Tematski rad
Thematic paper

Medicina 2007;43:285-289
UDK: 618.177-089.888.11:618.14-007-073

UTJECAJ DOBI NA VELIČINU, IZGLED I PROKRVLJENOST JAJNIKA I MATERNICE

AGE INFLUENCE ON OVARY AND UTERUS DIMENSION, MORPHOLOGY AND VASCULARISATION

Ulla Marton[1]

SAŽETAK

Primjena trodimenzionalnog ultrazvuka uz pomoć obojenog i pulsirajućeg doplera omogućuje iscrpni prikaz i procjenu ovarijskog volumena, ocjenu broja antralnih folikula, analizu stromalne vaskularne mreže kao i ocjenu endometrijske receptivnosti u bolesnica uključenih u IVF postupke. Rezultati ove studije ukazuju na to da je najznačajniji prognostički čimbenik u predviđanju uspješnosti ovarijske stimulacije broj antralnih folikula. Drugi čimbenici, poput indeksa protočnosti (FI) i ocjena volumena jajnika tehnikom trodimenzionalnog ultrazvuka, pokazali su se manje osjetljivim parametrima. Uočeno je zamjetno smanjenje volumena jajnika, broja antralnih folikula i indeksa protočnosti (FI) u odnosu na porast starosne dobi bolesnica. Ovi se čimbenici odnose obrnuto proporcionalno u odnosu na stupanj fertilizacije i zanošenja u postupcima medicinske potpomognute oplodnje.
Buduća će istraživanja pokazati može li se inicijalnom korekcijom gonadotropinske stimulacije u bolesnica s manjim brojem antralnih folikula, neprimjerenim volumenom jajnika i nižim vrijednostima indeksa protočnosti (FI) unutar strome jajnika postići primjereni odgovor jajnika i pravilno sazrijevanje oocita uz sinkronu maturaciju endometrija. Sastavni dio suvremenog pristupa liječenja neplodnosti i izvođenju postupaka medicinski potpomognute oplodnje podrazumijeva odgađanje postupka embrio transfera u slučajevima neprimjerenog endometrijskog odgovora (debljine, morfologije, volumena i prokrvljenosti), što je omogućeno osuvremenjivanjem metoda kriopohrane zametaka i zamrzavanjem gameta.
Naši rezultati ukazuju na mogućnost individualnog pristupa svakoj bolesnici uključenoj u IVF postupak, uvođenjem prilagođenih stimulacijskih protokola. Stoga primjena trodimenzionalnog ultrazvuka može postati nezaobilazno pomoćno sredstvo u ocjeni ovarijskog odgovora i endometrijske receptivnosti bolesnica uključenih u programe potpomognute oplodnje.

Ključne riječi: uterus, ultrazvuk, potpomognuta oplodnja

SUMMARY

Three dimensional ultrasonographic measurements and color and pulsed Doppler evaluation allow detailed analysis of the ovarian volume, antral follicle number, assessment of the ovarian stromal vascularity, as well as evaluation of the endometrial receptivity in patients undergoing IVF procedures. Results of our study indicate that the best prognostic parameter in determination of number of the oocytes in ovarian stimulation protocols for IVF/ET treatment is number of antral follicles. Other parameters such as flow index (FI) and ovarian volume assessed by 3D ultrasound are less sensitive. Significant decrease of the ovarian volume, number of antral follicles and flow index was noticed with ageing of the patients. These parameters had shown the opposite trend regarding the fertilization rates in medically assisted reproductive procedures. Patients with small ovarian volume, few antral follicles and poor

1 Poliklinika Dr. Marton, Privatna ginekološka ordinacija

Primljeno: 27. 9. 2007.
Prihvaćeno: 25. 10. 2007.

Adresa za dopisivanje: Ulla Marton, Poliklinika Dr. Marton, Privatna ginekološka ordinacija, Andrije Hebranga 20, 10000 Zagreb. E-mail: ulla.marton1@zg.t-com.hr

intraovarian vascularity may benefit from higher dose of gonadotropins and different stimulation protocol. Although the total number of follicles, ovarian volume, and mean ovarian stromal vascularity decrease with age, high pregnancy rates may be achieved even in older patients in whom three dimensional variables are considered normal. In addition to ovarian measurements, endometrial volume measurements and assessment of endometrial perfusion by 3 D power Doppler histogram on the day of embryo transfer could be used for determination of uterine receptivity in deciding how many embryos or blastocysts will be transferred or cryopreserved. Therefore, ovarian and endometrial measurements by tree dimensional ultrasound may become simple additional tests which could predict response to stimulating drugs, degree of endometrial receptivity and outcome of assisted reproductive techniques.

Key words: uterus, ulrasonography, assisted reproduction

UVOD

Ultrazvučna tehnologija pruža nam kvalitetnu i preciznu informaciju koja omogućuje bolje razumijevanje fizioloških promjena i cikličke dinamike organa male zdjelice, kao i razlikovanje fizioloških od patoloških zbivanja ženskog spolnog sustava. Pravilna primjena transvaginalne sonografije uz analizu doplerskog sonograma omogućuje rano otkrivanje morfoloških promjena organa male zdjelice kao što su: prirođene anomalije maternice, odstupanja u morfologiji endometrija (intrauterine sinehije, polipi, hiperplazija i karcinom endometrija) i jajnika (funkcionalne ciste, endometrioza, dobroćudni ili zloćudni tumori jajnika). Najnovija dostignuća u domeni trodimenzionalnog i četverodimenzionalnog ultrazvuka omogućuju procjenu volumena ginekoloških struktura, pohranjivanje podataka i rekonstrukciju istih simultanim pregledom objekta u tri ortogonalne ravnine. Krvožilni sustav u trodimenzionalnoj perspektivi može se prikazati pomoću niza tehnoloških mogućnosti; rotacijske angiografije, kompjutorizirane tomografske angiografije s prikazom volumena krvnih žila, angiografije s magnetskom rezonacijom i trodimenzionalnim ultrazvukom s obojenim i power doplerom. Upravo uključenjem power doplerske tehnike omogućena je ocjena rasporeda, gustoće i pleomorfizma krvnih žila kao zrcalni odgovor na opće zdravstveno stanje i hormonski status žene. Ove prednosti izdvajaju trodimenzionalni ultrazvuk kao metodu izbora za retrospektivnu analizu ginekoloških struktura.

PRIMJENA TEHNIKE TRODIMENZIONALNOG ULTRAZVUKA U OCJENI IZGLEDA I PROKRVLJENOSTI JAJNIKA I MATERNICE

Izgled, veličina, prokrvljenost genitalnih organa žene, posebice maternice i jajnika, u izravnoj su korelaciji s endokrinološkom i autokrinom/parakrinom ravnotežom, odnosnom hormonskom starošću žene. Porast gonadotropina bilježi se neposredno po porodu, doseže vrhunac u prvih nekoliko mjeseci života kada započinje tendencija postupnog opadanja uspostavljanjem gonadalne funkcije. Hipotalamno-hipofizna osovina koja izravno kontrolira stvaranje gonadotropina postaje izuzetno osjetljiva na negativnu povratnu spregu niskih vrijednosti estradiola. Sve ovo izravno utječe na ultrazvučnu sliku jajnika, ali i maternice u novorođenčadi i premenarhalnih djevojčica. Jajnike tijekom tog razdoblja opisujemo kao homogene ovalne strukture bez znakova folikulogenze. Ulaskom u predmenarhalno razdoblje mijenja se volumen, jajnik postaje veći, a porastom dobi bilježi se pojavnost folikularne aktivnosti. Maternica tijekom ovog životnog razdoblja također bilježi dinamične promjene. Starenjem, odnosno porastom hormonalne aktivnosti, mijenja se odnos tijela i vrata u korist porasta volumena tijela. Volumen i međusobni omjer značajnije se počinju mijenjati između šeste i osme godine života. Uz ocjenu veličine i morfologije maternice, te ocjenu debljine i izgleda endometrija, aplikacijom doplerskog signala pruža se uvid u hormonsku sliku djevojčica. Pojava dijastoličkog protoka u uterinoj arteriji u izravnoj je korelaciji s mijenjanjem hormonskog statusa ulaskom u pubertet. Sazrijevanjem osovine i ulaskom u reproduktivno razdoblje žene izgled, veličina, volumen, prokrvljenost jajnika i maternice izravno koreliraju s hormonskim mijenama unutar ciklusa. Starenje, odnosno postupni gubitak estrogensko progesteronske ravnoteže izravno se odražava na promjenu volumena, izgleda i prokrvljenosti genitalnih organa. Tijekom vremena bilježi se pad broja antralnih folikula, volumena jajnika, kao i promjene u vrijednostima doplerskog intraovarijskog protoka. Ulaskom u menopauzu, vrijednosti izmjerenih promjera odnosno volumena maternice su u padu. Najuočljivije su promjene u izgledu, debljini, volumenu i prokrvljenosti subendometrijske vaskularne mreže kao odraz hormonske mijene.

Starija reprodukcijska dob žene postaje sve značajnijim čimbenikom neplodnosti suvremenih bračnih parova. Sve veći broj žena zbog promjene

načina života, socijalnog i profesionalnog aspekta odlaže svoje majčinstvo prema kasnim tridesetima i ranim četrdesetim godinama života. Pad fekunditeta započinje u tridesetima, a naglašen je ulaskom u četrdesete[1]. Brojni su čimbenici koji imaju utjecaj na opadanje fekunditeta: prolongirane i neadekvatno liječene infekcije genitalnog trakta, porast broja fetusa s kromosomskim aberacijama, veća učestalost ranog i kasnog spontanog pobačaja, intrauterina smrt kromosomski urednih ili abnormalnih fetusa, desinhronizacija neuroendokrine osi koja doprinosi smanjenju broja i kvalitete oocite, te disfunkcija žutog tijela[2]. Upravo su nove socijalne tendencije u društvu dovele do naglašenije ocjene dinamičkih zbivanja unutar jajnika i maternice u odnosu na dob žene. Procjena fekunditeta moguća je analizom biokemijskih parametara već nekoliko godina prije nastupa menopauze[3]. Starenje istovremeno obuhvaća oba jajnika s pripadajućim oocitama, ali i maternicu zbog neprimjerene perfuzije do koje dolazi zbog nedostatne steroidne stimulacije[4]. Važnost kvalitete oocita kao glavnog čimbenika u ostvarenju reprodukcije dokazana je i primjerenom stopom implantacije, (56% po embrio transferu), u bolesnica s donacijom oocite ili embrija starije reprodukcijske dobi (> od 40 godina)[5]. Upravo ovi podatci ukazuju na važnost kvalitete oocita kao i na značaj primjerene pripreme maternice kao domaćina, neovisno o dobi žene. Perimenopauzu opisujemo kao razdoblje tranzicije između reprodukcijske dobi i menopauze, u kojem bilježimo porast bazalnih vrijednosti FSH u odnosu na mlađe žene[6]. Promjene u hipotalamičko hipofiznoj osi tijekom ovog razdoblja dovode do pada oplodne moći, povećanja varijabilnosti između menstruacijskih krvarenja, slabijeg odgovora jajnika na gonadotropinsku stimulaciju i promjena u količini i kvaliteti lučenja bazalnih gonadotropina (FSH i LH)[7]. Procjena odgovora jajnika na temelju životne dobi nikako ne može imati jednoznačnu primjenu u individualiziranju terapijskog pristupa u sklopu primjene programa metoda pomognute reprodukcije[7]. Dinamičku promjenu u volumenu jajnika i njezinu direktnu korelaciju s promjenom hormonskog statusa prvi je zamijetio Goswamy sa suradnicima[8]. Sukladno s tom konstatacijom, provedene kliničke studije u novije vrijeme upućuju da je redukcija volumena jajnika uz smanjenje broja antralnih folikula mogući pokazatelj slabijeg odgovora jajnika na kontroliranu ovarijsku stimulaciju[9]. Također se uvidjelo da životna dob nije konzistentni pokazatelj odnosno prediktor ishoda IVF/ET postupka, osobito u žena mlađih od 40 godina[10].

Pad fekunditeta u direktnoj je povezanosti sa životnom dobi bolesnica i izravno korelira sa smanjenjem broja folikula i padom njihove kvalitete. Djelomična potvrda opadanja fekunditeta u korelaciji sa životnom dobi potvrđena je i našom studijom[11]. Niti jedna trudnoća nije ostvarena u ispitanica starijih od 37 godina. U našoj se studiji stope uspješnosti kreću od 100% u dobi od 21 – 25 godina, 15% u skupini od 26 – 30 godina, s daljnjom tendencijom pada prema 17,65% u skupini od 31 – 35 godina i 11% za dob 36 – 40 god. Za dobnu skupinu iznad 41. godine nije zabilježen niti jedan pozitivan ishod primjene metoda pomognute oplodnje. Iz navedenog je jasno kako pad stope uspješnosti postupaka korelira sa životnom dobi, odnosno padom kvalitete oocita. Srednja životna dob svih ispitanica u našoj studiji bila je 33,33 godina (u rasponu 23 – 42 god.), dok je u skupini žena s ostvarenom trudnoćom srednja životna dob iznosila 31,07 godina.

FSH sekrecija je u inverzijskoj relaciji s vrijednostima estradiola koji izravno korelira s ovarijskom rezervom. Smanjenje rezerve jajnika očituje se padom vrijednosti estradiola i porastom FSH. Poznato je da proizvodnja inhibina smanjuje lučenje FSH. Mijenjanje kvalitete oocita, odnosno propadanje granuloza stanica, uvjetuje smanjenu produkciju inhibina, koji posljedično dovodi do porasta FSH[12]. Porast vrijednosti estradiola trećeg dana menstruacijskog ciklusa (> 80 pg/ml) također se ubraja u loše prognostičke čimbenike. Smatra se da nastaje kao posljedica povišenih vrijednosti FSH tijekom luteinske faze prethodnog ciklusa, a uslijed smanjenja produkcije inhibina u granuloza stanicama. Rezultatima iz naše studije[11] potvrđena je izravna korelacija između dobi bolesnica i ishoda IVF postupka. Trodimenzionalni ultrazvučni parametri (volumen jajnika, broj antralnih folikula, stromalna area i srednja vrijednost indeksa protočnosti) bili su zamjetno drugačiji u različitim dobnim skupinama. Izravno su korelirali s padom vrijednosti estradiola, porastom vrijednosti FSH odnosno smanjenom ovarijskom rezervom, smanjenim brojem aspiriranih oocita i sniženom stopom zanošenja. Smanjena ovarijska rezerva izravno je potvrđena umanjenim volumenom jajnika, manjim brojem antralnih folikula i slabijom stromalnom prokrvljenošću[11].

Uterina perfuzija direktni je odraz promijenjene razine steroidnih hormona kao odraza životne dobi žene, faze menstruacijskog ciklusa i ostalih bilo

fizioloških (trudnoća) ili patoloških stanja (dobroćudni ili zloćudni tumor genitalnog podrijetla) u životu žene[13]. Endometrijski ciklus predstavlja integrirani ciklus endometrijskog rasta i regresije kao odgovor na cikličke steroidne promjene i angiogenetsku aktivnost, a očituje se specifičnim anatomskim i funkcionalnim promjenama u žljezdanom, vaskularnom i stromalnom dijelu endometrija, javljajući se prosječno 300 – 400 puta tijekom reproduktivne dobi. Uterina tj. endometrijska angiogeneza tijekom proliferacijske i sekrecijske faze omogućuje vaskularnu opskrbu za invadirajući trofoblast u slučaju oplodnje jajne stanice i njezine nidacije[13]. Spoznajući ove čimbenike, uvidjeli smo da je upravo ultrazvučna slika endometrija zapravo slika hormonalnog stanja i odraz dobi žene.

Ocjena endometrijske receptivnosti, odnosno biofizičkog profila, kao jednog od najvažnijih prediktora ishoda IVF postupka, temelji se na ocjeni debljine i ehogenosti endometrija, procjeni gustoće subendometrijske vaskularne mreže, te ocjeni indeksa otpora i pulzatilnosti spiralnih arterija, volumena i indeksa protočnosti[14]. Debljina endometrija je lako mjerljiv parametar. On je indirektni pokazatelj hormonske aktivnosti jer debljinu i ehogenost endometrija definiraju kako estrogena aktivnost, tako i međuodnos cirkulirajućeg estrogena i gestagena[15]. Rezultati provedene studije ukazali su na statistički značajno veće vrijednosti endometrijskog volumena ($p < 0,0001$) u ispitanica s ostvarenom trudnoćom. Važno je istaknuti da niti jedna trudnoća nije ostvarena pri volumenu endometrija manjem od 3,7 ml; u pravilu je u tih ispitanica zabilježen manji broj antralnih folikula, smanjen volumen jajnika odnosno stromalna perfuzija, kao pokazatelj oslabljene ovarijske rezerve. U bolesnica koje su ostvarile trudnoću, trodimenzionalnim power doplerom (3D PD) nađene su statistički značajno veće vrijednosti (Mann-Whitney U test, $p < 0,0001$) indeksa protočnosti (FI 12,353 +/- 0,352). Zanimljivo je napomenuti kako je većina trudnoća ostvarena pri vrijednostima FI između 11,98 i 12,73 (95% CI). U bolesnica koje nisu zanijele, srednja vrijednost FI je iznosila 10,48 +/-0,379. Naši rezultati ukazuju na važnost ocjene gustoće subendometrijske vaskularne mreže na dan ET-a, kao jednog od značajnih prediktora za ishod postupaka medicinski pomognute oplodnje[11].

ZAKLJUČAK

Suvremenim spoznajama unutar primijenjenih metoda pomognute reprodukcije koje nastaju primjenom visoke medicinske tehnologije, kao i modifikacijama u pristupu i načinu liječenja te promjenama u metodologiji rada, uvode se nove indikacije i pomak dobnih granica bolesnica podvrgnutih ovim postupcima. Osobito je velik pomak postignut u primjeni metoda kontrolirane ovarijske stimulacije, kao i izradi optimalnih protokola za poticanje ovulacije. Ostvarena su poboljšanja laboratorijskih postupaka, posebice u kulturi stanica, ko-kulturama. Neprimjereni odgovor na stimulaciju u ponavljanim pokušajima indukcije ovulacije pojedinih bolesnica mlađe životne dobi ponukao je ultrazvučna istraživanja na području procjene rezerve i funkcije jajnika, ostvarujući tako nove spoznaje o promjenama unutar jajnika i endometrijske vaskularne mreže ovisno o hormonalnom statusu i dobi žene. Navedeni rezultati ukazuju na individualizaciju pristupa svakoj bolesnici uključenoj u program pomognute reprodukcije uvođenjem prilagođenih stimulacijskih protokola.

Suvremeni pristup liječenju neplodnosti i izvođenju postupaka medicinski pomognute oplodnje podrazumijeva odgađanje postupaka (inseminacije ili embrio transfera) u slučajevima neprimjerenog endometrijskog odgovora (debljine, morfologije, volumena i prokrvljenosti), što je omogućeno osuvremenjivanjem metoda kriopohrane zametaka i zamrzavanjem gameta.

LITERATURA

1. Toner J, Flood J. Fertility after the age 40. Obstet Gynecol Clin North Am 1993;20(2):261–72.
2. Wise P, Kashon M, Krajnak K, Cai A, Scarbrough K, Harney J i sur. Aging of the female reproductive system: a window into brain aging. Recent Prog Horm Res 1997;52:279–303.
3. Klein N, Battaglia D, Fujimoto V, Davis G, Bremner W, Soules M. Reproductive aging: accelerated ovarian follicular development associated with a monotropic follicle-stimulating-hormone rise in normal older women. J Clin Metabol 1996;81(3):1038–45.
4. Pellicer A, Simon C, Remohi J. Effects of aging on the female reproductive system. Hum Reprod 1995;10(suppl 2):77–83.
5. Navot D, Bergh P, Williams M, Garrisi G, Guzman I, Sandler B i sur. Poor oocyte quality rather than implantation failure as a cause of age related decline in female fertility. Lancet 1991;337:1375.

6. Burger H, Dudley E, Hopper J, Shelly J, Green A, Smith A. The endocrinology of the menopausal transition: a cross-sectional study of a population-based sample. J Clin Endocrinol Metabol 1995;80: 3537–45.
7. Gindoff P, Jewelewicz R. Reporoductive potential in the older women. Fertil Steril 1986;46: 989–1001.
8. Goswamy RK, Campbell S, Royston JP, Bhan V, Battersby RH, Hall VJ. Ovarian size in postmenopausal women. Br J Obstet Gynecol 1988;95:795–801.
9. Ng EH, Yeung WS, Fong DY, Ho PC. Effects of age on hormonal and ultrasound markers of ovarian reserve in Chinese women with proven fertility. Hum Reprod 2003;18(10):2169–74.
10. Kupešić S. The present and future role of three-dimensional ultrasound in assisted conception. Editorial. Ultrasound Obstet Gynecol 2001;18: 191–4.
11. Marton U. Značaj trodimenzionalnog ultrazvuka i trodimenzionalnog obojenog doplera u procjeni ishoda izvantjelesne oplodnje. Zagreb: Medicinski fakultet, 2005. Doktorska disertacija.
12. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore 1999;109-39.
13. Šimunić V. Uloga prostaglandina u reprodukciji žene. U: Knjiga predavanja. Tematski tečaj trajnog usavršavanja. Prostaglandini u ginekologiji, porodništvu i dodirnim područjima. Zagreb, 2000:26–29.
14. Kupešić S, Kurjak A. The assessment of female infertility. U: Kurjak A, Kupešić S. ur. An Atlas of Transvaginal Color Doppler, The Parthenon Publishing, London, New York 2000:83–95.
15. Šimunić V. Menstruacijski ciklus. U: Šimunić V. ur. Ginekologija. Zagreb: Naklada Ljevak, Medicinska biblioteka, 2001:30–60.