

Strokovni prispevek/Professional article

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE POLICISTIČNIH JAJČNIKOV PRI NEPLODNIH BOLNICAH

SURGICAL TREATMENT OF POLYCYSTIC OVARIES IN INFERTILE PATIENTS

Martina Ribič-Pucelej, Tomaž Tomaževič, Andrej Vogler, Eda Vrtačnik-Bokal, Sašo Drobnič,
Branko Zorn, Helena Meden-Vrtovec

Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Klinični center, Šlajmerjeva 3, 1525 Ljubljana

Prispelo 2003-05-14, sprejeto 2003-06-19; ZDRAV VESTN 2003; 72: Supl. II: 101-4

Ključne besede: policistični jajčniki; neplodnost; kirurško zdravljenje

Key words: polycystic ovaries; infertility; surgical treatment

Izvleček – Izhodišča. Policistični jajčniki (PCO) obstajajo lahko kot samostojen pojav ali pa v obliki sindroma (PCOS). So ena najpogostejših endokrinopatij pri ženskah v reproduktivnem obdobju. Kljub pestri klinični sliki je eden vodilnih simptomov neplodnost zaradi anovulacije. Kirurško zdravljenje te bolezni je doživelo prerod z uvedbo minimalno invazivne laparoskopske kirurgije. Uveljavile so se različne tehnike destrukcije tkiva jajčnika, med katerimi je najpogostejša laparoskopska elektrokoagulacija ovarijev (LEKO). Namen retrospektivne raziskave je bil ugotoviti stopnjo zanositve in izid nosečnosti po LEKO.

Abstract – Background. Polycystic ovaries (PCO) are manifested either independently or as a syndrome (PCOS). They are one of the commonest endocrinopathy in women of reproductive age. Despite a variable clinical picture one of the leading symptoms is infertility for anovulation. Surgical treatment of the disease witnessed a revival after the introduction of minimally invasive operative laparoscopy. Various techniques of ovarian tissue destruction have been applied, the most common being laparoscopic electrocoagulation of the ovaries (LECO). The aim of this retrospective study was to assess the pregnancy rates and pregnancy outcomes following LECO.

Bolnice in metode. V obdobju 1993 do vključno leta 2000 smo na Kliničnem oddelku za reprodukcijo Ginekološke klinike v Ljubljani naredili LEKO pri 222 neplodnih bolnicah s PCO(S), pri katerih je bilo medikamentno spodbujanje ovulacije neuspešno ali pa je prišlo do čezmernega odziva jajčnikov na zdravljenje z gonadotropini. Na poslani vprašalnik jih je odgovorilo 185 (83,3%). Pri oceni uspešnosti zdravljenja smo upoštevali rezultate pri 157 bolnicah, ker smo bolnice, ki so bile že pred LEKO v postopku zunajtelesne oploditve (IVF-ET) zaradi drugih vzrokov neplodnosti, izključili iz raziskave. LEKO smo naredili v splošni endotrahealni anesteziji s tehniko 3 vbodnih mest. Na vsakem jajčniku smo naredili od 5 do 15 (povprečno 10) punkcij z monopolarno električno iglo, energijo 300 W in trajanjem 4 sekund. Rezultate smo statistično urednotili s testom χ^2 in razmerjem obov.

Patients and methods. From 1993 and 2000 inclusive LECO was performed at the Reproductive Unit, Department of Obstetrics and Gynecology Ljubljana in 222 infertile patients with PCO(S), in whom previous medical ovulation induction failed or in whom overreaction of the ovaries to gonadotropin treatment occurred. To the questionnaire, mailed to the patients, 185 (83,3%) responded. The evaluation of the outcome of LECO treatment involved 157 patients, since the patients who underwent in vitro fertilization (IVF-ET) treatment for other causes of infertility prior to LECO, were excluded from the analysis. LECO was performed under general endotracheal anesthesia using a 3-puncture technique. On each ovary 5–15 (mean 10) punctures were made with a monopolar electric needle, energy of 300 W, and duration of 4 seconds. Statistical analysis was done using Chi-square test and odds ratios.

Rezultati. Od 157 bolnic jih je po LEKO zanosilo 99 (63,3%). Spontano je zanosilo 56 (54,6%) bolnic, 43 (45,4%) pa po dodatnem pooperativnem spodbujanju ovulacije. Zanosilo je 58 (59%) primarno in 41 (41%) sekundarno neplodnih bolnic, 20 (57%) s PCO in 79 (65%) s PCOS ter 71 (64,1%) z normalnim spermioogramom partnerja in 28 (46,1%) pri oligoastenoteratospermiji 1. ali 2. stopnje. Vse razlike so statistično nepomembne. Nosečnost se je pri 87 (88,1%) bolnicah končala s porodom, pri 11 (11%) s spontanim splavom in pri 1 (0,9%) z zunajmaternično nosečnostjo. Enojčke je rodilo 82 (82,9%) bolnic, dvojčke pa 5 (5,2%), vse po takojšnjem pooperativnem spodbujanju ovulacije. Od bolnic, uvrščenih v postopek IVF-ET zaradi neuspešnega hormonskega in/ali kirurškega zdravljenja, je bil pri tistih po LEKO delež porodov/prenos zarodkov 23,4% (19/48), pri tistih brez predhodne LEKO pa 12,9% (36/115) ($p < 0,05$). Kirurških zapletov ni bilo.

Results. After LECO 99 (63,3%) of the 157 patients conceived, 56 (54,6%) spontaneously and 43 (45,4%) after additional postoperative ovarian stimulation. Pregnancy was registered in 58 (59,0%) patients with primary, and in 41 (41%) patients with secondary infertility, in 20 (57%) patients with PCO, 79 (65%) with PCOS, in 71 (64,1%) patients with a normal partner's spermioogram, and in 28 (46,1%) patients with the partner's oligoasthenoteratospermia of the 1st or 2nd degree. The differences were not statistically significant. Pregnancy ended with delivery in 87 (88,1%) patients, and in spontaneous abortion in 11 (11%); 1 (0,9%) pregnancy was ectopic. Singletons were born to 82 (82,9%) and twins to 5 (5,2%) patients, the latter to the patients receiving ovarian stimulation immediately after surgery. In the patients, enrolled

Zaključki. *LEKO je uspešen način zdravljenj neplodnosti pri bolnicah s PCO(S), odpornih na klomifen. Omogoča visok odstotek zanositev ob nizki stopnji spontanih splavov ter zmanjšuje tveganje za sindrom hiperstimulacije jajčnikov pri zdravljenju z gonadotropini. Menimo, da je LEKO upravičen pred zdravljenjem z gonadotropini.*

in IVF-ET treatment for a failed hormonal and/or surgical treatment, the delivery rate per ET was 23.4% (19/48) in those with a previous LECO, and 12.9% (36/115) in those without a previous LECO ($p < 0.05$). No surgical complications were registered.

Conclusions. LECO is an efficient treatment of infertility in patients with PCO(S). It results in high pregnancy and low spontaneous abortion rates, and reduces the risk of ovarian hyperstimulation syndrome following gonadotropin treatment.

Uvod

Policistični jajčniki (PCO) so ena najpogostejših endokrinih patologij pri ženskah v rodnem obdobju. Kljub temu, da je klinična slika bolezni zelo pestra, je eden vodilnih simptomov neplodnost zaradi kronične an- oziroma oligoovulacije. PCO so lahko samostojen fenomen, ki se kaže zgolj z značilno ultrazvočno (UZ) sliko, ali pa kot sindrom policističnih jajčnikov (PCOS), pri katerem je poleg značilnega UZ izgleda jajčnikov prisotna tudi oligo- ali amenoreja in klinični znaki hiperandrogenizma (1).

PCOS je prisoten pri 4–8% žensk, PCO pa celo pri 22–33% (2, 3). Čeprav je bila bolezen znana že v začetku prejšnjega stoletja, je bila prvič uspešno zdravljena šele leta 1935, ko sta Stein in Leventhal poročala o uspešni vzpostavitvi ovulacije s klinasto resekcijo jajčnikov (4). Čeprav je bil kirurški način zdravljenja zaradi pristopa skozi laparotomijo invaziven in je imel pogosto za posledico neplodnost zaradi pooperativnih zarastlin, se je hitro razširil in ostal v veljavi vse do uvedbe medikamentnih sredstev za spodbujanje ovulacije.

Na prvi pogled enostavno spodbujanje ovulacije z zdravili – zlasti clomiphene citrat (CC) in gonadotropini – pa je kljub visokemu odstotku doseženih ovulacij in tudi nosečnosti kmalu pokazalo tudi slabe strani. Zdravljenje je trajalo več ciklov, nekatere bolnice so bile odporne na CC, gonadotropini so bili dragi, pogoste so bile mnogopodne nosečnosti, najresnejši zaplet zdravljenja z gonadotropini pa je bil sindrom ovarijske hiperstimulacije (SOHS). Kirurško zdravljenje je doživelo prerod z uvedbo minimalno invazivne laparoskopске kirurgije. Uveljavile so se različne tehnike destrukcije oziroma zmanjšanja tkiva jajčnika, najpogosteje pa laparoskopška elektrokoagulacija jajčnikov (LEKO) (5). Stopnja zanositve po kirurškem zdravljenju je od 50 do 70%. Izkazalo pa se je tudi, da je kirurško zdravljeni jajčnik dozretnejši za medikamentno spodbujanje ovulacije (6), in da se pri pooperativnem zdravljenju z gonadotropini zmanjša tveganje za SOHS (7).

Bolnice in metode

V obdobju od 1. januarja 1993 do 31. decembra 2000 smo na Kliničnem oddelku za reprodukcijo Ginekološke klinike v Ljubljani naredili LEKO pri 222 bolnicah s PSO (S). Na poslani vprašalnik o uspešnosti zdravljenja jih je odgovorilo 185 (83,3%). Pri oceni uspešnosti zdravljenja smo upoštevali rezultate pri 157 bolnicah, ker smo ženske, ki so bile že pred LEKO v postopku zunajtelesne oploditve (IVF-ET) zaradi drugih vzrokov neplodnosti (tubarna, imunološka in težke oblike moške neplodnosti) izključili iz raziskave. Povprečna starost bolnic je bila $28,6 \pm 3,4$ leta, povprečno trajanje neplodnosti pa $36 \pm 8,5$ mesecev. Indikacije za LEKO so bile: neuspešno zdravljenje s CC ter čezmeren odziv jajčnikov na spodbujanje ovulacije z gonadotropini oziroma SOHS pred tem. Primarno neplodni sta bili 102 (65%) bolnici, sekundar-

no neplodnih pa je bilo 55 (35%). Samo PCO je imelo 35 (22%) bolnic, medtem ko je šlo pri 122 (78%) bolnicah za PCOS. Pri 110 (70%) bolnicah je bil spermogram partnerja normalen, pri 47 (30%) pa je bila pri partnerju oligoastenoteratospermija (OAT) 1. ali 2. stopnje. LEKO smo naredili v splošni endotrahealni anesteziji s tehniko 3 vbodnih mest. Z monopolarno električno iglo in energijo 300 W smo na vsakem jajčniku naredili od 5 do 15 (povprečno 10 punkcij) v trajanju 4 sekund. Bolnice so bile odpuščene iz bolnišnice naslednji dan. Rezultate smo statistično ovrednotili s testom χ^2 in razmerjem obovetov.

Rezultati

Po LEKO je zanosilo 99 (63,3%) bolnic. Med tistimi z normalnim spermogramom partnerja in tistimi z OAT ni bilo statistično pomembne razlike v stopnji zanositve – v prvi skupini je od 110 zanosilo 71 (64,1%) bolnic, v drugi pa 28 (46,1%). Večina bolnic (75, 76%) je zanosila prvo leto po operaciji, vendar pa je bil čas od operacije do zanositve daljši pri OAT partnerja. Od primarno neplodnih bolnic jih je zanosilo 58 (59%), od sekundarno neplodnih pa 41 (41%) (NS). Prav tako ni bilo statistično pomembnih razlik v stopnji zanositve med bolnicami s PCO in PCOS – zanosilo je 20 (57%) bolnic s PCO in 79 (65%) bolnic s PCOS. Spontano je po LEKO zanosilo 56 (54,6%) bolnic, 43 (45,4%) pa po dodatnem pooperativnem hormonskem spodbujanju ovulacije, predvsem s CC. Takojšnje pooperativno spodbujanje ovulacije je bilo v začetnem obdobju skoraj ustaljen postopek, ki pa smo ga kasneje opustili zaradi 5 dvoplovnih nosečnosti in ga zdaj uporabljamo le še izjemoma, in sicer le, če v nekaj mesecih (3 do 6 mesecev) ne pride do zanositve.

Nosečnost se je pri 87 (88,1%) bolnicah končala s porodom v roku, pri 11 (11%) s spontanim splavom in pri 1 (0,9%) z zunjematernično nosečnostjo. Osem (6%) bolnic je zanosilo in rodilo več kot enkrat. Stopnja zanositve in izid nosečnosti pri bolnicah, ki so zanosile spontano, in pri tistih, ki so zanosile po pooperativnem spodbujanju ovulacije, prikazuje razporednica 1.

Poleg LEKO smo pri 55 (35%) bolnicah naredili še druge kirurške posege (adheziolizo, koagulacijo in izrezanje endometrioze, fibrioplastiko in histeroskopsko resekcijo pregrade), kar pa ni statistično pomembno vplivalo na rezultat.

Neuspelo hormonsko in/ali kirurško zdravljenje PCO(S) ter spremljajoči drugi vzroki za neplodnost predstavljajo indikacijo za IVF-ET. Zato smo primerjali tudi vpliv izvedenega LEKO na uspešnost IVF-ET v letih 1993 do vključno 1998. Kljub primerljivemu številu pridobljenih jajčnih celic in prenešenih zarodkov je bil delež porodov/prenos zarodkov statistično pomembno večji pri bolnicah po LEKO, in sicer predvsem zaradi manjše pogostnosti spontanih splavov. Pri bolnicah z LEKO je bilo tudi pomembno manjše število delnih punkcij jajčnika zaradi tveganja za SOHS (razpr. 2.).

Razpr. 1. *Stopnja zanositve in izid nosečnosti po laparoskopski elektrokoagulaciji ovarijev ter po laparoskopski elektrokoagulaciji ovarijev in spodbujanju ovulacije (stimulacija).*

Tab. 1. *Pregnancy rates and outcome of pregnancy following laparoscopic electrocoagulation of ovaries and laparoscopic electrocoagulation of ovaries and ovulation induction (stimulation).*

Izid nosečnosti Pregnancy outcome	LEKO LECO n (%)	LEKO + stimulacija LECO + stimulation n (%)	Vse All n (%)	Statistika Statistics
Spontani splav Spontaneous abortion	5 (9,4)	6 (13,3)	11 (11)	p > 0,05
Zunajmaternična nosečnost Ectopic pregnancy	0 (0)	1 (0,9)	1 (0,9)	N. S.
Porod (enojček) Delivery (singleton)	51 (90,6)	31 (74,2)	82 (82,9)	p > 0,05
Porod (dvojčka) Delivery (twins)	0 (0)	5 (11,6)	5 (5,2)	p > 0,05
Zanositve Pregnancy rates	56 (54,6)	43 (45,4)	99 (100)	

LEKO - laparoskopiska elektrokoagulacija ovarijev
LECO - laparoscopic electrocoagulation of the ovaries

Razpr. 2. *Uspešnost postopka zunajtelesne oploditve in prenosa zarodkov pri bolnicah z in brez predhodne laparoskopске elektrkoagulacije ovarijev.*

Tab. 2. *Results of in vitro fertilization and embryo transfer in patients with and without previous laparoscopic electrocoagulation of ovaries.*

	LEKO + LECO + n (%)	LEKO - LECO - n (%)	Statistika Statistics
Bolnice Patients	48	115	
Ciklusi Cycles	101	386	
ET/ciklus ET/cycle	81 (80,1)	278 (72)	N. S.
Povprečno število oocitov/ciklus Mean number of oocytes/cycle	5,91	5,98	N. S.
Povprečno število zarodkov/ciklus Mean number of embryos/cycle	1,97	1,93	N. S.
Porod/ET Delivery/ET	19 (23,4)	36 (12,9)	p < 0,05

IVF-ET - zunajtelesna oploditev in prenos zarodka
IVF-ET - in vitro fertilization and embryo transfer
LEKO - laparoskopiska elektrokoagulacija ovarijev
LECO - laparoscopic electrocoagulation of the ovaries

Razpravljanje

Tako kot sta še vedno, kljub številnim raziskavam, etiologija in patofiziologija PCO(S) nejasni, tako je v veliki meri nejasen tudi mehanizem, s katerim LEKO in ostali načini destrukcije oziroma zmanjšanja tkiva jajčnika vplivajo na vzpostavitev ovulacije in posledično zanositev. Poleg številnih teorij o spremembah v koncentraciji gonadotropinov, pripisujejo danes najpogosteje učinek LEKO zmanjšanju koncentracije androgenov v jajčniku, zlasti testosterona, ter posledično spremembi notranjega hormonskega okolja v jajčniku in s tem spremembi kakovosti jajčne celice (1, 2). Večina avtorjev poroča o kirurškem zdravljenju bolnic s PCOS in ne zgolj s PCO, ki so verjetno subklinična slika PCOS, kar se pokaže šele pri spodbujanju ovulacije (3). Naši rezultati opozarjajo, da je problem PCO verjetno podcenjen, saj je uspešnost LEKO pri prej

neuspešno zdravljenih bolnicah s PCO in PCOS, primerljiva. Ne glede na mehanizem delovanja je LEKO učinkovit način zdravljenja neplodnosti pri bolnicah s PCO(S), odpornih na CC in je alternativa zdravljenju z gonadotropini (6). Po našem mnenju in izkušnjah je LEKO upravičena pred gonadotropinskim zdravljenjem, in sicer iz več razlogov. Laparoskopija je nujni diagnostični postopek za odkrivanje vzrokov za neplodnost, pri katerem lahko hkrati že naredimo LEKO, poseg pa ne zahteva posebnega kirurškega znanja. Obenem lahko kirurško zdravimo tudi druge vzroke za neplodnost. Podatkov o kirurških zapletih, ki so možni pri laparoskopiji, v literaturi ne zasledimo, stopnja pooperativnih zarastlin je majhna (11). Prav tako ne zasledimo, da bi po LEKO prišlo do atrofije jajčnika, kar je sicer teoretično možen zaplet. Večina avtorjev (6) poroča, da je stopnja zanositve okrog 60% in celo več. Naši rezultati (63,3%) so primerljivi. Razen visoke stopnje zanositve je za LEKO značilna tudi nizka stopnja spontanih splavov. Pogostnost spontanih splavov pri spontani zanositvi je pri bolnicah s PCO(S) od 35% do 45% (12), po spodbujanju ovulacije pa več kot 50% (6). Po LEKO je pogostnost spontanih splavov od 6 do 7% (6). Od naših bolnic jih je po LEKO spontano splavilo 11 (11%), kar je sicer nekoliko več, vendar še vedno manj, kot je pogostnost spontanih splavov v populaciji. Osem od naših bolnic je po LEKO zanosilo in rodilo več kot enkrat, kar potrjuje ugotovitev Gjonnaessa, da je učinek LEKO pri 75% bolnic trajen (8). Kljub vsemu pa ostaja od 30 do 40% bolnic še vedno neplodnih. Pri teh bolnicah lahko LEKO ponovimo (13). Najpogostejši in učinkovit način pa je pooperativno spodbujanje ovulacije, predvsem s CC, saj je jajčnik po LEKO dovzetenjši za zdravila za spodbujanje ovulacije (5), kar dokazuje tudi 5 dvoplodnih nosečnosti pri naših bolnicah, ki smo jih neposredno po LEKO zdravili s CC. Pri neuspešno zdravljenih bolnicah ter tistih s še drugimi vzroki za neplodnost je upravičen IVF-ET. Rezultati IVF-ET so boljši pri bolnicah po LEKO (14). Poleg tega LEKO zmanjšuje tveganje za SOHS (7, 14).

Zaključki

LEKO je učinkovit, varen in cenen način zdravljenja neplodnosti pri bolnicah s PCO(S), s katerim z enim samim posegom dosežemo visok odstotek nosečnosti ob majhnem odstotku spontanih splavov. Ni mnogoplodnih nosečnosti in SOHS, jajčnik pa je po posegu dovzetenjši za zdravila za spodbujanje ovulacije, predvsem za CC.

Literatura

- Homburg R. Polycystic ovary syndrome - from gynecologic curiosity to multisystem endocrinopathy. *Hum Reprod* 1996; 11: 29-39.
- Meden-Vrtovec H. Sindrom policističnih ovarijev - diagnostika in zdravljenje. In: Kralj B, Denona V, eds. 2. kongres ginekologov in porodničarjev Slovenije z mednarodno udeležbo: Zbornik, Portorož, 19.-22. november 2000. Ljubljana: Združenje ginekologov in porodničarjev Slovenije, 2000: 54-8.
- Lewis V. Polycystic ovary syndrome: a diagnostic challenge. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001; 28: 1-20.
- Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29: 181-91.
- Gjonnaess H. Polycystic ovarian syndrome treated by ovarian electrocautery through the laparoscope. *Fertil Steril* 1984; 15: 20-5.
- Donesky BW, Adashi EY. Surgically induced ovulation in the polycystic ovary syndrome: wedge resection revisited in the age of laparoscopy. *Fertil Steril* 1996; 63: 439-63.
- Rimington MR, Walker SM, Shaw RW. The use of laparoscopic ovarian electrocautery in preventing cancellation of in-vitro fertilisation treatment cycles due to risk of ovarian hyperstimulation syndrome in women with polycystic ovaries. *Hum Reprod* 1997; 12: 1443-7.
- Gjonnaess H. Late endocrine effects of ovarian electrocautery in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1998; 69: 697-701.
- Verhelst J, Gerris J, Joostens M, Van der Meer S, Van Royen E, Mahler C. Clinical and endocrine effects of laser vapourisation in patients with polycystic ovarian disease. *Gynecol. Endocrinol* 1993; 7: 49-55.

10. Meden-Vrtovec H. A new approach to treatment of the patients with PCOD. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994; 55: 36-7.
 11. Felemban A, Lin Tan S, Tulandi T. Laparoscopic treatment of polycystic ovaries with insulated needle cauterly: a reappraisal. *Fertil Steril* 2000; 73: 266-9.
 12. Šimunić V. Kronične hiperandrogene anovulacije – endokrinologija masnog tkiva. In: Šimunić V ed. *Humana reprodukcija, ginekološka endokrinologija, klimakterij i postmenopavza*. Zagreb: Litograf, 1999; 5-19.
 13. Armar NA, Lachelin GC. Laparoscopic ovarian diathermy: an effective treatment in anti-estrogen resistant anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 161-4.
 14. Ribič-Pucelj M, Bola-Natek A, Valentinčič-Gruden B, Meden-Vrtovec H, Tomažević T. Does laparoscopic ovarian drilling improve IVF-ET results in patients with polycystic ovaries? In: Meden-Vrtovec H, Pirc M, Trenkič M eds. *2nd International Symposium on Assisted reproduction: Proceedings*, Bled 1999. Slovene Association of Reproductive Medicine, Ljubljana 1999; 11-5.
-