

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

**ZNAČAJ TRODIMENZIONALNOG ULTRAZVUKA I  
TRODIMENZIONALNOG OBOJENOG DOPLERA U PROCJENI ISHODA  
IZVANTJELESNE OPLODNJE**

DISERTACIJA

ULLA MARTON

Zagreb, 2005.

## Sadržaj

<b>Uvod</b> .....	<b>3</b>
1.1. Uloga ultrazvuka u potpomognutoj reprodukciji.....	<b>3</b>
1.2. Trodimenzionalni ultrazvuk.....	<b>8</b>
1.3. Fiziološke i morfološke promjene jajnika - ultrazvučno praćenje .....	<b>10</b>
1.4. Endometrijski ciklus – fiziološka i ultrazvučna zbivanja .....	<b>26</b>
1.5 Prikaz maternice tehnikom trodimenzionalnog ultrazvuka.....	<b>34</b>
1.6. Ocjena perfuzijskih i morfoloških zbivanja endometrija u neplodnih ispitanica .....	<b>39</b>
<b>Cilj rada</b> .....	<b>44</b>
<b>Materijali i metode</b> .....	<b>45</b>
<b>Rezultati</b> .....	<b>49</b>
<b>Diskusija</b> .....	<b>134</b>
<b>Literatura</b> .....	<b>148</b>
<b>Sažetak</b> .....	<b>164</b>
<b>Summary</b> .....	<b>166</b>
<b>Životopis</b> .....	<b>168</b>
<b>Dodatak</b> .....	<b>170</b>

## Uvod

### 1.1. Uloga ultrazvuka u potpomognutoj reprodukciji

Svakodnevni rutinski rad, posebice u ginekologiji i porodništvu postao je nezamisliv bez primjene ultrazvuka. Brzi tehnološki napredak ove tehnike proširio je njegovu primjenljivost i kvalitetu prikaza ginekoloških struktura uz poboljšanu preciznost. Daljnji napredak postignut je uvođenjem transvaginalne sonografije, koja se sam po sebi bezbolna, jednostavna, lako ponovljiva i pouzdana metoda. Njezinom primjenom omogućeno je sustavno pretraživanje i prikaz morfoloških detalja organa male zdjelice, dok je aplikacijom doplerskog zapisa i analizom dobivenih podataka omogućeno dodatno funkcionalno ispitivanje. Upravo je sustavna analiza funkcionalnih podataka obogatila naše spoznaje o fiziološkim promjenama i cikličkoj dinamici zdjelčnih organa, kao i razlikovanju fizioloških od patoloških zbivanja ženskog spolnog sustava.

Ultrazvuk danas nije samo dijagnostičko sredstvo, nego i nezamjenljivo pomagalo u obradi, liječenju i provođenju postupaka liječenja neplodnosti, a njegovu uporabu na tom području prvi je primijenio Kratochwil 1972. (1).

Od «B» prikaza, razvoj ultrazvuka kretao se preko "žive" slike sve do trodimenzionalnog prikaza, kojim je otvoreno novo razdoblje dijagnostičke primjene ove tehnike. Primjena ove tehnike po prvi puta je omogućila prikaz cjelovitog područja male zdjelice ne samo u vertikalnom i horizontalnom, već i

u frontalnom presjeku, omogućujući pohranu i retrospektivnu ocjenu ispitivanog volumena. Snimanjem volumena otvaraju se nove dijagnostičke mogućnosti prikazivanjem presjeka koji su nedostupni konvencionalnom ultrazvučnom pretraživanju.

Dvodimenzionalni doplerski ultrazvučni prikaz nije nam mogao predočiti prostornu sliku rasporeda krvnih žila, bilo da se radi o fiziološkim ili patološkim procesima unutar male zdjelice. Uvođenjem trodimenzionalnog ultrazvuka upotpunjenog obojenim i "power" doplerom po prvi puta se omogućava prostorna analiza gustoće krvožilja i kvantifikacija mikrocirkulacijske vaskularne mreže. Integracijom obojenih signala, trodimenzionalnom se ultrazvučnom tehnikom mogu prikazati krvne žile malog promjera. Upravo pomoću "power" doplera određuje se raspored, gustoća i pleomorfizam krvnih žila. Interaktivnost donosi brzu i jasnu prostornu trodimenzionalnost na ekranu, umjesto razmjerno sporog i nepreciznog predočavanja trodimenzionalne slike od strane pretraživača na osnovi prethodno učinjenih dvodimenzionalnih ultrazvučnih slika.

Tijekom posljednja dva desetljeća ultrazvuk je postao nezamjenljiva metoda u praćenju morfoloških promjena jajnika i maternice, kako tijekom menstrualnog ciklusa, tako i kroz različite životne cikluse žena. Ultrazvučno evidentiranim morfološkim promjenama tehnikom transvaginalne sonografije dobivaju se podaci o broju i porastu folikula, ovulaciji, dinamičkim promjenama žutog tijela i promjenama u morfologiji endometrija. Primjenom i analizom doplerskih zapisa i usporedbom s promjenom morfologije folikula, endokrinoloških i biokemijskih parametara dobiveni su brojni podaci o

fiziološkim zbivanjima unutar vaskularne mreže jajnika i maternice, kao i promjenama unutar mikrocirkulacije endometrija i strome jajnika (2,3,4,5).

Ultrazvučni pregled započinjemo analizom poprečnog presjeka maternice, opisom miometrija, te ocjenom debljine i izgleda endometrija. U slučaju anteverzije–fleksije uterusa ultrazvučna sonda postavljena je u stražnjem svodu rodnice, dok se u slučaju retroverzije–fleksije postavlja u prednji svod rodnice. U rjeđim slučajevima hipereanteverzije–fleksije rukom potisnemo maternicu prema sondi. Usmjeravanjem ultrazvučnog snopa prema postraničnom zidu zdjelice prikazujemo jajnik u poprečnom presjeku, a potom potiskivanjem vrha transvaginalne sonde u bočne svodove rodnice područje adneksa pretražujemo u smjeru od gore prema dolje. Veličina jajnika određuje se u kosom, sagitalnom i frontalnom presjeku kroz malu zdjelicu, tako da se mjere izračunavaju u sve tri ravnine.

Jajovodi se najčešće prikazuju u slučaju patoloških promjena (upalne ili neoplastičke etiologije) ili u slučaju prisustva slobodne tekućine. U tom slučaju jajovodi se prikazuju, kao vrpčaste strukture naboranih fimbrija, koje slobodno lebde u tekućini. Razmatranje lumena jajovoda i analiza njegovog oblika i odnosa s okolnim organima male zdjelice, moguća je uz uporabu ultrazvučnog kontrastnog sredstva SHU 454 (Echovist, Leovist, Schering AG, Berlin, Njemačka) (6). Analiza Douglasova prostora omogućena je potiskivanjem transvaginalne sonde duboko u stražnji svod rodnice, kada se korištenjem rotacijskih kretanja analizira njegov izgled u uzdužnom i poprečnom presjeku.

Pojavom sve suvremenijih ultrazvučnih aparata sredinom osamdesetih godina prošlog stoljeća sa živom slikom i boljom rezolucijom omogućeno je

perkutano praćenje aspiracije oocita. Samu tehniku aspiracije oocita pod ultrazvučnim nadzorom prvi je 1981. opisao Lenz (7). Sonde visoke rezolucije opremljenije su vodilicom za biopsiju. Većina pretraživača koristi se iglom od 16 G promjera 1,1 mm (8,9). Ambulanto provođenje zahvata, uz manje bolničke troškove i kraći punkcijski put između svoda rodnice i jajnika, te postizanje veće kliničke učinkovitosti, najvažnije su prednosti transvaginalne punkcije oocita u odnosu na ostale tehnike (laparoskopsku aspiraciju oocita, transabdominalnu, transvezikalnu, odnosno transuretralnu punkciju oocita) (10,11,12,13,14). U standardnim protokolima kontrolirane stimulacije ovulacije njezinu učinkovitost pratimo serijskim određivanjem razine estradiola i porasta LH, intenzivnim ultrazvučnim monitoriranjem rasta folikula (folikulometrija), te ocjenom kvalitete endometrijskog odgovora (debljina, morfologija i prokrvljenost). Neposredno prije zahvata nužna je pažljiva ocjena položaja i izgleda maternice i jajnika. Sonda se potom usmjerava prema najbližem folikulu, dok bioptički vektor usmjeruje iglu. Teflonski premaz na distalnom kraju igle smanjuje prljanje oocita uz vrh igle, dok oštra rezna ploha omogućuje neometano prodiranje igle kroz tkivo jajnika, uz minimum uporabe sile pretraživača i razvoja osjeta boli kod pacijentice. Igla završava u teflonskoj cijevi koja vodi do posudice u kojoj se nalazi topli, heparinizirani kultivacijski medij za ispiranje oocita. Svi folikuli se aspiriraju bez povlačenja igle. Intrauterini prijenos zametka je najvažniji i posljednji korak u postupku medicinski pomognute oplodnje. Obično se odvija 2., 3., odnosno 5. dana po aspiraciji oocita uz prethodnu ultrazvučnu ocjenu kvalitete endometrija (debljina, morfologija, perfuzija, a u posljednje vrijeme i ocjena volumena ).

Doplerskom analizom, dobivaju se podaci o fiziološkim i patofiziološkim zbivanjima unutar organa male zdjelice. Ultrazvučne valove moguće je istovremeno odašiljati i primiti jednom sondom koja ima piezoelektrični pretvarač za stalno primanje i odašiljanje ultrazvučnih valova (continuous wave - CW). Druga se mogućnost temelji na mjerenju pomaka u jedinici vremena koliko je potrebno odaslanom impulsu da stigne do unaprijed određene dubine u tijelu i natrag (pulsatility wave - PW). Sustav s kontinuiranim ultrazvučnim valom, primjeren je za analizu protoka u dominantnoj krvnoj žili unutar promatranog prostora na manjoj dubini. Nedostatak kontinuiranog sustava je nemogućnost analize velikih brzina krvnog protoka duboko u tijelu, što u praksi rezultira prikazom najvećih brzina s vrha spektra u negativnom smjeru. Miješanje velikog broja podataka s različitih dubina otežava točnu interpretaciju.

Za analizu krvnog protoka na većoj dubini možemo se koristiti pulzirajućim sustavom (PW), pri čemu širina ultrazvučnog snopa i duljina impulsa određuju osjetljivost volumena unutar kojeg se mjeri doplerski pomak. Smjer strujanja prikazuje se bojom: kretanje u smjeru ultrazvučne sonde crvenom bojom, a u suprotnom smjeru plavom. Protok koji zatvara kut od  $90^\circ$  ultrazvučnom sondom se ne detektira zbog same prirode doplerovog efekta. Nijanse spektra (crvenog i plavog) označavaju količinu eritrocita u pokretu kroz pojedinu krvnu žilu. Njegovom analizom dobivamo podatke o prokrvljenosti pojedinog područja. Zapisi pulzirajućeg doplera uobičajeno se analiziraju pomoću dva standardna indeksa; indeksa otpora (RI) i indeksa pulzatilnosti (PI). Otpor strujanju krvi kroz krvnu žilu ovisan je o broju i rasporedu krvnih žila.

## 1.2. Trodimenzionalni ultrazvuk

Trodimenzionalni ultrazvuk omogućuje stvaranje tomografske slike i trodimenzionalni prikaz fokusiranog organa. Primjenom kompjutorskih programa omogućena je trodimenzionalna rekonstrukcija, uz pregled objekta iz različitih kutova, te izdvajanje detalja koji omogućuju optimalni prikaz svih slojeva (15).

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 rezonancijom i trodimenzionalnim ultrazvukom s obojenim i "power" doplerom. Prednosti 3 D ultrazvuka su neinvazivnost, brzina i veća ekonomska prihvatljivost. Tomografski trodimenzionalni prikaz omogućuje brz i jednostavni prikaz morfologije ciljnog organa i pripadajućeg krvožilnog sustava. Za stvaranje 3 D ultrazvučne slike prvi korak je prikupljanje informacija iz pojedinačnih dvodimenzionalnih slika i stvaranje volumskih podataka. Uobičajeno snimanje 125 do 250 rezova traje 5 do 10 sekundi (15,16), a slike dobivene na ovaj način, pretvaraju se u volumenski prikaz u kartezijskom koordinatnom sustavu. Snimljeni volumen se potom rotira i slojevito presijeca. Automatsko prikupljanje podataka, pretvorba piksela, smještenih u pravilni okomiti raster, volumenski element - voksel, i njihovo računalno oblikovanje pojednostavilo je algoritme 3D ultrazvučnog prikaza. Svaka praznina u volumenskom prostoru koja nije ispunjena niti jednim pikselom ispunjava se interpolacijom nekoliko susjednih vrijednosti ili ponavljanjem prvog susjednog. U svrhu postizanja bolje kvalitete slike, mali



mrnjasti artefakti koji prekrivaju dio fokusiranog objekta otklanjaju se nisko propusnim filtriranjem. Moguće je zabilježiti nekoliko nizova 3 D slike, što stvara dojam prostorne dubine i plastičnosti promatranog objekta.

Pohranjivanje podataka (ultrazvučnih slika), rekonstrukcija i mjerenje volumena uz istovremeni prikaz u tri ortogonalne ravnine glavne su prednosti ove tehnike pri obradi pacijentica u sklopu liječenja bračne neplodnosti (slika 1.). Unatrag nekoliko godina ovom se metodom koristimo u procjeni volumena ginekoloških struktura (jajnika i endometrija) (17,18), kao predskazatelja u ocjeni ovarijskog odgovora i endometrijske receptivnosti.

### **1.3. Fiziološke i morfološke promjene jajnika - ultrazvučno praćenje**

Prikaz rasta i prsnuće vodećeg folikula, formiranje i regresija žutog tijela kao odraz složene endokrinološke kontrole menstruacijskog ciklusa postaju odnedavna dostupni neinvazivnom praćenju upravo zahvaljujući ultrazvučnoj tehnologiji (slika 2. i 3.) Za bolje razumijevanje ultrazvučnih morfoloških zbivanja kao i za razotkrivanje fizioloških promjena i patofizioloških odstupanja na temelju analize doplerskih zapisa neophodno je razumijevanje endokrinološke osovine koja regulira menstruacijski ciklus. Osnova svakog menstruacijskog ciklusa je stvaranje jajne stanice i priprema endometrija za implantaciju i nidaciju oplođene jajne stanice, dok preostali dio unutrašnjeg spolnog sustava omogućuje primjeren transport gameta (19). Tri su razine važne u ostvarenju «nametnutog» fiziološkog zadatka: hipotalamus i hipofiza (neuroendokrinološka regulacija ciklusa), jajnik (oogeneza i steroidogeneza spolnih hormona) i maternica (cikličke promjene endometrija i cerviksa).

Menstruacijski ciklus je uvjetovan cikličkim promjenama osovine hipotalamus-hipofiza-jajnik i povratnog djelovanja steroidnih hormona jajnika na hipotalamus i hipofizu. Ostvarivanje reproduksijske funkcije ovisi o skokovitom (pulzatilnom) oslobađanju hipotalamičkog peptida GnRH koji potiče oslobađanje gonadotropina: folikulostimulirajućeg hormona (FSH) i luteinizirajućeg hormona (LH) iz hipofize. Ulazne informacije hipotalamusa koje reguliraju sintezu i produkciju GnRH dolaze neuralnim i humoralnim putem. Steroidni i peptidni hormoni kolaju krvotokom, te vežući se na

specifične receptore potiču mehanizme povratne sprege («feedback» mehanizam), dok hormoni hipofize imaju izravni učinak na hipotalamus preko retrogradnog portalnog krvotoka tzv. «direktni feedback» (20,21). Steroidni hormoni jajnika (estrogeni, progesteron i androstendion) izravno djeluju u regulaciji modulirajući izlučivanje GnRH. Estrogen preko svojih unutarstaničnih receptora ( $\alpha$  i  $\beta$ ) raspoređenih u hipotalamusu, putem aktivacijske ili inhibicijske transkripcije inhibira skokovito lučenje GnRH. Dvije posve različite forme receptora (A i B) jedinstvene su isključivo za progesteron. Gustoća progesteronskih receptora ovisna je o prethodnoj estrogenskoj aktivnosti. Obje su forme progesteronskih receptora povezane s različitim pripadajućim estrogenskim formama. Stoga djelovanje progestagenskih tvari može imati različitu ekspresiju ovisno o aktivaciji receptora ciljnog tkiva u homodimerskoj (A:A ili B:B) ili u heterodimerskoj formi (A:B). Raspored androgenih receptora u CNS-u vrlo je slično rasporedu i gustoći estrogenskih receptora. U hipotalamusu dolazi do aktivne aromatizacije androgena u estrogene, jer je ona neophodna za odvijanje povratnog mehanizma signalizacije androgena na ciljne stanice u hipotalamusu.

Funkciju neurona i transmisiju (sinaptički prijenos unutar hipotalamusa) kontroliraju neurotransmiteri (aminokiseline, monoamini i neuropeptidi) i neuromodulatori (endogeni opijati, prostaglandini i kateholestrojeni). Neurotransmiteri se (kateholamini, opoidi, indolamini i beta endorfini), kao najvažniji čimbenici regulacije (sinteze ili inhibicije hipotalamičkih peptida) u neuroendokrinologiji stvaraju u različitim dijelovima mozga i potom prenose aksonima u hipotalamus. Upravo ti aksoni čine tzv. drugi sustav prijenosa

putem mijeliniziranih niti čija su tijela izvan hipotalamusa. Prvi sustav poznat kao nemijelinizirani sustav sintetiziraju hipotalamičke peptide, a čine ga tubohipofizni dopaminski sustav i peptidergički neuroni.

Menstruacijski ciklus i reproduksijske funkcije ovise o trajnom skokovitom (pulzatilnom) oslobađanju GnRH koji izravno kontrolira izlučivanje FSH (folikulostimulirajućeg hormona) i LH (luteinizirajućeg hormona) iz adenohipofize. S obzirom da je poluvrijeme dekapetida GnRH izrazito kratko, (svega 2-4 minute), ovakva brza razgradnja uvjetuje njegovo trajno otpuštanje. Za normalno izlučivanje gonadotropina (FSH,LH) nužno je skokovito lučenje s određenom frekvencijom i u određenoj koncentraciji. Skokovi GnRH javljaju se s frekvencijom od 60–90 minuta tijekom folikularne faze ciklusa, dok se amplituda lučenja proteže na 180–240 minuta tijekom lutealne faze menstruacijskog ciklusa. GnRH se u hipofizi veže na membranske receptore gonadotropinskih stanica, aktivirajući ciklički AMP, potičući protein kinazu i sintezu gonadotropina FSH i LH. Postupna amplifikacija lučenja GNRH započinje tijekom predpubertetskog razdoblja dovodeći do *gonadarche* (22). Pulzatilnost lučenja prvo se zamjećuje noću tijekom sna, a potom se bilježi tijekom 24 sata. Lančani slijed događanja (povećanje lučenja gonadotropina i spolnih hormona) kao odgovor na skokovito lučenje GnRH dovodi do stvaranja sekundarnih spolnih osobina, menarhe i tijekom vremena, po sazrijevanju pozitivno povratne sprege, do ovulacije.

Skokovito izlučivanje gonadotropina određuje skokovito izlučivanje GnRH. Njegovu učestalost i amplitudu reguliraju povratnim djelovanjem steroidni hormoni jajnika, estrogen i progesteron, ovisno o svojoj „visini“ i „duljini“

djelovanja. Estrogeni smanjuju visinu skokova sekrecije gonadotropina, dok progesteron reducira njihovu učestalost. Povećanjem koncentracije estrogena i progesterona, dolazi do inhibicije u sekreciji gonadotropina FSH i LH, odnosno stvaranja negativne povratne sprege. Padom koncentracije steroidnih hormona jajnika potiče se sekrecija FSH i LH. Mišljenje je da se povratno negativno djelovanje estrogena očituje preko hipofize, gdje dolazi do smanjenja osjetljivosti stanica na GnRH, ali i preko hipotalamusa koji inhibira skokovito lučenje GnRH. Smatra se da razina estradiola od 100-200 pg/ml postupno suprimira lučenje FSH i LH. Supresijski učinak estradiola potenciran je djelovanjem progesterona koji sam inhibira skokovito izlučivanje GnRH.

Propadanjem žutog tijela dolazi do naglog pada cirkulirajuće razine estradiola što dovodi do pojačanog lučenja FSH. Pozitivno povratno djelovanje estradiola očituje se primarno preko hipofize, a nastaje zbog povećanja koncentracije GnRH receptora na gonadotropinima. Ovu pozitivno povratnu regulaciju karakterističnu isključivo za žene pratimo tijekom preovulacijskog razdoblja, kada visoka koncentracija estradiola (> 200 pg/ml) tijekom dovoljno dugog vremenskog razdoblja (46-50h) potiče preovulacijski skok FSH i LH.

Opisani mehanizam pozitivno povratne veze samo je jedan od oblika regulacije oslobađanja hormona hipofize. Danas su nam poznata tri mehanizma regulacije lučenja gonadotropina; dugačka povratna sprega (bilo pozitivna ili negativna), kratka povratna sprega kojim se regulira odnos unutar hormona hipofize i prema hipotalamusu, te ultrakratka povratna sprega kojom se postiže inhibicija neurohormona unutar hipotalamusa.

Hipofiza je ne samo svojom lokalizacijom već i funkcionalno uključena u aktivnost hipotalamusa. Smještena ispod hipotalamusa poput privjeska, čini

sastavni dio mozga. Predstavlja osnovni generator hormona nezamjenjivih u životnim funkcijama (TRH, CRH, GH, FSH, LH i prl). Hipofiza je građena od neurohipofize od koje je odijeljena indermedijalnim dijelom i adenohipofize, koja je posve drugačijeg sastava i podrijetla od neurohipofize. Funkcionira kao bazna jedinica koja ima ostvarenu dvosmjernu komunikaciju s hipotalamusom preko portalnog krvotoka iz arterije medijane i retrogradnog portalnog krvotoka.

Gonadotropini, hormoni adenohipofize, suodgovorni modulatori regulacije menstrualnog ciklusa su glikoproteini koji reguliraju steroidnu produkciju gonada i posredno utječu na reproduktivnu funkciju. Sastavljeni su od  $\alpha$  i  $\beta$  lanca, od kojih je  $\beta$  lanac nosioc specifične biološke aktivnosti (23). Njihova biosinteza u monohormonalnim i bihormonalnim stanicama adenohipofize ovisi o broju gonadalnih stanica, unutarstaničnoj sintezi i promjeni broja receptora, kao i skokovitim poticanju GnRH i estradiola. Usporavanjem pulzacija GnRH dolazi do bitnog smanjenja broja receptora, dok učestalim skokovitim lučenjem GnRH dolazi do znatnog porasta broja receptora GnRH. Ovim promjenama pulzacija GnRH ostvaruje se promjenljiva osjetljivost gonadotropnih stanica. Nju povišuju estrogen i aktivin, a smanjuju inhibin i folikulostatin. Aktivin, inhibin i folikulostatin ubrajaju se u peptidne hormone jajnika, iako je njihova produkcija zabilježena u manjim količinama i u hipotalamusu, hipofizi kao i brojnim drugim nereproduktivnim organima. Skokovito oslobađanje gonadotropina zabilježeno je tijekom cijelog menstrualnog ciklusa. Folikulo stimulirajući (FSH) hormon potiče rast folikula, primarno djelujući na granulosa stanice, dok se luteotropni hormon

(LH) smatra pokretačem steroidogeneze, djelujući preko teka stanica tijekom cijelog ciklusa.

Granuloza stanice zrelog folikula i korpus luteuma sadrže receptore za LH. Broj membranskih receptora je promijenljiv od 2 000 do 30 000 i na njega utječe razina FSH i estradiola. Broj i aktivnost receptora za FSH i LH također reguliraju i intraovarijski peptidni hormoni.

Jajnik predstavlja ne samo ključni endokrinološki organ s temeljnom funkcijom steroidogeneze koji određuje spolna obilježja žene, već i bazični reproduktivni organ u kojem se odvija gametogeneza. Usklađenom aktivnošću steroidogeneze i gametogeneze odvija se jedan od najznačajnijih bioloških ciklusa, selekcija najkvalitetnije oocite za ovulaciju kao osnovnim biološkim preduvjetom za reprodukciju. Sva zbivanja unutar jajnika, morfološka i hormonska, rezultat su sinhronog oslobađanja gonadotropina i programiranih promjena spolnih organa vezanih uz oplodnju, nidaciju i trudnoću. Prema morfološkim promjenama na jajniku, menstrualni ciklus dijelimo na folikularnu i luteinsku fazu, s ovulacijom kao središnjom točkom zbivanja. U prosjeku, opisane faze traju 14 dana.

Rast i sazrijevanje folikula započinje u kasnoj luteinskoj fazi prethodnog menstrualnog ciklusa, a folikulogeneza završava u sredini ciklusa sazrijevanjem jajne stanice u vrijeme porasta gonadotropina i rezultira ovulacijom. Ukoliko u prethodnom ciklusu izostane koncepcija dolazi do postupnog propadanja žutog tijela i posljedičnog pada razine progesterona, estrogena i inhibina A, te prestankom djelovanja njihove negativno povratne sprege, odnosno inhibicijskog djelovanja na gonadotropine. Upravo zbog opisanog mehanizma dva dana neposredno prije početka menstruacije

započinje porast razine FSH, čiji se porast bilježi sve do sredine folikulinske faze 7. do 8. dana menstruacijskog ciklusa. Porastom razine FSH počinje selekcija skupine folikula za novi ovarijski ciklus čime se ostvaruje folikulinska faza koju obilježava folikulogeneza. Rast i razvoj folikula završava dozrijevanjem jajne stanice i nastupom ovulacije. Porastom FSH i pojačanom LH pulzatilnošću, koja je neophodna u steroidogenezi, odabire se za 20 do 30 novih folikula probuđenih iz latentne faze. Aktivnost funkcionalne folikularne jedinice u punom je zamahu, što omogućuje brz, eksponencijalni rast brojnih folikula veličine 2 do 4 mm. Brzina umnažanja staničnih receptora, aktivacijom brojnih lokalnih biosignala igra odlučujuću ulogu u selekciji vodećeg folikula. Rast selekcioniranog folikula uz atreziju okolnih određuju višestruki mehanizmi koji ovise o aktivnostima gonadotropina, ravnoteži estrogena i androgena te lokalnoj parakrinoj i autokrinoj sekreciji biosignala. Dominantni hormon folikularne tekućine je estradiol i čini glavi preduvjet za daljnji rast i sazrijevanje folikula. Ukoliko u antrumu folikula dođe do porasta LH i androgena, folikul biva izložen pretežno androgenim mikrouvjetima koji dovode do degenerativnih promjena, inaktivacije, apoptoze i atrezije folikula (24). Granuloza stanice koje okružuju antralne folikule umnažaju se vrlo brzo, i do 600 puta. Povišena razina FSH i umnoženi receptori za FSH na granuloza stanicama povisuju aktivnost aromataze (P 450 aromataza), koja omogućuje aromatizaciju androstendiona u estron koji pomoću enzima 17- $\beta$  hidroksisteroid dehidrogenaze pretvara u estradiol. Porast razine estradiola u serumu i folikulinskoj tekućini kao i nakupljanje folikulinske tekućine dovodi do porasta antralnog folikula za 15 puta. Antralni folikul s najbržom proliferacijom granuloze stvara najviše estradiola čime je odnos androgena prema



estrogenu niži. Takvi folikuli u pravilu posjeduju visoko kvalitetnu jajnu stanicu. Za ostvarenje povoljnog odnosa u produkciji androgena/estrogena od važnosti je biosinteza androstendiona i testosterona u teka stanicama. Androgeneza je direktno ovisna o aktiviranju enzima od strane LH u teka stanicama, koji iz kolesterola proizvode androstendion i testosteron. Oni djelomice odlaze u sistemsku cirkulaciju, a dio difuzijom kroz bazalnu membranu dolazi do granuloza stanica koje većinom sadrže receptore za FSH. Njihovim vezanjem potiče se cAMP i aktivnost P 450 aromataze koji omogućuje opisanu konverziju androstendiona u estron. Kao doprinos estrogenizaciji folikula, produkciju androgena u početku također koči i aktivin. Rastom folikula njegove granuloza stanice luče sve veće količine inhibina i folikulostatin čime dovode do postupnog pada aktivnosti aktivina. Inhibin, folikulostatin i IGF 1 parakrino potiču produkciju androgena, koji pri prekomjernoj produkciji inhibiraju aromatazu. Usklađena interakcija gonadotropinske stimulacije teka i granuloza stanica i ravnoteže enzima aromataze i reduktaze, kao i ravnoteža u proizvodnji estradiola i androgena, odnosno dvostranične dvogonadotropinske steroidogeneze preduvjeti su za funkcioniranje funkcionalne folikularne jedinice. Početni rast i sazrijevanje folikula, odnosno vrijeme toničnog rasta, započinje puno ranije. Za razvoj preantralnog folikula potrebno je približno 85 dana (rani antralni folikul sazrijeva do preovulacijskog za 60 dana). Druga, tzv. brza faza odnosno folikularna faza traje u prosjeku 15 dana, tijekom koje će jedan antralni folikul od veličine 2-4 mm eksponencijalnom brzinom narasti do preovulacijskog folikula promjera 20–25 mm. Cikličke promjene gonadotropina FSH i LH uvjetuju eksponencijalni rast folikula i dovode do sazrijevanja i ovulacije. U

svakom jajniku nalazimo 10 do 45 antralnih folikula različite veličine što posredno ukazuje na dinamičnost njihova rasta. U istom jajniku nalazimo folikule iz rane i kasne razvojne faze ultrazvučnih promjera do 1 do 15 mm. Ulaskom u menstruacijski ciklus započinje faza eksponencijalnog rasta te se u prvih sedam dana folikulinske faze odabire 6 do 7 zdravih folikula. Dosežući 2 mm u promjeru, antralni folikuli započinju život autonomne endokrinološke jedinice koja svojom aktivnošću određuje svoje trajanje. Mali i veliki antralni folikuli razlikuju se u aktivnostima funkcionalne folikularne jedinice, koja se temelji na interakciji gonadotropinske stimulacije teka i granulosa stanica, ali i ravnoteže djelovanja enzima aromataze i reduktaze, kao odraza ravnoteže između estradiola i androgena (androstendiona, testosterona i dihidrotestosterona). Proizvodnja estradiola, inhibina B i aktivina raste, iako su njihove kumulativne vrijednosti u serumu male, intrafolikulinski omjer estradiola i androgena razvija se povoljno. Do sredine folikulinske faze (7. dan ciklusa) folikuli dosežu veličinu od 7 do 8 mm, čime započinje njihova daljnja selekcija i odabir vodećeg folikula. Svi ostali folikuli završavaju u apoptozi i atreziji. Selekciju uvjetuje nagli pad razine aktivina i porast produkcije inhibina koji dovode do centralnih i lokalnih promjena. Porast koncentracije inhibina, selektivno i centralno, dovodi do pada produkcije FSH. Pad razine FSH izravno utječe na selekciju dominantnog folikula. U folikulima s nedovoljnim brojem receptora za FSH dolazi do akumulacije androgena zbog nedostatka aromataze, što dovodi do nepovoljnih lokalnih omjera između androgena i estrogena u korist androgena. Lokalni intrafolikularni porast androgena uvjetuje degenerativne promjene i atreziju folikula. Dominantni folikul s dostatnom količinom granulosa stanica i FSH receptora

daljnjom “up” regulacijom dovodi do proliferacije broja membranskih receptora. Sinergističkim djelovanjem FSH, estradiola i čimbenika rasta, broj receptora za FSH brzo raste (1500 do 2000). FSH potiče enzim aromatazu, uvjetujući aromatizaciju androgena u estrogen. Lokalna akumulacija estrogena utječe na daljnje sazrijevanje folikula. Sva gonadotropinska aktivnost i djelovanje lokalnih medijatora usmjereni su samo prema vodećem, najkvalitetnijem folikulu. On sadrži i najkvalitetniju jajnu stanicu koja se ovulacijom može ponuditi oplodnji. Migracijom preantralnog folikula u stromu jajnika nastavlja se njegov daljnji razvoj. Dolazi do organizacije teka stanica koje se postavljaju u nekoliko redova s druge strane bazalne membrane, a one su glavni nosioci LH membranskih receptora. LH potiče stvaranje androstendiona i testosterona, koji difuzijom dolaze do membranskih receptora na granulosa stanicama. Time se ostvaruju uvjeti o dvostaničnoj–dvogonadotropinskoj folikularnoj steroidogenezi, odnosno cjelovitost funkcionalne folikularne jedinice. Od sedmog dana folikulinske faze, dominantni folikul brzo raste, sazrijevanjem se povećava do 450 puta (od 7 mm do 20-25 mm). Zadnjih 4 do 5 dana svoga razvoja naziva se preovulacijski folikul. Sazrijevanjem folikula ostvaruje se sve više receptora za LH. U početku LH stimulira aktivnost aromataze u granulosa stanicama. Proizvodnja estradiola u funkcionalnoj jedinici raste, te se udvostručuje svakih 60 sati u zadnja tri dana pred ovulaciju i doseže vrhunac 24 do 36 sati pred ovulaciju, kao posljedica burne aktivnosti aromataze. Usporedno s rastom razine estradiola, udvostručuje se i progesteronska produkcija uz luteinizaciju granulosa stanica. Dugotrajno visoka razina estradiola, uz porast razine

progesterona dovodi do pozitivno povratne sprege, koja dovodi do pada FSH i porasta LH (23).

Odgovarajuća progesteronska produkcija mora biti umjerena i pravodobna, obično započinje dva dana pred samu ovulaciju i traje približno 10 sati. Ukoliko je produkcija progesterona prijevremena ili previsoka spriječit će LH skok. Daljnjom folikuloluteinskom tranzicijom naglo raste sinteza progesterona, koja zaustavlja skok LH na 44 do 48 sati. Usmjeravanjem steroidogeneze prema progesteronu dolazi do naglog pada razine estradiola. Uzlazni krak LH je nagao i sinhron s vršnom vrijednošću estradiola, dok se vrijednosti LH udvostručuju svakih 2 do 5 sati. Od početka porasta LH kraka uslijedit će ovulacija za 36 do 40 sati. Porast LH je neophodan zbog poticanja mejotičke diobe, odnosno važan za završno sazrijevanje jajne stanice, ujedno inhibirajući čimbenike maturacije i mejoze oocite (OMI i MIF). Time se nastavlja mejotička dioba koja se završava tek ulaskom spermija u jajnu stanicu. Istovjetno vršna vrijednost FSH dovodi do odlaganja hijaluronske kiseline u stanicama kumulusa ooforusa. U granulosa stanicama istodobno se proizvode sve veće količine prostaglandina E i F, kao i proteolitičkih enzima, plazmina, koji razgrađuju stanjenu stjenku folikula i potiču kontraktilnost okolnih glatkih mišića. Brzim rastom folikul se izbočuje na površini jajnika formirajući *stigma folliculi*. Jajna stanica, korona radijata i kumulus ooforus (OCCC) čine jedinstvenu funkcionalnu jedinicu koja izmjenom signala i metaboličkim promjenama diktiraju lokalna zbivanja. Prsnuće stigme nastaje kao rezultat sinhronog djelovanja plazmina i kolagenaze koji razgrađuju njezinu stjenku, te prostaglandina (čiju sintezu potiču interleukini), koji aktiviraju proteolitičke enzime i potiču na kontrakciju okolne glatke mišiće.

Promjenom koloidnog tlaka unutar folikula, kroz razgrađenu stigmiju u desetak minuta dolazi do izbočenja i prsnuća opisanog kompleksa OCCC (oocyta – corona – cumulus – complex). Ovulacija se češće zabilježi pred jutro tijekom proljeća, dok je češća u predvečerje tijekom jeseni i zime (25,26).

Sva opisana endokrinološka zbivanja uvjetuju dinamičke morfološke i funkcionalne promjene jajnika (praćenje folikularnog rasta, predviđanje ovulacije, ocjena žutog tijela), koje je moguće ultrazvučno pratiti uz funkcionalnu ocjenu na osnovi analize doplerskog zapisa. Promjene u folikularnom promjeru praćene su i promjenama doplerskog zapisa koji odražava promjenu u biokemijskom statusu žene. Porastom estradiola povećava se i stupanj prožiljenosti perifolikularne kapilarne mreže i dinamika perifolikularnog protoka (slika 4.), uz zamjetno veće brzine strujanja krvi i pad indeksa otpora u odnosu na protok osrednjih vrijednosti tijekom folikulinske faze (RI 0,54+/-0.04) (27). Početak LH skoka uz istodobno podizanje vrijednosti estradiola odgovorni su za poboljšanje prokrvljenosti folikula, što je obilježeno snažnim opadanjem vrijednosti indeksa otpora i povećanjem brzine strujanja krvi (3,5,28). Promjena gradijenta kisika unutar stijenke folikula oštećuje funkciju lokalnih stanica, uvjetujući nastup ovulacije (29). LH porastom potiče se proizvodnja prostaglandina i proteolitičkih enzima, posebice plazmina. Nesrazmjer prostaglandina, uvjetovan povećanom sintezom PGE2 uzrokuje razgradnju stijenke folikula (stigme) i potiče kontrakcije okolnih glatkih mišića, dovodeći do ovulacije. Ova burna zbivanja prate i primjerene ultrazvučne slike. Ovulaciju obilježava nestanak dominantnog folikula ili njegovo splašnjavanje s ili bez prisustva slobodne tekućine u retrouterinom prostoru (29,30). Luteinizacija koja je započela 40 do

48 sati prije same ovulacije uvjetovana porastom LH, praćena je snažnim angiogenetskim promjenama unutar folikula. Pod djelovanjem LH i čimbenika rasta dolazi do prodora kapilarne mreže unutar granuloza stanica. Opisane promjene očituju se kao značajni pad indeksa otpora i pulzabilnosti, uz porast brzina strujanja krvi na vrhu sistole (4,5,31).

Prodorom krvnih žila u sloj granuloza stanica, te izbacivanjem jajne stanice s okolnim granuloza stanicama kumulusa uz izlivanje folikulinske tekućine iz folikula, započinje luteinska faza menstruacijskog ciklusa. Bilježimo četiri razvojne faze žutog tijela; proliferaciju, vaskularizaciju, zrelost i propadanje.

Po ovulaciji antrum se puni krvlju i limfom, stvarajući *corpus haemorrhagicum*. Pod utjecajem luteinizacije koja je započela 40 do 48 sati prije ovulacije, muralne granuloza stanice prolaze morfološke promjene zajednički nazvane luteinizacijom - povećavaju se, vakuoliziraju, akumuliraju lipide i žuti pigment lutein koji im daje karakterističnu žutu boju. Okolne stanice teke također se luteiniziraju i čine dio žutog tijela. Snažnom angiogenetskom aktivnošću pod utjecajem LH i čimbenika rasta, kapilare i fibroblasti iz sloja teke penetriraju kroz bazalnu membranu u granulozu i formiraju žuto tijelo (slika 5.). Tijekom proliferacije, teka interna je invaginirana, a njezine krve žile su izrazito proširene. Endotelne stanice krvnih žila penetriraju u granulozu i hemoragijske prostore rupturiranog folikula. Glavni čimbenik ove najsnažnije fiziološke angiogeneze u ljudskom tijelu je vaskularni endotelni čimbenik rasta (VEGF). Ulaskom u fazu zrelosti, teka luteinizirane granuloza stanice bivaju vakuolizirane i fiziološki aktivne. Analizom intraovarijskog doplerskog zapisa jajnika u kojem je potvrđena ovulacija zapaža se nagli pad indeksa otpora (RI

0.43  $\pm$  0.03) značajnim povećanjem brzine strujanja (3,4). Ispitivanjem protoka najintenzivnija vaskularna dinamika zabilježena je tijekom sredine luteinske faze, 8-9 dana nakon LH vrška, biokemijski popraćena s produkcijom estradiola i progesterona (27). Intenzivnu vaskularnu dinamiku prati snažna bioprodukcija. Progesteronska produkcija žutog tijela, tijekom zrele luteinske faze, pod utjecajem LH povećava se na 150%, odnosno 20mg/24h. Velike luteinske stanice koje čine 20-30% žutog tijela predstavljaju glavi izvor progesterona. Normalna funkcija žutog tijela direktno je ovisna o broju receptora za LH uz njihovu stalnu stimulaciju s malim količinama LH. Oni induciraju aktivnost steroidogeničkih enzima i StAR proteina (steroidogenic acute regulatory protein), dok on potiče endocitozu LDL kolesterola, glavnog prekursora za progesteron. U luteinskoj fazi visoke količine progesterona i estradiola suprimiraju lučenje gonadotropina, djelujući preko hipotalamusa, preko kojeg inhibiraju skokovito lučenje GnRH putem negativno povratne sprege kočeci novu folikulogenezu (32). Zbog toga su vrijednosti gonadotropina trajno niske tijekom luteinske faze. Produkcija estradiola u luteinskoj fazi je za 30% niža u odnosu na folikulinsku fazu. Sinergističko djelovanje estradiola i progesterona na endometriju omogućuje njegovu transformaciju i pripremu za implantaciju. Produkcija progesterona i estradiola iz žutog tijela prati skokovito lučenje LH. Biološki vijek žutog tijela približno traje 14 dana, a proizvodnja estradiola, progesterona, čimbenika rasta, inhibina A, citokina doseže maksimum oko 8-9 dana po LH skoku. Uravnotežena biosinteza ovisna je o prethodnoj folikulogenezi. Niske razine FSH i E2 umanjit će broj granulosa stanica i LH receptora, što će rezultirati nedostatnom funkcijom žutog tijela. Insuficijencija žutog tijela prouzrokovat će

neprimjereni preovulacijski skok LH, koji će stvoriti neravnotežu u produkciji inhibitora i stimulatora luteinizacije. Potvrdu neprimjerene bioprodukcije prati i neadekvatna vaskularizacija žutoga tijela s povišenim vrijednostima indeksa otpora, padom brzine strujanja krvi i neprimjerenom perfuzijom kroz subendometrijsku kapilarnu mrežu (27). Insuficijenciju žutog tijela uočavamo u približno 5-7% žena.

Između 9 do 11 dana nakon ovulacije dolazi do naglog pada funkcije žutog tijela. Visoki estradiol i prostaglandini F iz endometrija djeluju luteolitički, čime prestaje biosinteza žutog tijela i postupno prestaje negativni „feedback“ progesterona, estradiola i inhibina A na gonadotropine. Padom steroidne (E2 i P4) razine postupno raste koncentracija FSH i LH i započinje novi ciklus folikulogeneze. Žuto tijelo podliježe ožiljkastim promjenama i pretvara se u avaskularni *corpus albicans*. Istovjetno izostankom koncepcije i implantacije, doplerskim zapisom bilježi se rast indeksa otpora (do RI 0,50) i pad brzine strujanja krvi (27). Smatra se da je smanjenje indeksa otpora i pad brzine strujanja posljedica luteolitičke aktivnosti prostaglandina (Pg F2 $\alpha$ ). Bazičnim ispitivanjima utvrđeno je da se PGF2 $\alpha$  luteolizin, snaži vazokonstriktor, luči lokalno iz luteinskih stanica u vrijeme regresije korpus luteuma, uzrokujući snažan otpor krvnih žila (27). Ove dinamičke vaskularne promjene ne mogu se zabilježiti u nedominantnom jajniku, kao niti u pacijentica s luteiniziranim neruputuriranim folikulom (27).

Zreli korpus luteum najčešće je promjera 1 do 3 cm, katkada može zauzimati trećinu jajnika i uzrokovati njegovo uvećanje. Žuto tijelo ima snažnu moć ultrazvučne mimikrije, poprimajući različite morfološke ultrazvučne slike (slika 3.). Transvaginalnim ultrazvukom omogućen je prikaz svih morfoloških



varijanti korpus luteuma od ovoidnog, nepravilnih rubova sa cističnim središnjim dijelom, anehoičnog ili ehogenog unutrašnjeg odjeka zbog prisustva staničnog debrisa i krvi (27,33).

#### **1.4. Endometrijski ciklus – fiziološka i ultrazvučna zbivanja**

Maternica kao središnji organ male zdjelice prolazi kroz čitav niz dinamičkih funkcionalnih mijena, kako tijekom menstruacijskog, tako i tijekom životnog ciklusa žene odgovarajući na čitav niz autokrinih/parakrinih i "klasičnih" hormonskih signala. Oblik i veličina maternice mijenjaju se ovisno o životnoj dobi žene, paritetu, a u značajno mjeri ovise i o fazi menstruacijskog ciklusa. Ultrazvučnim pregledom opisujemo veličinu, oblik, položaj maternice u maloj zdjelici u odnosu na okolne organe, te analiziramo konture, promjene mišićnog sloja (miometrija) i sluznice materice (endometrija) u odnosu na dob žene i fazu menstruacijskog ciklusa. Maternica je jasno ograničena od ostalih organa male zdjelice. Miometrij (ukoliko nema patoloških promjena) čini najveći dio maternice, koji stvara jasne homogene odjeke umjerenog ultrazvučnog intenziteta. Ultrazvučno praćenje debljine i ehogenosti endometrijskih listova omogućuje dokumentiranje promjena tijekom endometrijskog menstruacijskog ciklusa. Njegova debljina se mjeri u uzdužnom presjeku i izražava debljinu oba lista. Endometrijski ciklus predstavlja integrirani proces endometrijskog rasta i regresije kao odgovor na cikličke hormone tijekom menstruacijskog ciklusa, što se očituje specifičnim anatomskim i funkcionalnim promjenama u žljezdanom, vaskularnom i stromalnom dijelu endometrija. Endometrij oblaže materničnu šupljinu od istmusa do početka intersticijskog segmenta jajovoda u rogovima maternice. Građen je od bazalnog dijela koji direktno naliže na miometrij i funkcionalnog sloja koji je izrazito podložan burnim hormonskim mijenama

tijekom menstruacijskog ciklusa. On se ciklički ljušti i opetovano regenerira, za razliku od bazalnog sloja koji u normalnim uvjetima ne podliježe hormonalnim promjenama. Anatomske promjene endometrija tijekom menstruacijskog ciklusa izravno su ogledalo razine cirkulirajućih estrogena i progesterona. Endometrij se tijekom generativne dobi sastoji od tri sloja. *Stratum basale* (bazalni sloj) je tanki sloj koji priliježe neposredno uz miometriju i ne podliježe cikličkim promjenama. Na njega naliježe srednji sloj, *stratum spongiosum*, građen od žlijezda koji zajedno s površinskim slojem, odnosno *stratum compactum*, koji je građen od guste strome oko izvodnih kanala žlijezda, čini funkcionalni sloj endometrija. On se snažno mijenja i većim dijelom odbacuje tijekom menstruacije. U postmenstruacijskom razdoblju, endometrij je tanak, hiperehogen i jasno odijeljen od miometrija (slika 6.). Ulaskom u proliferacijsko razdoblje, on poprima izoehogenost u odnosu na miometriju, uz jasnu diferencijaciju listova (slika 7). Progresivnim povećanjem mukoznih lučenja unutar funkcionalnog sloja endometrija i porastom spiralnog namatanja endometrijskih žlijezda, endometrij postaje ehogeniji i deblji, prstenast s hipoehogenim odjekom između miometrija i listova endometrija. U drugom tjednu proliferacijske faze endometrij postaje deblji i hipoehogen u odnosu na miometriju, s oštro ograničenim bazalnim slojem, što je posljedica rasta žlijezda i strome. Stanice strome u površinskom dijelu edemom su odvojene od ostalih slojeva, što se ultrazvukom prikazuje kao anehogeno područje koje okružuje centralni dio. Tijekom preovulacijske faze cijela debljina endometrija iznosi 8 – 14 mm. Preovulacijski izgled endometrija označen je porastom ehogenosti bazalnog sloja i manje izraženim, ali još uvijek jako naglašenim centralnim odjekom. Smatra se da upravo

progesteronski porast tijekom preovulacijskog razdoblja uzrokuje nastanak edematozne zone površinskog sloja, što uvjetuje nastanak njegovog karakterističnog "ovulacijskog prstena" (slika 8.). Upravo preovulacijski progesteronski porast uvjetuje naglašenu ehogenu promjenu endometrija zbog uključivanja glikogena u glandularne elemente.

U ranoj proliferacijskoj fazi, endometrij se ultrazvučno prikazuje kao tanak, homogeni odjek s hiperehogenim bazalnim slojem koji je jasno odijeljen od miometrija. Rastom folikula i njegovom estrogenskom produkcijom dolazi do reparacije, proliferacije i diferencijacije endometrija, odnosno endometrijskog rasta. Estrogeni potiču sintezu DNA, djelujući na mitotičku aktivnost žljezdanih i stromalnih stanica endometrija. Prominentne žljezdane promjene uvjetovane sinergističkim steroidnim djelovanjem, kao i lokalnim čimbenicima rasta, očituju se burnim mitotičkim aktivnostima sa snažnom DNA i RNA proizvodnjom, uz reekspanziju strome, te nakupljanje vode, soli i aminokiselina. Proliferaciju endometrija slijedi tortuotička proliferacija spiralnih arterija, koje završavaju bez formiranja kapilarne mreže neposredno ispod epitelne bazalne membrane. Ulaskom u kasniju proliferacijsku fazu endometrij opisujemo kao trolinijski ili prstenasti odjek, koji se sastoji od hiperehogenog rubnog dijela (bazalnog sloja), središnjeg hiperehogenog dijela (mjesto dodira listova), te hipoehogene zone između opisanih hiperehogenih odjeka – zone funkcionalnog sloja endometrija (slika 8.). Aplikacijom doplerskog signala i analizom zapisa tijekom proliferacijske faze menstruacijskog ciklusa možemo neinvazivno pratiti sva zbivanja uterine vaskularne mreže. Maternica prolazi brojne dinamičke promjene upravo zahvaljujući osjetljivosti distalne

vaskularne mreže na steroidnu produkciju i promjene u angiogenezi endometrija.

Pod utjecajem brojnih faktora rasta, fibronektina i prostaglandina angiogenetska aktivnost endometrija doseže vrhunac tijekom kasne folikulinske faze. Pod estrogenskim utjecajem dolazi do genske ekspresije za epidermalni faktor rasta (EGF) i inzulinu sličnog faktora rasta (IGF). EGF je medijator estrogenski ovisnog rasta endometrija, koji je prisutan u epitelijalnim i stromalnim stanicama tijekom folikulinske faze menstruacijskog ciklusa, te u stromalnim stanicama tijekom sekrecijske faze (19). Djelovanje IGF uvjetovano je estrogenskom i progesteronskom produkcijom. Veću koncentraciju IGF-1 nalazimo tijekom proliferacijske i rane sekrecijske faze, dok je produkcija IGF-2 pod izravnim djelovanjem progesterona (22). Primjerena progesteronska produkcija tijekom luteinske faze dovodi do povoljnog endometrijskog odgovora na progesteron. Dolazi do homogene progesteronske akumulacije diljem cijelog endometrija, što govori u prilog lokalnog endometrijskog efekta, (eng. "uterine first pass effect") (34). Ova lokalna progesteronska endometrijska akumulacija značajno je viša tijekom luteinske faze ciklusa negoli tijekom proliferacijske faze zbog povećane koncentracije receptora za progesteron. Tijekom središnje luteinske faze između 19. i 21. dana ciklusa dolazi do povećanja koncentracije pinopoida, staničnih organela koje su direktno ovisne o progesteronskoj koncentraciji. Njihova funkcija nije do kraja razjašnjena, iako se smatra da je njihova uloga kreiranje implantacijskog prozora. Prostaglandinska produkcija je najintenzivnija tijekom sekrecijske faze menstruacijskog ciklusa i izravno je regulirana steroidima jajnika. Humani endometrij stvara različite

prostaglandine (Pg E2, Pg F2- $\alpha$ , tromboksan i prostaciklin) u epitelijalnom i stromalnom tkivu. Produkcija Pg F2 - $\alpha$  izravno je pod utjecajem estradiola, njegovo djelovanje je oponirano koncentracijom progesterona i smatra se odgovornim za miometrijske kontrakcije. Ukoliko dođe do oplodnje, usporedno sa sekrecijskom promjenom endometrija, dolazi do odašiljanja signala blastociste koji utječu na daljnju endometrijsku receptivnost. Tijekom preimplantacijskog razdoblja pod utjecajem embrionalnih signala dolazi do pojačane progesteronske, estrogenske i prostaglandinske produkcije. Na pojačanu steroidnu proizvodnju (E2 i P4) utječu i inzulinu sličan faktor rasta (IGF 1) i glikodelin (laktoglobulin, PP14), potaknuti od strane embrija. Usporedno s endometrijskim promjenama koje pogoduju prihvaćanju blastocite, neophodno je njezino izlijevanje iz zone pelucide. Najoptimalnije vrijeme i mjesto za nidaciju određeno je u endometriju tzv. «endometrijskom prozorom». Implantacija je najosjetljiviji stadij trudnoće, do kojeg dolazi samo u slučaju potpune sinhronizacije embrija i endometrija. Blastocista apozicijom ili priljublivanjem trofoektoderma uz luminalni epitel endometrija dovršava prvu fazu implantacije. Na mjestu apozicije dolazi do povećane vaskularne permeabilnosti endometrija pod kontrolnom estrogena. Progesteron ima ulogu inhibitora uterinih kontrakcija i djeluje poput lokalnog relaksansa, šireći se difuzijom s mjesta buduće placentacije.

Ukoliko se ne ostvari oplodnja, dolazi do pada koncentracije progesterona u kasnoj sekrecijskoj fazi, što potiče oslobađanje fosfolipaze A2 iz lizosomskih membrana, time i arahidonske kiseline kao prekusora prostaglandina (Pg) što uvjetuje ubranu sintezu prostaglandina. Pad koncentracije progesterona potiče razgradnju lizosomske membrane, što

omogućuje izlazak litičkih enzima koji doprinose nekrozi tkiva i trombozi, potičući daljnje stvaranje prostaglandina i citokina. Svi ovi procesi dovode do apoptoze stanica. Destrukcijom površinskog sloja endometrija i odljuštenja njegovog funkcionalnog dijela prekidaju se površinske arteriole i kapilare te dolazi do menstruacijskog krvarenja. Omjer Pg E2 i Pg F2- $\alpha$  određuje stupanj kontraktilnosti uterusa tijekom menstruacije. Fibronektin je ekstracelularna tvar koju stvaraju stromalne i epitelne stanice endometrija (35). U reepitelizaciji endometrija, značajnu ulogu u vazokonstrukciji ima endotelin-1 kojeg stvaraju stanice strome (35). Najveću koncentraciju tumor nekrotizirajućeg faktora (TNF) nalazimo upravo tijekom proliferacijske faze.

Endometrijski ciklus predstavlja integrirani ciklus endometrijskog rasta i regresije kao odgovor na cikličke steroidne promjene, angiogenetsku aktivnost, a očituje se specifičnim anatomskim i funkcionalnim promjenama u žljezdanom, vaskularnom i stromalnom dijelu endometrija u prosjeku 300 – 400 puta tijekom reproduktivne dobi žene (22). Uterina, odnosno endometrijska angiogeneza tijekom proliferacijske i sekrecijske faze omogućuje vaskularnu opskrbu za invadirajući trofoblast u slučaju oplodnje jajne stanice i njezine nidacije (36).

Uterina perfuzije direktni je odraz promjene razine steroidnih hormona, kao odraza životne dobi žene, faze menstruacijskog ciklusa i ostalih bilo fizioloških (trudnoća) ili patoloških stanja (dobročudni ili zloćudni tumor genitalnog podrijetla) u životu žene (37). Indeks otpora strujanju kroz uterinu arteriju u proliferacijskoj fazi ciklusa (do 13.dana MC) zadržava se na vrijednosti 0,88 +/- 0,44 (37,38,39,40). U većine žena je zabilježen kontinuirani end - dijastolički protok tijekom proliferacijske faze ciklusa (slika 9.). Njegov

nestanak tijekom ovulacije zapazili su Steer i suradnici (41). Mijenjanjem omjera između ovarijskih steroida i opadanjem koncentracije estradiola tijekom sekrecijske faze menstruacijskog ciklusa zabilježeno je povećanje indeksa otpora strujanju krvi i povećanje omjera sistole i dijastole (42,43). Povećanje otpora u uterinim arterijama podudarno je padu vršnih vrijednosti LH (44), dok je najviša vrijednost indeksa pulzabilnosti uterinih arterija zabilježena unutar prvog postovulacijskog dana (45). Battaglia i sur. ova zbivanja objašnjavaju povećanom kontraktilnošću maternice, koja dovodi do promjene volumena krvnih žila i za posljedicu ima povećanje indeksa otpora strujanju krvi kroz uterinu arteriju (46). Najniže vrijednosti indeksa otpora uterine arterije nalazimo u vrijeme očekivane implantacije, odnosno vršne vrijednosti lutealne aktivnosti kao odraza produkcije steroida i posljedičnih metaboličkih zbivanja (37,41,40,43,47,48,49). Perzistirajuće niske vrijednosti indeksa otpora krvi kroz uterinu vaskularnu mrežu upućuju da relaksirajući učinak traje do vremena očekivane menstruacije (37,48). Suptilne dinamičke postovulacijske promjene zabilježene su «*in vivo*» u subendometrijskim krvnim žilama (slika 10.) (28,50). Zamijećena je i korelacija između miometrijske kontraktilnosti i redukcije krvnog protoka kroz subendometrijske žile (47). Objavljeni rezultati Kupešić i suradnika upućuju na zrcalni odraz pojačane endometrijske perfuzije u odnosu na krvni protok kroz uterinu, arkuatnu i radijalnu arteriju (50). U spiralnim arterijama tijekom ovulacijskih ciklusa zabilježene su zamjetno niže vrijednosti indeksa otpora i manje brzine u odnosu na uterine arterije (slika 11). (50). Kvantifikacija endometrijske perfuzije može poslužiti u ocjeni maternične receptivnosti i procjeni izglednosti implantacije (50) (slika 12.). Svjesni kompleksnosti djelovanja brojnih molekularnih i morfoloških



čimbenika pri stvaranju što povoljnijih uvjeta za nidaciju embrija, Salle i suradnici su osmislili bodovni sustav za ocjenu uterine receptivnosti u postupcima izvantjelesne oplodnje. Ocjena morfološkog izgleda maternične sluznice i multifaktorijalna funkcionalna analiza endometrijskog protoka sastavni su dio bodovnog sustava (51) u kojem maksimalna bodovna ocjena iznosi 20. Pri bodovnoj ocjeni endometrija > 16 ostvareno je 45% trudnoća, dok je 35% njih postignuto pri ocjeni endometrija između 10 i 15 (51).

**Tablica 1.** Ocjena uterine receptivnosti prema Salle i suradnicima (51).

<b>Mjereni parametri</b>	<b>Broj bodova</b>
<b>Debljina endometrija</b>	
< 7 mm	0
> 7 mm	3
<b>Izgled endometrija</b>	
Trolinijski	3
Ostalo	0
<b>Ehogenost endometrija</b>	
Homogen	1
Nehomogen	0
<b>PI * uterine arterije</b>	
< 3,0	4
> 3,0	0
<b>Dijastolički urez</b>	
Prisutan	0
Odsutan	2
<b>Endometrijski protok krvi</b>	
Prisutan	3
Odsutan	0
<b>Protok na kraju dijastole</b>	
Prisutan	4
Odsutan	0
<b>Ukupno</b>	<b>20</b>

PI = indeks pulzabilnosti

## 1.5 Prikaz maternice tehnikom trodimenzionalnog ultrazvuka

Maternica i endometrij od samog početka primjene ultrazvuka u ginekologiji predstavljaju jedan od ciljnih interesa ultrasoničara. Različita ehogenost miometrija i endometrija omogućuje precizno praćenje morfoloških promjena, debljine i izgleda maternične sluznice tijekom menstruacijskog ciklusa. Listovi endometrija tijesno prijanjaju uz miometrij, a ultrazvučne promjene endometrija mogu se pratiti unutar funkcionalnog sloja. Neposredno po završetku menstruacijske faze endometrij se prikazuje kao tanki hiperehogeni odjek jasno odijeljen od miometrija. Ulaskom u ranu proliferacijsku fazu endometrij zadebljava, zbog proliferacije žlijezda i strome, a središnji dio postaje hipoehogen u odnosu na miometrij. Zona spoja gornjeg i donjeg lista postaje sve jasnija i hiperehogenija, kako se pomičemo prema preovulacijskoj fazi. Tada debljina endometrija iznosi između 8 i 14 mm. Preovulacijskim porastom koncentracije progesterona dolazi do promjena u vaskularnim i žljezdanim elementima endometrij uz stvaranje edema strome u rubnom sloju endometrija, što uzrokuje promjenu akustičkih karakteristika endometrija koji se opisuje kao «anehogeni prsten».

Endometrijska morfologija se definira kao ehogenost endometrija u odnosu na susjedni miometrij prikazan u longitudinalnom presjeku kroz maternicu. Centralni ehogeni odjek predstavlja materničnu šupljinu, vanjske linije bazalni sloj ili granicu endometrija s miometrijem, a djelomično hipoehogena zona između dviju vanjskih linija funkcionalni sloj endometrija. Za ocjenu morfologije endometrija u pristupnica postupcima asistiranje

oplodnje u svrhu ocjene uterine receptivnosti na dan aspiracije oocita koristimo se opisom prema Gonenovoj i Casperu (52):

**Tip A** endometrija: endometrij tanak i u cijelosti homogen;

**Tip B** endometrija: endometrij izoehogen u odnosu na miometrij sa slabo izraženom ehogenom centralnom linijom;

**Tip C** endometrija: trolinijski endometrij središnjem i rubnim hiperehogenim odjekom te hipoehogenim unutar hiperehogenih rubova.

Opisani «tip C» endometrija Appelbaum (53) raščlanjuje u četiri podskupine obzirom na vaskularnu potporu:

**Zona 1:** vaskularna mreža prikazuje se samo do hipoehogenog područja oko endometrija;

**Zona 2:** vaskularna mreža prodire kroz hiperehogeni endometrijski rub;

**Zona 3:** vaskularna mreže se detektira unutar hipoehogene zone listova endometrija;

**Zona 4:** vaskularna mreža prodire kroz punu debljinu listova endometrija.

Porast debljine oba lista endometrija izmjeren dvodimenzionalnom ultrazvučnom tehnikom smatra se bazičnim parametrom za ocjenu rasta endometrija (54).

Usprkos brojim istraživanjima tumačenje debljine endometrija u predikciji ishoda postupaka asistirane oplodnje ostaje je i dalje proturiječno. Gonen i Casper dokazali su da je trolinijski endometrij na dan aspiracije oocita povoljniji za uspješnu implantaciju nakon ET-a od druga dva oblika (homogenog i hiperehogenog endometrija) te prijelaznog, izoehogenog

endometrija (52). Stopa ostvarenih trudnoća nakon ET-a značajno je manja u pacijentica s endometrijem tanjim od 6 mm, a optimalne stope implantacije ostvarene su pri debljini endometrija od 9 do 10 mm (52). Drugi su istraživači potvrdili značaj debljine maternične sluznice, ali i naglasili važnost njegove morfologije odnosno ehogenosti (55).

Za razliku od navedenih istraživanja Fleischer i suradnici nisu našli međudnos između stope implatacije i debljine endometrija (56). Upravo zbog nemogućnosti postavljanja konsenzusa za debljinu endometrija u postupcima asistirane oplodnje, zbog gore navedenih kontradiktornih podataka koji se temelje na subjektivnoj kvantifikaciji endometrija, mogućnost točne ocjene endometrijskog volumena možda će postaviti jasne graničnike za ocjenu optimalne stope implantacije.

Tijekom rutinskog dvodimenzionalnog ultrazvučnog pregleda pacijentice, maternica se pažljivo pregleda u poprečnom i uzdužnom promjeru sa ciljem ocjene morfologije miometrija, endometrija i cerviksa. Potom se maternica pozicionira u centralni dio ultrazvučnog ekrana u uzdužnom presjeku. Ovim presjekom se prikazuje cijeli vrat maternice i njezina šupljina. Automatskim pomicanjem pretvarača snima se maternica u višestrukim tomografskim presjecima i materijal se pohranjuje u memoriju kompjutora (slika 13.). Snimljeni volumen se predočava na monitoru u tehnici kompjutorski stvorenih presjeka. Rotiranjem i slojevitim presijecanjem snimljenog volumena maternica se u poprečnom presjeku pregledava od fundusa do cerviksa sa svrhom isključivanja prirođenih anomalija maternice i materničnih uzroka neplodnosti. Dosezanjem intersticijske razine jajovoda abnormalnosti u građi maternice se svrstavaju sukladno preporuci American Society for

Reproductive Medicine - ASRMA (57). Prema navedenoj kvalifikaciji o *uterusu arcuatusu* koji se ubraja u anomalije tipa V, govorimo u slučaju normalnog fundusa i konkavne šupljine maternice; o septiranoj, odnosno *uterusu subseptusu seu septusu* kada je njezina šupljina djelomično ili u potpunosti podijeljena septumom i kada se djelomice ili u cijelosti prikazuju dva odvojena endometrijska odjeka uz prikaz normalnog fundusa. Kod dvoroge maternice (anomalija tipa IV), *uterus bicornis unicollis*, nalazimo na konkavitet fundusa u dubini od najmanje 1 cm, te dva endometrijska odjeka tijekom cijele duljine. O tipu II uterinih anomalija govorimo u slučajevima u kojima nalazimo rudimentarni rog s ili bez ultrazvučno vidljivog endometrija, što opisujemo kao jednorogu maternicu ili *uterus unicornis*.

Dobivanje podataka o endometrijskom volumenu temelji se na ocrtavanju endometrija mnogobrojnim međusobno paralelnim ravninama i automatskom izračunu volumena (57,58). Za dobivanje najtočnijih vrijednosti nužno je izračunavanje u malim presjecima. Najbolji rezultati postižu se prikazom endometrija u longitudinalnoj i transverzalnoj ravnini. Pogreške u izračunu endometrijskog volumena mogu se javljati zbog prisustva endometrijske tekućine, koja može uvećavati njegov volumen i neprimjerene akustičke razlike između miometrija i endometrija u području istmičnog segmenta maternice.

Kvantitativnu analizu subendometrijskog protoka moguće je postići uporabom trodimenzionalnog «power» doplera koristeći obojeni histogram i indekse vaskularizacije (VI – gustoća krvnih žila), protoka (FI – intenzitet protoka), te indeks vaskularizacije i protoka (VFI) (slika 14.) (58).

Mogućnost čuvanja ultrazvučne slike i opetovanog analiziranja pohranjenog pregleda, pri čemu je moguća vizualizacija neograničenog broja presjeka, najvažnije su prednosti trodimenzionalne ultrazvučne tehnike.

## **1.6. Ocjena perfuzijskih i morfoloških zbivanja endometrija u neplodnih ispitanica**

Endometrij kao ciljni organ za cirkulirajuće steroide, pokazuje čitav niz morfoloških varijacija u debljini, morfologiji i perfuziji tijekom menstruacijskog ciklusa. Dobro je poznato da su dinamička morfološka zbivanja tijekom menstruacijskog ciklusa posljedica čitavog niza endokrinoloških i metaboličkih promjena, kao odraz mehanizma pozitivno povratne sprege, koje se mogu pratiti gotovo iz sata u sat na ultrazvučnom ekranu. Poznavanjem sve većeg broja čimbenika iz fiziologije i patofiziologije prokrvljenosti ženskog spolnog sustava omogućilo je uvođenje transvaginalnog obojenog i pulzirajućeg doplera kao dodatnog neinvazivnog i lako ponovljivog sredstva u ocjeni neplodnih pacijentica.

Prva morfološka odstupanja endometrija zapažena su u anovulacijskih pacijentica u kojih je zabilježen izostanak naprijed opisanih morfoloških sekrecijskih promjena endometrija uz izostanak dinamičkih promjena indeksa otpora u arteriji uterini tijekom ciklusa, uz povremene izostanke protoka na kraju dijastole (37,50,59,60,61). Za ocjenu prokrvljenosti koriste se krivulje koje opisuju sonograme pacijentica s obzirom na prisustvo ili izostanak end-dijastoličkog protoka (42,43,62).

**Tip 0** – potpuni izostanak protoka na kraju dijastole

**Tip A** – dijastolički protok ne nastavlja se na protok u sistoli prethodnog srčanog ciklusa

**Tip B** – dijastolički protok ne nastavlja se do idućeg srčanog ciklusa

### **Tip C** – stalni dijastolički protok

Krivulje B i C smatraju se urednim oblikom prokrvljenosti, dok su krivulje 0 i A karakteristične za neprimjerenu uterinu perfuziju (62). Istraživanja Steera, Goswamya i drugih autora omogućila su predviđanja ocjene uterine prijemljivosti tijekom postupaka asistiranе oplodnje na temelju ocjene indeksa pulzabilnosti (PI) uterine arterije na dan embrio transfera (62,63). Steer i suradnici zapazili su da je najveća vjerojatnost ostvarivanja trudnoće u onih pacijentica u kojih je srednja vrijednost PI manja od 3,0. Tsai i suradnici ocijenili su prognostičke vrijednosti uterine perfuzije na dan davanja humanog gonadotropina (hCG-a) u pacijentica koje su bile podvrgnute intrauterinoj inseminaciji (AIH-u) (63). Trudnoća je u najvećem postotku (19,8%) ostvarena u onih pacijentica u kojih je PI uterine arterije bio između 2 i 3, a 18%-na uspješnost bila je ostvarena kada je PI bio manji od 2. Trudnoća nije ostvarena u onih ispitanica u kojih je PI bio veći od 3. Ocjenom indeksa pulzabilnosti (PI) uterine arterije na dan aplikacije hCG-a, Zaidi i suradnici su pokušali utvrditi ishod postupaka in vitro fertilizacije (61). Najveći stupanj zanošenja (34,7%) bio je ostvaren u skupini pacijentica u kojih je PI arterije uterine bio između 2 i 3 (slika 15). Autori ove studije preporučaju odgađanje aplikacije hCG-a, dok se vrijednosti PI uterine arterije ne spuste ispod 3, sa ciljem povećanja uspješnosti stope implantacije. Ženama s neprimjerenom uterinom perfuzijom i tanjim endometrijem sugerira se kriopohrana embrija za odgođeni embrio transfer u boljim uvjetima. Sukladno rezultatima brojnih istraživanja implatacijska stopa drastično opada pri debljini endometrija manjoj od 6 mm i neprimjerenom ehogenosti (38,41,64,65,66). Histološko istraživanje provedeno u neplodnih pacijentica utvrdilo je značajno odstupanje u



sazrijevanju endometrija u odnosu na kontrolnu skupinu (67). U pacijentica s endometrioza također je zapaženo značajno odstupanje (29%) endometrija u odnosu na fazu ciklusa, kao i u onih s neobjašnjenom neplodnošću. U ispitanica s tubarnim i muškim čimbenikom neplodnosti nisu nađena statistički značajna odstupanja u usporedbi s plodnim ispitanicama u kontrolnoj skupini. Usprkos dosadašnjim spoznajama, potrebna su daljnja opsežna istraživanja za ocjenu točnosti odnosa između uterine perfuzije, morfoloških karakteristika endometrija i vjerojatnosti ostvarivanja trudnoće. Vjerojatnost ostvarivanja trudnoće u metodama asistirane oplodnje usko je povezana s kvalitetom embrija i uterinom prijemljivošću koja ovisi o nizu endokrinoloških čimbenika na molekularnoj razini. Izbjegavanjem invazivnog postupka endometrijske biopsije, receptivnost uterusa pokušava se ocijeniti analizom morfoloških značajki maternične sluznice, te ocjenom subendometrijske i/ili intraendometrijske perfuzije, uz određivanje stupnja intraendometrijske vaskularne penetracije (slika 16) (68). Prema podacima Zaidia i suradnika izostanak subendometrijskog protoka često je povezan s neuspjehom implantacije. Stopa ostvarenih trudnoća iznosila je 32,3% i nije bilo značajnih razlika između pacijentica koje su ostvarile trudnoću i onih koje nisu zanijele u odnosu na debljinu endometrija, vršne brzine strujanja krvi kroz subendometrijske krvne žile i subendometrijskog indeksa prožiljenosti. Zapazilo se da je poboljšanu uterinu perfuziju moguće postići administracijom egzogenog estradiola, ali i progesterona (68). U novije vrijeme bilježe se pokušaji optimalizacije uterine perfuzije s donorima dušikova oksida u obliku transdermalnih pripravaka (69,70).

Kupešić i Kurjak su analizirali brzinu strujanja krvi kroz spiralne, radijalne i uterine arterije tijekom periovulacijskog razdoblja u spontanim i induciranim ciklusima s potvrđenom ovulacijom (28,37). U spontanim ciklusima protok kroz uterine arterije statistički je značajno opadao dva dana prije očekivane ovulacije (s  $PI=3,16$  na  $PI=2,22$ ), dok su najniže vrijednosti indeksa otpora zabilježene u vrijeme vršne lutealne aktivnosti, tijekom očekivane implantacije. Za razliku od spontanih ciklusa, u stimuliranim ciklusima nisu zapažene ove dinamičke promjene, te se je srednja vrijednost  $PI$  od 3,06 zadržala tijekom cijelog preovulacijskog razdoblja. Indeksi pulzabilnosti pokazali su znatno više vrijednosti u stimuliranim ciklusima za razliku od spontanih ciklusa. Klomifen (clomiphene citrat, CC) blokira estrogenske receptore u tkivima osjetljivim na estrogene, izravno djelujući na njihov rast i strukturu (71). Rezultati Kupešić i Kurjaka ukazuju na izravnu korelaciju između debljine endometrija i brzine strujanja krvi u subendometrijskim krvnim žilama (28). U 80% ispitanica koje su po prvi puta stimulirane clomiphene citratom (CC) bilježen je jasan protok kroz spiralne arterije, za razliku od ispitanica koje su stimulirane u tri i više ciklusa CC-om. U njih je svakodnevnim praćenjem perfuzije na endometrijskoj razini prokrvljenost detektirana u samo 16,7%, uz manje vrijednosti za debljinu endometrija. U skupini pacijentica stimuliranih klomifenom i hMG-om, zabilježen je izostanak end-dijastoličkog protoka u spiralnim arterijama, ukazujući na neprimjerenost endometrijske perfuzije u čak 55,6% ispitanica. Analizom debljine i perfuzije endometrija nije primijećena nikakva razlika u pacijentica stimuliranih hMG-om i onih sa spontanim ciklusima (28). Promjene u protoku kroz subendometrijsku vaskularnu mrežu mogu poslužiti kao točan

pretkazatelj implantacije i parametar za ocjenu uterine receptivnosti postupcima medicinski asistirane oplodnje. U pacijentica sa slabijom uterinom prokrvljenosti tijekom stimuliranih ciklusa preporučuje se kriopohrana embrija i prijenos u jednom od narednih ciklusima ili nakon korekcije endometrijske perfuzije odgovarajućom terapijom. Izuzev već navedene terapije s donorima dušikova oksida koja u pojedinim pacijentica može dovesti do zadovoljavajućeg poboljšanja endometrijske perfuzije, zapaženo je da intravenska primjena imunoglobulina tjedan dana prije prijenosa zametaka povećava stopu implantacije do 40% (72). Primjenom heparina u dozi od 5000 IU dva puta dnevno u neplodnih pacijentica s anti-fosfolipidnim antitijelima također se značajno povećava uspjeh zanošenja. Pretpostavka je da upravo heparin onemogućuje vezanje anti-fosfolipidnih antitijela na receptore u trofoektodermu, čime se omogućava razvoj sincicija i pravilna interakcija trofoblasta s deciduom (73). Primjena aspirina temeljni se na očuvanju koriodecidualnog prostora sprečavanjem intravaskularne tromboze (72,73).

## **Cilj rada**

1. Utvrditi prognostički značaj volumena jajnika, broja antralnih folikula, i volumena endometrija mjerenog trodimenzionalnim transvaginalnim ultrazvukom u predviđanju uspješnosti postupaka izvantjelesne oplodnje.

2. Tehnikom trodimenzionalnog ultrazvuka s obojenim doplerom procijeniti arhitekturu grananja i gustoću krvnih žila u stromi jajnika i endometrija te ocijeniti njihov značaj na ishod postupaka medicinski pomognute oplodnje.

3. Utvrditi međudodnos između površine i volumena ovarijske strome, broja antralnih folikula i gustoće njihove kapilarne mreže sa stopom zanošenja u postupcima izvantjelesne oplodnje.

5. Ocijeniti utjecaj dobi na volumen jajnika, broja antralnih folikula, stupanj fertilizacije i stopu zanošenja.

## **Materijali i metode**

Na Odsjeku za humanu reprodukciju, neplodnost i menopauzu Klinike za ginekologiju i porodništvo OB «Sveti Duh» provedeno je prospektivno istraživanje koje je obuhvatilo 69 pacijentica u dobi od 20 do 43 godine. Sve ispitanice bile su uključene u postupku izvantjelesne oplodnje zbog tubarnog i/ili muškog čimbenika neplodnosti.

Ispitanice su bile pregledane klinički, dvodimenzionalnim i trodimenzionalnim transvaginalnim ultrazvukom uz dodatak obojenog doplera. U studiju su uključene isključivo ispitanice urednog genitalnog i ultrazvučnog nalaza, urednih menstruacijskih ciklusa i primjerenih vrijednosti gonadotropina u ranoj folikunskoj fazi ciklusa (FSH <10 ml U/ml).

Serumske razine gonadotropina (FSH, LH) i estradiola (E2) utvrđene su 2. ili 3.dana menstruacijskog ciklusa, neposredno prije početka indukcije ovulacije.

Ispitanice su koristile gonadotropinsku stimulaciju i/ili dugi protokol GnRH analogima u kombinaciji s gonadotropinima. Dugi protokol agonistima GnRH-a (Decapeptyl, Ferring, Kiel, Germany) koristio se sa ciljem supresije hipofize (tzv. «down regulacija»). Nakon desetodnevne subkutane aplikacije od 100  $\mu$ g kojom se postigla down regulacija, započelo se s indukcijom rasta folikula standardnim protokolom stimulacije tj. upotrebom FSH u dozi od 150 – 300 IU (2-4 ampule), ovisno o endokrinološkom statusu i dobi pacijentice. Serijskim ultrazvučnim pregledima pratio se porast i broj folikula. Kada su folikuli dosegli veličinu od 16-18 mm odredilo se vrijeme jednokratne primjene 5000 do 10000 IU HCG-a. Trideset i šest sati po aplikaciji HCG-a, planirana je punkcija

i aspiracija folikula. Petog dana od oplodnje u stadiju blastociste izvršio se prijenos maksimalno tri zametka. Od dana embrio transfera pacijentice su primale mikronizirajući progesteron za lutealnu potporu u trajanju od 12 dana (Utrogestan kapsule 200 mg, Laboratories Besins International, Paris, France, 2x2 kapsule vaginalno). U slučaju ostvarene trudnoće ( $\beta$  hcg > 10 IU dvanaest dana nakon embrio transfera i udvostručenja njegove vrijednosti nakon dva dana), pacijentice su nastavile s primjenom mikronizirajućeg progesterona do 8. tjedna gestacije. Samo one pacijentice u koji su vrijednosti  $\beta$ hcg-a dosegle vrijednost > 100 IU uvrštene su u skupinu uspješnih IVF postupaka.

Za preglede su korišteni aparati Combinson 530 i Voluson 730 austrijskog proizvođača Kretztechnik (Zipf, Austrija) i vaginalne sektorske sonde od 5 i 7,5 MHz. Sonda se sastoji od prstenastih nizova sektorskih pretvarača čija dvodimenzionalna ravnina pretrage rotira oko njezine uzdužne osi. Intenzitet ultrazvuka (gustoća energije koja proteče kroz jediničnu površinu u jediničnom vremenu) je manji od 50mW/cm<sup>2</sup>. Nakon dvodimenzionalnog transvaginalnog ultrazvučnog pregleda maternice i jajnika, te selektiranja ciljne površine, ciljni organi su snimani tehnikom trodimenzionalnog ultrazvuka. Jajnici i endometrij analizirani su u longitudinalnom presjeku. Volumetrijski podaci su pohranjeni digitalno na optičkom disku za kasniju analizu. Analiza volumena jajnika, broja antralnih folikula i stromalne površine izvršene su po završenom pregledu ispitanica.

Ovarijska i endometrijska morfološka i doplerska obilježja praćena su serijski tijekom praćenja folikularnog rasta, na dan davanja humanog korionskog gonadotropina (HCG-a), na dan punkcije folikula i embrio – transfera.

Morfološke i doplerske karakteristike endometrija procijenjene su u longitudinalnom presjeku kroz maternicu, mjerenjem volumena endometrija, istovremeno uz ocjenu njegove ehogenosti i debljine, te procjenu gustoće i arhitekture subendometrijske i intraendometrijske kapilarne mreže pomoću doplerskih mjerenja.

Ascedentna grana uterine arterije prikazuje se na transverzalnom presjeku postranično od korpusa uterusa na cerviko–korporalnom spoju. Analiza doplerskog zapisa subendometrijskih i intraendometrijskih arterija (bazalnih i

spiralnih arterija) obavlja se na unutrašnjoj trećini miometrija, na spoju miometrija s endometrijem.

Doplerska mjerenja za procjenu kvalitete intraovarijskih, subendometrijskih i intraendometrijskih krvnih žila obuhvaćala su: indeks otpora (RI) i indeks pulzabilnosti (PI), a za procjenu sveukupnog endometrijskog i intraovarijskog protoka koristio se indeks protočnosti (FI, eng. flow indeks). Indeks otpora (RI) je o kutu neovisan parametar koji se izražava kao količnik razlike između vršne brzine strujanja u sistoli i brzine protoka na kraju dijastole i djelitelja koji predstavlja vršna brzina strujanja u sistoli;  $RI = A - B/A$ . Indeks pulzabilnosti (PI) izražava se kao količnik razlike između vršne brine strujanja u sistoli i brzine protoka na kraju dijastole i djelitelja koji predstavlja srednju brzinu strujanja (C)  $PI = A - B/C$ . Indeks protočnosti (FI) izražava se kao količnik razlike između obojenih volumskih jedinica i razlike obojanih i rubnih volumskih jedinica.

U statističkoj obradi koristila se analiza varijance (ANOVA i  $X^2$  test u slučajevima pravilne distribucije. Korelacija između vrijednosti hormonskih parametara, ultrazvučnih i doplerskih podataka poput gustoće intraovarijske i subendometrijske vaskularne mreže analizirani su korištenjem logističke regresije. U slučajevima kada više varijabli ima utjecaja na ishod provedenih postupaka izvantjelesne oplodnje, koristila se multipla logistička regresija. Vrijednost  $P < 0.05$  smatrala se statistički značajnom.

Provedenom analizom statistički obrađenih podatka pokušalo se utvrditi prognostički značaj volumena jajnika i endometrija, kao i gustoće njihove vaskularne mreže na stupanj fertilizacije i stopu zanošenja.

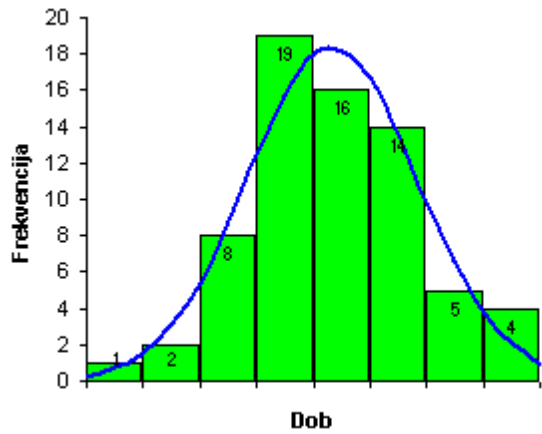


## Rezultati

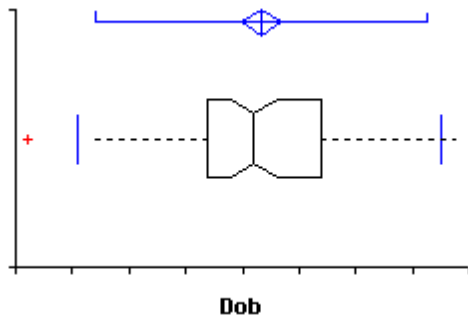
Analiza podataka iz tablice 2 i 3 upućuju na opadanje fekunditeta u korelaciji s porastom životne dobi. Srednja životna dob ispitanica iznosila je 33,33 godine s distribucijom od 23-42 godine. U skupini ispitanica s pozitivnim ishodom postupka medicinske pomognute oplodnje srednje životna dob je iznosila 31,07 godina, dok u skupini s negativnim ishodom bila 33,96 godina. Najveći broj pacijentica podvrgnutih IVF postupku nalazilo se u dobnoj skupini od 31 do 35 godina. Najuspješnija frekvencija pozitivnog ishoda IVF postupaka ostvarena je u dobnim skupinama od 21-25 i 26-30 godina s tendencijom pada prema starijim dobnim skupinama.

**Test Zbrojni prikaz mjera srednje vrijednosti, raspršenja i analiza distribucije za dob ispitanica**

**Varijabla Dob**

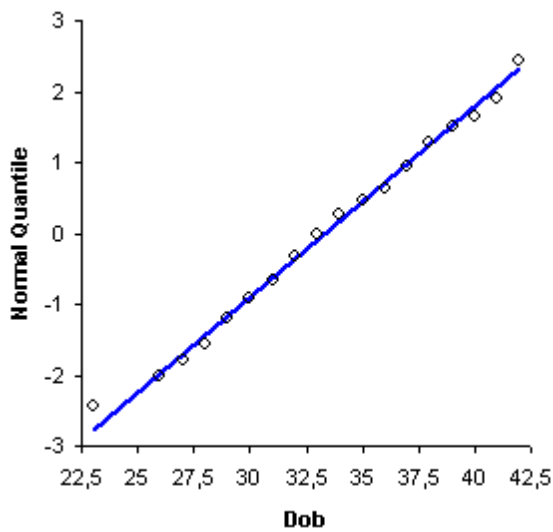


<b>n</b>	69
<b>SV</b>	33,333
<b>95% RP</b>	32,437 do 34,230
<b>Varijanca</b>	13,9314
<b>SD</b>	3,7325
<b>SP</b>	0,4493
<b>V</b>	11%



<b>Median</b>	33,000
<b>97.1% RP</b>	32,000 do 34,000
<b>Raspon</b>	19
<b>IQR</b>	5

<b>Percentile</b>	
<b>2,5</b>	25,250
<b>25</b>	31,000
<b>50</b>	33,000
<b>75</b>	36,000
<b>97,5</b>	41,250

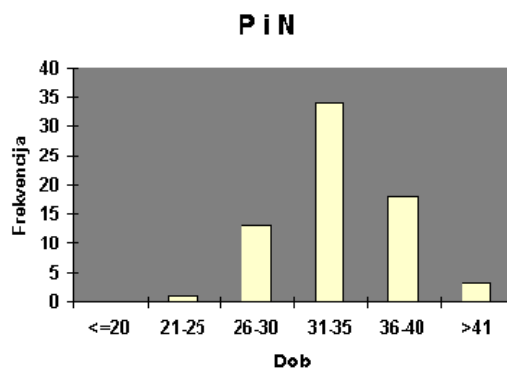


	<b>Koeficijent</b>	<b>p</b>
<b>Shapiro-Wilk</b>	0,9863	0,6549
<b>Skewness</b>	0,0271	0,9220
<b>Kurtosis</b>	0,0992	0,7008

**Tablica 2.– Analiza distribucije ispitanica po dobi**

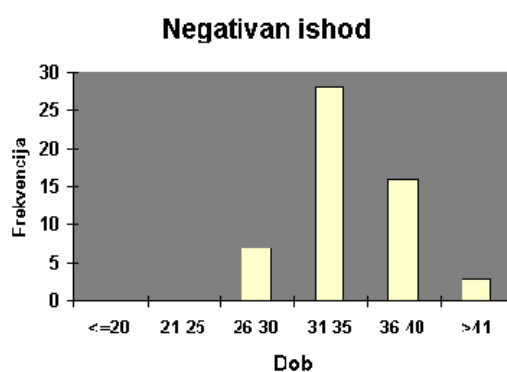
### Prikaz ispitanica po dobi

Dob	Frekvencija	%
<=20	0	0,00%
21-25	1	1,45%
26-30	13	18,84%
31-35	34	49,28%
36-40	18	26,09%
>41	3	4,35%
	69	100,00%



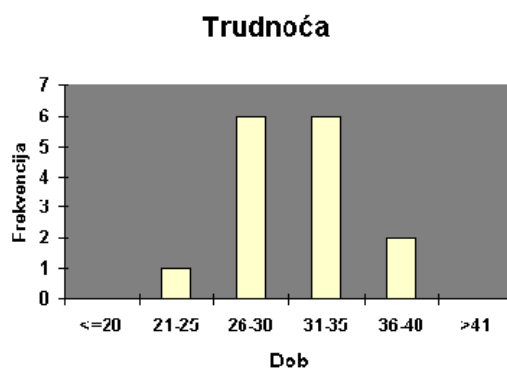
### Negativan ishod

Dob	Frekvencija	%
<=20	0	0,00%
21-25	0	0,00%
26-30	7	12,96%
31-35	28	51,85%
36-40	16	29,63%
>41	3	5,56%
	54	100,00%



### Trudnoća

Dob	Frekvencija	%
<=20	0	0,00%
21-25	1	6,67%
26-30	6	40,00%
31-35	6	40,00%
36-40	2	13,33%
>41	0	0,00%
	15	100,00%

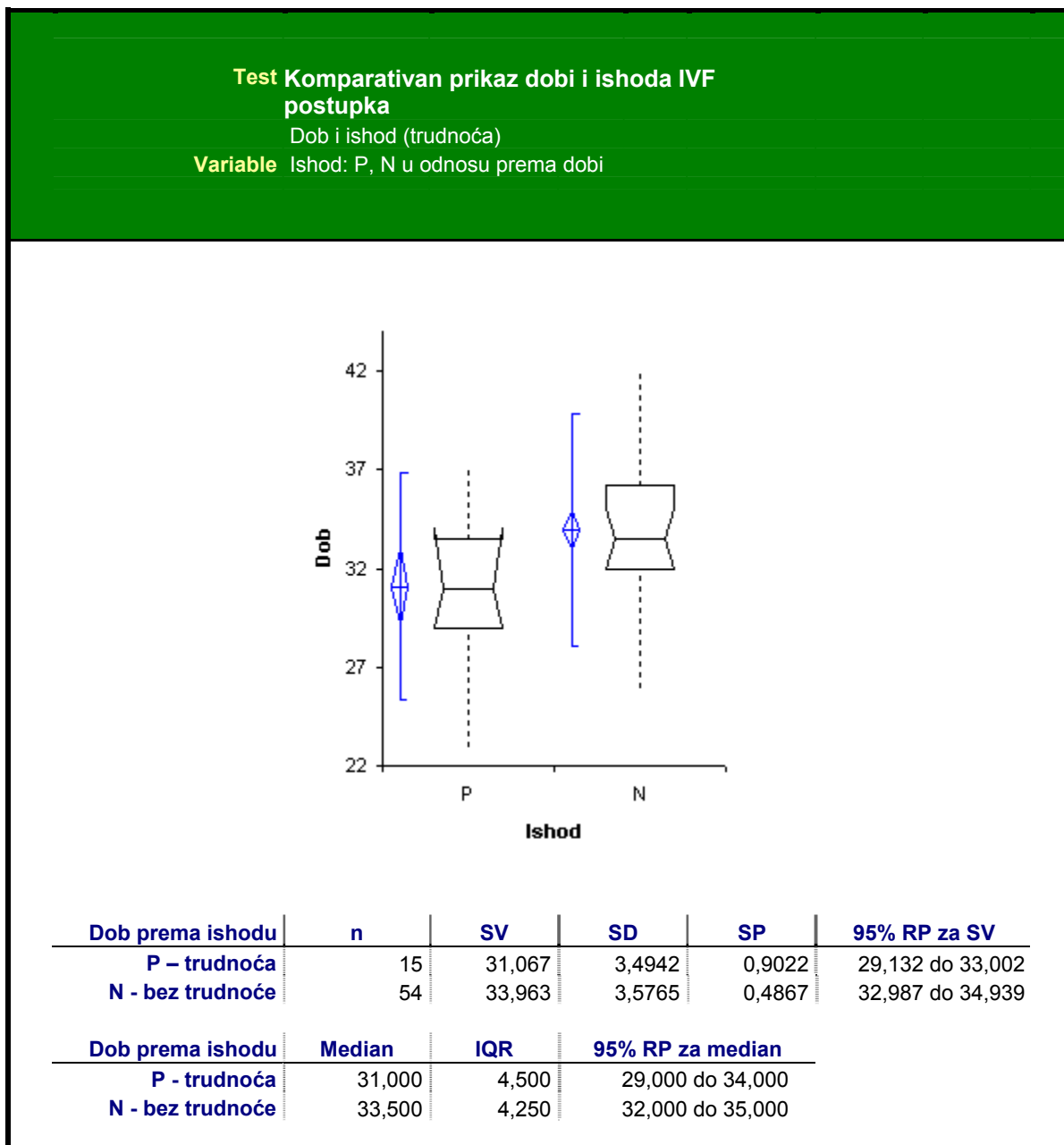


### Uspješnost IVF postupka

Dob	%
<=20	0,00%
21-25	100,00%
26-30	46,15%
31-35	17,65%
36-40	11,11%
>41	0,00%
<b>Ukupno</b>	<b>21,74%</b>

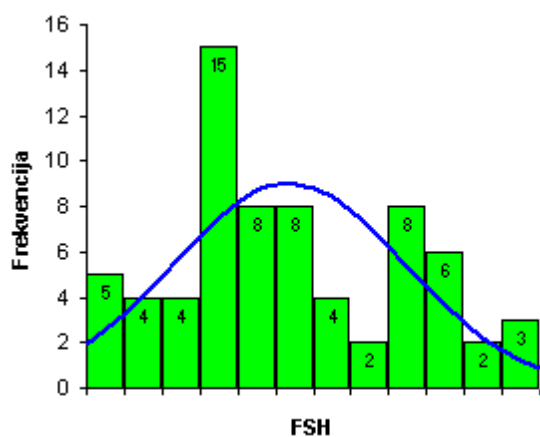
Tablica 3. Odnos dobi ispitanica i uspješnosti postupaka

Usporedbom distribucije uspješnosti IVF postupka u odnosu na dobne skupine (prikazano u tablici 4.), potvrđuje se zamjetno veća uspješnost postupaka medicinski pomognute oplodnje u mlađim dobnim skupinama.

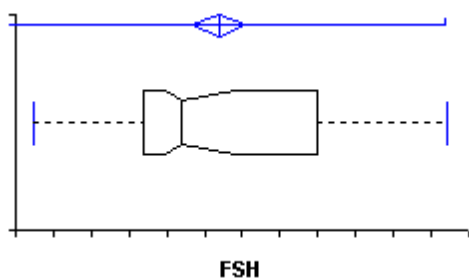


**Tablica 4. Komparativni prikaz uspješnosti IVF postupaka u odnosu na životnu dob ispitanica**

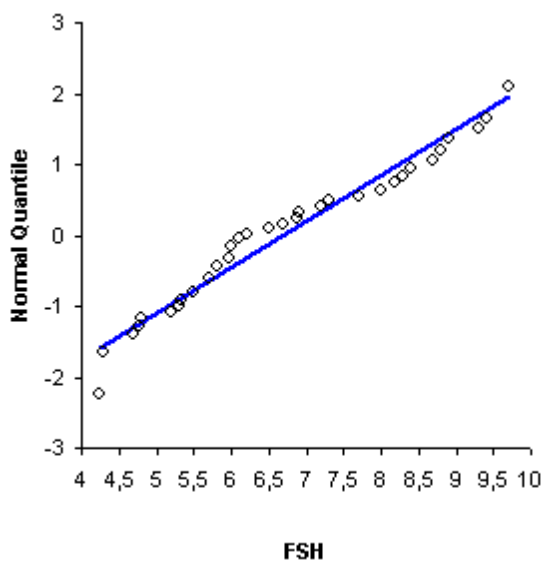
**Test Zbrojni prikaz mjera srednje vrijednosti, raspršenja i analiza distribucije**  
 FSH i ishod IVF postupka  
**Variabla FSH**



<b>n</b>	69
<b>SV</b>	6,684
<b>95% RP</b>	6,316 do 7,052
<b>Varijanca</b>	2,3430
<b>SD</b>	1,5307
<b>SP</b>	0,1843
<b>V</b>	23%



<b>Median</b>	6,200
<b>97.1% RP</b>	5,980 do 6,900
<b>Raspon</b>	5,47
<b>IQR</b>	2,30



<b>Percentile</b>	
<b>2,5</b>	4,230
<b>25</b>	5,700
<b>50</b>	6,200
<b>75</b>	8,000
<b>97,5</b>	9,700

	<b>Koeficijent</b>	<b>p</b>
<b>Shapiro-Wilk</b>	0,9481	0,0062
<b>Skewness</b>	0,3601	0,2035
<b>Kurtosis</b>	-0,8691	0,0207

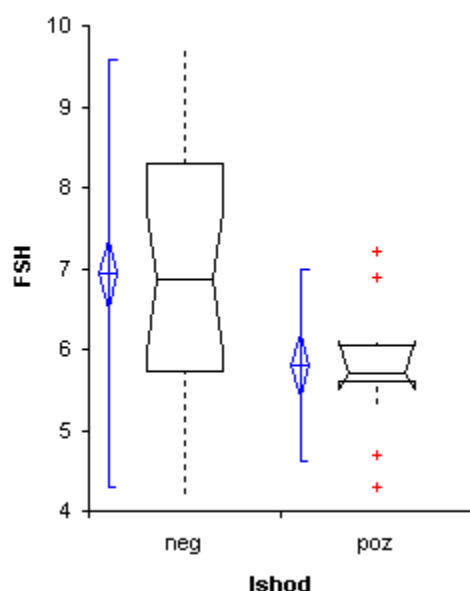
**Tablica 5. Distribucija uspješnosti IVF postupaka u odnosu na vrijednost FSH na 2./3. dan MC**

Prema podacima iz tablica 5 i 6 vidljivo je da niti jedna trudnoća nije ostvarena pri bazalnoj vrijednosti FSH većoj od 7,2 IJ/ml. Medijana vrijednosti FSH s pozitivnim ishodom je iznosila 5,7, dok u skupini ispitanica s negativnim ishodom iznosila 6,87 IJ/ml.

**Test Komparativan prikaz**

FSH i ishod IVF postupka

**Variable** Ishod: P, N u odnosu prema FSH



FSH prema ishodu	n	SV	SD	SP	95% RP za SV
neg - bez trudnoće	54	6,931	1,6074	0,2187	6,492 do 7,369
poz - trudnoća	15	5,796	0,7207	0,1861	5,397 do 6,195

FSH prema ishodu	Median	IQR	95% RP za median
neg - bez trudnoće	6,870	2,575	5,980 do 7,700
poz - trudnoća	5,700	0,450	5,500 do 6,100

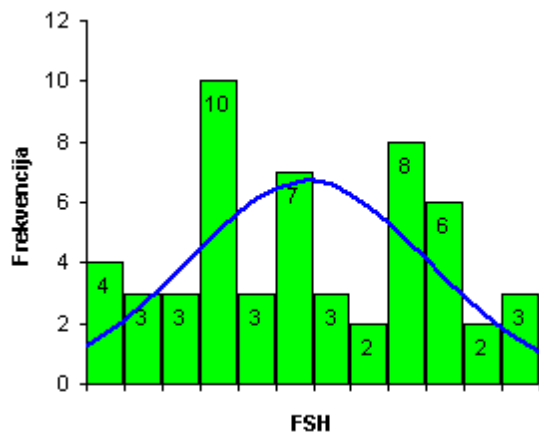
**Tablica 6. Komparativni prikaz FSH s ishodom postupaka IVF**

**Test Zbrojni prikaz mjera srednje vrijednosti, raspršenja i analiza distribucije**

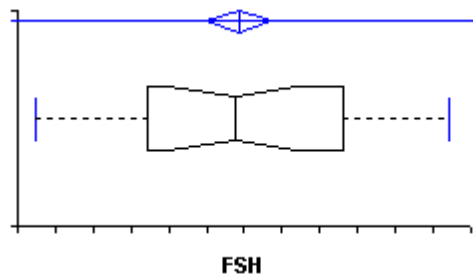
FSH i ishod IVF postupka

**Variabla** NEGATIVNI ishod u odnosu prema FSH

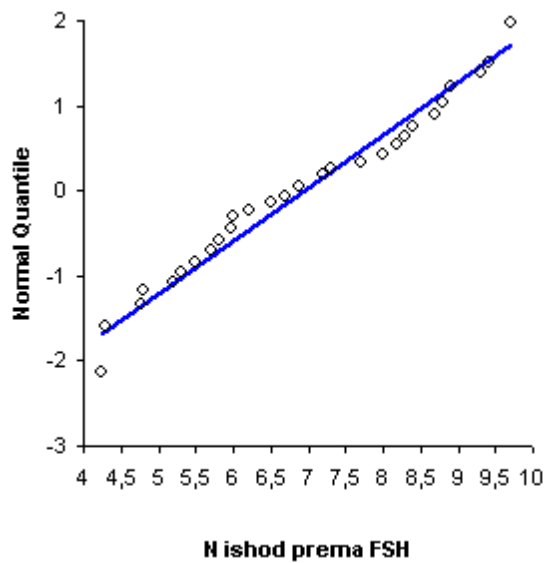
BEZ TRUDNOĆE



<b>n</b>	54
<b>95% RP</b>	6,492 do 7,369
<b>Varijanca</b>	2,5837
<b>SD</b>	1,6074
<b>SP</b>	0,2187
<b>V</b>	23%



<b>Median</b>	6,870
<b>96.0% RP</b>	5,980 do 7,700
<b>Raspon</b>	5,47
<b>IQR</b>	2,58



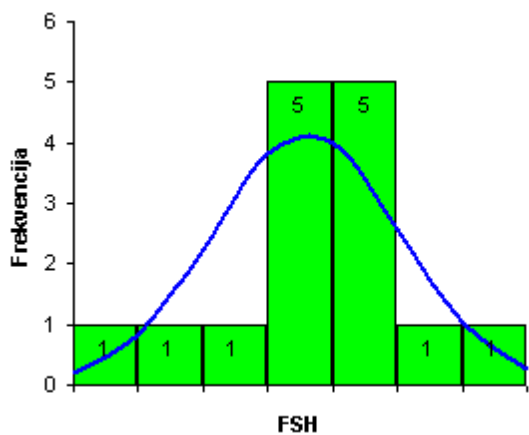
Percentile	
<b>2,5</b>	4,230
<b>25</b>	5,725
<b>50</b>	6,870
<b>75</b>	8,300
<b>97,5</b>	9,700

	Koeficijent	p
<b>Shapiro-Wilk</b>	0,9554	0,0430
<b>Skewness</b>	0,0642	0,8359
<b>Kurtosis</b>	-1,1083	0,0020

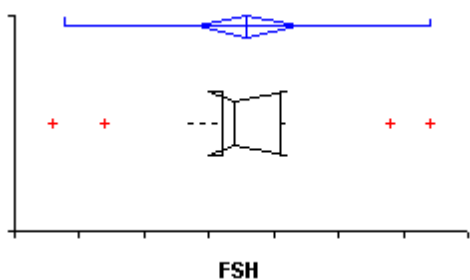
**Tablica 7. Analiza distribucije FSH u odnosu na negativni ishod IVF postupaka**

Zbrojni prikaz mjera srednje vrijednosti, raspršenja i analiza  
**Test distribucije**

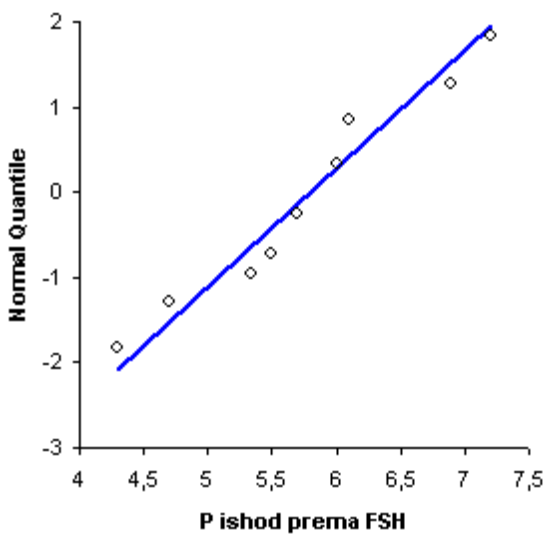
FSH i ishod IVF postupka  
**Variabla** POZITIVAN ishod u odnosu prema FSH  
 TRUDNOĆA



<b>n</b>	15
<b>SV</b>	5,796
<b>95% RP</b>	5,397 do 6,195
<b>Varianca</b>	0,5194
<b>SD</b>	0,7207
<b>SP</b>	0,1861
<b>V</b>	12%



<b>Median</b>	5,700
<b>96.5% RP</b>	5,500 do 6,100
<b>Raspon</b>	2,90
<b>IQR</b>	0,45



<b>Percentile</b>	
<b>2,5</b>	-
<b>25</b>	5,600
<b>50</b>	5,700
<b>75</b>	6,050
<b>97,5</b>	-

	<b>Koeficijent</b>	<b>p</b>
<b>Shapiro-Wilk</b>	0,9322	0,2941
<b>Skewness</b>	-0,1308	0,8117
<b>Kurtosis</b>	1,0769	-

Tablica 8. Analiza distribucije FSH u odnosu na pozitivni ishod IVF postupka



Rasčlanjivanjem rezultata iz tablica 7, 8 i 9 vidljivo je grupiranje bazalnih vrijednosti FSH od 5,7 IJ/MI za pozitivan ishod postupka. Trudnoća je ostvarena pri najvišim vrijednosti FSH od 7,2 IJ/ml za pacijentice u dobi od 37 godina. Usprkos statistički značajnoj razlici bazalnih vrijednosti FSH između skupina s ostvarenom i s neostvarenom trudnoćom ( $p < 0.05$ ), zbog preklapanja raspona pouzdanosti bazalnih vrijednosti FSH za obje skupine, nije ga bilo moguće koristiti kao test probira za ocjenu ishoda IVF postupaka.

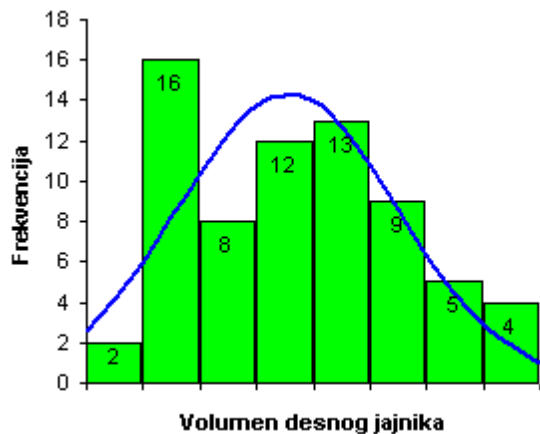
<b>Test t-test nezavisnih uzoraka</b> FSH i ishod IVF postupka Alternativna hipoteza FSH i ishod: $N \neq P$				
<b>n</b>	69			
<b>FSH prema ishodu</b>	<b>n</b>	<b>SV</b>	<b>SD</b>	<b>SP</b>
<b>N - bez trudnoće</b>	54	6,931	1,607	0,2187
<b>P - trudnoća</b>	15	5,796	0,721	0,1861
<b>Razlika između SV</b>	1,135			
<b>95% RP</b>	0,280 do 1,989			
<b>t</b>	2,65			
<b>dvosmjerni p</b>	0,0100			

**Tablica 9. T- test FSH uzoraka s podjelom prema ishodu IVF postupka**

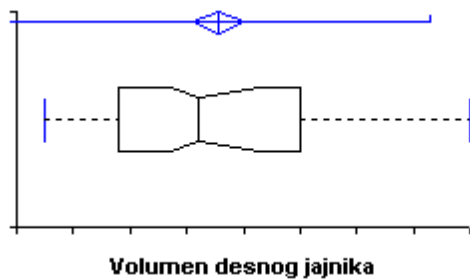
**Test Zbrojni prikaz mjera srednje vrijednosti, raspršenja i analiza distribucije**

Volumen desnog jajnika i ishod IVF postupka

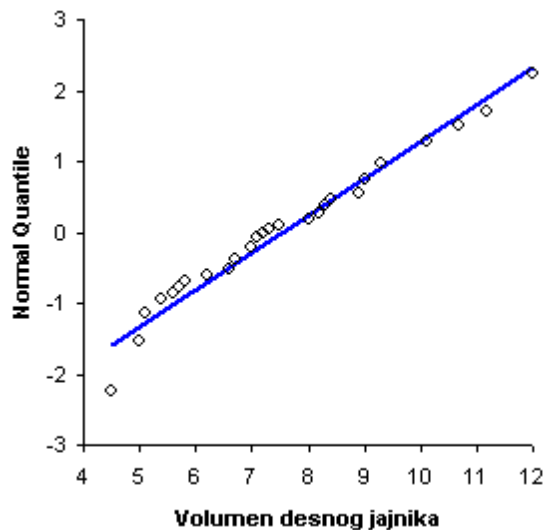
**Variabla** Volumen desnog jajnika



<b>n</b>	69
<b>SV</b>	7,553
<b>95% RP</b>	7,093 do 8,013
<b>Varijanca</b>	3,6665
<b>SD</b>	1,9148
<b>SP</b>	0,2305
<b>V</b>	25%



<b>Median</b>	7,200
<b>97.1% RP</b>	6,700 do 8,300
<b>Raspon</b>	7,50
<b>IQR</b>	3,20

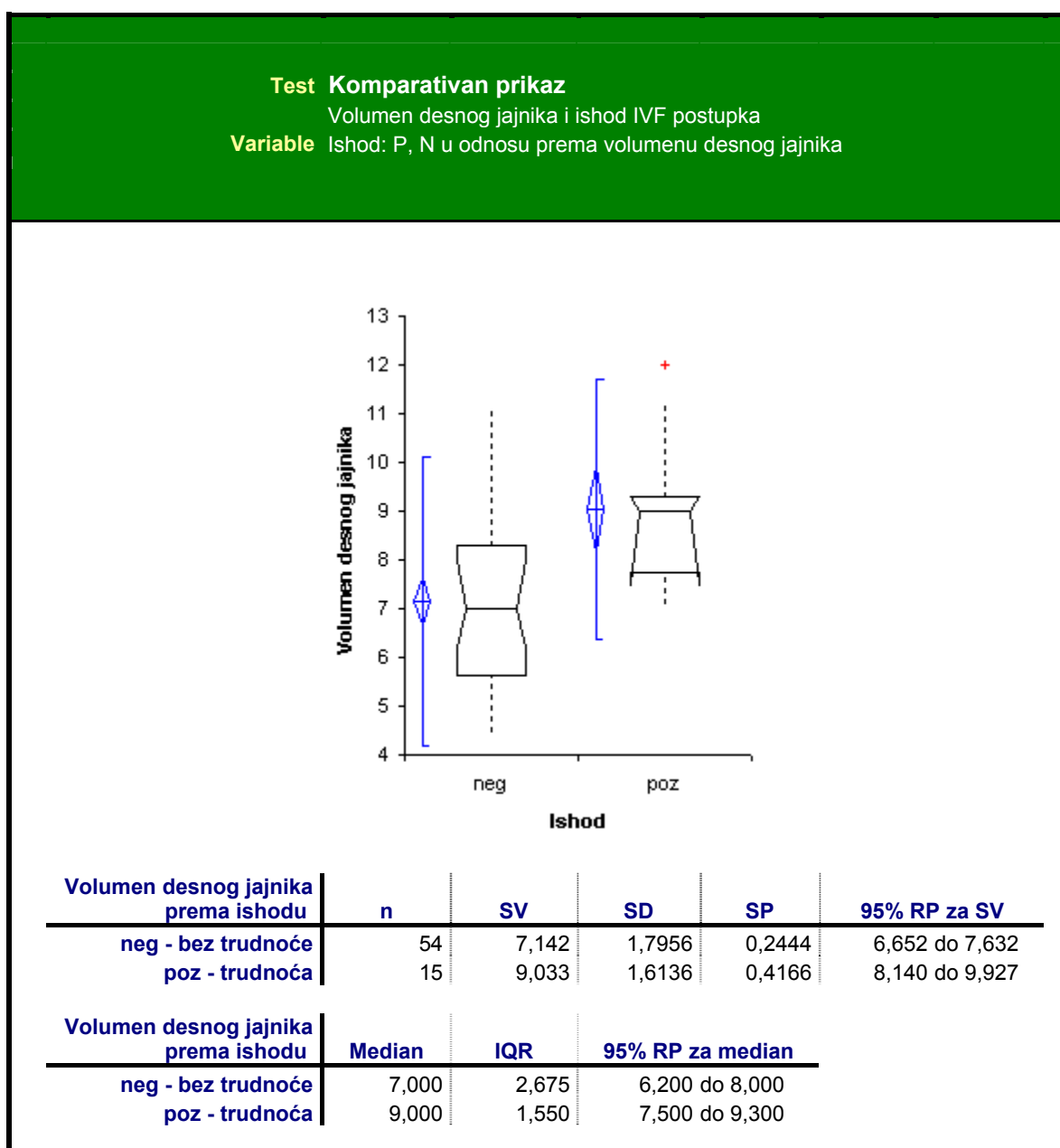


<b>Percentile</b>	
<b>2,5</b>	4,500
<b>25</b>	5,800
<b>50</b>	7,200
<b>75</b>	9,000
<b>97,5</b>	12,000

	<b>Koeficijent</b>	<b>p</b>
<b>Shapiro-Wilk</b>	0,9609	0,0299
<b>Skewness</b>	0,3501	0,2158
<b>Kurtosis</b>	-0,5934	0,2125

**Tablica 10. Analiza distribucije volumena desnog jajnika na 2./3. dan MC i ishoda IVF postupaka**

Srednja vrijednost volumena desnog jajnika u ispitanica s ostvarenim pozitivnim ishodom (trudnoća) iznosila je 9,0 cm<sup>3</sup>, uz jasno izraženo grupiranje prema višim vrijednostima, dok je u onih s neostvarenom trudnoćom srednja vrijednost iznosila 7 cm<sup>3</sup>, uz jasno grupiranje prema nižim vrijednostima u odnosu na one s pozitivnim ishodom IVF postupka.

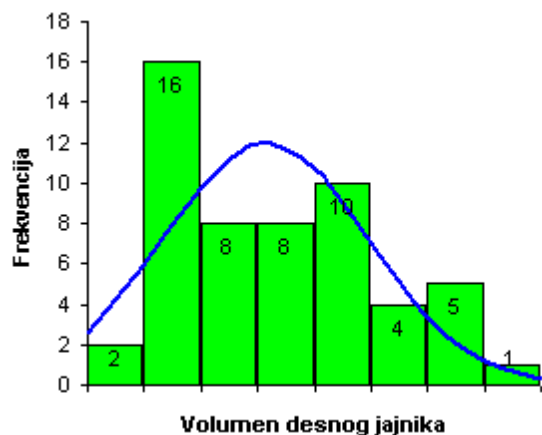


Tablica 11. Komparativna analiza vrijednosti volumena desnog jajnika na 2./3. dan MC uz podjelu na pozitivni ili negativni ishod IVF postupaka

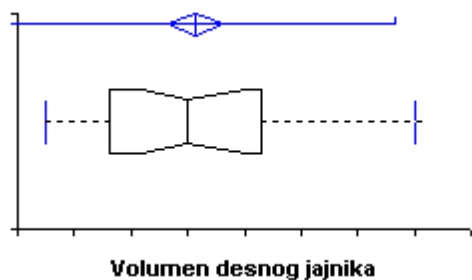
**Test Zbrojni prikaz mjera srednje vrijednosti, raspršenja i analiza distribucije**

Volumen desnog jajnika i ishod IVF postupka

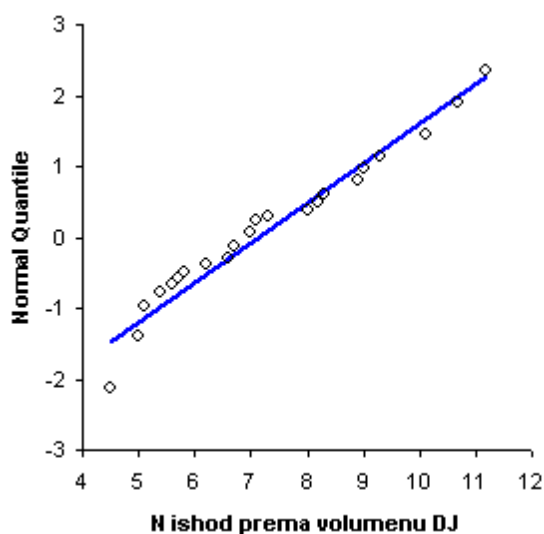
**Variabla** NEGATIVNI ishod u odnosu prema volumenu desnog jajnika  
BEZ TRUDNOĆE



<b>n</b>	54
<b>SV</b>	7,142
<b>95% RP</b>	6,652 do 7,632
<b>Varijanca</b>	3,2243
<b>SD</b>	1,7956
<b>SP</b>	0,2444
<b>V</b>	25%



<b>Median</b>	7,000
<b>96.0% RP</b>	6,200 do 8,000
<b>Raspon</b>	6,70
<b>IQR</b>	2,68



Percentile	
<b>2,5</b>	4,500
<b>25</b>	5,625
<b>50</b>	7,000
<b>75</b>	8,300
<b>97,5</b>	11,013

	Koeficijent	p
<b>Shapiro-Wilk</b>	0,9437	0,0134
<b>Skewness</b>	0,4312	0,1757
<b>Kurtosis</b>	-0,8114	0,0789

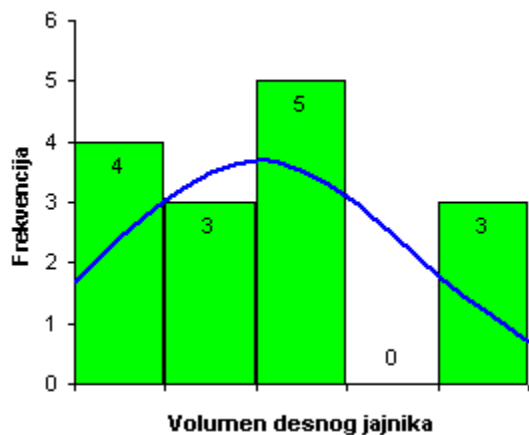
**Tablica 12. Analiza distribucije volumena desnog jajnika 2./3. dana MC u odnosu na negativni ishod IVF postupka**

**Test Zbrojni prikaz mjera srednje vrijednosti, raspršenja i analiza distribucije**

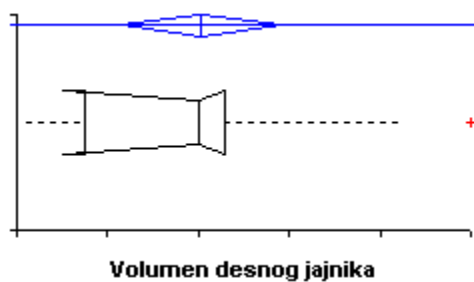
Volumen desnog jajnika i ishod IVF postupka

**Variabla** POZITIVAN ishod u odnosu prema volumenu desnog jajnika

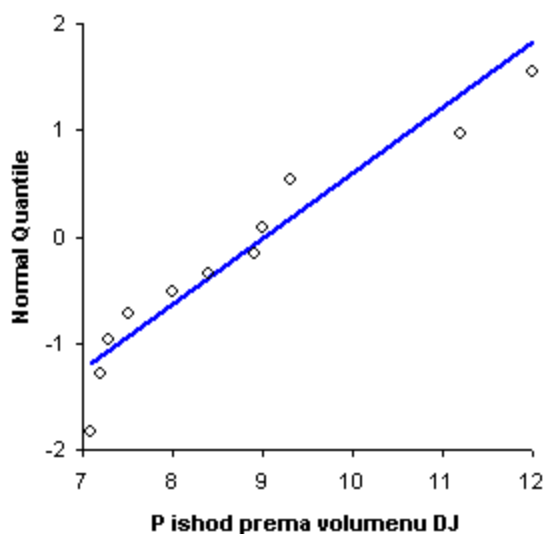
TRUDNOĆA



<b>n</b>	15
<b>SV</b>	9,033
<b>95% RP</b>	8,140 do 9,927
<b>Varianca</b>	2,6038
<b>SD</b>	1,6136
<b>SP</b>	0,4166
<b>V</b>	18%



<b>Median</b>	9,000
<b>96.5% RP</b>	7,500 do 9,300
<b>Raspon</b>	4,90
<b>IQR</b>	1,55



Percentile	
2,5	-
25	7,750
50	9,000
75	9,300
97,5	-

	Koeficijent	p
<b>Shapiro-Wilk</b>	0,8853	0,0569
<b>Skewness</b>	0,7628	0,1784
<b>Kurtosis</b>	-0,2342	-

**Tablica 13. Analiza distribucije volumena desnog jajnika 2./3. dan MC u odnosu na pozitivan ishod IVF postupaka**

Analizom podataka iz tablica 10,11,12,13 i 14 jasno se uočava da je pozitivan ishod provedenih postupaka ostvaren u pacijentica s većim volumenom desnog jajnika. Statistički značajna razlika potvrđena je t-testom ( $p < 0.001$ ).

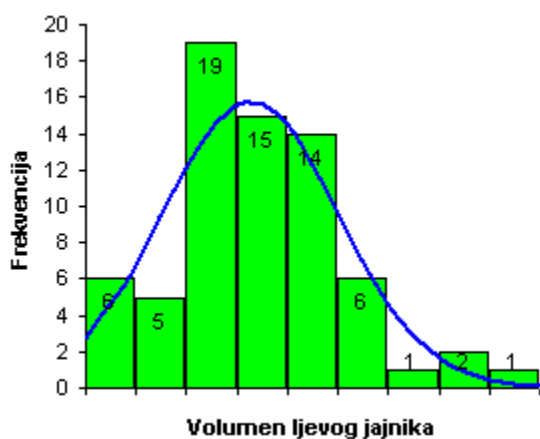
<b>Test t-test nezavisnih uzoraka</b>				
Volumen desnog jajnika i ishod IVF postupka				
<b>Alternativna hipoteza</b> Volumen DJ i ishod: P ≠ N				
<b>n</b>	69			
<b>Volumen desnog jajnika prema ishodu</b>	<b>n</b>	<b>SV</b>	<b>SD</b>	<b>SP</b>
<b>P - trudnoća</b>	15	9,033	1,614	0,4166
<b>N - bez trudnoće</b>	54	7,142	1,796	0,2444
<b>Razlika između SV</b>	1,891			
<b>95% RP</b>	0,866 do 2,916			
<b>t</b>	3,68			
<b>dvosmjerni p</b>	0,0005			

Tablica 14. T- test uzorka (volumen desnog jajnika) s podjelom prema ishodu IVF postupka

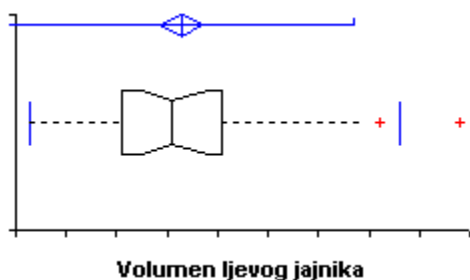
**Test Zbrojni prikaz mjera srednje vrijednosti, raspršenja i analiza distribucije**

Volumen lijevog jajnika i ishod IVF postupka)

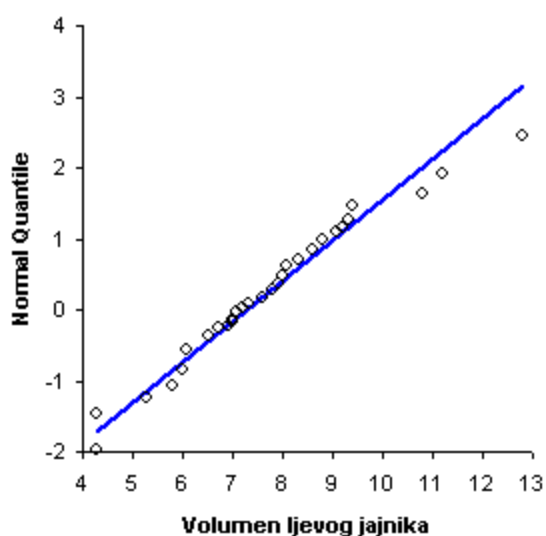
**Variabla** Volumen lijevog jajnika



<b>n</b>	69
<b>SV</b>	7,274
<b>95% RP</b>	6,854 do 7,693
<b>Varianca</b>	3,0488
<b>SD</b>	1,7461
<b>SP</b>	0,2102
<b>V</b>	24%



<b>Median</b>	7,100
<b>97.1% RP</b>	6,500 do 7,800
<b>Raspon</b>	8,52
<b>IQR</b>	2,00

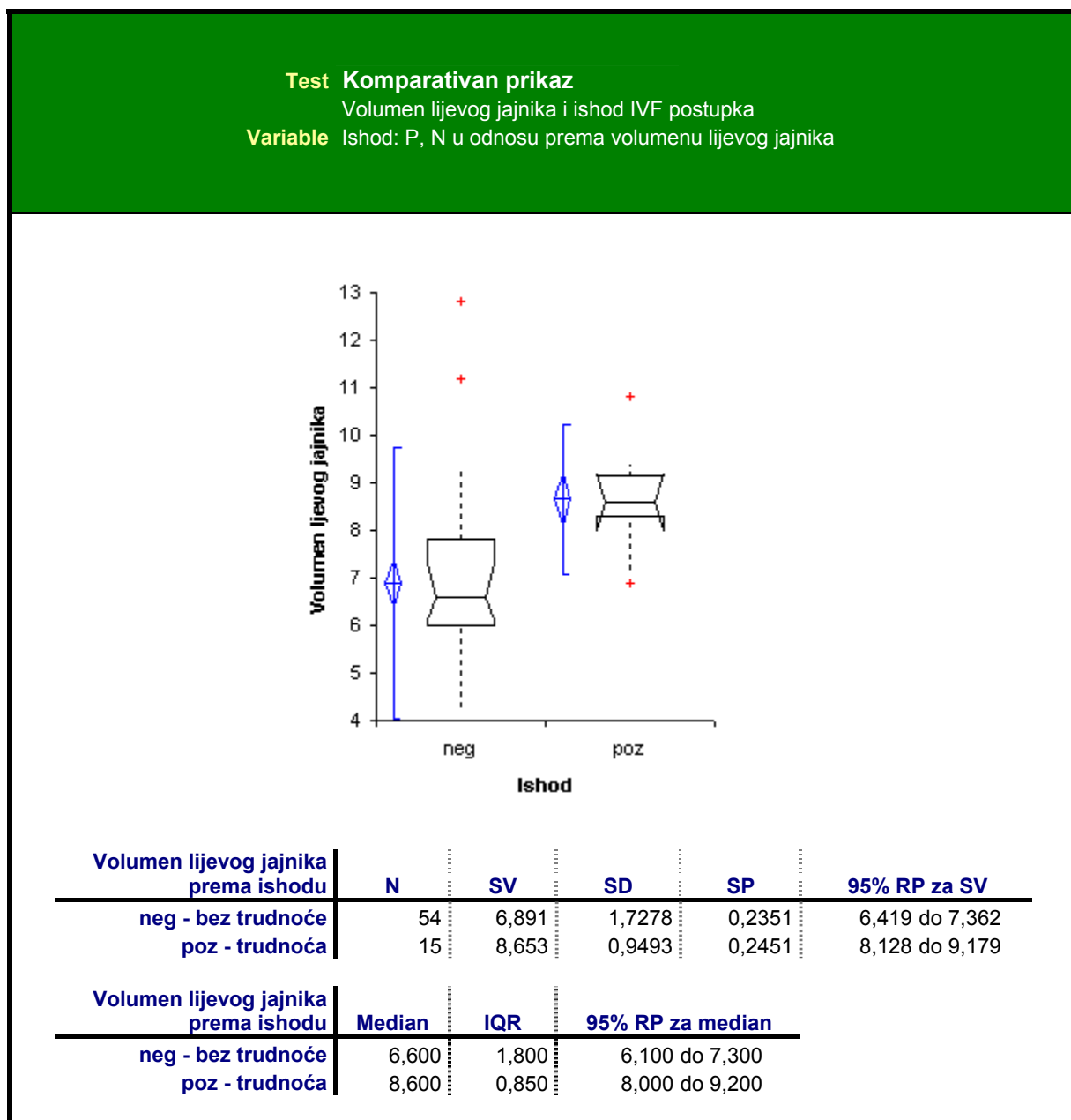


Percentile	
<b>2,5</b>	4,280
<b>25</b>	6,100
<b>50</b>	7,100
<b>75</b>	8,100
<b>97,5</b>	11,600

	<b>Koeficijent</b>	<b>p</b>
<b>Shapiro-Wilk</b>	0,9635	0,0416
<b>Skewness</b>	0,5421	0,0619
<b>Kurtosis</b>	0,7522	0,1899

**Tablica 15. Analiza distribucije volumena lijevog jajnika na 2./3. dan MC i ishoda IVF postupaka**

Srednja vrijednost volumena lijevog jajnika u ispitanica s ostvarenim pozitivnim ishodom IVF postupka je iznosila 8,6 cm<sup>3</sup>, uz jasno izraženo grupiranje prema višim vrijednostima.



Tablica 16. Komparativni prikaz volumena lijevog jajnika na 2./3. dan MC u odnosu na ishod IVF postupka

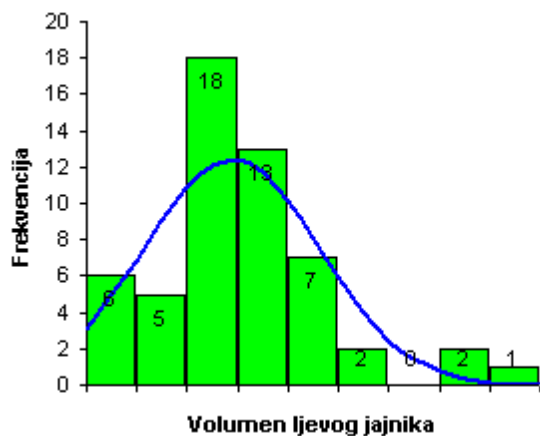


**Test Zbrojni prikaz mjera srednje vrijednosti, raspršenja i analiza distribucije**

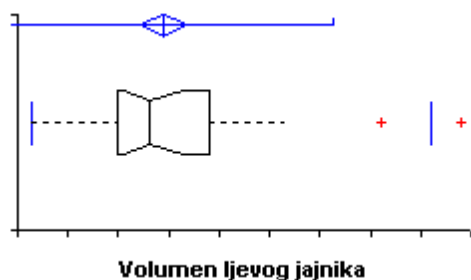
Volumen lijevog jajnika i ishod IVF postupka

**Variabla** NEGATIVNI ishod u odnosu prema volumenu lijevog jajnika

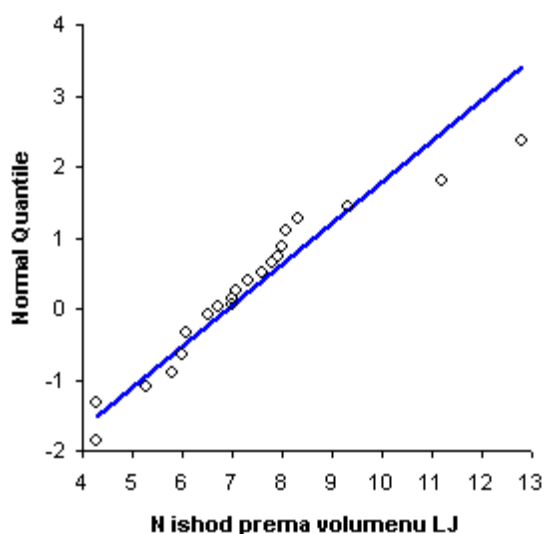
BEZ TRUDNOĆE



<b>n</b>	54
<b>SV</b>	6,891
<b>95% RP</b>	6,419 do 7,362
<b>Varijanca</b>	2,9855
<b>SD</b>	1,7278
<b>SP</b>	0,2351
<b>V</b>	25%



<b>Median</b>	6,600
<b>96.0% RP</b>	6,100 do 7,300
<b>Raspon</b>	8,52
<b>IQR</b>	1,80



Percentile	
<b>2,5</b>	4,280
<b>25</b>	6,000
<b>50</b>	6,600
<b>75</b>	7,800
<b>97,5</b>	12,200

	Koeficijent	p
<b>Shapiro-Wilk</b>	0,9129	0,0008
<b>Skewness</b>	1,0721	0,0026
<b>Kurtosis</b>	2,2721	0,0159

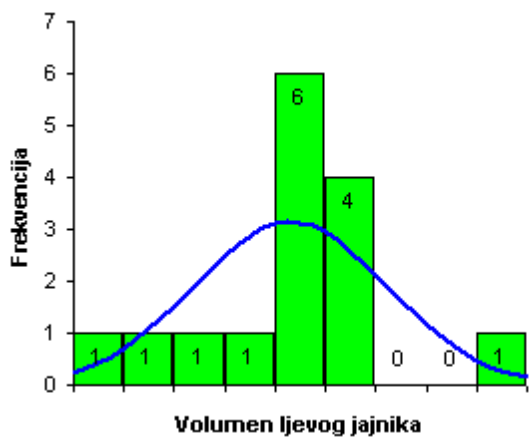
**Tablica 17. Analiza distribucije volumena lijevog jajnika 2./3. dan MC u odnosu na negativan ishod IVF postupaka**

**Test Zbrojni prikaz mjera srednje vrijednosti, raspršenja i analiza distribucije**

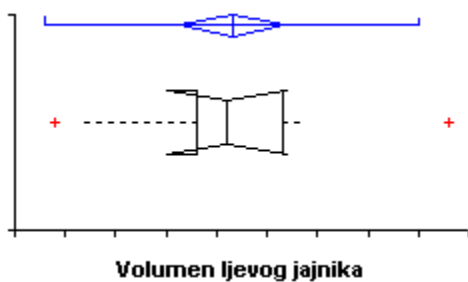
Volumen lijevog jajnika i ishod IVF postupka

**Variabla** POZITIVAN ishod u odnosu prema volumenu lijevog jajnika

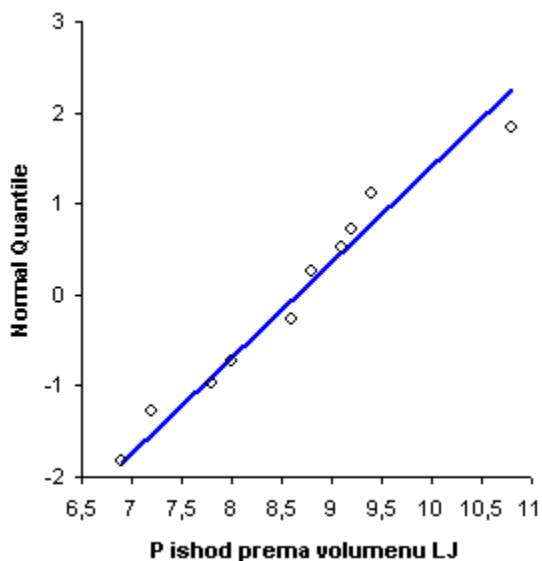
TRUDNOĆA



<b>n</b>	15
<b>SV</b>	8,653
<b>95% RP</b>	8,128 do 9,179
<b>Varianca</b>	0,9012
<b>SD</b>	0,9493
<b>SP</b>	0,2451
<b>V</b>	11%



<b>Median</b>	8,600
<b>96.5% RP</b>	8,000 do 9,200
<b>Raspon</b>	3,90
<b>IQR</b>	0,85



<b>Percentile</b>	
<b>2,5</b>	-
<b>25</b>	8,300
<b>50</b>	8,600
<b>75</b>	9,150
<b>97,5</b>	-

	<b>Koeficijent</b>	<b>p</b>
<b>Shapiro-Wilk</b>	0,9457	0,4590
<b>Skewness</b>	0,1563	0,7759
<b>Kurtosis</b>	1,1841	-

**Tablica 18. Analiza distribucije volumena lijevog jajnika u odnosu na pozitivan ishod IVF postupaka**

Iz rezultata prikazanih u tablicama 15, 16, 17, 18 i 19 vidljivo je da je trudnoća ostvarena (pozitivan ishod) u postupcima onih ispitanica s većim volumenom lijevog jajnika. Statistički značajna razlika potvrđena je t-testom ( $p < 0.0005$ ).

Test t-test nezavisnih uzoraka				
Volumen lijevog jajnika i ishod IVF postupka				
Alternativna hipoteza Volumen LJ i ishod: P $\neq$ N				
n	69			
Volumen lijevog jajnika prema ishodu	n	SV	SD	SP
P - trudnoća	15	8,653	0,949	0,2451
N - bez trudnoće	54	6,891	1,728	0,2351
Razlika između SV	1,763			
95% RP	0,832 do 2,693			
t	3,78			
dvosmjerni p	0,0003			

Tablica 19. T – test uzorka (volumen lijevog jajnika) s podjelom prema ishodu IVF postupka

Uzimajući u obzir prethodno provedene statističke testove koji potvrđuju statistički značajnu važnost volumena jajnika u odnosu na ishod, možemo pokušati provesti dijagnostički probir. Ukoliko se kao razdiobna vrijednost uzme volumen jajnika od 8,4 cm<sup>3</sup> dobivena pozitivna prediktivna vrijednost za ocjenu pozitivnog ishoda IVF postupka iznosi 90,9%, uz specifičnost od 70%.

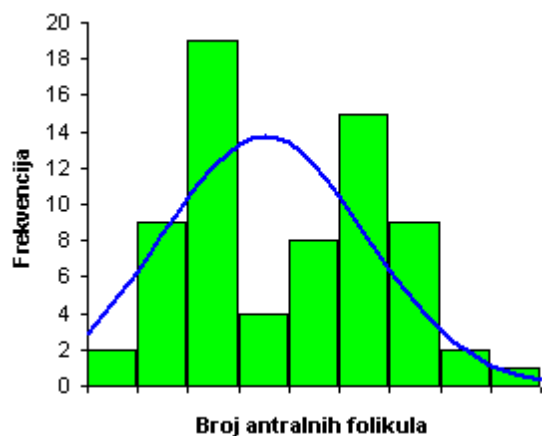
<b>Test Dijagnostički probir</b>			
Volumena jajnika i ishod IVF postupka			
Volumen jajnika u odnosu prema ishodu			
razdiobna vrijednost na 8.4			
<b>n</b>	138		
	<b>Ishod</b>		
<b>Volumen jajnika</b>	neg	poz	<b>Ukupno</b>
< 8.4	90	9	<b>99</b>
≥ 8.4	18	21	<b>39</b>
<b>Ukupno</b>	<b>108</b>	<b>30</b>	<b>138</b>
	<b>Prevalencija</b>		
<b>Populacija</b>	-		
<b>Uzorak</b>	0,7826087		
	<b>95% RP</b>		
<b>Osjetljivost</b>	83,3%	74,9% do 89,8%	
<b>Specifičnost</b>	70,0%	50,6% do 85,3%	
<b>Pozitivna prediktivna vrijednost</b>	90,9%		
<b>Negativna prediktivna vrijednost</b>	53,8%		
<b>Efikasnost</b>	80,4% (udio ispravnih nalaza)		

Tablica 20. Analiza točnosti ocjene volumena jajnika kao dijagnostičkog probira u odnosu na ishod IVF postupaka

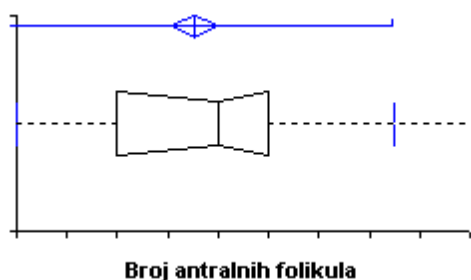
## Test Zbrojni prikaz mjera srednje vrijednosti, raspršenja i analiza distribucije

Broj antralnih folikula desnog jajnika i ishod IVF postupka

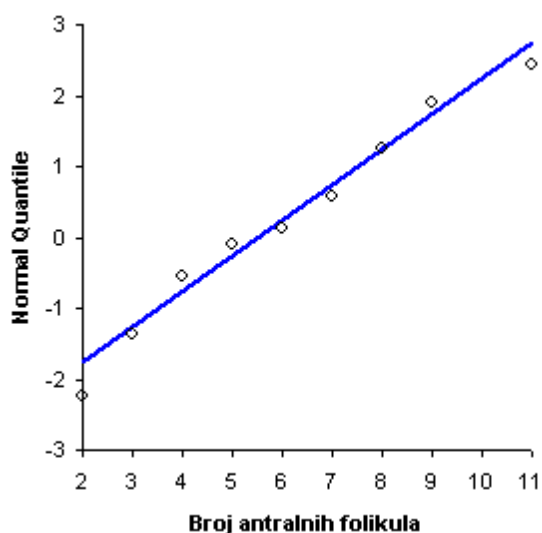
**Variabla** Broj antralnih folikula



<b>n</b>	69
<b>SV</b>	5,522
<b>95% RP</b>	5,042 do 6,001
<b>Varijanca</b>	3,9885
<b>SD</b>	1,9971
<b>SP</b>	0,2404
<b>V</b>	36%



<b>Median</b>	6,000
<b>97.1% RP</b>	4,000 do 7,000
<b>Raspon</b>	9
<b>IQR</b>	3

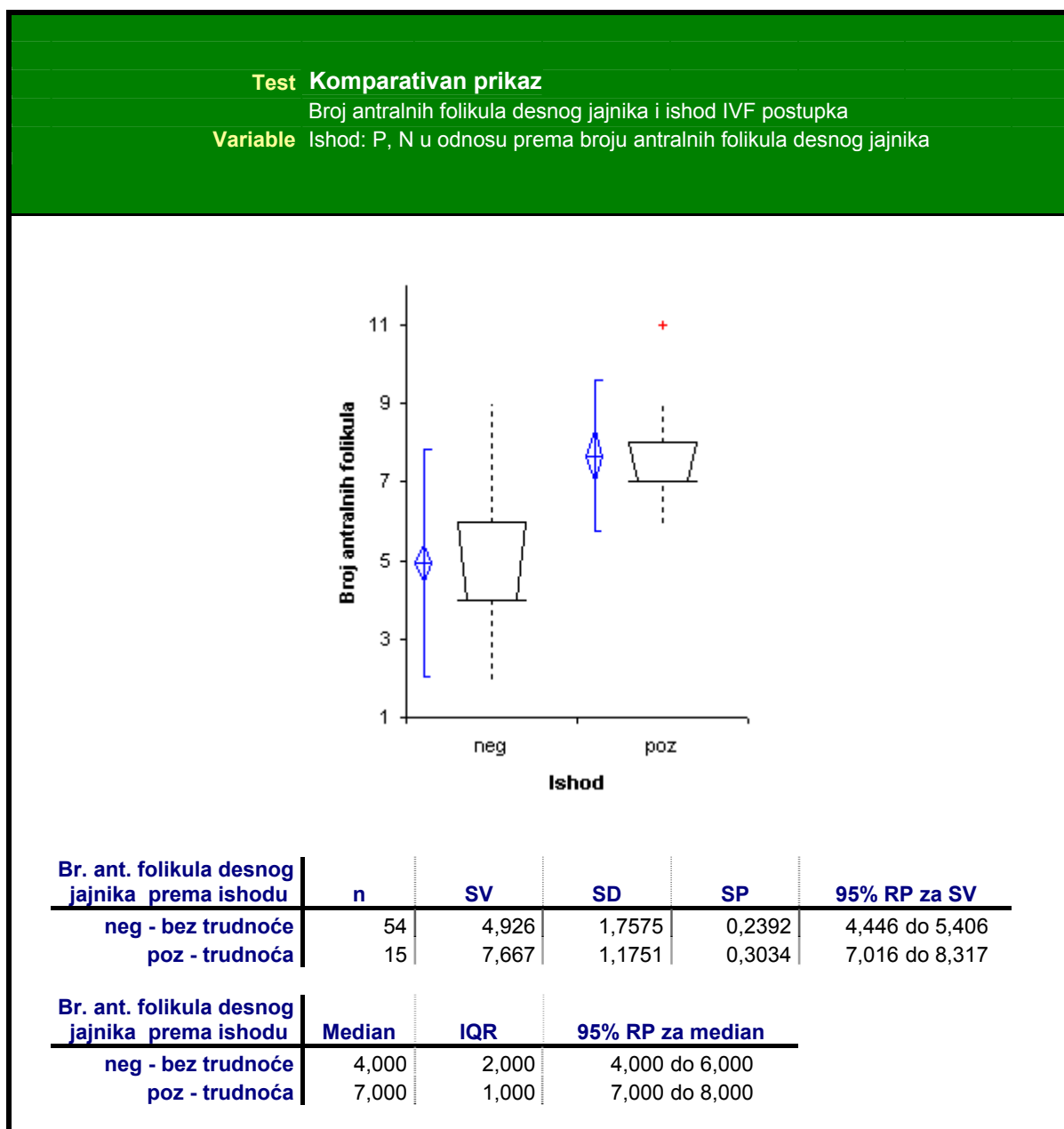


Percentile	
<b>2,5</b>	2,000
<b>25</b>	4,000
<b>50</b>	6,000
<b>75</b>	7,000
<b>97,5</b>	9,500

	Koeficijent	p
<b>Shapiro-Wilk</b>	0,9291	0,0007
<b>Skewness</b>	0,2580	0,3572
<b>Kurtosis</b>	-0,7352	0,0806

Tablica 21. Analiza distribucije broja antralnih folikula desnog jajnika na 2./3. dan MC i ishod IVF postupka

Srednja vrijednost broja antralnih folikula desnog jajnika u ispitanica s ostvarenim pozitivnim ishodom iznosila je 7,67 uz jasno izraženo grupiranje prema višim vrijednostima, dok je srednja vrijednost broja antralnih folikula u onih s negativnim ishodom iznosila 4,93 uz vidljivo grupiranje prema nižim vrijednostima (tablica 21 i 22).

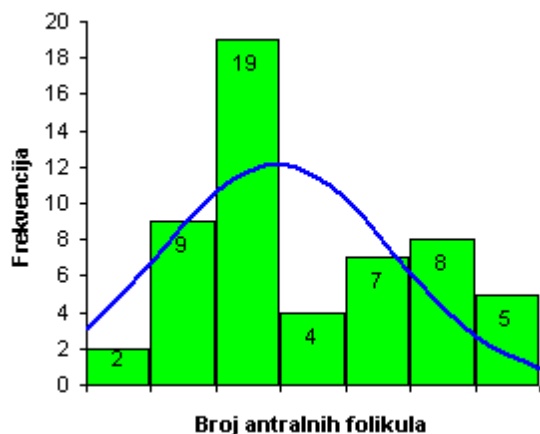


**Tablica 22. Komparativna analiza broja antralnih folikula s ishodom IVF postupaka**

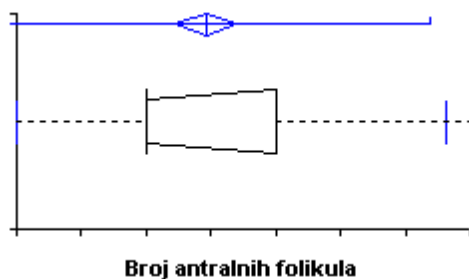
**Test** Zbrojni prikaz mjera srednje vrijednosti, raspršenja i analiza distribucije

Broj antralnih folikula desnog jajnika i ishod IVF postupka

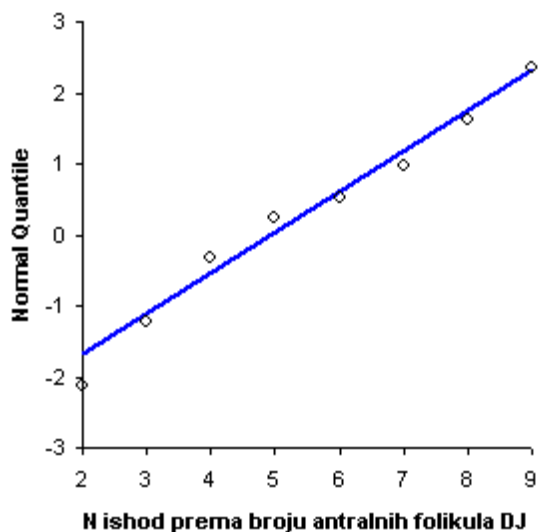
**Variabla** NEGATIVNI ishod u odnosu prema broju antralnih folikula desnog jajnika  
BEZ TRUDNOĆE



<b>n</b>	54
<b>SV</b>	4,926
<b>95% RP</b>	4,446 do 5,406
<b>Varijanca</b>	3,0887
<b>SD</b>	1,7575
<b>SP</b>	0,2392
<b>V</b>	36%



<b>Median</b>	4,000
<b>96.0% RP</b>	4,000 do 6,000
<b>Raspon</b>	7
<b>IQR</b>	2



Percentile	
2,5	2,000
25	4,000
50	4,000
75	6,000
97,5	8,625

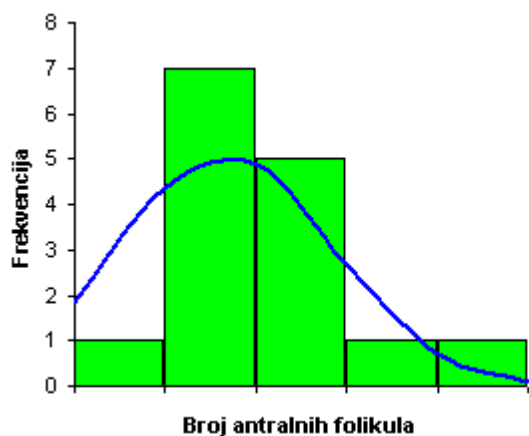
	Koeficijent	p
<b>Shapiro-Wilk</b>	0,9112	0,0007
<b>Skewness</b>	0,4851	0,1303
<b>Kurtosis</b>	-0,7979	0,0874

**Tablica 23. Analiza distribucije broja antralnih folikula desnog jajnika u odnosu na negativni ishod provedenih IVF postupaka**

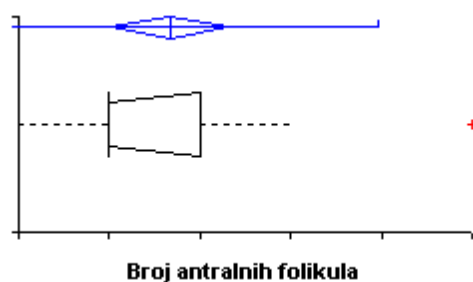
**Test Zbrojni prikaz mjera srednje vrijednosti, raspršenja i analiza distribucije**

Broj antralnih folikula desnog jajnika i ishod IVF postupka

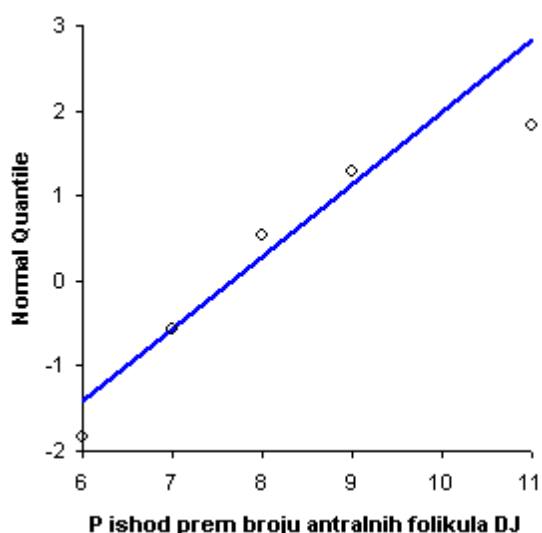
**Variabla** POZITIVNI ishod u odnosu prema broju antralnih folikula desnog jajnika  
TRUDNOĆA



<b>n</b>	15
<b>SV</b>	7,667
<b>95% RP</b>	7,016 do 8,317
<b>Varijanca</b>	1,3810
<b>SD</b>	1,1751
<b>SP</b>	0,3034
<b>V</b>	15%



<b>Median</b>	7,000
<b>96.5% RP</b>	7,000 do 8,000
<b>Raspon</b>	5
<b>IQR</b>	1



Percentile	
2,5	-
25	7,000
50	7,000
75	8,000
97,5	-

	Koeficijent	p
<b>Shapiro-Wilk</b>	0,8032	0,0040
<b>Skewness</b>	1,6703	0,0074
<b>Kurtosis</b>	4,0548	-

Tablica 24. Analiza distribucije broja antralnih folikula desnog jajnika u odnosu na pozitivni ishod provedenih IVF postupaka



Analizom podataka iz tablica 23, 24 i 25 vidljivo je da je pozitivan ishod IVF postupaka ostvaren u pacijentica s većim brojem antralnih folikula. Statistički značajna razlika potvrđena je Mann-Whitney testom ( $p < 0.0001$ ).

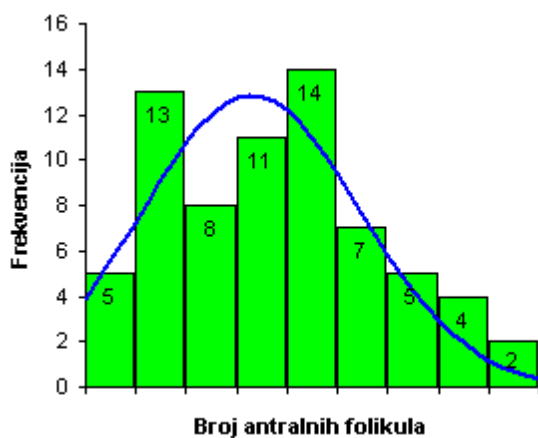
<b>Test Mann-Whitney test</b> Broj antralnih folikula desnog jajnika i ishod IVF postupaka <b>Alternativna hipoteza</b> Broj antralnih folikula DJ i ishod: poz $\neq$ neg				
<b>n</b>	69			
<b>Br. ant. folikula desnog jajnika prema ishodu</b>	<b>n</b>	<b>Rank sum</b>	<b>SV rank</b>	<b>U</b>
poz - trudnoća	15	835,0	55,67	95,0
neg - bez trudnoće	54	1580,0	29,26	715,0
<b>Razlika između mediana</b>	3,000			
<b>95.0% RP</b>	2,000 do 4,000		(normalna aproksimacija)	
<b>Mann-Whitney U</b>	95			
<b>dvosmjerni p</b>	<0.0001 (normalna aproksimacija)			

**Tablica 25. Mann – Whitney test uzorka s obzirom na ishod**

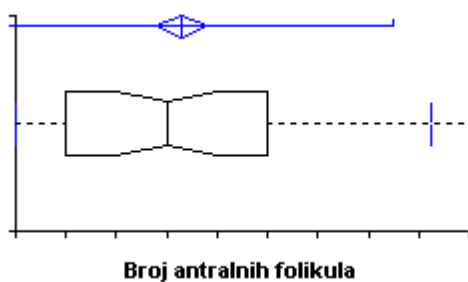
**Test Zbrojni prikaz mjera srednje vrijednosti, raspršenja i analiza distribucije**

Broj antralnih folikula lijevog jajnika i ishod IVF postupka

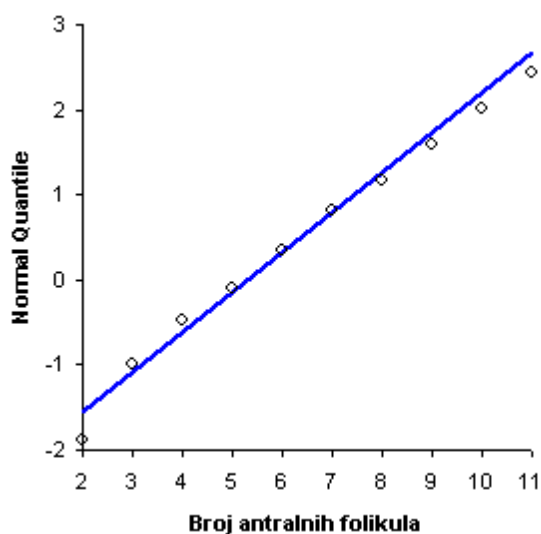
**Variabla** Broj antralnih folikula



<b>n</b>	69
<b>SV</b>	5,304
<b>95% RP</b>	4,791 do 5,818
<b>Varijanca</b>	4,5678
<b>SD</b>	2,1372
<b>SP</b>	0,2573
<b>V</b>	40%



<b>Median</b>	5,000
<b>97.1% RP</b>	4,000 do 6,000
<b>Raspon</b>	9
<b>IQR</b>	4



Percentile	
<b>2,5</b>	2,000
<b>25</b>	3,000
<b>50</b>	5,000
<b>75</b>	7,000
<b>97,5</b>	10,250

	Koeficijent	p
<b>Shapiro-Wilk</b>	0,9527	0,0108
<b>Skewness</b>	0,4180	0,1427
<b>Kurtosis</b>	-0,3688	0,5481

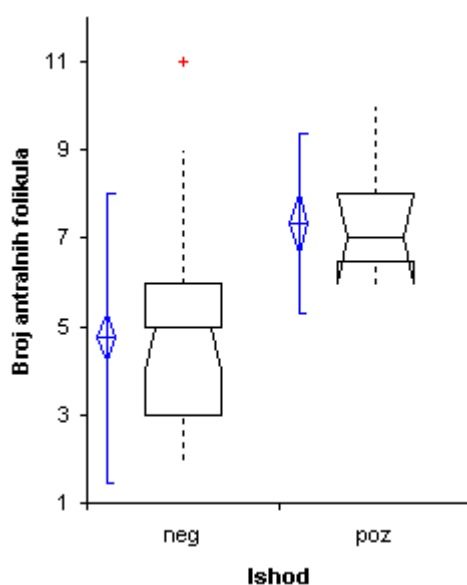
**Tablica 26. Analiza distribucije broja antralnih folikula lijevog jajnika na 2./3. dan MC i ishoda IVF postupka**

Srednja vrijednost broja antralnih folikula lijevog jajnika u ispitanica s ostvarenim pozitivnim ishodom iznosila je 7,3 uz jasno izraženo grupiranje prema višim vrijednostima, dok je srednja vrijednost broja antralnih folikula u onih s negativnim ishodom iznosila 4,7 uz grupiranje prema nižim vrijednostima (tablica 26 i 27).

### Test Komparativan prikaz

Broj antralnih folikula lijevog jajnika i ishod IVF postupka

Variable Ishod: P, N u odnosu prema broju antralnih folikula lijevog jajnika



Br. ant. folikula lijevog jajnika prema ishodu	n	SV	SD	SP	95% RP za SV
neg - bez trudnoće	54	4,741	1,9923	0,2711	4,197 do 5,285
poz - trudnoća	15	7,333	1,2344	0,3187	6,650 do 8,017

Br. ant. folikula lijevog jajnika prema ishodu	Median	IQR	95% RP za median
neg - bez trudnoće	5,000	3,000	4,000 do 5,000
poz - trudnoća	7,000	1,500	6,000 do 8,000

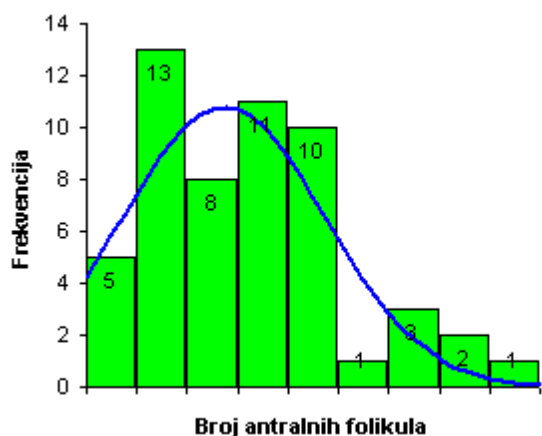
Tablica 27. Komparativna analiza broja antralnih folikula na 2./3. dan MC s ishodom IVF postupaka

**Test Zbrojni prikaz mjera srednje vrijednosti, raspršenja i analiza distribucije**

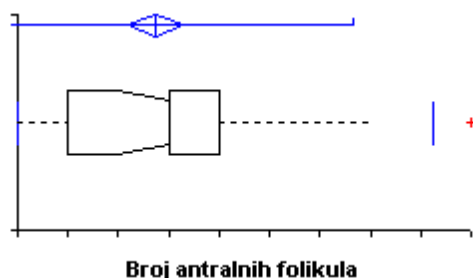
Broj antralnih folikula lijevog jajnika i ishod (IVF postupka

**Variabla** NEGATIVNI ishod u odnosu prema broju antralnih folikula lijevog jajnika

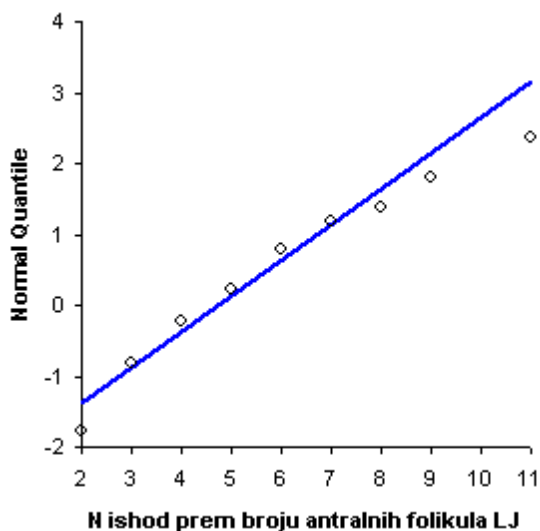
BEZ TRUDNOĆE



<b>n</b>	54
<b>SV</b>	4,741
<b>95% RP</b>	4,197 do 5,285
<b>Varianca</b>	3,9693
<b>SD</b>	1,9923
<b>SP</b>	0,2711
<b>V</b>	42%



<b>Median</b>	5,000
<b>96.0% RP</b>	4,000 do 5,000
<b>Raspon</b>	9
<b>IQR</b>	3



Percentile	
<b>2,5</b>	2,000
<b>25</b>	3,000
<b>50</b>	5,000
<b>75</b>	6,000
<b>97,5</b>	10,250

	Koeficijent	P
<b>Shapiro-Wilk</b>	0,9173	0,0012
<b>Skewness</b>	0,8934	0,0093
<b>Kurtosis</b>	0,8283	0,1933

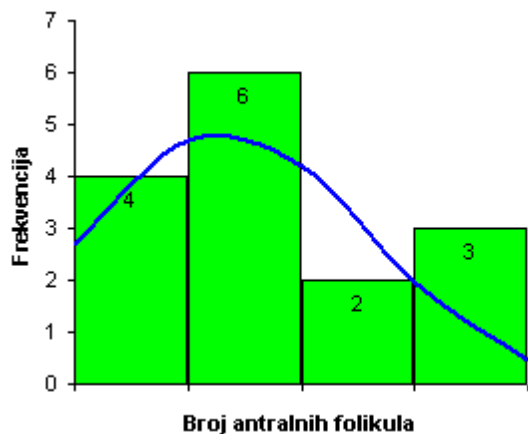
**Tablica 28. Analiza distribucije broja antralnih folikula lijevog jajnika na 2./3. dan MC u odnosu na negativni ishod provedenih IVF postupaka**

**Test Zbrojni prikaz mjera srednje vrijednosti, raspršenja i analiza distribucije**

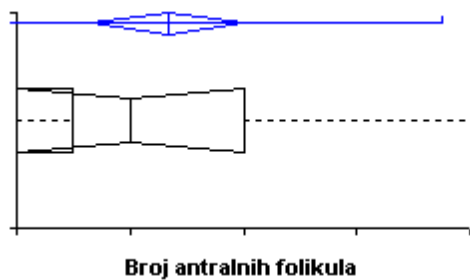
Broj antralnih folikula lijevog jajnika i ishod IVF postupka

**Variabla** POZITIVNI ishod u odnosu prema broju antralnih folikula lijevog jajnika

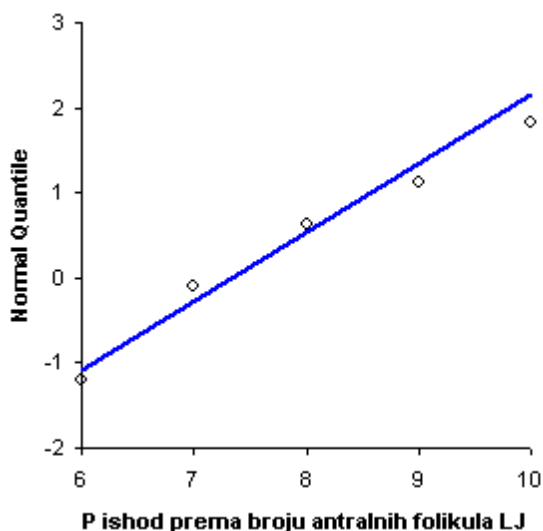
TRUDNOĆA



<b>n</b>	15
<b>SV</b>	7,333
<b>95% RP</b>	6,650 do 8,017
<b>Varijanca</b>	1,5238
<b>SD</b>	1,2344
<b>SP</b>	0,3187
<b>V</b>	17%



<b>Median</b>	7,000
<b>96.5% RP</b>	6,000 do 8,000
<b>Raspon</b>	4
<b>IQR</b>	1,5



Percentile	
2,5	-
25	6,500
50	7,000
75	8,000
97,5	-

	Koeficijent	P
<b>Shapiro-Wilk</b>	0,8711	0,0350
<b>Skewness</b>	0,8374	0,1421
<b>Kurtosis</b>	-0,0252	-

**Tablica 29. Analiza distribucije broja antralnih folikula lijevog jajnika na 2./3. dan MC u odnosu na pozitivan ishod provedenih IVF postupaka**

Iz podataka prikazanih u tablicama 28, 29 i 30 uočava se da je trudnoća (pozitivan ishod IVF postupka) bila ostvarena u pacijentica s većim brojem antralnih folikula. Ova statistički značajna razlika potvrđena je Mann-Whitney testom ( $p < 0.0001$ ).

<b>Test Mann-Whitney test</b> Broj antralnih folikula lijevog jajnika i ishod IVF postupka <b>Alternativna hipoteza</b> Broj antralnih folikula LJ i ishod: poz $\neq$ neg				
<b>n</b>	69			
<b>Br. ant. folikula lijevog jajnika prema ishodu</b>	<b>n</b>	<b>Rank sum</b>	<b>SV rank</b>	<b>U</b>
poz - trudnoća	15	829,0	55,27	101,0
neg - bez trudnoće	54	1586,0	29,37	709,0
<b>Razlika između mediana</b>	3,000			
<b>95.0% RP</b>	2,000 do 4,000 (normalna aproksimacija)			
<b>Mann-Whitney U</b>	101			
<b>dvosmjerni p</b>	<0.0001 (normalna aproksimacija)			

**Tablica 30. Mann – Whitney test uzorka u odnosu na ishod IVF postupka**

Razmatrajući prethodno provedene statističke testove koji potvrđuju statistički značajnu važnost broja antralnih folikula u odnosu na procjenu ishod IVF postupka, možemo provesti dijagnostički probir. Uzimajući razdiobnu vrijednost od 7 za broj antralnih folikula, dobivena je pozitivna prediktivna vrijednost od 94,6%, specifičnost 83,3%, i osjetljivost 81,5%.

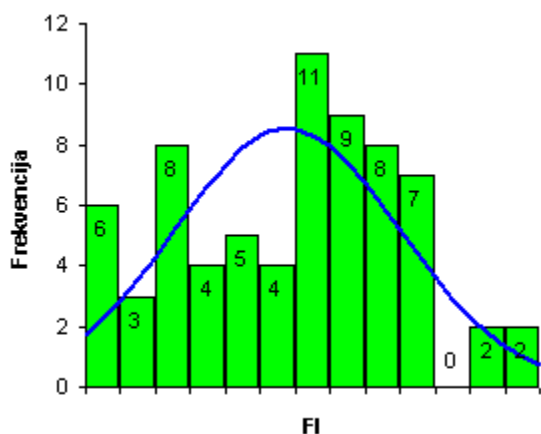
<b>Test Dijagnostički probir</b>			
Broj antralnih folikula i ishod IVF postupka			
Broj antralnih folikula u odnosu prema ishodu			
razdiobna vrijednost na 7			
<b>n</b>	138		
	<b>Ishod</b>		
<b>Broj antralnih folikula</b>	neg	poz	<b>Ukupno</b>
< 7	88	5	<b>93</b>
≥ 7	20	25	<b>45</b>
<b>Ukupno</b>	<b>108</b>	<b>30</b>	<b>138</b>
	<b>Prevalencija</b>		
<b>Populacija</b>	-		
<b>Uzorak</b>	0,7826087		
	<b>95% RP</b>		
<b>Osjetljivost</b>	81,5%	72,9% do 88,3%	
<b>Specifičnost</b>	83,3%	65,3% do 94,4%	
<b>Pozitivna prediktivna vrijednost</b>	94,6%		
<b>Negativna prediktivna vrijednost</b>	55,6%		
<b>Efikasnost</b>	81,9% (udio ispravnih nalaza)		

Tablica 31. Analiza odnosa broja antralnih folikula na 2./3. dan MC i ishoda IVF postupaka

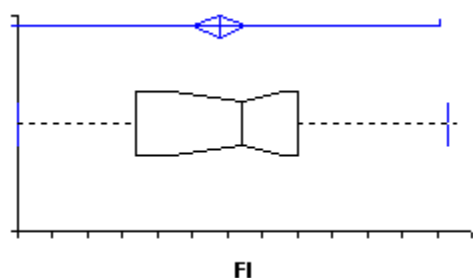
**Test Zbrojni prikaz mjera srednje vrijednosti, raspršenja i analiza distribucije**

Indeks protočnosti (FI) desnog jajnika i ishod IVF postupka

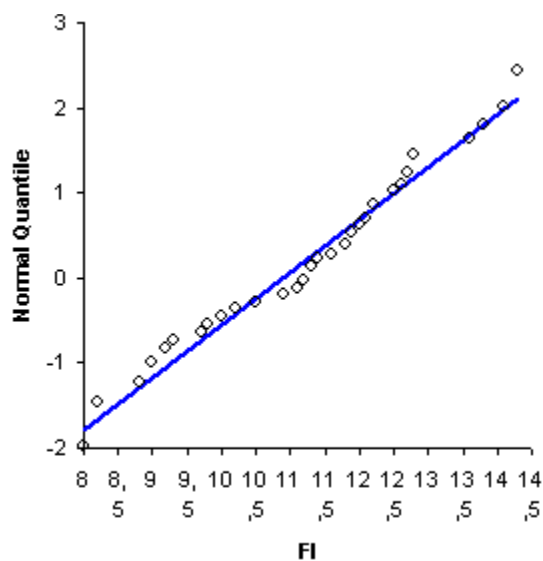
**Variabla** FI desnog jajnika



<b>n</b>	69
<b>SV</b>	10,890
<b>95% RP</b>	10,503 do 11,277
<b>Varijanca</b>	2,5965
<b>SD</b>	1,6114
<b>SP</b>	0,1940
<b>V</b>	15%



<b>Median</b>	11,200
<b>97.1% RP</b>	10,200 do 11,800
<b>Raspon</b>	6,30
<b>IQR</b>	2,30



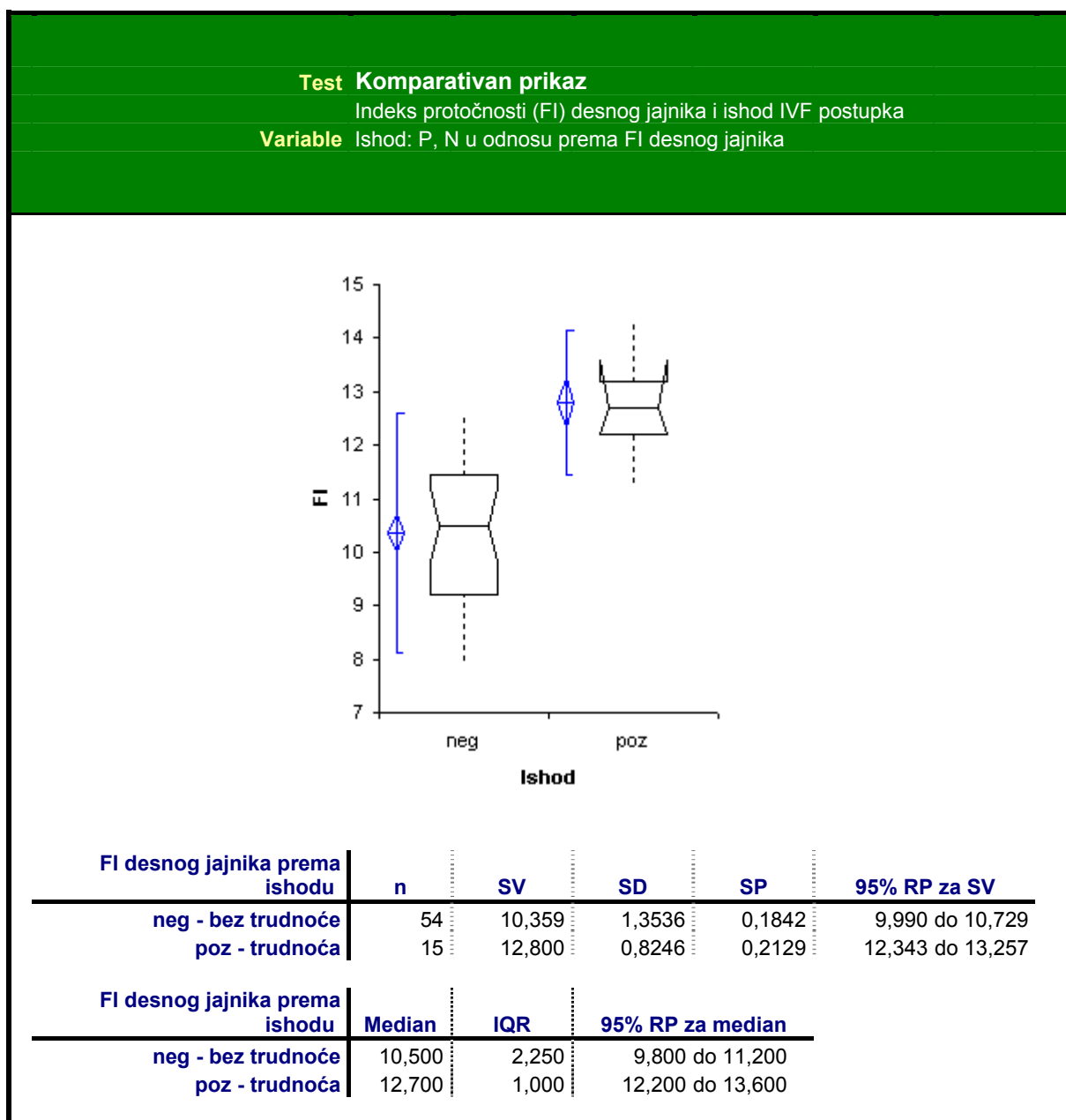
<b>Percentile</b>	
<b>2,5</b>	8,000
<b>25</b>	9,700
<b>50</b>	11,200
<b>75</b>	12,000
<b>97,5</b>	14,150

	<b>Koeficijent</b>	<b>p</b>
<b>Shapiro-Wilk</b>	0,9640	0,0441
<b>Skewness</b>	-0,1269	0,6478
<b>Kurtosis</b>	-0,7594	0,0655

**Tablica 32. Analiza distribucije FI desnog jajnika na dan administracije HCG-a**



Srednja vrijednost indeksa protočnosti (FI) desnog jajnika u ispitanica s ostvarenim pozitivnim ishodom iznosila je 12,8. Iz podataka uočava se izraženo grupiranje prema višim vrijednostima. Srednja vrijednost FI u onih s negativnim ishodom iznosi 10,4 uz vidljivo grupiranje prema nižim vrijednostima FI strome jajnika.



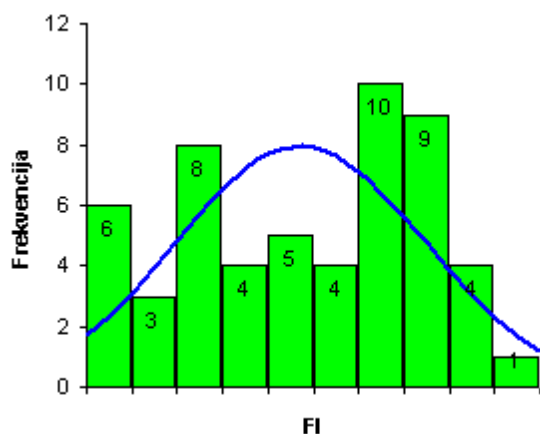
Tablica 33. Komparativni prikaz FI desnog jajnika na dan administracije HCG-a u odnosu na ishod IVF postupaka

**Test Zbrojni prikaz mjera srednje vrijednosti, raspršenja i analiza distribucije**

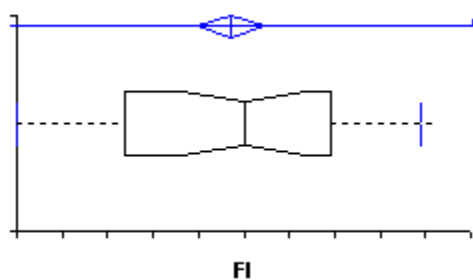
Indeks protočnosti (FI) desnog jajnika i ishod IVF postupka

**Variabla** NEGATIVNI ishod u odnosu prema FI desnog jajnika

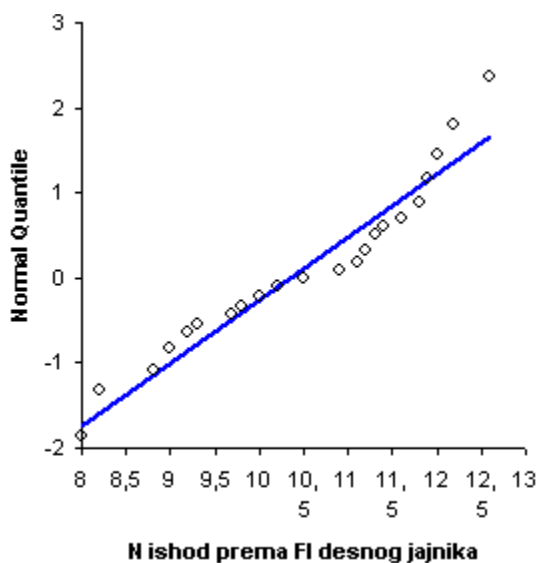
BEZ TRUDNOĆE



<b>n</b>	54
<b>SV</b>	10,359
<b>95% RP</b>	9,990 do 10,729
<b>Varianca</b>	1,8323
<b>SD</b>	1,3536
<b>SP</b>	0,1842
<b>V</b>	13%



<b>Median</b>	10,500
<b>96.0% RP</b>	9,800 do 11,200
<b>Raspon</b>	4,60
<b>IQR</b>	2,25



<b>Percentile</b>	
<b>2,5</b>	8,000
<b>25</b>	9,200
<b>50</b>	10,500
<b>75</b>	11,450
<b>97,5</b>	12,450

	<b>Koeficijent</b>	<b>p</b>
<b>Shapiro-Wilk</b>	0,9321	0,0044
<b>Skewness</b>	-0,2701	0,3883
<b>Kurtosis</b>	-1,2052	0,0002

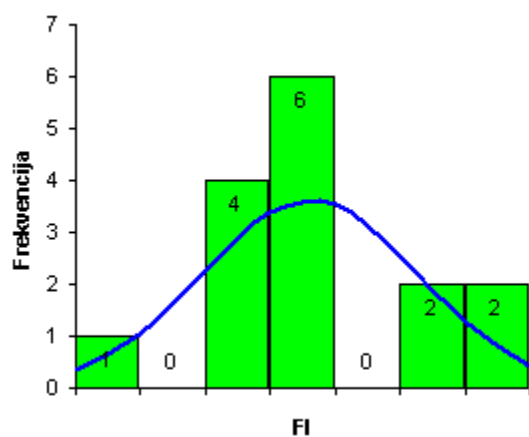
**Tablica 34. Analiza distribucije FI desnog jajnika na dan administracije HCG-a u ispitanica s negativnim ishodom IVF postupka**

**Test Zbrojni prikaz mjera srednje vrijednosti, raspršenja i analiza distribucije**

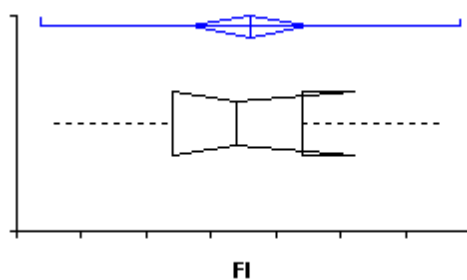
Indeks protočnosti (FI) desnog jajnika i ishod IVF postupka

**Variabla** POZITIVNI ishod u odnosu prema FI desnog jajnika

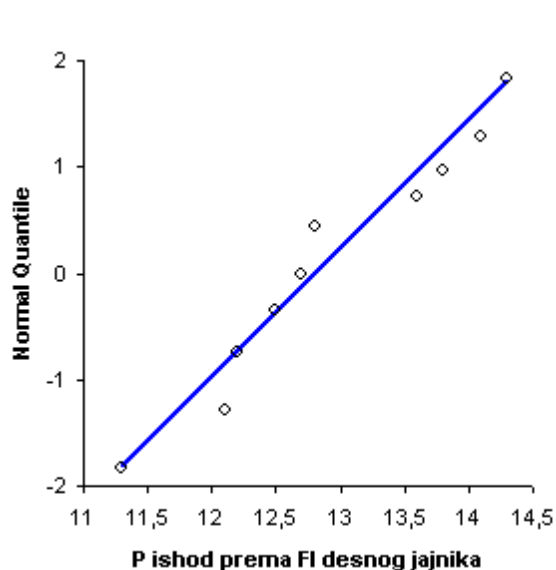
TRUDNOĆA



<b>n</b>	15
<b>SV</b>	12,800
<b>95% RP</b>	12,343 do 13,257
<b>Varianca</b>	0,6800
<b>SD</b>	0,8246
<b>SP</b>	0,2129
<b>V</b>	6%



<b>Median</b>	12,700
<b>96.5% RP</b>	12,200 do 13,600
<b>Raspon</b>	3,00
<b>IQR</b>	1,00



<b>Percentile</b>	
<b>2,5</b>	-
<b>25</b>	12,200
<b>50</b>	12,700
<b>75</b>	13,200
<b>97,5</b>	-

	<b>Koeficijent</b>	<b>p</b>
<b>Shapiro-Wilk</b>	0,9302	0,2749
<b>Skewness</b>	0,3951	0,4754
<b>Kurtosis</b>	-0,1978	-

**Tablica 35. Analiza distribucije FI desnog jajnika na dan administracije HCG-a u ispitanica s pozitivnim ishodom IVF postupka**

Analizom podataka iz tablica 34, 35 i 36 vidljivo je da je pozitivan ishod provedenih postupaka ostvaren u pacijentica s višim vrijednostima indeksa protočnosti strome jajnika na dan administracije HCG-a. Statistički značajna razlika je potvrđena Mann-Whitney testom ( $p < 0.0001$ ).

Test Mann-Whitney test				
Indeks protočnosti (FI) desnog jajnika i ishod IVF postupka				
Alternativna hipoteza FI desnog jajnika i ishod: poz ≠ neg				
<b>n</b>	69			
FI desnog jajnika prema ishodu	n	Rank sum	SV rank	U
poz - trudnoća	15	903,5	60,23	26,5
neg - bez trudnoće	54	1511,5	27,99	783,5
<b>Razlika između mediana</b>	2,400			
<b>95.0% RP</b>	1,600 do 3,100 (normalna aproksimacija)			
<b>Mann-Whitney U</b>	26,5			
<b>dvosmjerni p</b>	<0.0001 (normalna aproksimacija)			

**Tablica 36. Mann-Whitney test uzorka s obzirom na ishod postupka**

Iz rezultata prethodno provedenih statističkih testova koji potvrđuju statistički značajnu važnost indeksa protočnosti (FI) strome jajnika u odnosu na ishod IVF postupka, možemo provesti dijagnostički probir. Vrijednost FI od 12,4 kao razdiobna vrijednost, za ocjenu uspješnosti IVF postupka rezultira pozitivnom prediktivnom vrijednosti od 91,4% uz specifičnost od 66,7%.

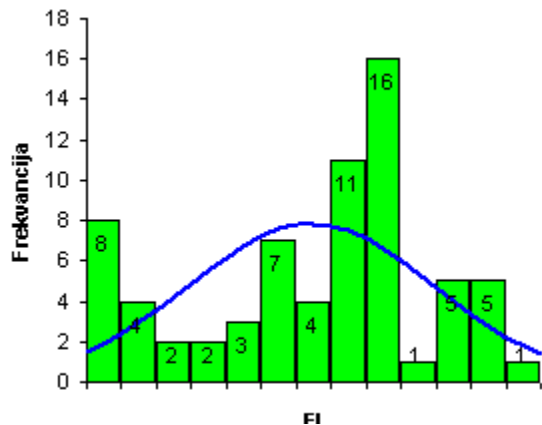
<b>Test Dijagnostički probir</b>			
Indeks protočnosti (FI) desnog jajnika i ishod IVF postupka			
FI desnog jajnika u odnosu prema ishodu			
razdiobna vrijednost na 12.4			
<b>n</b>	69		
	<b>ishod</b>		
<b>FI desnog jajnika</b>	Neg	poz	<b>Ukupno</b>
< 12.4	53	5	<b>58</b>
≥ 12.4	1	10	<b>11</b>
<b>Ukupno</b>	<b>54</b>	<b>15</b>	<b>69</b>
	<b>Prevalencija</b>		
<b>Populacija</b>	-		
<b>Uzorak</b>	0,7826087		
	<b>95% RP</b>		
<b>Osjetljivost</b>	98,1%	90,1% do 100,0%	
<b>Specifičnost</b>	66,7%	38,4% do 88,2%	
<b>Pozitivna prediktivna vrijednost</b>	91,4%		
<b>Negativna prediktivna vrijednost</b>	90,9%		
<b>Efikasnost</b>	91,3% (udio ispravnih nalaza)		

Tablica 37. Ocjena FI kao dijagnostičkog testa u probiru pacijentica za IVF postupak

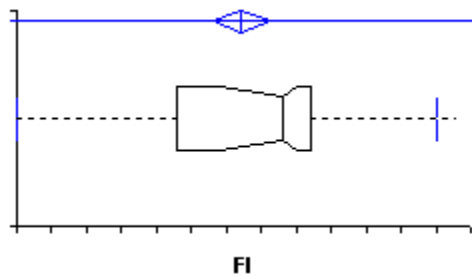
Zbrojni prikaz mjera srednje vrijednosti, raspršenja i analiza  
Test distribucije

Indeks protočnosti (FI) lijevog jajnika i ishod IVF postupka

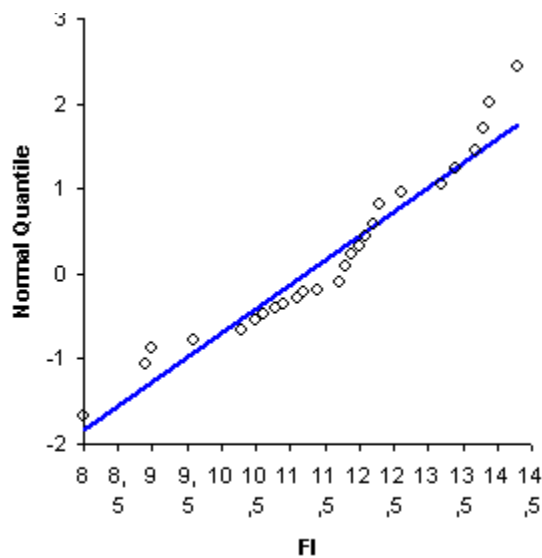
Variabla FI lijevog jajnika



n	69
SV	11,216
95% RP	10,795 do 11,637
Varijanca	3,0687
SD	1,7518
SP	0,2109
V	16%



Median	11,800
97.1% RP	10,900 do 12,000
Raspon	6,30
IQR	1,90



Percentile	
2,5	8,000
25	10,300
50	11,800
75	12,200
97,5	14,000

	Koeficijent	p
Shapiro-Wilk	0,9276	0,0006
Skewness	-0,4785	0,0962
Kurtosis	-0,6438	0,1571

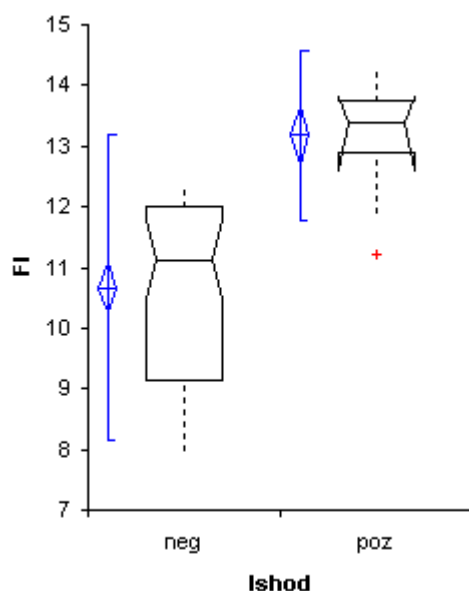
Tablica 38. Analiza distribucije FI lijevog jajnika na dan administriranja HCG-a s obzirom na ishod IVF postupka

Srednja vrijednost indeksa protočnosti (FI) lijevog jajnika u ispitanica s ostvarenim pozitivnim ishodom iznosila je 13,2 uz jasno izraženo grupiranje prema višim vrijednostima, dok je srednja vrijednost FI u onih s negativnim ishodom iznosila 10,7 uz vidljivo grupiranje prema nižim vrijednostima.

**Test Komparativan prikaz**

Indeks protočnosti (FI) lijevog jajnika i ishod IVF postupka

**Variable** Ishod: P, N u odnosu prema FI lijevog jajnika



FI lijevog jajnika prema ishodu	n	SV	SD	SP	95% RP za SV
neg - bez trudnoće	54	10,670	1,5336	0,2087	10,252 do 11,089
poz - trudnoća	15	13,180	0,8487	0,2191	12,710 do 13,650

FI lijevog jajnika prema ishodu	Median	IQR	95% RP za median
neg - bez trudnoće	11,100	2,850	10,500 do 11,800
poz - trudnoća	13,400	0,850	12,600 do 13,800

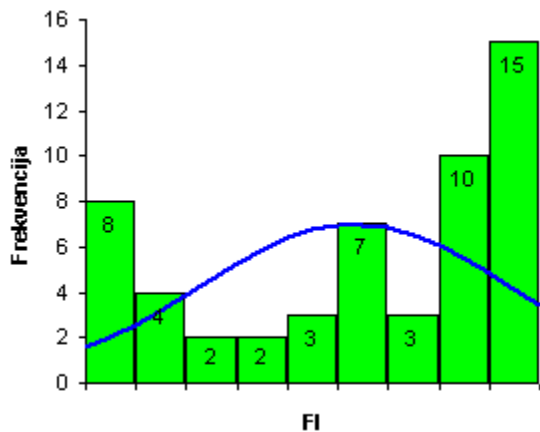
Tablica 39. Komparativni prikaz FI lijevog jajnika na dan administriranja HCG-a u odnosu na ishod IVF postupaka

**Test** Zbrojni prikaz mjera srednje vrijednosti, raspršenja i analiza distribucije

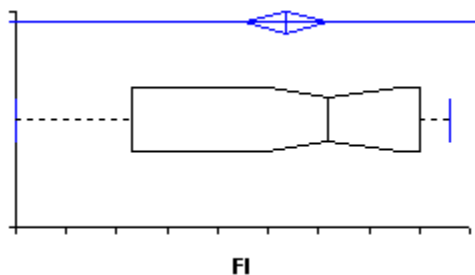
Indeks protočnosti (FI) lijevog jajnika i ishod IVF postupka

**Variabla** NEGATIVNI ishod u odnosu prema FI lijevog jajnika

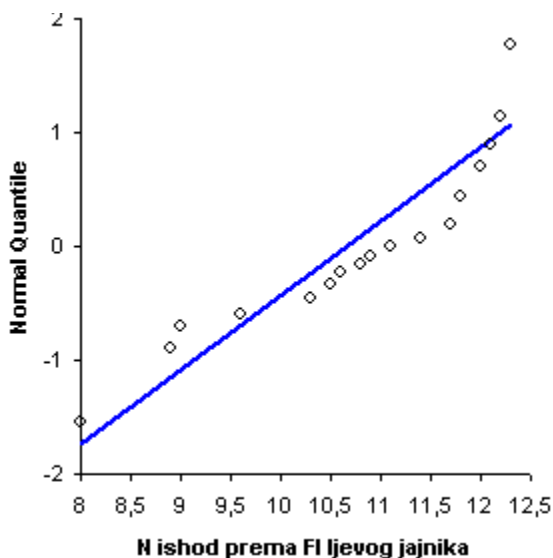
BEZ TRUDNOĆE



<b>n</b>	54
<b>SV</b>	10,670
<b>95% RP</b>	10,252 do 11,089
<b>Varianca</b>	2,3519
<b>SD</b>	1,5336
<b>SP</b>	0,2087
<b>V</b>	14%



<b>Median</b>	11,100
<b>96.0% RP</b>	10,500 do 11,800
<b>Raspon</b>	4,30
<b>IQR</b>	2,85



<b>Percentile</b>	
<b>2,5</b>	8,000
<b>25</b>	9,150
<b>50</b>	11,100
<b>75</b>	12,000
<b>97,5</b>	12,300

	<b>Koeficijent</b>	<b>p</b>
<b>Shapiro-Wilk</b>	0,8476	<0,0001
<b>Skewness</b>	-0,6610	0,0447
<b>Kurtosis</b>	-1,0500	0,0055

**Tablica 40. Analiza distribucije FI lijevog jajnika u ispitanica s negativnim ishodom IVF postupka**

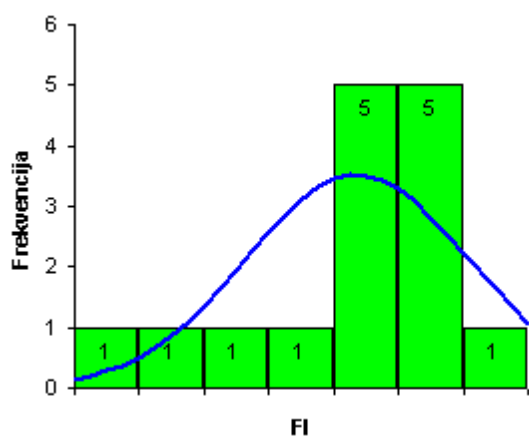


**Test Zbrojni prikaz mjera srednje vrijednosti, raspršenja i analiza distribucije**

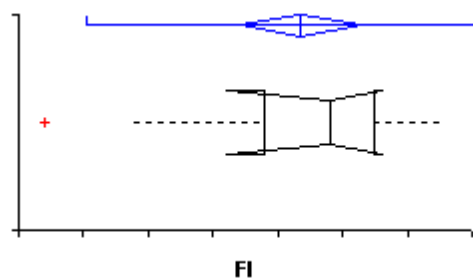
Indeks protočnosti (FI) lijevog jajnika i ishod IVF postupka

**Variabla** POZITIVNI ishod u odnosu prema FI lijevog jajnika

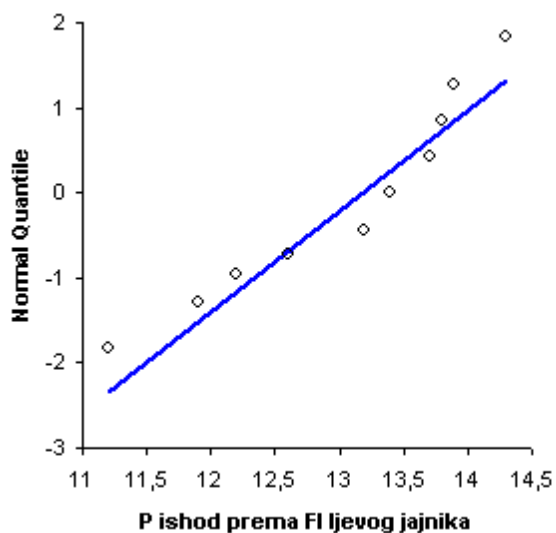
TRUDNOĆA



<b>n</b>	15
<b>SV</b>	13,180
<b>95% RP</b>	12,710 do 13,650
<b>Varijanca</b>	0,7203
<b>SD</b>	0,8487
<b>SP</b>	0,2191
<b>V</b>	6%



<b>Median</b>	13,400
<b>96.5% RP</b>	12,600 do 13,800
<b>Raspon</b>	3,10
<b>IQR</b>	0,85



Percentile	
<b>2,5</b>	-
<b>25</b>	12,900
<b>50</b>	13,400
<b>75</b>	13,750
<b>97,5</b>	-

	Koeficijent	p
<b>Shapiro-Wilk</b>	0,8888	0,0644
<b>Skewness</b>	-1,1363	0,0529
<b>Kurtosis</b>	0,7594	-

**Tablica 41. Analiza distribucije FI lijevog jajnika u ispitanica s pozitivnim ishodom IVF postupka**

Vrednovanjem podataka iz tablica 40, 41 i 42 vidljivo je da su trudnoće ostvarene u onih ispitanica s višim vrijednostima indeksa protočnosti strome jajnika na dan administracije HCG-a. Statistički značajna razlika je potvrđena Mann-Whitney testom ( $p < 0.0001$ ).

<b>Test Mann-Whitney test</b> Indeks protočnosti (FI) lijevog jajnika i ishod IVF postupka <b>Alternativna hipoteza</b> FI lijevog jajnika i ishod: poz $\neq$ neg				
<b>n</b>	69			
<b>FI lijevog jajnika prema ishodu</b>	<b>n</b>	<b>Rank sum</b>	<b>SV rank</b>	<b>U</b>
poz - trudnoća	15	882,0	58,80	48,0
Neg - bez trudnoće	54	1533,0	28,39	762,0
<b>Razlika između mediana</b>	2,100			
<b>95.0% RP</b>	1,600 do 3,100		(normalna aproksimacija)	
<b>Mann-Whitney U</b>	48			
<b>dvosmjerni p</b>	<0.0001 (normalna aproksimacija)			

**Tablica 42. Mann-Whitney test za FI s obzirom na ishod IVF postupka**

Uzimajući u obzir prethodno provedene statističke testove koji potvrđuju statistički značajnu važnost indeksa protočnosti (FI) strome jajnika u odnosu na mogući ishod IVF postupka, možemo provesti dijagnostički probir. Uzimajući vrijednost FI od 12,4 kao razdiobnu vrijednost, dobivena je pozitivna prediktivna vrijednost od 94,7% uz specifičnost od 80,0% za ocjenu uspješnosti IVF postupka.

<b>Test Dijagnostički probir</b>			
Indeks protočnosti (FI) lijevog jajnika i ishod IVF postupka			
FI lijevog jajnika u odnosu prema ishodu			
razdiobna vrijednost na 12.4			
<b>n</b>	69		
	<b>ishod</b>		
<b>FI lijevog jajnika</b>	<b>Neg</b>	<b>poz</b>	<b>Ukupno</b>
< 12.4	54	3	57
≥ 12.4	0	12	12
<b>Ukupno</b>	<b>54</b>	<b>15</b>	<b>69</b>
	<b>Prevalencija</b>		
<b>Populacija</b>	-		
<b>Uzorak</b>	0,7826087		
	<b>95% RP</b>		
<b>Osjetljivost</b>	100,0%	93,4% do 100,0%	
<b>Specifičnost</b>	80,0%	51,9% do 95,7%	
<b>Pozitivna prediktivna vrijednost</b>	94,7%		
<b>Negativna prediktivna vrijednost</b>	100,0%		
<b>Efikasnost</b>	95,7% (udio ispravnih nalaza)		

**Tablica 43. Ocjena FI lijevog jajnika kao dijagnostičkog testa na dan administracije HCG-a u probiru pacijentica za IVF postupak**

Provedenom analizom prethodno provedenih statističkih testova koji potvrđuju statistički značajnu važnost indeksa protočnosti (FI) strome jajnika u odnosu na ishod IVF postupka, možemo provesti dijagnostički probir. Razdiobna vrijednost za FI od 12,4 rezultirala je pozitivnom prediktivnom vrijednosti od 93,0%, specifičnosti od 73,3% i osjetljivosti metode 99,1% u ocjeni uspješnosti IVF postupka.

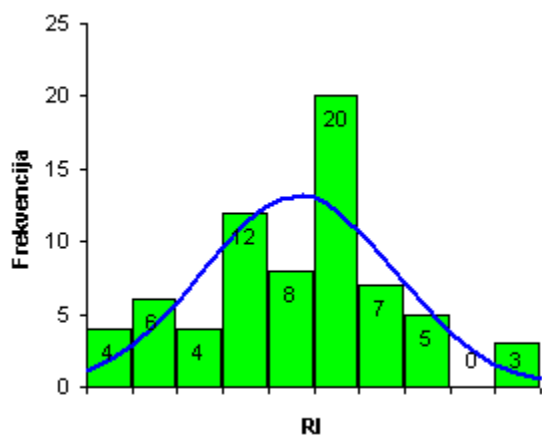
<b>Test Dijagnostički probir</b>			
Indeks protočnosti (FI) jajnika i ishod IVF postupka			
FI jajnika u odnosu prema ishodu			
razdiobna vrijednost na 12.4			
<b>n</b>	138		
	<b>Ishod</b>		
<b>FI jajnika</b>	<b>Neg</b>	<b>poz</b>	<b>Ukupno</b>
< 12.4	107	8	<b>115</b>
≥ 12.4	1	22	<b>23</b>
<b>Ukupno</b>	<b>108</b>	<b>30</b>	<b>138</b>
	<b>Prevalencija</b>		
<b>Populacija</b>	-		
<b>Uzorak</b>	0,7826087		
	<b>95% RP</b>		
<b>Osjetljivost</b>	99,1%	94,9% do 100,0%	
<b>Specifičnost</b>	73,3%	54,1% do 87,7%	
<b>Pozitivna prediktivna vrijednost</b>	93,0%		
<b>Negativna prediktivna vrijednost</b>	95,7%		
<b>Efikasnost</b>	93,5% (udio ispravnih nalaza)		

Tablica 44. Ocjena FI jajnika kao dijagnostičkog testa na dan administracije HCG-a u probiru pacijentica za IVF postupak

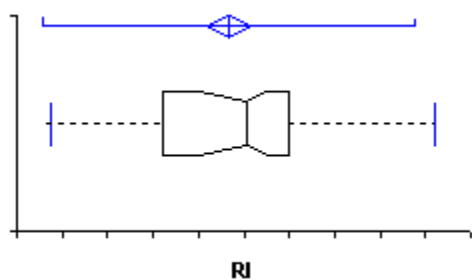
**Test Zbrojni prikaz mjera srednje vrijednosti, raspršenja i analiza distribucije**

Indeks otpora (RI) desnog jajnika i ishod IVF postupak

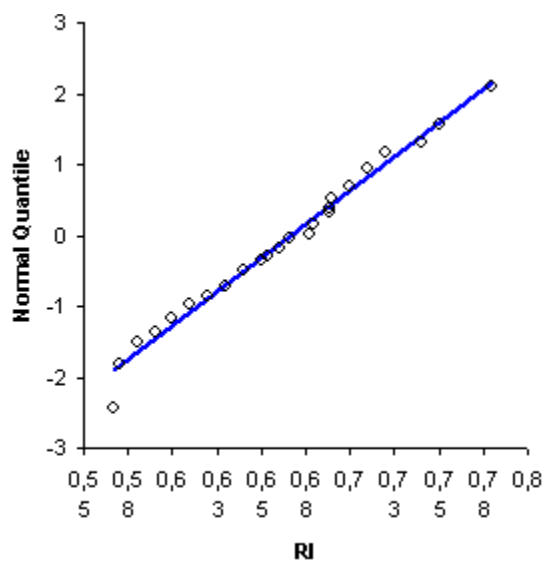
**Variabla** RI desnog jajnika



<b>n</b>	69
<b>SV</b>	0,6668
<b>95% RP</b>	0,6543 do 0,6794
<b>Varijanca</b>	0,00274
<b>SD</b>	0,05231
<b>SP</b>	0,00630
<b>V</b>	8%



<b>Median</b>	0,6770
<b>97.1% RP</b>	0,6500 do 0,6880
<b>Raspon</b>	0,213
<b>IQR</b>	0,070

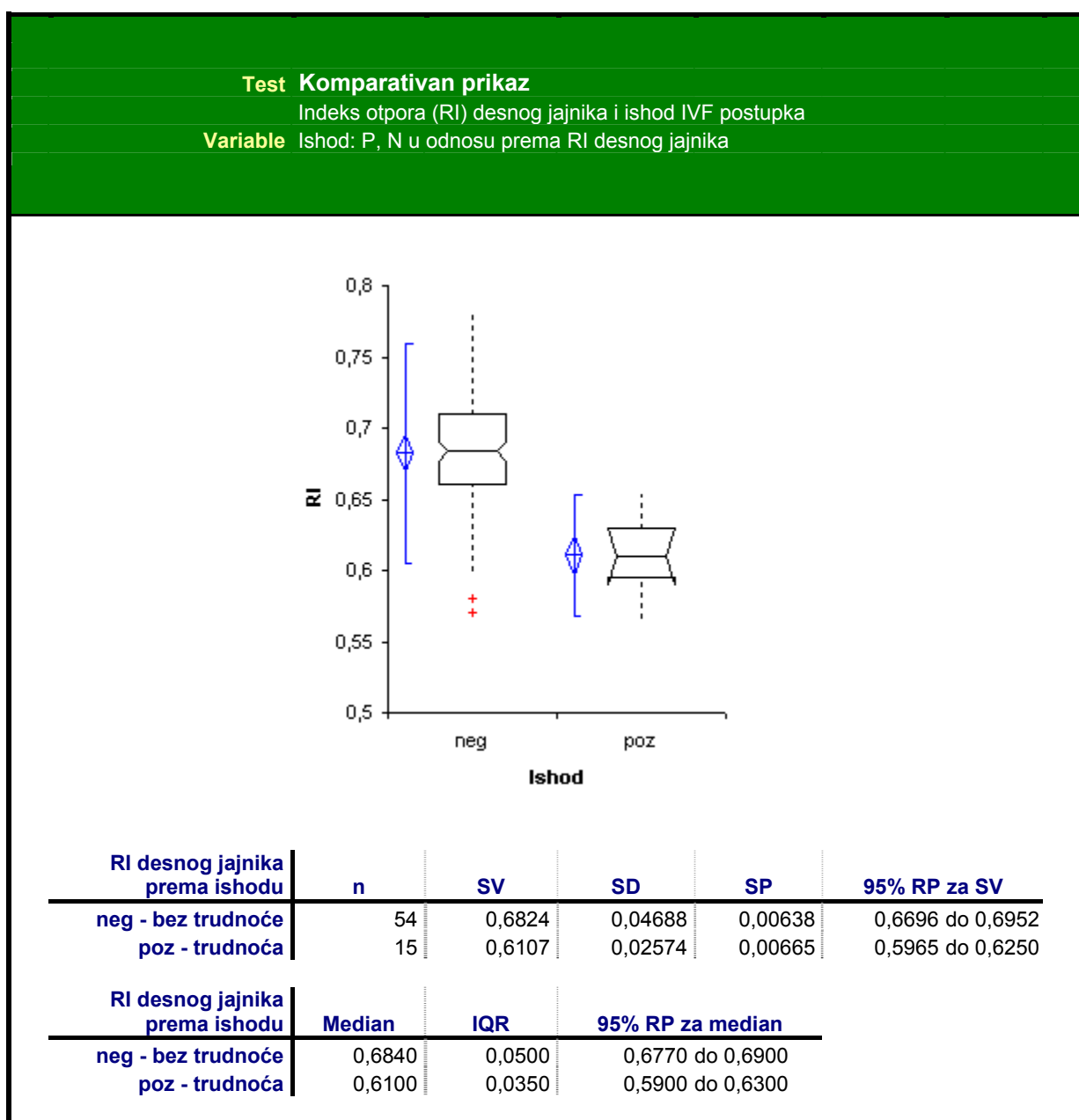


<b>Percentile</b>	
<b>2,5</b>	0,5693
<b>25</b>	0,6300
<b>50</b>	0,6770
<b>75</b>	0,7000
<b>97,5</b>	0,7800

	<b>Koeficijent</b>	<b>p</b>
<b>Shapiro-Wilk</b>	0,9776	0,2498
<b>Skewness</b>	0,0395	0,8867
<b>Kurtosis</b>	-0,3327	0,6103

**Tablica 45. Analiza distribucije RI desnog jajnika na dan administracije HCG-a.**

Provedenom analizom prethodno provedenih statističkih testova koji potvrđuju statistički značajnu važnost indeksa protočnosti (FI) strome jajnika u odnosu na ishod IVF postupka, možemo provesti dijagnostički probir. Razdiobna vrijednost za FI od 12,4 rezultirala je pozitivnom prediktivnom vrijednosti od 93,0%, specifičnosti od 73,3% i osjetljivosti metode 99,1% u ocjeni uspješnosti IVF postupka.



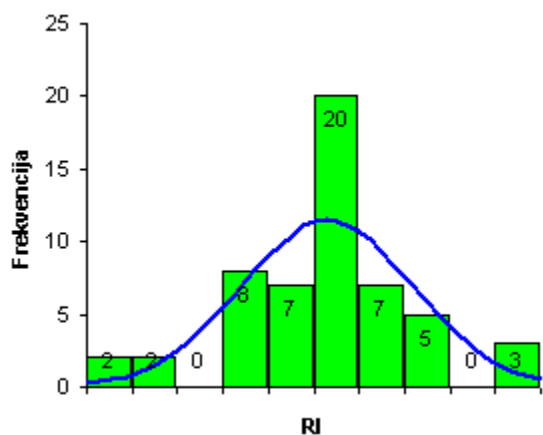
Tablica 46. Komparativni prikaz RI desnog jajnika na dan HCG-a s obzirom na ishod IVF postupka

**Test Zbrojni prikaz mjera srednje vrijednosti, raspršenja i analiza distribucije**

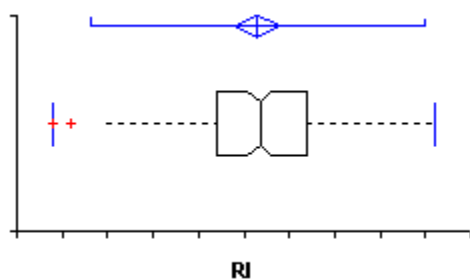
Indeks otpora (RI) desnog jajnika i ishod IVF postupka

**Variabla** NEGATIVNI ishod u odnosu prema RI desnog jajnika

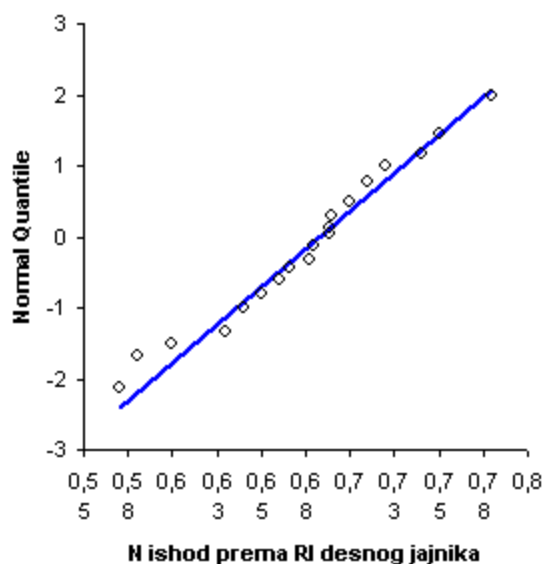
BEZ TRUDNOĆE



<b>n</b>	54
<b>SV</b>	0,6824
<b>95% RP</b>	0,6696 do 0,6952
<b>Varijanca</b>	0,00220
<b>SD</b>	0,04688
<b>SP</b>	0,00638
<b>V</b>	7%



<b>Median</b>	0,6840
<b>96.0% RP</b>	0,6770 do 0,6900
<b>Raspon</b>	0,210
<b>IQR</b>	0,050



<b>Percentile</b>	
<b>2,5</b>	0,5700
<b>25</b>	0,6600
<b>50</b>	0,6840
<b>75</b>	0,7100
<b>97,5</b>	0,7800

	<b>Koeficijent</b>	<b>p</b>
<b>Shapiro-Wilk</b>	0,9636	0,0995
<b>Skewness</b>	-0,2016	0,5175
<b>Kurtosis</b>	0,5928	0,2969

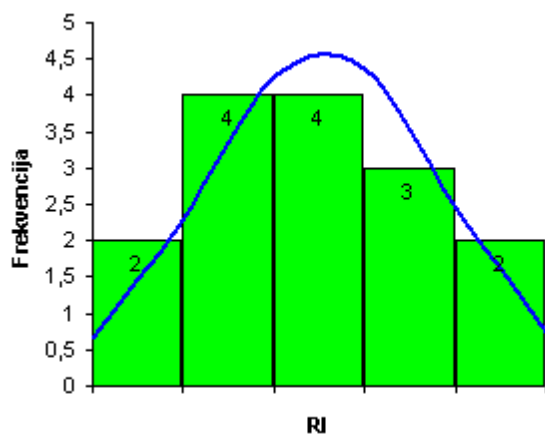
**Tablica 47. Analiza distribucije RI desnog jajnika na dan administracije HCG-a u odnosu na ishod IVF postupka.**

### Test Zbrojni prikaz mjera srednje vrijednosti, raspršenja i analiza distribucije

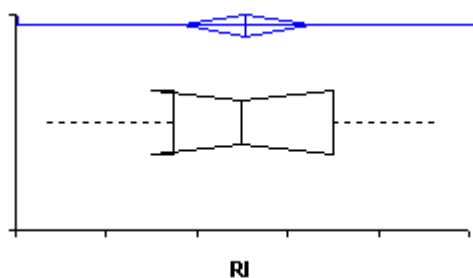
Indeks otpora (RI) desnog jajnika i ishod IVF postupka

**Variabla** POZITIVNI ishod u odnosu prema RI desnog jajnika

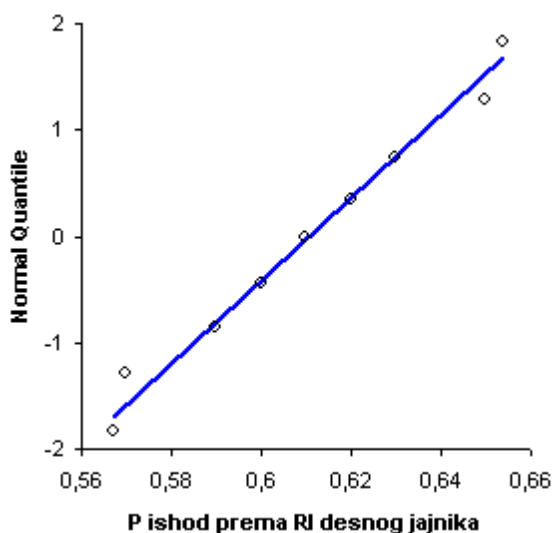
TRUDNOĆA



<b>n</b>	15
<b>SV</b>	0,6107
<b>95% RP</b>	0,5965 do 0,6250
<b>Varijanca</b>	0,00066
<b>SD</b>	0,02574
<b>SP</b>	0,00665
<b>V</b>	4%



<b>Median</b>	0,6100
<b>96.5% RP</b>	0,5900 do 0,6300
<b>Raspon</b>	0,087
<b>IQR</b>	0,035



Percentile	
2,5	-
25	0,5950
50	0,6100
75	0,6300
97,5	-

	Koeficijent	p
<b>Shapiro-Wilk</b>	0,9642	0,7651
<b>Skewness</b>	-0,0374	0,9457
<b>Kurtosis</b>	-0,4883	-

Tablica 48. Analiza distribucije RI desnog jajnika na dan administracije HCG-a u odnosu na pozitivan ishod IVF postupka



Iz tablica 47, 48 i 49 se uočava da je pozitivan ishod IVF postupaka ostvaren u pacijentica s nižim vrijednostima indeksa protoka (RI) kroz stromu desnog jajnika na dan administracije HCG-a. Statistički značajna razlika je potvrđena Mann-Whitney testom ( $p < 0.0001$ ).

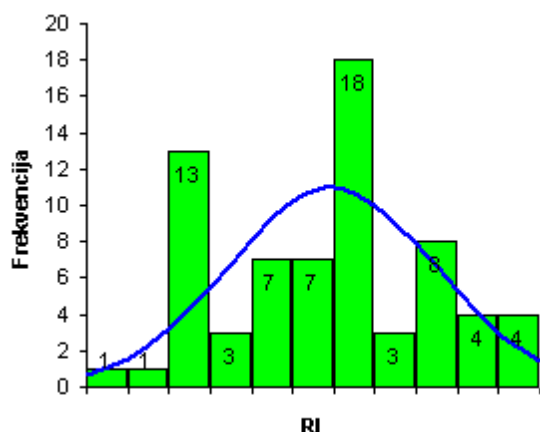
<b>Test Mann-Whitney test</b> Indeks otpora (RI) desnog jajnika i ishod IVF postupka <b>Alternativna hipoteza</b> RI desnog jajnika i ishod: poz $\neq$ neg				
n		69		
RI desnog jajnika prema ishodu	n	Rank sum	SV rank	U
neg - bez trudnoće	54	2226,5	41,23	68,5
poz - trudnoća	15	188,5	12,57	741,5
<b>Razlika između mediana</b>	0,0700			
<b>95.0% RP</b>	0,0500 do 0,0900 (normalna aproksimacija)			
<b>Mann-Whitney U</b>	68,5			
<b>dvosmjerni p</b>	$< 0.0001$ (normalna aproksimacija)			

**Tablica 49. Mann-Whitney test uzorka (RI desnog jajnika) s obzirom na ishod IVF postupka**

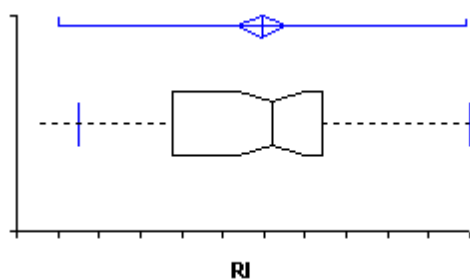
**Test Zbrojni prikaz mjera srednje vrijednosti, raspršenja i analiza distribucije**

Indeks otpora (RI) lijevog jajnika i ishod IVF postupka

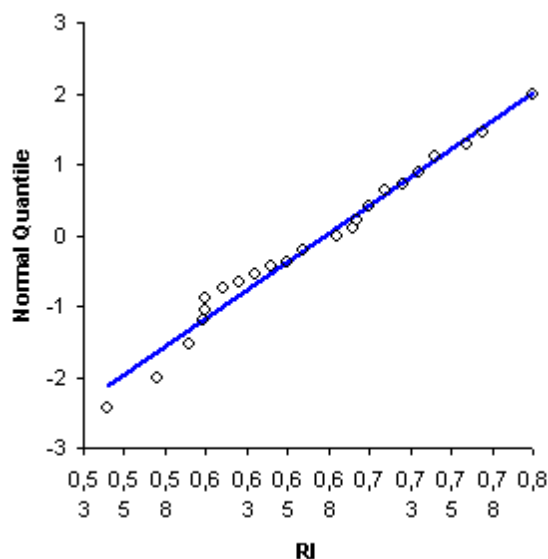
**Variabla** RI lijevog jajnika



<b>n</b>	69
<b>SV</b>	0,6739
<b>95% RP</b>	0,6588 do 0,6890
<b>Varijanca</b>	0,00395
<b>SD</b>	0,06284
<b>SP</b>	0,00757
<b>V</b>	9%



<b>Median</b>	0,6800
<b>97.1% RP</b>	0,6600 do 0,7000
<b>Raspon</b>	0,260
<b>IQR</b>	0,090

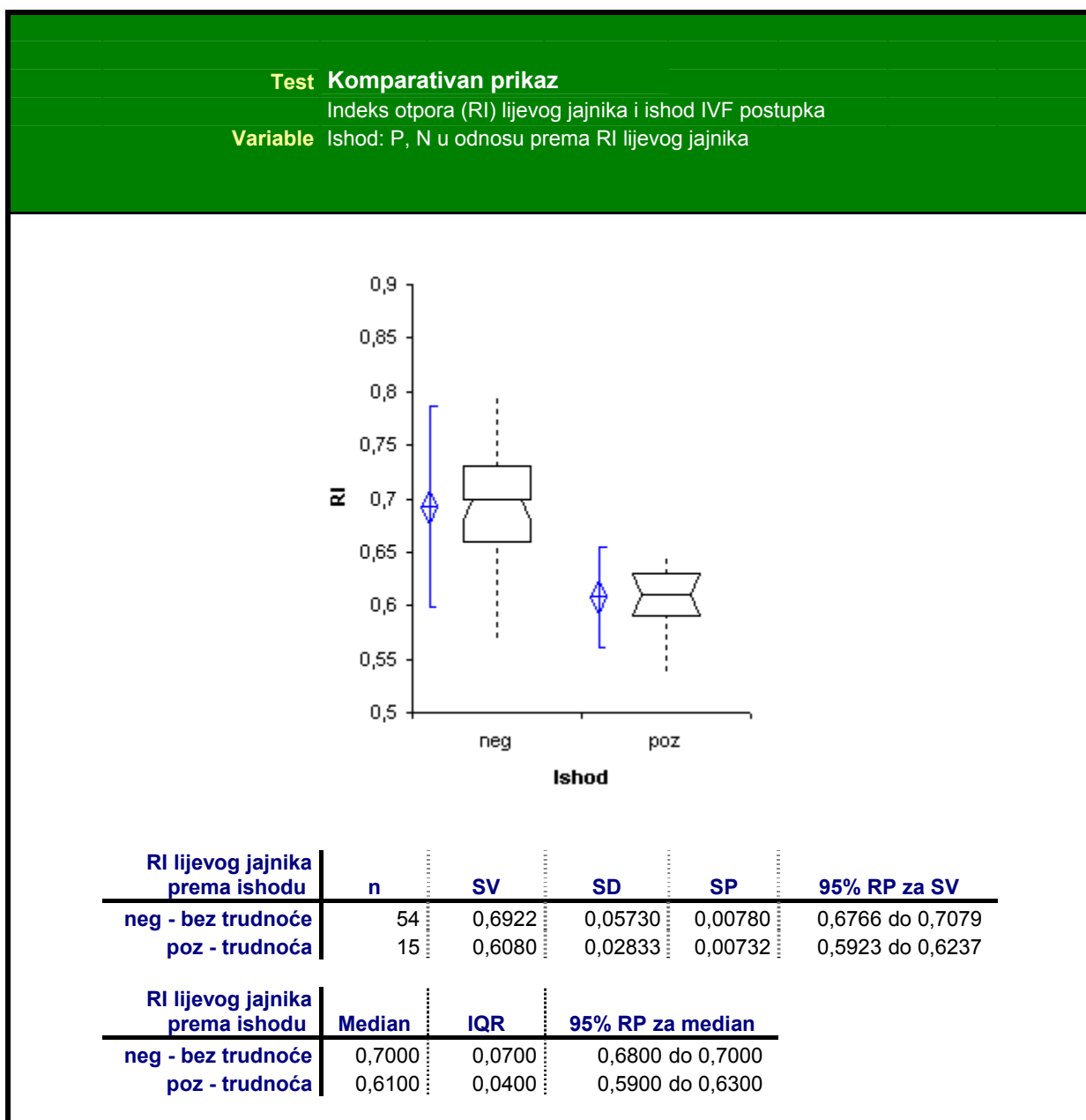


<b>Percentile</b>	
<b>2,5</b>	0,5625
<b>25</b>	0,6200
<b>50</b>	0,6800
<b>75</b>	0,7100
<b>97,5</b>	0,8000

	<b>Koeficijent</b>	<b>p</b>
<b>Shapiro-Wilk</b>	0,9664	0,0601
<b>Skewness</b>	0,1310	0,6374
<b>Kurtosis</b>	-0,6693	0,1326

**Tablica 50. Analiza distribucije RI lijevog jajnika na dan administracije HCG-a u odnosu na ishod IVF postupka**

Srednja vrijednost indeksa otpora (RI) strome lijevog jajnika u ispitanica s ostvarenim pozitivnim ishodom IVF postupka je iznosila 0,61 uz jasno izraženo grupiranje prema nižim vrijednostima (0,59-0,62), dok je srednja vrijednost RI u onih s negativnim ishodom iznosila 0,69 uz vidljivo grupiranje prema višim vrijednostima (0,68-0,71).

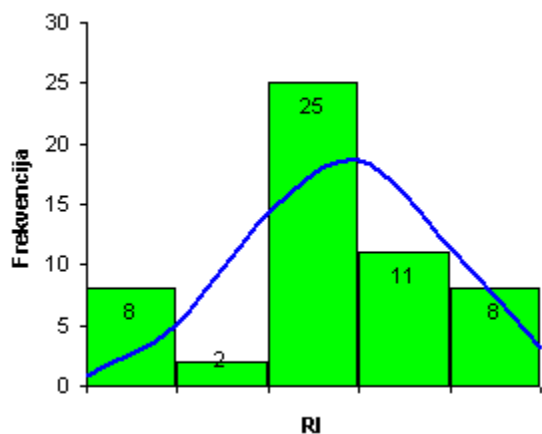


Tablica 51. Komparativni prikaz RI lijevog jajnika u odnosu na ishod IVF postupaka

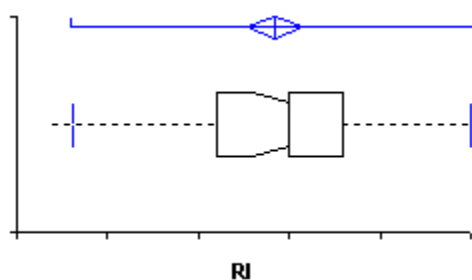
**Test Zbrojni prikaz mjera srednje vrijednosti, raspršenja i analiza distribucije**

Indeks otpora (RI) lijevog jajnika i ishod IVF postupka

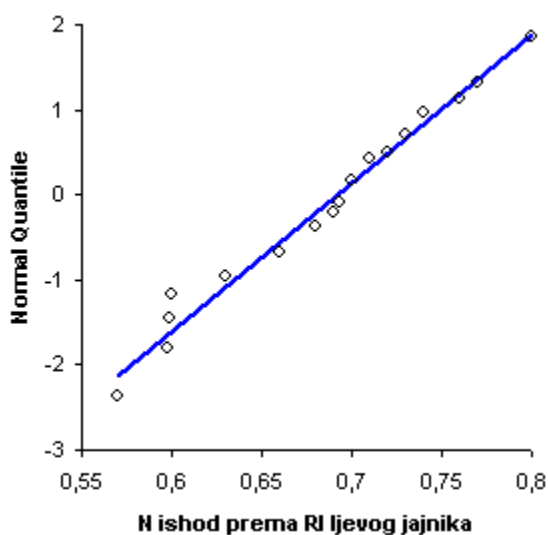
**Variabla** NEGATIVNI ishod u odnosu prema RI lijevog jajnika  
BEZ TRUDNOĆE



<b>n</b>	54
<b>SV</b>	0,6922
<b>95% RP</b>	0,6766 do 0,7079
<b>Varianca</b>	0,00328
<b>SD</b>	0,05730
<b>SP</b>	0,00780
<b>V</b>	8%



<b>Median</b>	0,7000
<b>96.0% RP</b>	0,6800 do 0,7000
<b>Raspon</b>	0,230
<b>IQR</b>	0,070



Percentile	
2,5	0,5805
25	0,6600
50	0,7000
75	0,7300
97,5	0,8000

	Koeficijent	p
<b>Shapiro-Wilk</b>	0,9589	0,0614
<b>Skewness</b>	-0,1088	0,7256
<b>Kurtosis</b>	-0,3068	0,7149

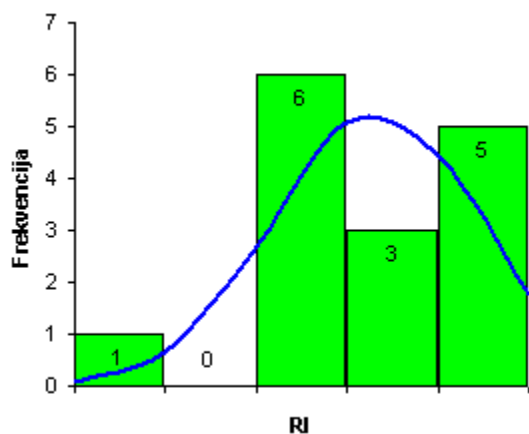
**Tablica 52. Analiza distribucije RI lijevog jajnika na dan administracije HCG-a u odnosu na negativan ishod IVF postupka**

**Test Zbrojni prikaz mjera srednje vrijednosti, raspršenja i analiza distribucije**

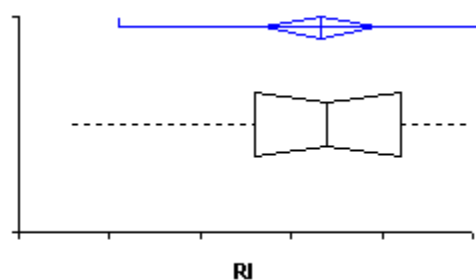
Indeks otpora (RI) lijevog jajnika i ishod IVF postupka

**Variabla** POZITIVNI ishod u odnosu prema RI lijevog jajnika

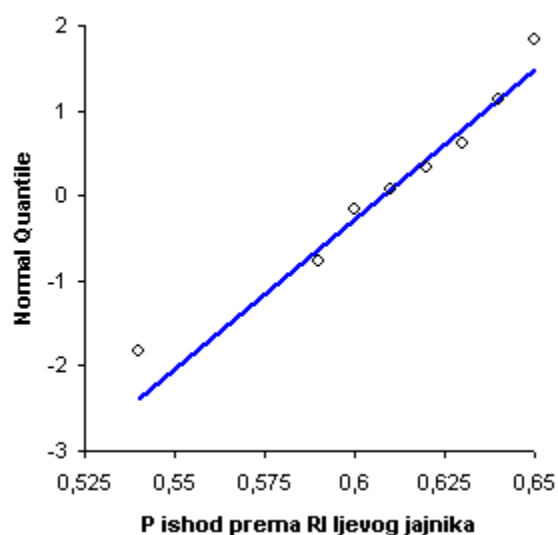
TRUDNOĆA



<b>n</b>	15
<b>SV</b>	0,6080
<b>95% RP</b>	0,5923 do 0,6237
<b>Varijanca</b>	0,00080
<b>SD</b>	0,02833
<b>SP</b>	0,00732
<b>V</b>	5%



<b>Median</b>	0,6100
<b>96.5% RP</b>	0,5900 do 0,6300
<b>Raspon</b>	0,110
<b>IQR</b>	0,040



<b>Percentile</b>	
<b>2,5th</b>	-
<b>25th</b>	0,5900
<b>50th</b>	0,6100
<b>75th</b>	0,6300
<b>97,5th</b>	-

	<b>Koeficijent</b>	<b>p</b>
<b>Shapiro-Wilk</b>	0,9194	0,1885
<b>Skewness</b>	-0,6573	0,2424
<b>Kurtosis</b>	0,9376	-

**Tablica 53. Analiza distribucije RI lijevog jajnika na dan administracije HCG-a u odnosu na pozitivan ishod IVF postupka**

Prema rezultatima iz tablica 51, 52 i 53 vidljivo je da je pozitivan ishod provedenih IVF postupaka ostvaren u pacijentica s nižim vrijednostima indeksa protoka (RI) kroz stromu desnog jajnika na dan administracije HCG-a. Statistički značajna razlika je potvrđena Mann-Whitney testom ( $p < 0.0001$ ).

<b>Test Mann-Whitney test</b> Indeks otpora (RI) lijevog jajnika i ishod IVF postupka <b>Alternativna hipoteza</b> RI lijevog jajnika i ishod: poz $\neq$ neg				
<b>n</b>		69		
RI lijevog jajnika prema ishodu	n	Rank sum	SV rank	U
neg - bez trudnoće	54	2211,5	40,95	83,5
poz - trudnoća	15	203,5	13,57	726,5
<b>Razlika između mediana</b>		0,0900		
<b>95.0% RP</b>		0,0600 do 0,1100 (normalna aproksimacija)		
<b>Mann-Whitney U</b>		83,5		
<b>dvosmjerni p</b>		$< 0.0001$ (normalna aproksimacija)		

**Tablica 54. Mann-Whitney test uzorka (RI lijevog jajnika) s obzirom na ishod IVF provedenih postupaka**

Analizom podataka prethodno provedenih statističkih testova koji potvrđuju statistički značajnu važnost indeksa otpora (RI) strome jajnika u odnosu na ishod IVF postupka, možemo provesti dijagnostički probir. Pri razdiobnoj vrijednosti od 0,64 dobivena pozitivna prediktivna vrijednost iznosi 94,8% uz specifičnost od 85,2% za ocjenu uspješnosti IVF postupka.

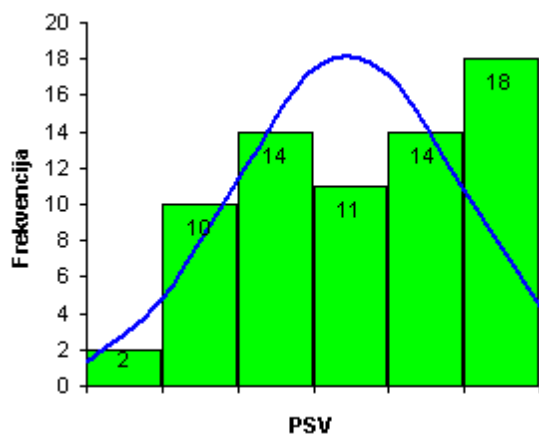
<b>Test Dijagnostički probir</b>			
Indeks otpora (RI) jajnika i ishod IVF postupka			
RI jajnika u odnosu prema ishodu			
razdiobna vrijednost na 0.64			
<b>n</b>	138		
	<b>ishod</b>		
<b>RI jajnika</b>	<b>poz</b>	<b>neg</b>	<b>Ukupno</b>
< 0.64	25	16	<b>41</b>
≥ 0.64	5	92	<b>97</b>
<b>Ukupno</b>	<b>30</b>	<b>108</b>	<b>138</b>
	<b>Prevalencija</b>		
<b>Populacija</b>	-		
<b>Uzorak</b>	0,2173913		
	<b>95% RP</b>		
<b>Osjetljivost</b>	83,3%	65,3% do 94,4%	
<b>Specifičnost</b>	85,2%	77,1% do 91,3%	
<b>Pozitivna prediktivna vrijednost</b>	61,0%		
<b>Negativna prediktivna vrijednost</b>	94,8%		
<b>Efikasnost</b>	84,8% (udio ispravnih nalaza)		

Tablica 55. Ocjena RI jajnika na dan HCG-a kao dijagnostičkog testa probira u procjeni ishoda IVF postupka

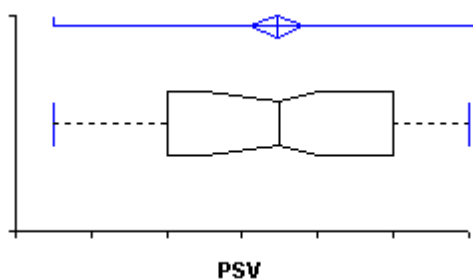
### Test Zbrojni prikaz mjera srednje vrijednosti, raspršenja i analiza distribucije

Vršna brzina strujanja (PSV) strome desnog jajnika i ishod IVF postupka

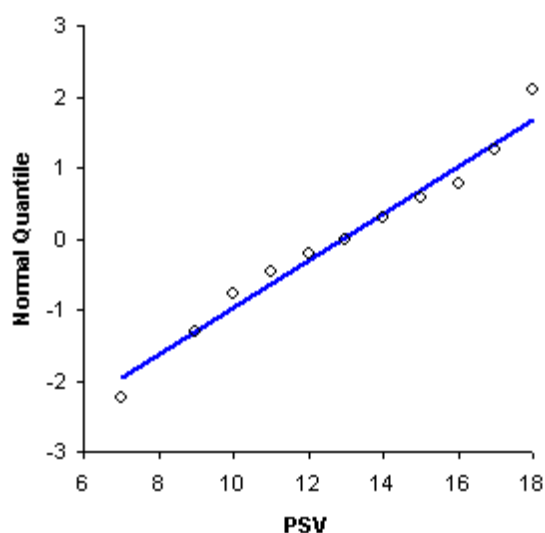
**Variabla** PSV desnog jajnika



<b>n</b>	69
<b>SV</b>	12,913
<b>95% RP</b>	12,188 do 13,638
<b>Varianca</b>	9,1100
<b>SD</b>	3,0183
<b>SP</b>	0,3634
<b>V</b>	23%



<b>Median</b>	13,000
<b>97.1% RP</b>	11,000 do 14,000
<b>Raspon</b>	11
<b>IQR</b>	6



<b>Percentile</b>	
2,5	7,000
25	10,000
50	13,000
75	16,000
97,5	18,000

	<b>Koeficijent</b>	<b>p</b>
<b>Shapiro-Wilk</b>	0,9460	0,0049
<b>Skewness</b>	0,0031	0,9910
<b>Kurtosis</b>	-1,1106	0,0002

Tablica 56. Analiza distribucije PSV-a desnog jajnika na dan HCG-a u odnosu na ishod IVF postupka

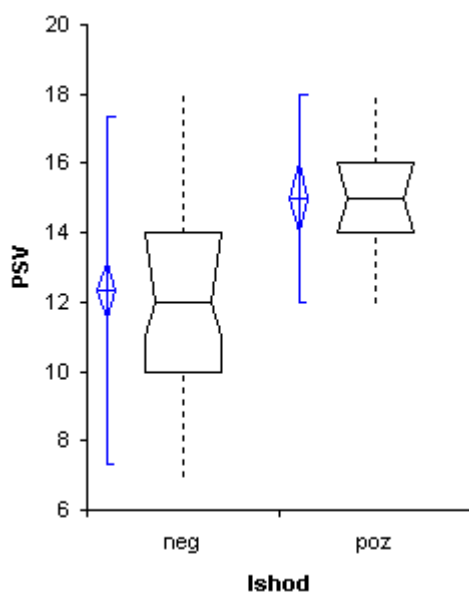


Srednja vršna brzina strujanja (PSV) kroz stromu desnog jajnika na dan administriranja HCG-a u ispitanica s ostvarenim pozitivnim ishodom iznosila je 15,0 u skupini uspješnih IVF postupaka, uočeno je i grupiranje prema višim vrijednostima (14,0-16,0), dok je srednja vrijednost PSV-a u onih s negativnim ishodom iznosila 12,33 uz vidljivo grupiranje prema nižim vrijednostima.

### Test Komparativan prikaz

Vršna brzina strujanja (PSV) strome desnog jajnika i ishod IVF postupka

**Variable** Ishod: P, N u odnosu prema PSV desnog jajnika



PSV desnog jajnika prema ishodu	n	SV	SD	SP	95% RP za SV
neg - bez trudnoće	54	12,333	3,0406	0,4138	11,503 do 13,163
poz - trudnoća	15	15,000	1,8127	0,4680	13,996 do 16,004

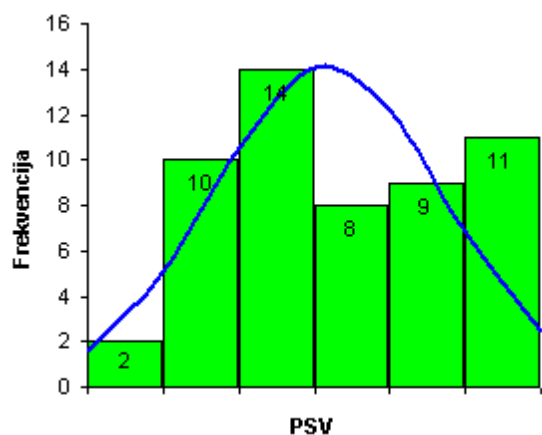
PSV desnog jajnika prema ishodu	Median	IQR	95% RP za median
neg - bez trudnoće	12,000	4,000	11,000 do 14,000
poz - trudnoća	15,000	2,000	14,000 do 16,000

Tablica 57. Komparativni prikaz vršne brzine strujanja strome desnog jajnika na dan HCG-a u odnosu na ishod IVF-a.

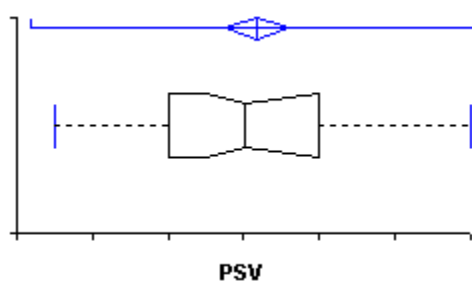
**Test Zbrojni prikaz mjera srednje vrijednosti, raspršenja i analiza distribucije**

Vršna brzina strujanja (PSV) strome desnog jajnika i ishod IVF postupka

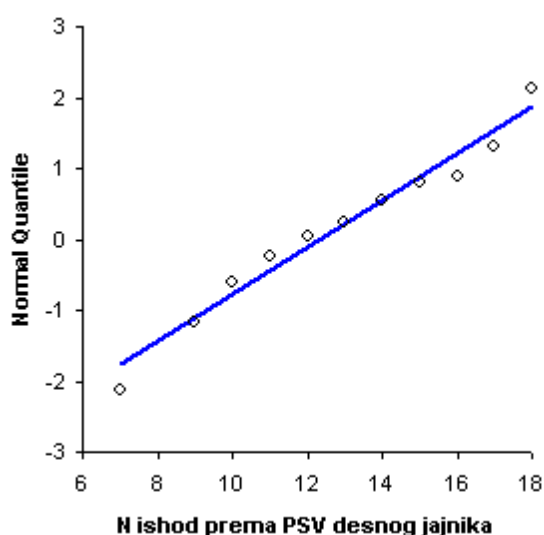
**Variabla** NEGATIVNI ishod u odnosu prema PSV desnog jajnika  
BEZ TRUDNOĆE



<b>n</b>	54
<b>SV</b>	12,333
<b>95% RP</b>	11,503 do 13,163
<b>Varijanca</b>	9,2453
<b>SD</b>	3,0406
<b>SP</b>	0,4138
<b>V</b>	25%



<b>Median</b>	12,000
<b>96.0% RP</b>	11,000 do 14,000
<b>Raspon</b>	11
<b>IQR</b>	4



<b>Percentile</b>	
<b>2,5</b>	7,000
<b>25</b>	10,000
<b>50</b>	12,000
<b>75</b>	14,000
<b>97,5</b>	18,000

	<b>Koeficijent</b>	<b>p</b>
<b>Shapiro-Wilk</b>	0,9330	0,0048
<b>Skewness</b>	0,3220	0,3060
<b>Kurtosis</b>	-0,9743	0,0158

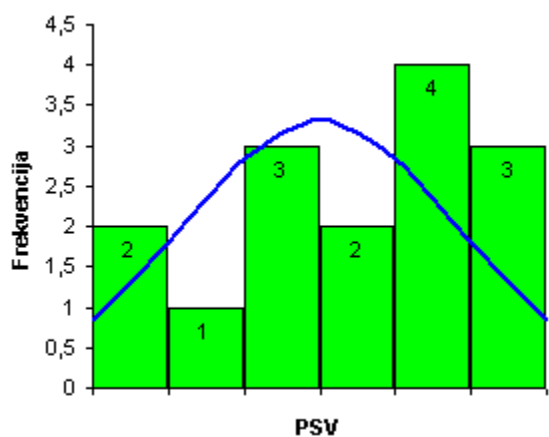
**Tablica 58. Analiza distribucije PSV-a desnog jajnika na dan HCG-a u odnosu na negativan ishod IVF postupka**

**Test Zbrojni prikaz mjera srednje vrijednosti, raspršenja i analiza distribucije**

Vršna brzina strujanja (PSV) strome desnog jajnika i ishod IVF postupka

**Variabla** POZITIVNI ishod u odnosu prema PSV desnog jajnika

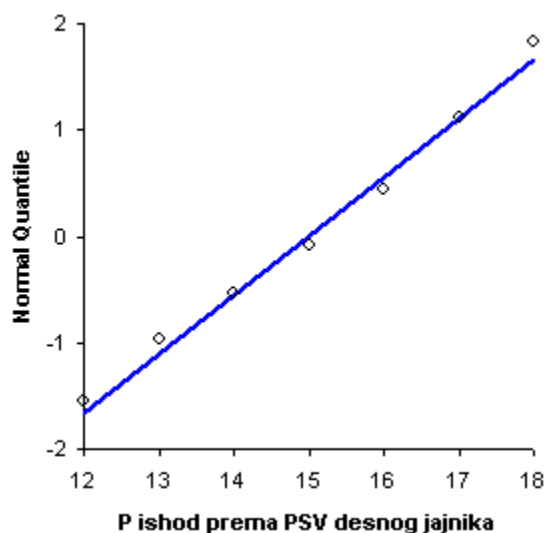
TRUDNOĆA



<b>n</b>	15
<b>SV</b>	15,000
<b>95% RP</b>	13,996 do 16,004
<b>Varianca</b>	3,2857
<b>SD</b>	1,8127
<b>SP</b>	0,4680
<b>V</b>	12%

<b>Median</b>	15,000
<b>96.5% RP</b>	14,000 do 16,000
<b>Raspon</b>	6
<b>IQR</b>	2

<b>Percentile</b>	
<b>2,5</b>	-
<b>25</b>	14,000
<b>50</b>	15,000
<b>75</b>	16,000
<b>97,5</b>	-



	<b>Koeficijent</b>	<b>p</b>
<b>Shapiro-Wilk</b>	0,9489	0,5074
<b>Skewness</b>	-0,2491	0,6509
<b>Kurtosis</b>	-0,7359	-

**Tablica 59. Analiza distribucije PSV-a desnog jajnika na dan HCG-a u odnosu na negativan ishod IVF postupka**

Iz tablica 58, 59 i 60 je vidljivo da je pozitivan ishod IVF postupaka ostvaren u pacijentica s višim vrijednostima vršne brzine strujanja (PSV) kroz stromu jajnika na dan administracije HCG-a. Statistički značajna razlika je potvrđena Mann-Whitney testom ( $p < 0.005$ ).

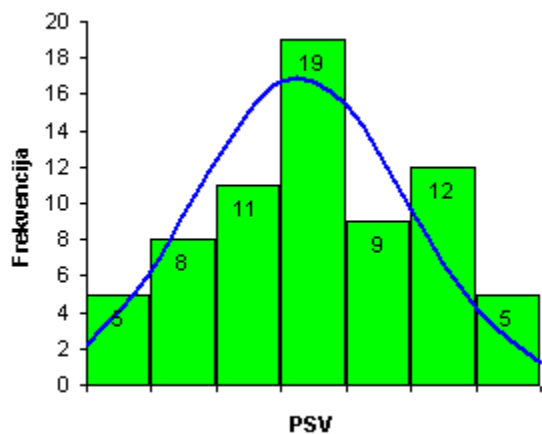
<b>Test Mann-Whitney test</b> Vršna brzina strujanja (PSV) strome desnog jajnika i ishod IVF postupka <b>Alternativna hipoteza</b> PSV desnog jajnika i ishod: poz $\neq$ neg				
<b>n</b>	69			
<b>PSV desnog jajnika prema ishodu</b>	<b>n</b>	<b>Rank sum</b>	<b>SV rank</b>	<b>U</b>
poz - trudnoća	15	733,0	48,87	197,0
neg - bez trudnoće	54	1682,0	31,15	613,0
<b>Razlika između mediana</b>	3,000			
<b>95.0% RP</b>	1,000 do 5,000 (normalna aproksimacija)			
<b>Mann-Whitney U</b>	197			
<b>dvosmjerni p</b>	0,0023 (normalna aproksimacija)			

**Tablica 60. Mann-Whitney test uzorka (PSV strome desnog jajnika na dan HCG-a) u odnosu na ishod IVF postupka**

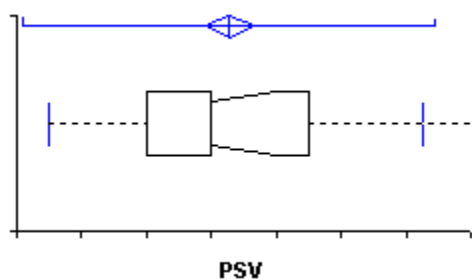
**Test Zbrojni prikaz mjera srednje vrijednosti, raspršenja i analiza distribucije**

Vršna brzina strujanja (PSV) strome lijevog jajnika i ishod IVF postupka

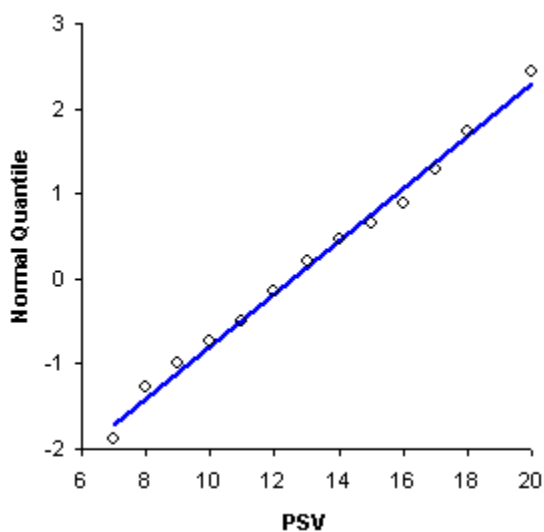
**Variabla** PSV lijevog jajnika



<b>n</b>	69
<b>SV</b>	12,565
<b>95% RP</b>	11,786 do 13,344
<b>Varijanca</b>	10,5141
<b>SD</b>	3,2425
<b>SP</b>	0,3904
<b>V</b>	26%



<b>Median</b>	12,000
<b>97.1% RP</b>	12,000 do 14,000
<b>Raspon</b>	13
<b>IQR</b>	5

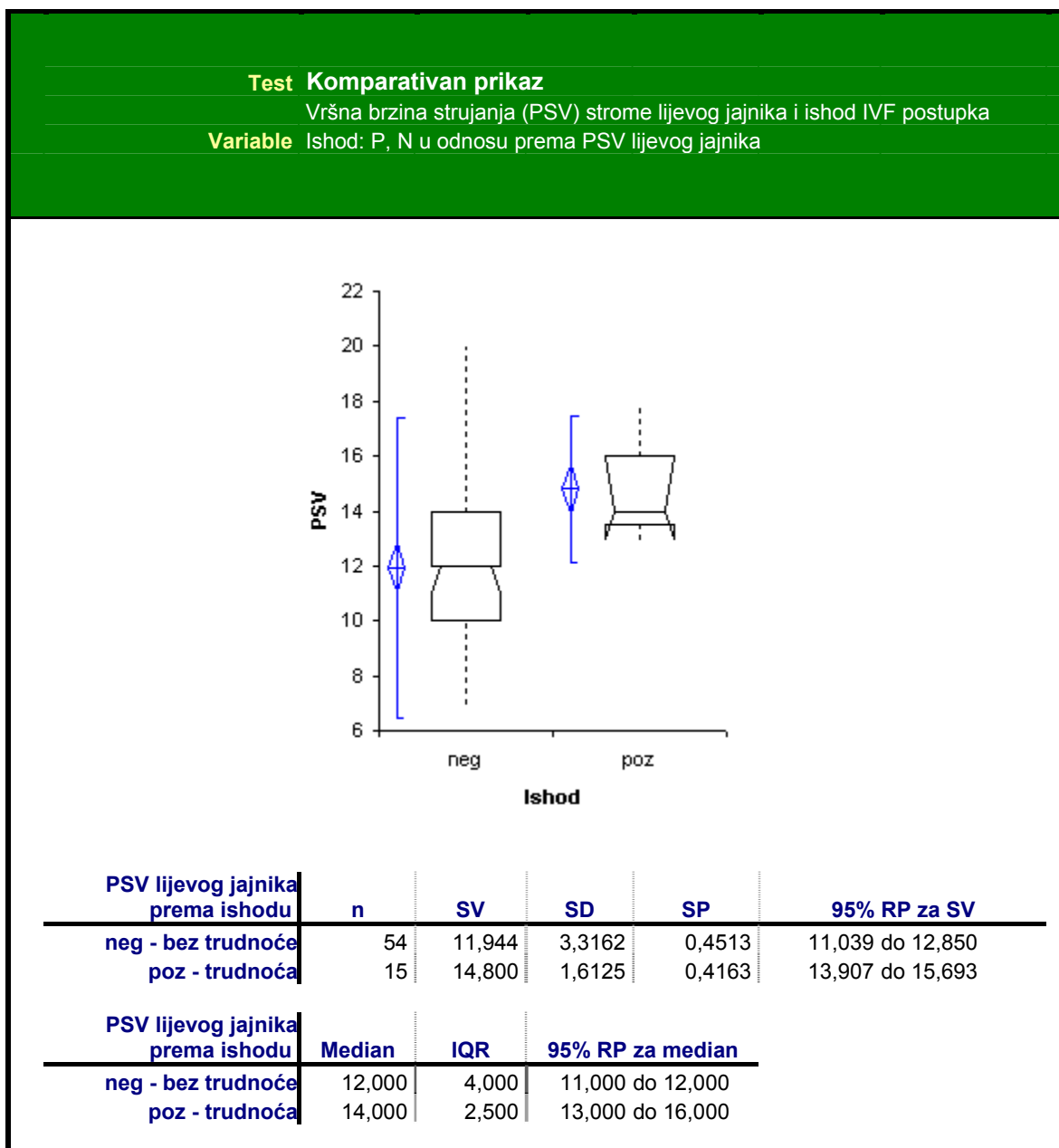


<b>Percentile</b>	
<b>2,5</b>	7,000
<b>25</b>	10,000
<b>50</b>	12,000
<b>75</b>	15,000
<b>97,5</b>	18,500

	<b>Koeficijent</b>	<b>p</b>
<b>Shapiro-Wilk</b>	0,9677	0,0710
<b>Skewness</b>	0,0969	0,7268
<b>Kurtosis</b>	-0,7038	0,1034

**Tablica 61. Analiza distribucije PSV lijevog jajnika na dan HCG-a u odnosu na ishod IVF postupaka**

Srednja vršna brzina strujanja kroz stromu lijevog jajnika na dan administracije HCG-a u ispitanica s ostvarenim pozitivnim ishodom iznosila je 14,8. Uočava se i grupiranje prema višim vrijednostima (13,9-15,7). Srednja vrijednost PSV-a u onih s negativnim ishodom iznosila 11,9 uz grupiranje prema nižim vrijednostima brzine strujanja.



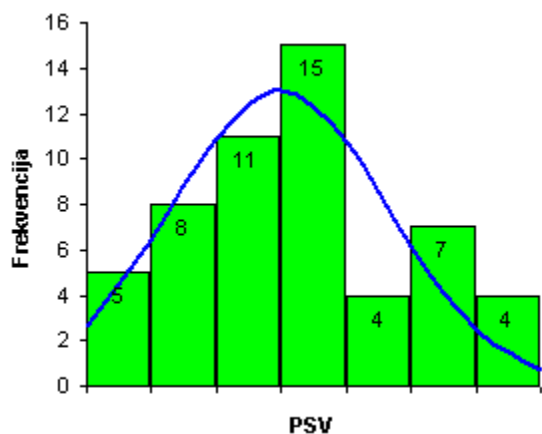
Tablica 62. Komparativni prikaz PSV-a lijevog jajnika prema ishodu IVF postupaka

### Test Zbrojni prikaz mjera srednje vrijednosti, raspršenja i analiza distribucije

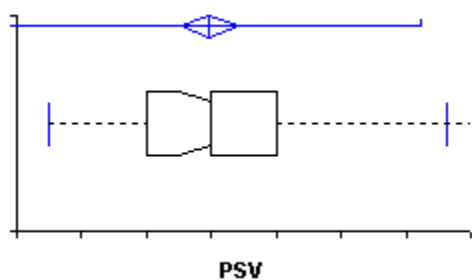
Vršna brzina strujanja (PSV) strome lijevog jajnika i ishod IVF postupka

**Variabla** NEGATIVNI ishod u odnosu prema PSV lijevog jajnika

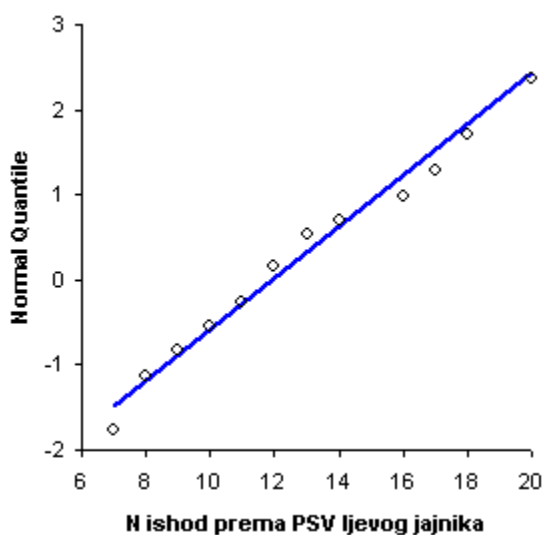
BEZ TRUDNOĆE



<b>n</b>	54
<b>SV</b>	11,944
<b>95% RP</b>	11,039 do 12,850
<b>Varijanca</b>	10,9969
<b>SD</b>	3,3162
<b>SP</b>	0,4513
<b>V</b>	28%



<b>Median</b>	12,000
<b>96.0% RP</b>	11,000 do 12,000
<b>Raspon</b>	13
<b>IQR</b>	4



<b>Percentile</b>	
<b>2,5</b>	7,000
<b>25</b>	10,000
<b>50</b>	12,000
<b>75</b>	14,000
<b>97,5</b>	19,250

	<b>Koeficijent</b>	<b>p</b>
<b>Shapiro-Wilk</b>	0,9462	0,0171
<b>Skewness</b>	0,4729	0,1396
<b>Kurtosis</b>	-0,4330	0,5154

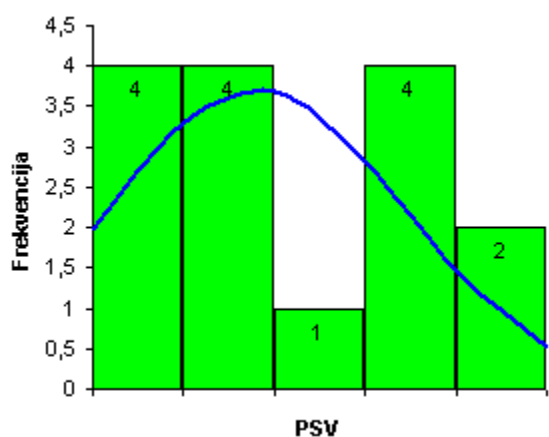
Tablica 63. Analiza distribucije PSV-a strome lijevog jajnika na dan HCG-a u odnosu na negativan ishod IVF postupka

### Test Zbrojni prikaz mjera srednje vrijednosti, raspršenja i analiza distribucije

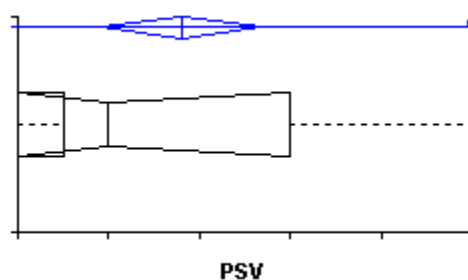
Vršna brzina strujanja (PSV) strome lijevog jajnika i ishod IVF postupka

**Variabla** POZITIVNI ishod u odnosu prema PSV lijevog jajnika

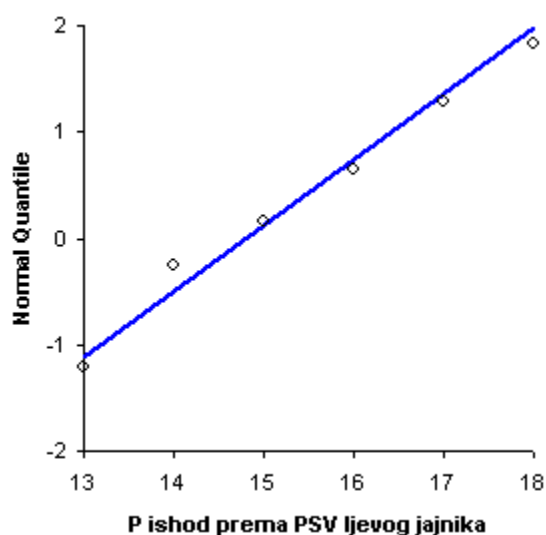
TRUDNOĆA



<b>n</b>	15
<b>SV</b>	14,800
<b>95% RP</b>	13,907 do 15,693
<b>Varijanca</b>	2,6000
<b>SD</b>	1,6125
<b>SP</b>	0,4163
<b>V</b>	11%



<b>Median</b>	14,000
<b>96.5% RP</b>	13,000 do 16,000
<b>Raspon</b>	5
<b>IQR</b>	2,5



<b>Percentile</b>	
<b>2,5</b>	-
<b>25</b>	13,500
<b>50</b>	14,000
<b>75</b>	16,000
<b>97,5</b>	-

	<b>Koeficijent</b>	<b>p</b>
<b>Shapiro-Wilk</b>	0,8925	0,0732
<b>Skewness</b>	0,4907	0,3777
<b>Kurtosis</b>	-0,8398	-

Tablica 64. Analiza distribucije PSV-a strome lijevog jajnika na dan HCG-a u odnosu na pozitivan ishod IVF postupka



Analizom rezultata iz tablica 63, 64, i 65 vidljivo je da je pozitivan ishod provedenih IVF postupaka ostvaren u pacijentica s višim vrijednostima vršne brzine strujanja (PSV) kroz stromu lijevog jajnika na dan administracije HCG-a. Statistički značajna razlika je potvrđena Mann-Whitney testom ( $p < 0.001$ ).

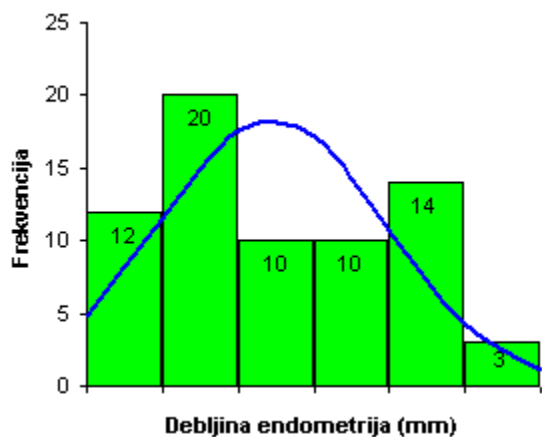
<b>Test Mann-Whitney test</b>				
Vršna brzina strujanja (PSV) strome lijevog jajnika i ishod IVF postupka				
<b>Alternativna hipoteza</b> PSV lijevog jajnika i ishod: poz $\neq$ neg				
<b>n</b>	69			
<b>PSV lijevog jajnika prema ishodu</b>	<b>n</b>	<b>Rank sum</b>	<b>SV rank</b>	<b>U</b>
poz - trudnoća	15	759,0	50,60	171,0
neg - bez trudnoće	54	1656,0	30,67	639,0
<b>Razlika između mediana</b>	3,000			
<b>95.0% RP</b>	2,000 do 5,000 (normalna aproksimacija)			
<b>Mann-Whitney U</b>	171			
<b>dvosmjerni p</b>	0,0006 (normalna aproksimacija)			

**Tablica 65. Mann-Whitney test uzorka (PSV lijevog jajnika na dan HCG-a) obzirom na ishod**

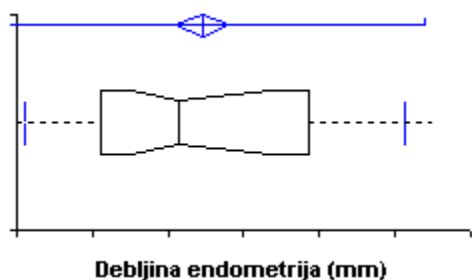
**Test Zbrojni prikaz mjera srednje vrijednosti, raspršenja i analiza distribucije**

Debljina endometrija i ishod IVF postupka

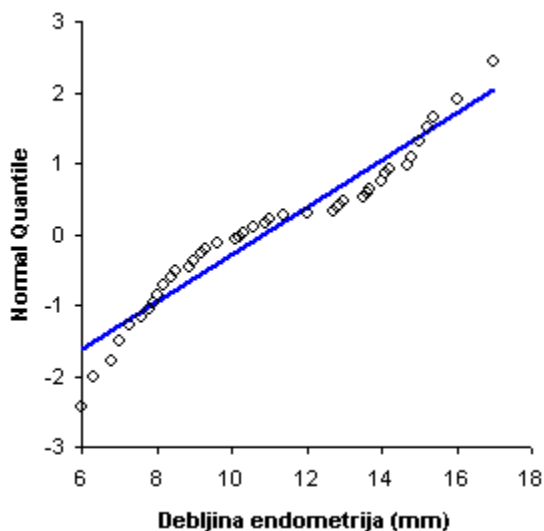
**Variabla** Debljina endometrija [mm]



<b>n</b>	69
<b>SV</b>	10,899
<b>95% RP</b>	10,178 do 11,619
<b>Varianca</b>	9,0066
<b>SD</b>	3,0011
<b>SP</b>	0,3613
<b>V</b>	28%



<b>Median</b>	10,300
<b>97.1% RP</b>	9,000 do 12,700
<b>Raspon</b>	11,00
<b>IQR</b>	5,50

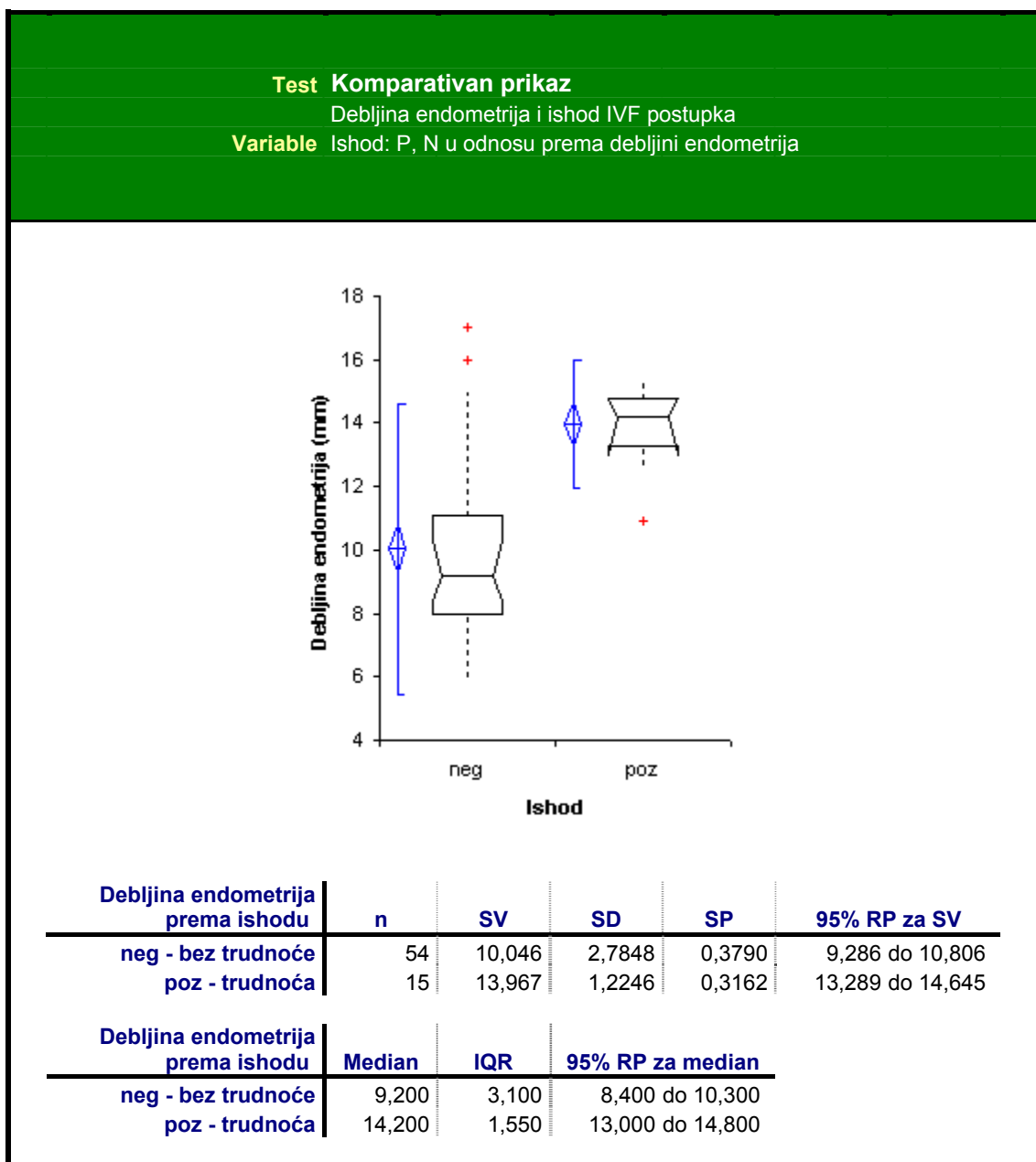


<b>Percentile</b>	
<b>2,5</b>	6,225
<b>25</b>	8,200
<b>50</b>	10,300
<b>75</b>	13,700
<b>97,5</b>	16,250

	<b>Koeficijent</b>	<b>p</b>
<b>Shapiro-Wilk</b>	0,9315	0,0010
<b>Skewness</b>	0,2632	0,3478
<b>Kurtosis</b>	-1,2844	<0.0001

**Tablica 66. Analiza distribucije debljine endometrija na dan ET-a obzirom na ishod IVF-a**

Srednja debljina endometrija na dan ET-a u ispitanica s ostvarenom trudnoćom je iznosila 14 mm. Izrazito je jasna distinkcija u grupiranju prema višim vrijednostima (13,3-14,6 mm) u odnosu na komparativnu skupinu gdje se uočava grupiranje prema nižim vrijednostima (9,3-10,8 mm). U ispitanica s neostvarenom trudnoćom srednja debljina endometrija iznosila je 10 mm.

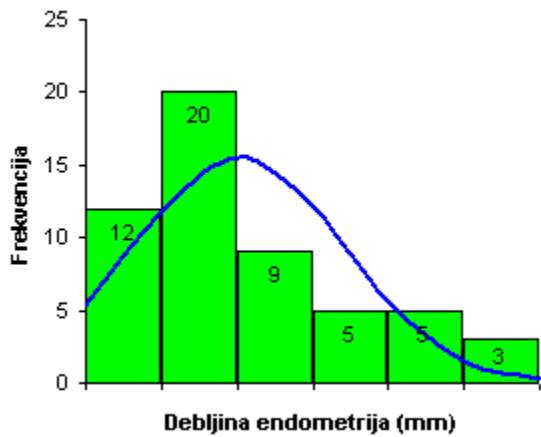


Tablica 67. Komparativni prikaz debljine endometrija na dan ET-a i ishoda IVF postupka

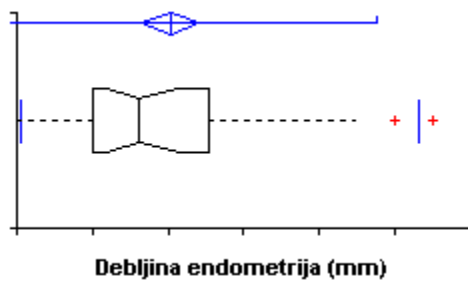
**Test Zbrojni prikaz mjera srednje vrijednosti, raspršenja i analiza distribucije**

Debljina endometrija i ishod IVF postupka

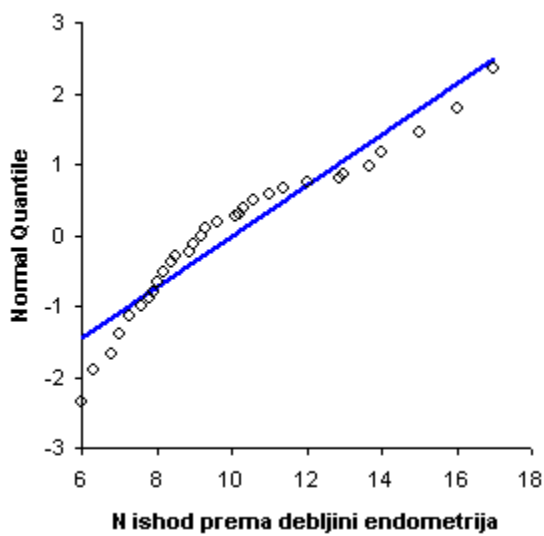
**Variabla** NEGATIVNI ishod u odnosu prema debljini endometrija  
BEZ TRUDNOĆE



<b>n</b>	54
<b>SV</b>	10,046
<b>95% RP</b>	9,286 do 10,806
<b>Varijanca</b>	7,7554
<b>SD</b>	2,7848
<b>SP</b>	0,3790
<b>V</b>	28%



<b>Median</b>	9,200
<b>96.0% RP</b>	8,400 do 10,300
<b>Raspon</b>	11,00
<b>IQR</b>	3,10



Percentile	
<b>2,5</b>	6,113
<b>25</b>	8,000
<b>50</b>	9,200
<b>75</b>	11,100
<b>97,5</b>	16,625

	Koeficijent	p
<b>Shapiro-Wilk</b>	0,9105	0,0007
<b>Skewness</b>	0,8647	0,0113
<b>Kurtosis</b>	-0,1985	0,8856

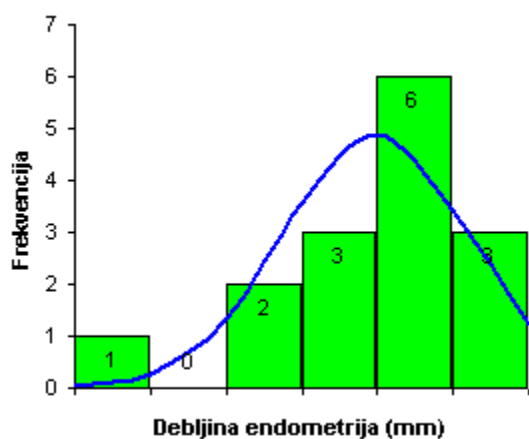
**Tablica 68. Analiza distribucije debljine endometrija na dan ET-a obzirom na negativan ishod IVF postupka**

**Test** Zbrojni prikaz mjera srednje vrijednosti, raspršenja i analiza distribucije

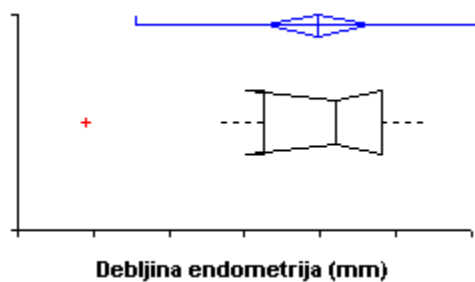
Debljina endometrija i ishod IVF postupka

**Variabla** POZITIVNI ishod u odnosu prema debljini endometrija

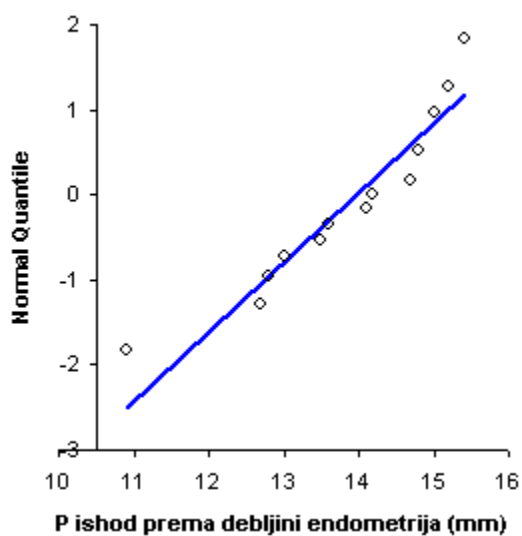
TRUDNOĆA



<b>n</b>	15
<b>SV</b>	13,967
<b>95% RP</b>	13,289 do 14,645
<b>Varijanca</b>	1,4995
<b>SD</b>	1,2246
<b>SP</b>	0,3162
<b>V</b>	9%



<b>Median</b>	14,200
<b>96.5% RP</b>	13,000 do 14,800
<b>Raspon</b>	4,50
<b>IQR</b>	1,55



<b>Percentile</b>	
<b>2,5</b>	-
<b>25</b>	13,250
<b>50</b>	14,200
<b>75</b>	14,800
<b>97,5</b>	-

	<b>Koeficijent</b>	<b>p</b>
<b>Shapiro-Wilk</b>	0,8966	0,0845
<b>Skewness</b>	-1,1421	0,0518
<b>Kurtosis</b>	1,2754	-

**Tablica 69. Analiza distribucije debljine endometrija na dan ET-a obzirom na pozitivan ishod IVF postupka**

Prema podacima rezultata prikazanih u tablicama 68, 69 i 70 ističe se da je trudnoća ostvarena u onih ispitanica s većom debljinom endometrija na dan ET-a. Statistički značajna razlika je potvrđena Mann-Whitney testom ( $p < 0.0001$ ).

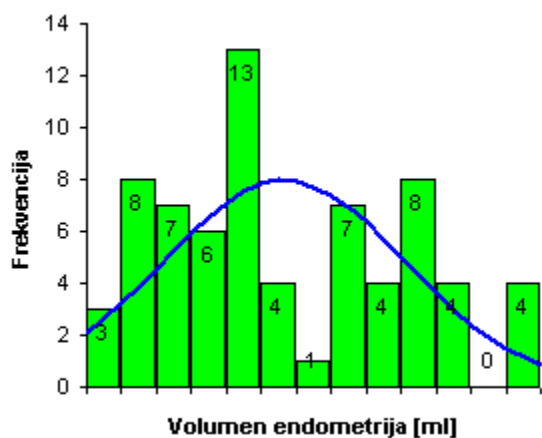
<b>Test Mann-Whitney test</b> Debljina endometrija i ishod IVF postupka <b>Alternativna hipoteza</b> Debljina endometrija i ishod: poz $\neq$ neg				
<b>n</b>	69			
<b>Debljina endometrija prema ishodu</b>	<b>n</b>	<b>Rank sum</b>	<b>SV rank</b>	<b>U</b>
P - trudnoća	15	819,5	54,63	110,5
N - bez trudnoće	54	1595,5	29,55	699,5
<b>Razlika između mediana</b>	4,600			
<b>95.0% RP</b>	3,200 do 5,700 (normalna aproksimacija)			
<b>Mann-Whitney U</b>	110,5			
<b>dvosmjerni p</b>	<0.0001 (normalna aproksimacija)			

**Tablica 70. Mann-Whitney test uzroka (debljina endometrija na dan ET-a) obzirom na ishod IVF postupka**

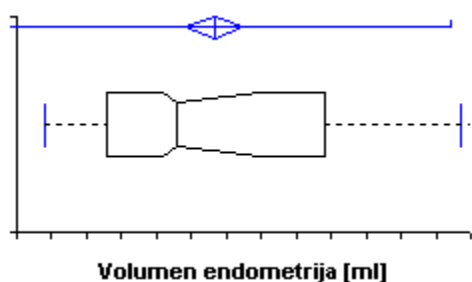
**Test Zbrojni prikaz mjera srednje vrijednosti, raspršenja i analiza distribucije**

Volumen endometrija na dan ET i ishod IVF postupka

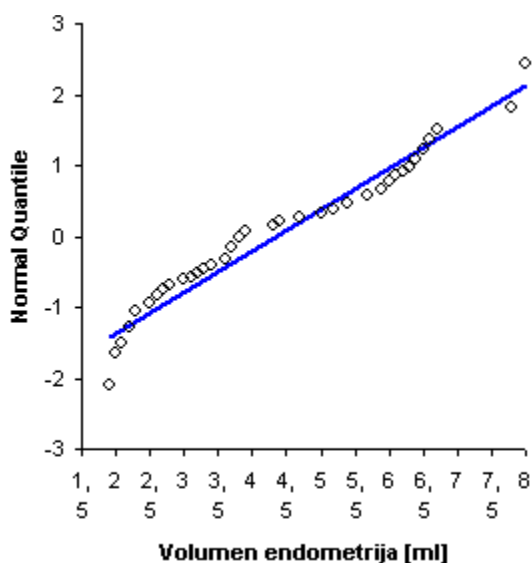
**Variabla** Volumen endometrija [ml]



<b>n</b>	69
<b>SV</b>	4,333
<b>95% RP</b>	3,919 do 4,747
<b>Varijanca</b>	2,9729
<b>SD</b>	1,7242
<b>SP</b>	0,2076
<b>V</b>	40%



<b>Median</b>	3,800
<b>97.1% RP</b>	3,600 do 5,000
<b>Raspon</b>	6,10
<b>IQR</b>	3,12

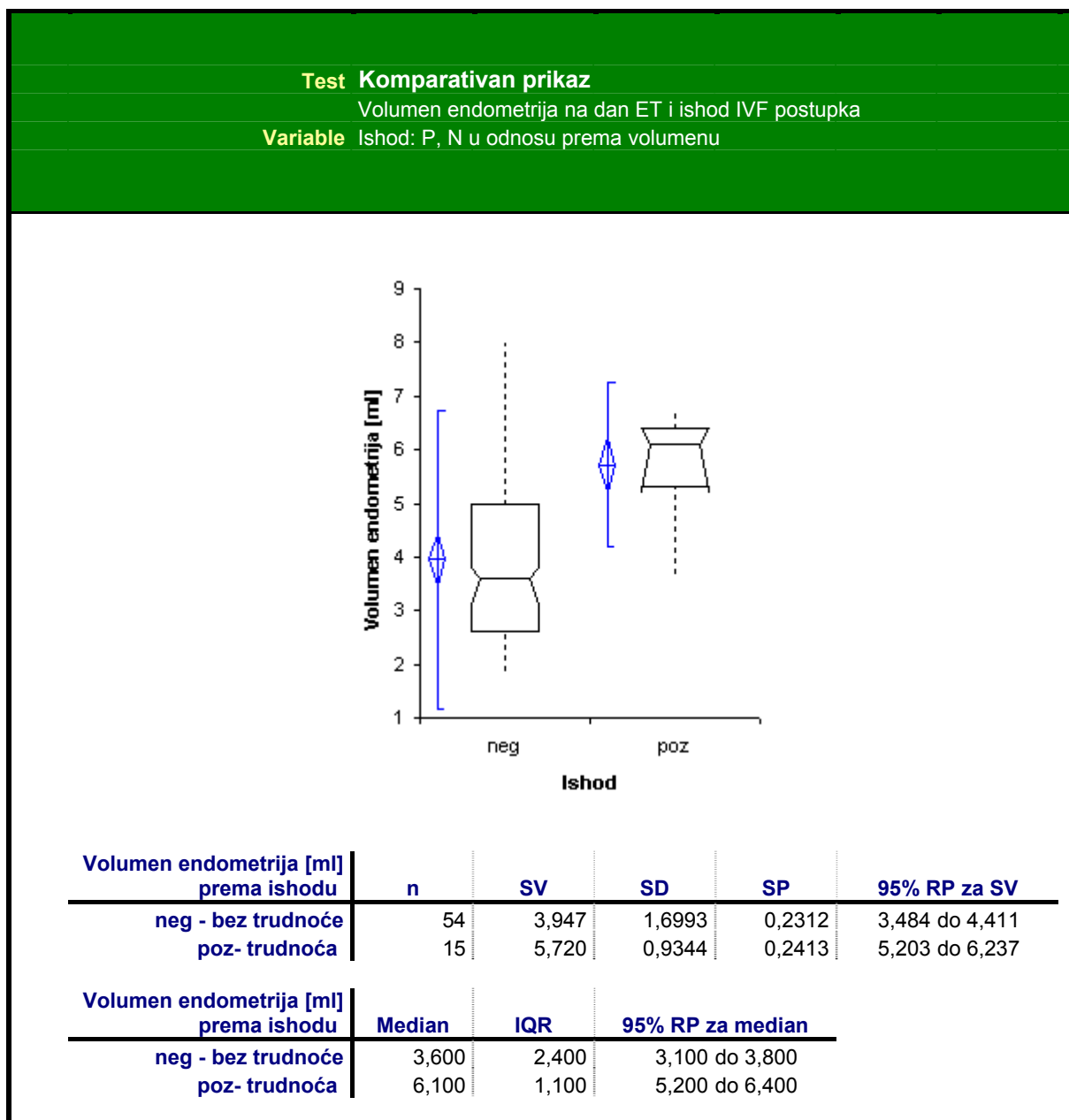


<b>Percentile</b>	
<b>2,5</b>	1,900
<b>25</b>	2,780
<b>50</b>	3,800
<b>75</b>	5,900
<b>97,5</b>	7,850

	<b>Koeficijent</b>	<b>p</b>
<b>Shapiro-Wilk</b>	0,9386	0,0021
<b>Skewness</b>	0,3768	0,1841
<b>Kurtosis</b>	-0,9492	0,0068

**Tablica 71. Analiza distribucije volumena endometrija na dan ET-a obzirom na ishod IVF postupka**

Iz prikazanih rezultata uočava se značajna razlika za srednje vrijednosti volumena endometrija na dan ET-a između komparativnih skupina. Srednja vrijednost ispitanica koje su ostvarile pozitivan ishod provedenog IVF postupka (trudnoću) iznosila je 5,7 ml dok je u skupini s negativnim ishodom ona iznosila 3,9 ml. Uočava se jasna razlika u grupiranju između jedne i druge skupine.



Tablica 72. Komparativni prikaz volumena endometrija na dan ET-a i ishoda IVF postupka

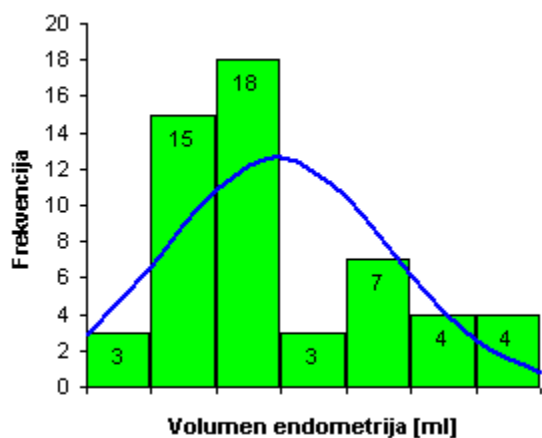


**Test Zbrojni prikaz mjera srednje vrijednosti, raspršenja i analiza distribucije**

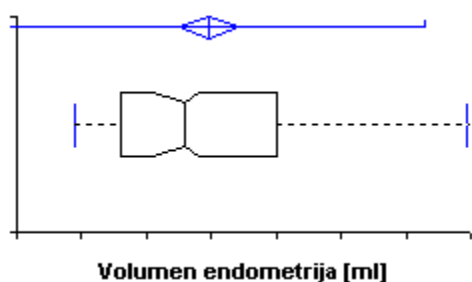
Volumen endometrija na dan ET i ishod IVF postupka

**Variabla** NEGATIVNI ishod u odnosu prema volumenu endometrija [ml]

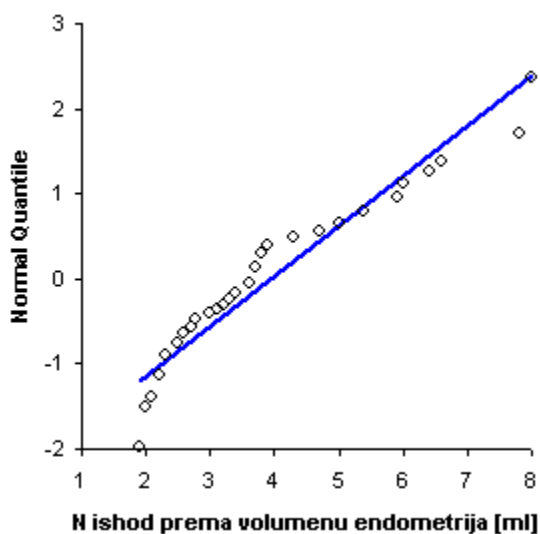
BEZ TRUDNOĆE



<b>n</b>	54
<b>SV</b>	3,947
<b>95% RP</b>	3,484 do 4,411
<b>Varijanca</b>	2,8877
<b>SD</b>	1,6993
<b>SP</b>	0,2312
<b>V</b>	43%



<b>Median</b>	3,600
<b>96.0% RP</b>	3,100 do 3,800
<b>Raspon</b>	6,1
<b>IQR</b>	2,4



Percentile	
<b>2,5</b>	1,900
<b>25</b>	2,600
<b>50</b>	3,600
<b>75</b>	5,000
<b>97,5</b>	7,925

	Koeficijent	p
<b>Shapiro-Wilk</b>	0,8990	0,0003
<b>Skewness</b>	0,9069	0,0084
<b>Kurtosis</b>	-0,0063	0,8375

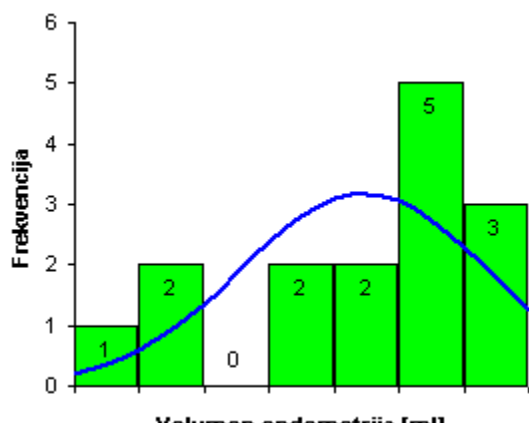
**Tablica 73. Analiza distribucije volumena endometrija na dan ET-a obzirom na negativni ishod IVF postupka**

**Test** Zbrojni prikaz mjera srednje vrijednosti, raspršenja i analiza distribucije

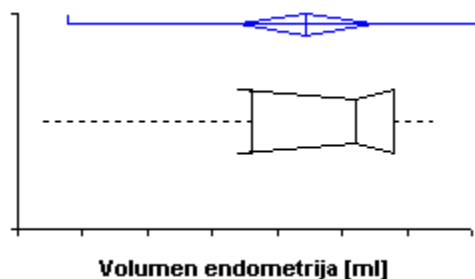
Volumen endometrija na dan ET i ishod IVF postupka

**Variabla** POZITIVNI ishod u odnosu prema volumenu endometrija [ml]

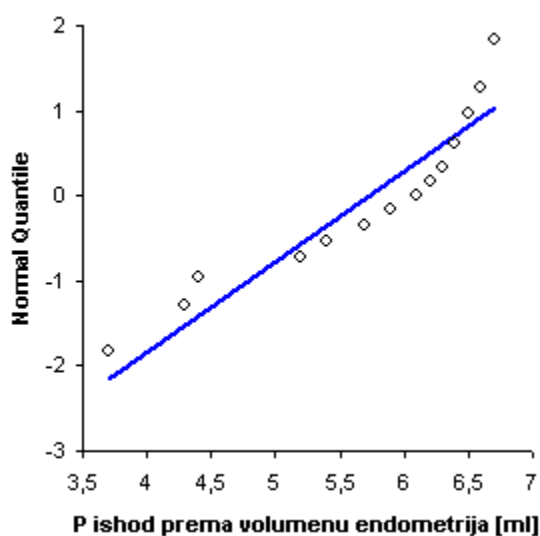
TRUDNOĆA



<b>n</b>	15
<b>SV</b>	5,720
<b>95% RP</b>	5,203 do 6,237
<b>Varianca</b>	0,8731
<b>SD</b>	0,9344
<b>SP</b>	0,2413
<b>V</b>	16%



<b>Median</b>	6,100
<b>96.5% RP</b>	5,200 do 6,400
<b>Raspon</b>	3
<b>IQR</b>	1,1



Percentile	
2,5	-
25	5,300
50	6,100
75	6,400
97,5	-

	Koeficijent	p
<b>Shapiro-Wilk</b>	0,8671	0,0306
<b>Skewness</b>	-1,0593	0,0689
<b>Kurtosis</b>	0,0279	-

Tablica 74. Analiza distribucije volumena endometrija na dan ET-a obzirom na pozitivni ishod IVF postupka

Prema podacima iz rezultata prikazanih u tablicama 73, 74 i 75 vidljivo je da je pozitivan ishod provedenih IVF postupaka ostvaren u onih ispitanica s većim volumenom endometrija na dan ET-a. Statistički značajna razlika je potvrđena Mann-Whitney testom ( $p < 0.0005$ ).

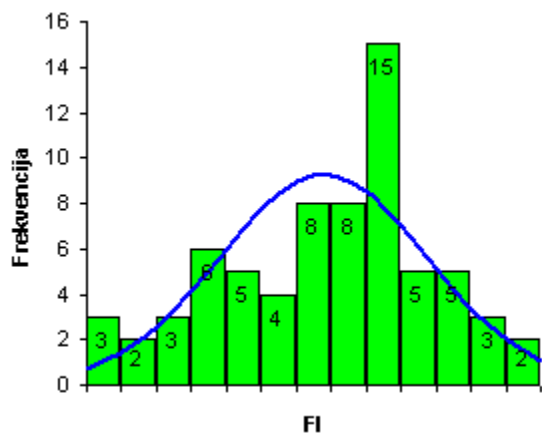
<b>Test Mann-Whitney test</b> Volumen endometrija na dan ET i ishod IVF postupka <b>Alternativna hipoteza</b> Volumen endometrija i ishod: poz $\neq$ neg				
<b>n</b>	69			
<b>Volumen endometrija prema ishodu</b>	<b>n</b>	<b>Rank sum</b>	<b>SV rank</b>	<b>U</b>
<b>P - trudnoća</b>	15	787,0	52,47	143,0
<b>N - bez trudnoće</b>	54	1628,0	30,15	667,0
<b>Razlika između mediana</b>	2,100			
<b>95.0% RP</b>	1,100 do 2,900		(normalna aproksimacija)	
<b>Mann-Whitney U</b>	143			
<b>dvosmjerni p</b>	0,0001 (normalna aproksimacija)			

**Tablica 75. Mann-Whitney test uzroka (volumen endometrija na dan ET-a) obzirom na ishod IVF postupka**

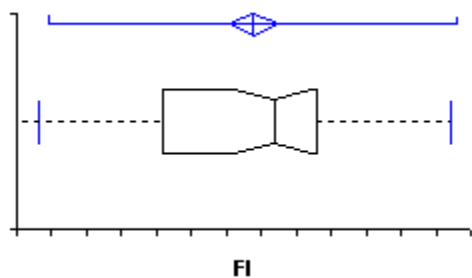
**Test Zbrojni prikaz mjera srednje vrijednosti, raspršenja i analiza distribucije**

Indeks protočnosti (FI) endometrija na dan ET i ishod IVF postupka

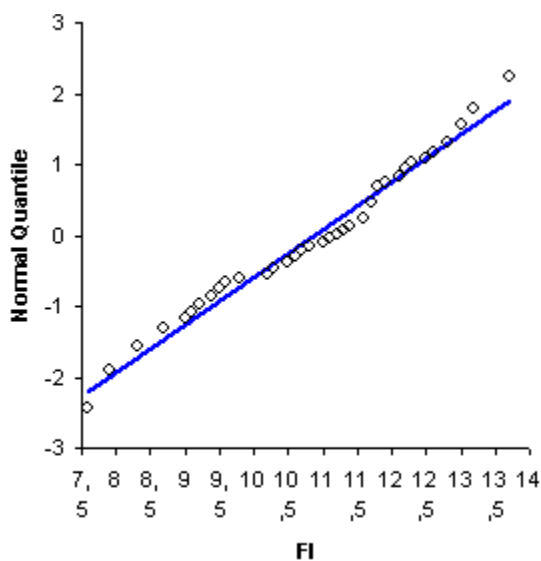
**Variabla** FI endometrija



<b>N</b>	69
<b>SV</b>	10,887
<b>95% RP</b>	10,529 do 11,245
<b>Varijanca</b>	2,2167
<b>SD</b>	1,4889
<b>SP</b>	0,1792
<b>V</b>	14%



<b>Median</b>	11,200
<b>97.1% RP</b>	10,600 do 11,700
<b>Raspon</b>	6,10
<b>IQR</b>	2,20

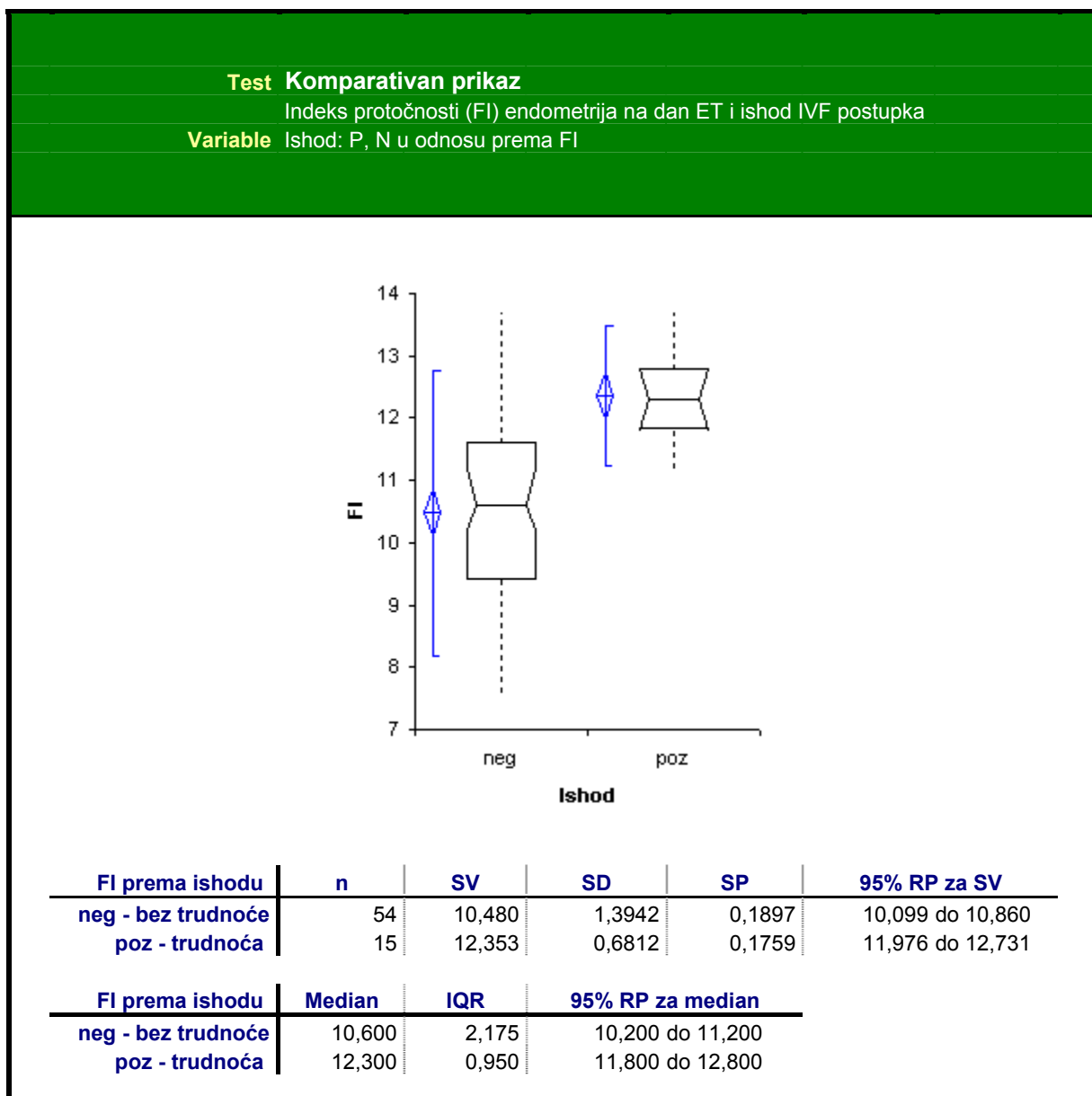


<b>Percentile</b>	
<b>2,5</b>	7,825
<b>25</b>	9,600
<b>50</b>	11,200
<b>75</b>	11,800
<b>97,5</b>	13,700

	<b>Koeficijent</b>	<b>p</b>
<b>Shapiro-Wilk</b>	0,9699	0,0946
<b>Skewness</b>	-0,3302	0,2419
<b>Kurtosis</b>	-0,6106	0,1926

**Tablica 76. Analiza distribucije FI endometrija na dan ET-a s obzirom na ishod IVF postupaka**

Iz prikazanih rezultata uočava se značajna razlika srednjih vrijednosti indeksa protočnosti (FI) endometrija na dan ET-a između komparativnih skupina. Srednja vrijednost FI u ispitanica koje su ostvarile pozitivan ishod provedenog IVF postupka (trudnoću) iznosio je 12,4 dok je u skupini s negativnim ishodom FI iznosio 10,5. Uočava se jasna razlika u grupiranju između jedne i druge skupine.



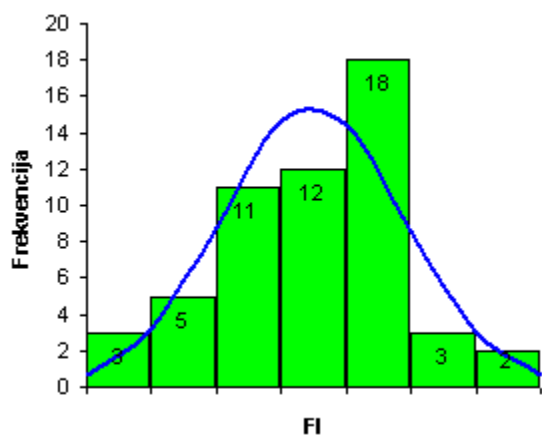
Tablica 77. Komparativni prikaz FI endometrija na dan ET-a i ishoda IVF postupka

**Test Zbrojni prikaz mjera srednje vrijednosti, raspršenja i analiza distribucije**

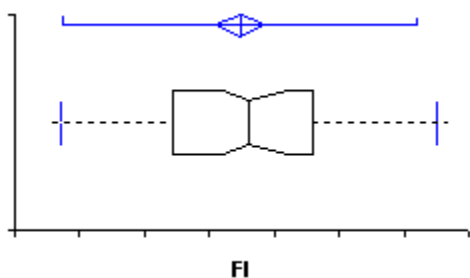
Indeks protočnosti (FI) endometrija na dan ET i ishod IVF postupka

**Variabla** NEGATIVNI ishod u odnosu prema FI endometrija

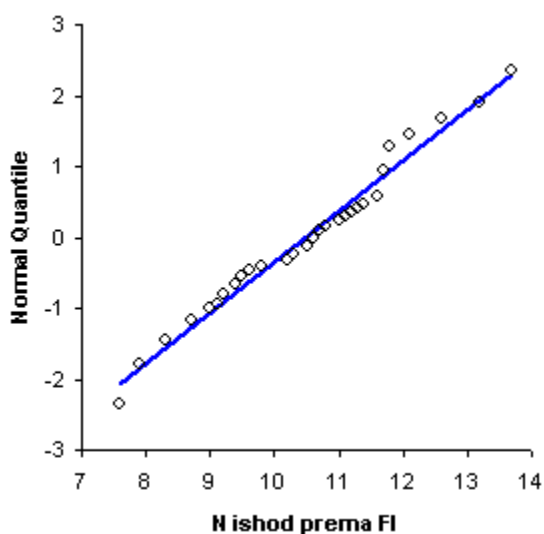
BEZ TRUDNOĆE



<b>n</b>	54
<b>SV</b>	10,480
<b>95% RP</b>	10,099 do 10,860
<b>Varijanca</b>	1,9439
<b>SD</b>	1,3942
<b>SP</b>	0,1897
<b>V</b>	13%



<b>Median</b>	10,600
<b>96.0% RP</b>	10,200 do 11,200
<b>Raspon</b>	6,1
<b>IQR</b>	2,175



<b>Percentile</b>	
<b>2,5</b>	7,713
<b>25</b>	9,425
<b>50</b>	10,600
<b>75</b>	11,600
<b>97,5</b>	13,513

	<b>Koeficijent</b>	<b>p</b>
<b>Shapiro-Wilk</b>	0,9720	0,2347
<b>Skewness</b>	-0,1345	0,6648
<b>Kurtosis</b>	-0,5109	0,3987

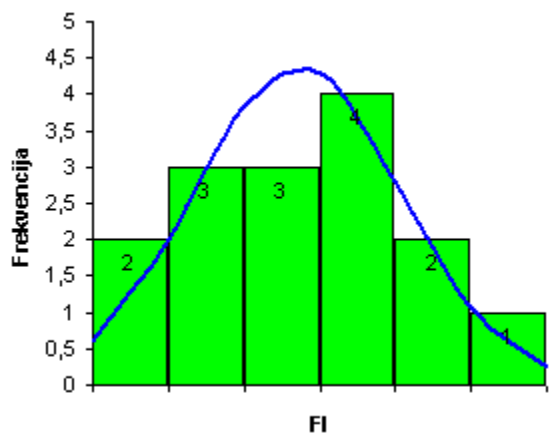
**Tablica 78. Analiza distribucije FI endometrija na dan ET-a obzirom na ishod IVF postupka**

**Test Zbrojni prikaz mjera srednje vrijednosti, raspršenja i analiza distribucije**

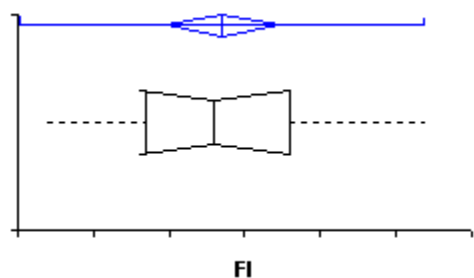
Indeks protočnosti (FI) endometrija na dan ET i ishod IVF postupka

**Variabla** POZITIVNI ishod u odnosu prema FI

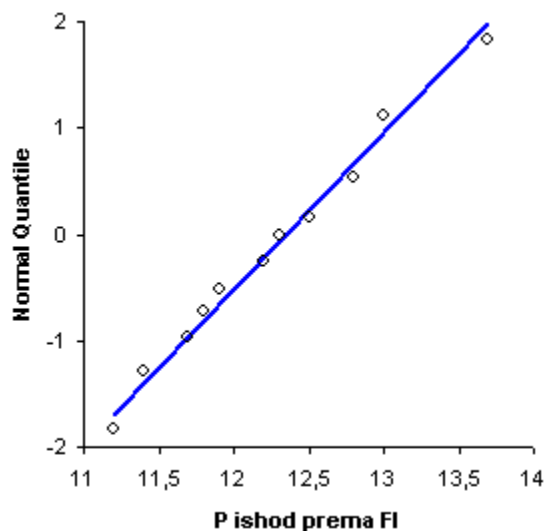
TRUDNOĆA



<b>n</b>	15
<b>SV</b>	12,353
<b>95% RP</b>	11,976 do 12,731
<b>Varijanca</b>	0,4641
<b>SD</b>	0,6812
<b>SP</b>	0,1759
<b>V</b>	6%



<b>Median</b>	12,300
<b>96.5% RP</b>	11,800 do 12,800
<b>Raspon</b>	2,5
<b>IQR</b>	0,95



<b>Percentile</b>	
<b>2,5</b>	-
<b>25</b>	11,850
<b>50</b>	12,300
<b>75</b>	12,800
<b>97,5</b>	-

	<b>Koeficijent</b>	<b>p</b>
<b>Shapiro-Wilk</b>	0,9745	0,9185
<b>Skewness</b>	0,0793	0,8851
<b>Kurtosis</b>	-0,3646	-

**Tablica 79. Analiza distribucije FI endometrija na dan ET-a obzirom na pozitivan ishod IVF postupka**

Prema rezultatima iz tablica 78, 79 i 80, proizlazi da je trudnoća ostvarena u onih ispitanica s većim indeksom protočnosti endometrija na dan ET-a. Ta statički značajna razlika potvrđena je Mann-Whitney testom ( $p < 0.0001$ ).

<b>Test Mann-Whitney test</b>				
Indeks protočnosti (FI) jajnika na dan ET i ishod IVF postupka				
<b>Alternativna hipoteza</b> FI i ishod: poz ≠ neg				
<b>n</b>	69			
<b>FI prema ishodu</b>	<b>N</b>	<b>Rank sum</b>	<b>SV rank</b>	<b>U</b>
<b>P - trudnoća</b>	15	850,5	56,70	79,5
<b>N - bez trudnoće</b>	54	1564,5	28,97	730,5
<b>Razlika između mediana</b>	1,800			
<b>95.0% RP</b>	1,100 do 2,500 (normalna aproksimacija)			
<b>Mann-Whitney U</b>	79,5			
<b>dvosmjerni p</b>	<0.0001 (normalna aproksimacija)			

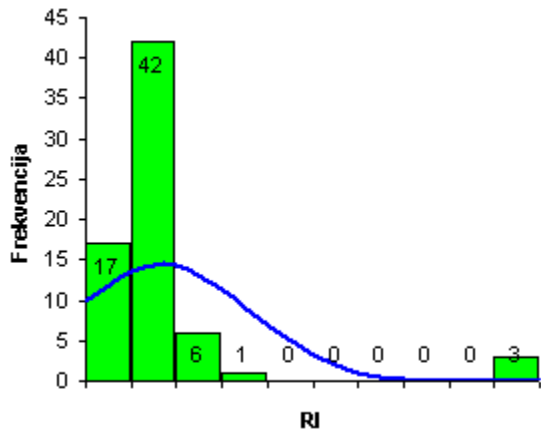
**Tablica 80. Mann-Whitney test uzorka (FI endometrija) s obzirom na ishod IVF postupka**



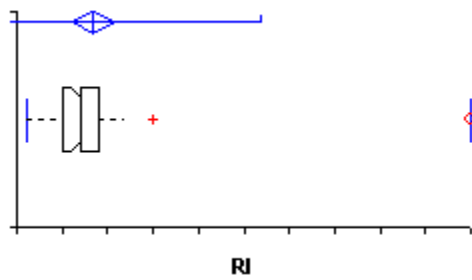
**Test Zbrojni prikaz mjera srednje vrijednosti, raspršenja i analiza distribucije**

Indeks otpora (RI) endometrija na dan ET i ishod IVF postupak

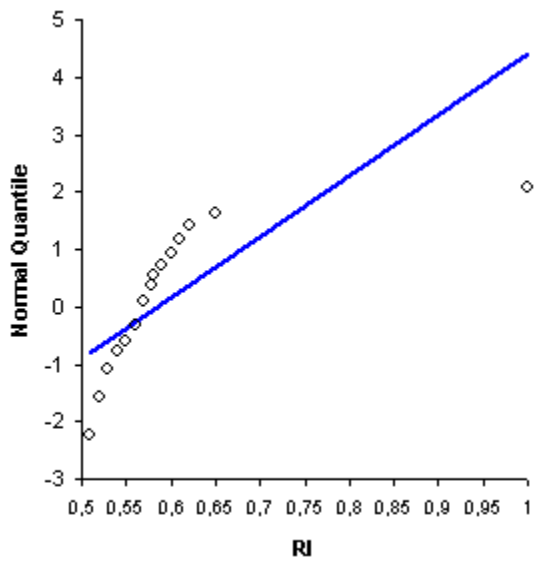
**Variabla** RI endometrija



<b>n</b>	69
<b>SV</b>	0,5844
<b>95% RP</b>	0,5619 do 0,6070
<b>Varijanca</b>	0,00883
<b>SD</b>	0,09395
<b>SP</b>	0,01131
<b>V</b>	16%



<b>Median</b>	0,5700
<b>97.1% RP</b>	0,5600 do 0,5700
<b>Raspon</b>	0,490
<b>IQR</b>	0,040



Percentile	
2,5	0,5100
25	0,5500
50	0,5700
75	0,5900
97,5	1,0000

	Koeficijent	p
<b>Shapiro-Wilk</b>	0,4933	<0.0001
<b>Skewness</b>	3,8720	<0.0001
<b>Kurtosis</b>	15,3638	<0.0001

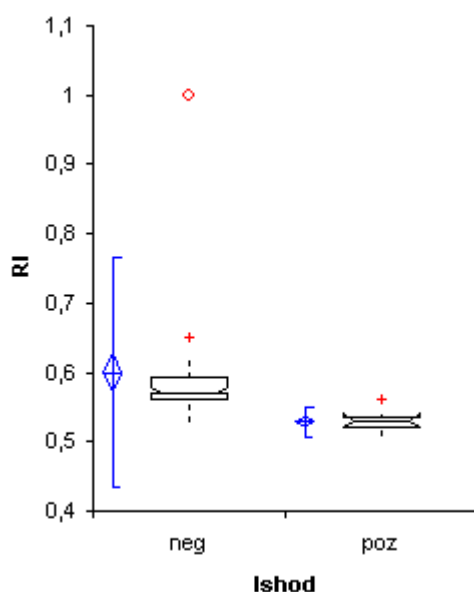
**Tablica 81. Analiza distribucije RI endometrija na dan ET-a s obzirom na ishod IVF postupka**

Iz prikazanih rezultata uočava se značajna razlika srednjih vrijednosti indeksa otpora (RI) kroz endometriju na dan ET-a između komparativnih skupina. Srednja vrijednost RI endometrija u ispitanica koje su ostvarile pozitivan ishod provedenog IVF postupka (trudnoću) iznosio je 0,53, dok je u skupini s negativnim ishodom iznosio 0,6. Jasna razlika u grupiranju između jedne i druge skupine također se uočava u onih s pozitivnim ishodom prema nižim vrijednostima, dok u komparativnoj skupini prema višim vrijednostima bez preklapanja vrijednosti između skupina.

### Test Komparativan prikaz

Indeks otpora (RI) endometrija na dan ET i ishod IVF postupka

Variable Ishod: P, N u odnosu prema RI



RI prema ishodu	n	SV	SD	SP	95% RP za SV
neg - bez trudnoće	54	0,5999	0,10077	0,01371	0,5724 do 0,6274
poz - trudnoća	15	0,5287	0,01302	0,00336	0,5215 do 0,5359

RI prema ishodu	Median	IQR	95% RP za median
neg - bez trudnoće	0,5700	0,0325	0,5700 do 0,5800
poz - trudnoća	0,5300	0,0150	0,5200 do 0,5400

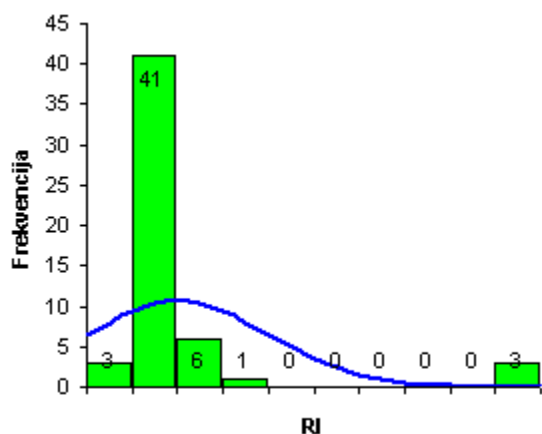
Tablica 82. Komparativni prikaz RI endometrija na dan ET-a s obzirom na ishod IVF postupka

**Test Zbrojni prikaz mjera srednje vrijednosti, raspršenja i analiza distribucije**

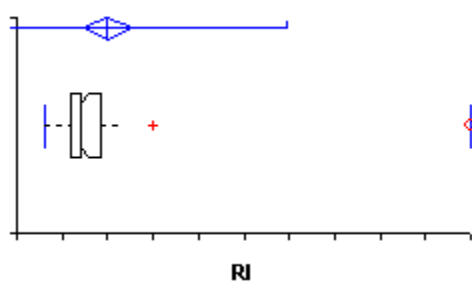
Indeks otpora (RI) endometrija na dan ET i ishod IVF postupka

**Variabla** NEGATIVNI ishod u odnosu prema RI

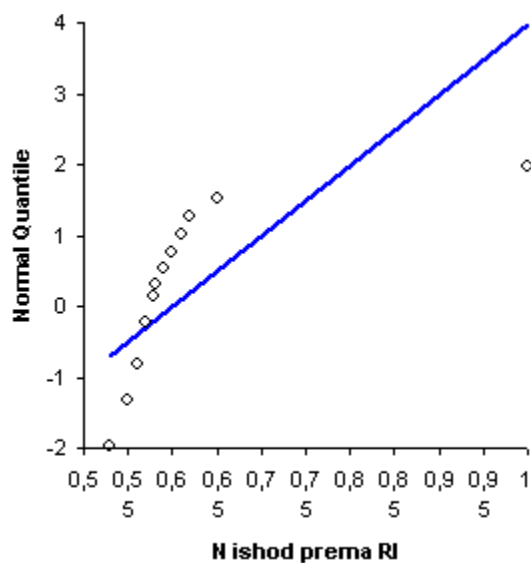
BEZ TRUDNOĆE



<b>n</b>	54
<b>SV</b>	0,600
<b>95% RP</b>	0,572 do 0,627
<b>Varijanca</b>	0,0102
<b>SD</b>	0,1008
<b>SP</b>	0,0137
<b>V</b>	17%



<b>Median</b>	0,570
<b>96.0% RP</b>	0,570 do 0,580
<b>Raspon</b>	0,47
<b>IQR</b>	0,0325



<b>Percentile</b>	
<b>2,5</b>	0,530
<b>25</b>	0,560
<b>50</b>	0,570
<b>75</b>	0,593
<b>97,5</b>	1,000

	<b>Koeficijent</b>	<b>p</b>
<b>Shapiro-Wilk</b>	0,4526	<0.0001
<b>Skewness</b>	3,6336	<0.0001
<b>Kurtosis</b>	12,6016	<0.0001

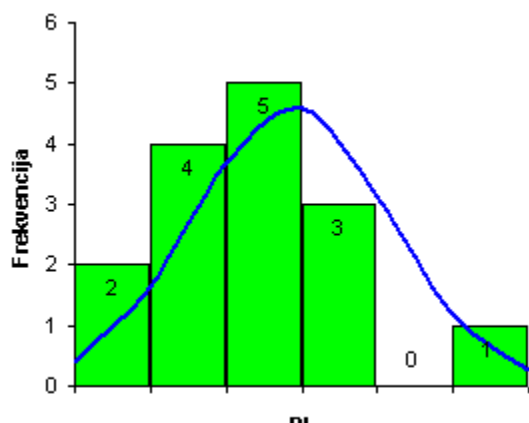
**Tablica 83. Analiza distribucije RI endometrija na dan ET-a s obzirom na negativan ishod IVF postupka**

**Test** Zbrojni prikaz mjera srednje vrijednosti, raspršenja i analiza distribucije

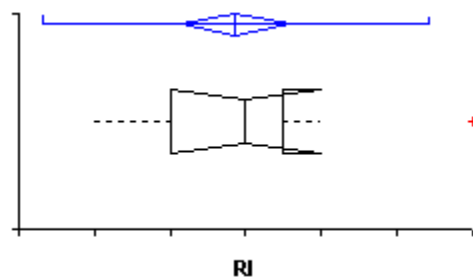
Indeks otpora (RI) endometrija na dan ET i ishod IVF postupak

**Variabla** POZITIVNI ishod u odnosu prema RI

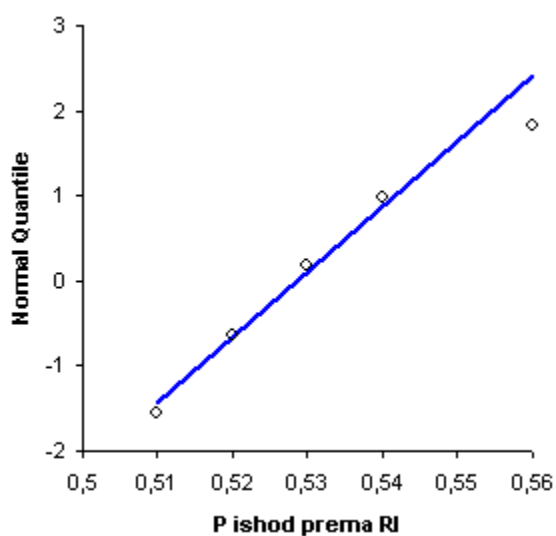
TRUDNOĆA



<b>n</b>	15
<b>SV</b>	0,529
<b>95% RP</b>	0,521 do 0,536
<b>Varianca</b>	0,0002
<b>SD</b>	0,0130
<b>SP</b>	0,0034
<b>V</b>	2%



<b>Median</b>	0,530
<b>96.5% RP</b>	0,520 do 0,540
<b>Raspon</b>	0,05
<b>IQR</b>	0,015



<b>Percentile</b>	
<b>2,5</b>	-
<b>25</b>	0,520
<b>50</b>	0,530
<b>75</b>	0,535
<b>97,5</b>	-

	<b>Koeficijent</b>	<b>p</b>
<b>Shapiro-Wilk</b>	0,9169	0,1728
<b>Skewness</b>	0,7292	0,1971
<b>Kurtosis</b>	1,1206	-

**Tablica 84. Analiza distribucije RI endometrija na dan ET-a s obzirom na pozitivan ishod IVF postupka**

Prema dobivenim rezultatima iz tablica 83, 84 i 85 ističe se da je trudnoća ostvarena u onih ispitanica s nižim vrijednostima indeksa otpora kroz endometrij na dan ET-a u odnosu na komparativnu skupinu. Statistički značajna razlika potvrđena je Mann-Whitney testom i iznosi  $p < 0.0001$ .

<b>Test Mann-Whitney test</b> Indeks otpora (RI) endometrija na dan ET i ishod IVF postupka  Alternativna hipoteza RI i ishod: poz $\neq$ neg				
<b>n</b>	69			
<b>RI prema ishodu</b>	<b>n</b>	<b>Rank sum</b>	<b>SV rank</b>	<b>U</b>
<b>N - bez trudnoće</b>	54	2267,0	41,98	28,0
<b>P - trudnoća</b>	15	148,0	9,87	782,0
<b>Razlika između mediana</b>	0,050			
<b>95.0% RP</b>	0,040 do 0,060 (normalna aproksimacija)			
<b>Mann-Whitney U</b>	28			
<b>dvosmjerni p</b>	<0.0001 (normalna aproksimacija)			

**Tablica 85. Mann-Whitney test uzorka (RI endometrija na dan ET-a) s obzirom na ishod IVF postupka**

## Diskusija

Ultrazvučna tehnologija omogućila je značajan iskorak u suvremenoj obradi neplodnosti i provođenju metoda pomognute oplodnje. Metoda je bezbolna, dijagnostički vrlo pouzdana, jednostavna, i lako ponovljiva. Njena primjena omogućuje pristup kvalitetnoj i preciznoj informaciji o fiziološkim promjenama i cikličkoj dinamici 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 ultrazvuka omogućuju procjenu volumena ginekoloških struktura, pohranjivanje podataka i rekonstrukciju, sa simultanim pregledom objekta u tri ortogonalne ravnine. Upravo ove prednosti izdvajaju trodimenzionalni ultrazvuk kao metodu izbora za retrospektivnu analizu ginekoloških struktura.

Primjereni odgovor jajnika na gonadotropinsku stimulaciju neophodan je za povoljan ishod metoda pomognute oplodnje. Starija reproduksijska 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, s tendencijom ulaska u četrdesete godine svog života. Razvoj i porast multiplih folikula osnovi je preduvjet uspješnog ishoda IVF postupka. Prekomjerni

odgovor jajnika na indukciju ovulacije smatra se jednom od najčešćih komplikacija koja nerijetko vodi u sindrom hiperstimulacije, dok s druge strane neprimjereni odgovor jajnika nerijetko dovodi do prekida postupka i niske stope implantacije, odnosno trudnoća. Stoga su brojna istraživanja posvećena mogućnosti procjene odgovora jajnika na stimulaciju ovulacije i optimalizacije gonadotropinske dozaže (slika 17). Pad fekunditeta započinje u tridesetim i naglašen je ulaskom u četrdesete (74). Toner i sur. su zabilježili da odgađanje majčinstva ne obilježava samo problem u opadanju fekunditeta za 30-50% u odnosu na populaciju mlađe generativne dobi, već i porast bolesti induciranih trudnoćom kao što su hipertenzija, gestacijski dijabetes, povećani rizik za 2 do 3 puta za kromosomske aberacije, pobačaje i smrt ploda u trudnoći (74).

Prema radovima brojnih autora koji se temelje na kromosomskoj analizi nefertiliziranih humanih oocita i embrija iz IVF postupaka na njihovu kvalitetu značajno utječe dob, te se 40. godina smatra razdiobnom granicom (75). Istovremeno, životna dob muškaraca (do dobi od 64 god.) nema utjecaja na mogućnost spermija u fertilizaciji oocite i budući embrionalni razvoj (76). Brojni su čimbenici koji imaju utjecaj na opadanje fekunditeta: prolongirane i neadekvatno liječene infekcije genitalnog trakta, porast broj 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 (77). Procjena fekunditeta moguća je analizom biokemijskih parametara i nekoliko godina prije nastupa menopauze (78). Starenje istovremeno obuhvaća oba jajnika s pripadajućim oocitama ali i maternicu zbog neprimjerene perfuzije do koje dolazi zbog nedostatne

steroidne stimulacije (79). Važnost kvalitete oocita kao glavnog čimbenika u ostvarenju reprodukcije dokazano je i primjerenom stopom implantacije (56% po embrio transferu) u pacijentica s donacijom oocite ili embrija u pacijentica starije reproduktivske dobi (> od 40 godina) (80). Upravo ovi podaci Navota i suradnika (80) ukazuju na važnost kvalitete oocita i mogućnost primjerene pripreme maternice kao domaćina, neovisno o dobi žene. Perimenopauzu opisujemo kao razdoblje tranzicije između reproduktivske dobi i menopauze, u kojem bilježimo porast bazalnih vrijednosti FSH u odnosu na mlađe žene (81). 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) (82). Procjena odgovora jajnika na temelju životne dobi nikako ne može imati jednoznačnu primjenu u individualiziranju terapijskog pristupa u sklopu primjene programa metoda pomognute reprodukcije (82,83).

Porast bazalnih vrijednosti FSH može se najadekvatnije izraziti tijekom rane folikulinske faze (84). Prema rezultatima Schmidta i suradnika analiza bazalnih vrijednosti FSH može jasno razlučiti pre-perimenopauzalne žene od perimenopauzalnih i menopauzalnih pacijentica (84).

Uvođenjem klomifen citrat (CC) testa, Gindoff i suradnici su ukazali na dodatnu i još točniju mogućnost distinkcije premenopauzalnih od perimenopauzalnih pacijentica (85). Stimulacijom putem CC-a (od 5. do 9. dana MC) u perimenopauzalnih žena je zabilježen statistički značajan porast FSH 10. dana menstruacijskog ciklusa, ukazujući na neprimjereni odgovor funkciju jajnika, odnosno slabiju kvalitetu oocita i posljedično slabiju produkciju



estrogena i inhibina A (84,85). Primjena ovog testa omogućuje jasnije razlučivanje pacijentica s mogućim neprimjerenim odgovorom jajnika na gonadotropinsku stimulaciju ovulacije. Porast vrijednosti FSH između 9. i 11. dana menstruacijskog ciklusa po CC testu ukazuje na neprimjerenu produkciju inhibina od strane stimuliranih folikula, odnosno neodgovarajuću kvalitetu oocita. Ocjena bazalnih vrijednosti FSH ( $< 26$  IU/l) trećeg dana menstruacijskog ciklusa u kombinaciji s vrijednostima FSH desetog dana ciklusa ( $> 26$  IU/l po provedenom CC testu) daje točniju biokemijsku procjenu funkcije jajnika. Ocjena mogućeg odgovora jajnika isključivo na temelju životne dobi bez adekvatne evaluacije dodatnih parametara ne može imati ključnu ulogu u individualiziranju pacijentica u sklopu programa medicinski pomognute oplodnje. Procjena pacijentica isključivo na temelju životne dobi i bazalnih vrijednosti FSH također se je pokazala neodgovarajućom.

Pad fekunditeta u direktnoj je povezanosti sa životnom dobi pacijentica i izravno korelira sa smanjenjem broja folikula i padom njihove kvalitete (86). Djelomična potvrda opadanja fekunditeta u korelaciji sa životnom dobi potvrđena je i našom studijom. 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, 46.15% 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 ni jedna pozitivni ishod primjene metoda pomognute oplodnje. Iz navedenog jasno je da pad stope uspješnosti postupaka korelira sa životnom dobi, odnosno padom kvalitete oocita. Srednja životna dob svih ispitanica 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. Ispitanice su bile uključene u program postupaka izvantjelesne oplodnje većinom zbog udruženog čimbenika neplodnosti (u 52% slučajeva) i muškog čimbenika (43%), te u 7% zbog anovulacijskih ciklusa. Za napomenuti je da na rezultate naše studije utjecala pravna regulativa koja predviđa mogućnost besplatnog provođenja medicinske pomognute oplodnje do 38. godine života.

Korrenman i Sherman su na temelju svojih podataka pokazali da se u žena s dokumentiranom ovulacijom sredinom tridesetih godina može zapaziti blagi porast bazalnih vrijednosti FSH, koji se očituje u ranoj folikulinskoj i luteinskoj fazi ciklusa (87). 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 (22,88). Heterodimer *inhibin*, koji se proizvodi u granuloza stanicama, ima dva oblika: A i B. Inhibin B izlučuje se u prvom dijelu folikulinske faze menstrualnog ciklusa i njegova razina opada nakon 7. dana ciklusa. Za razliku od njega, inhibin A bilježi nisku razinu tijekom rane folikulinske faze, a njegovo lučenje raste odmicanjem menstrualnog ciklusa i najviše se luči tijekom luteinske faze. Istraživanja Kleina i suradnika zabilježili su niže vrijednosti inhibina B u folikulinskoj fazi ciklusa starijih pacijentica s monotrofnim porastom FSH, dok su vrijednosti inhibina A ostale nepromijenjene (78). Poučeni ovom studijom, Seifer i suradnici su istraživanjem na skupini od 140 pacijentica u sklopu IVF

programa ustanovili pad oplodne mogućnosti u pacijentica s vrijednostima inhibina B na treći dan ciklusa nižim od 45 pg/ml (89). One su u 70% slučajeva imale nepromijenjeni porast estradiola, tri puta češće odustajanje od daljnjeg postupka, zbog neodgovarajućeg odgovora na stimulaciju u odnosu na pacijentice s višim vrijednostima inhibina B na treći dan menstruacijskog ciklusa. Ova istraživanja ukazuju na mogućnost kvantitativnog određivanja vrijednosti inhibina B trećeg dana ciklusa kao jednog od prognostičkih čimbenika za ocjenjivanje ishoda IVF postupka.

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 uslijed smanjenje produkcije inhibina u granulosa stanicama. Smotrich i Lawson su zabilježili veću stopu odustajanja tijekom IVF postupaka i nižu stopu trudnoća u pacijentica s povišenim vrijednostima estradiola usprkos normalnih vrijednosti FSH (90). Prema provedenim istraživanjima smatra se da pacijentice sa zabilježenim povišenim vrijednostima estradiola (E2) i normalnim vrijednostima FSH nalaze u razdoblju međufaze između evidentno slabijeg odgovora jajnika, kada se bilježe i povišene vrijednosti FSH i normalnog ovarijskog odgovora. Kao jedan od biljega ovog prijelaznog razdoblja nalazi se i povećanje vrijednosti međudnosa FSH i LH (92,93). Porast FSH uočava se znatno ranije od porasta LH, čije se povišenje vrijednosti bilježi tek u starijoj reprodukcijskoj dobi žene, odnosno u menopauzi. Promjena u međudnosu vrijednosti između FSH i LH nastaje upravo zbog porasta FSH tijekom folikulinske faze, kao odgovor na ubrzani

razvoj dominantnog folikula u žena starije reproduktivne dobi, što dovodi i do skraćivanja prve faze ciklusa i porasta bazalne vrijednosti estradiola.

Podaci naše studije upućuju da se procjena uspješnosti IVF postupka ne može mjeriti isključivo temeljem bazalnih FSH vrijednosti. Zbog nemogućnosti jasnog razlučivanja vrijednosti FSH kod pacijentica s ostvarenom trudnoćom od onih s neuspješnim IVF postupkom, potvrđeno je da bazalne vrijednosti FSH ne mogu predstavljati kriterij dijagnostičkog probira u procjeni ishoda pristupnica u programima pomognute oplodnje. Zabilježen je i porast bazalnih vrijednosti FSH u korelaciji sa životnom dobi, te se u žena s 38 i više godina više ne bilježe bazalne vrijednosti FSH niže od 8 IU/ml. Daljnjom analizom podataka zamijećeno je da je trudnoća ostvarena pri najvišoj bazalnoj vrijednosti FSH od 7,2 IU/ml, dok se najstarija žena s pozitivnim ishodom nalazila u dobnoj skupini između 36 i 40 godina. Analizom podatka za vrijednosti FSH zapaža se statistički značajna razlika između usporednih skupina, onih s ostvarenom i onih s neostvarenom trudnoćom, ( $p < 0.05$ ). Interesantno je napomenuti grupiranje bazalnih vrijednosti FSH u znatno užem rasponu vrijednosti (oko 5,7 IU/ml) za ispitanice s ostvarenom trudnoćom u odnosu na grupu s negativnim ishodom postupaka.

Uvođenjem transvaginalnog trodimenzionalnog ultrazvuka u svakodnevnu primjenu omogućen i novi oblik procjene rezerve jajnika upravo na temelju izračuna volumena jajnika i ocjene broja antralnih folikula (slika 17). Procjena odgovora jajnika na gonadotropinsku stimulaciju koji rezultira odgovarajućim brojem zrelih oocita ključni je dio selekcije pacijentica u sklopu programa pomognute reprodukcije. Dinamičku promjenu u volumenu jajnika i njezinu direktnu korelaciju s promjenom hormonskog statusa prvi je zamijetio

Goswamy sa suradnicima (94). Sukladno s tom konstatacijom provedene kliničke studije u novije vrijeme upućuju da je redukcija u volumenu jajnika uz smanjeni broj antralnih folikula mogući pokazatelj slabijeg odgovora jajnika na kontroliranu ovarijsku stimulaciju (95,96,97,98,99,100,101). Također se uvidjelo da životna dob nije konzistentni pokazatelj, odnosno prediktor ishoda IVF/ET postupka, osobito u žena mlađih od 40 godina (96,97,98,102,103).

Prema našem istraživanju najbolji procjenitelj u selekciji pacijentica za IVF postupak su bili redom: FI strome jajnika, broj antralnih folikula i volumen strome jajnika na 2. ili 3. dan menstruacijskog ciklusa. Provedenim statističkim testovima dokazane su statistički značajne razlike za sve navedene parametre između skupina ispitanica s pozitivnim i negativnim ishodom. Sukladno tome navedeni parametri mogu se koristiti u svrhu dijagnostičkog probira za ocjenu ishoda medicinski pomognute oplodnje.

Ukoliko se postavi razdiobna vrijednost od 12,4 za indeks protočnosti (FI), pozitivna prediktivna vrijednost za uspješan ishod IVF postupka iznosi 93%, negativna prediktivna vrijednost 82%, senzitivnost 99,1% i specifičnosti 73,3%. Uočeno je da niti jedna trudnoća nije ostvarena pri vrijednostima FI manjim od 11,2. Uzevši u obzir razdiobnu vrijednost od  $\geq 7$  antralnih folikula po jajniku pozitivna i negativna prediktivna vrijednost za uspješan ishod IVF postupka iznose 94,6% i 55,6%, senzitivnost 81,5% i specifičnost 83,3%. Jasno se uvidjelo da ni jedna trudnoća nije ostvarena ukoliko je ukupan broj folikula po jajniku bio manji od 6. Analizom volumena jajnika potvrđeno je sa statistički signifikantnim rezultatima ( $p < 0.0003$ , t-test) da pacijentice s većim volumenom jajnika ostvaruju bolje rezultate u programima izvantjelesne oplodnje. Ukoliko se postavi razdiobna granica za volumen jajnika na  $8,4 \text{ cm}^3$ ,

pozitivna i negativna prediktivna vrijednost za uspješan ishod IVF postupka iznose 90,9% i 53,8%, senzitivnost 83,3%, a specifičnost 70%. Niti jedna trudnoće nije ostvarena pri volumenu jajnika manjem od 6,9 cm<sup>3</sup>. Dobiveni rezultati djelomično koreliraju s podacima iz provedenih studija u kojima najbolju prediktivnu vrijednost u ocjeni ishoda medicinski pomognute oplodnje ima upravo broj antralnih folikula (60,99).

Engman i suradnici su utvrdili da je odgovor na stimulaciju ovulacije, kao i broj postignutih trudnoća u direktnoj korelaciji s brzinom strujanja unutar vaskularne mreže jajnika, zaključujući da su doplerski parametri nezavisni od životne dobi ispitanica (104). Prema navedenim rezultatima, kako iz Pellicerove tako i iz naše studije, brzina strujanja kroz kapilarnu mrežu folikula korelira s kvalitetom dobivenih oocita i embrija pri embrio transferu. Izražajnost vaskularne mreže i pojačana brzina folikulinskog protoka u ovoj studiji, označava bolju opskrbu ciljnih folikulskih stanica gonadotropinima, primjereno sazrijevanje folikula, te bolju kvalitetu aspiriranih oocita i zametaka pri njihovom prijenosu (105). Potvrda Pellicerove studije utvrđena je analizom podataka iz naše studije. Utvrđena je izravna korelacija s pozitivnim ishodom medicinski pomognute oplodnje i vrijednostima RI i FI unutar ovarija. Analizom vrijednosti RI unutar ovarija nađena je statistički značaja razlika ( $p < 0.0001$  Mann Whitney U test) u skupini ispitanica s ostvarenom trudnoćom. Ni jedna trudnoće nije ostvarena ukoliko su vrijednosti indeksa otpora kroz stromu jajnika bile veće od 0,654. Sukladno tome ponašala se i brzina strujanja kroz kapilarnu mrežu jajnika. Jasno se uočava statistički značajna razlika ( $p < 0.0001$ , Mann Whitney U test) u brzini unutarovarijskog protoka u pacijentica

s pozitivnim ishodom IVF postupka. Sve ispitanice s potvrđenom trudnoćom imale su brzinu unutarovarijskog krvnog protoka veću od 12 cm/s.

Procjenom stromalne ovarijske vaskularne mreže, superponiranjem doplerskog signala tijekom pituitarne supresije, kada primordijalni folikuli nemaju razvijenu samostalnu kapilarnu mrežu omogućuje se analiza bazalnog protoka kroz jajnik (slika 18.) Usporednom procjenom folikulinskog broja, njihova volumena, morfologije i kvalitete vaskularne mreže moguće je predvidjeti najpogodnije vrijeme inseminacije i/ili punkcije folikula (60,103).

Maternica je zbog dvostruke konzistencije miometrija i endometrija veoma pogodan ultrazvučni medij. Razlika u akustičkom otporu između ova dva medija omogućuje relativno jednostavni prikaz njezine veličine, oblika, kao i procjenu materične šupljine. Analiza endometrijske receptivnosti pomoću ultrazvuka temelji se na ocjeni debljine i ehogenosti endometrija, procjeni gustoće subendometrijske vaskularne mreže, te ocjeni indeksa otpora i pulzabilnosti spiralnih arterija (41,42,48,52,53). Prema literaturnim navodima, procjena biofizičkog profila maternice smatra se jednim od najvažnijih prediktivnih čimbenika u programima IVF/ET-a (107,108,109,110,111,112,113,114). Za ultrazvučnu ocjenu endometrija ključna su dva parametra; endometrijska debljina i morfologija (slika 21.). Debljina endometrija je lako mjerljivi parametar, koji definiramo najširoom udaljenošću između dvije ehogene endometrijsko-miometrijske granice izmjerene u longitudinalnom presjeku kroz maternicu (115,116,117,118). Ona je indirektni pokazatelj hormonske aktivnosti, jer debljinu i ehogenost endometrija definira estrogenska aktivnost, kao i međudnos cirkulirajućeg estrogena i gestagena. (19,22,65). Kako su rezultati dosadašnjih istraživanja

međudnosa endometrijske debljine i uspjeha pomognute oplodnje kontradiktorna, smatra se da je najveća vrijednost dosadašnjih studija u negativnoj predikcijskoj vrijednosti za procjenu uspjeha zanošenja u slučajevima smanjene endometrijske debljine (119,120,121). Čini se da je debljina endometrija manja od 7 mm suboptimalna za postizanje implantacije. U provedenom je istraživanju uočeno da su ispitanice sa ostvarenim trudnoćama imale debljinu endometrija veću od 10,9 mm na dan ET-a, sa srednjom vrijednošću od 13,9 mm, dok je u svih ispitanica endometrija bio opisan kao homogen. Srednja debljina endometrija na dan ET-a u skupini ispitanica s negativnim ishodom IVF je iznosila 10,05 mm, što ukazuje na statistički značajnu razliku između dviju skupina (Mann-Whitney U test,  $p < 0.0001$ ).

Ocjena uterine prokrvljenosti pokazala se značajnim pokazateljem za ocjenu ishoda postupka pomognute oplodnje (slika 19.) (61,62,63). Protok kroz uterinu arteriju može poslužiti za predviđanje nepovoljnog materničnog okoliša prije embrio transfera, no još su se značajnijima pokazala istraživanja subendometrijskog protoka (3,55). Istraživanjem na 78 ispitanica koje su bile uključene u program pomognute oplodnje zbog muškog čimbenika neplodnosti potvrđena je korelacija debljine endometrija s brzinom strujanja u endometrijskoj vaskularnoj mreži, kao i negativna prediktivna vrijednost izostanka protoka kroz spiralne arterije i ishoda postupaka pomognute oplodnje na temelju analize doplerskog zapisa izdvajanjem doplerskih signala iz spiralnih arterija (42). Rezultati ovog istraživanja pokazali su da niti jedna trudnoća nije ostvarena pri indeksu otpora (RI) kroz spiralne arterije većem od 0.56 i brzine strujanja manje od 9 cm/s na dan embrio transfera. Srednja



vrijednost RI-a u spiralnim arterijama u ispitanica s ostvarenom trudnoćom iznosila je 0.539±0.007, dok je statistički značajna razlika uočena između skupina ( $p < 0.0001$ ) s pozitivnim i negativnim ishodom IVF/ET-a.

Uvođenjem trodimenzionalnog ultrazvuka omogućena je precizna ocjena endometrijskog volumena i utvrđivanje međuodnosa između ovog parametra i ishoda IVF/ET postupaka (58,59). Trodimenzionalni power dopler (3DPD) omogućuju kvantitativnu analizu gustoće subendometrijske vaskularne mreže uz pomoću indeksa protočnosti (FI), kao mogućeg pokazatelja uterine receptivnosti (slika 20). Statistički značajno veće vrijednosti (Mann-Whitney U test,  $p < 0.0001$ ) FI (12.353 ± 0.352) nađene su u ispitanica koje su ostvarile trudnoću u postupku IVF/ET. Zanimljivo je napomenuti da je većina trudnoća ostvarena pri vrijednosti FI između 11.98 i 12.73 (95% CI). U pacijentica 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 medicinske pomognute oplodnje.

Uočena je statistički značajna razlika (Mann-Whitney U test,  $p < 0.0001$ ) u vrijednostima endometrijskog volumena dan ET-a između dviju skupina ispitanica. U ispitanica s ostvarenom trudnoćom srednja vrijednost endometrijskog volumena je iznosila 5,72 ± 0,48 ml, dok je u ispitanica s negativnim ishodom srednja vrijednost endometrijskog volumena iznosila 3,95 ± 0,46 ml. Niti jedna trudnoća nije ostvarena ukoliko je volumen endometrija bio manji od 3,7 ml. Izrazito je važno istaknuti da je većina trudnoća ostvarena pri vrijednosti endometrijskog volumena u rasponu od 5,2-6,2 ml (95% CI).

Metode pomognute reprodukcije postale su rutinski dio liječenja bračne neplodnosti. Suvremenim spoznajama 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 pacijentica podvrgnutih ovim postupcima. Osobito je veliki pomak postignut u primjeni metoda kontrolirane ovarijske stimulacije i izradi optimalnih protokola za poticanje ovulacije. Ostvarena su poboljšanja laboratorijskih postupaka, posebice u kulturi stanica, ko-kulturama. Razvile su se visoko razvijene tehnike poput potpomognutog izljevanja embrija sa svrhom poboljšanja uspješne implantacije tijekom IVF postupka. Neprimjereni odgovor na stimulaciju u ponavljanim pokušajima indukcije ovulacije pojedinih pacijentica mlađe životne dobi ponukao je ultrazvučna istraživanja na područje procjene rezerve i funkcije jajnika. Suvremeni pristup liječenja neplodnosti i izvođenju postupaka medicinski potpomognute 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.

Naši rezultati ukazuju na mogućnost individualnog pristupa svakoj pacijentici uključenoj u IVF postupak uvođenjem prilagođenih stimulacijskih protokola. Buduća će istraživanja pokazati može li se inicijalnom korekcijom gonadotropinske stimulacije u pacijentica 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.



## Literatura

1. Kratochwil A., Urban G.V., Friedrich F. Ultrasonic tomography of the ovaries. *Ann Chir Gynecol* 1972;61:211-14.
2. Bourne TH, Jurković D, Waterstone J, Campbell S, Collins WP. Intrafollicular blood flow during human ovulation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1991; 1:53-59.
3. Kupešić S, Kurjak A. Uterine and ovarian perfusion during the periovulatory period assessed by transvaginal color Doppler. *Fertil Steril* 1993;439:44-46.
4. Collins WP, Jurković D, Bourne TH, Kurjak A, Campbell S. Ovarian morphology, endocrine function and intrafollicular blood flow during peri-ovulatory period. *Hum Reprod* 1991;6:319-324.
5. Kurjak A, Kupešić S, Schulman H, Žalud I. Transvaginal color Doppler in the assessment of ovarian and uterine blood flow in infertile women. *Fertil Steril* 1991; 56:870-3.
6. Deichert U, Schlieff R, van de Sandt M, Junke I. Transvaginal hysterosalpingo-contrast sonography (Hy-Co-Sy) compared with conventional tubal diagnostics. *Hum Reprod* 1989;4:418-22.
7. Lenz S, Lauritisen JG. Ultrasonically guided percutaneous aspiration of human follicles under local anesthesia: a new method of collecting oocytes for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1982;39:673-7.
8. Wikland M, Nilsson L, Hansson R, Hamberger L, Janson PO. Collection of human oocytes by use of sonography. *Fertil Steril* 1983;39:603-7.

9. Lewinthal D, Mahadevan M, Pattison HA, Taylor PJ, Persaud D. Follicular factors, serum estradiol and outcome of pregnancy following in vitro fertilization and embryo transfer. 1986;48:840-5.
10. Riddle A, Brooker M, Sharma V, Goswamy R, Wilson L, Akkermans J, Whitehead M, Campbell S. Oocyte retrieval from in-vitro-fertilization by ultrasonically needle aspiration via the urethra. Lancet 1985;1:1076-1077.
11. Steptoe PC, Edwards RG. Laparoscopic recovery of preovulatory human oocytes after priming of ovaries with gonadotrophins. Lancet 1970;1:683-689.
12. Feichtinger W, Kemeter P. Transvaginal sector scan sonography for needle guided transvaginal follicle aspiration and other applications in gynecologic routine and research. Fertil Steril 1986;45:722-725.
13. Wikland M, Enk L, Hammarberg K, Nilsson L. Use of vaginal transducer for oocyte retrieval in an IVF/ET program. J Clin Ultrasound 1987;15:245-251.
14. Lenz S. Ultrasonically guided aspiration of human oocytes. Ultrasound Med 1984;10:625-628.
15. Saks G. Tehnika snimanja slobodnom rukom, rekonstrukcija i prikazivanje podataka trodimenzionalno. U: Merz E, ur. 3-D ultrazvuk u ginekologiji i porodništvu. Zagreb: Naprijed, 1999:17-24.
16. Hosllil, Tercanlli S, Surbek D, Holzgreve W. Usporedba transvaginalnog mjerenja volumena in vitro s mjerenjem in vivo. U: Merz E, ur. 3-D ultrazvuk u ginekologiji i porodništvu. Zagreb: Naprijed, 1999:49-55.
17. Emoto M, Iwasaki H, Mimura K, Kawarabayashi T, Kikuchi M. Differences in the angiogenesis of benign and malignant ovarian tumors, demonstrated by analyses

- of color Doppler ultrasound, immunohistochemistry and microvessel density. *Cancer* 1997;80:899-907.
18. Lessey BA. Endometrial receptivity and the window of implantation. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gyneacol* 2000;14(5):775-88.
  19. Šimunić V. Menstruacijski ciklus. U: Šimunić V, ur. *Ginekologija*. Zagreb, Naklada Ljevak - Medicinska biblioteka 2001;30-60.
  20. Weidner N. Intratumoral microvessel density and prognostic factor in cancer. *Am J Pathol* 1995;147:9-19.
  21. Kirchmer CV, Alamis – Amezcua JM, Martin VG, Lama N, Morgan E, Yang JJ, Yordan EI. Angiogenesis factor in endometrial carcinoma: a new prognostic indicator? *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1879-84.
  22. Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 1999; 109-139.
  23. Loverro G, Vicino M, Mei L. Current findings on the endometrium and human reproduction. *Minerva Ginecol* 2000; 52(6)243-8.
  24. Salamonsen LA, Kovacs GT, Findlay JK. Current concepts of the mechanisms of menstruation. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 1999; 3(2):161-79.
  25. Tabibzadeh S, Shea W, Lessey BA, Broome J. From endometrial receptivity to infertility. *Semin Reprod Endocrinol* 1999; 17(3):197-203.
  26. Silberstein SD, Merriam GR. Physiology of the menstrual cycle. *Cephalalgia* 2000; 20(3): 148-54.

27. Kupešić S, Kurjak A. Uterini uzroci neplodnosti. U: Kurjak A. i sur. (ur.) Ultrazvuk u ginekologiji i porodništvu, Zagreb, Art Studio Azinović d.o.o. 2000; 136-145.
28. Kupešić S, Kurjak A, Funduk-Kurjak B. Jajnik i potpomognuta reprodukcija. U: Kurjak A i sur: Ultrazvuk u ginekologiji i porodništvu. Art Studio Zaninović, Zagreb 2000; 109-127.
29. Hodgen GD. The dominant ovarian follicle. *Fertil Steril* 1982; 38:281-300.
30. Bakos O, Lundkvist O, Wide L, Bergh T. Ultrasonographical and hormonal description of the normal ovulatory menstrual cycle. *Acta Obstet et Gynecol Scand* 1994; 73 (10):790-796.
31. Randall JM, Templeton A. Transvaginal sonographical assessment of follicular and endometrial growth in spontaneous and clomiphene citrate cycles. *Fertil Steril* 1991; 56: 208-212.
32. Koshiba H, Kitawaki J, Ishihara H, Kado N, Kusuki I, Tsukamoto K, Honjo H. Progesterone inhibition of functional leptin receptor mRNA expression. *Mol Hum Reprod* 2001; 7(6):567-72.
33. Ritche WG. Ultrasound in the evaluation of normal and induced ovulation. *Fertil Steril* 1985; 43 (2):167-81.
34. Beier HM, Beier-Hellwig K. Molecular and cellular aspects of endometrial receptivity. *Hum Reprod Update* 1998; 4:448-458.
35. Šimunić V. Uloga prostaglandina u reprodukciji žene. U: Knjiga predavanja. Tematski tečaj trajnog usvršavanja Prostaglandini u ginekologiji, porodništvu i dodirnim područjima. Zagreb, prosinac 2000; 26-29.

36. Ramsey EM, Donner MV. Placental vasculature and circulation in primates. U: Kaufman, P., Miller, R.K. (ur.) Trophoblast Research, Vol. 3: Placental Vascularisation and Blood Flow, 1988; New York, NY Plenum Press, 217-33.
37. Du Bose TJ, Hill LW, Henningan JW jr. Sonography of arcuate blood vessels. J Ultrasound Med. 1985; 4:229-33.
38. Kupešić S, Kurjak A, Bjeloš D, Vujsić S. three dimensional ultrasound and in vitro fertilization are related to age. Fertil Steril 2002; 79:190-7.
39. Jurković D, Jauniaux E, Kurjak A, Campbell S. Transvaginal Color Doppler assessment of the uteroplacental circulation in early pregnancy. Obstet Gynecol 1991; 77: 365-9.
40. Long MG, Boulton JE, Hanson ME, Begent JHR. Doppler time velocity waveform studies of the uterine artery and uterus. Br J Obstet Gynecol 1989; 96: 588-93.
41. Steer CV, Mills CV, Campbell S. Vaginal color Doppler assessment on the day of embryo transfer (ET) accurately predicts patients in an in vitro fertilisation programme with suboptimal uterine perfusion who fail to become pregnant. Ultrasound Obstet Gynecol, 1991; 1:79-82.
42. Goswamy RK, Williams G, Steptoe PC. Decreased Uterine Perfusion: a cause of infertility. Hum Reprod 1989; 3:995-8.
43. Goswamy RK, Steptoe PC. Doppler Ultrasound studies of the uterine artery in spontaneous ovarian cycles. Hum Reprod, 1988; 3:955-8.



44. Bourne TH, Jurković D, Waterstone J, Campbell S, Collins WP. Intrafollicular blood flow during human ovulation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1991; 1:53-7.
45. Scholtes MC, Wladimiroff JW, van Rijen HJM, Hop WCJ. Uterine and ovarian flow velocity waveforms in the normal menstrual cycle: a transvaginal study. *Fertil Steril* 1989; 52:981-5.
46. Battaglia C, Larocca, E, Lanzani A, Valentini M, Gennanzani AR. Doppler ultrasound studies of the uterine arteries in spontaneous and IVF cycles. *Gynecol Endocrinol* 1990; 4: 245- 50.
47. Kaiserman-Abramof IR, Padycula HA. Angiogenesis in the postovulatory primate endometrium: the coiled arteriolar system. *Anat Rec* 1989; 224: 479-89.
48. Kurjak A, Kupešić-Urek S. Normal and abnormal uterine perfusion U: Jaffe R, Warsof LS. (ur.) *Color Doppler Imaging in Obstetrics and Gynecology*, New York, Mc Graw Hill, 1992; 255- 63.
49. Haukson A, Akerlund M, Melin P. Uterine blood flow and myometrial activity at menstruation, and the action of vasopressin and a synthetic antagonist. *Br J Obstet Gynaecol*, 1988; 95: 898- 904.
50. 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.
51. Salle B, Bred-Damon V, Benchaib M. Preliminary report of an ultrasonography and color Doppler uterine score to predict uterine receptivity in in-vitro fertilization programme. *Hum Reprod* 1998; 13:1669-73.

52. Gonen Y, Casper RF. Prediction of implantation by the sonographic appearance of the endometrium during controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization (IVF) *J In Vitro Fertil Embryo Transfer* 1990; 7:146-52.
53. Applebaum M. the uterine biophysical profile. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5:67-8.
54. Kupešić S, Kurjak A, Ujević B. B – mode, color Doppler and three dimensional ultrasound in the assessment of endometrial lesions. *Ultrasound Rev Obstet Gynecol* 2001; 1:50-71.
55. Kupešić S, Bekavac I, Bjeloš D, Kurjak A. Assessment of endometrial receptivity by transvaginal color Doppler and three-dimensional power Doppler ultrasonography in patients undergoing in vitro fertilization procedures. *J Ultrasound Med* 2001; 20:125-34.
56. Fleischer AC, Herbert CM, Sacks GA, Wentz AC, Entman SS, James AE jr. Sonography of the endometrium during the conception and non-conception cycles of in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril* 1986; 46:442-447.
57. The American Fertility Society. Classification of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, mulerian anomalies and intrauterine adhesions. *Fertil Steril* 1988; 49:944.
58. Raga F, Bonilla-Musoles F, Casan EM, Klein O, Bonilla F. Assessment of endometrial volume by three-dimensional ultrasound prior to embryo transfer: clues to endometrial receptivity. *Hum Reprod* 1999; 14:2851-4.
59. Schild RL, Indefrei D, Eschweiler S. Three dimensional endometrial volume calculation and pregnancy rate in an vitro fertilization programme. *Hum Reprod* 1999; 14:1255-1258.

60. Kupešić S, Kurjak A. Predictions of in vitro fertilization outcome by three-dimensional ultrasound. *Human Reprod* 2002; 17 (4):950-55.
61. Zaidi J, Pitroff R, Shaker A, Kyei-Mensah A, Campbell S, Tan SL. Assessment of uterine artery blood flow on the day of human chorionic gonadotropin administration by transvaginal color Doppler ultrasound in an in-vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1996; 5(2):377-81.
62. Tsai YC, Chang JC, Tai MJ, Kung FT, Yang L, Chang SY. Relationship of uterine perfusion to outcome of intrauterine insemination. *J Ultrasound Med* 1996; 15: 63-6.
63. Steer CV, Campbell S, Tan SL, Crayford T, Mills C, Mason B.A., Collins WP. The use of transvaginal color flow imaging after in vitro fertilization to identify optimum uterine conditions before embryo transfer. *Fertil Steril* 1992; 57: 372-6.
64. Dickey R P, Olar TT, Curole D N, Taylor SN, Rye PH. Endometrial pattern and thickness associated with pregnancy outcome after assisted reproduction technologies. *Hum Reprod* 1992; 7: 418- 21.
65. Smith B, Porter R Ahuja K, Craft L. Ultrasonic assessment of endometrial changes in stimulated cycles in an in vitro fertilization and embryo transfer program. *J In Vitro Fertil Embryo Transfer* 1984; 1: 233-8.
66. Rabinowitz R, Laufer N, Lewin A, Navot D, Barl, Margalioth EJ, Schenker JJ. The value of ultrasonographic endometrial measurement in the prediction of pregnancy following in vitro fertilisation. *Fertil Steril* 1986; 45: 824- 43.

67. Li TC, Nuttall L, Klentzeris L, Cooke ID. How well does ultrasonographic measurement of endometrial thickness predict the results of histological dating. *Hum Reprod* 1992; 7: 1-5.
68. de Ziegler D, Bessis R, Frydman R. Vascular resistance of uterine arteries: physiological effects of estradiol and progesterone. *Fertil Steril* 1991; 55: 775-8.
69. Myatt L, Brewer A, Brockman DE. The action of nitric oxide in the perfused human fetal-placental circulation. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:687-92.
70. Ramsay B, De Belder A, Campbell S, Moncada S, Martin JF. A nitric oxide donor improves uterine artery diastolic blood flow in normal and early pregnancy and in women at high risk of preeclampsia. *Eur J Clin Invest* 1994; 24:76-8.
71. Kupešić S, Kurjak A, Vujisić S, Petrović Z. Luteal phase defect: comparison between Doppler velocimetry, histological and hormonal markers. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9: 105- 112.
72. Sher G, Zouves C, Feinman M. A rational basis for the use of combined heparin/aspirin and IV Ig immunotherapy in the treatment of recurrent IVF failure associated with antiphospholipid antibodies. *Am J Reprod Immunol* 1998; 39 :391-4.
73. Sher G, Matzner W, Feinman M. The selective use of heparin/aspirin therapy, alone or in combination with intravenous immunoglobulin G in the management of antiphospholipid antibodies positive women undergoing in vitro fertilisation. *Am J Reprod Immunol* 1998; 40: 74-82.

74. Toner J, Flood J. Fertility after the age 40. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1993; 20 (2):261-272.
75. Munne S, Alikani M, Tomkin G, Grifo J, Cohen J. Embryo morphology, developmental rates and maternal age are correlated with chromosome abnormalities. *Fertil Steril* 1995; 64: 382-391.
76. Gallardo E, Simon C, Levy M, Guanes P, Remohi J, Pellicer A. Effect of age on sperm fertility potential: oocyte donation as a model. *Fertil Steril* 1996; 66 (2):260-264.
77. Wise P, Kashon M, Krajinak K, Cai A, Scarbrough K, Harney J, McShane T, Lloyd J, Weiland N. Aging of the female reproductive system: a window into brain aging. *Recent Prog Horm Res* 1997; 52:279-303.
78. 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.
79. Pellicer A, Simon C, Remohi J. Effects of aging on the female reproductive system. *Hum Reprod* 1995; 10 suppl 2:77-83.
80. Navot D, Bergh P, Williams M, Garrisi G, Guzman I, Sandler B, Grunfeld L. Poor oocyte quality rather than implantation failure as a cause of age related decline in female fertility. *Lancet* 1991; 337:1375.
81. 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.

82. Gindoff P, Jewelewicz R. Reproductive potential in the older women. *Fertil Steril* 1986; 46:989-1001.
83. Kipersztok S, Gindoff P. Assisted reproductive management for the older women. *Assisted Reproduction Reviews* 1991; 1(2):77-83.
84. Schmidt P, Gindoff P, Baron D, Rubinow D. Basal and stimulated gonadotropin levels in the perimenopause. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175(3):643-650.
85. Gindoff P, Schmidt P, Rubinow D. Response to Clomiphene Citrat challenge test in normal women through perimenopause. *Gynecol Obstet Invest* 1997; 43: 186-191.
86. Penzia A, Thompson I, Alper M, Oskowitz S, Berger M. Successful use of gamete intrafallopian transfer does not reverse the decline in fertility in women over 40 years of age. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 37-39.
87. Sherman B, korenmann S. Hormonal characteristics of the human menstrual cycle through reproductive life. *J Clin Invest* 1975; 55:699-706.
88. Rozenwaks Z, Damario M. Contemporary treatment strategies: egg donation. *Reproductive Endocrinology, Surgery and Technology*. Lippincott Raven Publishers, Philadelphia/New York 1996; p 1432.
89. Seifer D, Lambert-Messerlian G, Hogan J, Gardiner A, Blazar A, Berk C. Day 3 serum inhibin B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril* 1997; 67:110-114.
90. Smotrich D, Widra E, Gindoff P, Levy M, Hall J, Stillman R. Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1995; 64 (6):1136-1140.

91. Lawson R, El-Toukhy T, Kassab A, Taylor A, Braude P, Parsons J, Seed P. Poor response to ovulation induction is a stronger prediction of early menopause than elevated basal FSH: a life table analysis. *Hum Reprod* 2003; 18(3):527-533.
92. van Montfrans JM, van Hoff MHA, Huirne JA, Tanathatoe SJ, Sandrezadeh S, Martens F, van Vugt JMG, Lambalk CB. Basal FSH concentrations as a marker of ovarian ageing are not related to pregnancy outcome in a general population of women over 30 years. *Human Reprod* 2004; 19(2):430-434.
93. Jurema MW, Bracero NJ, Garcia JE. Fine tuning cycle day 3 hormonal assessment of ovarian response improves in vitro fertilization outcome in gonadotropin-releasing hormone antagonist cycle. *Fertil Steril* 2003; 80(5):1156-61.
94. 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.
95. Lass A, Skull J, Mc Veigh E, Margara R, Winston RM. Measurements of ovarian volume by transvaginal sonography before ovulation induction with human menopausal gonadotropin for in-vitro-fertilization can predict poor response. *Hum Reprod* 1997; 12(2):294-7.
96. 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.
97. Wallach EE. Pitfalls in evaluating ovarian reserve. *Fertil Steril* 1995; 63:12-4.

98. Reuss ML, Kline J, Santos R, Levin B, Timor-Tritsh I. Age and the ovarian follicle pool assessed with transvaginal ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:624-7.
99. Chang MY, Chiang CH, Hsieh TT, Soong KY, Hsu KH. Use of antral follicle count to predict the outcome of assisted reproduction technologies. *Fertil Steril* 1998; 69:505-10.
100. Weidner N. Intratumoral microvessel density and prognostic factor in cancer. *Am J Pathol* 1995; 147:9-19.
101. Hollingsworth H, Kohn E, Steinberg S, Rothenberg Mj, Merino MJ. Tumor angiogenesis in advanced stage ovarian carcinoma. *Am J Pathol* 1995; 147;33:41.
102. Tufan E, Elter, K, Durmusoglu F. Assessment of reproductive ageing patterns by hormonal and ultrasonographic ovarian reserve test. *Hum Reprod* 2004; 19(11)2484-89.
103. Kupešić S. The present and future role of three-dimensional ultrasound in assisted conception. Editorial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18:191-194.
104. Engmann L, Sladkevicius P, Agrawal R, Bekir JS, Campbell S, Tan SL. Value of stromal blood flow velocity measurement after pituitary suppression in the prediction of ovarian responsiveness and outcome of in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril* 1999; 71:22-9
105. Pellicer A, Ardiles G, Neuspiller F, Remoni J, Simon C, Bonilla-Musoles F. Evaluation of the ovarian reserve in young low responders with normal basal level of follicle stimulating hormone using the three dimensional ultrasonography. *Fertil Steril* 1998; 70:671-5.



106. Robert Y, Dubrulle F, Gaillandre L, Ardeans Y, Thomas-Desrousseaux P, Lemaitre L. Ultrasound assessment of ovarian stroma hypertrophy in hyperandrogenism and ovulation disorders: visual analysis versus computerized quantifications. *Fertil Steril* 1995; 64:307-12.
107. Kupešić S, Bjeloš D and Kurjak A. Three – dimensional ultrasound in the assessment of infertility. *Ultrasound Rev Obstet Gynecol* 2001; 1:149-166.
108. Ng EH, Chan CC, Tang OS, Yeung WS, Ho PC. Endometrial and subendometrial blood flow measured during early luteal phase by three-dimensional power Doppler ultrasound in excessive ovarian responders. *Hum Reprod* 2004; 19(4):924-31.
109. Ng EH, Chan CH, Tang OS, Yeung WSB, Ho PC. Comparison of endometrial and subendometrial blood flow measured by three-dimensional power Doppler ultrasound between stimulated and natural cycles in the same patients. *Hum Reprod* 2004; 19(10):2385-2390.
110. Raga F, Bonilla-Musloes F, Casan EM, Klein O, Bonilla F. Assessment of endometrial volume by three-dimensional ultrasound prior to embryo transfer: clues to endometrial receptivity. *Hum Reprod* 1999; 14(11):2851-2854.
111. Deichert U, Hackeloer BJ, Daume E. The sonographic and endocrinological evaluation of the endometrium in the luteal phase. *Hum Reprod* 1986; 1:219-22.
112. Lee A, Sator M, Kratchowil A, Deutinger J, Vytiska-Binsdorfer E, Bernachek G. Endometrial volume change during spontaneous menstrual cycles: volumetry by transvaginal three-dimensional ultrasound. *Fertil Steril* 1997; 68:831-5.

113. Baba K, Ishihara O, Hayashi N, Saitoh M, Taya J, Kinoshita K. Three-dimensional ultrasound in embryo transfer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16:372-3.
114. Yaman C, Ebner T, Sommergruber M, Hartl J, Polz W, Tews G. Three-dimensional endometrial volume estimation as a predictor of pituitary down-regulation in an IVF-embryo transfer programme. *Hum Reprod* 2000; 15:1698-1702.
115. Turnbull LW, Rice CF, Horsman A, Robinson J, Killick SR. Magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasound of the uterus prior to embryo transfer. *Human Reprod* 1994; 9:2438-43.
116. Denis AL, Guido M, Adler RD, Bergh P, Brenner C. Antiphospholipid antibodies and pregnancy rates and outcome in in vitro fertilisation patients. *Fertil Steril* 1997; 67: 1084-90.
117. Guidice LC. Growth factors and growth modulators in human uterine endometrium: their potential relevance to reproductive medicine. *Fertil Steril* 1994; 61:1-7.
118. Threadgill D W, Dlugosz AA, Hansen LA. Targeted disruption of mouse EGF receptor: affect of genetic background on mutant phenotype. *Science* 1995; 269: 230-4.
119. Gonen Y, Calderon M, Direnfeld M, Abramovici H. The impact of sonographic assessment of the endometrium and meticulous hormonal monitoring during natural cycles in patient with failed donor artificial insemination. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1991; 1:122-6.

120. Abdalla HL, Brooks AA, Johnson MR, Kirkland A, Thomas A, Studd JW. Endometrial thickness: a predictor of implantation in ovum recipients. *Hum Reprod* 1994; 9: 363- 6.
121. Khalifa E, Brzyski RG, Oehninger S, Acosta AA, Muasher S J. Sonographic appearance of the endometrium: the predictive value for the outcome of in vitro fertilisation in stimulated cycles. *Hum Reprod* 1992; 7:677-80.

## Sažetak

Primjena trodimenzionalnog ultrazvuka uz pomoću obojenog i pulzirajućeg doplera omogućuje iscrpni prikaz i procjenu ovarijskog volumena, ocjenu broja antralnih folikula, analizu stromalne vaskularne mreže kao i ocjenu endometrijske receptivnosti u pacijentica uključenih u IVF postupke. Rezultati ove disertacije ukazuju 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. Indeks protočnosti na razini endometrija pokazao se dobrim prediktorom za procjenu endometrijske zrelosti. Uočeno je zamjetno smanjenje volumena jajnika, broja antralnih folikula i indeksa protočnosti (FI) u odnosu na porast starosne dobi pacijentica. 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 pacijentica 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 pacijentici uključenoj u IVF postupak uvođenjem prilagođenih stimulacijskih protokola. Stoga primjena trodimenzionalnog ultrazvuka može postati nezaobilazno pomoćno sredstvo u ocjeni ovarijskog odgovora i endometrijske receptivnosti pacijentica uključenih u programe potpomognute oplodnje.

## 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. Flow index (FI) at the level of endometrium was demonstrated as accurate and sensitive predictor in the assessment of endometrial maturity. 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 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.

## Životopis

Rođena sam u Zagrebu 14. siječnja 1967. gdje sam završila osnovnu i srednju školu. Medicinski fakultet, Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 1985. godine, na kojem sam diplomirala 1990. obranivši diplomski rad pod naslovom "Ginekološka sepsa kao infektološki problem".

Poslijediplomski znanstveni studij na Medicinskom Fakultetu, Sveučilišta u Zagrebu "Ultrazvuk u Kliničkoj medicini" upisala sam 1991., a magistarski rad pod temom "Combined color Doppler and hormonal study of ovarian vascularity in infertile and fertile patients" obranila sam 6. prosinca 1996.

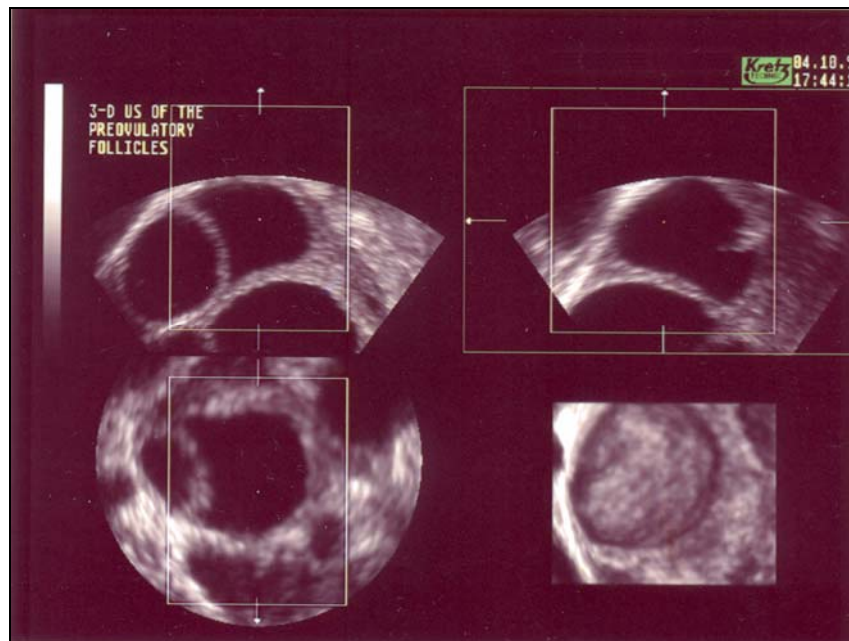
U razdoblju od 1992. do 1999. radila sam kao znanstveni novak i specijalizant ginekologije i porodništva. Tijekom izobrazbe u specijalistu ginekologa i porodničara boravila sam u slijedećim ustanovama u inozemstvu u svrhu daljnjeg usavršavanja u Rambam Medical Centar, Haifa, Izrael (24.09.1992. do 30.11.02.), Erasmus Universiteit Rotterdam, Academic Hospital Rotterdam Dijikzigt, Nizozemska (travanj 1993.) i Bartholomey Hospital, London, Engleska (ožujak 1998.).

Od 31.ožujka 1999. radim u Poliklinici "Dr. Marton", A. Hebranga 20/II, Zagreb. Stjecanjem naziva specijaliste iz ginekologije i opstetricije, nastavila sam trajno usavršavanje boravkom na odjelu za reproduksijsku medicinu i ginekološku endokrinologiju Splošne Bolnice Maribor, Slovenija (studen 2000.) te izobrazbom na poslijediplomskim tečajevima I. Kategorije "Humana reprodukcija i ginekološka endokrinologija" tijekom 2001. i 2004. god. Do sada sam kao autor objavila 17 znanstvenih publikacija i 9 poglavlja u knjigama. Aktivno sudjelujem u izvođenju nastave poslijediplomskog studija iz "Ultrazvuka u kliničkoj medicini" smjer



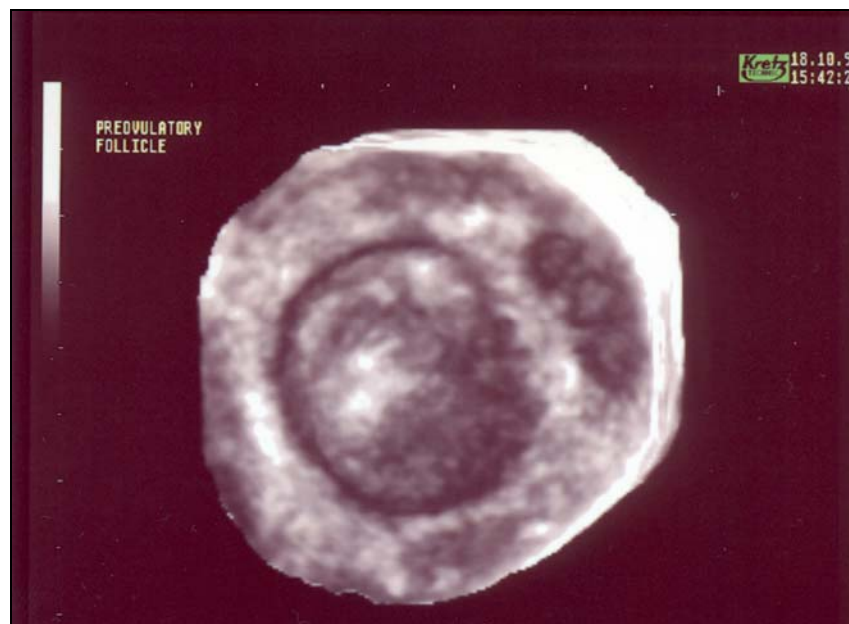
Ginekologija i opstetricija, kao i na poslijediplomskom tečaju stalnog usavršavanja liječnika “Ultrazvuk u ginekologiji i porodništvu”.

**Dodatak**



**Slika 1**

Trodimenzionalni ultrazvučni prikaz vodećeg folikula



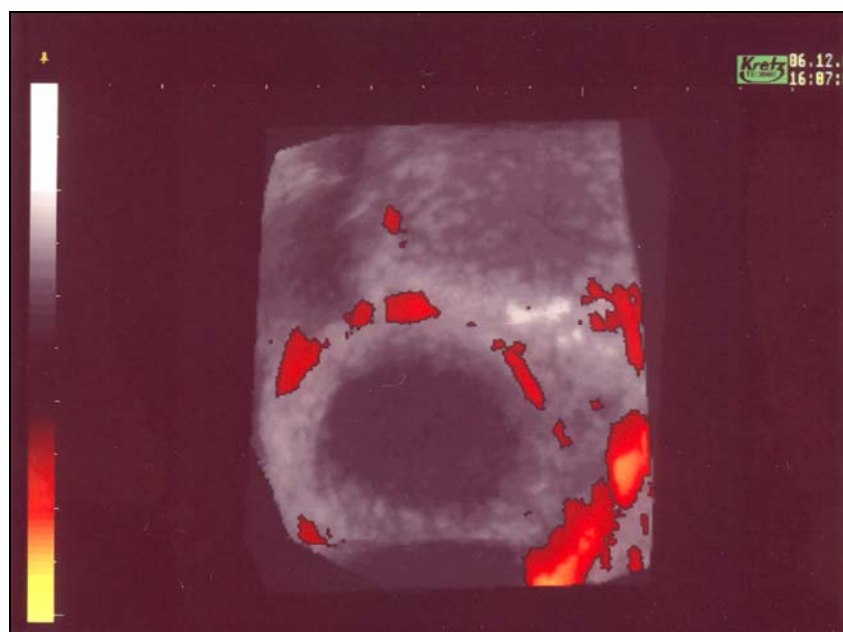
**Slika 2**

Prikaz periovulacijskog folikula tehnikom trodimenzionalnog ultrazvuka.



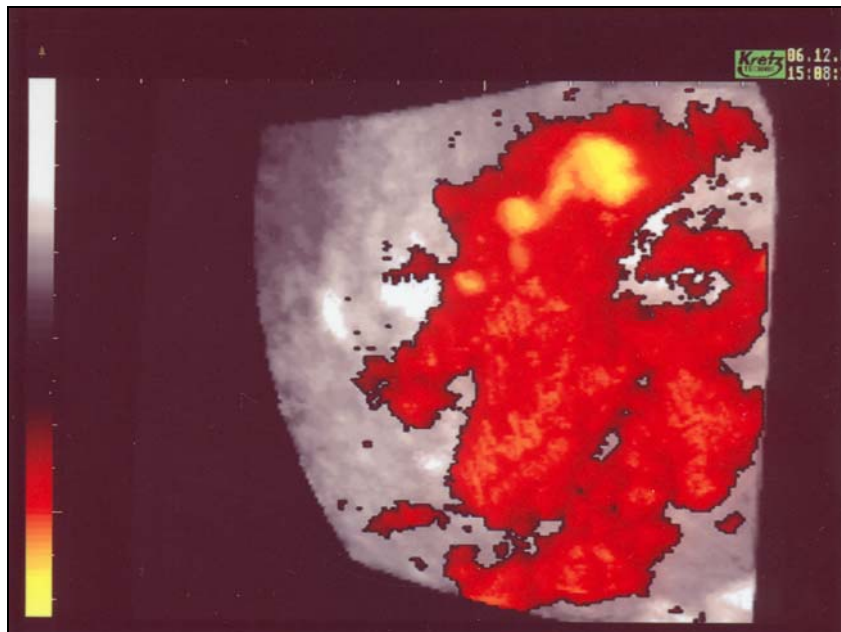
Slika 3

Prikaz svježe formiranog korpus luteuma tehnikom trodimenzionalnog ultrazvuka



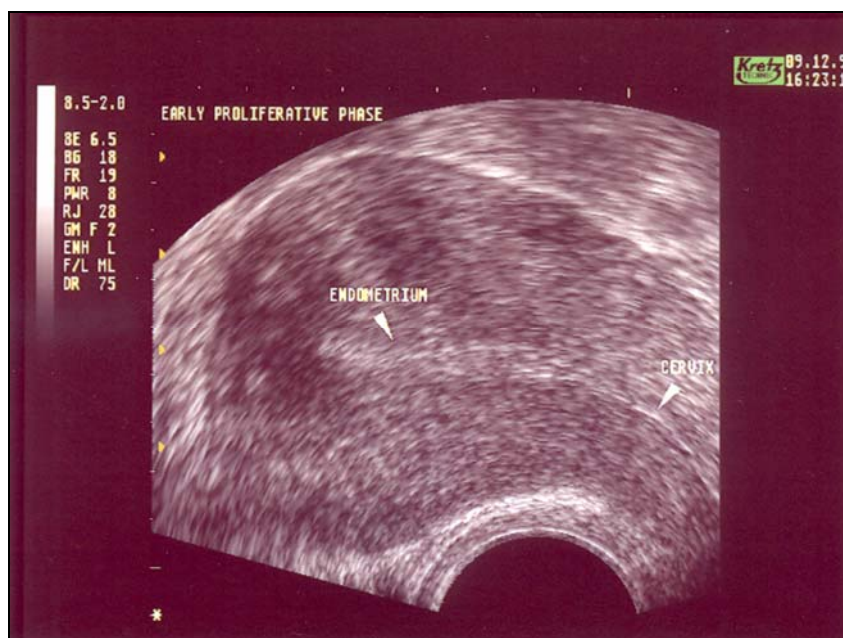
Slika 4

Ocjena perifolikularne vaskularne mreže tehnikom obojenog trodimenzionalnog doplerskog ultrazvuka.



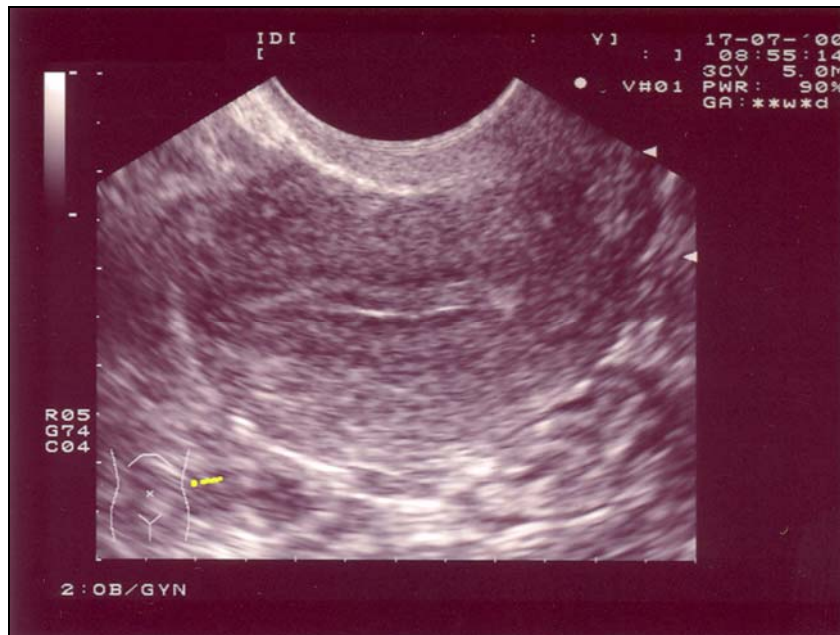
Slika 5

Prikaz izražajne vaskularne mreže korpus luteuma tehnikom trodimenzionalnog obojenog doplera. Zamjećuju se naglašena, nepravilna kapilarna mreža.



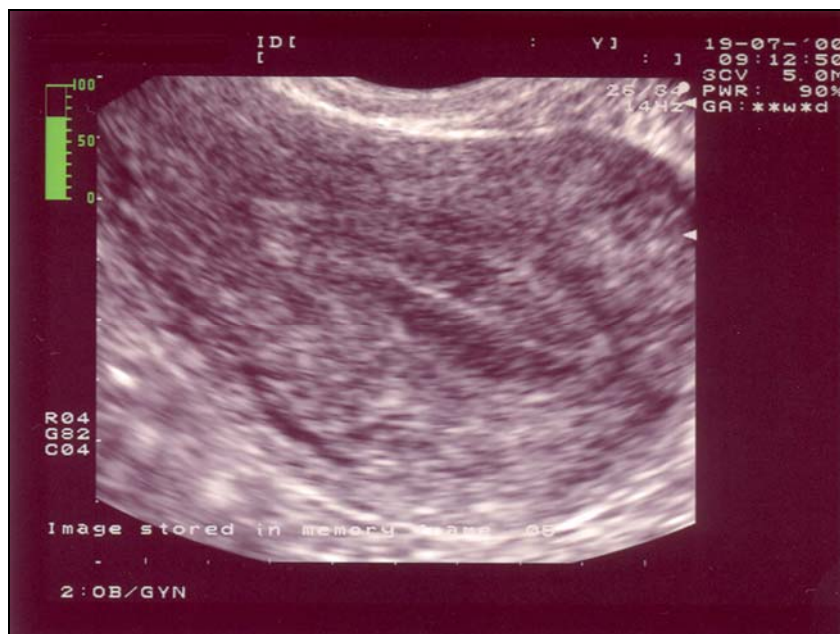
Slika 6

Prikaz endometrija tijekom rane proliferacijske faze. Uočava se njegov tanak, ehogeni, linearni odjek.



Slika 7

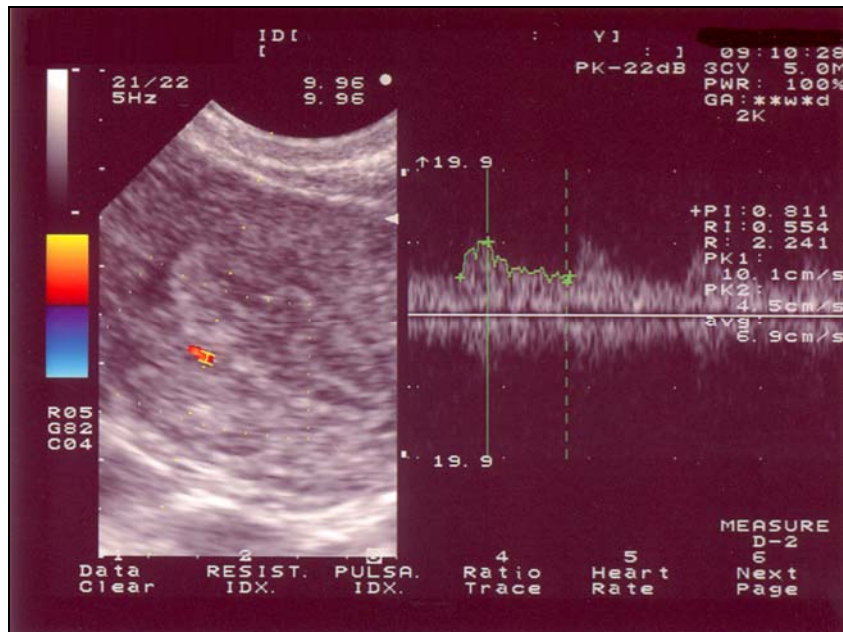
Prikaz proliferacijski promijenjenog endometrija. Uočava se naglašeni linearni središnji odjek.



Slika 8

Proliferacijski promijenjen, trolinijski endometrij sa središnjim linearnim odjekom. Jasno se prikazuje tanko ograničena linija koja ga odvaja od miometrija.





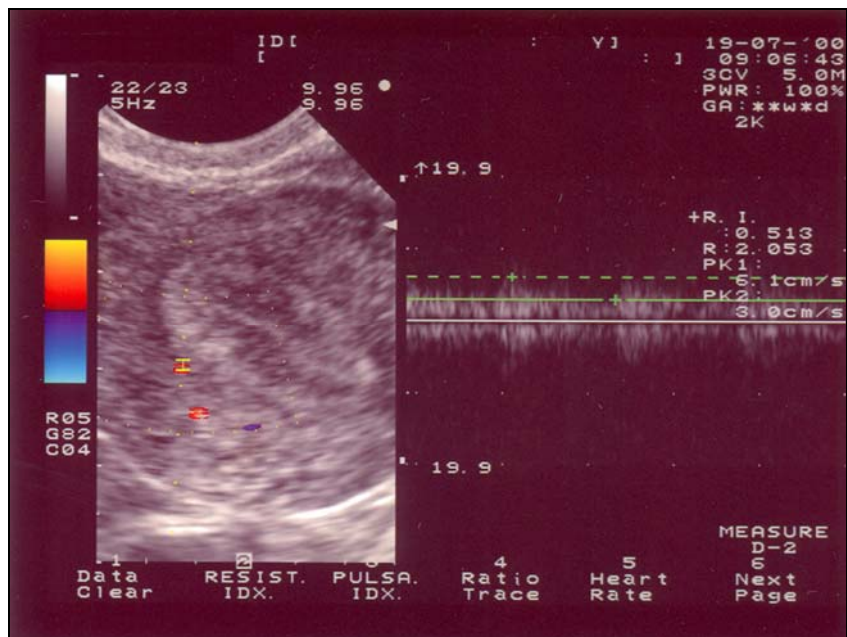
Slika 9

Obojeni doplerski zapis iz spiralnih arterija na periferiji trolinijskog endometrija. Analiza doplerskih signala omogućuje procjenu endometrijske primjenljivosti.



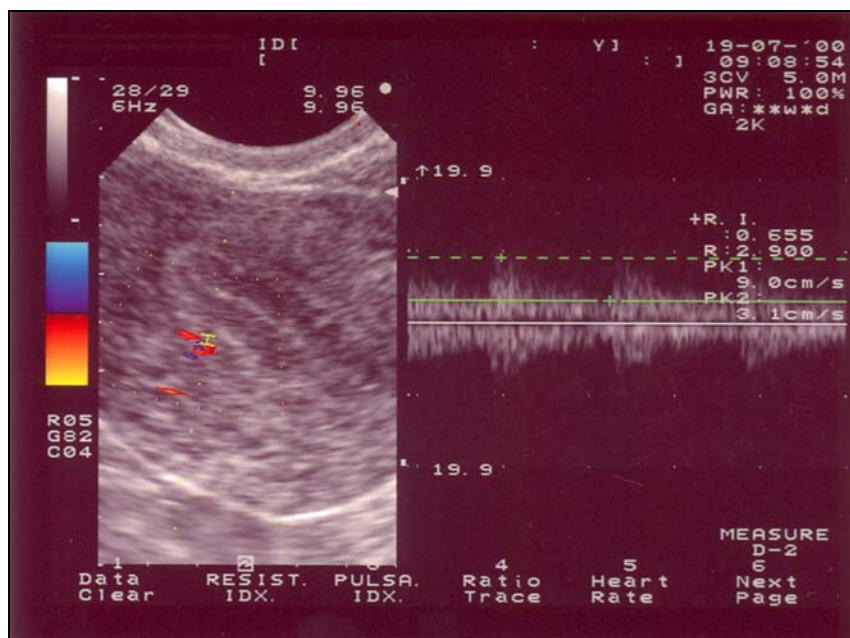
Slika 10

Prikaz sekrecijski promijenjenog endometrija. Jasno se uočava prijelaz radijalnih iz arkuatnih arterija unutar miometrija, kao i bazalnih odnosno spiralnih arterija pri prijelazu miometrija u endometriju.



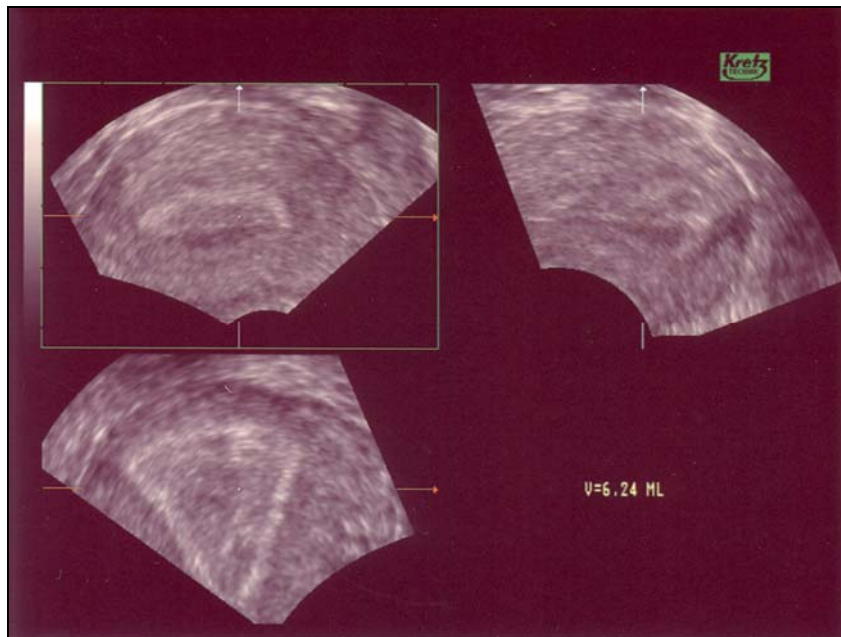
Slika 11

Doplerski zapis izdvojen iz spiralnih arterija tijekom periovulacijskog razdoblja kada se uočava smanjeni indeks otpora ( $RI=0,51$ ) i povećana brzina protoka.



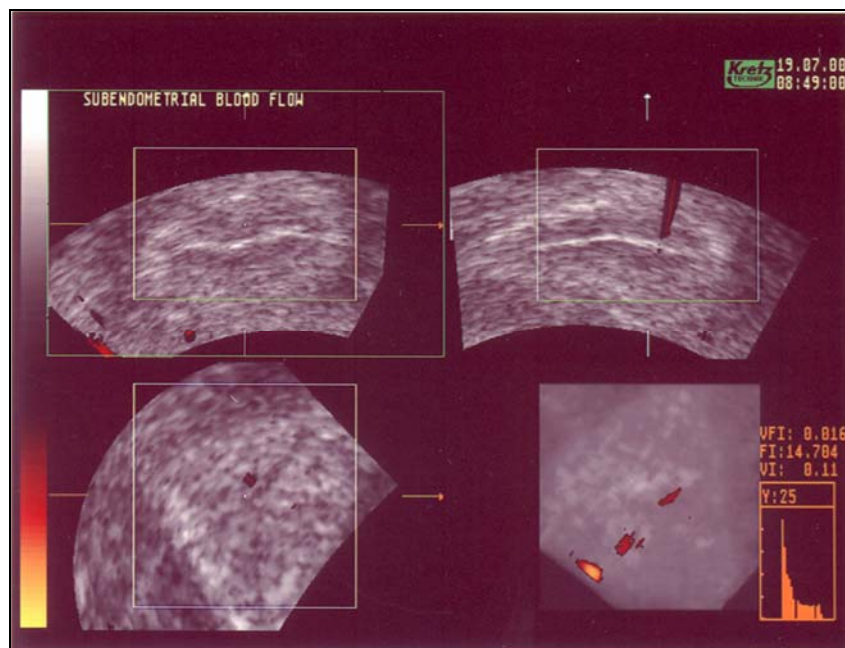
Slika 12

Spiralne arterije analizirane transvaginalnim obojenim doplerom. Njihovi su krajnji završeci kapilarna mreža koja opskrbljuje funkcionalni sloj endometrija.



Slika 13

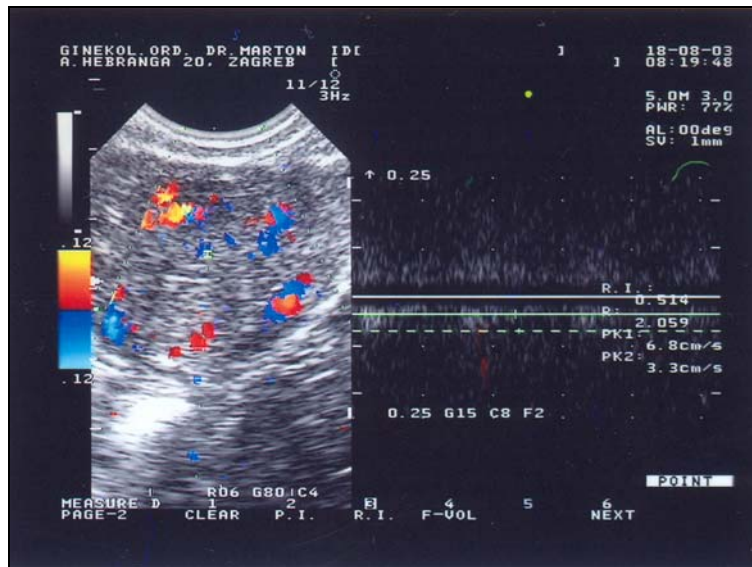
Ocjena endometrijskog volumena tehnikom trodimenzionalnog ultrazvuka.



Slika 14

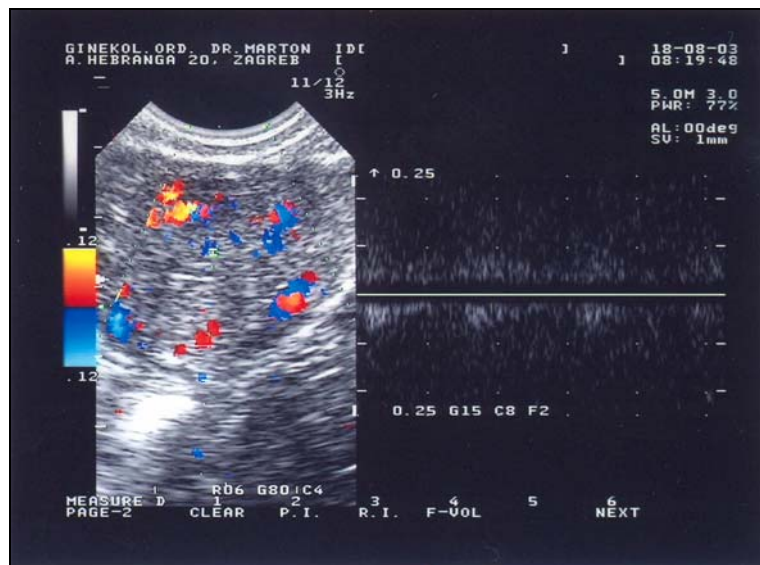
Endometrijski protok analiziran indeksom protočnosti (FI) tehnikom 3DPD.





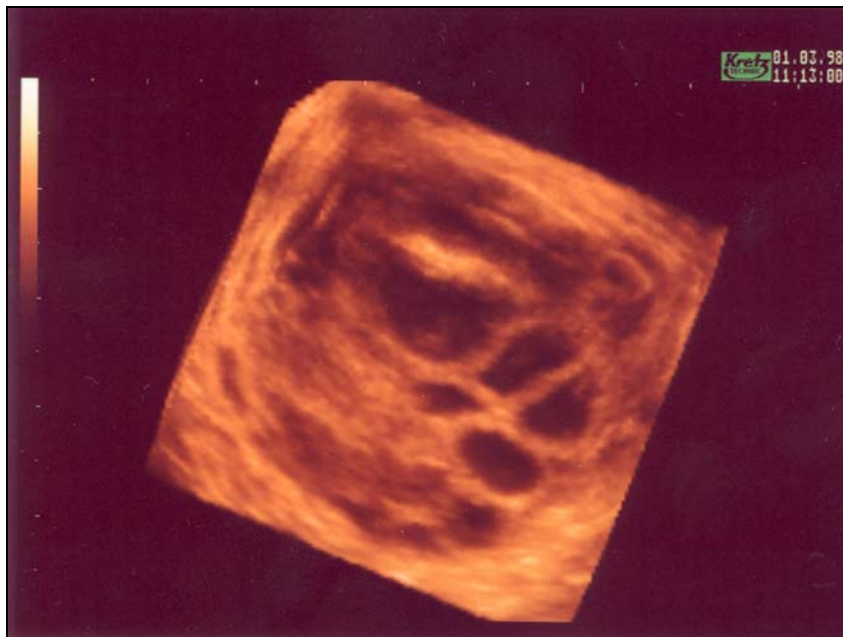
Slika 15

Prikaz miometrija i grananje uterinih krvnih žila tehnikom transvaginalnog obojenog doplera unutar miometrija.



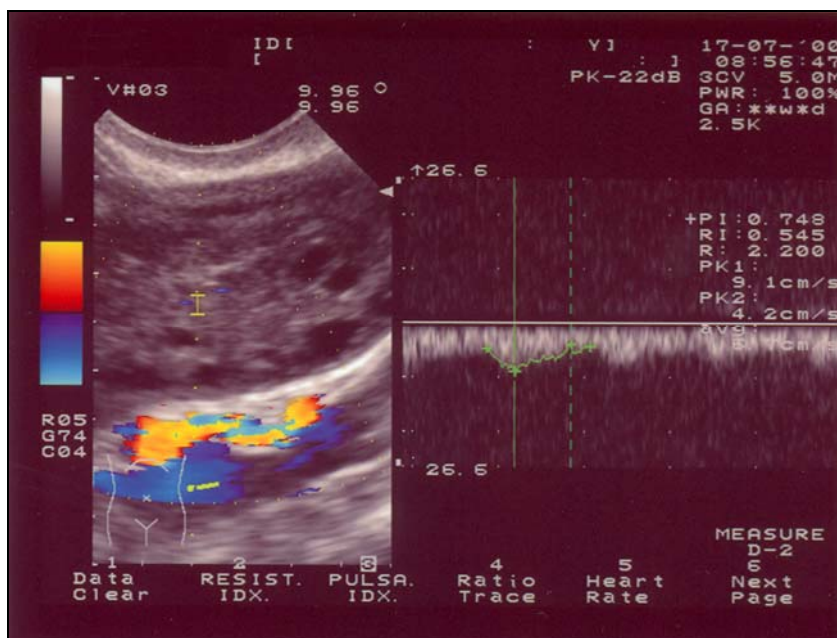
Slika 16

Doplerski zapis izdvojen iz spiralnih arterija. Obratiti pozornost na položaj mjernog volumena (unutar endometrija).



Slika 17

Trodimenzijski prikaz jajnika koji omogućuje procjenu broja antralnih folikula u svrhu ocjene odgovora jajnika na stimulaciju ovulacije.



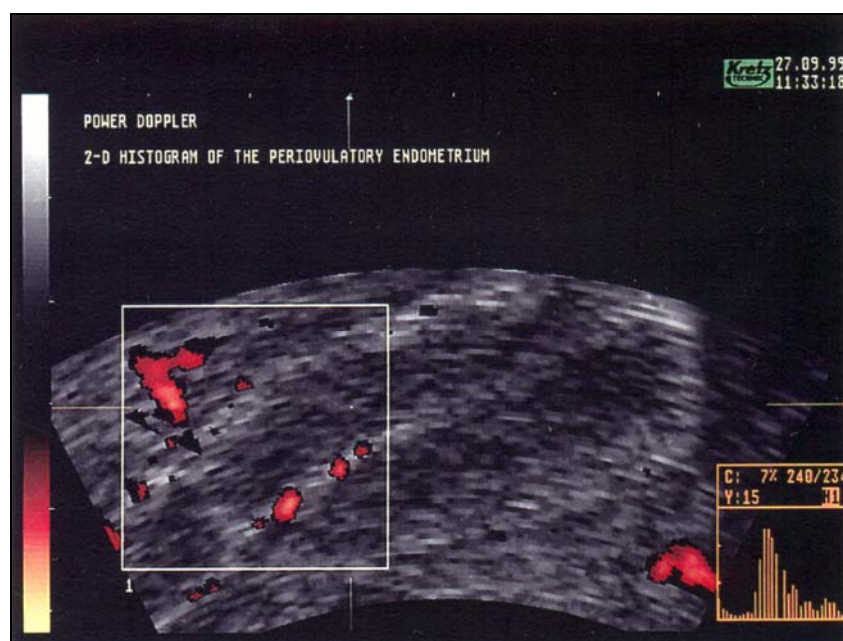
Slika 18

Ocjena stromalne vaskularne mreže tehnikom transvaginalnog obojenog doplera.



Slika 19

Prikaz arborizacije uterine vaskularne mreže tehnikom trodimenzionalnog obojenog doplera. Uočava se prijelaz spiralnih arterija u kapilarnu intraendometrijsku mrežu.



Slika 20

Procjena endometrijske prožiljenosti, tehnikom trodimenzionalnog obojenog doplera, analizom indeksa protočnosti (FI).



**Slika 21**

Prikaz sekrecijski promijenjenog endometrija. Uočava se njegov homogeno, ehogen izgled u odnosu na miometrij.