne odpirajo in atmosfera za gojenje zarodkov ostaja bistveno bolj konstantna kot pri sistemu vsakodnevnega opazovanja zarodkov pod mikroskopom, ki je za zarodke lahko tudi škodljivo *(15)*.

Ocena kakovosti zarodkov s pomočjo kontinuiranega monitoringa njihovega razvoja

Sistem presledkovnega fotografiranja lahko koristno služi za opazovanje posameznih ključnih faz zgodnjega embrionalnega razvoja od oploditve do nastanka blastociste, predvsem dinamiko in kinetiko prehajanja iz ene faze v drugo, kot so:

- izločanje drugega polarnega telesa iz jajčne celice po vstopu semenčice,
- pojav moškega in ženskega pronukleusa,
- razgradnja pronukleusov,
- pojav delitvene brazde v celici, ki se deli,
- prva delitev,
- naslednje delitve,
- pojav tesnih medceličnih stikov in kompaktnosti,
- nastajanje blastocela,
- rast blastociste,
- kolabiranja blastociste in
- levitev blastociste.

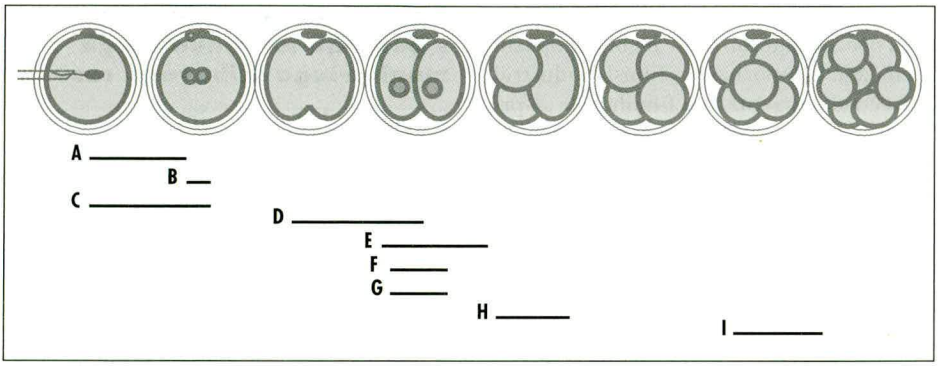
Računalniški program omogoča tudi beleženje časa, tako da se dolžino trajanja posamezne embrionalne faze lahko beleži. Trajanja posameznih faz so se pokazala kot pomembni napovedni dejavniki razvoja zarodkov (slika 1).

Predvsem zanimivo je opazovanje nastajanja določenih nepravilnosti v času zgodnjega brazdanja zarodka:

- asinhrono pojavljanje dveh pronukleusov,
- spojitev moškega in ženskega pronukleusa v en pronukleus,
- pojav treh pronukleusov,
- nepravilno oblikovanje delitvene brazde,
- pojav večjedrnosti v blastomerah,
- nastanek in izginotje z membrano obdanih citoplazemskih fragmentov,
- delitev ene celice na tri hčerinske celice in
- zlitje dveh celic v eno celico.

Kinetika oploditve

Izločitev drugega polarnega telesa iz jajčne celice ob oploditvi označuje zaključek obeh faz mejotične delitve. Človeška jajčna celica vstopi v prvo mejotično delitev v zgodnjem fetalnem obdobju ženske. V diplotenskem stadiju se starševski genetski material rekombinira (angl. *crossing over*) in v tem stadiju lahko ostane jajčna celica nekaj desetletij. Šele, ko



Slika 1. *Novi domnevni ocenjevalni parametri kakovosti človeškega embrionalnega razvoja. A – čas od injiciranja semenčice do izločitve drugega polarnega telesa, B – sinhronost v pojavu moškega in ženskega pronukleusa, C – čas od injiciranja semenčice do izginotja pronukleusov, D – trajanje prve citokineze od nastanka delitvene brazde do 2-celičnega zarodka, E – trajanje 2-celičnega stadija, F – čas od konca prve delitve do pojava jeder v obeh blastomerah, G – sinhronost v pojavu jeder v eni in drugi blastomeri, H – sinhronost v delitvi ene in druge blastomere (lahko tudi kot trajanje 3-celičnega stadija), I – trajanje tretjega delitvenega ciklusa (od nastanka 5- do 8-celičnega zarodka).*

se jajčna celica znajde v vodilnem jajčnem foliklu v enem od menstruacijskih ciklusov, ji dvig luteinizirajočega hormona (angl. *luteinizing hormone*, LH) omogoči nadaljevanje mejoze. Takrat se rekombinirani homologni kromosomi postavijo v ekvatorialno ravnino delitvenega vretena in nato se en set izloči v prvo polarno telo. Ker je preostanek kromosomov v jajčni celici še iz dveh kromatid, se ob vstopu semenčice v jajčno celico en set izloči v drugo polarno telo.

Kinetiko izločanja drugega polarnega telesa po postopku ICSI je spremljalo več raziskovalcev *(12, 16–18)*. Pri ugotavljanju povezave med hitrostjo izločitve drugega polarnega telesa in kakovostjo nastalega zarodka pa so prišli do različnih rezultatov. Payne in sod. so opazovali 30 oplojenih jajčnih celic in poročali, da se je pri bolj kakovostnih zarodkih drugo polarno telo izločilo prej kot pri slabih zarodkih *(12)*. Drugi avtorji pri podobno zastavljeni raziskavi na 135 celicah niso mogli potrditi povezave med kinetiko drugega polarnega telesa in kakovostjo zarodkov ali deleži porodov *(18)*.

Morfologijo moškega (dekondenzirani kromosomi semenčice) in ženskega pronukleusa (dekondenzirani kromosomi jajčne celice) v zigoti in njen pomen pri napovedovanju zarodkovega razvoja so ugotavljali v številnih raziskavah in zaradi nasprotujočih si rezultatov danes nima večje veljave *(19, 20)*. Kontinuirani monitoring dogajanja v tej fazi razvoja je pokazal, da se morfologija pronukleusov, njihovo pojavljanje, velikost in razgradnja njihovih ovojnic pred združitvijo starševskih kromosomov izredno hitro spreminjajo in da je enkratno opazovanje zigote zato brez pomena, pri uporabi presledkovnega fotografiranja pa časovni presledki ne smejo biti večji od 5 minut *(18)*. Prej ko se ovojnice pronukleusov v zigoti razgradijo, prej se zarodki tudi delijo in na drugi dan razvoja tudi v večjem deležu dosežejo štiricelični stadij *(21)*.

Kinetika mitotičnih delitev

Celice v zgodnjem zarodku prehajajo skozi vse faze celičnega ciklusa in se v vsaki zadržijo določen čas. V pet- do šestdnevnem razvoju se mora zvrstiti zadostno število celičnih delitev in zarodek mora vsebovati dovolj celic za začetek diferenciacije in oblikovanja blastociste – več kot 100-celičnega stadija, v katerem se zarodek ugnezdi v maternico.

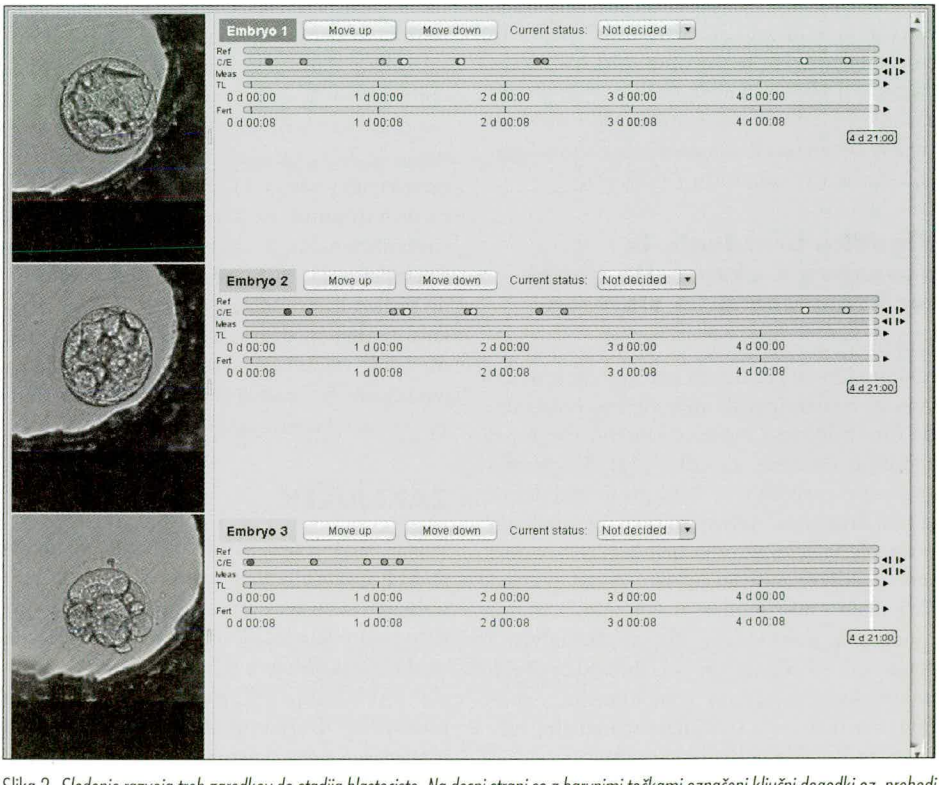
Časovni potek prvih delitev zigote je bil že pred leti spoznan kot pomemben napovedni dejavnik razvoja zarodkov do stadija blastociste *(22, 23)*. Metoda kontinuiranega monitoringa je omogočila spremljanje teh dogodkov na bolj kompleksen način in potrdila velik pomen prav prve delitve zigote za

nadaljnji embrionalni razvoj *(24, 25)*. V nadaljevanju razvoja postajajo časovni okviri vedno bolj raznoliki *(25)*. Isti avtorji so določili tudi kriterij za normalen časovni okvir. To naj bi bil časovni interval, v katerem naj bi se delilo vsaj 50 % zarodkov.

Pomembno je tudi trajanje citokineze *(26)*. S tehniko kontinuiranega monitoringa delitve zigote so ugotovili, da je pri citokinezi smiselno opazovati tudi nastajanje in obliko delitvene brazde *(14)*. Le-ta nastane zaradi mehaničnega učinka aktomiozinskega kontraktilnega obroča, nameščenega v ekvatorialni ravnini celice *(27)*. Bipolarna delitvena brazda in enakomerna delitev zigote na dve blastomeri brez pojava fragmentov ter kratkotrajen interval med pojavom brazde in zaključkom delitve so kazalci normalne citokineze in dobro napovedujejo možnost razvoja zarodka do blastociste. Unipolarna delitvena brazda vodi v nastanek obsežnih fragmentov, medtem ko je posledica multipolarne brazde delitev zigote na tri blastomere *(14)*.

Veliko zanesljivost pri napovedovanju možnosti razvoja zarodka do blastociste je pokazala tudi uporaba časovnih intervalov med prvo in drugo ter tretjo in četrto mitozo. Wong in sod. so ugotovili, da je razvoj zarodka do blastociste lahko bil napovedan s 94 % občutljivostjo in 93 % specifičnostjo, če je citokineza trajala 0–33 min, interval med prvo in drugo mitozo (2- do 3-celični stadij) 7,8–14,3 h in čas med drugo in tretjo mitozo (3- do 4-celični stadij) 0–5,8 h *(14)*. S primerjavo več faz skupaj govorimo o dinamiki embrionalnega razvoja. Eden od računalniških zapisov je prikazan na sliki 2.

Kar nekaj avtorjev je potrdilo, da čim bolj je delitev obeh blastomer dvoceličnega zarodka sinhrona, tem krajši je čas zadrževanja zarod-



Slika 2. *Sledenje razvoja treh zarodkov do stadija blastociste. Na desni strani so z barvnimi točkami označeni ključni dogodki oz. prehodi iz ene embrionalne faze v drugo in časovna lestvica. Zarodka 1 in 2 imata podobno dinamiko razvoja (glej razvrstitev barvnih točk). Zarodek 3 je sprva prehiteval, nato pa se ustavil v razvoju.*

ka v troceličnem stadiju in tem večji razvojni potencial ima takšen zarodek *(14, 21, 26)*.

Messeguer in sod. so prikazali, da je varianca časovnih intervalov med posameznimi mitozami zgodnjih zarodkov, ki so se ugnezdili v maternico, bila manjša od variance neimplantiranih zarodkov. Iz tega so sklepali, da je časovni potek embrionalnega razvoja pri zarodkih z implantacijskim potencialom dokaj enoten *(26)*. Isti avtorji so predstavili tudi hierarhični model selekcioniranja zarodkov. Po tem modelu bi se zarodki z večjimi nepravilnostmi, kot so delitev zigote na tri celice, neenakomerno velike blastomere dvoceličnega zarodka, večjedrnost blastomer v štiriceličnem zarodku in obsežna fragmentiranost, izločili kot klinično neuporabni že brez natančnega kontinuiranega monitoringa. Vendar pa je pomembno vedeti, da se fragmenti, ki nastanejo pri normalni citokinezi, pogosto resorbirajo, medtem ko fragmenti pri zarodkih z nenormalno prvo citokinezo ostanejo *(14)*.

Časovne intervale posameznih embrionalnih faz, ki so jih v različnih študijah postavili za napovedne, je težko uporabiti kot merodajne, saj obstaja velika razlika v dinamiki zarodkov glede na vrsto gojišča ali druge kultivacijske pogoje, kot je na primer koncentracija kisika v inkubatorju *(9, 28, 29)*.

Kinetika brazdanja in povezava z ekspresijo genov ter kromosomskim statusom

Ena prvih analiz korelacije med posameznimi kinetičnimi parametri embrionalnega razvoja in transkripcijskimi vzorci je pokazala, da ima približno 9 genov ključno vlogo pri zgodnjih delitvah zarodka *(14)*. Ekspresija genov pri zarodkih, ki so se prenehali deliti, je bila drugačna. Avtorji so tako ugotovili, da je uspešen razvoj zarodka do blastociste v neki meri predeterminiran že zelo zgodaj, še pred aktivacijo embrionalnega genoma. Zato so mnenja, da je usoda razvoja zarodka odvisna večinoma od dejavnikov iz jajčne celice. Tako naj bi ekspresija genov v jajčni celici regulirala prve delitve, ki so ključne za nadaljnji razvoj zarodka do stadija blastociste.

V drugi raziskavi so ugotovili povezavo med kinetičnimi parametri in ploidnostjo zarodkov. Časovni interval med triceličnim in štiriceličnim stadijem je pomembno koreliral z embrionalnim kariotipom. Daljši je bil, več je bilo kompleksnih anevploidij *(30)*.

Novi klinični parametri in nomenklatura pri kontinuiranem monitoringu zarodkov

Nova metoda prinaša tudi nove ocenjevalne parametre in terminologijo, ki v stroki še ni udomačena. Interpretacija določenih parametrov je lahko različna, zato so tudi težave v primerjavi rezultatov med študijami. Kirkegaard in sod. so nove parametre podrobneje definirali (tabela 1) *(31)*. Kot kinetiko pojmujemo hitrost poteka neke embrionalne faze (npr. kinetika prve citokineze), medtem ko je dinamika skupek časovnih intervalov posameznih faz (npr. dinamika mitotičnih delitev zgodnjega zarodka od zigote do morule).

Najpogosteje se zamenjuje celična delitev (angl. *division / cleavage*) in delitveni ciklus (angl. *cleavage cycle*). V prvem primeru gre za mitozo in rezultat je nastanek dveh hčerinskih celic. V drugem primeru pa gre za podvojitev števila celic (prvi ciklus: iz zigote nastane dvocelični zarodek, drugi ciklus: nastane štiricelični zarodek, tretji ciklus: nastane osemcelični zarodek). Poenotiti je bilo treba tudi trenutek, od katerega se začne meriti čas embrionalnega razvoja. Najpogosteje je to čas injiciranja v ICSI-postopku in večina študij obravnava ravno zarodke iz ICSI-postopkov. Druga možnost je, da se kot začetek merjenja vzame čas prve delitve. Še bolje pa je, da se ne uporablja absolutnega časa, temveč se primerja trajanje posameznih faz.

ZAKLJUČEK

Poleg bazičnih raziskav embrionalnega razvoja, ki jih je omogočila zgoraj omenjena tehnologija, si od te tehnike precej obetamo pri rutinskem delu v IVF-laboratoriju. Pričakuje se, da bo s sledenjem dinamike razvoja zarodkov v prihodnje v hormonsko spodbujenih postopkih OBMP mogoče natančneje in bolj objektivno oceniti kakovost zarodkov ter omogočiti elektivni prenos enega zarodka v maternico še pred aktivacijo njegovega embrionalnega genoma.

Tabela 1. *Nomenklatura novih kliničnih parametrov kontinuiranega monitoringa razvoja zarodka in vitro (31).*

Imena novih parametrov	Opis	Definicije
Kinetika (hitrost) prve citokineze	Beleženje časa in trajanja prve citokineze ter oblika delitvene brazde.	Čas od pojava delitvene brazde pri zigoti do popolne ločitve dveh hčerinskih celic z membrano.
Dinamika zarodka (časovni intervali med več delitvami)	Beleženje časa vsake celične delitve do kompaktnosti.	Celična delitev je določena kot trenutek, ko sta obe celici ločeni.
Sinhronost	Časovni interval od začetka enega do začetka drugega delitvenega ciklusa.	Prvi delitveni ciklus: trajanje 1-celičnega stadija. Drugi delitveni ciklus: trajanje 3-celičnega stadija. Tretji delitveni ciklus: trajanje 5–7-celičnega stadija.
Kinetika morule in blastociste (hitrost nastajanja morule oz. blastociste)	Beleženje časa in trajanje nastajanja kompaktnega stadija, morule in blastociste.	Kompaktnost je trenutek, ko vsaj med dvema celicama nastane tesni stik. Morula je trenutek, ko so vse celice zarodka povezane s tesnimi stiki. Blastocista je trenutek, ko prvič opazimo blastocel. Popolna blastocista je trenutek, ko blastocel v celoti izpolni zarodek. Blastocista v izleganju je trenutek razpoka cone pelucide. Izlegla blastocista je trenutek, ko blastocista zapusi zono pelucido.
Dinamika blastocela (časovni intervali med kolapsi)	Beleženje časa, trajanja in števila kolapsov blastocela. Intenzivnost kolapsa.	Kolaps: trenutek, ko je merjeni premer blastociste manjši od premera, merjenega v predhodnem posnetku. Popolna obnovitev blastocela: trenutek, ko je merjeni premer identičen premeru pred kolapsom. Intenzivnost kolapsa: največji premer minus najmanjši premer. Število kolapsov: število kolpasov v 24 urah oz. od pojava blastocela do začetka izleganja blastociste ali do zaključka gojenja.
Kinetika jeder	Beleženje časa pojavitve in izginotja jedra v blastomeri.	Trenutek, ko je jedro vidno oz. nevidno.

LITERATURA

1. Alpha scientists in reproductive medicine and ESHRE special interest group of embryology. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. Hum Reprod. 2011; 26: 1270–83.
2. Montag M, Koster M, van der Ven K, et al. Gamete competence assessment by polarizing optics in assisted reproduction. Hum Reprod Update. 2011; 17: 654–66.
3. Ebner T, Maurer M, Shebl O, et al. Planar embryos have poor prognosis in term of blastocyst formation and implantation. Reprod Biomed Online. 2012; 25: 267–72.
4. Alikani M, Calderon G, Tomkin G et al. Cleavage anomalies in early human embryos and survival after prolonged culture in-vitro. Hum Reprod. 2000; 15: 2634–43.
5. Gardner D, Schoolcraft WB. In vitro culture of human blastocysts. In: Jansen R, Mortimer D, eds. Towards reproductive certainty: fertility and genetics beyond. London: Parthenon Publishing; 1999. p. 378–88.
6. Kovačič B, Vlaisavljević V, Reljić M et al. Developmental capacity of different morphological types of day 5 human morulae and blastocysts. Reprod Biomed Online. 2004; 8: 687–94.
7. Ferraretti AP, Goossens V, de Mouzon J et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2008: results generated from European registers by ESHRE. Hum Reprod. 2012; 27: 2571–84.
8. Palermo G, Joris H, Devroey P, et al. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. Lancet. 1992; 340: 17–8.
9. Kovačič B, Vlaisavljević V. Influence of atmospheric versus reduced oxygen concentration on development of human blastocysts *in vitro*: a prospective study on sibling oocytes. Reprod Biomed Online. 2008; 17: 229–36.
10. Bavister B. A minichamber device for maintaining a constant carbon dioxide in ari atmosphere during prolonged culture of cells on the stage of an inverted microscope. In Vitro Cell Dev Biol. 1988; 24: 759–63.
11. Gonzales DS, Pinheiro JC, Bavister BD. Prediction of the developmental potential of hamster embryos *in vitro* by precise timing of the third cell cycle. J Reprod Fertil. 1995; 105: 1–8.

12. Payne D, Flaherty SP, Barry MF et al. Preliminary observations on polar body extrusion and pronuclear formation in human oocytes using time-lapse video cinematography. Hum Reprod. 1997; 12: 532–41.
13. Mio Y, Maeda K. Time-lapse cinematography of dynamic changes occurring during in vitro development of human embryos. Am J Obstet Gynecol. 2008; 199: 660 e1–5.
14. Wong CC, Loewke KE, Bossert NL, et al. Non-invasive imaging of human embryos before embryonic genome activation predicts development to the blastocyst stage. Nat Biotechnol. 2010; 28: 1115–21.
15. Zhang JQ, Li XL, Peng Y, et al. Reduction in exposure of human embryos outside the incubator enhances embryo quality and blastulation rate. Reprod Biomed Online. 2010; 20: 510–5.
16. van den Bergh M, Bertrand E, Englert Y. Second polar body extrusion is highly predictive for oocyte fertilization as soon as 3 hr after intracytoplasmic sperm injection (ICSI). J Assist Reprod Genet. 1995; 12: 258–62.
17. Mio Y. Morphological Analysis of Human Embryonic Development Using Time-Lapse Cinematography. J Mamm Ova Res. 2006; 23: 27–35.
18. Azzarello A, Hoest T, Mikkelsen AL. The impact of pronuclei morphology and dynamicity on live birth outcome after time-lapse culture. Hum Reprod. 2012; 27: 2649–57.
19. Scott L, Alvero R, Leondires M, et al. The morphology of human pronuclear embryos is positively related to blastocyst development and implantation. Hum Reprod. 2000; 15: 2394–403.
20. James AN, Hennessy S, Reggio B, et al. The limited importance of pronuclear scoring of human zygotes. Hum Reprod. 2006; 21: 1599–604.
21. Lemmen JG, Agerholm I, Ziebe S. Kinetic markers of human embryo quality using time-lapse recordings of IVF/ICSI-fertilized oocytes. Reprod Biomed Online. 2008; 17: 385–91.
22. Lundin K, Bergh C, Hardarson T. Early embryo cleavage is a strong indicator of embryo quality in human IVF. Hum Reprod. 2001; 16: 2652–7.
23. Fenwick J, Platteau P, Murdoch AP, et al. Time from insemination to first cleavage predicts developmental competence of human preimplantation embryos *in vitro*. Hum Reprod. 2002; 17: 407–12.
24. Pribenszky C, Losonczi E, Molnar M, et al. Prediction of in-vitro developmental competence of early cleavage-stage mouse embryos with compact time-lapse equipment. Reprod Biomed Online. 2010; 20: 371–9.
25. Arav A, Aroyo A, Yavin S, et al. Prediction of embryonic developmental competence by time-lapse observation and 'shortest-half' analysis. Reprod Biomed Online. *2008*; 17: 669–75.
26. Meseguer M, Herrero J, Tejera A, et al. The use of morphokinetics as a predictor of embryo implantation. Hum Reprod. 2011; 26: 2658–71.
27. Wang YL. The mechanism of cytokinesis: reconsideration and reconciliation. Cell Struct Funct. 2001; 26: 633–8.
28. Kovačič B, Vlaisavljević V. Dinamics of human embryo development in two types of blastocyst media: a prospective trial on sibling oocytes. Zdrav Vest. 2011; 80: I-46–57.
29. Kirkegaard K, Hindkjaer JJ, Ingerslev HJ. Effect of oxygen concentration on human embryo development evaluated by time-laps monitoring. Fertil Steril. V tisku 2013.
30. Rienzi L. Relationship between embryo morphodinamic and molecular karyotype in poorprognosis patients. Hum Reprod. 2012; 27 (suppl 2): 11286–302.
31. Kirkegaard K, Agerholm IE, Ingerslev HJ. Time-lapse monitoring as a tool for clinical embryo assessment. Hum Reprod. 2012; 27:1277–85.

Simpozij o andropavzi in menopavzi

Helena Meden Vrtovec[1]

Značilnosti vodenja pri ženskah

Characteristics of Leadership Style in Women

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: ženski možgani, moški možgani, transformacijski stil vodenja, transakcijski stil vodenja, vodenje *laissez-faire*

V nasprotju s stališči v preteklosti so šele v 20. stoletju ugotovili, da spol ne vpliva na inteligenco. Med drugim spolni dimorfizem vključuje tudi spremembe v strukturi specifičnih predelov možganov. *Corpus callosum*, del možganov, ki povezuje levo in desno poloblo, je pri ženskah večji, kar omogoča hitrejši prenos informacij in opredeljuje ženske možgane kot bolj uravnotežene, moške pa kot bolj specializirane. Posledično so ženske boljše v komunikacijskih veščinah, tekočem govoru in imajo več intuicije, moški pa so boljši v presoji orientacije in premočrtnega usmerjanja. Zatorej moški zaznavajo svet drugače kot ženske in se posledično razlikujejo tudi po stilu vodenja. Transformacijski tip vodenja temelji na visokih standardih, veri in zaupanju, izraža optimizem in stremi za novimi cilji v prihodnosti. Transakcijsko vodenje omogoča nagrajevanje za uspešno delo ter posveča pozornost napakam in odklonom za dosego standardov. Stil vodenja *laissez-faire* označuje odsotnost ali pomanjkanje vpliva na kritičnih točkah. Ženske se bolj zavzemajo za transformacijski stil, moški pa za transakcijski slog vodenja. *Laissez-faire* in pasivno delovanje sta pri ženskah izjema, pri moških pa ne. Za dosego voditeljske funkcije so zahteve pri ženskah večje in vključujejo še videz in nastop. Različne raziskave potrjujejo, da so vsi vidiki načina vodenja, v katerih ženske prekašajo moške, v pozitivni povezavi z uspešnostjo, vsi vidiki vodenja, s katerimi moški prekašajo ženske, pa imajo z uspešnostjo negativno povezavo ali je sploh nimajo.

ABSTRACT

KEY WORDS: woman brain, man brain, transformational leadership, transactional leadership, laissez-faire leadership

In contrast to previous thinking, it was not earlier than in 20th century when it was established that gender does not have any influence on intelligence. Besides others, sexual dimorphism also includes differences in the structure of specific areas of the brain. Corpus callosum, the region of the brain connecting the left and the right hemisphere, is larger in women, thus enabling a faster distribution of information, defining the women's brain as more balanced and the men's as more specialized. Consequently, women display better communication skills, verbal fluency and intuition, while men are better at judging orientation and navigation by cardinal direction. This is why men and women seem to experience the world differently and consequently they also differ in their leadership style. The transformational type is based on high standards, trust and confidence of the followers, exhibits optimism and strives for new goals in the future. The transactional type provides rewards for a satisfactory performance by followers and deals with mistakes and deviations to meet standards. The laissez-faire type exhibits an absence and lack of involvement during critical junctures. Women favour transformational style, while men tend to exhibit a more transactional type of leadership.

[1] Prof. dr. Helena Meden Vrtovec, dr. med., višja svetnica, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; helena.meden@kclj.si

The laissez-faire behaviour and passive management are exceptional in women, but not in men. To attain leadership roles, higher standards are imposed on women, including their look and behavioural performance. Several studies confirmed that all aspects of leadership style in which women exceed men relate positively to leader effectiveness, whereas all aspects in which men exceed women have a negative or no relation to effectiveness.

UVOD

Čeprav je še v 19. stoletju veljalo, da so ženske manj inteligentne kot moški, je šele kognitivni psiholog Lewis Terman (1877–1956) z vključitvijo inteligenčnega kvocienta v mentalne teste, prišel do zaključka, da spol ne vpliva na inteligenco *(1, 2)*.

Danes se spreminjajo tudi zapovedi preteklosti glede voditeljskih sposobnosti žensk. Voditelji – moški – so v preteklosti svojo avtoriteto in individualno kariero gradili pretežno na političnem, ekonomskem in vojaškem področju, današnja opredelitev dobrega voditeljstva pa vključuje sodelovanje in timsko delo s posebnim poudarkom na podpori pri aktivnem soustvarjanju ciljev in vizije.

BISTVENE RAZLIKE MED ŽENSKIMI IN MOŠKIMI MOŽGANI

Ženske se razlikujejo od moških. Temu pravimo spolni dimorfizem, ki vključuje reproduktivno vlogo, hormonalni sistem, fizične, psihološke in vedenjske razlike.

Vse te razlike so poznane, že od 19. stoletja pa so aktualne raziskave o razliki v velikosti moških in ženskih možganov *(3, 4)*. Ker je prevladovalo stališče, da imajo ženske manjše možgane, ker imajo manjšo telesno maso (volumen moških možganov 1.443 cm^3, ženskih 1.332 cm^3), so nekateri raziskovalci te ugotovitve ovrgli z zaključki, da se odnos možgani – telesna masa ne razlikuje po spolu *(5, 6)*. Raziskave so tudi pokazale, da imajo ženski možgani, čeprav manjši, bolj zgoščene nevronske strukture, zlasti na jezikovnem področju (posteriorni temporalni korteks) *(7)*. Evolucijsko bi ta pojav lahko razložili s tem, da v pradavnini moški kot lovec ni potreboval in zato tudi ni razvil jezikovnega procesa v obeh hemisferah tako kot ženske, temveč le v dominantni hemisferi. Prevladuje stališče, da pri moških prevladujoča leva hemisfera omogoča bolj specializirane dejavnosti (orientacija), pri ženskah pa so vse dejavnosti uravnotežene. Dejavnosti obeh hemisfer povezuje lat. *corpus callosum*, ki je pri ženskah večji kot pri moških, kar omogoča hitrejši prenos informacij, hitrejši miselni tok in govor. Prav tako je pri ženskah večji limbični sistem, kjer je sedež čustev, zato je zaradi hitrejšega prenosa informacij iz obeh možganskih polobel tudi občutek negativnih čustev močnejši, s tem pa tudi večja možnost za nastanek depresij *(8)*.

RAZLIKE V NAČINIH VODENJA PRI MOŠKIH IN ŽENSKAH

Pri ocenjevanju načinov vodenja se najpogosteje uporablja multifaktorski voditeljski vprašalnik (angl. *multifactor leadership questionnaire*, MLQ), ki ima različne verzije, temelji pa na ocenah transformacijskega, transakcijskega in *laissez-faire* načina vodenja *(9, 10)*.

Pri transformacijskem načinu vodenja voditelj izkazuje takšne lastnosti, ki motivirajo spoštovanje in ponos podrejenih, da delujejo v tej organizaciji. Poudarja vrednote, cilje in poslanstvo organizacije. Izraža optimizem pri zastavljanju ciljev in načrtov ter preučuje nove možnosti za reševanje problemov in zastavljenih načrtov.

Transakcijski način vodenja se kaže v izražanju priznanj za dosežke ter obravnavi napak in zmot v postopkih z namenom, da se dosežejo standardi delovanja in cilji. Pogosto pa vodja počaka, da problemi postanejo zares pereči, da se odloči za posredovanje.

Laissez-faire način označuje odsotnost ali pomanjkanje vpletanja v kritičnih situacijah in voditelj deluje kot »pasivni vodja«.

Pri ženskah prevladuje transformacijski način vodenja, ki pomeni razvoj za dosego ciljev, inovacije in pogled v prihodnost, kar nekateri označujejo tudi kot participativni-demokratski slog vodenja.

Pri moških sta bolj izražena transakcijski in način *laissez-faire*, pri prvem prevladuje naravnanost k doseganju ciljev, vodenje je direktivno in avtokratsko *(11)*. Fr. *laissez-faire* način vodenja je pri ženskah izjema.

RAZLIKE MED ŽENSKO IN MOŠKIM V KOMUNIKACIJI

Komunikacijske veščine so izrednega pomena za vzdrževanje in organizacijo dela. Raziskave kažejo, da so možgani ženske organizirani kot povezava leve in desne hemisfere, kar se izraža v boljši verbalni komunikaciji, hitrejši percepciji in zaznavi, večji sprejemljivosti za neverbalno komunikacijo, boljši zaznavi mimike obraza, tona glasu in načina, kako ljudje gledajo drug drugega, in s tem večji intuitivnosti *(8)*. Intuitivnost je po Jungu »podzavestna sposobnost predvideti možnosti, videti globalno sliko s perspektive lokalne situacije«. Gre za percepcijo preko podzavesti. *Random House College Dictionary* (1980) intuitivnost definira kot »neposredno percepcijo resnice, dejstev itn., neodvisno od razumskih procesov«, medtem ko jo *British and World English Dictionary* opredeljuje kot zmožnost razumeti nekaj instinktivno brez potrebe za obstoj konkretnih razlogov *(12–14)*.

Dokazane so razlike v komunikaciji, ki kažejo žensko komunikacijo kot intimno, moško pa kot neodvisno. Intimnost omogoča nastajanje prijateljstva, približevanje, zmanjševanje vtisov superiornosti. Neodvisna komunikacija, ki prevladuje pri moških, pa omogoča odrejanje nalog.

OCENA ŽENSK NA VODILNIH POLOŽAJIH

Ker so ženske šele v preteklem stoletju prišle na vodilne položaje, je v nekaterih okoljih težko premagati stereotipe o vodenju. Delovanje ženske voditeljice je neprestano na oceni – v nasprotju z moškimi se pri ženskah upošteva videz, način oblačenja, telesne posebnosti itn. Še vedno ponekod prevladuje stališče, da ljudje laže sprejemajo odločitve moških kot žensk. Če pa ženske izstopijo iz stereotipa ženskega vodenja, so deležne posmeha in kritik. Po navadi veljajo za dosego voditeljske funkcije dvakrat višji standardi kot pri moških *(15–17)*.

Danes ni več vprašanje, ali so ženske sposobne vodenja ali ne, res pa je, da se bolj uveljavljajo na nekaterih področjih, in sicer v šolstvu, medicini, znanosti, umetnosti, manj pa v tehničnem svetu, politiki in v velikih korporacijah.

V nobeni raziskavi pa ni omenjena posebnost ženske kot voditeljice s fiziološkega gledišča. Ženske voditeljice so po navadi pri koncu reproduktivnega obdobja ali v fazi pred menopavzo ali po njej. Hormonske spremembe v menstruacijskem ciklusu imajo vpliv tudi na razpoloženje, koncentracijo in spomin. V predmenopavznem obdobju, ko se integralni reproduktivni sistem ruši, so psihofizične spremembe lahko obremenjujoče, v pomenopavzi se ženska sooča s pomanjkanjem hormonov in s tem povezanimi motnjami. V današnjem svetu kulta lepote in mladosti morajo ženske na vodilnih položajih usklajevati svoje ambicije tudi v konkurenci z mlajšimi in sposobnimi sodelavkami.

Kljub navedenim dejstvom pa resne raziskave kažejo, da je različnost v načinu vodenja vzpodbudna za ženske. Vsi vidiki stila vodenja, v katerih ženske prekašajo moške, so v pozitivni povezavi z voditeljsko učinkovitostjo, vsi vidiki, v katerih moški prekašajo ženske, pa imajo negativno povezavo z voditeljsko učinkovitostjo ali pa je sploh nimajo *(18)*.

LITERATURA

1. Terman L. The measurement of intelligence. Boston, New York, Chicago: The Houghton Mifflin Company; 1916.
2. Terman L. Genetic studies of genius, mental and physical traits of thousand gifted children. Stanford CA: Stanford University press; 1925.
3. Gould SJ. The Panda's Thumb. New York: Norton; 1980.
4. Fee E. Nineteenth Century Craniology: The study of the female skull. Bulletin of the history of Medicine. 1979; 53: 415–53.
5. Ankney CD. Sex differences in relative brain size: The mismeasure of woman, too? Intelligence. 1992; 16: 329–36.
6. Ho KC, Roessman U, Straumfjord JV, et al. Analysis of brain weight. Adult brain weight in relations to sex, race, age. Arch Pat Lab Med. 1980; 104: 635–9.
7. Witelson SF, Glezer JJ, Kigar DL. Women have greater density of neurons in posterior temporal cortex. J Neurosci. 1995; 15: 3418–28.
8. Hines M. Brain gender. Oxford: Oxford University Press; 2004.
9. Alimo Metcalfe B, Alban Metcalfe RJ. The development of a new transformational leadership questionnaire. Journal of Occupational and organisational psychology. 2001; 74: 1–27.
10. Bass BM. Does the transactional – transformational leadership paradigm transcend organizational and national boundaries? American Psychologist. 1997; 52: 130–9.
11. Van Engen ML. Gender and leadership. A contextual perspective [doktorsko delo]. Tilburg (NL): Tillburg University; 2001.
12. Jung CG. Psychological types, vol. 6. Second printing. Princeton, NJ: Princeton University Press; 1974.
13. Random House College Dictionary. Revised edition. New York: Random House inc; 1980.
14. British and World English Dictionary. Oxford: Oxford University Press; 2013.
15. De Groot T, Kiker SD, Cross TC. A meta-analysis to review organisational outcomes related to charismatic leadership. Canadian Journal of Administrative Sciences. 2000; 17: 356–71.
16. Ridgeway CL. Gender, status and leadership. Journal of Social Issues. 2011; 57: 637–55.
17. Foschi M. Double standards for competence. Theory and research. Annual Review of Sociology. 2000; 26: 21–42.
18. Eagly AH, Johannesen-Schmidt MC. Transformational, Transactional and Laissez-Faire Leadership Styles: A meta-analysis Comparing Women and Men. Psychological Bulletin. 2003; 129: 569–91.

Tomaž Kocjan[1]

Nove smernice za odkrivanje in zdravljenje pomenopavzne osteoporoze*

New Guidelines for Detection and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: bisfosfonati, kalcij, osteoporozni zlomi, vitamin D

Zdravljenje žensk z visokim tveganjem za zlom pomeni učinkovito preventivo osteoporoznih zlomov. V prvi vrsti zdravimo bolnice po osteoporoznem zlomu vretenca ali kolka, kjer je pred uvedbo zdravil treba le še izključiti sekundarne vzroke osteoporoze. Pri drugih ženskah po menopavzi lahko tveganje za zlom ocenimo s pomočjo kliničnih dejavnikov, ki jih vnesemo v računalniški algoritem FRAX, ali pa na podlagi meritve mineralne kostne gostote, pri čemer moramo pri interpretaciji izvida upoštevati tudi starost in spol preiskovanke. Zdravljenje osteoporoze zahteva zdrav življenjski slog brez kajenja in pretiranega vnosa alkohola. Prehrana mora biti bogata s kalcijem in z beljakovinami. Redna telesna vadba ugodno učinkuje na kosti, pa tudi na mišice in na preprečevanje padcev. Obvezen je dodatek vitamina D. Izbiramo lahko med več zdravili, ki dokazano zmanjšajo tveganje za osteoporozne zlome.

ABSTRACT

KEY WORDS: bisphosphonates, calcium, osteoporotic fractures, vitamin D

The treatment of women with a high risk of fracture means effective prevention of osteoporotic fractures. Primarily, we treat patients after osteoporotic vertebral or hip fracture, when it is required only to exclude secondary causes of osteoporosis prior to initiating treatment. For other women after menopause, the risk of fracture could be assessed using clinical factors, which are entered into the computer-driven FRAX algorithm. The measurement of bone mineral density could also be used, but we have to take into account the age and sex of the subjects when interpreting the results. The treatment of osteoporosis requires a healthy lifestyle without smoking and excessive alcohol intake. The diet should be rich in calcium and proteins. Regular physical exercise has positive effects on the bones as well as on the muscles and fall prevention. The addition of vitamin D is always recommended. We can choose between several drugs with proven efficacy against osteoporotic fractures.

[1] Doc. dr. Tomaž Kocjan, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana; tomaz.kocjan@kclj.si

* Smernice so bile prvič objavljene v zborniku 16. Schrottovi dnevi (Med Razgl. 52: Suppl 1)

UVOD

Osteoporoza je sistemska skeletna bolezen, za katero je značilna povečana lomljivost kosti. Osteoporozni zlomi nastajajo že zaradi sile, ki je enaka ali manjša padcu s stojne višine. So izredno pogosti, znatno poslabšajo kakovost življenja bolnic, ki zlome utrpijo, povečajo njihovo smrtnost in vodijo do ogromnih stroškov *(1)*.

DIAGNOSTIKA

Tveganje za zlom

Bistvo zdravljenja osteoporoze je preprečevanje osteoporoznih zlomov. Ker osteoporoza do pojava zlomov nima nikakršnih simptomov in znakov, je najbolj učinkovito iskanje bolnic z visokim tveganjem za osteoporozni zlom *(2)*.

Mineralna kostna gostota (MKG), ki jo lahko izmerimo z metodo dvoenergijske rentgenske absorpciometrije (angl. *Dual-energy X-ray absorptiometry*, DXA), je močno povezana z lomljivostjo kosti v biomehanskih testih, v preglednih raziskavah pa predstavlja najpomembnejši posamični dejavnik tveganja za zlom pred prvim zlomom in pričetkom zdravljenja. Tveganje za zlom je gradient in z nižanjem MKG eksponentno narašča. To pomeni, da nek prag oziroma vrednost MKG, pod katero bi vse bolnice utrpele zlom, nad njo pa nobena, ne obstaja. Vrednosti MKG pri ženskah brez zlomov in bolnicah z osteoporoznimi zlomi se prekrivajo. Ni nujno, da bodo bolnice z nizko MKG sploh utrpele osteoporozni zlom, imajo pa višje tveganje zanj *(3)*.

Če upoštevamo le izvid DXA, spregledamo večji del bolnic, ki bodo utrpele zlom. V neki raziskavi je imelo le približno 44 % žensk, ki so utrpele nevretenčni zlom, osteoporozo glede na vrednost MKG *(4)*. V praksi je zato klasična diagnoza osteoporoze z DXA vse manj pomembna, saj nas zanima le, če gre pri ženski za povečano tveganje za zlom ali ne, kar nekateri strokovnjaki že enačijo s klinično diagnozo osteoporoze *(5)*. K tveganju za zlom namreč pomembno prispeva tudi slaba kakovost kosti. Žal kakovosti kosti za zdaj z rutinskimi neinvazivnimi kliničnimi metodami še ni moč enostavno izmeriti ali oceniti. Klinično jo lahko posredno ovrednotimo s podatki o dejavnikih tveganja za zlom, ki so neodvisni od MKG *(6)*. Obsežna analiza epidemioloških podatkov iz raziskav o osteoporoznih zlomih, ki jo je opravila delovna skupina Svetovne zdravstvene organizacije (SZO), je pokazala, da sta najpomembnejša neodvisna klinična dejavnika za zlom starost in spol. Poleg tega so pomembni še predhodni osteoporozni zlomi, indeks telesne mase (ITM), zlom kolka pri starših, kronična uporaba glukokortikoidov (metilprednizolon ali ekvivalent vsaj 4 mg dnevno vsaj tri mesece kadarkoli v življenju), kajenje, pretirano uživanje alkohola, revmatoidni artritis in drugi sekundarni vzroki osteoporoze. Ti dejavniki tveganja so mednarodno veljavni in preverjeni v različnih populacijah z znanimi podatki za starost, spol in vrsto zloma, ekonomsko sprejemljivi, zlahka razvidni iz anamneze in logični za družinskega zdravnika, poleg tega pa prispevajo k tveganju, na katerega lahko vplivamo z zdravili za osteoporozo *(1)*. Njihov skupni vpliv na tveganje za zlom lahko ovrednotimo s pomočjo računalniškega modela FRAX (angl. *fracture risk assessment tool*), v katerega vstavimo, če je na voljo, tudi podatek o izmerjeni MKG vratu stegnenice, ni pa to nujno potrebno. S pomočjo FRAX, ki je od februarja 2008 prosto dostopen na spletni strani http://www.shef.ac.uk/ FRAX/, lahko tako za vse ženske po menopavzi (in za moške nad 50 let) izračunamo, kakšna je verjetnost v odstotkih oziroma absolutno tveganje, da bodo v naslednjih desetih letih utrpeli enega od štirih najpogostejših osteoporoznih zlomov (vretence, kolk, zapestje, nadlahtnica). FRAX upošteva konkretne epidemiološke podatke o incidenci zloma kolka v določeni državi, zato obstaja pravzaprav več modelov, in sicer za države, kjer so kakovostni epidemiološki podatki sploh na voljo. Če lokalni FRAX ne obstaja, lahko uporabimo verzijo druge države s podobno epidemiologijo zlomov, v našem primeru Velike Britanije *(7)*.

Izključevanje sekundarnih vzrokov osteoporoze

Z DXA ugotovljeno pomembno znižanje MKG, izračunano visoko tveganje za zlom po FRAX ali osteoporozni zlom vretenca oziroma kolka še ne pomenijo, da gre za primarno osteoporozo. Pred pričetkom zdravljenja moramo zato obvezno izključiti sekundarne vzroke

osteoporoze in druge bolezni kosti, predvsem osteomalacijo. Natančni anamnezi in kliničnemu pregledu naj vedno sledi še odvzem krvi za hemogram, kalcij, fosfat, kreatinin, alkalno fosfatazo (AF), aspartatno aminotransferazo (AST), alaninsko aminotransferazo (ALT) in ščitnico stimulirajoči hormon (TSH). Pri zlomu vretenca napravimo še proteinogram *(8)*.

KOGA ZDRAVITI Z ZDRAVILI ZA OSTEOPOROZO?

Ker FRAX, kot rečeno, deluje tudi brez MKG, se lahko za pričetek zdravljenja po novih slovenskih smernicah odločimo brez DXA. Dogovorjeni prag za zdravljenje z zdravili je vsaj 20 % tveganje za štiri najpogostejše osteoporozne zlome in/ali vsaj 5 % tveganje za zlom kolka. Merjenje MKG lahko še vedno uporabljamo pri spremljanju zdravljenja, pa tudi v pomoč pri odločitvi za zdravljenje z zdravili ali proti njemu, ko je izračunano tveganje po FRAX le zmerno, to je med 10 in 20 %.

Pomembno je vedeti, da po novem pri vrednotenju izvida DXA poleg najnižje T-vrednosti na dogovorjenih mestih (povprečje ledvenih vretenc, vrat stegnenice, celoten kolk, izjemoma 1/3 koželjnice) upoštevamo še spol in starost preiskovanca, kot dva najpomembnejša neodvisna klinična dejavnika za zlom. V ta namen uporabljamo shemo, ki je prikazana na sliki 1.

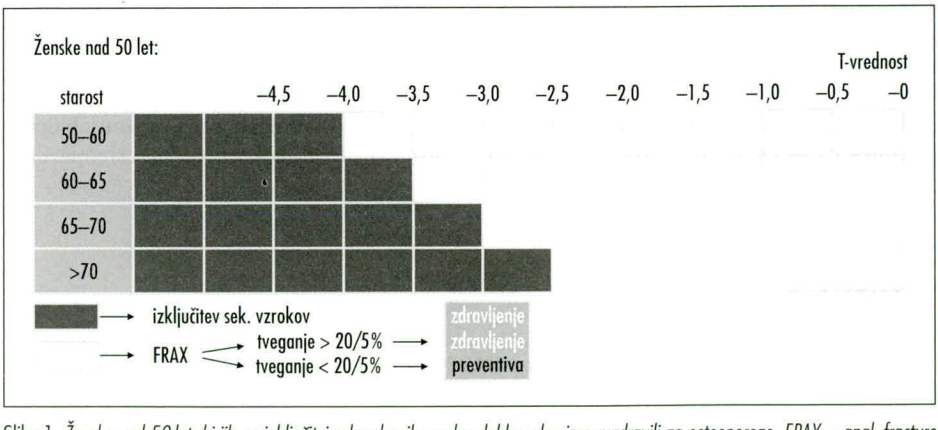
Osteoporozni zlom vretenca in kolka sta najpomembnejša zapleta osteoporoze, ki močno povečata tveganje za nove zlome, zato ne glede na izvid DXA zadoščata za diagnozo hude osteoporoze in za pričetek zdravljenja.

ZDRAVLJENJE

Nefarmakološki ukrepi, vitamin D in kalcij

Na kosti dokazano škodljivo deluje kajenje in uživanje treh ali več enot alkohola dnevno. Nasprotno ima ugodne učinke redna telesna vadba, ki je pomembna tudi za preprečevanje padcev. Vsem bolnicam priporočamo zadosten vnos beljakovin (1 g/kg telesne teže dnevno) *(1)*.

Dodatek vitamina D in po potrebi tudi kalcija je obvezna komponenta pri preprečevanju in zdravljenju osteoporoze. Vitamin D ima ugodne učinke na skeletnomišični sistem. Metaanalize kažejo, da dodatek vsaj 800 enot vitamina D dnevno uspešno zmanjša tveganje za padce *(9)*, kot tudi za nevretenčne zlome, vključno z zlomom kolka *(10)*. Pravilno je torej, da pri vseh z osteoporozo v prvem mesecu zdravljenja zapolnimo zaloge s holekalciferolom (vitamin D_3) 2000 E (50 µg) dnevno ali 14000 E tedensko (Plivit D_3 10 kapljic dnevno ali 70 kapljic enkrat tedensko). Nadaljujemo z vzdrževalnim odmerkom holekalciferola 800–1000 E dnevno ali 5600–7000 E tedensko *(11)*. Ti odmerki vitamina D so var-



Slika 1. Ženske nad 50 let, ki jih po izključitvi sekundarnih vzrokov lahko zdravimo z zdravili za osteoporozo. FRAX – angl. fracture risk assessment tool

ni in v skladu z aktualnimi mednarodnimi priporočili *(12)*. Dvakrat ali trikrat višje vzdrževalne dnevne odmerke vitamina D potrebujejo vsi z ITM nad 30 kg/m^2, bolnice na antiepileptikih, glukokortikoidih in zdravilih proti virusu humane imunske pomanjkljivosti (angl. *human imunodefficiency virus*, HIV) *(13)*.

Ženskam nad 50 let priporočamo v skladu z novimi ameriškimi priporočili 1200 mg kalcija dnevno, mlajšim pa 1000 mg dnevno *(14)*. Enako velja za bolnice z osteoporozo *(1)*. Najbolj preprosto in naravno je zaužiti predpisano dnevno količino kalcija s hrano, kar pa ni vedno mogoče. Pretirano jemanje kalcijevih nadomestkov brez vitamina D po podatkih metaanalize nekoliko poveča tveganje za miokardni infarkt, morda pa tudi za druge srčno-žilne dogodke *(15)*. Večja avstralska randomizirana dvojno slepa raziskava, ki je primerjala učinek dodatka 1200 mg kalcijevega karbonata dnevno in placeba, tega sicer ni potrdila *(16)*. Nedavna metaanaliza, ki je vključila več kot 70.000 bolnikov, je ugotovila zmanjšanje umrljivosti le pri tistih starostnikih, ki so poleg vitamina D jemali tudi kalcij, medtem ko izključno dodajanje vitamina D takšnega ugodnega vpliva ni imelo *(17)*. Že znani stranski učinki kalcijevih nadomestkov so pogoste težave z zaprtjem, redko tudi pojav ledvičnih kamnov in morda paradoksno več zlomov kolka ob jemanju kalcija brez vitamina D *(18)*.

Zdravljenje z zdravili za osteoporozo

Izbiramo lahko med več antiresorptivi, stroncijevim ranelatom in teriparatidom. V prvi skupini so najbolj razširjeni bisfosfonati. Alendronat pri bolnicah s pomenopavzno osteoporozo in z zlomom vretenca ali brez njega zmanjša tveganje za nov zlom vretenca in nevretenčni zlom, vključno z zlomom kolka, približno za polovico. Zelo podobne učinke ima risedronat, medtem ko je ibandronat v raziskavi zmanjšal le tveganje za zlom vretenca. Zoledronska kislina v obliki kratke infuzije enkrat letno je pri bolnicah s pomenopavzno osteoporozo zmanjšala tveganje za vse vrste zlomov, po zlomu kolka pa tudi smrtnost *(1)*.

Od konca aprila 2011 je tudi pri nas v rabi denosumab, prvo biološko ali tarčno zdravilo, ki deluje kot najmočnejši znani zaviralec razgradnje kosti. Za zdravljenje osteoporoze ga dajemo v obliki ene podkožne injekcije na vsakih 6 mesecev. V raziskavi je pri bolnicah s pomenopavzno osteoporozo zmanjšal tveganje za vse vrste zlomov *(19)*.

Najstarejše antiresorptivno zdravljenje je hormonsko nadomestno zdravljenje, ki učinkovito preprečuje osteoporozo in zmanjša tveganje za vse vrste zlomov. V ta namen ga lahko uporabimo pri mlajših ženskah z menopavznimi težavami, v pozni pomenopavzi pa zaradi znanih negativnih sopojavov ni več zdravilo izbora *(20)*. Velja omeniti še selektivni modulator estrogenskih receptorjev (angl. *selective estrogen receptor modulator*, SERM) raloksifen, ki dokazano zmanjša tveganje za zlome vretenc *(1)*.

Stroncijev ranelat, ki istočasno zavira kostno razgradnjo in ugodno vpliva na gradnjo kosti, je po podatkih metaanalize edino zdravilo za osteoporozo, ki ima dokaze za preprečevanje nevretenčnih zlomov, vključno z zlomi kolka, tudi v skupini bolnic, ki so stare 75 let ali več in zato najbolj ogrožene za zlome *(21)*.

Dnevne podkožne injekcije osteoanabolnega zdravila teriparatid (PTH 1–34) smo od leta 2006 v Sloveniji s pridom uporabili že pri več kot 250 bolnicah z najhujšimi oblikami primarne in glukokortikoidne osteoporoze.

LITERATURA

1. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2013; 24 (1): 23–57.
2. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, et al. Assessment of fracture risk. Osteoporos Int. 2005; 16: 581–9.
3. Blake GM, Fogelman I. The clinical role of dual energy X-ray absorptiometry. Eur J Radiol. 2009; 71: 406–14.
4. Schuit SCE, van der Klift M, Weel AE, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. Bone. 2004; 34 (1): 195–202.

5. Siris ES, Boonen S, Mitchell PJ, et al. What's in a name? What constitutes the clinical diagnosis of osteoporosis? Osteoporos Int. 2012; 23 (8): 2093–7.
6. Preželj J, Kocjan T, Pfeifer M, et al. Kvaliteta kosti – dejavnik tveganja za zlom. Isis. 2009; 18: 57–8.
7. Kanis JA, Oden A, Johansson H, et al. FRAX and its applications to clinical practice. Bone. 2009; 44 (5): 734–43.
8. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, et al. Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. CMAJ. 2010; 182 (17): 1864–73.
9. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2009; 339: b3692.
10. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA. 2005; 293 (18): 2257–64.
11. Preželj J, Pfeifer M, Kocjan T, et al. Novosti o vitaminu D in kalciju v zdravljenju osteoporoze. Isis. 2008; 17: 74–5.
12. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour J-P, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. Osteoporos Int. 2010; 21 (7): 1151–4.
13. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96 (7): 1911–30.
14. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96 (1): 53–8.
15. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. BMJ. 2010; 341: c3691.
16. Lewis JR, Calver J, Zhu K, et al. Calcium supplementation and the risks of atherosclerotic vascular disease in older women: results of a 5-year RCT and a 4.5-year follow-up. J Bone Miner Res. 2011; 26 (1): 35–41.
17. Rejnmark L, Avenell A, Masud T, et al. Vitamin D with calcium reduces mortality: patient level pooled analysis of 70,528 patients from eight major vitamin D trials. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97 (8): 2670–81.
18. Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effect of calcium supplementation on hip fractures. Osteoporos Int. 2008; 19 (8): 1119–23.
19. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 2009; 361 (8): 756–65.
20. Kocjan T, Franić D. Osteoporoza in hormonsko nadomestno zdravljenje. Zdravniški vestnik. 2008; 77 (SIII): III43–6.
21. Inderjeeth CA, Foo AC, Lai MM, et al. Efficacy and safety of pharmacological agents in managing osteoporosis in the old old: review of the evidence. Bone. 2009; 44 (5): 744–51.

Lucija Vrabič Dežman[1], Bojana Pinter[2]

Bioidentični hormoni

Bioidentical Hormones

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: klimakterične težave, hormonsko zdravljenje, bioidentični hormoni

Hormonsko nadomestno zdravljenje, ki ga je zamenjal novejši izraz, hormonsko zdravljenje, se je dolga desetletja uporabljajo za učinkovito odpravljanje klimakteričnih težav in izboljševanje kakovosti življenja žensk. Dokazan je bil ugoden vpliv hormonskega zdravljenja na sečila, spolovila, kosti, centralno živčevje in ostale organske sisteme. V Združenih državah Amerike so leta 2002 predčasno zaključili raziskavo *Women's Health Initiative*. Njeni izsledki so pokazali večje tveganje za nekatere vrste raka in srčno-žilne bolezni pri uporabnicah hormonskega zdravljenja. Ženske so ti podatki, ki so hitro našli pot v različne medije, prestrašili, izgubile so zaupanje v svoje zdravnike in uveljavljeno hormonsko zdravljenje. Začele so iskati drugačne možnosti lajšanja klimakteričnih težav. Pojavil se je nov, marketinški pojem »bioidentični« hormoni, ki je ženskam ponujal naravno, predvsem pa učinkovitejšo in varnejšo pot za lajšanje klimakteričnih težav, v novih oblikah (npr. kremah), novi sestavi (mešanice več hormonov hkrati) in prilagojeno njihovim lastnim potrebam. Zamolčana pa je bila nepreverjenost, pomanjkanje podatkov o resnični učinkovitosti, varnosti in odsotnosti ustreznega nadzora nad takimi pripravki.

ABSTRACT

KEY WORDS: menopausal problems, hormone treatment, bioidentical hormones

Hormone replacement therapy, now called hormone therapy, has been used for decades as effective treatment for menopausal problems and for increasing the quality of life in women. The positive effect of hormone therapy on the genitourinary tract, central nervous system and other organ systems has also been confirmed. A study done in the US called Women's Health Initiative was prematurely concluded in 2002. Its results showed increased risks for certain types of cancer and cardiovascular diseases among hormone therapy users. This data, which quickly found its way into the media, scared women. Many began doubting their doctors and well-established hormone therapy. Women began searching for other ways of treating menopausal problems. A new marketing term called »bioidentical« hormones emerged soon after, offering women a new, natural and more effective way of alleviating menopausal problems, in new pharmaceutical forms (i.e. creams, etc.), new structures (mixes of multiple hormones) and tailored to their individual needs. But the lack of testing, insufficient information regarding their effectiveness and safety, and lack of appropriate control over such products have not been discussed.

[1] Lucija Vrabič Dežman, dr. med., Zdravstveni dom Kranj, Gosposvetska ulica 10, 4000 Kranj; Slovensko menopavzno društvo, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; lucija.vrabic@gmail.com

[2] Prof. dr. Bojana Pinter, dr. med., Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

UVOD

Menopavza je pomembna prelomnica v življenju vsake ženske. Zadnja menstruacija, menopavza, ki jo ženske v razvitem svetu doživijo po petdesetem letu, pomeni konec rodnega obdobja. Že nekaj let pred menopavzo v jajčnikih zori vse manj spolnih celic, hkrati se zmanjšuje tudi tvorba spolnih hormonov. Pomembno vlogo igra spolni hormon estrogen in prav njegovo pomanjkanje po menopavzi lahko povzroči številne težave in obolenja *(1)*.

SPOLNI HORMONI

Spolni hormoni se v človeškem telesu tvorijo iz holesterola. Nastajajo v nadledvični žlezi, jajčnikih, modih in posteljici. Delujejo preko receptorjev, njihovi učinki pa so različni glede na delovanje tkiva ali organa, na katerega delujejo, in glede na tip prisotnih receptorjev *(2)*.

Estrogen

Estrogen spodbuja rast in diferenciacijo različnih tkiv, predvsem reproduktivnih organov, mišic in kosti.

Delovanje estrogena je odvisno od afinitete do estrogenskih receptorjev v različnih tkivih, kjer lahko po vezavi na določen receptor hormon deluje agonistično ali antagonistično. Pomembna sta tudi odmerek in čas delovanja hormona. Podoben učinek lahko dosežemo z nizkim odmerkom estrogena v daljšem časovnem obdobju ali z visokim odmerkom v krajšem obdobju.

Učinki estrogena so odvisni tudi od števila receptorjev in prisotnosti receptorskih spodbujevalcev ali zaviralcev. Količina aktivnega estrogena v tkivu pa je odvisna še od lokalne koncentracije različnih encimov, ki se razlikujejo glede na genetski profil posameznice *(2)*.

Telo tvori tri glavne vrste estrogenov: estron (E1), estradiol (E2) in estriol (E3).

Estron

Estron nastaja v jetrih iz estradiola ali v maščobnem tkivu z aromatizacijo androgenov, kar je tudi poglaviten vir estrogena po menopavzi. Hitro se presnovi v estron sulfat, iz katerega pa se lahko pretvori nazaj v estradiol, če je potrebno. Po menopavzi njegov nivo v plazmi dosega vrednost 30 pikogramov na mililiter (pg/ml) *(3, 4)*.

Estradiol

Estradiol je najmočnejši estrogen. Nastaja v jajčnikih in tudi v nadledvični žlezi. V jetrih se hitro presnavlja v manj aktivna estron in estriol. Estradiol je prevladujoč estrogen v krvnem obtoku ženske vse do menopavze. Njegov nivo ostaja enak ali z leti celo narašča. Vrednosti se gibljejo med 40 in 400 pg/ml, po menopavzi pa padejo na 5 in 20 pg/ml. Ko nivo estrogena pade do določene kritične točke, ne zmore več podpirati razvoja endometrija in menstruacije izostanejo *(4)*.

Estriol

Estriol je najšibkejši estrogen, v največjih količinah ga tvori posteljica. V rodnem obdobju dosega precej nižjo serumsko koncentracijo kot estradiol, le 10 pg/ml, ki ostaja praktično nespremenjena tudi po menopavzi. Estriol je končni presnovek oksidacije estrona in estradiola. Za razliko od estrona se ne pretvarja v estradiol *(2, 5)*.

Progesteron

Progesteron je spolni hormon, ki nastaja v jajčniku (rumeno telesce), med nosečnostjo pa v posteljici. Za normalno delovanje endometrija sta potrebna oba hormona, estrogen, ki usmerja celično rast in aktivira progesteronske receptorje, in progesteron, ki nasprotuje estrogenskemu spodbujanju in zmanjšuje število estrogenskih in progesteronskih receptorjev. Endometrij se odziva na oba hormona, zato je za njegovo normalno delovanje potrebno ustaljeno ravnovesje med njima. Motnje v tem ravnovesju lahko povzročajo različne klinične težave *(6)*.

Progesteron ima vpliv na endometrij, ki so ga predhodno spodbujali estrogeni. Zmanjšuje število estrogenskih receptorjev in zviša aktivnost encima, ki povzroči pretvorbo estradiola v estron, biološko šibkejši estrogen *(7)*. Posledica je manjše spodbujanje endometrija s hormoni in manjše tveganje za razvoj endometrijskega karcinoma *(8)*.

KLIMAKTERIČNE TEŽAVE

Med kratkoročne posledice pomanjkanja estrogena sodijo motnje menstrualnega ciklusa in klasični klimakterični simptomi. Ženske se spopadajo z vročinskimi valovi z obilnim znojenjem, pospešenim utripanjem srca, nespečnostjo, utrujenostjo, razdražljivostjo, brezvoljnostjo, glavoboli.

Po več letih se pojavijo spremembe na dojkah, koži, laseh in nohtih. Izrazito moteče so posledice sprememb na nožnici in sečnici, ki vodijo v pogosta vnetja sečil in boleče spolne odnose. Med dolgoročne posledice pomanjkanja estrogena pa uvrščamo obolenja srca in ožilja in osteoporozo *(9)*.

HORMONSKO ZDRAVLJENJE

Bistvo hormonskega zdravljenja (HZ) je dodajanje estrogena. Zgolj estrogen lahko predpisujemo le ženskam, ki nimajo maternice oz. smo jim jo zaradi različnih bolezenskih stanj operativno odstranili.

Priporočljiv je najmanjši možni odmerek estrogena, ki še učinkovito odpravi klimakterične težave in obenem povzroča najmanj neželenih učinkov *(9)*.

Najmanjši priporočeni dnevni odmerki estrogena se razlikujejo glede na način vnosa HZ v telo: 0,5 do 1 mg oralnega estradiola ali 0,3 do 0,45 mg oralnega konjskega konjugiranega estrogena; 25–50 µg transdermalnega estradiola v kožnem obližu oz. 0,5 mg estradiola v kožnem gelu in 150 µg estradiola v nosnem pršilu. Trend vodi k še večjemu zmanjševanju dnevnih odmerkov, do 0,25 mg oralnega estradiola in do 14 µg v kožnem obližu *(10)*.

Ženskam z ohranjeno maternico pa moramo zaradi nevarnosti prekomernega spodbujanja endometrija, ki ga izzove estrogen, in posledično možnega razvoja predrakastih/rakastih sprememb dodajati tudi progestogen. Ta je dodan tako, da z oponašanjem naravnega cikla ženski povzroča redne mesečne krvavitve (ciklično sekvenčni režim) ali pa povzroči odsotnost rednih mesečnih krvavitev (neprekinjen kombinirani režim) *(9)*. Izsledki raziskav so pokazali, da so imele pomenopavzne ženske z ohranjeno maternico, zdravljene eno ali dve leti samo z estrogenom, več kot dvakrat povečano tveganje za endometrijski karcinom, po desetih letih pa kar osemkrat. Tveganje je ostalo po prenehanju zdravljenja statistično pomembno zvišano še po petih letih *(11)*.

V kombiniranem HZ so od vsega začetka dodajali sintezne progestogene v različnih odmerkih, ki so bili določeni v ustreznih predkliničnih in kliničnih raziskavah na osnovi učinkovitosti preprečevanja prekomernega spodbujanja endometrija. Posledica prekomernega spodbujanja je hiperplazija endometrija, ki je nadomestni označevalec za razvoj endometrijskega karcinoma *(2)*. Oralni odmerki so različni: 1 mg noretisteron acetata (NETA) in 2,5 do 10 mg medroksiprogestreon acetata (MPA). Odmerki se razlikujejo tudi glede na režim HZ. V sekvenčnem cikličnem režimu (dodatek estrogenu od 10 do 14 dni na mesec) so odmerki, višji kot v neprekinjeno kombiniranem režimu, razlikujejo pa se tudi glede na način vnosa (obliko) spremljajočega estrogena *(12)*.

Naravni progesteron je postal primeren za klinično uporabo šele v mikronizirani obliki, ki je izboljšala oralno absorpcijo, biološko razpoložljivost in podaljšala čas inaktivacije. Priporočen odmerek je od 100 do 300 mg. V raziskavi PEPI (angl. *Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions*), ki je trajala tri leta, so ugotovili, da je v sekvenčnem cikličnem režimu HZ dnevni odmerek 200 mg mikroniziranega progesterona uspešno preprečil pojav hiperplazije endometrija *(13)*. Cochranov pregled raziskav je kasneje, leta 1999, potrdil, da je sekvenčno ali neprekinjeno dodajanje progestogenov k estrogenskemu HZ zmanjšalo pojavnost hiperplazije endometrija, a več hiperplazij so zasledili pri sekvenčnem režimu HZ *(8, 14)*.

Ideja, da bi za odpravo klimakteričnih težav uporabljali samo progestogen, ni nova. Že pred nekaj desetletji so tak način lajšanja klimakteričnih težav svetovali ženskam, kjer je bila uporaba estrogena kontraindicirana, kasneje pa je idejo o progesteronski kremi kot čudežnem zdravilu za vse ženske težave razširil zdravnik John M Lee *(15)*. V svojih knjigah je navajal, da so rak dojke, miomi, predmenstrualni sindrom, osteoporoza in ostala stanja posledica estrogenske prevlade oz. relativnega pomanjkanja progesterona *(16)*.

Nekaj manjših raziskav je pokazalo uspešnost zdravljenja z MPA v odmerku 20 mg/dan in megestrol acetatom v oralnem odmerku 40 mg na dan *(17, 18)*. Te raziskave so potekale le krajša obdobja, ugotavljali pa so zgolj odpravo vročinskih valov, vpliv na ostale organske sisteme ni bil raziskovan. Tudi izsledkov dolgotrajnejših raziskav nimamo.

Novejše raziskave so ugotavljale učinkovitost telesu identičnega progesterona. Klimakterične težave so učinkovito odpravili že 20-miligramski dnevni odmerki mikroniziranega progesterona v kremi *(19)*.

Za zaščito endometrija pa taki odmerki niso zadostovali. Enoletna raziskava je pokazala, da je bil 40-miligramski dnevni odmerek progesterona v kožni kremi premajhen za zaščito endometrija, trimesečna raziskava pa ni uspela dokazati učinkovitosti niti 64 mg progesterona *(16)*. Ocenjujejo, da bi bil odmerek progesterona v kremi, potreben za zadostno zaščito endometrija, vsaj 80 mg/dan, kar ustreza 200 mg oralnega mikroniziranega progesterona *(16)*.

Pri vaginalni obliki pa je štiri odstotna vaginalna krema mikroniziranega progesterona v dnevnem odmerku 45 mg uspešno odpravila klimakterične težave in tudi ustrezno zaščitila endometrij *(20)*.

BIOIDENTIČNI HORMONI

Izraz bioidentični hormoni (BH) je marketinški izraz, ki izhaja iz domovine marketinga, Združenih držav Amerike (ZDA). Poimenovanje ne sloni na znanstvenih dokazih in nima enotne, standardizirane opredelitve, kar predstavlja težavo tako za zdravnike kot bolnice *(21)*.

Ženske, ki od svojih zdravnikov zahtevajo bioidentične hormone, imajo različna pričakovanja. Pričakujejo, da so bodisi nekaj naravnega (ne umetnega), sproti pripravljenega / izdelanega (ne tovarniško izdelanega), iz rastlinskih virov in da so po kemijski sestavi enaki človeškemu telesu.

Medicinska stroka pa je poimenovala kot bioidentične hormone tiste, ki imajo popolnoma enako kemijsko in molekularno zgradbo kot hormoni, ki se tvorijo v človeškem telesu (npr. estradiol, estriol, estron, progesteron, testosteron itd.). Ta opredelitev pa se ne nanaša na izdelavo, vir sestavin ali oblike vnosa pripravka v človeško telo *(22)*. Tako so BH lahko prisotni tako v registriranih oblikah HZ kot v magistralnih pripravkih.

RAZVRSTITEV STEROIDNIH HORMONOV, UPORABLJENIH V HORMONSKEM ZDRAVLJENJU PO MENOPAVZI

Za poenostavitev in prikaz farmakoloških razlik so različni steroidni hormoni, uporabljeni v HZ, razdeljeni v štiri razrede *(23)*:

- A razred: naravni steroidni hormoni,
- B razred: nativni, telesu identični steroidni hormoni, pridobljeni iz naravnih predhodnikov,
- C razred: nativni, telesu identični steroidni hormoni, pridobljeni iz nesteroidnih predhodnikov, in
- D razred: sintezni steroidni hormoni; telesu neidentični.

Steroidne hormone razreda A najdemo v naravi in so predelani v zdravila brez kemičnih prilagajanj oz. spreminjanj, npr. konjugirani konjski estrogeni, preprosto izluženi iz urina brejih kobil. Konjski estrogeni po vseh kriterijih ustrezajo opredelitvi naravnih in identičnih hormonov, vendar so identični konjem in ne ljudem.

Steroidne hormone razreda B pridobimo z delnim kemijskim preoblikovanjem spojin iz narave (t. i. polsintezo). Pridobljeni so iz rastlin (soja, mehiški sladki krompir), ki vsebujejo različne sterole (diosgenin, stigmasterol). Že desetletja so predhodniki za sintezo različnih steroidnih hormonov: estradiola, estrona, estriola, progesterona, dehidroepiandrosterona (DHEA), androstenediona, testosterona, kortizola, aldosterona. Za kemično sintezo steroidnih hormonov iz rastlinskih predhodnikov je npr. potrebno najmanj petnajst kemičnih reakcij za pridobivanje estriola iz diosgenina. Zavajajoče je lahko tudi stališče, da se steroidni hormoni sesalcev nahajajo v rastlinah. Res so s pomočjo natančnih metod odkrili določene spolne hormone, npr. estron, progesteron, androstenendion v rastlinah, a so njihove koncentracije izjemno nizke, tako da nikjer na tržišču ni hormonskega pri-

pravka, ki bi vseboval take steroidne hormone iz rastlin *(24, 25)*.

Steroidni hormoni razreda C so pridobljeni v procesu popolne sinteze iz sestavin, ki se nahajajo v naravi, vendar so nesteroidnega izvora (npr. nafta). S popolno sintezo pridobljeni hormoni imajo popolnoma enako stereokemijsko zgradbo kot naravni, telesu lastni hormoni, zato imajo povsem enake biološke aktivnosti. Razlikovanje med skupinama B in C je težavno, potrebni so natančni analizni postopki.

Steroidni hormoni skupine D niso identični človeškim hormonom. Pridobljeni so bodisi s polsintezo ali popolno sintezo. V to skupino uvrščamo npr. vse sintezne progestogene in etinil estradiol *(23)*.

BIOIDENTIČNI HORMONI V OBLIKI MAGISTRALNIH ZDRAVIL

Tak način predpisovanja se je uveljavil v ZDA, kjer magistralne sestavljene pripravke s spolnimi hormoni, imenovane angl. *customer compaunded drugs*, izdelujejo lekarne. Različne spolne hormone kombinirajo v različnih razmerjih in jih izdelujejo v različnih oblikah, v obliki krem, gelov, globulov, supozitorijev, sublingvalnih tablet itd. Ženskam jih predpišejo zdravniki, farmacevti pa izdelajo v skladu z izdanim receptom.

Tako v magistralnih sestavljenih pripravkih z BH zasledimo estron, estradiol, estriol in progesteron, enake sestavine, kot jih vsebujejo uveljavljene, registrirane oblike HZ, večkrat pa tudi testosteron in DHEA, čeprav uradno njuna uporaba zaradi možnih neželenih učinkov pri zdravih ženskah sploh ni dovoljena *(2)*.

Proizvajalci trdijo, da nadomeščajo ženske naravne hormone z mešanjem estriola, estradiola in/ali estrona v takem razmerju, da pripravljeni pripravki vsebujejo ravno toliko hormonov, kolikor jih posameznica potrebuje *(4)*. V resnici pa ti sestavljeni magistralni pripravki BH ustrezajo principu »ena velikost za vse«, saj razmerje različnih estrogenov v pripravkih ne temelji niti na lastni potrebi ženske niti ni kako drugače določeno v kakšni ustrezni klinični raziskavi. Temelji zgolj na predpostavki, da največji delež najšibkejšega estrogena, estriola, avtomatično pomeni za uporabnice največjo varnost.

Bioidentični hormoni v oralnih magistralnih pripravkih so v ZDA največkrat pripravljeni kot Bi-est (80 % estriola in 20 % estradiola) ali Tri-est (80 % estriola, 10 % estradiola in 10 % estrona). Estradiol je kar osemdesetkrat močnejši od estriola, zato ga v pripravke zmešajo manj, s predpostavko, da bo prevladujoči šibkejši estriol povzročal manj neželenih učinkov oz. bo tak pripravek bolj varen kot registrirane, uradno odobrene oblike HZ z estradiolom. Poudarjajo predvsem večjo varnost za dojke.

A ta podatek sloni izključno na osnovi štirideset let starih publikacij o večji varnosti estriola. Lemon HM je na osnovi raziskav na živalih predpostavljal, da estriol nima škodljivega vpliva na dojke, celo, da ima estriol možen potencial za zdravljenje in preprečevanje raka na dojki *(26)*. V svojih nadaljnjih kliničnih raziskavah je to domnevo v celoti ovrgel. Kasneje so drugi raziskovalci odkrili, da pri ženskah z rakom dojke estrogeni sicer lahko povzročijo prehodno remisijo bolezni z določenimi odmerki in trajanjem zdravljenja, vendar samo pri tistih bolnicah, kjer je učinek povezan z določenim stanjem estrogenskih receptorjev. Ta učinek pa ni edinstven samo za estriol, pač pa tudi estradiol, estron in celo etinil stilbestrol *(27)*.

Estriol ima za zdaj zadosti klinično zanesljivih podatkov le za eno indikacijo, zdravljenje težav s sečili in spolovili, ni pa pokazal pozitivnega učinka na kosti in v visokem odmerku povzroča hipertrofijo endometrija *(16)*.

ODMERKI BIOIDENTIČNIH HORMONOV

Ženske so prepričane, da dobijo z magistralnimi pripravki BH manj hormonov kot z uveljavljenimi oblikami HZ. Vendar to ne drži povsem.

Celokupni odmerki estrogena v sestavljenih magistralnih pripravkih z BH dosegajo povsem primerljive vrednosti s tistimi v registriranih oblikah HZ in ženske v resnici ne dobijo manjših odmerkov hormonov. V 2,5 mg Bi-esta ustreza skupna jakost obeh estrogenov odmerku 0,525 mg estradiola, kar celo pre-

sega odmerek v nekaterih registriranih oblika HZ *(2)*.

Problematičen pa je lahko dodan odmerek progesterona, običajno prenizek, da bi zaščitil endometrij pred delovanjem estrogena. Zagovorniki kreme z BH se sklicujejo na vrednosti hormonov v slini in navajajo kot ustrezen topični odmerek progesterona 15 mg na dan, čeprav podatkov, kjer bi bila jasna povezava med nivojem progesterona v slini in učinki na endometrij, sploh nimamo *(2)*.

Zamisel o določanju koncentracije hormonov kot izhodišču za hormonsko zdravljenje je vprašljiva, saj koncentracije hormonov niti v slini niti serumu niso v sorazmerju s koncentracijo istega hormona v tkivu in klimakterične težave niso v sorazmerju s koncentracijo hormonov v slini/plazmi. Vrednosti hormonov so pri vsaki posameznici drugačne in nimajo trdno določenih t. i. normalnih vrednosti. Ena sama izmerjena vrednost nam tako ne pove veliko, saj bi bilo pravo vrednost pri posameznici teoretično možno določiti zgolj z ustrezno primerjavo npr. s predmenopavznimi vrednostmi istih hormonov pri isti osebi. Poleg tega je izločanje hormonov odvisno od dnevnega ritma določenega hormona, vrednosti so močno odvisne od časa odvzema, transporta, laboratorijske metode, vrste biološkega materiala in navsezadnje tudi od ustreznosti laboratorija *(2)*.

Delovanje enake količine hormona je lahko pri različnih ljudeh povsem različno, ker je odvisno od občutljivosti receptorjev za ta hormon. Občutljivost receptorjev se od človeka do človeka lahko močno razlikuje in je genetsko pogojena. Torej z določitvijo koncentracije hormona v slini/ krvi ne moremo oceniti njegove resnične aktivnosti v telesu.

Raziskave so pokazale, da je za preprečitev endometrijske hiperplazije in/ali sprožanje spremembe izločanja endometrija potrebno najmanj 16 nanomolov na liter (nmol/l) serumskega progesterona, ki ga dosežemo bodisi z 200 mg oralnega mikroniziranega progesterona ali 80 mg v kožni kremi. Serumski nivo progesterona, dosežen s 100 mg oralnega mikroniziranega progesterona, je 9,5 nmol/l, medtem ko doseže po dnevnem vnosu od pol do ene čajne žličke 1 % progesteronske kreme (od 20 do 40 mg) nivo 2,9 nmol/l, kar je premalo za zaščito endometrija.

Individualno zdravljenje na osnovi laboratorijskih meritev je potrebno in smiselno samo za določeno vrsto zdravil, kamor pa spolni hormoni ne sodijo. Naključne meritve hormonov so torej strokovno neutemeljene in lahko služijo zavajanju bolnic, vzbujanju lažnega občutka, da bo z meritvami možna individualna diagnoza, ki naj bi zagotavljala individualno obravnavo.

ZAHTEVE ZA URADNO REGISTRIRANA ZDRAVILA

Uradna medicina, različna strokovna združenja so se odzvala na uporabo in nekorektno oglaševanje bioidentičnih hormonov *(28)*. Vsako zdravilo, ki se v ZDA lahko uporablja, mora zadostiti strogim kriterijem ameriške agencije za hrano in zdravila (angl. *Food and Drug Administration*, FDA). Podobno velja v Evropski uniji, kjer ima to nalogo Evropska agencija za zdravila (angl. *European Medicines Agnecy*, EMEA) in enaki pogoji veljajo za vse članice Evropske unije, vključno s Slovenijo.

Postopek registracije in odobritve zdravila za zdravljenja menopavznih težav je natančno opredeljen in temelji na izsledkih randomiziranih, prospektivnih, placebo nadzorovanih kliničnih raziskav.

Za zdravljenje vročinskih valov mora zdravilo npr. statistično pomembno bolj učinkovito kot placebo zmanjševati pogostnost in jakost vročinskih valov. Za dokaz tega mora proizvajalec predložiti podatke trimesečnega obdobja raziskave, ki dokazujejo varnost in učinkovitost zdravila, določiti najnižji možen učinkovit odmerek HZ in spremljati nivo lipidov, lipoproteinov, dejavnikov strjevanja, aktivnih in/ali neaktivnih presnovkov. Šele ko zdravilo zadosti vsem tem kriterijem, je odobreno za zdravljenje vročinskih valov. Vsa registrirana zdravila morajo biti tudi ustrezno označena, vključno z opozorili.

Zahteve za odobritev progestogenov pa so še bolj zapletene. Proizvajalec mora izvesti eno- do dveletno raziskavo, ki dokaže učinkovito preprečevanje endometrijske hiperplazije z izbranim progestogenom. Sprejemljiv je nizek odstotek hiperpalzij (1 % ali manj) v takih mejah intervala zaupanja, da pri splošni populaciji ne bi presegal vrednosti 4 %.

Paradoksno pa to za BH v ZDA ne velja. Kljub temu da nekateri zagovarjajo stališča, da bi vse pripravke, ki imajo drugačno vsebnost spolnih hormonov kot uradno dovoljena, registrirana zdravila, morali obravnavati kot nova zdravila in bi le-ta morala prestati vse zahtevane faze predkliničnih in kliničnih testiranj, ki potrdijo ustreznost in varnost vsakega novega zdravila v humani medicini, se je v ZDA zadeva zapeljala v popolnoma drugo smer.

V ZDA uradni regulatorni organ FDA ne nadzira lekarniško izdelanih pripravkov z BH. Nadzor je v zveznih državah prepuščen posameznim lekarniškim nadzornim organom/odborom. Tako so magistralne pripravke z BH, ki jih oznanjajo kot naravna, iz rastlinskih virov, uvrstili v odsek rastlinskih pripravkov, ki sploh niso nadzorovani s strani FDA, kreme z BH pa so leta 1994 uvrstili celo med prehranska dopolnila oz. kozmetiko in se izognili vsem ustreznim testiranjem in nadzoru *(29)*.

V ZDA poročajo o problematični kakovosti magistralnih zdravil. Leta 2006 je FDA izvedla poseben nadzor nad kakovostjo magistralnih zdravil, kjer preko 60 % vzorcev BH ni prestalo analiznih testov. Ugotovili so premajhen ali prevelik odmerek učinkovine, odkrili pa so tudi kontaminacije z različnimi kemičnimi snovmi in bakterijami. Po dostopnih podatkih je bilo v ZDA med letoma 1990 in 2005 približno 240 resnih neželenih učinkov/smrti zaradi nepravilno izdelanih magistralnih pripravkov. Ker lekarne v primeru magistralnih pripravkov z BH niso dolžne nikomur poročati o neželenih učinkih, je bilo v resnici lahko takih primerov še veliko več *(30)*.

NALOGA MEDICINSKE STROKE

V letu 2005 je ameriško združenje ACOG (angl. *American College of Obstetricians and Gynecologists*) objavilo mnenje o lekarniških pripravkih z različnimi t. i. bioidentičnimi spolnimi hormoni. Poudarili so, da ni znanstvenih dokazov o večji učinkovitosti ali varnosti teh izdelkov, čeprav so to njihovi izdelovalci zatrjevali. Ti pripravki niso prestali strogih zahtevanih testov za učinkovitost in varnost, zaskrbljujoče pa so bile tudi njihova čistost, jakost in kakovost *(28)*.

Oktobra leta 2006 je ameriško združenje endokrinologov objavilo strokovno stališče, naj FDA regulira vse hormone, vključno bioidentične, ne glede na kemijsko strukturo ali metodo izdelave. Zahtevali so, da se regulira vsaj: nadzor čistosti in ustreznosti odmerkov; obvezno poročanje proizvajalcev o neželenih učinkih; vzpostavitev registra v zvezi s poročanjem neželenih učinkov v zvezi s hormonskimi zdravili in pripravki; vključitev enakih opozoril za bolnike na registriranih in magistralnih hormonskih pripravkih glede nevarnosti uporabe *(31)*.

Različna strokovna združenja si prizadevajo izobraziti zdravnike, da zaradi odsotnosti podatkov o učinkovitosti in varnosti sestavljenih BH v magistralnih pripravkih to ne morejo biti temelji sodobnega zdravljenja, ki gradi na z dokazi podprti medicini. Opozoriti pa je treba tudi na možne resne neželene učinke, ki jih nekritična uporaba teh pripravkov lahko povzroči, in odsotnost kliničnih poti, ki so nujne za nadzor zdravstvenega stanja in so jih vse uporabnice predpisanih registriranih oblik HZ deležne s strani svojega ginekologa.

Skupina slovenskih strokovnjakov se je že spomladi leta 2012 odzvala na zavajajoče informacije o bioidentičnih hormonih, ki so se širile med slovensko laično in strokovno javnostjo. Svoje strokovno stališče smo objavili v stanovski reviji Isis in tudi v številnih medijih *(32)*.

Opozorili smo, da ne držijo naslednje zavajajoče trditve:

- BH so po sestavi bolj podobni hormonom, ki se tvorijo v človeškem telesu, kot hormoni v registriranih zdravilih za HZ,
- BH so bolj naravni kot enaki hormoni v registriranih oblikah HZ,
- z merjenjem hormonov (v slini, krvi itd.) lahko za vsako bolnico posebej določimo njen hormonski status in njene hormonske potrebe,
- z merjenjem hormonov (v slini, krvi itd.) individualno prilagodimo odmerke BH,
- BH so bolj učinkoviti kot hormoni v registriranih oblikah HZ,
- BH so bolj varni kot istoimenski hormoni v registriranih oblikah HZ,

- multicentrična raziskava o BH bi odgovorila na vsa vprašanja v zvezi z njihov rabo in
- magistralni (lekarniški) BH so boljši kot hormoni v uveljavljenih registriranih oblikah HZ.

Omenjena stališča so v celoti podprla naslednja strokovna združenja: Združenje za ambulantno ginekologijo (SZD), Slovensko menopavzno društvo, Združenje ginekologov in porodničarjev Slovenije in Strokovni kolegij Kliničnega oddelka za endokrinologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana.

ZAKLJUČEK

Zanimanje uporabnic za BH se nadaljuje. Tudi slovenske ženske samoiniciativno ali celo po nasvetu nekaterih zdravnikov uporabljajo za zdravljenje klimakteričnih težav različne kreme z »bioidentičnimi hormoni« z nepreverjeno vrsto in vsebnostjo hormonov, dostopne po spletu in v tujini, izdelane v lekarnah ali drugje. Naša naloga je opozoriti na vprašljivost individualnega odmerjanja, na neznano vsebnost in odmerke hormonov in ostalih sestavin, popolno odsotnost vsakršnega nadzora nad izdelki, odsotnost kliničnih poti za spremljanje zdravstvenega stanja bolnic in ugotavljanje neželenih učinkov.

Možne posledice, ki smo jih nekateri ginekologi že zasledili pri nekaterih uporabnicah teh pripravkov, lahko vzbujajo skrb, istočasno pa smo zaskrbljeni tudi nad nekaterimi kolegi, ki rabo »bioidentičnih hormonov« tudi pri nas spodbujajo, saj ne poznajo ali ne želijo upoštevati znanstvenih podatkov z dokazi podprte medicine. Zavestno ignoriranja etike in stroke jim žal ne more biti ravno v ponos!

Ne moremo ukrepati namesto regulatornih organov naše države, pa vendarle lahko opozorimo na nekritično reklamiranje pripravkov z bioidentičnimi hormoni, kot varnega in učinkovitega eliksirja mladosti in dobrega zdravja, ki so si ga nekateri zdravniki in razpečevalci pripravkov/zdravil z BH v Sloveniji že večkrat privoščili celo v nacionalnih medijih. Naša država je zakonsko natančno uredila, da se zdravila ne smejo reklamirati na tak način in za kršitve predvidela tudi ustrezne sankcije.

LITERATURA

1. Burger HG, Hale GE, Robertson DM, et al. A review of hormonal changes during the menopausal transition: focus on findings from the Melbourne Women's Midlife Health Project. Hum Reprod Update. 2007; 13 (6): 559–65.
2. Boothby LA, Doering PL, Kipersztok S. Bioidentical hormone therapy: a review. Menopause. 2004; 11 (3): 356–67.
3. Coelingh Bennink HJ. Are all estrogens the same? Maturitas. 2004; 47 (4): 269–75.
4. Derzko CM. Bioidentical Hormone Therapy at Menopause. Endocrinology Rounds [internet]. 2010 [citirano 2013 April 2]; 9 (6). Dosegljivo na: http://www.endocrinologyrounds.ca/crus/118-079%20English.pdf
5. Files J, Ko MG, Pruthi S. Bioidentical Hormone Therapy. Mayo Clin Proc. 2011; 86 (7): 673–80.
6. Young SL, Lessey BA. Progesterone Function in Human Endometrium: Clinical Perspectives. Semin Reprod Med. 2010; 28 (1): 5–16.
7. Whitehead MI, Townsend PT, Pryse-Davies J, et al. Effects of estrogens and progestins on the biochemistry and morphology of the postmenopausal endometrium. N Engl J Med. 1981; 305 (27): 1599–605.
8. Role of Progestogen in Hormone Therapy for Postmenopausal Women: Position Statement of the North American Menopause Society. Menopause management [internet]. 2003 [citirano 2013 April 2]; 9–16. Dosegljivo na: http://www.menopausemgmt.com/issues/12-03/Position%20Paper.pdf
9. Meden Vrtovec H. Hormonsko nadomestno zdravljenje v klimakteriju. In: Meden Vrtovec H, ed. Zdravljenje s hormoni v ginekologiji in andrologiji. Ljubljana: Klinični center, SPS Ginekološka klinika: Slovensko društvo za reproduktivno medicino; 2002: 99–112.
10. Friel PN, Hinchcliffe C, Wright JV. Hormone Replacement with Estradiol: Conventional Oral Doses Result in Excessive Exposure to Estrone. Altern Med Rev. 2005; 10 (1): 36–41.
11. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, et al. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. J Natl Cancer Inst. 1999; 91 (13): 1131–7.

12. Schindler A, Campagnoli C, Druckmann R, et al. Classification and pharmacology of progestins. Maturitas. 2003; 46 Suppl 1: S7–S16.
13. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention (PEPI) trial. JAMA. 1996; 275 (5): 370–5.
14. Lethaby A, Farquhar C, Sarkis A, et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding. 2000 (2) [citirano 2013 April 2]. In: The Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons, Ltd. c1999–2011. 475K. Dosegljivo na: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000402/abstract. Številka vpisa: CD000402.
15. Rowe T. Hormone replacement therapy: What is available now, and what is on the horizon. BCMJ. 43 (9): 521–6.
16. Fugh-Berman A, Bythrow J. Bioidentical Hormones for Menopausal Hormone Therapy: Variation on a Theme. J Gen Intern Med. 2007; 22 (7): 1030–4.
17. Schiff I, Tulchinsky D, Cramer D, et al. Oral medroxyprogesterone in the treatment of postmenopausal symptoms. JAMA. 1980; 244 (13): 1443–5.
18. Loprinzi CL, Michalak JC, Quella SK, et al. Megestrol acetate for the prevention of hot flashes. N Engl J Med. 1994; 331 (6): 347–52.
19. Leonetti HB, Longo S, Anasti JN. Transdermal progesterone cream for vasomotor symptoms and postmenopausal bone loss. Obstet Gynecol. 1999; 94 (2): 225–8.
20. de Ziegler D, Ferriani R, Moraes LA, et al. Vaginal progesterone in menopause: Crinone 4% in cyclical and constant combined regimens. Hum Reprod. 2000; 15 Suppl 1: 149–58.
21. Rosenthal MS. The Wiley Protocol: an analysis of ethnical issues. Menopause. 2008; 15 (5): 1014–22.
22. Julia A, Files MD, Marcia G, et al. MD Bioidentical Hormone Therapy Mayo Clin Proc 2011; 86 (7): 673–80.
23. Bhavnani B, Stanczyk FZ. Misconception and Concerns about Bioidentical Hormones Used for Custom-Compounded Hormone Therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97 (3): 756–9.
24. Amin E, et al. Isolation of estrone from moghat roots and from pollen grains of egyptian date palm. Phytochemistry. 1969; 8 (1): 295–7.
25. Simersky R, Novak O, Morris DA, et al. 2009 Identification and quantification of several mammalian steroid hormones in plants by UPLC-MS/MS. J Plant Growth Regul. 28: 125–36 CrossRef.
26. Lemon HM. Oestiol and prevention of breast cancer. Lancet 1973; 1: 546.
27. Carter AC, Sedransk N, Kelley RM, et al. Diethylstilbestrol: recommended dosages for different categories of breast cancer patients. Report of the Cooperative Breast Cancer Group. JAMA. 1997; 237 (19): 2079–8.
28. Understanding the Controversy: Hormone Testing and Bioidentical Hormones. Proceedings from the Postgraduate Course presented prior to the 17th Annual Meeting of The North American Menopause Society; 2006 Octr 11; Tennessee, USA. Dosegljivo na: http://www.menopause.org/publications/clinical-practice-materials/bioidentical-hormone-therapy/nams-postgraduate-course.
29. Committee on Gynecologic Practice and the American Society for Reproductive Medicine Practice Committee. Committee Opinion No. 532.: compounded bioidentical menopausal hormone therapy. Obstet Gynecol. 2012; 120: 411–5.
30. Science-Based Medicine »Bioidentical Hormones« [internet] [citirano 2013 April 2]. Dosegljivo na: http://www.sciencebasedmedicine.org/index.php/bioidentical-hormones/
31. The Endocrine Society. Bioidentical Hormones. Position Statement. [internet] [citirano 2013 April 2]. Dosegljivo na: http://www.endo-society.org/publicpolicy/policy/upload/BH_Position_Statement_final_10_25_06
32. Vrabič Dežman L, Meden Vrtovec H, Geršak K, et al. Zmote in resnice o bioidentičnih hormonih. Strokovna revija ISIS. 2012; 8–9: 66–9.

Nena Kopčavar Guček[1], Miha Košir[2]

Znanje in mnenja pacientov o klasični in bioidentični hormonski terapiji

Knowledge and Standpoints of Patients About Classic and Alternative Hormonal Therapy

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: spolni hormoni, hormonska nadomestna terapija, bioidentični hormoni

IZHODIŠČA. Z daljšanjem življenjske in delovne dobe se neogibno podaljšuje tudi del življenja, ki ga posameznik, ne glede na spol, preživlja v obdobju upada spolnih hormonov. Nevroendokrine spremembe ne vplivajo zgolj na zdravje in počutje, temveč so dokazano povezane s procesom staranja in pridruženimi kroničnimi boleznimi. Pričakovanja in zahteve družbe terjajo od posameznika tudi v tem obdobju aktivnost, zmogljivost, vitalnost in dobro zdravje. Čeprav začetki nadomestne hormonske terapije segajo v začetek 20. stoletja, je v laični javnosti pogosto zaznati napačne predstave, pričakovanja in prepričanja. V zadnjem času so se klasičnim metodam zdravljenja pridružile tudi nekatere alternativne in še neraziskane metode in vzbudile zanimanje tako laične kot strokovne javnosti. S presečno raziskavo oceniti znanje obiskovalcev ambulant o vlogi spolnih hormonov in pridobiti podatke o njihovem odnosu in stališčih do klasične nadomestne hormonske terapije in preveriti stališče do alternativnih oblik zdravljenja, kot je zdravljenje z bioidentičnimi hormoni. HIPOTEZE. 1. Znanje obiskovalcev ambulant o vlogi spolnih hormonov in klasičnem nadomestnem zdravljenju z njimi je nezadostno. 2. Zaradi medijske odmevnosti zdravljenja z bioidentičnimi hormoni ga obiskovalci ambulant poznajo in odobravajo. METODE. Med 1. in 31. marcem 2013 smo 200 zaporednim obiskovalcem ambulant razdelili anketni vprašalnik. Poleg nabora demografskih podatkov je vprašalnik vseboval 11 trditev o hormonih in zdravljenju z njimi s ponujenimi odgovori – stopnja strinjanja s trditvijo – v smislu Lickertove lestvice. Sodelovanje v anketi je bilo prostovoljno in anonimno. Vprašalnik so obiskovalci ambulant reševali pisno in samostojno v čakalnici. Izključitvenih kriterijev ni bilo. Vključeni so bili obiskovalci ambulant treh specialnosti: endokrinološke ambulante, ginekološke ambulante in ambulante družinske medicine. Frekvečno analizo rezultatov smo opravili z računalniškim paketom SPSS. REZULTATI. Vrnjenih smo dobili 195 anket, od tega jih je popolnoma na vsa vprašanja odgovorilo 164 (84,1 %). Pri posameznih vprašanjih smo kot število preiskovancev upoštevali število preiskovancev, ki so na to vprašanje odgovorili. Anketo je izpolnilo 195 anketirancev, 52 moških (26,7 %) in 143 žensk (73,3 %). Povprečna starost anketirancev je bila 43,88 let (43,88 ± 15,25). Povprečna starost moških je bila 47,83 let (47,83 ± 16,51), povprečna starost žensk je bila 42,44 let (42,44 ± 14,56). Večina anketiranih (76) je imela srednješolsko izobrazbo (38,97 %), sledi 68 (34,87 %) anketiranih z visokošolsko ali višjo izobrazbo. Osnovno šolo ali manj je imelo opravljeno 13 (6,67 %) anketiranih. Večina anketiranih (133; 68,21 %) je odgovorila, da še nikoli niso imeli težav s hormoni. Težave s hormoni je imelo 56 anketirancev (28,72 %). Med njimi je bilo 5 moških (9,62 % vseh moških) in 51 žensk (35,66 % vseh žensk). Stopnje strinjanja z 8 pra-

[1] Mag. Nena Kopčavar Guček, dr. med., Zdravstveni dom Ljubljana, Enota Vič, Šestova ulica 10, 1000 Ljubljana, Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; nenagucek@gmail.com

[2] Miha Košir, abs. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

vilnimi ponujenimi trditvami o spolnih hormonih, v smislu »zelo se strinjam« in »strinjam se« so bile 80,05 % (hormoni so snovi, ki se izločajo v kri), 89,89 % (hormoni imajo v človeškem organizmu različne vloge), 73,40 % (rastline proizvajajo podobne snovi – fitohormone), 91,60 % (pomanjkanje hormonov v telesu povzroči slabo počutje ali bolezen), 85,72 % (upad hormonov pri ženski povzroči menopavzo), 73,34 % (tudi pri moških nastane v istem življenjskem obdobju hormonski upad), 81,82 % (težave iz prejšnjih dveh vprašanj zdravimo s hormoni), 84,83 % (nadomeščanje hormonov je možno z različnimi oblikami zdravil, ki jih predpiše zdravnik). Strinjanje s 3 trditvami o bioidentičnih hormonih je bilo statistično značilno nižje. 59,33 % vprašanih se je strinjalo ali zelo strinjalo s trditvijo, da je bioidentično nadomeščanje hormonov v primerjavi s klasičnim bolj naravno. Manj kot tretjina (33,53 %) vprašanih se je strinjala ali zelo strinjala s trditvijo, da je bioidentično nadomeščanje hormonov dovolj varno in preskušeno, da bi ga uporabili tudi sami. 37,80 % sodelujočih pa se je strinjalo ali zelo strinjalo s trditvijo, da je zdravljenje z bioidentičnimi hormoni nevarno in neraziskano. Ambivalenco v stališču nakazuje 50-odstotni delež sodelujočih, ki so nevtralno odgovorili (niti se strinjam niti ne strinjam). ZAKLJUČKI. S presečno raziskavo smo obe raziskovalni hipotezi ovrgli. Izkazalo se je naslednje:

1. Velika večina naključno izbranih obiskovalcev ambulant (ginekološke, endokrinološke, ambulante družinske medicine) je o naravi, delovanju hormonov in zdravljenju z njimi dobro poučenih. Z 8 ponujenimi pravilnimi trditvami se je strinjalo ali zelo strinjalo 82,58 % vprašanih.
2. Med sodelujočimi v raziskavi prevladuje nezaupanje do zdravljenja z bioidentičnimi hormoni. Strinjanje s trditvami o njih je bilo statistično značilno nižje. 59,33 % vprašanih se je strinjalo ali zelo strinjalo, da je zdravljenje z bioidentičnimi hormoni naravnejše od klasičnega. Samo tretjina (33,54 %) sodelujočih bi bila pripravljena sama uporabiti to zdravljenje. Zdravljenje z bioidentičnimi hormoni je kot nevarno in neraziskano označilo 37,80 % sodelujočih, 50 % pa je na to vprašanje odgovorilo nevtralno.

ABSTRACT

KEY WORDS: sex hormones, hormone replacement therapy, bioidentical hormones

BACKGROUNDS. With the longer human life expectancy and prolonged active working period of life, it has become inevitable that, regardless of gender, the proportion of time lived with declining sex hormone levels is increasing. Neuroendocrine changes not only affect the health and wellbeing of individuals, but based on the evidence they have been associated with the aging process and the incidence of chronic diseases. The expectations and demands of society compel individuals to maintain their activity, performance, vitality and good health also during this period. Although the beginnings of hormone replacement therapy date back to the early 20th century, the perceived opinion of the general public is often based on misconceptions, expectations and beliefs. Recently, conventional treatment methods have been supplemented by some alternative and unexplored methods, and these have elicited an interest in both the lay and professional audiences. PURPOSE. A cross-sectional study was done to assess the knowledge of health clinic visitors about the role of sex hormones. In addition, the aim was to obtain information on their standpoints and attitudes towards traditional hormone replacement therapy (HRT) and to learn about their opinions on alternative therapies, such as therapy with bioidentical hormones. HYPOTHESES. 1. The knowledge of health clinic visitors about the role of sex hormones and conventional hormone replacement therapy is insufficient. 2. Due to wide media visibility, treatment with bioidentical hormones is well-known and approved of by health clinic visitors. METHODS. Between the 1st and 31st of March 2013, 200 questionnaires were distributed to consecutive visitors of daily health clinics. In addition to a set of demographic data, the questionnaire contained 11 statements about hormones and HRT. The questionnaire contained multiple-choice questions, whereby the answers indi-

cated the degree of agreement with the statement along the Lickert scale. Participation in the survey was voluntary and anonymous. The questionnaire was self-applied in the waiting room. There were no exclusion criteria. Visitors to three different specialty clinics were included: endocrine, gynecological and family medicine clinics. The frequency analysis of the results was performed using the SPSS computer package. RESULTS. A total of 195 questionnaires were received, of which 164 (84.1%) were fully completed, i.e. the surveyed person responded to all of the questions. In analyzing each individual question, the number of all subjects who responded to the question was considered to represent 100%. The survey was completed by 195 respondents, 52 men (26.7%) and 143 women (73.3%). The average age of the participants was 43.88 years (43.88 ± 15.25). The average age of the men was 47.83 years (47.83 ± 16.51), and the average age of the women was 42.44 years (42.44 ± 14.56). The majority of the respondents (76) had secondary-school education (38.97%), followed by 68 (34.87%) respondents with college or higher education. Completed primary school or less was reported by 13 (6.67%) respondents. Most respondents (133, 68.21%) answered that they never had any hormonal problems. Hormonal problems were reported by 56 respondents (28.72%). Among them, there were 5 men (9.62% of all men) and 51 women (35.66% of all women). Levels of agreement with eight correctly offered statements about sex hormones, namely »strongly agree« and »agree«, were as follows: 80.05% (hormones are substances that are secreted into the blood), 89.89% (hormones have different roles in the human body), 73.40% (plants produce similar substances, phytohormones), 91.60% (the lack of hormones in the body causes discomfort or illness), 85.72% (a decline in female hormones causes menopause), 73.34% (a similar life-cycle hormonal decline occurs in men), 81.82% (problems related to the previous two conditions are treated with hormones), 84.83% (hormone replacement is possible through various medicines prescribed by a doctor). Agreement with the three statements about bioidentical hormones was significantly lower: 59.33% of the respondents agreed or highly agreed with the statement that bioidentical hormone therapy is more natural compared to conventional HRT. Less than a third (33.53%) of the respondents strongly agreed or agreed with the statement that bioidentical hormones have been adequately tested and are safe enough to use by themselves. 37.80% of the respondents agreed or strongly agreed with the statement that treatment with bioidentical hormones is dangerous and unexplored. Ambivalence in the position on this issue was stated by 50% of the participants who responded neutrally (neither agree nor disagree). CONCLUSIONS. The cross-sectional study disproved both exploratory hypotheses. It turns out that:

1. The vast majority of randomly selected visitors of health clinics (gynecological, endocrine, family medicine clinics) are well-informed about the role of hormones and their use in therapy. The rate of agreement with the eight offered correct statements about hormones (agree or highly agree) was 82.58% of the respondents on average.
2. The participants in the survey expressed mistrust towards treatment with bioidentical hormones. Their agreement with statements about these hormones was significantly lower compared to HRT. 59.33% of the respondents agreed or highly agreed that therapy with bioidentical hormones is more natural than classic therapy. However, only a third (33.54%) of the participants would be willing to use this treatment alone. Furthermore, 50% were ambivalent about bioidentical hormones being dangerous and unexplored, while 37.80% strongly agreed or agreed with this statement.

Učna delavnica

Mojca Kolbezen Simoniti[1]

Temeljna analiza semena

Basic Semen Analysis

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: gibljivost semenčic, vitalnost semenčic, morfologija semenčic, koncentracija semenčic

Analiza semena je poleg kliničnega pregleda osnovna preiskava značilnosti semena, ki definirajo plodnost moškega. Glavni parametri kakovosti semena so: gibljivost, vitalnost, koncentracija in morfologija semenčic, število semenčic v celotnem semenskem izlivu in pripadajoča organoleptična ocena semenskega izliva. V spermiogram sodi tudi ocena prisotnosti drugih celic v izlivu. Osnovna analiza semena ali spermiogram sestoji iz:

- Organoleptične analize celotnega semenskega izliva, kamor sodijo: volumen semenskega izliva, barva, utekočinjenje in pH semena.
- Analize semenčic iz nativnega vzorca semena, kjer ocenjujemo gibljivost semenčic, s štetjem semenčic določimo koncentracijo semenčic v semenskem izlivu in ugotavljamo možno prisotnost aglutinacij.
- Analize semenčic na preparatih, pripravljenih z barvanjem, specifičnim za določeno vrsto preiskave, sem sodijo: vitalnost semenčic, morfologija semenčic in prisotnost drugih celic v semenskem izlivu.
- V primeru prisotnosti aglutinacij semenčic v semenskem izlivu je smotrno izvesti tudi imunološke teste.

Za rezultate laboratorijskih testiranj je pomembno, da v analizo dobimo popoln semenski izliv. Med ejakulacijo se pojavi kot prva frakcija izliva s semenčicami bogata prostatična tekočina, kasneje frakcija izločka seminalnih vezikul. Zato izgubljena prva frakcija, kjer je večina semenčic, povzroči nepravilen rezultat analize semenskega izliva. Rezultati laboratorijskih testiranj so odvisni še od naslednjih dejavnikov:

- spolne abstinence,
- velikosti mod, kar vpliva na celotno število semenčic v ejakulatu, in
- aktivnosti pripadajočih spolnih žlez, ki določajo volumen semenskega izliva.

Po priporočilih Svetovne zdravstvene organizacije je nemogoče opredeliti kvaliteto semena po analizi le enega vzorca semena, kar pomeni, da je smotrno analizirati vsaj dva, mogoče celo tri vzorce semenskega izliva v obdobju najmanj dveh mesecev. Namen predstavitve je osvežiti in prikazati posodobljene metode osnovne analize semena.

[1] Mojca Kolbezen Simoniti, univ. dipl. inž. kemije, Androloški laboratorij, Oddelek za andrologijo, Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

ABSTRACT

KEY WORDS: sperm motility, sperm vitality, sperm morphology, sperm concentration

In addition to clinical examination, semen analysis is the basic test of semen quality that defines male fertility. The main parameters of semen quality are motility, vitality, concentration, morphology, the total number of spermatozoa in the ejaculate and its corresponding organoleptic evaluation. The basic semen analysis also comprises determination of the presence of other cells in the ejaculate. The basic semen analysis or spermiogram consists of:

- Organoleptic analyses of the whole ejaculate, which include semen volume, color, liquefaction and pH.
- Sperm analysis of the native semen sample to determine sperm motility, sperm concentration in the ejaculate by sperm count, and the possible presence of agglutinations.
- Sperm analyses based on semen specimens colored according to the type of the analysis. These include sperm vitality, sperm morphology and the presence of other cells in the ejaculate.
- In the case of sperm agglutination in the ejaculate, immunology tests should also be carried out.

Laboratory test results depend on whether the whole semen was analyzed. The first fraction of the ejaculate is the sperm-rich prostatic fluid and one of later fractions is the secretion from seminal vesicles. If the first fraction with the majority of sperm cells gets lost, the result of semen analysis is false. The result also depends on other factors:

- sexual abstinence,
- testicular size, which affects the total number of spermatozoa in the ejaculate, and
- activity of the corresponding sexual glands, upon which the volume of the ejaculate depends.

According to the World Health Organization recommendations, it is impossible to determine the semen quality based on the analysis of a single semen sample. This implies that at least two, maybe even three, ejaculate samples should be analysed during the period of at least two months. The aim of this presentation is to refresh and show updated methods of basic semen analysis.

Uršula Reš Muravec[1]

Patološka semenska plazma – klinična aplikacija

Pathological Seminal plasma. Clinical Applications.

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: semenska plazma, aglutinacija semenčic, mešana antiglobulinska reakcija, volumen in pH ejakulata, urogenitalna vnetja

Pregled semena je ena izmed ključnih diagnostičnih metod pri ugotavljanju vzrokov moške neplodnosti. Svetovna zdravstvena organizacija je leta 2010 izdala že peto (prenovljeno) verzijo smernic za pregled semena. Seme je sestavljeno iz semenčic in semenske plazme. Pri semenčicah ocenjujemo koncentracijo, gibljivost in morfologijo semenčic, ki so najpomembnejši del pregleda semena. Pri semenu oz. semenski plazmi pa ocenjujemo:

- Utekočinjenje in viskoznost semena – do utekočinjenja pride običajno v obdobju 15–60 minut po izlivu. Utekočinjenje je pomembno, da postane seme homogeno za oceno kakovosti. Ko se seme utekočini, postane tudi manj viskozno, nitke pa ne smejo biti daljše od dveh centimetrov.
- Izgled semena – normalno seme je po utekočinjenju po izgledu homogeno, sivo opalescentno. Če je rdeče rjavo, so prisotni eritrociti (hematospermija), rumeno je lahko zaradi zlatenice ali zaradi jemanja nekaterih zdravil.
- Volumen semena – normalno je več kot 1,5 ml. Največji delež volumna semena predstavljajo izločki prostate in semenskih mešičkov, manjši delež pa izločki bulbouretralnih žlez in obmodka. Nizek volumen semena opazimo pri zapori semenovoda ali kongenitalni obojestranski odsotnosti vodov. Vzrok za majhen volumen semena je lahko v nepopolnem, vzvratnem izlivu ali pri pomanjkanju androgenov. Velika količina semena je lahko posledica povečanega izločanja iz vnetno spremenjenih žlez. Pri odsotnosti semenovoda semenske celice pridobimo z biopsijo moda (angl. *testicular sperm extraction*, TESE) in oplodimo z metodo neposrednega vnosa semenčice v citoplazmo jajčeca (angl. *intracytoplasmic sperm injection*, ICSI). Pri vzvratnem izlivu semenčice pridobimo iz urina ali s pomočjo elektroejakulacije.
- pH semena – normalno seme ima vrednost pH med 7,2 in 8,0. Prostata izloča kisle produkte, seminalne vezikule pa bazične produkte. Vzrok za nizek pH semena z nizkim volumnom in znižano koncentacijo semenčic je lahko obstrukcija ali prirojena obojestranska odsotnost semenovoda, kjer so seminalne vezikule slabo razvite. Če seme dalj časa stoji (več kot 60 minut), postane bolj alkalno.
- Aglutinacijo semenčic – o aglutinaciji semenčic govorimo, če pride do zlepljanja gibljivih semenčic med sabo. Do zlepljanja lahko pride med glavicami, med repki ali med glavicami in repki. Glede na delež zlepljenih semenčic ločimo štiri stopnje aglutinacije. Do aglutinacije pride lahko zaradi vnetnega dogajanja ali pa gre za imunološki vzrok neplodnosti.

[1] Mag. Uršula Reš Muravec, dr. med., Zdravstveni center Dravlje, Ulica bratov Babnik 10, 1000 Ljubljana; IVF-center Postojna, Prečna ulica 4, 6230 Postojna; ursula.res@gmail.com

- Prisotnost antispermalnih protiteles – za dokazovanje antispermalnih protiteles uporabljamo direktni in indirektni test. Najbolj znan direktni test je mešana antiglobulinska reakcija (angl. *mixed antiglobulin reaction*, MAR). O pozitivnem MAR testu govorimo, če pride do zlepljanja pri več kot 50 % gibljivih semenčic. Pri moških, ki imajo pozitiven test, je najboljši način zdravljenja z oploditvijo z biomedicinsko pomočjo (OBMP), najpogosteje z metodo ICSI. Terapija s kortikosteroidi je dolgotrajna in daje le povprečne rezultate, zato se ne uporablja.
- Nespermalne celice – v semenski tekočini so poleg semenčic lahko prisotne tudi druge celice: epitelijske celice, okrogle celice (levkociti, nezrele spolne celice) ali izolirane spermalne glave. Če je koncentracija levkocitov več kot 1×10^6 na ml, govorimo o levkocitospermiji ali piospermiji. Lažno se večja količina levkocitov v semenskem izlivu pojavlja pri nepravilnem postopku pred ejakulacijo. Pred ejakulacijo je treba umiti zunanje spolovilo in urinirati, da se sečnica spere. Prisotnost levkocitov (dokažemo jih s peroksidazno reakcijo) se pojavlja zaradi vnetja mehurja ali spolnih žlez. Vpliva na slabo kakovost semena, saj se ob vnetju tvorijo citotoksična antispermalna protitelesa. Pri takem izvidu je treba moškega zdraviti z antibiotiki. Količina in dolžina zdravljenja sta odvisni od mesta vnetja. Nezrele spolne celice v semenski tekočini dokažemo z barvanjem in nakazujejo motnjo v razvoju semenčic.
- Koncentracijo biokemičnih označevalcev – v semenski tekočini merimo tudi koncentracijo biokemičnih označevalcev, ki odražajo delovanje spolnih žlez. Koncentracija cinka v semenski tekočini odraža delovanje prostate, koncentracija fruktoze odraža delovanje seminalnih vezikul, koncentracija alfaglukozidaze pa delovanje nadmodka.

S testi semenske plazme ugotavljamo predvsem vnetja urogenitalnega trakta in imunološki dejavnik neplodnosti. Če je vnetje dokazano, moškega zdravimo z antibiotiki. Pri dokazanem imunološkem vzroku neplodnosti pristopimo k OBMP. Če vzroka za patološko seme ne uspemo ugotoviti in zdraviti etiološko, pristopimo z različnimi metodami OBMP (intrauterina inseminacija (IUI), *in vitro* fertilizacija (IVF), intracitoplazmatska spermalna injekcija (ICSI), po potrebi v kombinaciji z biopsijo mod.

ABSTRACT

KEY WORDS: seminal plasma, agglutination of spermatozoa, mixed antiglobulin reaction, ejaculate volume and pH, urogenital infections

Semen analysis is an essential diagnostic method used to determine male infertility. In 2010, the World Health Organization published the 5th edition of semen analysis manual. The semen consists of seminal plasma and sperm. The most important factors are sperm concentration, sperm mobility and sperm morphology. Several additional factors are also determined:

- Liquefaction and viscosity – liquefaction normally occurs within 15 to 60 minutes of ejaculation. Liquefaction is a vital process, as it helps the semen become homogenous, so its quality can be determined. When semen is liquefied, it also becomes less viscous, and the strands should normally not exceed two centimeters in length.
- Appearance of the ejaculate – normal semen is homogenous and of opaque grey color. If it is brownish red, it contains erythrocytes. Jaundice and certain medications can make it appear yellow.
- Semen volume – normal semen volume should be more than 1.5 ml. Prostate secretions and seminal vesicles make up the majority of the semen's volume, while the epididymis and bulbourethral gland secretions make up the rest. Low semen volume is a symptom of an obstructed vas deferens or a congenital absence of the ductus deferens, whereby the seminal vesicles are poorly developed. Low semen volume can also be caused by incomplete retrograde ejaculation or low androgen levels. High semen volume can be a result of enlarged, infected glands. When the vas deferens is absent, semen cells are obtained by testicular sperm extraction (TESE) and fertilized by intracytoplasmic sperm injection (ICSI). In the case of retrograde ejaculation, semen cells are obtained by electro ejaculation or extracted from urine.

- Semen pH – the pH levels of normal semen range between 7.2 and 8.0. The prostate gland excretes acidic products, while the seminal vesicles excrete alkaline products. When the ejaculate has a low volume and low sperm count, low pH levels can be caused by the obstruction or congenital absence of the vas deferens, whereby the seminal vesicles are poorly developed. The ejaculate becomes increasingly alkaline after 60 minutes.
- Agglutination of spermatozoa – agglutination of spermatozoa occurs when mobile sperm cells clump together. Agglutination can occur between sperm heads, sperm tails, and heads and tails. There are four levels of agglutination. It can be caused by infections or various immunological causes of infertility.
- Sperm antibodies – direct and indirect tests are used to determine sperm antibodies. The mixed antiglobulin reaction (MAR) test is the most well-known. The MAR test is positive if more than 50% of mobile sperm cells have been agglutinated. Such cases are best treated using assisted reproductive technology (ART), usually ICSI. Corticosteroid therapy is not used, as it takes too long and only offers average success rates.
- Nonsperm cells – various other cells, such as epithelial cells, leukocytes, immature germ cells or isolated sperm heads can be found in the seminal fluid. Leukocytospermia and pyospermia occur when the leukocyte concentration is higher than 1×10^6 per ml. Falsely high leukocyte levels occur when appropriate pre-ejaculation measures have not been taken. The patient should urinate and wash his penis before ejaculating in order to cleanse the urethra. The presence of leukocytes occurs due to bladder or gonad infection (peroxidase reaction) and it may affect sperm quality. Cytotoxic sperm antibodies are formed when an infection occurs and such patients should be treated with antibiotics. The duration of treatment and antibiotic dosage depend on the location of the infection. Any immature germ cells present in the seminal fluid can be detected by staining and are a sign of irregular sperm development.
- Biochemical markers: The concentration of biochemical markers reflects how well the gonads function. The concentration of zinc reflects the state of the prostate gland, while the concentration of fructose determines the function of the seminal vesicles, while alfa-glucosidase levels are a reflection of the state of the epididymis.

Seminal plasma testing is mostly used to determine urogenital tract infections, as well as immunological infertility factors. When an infection is found, the patient should be administered antibiotics. When an immunological cause of infertility is determined, ART is necessary. When the cause for pathological ejaculate cannot be determined and treated etiologically, the use of various ART methods is called for, e.g. intrauterine insemination, in vitro fertilization, ICSI and TESE.

Sašo Drobnič[1]

Referenčne vrednosti semena plodnega moškega - priporočila Svetovne zdravstvene organizacije 2010

Fertile Man's Reference Semen Values. World Health Organization 2010 Guidelines.

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: kvaliteta semena, referenčne vrednosti Svetovne zdravstvene organizacije 2010

Pregled moškega iz neplodnega para praviloma začnemo z analizo semenskega izliva oz. spermiogramom. Lastnosti semenčic, ki jih v izlivu ugotavljamo, so njihova koncentracija, število v ejakulatu, gibljivost in morfološke značilnosti. Mejne vrednosti parametrov semena, pod katerimi sodimo, da je moški neploden, se spreminjajo. Zadnja priporočila za oceno na podlagi novih spoznanj je Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) izdala leta 2010. Vsebujejo tudi mejne vrednosti parametrov semena, ki jih prejšnja priporočila iz leta 1999 niso. Moške, katerih vrednosti so pod 5. centilom preiskovane skupine (1941 moških, katerih partnerke so zanosile v 12 mesecih), lahko imenujemo neplodne. Nove referenčne vrednosti semena so predstavljene v tabeli 1. Ob izdaji novih referenčnih vrednosti semena so raziskovalci dodali nekaj opomb:

- Značilnosti semena moških v preiskovani skupini se lahko razlikujejo od tistih pri zdravih moških v splošni populaciji.
- Vrednosti preiskav semena so zgolj pokazatelj plodne sposobnosti moškega. Za vrednosti nad 95. centilom ni nujno, da zagotavljajo normalno plodnost, moški z vrednostmi pod 5. centilom pa niso nujno neplodni.
- Analizo semena moramo nujno kombinirati s kliničnim stanjem preiskovancev.
- Med regijami obstajajo razlike v kakovosti semena, prav tako pa tudi razlike med laboratoriji. Vsak laboratorij naj zase izračuna svoje referenčne vrednosti na podlagi priporočil SZO.
- Čas do zanositve je odvisen tudi od plodnosti partnerke.

Tabela 1. *Referenčne vrednosti semena Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) 2010.*

Značilnosti semena	Referenčne vrednosti SZO 1999	Nižje (5. centil) referenčne vrednosti pri plodnih moških SZO 2010
Volumen izliva	≥ 2,0 ml	1,5 ml
Skupna gibljivost (v smeri in na mestu)		40 %
Gibljivost v smeri	≥ 50 %	32 %
Vitalnost	≥ 50 %	58 %
Skupno število semenčic na izliv	$\geq 40 \times 10^6$	39×10^6
Koncentracija semenčic	20×10^6 ml	15×10^6 ml
Semenčice z normalno morfologijo	≥ 30 %	4 %

[1] Sašo Drobnič, dr. med., Oddelek za andrologijo, Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; saso.drobnic@hotmail.com

ABSTRACT

KEY WORDS: sperm quality, 2010 World Health Organization reference values

The examination of the male partner of an infertile couple should start with semen analysis. The properties of sperm examined are the concentration of spermatozoa, the number of spermatozoa per ejaculate, their mobility and their morphological properties. The reference values for normal sperm have been changed many times. The latest World Health Organization (WHO) recommendations, developed on the basis of new research, were published in 2010. The 2010 WHO guidelines for sperm evaluation include the borderline values which were not included in the previous 1999 guidelines. Men whose values are under the 5th percentile for the reference group (1941 men whose partners became pregnant in 12 months) are considered infertile (table 1). Along with the guidelines, some remarks have been added:

- The semen parameters in the study group may be different from those of healthy men from the general population.
- Men with semen values below the 95th percentile are not necessarily fertile and those with values under the 5th percentile are not necessarily infertile.
- Semen analysis should always be combined with assessment of the patient's clinical status.
- There are differences in semen quality between regions as well as between laboratories. Every laboratory should therefore calculate its own reference values according to the WHO recommendations.
- Time to pregnancy also depends on the partner's fertility status.

Table 1. *World Health Organization 2010 reference semen values.*

Sperm characteristic	Reference values WHO 1999	Lower (5th centile) reference values WHO 2010
Semen volume	≥2,0 ml	1,5 ml
Total motility (progressive and non progressive)		40%
Progressive motility	≥50%	32%
Vitality	≥50%	58%
Total sperm number per ejaculate	$\geq 40 \times 10^6$	39×10^6
Sperm concentration	20×10^6 ml	15×10^6 ml
Sperm with normal morphology	≥30%	4%

Borut Kovačič[1]

Priprava semenčic – krioprezervacija semena

Sperm Preparation. Semen Cryopreservation.

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: laboratorijska priprava semena, zamrzovanje semena, oploditev *in vitro*

V postopku oploditve z biomedicinsko pomočjo (OBMP) ima laboratorijska obdelava semena moških svoje mesto. S centrifugalnimi tehnikami se iz semena odstrani semensko plazmo, celični debris, bakterije, mrtve semenčice, levkocite, celice spermatogeneze, epitelne celice ter kristale in druge želatinaste delce, ki preprečujejo oploditev ali pa zaradi sproščanja prostih kisikovih radikalov poslabšajo pogoje kultiviranja, na katere je jajčna celica še posebej občutljiva. Da bi se iz semena dobilo čim večje število dobro gibljivih semenčic, so razvili celo vrsto laboratorijskih separacijskih metod, temelječih večinoma na centrifugiranju semena skozi stolpec gojišča. Njihova učinkovitost se meri predvsem po številu in čistosti dobljenih gibljivih semenčic. Metoda direktnega vnosa semenčice v citoplazmo jajčeca (angl. *intracytoplasmic sperm injection*, ICSI) je poenostavila tehnike priprave semena. Smisel le-teh je v koncentriranju redkih, komaj opaznih semenčic v semenskem izlivu moških s težkimi oblikami oligo- ali kriptozoospermije.

Priprava semena bodisi za intrauterino inseminacijo ali *in vitro* fertilizacijo (IVF) temelji v glavnem na odstranitvi semenske plazme. Najpogosteje se v te namene uporablja t. i. »*swim up*« metodo. Seme se razredči z gojiščem, po centrifugiranju vzorca se supernatant, ki vsebuje semensko plazmo, zavrže. Nad usedlino dolijemo nekaj svežega gojišča in počakamo, da gibljive semenčice izplavajo v višjo plast svežega gojišča. Metoda je učinkovita pri normozoospermiji in lažjih oblikah oligozoospermije, ne pa pri astenozoospermiji in vzorcih s slabim utekočinjenjem semena. Različica te metode je uporaba gradienta različno viskoznih gojišč, skozi katere potujejo semenčice med centrifugiranjem vzorca in se tudi izdatneje očistijo nečistoč. Znani so še poskusi uporabe dodatkov semenu, ki naj bi izboljšali gibljivost semenčic.

Pri težjih oblikah moške neplodnosti je v uporabi metoda ICSI, pri kateri semenčice izoliramo iz semena mehansko s stekleno kapilaro in pomočjo mikromanipulatorja. Kljub temu je semenski vzorec predhodno očiščen z gojiščem. Pred injiciranjem se semenčice lahko izpostavi polivinil pirolidonu, ki upočasni njihovo gibanje in olajša postopek injiciranja. Pri moških s težkimi oblikami oligoasteno- ali kriptozoospermije je večinoma treba uporabiti celoten semenski vzorec, ga centrifugirati in v sedimentu iskati morebitne semenčice. Z uporabo ICSI je postalo mogoče zdraviti tudi moške z azoospermijo. V teh primerih je semenčice treba izolirati iz svežega ali zamrznjenega in odmrznjenega vzorca biopsije moda. Semenčice iz moda so zelo slabo gibljive ali celo negibljive, zato je njihovo iskanje v suspenziji testikularnih celic in eritrocitov zelo oteženo. Obstajajo tudi metode izdvajanja semenčic iz suspenzije celic s pomočjo celičnih separatorjev. V zadnjem času se je zaradi razvoja optičnih sistemov razvila možnost natančnejšega opazovanja glavice semenčic in odkrivanje prisotnosti vakuol. Dokazano je, da ICSI z akrosomsko reagiranimi semenčicami, ki jih lahko opazujemo na mikroskopu s polarizirano svetlobo, daje boljše klinične rezultate v primerjavi z neaktiviranimi

[1] Doc. dr. Borut Kovačič, univ. dipl. biol., Oddelek za reproduktivno medicino in ginekološko endokrinologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska cesta 5, 2000 Maribor; borut.kov@ukc-mb.si

semenčicami. Prisotnost receptorjev za hialuronsko kislino na plazemski membrani semenčic je v korelaciji z zrelostjo semenčice in integriteto njene DNA. S posebej oblikovanimi preparati in petrijevkami je mogoče doseči, da se semenčice z receptorji za hialuronsko kislino vežejo na določeno mesto na petrijevki, od koder jih odlepimo in uporabimo za ICSI.

Tehnike zamrzovanja semena ali tkiva moda so enostavne. Treba je dodati samo krioprotektant na osnovi glicerola, ki poveča preživetje semenčic. Biološki vzorci se razlikujejo med seboj po toleranci na nizke temperature, zato je med vzorci velika variabilnost med deležem gibljivih semenčic pred zamrzovanjem in po njem. Čeprav se delež gibljivih semenčic po odmrzovanju vzorca precej zniža, je takšen način shranjevanja semenčic in ohranjanja moške plodnosti že več desetletij zelo učinkovit.

Seme v nativni obliki se lahko zamrzne v tekočem dušiku pri −196 °C, vendar se kot takšno ne more uporabljati za intrauterino insemenacijo in IVF. Semenska tekočina, številčne mrtve semenčice, levkociti, epitelijske celice, bakterije, celični debris in drugi vključki, ki so pogosto prisotni v spermi, morajo biti odstranjeni. Obstajajo različne centrifugalne in laboratorijske tehnike ločevanja, ki se lahko uporabljajo za izolacijo gibljivih semenčic iz semena. Tehnike se izbirajo glede na kakovost vzorca semena.

ABSTRACT

KEY WORDS: laboratory sperm preparation, semen freezing, in vitro fertilization

Laboratory processing of the semen has an important role in assisted reproduction techniques (ART). The centrifugal techniques are usually used to remove the seminal plasma, cellular debris, bacteria, dead sperm, white blood cells, immature cells of spermatogenesis, epithelial cells, gel particles, crystals and other particles that prevent fertilization. As a source of free oxygen radicals, they also impair the culture conditions and have a negative effect on the very sensitive oocytes. With the aim of obtaining as many properly motile sperm cells as possible from the semen, a range of laboratory separation methods based mostly on semen centrifugation through medium columns have been developed. Their effectiveness is measured primarily by the number and purity of obtained motile sperm.

The implementation of intracytoplasmic sperm injection (ICSI) has led to the simplification of sperm preparation methods. The main purpose of these techniques was to concentrate the rare spermatozoa from the semen in men with severe oligo- or cryptozoospermia.

Sperm preparation for intrauterine insemination or in vitro fertilization (IVF) is largely based on the removal of seminal plasma. The most commonly used method is »swim-up«. Semen is diluted with a culture medium. After centrifugation of the sample, the supernatant containing seminal plasma is discarded. A fresh medium is put on the pellet and after a short incubation the motile sperm will swim to the upper layers of the medium. This method is effective in the case of normo- and mild oligozoospermia, but not for asthenozoospermia or semen samples with poor liquefaction. One of the modifications of this method is to use different gradients of viscous media through which the sperm passes during sample centrifugation. This method is more effective in washing impurities off the spermatozoa. There have also been attempts to improve sperm motility by adding supplements to the washing medium.

A suitable method of sperm selection in severe forms of male infertility, where ICSI has to be used for oocyte insemination, is to mechanically isolate the spermatozoa from the semen using a glass capillary and micromanipulator. Nevertheless, sperm has to be previously washed with a culture medium. Before injection, sperm may be exposed to polyvinyl pyrrolidone, which slows its movement and facilitates the injection procedure. In men with severe oligoastheno- or cryptozoospermia, the whole semen sample has to be centrifuged and the spermatozoa are isolated from the sediment. The ICSI method has enabled us to also treat men with azoospermia. In such cases, the sperm cells are isolated from fresh or frozen and thawed testicular biopsy samples. Testicular sperm cells are usually poorly motile or even immotile,

so their identification in the suspension of testicular cells and red blood cells tends to be very difficult. There are also methods for separating spermatozoa from testicular cell suspensions with the use of cell separators. Recently, improvements in optical systems have enabled more accurate observation of sperm heads and potential vacuoles in the nuclear region. There is evidence that ICSI with acrosome-reacted sperm cells, which can be observed with a microscope under polarized light, yields better clinical outcomes compared to nonactivated sperm. The presence of hyaluronic acid receptors in the plasma membrane of sperm cells is correlated to sperm maturity and the integrity of its DNA. With specially designed Petri dishes, it can be achieved that sperm cells having hyaluronic acid receptors will bind to a specific location on a Petri dish and from there they can be aspirated with a glass capillary and used in ICSI.

Semen freezing techniques are very simple. It is only necessary to add a glycerol-based cryoprotectant to the semen sample, as this increases the survival of sperm cells at low temperatures. Semen samples differ in their tolerance to low temperatures and there is a great variability between samples regarding the proportion of motile sperm cells before and after freezing. Although the proportion of motile sperm cells after thawing significantly decreases, freezing of the semen has remained an effective sperm storage (and male fertility) preservation method for decades. Semen in native form can be frozen in liquid nitrogen at −196 °C, but it cannot be used for intrauterine insemination or in vitro fertilization. The seminal fluid, along with any dead spermatozoa, white blood cells, epithelial cells, bacteria, cellular debris and other inclusions, which are often present in the semen, must be removed. There are a variety of centrifugal and laboratory separation techniques that can be used to separate as many motile sperm cells from the semen as possible. The most appropriate technique is chosen depending on semen sample quality.

Irma Virant - Klun[1]

Izbor semenčic za postopek zunajtelesne oploditve

Sperm Selection for In Vitro Fertilization Procedure

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: izbor semenčic, morfologija, zrelost, oploditev

V programu zunajtelesne oploditve moško neplodnost zdravimo z metodo neposrednega vnosa semenčice v citoplazmo jajčne celice (angl. *intracytoplasmic sperm injection*, ICSI). Pri neplodnih parih s slabo kakovostjo semena pod invertnim mikroskopom s pomočjo mikromanipulatorja v vsako jajčno celico mikroinjiciramo po eno semenčico. Gre za izjemno metodo, ki je omogočila zdravljenje moške neplodnosti, vendar izključuje naravno selekcijo semenčic za oploditev. Ker to metodo izvajamo tudi s semenčicami slabe kakovosti, so v razmahu nove metode, ki omogočajo izbor semenčic, najbolj primernih za oploditev na podlagi njihovih lastnosti, kot so morfologija, zrelost in akrosomska reakcija.

Eden izmed ključnih dejavnikov, ki lahko vplivajo na oploditveno sposobnost semenčice, je njena morfologija. Seme je normalno, če po strogih Krügerjevih kriterijih vsebuje vsaj 14 % semenčic z normalno morfologijo. V postopku zunajtelesne oploditve se pogosto srečujemo s stanjem poslabšane morfologije semenčic, ki ga imenujemo teratozoospermija. Pri parih s teratozoospermijo običajno izvedemo metodo ICSI. V zadnjem času so naši rezultati pokazali, da lahko pri parih s teratozoospermijo izid postopka zunajtelesne oploditve izboljšamo z izborom semenčic, najbolj primernih za oploditev glede na njihovo morfologijo. Pred mikroinjiciranjem v jajčne celice semenčice pregledamo pod večjo, to je 6.000-kratno povečavo, izberemo najboljše semenčice glede na njihovo morfologijo in prisotnost vakuol v glavi in jih nato mikroinjiciramo v jajčne celice. Metodo imenujemo neposredni vnos morfološko selekcionirane semenčice v citoplazmo jajčne celice (angl. *intracytoplasmic morphologically selected sperm injection*, IMSI). Metoda je uspešna tudi pri parih, pri katerih opažamo slab razvoj zarodkov v predhodnih neuspelih postopkih zunajtelesne oploditve.

Slab izid postopka zunajtelesne oploditve pri moških s slabo kakovostjo semena je lahko tudi posledica nezrelosti semenčic. V zadnjem času je v razvoju nova metoda izbora zrelih semenčic za metodo ICSI, ki temelji na izraženosti receptorjev za hialuronsko kislino (HA). Ti so prisotni samo na površini glave zrelih semenčic. Pri tem gibljive semenčice izpostavimo hialuronski kislini (npr. SpermSlow). Zrele semenčice se vežejo na HA in postanejo negibljive, nezrele semenčice pa se ne vežejo na HA in ostanejo gibljive. Za injiciranje v jajčne celice uporabimo samo negibljive, na HA vezane, zrele semenčice. Na ta način naj bi izboljšali oploditev, razvoj zarodkov in možnosti za zanositev v postopku zunajtelesne oploditve.

V literaturi zasledimo tudi podatke o izboru semenčic za ICSI na osnovi dvojnega loma (refrakcije) polarizacijske svetlobe (angl. *birefringence*) na njihovih glavah, ki omogoča ločitev semenčic z akrosomsko reakcijo od tistih brez akrosomske reakcije. Rezultati so pokazali, da je mikroinjiciranje semenčic z akrosomsko reakcijo povezano z izboljšano implantacijo zarodkov v primerjavi z mikroinjiciranjem semenčic brez akrosomske reakcije. Vzorec loma

[1] Doc. dr. Irma Virant - Klun, univ. dipl. biol., senior klinični embriolog, Laboratorij za oploditev z biomedicinsko pomočjo, Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; irma.virant@gmail.com

polarizacijske svetlobe na glavah semenčic pa je povezan tudi z morfologijo in gibljivostjo semenčic.

V zadnjem času se je izkazalo, da je možno ločiti apoptotične semenčice s fragmentacijo DNA od neapoptotičnih semenčic z vezavo na aneksin V in na ta način izboljšati rezultate postopka zunajtelesne oploditve. Izbor semenčic pa je zelo pomemben tudi, kadar so semenčice negibljive. V takem primeru lahko z uporabo hipoosmotskega testa (HOS), hipotavrina ali pentofiksilina izberemo žive semenčice za ICSI oziroma oploditev jajčnih celic.

ABSTRACT

KEY WORDS: sperm selection, morphology, maturity, fertilization

In the in vitro fertilization program, male infertility is treated using the intracytoplasmic sperm injection (ICSI) method. In infertile couples with bad semen quality, one spermatozoon is injected into each oocyte under an inverted microscope equipped with a micromanipulation system. This is a method of enormous importance, which enables the treatment of male infertility, but the natural selection of the best sperm cell to fertilize the oocyte is excluded. This method can also be performed using sperm of bad quality. New methods are also developed to select the optimal sperm for fertilization based on its morphology, maturity and acrosome reaction.

Sperm morphology is one of the main factors affecting its fertilizing ability. The semen is considered normal if it contains at least 14% of sperm cells with normal morphology assessed based on Krüger's strict criteria. Many times, doctors involved in an in vitro fertilization program are faced with the condition of impaired sperm morphology (teratozoospermia). In couples with teratozoospermia, ICSI is usually performed. Our recent data show that the outcome of in vitro fertilization procedure can be improved by selecting optimal sperm based on its morphology. Before ICSI, sperm cells are monitored under the higher (1,000x) magnification and only morphologically optimal sperm cells, which contain no vacuoles in their heads, are microinjected. This method is termed intracytoplasmic morphologically selected sperm injection (IMSI). The method is also successful in couples with poor embryo development in previous cycles of in vitro fertilization.

In addition, poor outcomes of in vitro fertilization may be the consequence of sperm immaturity in men with impaired semen quality. Recently, a new method of sperm selection for ICSI, which is based on the presence of receptors for hyaluronic acid (HA) that are expressed only in the heads of mature sperm cells, has been developed. Using this method, motile sperm cells are exposed to HA (e.g. SpermSlow). Mature sperm cells bind to HA and are immotile, while immature sperm cells do not bind to HA and stay motile. Only immotile, mature sperm cells which are bound to HA are then used for microinjection. In this way the fertilization, embryo development, and the chance to achieve pregnancy may be improved.

In the relevant literature, some data on sperm selection based on head birefringence (double refraction) under polarization light can also be found. This enables the selection of acrosome-reacted sperm cells from among those which are acrosome-nonreacted. The results have shown that the microinjection of selected, acrosome-reacted sperm cells improves the implantation of embryos compared to microinjection of nonselected sperm cells. The pattern of polarization light refraction is related to sperm morphology and motility.

Recently, it has become clear that it is possible to separate apoptotic sperm cells with DNA fragmentation from nonapoptotic sperm cells based on their binding to annexin V, and thus to improve the outcome of in vitro fertilization procedures. The selection of sperm cells is also very important when all sperm cells are immotile. In this case, live sperm cells can be selected by hypoosmotic swelling test, hypotaurin or pentoxyfilline, and then used for fertilization.

Branko Zorn[1]

Funkcionalni testi semenčic: kisikovi prosti radikali in fragmentacija DNA

Sperm Functional Tests: Reactive Oxygen Species and DNA Fragmentation

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: fragmentacija DNA, denaturacija DNA, oksidativni stres, semenčice

UVOD

Funkcionalni testi spadajo v raziskovalne preiskave semena. Za oceno lastnosti semenčice med pomembnimi dogodki pred oploditvijo, tj. združitvijo z zono pelucido, akrosomsko reakcijo in spojitvijo z membrano oocita, obstaja več raziskovalnih oz. funkcionalnih testov. Kakovost semenčice pred oploditvijo lahko ocenjujemo z merjenjem kisikovih prostih radikalov (KPR), mitohondrijskega membranskega potenciala in poškodb DNA. Meritev oksidativnega stresa (OS) in ocena kromatina semenčice nista obvezna ob temeljni analizi. Opravimo ju po potrebi v diagnostične in terapevtske namene.

KISIKOVI PROSTI RADIKALI

Ko je metabolitov kisika v semenu preveč, lahko sprožijo škodljive spremembe. Pride do OS v membranskih maščobah in v DNA semenčic. Visok delež semenčic z OS napoveduje znižano naravno moško plodnost. Celice se proti OS branijo z encimi kot glutation-peroksidazo in superoksid-dismutazo ali s skupno antioksidativno zmogljivostjo. Če so obrambni mehanizni onemogočeni, je funkcija semenčice okrnjena. KPR so povezani s slabšo kakovostjo semenčic. Uporaba semenčic z oksidativno okvaro je škodljiva za razvoj zarodkov v pogojih *in vitro* fertilizacije. Razpolagamo z več metodami za merjenje KPR v semenu ali semenčici. KPR lahko merimo neposredno (npr. s kemiluminescenco in pretočno citometrijo) ali posredno (s spektrofotometrijo za določitev malondialdehida, s kolorimetrijo in z denaturacijo in s fragmentacijo DNA semenčic). Čeprav je več dokazov o škodljivosti KPR za seme in semenčice, ni indikacije za rutinsko meritev KPR.

STANJE KROMATINA SEMENČIC

Z več metodami merimo denaturacijo in fragmentacijo DNA. Metodi SCSA in Tunel sta standardizirani in najbolj uporabni v praksi. Vrednosti testov niso nujno korelirane s klasičnimi značilnostmi semenčic. Pri približno 20 % preiskovancev se rezultati testov razlikujejo od klasičnih značilnosti. Denaturacija DNA je pozitivno povezana s starostjo in negativno z volumnom moda. Denaturacija DNA je povezana z nižjo stopnjo zanositve v naravnih pogojih. Kot za KPR tudi za rutinsko meritev denaturacije oz. fragmentacije DNA semenčic ni indikacije.

[1] Doc. dr. Branko Zorn, dr. med., Oddelek za andrologijo, Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; branko.zorn@kclj.si

DIAGNOSTIČNE INDIKACIJE ZA FUNKCIONALNE TESTE

Raziskovalni funkcionalni testi niso potrebni pri diagnozi moške neplodnosti. Koristni so pri moških z nepojasnjeno neplodnostjo, pri parih z nizko stopnjo oploditve in povečano splavnostjo ali pri zdravljenju, npr. pri izbiri metode oploditve z biomedicinsko pomočjo (OBMP).

TERAPEVTSKE APLIKACIJE

Pred OBMP dajemo antioksidante, preiskovancu priporočamo prekinitev kajenja in znižanje telesne teže. Moške z nepojasnjeno neplodnostjo, a z visoko fragmentacijo, raje napotimo takoj v postopek neposrednega vnosa semenčice v jajčece kot pa v postopek intrauterine inseminacije.

ZAKLJUČEK

Po definiciji Svetovne zdravstvene organizacije je določitev KPR in stanja kromatina semenčice del raziskovalnih postopkov. Funkcionalna testa nista potrebna pri diagnozi moške neplodnosti. Koristna pa sta pri moških z nepojasnjeno neplodnostjo, pri parih z nizko stopnjo oploditve in povečano splavnostjo in pred izbiro zdravljenja z antioksidanti ali primerne metode OBMP.

ABSTRACT

KEY WORDS: sperm DNA fragmentation, sperm DNA denaturation, sperm, oxidative stress

INTRODUCTION

Functional tests are part of sperm research procedures. A number of studies or functional tests enable the evaluation of essential characteristics of the sperm during important phases before fertilization, i.e. fusion to the zona pellucida, acrosome reaction and binding to the oocyte membrane. Before fertilization, sperm quality may be assessed by measuring reactive oxygen species (ROS), mitochondrial membrane potential and DNA denaturation and fragmentation. During standard sperm analysis, oxidative stress (OS) and sperm chromatin assessment is not compulsory. However, it is performed for diagnostic and therapeutic reasons.

REACTIVE OXYGEN SPECIES

In the case of increased amounts of oxygen metabolites in the sperm, OS negatively affects membrane lipids and sperm DNA. Increased levels of sperm OS is indicative of decreased natural male fertility potential. Sperm cells defend themselves against OS with enzymes, such as glutathione peroxidase and superoxide dismutase, or their total antioxidant capacity. If these defense mechanisms are deficient, sperm quality is impaired. ROS are related to poor semen quality. The use of sperm affected by OS is detrimental for embryo development in in vitro fertilization. A number of methods are used to measure ROS in the semen and sperm. ROS may be determined directly (e.g. by using chemiluminescence and flow cytometry) or indirectly (by using spectrophotometry for the determination of malondialdehyde and colorimetry). Although there is proof of negative effects of ROS on the semen and sperm, there is no indication that they need to be measured routinely.

SPERM CHROMATIN STATUS

Sperm DNA denaturation and fragmentation are determined using a number of methods. Nowadays, standardized SCSA and TUNEL methods are the most widely used in clinical practice. The test levels are not automatically correlated to the classical sperm characteristics.

In about 20 % of cases, test results differ from the classical sperm characteristics. DNA denaturation correlates positively with age and negatively with testicular volume. DNA denaturation is associated with a significantly lower natural pregnancy rate. As with ROS, there is no indication that DNA denaturation and fragmentation tests should be routinely done.

DIAGNOSTIC INDICATIONS FOR FUNCTIONAL TESTS IN SPERMIOLOGY

Research functional tests are not necessary to diagnose male infertility. However, they are useful in males with unexplained infertility, in couples with low fertilization rate and increased miscarriages, and before choosing artificial reproductive technology (ART).

THERAPEUTIC APPLICATIONS

Before ART, patients receive antioxidant supplements and are instructed to stop smoking and to lose weight. Patients with unexplained infertility and high level of DNA fragmentation are advised to attempt intracytoplasmic sperm injection rather than intrauterine insemination.

CONCLUSION

Assessments of reactive oxygen species and sperm chromatin are defined by the World Health Organization as part of research procedures. Both tests are not necessary to diagnose male infertility, but they are indicated in males with unexplained infertility, in couples with high abortion rate and before choosing antioxidant treatment and adapted ART.

Andreja Vovk[1], Nevenka Brolih[2], Peter Požun[3], Helena Meden Vrtovec[4], Špela Smrkolj[5], Adolf Lukanovič[6]

Uvajanje sistema vodenja kakovosti po standardu ISO 9001:2008 na Ginekološki kliniki v Ljubljani

The Introduction of the Quality Management System to the ISO 9001:2008 Standard at the Division of Obstetrics and Gynecology of the University Medical Centre Ljubljana

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: sistem vodenja kakovosti, ISO standard, procesni pristop, standardiziranje aktivnosti

Kakovost storitev je v zadnjem času postala eno izmed najmočnejših orožij v konkurenčnem boju tako na domačem kot na tujem trgu. Ustanove, ki bodo hotele biti uspešne tudi v prihodnje, bodo morale stalno nuditi odjemalcu takšno raven kakovosti, da bo le-ta zadovoljen in da bodo zadovoljene vse njegove potrebe in želje. V prispevku so opisani vizija, cilji in smernice delovanja Ginekološke klinike Ljubljana na področju ginekologije in porodništva. S certificiranjem sistema vodenja kakovosti po standardu ISO 9001:2008 je Ginekološka klinika verificirala teoretično, praktično, razvojno, strokovno ter akademsko delo. Cilj izvajanja zdravstvene oskrbe v skladu z merili standarda ISO 9001:2008 je nenehno izboljševanje s standardom določenih parametrov.

ABSTRACT

KEY WORDS: quality management system, ISO standard, process approach, activitiy standardization

The quality of services has lately become crucial when it comes down to competition on the national and international market. Institutions, which have the aim of being successful in the future, will have to offer permanent level of quality for the client in order to keep them satisfied and to meet all of their needs and requests. The article describes a vision, aims and guidelines of acitivities at the Division of Obstetrics and Gynecology Ljubljana. With the certification of quality management systems to the ISO 9001:2008 standard the Division of Obstetrics

[1] Andreja Vovk, dipl. m. s., QSM, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; andreja.vovk@kclj.si

[2] Nevenka Brolih, viš. med. ses., dipl. ekon., Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

[3] Mag. Peter Požun, viš. med. teh., univ. dipl. ekon., Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica ulica 3, 1000 Ljubljana

[4] Prof. dr. Helena Meden Vrtovec, dr. med., višja svetnica, Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

[5] Doc. dr. Špela Smrkolj, dr. med., Klinični oddelek za ginekologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

[6] Prof. dr. Adolf Lukanovič, dr. med., svetnik, Klinični oddelek za ginekologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

and Gynecology Ljubljana has verified theoretical, practical, developmental, professional and academic work. The aim of performing health care due to the criteria of the ISO 9001:2008 standard is constant improvement of parameters, defind by the standard.

UVOD

Vizija Ginekološke klinike Ljubljana je ostati sodobna zdravstvena ustanova, ki bo po ponudbi in strokovnem znanju na področju medicine ter zdravstvene in babiške nege in oskrbe enakovredna podobnim ustanovam v razvitem svetu.

Cilji delovanja so usmerjeni v izboljšanje kakovosti dela na vseh ravneh z namenom oblikovanja strokovno vrhunske obravnave v kulturnem in prijaznem okolju *(1)*.

Sistem vodenja kakovosti (SVK) je tisti del vodenja in poslovanja organizacije, ki zagotavlja, da se procesi dela izvajajo kakovostno in da ustvarjajo dobro osnovo za izvajanje kakovostnih storitev.

Zdravstvene ustanove v svetu in tudi pri nas so že uvedle sisteme vodenja v skladu z mednarodnimi standardi serije ISO 9001. Strokovna literatura navaja, da sistemi vodenja kakovosti ugodno vplivajo na delovanje organizacij, predvsem pa je do izboljšav prišlo na področju zadovoljstva odjemalcev (bolnikov in organizacij, ki naročajo storitve pri zdravstvenih organizacijah), standardiziranja postopkov, povečanja pretoka (in posledično skrajševanja čakalnih vrst), znižanja stroškov, obvladovanja dokumentacije ter komunikacije z bolniki in s svojci *(2)*.

Želja po nenehnem izboljševanju kakovosti dela in obravnave naših bolnikov sega v leto 2002, ko smo kot prvi v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana za področje oploditve z biomedicinsko pomočjo prejeli certifikat *DIN EN ISO 9001:2000* certifikacijske hiše *LGA InterCert Zertifizierungsgesellschaft mbH*. Ideja nenehnega izboljševanja kakovosti je na Ginekološki kliniki stalno prisotna, zato to delo uspešno nadaljujemo s tem, da smo leta 2010 prejeli certifikat ISO 9001:2008 za področje uroginekologije, ki ga je izdala certifikacijska hiša *Bureau Veritas Certification*. V letu 2012 smo se odločili za razširitev projekta na celotno kliniko in v letu 2013 certifikat certifikacijske hiše *Bureau Veritas Certification* za področje ginekologije in porodništva tudi prejeli.

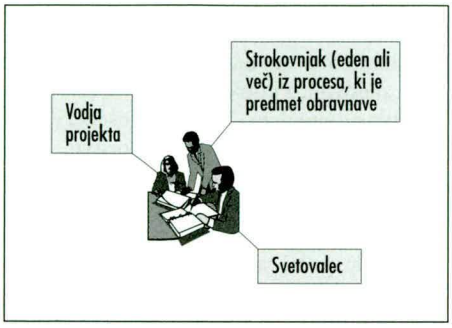
UVAJANJE SISTEMA VODENJA KAKOVOSTI PO STANDARDU ISO 9001:2008

Procesni pristop, ki je temeljno načelo standardov serije ISO 9001, zahteva, da organizacija prepozna procese, ki so potrebni za delovanje SVK, in določi zaporedje ter medsebojne vplive procesov. V zdravstvu so glavni procesi tisti, ki se nanašajo na opravljanje storitev zdravljenja in nege bolnikov. Vsi ostali procesi so podporni procesi *(2)*.

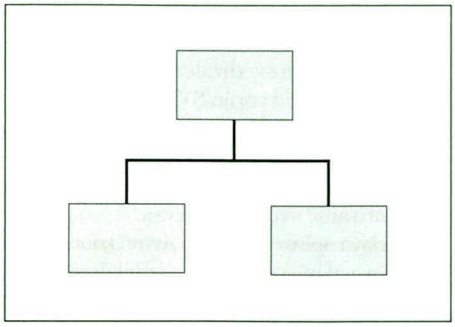
Procese lahko uspešno definira le osebje, ki vodi procese, ker pozna tako postopke vodenja kot tudi izvedbene postopke. Cilj obvladovanja procesov je standardiziranje dela, da se delovne naloge (ali procesni koraki) opravljajo tako, da učinkovito uporabljajo razpoložljive vire. Dokler aktivnosti niso standardizirane, ne moremo procesov obvladovati, brez obvladovanja procesov pa ne moremo dosegati sistematičnega izboljševanja. Še bolj pomembno je dejstvo, da brez obvladovanja procesov ne moremo izvajati učinkovitih korektivnih ukrepov, kadar gre kaj narobe *(2)*.

Koraki pri uvajanju SVK po standardu ISO 9001 na Ginekološki kliniki v Ljubljani

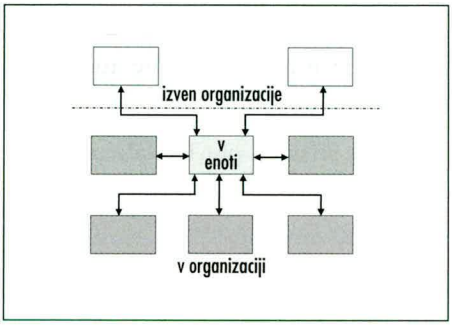
- Odločitev vodstva za uvajanje SVK. Vodstvo je moralo sprejeti enotno odločitev in imenovati vodjo projekta, koordinatorja SVK in člane projektne skupine, ki so sodelovali pri razvoju in uvajanju postopkov SVK.



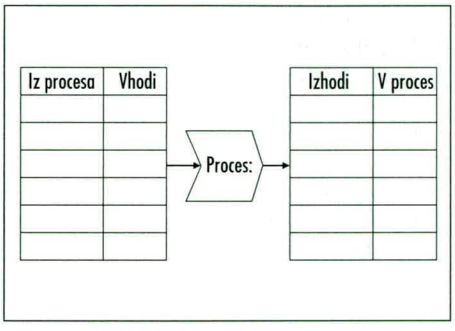
Slika 1. *Dokumentiranje procesa (2). Delovna skupina dokumentira proces tako, da poišče odgovore na zahteve standarda v točki 4.1 standarda ISO 9001. Tako pridobljene informacije se uporabijo za izdelavo opisa procesa.*



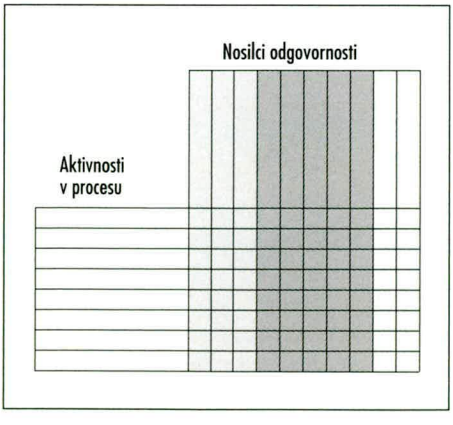
Slika 2. *Organizacijska shema (2). Prvo vprašanje se nanaša na organizacijo procesa. S tem se definira linija odločanja v procesu.*



Slika 3. *Relacijski diagram (2). Drugo vprašanje se nanaša na relacije v procesu. Da bi proces uspešno deloval, morajo biti vzpostavljene relacije z drugimi procesi tako na kliniki kot izven nje.*



Slika 4. *Vhodi in izhodi v proces (2). Tretje vprašanje se nanaša na določitev vhodov in izhodov procesa. Dejansko je treba opredeliti izmenjavo informacij procesa z drugimi procesi.*



Slika 5. *Matrika odgovornosti za določen proces (2). Četrto vprašanje se nanaša na aktivnosti, ki se jih izvaja v procesu v smislu načrtovanja, izvedbe, preverjanja in ukrepanja, določi se odgovornosti posameznih oseb in njihova pooblastila. Določijo se tudi merila uspešnosti in učinkovitosti procesa.*

- Definiranje sistemov in procesov, ki tvorijo SVK. Projektna skupina je ob sodelovanju zunanjega svetovalca definirala sistem in procese, ki tvorijo SVK.
- Določitev avtorjev procesov. Za vsak proces se je določilo avtorja, ki je bil kot član projektne skupine tudi odgovoren za dokumentiranje svojega procesa.
- Izdelava opisov procesov. Avtor, koordinator kakovosti in svetovalec so izdelali opis procesa po določenem postopku (glej slike 1–5)
- Priprava poslovnika kakovosti. Na podlagi izdelanih opisov procesa se je pripravil poslovnik kakovosti.
- Izvajanje postopkov SVK. Postopke SVK je treba dosledno izvajati. Treba je voditi zapise, s katerimi se dokazuje delovanje SVK.
- Izvedba notranjih presoj. Opravljajo se notranje presoje SVK, ki se zaključijo s korektivnimi ukrepi.
- Izvedba vodstvenega pregleda. Vodstveni pregled se opravi enkrat letno. Izdela se poročila o delovanju procesov, ki jih predloži vsak skrbnik procesa. Vodstveni pregled se dokumentira z zapisnikom.
- *Izvedba presoje SVK.* Pooblaščena presojevalska organizacija izvede pregled SVK in opravi certifikacijsko presojo.

RAZPRAVA

V sodobnem svetu ustanova preživi samo, če uspe zadovoljiti potrebe in vzdrževati zadovoljstvo odjemalcev. Ta cilj se doseže, v kolikor se odjemalcem ponudi storitve, ki so v skladu z njihovimi zahtevami in pričakovanji. Obvladovanje kakovosti je torej pogoj preživetja. Vpeljevanje tovrstnega sistema, torej SVK, pa ni tako preprosto, kajti zahteva spremembo načina razmišljanja oz. kulture zaposlenih.

Vodstvo Ginekološke klinike ugotavlja, da je uvedba tovrstnega pristopa na kliniki pozitivno prispevala k delovanju le-te kot celote. Tako se lahko pohvalimo, da smo pristopili k sistemskemu reševanju problemov, posamezni procesi so natančno popisani in so osnova za delo novo zaposlenih ter mlajših zaposlenih, izboljšala pa se je tudi učinkovitost izvajanja procesov ter posledično izboljšalo zadovoljstvo odjemalcev, torej naših bolnikov. Ugotovitve so skladne z nekaterimi ugotovitvami v strokovni literaturi; za preostale, ki se pri nas še niso izkazale, pa upamo, da se bodo v bližnji prihodnosti.

LITERATURA

1. Vovk A. Poslovnik kakovosti. Ljubljana: Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika; 2013: 01.
2. Trebar A, Accetto R. Uporaba sistemov vodenja kakovosti v zdravstvu v skladu z zahtevami mednarodnega standarda ISO 9001:2000. ISIS. 2006; XV (7): 24–6.

Izvlečki

Alenka Bindas[1], Petra Šket[2], Uršula Salobir Gajšek[3]

Laparoskopska supracervikalna histerektomija na Ginekološko-porodniškem oddelku Splošne bolnišnice Celje med letoma 2006 in 2012

Laparoscopic Subtotal Hysterectomy at Department of Gynaecology in General Hospital Celje between 2006 and 2012

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: laparoskopska supracervikalna histerektomija, trajanje operacije, operativni zapleti, trajanje hospitalizacije

IZHODIŠČA. V Splošni bolnišnici Celje na Ginekološko-porodniškem oddelku opravljamo laparoskopsko supracervikalno histerektomijo (angl. *laparoscopic subtotal hysterectomy*, LSH) od leta 2006. Namen naše raziskave je bil zbrati podatke o trajanju operacije, operativnih zapletih, dolžini hospitalizacije in izgubi krvi med operacijo. METODE. Analizirali smo 132 bolnic, operiranih na Ginekološko-porodniškem oddelku v Celju med letoma 2006 in 2012. Podatke smo zbrali iz operativnih zapisnikov in popisov. REZULTATI. Na našem oddelku smo med letoma 2006 in 2012 zaradi benignih obolenj maternice ob odsotnosti patologije maternič-nega vratu pri 132 bolnicah opravili laparoskopsko supracervikalno histerektomijo. V obdobju 2006–2008 smo operirali 17 bolnic, v obdobju 2009–2010 41, leta 2011 29, leta 2012 45. V prvih dveh obdobjih je povprečno trajanje operacije znašalo 172 minut, v letih 2011 in 2012 77 minut. Povprečna izguba krvi med operacijo je bila v obdobju 2006–2010 277 ml, v letih 2011 in 2012 101 ml. V obdobju 2006–2010 je bilo 11 konverzij v abdominalno operacijo, leta 2011 dve konverziji, leta 2012 ena konverzija in ena lezija sečevoda. Povprečno je pooperativna hospitalizacija med letoma 2006 in 2010 trajala 4 dni, v letih 2011 in 2012 2,9 dni. Povprečna starost bolnic, vključenih v raziskavo, je bila 47 let. Najpogostejša indikacija so bili miomi maternice (lat. *myoma uteri*). ZAKLJUČKI. LSH je primerna in varna operativna metoda pri zdravljenju benignih bolezni maternice pri ženskah z zdravim maternič-nim vratom. Prednost laparoskopske histerektomije pred abdominalno je minimalno invaziven kirurški pristop, kratka hospitalizacija, hitro okrevanje in manj zapletov.

ABSTRACT

KEY WORDS: laparoscopic subtotal hysterectomy, procedure time, operative complications, hospital stay

BACKGROUND. In the General Hospital Celje at the Department of Gynaecology, we perform laparoscopic subtotal hysterectomy (LSH) since 2006. METHODS. We analysed 132 women who were referred for laparoscopic hysterectomy due to a benign disease between 2006 and 2012. We evaluated data on procedure time, operative complications, hospital stay and

[1] Alenka Bindas, dr. med., Ginekološko-porodniški oddelek, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje; alenka.bindas@gmail.com

[2] Petra Šket, dr. med., Ginekološko-porodniški oddelek, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje

[3] Uršula Salobir Gajšek, dr. med., Ginekološko-porodniški oddelek, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje

blood loss during operation. RESULTS. In years 2006–2012, we performed 132 LSH procedures. From 2006 to 2008, there were 17 patients, from 2009 to 2010 41, in 2011 29 and in 2012 45 patients. Mean procedure time in the period from 2006 to 2010 was 172 minutes and in the next two years 77 minutes. There were 11 conversions to abdominal procedure in years 2006–2010, two conversions in 2011 and one conversion and one ureteral injury in 2012. The patients were discharged after 4 days in the period from 2006 to 2010 and after 2.9 days in the years 2011–2012. The mean age of patients was 47 years and the main indication was *myoma uteri*. CONCLUSIONS. Laparoscopic subtotal abdominal hysterectomy results in a more rapid recovery and fewer short-term complications. It is a minimally invasive surgical procedure and it is a safe method for women with benign uterine disease who desire to retain the cervix.

Neda Bizjak[1], Nika Di Bon[2], Jure Klanjšček[3]

Izvenmaternična nosečnost po in vitro fertilizaciji z embriotransferjem – prikaz primera

Ectopic Pregnancy after in Vitro Fertilisation with Embryo Transfer – Case Report

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: izvenmaternična nosečnost, *in vitro* fertilizacija z embriotransferjem, ultrazvočna diagnostika, spremljanje nivoja beta podenote humanega horijevega gonadotropina, laparoskopija

Izvenmaternična nosečnost je potencialno življenje ogrožajoče stanje, za enega izmed rizičnih dejavnikov velja tudi *in vitro* fertilizacija z embriotransferjem, kjer se pojavlja v 2–5 % nosečnosti. Opisujemo primer 41-letne ženske, nulipare, pet tednov po postopku *in vitro* fertilizacije z embriotransferjem. K nam je bila napotena iz Univerzitetnega kliničnega centra Maribor v 7. tednu amenoreje s sumom na molarno nosečnost. Ob prvi ultrazvočni kontroli so ugotavljali nehomogeno vsebino v maternični votlini, adneksalno posebnosti ni bilo. Pri nas je bila opravljena evakuacija maternice. Ultrazvok pred posegom je za razliko od prejšnjega pokazal še anehogeno strukturo ob desnem jajčniku. Pred posegom in po njem smo preverjali nivo beta podenote humanega horijevega gonadotropina (angl. *β-subunit of human chorionic gonadotropin*, β-hCG), ki je bil v naslednjih dneh v porastu, pacientka pa ves čas asimptomatska. Kontrolni ultrazvok je ob desnem jajčniku pokazal strukturo, sumljivo za izvenmaternično nosečnost. Laparoskopija je potrdila ultrazvočno diagnozo, narejena je bila desnostranska tubektomija. Po operaciji so vrednosti β-hCG primerno upadle. Opisani primer kaže na pomen spremljanja pacientke in kontrolo vrednosti β-hCG po evakuaciji maternice, tudi ob asimptomatski klinični sliki, še posebej ob prisotnih dejavnikih tveganja ter nejasni ultrazvočni sliki.

ABSTRACT

KEY WORDS: ectopic pregnancy, in vitro fertilisation with embryo transfer, diagnostic ultrasound, β-subunit of human chorionic gonadotropin follow-up, laparoscopy

Ectopic pregnancy is a potentially a life-threatening condition. One of the risk factors is *in vitro* fertilisation with embryo transfer, where it occurs in 2–5% of pregnancies. We describe a case of a 41-year-old woman, nullipara, five weeks after *in vitro* fertilisation with embryo transfer. She was referred to our hospital from the University Clinical Centre Maribor in the 7th week of amenorrhea for a suspected molar pregnancy. The first ultrasound showed non-homogeneous contents of the uterine cavity without signs of ectopic pregnancy. The

[1] Prim. Neda Bizjak, dr. med., Oddelek za ginekologijo, Ginekološko-porodniška služba, Splošna bolnišnica »dr. Franca Derganca« Nova Gorica, Ulica padlih borcev 13a, 5290 Šempeter pri Gorici

[2] Nika Di Bon, dr. med., Oddelek za ginekologijo, Ginekološko-porodniška služba, Splošna bolnišnica »dr. Franca Derganca« Nova Gorica, Ulica padlih borcev 13a, 5290 Šempeter pri Gorici

[3] Jure Klanjšček, dr. med., Oddelek za ginekologijo, Ginekološko-porodniška služba, Splošna bolnišnica »dr. Franca Derganca« Nova Gorica, Ulica padlih borcev 13a, 5290 Šempeter pri Gorici

evacuation of the uterus was carried out in our hospital. In addition to previous ultrasound findings, a pre-procedure ultrasound showed an anechogenic mass next to the right ovary. We were measuring levels of the β-subunit of human chorionic gonadotropin (β-hCG) before and after the procedure, which were rising in the next days. The next ultrasound showed adnexal mass near the right ovary, suspicious for ectopic pregnancy. Laparoscopy confirmed the ultrasound-based diagnosis and right tubectomy was performed. After the surgery, the β-hCG levels descended promptly. This case illustrates the need for patient monitoring and controlling β-hCG levels after evacuation of the uterus. This is important even if the patient is asymptomatic, especially when the risk factors are present and the ultrasound results are inconclusive.

Urška Bizjak Ogrinc[1], Sabina Senčar[2]

Zdravljenje motenj statike pelvičnega dna s pomočjo Erbijevega laserja

New Approach to Prolapse Treatment Using Er:YAG Laser

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: cistokela, minimalno invazivno zdravljenje, laser Er:YAG

IZHODIŠČA. Prolapsi ali kile enega ali več medeničnih organov sodijo med zelo pogoste motnje statike pelvičnega dna, med njimi pa so najbolj pogoste kile mehurja ali cistokele. Višje stopnje kile mehurja, pri katerih spuščena sprednja vaginalna stena doseže himenalni obroč ali celo pogleda iz vagine, so še posebej moteče in močno vplivajo na kakovost življenja bolnic. V preteklem letu sva zasledili novo minimalno invazivno lasersko metodo za zmanjševanje kil medeničnih organov. Ta nova metoda uporablja termalno delovanje laserskega žarka na tkivo, da bi s tem tkivo skrčili. Namen najine pilotske raziskave je, da klinično oceniva novo metodo zdravljenja prolapsov pelvičnega dna. METODE. V obdobju šestih mesecev sva z laserjem Er:YAG zdravili 30 bolnic. Vse so bile uvodoma pregledane in po potrjeni diagnozi cistokele razvrščene v štiri stopnje po Baden-Walkerjevi lestvici. Povprečna starost bolnic je bila 55,8 let in povprečen indeks telesne mase 25,2. V povprečju so imele 2,2 otroka. V raziskavo so bile vključene bolnice, pri katerih sva diagnosticirali cistokele višjih stopenj (II.–IV. stopnje). Prestale so od enega do treh posegov (obravnav) laserskega zdravljenja z dvomesečnim razmikom med posameznimi posegi. Pri bolnicah sva opravili tudi meritve rezidualnega urina, ocenjevanje bolečine med posegom ter fotodokumentirali spremembe. Kontrolne preglede sva izvajali po dveh, štirih in šestih mesecih. Pri vsakem kontrolnem pregledu sva poleg kliničnega pregleda ponovili merjenja in fotografiranja ter jih povprašali glede morebitnih neželenih zapletov ter zadovoljstva s posegom in rezultatom. REZULTATI. Pri 28 od 30 zdravljenih bolnic (93,3 %) se je cistokela zmanjšala za vsaj eno stopnjo, od tega pri 14 bolnicah (46,7 %) za dve stopnji ter pri dveh (6,7 %) celo za tri stopnje. Bolečina med posegom je bila minimalna, povprečna ocena 0,4 (razpon 0–3) na lestivici do 10. Velika večina bolnic je ocenila svoje zadovoljstvo z zdravljenjem kot dobro ali zelo dobro, njihova subjektivna ocena izboljšanja pa je bila ravno tako visoka. Pri nobeni bolnici ni prišlo do zapletov. ZAKLJUČKI. Ta pilotska klinična raziskava učinkovitosti in varnosti nove neinvazivne metode zdravljenja prolapsov s pomočjo laserja Er:YAG je za zdaj pokazala dobre rezultate pri izboljšanju stanja cistokel in ni povzročila nobenih zapletov, razen minimalnega občutka bolečine pri nekaterih bolnicah. Načrtujeva nadaljnje sledenje zdravljenih bolnic ter ugotovitev stanja po 12 mesecih.

[1] Urška Bizjak Ogrinc, dr. med., Juna d. o. o., Savska cesta 10, 1000 Ljubljana; urska.bizjak-ogrinc@juna.si
[2] Sabina Senčar, dr. med., Juna d. o. o., Savska cesta 10, 1000 Ljubljana; sabina.sencar@juna.si

ABSTRACT

KEY WORDS: cystocele, minimally invasive treatment, Er:YAG laser

BACKGROUNDS. Many women are suffering from various pelvic organ prolapses, among which the bladder prolapse or cystocele is the most common one. High-grade cystocele (grade II–IV according to the Baden-Walker scale), in which the anterior vaginal wall reaches or protrudes out of the vulva, are especially disturbing and strongly influence the patient's quality of life. Recently, a new minimally invasive laser technique was proposed to reduce prolapses. This technique exploits the photo-thermal effect of a laser beam on the mucosa tissue in order to cause its shrinkage without any removal of the tissue. The objective of this study was to evaluate the new minimally invasive, non-ablative Er:YAG laser technique for prolapse reduction. METHODS. During a six-month period, 30 patients (average age 55.8 years, parity 2.2 and body mass index of 25.2) underwent the treatment of grades II–IV cystocele using the new non-ablative Er:YAG laser treatment. Preoperative evaluation included history and physical examination, classification of cystocele grades using Baden-Walker halfway system and post-void residual urine volume measurements. Patients received between one and three treatment sessions with two-month intervals between the sessions. Pain during treatment was measured at every session with a ten point visual analogue pain scale (VAS). Digital photographs of prolapses were obtained during every visit. Follow-ups were performed at two, four and six months. Apart from physical examination and prolapse photographing, patients were interviewed about post-op adverse effects, the degree of improvement of their cystocele and their satisfaction during each follow-up session. We also repeated cystocele grading and post-void residual measurement. RESULTS. All but two patients reduced their prolapse grades for at least one grade (93.3%), 14 of them (46.7%) for two grades and two (6.7%) even for three grades. Treatment discomfort was very low (average VAS grade 0.4, range 0–3). A large majority of patients were satisfied or very satisfied and their subjective assessment of improvement was also very positive. There were no reported adverse effects of this treatment. CONCLUSIONS. This pilot study on the efficacy and safety of the new non-invasive Er:YAG laser treatment for high-grade cystocele demonstrated good efficacy in improving cystocele with minimal patients' discomfort during the treatment and no adverse effects. Additional longer follow-up of the patients is planned after 12 months.

Igor But[1]

Laparoskopsko zdravljenje bolnic z rakom endometrija v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor

Laparoscopic Treatment of Patients with Endometrial Cancer in University Clinical Centre Maribor

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: rak endometrija, laparoskopija, bezgavke, zapleti

Namen raziskave je bil oceniti varnost in radikalnost laparoskopske operacije v primerjavi z laparotomijo pri raku endometrija FIGO I. stadija. Rezultati raziskave so potrdili neinferiornost laparoskopskega pristopa in pokazali, da je laparoskopija primerljiva z laparotomijo v pogledu trajanja operacije in izgube krvi. Laparoskopijo je spremljalo manj perioperativnih zapletov, zaradi česar menimo, da je varnejša ob primerljivi, če ne večji radikalnosti, ki jo odraža tudi število odstranjenih bezgavk. Na podlagi tega menimo, da bi morala laparoskopija predstavljati metodo izbora pri zdravljenju bolnic z rakom endometrija FIGO I. stadija.

ABSTRACT

KEY WORDS: endometrial cancer, laparoscopy, lymph nodes, complications

The aim of this study was to evaluate the safety and radicality of laparoscopic procedure as compared to laparotomy for FIGO stage I. endometrial cancer. The results of this study confirmed the noninferiority of laparoscopic approach and showed that the laparoscopy was comparable to laparotomy regarding the duration of surgery and blood loss. Laparoscopy was followed by fewer perioperative complications based on which we felt that laparoscopy represents a safer method than laparotomy, with comparable or even greater radicality, inferred from the number of harvested lymph nodes. Based on that we feel that laparoscopy should represent the treatment of choice for patients with FIGO stage I. endometrial cancer.

[1] Prof. dr. Igor But, dr. med., svetnik, Oddelek za splošno ginekologijo in ginekološko urologijo, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; but.igor@gmail.com

UVOD

Laparoskopsko zdravljenje bolnic z rakom endometrija (CaE) FIGO I. stadija se v svetu vse bolj uveljavlja, saj gre za metodo, ki je v primerjavi z laparotomijo manj invazivna, s primerljivim tveganjem za perioperativne zaplete. Laparoskopijo spremlja manj pooperativnih zapletov, perioperativna obolevnost bolnic je po laparoskopiji manjša, s tem pa je krajše tudi bivanje v bolnišnici *(1)*. Metoda je enakovredna laparotomiji, tudi kar se tiče vpliva na preživetje bolnic in na interval obdobja brez bolezni *(2)*. Po laparoskopski operaciji bolnice navajajo večjo fizično zmogljivost, imajo boljšo samopodobo, manj bolečin, se prej povrnejo k normalnim življenjskim aktivnostim in navajajo na splošno boljšo kakovost življenja *(3)*.

Na naši kliniki je pri zdravljenju CaE uveljavljen klasičen pristop preko laparotomije. Prvo laparoskopsko operacijo CaE pa smo v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor opravili februarja 2010. V tej raziskavi smo želeli preučiti, ali je naš laparoskopski pristop primerljiv z laparotomijo v pogledu varnosti bolnic in tudi radikalnosti operacije, ki jo med drugim odraža tudi število odstranjenih bezgavk.

Tabela 1. *Rak endometrija: klinične značilnosti bolnic, perioperativni in histološki parametri. ITM – indeks telesne mase, HATA – abdominalna histerektomija z adneksektomijo, Hb – hemoglobin, LAVHA – laparoskopsko asistirana vaginalna histerektomija z adneksektomijo, OP – operativni poseg, PL – pelvična limfadenektomija, TLHA – totalna laparoskopska histerektomija z adneksektomijo.*

			Vsi posegi		LAVHA/TLHA + PL		HATA + PL		
			Povprečje	Min–Max	Povprečje	Min–Max	Povprečje	Min–Max	p
Starost		leta	64,1	43–88	64,5	49–74	63,8	43–88	0,79
ITM		kg/m^2	30,6	22,0–41,4	29,6	22,3–38,4	31,3	22,0–41,4	0,24
Leta v menopavzi		leta	14,5	0–36	13,4	0-24	15,4	0–36	0,46
Trajanje operacije		minute	142,1	80–247	142,8	90–195	141,6	80–247	0,70
Izguba krvi med operacijo		ml	246,3	30–1150	256,9	30–1150	238,4	30–500	0,36
Izguba krvi do naslednjega dne		ml	196,9	20–470	165,5	20–470	219,7	100–460	0,18
Perioperativna izguba krvi (24 h)		ml	412,4	60–1350	409	60–1350	414,6	100–790	0,50
Izguba krvi	1. dan po OP	ml	175,4	0–800	224,5	0–450	141,6	0–800	**0,009**
	2. dan po OP	ml	242,4	0–1000	352,3	0–1000	161,1	25–400	**0,022**
	3. dan po OP	ml	233,7	0–750	357,6	0–750	149,4	0–500	**0,001**
Odstranitev drena		dan	6,5	2–14	7,4	2–14	5,9	2–14	0,15
Odpust iz bolnišnice		dan	11,3	4–22	10,8	4–22	11,5	6–21	0,32
Vrednost Hb pred OP		g/l	136,2	92–163	137,4	92–151	135,4	116–163	0,20
Vrednost Hb zvečer po OP		g/l	117,4	83–137	117,2	83–134	117,5	85–137	0,92
Analgetik parenteralno – 1. dan		n	5,3	2–9	4,9	3–7	5,5	2–9	0,24
Zrelost tumorja		G	1,6	1–3	1,3	1–3	1,8	1–3	**0,004**
Število bezgavk		n	26,0	2–59	32,5	16-59	20,3	2–49	**0,000**

Tabela 2. *Rak endometrija: intraoperativni in zgodnji pooperativni zapleti. HATA – abdominalna histerektomija z adneksektomijo, LAVHA – laparoskopsko asistirana vaginalna histerektomija z adneksektomijo, PL – pelvična limfadenektomija, TLHA – totalna laparoskopska histerektomija z adneksektomijo.*

LAVHA/TLHA + PL (n = 27)	HATA + PL (n = 31)
Zapleti med operacijo	
2-krat močnejša krvavitev	6-krat močnejša krvavitev
	2-krat poškodba mehurja
	1-krat poškodba črevesa
Zapleti po operaciji	
2-krat vročinsko stanje po operaciji	2-krat vnetje rane
1-krat asimptomatska pljučna embolija	2-krat vročinsko stanje po operaciji
1-krat cistitis (*E. Coli*)	2-krat transfuzija
1-krat bolečine v nogah	1-krat cistitis (*E. coli*)
1-krat sum na paralitični ileus	1-krat bolečine v križu
	1-krat paralitični ileus, akutno srčno popuščanje
	1-krat hematom v rani
	1-krat ledvična insuficienca, motnje zavesti

METODE

V raziskavo smo vključili vse zaporedne bolnice s CaE FIGO I. stadija, ki so bile v 3-letnem obdobju (februar 2010–februar 2013) operirane na našem oddelku in smo pri njih bodisi pri laparoskopiji ali laparotomiji napravili histerektomijo, obojestransko adneksektomijo in pelvično limfadenektomijo. Zbrali smo podatke o značilnostih bolnic, o sami operaciji, porabi analgetikov, o trajanju bolnišničnega zdravljenja in o morebitnih zapletih. Podatke smo analizirali s statističnim programom SPSS 17.0 in pri tem uporabili deskriptivno statistiko in neparametrični Mann-Whitneyjev U-test. Za statistično značilno smo imeli $p < 0,05$.

REZULTATI

V triletnem obdobju smo operirali 58 bolnic s CaE FIGO I. stadija. Pri 54 bolnicah je šlo za endometrioidni tip, pri eni za svetlocelični in pri treh za mešani tip karcinoma. 27 izmed 58 operacij (46,6 %) smo opravili na laparoskopski način. Odločitev za laparotomijo je bila pogostejša takrat, ko je šlo za zmerno ali slabo diferencirani tumor oz. v primeru neendometrioidnega tipa karcinoma. Podatki o bolnicah obeh skupin (laparoskopija, laparotomija) so predstavljeni v tabeli 1. Pri laparoskopijah ni bilo konverzij, čas operacije in izguba krvi med njo sta bili med skupinama primerljivi (tabela 1). Po laparoskopiji pa smo od prvega pooperativnega dneva dalje opažali intenzivnejšo sekrecijo po drenih. Pri laparoskopski operaciji je bilo bistveno manj perioperativnih zapletov kot pri laparotomiji (tabela 2). Pozitivnih bezgavk nismo potrdili pri nobeni bolnici.

RAZPRAVA

Preliminarni rezultati potrjujejo, da je pri bolnicah s CaE laparoskopski pristop varen in po vseh kriterijih primerljiv z laparotomijo. Glede na značilno večje število bezgavk pri laparoskopiji lahko sklepamo, da je ta metoda tudi radikalnejša, kar pripisujemo boljši preglednosti tkiv med operacijo. Med laparoskopsko operacijo in po njej pa je tudi manj zapletov. Glede na te naše preliminarne rezultate menimo, da je laparoskopija metoda izbora zdravljenja pri bolnicah s CaE FIGO I. stadija.

LITERATURA

1. Zullo F, Falbo A, Palomba S. Safety of laparoscopy vs laparotomy in the surgical staging of endometrial cancer: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. Am J Obstet Gynecol. 2012; 207: 94–100.
2. Galaal K, Bryant A, Fisher AD, et al. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Sep 12. In: The Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons, Ltd. c1999–2011. 702K. Dosegljivo na: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/ 10.1002/14651858.CD006655.pub2.Številka vpisa: CD006655.
3. Kornblith AB, Huang HQ, Walker JL, et al. Quality of Life of Patients With Endometrial Cancer Undergoing Laparoscopic International Federation of Gynecology and Obstetrics Staging Compared With Laparotomy: A Gynecologic Oncology Group Study J Clin Oncol. 2009; 27: 5337–42.

Ratko Delić[1], Mario Štefanović[2], Štefka Krivec[3], Vladimir Weber[4]

Statistični regresijski model standardnih in novih laboratorijskih označevalcev in njegova uporabnost pri napovedovanju razvoja preeklampsije

Statistical Regression Model of Standard and New Laboratory Markers and its Usefulness in Prediction of Preeclampsia

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: preeklampsija, napovedovanje, angiogeni dejavniki, urati, laboratorijski panel

IZHODIŠČA. Namen študije je bil oceniti uporabnost določanja angiogenih dejavnikov in standardnih laboratorijskih parametrov po 20. tednu nosečnosti za individualno napovedovanje razvoja preeklampsije. METODE. Prospektivna analiza podatkov je zajela 34 nosečnic z diagnosticirano preeklampsijo in kontrolno skupino 35 nosečnic z nekomplicirano nosečnostjo. Nosečnice so bile hospitalizirane in vzorci odvzeti od 20. do 41. tedna nosečnosti na Ginekološko-porodniškem oddelku Splošne bolnišnice Celje. S pomočjo logistične regresije smo analizirali prognostični potencial parametrov za razvoj preeklampsije, in sicer napovedni potencial placentarnega rastnega dejavnika, topne fms-sorodne tirozin-kinaze 1, eritrocitov, levkocitov, trombocitov, hemoglobina, hematokrita, laktat-dehidrogenaze, aspartat-aminotransferaze, alanin-aminotransferaze, γ-glutamiltransferaze, alkalne fosfataze, celokupnega bilirubina, sečnine, kreatinina, uratov, indeksa telesne teže, indeksa telesne površine, paritete in starosti. REZULTATI. Z vključitvijo vrednosti placentarnega rastnega dejavnika, topne fms-sorodne tirozin-kinaze 1 in uratov v izbrani logistično regresijski model smo uspešno razvrstili 85 % nosečnic. Dodatna dva modela, ki vsebujeta antropometrijske parametre, sta povečala odstotek pravilno razvrščenih nosečnic s preeklampsijo na 88 % oziroma 91 %. ZAKLJUČKI. Rezultati so pokazali, da imajo angiogeni dejavniki in urati, uporabljeni posamezno ali še posebej kot nabor izbranih laboratorijskih testov, značilen prognostični potencial za napovedovanje razvoja preeklampsije.

[1] Dr. Ratko Delić, dr. med., Ginekološko-porodniški oddelek, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje; rdelic@gmail.com

[2] Dr. Mario Štefanović, dipl. inž. med. biokem., Klinični zavod za kemijo, KBC »Sestre Milosrdnice«, Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb

[3] Mag. Štefka Krivec, mag. farm., Oddelek za laboratorijsko medicino, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje

[4] Prim. Vladimir Weber, dr. med., Ginekološko-porodniški oddelek, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje

ABSTRACT

KEY WORDS: preeclampsia, prediction, angiogenic markers, urates, laboratory panel

BACKGROUNDS. This study was undertaken to investigate the usefulness of angiogenic markers and the measurements of standard laboratory parameters after the 20th week of pregnancy for the individual prediction of preeclampsia. METHODS. A prospectively designed study included 34 patients with preeclampsia and a control group of 35 uncomplicated pregnancies. Patients were recruited from the 20th until the 41st week of pregnancy at the Department of Obstetrics and Gynecology, General Hospital Celje, Slovenia. Placental growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1, erythrocytes, leukocytes, platelets, hemoglobin, hematocrit, lactate dehydrogenase, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, γ-glutamyl transferase, alkaline phosphatase, total bilirubin, urea, creatinine, urate, body mass index, body surface area, parity, and age were evaluated to predict the occurrence of preeclampsia based on the multivariate logistic regression model. RESULTS. When parameters, such as placental growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and urates, were included into the logistic regression model, we correctly classified 85% patients. By adding two models, which also contained anthropometric parameters, we correctly classified 88% and 91% patients, respectively. CONCLUSIONS. Our results demonstrated that angiogenic markers and urates individually and particularly when used as a laboratory test panel have significant prognostic value in the prediction of preeclampsia.

Ratko Delić[1], Mario Štefanović[2]

Optimalni laboratorijski panel za napovedovanje razvoja preeklampsije

Optimal Laboratory Panel for Predicting Preeclampsia

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: preeklampsija, napovedovanje, laboratorijski panel, tretje trimesečje

IZHODIŠČA. Namen študije je bil oceniti uporabnost določanja standardnih biokemičnih in hematoloških parametrov v tretjem trimesečju nosečnosti za individualno napovedovanje razvoja preeklampsije. METODE. Retrospektivna analiza podatkov je zajela 113 nosečnic z diagnosticirano preeklampsijo in kontrolno skupino 95 nosečnic z nekompliciranо nosečnostjo. Nosečnice so bile hospitalizirane in vzorci odvzeti v tretjem trimesečju nosečnosti na Ginekološko-porodniškem oddelku Splošne Bolnišnice Celje. S pomočjo logistične regresije smo analizirali napovedni potencial parametrov za razvoj preeklampsije, in sicer napovedni potencial eritrocitov, levkocitov, trombocitov, hemoglobina, hematokrita, aspartat-aminotransferaze, γ-glutamiltransferaze, alkalne fosfataze, celokupnega bilirubina, sečnine, kreatinina, uratov, indeksa telesne teže, paritete in starosti. REZULTATI. Z vključitvijo vrednosti uratov in sečnine v izbrani logistično regresijski model smo uspešno razvrstili 79,6 % nosečnic. Štirje dodatni parametri (trombociti, hematokrit, aspartat-aminotransferaza in levkociti) so povečali odstotek pravilno razvrščenih nosečnic s preeklampsijo na 83,8 %. ZAKLJUČKI. Rezultati so pokazali, da imajo določeni standardni biokemični in hematološki parametri, uporabljeni kot izbrani laboratorijski panel, značilen prognostični potencial za napovedovanje razvoja preeklampsije.

ABSTRACT

KEY WORDS: preeclampsia, prediction, laboratory panel, third trimester

BACKGROUNDS. This study was undertaken to investigate the usefulness in measuring standard biochemical and hematological parameters during the third trimester of pregnancy for the individual prediction of preeclampsia. METHODS. A retrospectively designed study included 113 patients with preeclampsia and a control group of 95 normal, uncomplicated pregnancies. The patients were recruited in the third trimester of pregnancy at the Department of Gynecology and Obstetrics, General Hospital Celje, Slovenia. Erythrocytes, leukocytes, thrombocytes, hemoglobin, hematocrit, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, γ-glutamyl transferase, alkaline phosphatase, total bilirubin, urea, creatinine, uric acid, body mass index, parity, and age were evaluated to predict the occurrence of preeclampsia on the basis of the multivariate logistic regression model. RESULTS. When parameters such as uric acid and urea were included into the logistic regression model, we correctly classified 79.6%

[1] Dr. Ratko Delić, dr. med., Ginekološko-porodniški oddelek, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje; rdelic@gmail.com

[2] Dr. Mario Štefanović, dipl. inž. med. biokem., Klinični zavod za kemijo, KBC »Sestre Milosrdnice«, Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb

patients. When including additional four parameters (thrombocytes, hematocrit, aspartate aminotransferase and leukocytes), we correctly classified 83.8% patients with preeclampsia. CONCLUSION. Our findings confirmed that several standard biochemical and hematological parameters, when used as a laboratory test panel, have significant prognostic value in the prediction of preeclampsia.

Ratko Delić[1], Anastazija Aleksandrova Stanojević[2], Anita Škrtić[3]

Endometrioidni karcinom jajčnikov, povezan z masivno pljučno adenomiomatozo: prikaz primera

Ovarian Endometrioid Carcinoma Associated with Massive Pulmonary Adenomyomatosis: a Case Report

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: endometrioidni karcinom jajčnikov, masivna pljučna adenomiomatoza

63-letni pacientki po odstranitvi maternice brez priveskov (leta 1988, miomatozna maternica) so zaradi karcinoma jajčnikov obojestransko odstranili priveske in infrakolično pečici, v drugi ustanovi pa tudi slepič (leta 2008, *adenocarcinoma endometroides* gr. I; pTNM: pT1a, pNx, pMx; FIGO IC). Po prvem opravljenem ciklusu postoperativne kemoterapije (protokol ciklofosfamid/karboplatin) so njen primer obravnavali na ginekološko-onkološkem konziliju za drugo mnenje. Na predoperativni računalniški tomografiji trebuha so bile opisane sumljive lezije na bazi pljuč, ki pa niso bile opredeljene. Po pregledu dokumentacije je ginekološko-onkološki konzilij (Zavod za ginekološko onkologijo, Klinički bolnički centar Zagreb) sklenil, da so potrebni dodatni diagnostični postopki in sprememba kemoterapije (paklitaksel/karboplatin). Sledilo je kirurško odprtje prsne votline in odstranitev pljučnih lezij. Histopatološki izvid je pokazal masivno pljučno adenomiomatozo. Petdeset mesecev po začetku kemoterapije je pacientka brez znakov ponovitve bolezni. Predstavljamo zelo redek primer endometrioidnega karcinoma jajčnika pri pacientki s pljučno adenomiomatozo. V pregledni literaturi nismo našli opisanega podobnega primera.

ABSTRACT

KEY WORDS: ovarian endometrioid carcinoma, massive pulmonary adenomyomatosis

A 63-year-old woman with a history of previous hysterectomy without adnexectomy (1988, uterine fibroids) had a bilateral adnexectomy, infracolic omentectomy and appendectomy due to ovarian cancer, treated at another institution (2008, Adenocarcinoma endometroides gr. I; pTNM: p T1a, pNx, pMx; FIGO IC). After the first postoperative course of chemotherapy (cyclophosphamide/carboplatin protocol), her case was presented to the Medical Council for a second opinion. Preoperative abdominal computerized tomography showed suspicious lesions on both lung bases, but their etiology had not been clarified. After re-evaluating the patient's documentation, the Medical Council (Division of Gynecologic Oncology, University Hospital Centre Zagreb) came to the conclusion that additional diagnostic procedures were required, as well as a different chemotherapy (paclitaxel/carboplatin). Finally,

[1] Dr. Ratko Delić, dr. med., Ginekološko-porodniški oddelek, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje; rdelic@gmail.com

[2] Anastazija Aleksandrova Stanojević, dr. med., Zavod za ginekološko onkologijo, KBC Zagreb, Petrova ulica 13, 10000 Zagreb

[3] Doc. dr. Anita Škrtić, dr. med., Klinični zavod za patologijo in citologijo, KB Merkur, Zajčeva ulica 19, 10000 Zagreb

pulmonary metastasectomy by open thoracotomy was performed. Histopathology reported a massive pulmonary endometriosis. Fifty months after the induction of chemotherapy, the patient has no evidence of cancer recurrence. We describe an extremely rare case of ovarian endometrioid carcinoma associated with massive pulmonary adenomyomatosis. To the best of our knowledge no similar case has been reported in literature so far.

Maja Rosič[1], Saša Djukanović[2], Dejan Ognjenovik[3], Lara Lukman[4], Igor But[5]

Ocena uspešnosti operativnega zdravljenja stresne urinske inkontinence v Splošni bolnišnici Ptuj

Evaluation of Efficiency in Operative Treatment of Stress Urinary Incontinence in Hospital Ptuj

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: stresna urinska inkontinenca, metoda nenapetostnega vaginalnega traku, Monarc, Miniarc

IZHODIŠČA. Minimalno invazivna operativna metoda nenapetostnega vaginalnega traku predstavlja zlati standard zdravljenja bolnic s stresno urinsko inkontinenco. V Splošni bolnišnici dr. Jožeta Potrča Ptuj smo operacije po metodi nenapetostnega vaginalnega traku začeli izvajati leta 1999. Od leta 2009 dalje pa izvajamo transobturatorno metodo nenapetostnega vaginalnega traku Monarc in angl. *mini-sling* metodo Miniarc. Namen našega dela je bila analiza ocene subjektivnega izboljšanja po operaciji, ki so jo bolnice podale tri leta po posegu. METODE. V raziskavo smo vključili vse bolnice, ki so bile v obdobju od januarja 2009 do decembra 2010 operirane na Ginekološkem oddelku Splošne bolnišnice Ptuj. Vsem operirankam smo tri leta po operaciji poslali anketo, ki je vsebovala specifična vprašanja, na podlagi katerih smo želeli oceniti stopnjo izboljšanja po operaciji. Zraven ocene zadovoljstva z izhodom operacije smo želeli ugotoviti tudi, ali so se njihova pričakovanja v zvezi z operacijo uresničila, ali jim je v zadnjem mesecu voda ušla in ali bi operacijo priporočile prijateljici. Stopnjo izboljšanja smo ocenjevali z metodo vizualne analogne lestvice (od 0 – nič boljše do 100 % – popolnoma v redu). Zanimalo nas je tudi, ali so po operaciji imele težave, kot so vnetje mehurja, krvavitve in bolečine. REZULTATI. V raziskavo smo vključili 106 bolnic, pri katerih smo naredili bodisi operacijo po metodi Monarca ali Miniarca. Na anketo je odgovorilo 73 bolnic (68,9 %). Njihova povprečna starost je bila 56,3 let. Anketne vprašalnike je pravilno izpolnilo 70 bolnic, od tega je bilo 50 bolnic operiranih po metodi Monarca in 20 po metodi Miniarca. Na vprašanje, ali so zadovoljne z operacijo, je 76 % bolnic po Monarcu in 66 % bolnic po Miniarcu odgovorilo, da so povsem ali precej zadovoljne. Pri obeh metodah je večina bolnic pričakovala, da bodo po operaciji popolnoma suhe, ali da jim bo vsaj nekoliko boljše, da bodo manjkrat odvajale vodo in da bodo pri tiščanju na vodo lahko zadržale urin (Monarc 90 %, Miniarc 82 %). Nekaj bolnic po Miniarcu je pričakovalo, da po operaciji ponoči ne bodo hodile na vodo (Monarc 0 %, Miniarc 14 %). Po mnenju bolnic je bila stopnja izboljšanja v povprečju 82,5 % po Monarcu in 90 % po Miniarcu. Osem bolnic po Miniarcu in 20 po Monarcu je navajalo uhajanje vode

[1] Maja Rosič, dr. med., Ginekološko-porodni oddelek, Splošna bolnišnica dr. Jožeta Potrča Ptuj, Potrčeva cesta 23, 2250 Ptuj

[2] Mag. Saša Djukanović, dr. med., Ginekološko-porodni oddelek, Splošna bolnišnica dr. Jožeta Potrča Ptuj, Potrčeva cesta 23, 2250 Ptuj; sasa.dukanovic@guest.arnes.si

[3] Asist. Dejan Ognjenovik, dr. med., Ginekološko-porodni oddelek, Splošna bolnišnica dr. Jožeta Potrča Ptuj, Potrčeva cesta 23, 2250 Ptuj

[4] Lara Lukman, dr. med., Ginekološko-porodni oddelek, Splošna bolnišnica dr. Jožeta Potrča Ptuj, Potrčeva cesta 23, 2250 Ptuj

[5] Prof. dr. Igor But, dr. med., svetnik, Oddelek za splošno ginekologijo in ginekološko urologijo, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

v zadnjem mesecu. Ugotavljamo, da 90 % teh bolnic istočasno navaja simptome težke urgentne inkontinence, zaradi katere niso zadovoljne z uspehom zdravljenja. Po operaciji po Monarcu je 56 % bolnic imelo bolečine ali vnetje mehurja, po Miniarcu pa je 65 % bolnic navajalo bolečine ali krvavkaste izcedke. Operativni poseg bi priporočilo svoji prijateljici 85 % operiranih po metodi Monarc in 86 % po metodi Miniarc. ZAKLJUČKI. Rezultati naše raziskave so pokazali, da sta več kot dve tretjini bolnic zadovoljni s stanjem po operaciji stresne urinske inkontinence in skoraj vse bi poseg priporočile drugim. Zaskrbljujoče pa je dejstvo, da tri leta po operaciji navaja uhajanje vode skoraj vsaka druga bolnica. Ugotavljamo, da je vzrok za uhajanje vode po operaciji nezdravljena urgentna inkontinenca, zaradi česar priporočamo redne pooperativne kontrole in boljše informiranje bolnic.

ABSTRACT

KEY WORDS: stress urinary incontinence, tension-free vaginal tape, Monarc, Miniarc

BACKGROUNDS. The tension-free vaginal tape is a minimally invasive operative technique that represents the procedure of choice in the treatment of female stress urinary incontinence. In the General Hospital Ptuj, we started performing tension-free vaginal tape operations in 1999. Since 2009, we use the transobturator sling method Monarc and the mini-sling method Miniarc. The objective of our study was to evaluate the degree of symptom improvement three years after the procedure. METHODS. All patients treated for stress urinary incontinence at the Gynaecological department of the General Hospital Ptuj between January 2009 and December 2010 were included in the clinical evaluation. Three years after the procedure, a questionnaire was sent to all recruited patients for an analysis of treatment efficiency. We asked patients about their satisfaction with the treatment outcome, realization of treatment expectations, whether they experienced urinary incontinence in the past month and whether they would recommend the treatment to a friend. The level of their symptom improvement was assessed by the Visual Analogue Scale method (from 0 – no improvement to 100% – no more symptoms). We also asked patients about any complications, such as urinary infection, bleeding or pain after the operation. RESULTS. In the clinical evaluation, 106 patients after either Monarc or Miniarc operation were included. Seventy-three patients returned the questionnaire (68.9%). The mean age of the patients was 56.3 years. The questionnaires were correctly answered by 70 patients, from which 50 had Monarc and 20 had Miniarc operation. 76% of patients after Monarc and 66% after Miniarc were totally or pretty satisfied with the treatment outcome. For both methods, the majority of patients expected to be symptom free or that the symptoms would improve and that the urinary frequence would be lower and they could restrain voiding on compulsion (Monarc 90%, Miniarc 82%). After Miniarc, a few patients expected an absence of nocturia (Monarc 0%, Miniarc 14%). The level of symptom improvement was 82.5% after Monarc and 90% after Miniarc. Twenty patients after Monarc and eight after Miniarc experienced urinary incontinence in the past month. We can ascertain that 90% of these patients have concurrent symptoms of urge incontinence, which affect their satisfaction with the treatment outcome. 56% of patients after Monarc experienced pain or urinary infection, while 65% of patients after Miniarc experienced pain or bloodstained discharge after the procedure. 85% patients after Monarc and 86% after Miniarc would recommend the operation to a friend. CONCLUSIONS. In our clinical evaluation we conclude that more than two thirds of patients are satisfied with the treatment outcome and almost all would recommend the operation to others. We are concerned about the fact that three years after the operation every other woman still experiences urinary incontinence. We can ascertain that the cause of urinary incontinence after the operation is untreated urge incontinence; therefore we recommend regular post-operative management and adequate informing of the patients.

Kristina Drusany Starič[1], Corrado Cescon[2], Roberto Merletti[3], Diego Riva[4], Vita Začesta[5], Konstantinos Martsidis[6], Oleksandr Protsepko[7], Kaven Baessler[8], Adolf Lukanović[9]

Spremembe razporeditve področij oživčenja zadnjične zapiralke po vaginalnem porodu z epiziotomijo

Distribution of Innervation Zones of the External Anal Sphincter Change After Vaginal Delivery with Episiotomy

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: zadnjična inkontinenca, področje oživčenja, elektromiografija, porod

IZHODIŠČA. Nedavne raziskave so pokazale značilno povezanost med poškodbo zadnjične zapiralke po porodu z epiziotomijo in brez ter posledično zadnjično inkontinenco. Poznavanje lokacije področij oživčenja in anatomije zadnjične zapiralke omogoča boljšo zaščito oživčenja zadnjične zapiralke pri porodu. Namen raziskave je bila ocenitev učinkov poškodb ob porodu na mišičnino zunanje zadnjične zapiralke s pomočjo površinske elektromiografije. METODE. Pri 249 prvesnicah so bile izvedene elektromiografske meritve v zadnjem trimesečju nosečnosti in šest do osem tednov po porodu. Meritve so bile izvedene s pomočjo rektalne sonde s šestnajstimi srebrnimi elektrodami. Sonde smo navlažili z glicerolom in uvedli v zadnjični kanal. Ženske so za deset sekund najmočneje stisnile zapiralko. Elektromiografski signal smo snemali 50 sekund, vključno z deset- in dvajsetsekundnim premorom pred najmočnejšim stiskom zapiralke in po njem. Površinski elektromiografski signal smo okrepili s pomočjo ojačevalca EMG-USB (LISiN OT-Bioelettronica, Torino, Italija) z enojno diferencialno konfiguracijo. Morebitne počasne signale, ki izvirajo iz gladke mišice, smo izločili s pomočjo desetherčnega filtra. Porazdelitev področij oživčenja smo ugotovili s pomočjo modificiranega Radon algoritma. Aktivnost posameznih motoričnih enot smo določili s pomočjo površinskega elektromiografskega dekompozicijskega algoritma. REZULTATI. Dvaintrideset žensk (13 %) je rodilo vaginalno brez raztrganin, 75 (30 %) je rodilo vaginalno in imelo raztrganine, 82 (33 %) je imelo epiziotomijo in 60 (24 %) jih je rodilo s carskim rezom. Samo pri ženskah z epiziotomijo smo ugotovili značilno zmanjšanje števila področij oživčenja v desnem ventralnem kvadrantu zunanjega analnega sfinktra. ZAKLJUČKI. Epiziotomija povzroča značilno zmanjšanje števila področij oživčenja v desnem ventralnem kvadrantu zunanjega

[1] Asist. Kristina Drusany Starič, dr. med., Klinični oddelek za ginekologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; tinaobgyn@yahoo.com
[2] Dr. Corrado Cescon, inž. el., Department of Health Sciences University of Applied Sciences and Arts of Southern Switzerland, Via Galleria 2, CH – 6928 Manno
[3] Prof. dr. Roberto Merletti inž. el., Laboratory for Engineering of the Neuromuscular System, Department of Electronics, Politecnico di Torino, Corso Duca degli Abruzzi 24, 10129 Torino
[4] Prof. dr. Diego Riva, dr. med., Ospedale S. Anna Como, Via Napoleona 60, 22100 Como
[5] Vita Začesta, dr. med., Rigas pilsetas Dzemdibu nams, Miera iela 45, Riga, LV 1013
[6] Konstantinos Martsidis, dr. med., Universita degli studi di Cagliari, Via Aurelio Nicolodi 106, 09123 Cagliari
[7] Oleksandr Protsepko, dr. med., Hospital of Vinnitsa, st. Mayakovskogo 138, 21019 Vinnitsa
[8] Prof. dr. Kaven Baessler, dr. med., Charite Universitätsmedizin Berlin, Chariteplatz 1, 110117 Berlin
[9] Izr. prof. dr. Adolf Lukanović, dr. med., Klinični oddelek za ginekologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

analnega sfinktra. V drugih kvadrantih nismo ugotovili sprememb. Z izogibanjem področjem oživčenja, ki smo jih ugotovili s pomočjo elektromiografije pred porodom, lahko pri epiziotomiji zmanjšamo incidenco fekalne inkontinence pri ženskah.

ABSTRACT

KEY WORDS: anal incontinence, innervation zones, electromyography, labor

BACKGROUNDS. Recent studies demonstrated that there is a significant correlation between anal sphincter damage during vaginal delivery, with or without episiotomy, and subsequent anal incontinence in women. The knowledge of the location of the innervation zones and of the anatomy of the anal sphincter will allow for a better protection of the innervation. The aim of this study was to evaluate the effect of delivery-related trauma on the external anal sphincter muscle employing surface electromyography. METHODS. Electromyography measurements in 249 nulliparous women were performed during the third trimester of pregnancy and 6 to 8 weeks after the delivery. The measurements were performed with a disposable rectal probe containing 16 silver electrodes. The probe was lubricated with glycerol and inserted in the anal canal. The women were asked to perform a maximal voluntary contraction of the external anal sphincter for 10 s. Electromyography signals were acquired for 50 s including 10s and 20 s of rest before and after the maximal voluntary contraction. Surface electromyography signals were amplified in a single differential configuration using an EMG-USB amplifier (LISiN OT-Bioelettronica, Torino, Italy). Slow signals produced by active smooth muscles (if any) were rejected because of the high pass filter at 10 Hz. The modified Radon transform algorithm was used to extract the innervation zones distribution. The activity of single motor units was identified by a means of the surface electromyography decomposition algorithm. RESULTS. Thirty-two women (13%) had vaginal delivery without any laceration, 75 (30%) also had perineal laceration after vaginal delivery, 82 (33%) had episiotomy and 60 (24%) had caesarean section. Only in women with episiotomy a significant decrease of innervation zones in the right ventral quadrant of the external anal sphincter was observed. CONCLUSIONS. Episiotomy causes a significant decrease of the number of innervation zones in the right ventral quadrant of the external anal sphincter. No significant decrease or increase was observed in other quadrants. Avoiding the innervation zones established with electromyography before delivery during episiotomy could presumably reduce the incidence of fecal incontinence.

Branislav Franjić[1], Marija Može[2], Drago Sredanović[3]

Kožna metastaza karcinoma dojke – predstavitev primera

Cutaneous Metastases of Breast Carcinoma – Case Report

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: metastatski karcinom dojke, kožne metastaze

Kožni zasevki so v nekaterih primerih lahko prvi znak klinično nemih visceralnih malignomov in se pojavljajo na splošno v 0,7–9 % pri vseh bolnikih. Naše poročilo se nanaša na primer 76-letne bolnice s kožnim zasevkom loburalnega invazivnega karcinoma dojke, kot prvim znakom diseminacije. V maju 2010 je pri 76-letni bolnici ugotovljena valjasta trša neboleča rezistenca pod desno dojko, velikosti do 15 × 5 mm. Dojki sta bili klinično nesumljivi. Regionalne bezgavke niso bile tipne. Mamografski izvid: dojki sta maščobne strukture – ACR tip 1. V dojki ni bilo najdenih sumljivih jeder. V novembru 2010 je bila narejena ekscizija omenjene kožne spremembe. Histološka diagnoza: koža pod desno dojko: invazivni lobularni karcinom dojke, pretežno alveralno rastoč. Decembra 2010 izvid mamografije: desna dojka – MLO-posnetek: pod desno dojko je vidna zadebelitev kože in podkožja do 4 mm, kjer je bil dokazan karcinom. Rentgenogram prsnih organov, ultrazvok obeh dojk in aksil ni pokazal sumljivih sprememb. Januarja 2011 je bila narejena radikalna modificirana mastektomija desno. Histologija: invazivni duktalni karcinom in karcinom *in situ*. Bloom-Richardson tip III, največji mikroskopski premer tumorja je 2,7 cm, ni izrazitejše limfatične, vaskularne in perinevralne invazije. Tumor vrašča v kožo. Bezgavke aksilarno: pet pozitivnih od 28, tumor ne prerašča bezgavke, hormonski receptorji: estrogeni 100 % pozitiven, progesteronski 70 %. Bolnica je na terapiji s tamoksifenom (20 mg/dan). Zaradi dehiscence rane in dolgotrajnega slabšanja ni dobila kemoterapije niti radioterapije. Kasneje je bila remisija zadovoljiva. Pri približno četrtini bolnic s karcinomom dojke najdemo zasevke v koži. Večina metastaz je opazna na prsnem košu. Metastatski kožni rak je treba ločiti od različnih drugih novotvorb kakor tudi od morfoloških različic samega karcinoma dojk. Majhni bioptični vzorci so lahko ovira pravilne diagnoze metastatskega karcinoma zaradi posnemanja novotvorb lojnic. Oceno sprememb in pravilno diagnozo omogoča popolna ekscizija sumljive tvorbe. Pri bolnici v našem primeru smo se odločili za celotno odstranitev kožne lezije.

ABSTRACT

KEY WORDS: breast cancer, cutaneous metastases

Cutaneous metastases may be the first sign of an undetected internal malignancy and the overall incidence is 0.7–9% in cancer patients. We report a case of a 76-year-old woman with cutaneous metastases of breast lobular carcinoma, who had a non-palpable lesion of the right breast. It was the first sign of dissemination of her carcinoma. In May 2010,

[1] Branislav Franjić, dr. med., Zasebna ginekološka ambulanta, Metelkova ulica 11, 1000 Ljubljana; ginekologija.franjic@siol.net

[2] Marija Može, dr. med., Radiološki oddelek, Zdravstveni dom Ljubljana, Metelkova ulica 9, 1000 Ljubljana

[3] Drago Sredanović, dr. med., Ginekološko-porodniški oddelek, Splošna bolnišnica Jesenice, Cesta maršala Tita 112, 4270 Jesenice

a 76-year-old woman presented a six-month history of a painless, reddish lesion 15 × 5 mm in diameter under the right breast with thicker skin over the chest. Brest palpation revealed no dominant suggestive masses. There was no supraclavicular or axillary adenopathy on either side. Mammography report: breasts are a fatty structure – ACR type 1 and mass was not present. In November 2010, a full skin biopsy was performed, which confirmed the diagnosis of cutaneous metastases of breast carcinoma. Mammography of the right breast on a lateral oblique mammogram showed thickness of the skin up to 4 mm where carcinoma was diagnosed. Complete staging evaluation for other metastatic lesions (including chest X-Ray, bone, liver and brain scans) was negative. The ultrasound examination did not show any suspicious axillary nodes. In January 2011, the patient was treated with right modified radical mastectomy with axillary dissection. The final pathology examination showed grade 3 infiltrated ductal carcinoma and carcinoma in situ, involving the skin. Estrogen (100%) and progesterone (70%) status were strongly positive. There were 28 axillary lymph nodes, five of which were positive for metastatic disease. Due to wound dehiscence and prolonged deterioration, the patient did not receive chemotherapy and radiotherapy. She was started on adjuvant hormonal treatment with tamoxifen (20 mg/dally). Her response to treatment was successful with no further signs of metastatic disease. The most common tumor to metastasize to the skin is breast carcinoma, which occurs in an approximately one quarter of women with breast cancer. Full-thickness biopsy of the tissue is necessary for the correct diagnosis because the tumor can mimic a benign skin lesion or a sebaceous gland neoplasm. The chest wall is the most common location of metastatic growth. In our case, skin metastases were the first sign of clinically silent breast carcinoma.

Katarina Galič Jerman[1], Katarina Černe[2], Ivan Verdenik[3], Borut Kobal[4]

Standardizacija postopka aspiracije proste peritonealne tekočine in peritonealnega izpiranja med laparoskopsko operacijo za raziskovanje tumorskih označevalcev pri raku jajčnika

Standardisation of Protocol for Aspirating Free Peritoneal Fluid and Performing Peritoneal Washing during Laparoscopic Surgery for Biomarkers Studies in Ovarian Cancer

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: rak jajčnika, tumorski označevalci, peritonealna tekočina, peritonealni izpirek, standardizacija postopka, kontrolne bolnice

IZHODIŠČA. Za zgodnje odkrivanje raka jajčnika še ni odobrenega tumorskega označevalca, medtem ko sta karcinomski antigen 125 (angl. *cancer antigen 125*, CA125) in humani obmodkov protein 4 (angl. *human epididymis protein 4*, HE4) odobrena le za spremljanje te bolezni. Kljub mnogim raziskavam ustreznega tumorskega označevalca še niso našli. Kontrola lokalnega okolja bi lahko predstavljala eno od možnih poti naprej, saj so tam prisotni bolj specifični tumorski označevalci kot v serumu. Prosta peritonealna tekočina (angl. *peritoneal fluid*, PT) in peritonealni izpirek (angl. *peritoneal washing*, PI) sta že vključena v razvrstitev raka jajčnika FIGO in bi lahko predstavljala kontrolo lokalnega okolja, vendar standardiziran protokol jemanja PT in PI do sedaj ni obstajal. Cilj naše raziskave je bil standardizirati tovrsten protokol. V ta namen smo uporabili tri potencialne tumorske označevalce, in sicer sVCAM-1 (angl. *soluble vascular cell adhesion molecule 1*), osteopontin (sOPN) in sCD44-v6 (angl. *soluble cluster of differentiation 44 splice variant 6*). Primerjali smo njihove koncentracije v PT, PI in serumu ter določili njihove izhodiščne nivoje pri kontrolni skupini bolnic. METODE. V študijo je bilo vključenih 20 žensk z benigno patologijo reproduktivnih organov. Po aspiraciji PT smo izvedli izpiranje z izotonično fiziološko raztopino z dvema različnima volumnoma (20 ml in 50 ml). Izpiranje z manjšim volumnom smo izvedli pri 13 in z večjim volumnom pri 7 bolnicah. V medenični votlini smo raztopino pustili dve minuti. Za določitev učinkovitosti izpiranja smo postopek ponovili dvakrat. Koncentracije sVCAM-1, sOPN in sCD44-v6 v PT, PI in serumu smo določili s pretočno citometrijo (*FlowCytomix™ bead-based Simplex kit*; *eBioscience®*). REZULTATI. Koncentracije vseh treh tumorskih označevalcev so bile statistično značilno višje v PT kot v PI, in sicer sVCAM-1 6-krat, sOPN 11-krat in koncentracija sCD44-v6 13-krat. Pri nižjem volumnu raztopine je bila koncentracija sVCAM-1 v prvem izpirku statistično zna-

[1] Katarina Galič Jerman, dr. med., Klinični oddelek za ginekologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; katka_mala@yahoo.com

[2] Doc. dr. Katarina Černe, univ. dipl. biol., Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno toksikologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana

[3] Dr. Ivan Verdenik, univ. dipl. inž. el., Klinični oddelek za ginekologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 2, 1000 Ljubljana

[4] Doc. dr. Borut Kobal, dr. med., Klinični oddelek za ginekologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 2, 1000 Ljubljana

čilno višja, medtem ko pri koncentraciji sOPN in sCD44-v6 ni bilo statistično značilne razlike. Povprečne koncentracije v PT, PI in serumu so bile: sVCAM-1: 474,5 ± 25,8, 120,7 ± 24,3, 1266,6 ± 58,5 ng/ml; sOPN: 80 ± 10, 12,2 ± 3,8, 28,9 ± 2,6 ng/ml in sCD44-v6: 54,4 ± 5,1, 4,98 ± 1, 169,3 ± 14,2 ng/ml. ZAKLJUČKI. Standardizirali smo postopek jemanja PT in PI med laparoskopsko operacijo za določanje tumorskih označevalcev pri raku jajčnika. Za protokol smo izbrali nižji volumen izotonične raztopine za izpiranje, ker tako dobimo v vzorcih višje koncentracije tumorskih označevalcev, kar omogoča njihovo detekcijo ob enaki učinkovitosti izpiranja in tehnično lažji izvedljivosti postopka. Pri kontrolni skupini bolnic smo določili izhodiščne nivoje sVCAM-1, sOPN in sCD44-v6. Za določitev diagnostičnega praga izbranih tumorskih označevalcev bi bilo treba izvesti obsežnejšo raziskavo.

ABSTRACT

KEY WORDS: ovarian cancer, biomarkers, peritoneal fluid, peritoneal washing, protocol standardisation, control patients

BACKGROUNDS. No biomarker is approved for the early detection of ovarian cancer; cancer antigen 125 (CA125) and human epididymis protein 4 (HE4) are approved only for disease monitoring. In spite of intense work in discovering better biomarkers, no appropriate biomarkers have yet been found. One approach to future research would be to search the local environment of the ovaries, where biomarkers are more specific than biomarkers present in the serum. Free peritoneal fluid (PF) and peritoneal washing (PW), which are already incorporated in FIGO classification of ovarian cancer, could represent such control. As no standardised protocol of collecting PF and PW had existed, the aim of our study was to establish this protocol. For standardisation, we used three biomarkers: soluble vascular cell adhesion molecule 1 (sVCAM-1), osteopontin (sOPN) and soluble cluster of differentiation 44 splice variant 6 (sCD44-v6) and compared their concentrations in PF, PW and serum. In addition, preliminary values for selected biomarkers were determined in control patients. METHODS. Twenty women with non-malignant pathology of the reproductive organs undergoing laparoscopic surgery were included in the study. After aspiration of PF, the washing of pelvic organs was performed with two different volumes (20 ml and 50 ml) of isotonic saline. The smaller volume was used in 13 patients and the larger volume in 7 patients. The solution was kept in the pelvic cavity for two minutes. To determine the efficiency of the first washing, the whole procedure was repeated twice. The concentrations of sVCAM-1, sOPN and sCD44-v6 in PF, PW and preoperative serum were determined using flow cytometry (FlowCytomix™ bead-based Simplex kit; eBioscience®). RESULTS. The concentrations of all three biomarkers in PF were significantly higher than in PW, namely sVCAM-1 six-fold, sOPN eleven-fold and sCD44-v6 thirteen-fold. Using a lower volume of the washing solution, we determined a significantly higher concentration of sVCAM-1 in the first PW, whereas the concentrations of sOPN and sCD44-v6 were not significantly different. The efficiency of the first washing was the highest and was not dependent on the volume of the solution used. Mean concentrations of biomarkers in PF, PW and serum were as follows: sVCAM-1: 474.5 ± 25.8, 120.7 ± 24.3, 1266.6 ± 58.5 ng/ml, sOPN: 80 ± 10, 12.2 ± 3.8, 28.9 ± 2.6 ng/ml and sCD44-v6: 54.4 ± 5.1, 4.98 ± 1, 169.3 ± 14.2 ng/ml. CONCLUSIONS. We established a standardised protocol for aspirating free peritoneal fluid and performing peritoneal washing during laparoscopic surgery for the studying of biomarkers in ovarian cancer. The lower volume of washing solution was selected for this protocol because of the higher concentrations of biomarkers present in resulting samples that allowed their detection without losing efficiency of washing and because the procedure is technically easier to perform. We determined preliminary values of sVCAM-1, sOPN and sCD44-v6 in control patients. In order to determine cut off values of these three biomarkers, more extensive research should be conducted in the future.

Bojan Grulović[1], Martina Ribič Pucelj[2]

Vpliv prostaglandina F2 alfa in dejavnika tumorske nekroze alfa na bolečino pri odstranitvi endometrija s toplotnim balonom

Impact of Prostaglandin F2 Alpha and Tumour Necrosis Factor Alpha on Pain in Patients Undergoing Endometrial Ablation with Thermal Balloon

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: toplotna odstranitev endometrija, bolečina, prostaglandini, dejavnik tumorske nekroze

IZHODIŠČA. Pri bolnicah z disfunkcijskimi krvavitvami v perimenopavzi po odstranitvi endometrija s toplotnim balonom smo ugotavljali soodvisnost med stopnjo medoperativne in pooperativne bolečine, koncentracijo prostaglandina F2 alfa in dejavnika tumorske nekroze alfa ter debelino endometrija in miometrija. METODE. V enokohortno študijo (kanadska klasifikacija II-2) je bilo vključenih 40 perimenopavzalnih bolnic z disfunkcijskimi krvavitvami iz maternice v postopku odstranitve endometrija s toplotnim balonom (*Thermachoice®*). Študijo smo izvedli na dnevni kliniki Ginekološke klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana. Pred operacijo smo s transvaginalnim ultrazvokom v vzdolžnem preseku izmerili debelino endometrija in miometrija. Stopnja bolečine je bila ocenjena z vizualno analogno lestvico in številčno ocenjevalno lestvico. Koncentracija prostaglandina F2 alfa in dejavnika tumorske nekroze alfa v venski krvi je bila izmerjena pred posegom, na koncu posega in 60 minut po njem. REZULTATI. Ugotovili smo pozitivno soodvisnost med koncentracijo prostaglandina F2 alfa in debelino endometrija in miometrija ($p \leq 0,01$) kot tudi s stopnjo bolečine ($p \leq 0,01$). Koncentracija dejavnika tumorske nekroze alfa je bila prav tako v pozitivni soodvisnosti s stopnjo bolečine ($p \leq 0,05$), vendar ni bila odvisna od debeline endometrija in miometrija. ZAKLJUČKI. Odstranitev endometrija s toplotnim balonom je dragocena možnost za zdravljenje disfunkcijskih krvavitev iz maternice v izvenbolnišnični dejavnosti. Debelina endometrija je povezana z bolečino in s koncentracijo prostaglandina F2 alfa.

ABSTRACT

KEY WORDS: thermal balloon endometrial ablation (Thermachoice), pain, prostaglandins, tumor necrosis factor

BACKGROUNDS. Our goal was to analyze the correlation between the concentration of prostaglandin F2 alpha and tumor necrosis factor alpha the correlation with the intraoperative and postoperative degree of pain and endometrium and myometrium thickness in perimenopausal women undergoing endometrial ablation with thermal balloon (*Thermachoice®*).

[1] Mag. Bojan Grulović, dr. med., Ginekološko porodni oddelek, Splošna bolnišnica Brežice, Černelčeva cesta 15, 8250 Brežice; bojan.grulovic@sb-brezice.si

[2] Doc. dr. Martina Ribič Pucelj, dr. med., Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

METHODS. Forty perimenopausal women with dysfunctional uterine bleeding, undergoing endometrial ablation with thermal balloon were included in a single-arm cohort study (Canadian Task force classification II-2). The study was performed in an outpatient setting of the Gynecological clinic of the University Medical Centre Ljubljana. The thickness of the endometrium and myometrium was measured by transvaginal cross-sectional ultrasound imaging prior to the surgery. The degree of pain was rated using a visual analogue scale and a numeric rating scale. The concentration of prostaglandin F2 alpha and tumour necrosis factor alpha in venous blood was measured before the procedure, at the end of the procedure and 60 minutes after the procedure. RESULTS. We established a positive correlation between the concentration of prostaglandin F2 alpha released during endometrial ablation and endometrium and myometrium thickness ($p \leq 0.01$) as well as with the reported degree of pain ($p \leq 0.01$). Although statistically in positive correlation with the degree of pain ($p \leq 0.05$), the concentration of tumour necrosis factor alpha does not depend on endometrium/myometrium thickness. CONCLUSIONS. Thermal balloon endometrial ablation appears to be a valuable treatment option for dysfunctional uterine bleeding carried out in outpatient settings. Endometrial thickness positively correlates with pain and prostaglandin F2 alpha concentrations.

Rok Hren[1]

Cepljenje dečkov proti humanemu papiloma virusu: analiza stroškovne učinkovitosti

Human Papillomavirus Vaccination of Boys: Cost-effectiveness Analysis

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: humani papiloma virus, stroškovna učinkovitost, cepivo, moški

V raziskavi smo ovrednotili stroškovno učinkovitost cepljenja proti humanemu papiloma virusu (HPV) dvanajst let starih dečkov z namenom preprečevanja orofaringealnega karcinoma in anogenitalnih bradavic. Zaradi razpoložljivosti podatkov smo uporabili model Markova v pogojih potencialnega nacionalnega programa cepljenja v Veliki Britaniji. S primerjavo strategije cepljenja dečkov proti HPV in strategije brez cepljenja smo prišli do količnika povečane stroškovne učinkovđitosti (ICER) 109.384 GBP na QALY. Analiza je pokazala, da je rezultat občutljiv na stroške cepljenja, verjetnost razvoja orofaringealnega karcinoma in anogenitalnih bradavic ter deleža orofaringealnega karcinoma, ki ga je mogoče pripisati okužbi z genotipoma HPV-16 in HPV-18. Če primerjamo štirivalentno in dvovalentno cepivo, je ICER 5.205 GPB na QALY. Naši rezultati kažejo, da je cepljenje dečkov proti HPV s štirivalentnim cepivom stroškovno neučinkovito, kar pomeni, da ICER presega mejno vrednost 30.000 GBP na QALY. Primerjava med štirivalentnim in dvovalentnim cepivom nakazuje dodatne koristi zaščite pred anogenitalnimi bradavicami. Povečanje pojavnosti HPV-pozitivnega orofaringealnega karcinoma in anogenitalnih bradavic ter zmanjšanja stroškov cepljenja bi lahko znatno zmanjšalo ICER.

ABSTRACT

KEY WORDS: human papilloma virus, cost-effectiveness, vaccine, males

The objective of the study was to analyze the cost-effectiveness of human papillomavirus (HPV) vaccination of boys at age 12 against oropharyngeal carcinoma and anogenital warts. Due to data availability, the Markov model was applied to the conditions of a potential national immunization program in the United Kingdom. A comparison of HPV vaccination of boys at age 12 *vs.* no vaccination resulted in ICER of 109,384 GBP per QALY. The outcome was sensitive to the vaccination costs, the probability of developing oropharyngeal carcinoma and anogenital warts, and proportion of oropharyngeal carcinoma attributable to infection with types HPV-16 and HPV-18. When comparing quadrivalent and bivalent vaccines, the resulting ICER was 5,205 GPB per QALY. Our results indicate that HPV vaccination of boys with quadrivalent vaccine is presently deemed not cost-effective, i.e. ICER exceeds willingness-to-pay threshold of 30,000 GBP per QALY. A further comparison of quadrivalent and bivalent vaccines revealed that the additional benefits of protection against anogenital warts would favor a quadrivalent vaccine as the vaccination choice. An increase in the incidence of HPV-positive oropharyngeal carcinoma and anogenital warts and reduction of vaccination costs could substantially reduce ICER.

[1] Doc. dr. Rok Hren, univ. dipl. fiz., Inštitut za matematiko, fiziko in mehaniko, Univerza v Ljubljani, Jadranska ulica 19, 1000 Ljubljana; rok.hren@fmf.uni-lj.si

Katja Jakopič[1], Nataša Kenda Šuster[2], Borut Kobal[3]

Ali lahko z minimalno invazivno histeroskopijo odstranimo placentarne polipe šest tednov in več po porodu?

Can We Remove Retained Trophoblastic Tissue with Minimally Invasive Hysteroscopy Six Weeks or More After Delivery?

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: placentarni polip, zaostalo trofoblastno tkivo, (minimalno invazivna) histeroskopija, ambulantna histeroskopija

IZHODIŠČA. Zaostali delci trofoblastnega tkiva v maternici po porodu lahko povzročajo podaljšane krvavitve in so potencialno žarišče za vnetja. Do sedaj sta bili metodi izbora za odstranjevanje zaostalega trofoblastnega tkiva abrazija maternice ali klasična histeroskopska resekcija. Možni zapleti so močna krvavitev ob posegu, nepopolno odstranjeno trofoblastno tkivo in nastanek znotrajmaterničnih zarastlin. Bolnice so doječe mamice, ki se želijo čim prej vrniti k otroku, zato je zaželena ambulantna obravnava. Minimalno invazivna histeroskopija omogoča posege brez anestezije ali le v lokalni anesteziji. METODE. Leta 2012 smo na Kliničnem oddelku za ginekologijo v Ljubljani obravnavali 27 bolnic s sumom na placentarni polip več kot šest tednov po porodu. Sedmim (26,9 %) bolnicam smo zaostalo trofoblastno tkivo odstranili s histeroskopijo, petim (18,5 %) s klasično histeroskopsko resekcijo, petim (18,5 %) z abrazijo, pri 10 (37 %) bolnicah pa s kombinacijo histeroskopije in ciljane abrazije. REZULTATI. Vse klasične histeroskopske resekcije in abrazije smo napravili v splošni anesteziji, pri histeroskopiji anestezija ni bila potrebna v nobenem primeru. Pri histeroskopiji v kombinaciji s ciljano abrazijo pri 20 % pacientk anestezija ni bila potrebna, 50 % bolnic je imelo lokalno anestezijo, 30 % bolnic pa splošno anestezijo. Le pri eni bolnici, pri kateri je bila narejena abrazija, je bilo treba zaradi ne popolnoma odstranjenega trofoblasta poseg ponoviti, zaostalo tkivo smo odstranili s histeroskopsko resekcijo. Drugih zapletov med posegom oz. po njem nismo zabeležili. ZAKLJUČKI. Histeroskopija omogoča dober pregled maternične votline in lokalizacijo zaostalega trofoblasta. Tkivo lahko v celoti odstranimo z drobnimi histeroskopskimi inštrumenti ali s pomočjo ciljane abrazije. V večini primerov anestezija ni potrebna ali pa zadošča le lokalna anestezija, zato lahko bolnice obravnavamo ambulantno. Klasična histeroskopska resekcija v splošni anesteziji je zaradi možnosti elektrokoagulacije primernejša za primere, kjer pričakujemo večjo krvavitev in ko z drugimi metodami nismo bili uspešni. Na Ginekološki kliniki v Ljubljani poteka študija o možnih zapletih (znotrajmaternične adhezije, krvavitve, vnetja) in njihovih napovednih dejavnikih (ultrazvočna ocena, vrednost β-hCG). Glede na dosedanje izkušnje bo najverjetneje postala metoda izbora pri večini pacientk s sumom na placentarni polip več kot šest tednov po porodu.

[1] Katja Jakopič, dr. med., Klinični oddelek za ginekologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; katja.jakopic@gmail.com

[2] Nataša Kenda Šuster, dr. med., Klinični oddelek za ginekologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

[3] Doc. dr. Borut Kobal, dr. med., Klinični oddelek za ginekologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

ABSTRACT

KEY WORDS: placental polyp, retained trophoblastic tissue, office hysteroscopy, minimally invasive hysteroscopy

BACKGROUNDS. Retained trophoblastic tissue more than six weeks after delivery can cause prolonged bleeding and potential infections and in most cases demands removal. So far, the methods of choice have been curettage or classical hysteroscopic resection. Possible complications during/after removal include strong bleeding, incomplete removal and intrauterine adhesions. Patients prefer treatment in an outpatient setting as they wish to return to their newly-borns as soon as possible. Minimally invasive hysteroscopy (hysteroscopy) enables us to perform procedures in the uterine cavity without or only under local anaesthesia andthus there is no need for a hospital stay. METHODS. In 2012, we treated 27 patients with retained trophoblastic tissue more than six weeks after delivery at the Department of Gynecology in Ljubljana. Seven patients (26.9%) were treated with hysteroscopy, five (18.5%) had hysteroscopic resection, five (18.5%) classical curettage, and 10 (37%) a combination of hysteroscopy and guided curettage. All the classical curettages and hysteroscopic resections were performed under general anaesthesia, all hysteroscopies without anaesthesia. In hysteroscopically guided curettage, 20% of cases (2/10) were managed without anaesthesia, 50% under local (paracervical block) and 30% under general anaesthesia. Only one patient with incompletely removed trophoblastic tissue after classical curettage was successfully treated with hysteroscopic resection. There were no other reported complications. CONCLUSIONS. Hysteroscopy offers a good view of the uterine cavity and a precise localisation of the retained trophoblast. The tissue can be removed with hysteroscopic instruments or in combination with guided curettage. Most cases can be managed with no or only local anaesthesia and thus in an outpatient setting. Hysteroscopic resection under general anaesthesia is the method of choice for complicated cases (expected heavy bleeding, previous failure). Most cases can be managed with no or only local anaesthesia and thus in an outpatient setting. With further studies to estimate the possibility of complications (inflammation, bleeding, intrauterine adhesions) and their predicting factors (ultrasound, betaHCG), it could become the gold standard for treating most of the patients.

Nina Jančar[1], Eda Vrtačnik Bokal[2], Helena Ban - Frangež[3], Sašo Drobnič[4], Sara Korošec[5], Bojana Pinter[6], Barbara Požlep[7], Vesna Šalamun[8]

Lega gestacijske vrečke v maternični votlini pri nosečnicah po postopkih oploditve z biomedicinsko pomočjo in po spontani zanositvi

Position of Gestational Sac in Uterine Cavity After in Vitro Fertilisation Procedures and After Spontaneous Conception

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: oploditev z biomedicinsko pomočjo, spontana zanositev, gestacijska vrečka, zgodnja nosečnost

IZHODIŠČA. Nosečnice, ki zanosijo po postopkih oploditve z biomedicinsko pomočjo, naj bi imele večje tveganje za predležečo posteljico kot nosečnice, ki zanosijo spontano. Tudi starost matere je povezana z višjim tveganjem za predležečo posteljico. Nizka lega gestacijske vrečke v maternični votlini naj bi bila povezana z nepravilno placentacijo. V naši raziskavi smo primerjali lego gestacijske vrečke v maternični votlini pri nosečnicah po postopkih oploditve z biomedicinsko pomočjo in po spontani zanositvi. METODE. V presečno raziskavo smo vključili 285 nosečnic: 221 nosečih po oploditvi z biomedicinsko pomočjo in 64 po spontani zanositvi. Vsaki nosečnici smo napravili transvaginalno ultrazvočno preiskavo med šestim in osmim tednom gestacije. Izmerili smo dolžino maternične votline in razdaljo od notranjega materničnega ustja do gestacijske vrečke. REZULTATI. Povprečna starost pri nosečnicah po postopkih oploditve z biomedicinsko pomočjo je bila 32,8 ± 3,9 let, pri nosečnicah po spontani zanositvi pa 31,2 ± 4,7 let (p = 0,007). Pri 33 % (N = 73) nosečnic po oploditvi z biomedicinsko pomočjo smo v maternico prenesli po en zarodek. V 18 % (N = 40) nosečnic po oploditvi z biomedicinsko pomočjo je šlo za dvoplodne nosečnosti, 0,9 % (N = 2) nosečnosti je bilo triplodnih. Srednja vrednost razdalje od notranjega materničnega ustja do gestacijske vrečke je bila 28,2 ± 8,9 mm po oploditvi z biomedicinsko pomočjo in 26,9 ± 7,6 mm po spontani zanositvi (p = NS). V večni nosečnosti je bila gestacijska vrečka locirana v zgornji polovici mater-

[1] Asist. dr. Nina Jančar, dr. med. Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana, Slovenija; nina.jancar@kclj.si

[2] Prof. dr. Eda Vrtačnik Bokal, dr. med., Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana, Slovenija

[3] Asist. dr. Helena Ban Frangež, dr. med., Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana, Slovenija

[4] Sašo Drobnič, dr. med., Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana, Slovenija

[5] Asist. dr. Sara Korošec, dr. med., Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana, Slovenija

[6] Prof. dr. Bojana Pinter, dr. med., Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana, Slovenija

[7] Asist. dr. Barbara Požlep, dr. med., Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana, Slovenija

[8] Asist. Vesna Šalamun, dr. med., Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana, Slovenija

nične votline. Razmerje med razdaljo od notranjega materničnega ustja do gestacijske vrečke in dolžino maternične votline je bilo 0,52 ± 0,23 po oploditvi z biomedicinsko pomočjo in 0,53 ± 0,15 po spontani zanositvi (p = NS). V 9,1 % (N = 20) nosečnosti po oploditvi z biomedicinsko pomočjo in 10,9 % (N = 7) nosečnosti po spontani zanositvi je bila gestacijska vrečka locirana v spodnji tretjini maternične votline (p = NS). ZAKLJUČKI. Rezultati naše raziskave so preliminarni, saj večina nosečnosti še poteka. Dobljeni rezultati kažejo, da se lega gestacijske vrečke v materinični votlini ne razlikuje med nosečnicami po oploditvi z biomedicinsko pomočjo, in tistimi, ki so zanosile spontano. V prihodnosti bomo zbrali podatke o poteku poroda, količini izgubljene krvi in legi posteljice ob porodu.

ABSTRACT

KEY WORDS: in vitro fertilisation, spontaneous conception, gestational sac, early pregnancy.

BACKGROUNDS. Some previous studies have shown that there is a higher risk of placenta praevia in an in vitro fertilisation pregnancy than in comparison to women who conceive spontaneously. Older maternal age is also associated with placenta praevia. It has been shown that the low lie of the gestational sac in the uterine cavity is connected with abnormal placentation. The aim of our study was to compare the lie of the gestational sac in the uterine cavity in pregnancies after in vitro fertilisation and in spontaneous pregnancies. METHODS. A total of 285 women were included in this cross-sectional study; 221 pregnant after in vitro fertilisation and 64 after spontaneous conception. Transvaginal ultrasonographic imaging was performed in every included woman between weeks sixth and eighth of gestation. The length of the uterine cavity and the distance between the internal cervical os and the gestational sac was measured. RESULTS. The mean age of women after in vitro fertilisation was 32.8 ± 3.9 years and 31.2 ± 4.7 years (p = 0.007) after spontaneous conception. In 33% (N = 73) of in vitro fertilisation cycles, there was a single embryo transfer. A total of 18% (N = 40) pregnancies were twin pregnancies and 0.9% (N = 2) pregnancies were triplets. The mean distance from the internal cervical os to the gestational sac was 28.2 ± 8.9 mm after in vitro fertilisation and 26.9 ± 7.6 mm in spontaneous pregnancies (p = NS). In the majority of pregnancies, the gestational sac was situated in the upper half of the uterine cavity. The ratio between the distance from the internal os to the gestational sac and the length of the uterine cavity was 0.52 ± 0.23 after in vitro fertilisation and 0.53 ± 0.15 after spontaneous conception (p = NS). In 9.1% (N = 20) of pregnancies after in vitro fertilisation and in 10.9% (N = 7) of pregnancies after spontaneous conception the gestational sac was situated in the lower third of the uterine cavity (p = NS). CONCLUSION. The results of our study are preliminary since the majority of pregnancies are still ongoing. Our results indicate that the site of the implantation of the gestational sac in the uterine cavity does not differ between in vitro fertilisation and spontaneous pregnancies. In the near future, we will collect the obstetrics outcomes of the women included in the study and asses the lie of the placenta at parturition and obstetrical haemorrhage.

Katja Juvan Kramer[1]

Totalne laparoskopske histerektomije v Splošni bolnišnici Slovenj Gradec

Total Laparoscopic Hysterectomy at the Slovenj Gradec General Hospital

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: totalna laparoskopska histerektomija, zapleti, izguba krvi

IZHODIŠČA. Na oddelku za ginekologijo in porodništvo že od leta 2007 uspešno izvajamo laparoskopske supracervikalne histerektomije in laparoskopsko asistirane vaginalne histerektomije. Konec leta 2010 smo naredili prvo totalno laparoskopsko histerektomijo (TLH), predstaviti želimo naše dvoletne izkušnje. TLH ima prednost pred laparoskopsko supracervikalno histerektomijo v primeru patoloških sprememb na cerviksu ali endometriju, kjer morselacija maternice ne pride v poštev. METODE. Opravili smo retrospektivno analizo TLH v naši ustanovi. Večina bolnic (73 %) je bila sprejetih v bolnišnico na dan operacije. Predoperativno so vse bolnice prejele antibiotično profilakso. Operacije so potekale s pomočjo plazmakinetičnega sistema Gyrus®, firme Olympus, tudi koagulacija večjih žil. Maternico smo s pomočjo manipulatorja odstranili preko nožnice, nato smo krn nožnice laparoskopsko zašili s tekočim šivom Vicryl plus 0. Do prvega pooperativnega dne so imele bolnice vstavljen urinski kateter, drugi dan smo kontrolirali hemogram. Bolnice so bile odpuščene z oddelka drugi ali tretji pooperativni dan. REZULTATI. Med oktobrom 2010 in marcem 2013 smo izvedli laparoskopsko totalno histerektomijo pri 22 bolnicah, od tega pri 12 bolnicah tudi obojestransko adneksektomijo. Povprečna starost bolnic je znašala 54 let (36–69 let), povprečno trajanje operacije je bilo 96,2 min (65–155 min), povprečna izguba krvi pa 88,4 ml (30–450 ml). Teža odstranjenega preparata je bila v povprečju 158,9 g (28–380 g). Histološko je šlo v 11 primerih (50 %) za benigno obolenje, v štirih primerih za atipično hiperplazijo endometrija, v šestih primerih za hudo displazijo oz. karcinom *in situ* materničnega vratu, v enem primeru pa za endometrijski karcinom. V nobenem primeru ni šlo za izgubo krvi nad 500 ml, konverzije v laparotomijo nismo imeli. Ena bolnica je bila ponovno sprejeta čez teden dni zaradi infekta, ki smo ga z antibiotično terapijo pozdravili. ZAKLJUČKI. Laparoskopske totalne histerektomije na našem oddelku potekajo varno, z majhno izgubo krvi pri operacijah, kratko ležalno dobo in brez resnih med- ali pooperativnih zapletov.

ABSTRACT

KEY WORDS: total laparoscopic hysterectomy, complications, blood loss

BACKGROUNDS. Laparoscopic supracervical hysterectomies and laparoscopically assisted vaginal hysterectomies have been successfully performed at our department since 2007. The first total laparoscopic hysterectomy (TLH) was performed at the end of 2010 and in this paper our aim was to present our two-year experience. In the case of pathology of the cervix or the endometrium where morsellation of the uterus is not an option, TLH has advantages

[1] Asist. Katja Juvan Kramer, dr. med., Oddelek za ginekologijo in porodništvo, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska cesta 1, 2380 Slovenj Gradec

over laparoscopic supracervical hysterectomy. METHODS. A retrospective analysis of TLH procedures done at our institution was conducted. Most patients were hospitalized on the day of surgery (73%), and others on the day before surgery. Antibiotic prophylaxis was given to all patients. Surgery was done using the Gyrus® plasma kinetic system (Olympus), along with coagulation of the large blood vessels. With the help of a uterine manipulator, the uterus was extracted through the vagina, following which the vaginal vault was sutured using Vicryl plus 0 sutures. The urinary catheter was left in place until the next morning and total blood counts was checked on the second postoperative day. The patients were discharged from the hospital on the second or third postoperative day. RESULTS. Between October 2010 and March 2013, TLH was performed in 22 patients; in 12, it was done along with bilateral adnexectomy. The average age of the women was 54 years (36–69 years), the average duration of surgery was 96.2 minutes (65–155 minutes), and the average blood loss was 88.4 ml (30–450 ml). The average weight of the surgical specimens was 158.9 g (28–380 g). Histologically, benign disease was found in 11 cases (50%), atypical endometrial hyperplasia in 4 cases, severe dysplasia or cervical carcinoma in situ in 6 cases, and endometrial carcinoma in 1 case. In no case was there blood loss over 500 ml or transition to laparotomy. One patient was hospitalized one week after discharge because of an infection of the vaginal vault; she was successfully cured by antibiotics. CONCLUSIONS. At our department, total laparoscopic hysterectomies are performed safely, with little blood loss, only a short hospital stay, and without serious intra- or postoperative complications.

Herman Haller[1], Marko Klarić[2], Branko Denona[3]

Zdravljenje raka endometrija na Hrvaškem: Rezultati nacionalne raziskave

Treatment of Endometrial Cancer in Croatia: Results of a National Survey

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: rak endometrija, limfadenektomija, raziskava

IZHODIŠČA. Raziskovali smo trenutno stanje zdravljenja raka endometrija na Hrvaškem. V raziskavo so bili vključeni vsi ginekologi, ki sodelujejo pri zdravljenju te bolezni. METODE. Vsem bolnišnicam na Hrvaškem smo poslali anonimni vprašalnik z vprašanji o preiskovalčevih izkušnjah, številu posegov, opravljenih na institucijo, predoperativni analizi, kirurških postopkih, indikacijah za limfadenektomijo in adjuvantno terapijo. REZULTATI. Na vprašalnik je odgovorilo 70 ginekologov (66,7 %) iz 18 ustanov. Abdominalno totalno histerektomijo (angl. *total abdominal hysterectomy*, TAH) so uporabili v 427 primerih (75,4 %), v 92 % primerih z bilateralno adneksektomijo. Laparoskopija (angl. *laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy* (LAVH), TAH) je bila uporabljena v 64 primerih (11,3 %). V 334 primerih (59 %) je bila opravljena vsaj medenična limfadenektomija, medtem ko v 197 primerih (34,8 %) limfadenektomija ni bila opravljena. Posebej smo primerjali rezultate s klinik in iz splošnih bolnišnic. Ugotovili smo, da so na klinikah opravili statistično pomembno večje število limfadenektomij. Poleg tega so ginekologi s klinik pogosteje predlagali medoperativno analizo zmrzlih rezov. Razlik med ginekologi na klinikah in tistimi v splošnih bolnišnicah v indikacijah za adjuvantno terapijo ni bilo. ZAKLJUČKI. Rezultati pričujoče raziskave so pokazali, da se limfadenektomijo izvede v malo primerih v vseh tipih institucij na Hrvaškem, še posebej v splošnih bolnišnicah. Enako velja za medoperativno oceno invazije miometrija. Laparoskopski pristop je bil uporabljen v 11 % primerov; zanimivo, pogosteje v splošnih bolnišnicah. Ti rezultati deloma predstavljajo trenutno stanje v zdravljenju bolnic z rakom endometrija na Hrvaškem. Raziskava naj bo osnova za prihodnje podobne raziskave z namenom določiti standardne kirurške postopke, ki naj bi se opravljali za zdravljenje raka endometrija.

[1] Prof. dr. Herman Haller, dr. med., Department of Obstetrics and Gynecology, Clinical Hospital Center, Krešimirova 42, 51000 Rijeka, Croatia; School of Medicine, University of Rijeka, Braće Branchetta 20, 51000 Rijeka, Croatia

[2] Dr. Marko Klarić, dr. med., Department of Obstetrics and Gynecology, Clinical Hospital Center, Krešimirova 42, 51000 Rijeka, Croatia; School of Medicine, University of Rijeka, Braće Branchetta 20, 51000 Rijeka, Croatia; k_marko@yahoo.com

[3] Branko Denona, dr. med., Department of Obstetrics and Gynecology, Clinical Hospital Center, Krešimirova 42, 51000 Rijeka, Croatia; School of Medicine, University of Rijeka, Braće Branchetta 20, 51000 Rijeka, Croatia

ABSTRACT

KEY WORDS: endometrial cancer, lymphadenectomy, survey

BACKGROUNDS. The current status of endometrial cancer treatment in Croatia was investigated by surveying all gynecologists participating in the treatment of this disease. METHODS. An anonymous survey containing questions regarding examinee experience, number of procedures per institution, preoperative analysis, surgical procedures, indications for lymphadenectomy and adjuvant therapy was sent to all hospital institutions in Croatia. RESULTS. A total of 70 gynecologists (66.7%) from 18 institutions responded to the survey. Abdominal total hysterectomy (TAH) was done in 427 (75.4%) cases, and in 92% it included bilateral adnexectomy. Laparoscopy (LAVH, TLH) was used in 64 cases (11.3%). In 334 (59%) cases, at least pelvic lymphadenectomy was performed and in 197 (34.8%) cases no lymphadenectomy was done. The results from clinical and general hospitals were examined separately and it was found that a significantly higher number of lymphadenectomies was performed in clinical institutions. Furthermore, gynecologists from clinical institutions more often requested intraoperative frozen section analysis. There was no difference in indications for adjuvant therapy between gynecologists from general and clinical hospitals. CONCLUSION. The results of the survey showed that lymphadenectomy was used in a small percentage of all types of institutions in Croatia, especially general hospitals, and the same is true of intraoperative assessment of myometrial invasion. The laparoscopic approach was used in only 11% of cases and, interestingly, more often in general hospitals. These results demonstrate in part the present situation regarding treatment of endometrial cancer in Croatia. This research should serve as the basis for similar future investigations with the intention to determine standard surgical procedures to be used in the treatment of endometrial cancer.

Sara Korošec[1*], Helena Ban Frangež[2*], Tomaž Tomaževič[3*], Eda Vrtačnik Bokal[4*], Urška Kladnik[5], Vanja Kotar[6]

Ali prenos z zamrzovanjem shranjenih zarodkov v maternico slabo vpliva na izid postopka zunajtelesne oploditve?

Does the Embryo Freezing and Thawing Process Adversely Affect the in Vitro Fertilisation Pregnancy Outcome?

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: zunajtelesna oploditev, otroci, zamrzovanje zarodkov, izid nosečnost

IZHODIŠČA. Razvoj tehnik zamrzovanja in odmrzovanja zarodkov v postopkih zunajtelesne oploditve predstavlja znaten doprinos k povečanju rojstev in hkrati omogoča nadzor nad deleži mnogoplodnih nosečnosti. Vsekakor pa še vedno obstajajo dvomi o varnosti tovrstnih postopkov, saj bi teoretično snovi, kot so npr. krioprotektanti, lahko okvarile zarodek ali kako drugače vplivale na njegov razvoj. Do sedaj v literaturi ni bilo zaslediti poročil o kvarnih vplivih, pa vendar so te tehnike še dokaj nove in podatki o neonatalnem ali kasnejšem razvoju otrok še omejeni. Namen naše retrospektivne raziskave podatkov o izidu postopkov zunajtelesne oploditve je bil ugotoviti, ali se nekateri dejavniki v nosečnosti, porodu in pri otrocih razlikujejo v skupini po prenosu odmrznjenih zarodkov oz. po prenosu svežih zarodkov. METODE. V retrospektivni kohortni raziskavi smo opazovali 1.127 enoplodnih nosečnosti in rojstev enojčkov po prenosu svežih ali odmrznjenih zarodkov iz postopka zunajtelesne oploditve. Postopki so bili opravljeni na Kliničnem oddelku za reprodukcijo Ginekološke klinike Ljubljana v obdobju od januarja 2002 do konca decembra 2010. Podatke o nosečnostih in enojčkih, rojenih po prenosu odmrznjenih zarodkov, smo primerjali s tistimi, rojenimi po prenosu svežih zarodkov. Podatke o nosečnostih in novorojenčkih smo pridobili iz Nacionalnega perinatalnega sistema Slovenije. REZULTATI. Starosti mater v obeh skupinah sta bili podobni. Pri primerjavi deležev predležečih posteljic so bili deleži značilno nižji v skupini po prenosu odmrznjenih zarodkov (0 proti 3,5 %; p = 0,006), manj je bilo krvavitev v tretjem tromesečju (0 proti 2,0 %; p = 0,040) in manj je bilo novorojenčkov, majhnih za gestacijsko starost (0,9 % proti 3,7 %; p = 0,040). Povprečna gestacijska teža novorojenčkov se je izkazala za statistično neodvisno spremenljivko, značilno višjo po zanositvi z odmrznjenimi zarodki (3.355 ± 626 g proti 3.200 ± 633 g, p < 0,001). V deležih preeklampsije, krvavitev v zgodnji nosečnosti, polihidramnija, oligohidramnija, adherentne placente, fetalnega distresa, carskih rezov, perinatalne in neonatalne umrljivosti, spre-

[1] Asist. dr. Sara Korošec, dr. med., Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; sara_korosec@hotmail.com
[2] Asist. dr. Helena Ban Frangež, dr. med., Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana
[3] Prof. dr. Tomaž Tomaževič, dr. med., Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana
[4] Prof. dr. Eda Vrtačnik Bokal, dr. med., Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana
[5] Urška Kladnik, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana
[6] Vanja Kotar, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana
* Avtorji si delijo mesto prvega avtorja.

jemov na intenzivno nego in terapijo, prirojenih nepravilnosti in v oceni po Apgarjevi med skupinama nismo našli značilnih razlik. ZAKLJUČKI. Po prenosu odmrznjenih zarodkov ni v primerjavi s prenosom svežih zarodkov v nosečnosti ali pri novorojenčkih nič več dejavnikov, ki bi kazali na slabši izid nosečnosti ali poroda. Dodatno smo ugotovili, da je po prenosu odmrznjenih zarodkov delež predležečih posteljic pomembno nižji in gestacijska teža pomembno višja.

ABSTRACT

KEY WORDS: in vitro fertilisation, babies, frozen-thawed embryo transfer, pregnancy outcome

BACKGROUNDS. The frozen-thawed embryo transfer significantly contributes to an increasing percentage of births by in vitro fertilisation while minimizing the risk of multiple pregnancies. Yet some doubts about the safety of these procedures have occurred, since cryoprotectants could potentially affect the embryos or their development. So far no significant differences concerning infant outcome have been established, but these techniques are fairly recent and not much is yet known about neonate outcome and child follow-up. The aim of our study on in vitro fertilization results was to establish whether pregnancy, birth and neonates born after the frozen-thawed embryo transfer differ significantly from those born after the fresh embryo transfer. METHODS. In our retrospective cohort study, 1,127 in vitro fertilisation pregnancies following fresh or frozen-thawed embryo transfer resulting in a singleton birth were included. In vitro fertilisation cycles were performed at the University Medical Center Ljubljana during the time period between the 1st of January 2002 and the 31st of December 2010. The data on 211 pregnancies and neonates following frozen-thawed embryo transfer and 916 pregnancies and neonates following fresh embryo transfer were compared. Fresh embryos were transferred on day 5 of cultivation, supernumerary blastocysts were frozen using the slow freezing technique. Complete Slovenian maternity data were collected using the National Perinatal Information System. RESULTS. The maternal ages of both groups were very similar. When comparing the frozen-thawed embryo transfer and the fresh embryo transfer groups, we observed significantly lower rates of placenta praevia in the frozen-thawed group (0 versus 3.5% $p = 0.006$), less 3rd trimester pregnancy bleedings (0 versus 2.0%; $p = 0.040$) and less small-for-gestational-age foetuses (0.9% versus 3.7%; $p = 0.040$). The mean gestational weight was an independent variable and was significantly higher in neonates born after the frozen-thawed embryo transfer in comparison to the fresh embryo transfer (3,355 ± 626 g versus 3,200 ± 633 g, $p < 0.001$). There were no significant differences between both embryo transfer groups in the rates of preeclampsia, early pregnancy bleeding, polihydramnion, oligohydramnion, adherent placenta, foetal distress, caesarean section, perinatal and neonatal mortality, admission to the intensive care unit, congenital malformations and Apgar score. CONCLUSIONS. In comparison to the fresh embryo transfer, we found no risk of adverse pregnancy outcome following the frozen-thawed embryo transfer. In fact, after the frozen-thawed embryo transfer, the placenta praevia pregnancy rate was significantly lower and the neonate gestational weight was significantly higher than after fresh embryo transfer.

Lucija Kuder[1]

Vasa praevia – prikaz primera

Vasa Praevia – Case Report

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: vasa previa, zapleti nosečnosti, krvavitev, prenatalna ultrazvočna diagnostika

Vasa praevia oz. predležeče žilje je zaplet nosečnosti, ki lahko, če ga ne prepoznamo pravočasno, zaradi krvavitve iz fetoplacentarnega obtoka privede do smrti ploda. V prispevku je predstavljen primer nosečnice, pri kateri smo s pravilno in pravočasno postavljeno diagnozo preprečili morebitno usodno izkrvavitev ploda.

ABSTRACT

KEY WORDS: vasa praevia, pregnancy complication, haemorrhage, prenatal ultrasonography diagnostics

Undiagnosed vasa praevia can cause bleeding from the fetoplacental circulation which can result in fetal death. In this report, we present a case in which we prevented possible fetal exsanguination by correctly establishing the vasa previa diagnosis.

[1] Lucija Kuder, dr. med., Oddelek za perinatologijo, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; lucija.kuder@gmail.com

UVOD

Termin *vasa praevia* (VP) pomeni predležeče žilje ploda, ki prosto, brez zaščite popkovnice ali tkiva posteljice, poteka skozi membrane preko ali v neposredni bližini notranjega materničnega vratu in je v nevarnosti, da se med razpokom plodovih ovojev pretrga. Med pretrganjem tega fetalnega žilja pride do krvavitve iz fetoplacentarnega obtoka, ki zelo hitro privede do izkrvavitve ploda in znotrajmaternične smrti *(1)*. V primeru, da VP ne diagnosticiramo, je perinatalna smrtnost 56 % *(2)*. VP se pojavlja pri velamentozni inserciji popkovnice ali v primeru žilja, ki poteka med obema deloma *placente bipartite*. Incidenca pojavljanja je ena na 2.500 porodov *(1)*. V mariborski regiji lahko zaplet pričakujemo približno enkrat letno.

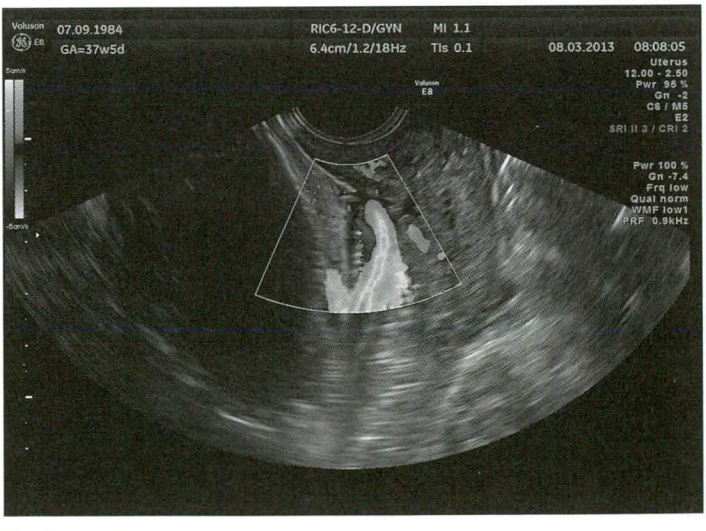
PRIKAZ PRIMERA

Predstavljamo primer nosečnice, ki je bila vodena v ambulanti za rizično nosečnost zaradi, nosečnostne sladkorne bolezni in stanja po globoki venski trombozi pred nosečnostjo. V 37 2/7 tedna nosečnosti je bila urgentno sprejeta na Oddelek za perinatologijo, z nerednimi popadki, ki so izzveneli, vaginalne krvavitve ni bilo. Vaginalni ultrazvočni pregled med bivanjem v bolnišnici je pokazal, da gre za posteljico, ki je iz dveh delov, pri čemer je zadnji del s svojim spodnjim polom segal 7 mm od notranjega materničnega ustja, sprednji del je ležal v razteznem delu maternice, prosto potekajoče žilje med obema deloma posteljice je potekalo preko notranjega materničnega ustja (slika 1). Nosečnica je imela urejeno nosečnostno sladkorno bolezen z inzulinsko terapijo, prejemala je Fragmin 7500 IE.

Zaradi postavljenih diagnoz VP, *placente praevie* in *placente bipartite* smo z načrtovanim carskim rezom nosečnost zaključili v gestaciji 38 2/7 tedna. Pred operativnim posegom smo z abdominalno sondo natančno opredelili zgornji del spredaj potekajoče posteljice, tako smo rez na maternici lahko opravili nad posteljico in je celotno žilje ploda ostalo intaktno. Rodil se je deček, težak 3.110 gramov z oceno po Apgarjevi 8/9. Pregled posteljice po porodu je potrdil našo ultrazvočno prenatalno postavljeno diagnozo (slika 2). Pooperativni potek pri otročnici je bil brez posebnosti, četrti pooperativni dan je bila skupaj s svojim zdravim novorojenčkom odpuščena v domačo oskrbo.

ZAKLJUČEK

S prikazom primera želimo poudariti pomen vaginalne ultrazvočne preiskave v primeru



Slika 1. *Vaginalen sonogram vase praevie.*

nizko ležečih posteljic v zadnjem trimesečju nosečnosti. Vaginalni ultrazvok skupaj z doplersko preiskavo je nujen pri nosečnicah, pri katerih je posteljica iz dveh delov. Diagnozo VP postavimo takrat, ko vidimo linearno potekajoče žilje preko notranjega maternič-nega vratu. Pretok po žilju dokažemo z doplersko preiskavo, fetalni arterijski oz. venski pretok pa dokažemo s pulznim doplerjem. Postavitev pravilne diagnoze, pravočasno načrtovanje operativnega dokončanja nosečnosti in pravilno načrtovanje reza na maternici vodi do poroda z rojstvom zdravega otroka. Neprepoznan zapet je lahko za plod usoden. V prikazanem primeru smo s pravilno postavljeno diagnozo in pravočasno načrtovanim carskim rezom preprečili morebitno usodno krvavitev ploda.



Slika 2. *Posteljica po carskem rezu.*

LITERATURA

1. Oyelese KO, Turner M, Lees C, et al. Vasa previa: an avoidable obstetric tragedy. Obstet Gynecol Surv. 1999; 54 (2): 138–45.
2. Oyelese Y, Catanzarite V, Prefumo F, et al. Vasa previa: the impact of prenatal diagnosis on outcomes. Obstet Gynecol. 2004; 103 (5 Pt 1): 937–42.

Marijan Lužnik[1]

Individualno ukrojeni mrežni vsadki za korekcijo motenj različnih delov medeničnega dna pri ženskah: sprednja transobturatorna, zadnja ishiorektalna, zadnja ishiorektalna transobturatorna in sprednja transobturatorna zadnja ishiorektalna mrežica

Individually Designed Mesh Implants for Site Specific Correction of Female Pelvic Floor Dysfunction: Anterior Transobturator, Posterior Ischiorectal, Posterior Ischiorectal Transobturator and Anterior Transobturator Posterior Ischiorectal Mesh

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: cistokela, rektokela, zdrs nožnice, sprednja transobturatorna mrežica, zadnja ishiorektalna mrežica

IZHODIŠČA. Uporaba primerno ukrojene mrežice pri korekciji statike medeničnih organov in delovanja medeničnega dna z vaginalno vstavljenim mrežnim vsadkom omogoča bistveno izboljšanje statike medeničnih organov in delovanja medeničnega dna. METODE. V sedmih letih smo opravili 367 korekcij prolapsov medeničnih organov in disfunkcij medeničnega dna pri ženskah s pomočjo mrežnega vsadka (tabela 1). Predoperativni status nožnice je bil ocenjen s stopnjo II–IV po klasifikaciji Mednarodnega združenja za kontinenco (angl. *International Continence Society*, ICS). V to število ni vključenih 220 samostojnih operacij TVT (angl. *tension-free vaginal tape*) (retropubični ali TVT-O (angl. *tension-free vaginal tape obturator*)), ki smo jih opravili v tem času pri bolnicah s stresno urinsko inkontinenco brez zdrsa nožnice. Uporabili smo mrežni vsadek Gynemesh velikosti 10 × 15 cm, ki smo ga individualno ukrojili v štiri različne oblike (slika 1, slika 2, slika 3, slika 4):

- sprednja transobturatorna mrežica (angl. *anterior transobturator mesh*, ATOM) s šestimi kraki in z uporabo sistema intravaginal sling (IVS) 04 za transobturatorno (TO) vstavitev,
- zadnja ishiorektalna mrežica (angl. *posterior ischiorectal mesh*, PIRM) s štirimi kraki za vstavitev dveh dolgih krakov skozi ishiorektalno (IR) foso pod sakrospinoznim ligamentom z IVS 02 in dveh kratkih krakov za aplikacijo skozi presredek,
- zadnja ishiorektalna transobturatorna mrežica (angl. *posterior ischiorectal transobturator mesh*, PIRTOM) s šestimi kraki, dva zgornja kraka za TO vstavitev z IVS 04, dva IR dolga kraka za aplikacijo z IVS 02 skozi IR foso in dva kratka traka za presredek ter
- sprednja transobturatorna zadnja ishiorektalna mrežica (angl. *anterior transobturator posterior ischiorectal mesh*, ATOPIRM) z osmimi kraki, štirje kraki za TO aplikacijo z IVS 04, dva dolga kraka za vstavitev skozi IR foso z IVS 02 in dva kratka kraka za presredek.

[1] Prim. mag. Marijan Lužnik, dr. med., Oddelek za ginekologijo in porodništvo, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska cesta 1, 2380 Slovenj Gradec; marijan.luznik@volja.net

REZULTATI. Pooperativno je bila ocena statike po klasifikaciji ICS pri vseh bolnicah stopnje 0. Povprečna dolžina hospitalizacije je bila štiri do pet dni. V 21 primerih je prišlo do ekstruzije mrežice, ki pa se je spontano sanirala po odstranitvi odkritega mrežnega delčka. ZAKLJUČKI. Kvaliteta življenja se je po operacijah občutno izboljšala. Za mlajše ženske je pogosto zelo pomembno, da se lahko ohrani maternica in primeren volumen nožnice. Nove metode in materiali omogočajo, da se s ciljano korekcijo povrne celovitost medeničnega dna v fiziološko stanje brez odstranitve sicer zdrave maternice ali le z odstranitvijo podaljšanega materničnega vratu. Tkivni vsadki nam dajejo dobre obete za dolgoročno dobre rezultate po operacijah ATOM, PIRM, PIRTOM in ATOPIRM.

ABSTRACT

KEY WORDS: cystocele, rectocele, vaginal prolapse, uterine prolapse, anterior transobturator mesh, posterior ischiorectal mesh

BACKGROUNDS. The use of appropriately designed mesh implants allows for marked improvement in pelvic organ statics and pelvic floor function. METHODS. In the past seven years, 367 corrections of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunctions with mesh implants have been performed by the same surgeon (table 1). The preoperative vaginal status was assessed as stage II–IV using the International Continence Society (ICS) system. 220 patients with surgical procedure tension-free vaginal tape (retropubic or tension-free vaginal tape obturator) as a solo intervention indicated by stress urinary incontinence without pelvic organ prolapsewere not included in this number. Individually designed Gynemesh mesh implants sized 10 cm × 15 cm were used in 4 different forms (figure 1, figure 2, figure 3, figure 4):

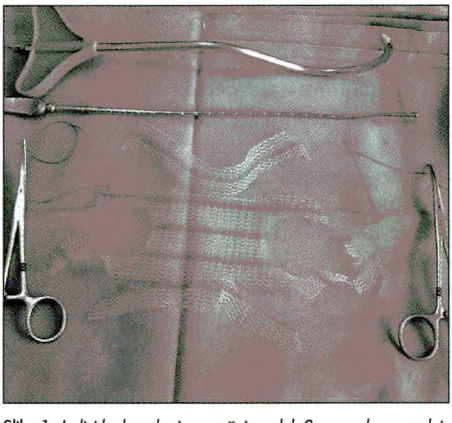
- anterior transobturator mesh (ATOM) with six arms and intravaginal sling (IVS) 04 was used for trans-obturator (TO) application,
- posterior ischiorectal mesh (PIRM) with four arms for application of two long arms through ishiorectal (IR) fossa via an infra- and not trans-ligamental (sacrospinous) way with IVS 02 and two short arms for perineal body,
- posterior ischiorectal transobturator mesh (PIRTOM) with six arms, IVS 04 was used for TO application of two apical arms, two IR long arms to application by IVS 02 through IR fossa and two short arms for perineal body and
- anterior transobturator posterior ischiorectal mesh (ATOPIRM) with eight arms, IVS 04 was used for TO application of four arms and IVS 02 was used for application of two long arms via IR fossa and two short arms through perineal body.

RESULTS. Postoperatively, all women had stage 0 vaginal status using the ICS system. Mean hospitalization time was 4 to 5 days. There were 21 mesh implant extrusions, which cured spontaneously after excision of the denudated mesh part. CONCLUSIONS. The patients' quality of life improved significantly after the operations. For younger women, it is often very important to preserve their uterus and a normal volume of the vagina. New methods and materials allow the return of pelvic floor integrity to a physiological condition without hysterectomy of a otherwise healthy uterus or only with the amputation of elongated cervix. Mesh implants provide long-lasting good results in ATOM, PIRM, PIRTOM and ATOPIRM procedure.

Tabela 1. *Število različnih tipov mrežnih operacij za korekcijo prolapsa medeničnih organov. ATOM – sprednja transobturatorna mrežica, PIRM – zadnja ishiorektalna mrežica, PIRTOM – zadnja ishiorektalna transobturatorna mrežica, ATOPIRM – sprednja transobturatorna zadnja ishiorektalna mrežica.*

Table 1. Number of different types of procedures performed for pelvic organ prolapse correction. ATOM – anterior transobturator mesh, PIRM – posterior ischiorectal mesh, PIRTOM – posterior ischiorectal transobturator mesh, ATOPIRM – anterior transobturator posterior ischiorectal mesh.

	Prolaps vaginalnega krna/ Vaginal cuff prolapse	Brez histerektomije/ Without hysterectomy	S histerektomijo/ With hysterectomy	Skupaj/Total
ATOM	22	230	46	298
PIRM	14	11	2	27
PIRTOM	8	4	1	13
ATOM+PIRM/ATOPIRM	9	15	5	29
Skupaj/Total	53	260	54	367



Slika 1. *Individualno ukrojen mrežni vsadek Gynemesh – sprednja transobturatorna mrežica (ATOM).*

Figure 1. Individually designed Gynemesh – anterior transobturator mesh (ATOM).



Slika 2. *Individualno ukrojen mrežni vsadek Gynemesh – zadnja ishiorektalna mrežica (PIRM).*

Figure 2. Individually designed Gynemesh – posterior ischiorectal mesh (PIRM).



Slika 3. *Individualno ukrojen mrežni vsadek Gynemesh – zadnja ishiorektalna transobturatorna mrežica (PIRTOM).*

Figure 3. Individually designed Gynemesh – posterior ischiorectal transobturator mesh (PIRTOM).



Slika 4. *Individualno ukrojen mrežni vsadek Gynemesh – sprednja transobturatorna zadnja ishiorektalna mrežica (ATOPIRM).*

Figure 4. Individually designed Gynemesh – anterior transobturator posterior ischiorectal mesh (ATOPIRM).

Marijan Lužnik[1], Matej Keršič[2], Zala Lužnik[3]

Mrežna cerklaža – še neizkoriščena možnost za podaljšanje nosečnosti pri velikem tveganju za ekstremno in zelo prezgodnji porod?

Mesh Cerclage – Still an Underused Possibility for Prolongation of Gestation When High Risk for Extremely and Very Premature Childbirth Exists?

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: prezgodnji porod, mrežna cerklaža, nezadostnost materničnega vratu, zdrs plodovih ovojev

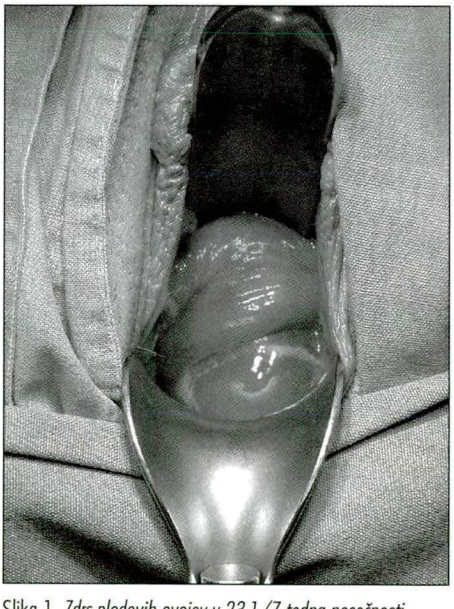
IZHODIŠČA. Pri nosečnicah z dilatiranim maternični vratom in izbočenimi plodovimi ovoji pred 26. tednom nosečnosti je tveganje za ekstremno in zelo prezgodnji porod zelo veliko (slika 1). Ultrazvočno ugotovljen skrajšan maternični vrat na 5 mm ali manj med 22. in 24. tednom nosečnosti poveča tveganje za spontani zelo prezgodnji porod na 78 %. Tudi pri nas se delež ekstremno prezgodaj rojenih nedonošencev kljub različnim napovednim sistemom in uporabi trenutno uveljavljene terapije za podaljšanje nosečnosti veča. Glede na naše dosedanje rezultate z uporabo mrežne cerklaže upravičeno pričakujemo, da bi z njeno uporabo lahko zmanjšali delež ekstremno in zelo prezgodnjih porodov. METODE. Od januarja 2005 smo opravili 12 kirurških posegov, pri katerih smo s krožnim šivom okrepili dilatiran maternični vrat in nanj pritrdili prolensko mrežico (slika 2, slika 3, slika 4, slika 5, slika 6). S tem smo uspešno zaprli odprt kanal materničnega vratu oziroma maternično ustje ter preprečili nadaljnje spuščanje plodovih ovojev in razpok plodnega mehurja. REZULTATI. V 12 primerih smo z mrežno cerklažo uspešno podaljšali nosečnost v povprečju za šest tednov in dva dni. V štirih primerih smo dosegli donošenost, pri čemer sta dve nosečnici rodili kmalu po namerni odstranitvi mrežne cerklaže, dve pa s carskim rezom. V prvem tednu po rojstvu sta umrla dva otroka. Vzrok smrti je bila v prvem primeru nezrelost (prezgodnji porod je grozil v 18. tednu, nosečnost nam je uspelo podaljšati le do 22. tedna), v drugem primeru pa je prvi od rojenih dvojčkov umrl zaradi sepse. V drugem primeru je prvotno šlo za triplodno nosečnost po postopku *in vitro* fertilizacije in transferja embrija, ki pa je bila s feticidom zmanjšana na dvoplodno. Sedem let po prvi mrežni cerklaži ima 11 od skupno 12 žensk s tem posegom v nosečnosti 14 zdravih otrok iz teh nosečnosti. ZAKLJUČKI. Naše izkušnje kažejo, da uporaba mrežne cerklaže poveča verjetnost, da nosečnice z dilatiranim materničnim ustjem in izbočenimi plodnimi ovoji pred 26. tednom nosečnosti dosežejo vsaj 28. oziroma 32. teden nosečnosti. S tem se bistveno poveča verjetnost za preživetje in zmanjša tveganje za zaplete pri preživelih zelo prezgodaj rojenih otrocih.

[1] Prim. mag. Marijan Lužnik, dr. med., Oddelek za ginekologijo in porodništvo, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska cesta 1, 2380 Slovenj Gradec; marijan.luznik@volja.net
[2] Matej Keršič, dr. med., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana
[3] Zala Lužnik, dr. med., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

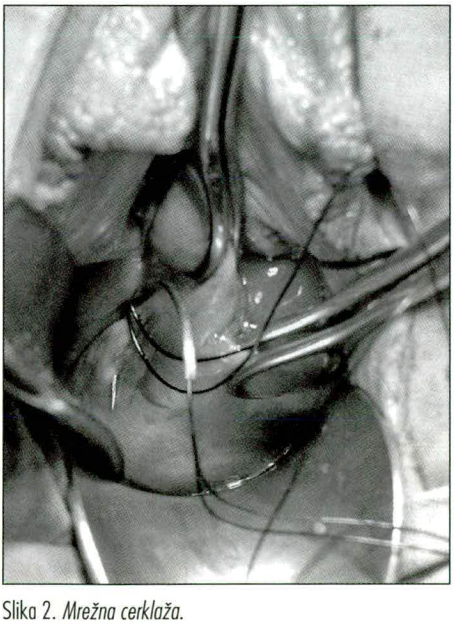
ABSTRACT

KEY WORDS: premature birth, mesh cerclage, incompetent cervix, membrane protrusion

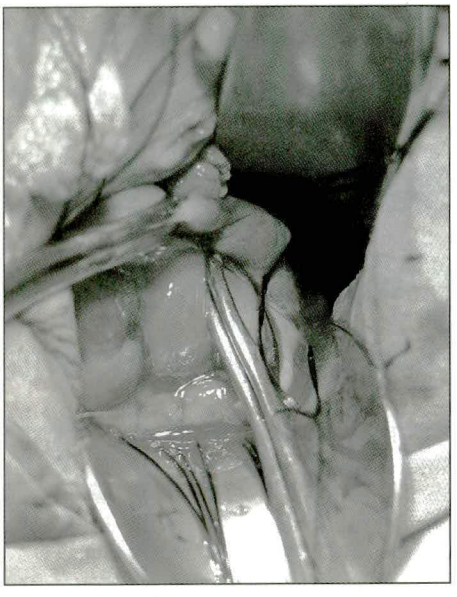
BACKGROUNDS. In women with cervical dilatation and membrane herniation before the 26th week of gestation, the risk for an extremely and very premature childbirth is very high (figure 1). The share of extremely and very premature childbirths is increasing despite the use of different risk forecast systems and the use of currently established therapy for prolongation of gestation. Our experience shows that with the use of mesh cerclage we can decrease the share of extremely and very premature childbirths. METHODS. With a surgical procedure, we applied a circular, purse-string type suture to stabilize the dilated cervix and to attach a Prolene mesh (figure 2, figure 3, figure 4, figure 5, figure 6). This way we successfully closed the opened cervical canal or uterine orifice and prevented further membrane herniation and membrane rupture. RESULTS. We performed twelve mesh cerclages and in all cases we successfully prolonged gestation on average for six weeks and two days. In four cases, maturity was achieved. Of these four cases, two women gave birth soon after the intentional removal of mesh cerclage and in the other cases a cesarean section was performed. In the first week after birth, two newborns died, one of them because of immaturity (premature birth was threatening in the 18th week, we managed to prolong the gestation period only to the 22nd week), while in the second case the first twin died because of sepsis. In this second case, triplets were reduced to twins with feticide after in vitro fertilization procedure. Seven years after first mesh cerclage, eleven of twelve women with this procedure have fourteen healthy children from these pregnancies. CONCLUSIONS. According to our experience, the use of mesh cerclage increases the possibility of survival and decreases the riskof complications in very early preterm delivered survivors in cases with cervical dilatation and membrane herniation before the 26th week of gestation. Without action, the possibility to achieve at least the 28th or the 32nd week of gestation is poor.



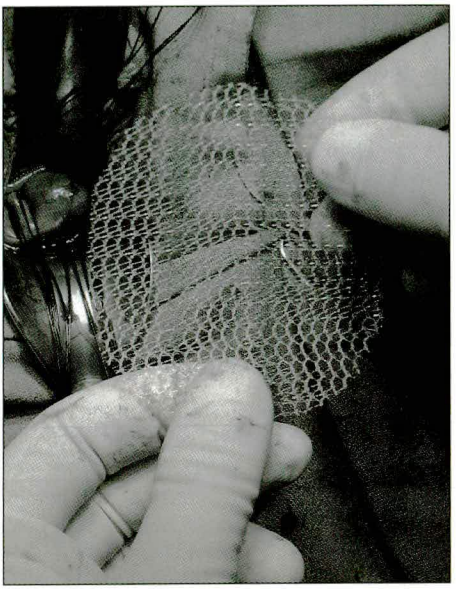
Slika 1. *Zdrs plodovih ovojev v 23 1/7 tedna nosečnosti.*
Figure 1. Prolapse of membranes in 23 1/7 week of gestation.



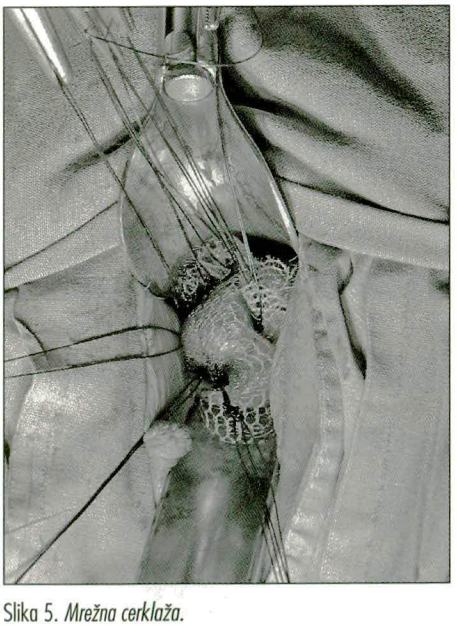
Slika 2. *Mrežna cerklaža.*
Figure 2. Mesh cerclage procedure.



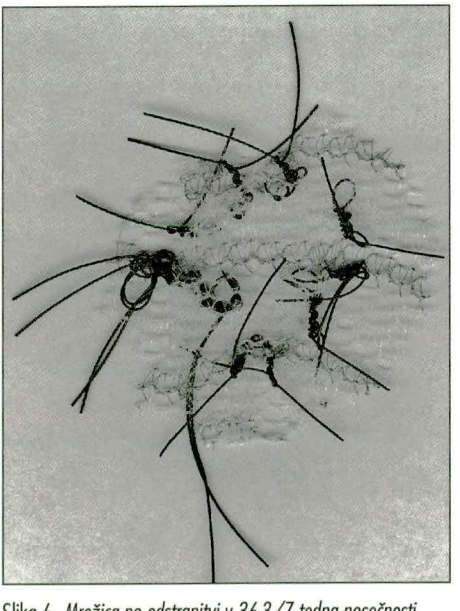
Slika 3. *Mrežna cerklaža.*
Figure 3. Mesh cerclage procedure.



Slika 4. *Mrežna cerklaža.*
Figure 4. Mesh cerclage procedure.



Slika 5. *Mrežna cerklaža.*
Figure 5. Mesh cerclage procedure.



Slika 6. *Mrežica po odstranitvi v 36 3/7 tedna nosečnosti.*
Figure 6. Mesh after removal in 36 3/7 week of gestation.

Slađana Malić[1], Ivan Verdenik[2], Mojca Kolbezen Simoniti[3], Branko Zorn[4]

Velika retrospektivna študija kakovosti semena med 8.500 slovenskimi moškimi, napotenimi na Ginekološko kliniko v Ljubljani, zaradi neplodnosti med letoma 2001 in 2010

Large Retrospective Cohort Study of Semen Quality Among 8.500 Slovenians Referred to the Department of Obstetrics and Gynaecology Ljubljana due to Infertility Between 2001 and 2010

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: časovne in regionalne razlike, značilnosti semenčic, referenčne vrednosti Svetovne zdravstvene organizacije, moški iz neplodnih parov, Slovenija

IZHODIŠČA. V zadnjih dvajsetih letih potekajo razprave glede morebitnega slabšanja kakovosti semena. Za nekatere avtorje kakovost semena pada, drugi sprememb ne opažajo. V raziskavah se velikost vzorcev pacientov, kraji in študijske populacije tako razlikujejo, da posplošitev rezultatov ni možna. Namen študije je bil ugotoviti morebitne časovne in regionalne razlike v kakovosti semena v Sloveniji v desetletnem obdobju glede na kriterije Svetovne zdravstvene organizacije (SZO). METODE. V raziskavo smo retrospektivno vključili rezultate prve analize semena 8.500 moških iz neplodnih parov, ki so med letoma 2001 in 2010 obiskali Ginekološko kliniko v Ljubljani. Pri delu smo sledili priporočilom SZO (iz leta 1999 in 2010), uporabljali njene referenčne vrednosti za značilnosti semenčic ter na podlagi tega ločili moške na plodne in neplodne. V statistični analizi smo uporabili hi-kvadrat test in multiplo regresijo. REZULTATI. Ne glede na časovno obdobje je bil odstotek moških iz neplodnih parov z normalnimi vrednostmi parametrov semena višji ob upoštevanju referenčnih vrednosti SZO 2010 vs. SZO 1999 (71,3 vs. 64,6 %). Z leti se je odstotek moških z normalnimi vrednostmi parametrov semena zmanjšal (s 66,8 % v 2001 na 60,7 % v 2010) in se je pomembno razlikoval med regijami. Odstotek neplodnih moških je bil po kriterijih (SZO, 1999) večji v koroški in pomurski regiji. Povprečen odstotek normalne morfologije je znašal 26,0 % in se je s časom zmanjševal (povprečno za 0,5 % na leto). Opazili smo razliko v kakovosti semena med osrednjeslovensko regijo in ostalimi regijami: kakovost semena je bila boljša v Ljubljani in njeni okolici. ZAKLJUČKI. Kakovost semena pri moških iz neplodnih parov se je v zadnjih desetih letih v Sloveniji poslabšala. K znižanju pristranskosti pri vključevanju pacientov je prispevalo več dejavnikov. Tako je bila kohortna študija izvedena v eni državi, enake metode za določanje kakovosti semena so izvajali trije isti tehniki, naš referenčni center pa je del

[1] Slađana Malić, dr. med., Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; legeartis2005@gmail.com

[2] Dr. Ivan Verdenik, univ. dipl. inž. el., Enota za raziskovalno delo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

[3] Mojca Kolbezen Simoniti, univ. dipl. ing., Androloški laboratorij, Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

[4] Doc. dr. Branko Zorn, dr. med., Oddelek za andrologijo, Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

centraliziranega zdravstvenega sistema, v katerem je zdravljenje neplodnosti krito s socialnim varstvom. Zaradi tega lahko domnevamo, da je bilo izključenih malo pacientov. Poleg morebitnih negativnih okoljskih učinkov na kakovost semena se je v naši raziskavi izpostavilo vprašanje vpliva socioekonomskih dejavnikov (npr. dostopnost in kakovost medicinske oskrbe ter informacij o moški neplodnosti). Slabšanje kakovosti semena je lahko tudi izraz večjega zaupanja perifernih bolnišnic, ki nam pošiljajo vedno težje primere moške neplodnosti.

ABSTRACT

KEY WORDS: time period, regional differences, sperm characteristics, World Health Organization reference values, males from infertile couples, Slovenia

BACKGROUNDS. Over the last 20 years, there have been debates on a plausible decline in semen quality parameters. Some authors argue that semen quality is in decline, whereas others do not recognize any such changes. Large differences in sample size, regional characteristics and study populations make it difficult for experts to reach a consensus. The aim of this study was to determine potential temporal and geographical differences in semen quality in Slovenia over a ten year study period based on the World Health Organization (WHO) criteria. METHODS. In the study, 8.500 results of the first semen analysis of men who attended the Ljubljana Department of Obstetrics and Gynecology during the 2001–2010 study period were retrospectively analyzed. The WHO 1999 and 2010 guidelines and reference values for sperm characteristics were used for classifying patients as being fertile or infertile. The chi-square test and multiple regression analysis were applied. RESULTS. In the entire study population and irrespective of the time period, the percentage of men with normal values of semen parameters was higher when using the WHO 2010 criteria (71.3%) compared to the WHO 1999 criteria (64.6%). The percentage of men with normal sperm reference values was on a decrease (66.8% in 2001 vs. 60.7% in 2010); it also differed between the regions and varied over time. For example, the percentage of infertile men was higher in the Carinthia and Pomurje regions (WHO, 1999). The mean percentage of normal sperm morphology was 26.0% and it deteriorated over time, by 0.5% per year on average. A difference in semen quality was observed between Central Slovenia and other regions, namely that sperm quality is better in Ljubljana and throughout its region. CONCLUSIONS. In the past 10 years, semen quality of Slovene men from infertile couples has deteriorated. The bias level for patient inclusion decreased: a cohort study was conducted in one country over the study period. The same methods of semen analysis were used by the same three technicians and our reference centre is part of a centralized health system in which infertility management is covered by social insurance. Therefore, it is assumed that only a small number of patients were excluded. In addition to negative environmental effects on semen quality, our study also raised some questions about the role of socioeconomic factors (access to and quality of medical care and information on male infertility). Deterioration of semen quality can also be the result of a higher level of confidence in local hospitals, which tend to refer more difficult male infertility cases to our clinic.

Polona Pečlin[1], Andreja Trojner Bregar[2]

Hitro rastoči tumor jajčnika v nosečnosti: Prikaz primera

Rapid Growth of Ovarian Tumour during Pregnancy: Case Report

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: nosečnost, mejno maligni tumor, rak jajčnika

Mejno maligni tumorji jajčnika obsegajo 10–20 % vseh epitelnih tumorjev jajčnika, približno ena tretjina se jih pojavi pri ženskah v rodni dobi. Njihova incidenca in obravnava v nosečnosti je v literaturi opisana redko. Prikazujemo primer triintridesetletne drugorodnice, ki je bila v 38. tednu nosečnosti napotena na pregled v bolnišnico zaradi sumljivega zapisa CTG (angl. *cardiotocography*). Ob sprejemu je bil CTG-zapis normalen, gospa je navajala občutek tiščanja v trebuhu in težjega dihanja, v zadnjih treh tednih je opazila tudi nenavadno hitro rast trebuha. Trebuh je bil ob pregledu zelo povečan, mehak in neobčutljiv, maternica je bila pomaknjena na levo stran. Ultrazvočno smo potrdili vitalno nosečnost, desno ob maternici je bil viden 40 × 20 × 15 cm velik multilokularen tumor, ki je segal od male medenice do ksifoida, ascitesa ni bilo videti. V materinski knjižici je bila pripeta ultrazvočna slika 4 × 5 cm velike ciste desnega jajčnika, ki je bila naključno ugotovljena v prvem trimesečju nosečnosti. Ultrazvočne kontrole omenjene ciste gospa kasneje v nosečnosti ni imela. Iz knjižice je bilo razvidno, da je imela gospa leta 2006 narejeno enukleacijo mucinoznega cistadenoma desnega jajčnika, leta 2008 pa zaradi nenapredovanja poroda nujni laserski rez. Ob sprejemu opravljeni laboratorijski izvidi, vključno s tumorskimi označevalci, niso odstopali od normale. Zaradi stanja po carskem rezu smo se tri dni po sprejemu odločili za elektivni carski rez, rojena je bila zdrava deklica. Desno za maternico je bil prisoten velik multicističen tumor gladke površine, ki je pripadal desnemu jajčniku. Drugih odstopanj od normale v trebušni votlini ni bilo videti. Naredili smo desnostransko adneksektomijo in biopsijo levega jajčnika. Mikroskopski izvid zmrzlega reza tumorja je pokazal, da gre za mucinozni cistadenom. Pacientka je bila odpuščena četrti pooperativni dan. Končni histološki izvid je potrdil prisotnost mucinoznega cistadenoma, vendar je bila v 10 % prisotna tudi mejno maligna komponenta. Čez dva meseca je bila po priporočilu ginekološko-onkološkega konzilija narejena laparoskopija z biopsijo levega jajčnika, peritoneja, omentuma ter apendektomija in desnostranska pelvična limfadenektomija. Histološki izvid ni pokazal odstopanj od normale. Nadaljevanje zdravljenja ni bilo potrebno, predvidene so le redne kontrole. S prikazanim primerom želimo opozoriti, da je pomembno spremljanje vsakega naključno ugotovljenega tumorja jajčnika v nosečnosti, tako zaradi možnosti malignosti kot tudi zapletov (torzije, rupture, hitre rasti itd.). V našem primeru je namreč v prvem trimesečju naključno ugotovljen 4 × 5 cm velik tumor desnega jajčnika na koncu nosečnosti dosegel velikost 40 × 20 × 15 cm. Odločitev za zgodnje kirurško ukrepanje je v vsakem primeru individualna in multidisciplinarna.

[1] Polona Pečlin, dr. med., Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; polonapeclin@gmail.com

[2] Asist. mag. Andreja Trojner Bregar, dr. med., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

ABSTRACT

KEY WORDS: pregnancy, borderline tumour, ovarian neoplasm

Borderline ovarian tumours account for 10–20% of ovarian epithelial tumours; approximately one third of them are diagnosed in childbearing women. Little is known about the incidence and the management of borderline ovarian tumours incidentally diagnosed during pregnancy. We would like to present a case of 33-year old woman, gravida 2 para 1, was referred to our hospital at 38 weeks due to a non-reassuring CTG (cardiotocography) trace. On admission, the CTG trace was normal, but the patient complained of a rapid abdominal distension with pain and a shortness of breath that was reported to have started about three weeks ago. A clinical examination revealed distended and tender abdomen with the uterus pushed to the left side of the abdomen. The ultrasound confirmed a viable foetus, but also revealed a huge abdominal multilocular mass, extending from the pelvis to the xiphoid (40 × 20 × 15cm), but no ascites. In maternal documentation there was an ultrasound image taken during a routine scan at the beginning of the pregnancy, when a mass of 4 × 5 cm was detected in the right adnexal region. The ovarian mass was not monitored during pregnancy. There was a history of enucleation of mucinous cystadenoma of the right ovary in 2006. In 2008, an emergency caesarean section was carried out due to failure to progress in labour. All laboratory findings on admission, including tumour markers, showed no abnormality. The patient underwent an elective caesarean delivery (due to the previous caesarean section). A live and healthy female neonate was delivered. Intraoperatively, a huge, right ovarian multiloculated, smooth surfaced cystic tumour with no other pelvic abnormality was found. Right-sided adnexectomy with left ovary biopsy was performed. The frozen section of the tumour revealed a benign tumour compatible with a mucinous cystadenoma. The patient was discharged on the forth post-operative day. The final pathological report confirmed the existence of mucinous cystadenoma, but with a 10% borderline component. After two months, the patient underwent laparoscopic staging with a biopsy of the left ovary, peritoneum, omentum, appendectomy and right-sided pelvic lymphadenectomy. The pathological report showed no malignancy. The patient requires no further treatment, but regular follow-ups. This case report of a tumorous ovarian process diagnosed during pregnancy stresses the importance of regular follow-ups due to a possibility of its malignancy or adverse effects (torsion, rupture, rapid growth etc.). In our case, the ovarian mass measuring 4 × 5 cm was detected incidentally in the first trimester, but reached the dimensions of 40 × 20 × 15 cm by 38 weeks of gestation. Indications for early surgical intervention should be discussed on an individual patient basis in a multidisciplinary setting.

Bojana Pinter[1], Fani Čeh[2], Tinkara Srnovršnik[3], Mojca Grebenc[4], Ivan Verdenik[5]

Spolno vedenje slovenskih srednješolcev, 2012

Sexual Behaviour of Secondary School Students in Slovenia, 2012

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: mladostniki, kontracepcija, tabletke, kondom, spolna vzgoja

IZHODIŠČA. Mladostniško obdobje je obdobje priložnosti in tveganj, povezanih s spolno dejavnostjo. Delež nosečnosti med mladostnicami v Sloveniji se zmanjšuje: leta 2010 je rodilo 5/1.000 in dovoljeno splavilo 7/1.000 mladostnic, starih 15–19 let. Po zadnjih evropsko primerljivih podatkih je Slovenija najuspešnejša država v preprečevanju mladostniške nosečnosti v Evropski uniji. METODE. V reprezentativni raziskavi o spolnem vedenju slovenskih srednješolcev leta 2012 smo anketirali dijake in dijakinje tretjih letnikov naključno izbranih slovenskih srednjih šol. Sodelovanje dijakov in dijakinj v raziskavi je bilo prostovoljno in anonimno. Raziskavo je odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko. REZULTATI. V raziskavi je sodelovalo 969 srednješolcev, 50,7 % dijakov in 49,3 % dijakinj. Povprečna starost je bila 17,2 ± 0,7 let. Spolno dejavnih je bilo že 52 % dijakov in 57 % dijakinj, srednja starost ob prvem spolnem odnosu je bila 17,8 let za dijake in 17,5 let za dijakinje. Ob prvem spolnem odnosu je kondom uporabilo 79,9 % srednješolcev (oba spola skupaj), 5,1 % hormonsko kontracepcijo, 2,4 % dvojno metodo, 1,6 % prekinjen odnos, 2,4 % druge metode, 0,9 % nujno kontracepcijo, 7,7 % pa ni uporabilo nobene metode. Ob zadnjem spolnem odnosu je kondom uporabilo 54,2 % srednješolcev, hormonsko kontracepcijo 27,0 %, dvojno metodo 4,2 %, prekinjen odnos 4,0 %, druge metode 2,8 %, nujno kontracepcijo 0,7 %, nobene kontracepcije pa ni uporabilo 7,1 % srednješolcev. Srednješolci so do sedaj dobili največ informacij o spolnosti na spletu (51 %), od zdravstvenih delavcev (44 %) in prijateljev (36 %), sledijo knjige, revije (33 %), starši (26 %), učitelji (22 %), lastne izkušnje (19 %), radio, televizija (8 %) in drugo (3 %). V osnovni šoli jih je 85 % dobilo informacije o varni spolnosti, najpogosteje od zdravstvenih delavcev (57 %) in učiteljev (33 %). V srednji šoli je dobilo informacije o varni spolnosti 72 % srednješolcev, najpogosteje od zdravstvenih delavcev (52 %) ali učiteljev (23 %). Polovica srednješolcev (51 %) jih meni, da bi morali varno spolnost v osnovnih šolah pogosteje obravnavati, 44 % pa, da bi morali varno spolnost pogosteje obravnavati tudi v srednjih šolah. ZAKLJUČKI. V starosti 17 let je spolno dejavnih več kot polovica srednješolcev, večina uporablja zanesljivo kontracepcijo, najpogostejši vir informacij o spolnosti je splet.

[1] Prof. dr. Bojana Pinter, dr. med., Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; bojana.pinter@guest.arnes.si

[2] Fani Čeh, vms., univ. dipl. org. zdravstva, Zavod za šolstvo Republike Slovenije, Poljanska cesta 28, 1000 Ljubljana

[3] Tinkara Srnovršnik, dr. med., Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

[4] Mojca Grebenc, dr. med., Zdravstveni dom Ljubljana - Šiška, Derčeva ulica 5, 1000 Ljubljana

[5] Dr. Ivan Verdenik, univ. dipl. inž. el., Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

ABSTRACT

KEY WORDS: adolescents, contraception, pill, condom, sexual education

BACKGROUNDS. Adolescence is the period of opportunities and risks related to sexual activity. Pregnancy rates among adolescents in Slovenia are decreasing: in 2010, there were 5/1.000 births and 7/1.000 abortions in adolescents aged 15–19 years. According to the latest European comparable data, Slovenia is the most successful country in the prevention of teenage pregnancies in the European Union. METHODS. In the representative survey on sexual behaviour of Slovenian secondary school students in 2012, we surveyed third-grade students from randomly selected Slovenian secondary schools. The participation of students in the survey was voluntary and anonymous. The study was approved by the National Medical Ethics Committee of the Republic of Slovenia. RESULTS. The study included 969 secondary-school students; 50.7% of students were boys and 49.3% girls. The average age of students was 17.2 ± 0.7 years. 52% of boys and 57% of girls already had a sexual intercourse; median age at first sexual intercourse was 17.8 years for boys 17.5 years for girls. During the first sexual intercourse, 79.9% of secondary school students used a condom (both genders together), 5.1% hormonal contraception, 2.4% a double method, 1.6% withdrawal, 2.4% other methods, 0.9% emergency contraception, and 7.7% did not use any method. During their last sexual intercourse, 54.2% of students used a condom, 27.0% hormonal contraception, 4.2% double method, 4.0% withdrawal, 2.8% other methods, 0.7% emergency contraception and no contraception was used in 7.1% of cases. Secondary school students obtain the majority of information about sexuality from the internet (51%), health professionals (44%) and friends (36%), followed by books, magazines (33%), parents (26%), teachers (22%), own experience (19%), radio, television (8%) and other sources (3%). In elementary school, 85% of them received information about safe sexuality, mostly from health professionals (57%) and teachers (33%). In secondary school, 72% of them received information about safe sexuality, mostly from health professionals (52%) and teachers (23%). Half of the students (51%) believe that safe sexuality should more often be considered in elementary school, and 44% believe the same for secondary schools. CONCLUSION. At the age of 17, more than half of secondary school students have already had a sexual intercourse, the majority of them using reliable contraception, and the most common source of information about sexuality is the internet.

Peter Ignatov[1], Bojan Atanasov[2], Dimitar Cvetkov[3]

Kvantitativna kardiotokografija - nov pristop pri nadzoru med porodom

Quantitative Cardiotocography - New Approach to Intrapartum Monitoring

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: kvantitativna kardiotokografija, nadzor med porodom

IZHODIŠČA. V prejšnjih prispevkih smo pisali o možnostih izboljšave diagnostičnega potenciala kvantitativne kardiotokografije (angl. *quantitative cardiotocography,* qCTG), s pomočjo katere smo uvedli nove klinične smernice. Z uporabo teh smernic nameravamo oceniti učinkovitost qCTG v primerjavi s standardnim CTG v kombinaciji s odvzemom plodove krvi, če je ta indiciran. METODE. V prospektivno študijo smo vključili 220 nosečnic, ki smo jih naključno razdelili v dve skupini. Vseh 110 žensk v kontrolni skupini smo nadzorovali s standardnim indirektnim CTG. CTG smo interpretirali v skladu z zadnjo revizijo klasifikacije FIGO. Odvzem plodove krvi smo opravili v vseh primerih nenormalnih ali sumljivih izvidov CTG; pH vrednosti pod 7,20 so bile indikacija za urgentni porod. Če so bile vrednosti pH med 7,20 in 7,25, smo čez 30 min opravili ponoven odvzem plodove krvi. Pri pH nad 7,25 smo se za odvzem odločili v skladu z mnenjem nadzornega specialista. Vseh 110 žensk v opazovani skupini smo nadzirali z indirektnim qCTG. CTG smo interpretirali v skladu s smernicami. Za morebitne ukrepe smo se odločali izključno v skladu s temi smernicami. Merili smo incidenco metabolne acidoze (pH < 7,05 in presežek baze > −12 mmol/l v popkovnični arteriji novorojenčkov), število instrumentalnih porodov ter občutljivost oziroma specifičnost qCTG oziroma CTG v kombinaciji z odvzemom plodove krvi pri hipoksiji ploda (pH < 7,20). REZULTATI. V CTG skupini je imelo metabolno acidozo 4,4 % novorojenčkov v primerjavi z 2,2 % v qCTG skupini ($p < 0,05$). Število operativnih porodov je bilo 27,25 % v kontrolni skupini in 16,35 % v qCTG skupini ($p < 0,05$ %). Občutljivost oziroma specifičnost za hipoksijo ploda (pH < 7,20) sta bili 89/67 % v skupini s standardnim CTG in 97/85 % v skupini s CTG. ZAKLJUČKI. Incidenca metabolne acidoze je bila primerljiva v obeh skupinah (pH < 7,05; presežek baze > −12 mmol/l). Indirektni qCTG se je izkazal za bolj specifičnega pri hipoksiji ploda (pH < 7,20), kar ima za posledico bistveno nižji delež operativnih porodov kot standardni indirektni CTG v kombinaciji z odvzemom plodove krvi. V skladu s temi ugotovitvami zaključujemo, da qCTG lahko nadomesti standardni CTG v kombinaciji z odvzemom plodove krvi, ko je to indicirano. Treba bo izpeljati še več randomiziranih multicentričnih študij z več primeri, da bomo ugotovili, če bi uporaba qCTG lahko pomenila zmanjšanje pojavnosti metabolne acidoze pri novorojenčkih.

[1] Dr. Peter Ignatov, dr. med., Nadezhda Hospital, 3 Blaga vest str, Krasna Poliana, 1330 Sofia, Bulgaria; ignatov@orthogyn.com

[2] Prof. dr. Bojan Atanasov, dr. med. Second Municipal Hospital for Obstetrics and Gynecology Sheynovo Pls, 19 Sheynovo str, 1504 Sofia, Bulgaria

[3] Dimitar Cvetkov, dr. med., Nadezhda Hospital for Women's Health, 3 Blaga vest str, Krasna Poliana, 1330 Sofia, Bulgaria

ABSTRACT

KEY WORDS: quantitative cardiotocography, intrapartum monitoring

BACKGROUND. In previous papers, we proposed ways to improve the diagnostic potential of the quantitative cardiotocography (qCTG) computer method, which allowed us to introduce clinical practice guidelines. Using these guidelines, we aim to evaluate the effectiveness of quantitative cardiotocography in comparison to standard cardiotocography (CTG) and – if indicated – foetal blood sampling (FBS). METHODS. A prospective study involved 220 pregnant women, divided randomly into two groups. All 110 women in the control group were monitored with standard indirect cardiotocography. The interpretation of CTG findings was performed according to the latest revision of FIGO classification. We performed FBS of abnormal or suspect CTG tracings and pH values below 7.20 were indicative of urgent delivery. If pH values were in the range between 7.20 and 7.25, another FBS was carried out after 30 minutes. If pH was above 7.25, FBS was repeated according to CTG evaluation by the attending doctor. All patients in the index group (110 women) were monitored with indirect qCTG. Our clinical practice guidelines were used in interpretation of CTG tracings. Obstetric management was strictly based on the recommendations in these guidelines. We measured the incidence of metabolic acidosis (pH < 7.05 and BE > −12 mmol/l in UA of the newborn), the number of instrumental deliveries and the sensitivity/specificity of qCTG and CTG + FBS in relation to foetal hypoxia (pH < 7.20). RESULTS. In the CTG group, 4.4% of newborns were affected by metabolic acidosis as opposed to 2.2% in the qCTG group ($p > 0.05$). The number of operative deliveries was 27.25% and 16.36%, respectively ($p < 0.05$). The sensivity/specificity rates for foetal hypoxia (pH < 7.20) were 89/67% (standard CTG group) and 97/85% (qCTG group). CONCLUSION. The incidence of metabolic acidosis (pH < 7.05; BE > −12 mmol/l) was comparable in both groups. Indirect qCTG shows better specificity for foetal hypoxia (pH < 7.20), which results in significantly lower rates of operative deliveries compared to standard indirect CTG combined with FBS. Based on the above-mentioned findings, we conclude that qCTG can replace standard CTG with FBS when indicated. Further randomized, multicenter trials with larger sample sizes are needed to determine whether the use of qCTG could lead to a reduction in the occurrence of metabolic acidosis in newborns.

Mišo Rajić[1], Nataša Vrhkar[2], Barbara Šajina Stritar[3], Nataša Tul[4]

Prekinitev nosečnosti z mifepristonom in misoprostolom v drugem trimesečju nosečnosti

Termination of Second Trimester Pregnancies with Mifepristone and Misoprostol

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: prekinitev nosečnosti, medicinska indikacija, mifepriston, misoprostol

IZHODIŠČA. Namen raziskave je bil oceniti varnost in učinkovitost umetne prekinitve nosečnosti (UPN) z mifepristonom in misoprostolom (MI-MI) zaradi medicinskih razlogov (strukturne razvojne nepravilnosti plodov, kromosomske nepravilnosti, znotrajmaternična smrt ploda in spontani prezgodnji razpok plodovih ovojev) med 11. in 22. tednom nosečnosti. METODE. V raziskavo smo vključili vse nosečnice med 11. in 22. tednom nosečnosti, pri katerih je bilo treba opraviti UPN z MI-MI zaradi medicinskega vzroka. Nosečnice so 36–48 ur po mifepristonu v odmerku 200 mg *per os* prejele še misoprostol v odmerku 800 µg vaginalno, nato pa misoprostol v odmerku 400 µg bukalno (največ štiri doze v 24 h) do UPN. Če se posteljica ni izločila spontano, smo aplicirali uterotonike, nato pa smo se pri vsakem primeru posebej odločili za kirurško odstranitev zaostale posteljice. Podatke nosečnic (starost, zaporedna nosečnost, višina nosečnosti ob UPN, indikacije za UPN, čas, potreben za UPN, terapija bolečine, čas bivanja v bolnišnici in pojavnost stranskih učinkov) smo analizirali s pomočjo statističnega programa SPSS, verzija 19. REZULTATI. V raziskavo smo vključili 420 nosečnic. Povprečna starost nosečnice je bila 32,7 let (19–47 let). Povprečna višina nosečnosti je bila 16,3 tedna. Za 114 žensk je bila to njihova prva nosečnost. Metoda je bila uspešna pri 419 (99,8 %) nosečnicah; pri 1 nosečnici v 21. tednu nosečnosti, ki je že imela predhodni carski rez, ni prišlo do splava po dveh opravljenih ciklih. Povprečen čas od začetka postopka do UPN je bil 46,7 ure (8–168 ur). Povprečen čas od aplikacije misoprostola do ekspulzije ploda je bil 7,9 ur (1,1–124,6 ur). Povprečen čas od ekspulzije ploda do ekspulzije posteljice je bil 33,8 minut (0–295 minut). V 133 primerih (31,7 %) je bila po UPN potrebna kirurška odstranitev zaostale posteljice oz. delov posteljice. ZAKLJUČKI. Raziskava je pokazala, da je MI-MI varna in učinkovita metoda za UPN zaradi medicinskih razlogov med 11. in 22. tednom nosečnosti. Odstotek kirurške odstranitve zaostale posteljice oz. delov posteljice po UPN je bil 31,7 %.

[1] Mišo Rajić, dr. med., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva 4, 1000 Ljubljana

[2] Nataša Vrhkar, dr. med., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva 4, 1000 Ljubljana

[3] Mag. Barbara Šajina Stritar, dr. med., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva 4, 1000 Ljubljana

[4] Doc. dr. Nataša Tul, dr. med., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva 4, 1000 Ljubljana

ABSTRACT

KEY WORDS: termination of pregnancy, medical indication, mifepristone, misoprostol.

BACKGROUND. The objective was to evaluate the safety and efficacy of termination of pregnancy (TOP) for medical reasons (structural foetal congenital anomalies, foetal chromosomal abnormalities, intrauterine foetal death, early preterm prelabour rupture of membranes) using mifepristone and misoprostol (MI-MI) between the 11 and the 22 week of gestation. METHODS. We collected data from all women requiring TOP with MI-MI for medical reasons. The protocol consisted of 200 mg of mifepristone orally, 36–48 hours later 800 μg of misoprostol vaginally, followed by 400 μg buccally every 3 hours until TOP (maximum of four doses in 24 hours). If the placenta was retained, uterotonics were applied, and a decision was made whether to evacuate the uterus surgically. The data (maternal age, parity, pregnancy gestation, indication for pregnancy termination, duration of termination, pain management, duration of hospital stay and procedure-related complications) were analyzed using statistical software program SPSS, version 19. RESULTS. A total of 420 women were enrolled in the study. The mean age of the women enrolled was 32.7 years (19–47 years). The mean gestational age was 16.3 weeks. For 114 (27.1%) women this was their first pregnancy. The method was successful in 419 (99.8%) cases; one woman (21 weeks of gestation, prior caesarean section) failed to abort after two series of treatment. The average time interval from the beginning of the procedure till TOP was 46.7 hours (8–168 hours). The average time from the application of misoprostol till the expulsion of the foetus was 7.9 hours (1.1–124.6 hours). The average time from the expulsion of the foetus till the expulsion of the placenta was 33.8 minutes (0–295 minutes). In 133 (31.7%) cases, surgical evacuation of the uterus after TOP was performed. CONCLUSION. The use of MI-MI is a safe and effective regimen for TOP for medical reasons between the 11 and the 22 week of gestation. The rate of surgical evacuation of the uterus (for incomplete abortion, retained placenta or haemorrhage) after top is 31.7%.

Mirjam Horvat Četina[1], Uršula Salobir Gajšek[2]

Življenje ogrožajoča ruptura uterusa v 25. tednu nosečnosti po laparoskopski miomektomiji – klinični primer

Life-Threatening Uterine Rupture in 25th Week of Pregnancy after Laparoscopic Myomectomy – Case Report

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: ruptura uterusa, hipovolemični šok, laparoskopska miomektomija

Predstavljamo primer bolnice, ki je bila urgentno operirana zaradi hipovolemičnega šoka ob rupturi maternice v 25. tednu nosečnosti po laparoskopski miomektomiji (angl. *laparoscopic myomectomy*, LPSC-M). Kot pomembni dejavniki tveganja za rupturo se kažejo uporaba mono-bipolarne elektrike, tehnika šivanja in nastanek pooperativnega hematoma v miometriju po LPSC-M. 37-letni bolnici so pred tremi leti opravili LPSC-M: z monopolarno iglo so ji odstranili subserozni miom s premerom 2 cm, hemostaza je bila narejena z bipolarno elektrokoagulacijo, zašita je bila v eni plasti. Pred operacijo je dvakrat rodila in enkrat splavila. Tri leta po operaciji je spontano zanosila, v 16. tednu je imela amniocentezo v Porodnišnici Ljubljana in je zaradi hipovolemičnega šoka prejela transfuzijo. Do sprejema pri nas je bila sedemkrat pregledana pri izbranem ginekologu in trikrat v Ljubljani, vedno je tožila o bolečinah. K nam je bila z urgentnim vozilom pripeljana v 25. tednu nosečnosti s hudo bolečino v trebuhu in znaki hipovolemičnega šoka: trebuh je bil močno boleč, ultrazvočno so bili vidni znaki proste tekočine v trebuhu, stanjšana stena uterusa in plod brez utripov. Narejena je bila takojšnja spodnja mediana laparotomija, najdena ruptura uterusa v fundusu s krvavitvijo in porajajočo placento; dehiscenca stene je bila velikosti 5 cm × 5 cm s prolabiranim amnionom, v abdomnu je bilo okrog 3000 ml krvi; otrok je bil mrtvorojen, deklica, težka 700 g. Naredili smo supracervikalno histerektomijo brez adneksov. Med operacijo in po njej je bolnica prejela transfuzijo, sicer pa je bil pooperativni potek brez zapletov, domov je bila odpuščena peti dan. Ruptura uterusa pomeni življenje ogrožajoče stanje. Nujna je hitra postavitev diagnoze in takojšnja kirurška intervencija. Primerov rupture uterusa po LPSC-M je malo. Vzročni dejavniki še niso točno določeni, a z vsakim novim primerom smo bližje odgovoru, kakšno operativno tehniko uporabiti, kako voditi nosečnost in porod, da bo tovrstnih negativnih izidov nosečnosti čim manj.

[1] Mirjam Horvat Četina, dr. med., Ginekološko-porodniški oddelek, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje

[2] Uršula Salobir Gajšek, dr. med., Ginekološko-porodniški oddelek, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje; urska.salobir.gajsek@gmail.com

ABSTRACT

KEY WORDS: uterine rupture, hypovolemic shock, laparoscopic myomectomy

We present the case of a patient who was urgently operated due to hypovolemic shock caused by uterine rupture in the 25th week of pregnancy after laparoscopic myomectomy (LPSC-M). The 37-year old patient had LPSC-M three years ago; a 2 cm subserosal myoma was removed with a monopolar needle, and the haemostasis was performed with bipolar electrocoagulation, single-layer closure. Three years after the surgery, the patient spontaneously got pregnant, had an amniocentesis in the 16th week, which was performed at the Ljubljana Maternity Hospital, and received a transfusion due to hypovolemic shock. Before being admitted to our clinic, she was examined by her chosen gynaecologist seven times and three times in Ljubljana and always complained about pain. The patient came in an emergency vehicle in her 25th week of pregnancy with intense pain in the abdomen and signs of hypovolemic shock: the abdomen was very painful and the ultrasound showed fluid in the abdomen, a thinning in the uterine wall and the fetus had no pulse. Laparotomy was performed immediately and a uterine rupture was found in the fundus with bleeding and emerging placenta; the wall dehiscence was 5 cm × 5 cm with prolapsed amnion, there were around 3000 ml of blood in the abdomen; the child was stillborn, girl, weighing 700 g. A supracervical hysterectomy without adnexa was performed; she received a transfusion during and after the operation, there were no postoperative complications and the patient went home after five days. Uterine rupture is a life-threatening situation. A fast diagnosis and immediate surgical intervention is necessary. There are few cases of uterine rupture after LPSC-M and common causal factors are not known yet. With each new case, we are closer to the answers about which surgical technique to use, how to lead the pregnancy and delivery in order to minimise such negative pregnancy outcomes.

Sabina Senčar[1], Urška Bizjak Ogrinc[2]

Laserska metoda zdravljenja žensk z urinsko inkontinenco

Laser Treatment of Urinary Incontinence in Women

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: urinska inkontinenca, minimalno invazivno zdravljenje, laser Er:YAG

IZHODIŠČA. Ogromno število žensk trpi zaradi različnih vrst in stopenj urinske inkontinence (UI). Najpogostejša je stresna urinska inkontinenca (SUI), ki se pojavlja ob povečanem pritisku v trebušni votlini: kašljanju, kihanju in fizičnem naporu. Čeprav obstaja cel niz že uveljavljenih terapij, od konzervativnih, kot so Keglove vaje ter električna in magnetna stimulacija mišic medeničnega dna, do najrazličnejših kirurških posegov, kot sta vstavitev transobturatornega traku (angl. *transobturator tape*, TOT) in vstavitev nenapetostnega vaginalnega traku (angl. *tension-free vaginal tape*, TVT), še vedno obstaja potreba po učinkovitem nekirurškem zdravljenju. Pred kratkim se je pojavila nova, laserska metoda, ki temelji na fototermalnem delovanju na sluznico nožnice. Namen najine študije je, da predstaviva klinično vrednotenje nove metode. METODE. Z novo lasersko metodo, pri kateri uporabljamo laser Er:YAG (angl. *erbium-doped yttrium aluminium garnet laser*), sva zdravili pacientke, pri katerih sva diagnosticirali stresno ali mešano urinsko inkontinenco (MUI). Pred posegom so bile vse pacientke klinično pregledane ter razvrščene po vrsti in stopnji UI. Kot orodje sva uporabili vprašalnik ICIQ-UI (angl. *International Consultation on Incontinence Modular Questionnaire – Urinary Incontinence Form*), iz katerega sva oblikovali indeks stopnje inkontinence (ISI), po vzoru Sandvika in Klovninga. Kot dodatna orodja za ocenjevanje učinkovitosti posega sva uporabili perineometrične meritve in ultrazvok rezidualnega urina. Pacientke so imele en poseg ali dva z razmikom dveh mesecev. Bolečina med posegom je bila merjena s pomočjo 11-stopenjske (0–10) številčne, vizualne analogne skale. Kontrolni pregledi so bili opravljeni po dveh, štirih in šestih mesecih po prvem posegu. REZULTATI. V obdobju enega leta sva z laserjem Er:YAG zdravili 108 pacientk (povprečna starost 50,5 let, povprečni ITM 24,6, povprečno število otrok 2,0). Pri 68 pacientkah (63 %) je bila diagnosticirana SUI, pri 40 (37 %) pa MUI. Povprečen rezultat indeksa stopnje inkontinence pred posegi je bil 5,7 (srednja UI). Največ pacientk, 50 (46,3 %), je imelo blago UI, 31 (28,7 %) srednje težko in 27 (25 %) težko obliko UI. Na kontroli po šestih mesecih je bilo pri veliki večini pacientk (91,7 %) izmerjeno zmanjšanje stopnje UI. Samo pri osmih pacientkah (8,3 %) je stopnja UI ostala enaka, čeprav so bila tudi pri njih ugotovljena izboljšanja. Bolečina med postopkom je bila minimalna (povprečna stopnja 0,6 na skali do 10), velika večina pacientk (92,6 %) pa je svoje izboljšanje ocenila kot zelo dobro ali odlično (ozdravljene). Opažali nisva nobenih neželenih učinkov laserskega posega. ZAKLJUČKI. Najina klinična evalvacija nove laserske terapije stresne in mešane urinske inkontinence je pokazala visoko stopnjo učinkovitosti posega, brez neželenih stranskih učinkov. Neudobje pacientk med posegom je bilo minimalno in zadovoljstvo s terapijo zelo visoko. Za oceno trajnosti doseženih učinkov je potrebno daljše sledenje, zato načrtujeva tudi kontrolne preglede svojih pacientk po 12 in 24 mesecih.

[1] Sabina Senčar, dr. med., Juna d. o. o., Savska cesta 10, 1000 Ljubljana; sabina.sencar@juna.si
[2] Mag. Urška Bizjak Ogrinc, dr. med., Juna d. o. o., Savska cesta 10, 1000 Ljubljana

ABSTRACT

KEY WORDS: urinary incontinence, minimally invasive treatment, Er:YAG laser

BACKGROUNDS. Many women are suffering from various types and grades of urinary incontinence (UI), most of them from stress urinary incontinence (SUI), which appears during coughing, sneezing, or physical exertion. Although there are already many therapies for SUI, from conservative ones, such as Kegel exercises and electro- or magnetic stimulation of pelvic floor muscles to various surgical ones, such as transobturator tape and tension-free vaginal tape insertion, there is still a need for a non-surgical, yet effective therapy. Lately, a novel laser therapy based on thermal action on vaginal mucosa appeared on the market and the goal of this study was to clinically evaluate this newly proposed therapy. METHODS. Patients with diagnosed stress and mixed urinary incontinence (MUI) were treated with the new erbium-doped yttrium aluminium garnet (Er:YAG) laser treatment. Prior to treatment, all patients were clinically inspected and classified according to incontinence types and grades using the International Consultation on Incontinence Modular Questionnaire – Urinary Incontinence Form (ICIQ-UI) and forming an Incontinence Severity Index (ISI) similarly as Sandvik and Kovning did. Additional assessment tools included perineometric measurements and post-void residual urine volume measurements. Patients received one or two treatment sessions with a two-month interval between the sessions. Treatment discomfort was measured at every session with an 11-point numerical visual analogue scale. Follow-ups with repeated measurements were performed at 2, 4 and 6 months. RESULTS. During a 12-month period, 108 patients (average age 50.5 years, average BMI 24.6, average parity 2.0) were treated with Er:YAG laser. Out of all patients, 68 (63%) were diagnosed with SUI and 40 (37%) with MUI. The average ISI score before the treatment was 5.7 points (moderate UI). Most of the patients, 50 (46.3%), had mild, 31 (28.7%) moderate and 27 (25%) severe UI before the treatment. At the six month follow-up, the large majority of patients (91.7%) reported a decrease in their UI severity grades and only eight (8.3%) of them remained with the same severity grade, but even in these patients ISI scores were lower. Treatment discomfort was very low (average grade 0.6 out of 10) and a large majority of patients (92.6%) assessed their improvement as significant or excellent (healed). There were no reported adverse effects of this treatment. CONCLUSIONS. This clinical evaluation of a new non-invasive Er:YAG laser treatment for stress and mixed urinary incontinence showed high efficacy in improvement of UI with no adverse effects noted. Patients' discomfort during the treatment was minimal, while their satisfaction was very high. A longer follow-up is necessary to evaluate the duration of treatment effects, therefore we are looking forward to seeing our patients at 12 and 24 months post-op.

Gabrijela Simetinger[1], Darija Šćepanović[2]

Nove možnosti zdravljenja izzvane vulvodinije - primer zdravljenja s transkutano električno živčno stimulacijo

New Treatment Options for Provoked Vulvodynia - Example of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation Treatment

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: vulvodinija, neugodje, obravnava, transkutana električna živčna stimulacija

IZHODIŠČA. Vulvodinija je definirana kot neugodje, najpogosteje razloženo kot pekoča bolečina v predelu vulve, ki nastane v odsotnosti ustreznih vidnih sprememb ali specifičnih klinično spoznavnih nevroloških motenj. Vulvodinijo se deli glede na anatomsko mesto bolečine in glede na to, ali je bolečina izzvana ali neizzvana. Etiologija vulvodinije je najpogosteje primarno razložena z biomedicinskimi dejavniki, spremembami v imunskem sistemu ali iatrogeni dejavniki. Tudi različni psihološki in spolni dejavniki lahko vplivajo na vulvodinijo ali jo celo izzovejo. Za obravnavo vulvodinije je želen timski pristop, ki vključuje ginekologa in strokovnjake s področij psihoseksualne medicine, fizioterapije in obravnave bolečine. Pri bolnicah z lokalno izzvano vulvodinijo, odporno na druge oblike zdravljenja, sledi vulvektomija. Namen prikaza primera je izpostaviti primer bolnice z izzvano vulvodinijo, neodzivno na zdravila, pri kateri smo se, da bi se izognili vulvektomiji, odločili poskusiti terapijo s transkutano električno živčno stimulacijo (TENS). Bolnica je pisno privolila v raziskavo. METODE. Petintridesetletna bolnica se je že pri 18 letih zdravila z antidepresivi iz skupine selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina. Po drugem porodu so se ji pojavili napadi tesnobe, povišan krvni tlak, tiščanje v prsih in alergija. Pričela se je zdraviti z anksiolitikom in betablokatorjem. Pred enim letom je bolnica prišla na pregled zaradi srbečice na spolovilu. Pri ginekološkem pregledu so bile vidne petehije po perineju. Terapija z lokalnim in peroralnim antimikotikom, kortikosteroidom ter lokalnim anestetikom je bila neuspešna. Test z vatirano palčko je razkril občutljivost in bolečnost na vestibulumu. Histološka slika biopsije bolečega mesta je kazala na blago nespecifično kronično vnetje. Bolnici je bil odsvetovan vaginalni spolni odnos. Za oceno uspešnosti terapije s TENS-om sta bili pred obravnavo in po zadnji, 20., obravnavi uporabljeni naslednji lestvici: indeks ženske spolne funkcije (angl. *female sexual function index*, FSFI) in vizualna analogna lestvica (angl. *visual analogue scale*, VAS). Bolnica je dvakrat tedensko prejela stimulacijo z vaginalno sondo, aplicirano v dveh 15-minutnih zaporednih intervalih (prvi interval: dolžina dražljaja 50 μs, frekvenca 10 Hz, drugi interval: dolžina dražljaja 100 μs, frekvenca 50 Hz). REZULTATI. Stopnja srbečice, merjena z VAS, je bila pred terapijo ocenjena z 10, po terapiji pa z 0. Srbečica je izginila že po prvih dveh terapijah. Bolnica je pred terapijo na FSFI zbrala 32 točk, po njej pa 91 točk. ZAKLJUČKI. TENS je enostavna, učinkovita in varna terapija za zdravljenje izzvane vulvodinije.

[1] Asist. Gabrijela Simetinger, dr. med., Splošna bolnišnica Novo mesto, Šmihelska cesta 1, 8000 Novo mesto; gabrijela.simetinger@siol.net

[2] Mag. Darija Šćepanović, viš. fiziot., Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

ABSTRACT

KEY WORDS: vulvodynia, discomfort, management, transcutaneous electrical nerve stimulation

BACKGROUNDS. Vulvodynia has been defined as vulvar discomfort, most often described as a burning pain, occurring in the absence of relevant findings or a specific, clinically identifiable, neurologic disorder. Vulvodynia can be further classified by the anatomical site of the pain and also by whether pain is provoked or unprovoked. Most commonly it is primarily explained by bio-medical factors, changes in the immune system or iatrogenic factors. However, various psychological, sexual and context-related factors have also been documented to contribute to vulvodynia or perhaps elicit the condition. To manage the various components, a team approach may be required, led by a gynaecologist and assisted by experts in psychosexual medicine, physiotherapy, and pain management. In patients with locally provoked vulvodynia, refractory to other treatments, surgical excision of the vestibule may be considered. To avoid surgical treatment of provoked vulvodynia, refractory to other treatment, transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) was tried out. The patient consented to participate in the study. METHODS. A 35-year-old patient has been treated for depression with selective serotonin reuptake inhibitors since the age of 18. After the second birth, she started suffering from anxiety, hypertension, chest pressure and allergy. She was treated with an anxiolytic and a beta blocker. A year ago, she got genital itching. Gynaecological examination revealed petechiae on perineum. Treatment with a local and peroral antimycotic product, corticosteroid ointment and local anaesthetic proved unsuccessful. Cotton swab testing of the vestibulum revealed sensitivity and pain and the biopsy of the painful area showed mild non-specific chronic inflammation. The patient was advised not to have sexual intercourse. The female sexual function index (FSFI) and the visual analogue scale (VAS) ware used before and after the 20 treatment sessions. The stimulation was delivered through a commercially available vaginal probe. The protocol for TENS was 15 minutes of 10 Hz frequency and a pulse duration of 50 microseconds followed by 15 minutes of 50 Hz frequency and a pulse duration of 100 microseconds, twice a week. RESULTS. The baseline score of VAS was 10 and the post-treatment score was 0. The vaginal itching disappeared after only two consecutive treatment sessions with TENS. FSFI score improved from 32 to 91. CONCLUSIONS. TENS is a simple, effective and safe treatment for the management of provoked vulvodynia.

Helena Šavc[1], Branka Verdnik Golob[2]

Essure v Splošni bolnišnici Slovenj Gradec – učna krivulja in sledenje

Essure in General Hospital Slovenj Gradec – Learning Curve and Follow-Up

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: Essure, vaginalna sterilizacija, učna krivulja, histeroskopija

IZHODIŠČA. Vstavitev mikrovložkov Essure postaja vedno pogostejša metoda neinvazivne, enostavne in varne trajne zaščite pred nosečnostjo. Izvaja se z uporabo sodobnih principov ambulantne histeroskopije, kar pomeni brez anestezije, brez spekula in tenakula. Uporabljamo nizek intrauterini tlak in majhne operativne inštrumente. Vložke vstavimo skozi tubarna ostija v proksimalni del jajcevodov. Kontrola pri operaterju po treh mesecih je ključna, saj je dokazano, da je po tej vrsti sterilizacije najpogostejši vzrok nosečnosti v nedosledni in nepravilni kontroli (48 %). METODE. Opravili smo retrospektivno analizo skupine žensk, pri kateri smo izvedli sterilizacijo Essure v naši ustanovi. Obravnavo smo razdelili na dva časovna intervala, prvi od novembra 2010 do marca 2012, drugi od aprila 2012 do marca 2013. Želeli smo izmeriti vpliv učne krivulje na rezultate. Pri posegih smo uporabili vaginoskopski pristop brez anestezije. Po juniju 2012 smo v protokol sledenja kot prvo preiskavo uvedli vaginalni ultrazvok namesto rentgenograma male medenice. V nejasnih ali sumljivih primerih smo naredili še rentgenogram in/ali histerosalpingogram za potrditev pravilne lege vložkov in okluzije jajcevodov. REZULTATI. Med novembrom 2010 in marcem 2013 smo v naši ustanovi vstavili mikrovložke Essure 156 ženskam. Povprečna starost je znašala 42,86 let (28–48 let). V prvem opazovalnem obdobju je poseg povprečno trajal 8,02 minute, v drugem pa 7,08 minute. Povprečna vrednost vizualne analogne skale med posegom je v prvem obdobju znašala 3,2, v drugem pa 2,84 (0–7). V prvem obdobju smo dosegli bilateralno vstavitev v 88 %. V drugem obdobju smo takojšnjo bilateralno vstavitev dosegli v 64 od 69 primerov (92,7 %), v dodatnih dveh primerih je bilateralna vstavitev uspela v dveh delih (drugi vložek v naslednjem ciklusu), tako da je bila narejena bilateralna vstavitev v 66 od 69 primerov (95,6 %). Do zdaj smo zabeležili le dva primera predrtja maternice (1,2 %), enega v prvem in enega v drugem obdobju. V drugem obdobju smo uspešno vstavili vložek Essure pri štirih primerih ob IUD/IUS *in situ* (angl. *intrauterine device/intrauterine system*). V prvem obdobju smo imeli en tak primer. ZAKLJUČKI. Sterilizacija Essure z vaginoskopskim pristopom je ambulantni poseg z visoko uspešnostjo. Ženske so z njim zelo zadovoljne. Učna krivulja ima pomemben vpliv na rezultate.

[1] Asist. Helena Šavc, dr. med., Oddelek za ginekologijo in porodništvo, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska cesta 1, 2390 Slovenj Gradec; lenkasavc@yahoo.co.uk

[2] Branka Verdnik Golob, dr. med., Oddelek za ginekologijo in porodništvo, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska cesta 1, 2390 Slovenj Gradec

ABSTRACT

KEY WORDS: Essure, vaginal sterilisation, learning curve, hysteroscopy

BACKGROUND. The placement of Essure tubal micro implants has become an increasingly frequent method of non-invasive, simple and safe permanent birth control. It is performed using modern principles of office hysteroscopy, meaning no anaesthesia, no speculum or tenaculum, low pressure, using small instruments. The inserts are placed into the openings of the proximal fallopian tubes. Follow-up after three months is crucial because the most common aetiology of reported pregnancies is the failed post-procedure follow-up (48%). METHODS. We performed a retrospective analysis of a number of women who had Essure device implanted in our institution. The analysis is divided in two parts: the first from November 2010 till March 2012 and the second from April 2012 till March 2013 to verify the impact of the learning curve on results. We used the vaginoscopic approach with no anaesthesia. Since June 2012, the follow-up protocol using transvaginal ultrasound instead of pelvic X-ray as the first line method has been implicated. In suspicious cases, we performed the hysterosalpingogram to confirm the correct position of the implants and the tubal occlusion. RESULTS. Between November 2010 and March 2013, the Essure device was implanted in 156 women at our institution. Mean age of the women was 42.86 (range 28–48 years). Mean procedure time was 8.02 minutes for the first and 7.08 minutes for the second period. Mean visual analogue pain scale during the procedure was 3.2 in the first and 2.84 in the second period (range 0–7). In the first period, we achieved bilateral placement in 88% of cases. In the second period, the immediate bilateral placement was achieved in 64 out of 69 cases (92.7%), the postponed bilateral placement (second implant in the next month) was done in two cases, so the overall bilateral placement was achieved in 66 out of 69 cases (95.6%). Until now, we have only had two cases of uterine perforation (1.2%), one in the first and one in the second period. In the second period we successfully placed Essure in 4 cases with IUD/IUS *in situ* (intrauterine device/intrauterine system), there was one such case in the first period. CONCLUSION. Essure sterilisation with vaginoscopic approach is an office procedure with a high success rate among satisfied patients. The learning curve has significant impact on results.

Mariusz Kosi[1], Vladimir Weber[2], Igor Pirc[2], Hatije Ismaili[3]

Varnost in učinkovitost sistema *Ophira Mini Sling* v prvi seriji primerov – več kot dvoletno spremljanje rezultatov v treh splošnih bolnišnicah v Sloveniji

Safety and Efficacy of Ophira Mini Sling System in First Series of Cases. More than 2-year Follow-up in Three General Hospitals in Slovenia.

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: ženska inkontinenca urina; zdravljenje z minimalno invazivno kirurgijo, mini sling

IZHODIŠČA. Sistem Ophira Mini sling (Promedon) omogoča inovativen anatomski pristop zdravljenja stresne urinske inkontinence pri ženskah (SUI) z implantacijo nenapetostnega traku pod sečnico. Trak se pritrdi (usidra) v obturacijsko mišico internus dvostransko na ravni kitnega loka, za kar je potreben le en vaginalni rez. Takšen poseg zmanjša kirurške travme in omogoča, da se postopek izvede ambulantno. Cilj te študije je poročati o do dvoletnih rezultatih uporabe sistema Ophira Mini Sling v treh splošnih bolnišnicah v Sloveniji. METODE. Od januarja 2011 do marca 2013 smo pri 174 bolnicah s stresno urinsko inkontinenco (SUI) opravili zdravljenje z nenapetostnim vaginalnim trakom Ophira Mini Sling. Trak je polipropilenska monofilamentna mrežica tipa 1, ki je pritrjena na dva kraka z večtočkovnimi sidri po principu ribje kosti. Delo vključuje anamnezo, fizični pregled, stresni test, inkontinenčni vprašalnik, v nekaterih primerih smo uporabili še angl. *padtesta* in v nekaterih urodinamike. Postopek je potekal v lokalni anesteziji z Xylocainom ali s Chirocainom. V vertikalni, približno en cm dolg nožnični rez, ki je bil izveden približno en cm od izvodila sečnice, smo vstavili vsadek – nenapetostni trak, ki se je na več točkah s fiksirnimi kraki fiksiral v obturacijsko mišico internus. Trak smo pod sečnico zategovali tako, da smo ga glede na anatomiijo bolnice potisnili globlje ali bolj plitvo v samo mišico, pri čemer je bil cilj, da se obturacijska membrana ne prebode, saj tako pooperativnih bolečin skoraj ni. Test s kašljem smo izvedli v vseh primerih. Hitro – že v letu 2011 – smo začeli uporabljati prenovljen proizvod, ki je imel krajša fiksirna kraka, daljši suburetralni trak, izboljšano rokovanje ter omogočal enostavnejši poseg, na rezultate posegov pa ni bilo vpliva. REZULTATI. Večina bolnic je prestala postopek v lokalni anesteziji. Izjemoma, le v nekaj primerih smo uporabili splošno ali regionalno anestezijo, v skladu z odločitvijo anesteziologa. Povprečni operativni čas je bil manj kot 15 minut. Cistoskopija ni bilo obvezna. Folleyjev kateter smo odstranili takoj po posegu. Bolnice so bile izpuščene v domačo oskrbo takoj po spontanih mikcijah. Hudih krvavitev ali tehničnih problemov pri vstavitvi samega nenapetostnega traku nismo opazili. Rezidualni urin v sečnem mehurju smo merili le v primerih, če bolnice niso mogle spontano urinirati. Okužb, hudih krvavitev ali spolne disfunkcije

[1] Mariusz Kosi, dr. med., Oddelek za ginekologijo in porodništvo, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska cesta 1, 2380 Slovenj Gradec; mariusz.kosi@sb-sg.si

[2] Prim. Vladimir Weber, dr. med., Oddelek za ginekologijo in porodništvo, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje

[3] Igor Pirc, dr. med., Oddelek za ginekologijo in porodništvo, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje

[4] Hatije Ismaili, dr. med., Oddelek za ginekologijo in porodništvo, Splošna bolnišnica Novo mesto, Šmihelska cesta 1, 8000 Novo mesto

nismo opazili. Erozijo traku smo opazili pri treh bolnicah in smo jo rešili konzervativno v vseh primerih. Bolnic z zastojem urina ni bilo. Poškodbo sečnega mehurja smo opazili v dveh primerih, v enem smo nenapetostni trak popolnoma odstranili, v drugem primeru pa smo s pomočjo cistoskopije odstranili le del fiksirnega kraka. En primer hematoma v paracolpiumu je bil rešen prav tako konzervativno. Rezultati so primerljivi z literaturo in kažejo, da je ta tehnika implantacije nenapetostnega traku enostavnejša in ima enako stopnjo uspešnosti v bistveno krajšem času z manjšo stopnjo zapletov. ZAKLJUČKI. Večtočkovna fiksacija krakov nenapetostnega traku po principu ribje kosti omogoča primarno in stabilno fiksacijo slinga. Resnih neželenih dogodkov, ki so povezani s transobturatorno potjo, kot so okužbe in trdovratne pooperativne bolečine, ni bilo zaznati. Zdi se, da je sistem Ophira Mini Sling učinkovita, minimalno invazivna možnost za zdravljenje stresne urinske inkontinence in ima mesto v okviru enodnevne bolnišnične obravnave.

ABSTRACT

KEY WORDS: female urinary incontinence, treatment, minimally invasive surgery, mini-sling.

BACKGROUND. The Ophira Mini Sling System (Promedon) is an innovative anatomical approach that involves placing a mid-urethral low-tension tape anchored to the obturator internus muscles bilaterally at the level of tendineous arch by a single vaginal incision. It minimizes surgical trauma and enables outpatient procedure. The aim of this study is to report more than two years of follow-up results using the Ophira in three Slovenian public hospitals. METHODS. From January 2011 to March 2013, 174 female patients with stress urinary incontinence underwent treatment with the *Ophira Mini Sling System*. The device has a Type 1 polypropylene monofilament mesh held between two self-anchoring polypropylene arms with a multi-point fixation design, which are connected to a disposable retractable insertion guide during the procedure. The work-up included history, physical examination, stress test, Incontinence Questionnaire, in some cases a pad test and in some urodynamics. The procedure was conducted under local anaesthesia with Xylocaine or Chirocaine. A vertical approx. 1 cm long vaginal incision was performed approx. 1 cm below the urethral meatus to implant the prosthesis, which was tightened under the urethra in order to push the fixation arm inside the internus obturator muscle, avoiding the puncturing of the obturator membrane (less or no post-operative pain). During the procedure, we tested all cases with a cough test. Already in 2011 we started using the new generation of products which have shorter fixation arms, a longer mesh part, and are more easily manipulated, thus simplifying procedure. However we did not see any direct impact on the results using the new generation sling. RESULTS. Most of the patients underwent the procedure under local anaesthesia. Eventually, we only used general or regional anaesthesia in a few casesin accordance with the anaesthesiologist's decision. Mean operative time was less than 15 minutes. Cystoscopy was not mandatory. No Foley catheter was left in place. The patients were discharged immediately after spontaneous voiding. Severe bleeding and technical problems of the device were not observed. Postvoid residual volumes were variable across time. Infections, severe bleeding or sexual dysfunction were not observed. Mesh exposure was observed in 3 patients and was managed conservatively in all cases. There were no patients with urinary retention. We observed bladder injury in 2 cases; in one, the sling was completely removed and in the second case we extracted the arm which perforated the bladder cystoscopically. One case of haematoma in paracolpium was also solved conservatively. These results are comparable to literature, showing that this technique has the same rate of success, quicker procedure, lower rate of complications and no further issues complications. CONCLUSION. The multipoint fixation arms provided primary and stable fixation of the sling over time. The most severe adverse events related to the transobturator route, such as infection and post-operative persistent pain, were not observed. Ophira Mini Sling System appears to be an effective, minimally invasive option for the treatment of stress urinary incontinence ant has its place in office procedures.

Adolf Lukanovič[1], Matija Barbič[2], Tina Kunič[3], David Lukanovič[4]

Single incision Ophira Mini Sling – minimalno invazivna kirurška metoda zdravljenja stresne urinske inkontinence pri ženski

Single Incision Mini Sling Ophira-Minimaly Invasive Method for the Treatment of Female Stress Urinary Incontinenece

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: stresna urinska inkontinenca, minimalna invazivna metoda, Ophira

IZHODIŠČA. Od 5 do 13 % žensk potrebuje zdravljenje zaradi stresne urinske inkontinence. Kadar je vzrok za stresno urinsko inkontinenco slabost podpornih struktur sečnice in vratu sečnega mehurja, je zdravljenje operativno. Ophira je nova generacija slingov, ki jih vnašamo pod sečnico skozi eno samo vbodno mesto, zato predstavljajo korak naprej v prizadevanju za minimalno invazivnost kirurškega posega. Želeli smo ugotoviti prednosti metode mini sling, kako bolnice ocenjujejo uspeh operacije in hkrati ugotoviti, kateri dejavnik je povezan z morebitno motnjo mikcije po operaciji. METODE. V študiji smo obravnavali 83 bolnic, ki so bile operirane na Ginekološki kliniki v Ljubljani zaradi stresne urinske inkontinence z uporabo metode Ophira Mini Sling od januarja 2012 do januarja 2013. Študija je potekala prospektivno. Uporabili smo specialni protokol za predoperativno in pooperativno obravnavo. Protokol vsebuje anamnezo, ginekološki status, stresni test leže, intraoperativne in pooperativne zaplete (krvavitve, uroinfekt in druge zaplete), antibiotično zdravljenje, vrsto anestezije, čas zdravljenja v bolnišnici. V drugem delu študije smo anketirali 60 naključno izbranih bolnic, ki so bile operirane na Ginekološki kliniki v Ljubljani. REZULTATI. S kliničnim pregledom, vključno s padtesti z metilenskim modrilom, smo ugotovili v 94 % izboljšanje stanja. Večina operiranih bolnic je ocenila, da je bilo kirurško zdravljenje uspešno (zelo dobro oziroma dobro) v 82,7 % in zadovoljivo v približno 12 %. Samo dve anketirani bolnici sta ocenili zdravljenje za neuspešno. Statistična analiza vprašanja iz ankete pokaže, da bi se 86,6 % bolnic ponovno odločilo za operacijo. ZAKLJUČKI. Raziskava je potrdila številne prednosti metode Ophira Mini Sling: je mikroinvazivna, izvaja se v lokalni anesteziji, pri nobeni bolnici ni bilo potrebno pooperativno kateteriziranje, minimalna pooperativna bolečina, redki intraoperativni in pooperativni zapleti, kratek čas zdravljenja v bolnišnici, delovna odsotnost je skrajšana. Operacija je enostavna in lahka za edukacijo drugih. Vendar pa je njen uspeh nekoliko slabši v primeru pridružene urgentne urinske inkontinence. Ker so vzroki za uhajanje vode pogosto kombinirani, je treba bolnice seznaniti z večjo verjetnostjo pojava simptomov urgentne inkontinence po operaciji. Zato je doktrina Ginekološke klinike v Ljubljani, da v sklopu predoperativnega diagnostičnega postopka opravimo tudi urodinamsko meritev.

[1] Izr. prof. dr. Adolf Lukanovič, dr. med., Klinični oddelek za ginekologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; adolf.lukanovic@guest.arnes.si

[2] Doc. dr. Matija Barbič, dr. med., Klinični oddelek za ginekologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

[3] Tina Kunič, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

[4] David Lukanovič, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

ABSTRACT

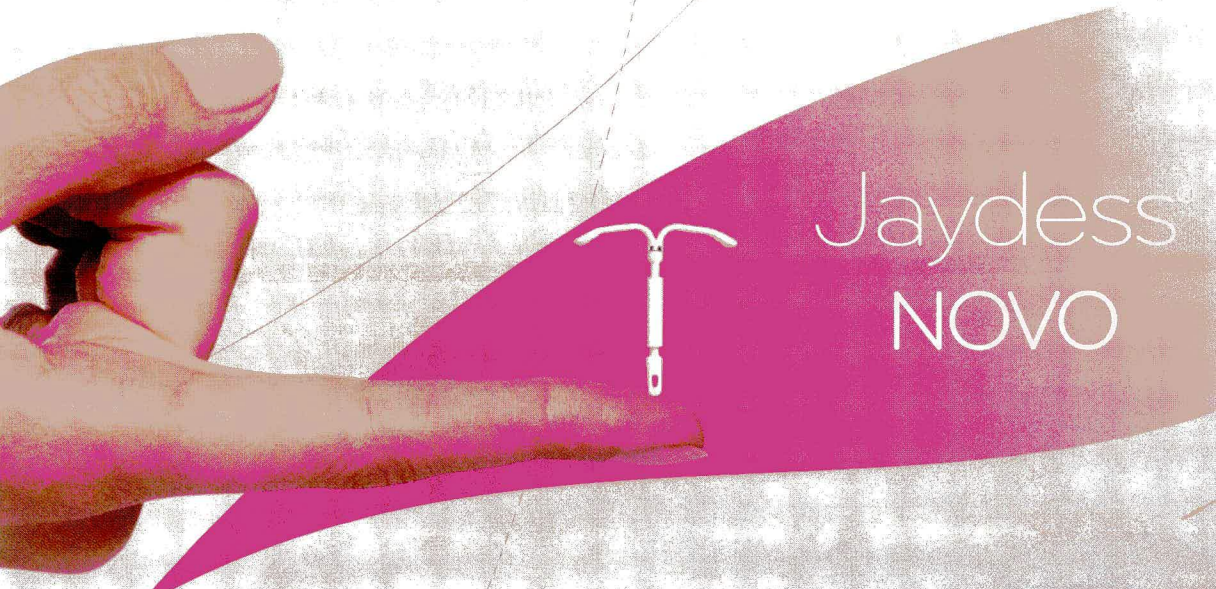
KEY WORDS: stress urinary incontinence, minimally invasive surgery, Ophira Mini Sling

BACKGROUNDS. From 5 to 13% of women need help because of urinary leakage. If this happens because of hypermobile urethra due to weakened structures of the pelvic floor, surgical treatment is performed. Ophira Mini Sling is a new generation of slings which requires a single sub-urethral incision for the insertion and therefore proves our tendency to minimize even minimally invasive surgeries. We wanted to find out the advantages of the mini sling method, evaluate the success rate according to the patients and determine the factors that influence possible post-operative micturition disturbances. METHODS. 83 patients suffering from stress urinary incontinence who underwent Ophira mini sling intervention at our department from January 2012 to January 2013 were included in the study. This was a prospective research project using a special protocol for pre- and post-operative evaluation. This protocol includes: history, gynaecological status, stress test,... intraoperative and post-operative complications (bleeding, infection and other disturbances), antibiotic prophylaxis, type of anaesthesia, duration of hospital stay. In the second part of the study we inquired 60 chosen patients operated at our department. RESULTS. We clinically assessed improvement with methylene blue pad tests in 94% of cases. Majority of patients (82.7%) defined result of surgery as successful (very good or good), and moderate in approximately 12%. Only two patients have the opinion that the treatment was unsuccessful. Statistical analysis of the questionnaire shows that 86.6% of operated patients would decide for surgery again. CONCLUSION. Our study pointed out several advantages of this surgical method. Ophira Mini Sling is a minimally invasive surgery, which can be performed with local anaesthesia. No patient needed post-operative catheterisation, there was minimal post-operative pain, rare intraoperative and post-operative complications, short hospital stay, and a short sick leave. This method is simple and easy and the learning curve is short. We have to be aware that the success rate is lower in cases of concomitant urge incontinence. As the aetiology of urinary incontinence is complex, we have to inform the patients of the possible post-operative de novo urgency. This is why the guidelines at our department determine the pre-operative nature of the whole diagnostic protocol including urodynamic measurements.



Belara® NOVA tabletka za ženske, ki želijo več kot zanesljivo kontracepcijo!

GEDEON RICHTER



Jaydess® NOVO

Sodobna kontracepcija za največ tri leta

- brez dnevne, tedenske ali mesečne rutine[1]
- klinično preskušena pri ženskah, ki so ali še niso rodile[1, 2]
- visoka učinkovitost ob nizkem odmerku hormona[1, 2]
- najmanjši intrauterini sistem – lažja vstavitev[2]
- hitra povrnitev plodnosti po odstranitvi[1]

Literatura: 1. Jaydess Povzetek glavnih značilnosti zdravila 2. Gemzell-Danielsson et al. Fertility and Sterility 2012; Vol 97 (3): 616-622

jaydess®

L.SI.05.2013.0261

Jaydess® Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila

IME ZDRAVILA: Jaydess 13,5 mg intrauterini dostavni sistem

KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA: Intrauterini dostavni sistem vsebuje 13,5 mg levonorgestrela. Pomožne snovi: polidimetilsiloksanski elastomer, brezvodni koloidni silicijev dioksid, polietilen, barijev sulfat, črn železov oksid (E172), srebro

FARMACEVTSKA OBLIKA: Intrauterini dostavni sistem (IUS). Velikost zdravila Jaydess: 28 mm x 30 mm x 1,55 mm

TERAPEVTSKE INDIKACIJE: Kontracepcija za obdobje do treh let.

ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE: Odmerjanje: Zdravilo Jaydess se vstavi v maternično votlino in učinkuje do tri leta. Vstavitev in odstranitev/zamenjava: Priporočljivo je, da zdravilo Jaydess vstavljajo le zdravniki/zdravstveno osebje, ki imajo izkušnje z vstavljanjem IUS in/ali so bili usposobljeni za vstavljanje zdravila Jaydess. Zdravilo Jaydess se vstavi v maternično votlino v sedmih dneh po začetku menstruacije. Zdravilo Jaydess se lahko zamenja z novim sistemom kadar koli med ciklusom. Zdravilo Jaydess se lahko vstavi tudi takoj po splavu v prvem trimesečju nosečnosti. Po porodu je treba z vstavitvijo počakati, dokler se maternica ne zmanjša na normalno velikost, vendar se zdravila ne sme vstaviti prej kot šest tednov po porodu. Če je zmanjševanje maternice zelo upočasnjeno, se lahko počaka do 12 tednov po porodu. Če pride med vstavitvijo do težav in/ali se med vstavitvijo ali po njej pojavijo hude bolečine ali krvavitev, je treba takoj opraviti klinični pregled ter pregled z ultrazvokom in na ta način izključiti perforacijo. Zdravilo Jaydess se od drugih IUS razlikuje po tem, da je na ultrazvoku viden srebrn obroček. Ker T-nosilec zdravila Jaydess vsebuje barijev sulfat, je viden na rentgenskih slikah. Sistem je treba odstraniti najpozneje do konca tretjega leta. Če želi ženska še naprej uporabljati isto metodo, se lahko takoj po odstranitvi prvotnega sistema vstavi nov sistem. Starejše bolnice:Zdravila Jaydess niso preučevali pri ženskah, starejših od 65 let. Uporaba zdravila Jaydess ni indicirana pri ženskah v obdobju po menopavzi. Bolnice z jetrno okvaro: Zdravila Jaydess niso preučevali pri ženskah z jetrno okvaro. Zdravilo Jaydess je kontraindicirano pri ženskah z akutno jetrno boleznijo ali jetrnim tumorjem. Bolnice z ledvično okvaro: Zdravila Jaydess niso preučevali pri ženskah z ledvično okvaro. Pediatrična populacija: Varnosti in učinkovitosti zdravila Jaydess pri ženskah, mlajših od 18 let, niso preučevali. Uporaba tega zdravila pred prvo mesečno krvavitvijo ni indicirana. Način uporabe: Vstavi zdravnik z uporabo aseptične tehnike.

KONTRAINDIKACIJE: nosečnost; akutna ali ponavljajoča medenična vnetna bolezen ali stanja, povezana s povečanim tveganjem za medenično okužbo; akutni cervicitis ali vaginitis; poporodni endometritis ali okužbe po splavu v zadnjih treh mesecih; cervikalna intraepitelijska neoplazija, dokler se ne pozdravi; malignomi maternice ali materničnega vratu; na progestogen občutljivi tumorji, npr. rak dojke; nenormalne krvavitve iz nožnice neznanega vzroka; prirojene ali pridobljene nepravilnosti v maternici, vključno z materničnimi miomi, ki bi ovirali vstavitev in/ali zadrževanje intrauterinega sistema (t.j., če deformirajo maternično votlino); akutna jetrna bolezen ali jetrni tumor; preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov.

POSEBNA OPOZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI: Zdravilo Jaydess je treba uporabljati previdno in po nasvetu specialista oz. je treba razmisliti o odstranitvi sistema, če obstaja ali se prvič pojavi katero od naslednjih stanj: migrena, migrena z žariščnimi nevrološkimi znaki, kot so nesimetrična izguba vida ali drugi simptomi prehodne možganske ishemije, izredno hud glavobol, zlatenica; izrazito zvišanje krvnega tlaka; huda arterijska bolezen, kot sta možganska kap ali srčni infarkt. Nizkoodmerni levonorgestrel lahko vpliva na toleranco za glukozo, zato je treba pri ženskah, ki imajo sladkorno bolezen in uporabljajo zdravilo Jaydess, spremljati koncentracije glukoze v krvi. Pri ženskah s sladkorno boleznijo, ki uporabljajo IUS z levonorgestrelom, režima zdravljenja pravilonа ni treba spremeniti. Zdravniški pregled/posvet: Pred vstavitvijo je treba žensko seznaniti s koristmi in tveganji povezanimi z uporabo zdravila Jaydess, vključno s tveganjem za ektopično nosečnost (glejte spodaj). Opraviti je treba klinični pregled, vključno z ginekološkim pregledom, pregledom dojk in z brisom materničnega vratu. Izključiti je treba nosečnost in spolno prenosljive bolezni. Genitalne okužbe je treba pred vstavitvijo pozdraviti. Določiti je treba položaj maternice in velikost materične votline. Pomembno je, da je zdravilo Jaydess vstavljeno v fundus maternice, kar zagotavlja najboljšo učinkovitost in zmanjša tveganje za njegov iztis. Pri vstavljanju je treba natančno upoštevati navodila za vstavljanje. Zdravilo Jaydess ni primerno za postkoitalno kontracepcijo. Primernost uporabe zdravila Jaydess za zdravljenje močnih menstrualnih krvavitev ali preprečevanje endometrijske hiperplazije med estrogenskim nadomestnim zdravljenjem ni dokazana. Uporaba zdravila Jaydess v teh primerih ni priporočljiva. Zunajmaternična nosečnost: V kliničnih preskušanjih z zdravilom Jaydess je bila splošna incidenca zunajmaternične nosečnosti približno 0,11 na 100 žensk-let. Približno polovica nosečnosti, do katerih pride med uporabo zdravila Jaydess, je zunajmaternični. Uporaba pri ženskah, ki še niso nikoli rodile: Zdravilo Jaydess ni kontraceptiv prvega izbora pri ženskah, ki še niso nikoli rodile, saj so klinične izkušnje pri njih maloštevilne. Vplivi na vzorec menstrualne krvavitve: Vplivi na vzorec menstrualne krvavitve so pričakovani pri večini uporabnic zdravila Jaydess. Ta odstopanja so posledica neposrednega delovanja levonorgestrela na endometrij in niso odvisna od delovanja jajčnikov. Okužbe v mali medenici: Čeprav sta zdravilo Jaydess in inserter sterilna, lahko zaradi bakterijske kontaminacije med vstavitvijo postaneta sredstvi za prenos mikroorganizmov v zgornja rodila. O okužbah v mali medenici so poročali med uporabo katerih koli IUS ali materničnih vložkov (IUD – intrauterine device). Iztis: V kliničnih preskušanjih z zdravilom Jaydess je bila incidenca iztisa nizka in v istem obsegu, kot so poročali za druge maternične vložke ali IUS. Simptoma delnega ali popolnega iztisa zdravila Jaydess sta lahko krvavitev ali bolečina. Vendar pa lahko pride do delnega ali popolnega iztisa, ne da bi ženska to opazila, kar povzroči zmanjšanje ali izgubo kontracepcijske zaščite. Ker zdravilo Jaydess sčasoma navadno zmanjša obilnost menstrualne krvavitve, lahko pogostejše krvavitve kažejo na iztis. Delno iztisnjeno zdravilo Jaydess je treba odstraniti. Če je bila nosečnost izključena, se lahko hkrati vstavi nov sistem. Žensko je treba poučiti, kako naj preverja prisotnost izvlečnih niti zdravila Jaydess. Če jih ne more otipati, se mora posvetovati s svojim zdravnikom. Perforacija: Intrauterino kontracepcijsko sredstvo lahko perforira ali penetrira v maternično telo ali maternični vrat, vendar se to zgodi redko, najpogosteje med vstavljanjem. S tem se lahko zmanjša učinkovitost zdravila Jaydess. Če so pri vstavitvi težave in/ali se med ali po vstavitvi pojavijo hude bolečine ali krvavitev, je treba takoj opraviti klinični pregled ter pregled z ultrazvokom in na ta način izključiti perforacijo. V takem primeru je treba sistem odstraniti. Tveganje za perforacije je lahko večje, če je sistem vstavljen kmalu po porodu, pri doječih ženskah in ženskah s fiksirano retrovertirano maternico. Izginotje niti: Če na kontrolnih pregledih ob materničnem vratu ni videti niti za odstranitev, je treba izključiti neopažen iztis IUS in nosečnost. Ovarijske ciste/povečani ovarijski folikli: Ker zdravilo Jaydess deluje kontraceptivno predvsem lokalno znotraj maternice, pri ženskah v rodni dobi ponavadi ni sprememb v delovanju jajčnikov, vključno z rednim razvojem foliklov, sproščanjem oocitov in atrezijo foliklov. Plodnost/nosečnost/dojenje: Uporaba intrauterinega dostavnega sistema, ki sprošča levonorgestrel, ne vpliva na kasnejšo plodnost. Po odstranitvi intrauterinega dostavnega sistema se plodnost pri ženskah povrne na normalo. Vstavitev zdravila Jaydess pri nosečnicah je kontraindicirana. Zaradi znotrajmaterinične uporabe in lokalne izpostavljenosti levonorgestrelu je treba upoštevati možnost pojava virilizacije pri ženskem fetusu. Zaradi visoke kontracepcijske učinkovitosti, je klinični izkušenj o poteku/izidu nosečnosti pri uporabi zdravila Jaydess malo. Na splošno kaže, da uporaba katere koli metode, ki vsebuje samo progestogen, od šestega tedna po porodu ne škoduje rasti ali razvoju otroka. Intrauterini dostavni sistem, ki sprošča levonorgestrel, ne vpliva na količino ali kakovost materinega mleka. Pri doječih materah v materino mleko prehajajo majhne količine progestogena (približno 0,1 % odmerka levonorgestrela).

MEDSEBOJNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE OBLIKE INTERAKCIJ: Interakcije se lahko pojavijo z zdravili, ki inducirajo jetrne mikrosomalne encime, predvsem encimski sistem citokrom P450, in lahko zato povečajo presnovo levonorgestrela, kar poveča očistek spolnih hormonov (npr. fenitoin, barbiturati, primidon, karbamazepin, rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz, bosentan in morda tudi okskarbazepin, topiramat, felbamat, grizeofulvin in zdravila, ki vsebujejo šentjanževko). Po drugi strani pa lahko učinkovine, za katere je znano da zavirajo encime, ki presnavljajo zdravilo (npr. itrakonazol, ketokonazol), povečajo serumske koncentracije levonorgestrela. Vpliv teh zdravil na učinkovitost zdravila Jaydess ni znan, vendar pa glede na lokalni mehanizem delovanja verjetno nima večjega pomena. Magnetnoresonančno slikanje (MRI - magnetic resonance imaging: Predklinično testiranje je pokazalo, da se pri bolnici, ki ima vstavljeno zdravilo Jaydess, lahko varno opravi MRI pod naslednjimi pogoji: statično magnetno polje 3 Tesla ali manj, največje prostorsko gradientno magnetno polje 720 Gauss/cm ali manj. Pod temi pogoji je pri 15-minutnem MRI temperatura na mestu zdravila Jaydess porasla za največ 1,8 °C. Obstaja možnost pojava slikovnih artefaktov, še posebej če se magnetnoresonančno slika področja, kjer je zdravilo Jaydess, ali v relativni bližini le tega.

NEŽELENI UČINKI: Pri večini žensk se po vstavitvi zdravila Jaydess pojavijo spremembe v vzorcu menstrualne krvavitve. Sčasoma se pogostnost amenoreje in nerednih krvavitev poveča, zmanjša pa se pogostnost podaljšanih in pogostih krvavitev. Zelo pogosti: glavobol; bolečina v trebuha/mali medenici; akne/seboreja; spremembe krvavitev, vključno s povečanjem in zmanjšanjem menstrualnih krvavitev, krvavkastim izcedkom, nerednimi krvavitvami in amenorejo, ovarijska cista*, vulvovaginitis. Pogosti: depresivno razpoloženje/depresija; migrena; navzea; alopecija; okužba zgornjih rodil, dismenoreja, bolečina/neprijeten občutek v dojkah, iztis zdravila (popoln ali delen), genitalni izcedek. Občasni: hirzutizem. Redki: perforacija maternice.

IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM: Bayer d.o.o., Bravničarjeva ulica 13, 1000 Ljubljana

DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA: 21.03.2012

Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

L.SI.05.2013.0261

GE Healthcare

Namenjen vam

Voluson S8

Voluson S8 je narejen z mislijo na vašo prakso.
Če ste specialist ginekologije, porodništva, zdravljenja neplodnosti, spremljanja nosečnosti ali urgentnega odločanja, vam bo v neprecenljivo pomoč Voluson S8 s svojim širokim izborom namenskih orodij.

Neplodnost | Ginekologija | Porodništvo | Urgenca

- Uterus frontal view
- 3D hysterosono
- Endometrium analysis
- Tubes Permeabilty
- Endometrium analysis
- Folicule recognition
- 4D Quick face
- Auto measurement
- Brain exploration
- Spine analysis
- Extended pelvis view
- Micro vessel detection
- Doppler recognition



www.gehealthcare.com

Voluson S8 -
vaš klinični ultrazvočni pomočnik.

GE imagination at work

© 2011 General Electric Company
GE Medical Systems Ultrasound & Primary Care Diagnostics, LLC, a subsidiary of General Electric Company, doing business as GE Healthcare.

SONAR, d.o.o.
Stegne 21c, SI-1000 Ljubljana
T: 051 236 277, F: 01 519 2712

Za več infomracij o ultrazvočnih aparatih GE Healthcare prosimo, da obiščete spletno stran www.sonar.si



1–328

Pages

Perinatology	3
Gynecology	61
Reproductive medicine	147
The Andropause and Menopause Symposium	209
Spermiology workshop	235
The Introduction of the Quality Management System to the Iso 9001:2008 Standard at the Division of Obstetrics and Gynecology University Medical Centre Ljubljana	255
Abstracts	259

Ljubljana, June 2013