

UNIVERZITET U NIŠU
MEDICINSKI FAKULTET

Sonja Z. Pop-Trajković-Dinić

**UTICAJ ENDOMETRIOZE NA ISHOD
VANTELESNE OPLODNJE**

Doktorska disertacija

Niš, 2013

UNIVERSITY OF NIŠ
MEDICAL FACULTY

Sonja Z. Pop-Trajković-Dinić

**IMPACT OF ENDOMETRIOSIS ON IN
VITRO FERTILIZATION OUTCOME**

PhD thesis

Niš, 2013

Podaci o mentoru i članovima komisije

Mentor: Prof.dr Vekoslav Lilić, Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet

Predsednik komisije: Prof.dr Jasmina Popović, Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet

Član komisije: Prof.dr Vesna Kopitović, Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet

Datum odbrane;

UTICAJ ENDOMETRIOZE NA ISHOD VANTELESNE OPLODNJE

Endometriozom je često ginekološko oboljenje kod žena reproduktivne dobi. Učestalost oboljenja u opštoj populaciji kreće se između 10-15% a kod žena sa sterilitetom zastupljena je čak i do 40%.

Endometriozom je jedan od najvećih izazova za ginekologe koji se bave problemom steriliteta. Mehanizam nastanka infertiliteta zbog endometrioze još uvek je nepoznat. Mnogi faktori mogu dovesti u vezu infertilitet i endometriozom. Primenom metode vantelesne oplodnje (VTO) moguće je uticati na neke od ovih faktora u cilju poboljšanja reproduktivne funkcije. Međutim, ono što se i dalje javlja kao problem u samom programu vantelesne oplodnje, jeste odgovor pacijentkinja sa endometriozom na ovarijalnu stimulaciju. Uvidom u literaturu nailazi se na veliki broj kontraverznih zaključaka. U savremenom lečenju endometrioze laparoscopska hirurgija predstavlja prvu liniju terapije i smatra se „gold standard“ metodom lečenja ovog uzroka neplodnosti. Činjenica je da veliki broj mlađih pacijentkinja (40-50%) ostvari koncepciju u prve dve godine nakon korektno urađene laparoscopske procedure od strane iskusnog ginekologa. I dalje, dakle, ostaje preko 50% pacijentkinja koje postaju kandidati za vantelesnu oplodnju, kao jednu od komplementnih, a ne konkurentnih metoda lečenja bračne neplodnosti.

Endometriozom u postupku VTO predstavlja ozbiljan problem, kako za ginekologe u cilju dobijanja što većeg broja kvalitetnih jajnih ćelija, tako i za embriologe u cilju dobijanja što većeg broja kvalitetnih embriona. Savremena literatura susreće se sa problemom smanjenog ovarijalnog odgovora kod žena operisanih od endometrioze, posebno kod onih gde postoji recidiv bolesti. Postoji razilaženje u stavovima autora i različite studije pokušavaju da ukažu na najbolji put. Literatura navodi različite pristupe pacijentkinjama sa endometriozom koje ulaze u program VTO, a u odnosu na godine starosti, veličinu endometrioma, stadijume endometrioze i pristup kod recidiva endometrioze. Podaci su kontraverzni, i do sada nema većih randomiziranih studija koje bi jasno ukazivale na uticaj endometrioze na ishod VTO i koje bi formirale protokole pristupa pacijentkinjama sa endometriozom, a koje svoju koncepciju ostvaruju putem VTO.

Cilj našeg istraživanja je stoga bio sledeći:

1. Ispitati ovarijalnu rezervu pacijentkinja operisanih od endometrioze pre ulaska u program VTO
2. Procena ovarijalnog odgovora na stimulaciju u postupku VTO kod pacijentkinja operisanih od endometrioze
3. Procena ishoda VTO (stope kliničkih trudnoća, pobačaja i porođaja) kod pacijentkinja operisanih od endometrioze
4. Uticaj stadijuma (I-IV) endometrioze na tok i ishod VTO
5. Uticaj recidiva endometrioze na ovarijalnu rezervu, ovarijalni odgovor, kao i na tok i ishod VTO
6. Ispitati šta daje bolji uspeh VTO: ponovna operacija endometrioze pre ulaska u program VTO ili ulazak u program VTO sa recidivom endometrioze
7. Formiranje protokola pristupa pacijentkinjama sa endometriozom koje su u postupku VTO

Ispitivanje je urađeno kao prospektivno-retrospektivna studija na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra u Nišu i Zavodu za humanu reprodukciju Klinike za ginekologije i akušerstvo Kliničkog centra Vojvodine u periodu od 2009. do 2012. godine. Prospektivni deo studije podrazumevao je praćenje pacijentkinja u postupku vantelesne oplodnje (VTO) a restrospektivni deo se odnosi na dijagnostičke procedure i operacije pre uključivanja pacijentkinja u postupak VTO. U ispitivanje je uključeno 235 pacijentkinja koje su prošle program VTO. Ispitivana grupa obuhvatila je 78 pacijentkinja sa endometriozom kao uzrokom bračne neplodnosti, a kontrolna grupa 157 pacijentkinja sa tubarnim uzrokom bračne neplodnosti. Određene pacijentkinje prošle su više od jednog ciklusa na istoj klinici. Kod ostalih su podaci o prethodnim pokušajima VTO dobijeni na osnovu otpusnih listi iz drugih VTO centara. Nakon zadovoljavanja kriterijuma za uključivanje i isključivanje iz istraživanja kod svih pacijentkinja posmatran je 21 definisan parametar u postupku VTO: Bazalne vrednosti FSH, starost pacijentkinja, Body mass index, pušenje, prethodne trudnoće, dužina steriliteta u godinama, protokol stimulacije, broj ampula utrošenih za stimulaciju, dužina stimulacije, broj folikula većih od 15mm, broj aspiriranih jajnih ćelija, broj dobijenih embriona, broj transferiranih embriona, ukupna stopa trudnoća po embriotrasferu (ET), stopa biohemijskih trudnoća po embriotransferu, stopa kliničkih trudnoća po embriotransferu, stopa pobačaja, stopa multiplih trudnoća, stopa porođaja po ET, stopa prekinutih ciklusa VTO i stopa hiperstimulacije. U okviru ispitivane grupe svi parametri praćeni su i u odnosu na stadijum i recidiv endometrioze. U odnosu na stadijum endometrioze pacijentkinje su

podeljene u dve podgrupe – I obuhvata pacijentkinje sa I i II stadijumom endometriozе, II podgrupa obuhvata pacijentkinje sa III i IV stadijumom endometriozе. Svi navedeni parametri istraživanja poređeni su između dve podgrupe i u odnosu na kontrolnu grupu. U odnosu na recidiv endometriozе ispitivana grupa pacijentkinja podeljena je na tri podgrupe: prvu čine pacijentkinje jednom operisane endometriozе koje su bez znakova endometriozе u momentu uključivanja u postupak VTO, drugu čine pacijentkinje takođe jednom operisane od endometriozе koje imaju recidiv endometriozе u momentu uključivanja u postupak VTO i treću čine pacijentkinje dva ili više puta operisane od endometriozе a bez znakova endometriozе u momentu uključivanja u postupak VTO. Svi parametri poređeni su između podgrupa međusobno kao i u odnosu na kontrolnu grupu.

Nakon analize rezultata I njihove komparacije sa podacima iz aktuelne literature I dosadašnjih istraživanja iz ove oblasti došli smo do sledećih zaključaka:

- Prisustvo endometriozе u postupku VTO ne utiče na kvalitet embriona kao ni na stopu fertilizacije, implantacije, kliničkih trudnoća i porođaja. Međutim, prisustvo endometriozе utiče na broj oocita, te ove pacijentkinje u postupku stimulacije zahtevaju veći broj ampula gonadotropina pa su samim tim i troškovi lečenja do postizanja trudnoće veći. Benefit postupka VTO kod pacijentkinja sa endometriozom delimično leži u kontrolisanoj ovarijalnoj hiperstimulaciji i dobijanju većeg broja oocita, što omogućava izbor kvalitetnijih oocita i samim tim bolju fertilizaciju. Takođe izbor dovoljnog broja kvalitetnih embriona za transfer kompenzuje narušenu implantaciju. Rezultati sugerišu dodatno na benefit primene GnRH analoga nakon operacije a pre ulaska u postupak VTO. Neophodna su dalja istraživanja u pravcu tačnog mehanizma dejstva GnRH analoga. Idealan model za ovo istraživanje bio bi postupak VTO sa donacijom oocite, pri čemu bi se ispitivao kvalitet oocite i receptivnost endometrijuma pre i nakon terapije GnRH analogima.
- Pacijentkinje sa III i IV stadijumom endometriozе imaju smanjenu ovarijalnu rezervu, lošiji odgovor ovarijuma u postupku stimulacije, veliki procenat otkazanih ciklusa i nižu stopu kliničkih trudnoća i porođaja u odnosu na pacijentkinje sa I i II stadijumom endometriozе. I pored goreg ishoda VTO u poređenju sa pacijentkinjama sa minimalnom i blagom endometriozom kao i u odnosu na one sa tubarnim infertilitetom, ipak 31% kliničkih trudnoća i blizu 21% porođaja kod ovih pacijentkinja i dalje predstavlja odličnu stopu, te VTO predstavlja i dalje najefikasniji

vid tretmana koji treba predložiti infertilnim pacijentkinjama sa ovim problemom s obzirom na jako nisku stopu spontanih trudnoća kod istih.

- Hirurški tretman kod pacijentkinja sa endometriozom pre ulaska u postupak VTO i dalje ostaje kontraverzan. Rezultati studije ukazuju na to da je laparoscopska ekscizija endometrioma udružena sa permanentnim kvantitativnim oštećenjama ovarijalne rezerve. Ovo oštećenje, međutim, je bar delom prisutno i pre operacije i uzrokovano samom bolešću. Takođe, za razliku od pacijentkinja sa smanjenom ovarijalnom rezervom zbog godina života ili prevremenog popuštanja ovarijalne funkcije, kod pacijentkinja sa endometriozom i prethodnom operacijom nije narušen kvalitet embriona, stopa fertilizacije ili implantacije. One čak imaju istu stopu kliničkih trudnoća i porođaja kao i pacijentkinje sa tubarnim infertilitetom. Povezanost operacije i smanjenog ovarijalnog odgovora u postupku stimulacije gonadotropinima uvek seimati na umu kod pacijentkinja sa endometriozom koje se uključuju u postupak VTO. Ekspertiza hirurga, ekstenzija bolesti (naročito kada su u pitanju bilateralni endometriomi), prethodne intervencije na ovarijumima jesu faktori koji određuju kakav će efekat operacija imati na ovarijalnu rezervu.
- Kada je u pitanju rekurentna endometrioza, ponovna operacija pogoršava ishod VTO i treba je izbegavati. Osim u slučajevima neizdrživog bola koda pacijentkinje kao i nalaza suspektnih ovarijalnih masa, pacijentkinju sa rekurentnom endometriozom treba odmah uključiti u postupak VTO, bez ponovne operacije.
- Predložen je algoritam pristupa pacijentkinjama sa endometriozom i problemom infertiliteta. Pacijentkinju sa problemom infertiliteta i suspektnom endometriozom treba odmah uputiti na dijagnostičko-terapijsku laparoskopiju. Ukoliko nakon operacije endometrioza bude i patohistološki verifikovana pacijentkinju treba uključiti u terapiju GnRH analogima i ponuditi joj VTO kao optimalan tretman. Pacijentkinjama sa problemom infertiliteta, prethodnom operacijom zbog endometrioze i ponovnom endometriozom treba odmah ponuditi VTO uz eventualni pretretman GnRH analogima u trajanju od tri meseca.

Ključne reči: endometrioza, infertilitet, vantelesna oplodnja, laparoskopija

Naučna oblast: Ginekologija

Uža naučna oblast: Humana reprodukcija

Impact of endometriosis on in vitro fertilization outcome

Endometriosis is a frequent gynecological disease most often diagnosed in women during the reproductive years. It has been estimated that endometriosis occurs in roughly 10–15% of general population, and in women with infertility up to 40%.

Endometriosis is one of the biggest challenges for gynecologists who deal with the problem of infertility. Mechanism of infertility occurrence due to endometriosis is still unknown. Many factors can demonstrate the connection between infertility and endometriosis. Using the method of in-vitro fertilization (IVF), it is possible to influence some of these factors in order to improve reproductive function. However, what still is the issue of in-vitro fertilization program is a response to ovarian stimulation of patients with endometriosis. A number of controversial conclusions can be made when going through the literature on this topic. In the modern treatment of endometriosis, laparoscopic surgery is the first line treatment and is considered the "gold standard" method of treating female infertility. The fact is that a large number of younger patients (40-50%) conceive in the first two years after a laparoscopic procedure done correctly by an experienced gynecologist. So there is still more than 50% of patients to become candidates for in-vitro fertilization, as a complementary, rather than competing method of treating marital infertility.

Endometriosis in IVF treatment is a serious problem, both for gynecologists in order to obtain a greater number of egg cells, and for embryologists in order to obtain a greater number of high-quality embryos. Modern literature is facing a problem of reduced ovarian response in women operated on for endometriosis, especially in those where there is a recurrence. There is a divergence in the opinion of the authors, and various studies attempt to point out the best route. Literature reports different approaches to patients with endometriosis who enter the IVF program, in relation to age, size of the endometrioma, endometriosis stages and approach to recurrence of endometriosis. The data are controversial, and so far there are no major randomized trials that clearly indicate the impact of endometriosis on the outcome of the IVF and which would form protocols approach to patients with endometriosis who conceive through IVF program.

Therefore, the aim of our study was:

1. To examine ovarian reserve in patients operated on for endometriosis, prior to entering the IVF program.
2. Assessment of ovarian response to stimulation in the IVF procedure in patients operated on for endometriosis.
3. Evaluation of IVF outcome (rates of clinical pregnancy, abortion and childbirth) in patients operated on for endometriosis.
4. The impact of (I-IV) endometriosis stage on the IVF course and outcome.
5. The impact of endometriosis recurrence on ovarian reserve, ovarian response, as well as on the course and outcome of the IVF.
6. Examine what gives higher success rate of IVF: a re-operation of endometriosis before entering the IVF program or entering into the IVF program with recurrence of endometriosis.
7. Establishment of protocols for assessment of the patients with endometriosis who are in the process of IVF.

The study was conducted as a prospective-retrospective study at the Department of Gynecology and Obstetrics, Clinical Center Nish, and the Institute of Human Reproduction, Department of Gynecology and Obstetrics, Clinical Center Vojvodina, in the period from 2009. to 2012. Prospective part of the study included monitoring of the patients in the process of in-vitro fertilization (IVF), and the retrospective section applies to diagnostic procedures and surgeries before entering patients in IVF process. The study included 235 patients who had undergone the IVF program. The study group included 78 patients with endometriosis as a cause of marital infertility, and the control group of 157 patients with tubal cause of marital infertility. Certain patients underwent more than one cycle at the same clinic. For other patients, the data of previous IVF attempts, were obtained from the discharge lists from other IVF centers. After satisfying the criteria for inclusion and exclusion from the study, in all patients was observed 21 defined parameter in the IVF procedure: Basal FSH, patient age, body mass index, smoking, previous pregnancy, length of infertility in age, stimulation protocol, number of ampoules used for stimulation, length of stimulation, number of follicles larger than 15 mm, number of aspirated egg cells, number of obtained embryos, number of transferred embryos, overall pregnancy rate per embryo transfer (ET), biochemical pregnancy rate per embryo transfer, clinical pregnancy rate per embryo transfer, the rate of abortion, multiple pregnancy rate, birth rate per ET, the rate of interrupted IVF cycle and the rate of hyperstimulation. All the parameters in the study group were monitored and compared

to the stage and recurrence of endometriosis. In relation to the stage, patients were divided into two subgroups – I group included patients with I and II stage of endometriosis, II group included patients with III and IV stage of endometriosis. All these parameters used in research were compared between the two groups and compared with the control group. In relation to recurrence of endometriosis, the examined group of patients was divided into three subgroups: the first group consisted of patients who had undergone one surgical procedure and showed no signs of endometriosis at the moment of involvement in IVF process; the second group consisted of patients who had undergone one surgical procedure but had recurrence of endometriosis at the moment of involvement in IVF process, and the third group consisted of patients who had undergone two or more surgical procedures and showed no signs of endometriosis at the moment of involvement in IVF process. All parameters were compared among the groups and with the control group.

After the results had been examined and compared to current literature data and past studies in the field, the following conclusions were made:

- Presence of endometriosis in the IVF procedure does not affect the quality of embryo, or the rate of fertilization, implantation, clinical pregnancies and labors. However, presence of endometriosis affects the number of oocytes, so these patients need more ampoules of gonadotropins in the process of stimulation, which increases the cost of treatment to achieve pregnancy. The benefit of IVF procedure for patients with endometriosis lies partly in controlled ovarian hyperstimulation and achieving greater number of oocytes, which enables better choice of quality oocytes and thus a better fertilization. Likewise, the choice of sufficient number of quality embryos for transfer compensates for the disrupted implantation. The results add to benefit of using GnRH analogues. Ideal model for this research would be IVF procedure with donation of oocytes, where the quality of oocytes and receptiveness of endometrium before and after GnRH analogues treatment would be examined.
- Patients with III and IV stage of endometriosis have a reduced ovarian reserve, weaker response of ovarium to stimulation, a high percentage of cancelled cycles and low rate of clinical pregnancies and deliveries, compared to patients with I and II stage of endometriosis. Despite a worse outcome of IVF, compared to patients with minimum and mild endometriosis and patients with tubal factor infertility, 31% of clinical pregnancies and almost 21% of deliveries of these patients is an excellent rate,

making IVF still the most effective type of treatment that should be suggested to infertile patients with this problem, considering their very low rate of spontaneous pregnancies.

- Surgical treatment of patients with endometriosis before entering IVF procedure still remains controversial. Results of the study show that laparoscopic excision of endometrium, is associated with permanent quantitative damage of ovarian reserve. This damage is, however, at least partly present even before surgery and caused by the very disease. Likewise, contrary to patients with decreased ovarian reserve due to age or early declining of ovarian function, patients with endometriosis who have undergone a surgical treatment, the quality of embryos and the rate of fertilization and implantation are not undermined. They even have the same rate of clinical pregnancies and deliveries as the patients with tubal infertility. Correlation of surgery and lower ovarian response in the process of gonadotropine stimulation should always be considered when patients with endometriosis enter the IVF procedure. Surgical expertise, extension of disease (especially when it comes to bilateral endometrioma), previous ovarian interventions; determine the effect of the surgery on the ovarian reserve.
- In case of recurrent endometriosis, new operation worsens the IVF outcome and should be avoided. Except in case of excruciating pain and suspected ovarian masses, when a patient with recurrent endometriosis should immediately be involved in IVF procedure without new surgery.
- An algorithm of approach to patients with endometriosis and infertility problem has been suggested. Patients with infertility problem and suspected endometriosis should immediately be sent to diagnostic and therapeutic laparoscopy. If after the surgery endometriosis is qualified as histopathological, patient should undergo GnRH analogue therapy and should be offered IVF as an optional treatment. Patients with infertility problem, who have undergone a surgical procedure for endometriosis and have recurrent endometriosis, should immediately be offered IVF with a possible treatment with GnRH analogues for a period of three months.

Key words: endometriosis, infertility, in vitro fertilization, laparoscopic surgery

Scientific area : gynecology

Specialized scientific area : human reproduction

SADRŽAJ

1. UVOD

1.1. PATOGENEZA ENDOMETRIOZE	2
1.2. ETIOLOŠKI FAKTORI	4
1.3. LOKALIZACIJA ENDOMETRIOZE	11
1.4. KLASIFIKACIJA ENDOMETRIOZE	13
1.5. KLINIČKA SLIKA ENDOMETRIOZE	17
1.6. ENDOMETRIOZA I INFERTILITET	21
1.7. DIJAGNOZA ENDOMETRIOZE	24
1.8. TERAPIJA ENDOMETRIOZE	34
1.9. VANTELESNA OPLODNJA	41
1.10. ISHOD VANTELESNE OPLODNJE	44
2. CILJEVI	45
3. MATERIJAL I METODE	46
4. REZULTATI	53
5. DISKUSIJA	72
6. ZAKLJUČAK	90
7. LITERATURA	92

1.UVOD

Endometriozu kao entitet opisao je još 1860 godine Rokitansky. Ovo benigno ginekološko oboljenje karakteriše se ekstremnom raznolikošću, tako da i danas, više od sto godina kasnije, predstavlja praktični i teorijski izazov savremenoj medicini jer uz sve teorije i analize njena suština ostaje nedovoljno spoznata.(1,2)

Definiše se kao prisustvo endometrijalnog tkiva (žlezdi i strome) van uobičajenog mesta, odnosno van uterusa. Najčešća mesta implantacije ektopičnog endometrijuma jesu organi male karlice i peritoneum. Bolest u svojoj prezentaciji varira od minimalnih lezija do masivnih ovarijalnih endometriotičnih cisti koje narušavaju tubo-ovarijalnu anatomiju i ekstenzivnih adhezija koje često zahvataju creva, bešiku i ureter. Promene označene kao implantati sastoje se uglavnom od endometrijalne strome i žlezda, ili i jednog i drugog, gradeći usamljene lezije. One mogu biti male, mikroskopski vidljive, ali i nešto veće, dostižući veličinu od nekoliko centimetara. Grupisanjem implanata nastaju ognjišta, stvarajući tako promene većih razmera. Kada je promena toliko izražena da se može palpirati govorimo o endometrijalnim nodusima. Ukoliko implant sadrži taman hemosiderinski materijal, koji potiče od menstrualnog odliva aberantnog endometrijuma, takva formacija naziva se endometriom. Danas je prihvaćeno da se termin endometriom odnosi na endometrijalna žarišta isključivo na jajniku. Endometriom je najčešće cistične građe, njegova je cistična struktura omeđena endometrijalnim epitelom koji je često prekinut zonama vezivnog tkiva. S obzirom da inflamacija skoro uvek prati ektopičan endometrijalni rast, adhezije su često prisutne pored endometrijalnog žarišta, bez obzira na njegov oblik, tako da značajno utiču na tok oboljenja. (3,4,5)

Endometrioza je hormonski zavisna bolest, čemu u prilog govori činjenica da se ovo oboljenje razvija tokom reproduktivnog period žene u periodu izražene ovarijalne steroidogeneze, kao i da je veoma retko pre menarhe (u svetu je opisano svega nekoliko slučajeva). Duži period izražene estrogene aktivnosti deluje kao predisponirajući faktor, tako da je incidenca ovog oboljenja povišena kod gojaznih pacijentkinja koje imaju više nivo endogenih estrogena. Suprotno, niža incidenca uočava se kod osoba sa smanjenom produkcijom endogenih estrogena, kao što su sportistkinje ili žene koje puše, dok oboljenje

posle menopauze praktično iščezava. Ova evidentna povezanost razvoja endometrijalnih žarišta i nivoa estrogena poslužila je i kao osnova medikamentoznog tretmana.(6,7)

Incidencu endometrioze teško je kvantifikovati, s obzirom da su žene sa ovom bolešću često asimptomatične. Primarni metod dijagnoze jeste laparoskopija, sa ili bez biopsije za histopatološku potvrdu. Koristeći ovaj standard, većina studija iznosi godišnju učestalost laparoskopski dijagnostifikovane endometrioze od 1,6 na 1000 žena starosti 15-49 godina. Kod asimptomatskih žena prevalenca endometrioze varira od 2 do 22%, u zavisnosti od ispitivane populacije.(8) Međutim, zbog svoje povezanosti sa infertilitetom i hroničnim pelvičnim bolom, endometrioza ima veću prevalencu u ovoj populaciji žena. U grupi infertilnih žena, prevalenca je 20-50%, odnosno 40-50% u grupi žena koje imaju hroničan pelvični bol.(9)

1.1.PATOGENEZA ENDOMETRIOZE

Iako je oboljenje opisano još sredinom devetnaestog veka, tačna patogeneza endometrioze je i dalje nepoznata. Logično nametnuto pitanje odakle endometrijum na ektopičnom mestu, dovelo je do izvođenja velikog broja eksperimenata, intenzivnih kliničkih ispitivanja i nastanka velikog broja teorija o patogenezi ovog oboljenja. (10) Od svih publikovanih teorija izdvajaju se sledeće:

IMPLANTACIONA TEORIJA

Najstarija i najšire prihvaćena teorija o nastanku endometrioze, originalno predložena od strane Sampsona 1927 godine, bazira se na pretpostavci da oboljenje nastaje diseminacijom implanata koji se sastoje od endometrijalnih ćelija transtubarnom regurgitacijom u toku menstruacije (često se naziva i teorija retrogradne menstruacije). Endometrijalni fragmenti dalje adheriraju i invadiraju peritonealni mezotel i razvijaju opskrbu krvlju, što dovodi do opstanka i rasta implanta.(11) U prilog ovoj teoriji ide visoka incidenca endometrioze kod osoba sa kongenitalnim anomalijama odvodnog puta menstrualnog odliva (agenezija vagine, neperforirani himen, transversalna vaginalna pregrada, cervikalna atrezija ili nekomunikantni funkcionalni rog uterusa). Kod ovih žena, sama korekcija opstrukcije već dovodi do poboljšanja bolesti. (12) Iako ima najveći broj pristalica, ova teorija ne može objasniti udaljena žarišta endometrioze kao što su: pluća, CNS, retroperitonealni prostor, urinarni sistem itd. Ove lokalizacije podržavaju sledeću teoriju nastanka.

LIMFOGENA I HEMATOGENA TEORIJA

Ekstrapelvična endometrioza, iako retka (1-2%), može se objasniti vaskularnom ili limfatičnom diseminacijom endometrijalnih ćelija na genitalne organe (vulva, vagina, cerviks), creva (apendiks, rektum sigmoidni kolon), pluća, pleuralni prostor, mozak, nerve i kožu (epiziotomija i drugi hirurški ožiljci, umbilikus, ingvinalna regija). Retroperitonealni prostor obiluje limfogenom cirkulacijom, tako da slučajevi gde ne postoje peritonealni implantati, već samo izolovane retroperitonealne lezije sugerišu na limfogeni put širenja. Takođe, tendenca endometrijalnog adenokarcinoma da se širi limfogenim putem ukazuje na lakoću kojom endometrijum može biti transportovan ovim putem. Iako atraktivna, ova teorija ostaje insuficijentna u objašnjenju kako jedna benigna bolest može imati maligni put širenja.(13)

CELOMSKA METAPLAZIJA

Teorija celomske metaplazije sugerše da je parijetalni peritoneum pluripotentno tkivo koje metaplazijom može preći u tkivo histološki potpuno identično normalnom endometrijumu. S obzirom da ovarijumi i progenitori endometrijuma, Milerovi kanali, vode poreklo od celomskog epitela, metaplazija može objasniti nastanak ovarijalne endometrioze. Dodatno, teorija je proširena i na peritoneum, zbog proliferativnog i diferencijalnog potencijala peritonealnog mezotela. Teorija objašnjava slučajeve endometrioze u odsustvu menstruacije kod premenarhalnih i postmenopauzalnih žena, kao i kod muškaraca tretiranih estrogenima i orhiektomije zbog karcinoma prostate. Međutim odsustvo endometrioze na drugim tkivima koja vode poreklo od celomskog epitela ne idu u prilog ovoj teoriji. (14,15)

INDUKCIONA TEORIJA

Indukciona teorija predstavlje zapravo modifikovanu teoriju celomske metaplazije. Po njoj neki endogeni (nedefinisan) biohemijski faktor može indukovati transformaciju nediferentovanih peritonealnih ćelija u endometrijalno tkivo. Ova teorija podžana je eksperimentima na zečevima, ali još uvek ne na primatima. (16)

1.2.ETIOLOŠKI FAKTORI

Patogeneza endometrioze danas ne bi bila u ovakvoj konfuziji kada bi njen etiološki faktor bio poznat. Bez obzira koja će teorija biti prihvaćena, potreban je još jedan dodatni, etiološki faktor za razvoj endometrioze. Nekoliko etioloških faktora danas ima hipotetičku ulogu u nastajanju endometrioze.

GENETSKI FAKTORI

Genetske studije koje su Simpson i kolege sprovele na ženama još 1980 došle su do rezultata da 5,9% ženskih srodnika i 8,1% majki žena koje boluju od endometrioze, takođe boluje od iste bolesti. Dalja istraživanja pokazala su da žene sa endometriozom čiji najbliži ženski srodnici (majka i sestra) takođe imaju endometriozu imaju mnogo veći rizik za teži stadijum bolesti (61%) od žena čiji ženski srodnici ne boluju od endometrioze (24%) . Stefansson i saradnici u svojoj analizi velike populacije na Islandu pokazali su da je kod žena sa endometriozom rizik kod sestara za istu bolest 5,2% a kod daljih ženskih srodnika 1,56%. Studija je takođe pokazala veću učestalost endometrioze kod monozigotnih bliznakinja. Smatra se da endometrioza nastaje interrekcijom multiplih gena i faktora sredine, slično dijabetu, hipertenziji i astmi. (17,18,19)

IMUNOLOŠKI FAKTORI

Iako veliki broj žena bar jednom u životu ima retrogradnu menstruaciju, neće se kod svake razviti endometrioza. Endometrijalne ćelije koje se vraćaju u peritonealnu šupljinu bivaju „ očišćene“ od strane makrofaga, NK ćelija i limfocita. Gledano na ovaj način svaka disfunkcija imunog sistema u toku retrogradne menstruacije može dovesti do endometrioze.

Ispitivanjem peritonealne tečnosti kod žena sa endometriozom pronađen je veći broj makrofaga. Iako bi ovaj povećani broj logično trebao biti usmeren na supresiju proliferacije endometrijuma, makrofagi kod žena sa endometriozom zapravo imaju stimulatorni efekat na endometrijalno tkivo (za razliku od zdravih žena gde su makrofagi usmereni na eliminaciju ektopičnih ćelija). Jedna studija pokazala je da cirkulišući monociti dobijeni od žena sa endometriozom u in vitro uslovima dovode do proliferacije endometrijalnih ćelija, dok monociti dobijeni od žena bez endometrioze imaju suprotan efekat. (slika 1) Novije studije ukazuju na činjenicu da narušena funkcija makrofaga, a ne njihov povećan broj dovodi do proliferacije endometrijalnog tkiva. (20,21)

NK (natural killer) ćelije jesu imune ćelije koje pokazuju citotoksičnu aktivnost prema stranim ćelijama. Iako je broj ovih ćelija u peritonealnoj šupljini kod žena sa endometriozom normalan, dokazano je da kod ovih žena NK ćelije pokazuju manju citotoksičnost prema endometriju. (22)

Celularni imunitet takođe može biti poremećen kod žena sa endometriozom, što se prvenstveno odnosi na T limfocite. Tako, upoređujući broj T limfocita kod žena sa endometriozom i bez nje, ne postoji razlika u broju u perifernoj krvi ali je broj znatno veći u peritonealnoj tečnosti kod žena sa endometriozom. Takođe kod žena sa endometriozom povećana je aktivnost T limfocita usmerena na sopstveni endometrijum. (23)

I humoralni imunitet igra ulogu u nastanku endometrioze. Endometrijalna antitela klase IgG češće se detektuju u serumu žena koje boluju od endometrioze. Jedna studija je takođe identifikovala antitela klase IgG i IgA usmerena protiv ovarijuma i endometrijuma ne samo u serumu, već i u vaginalnom i cervikalnom sekretu žena obolelih od endometrioze. Svi ovi rezultati ukazuju na činjenicu da bi endometrioza mogla biti sastavni deo neke autoimune bolesti. (24)

Brojni citokini, posebno interleukini takođe se dovode u vezu sa endometriozom. Povišeni nivoi interleukina-1beta identifikovani su kod žena sa endometriozom. Takođe je dokazano je da se u endometrijalnim stromalnim ćelijama žena obolelih od endometrioze nalazi izuzetno velika količina IL-6. Nivoi IL-6 u serumu veći od 2pg/ml i TNF-alfa u peritonealnoj tečnosti veći od 15pg/ml mogu biti korišćeni kao diskriminatorne vrednosti u cilju postavljanja dijagnoze. Od ostalih citokina i faktora rasta koji se dovode u vezu sa endometriozom, najčešće se spominje vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF). (slika 1) Nivoi ovog faktora povećani su u peritonealnoj tečnosti kod žena sa endometriozom.(25,26,27)



Slika 1: Kaskada događaja nakon aktivacije makrofaga (Endometriosis:McGraw Hill Professional,2005)

U novije vreme sve veći broj studija u prvi plan ističe imunološke faktore, te zapravo svrstava endometrioze u autoimune bolesti. Ovome u prilog ide udruživanje endometrioze sa drugim autoimunim bolestima. Kod žena sa endometriozom češći je sistemski lupus, Sjogrenov sindrom, reumatoidni artritis i multipla skleroza. Hipotiroidizam je sedam puta a fibromijalgija dva puta češća kod žena sa endometriozom. Alergija se javlja kod 61 % ovih žena u odnosu na 18% u normalnoj populaciji a astma kod 12% u odnosu na 5% u populaciji. Žene sa endometriozom su u riziko grupi za habitualne pobačaje. 2008 godine otkrivena su antitela na endometrijalnu stromu kod 60% pacijentkinja sa endometriozom. Smatra se da upravo ova anti-endometrijalna antitela mogu biti delimično odgovorna za lošu implantaciju koja vodi infertilitetu. (28,29)

HORMONSKI FAKTORI

Hormon koji je definitivno doveden u vezu sa razvojem endometrioze jeste estrogen. Iako je glavno mesto produkcije estrogena ovarijum, mnoga ekstraovarijalna tkiva (u prvom

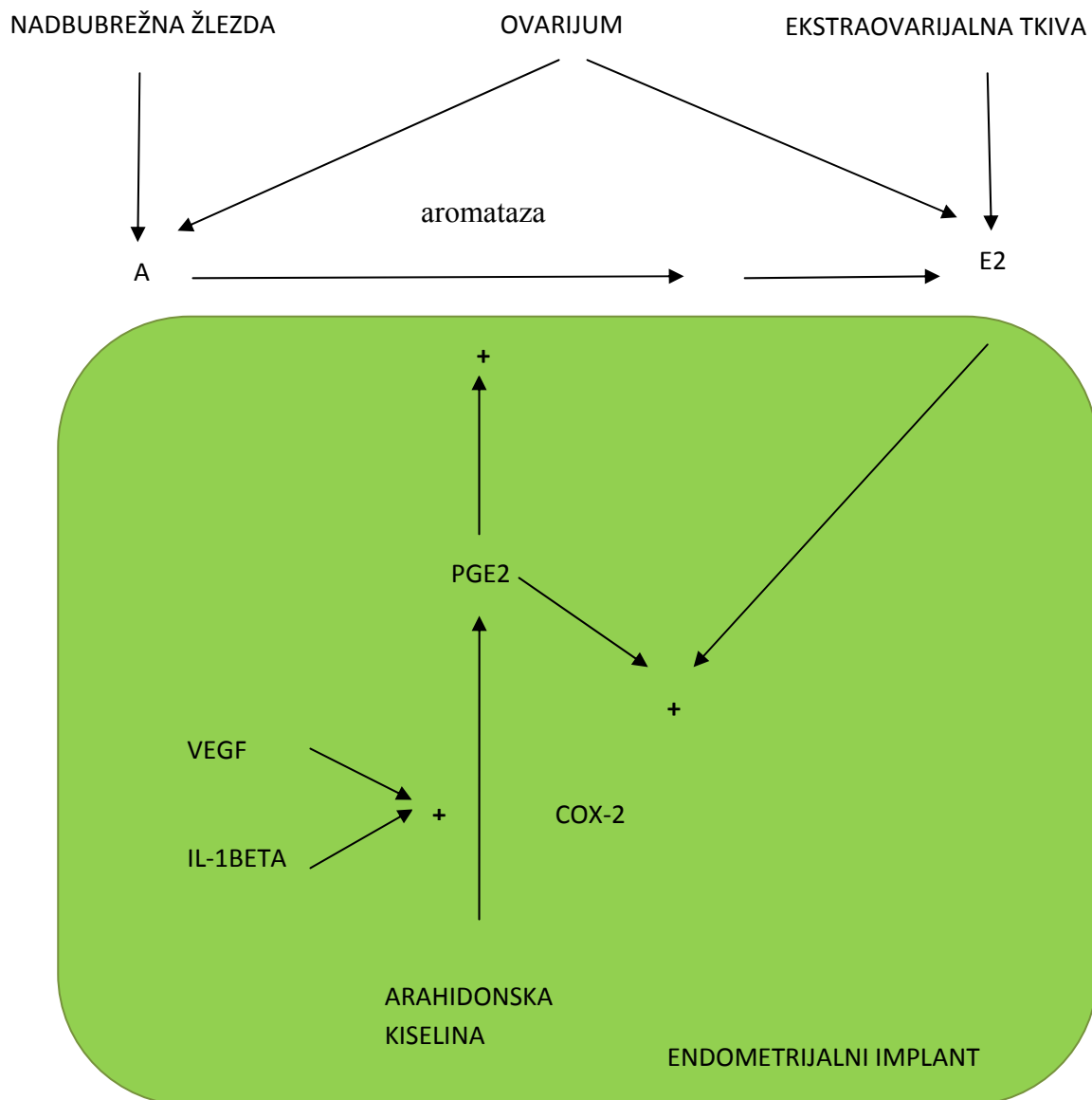
redu masno tkivo) mogu proizvesti estrogen, aromatizacijom ovarijalnih i adrenalnih androgena. (30) Dokazano je da u endometriotičnim implantima dolazi do ekspresije aromataze i 17beta-hidroksisteroid dehidrogenaze tip 1 koje su odgovorne za konverziju androstendiona u testosteron, odnosno estrona u estradiol. Sa druge strane implanti su deficitarni za 17beta- hidroksisteroid dehidrogenazu tip 2, koja je odgovorna za inaktivaciju estrogena. Ova enzimska kombinacija osigurava stalnu ekspoziciju endometrijalnih implanta estrogenoj sredini. (31)

Suprotno ovome, normalan endometrijum ne pokazuje ekspresiju aromataze i pokazuje povišene nivoe 17beta- hidroksisteroid dehidrogenaze tip 2 u odgovoru na progesteron, što osigurava atenuaciju estrogenog efekta u odgovoru na progesteron. Na ovaj način progesteron antagonizuje estrogene efekte u normalnom endometrijumu za vreme luteinske faze menstrualnog ciklusa. (31)

Prostaglandin E2 (PGE2) je najpotentniji induktor aktivnosti aromataze u endometrijalnim stromalnim ćelijama, delujući preko PG EP2 receptorskog subtipa. Estrogen produkovan u odgovoru na povećanu aromataznu aktivnost, preko stimulacije ciklooksigenaznog enzimskog puta tip 2 (COX-2) u endometrijalnim ćelijama uterusa, dovodi do povećane produkcije PGE2. (32) Na ovaj način uspostavlja se pozitivna povratna sprega koja potencira estrogenu efekt na proliferaciju endometriotičnih implanta. (šema 1)

ANATOMSKI FAKTORI

Kao što je već napomenuto sve anomalije koje dovode do opstrukcije izlaznog puta menstrualne krvi istovremeno dovode do retrogradnih menstruacija i predisponiraju razvoj endometrioze. Smatra se da rano rešavanje ovih anomalija može smanjiti rizik od nastanka endometrioze.



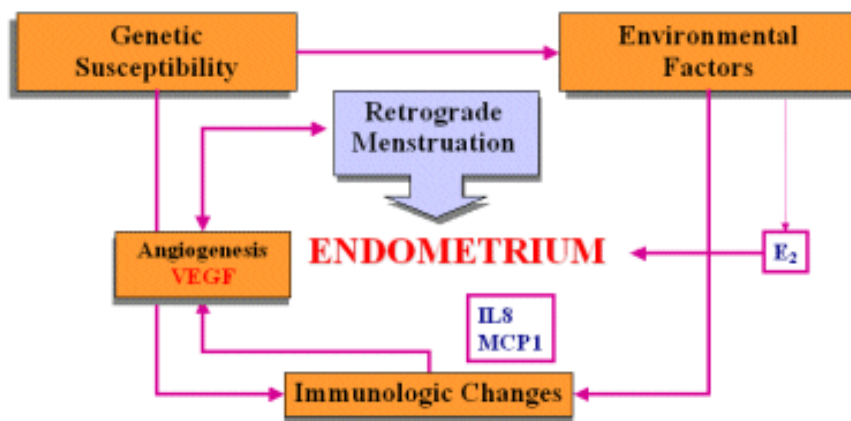
Šema 1: Aktivacija enzimskog puta COX-2 u endometrijalnim stromalnim ćelijama rezultira stvaranjem PGE2 koji je stimulator aromataze u endometrijalnim stromalnim ćelijama. Aromatazna aktivacija rezultira intracelularnom aromatizacijom androgena što dovodi do povećanja estradiola. A=androgen; E2=estradiol; COX2=ciklooksigenaza 2; PGE2= prostanglandin E2; IL-1beta= interleukin 1beta; VEGF= vaskularni endotelijalni faktor rasta

FAKTORI SREDINE

Nekoliko studija ukazalo je na mogućnost da toksini kojima je organizam izložen mogu igrati ulogu u razvoju endometrioze. Toksini koji se najčešće pominju su 2,3,7,8-tetrahlorodibenzo-p-dioksin (TCDD) i drugi dioksinu slični toksini. Nakon vezivanja TCDD aktivira aril hidrokarbon receptor. Ovaj receptor funkcioniše kao bazični transkripcioni faktor, i slično receptorima za steroidne hormone dovodi do transkripcije različitih gena. Kao rezultat, TCDD i slični toksini mogu stimulisati endometriozu povećanjem koncentracije interleukina, aktivacijom enzima aromataze i remodeliranjem tkiva. Takođe, izgleda da TCDD zajedno sa estrogenom stimuliše formiranje endometrioze, a blokira progesteronom indukovanu regresiju endometrioze.(33)

U prirodi TCDD nastaje kao proizvod raspada u toku industrijskog procesa. Kontaminacija hrane i slučajni kontakt najčešći su načini intoksikacije. Veza između endometrioze i TCDD-a eksperimentalno je dokazana kod primata, a studije na ljudima pokazale su veću prevalencu endometrioze kod žena sa visokim koncentracijama dioksina u mleku. Takođe povećane koncentracije dioksina pronađene su i u serumu infertilnih pacijentkinja sa endometriozom.(34)

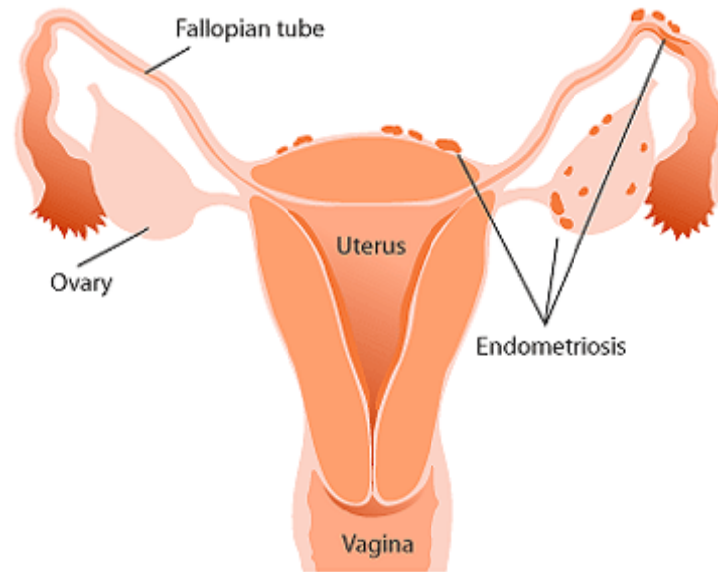
Nakon iznetih teorija o patogenezi endometrioze i etioloških faktora možemo reći da je endometriozna multifaktorska bolest, nastala interrekcijom multiplih gena i okoline. Imunološki i inflamatorni faktori mogu biti povezani sa efektom stresa na imuni sistem ili genetski determinisani. Faktori sredine kao što je dioksin mogu biti odgovorni za imunosupresiju kod pacijentkinja sa endometriozom. Dodatno. Toksini moduliraju ekspresiju receptora steroidnih hormona, rezultirajući izmenjenim odgovorom tkiva na hormone. Hronična imunosupresija u kombinaciji sa hormonskom regulacijom omogućava aberantni rast endometrijalnog tkiva. Izgleda da genetski , faktori sredine, imunološki i hormonski (autokrini i parakrini) faktori interferiraju međusobno i odgovorni su za razvoj i progresiju endometrioze. (šema 2)



Šema 2: Faktori razvoja i progresije endometrioze

1.3.LOKALIZACIJA ENDOMETRIOZE

Kao što je već napomenuto endometriozu se može razviti na bilo kom mestu u maloj karlici. Ovarijum, peritoneum male karlice, jajovodi i uterus najčešće su zahvaćeni.(slika 2)



Slika 2: Najčešće lokalizacije endometrioze

Takođe često mogu biti zahvaćeni Douglasov prostor, uterosakralni ligamenti, rektovaginalni septum, ureter i bešika.(35) Žarišta endometrioze mogu se naći i na mnogim mestima van male karlice, u prvom redu se to odnosi na pluća, mozak i kožu. (slika 3 i 4)



Slika 3: Lokalizacija endometrize na koži pupka



Slika 4: Lokalizacija endometrioze na koži vrata

Jedna studija istakla je da se žarišta endometrioze mogu naći svuda na telu osim na slezini.

1.4. KLASIFIKACIJA ENDOMETRIOZE

Već posle prvih objavljenih kliničkih studija osetila se potreba za postavljanjem klasifikacionog sistema endometrioze, kako bi se uporedili postignuti terapijski rezultati. Kako se znanje o endometriozi menjalo, odnosno uvećavalo, tako su se menjali i klasifikacioni sistemi.

Klasifikacija koja se danas najčešće upotrebljava u svetu data je od strane Američkog društva za fertilitet 1985 godine (ASRM klasifikacija, *American Society for Reproductive Medicine*), i predstavlja zapravo reviziju klasifikacije koju je isto društvo dalo prvi put 1979. godine. (36,37) (Tabela 1)

Ovaj klasifikacioni sistem endometrioze zasniva se postojanju, veličini i dubini peritonealnih i ovarijalnih implanta, prisustvu, ekstenziji i gustini adneksalnih adhezija i stepenu obliteracije Douglasovog prostora. Ukoliko se otkrije endometrioza apendiksa ili kože ona zahteva dodatno obeležavanje.(38) Treba napomenuti da se klasifikacija vrši isključivo na osnovu nalaza dobijenog pri laparoskopiji ili laparotomiji.

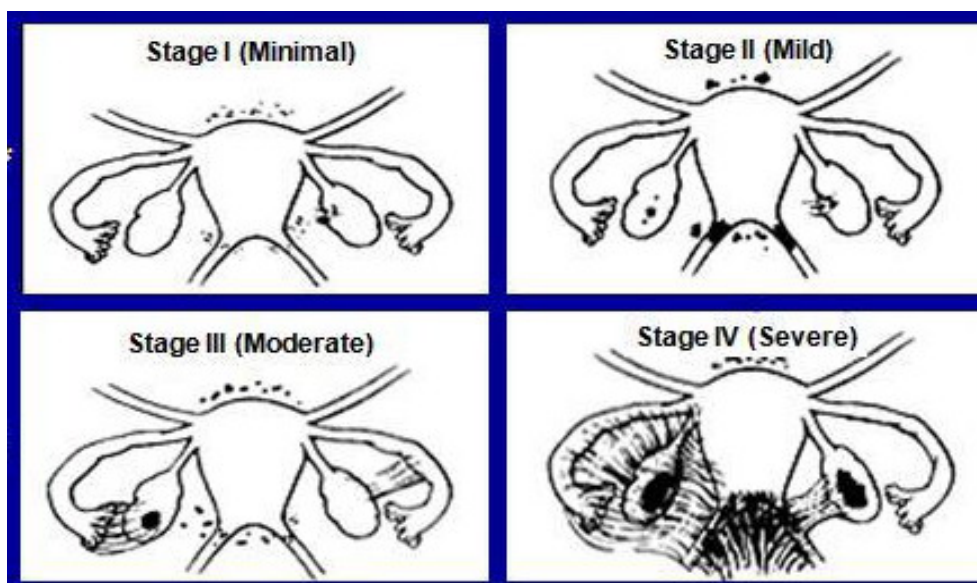
Sistem reflektuje ekstenziju bolesti, ali se ne bazira na korelaciji sa infertilitetom ili bolom, a takođe dosta zavisi od subjektivnosti hirurga. Takođe, odnosi se samo na infertilitet ali ne i bol, jer stadijum ne reflektuje stepen bola. Kada je bol u pitanju važnije je evaluirati lezije u smislu funkcije ili disfunkcije nego samog prisustva i ekstenzije lezije. Tako u slučaju disfunkcionalnog bola, kao što je dismenoreja, najčešće postoje samo minorne lezije sakrouterinih veza.(39,40) Iako se trenutno u svetu razmatra uvođenje novih klasifikacionih sistema koje bi uzele u obzir i kliničke parametre bolesti, klasifikacija Američkog društva za infertilitet predstavlja, za sada, jedini internacionalno prihvaćeni sistem evaluacije stadijuma bolesti, a u cilju komparacije efikasnosti sprovedenih tretmana.

Tabela 1: Klasifikacija endometrioze Američkog udruženja za infertilitet (From the American Society for Reroductive Medicine 1997, with permission)

	Endometrioza	<1cm	1-3cm	>3cm
Peritoneum	Površna	1	2	4
	Duboka	2	4	6
Desni ovarijum	Površna	1	2	4
	Duboka	4	16	20
Levi ovarijum	Površna	1	2	4
	Duboka	4	16	20
	Adhezije	<1/3 zahvaćeno	1/3-1/2	>2/3
Desni ovarijum	Tanke	1	2	4
	Guste	4	8	16
Levi ovarijum	Tanke	1	2	4
	Guste	4	8	16
Desni jajovod	Tanke	1	2	4
	Guste	4	8	16
Levi jajovod	Tanke	1	2	4
	Guste	4	8	16
	Obliteracija Douglasa		Delimična	Kompletna
Broj bodova			4	40

Prema ovoj klasifikaciji postoje četiri stadijuma bolesti:

I STADIJUM (minimalan)	1-5 bodova
II STADIJUM (blag)	6-15 bodova
III STADIJUM (srednji)	16-40 bodova
IV STADIJUM (izražen)	>40 bodova



Stadijumi endometrioze: minimal=minimalan, mild=blag, moderate=srednji, severe=izražen

Prilikom postavljanja dijagnoze, na osnovu prikazanog klasifikacionog sistema, određuje se stadijum endometrioze. Na osnovu broja dobijenih bodova treba sprovesti onu terapiju koja pruža najviše mogućnosti za uspeh.

1.5. KLINIČKA SLIKA ENDOMETRIOZE

Simptomi endometrioze nastaju kao posledica cikličnog krvarenja aberantnog endometrijuma u okolna tkiva, izazivajući njegovu inflamatornu reakciju i oštećenja. Zbog toga simptomatologiju endometrioze odlikuju nejasnoća, nepostojanost i velika varijabilnost, čak i slučajevima postojanja klasičnih simptoma. (41) Stadijumi endometrioze ne korespondiraju stepenu izraženosti simptoma. Tako, žena sa četvrtim stadijumom endometrioze može imati oskudnu simptomatologiju, dok ona sa prvim stadijumom može imati veoma ozbiljnu simptomatologiju. Iako postoje slučajevi endometrioze koji bivaju slučajno otkriveni prilikom laparoskopije ili laparotomije, dakle prolaze asimptomatski, najčeći simptomi koji ukazuju na endometrioze jesu sledeći:

HRONIČAN PELVIČNI BOL

Ovo je najčešći simptom kod žena sa endometriozom. Približno 40-60% žena koje se žale na hroničan pelvični bol prilikom laparoskopije imaju nalaz endometrioze. Ovaj simptom, zajedno sa dismenorejom i dispareunijom izazvan je dubokom pelvičnom endometriozom. (42)

Duboka pelvična endometrioza definiše se kao subperitonealna infiltracija endometrijalnih implanta sa dubinom infiltracije preko 5mm na uterosakralnim ligamentima, rektumu, Duglasovom špagu, rektovaginalnom septumu, vagini i bešici. Pojedine studije pokazale su korelaciju između jačine bola i stadijuma bolesti, dok su druge pokazale suprotno. (43) Intenzitet bola može biti veoma različit, od veoma slabog, jedva primetnog, do veoma izraženog. Bol može biti tupog karaktera i kontinuiran, ali češće je cikličan, sa najjačim intenzitetom u premenstrualnom periodu. Lokalitet bola takođe variara od žene do žene. Ukoliko endometrioza zahvata rektovaginalni septum ili uterosakralne ligamente, iradijacija bola je u predelu rektuma i donjeg dela leđa. Bol sa širenjem u nozi reflektuje

prisustvo endometrioze na peritoneumu Douglasovog prostora ili čak na samim sakralnim nervima. (44) Tačan uzrok bola nije sasvim poznat, ali se smatra da jedan od uzroka jesu proinflamatorni citokini i prostanglandini kojima obiluju endometriotični implantati. Takođe, postoje dokazi koji sugerišu da bol koreliše sa dubinom invazije i da mesto bola ukazuje na lokalitet lezije.(45) Najnovija istraživanja ukazuju da bol nastaje kao posledica direktne invazije nerava od strane endometrijalnih žarišta. Ovo dovodi do perzistentne hiperekscitabilnosti neurona i posledičnom hroničnom bolu. (46)

DISMENOreja

Bolna menstruacija je jedan od vodećih simptoma endometrioze. Tipično, dismenoreja koja ukazuje na endometriozeu prethodi 24-48 sati samoj menstruaciji i slabije odgovara na terapiju nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (NSADIS) i oralnim kontraceptivima. Smatra se da je stepen ovog bola izraženiji u odnosu na primarnu dismenoreju, koja inače odlično reaguje na gore spomenute lekove. Cramer i saradnici pokazali su pozitivnu korelaciju između stepena sekundarne dismenoreje i rizika za endometriozeu. Šta više pokazano je da duboko infiltrativna endometrioza, koja podrazumeva dubinu širenja ognjišta preko 5mm u odnosu na površinu peritoneuma, pozitivno korelira sa stepenom dismenoreje.(47)

DISPAREUNIJA

Bolni odnosi nastali kao posledica endometrioze vezuju se uglavnom za postojanje ognjišta koja zahvataju rektovaginalni septum ili uterosakralne ligamente, i vrlo retko ukazuju na postojanje ovarijalne endometrioze. Za vreme odnosa istežanje i pritisak na uterosakralne ligamente zahvaćene endometriozeom može biti okidač bola. Iako pojedine žene navode dispareuniju već pri prvom polnom odnosu, na dispareuniju kao posledicu endometrioze uglavnom sumnjamo ukoliko se javi nakon godina bezbolnih polnih odnosa. Fedele i saradnici pokazali su, međutim, da stepen diskomforta nije u korelaciji sa stadijumom endometrioze. (48)

INFERTILITET

Kako je endometriozna jedna od vodećih uzroka infertiliteta, a ujedno je ova veza i jedna od predmeta kojom se bavi naša studija, ovaj simptom biće prikazan u posebnom poglavlju.

SPONTANI POBAČAJ

Mnoge retrospektivne studije ukazale su na veću stopu spontanih pobačaja kod žena sa endometriozom, čak do 40% u odnosu na 15-25%, što je prosečan procenat kod drugih uzroka spontanih pobačaja. Pokazano je takođe da je procenat pobačaja manji nakon hirurškog tretmana bolesti, ali nije pokazana korelacija između stadijuma bolesti i procenta pobačaja.(49) U drugoj studiji koja je upoređivala žene sa endometriozom i žene bez ove bolesti, povećan procenat spontanih pobačaja nađen je kod žena sa endometriozom pre hirurškog tretmana, dok je nakon njega procenat bio isti između ove dve grupe. Postoji međutim veliki broj, takođe retrospektivnih studija koje ukazuju na isti procenat spontanih pobačaja u grupi žena sa endometriozom, adenomiozom, ili nekim drugim uzrokom infertiliteta. Usled nedostatka prospektivnih studija još uvek ne možemo jasno definisati vezu između endometrioze i spontanih pobačaja.(50)

OSTALI SIMPTOMI

Pored prethodno navedenih, klasičnih simptoma bolesti, prisutni su i drugi, veoma raznovrsni, nekada čak i jako izraženi simptomi, tako da u ovim slučajevima dijagnoza najčešće ide u drugom pravcu i nju uglavnom slučajno postavljaju urolozi i hirurzi.

Dizurija ili hematurija mogu se javiti ukoliko endometriozna zahvata mokraćnu bešiku ili uretere, tako da dijagnoza ide u pravcu cistitisa ili postojanja ureteralne opstrukcije. Na

endometriozu bi trebalo posumnjati ukoliko se simptomi jave sa negativnim nalazom urinokulture i normalnim nalazom mikcione cistureterografije.

Bol pri defekaciji, dijareja, konstipacija i svi klasični znaci postojanja pritiska na creva tipično se javljaju ukoliko endometrioza zahvata rektum i sigmoidni kolon. Nisu retki slučajevi resekcije creva zbog sumnje na maligni proces nakon kojih je patohistološka analiza pokazala endometriozu.(51) Ipak, daleko se češće dijagnostičke i terapijske greške prave kada je reč o simptomima koji su slični simptomima pelvične inflamacije, što povlači za sobom masovnu, neopravdanu, primenu antibiotika. (52)

Hemoptizija, hemototaks ili pneumotoraks u toku menstruacije mogu se javiti u slučaju postojanja endometriotičnih implanata na pleuri ili plućima.

1.6. ENDOMETRIOZA I INFERTILITET

Endometrioza je jedan od najčešćih uzroka inferiliteta kod žena. (tabela 2)

Tabela 2: Najčešći uzroci inferiliteta izraženi u procentima

Uzrok inferiliteta	Procentat
Poremećaji ovulacije (PCOS i ostali)	35%
Tubarni factor	25%
Endometrioza	20-30%
Patologija uterusa (polipi, fibromi)	10%
Anomalije genitalnog sistema	3%
Cervikalni factor	3%

Procentat endometrioze kod žena sa problemom inferiliteta kreće se od 20 do 30%. Brojne studije pokazuju da postoji korelacija između stadijuma endometrioze i inferiliteta. Procentat inferilnih pacijentkinja sa I i III stadijumom bolesti iznosi 10-15%, dok sa III i IV ide i do 50%. Takođe, u studijama koje pokazuju da prevalenca endometrioze nije neophodno veća kod inferilnih žena u odnosu na fertilne, a što pokazuju slučajnim nalazom endometrioze prilikom laparoscopske sterilizacije tuba kod fertilnih pacijentkinja, ipak procenti govore da su blaži oblici bolesti nađeni kod 60% žena, dok su teži stadijumi nađeni kod svega 5% žena. (53,54)

Infertilitet kod minimalnog i blagog stadijuma endometrioze. Studije rađene na babunima pokazuju da je procentat trudnoća kod minimalnog stadijuma endometrioze 35%, blagog 12% u poređenju sa 42% trudnoće u kontrolnoj grupi. Prospektivne studije koje upoređuju stopu fertiliteta i fekunditeta između žena sa I i II stadijumom endometrioze i kontrolne grupe retke su i nepotpune, međutim različiti procenti postojanja endometrioze kod fertilnih i inferilnih pacijentkinja ukazuju na njihovu vezu. (55)

Prateći žene sa I stadijumom endometrioze, Rodriquez-Escudero i saradnici došli su do rezultata da je stopa mesečnog fekunditeta bila 6%, a godišnja kumulativna stopa trudnoća 47%. Ovaj procenat je otprilike sličan procentu trudnoća kod žena sa neobjašnjivim uzrokom infertiliteta. Oprečni satvovi postoje i oko toga da li hirurški tretman u slučaju ova dva stadijuma povećava fertilizacionu stopu.(56)

Tačan uzrok infertiliteta kod žena sa minimalnim i blagim oblikom endometrioze nije poznat, ali većina studija sugerise na promenjeni sastav peritonealne tečnosti i imunološke abnormalnosti kod žena sa endometriozom.

Ovarijumi i tube „kupaju“ se u peritonealnoj tečnosti. Na ovaj način supstance iz peritonealne tečnosti imaju snažan uticaj na reproduktivnu funkciju, utičući na tubarni motilitet, prihvatanje oocite ili na ovulaciju. Spermatozoidi su takođe prisutni u peritonealnoj tečnosti posle odnosa, tako da iste te supstance mogu, delujući nepovoljno na njih, da kompromituju koncepciju. Volumen peritonealne tečnosti varira tokom ciklusa, dostižući pik od 20 ml u vreme ovulacije. Ovaj nivo veći je kod pacijentkinja sa endometriozom.(57) Novije studije jasno ukazuju na potencijalnu toksičnost peritonealne tečnosti kod endometrioze i njenog dejstva na reproduktivnu funkciju. Peritonealna tečnost žena sa endometriozom sadrži faktore sa angiogenom aktivnošću (VEGF). Neovaskularizacija oko i u okviru endometrijalnog implanta sugerise da je angiogeneza važan korak u uspostavljanju rasta peritonealne endometrioze. Napomenuto je već da se u peritonealnoj tečnosti žena sa endometriozom nalazi veća količina IL-8. IL-8 je protein koji stvaraju aktivirani makrofagi peritonealne tečnosti. To je potentni angiogeni faktor, hemotaksičan za neutrofile, koji prouzrokuje aktiviranje mnogih ćelijskih molekula koji dalje učestvuju u stvaranju adhezija. Menstrualna cikličnost ne utiče na koncentraciju IL-8. Ova činjenica koja ukazuje na izrazitu aktivnost makrofaga u peritonealnoj tečnosti žena sa endometriozom dovela je do hipoteze da endometriotični implant sekretuje citokine koji obnavljaju i aktiviraju peritonealne makrofage. Slično makrofagima povećana je i aktivnost TNF, T limfocita i čitavog niza drugih citokina i hemotaksičnih supstanci, čija uloga u razvoju ovog oboljenja i posledičnog infertiliteta tek treba da bude dokazana. (58,59,60)

Srednji i izraženi stadijum bolesti U ovim stadijumima bolesti jednostavnije je objasniti uzrok infertiliteta. Naime, ovde postoji jasan mehanički faktor. Razvijena endometrioza i masivne priraslice menjaju normalnu pelvičnu anatomiju i tako onemogućavaju oslobađanje i transport jajne ćelije. Opstrukcija distalnog segmenta tube je

veoma retka kod endometrioze, ali je zato opstrukcija proksimalnog segmenta često udružena sa ovim oboljenjem. Odsustvo karakterističnih lezija na mukozni tube je verovatno objašnjenje relativno niskog procenta udruženosti endometrioze i ektopične trudnoće, čak i u uznapredovalim stadijumima oboljenja. Adhezije, retrakcija ili invaginacija korteksa ovarijuma mogu usloviti dublje promene ovarijalne funkcije. (61)

Nažalost, mali broj studija iznosi stopu fertiliteta kod žena sa III i IV stadijumom endometrioze. Jedna studija upoređivala je II, III, i IV stadijum bolesti i došla do mesečne stope fekunditeta od 8,7% kod žena sa II stadijumom, 3,2% kod žena sa III stadijumom dok kod žena sa IV stadijumom bolesti nije bilo začeca u toku mesec dana. Za sada ne postoji dobro dizajnirana prospektivna studija koja ispituje efekat hirurškog tretmana kod pacijentkinja sa izraženim stadijumom bolesti, ali prema većini podataka, kumulativna stopa trudnoća nakon hirurške ekscizije ide i do 30%. Ovaj procenat je veći nego kod žena koje nisu bile podvrgnute hirurškom tretmanu. (62,63)

EFEKAT ENDOMETRIOZE NA FOLIKULOGENEZU I EMBRIOGENEZU

Većina studija sugerise da je proces folikulogeneze narušen kod žena sa endometriozom. Razvoj i kvalitet embriona upoređivani su između grupe žena sa endometriozom koje su uključene u postupak vantelesne oplodnje i onih koje su takođe uključene u ovak postupak zbog tubarnog uzroka infertiliteta. U grupi žena sa endometriozom bilo je manjeg broja blastomera po embrionu i većeg procenta zastoja u razvoju embriona. Ovo sugerise mogućnost da oocite dobijene iz jajnika zahvaćenih endometriozom verovatno imaju niži razvojni potencijal. Kod žena sa endometriozom takođe je smanjen broj oocita. Apoptoza je atraktivna teorija kojom se može objasniti smanjena kompetentnost oocite, ali još uvek nepotkrepljena prospektivnim studijama. (64)

Druge studije pokušale su da utvrde da li je folikularna sredina i sama folikulogeneza izmenjena kod žena sa endometriozom, te su utvrdile kvalitativne i kvantitativne razlike u steroidogenezi kod žena sa endometriozom. Učestalost postojanja sindroma luteinizirajućeg nerupturirajućeg folikula (LUF) kod pacijentkinja sa endometriozom ukazuje takođe na

određeni hormonski disbalans za koji je još uvek teško reći da li je uzrok ili posledica ovog oboljenja, ali je sigurno da sprečava koncepciju. (65)

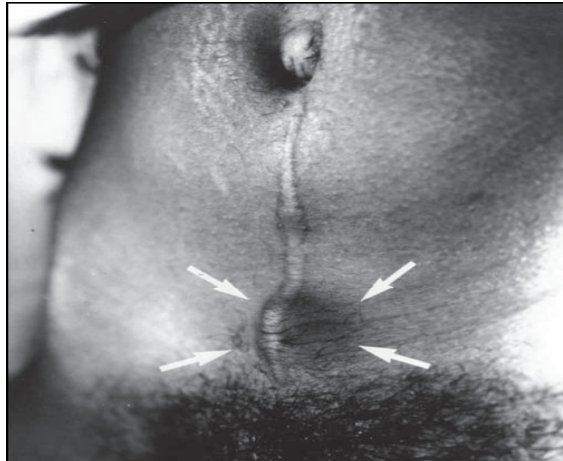
EFEKAT NA ENDOMETRIJUM

Veliki broj studija ukazuje na smanjenu receptivnost endometrijuma kod žena sa endometriozaom. Otkrivena je abnormalnost u ekspresiji gena u eutopičnom endometrijumu kod žena sa endometriozaom. Smatra se da smanjena receptivnost potiče od smanjene ekspresije $\alpha_v\beta_3$ integrina u peri-implantacionom endometrijumu kod žena sa endometriozaom. Uloga apoptoze na peri-implantacioni endometrijum jeste oblast koja još uvek ostaje neistražena. (66,67)

1.7. DIJAGNOZA ENDOMETRIOZE

KLINIČKI PREGLED

Dijagnozu endometrioze fizikalnim pregledom moguće je postaviti jedino ukoliko je ista lokalizovana na koži, najčešće na ožiljcima (epiziotomija, medijalna ili poprečna laparotomija. (slika 5).



Slika 5: Endometrijoza u donjoj trećini ožiljka nakon medijalne laparotomije

Bimanuelnim ginekološkim pregledom možemo ustanoviti izvesne ginekološke abnormalnosti koje bi mogle ukazivati na endometriozu. Ovo se odnosi prvenstveno na velike endometriotične ciste jajnika i fiksiranu retroverziju uterusa sa pojačanom osetljivošću u predelu uterosakralnih ligamenata. Iako bimanuelni pregled može pomoći u dijagnozi, pelvična osetljivost i palpabilne mase imaju izuzetno malu specifičnost i senzitivnost kada je endometrijoza u pitanju. (68)

Pregled pod spekulima retko može otkriti duboku endometriozu koja se prezentuje vatreno crvenim ili braonkastim lezijama koje krvare pri kontaktu.

LABORATORIJSKI TESTOVI

Uglavnom se koriste u cilju isključivanja drugih uzroka pelvičnog bola. Podrazumevaju prvenstveno kompletnu krvnu sliku, analizu urina i urinokulturu, vaginalni i cervikalni bris, a u cilju isključivanja infekcija ili seksualno transmisivnih bolesti koje mogu biti uzrok hroničnog pelvičnog bola.

CA 125 (kancer antigen 125) Brojni serumski markeri ispitivani su u cilju pronalaženja onog koji bi eventualno bio specifičan za endometriozu. Nijedan marker nije toliko ispitivan i dovođen u vezu sa endometriozom kao Ca125. Ca125 identifikovan je na

više adularnih tkiva, jajovodima, endometriju, endocerviksu, pleuri i peritoneumu. Istraživanja su pokazala da povišene vrednosti ovog markera koreliraju sa stadijumom endometrioze. Nažalost meta-analize pokazale su je specifičnost ovog markera u dijagnozi endometrioze 90%, a senzitivnost svega 28%. Pokazalo se takođe da je od veće pomoći za dijagnozu III i IV stadijuma endometrioze, dok u I i II stadijumu vrednosti mogu biti samo lako povišene. (69)

CA 19-9 (kancer antigen 19-9), drugi je glikoprotein za koji je takođe ustanovljeno da svojim povišenim vrednostima korelira sa težinom endometrioze. On je slabije specifičan i senzitivn u odnosu na prethodni.

Serum placentalni protein 14 (PP 14) je u jednoj studiji pokazao senzitivnost od 59%, ali specifičnost je slaba.

Serumske vrednosti IL-6 preko 2pg/ml imaju senzitivnost od 90% i specifičnost od 67% .

Vrednosti TNF-alfa u peritonealnoj tečnosti preko 15pg/ml imaju senzitivnost od 100% i specifičnost od 89%. (69)

SONOGRAFIJA

Transabdominalni i još više transvaginalni ultrazvuk predstavljaju visoko specifičnu i senzitivnu metodu za dijagnozu ovarijalnih endometrioma, ali ne mogu detektovani implante na peritoneumu, mala endometriotična žarišta u karlici i priraslice.

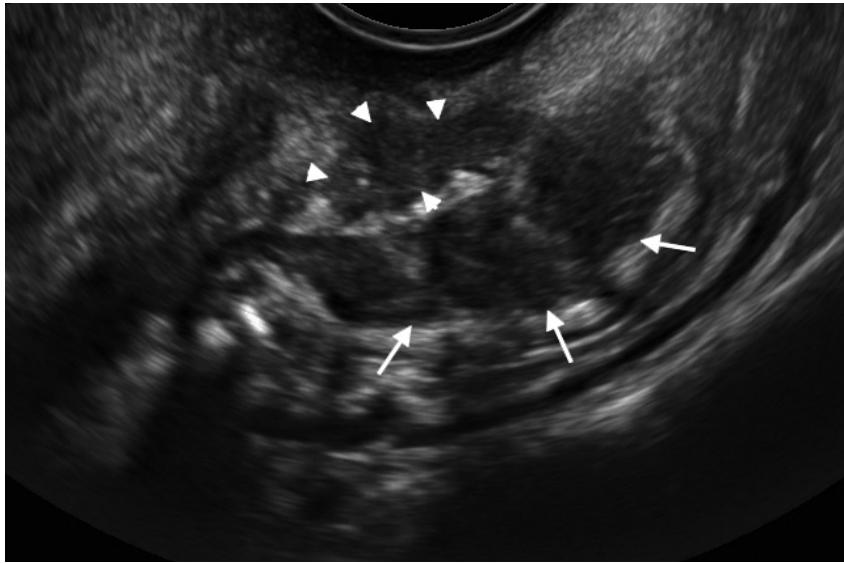
Specifičnost tranvaginalne sonografije u detekciji endometrioma iznosi 98 % a senzitivnost 83%. (70) Endometriomi se najčešće prezentuju kao ovarijalne ciste pojačane ehogenosti koja potiče od stare krvi i ćelijskog detritusa. Ciste mogu biti zadebljane kapsule, septirane, a kolor Doppler pokazuje pericistični protok sa indeksom otpora preko 0,45. (slika 6)



Slika 6: Transvaginalni sonografski prikaz endometrioma

Diferencijalno dijagnostički kod ovakvih adneksalnih nalaza dolaze u obzir: dermoidna cista, hemoragična cista, tuboovarijalni apsces i neoplazme ovarijuma.

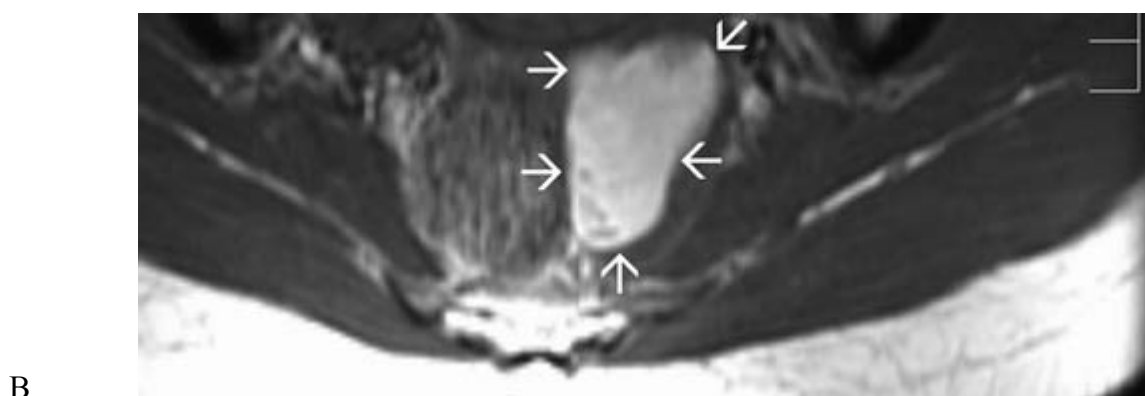
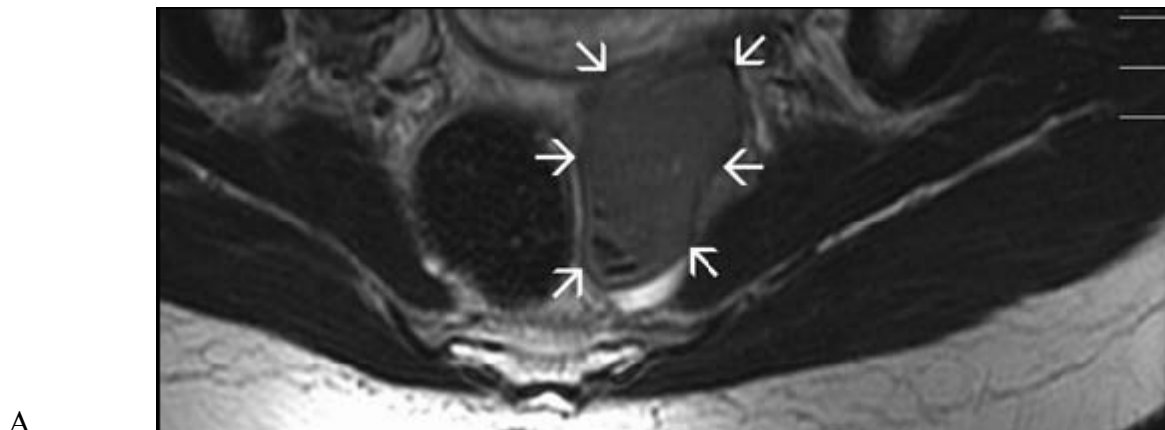
Kada je u pitanju duboka pelvična endometrioza sonografski (transvaginalna sonografija) suspektni implantati endometrioze imaju izgled hipoehogenih linearnih zadebljanja ili nodusa sa ili bez regularnih kontura na specifičnim lokacijama kao što su: zidovi vagine, rektovaginalni septum (slika 7), crevo (rektum i sigma), bešika. (71) U slučaju da endometrioza zahvata rektum, prednost se daje transrektalnoj sonografiji.



Slika 7: Trasvaginalni prikaz implanta endometrioze u predelu rektovaginalnog septuma (hipoehogena polja)

MAGNETNA REZONANCA

U novije vreme ova metoda se intenzivnije koristi pored ultrazvuka naročito kada postoji sumnja na duboku pelvičnu endometriozu. MR i ultrazvuk određuju ekstenziju i lokalizaciju bolesti, omogućavajući adekvatan preoperativni pristup i definisanje hirurškog tima. (72) Mali nodusi detektuju se kao polja pojačanog intenziteta na T1 snimcima dok plakovi imaju sličnu sliku, sa varijabilnim signalom na T2 snimcima. Endometriom se prezentuje kao masa pojačanog intenziteta na T1 snimcima sa tendencijom ka smanjenom intenzitetu na T2 snimcima. Hipointenzivni prsten uglavnom okružuje endometriom i ima tendenciju ka pojačavanju nakon administracije kontrasta (slika 8).



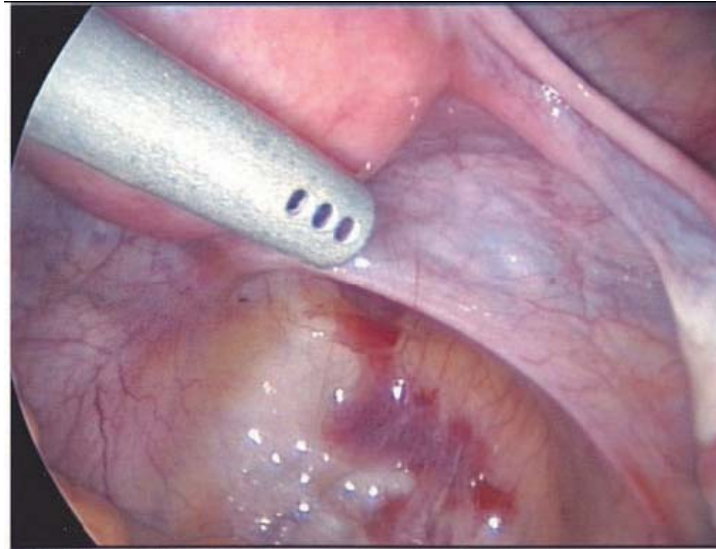
Slika 8: Slika magnetne rezonance endometrioma (strelice). A-T1 slika B-T2 slika

DIJAGNOSTIČKA LAPAROSKOPIJA

Laparskopska vizuelizacija endometrioze predstavlja zapravo primarni metod za dijagnozu ove bolesti. Laparskopski nalaz uključuje širok dijapazon promena počev od diskretnih endometriotičnih lezija preko endometrioma, do teških adhezija u maloj karlici.

Endometriotične lezije. Organi male karlice i sam peritoneum male karlice primarna su mesta lokalizacije endometriotičnih lezija. Izgled ovih lezija varira u veličini, izgledu a ponajviše boji koja može biti crvena (ružičasta), bela (žučkasta) ili crna (plavo-crna). Tamne

lezije bojene su hemosiderinom koji potiče od stare menstrualne krvi. Bele i crvene lezije najčešće koreliraju sa histološkom potvrdom endometrioze. (73) (slika 9)



Slika 9. Bele i crvene endometriotična lezije na peritoneumu Douglasovog prostora

Pored razlike u boji, lezije se mogu razlikovati i po svom izgledu. Mogu biti male glatke lezije na samoj površini peritoneuma, defekti u vidu rupa na peritoneumu ili pljosnate lezije ograničene ožiljnim tkivom. Mogu biti superficijalne ili duboko invadiraju peritoneum i organe male karlice. Simptomi u kliničkoj slici slabo koreliraju sa laparoskopskim nalazom. (74)

Endometriomi se prezentuju kao cistične lezije na samom ovarijumu. Tipičan laparoskopski nalaz podrazumeva cistu tanke, glatke, sedefaste kapsule, ispunjenu gustim „čokoladnim“ sadržajem. Ciste mogu biti unilokularne, ili češće multilokularne kada svojom veličinom pređu 3 cm. (slika 10)



Slika 10: Laparoskopski nalaz endometrioma (cista i sadržaj koji se izliva iz nje)

Laparoskopska vizuelizacija ovarijalnog endometrioma ima senzitivnost od 98%, a specifičnost 96% u dijagnozi endometrioze. (75) S obzirom na ovu činjenicu, u većini slučajeva nije ni potrebna patohistološka verifikacija pre uvođenja terapije.

Nalaz adhezija pri laparoskopiji uglavnom korelira sa težinom stadijuma endometrioze i najčešće ne ide udružena sa usamljenim lezijama već sa endometriotičnim žarištima ili endometriomima. (slika 11)



Slika 11: Endometriotične lezije i adhezije u Douglasovom prostoru

PATOHISTOLOŠKA DIJAGNOZA

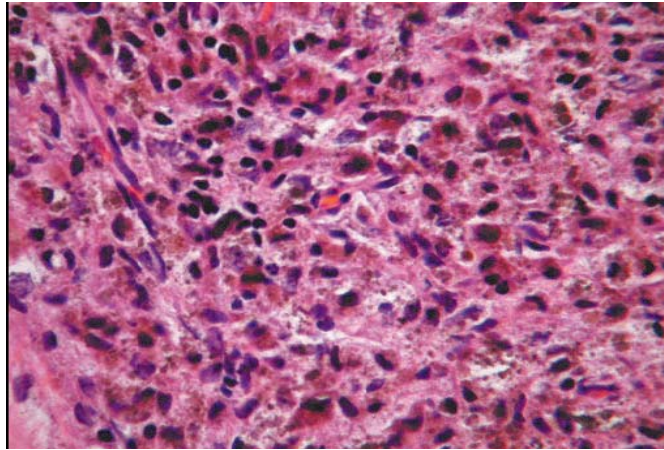
Iako prema savremenim shvatanjima laparoscopska potvrda endometrioze predstavlja dovoljan kriterijum za dijagnozu i ne zahteva patohistološku verifikaciju, postoje brojne studije koje i dalje ukazuju na njenu neophodnost. Oni prvenstveno navode najveća neslaganja između laparoscopskog i histološkog nalaza kada se radi o lezijama oivičenim ožiljnim tkivom. (76)

Histološka potvrda endometrioze podrazumeva isključivo nalaz endometrijalnih žlazda i strome izvan kavuma uterusa. Dodatno, često se verifikuju hemosiderinski depoziti i fibromuskularna metaplazija. (slika 12)

A



B



Slika 12: Fotografije endometrioma: A- Kapsula endometrioma B- Mikroskopska slika endometrioma koja pokazuje predominantno makrofage ispunjene hemosiderinom što rezultira braon prebojenošću.

Većina endometriotičnih lezija svojim makroskopskim izgledom tokom laparoskopije sugerše određen mikroskopski nalaz. Tako mikroskopskim pregledom crvenih žarišta pronalazimo izraženu vaskularizaciju, dok su bela žarišta mikroskopski oskudna u vaskularizaciji i bogata fibroznim tkivom.(77)

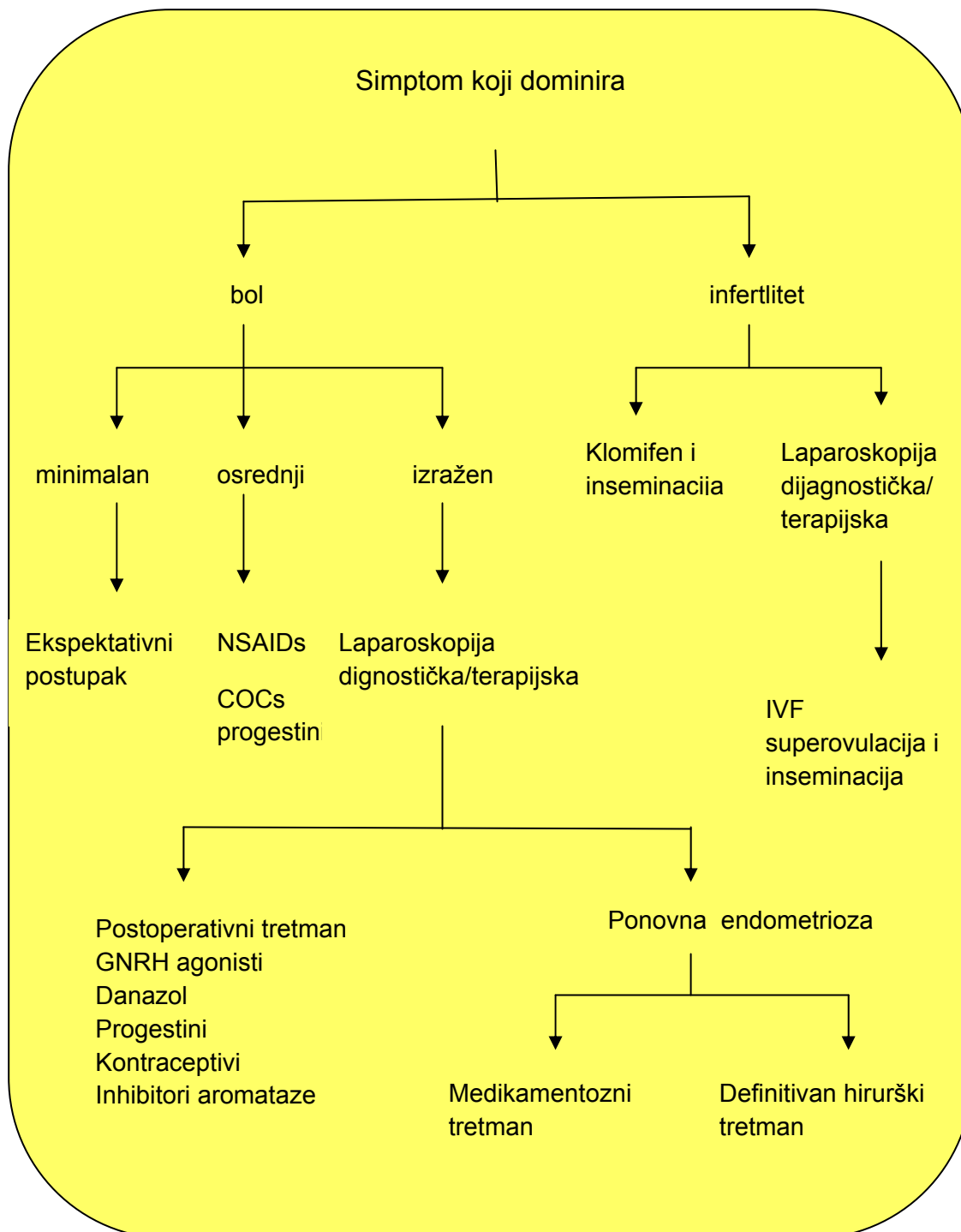
1.8. TERAPIJA ENDOMETRIOZE

Odluka o tretmanu endometrioze zavisi pre svega od specifičnih simptoma koje pacijentkinja ima, zatim ozbiljnosti istih, od lokalizacije endometriotičnih lezija i želje za očuvanjem feriliteta. Najbitniji faktor koji određuje odgovarajući tretman zavisi od toga da li isti treba usmeriti na otklanjanje bola ili na tretman infertiliteta, s obzirom da je pristup sasvim drugačiji u ova dva slučaja. Sam pristup ne samo terapiji već i dijagnozi endometrioze zavisi od prezentujućih simptoma i cilja terapije.(78,79)

Ukoliko je infertilitet glavni problem i simptom pacijentkinje, onda je cilj terapije očuvanje fertiliteta te je hirurški zahvat maksimalno pošteđan. Sa druge strane ukoliko je glavni simptom pacijentkinje bol, a ona pri tome ima dece i ne želi očuvanje fertiliteta, ozbiljan i nepošteđni hirurški zahvat dolazi u obzir (algoritam 1).

EKSPEKTATIVNI POSTUPAK

Veći broj žena ima određene simptome tako da joj se predlaže hirurški ili medikamentozni tretman. Međutim, za žene kod kojih je bolest asimptomatska i otkriva se slučajno pri laparoskopiji, kao i za one koje se žale na povremene, retke, slabe bolove, a pri tome nemaju problem infertiliteta, ovo bi bio odgovarajući postupak. Sutton i saradnici su 1997 godine pratili pacijentkinje kojima je laparoskopski postavljena dijagnoza I ili II stadijuma endometrioze. Na „second-look“ laparoskopiji nakon godinu dana bez ikakvog tretmana 29% pacijentkinja imalo je regresiju bolesti, kod 42% pacijentkinja stanje je bilo nepromenjeno dok je 29% imalo progresiju bolesti. (80) I druge studije prikazale su



Algoritam1: Dijagnostičko-terapijski algoritam endometrijoze; NSAID-nesteroidni antiinflamatorni lekovi, COC-oralni kontraceptivi, IVF-in vitro fertilizacija, GNRH-gonadotropin rilizing hormon

slične procene regresije bolesti nakon ekspektativnog postupka. Kada su infertilne pacijentkinje u pitanju, studije su pokazale nižu stopu začeća nakon ekspektativnog postupka u odnosu na hirurški tretman. Ove studije ispitivale su pacijentkinje sa I i II stadijumom endometrioze.(81)

MEDIKAMENTOZNI TRETMAN

Evolucija medikamentozne terapije tekla je paralelno sa usavršavanjem sinteze steroidnih hormona, s obzirom na otkrivenu zavisnost endometrijalnih žarišta od ovarijalne funkcije. Među prvim medikamentima koji su upotrebljeni za lečenje endometrioze bili su androgeni, još 1939. godine. Od tog vremena, estrogeni, kombinacija estrogena i progestina, danazol, GnRH analozi i drugi lekovi bili su upotrebljavani radi atrofije endometroidnog, hormonski zavisnog tkiva. Primena hormonskih preparata imala je opravdanje sa saznanjem da se endometrioza uglavnom javlja u reproduktivnom periodu žene, da je retka kod višerotki (zbog zaštitnog hormonskog miljea trudnoće) i da je ektopično endometrijalno tkivo hormonski zavisno. Otkrivajući mehanizam njihovog delovanja, efikasnost i neželjene efekte, mnogi upotrebljeni lekovi (androgeni ili sami estrogeni) danas imaju isključivo istorijski značaj.

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIDs) neselektivno inhibiraju ciklooksigenazne izoenzime 1 i 2 (COX-1 i COX-2). Ovi enzimi odgovorni su za sintezu prostanglandina koji su uključeni u patogenezu bola i inflamacije kod endometrioze. Tako na primer endometriotično žarište pokazuje veću ekspresiju COX-2 nego eutopični endometrijum. Na ovaj način gledano terapija usmerena na blokadu sinteze prostanglandina igra ulogu u smanjenju bola kod endometrioze. (82)

NSAIDs su najčešće prvi lekovi izbora u terapiji primarne dismenoreje ili pelvičnog bola, pre laparoskopske potvrde endometrioze ili kod žena sa blagim bolovima kod već potvrđene endometrioze.(tabela 6) Iako su istraživanja na životinjama pokazala da dugotrajna primena ovih lekova vremenom dovodi do regresije bolesti, primena kod žena to nije pokazala, ali je zato definitivno pokazala smanjenje bola nakon tretmana. Zbog dejstva ovih

lekova na kardiovaskularni sistem, treba ih upotrebljavati u najmanjoj mogućoj dozi i u najkraćem vremenskom periodu.(83)

Oralna kontracepcija Cilj ove terapije jeste izazivanje anovulacije i amenoreje sa posledičnom decidualnom reakcijom ektopičnog endometrijuma i eventualnom decidualnom nekrozom sa resorpcijom. Uvođenjem novih kontraceptivnih tableta (kontraceptivi treće generacije) značaj kontraceptivnih lekova u lečenju endometrioze je porastao, sa preporukom njihovog davanja od 3 do 6 meseci pacijentkinjama sa infertilitetom. Takođe ciklična ili kontinuirana primena ovih lekova pokazala se dobrom u smanjenju bola kod pacijentkinja sa endometrioze. Smatra se da je bolja kontinuirana od ciklične primene lekova, dok sa druge strane nije pokazano da li su superiorniji monofazni ili bifazni kontraceptivi i takođe nije pokazana superiornost niskodozažnih kontraceptiva (20 mikrograma etinil estradiola) u odnosu na klasične kontraceptive. Mada postoji značajan broj retrospektivnih studija koje saopštavaju da kontraceptivne tablete smanjuju rizik od razvoja ili povratka endometrioze, ipak njihova uloga u prevenciji ovog oboljenja tek treba da bude ispitana. (84)

Progestini su dugo korišćeni u terapiji endometrioze. Suština njihovog dejstva zasniva se na antagonističkom dejstvu progesterona na estrogene i njegove efekte na endometrijum. Progesteron izaziva inicijalnu decidualizaciju i posledičnu endometrijalnu atrofiju. Upotrebljavani su na različite načine koji uključuju oralno date progestine, depo medroksiprogesteron-acetata, intrauterini uložak sa levonogestrelom i u novije vreme selektivni modulatori progesteronskih receptora. Iako su ovi lekovi dugo korišćeni, postoji samo jedna randomizirana kontrolisana studija koje je ispitala dejstvo medroksiprogesteron acetata (MPA) datog u dnevnoj dozi od 100mg tokom 6 meseci.(85) Na second-look laparoskopiji kod 60% pacijentkinja došlo je do parcijalne ili kompletne rezolucije peritonealnih implanata u odnosu na 18% u placebo grupi. Pored ovoga zapaženo je značajno smanjenje osećaja bola u grupi koja je primala lek. Noretindron acetat (NETA) je 19-nortestosteron sintetski progestin koji se koristi u tretmanu endometrioze. Jedna studija pokazala je da oralna dnevna doza ovog hormona od 5mg, sa povećanjem od 2,5mg do postizanja amenoreje ili maksimalne doze od 20mg dnevno, dovodi do redukcije dismenoreje i pelvičnog bola u čak 90% slučajeva. Takođe brojne studije pokazale su da je kombinacija NETA i GnRH agonista efikasna u terapiji endometrioze. 5mg oralno datog NETA uz GnRH agonist terapiju rezultira signifikantnom rezolucijom simptoma a uz to predstavlja zaštitu od osteoporoze.(86) Medicirani intrauterini ulošci (IUD) sa levonogestrelom (Mirena) tradicionalno se koriste za kontracepciju i disfunkcionalno uterino krvarenje. Odnedavno se

koriste i u terapiji endometriozе. IUD konstantno dnevno ispušta 12ng levonogestrela koji deluje direktno na endometrijum i traje 5 godina. Jedna studija pokazala je simptomatsko poboljšanje kod žena sa endometriozom koje su nosile Mirenu. Randomizirana kontrolisana studija koja je upoređivala IUD i GnRH agoniste u terapiji endometriozе, pokazala je ekvivalentnu rezoluciju simptoma u oba slučaja, pri čemu nošenje IUD nije bilo praćeno posledičnim hipoestrogenizmom koji je redovno udružen sa terapijom GnRH agonistima.(87) Selektivni modulatori progesteronskih receptora predstavljaju novi vid terapije endometriozе. Ovi lekovi predstavljaju progesteron-receptorske ligande koji imaju podjednako agonističko i antagonističko dejstvo.(88) Tipičan predstavnik ove grupe lekova jeste mifepriston, koji ima predominantno antiprogesteronsku aktivnost i koristi se kao medikamentozno sredstvo za izazivanje pobačaja. Pokazano je međutim da dnevna oralna doza ovog leka od 50mg u kontinuitetu od 6 meseci dovodi do redukcije bola i ekstenzije endometriozе. Uopšteno se progestini i primenjuju u cilju smanjenja bola ali ne u grupi infertilnih pacijentkinja.

Danazol je sintetski androgen i derivat 17-alfa- etinil-testosterona. Danazol se vezuje za sex-hormon binding globulin (SHBG) i na taj način povećava nivo slobodnog testosterona, a vezuje se takođe i direktno za progesteronske i androgene receptore. Na ovaj način stvara hiperandrogenu, hipoestrogenu sredinu, suprimira preovulatorni pik luteinizirajućeg hormona (LH). Ovo posledično dovodi do hroničnog anovulatornog stanja, endometrijalne atrofije ali i atrofije endometriotičnih implanata. Dnevno dat u dozi od 200mg oralno, posle kontinuiteta od 6 meseci dokazano dovodi do redukcije simptoma kod žena sa endometriozom. Za razliku od GNRH analoga, Danazol samo smanjuje ciklične talase gonadotropina i ne utiče na njihove bazalne nivoe. To znači da Danazol ne izaziva apsolutnu, već relativnu hipogonadotropinemiju čija posledična hipoestrogenemija izaziva inhibiciju rasta endometrijalnih implanta.Obzirom da danazol može da stupa u reakciju sa mnogim proteinima (receptorskim i drugim) ne pokazujući molekulsku specifičnost, ima sposobnost stvaranja veoma različitih efekata. Ti efekti su na nivou hipotalamusa, hipofize, ovarijuma, nadbubrežne žlezde, uterusa, jetre, kože, larinksa i imunog sistema. Zbog toga danazol ima brojne neželjene efekte koji su mu i ograničili primenu. Posebno se nepovoljno ispoljio njegov uticaj na odnos serumskih lipoproteina (smanjen HDL i povećan LDL) podstičući tako proces arterioskleroze i posledična srčana oboljenja. (89,90) Uloga danazola u lečenju endometriozе sa infertilitetom je dosta nejasna, a povećana primena laparoskopske hirurgije i GnRH agonista u lečenju ovog oboljenja, smanjilo je značajno primenu danazola, mada njegovo mesto u lečenju ovog kompleksnog oboljenja nije dovedeno u pitanje.

Analozi gonadotropin-rilizing hormona (GnRH-a) su sintetski analozi prirodnih gonadotropin-rilizing hormona. Ono što GnRH analoge razlikuje od drugih lekova koji se koriste u lečenju endometrioze, jeste njihova interrekcija samo sa jednom vrstom proteina, odnosno sa pituitarnim, gonadotropin-rilizing hormon receptorima. Suština dejstva gonadotropin-rilizing hormona jeste njihovo pulsatilno izlučivanje. Kontinuirana, nepulsatilna primena na kojoj se i zasniva dejstvo GnRh agonista rezultira pituitarnom desensitizacijom te posledičnom gubitku ovarijalne steroidogeneze. Gubitkom ovarijalne produkcije estrogena nastaje hipoestrogena sredina koja ženu uvodi u pseudomenopauzu. Na ovaj način nema estrogene stimulacije koja omogućava rast endometrijalnog implanta. (91)

Smanjenje estrogena na kastracioni nivo dešava se već posle 3-6 nedelja od početka terapije. S obzirom na poznatu estrogenu zavisnost endometrijalnog tkiva, opravdana je primena agonista u izazivanju glandularne involucije i stromalne atrofije implanta endometrioze. Da li tkivo implanta, pod ovom terapijom postaje tkivo koje ubrzano stari ili tkivo koje samo miruje, za sada je teško odgovoriti zbog postojanja mnogih kontroverznih činjenica. Ono što im je dalo širu kliničku primenu jeste postepeno povlačenje pelvičnog bola u veoma visokom procentu. Iako postoji veliki broj radova koji govore i o povećanju fertiliteti posle njihove primene, ova efikasnost je još uvek diskutabilna. Potencijalna opasnost od razvoja osteoporoze postoji kod svih pacijentkinja koje ovaj lek uzimaju duže od 6 meseci. (92)

HIRURŠKI TRETMAN

Kod većine pacijentkinja sa endometriozom suština hirurškog tretmana je prezervacija reproduktivne funkcije. Zbog ove činjenice najefikasnije je primeniti minimalno invazivnu i minimalno ekstenzivnu metodu. Laparoskopija predstavlja idealan hirurški tretman koji se može primeniti kod većine pacijentkinja, pri čemu ova tehnika pored već pomenutih prednosti smanjuje mogućnost postoperativnog stvaranja priraslica. Laparotomija ostaje rezervisana samo za slučajeve teške endometrioze kod kojih nije potrebno očuvanje fertiliteta. Endometriotične lezije mogu biti uklonjene tokom laparoskopije korišćenjem bipolarne struje, argon plazme i ultrazvučnog harmonic skalpela pri čemu se prednost daje poslednjoj metodi zbog minimalnog termalnog oštećenja. Cilj laparoskopskog hirurškog tretmana je ekscidirati ili koagulisati sve endometrijalne implante, načiniti opsežno uklanjanje priraslica i na taj način izvršiti kompletnu restauraciju normalne anatomije. Kod

malih endometrioma (<3cm) može se izvršiti aspiracija čokoladnog sadržaja, irigacija a zatim inspekcija unutrašnjeg zida ciste i eventualna koagulacija postojećih endometrijalnih žarišta. Kod velikih endometrioma (>3cm), nakon aspiracije sadržaja korišćenjem „stripping“ tehnike razdvajamo kapsulu ciste od ovarijalnog korteksa vodeći računa da ne uklonimo previše zdravog ovarijalnog tkiva. Radikalne procedure kao što su ooforektomija ili totalna histerektomija indikovane su samo u izuzetno ozbiljnim slučajevima i kod starijih pacijentkinja.(93,94)

Kada je u pitanju hirurški tretman kod pacijentkinja koje su kao indikaciju imale hroničan pelvični bol, na ishod utiču brojni psihološki faktori, depresija, bračni i seksualni problemi. Iako postoje brojne studije koje ukazuju na placebo odgovor na hiruršku terapiju (smanjenje osećaja bola nakon dijagnostičke laparoskopije) sve ove studije su retrospektivnog karaktera. Sa druge strane velika prospektivna, randomizirana, duplo slepa studija pokazala je da je hirurški tretman superiorniji u odnosu na ekspektativni i medikamentozni tretman kada su u pitanju II i III stadijum endometrioze. Hirurški tretman korišćen u ovoj studiji podrazumeva uklanjanje endometrijalnih sakralnih nodusa. U novije vreme veliki broj centara primenjuje presakralnu neurektomiju, tj transekciju presakralnih nerava u okviru interilijačnog trougla koja se pokazala kao izuzetno uspešna metoda u otklanjanju hroničnog pelvičnog bola. (95)

1.9. VANTELESNA OPLODNJA

Od 1978. godine kada je u Velikoj Britaniji začeta prva beba pomoću metode vantelesne oplodnje (VTO), korišćenje VTO i ostalih metoda asistirane reproduktivne tehnologije (ART) stalno je beležilo porast. Danas se procenjuje da se blizu 2% dece radja nakon primena neke od metoda ART. Metode ART podrazumevaju zapravo sve tehnike kojima se nastoji povećati verovatnoća začeca parova sa problemom infertiliteta. Poznato je da je blizu 15% bračnih parova neplodno, te da se metodama ART leči oko 60-70 % svih uzroka bračne neplodnosti. Metode ART nisu zamena za druge načine lečenja bračne neplodnosti kao što su endoskopija, indukcija ovulacije, lečenje endometrioze, već su sa njima komplementarna metoda. Najčešće upotrebljavane metode ART jesu inseminacija i VTO.

Prve pacijentkinje podvrgnute VTO imale su tubarni faktor neplodnosti. Indikacije su se vremenom proširile na muški sterilitet, endometriozu, imunološki i nepoznati uzrok neplodnosti. Metoda VTO je kompleksna i sastoji se iz nekoliko koraka. (96)

Kontrolisana ovarijalna hiperstimulacija ima za cilj dobijanje što većeg broja folikula, odnosno zrelih oocita. Prva VTO sprovedena je u spontanom ciklusu, merenjem vrednosti LH u trosatnim intervalima i određivanjem pogodnog trenutka za aspiraciju oocite. Niska stopa uspeha u spontanim ciklusima (svega 6%), dovela je do upotrebe klomifen citrata i humanog menopauzalnog gonadotropina (HMG) koji omogućava razvoj većeg broja folikula. (97) Kasnih 80-ih godina uvedeni su GnRH agonisti kao sredstvo postizanja hiposenzitivacije („down“ regulacije) hipofize u cilju sprečavanja prevremene ovulacije koja je bila odgovorna za približno 15% prekinutih ciklusa.(98) Pored HMG u stimulaciji se od sredine 90-ih godina koristi i rekombinantni FSH (rFSH) naročito kod pacijentkinja sa sindromom policističnih jajnika. U kratkom protokolu stimulacije sa GnRH analogima kreće se drugog ili trećeg dana menstrualnog ciklusa a sa gonadotropinima dva dana kasnije. Ovaj tzv „flare up“ protokol zbog početnog stimulirajućeg efekta GnRH agonista koristan je kod pacijentkinja sa slabim odgovorom na stimulaciju. U dugom protokolu sa GnRH agonistima kreće se u lutealnoj fazi prethodnog menstrualnog ciklusa do postizanja prolazne hipofizne supresije tj. vrednosti estradiola manjih od 20pg/ml i LH manjih od 2 IU/l. Nakon ovoga kreće se sa stimulacijom. Zbog izostanka „flare up“ efekta ovaj protokol zahteva veći broj

ampula u stimulaciji. U cilju izbegavanja „flare up“ efekta može se koristiti i protokol stimulacije sa GnRH antagonistima koji blokiraju GnRH receptore i na taj način odmah izazivaju supresiju hipofize. U ovom protokolu od drugog ili trećeg dana ciklusa primenjuje se rFSH a petog ili šestog dana stimulacije uključuju se antagonisti. Doze preparata gonadotropina određuju se individualno, na osnovu godina pacijentkinje, body mass indexa, bazalnih vrednosti FSH i broja antralnih folikula, vrste patologije koja je razlog infertiliteta (PCOSy, endometrioza) kao i toga da li je u pitanju prva ili je pacijentkinja već bila podvrgnuta VTO. Na isti način određuje se i protokol stimulacije.(100)

Za praćenje ovarijalnog odgovora na stimulaciju koristi se merenje serumskog estradiola i ultrazvučni prikaz rastućih folikula. Cilj ovarijalne stimulacije je postizanje rasta vodećeg folikula do 18mm zajedno sa porastom vrednosti estradiola u serumu od 200pg/mL po svakom folikulu promera 14mm ili više. Po postizanju navedene vrednosti rasta folikula i odgovarajućeg porasta serumskog estradiola, u cilju izazivanja mejotičke deobe oocita jednokratno se intramuskularno ubrizgava 5000 ili 10000 IU humanog horionskog gonadotropina (HCG). Kod pacijentkinja sa ovarijalnom hiperstimulacijom (više od 25 folikula ili vrednosti estradiola u serumu veće od 4000pg/ml) odlaže se primena HCG-a. (101)

Sledeća faza je *punkcija ovarijuma i aspiracija jajnih ćelija*. Ubrizgavanje HCG-a omogućava planiranje vremena aspiracije, s obzirom da standarni vremenski razmak između ova dva koraka iznosi 34-36 sati. Smatra se da je ovo vreme dovoljno za adekvatno sazrevanje oocita. Sam zahvat se izvodi u kratkotrajnoj intravenskoj anesteziji i podrazumeva transvaginalnu punkciju ovarijuma i aspiraciju oocita pod kontrolom ultrazvuka. Dostupnost ovarijuma transvaginalnoj punkciji retko predstavlja problem, u slučajevima kada su smešteni visoko u maloj karlici. Komplikacije su takođe retke i podrazumevaju intraabdominalno krvarenje i veoma retko povredu creva. (102)

Nakon aspiracije jajne ćelije okružene cumulus oophorusom jednostavno se *identifikuju u VTO laboratoriji* pod optičkom lupom i/ili invertnim mikroskopom nakon odvajanja od granulosa ćelija. Procena zrelosti oocite zasnovana na evaluaciji kumulusa i korone dovoljna je u rutinskom programu. Prisustvo prvog polarnog tela ukazuje da je oocita u metafazi II. Izlaganje oocita sobnoj temperaturi i vazduhu treba smanjiti na najmanju moguću meru, a spermatozoide treba dodati jajnim ćelijama što pre nakon aspiracije kako bi usledila oplodnja. Naime oocite imaju veću šansu da se uspešno fertiliziraju ako inseminacija

usledi 4 do 6 sati nakon aspiracije. Nakon osnovne analize sperme, a na osnovu broja i pokretljivosti spermatozoida donosi se odluka o metodi pripreme sperme, koja za cilj ima odvajanje spermatozoida od semene tečnosti a zatim i izolovanje samo pokretnih spermatozoida. Najčešće se primenjuje „swim up“ tehnika, dok se metoda obrade sperme na „gradijentu gustoće“ koristi u slučajevima vrlo malog broja spermatozoida ili njihove loše pokretljivosti. (103)

U fazi *fertilizacije* svaka oocita se inseminira zavisno od kvaliteta sperme sa 50000 do 200000 pokretnih spermatozoida po oocitu. Spermatozoidi i oocite se koinkubiraju 12 do 18 časova u inkubatoru. Oocite se potom pregledaju u smislu prisustva dva pronukleusa kao dokaza oplodnje i ekstruzije drugog polarnog tela. 60-80 % zrelih oocita oploduje se a približno 6 % oocita koje sadrže 3 ili više pronukleusa govore u prilog oplodnje sa više spermatozoida, pri čemu je bitno otkriti i otkloniti ovakve abnormalne embrione u ranom razvoju. U slučaju azoospermije ili teškog stepena oligospermije koristi se ICSI metoda (intracitoplasmatic sperm injection) kojom se spermatozoid direktno ubrizgava kroz zonu pelucidu u perivitelinski prostor. Za kulturu embriona koriste se različita hranilišta koja su industrijski proizvedena i standardizovana. Kvalitet embriona uveliko zavisi od specifičnih genetskih i razvojnih programa i izražava se uglavnom prema stepenu fragmentacije embriona.(104)

Embriotransfer je uspešan u bilo kom stadijumu razvoja embriona, počev od pronuklearnog do stadijuma blastociste iako se transfer najčešće vrši 72 sata nakon aspiracije oocita kada je embrion u osmoćelijskom stadijumu. Broj transferiranih embriona zavisi od kvaliteta embriona, godina pacijentkinje i propisa VTO centra. Pri tome je morfološka procena kvaliteta embriona subjektivna, tako da se ponekada prenos i manje kvalitetnih embriona može završiti trudnoćom. Prenos više od dva embriona povećava stopu multiplih trudnoća za 35%. Višeploidna trudnoća povezana je sa povećanim rizikom spontanog pobačaja, prevremenog porođaja i drugim perinatalnim komplikacijama. Kultivacija embriona do stadijuma blastociste ima za cilj selekciju najkvalitetnijih embriona i redukciju broja transferiranih embriona te je preporuka nekih centara da se u slučajevima blastociste vrši transfer samo jednog embriona („single embriotransfer“). (105,106)

Kao *lutealna podrška* mogu se koristiti progesteron i HCG, pri čemu se progesteronska terapija smatra metodom izbora jer ne povećava rizik za OHSS. Progesteron se može koristiti kao mikronizirani progesteron za vaginalnu ili per os primenu i u vidu

intramuskularne injekcije. Lutealna podrška traje od momenta punkcije folikula do menstruacije ili do 12. nedelje kod trudnih pacijentkinja. (107)

Prvo merenje beta HCG-a može se obaviti 12 dana po embriotransferu. U slučaju pozitivnog testa radi se kontrolno merenje, gde porast beta HCG-a ukazuje na trudnoću dok niske vrednosti najčešće govore u prilog tzv. „biohemijske trudnoće“.

1.10. ISHOD VANTELESNE OPLODNJE

Analizom rezultata postupka VTO nailazimo na kontraverzne podatke koji delom proizilaze iz činjenice da ne postoje jasni kriterijumi šta zapravo čini uspeh VTO postupka. Blagi porast vrednosti beta HCG-a ukazuje na „biohemijsku trudnoću“ i ne može se smatrati uspešnim ishodom. Najvažniji parametri uspeha jesu stopa trudnoća i porođaja po aspiraciji, po embriotransferu i po ciklusu stimulacije. Međutim, čak i ovi podaci nisu pouzdani pokazatelj uspeha ukoliko nisu evaluirani i od strane raznovrsne starosne dobi pacijentkinja uključenih u postupak VTO. Naravno da se ne mogu posmatrati rezultati ishoda VTO kod pacijentkinja mlađih od 35 i kod onih starijih od 40 godina. Sa druge strane klinike u kojima se vrši transfer većeg broja embriona mogu na taj način povećati stopu trudnoća ali pri tome povećavaju i stopu višeplođnih trudnoća koje su, kako smo već naglasili, povezane sa većim brojem komplikacija. Ovome treba dodati da se do 20 % kliničkih trudnoća nakon VTO završi spontanim pobačajem što dodatno utiče na ishod. Jedan od glavnih faktora koji utiče na rezultate VTO postupka jeste zapravo izostanak humane reprodukcije in vivo. Brojne studije pokazale su nisku fekundabilnost, svega 30% zdravih žena koje pokušavaju ostvariti trudnoću u jednom ciklusu zaista i uspe. Razlozi za uključivanje parova u program VTO različiti su, te i ova činjenica utiče na rezultate VTO. (108,109)

Šansa za uspeh u ponavljanim VTO ciklusima smanjuje se nakon tri uzastopna ciklusa. Pa ipak, približno 50% žena mlađih od 35 godina rodi živo dete unutar 6 ciklusa VTO. Veći broj parova smatraju emocionalne i finansijske posledice nakon 3 do 6 ciklusa VTO isuviše teškim pa se odlučuju na usvajanje deteta ili na donaciju oocita ili sperme.

2. CILJEVI

1. Ispitivanje ovarijalne rezerve pacijentkinja operisanih od endometrioze pre ulaska u program VTO
2. Procena ovarijalnog odgovora na stimulaciju u postupku VTO kod pacijentkinja operisanih od endometrioze
3. Procena ishoda VTO (stope kliničkih trudnoća, pobačaja i porođaja) kod pacijentkinja operisanih od endometrioze
4. Uticaj stadijuma (I-IV) endometrioze na tok i ishod VTO
5. Uticaj recidiva endometrioze na ovarijalnu rezervu, ovarijalni odgovor, kao i na tok i ishod VTO
6. Ispitati šta daje bolji uspeh VTO: ponovna operacija endometrioze pre ulaska u program VTO ili ulazak u program VTO sa recidivom endometrioze
7. Formiranje protokola pristupa pacijentkinjama sa endometriozom koje su u postupku VTO

3. MATERIJAL I METODE

Ispitivanje je urađeno kao prospektivno-retrospektivna studija na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra u Nišu i na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Vojvodine. Retrospektivni deo odnosi se isključivo na dijagnostičke procedure i ranije operacije a ne na praćenje pacijentkinja u programu vantelesne oplodnje (VTO).

U ispitivanje je uključeno 235 pacijentkinja koje su prošle program VTO. Ispitivana grupa obuhvata 78 pacijentkinja sa endometriozom kao uzrokom bračne neplodnosti, a kontrolna grupa 157 pacijentkinja sa tubarnim uzrokom bračne neplodnosti. Određene pacijentkinje prošle su više od jednog ciklusa na istoj klinici. Kod ostalih su podaci o prethodnim pokušajima VTO dobijeni na osnovu otpusnih listi iz drugih VTO centara. Kod svih pacijentkinja (ispitivana i kontrolna grupa) urađeni su sledeći dijagnostički postupci ispitivanja bračne neplodnosti, pre ulaska u program VTO, a po protokolu Klinika:

- anamnestički podaci oba partnera
- transvaginalna sonografija
- ginekološki pregled sa brisevima vagine i grlića materice na postojanje infekcije (bakteriološki pregled vaginalnog i cervikalnog brisa, bris na Chlamidiju trachomatis i brisevi na Mikoplazmu i Ureaplazmu)
- spermogram i spermokultura partnera
- hormonski profil pacijentkinja treći dan ciklusa (d3): folikulostimulirajući hormon (FSH), luteinizirajući hormon (LH), estradiol (E2), prolaktin (PRL), testosteron, hormoni štitne žlezde (TSH, T3, T4).
- Ispitivanje stanja kavuma uterusa histeroskopijom i prohodnosti jajovoda – histerosalpingografijom (HSG) ili transvaginalnom laparoskopijom (TVL)
- dijagnostička/operativna laparoskopija

Ispitivanu grupu čine pacijentkinje koje imaju endometriozu kao uzrok bračne neplodnosti.

Dijagnoza endometrioze postavljena je isključivo laparoskopijom uz patohistološku potvrdu dijagnoze. Operativni nalaz pacijentkinja sa endometriozom stadiran je prema klasifikaciji američkog udruženja za fertilitet (American Fertility Society, AFS, 1997), po kojoj su definisana četiri stadijuma endometrioze (I-IV stadijum).

Operativni tretman endometrioze podrazumevao je sledeće postupke. Superficijelne peritonealne lezije endometrioze kauterizovane su bipolarnim kauterom (Karl Storz), a duboki nodusi endometrioze uklonjeni ekscizijom pomoću ultrascision harmonic sistema (Ethicon). Za endometriome je u najvećem broju slučajeva korišćena ekscizija (cistektomija) a u manjem broju slučajeva drenaža i koagulacija ležišta endometrioma (pristup je zavisio od odluke ginekologa u vreme operacije) Za eksciziju endometrioma incizija je načinjena na antimezenteričnoj strani ovarijuma ultrascision harmonic sistemom nakon čega je endometriom dreniran i sadržaj aspiriran, a disekcija pseudokapsule načinjena trakcijom i kontratrakcijom pomoću dva grasping forcepsa – „stripping tehnika“. Mesta krvarenja nastala nakon uklanjanja pseudokapsule koagulisana su bipolarnim kauterom veoma pažljivo i samo kada je to bilo neophodno, kako bi se izbeglo nepotrebno termičko oštećenje zdravog ovarijalnog tkiva. Nakon uklanjanja velikih endometrioma defekt na ovarijumu suturiran je minimalnim brojem šavova (Monocryl 3-0, Ethicon). Kod druge tehnike ultrascision harmonic sistemom ili mehanički načinjena je fenestracija endometrioma, zatim drenaža sadržaja endometrioma i na kraju korišćenjem bipolarnog kautera koagulacija ležišta endometrioma.

Nakon operativnog lečenja endometrioze, lečenje je nastavljeno preparatima GnRH analoga (goserelin acetate „Zoladex“ 3,6 mg depo ili triptorelin „Diphereline“ 3,75 mg depo) u trajanju od 3 do 6 meseci.

Zavisno od godina pacijentkinje, operativnog nalaza, i ukoliko nije došlo do spontane trudnoće, pacijentkinje su uključivane u program VTO 6-18 meseci nakon operacije.

Kontrolna grupa obuhvata pacijentkinje sa tubarnim uzrokom bračne neplodnosti iz programa VTO. Dijagnoza tubarnog uzroka neplodnosti postavljena je sledećim dijagnostičkim procedurama: HSG, TVL i standardna laparoskopija (SL).

Tubarni uzrok bračne neplodnosti podrazumeva sledeća stanja:

1. Nepostojanje oba jajovoda (odstranjena prethodnom operacijom)

2. Nepostojanje jednog jajovoda, a postojanje drugog jajovoda koji je neprohodan
3. Postojanje oba jajovoda koja su neprohodna

Kriterijumi za uključivanje u program VTO su istovetni kao i kriterijumi za uključivanje u istraživanje.

Kriterijumi za uključivanje u istraživanje za obe grupe su:

1. Endometroza ili tubarni uzrok steriliteta
2. Godine starosti do 38 (uključujući i 38)
3. Nepostojanje žive dece
4. Bazalna vrednost FSH (d3) ne veća od 15 ij/ml (elisa)
5. Index telesne mase manji od 30 kg/m²
6. Spermogram partnera u granicama normospermije ili oligoasthenoteratospermije gr I/II
7. Nepostojanje genitalne infekcije
8. Uredan kariotip oba partnera
9. Uredan ili medikamentozno regulisan hormonski status treći dan ciklusa (FSH, LH, E2, PRL, Test, TsH, T3 i T4)

Kriterijumi za isključivanje iz istraživanja

1. Drugi uzroci steriliteta (hormonsko-funkcionalni uzrok steriliteta, nerešena patologija kavuma uterusa, PCOS, organska patologija jajnika osim endometriozе, imunološki uzrok steriliteta „per se“, idiopatski uzrok steriliteta)
2. Teži oblici poremećaja spermatogeneze koji zahtevaju ICSI metodu (intracitoplasmatic sperm injestion) ili TESA/ICSI (punkcija testisa i ICSI) - oligoasthenoteratospermia gr III/IV i azoospermia.
3. Postojanje hronične sistemske bolesti
4. Postojanje hepatitisa C ili HIV infekcije

U toku programa VTO praćeni su sledeći parametri kod obe grupe pacijentkinja:

1. Bazalne vrednosti FSH d3
2. Starost ispitanica
3. Indeks telesne mase-BMI (body mass index -kg/m²)
4. Pušenje (više od 5 cigareta dnevno)
5. Prethodne trudnoće (primarni ili sekundarni sterilitet)
6. Dužina steriliteta u godinama
7. Protokol stimulacije (duga šema sa agonistima, kratka šema sa agonistima i kratka šema sa antagonistima)
8. Broj utrošenih ampula za stimulaciju
9. Dužina stimulacije u danima
10. Broj folikula većih od 15 mm
11. Broj dobijenih jajnih ćelija aspiracijom folikularne tečnosti
12. Broj dobijenih embriona
13. Broj transferiranih embriona
14. Ukupna stopa trudnoće po embriotransferu (ET)
15. Stopa biohemijskih trudnoća po ET
16. Stopa kliničkih trudnoća po ET
17. Stopa pobačaja po nastalim kliničkim trudnoćama
18. Stopa multiplih trudnoća u odnosu na ukupan broj trudna
19. Stopa porođaja po ET
20. Ukupna stopa prekinutih ciklusa VTO
 - * Stopa prekinutih ciklusa zbog neadekvatnog odgovora jajnika
 - * Stopa prekinutih ciklusa zbog nedobijanja jajne ćelije
 - * Stopa prekinutih ciklusa zbog nedobijanja embriona
21. Stopa hiperstimulacije po ukupnom broju ciklusa

U okviru ispitivane grupe posebno su praćeni sledeći parametri u odnosu na **stadijum endometrioze i recidiv endometrioze.**

U odnosu na stadijum endometrioze pacijentkinje su podeljene u dve podgrupe.

1.a Prva podgrupa obuhvata pacijentkinje sa stadijumom I i II endometrioze.

1.b Drugu podgrupu čine pacijentkinje sa stadijumom III i IV.

Svi gore navedeni parametri istraživanja (21 parametar) poređeni su između dve podgrupe, kao i u odnosu na kontrolnu grupu.

U odnosu na recidiv endometrioze pacijentkinje su podeljene u tri podgrupe:

2.a Pacijentkinje jednom operisane od endometrioze, prošle terapiju analozima i na dan VTO nemaju recidiv endometrioze

2.b Pacijentkinje jednom operisane od endometrioze, prošle terapiju analozima i na dan VTO imaju recidiv endometrioze na jednom ili oba jajnika

2.c Pacijentkinje dva ili više puta operisane od endometrioze, prošle terapiju analozima i na dan VTO nemaju recidiv endometrioze

Svi gore navedeni parametri istraživanja (21 parametar) takođe su poređeni međusobno, kao i u odnosu na kontrolnu grupu.

VTO protokol

Zavisno od godina pacijentkinje, bazalnih vrednosti FSH i AMH (anti Milerovog hormona), prethodnih operacija na jajnicima i toga da li je u pitanju prva VTO ili je pacijentkinja imala više pokušaja VTO korišćani su različiti protokoli stimulacije.

Pacijentkinje za koje se očekivalo da su normo responderi korišćen je dugi protokol stimulacije. GnRH agonist triptorelin (Dipherelin 0,1mg, Ipsen Pharma Biotech, Francuska) svakodnevno je subkutano primenjivan od lutealne faze prethodnog menstrualnog ciklusa. Nakon postignute pituitarne desentizacije (E2 manji od 20 pg / ml i LH manji od 1,2 IU/ml započinjana je stimulacija ovarijuma rFSH (folitropin alfa-Gonal F, Serono Pharma Švajcarska ili folitropin beta-Puregon, Organon, Holandija) ili hMG (Menopur, Ferring, Nemačka) u dozama koje su individualno određivane za svaku pacijentkinju a zavisno od njenih godina, broja antralnih folikula i bazalnih vrednosti FSH I AMH. Ovarijalni odgovor na gonadotropine praćen je transvaginalnom sonografijom kao i merenjem vrednosti E2 počev od sedmog dana stimulacije. Kod pacijentkinja za koje se očekivalo da će biti poor responderi korišćen je kratak protokol stimulacije sa agonistima. Sa GnRH analogom Dipherelinom se kretalo treći dan menstruacije a sa stimulacijom dva dana nakon toga. Kod pacijentkinja korišćen je kratak protokol sa antagonistima. Drugi dan menstruacije započinjano je sa primenom rFSH (Gonal F, Puregon) svakodnevno do dostizanja veličine folikula od 13mm i vrednosti E2 >200pg/ml. Nakon toga kretalo se sa aplikacijom GnRH antagonista cetrotrelis acetata 0,25 mg (Cetrotide, Serono Pharma, Švajcarska). Ovarijalni odgovor na stimulaciju kod kratkih protokola praćen je na identičan način kao i kod dugog protokola.

Ovulacija je indukovana nakon postizanja odgovarajuće veličine vodećeg folikula (17,18mm) i odgovarajućih serumskih vrednosti estradiola, aplikacijom 10000 IJ hCG (Pregnil, Organon, Holandija) ili 6500 IJ hCG alfa (Ovitrelle, Industria Famaceutica Serono, Italija). Transvaginalna aspiracija oocita pod kontrolom ultrazvuka u kratkotrajnoj intravenskoj anesteziji usledila je 36 h nakon indukcije ovulacije. Embriotransfer je rađen od trećeg do petog dana nakon aspiracije oocita. U cilju podrške lutealne faze pacijentkinje su narednih 14 dana koristile progesteron, vaginalnom aplikacijom gela (Crinone gel 8%, Serono Pharma, Švajcarska) ili vaginalnom aplikacijom kapsula (Utrogestan, Ferring, Nemačka). 14 dana nakon embriotransfera kod pacijentkinja je određivan nivo beta HCG u

krvi pri čemu se pozitivan nalaz smatrao biohemijskom trudnoćom dok se vizuelizaija gestacijskog meška i ploda u sedmoj gestacijskoj nedelji beležila kao klinička trudnoća.

Statistička obrada podataka

Statistička analiza je urađena korišćenjem standardnih programa za obradu podataka – MS EXCEL i programskog paketa SPSS verzija 10.0.

Deskriptivnom statističkom analizom prikazani su sledeći statistički parametri: aritmetička sredina, standardna devijacija, koeficijent varijacije, interval varijacije (min-max) i percentilni raspon (25, 50 i 75 percentil), apsolutna frekvencija (N) i indeks strukture (%).

Analitičkom statističkom metodologijom izmerena je statistička značajnost međusobnih razlika frekvenci pojavljivanja određenih obeležja kod svih ispitanika i razdvojeno na grupe. Testiranja su obavljena χ^2 testom. Poređenja srednjih vrednosti obeležja između grupa vršena su t-testom za nezavisne uzorke i analizom varijanse (ANOVA) sa sledbenim post hoc Danetovim testom. Za obeležja gde je koeficijent varijacije veći od 30% rađeni su neparametrijski testovi Man-Whitney i neparametrijska anova Kruskal-Wallis test.

Za merenje povezanosti određenih obeležja urađena je korelaciona analiza. Prediktorni uticaji pojedinih varijabli na zavisnu ishodnu varijablu urađen je regresionom analizom.

Kao prag statističke značajnosti korišćen je nivo greške procene manji od 5% ($p < 0,05$). Rezultati statističke analize prikazani su tabelarno i grafički.

4. REZULTATI

Karakteristike pacijentkinja prikazane su na tabeli 3. 78 pacijentkinja sa endometriozom kao jedinim uzrokom bračne neplodnosti (nevezano za stadijum, broj operacija i da li su sa ili bez endometrioma u momentu ulaska u program VTO) komparirano je sa 157 pacijentkinja sa tubarnim infertilitetom. Komparacija je vršena na osnovu godina pacijentkinja, body mass indexa (BMI), dužine infertiliteta, bazalnih vrednosti FSH, kao i na osnovu toga da li se radi o primarnom ili sekundarnom infertilitetu i da li su pacijentkinje pušači ili ne. Pacijentkinje su bile slične starosne dobi i body mass indexa. Signifikantno veći broj pacijentkinja sa primarnim infertilitetom bio je u ispitivanoj grupi, dok su vrednosti FSH bile veće u ispitivanoj grupi ali nisu dostigle statističku signifikantnost.

Na tabeli 4 prikazani su parametri kontrolisane ovarijalne hiperstimulacije koji se odnose na komparaciju protokola stimulacije, broja i vrste ampula korišćenih u stimulaciji, dužine stimulacije, razvoja sindroma hiperstimulacije (OHSS), vrednosti estradiola merenih sedmi dan stimulacije kao i broja folikula ≥ 16 mm na dan aplikacije hCG-a između pacijentkinja sa endometriozom i onih sa tubarnim infertilitetom. Pacijentkinje u kontrolnoj grupi zahtevale su manji broj ampula gonadotropina u stimulaciji a postizale veće vrednosti pika estradiola u odnosu na pacijentkinje u ispitivanoj grupi. Takođe, broj folikula ≥ 16 mm na dan aplikacije hCG-a kao i procenat pacijentkinja koje su razvile OHSS bio je signifikantno veći u kontrolnoj grupi.

Tabela 5 prikazuje VTO laboratorijske parametre tj. broj oocita dobijenih punkcijom ovarijuma, stopu fertilizacije i broj dobijenih embriona, stopu blastocisti, i broj embriona vraćenih pri embriotransferu. U ovoj tabeli prikazana je i stopa otkazanih ciklusa. Broj oocita dobijenih punkcijom kao i broj embriona bio je signifikantno veći u kontrolnoj grupi. Takođe u ovoj grupi bila je i signifikantno veća stopa otkazanih ciklusa. Stopa fertilizacije kao i broj transferiranih embriona bio je sličan u ispitivanoj i kontrolnoj grupi

Tabela 6 odnosi se na ishod VTO kod pacijentkinja sa endometriozom i onih sa tubarnim infertilitetom i prikazuje stopu implantacije, ukupnu stopu trudnoća kao i pojedinačno stopu kliničkih, biohemijskih, vanmateričnih trudnoća i porođaja po embriotransferu, stopu multifetalnih u odnosu na ukupne trudnoće kao i stopu pobačaja po

nastalim kliničkim trudnoćama. Otkazani ciklusi nisu računati. Nije bilo statistički signifikantnih razlika između stope trudnoća, pobačaja i porođaja između ispitivane i kontrolne grupe. Ni ostali parametri ishoda VTO nisu pokazali signifikantne razlike

Tabela 3: Karakteristike pacijentkinja sa endometriozom i tubarnim infertilitetom. (±SD-standardna devijacija)

	Endometrijoza	Tubarni infertilitet	P vrednost
Broj pacijentkinja	78	157	
Starost (godine)	33,7±3,3	33,2±3,2	0,287
BMI(kg/m2)	25,5±5,1	25,7±6,1	0,315
Dužina infertiliteta (god.)	7,3±3,7	7,7±4,3	0,634
Primarni infertilitet (%)	80,7	60,1	P<0,005
Pušenje(>5 cigareta/dan)	31%	34%	0,423
FSH d3(IU/ml)	7,6±2,9	6,9±2,5	<u>0,059</u>

Tabela 4: Parametri kontrolisane ovarijalne hiperstimulacije

	Endometrioza	Tubarni infertilitet	P vrednost
Protokol stimulacije			
-kratka šema	63,1%	47,7%	
-duga šema	19,2%	24,8%	
-antagonisti	17,5%	27,3%	
Gonadotropini			
rFSH	64,7%	63,5%	
hMG	35,3%	36,5%	
Broj ampula gonadotropina	35,3±16,7	27,2±9,5	<0,01
Dužina stimulacije(br dana)	9,19±1,8	9,22±1,8	0,922
E2 7 dan (pg/ml)	711,2±566	822±678	<0,05
Broj folikula >16mm	6,1±4,9	7,9±6,4	<0,05
OHSS (%)	1,28	6,2	<0,005

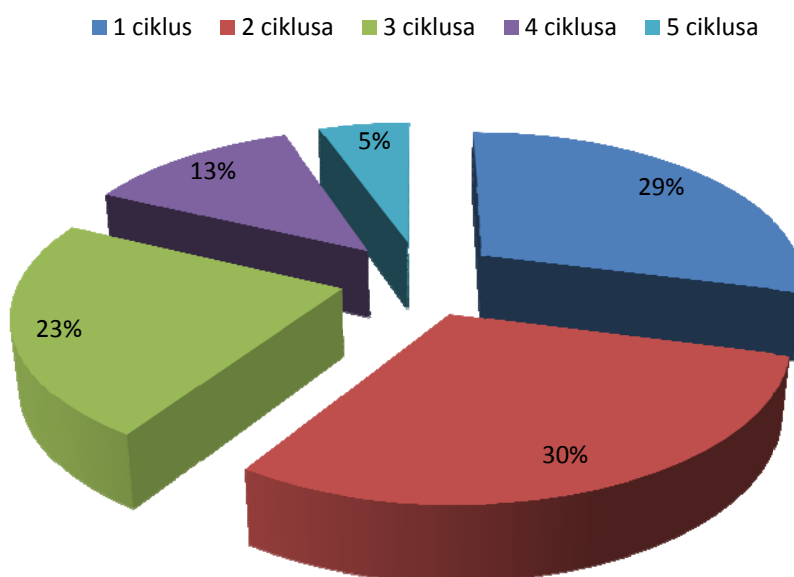
Tabela 5: VTO laboratorijski parametri i otkazani ciklusi (gde je bilo odgovarajuće prikazan je odds ratio-OR, CI- confidence interval; OHSS se odnosi na cikluse otkazane zbog razvoja ovog sindroma)

	Endometrioza	Tubarni infertilitet	OR (95%CI)	P vrednost
Broj oocita	5,6±4,3	7,6±6,1		<0,05
Fertilizacija (%)	53,6	54,2	0,98(0,77-1,25)	>0,05
Broj embriona	2,9±2,1	4±2,8		<0,05
Blastocista (%)	13,8	19,9		0,245
Broj transferiranih embriona	2,31±1,41	2,58±0,9		0,167
Otkazani ciklusi	16,67%	5,7%	3,31(1,25-8,91)	<0,01
-loš odgovor jajnika	53,8%	22%		
-punkcijom nisu dobijene oocite	23%	34%		
-nije došlo do fertilizacije	23%	29%		
-OHSS	0%	15%		

Tabela 6: Ishod VTO kod pacientkinja sa endometriozom i tubarnim infertilitetom (ET- embriotransfer, BH- biohemijski)

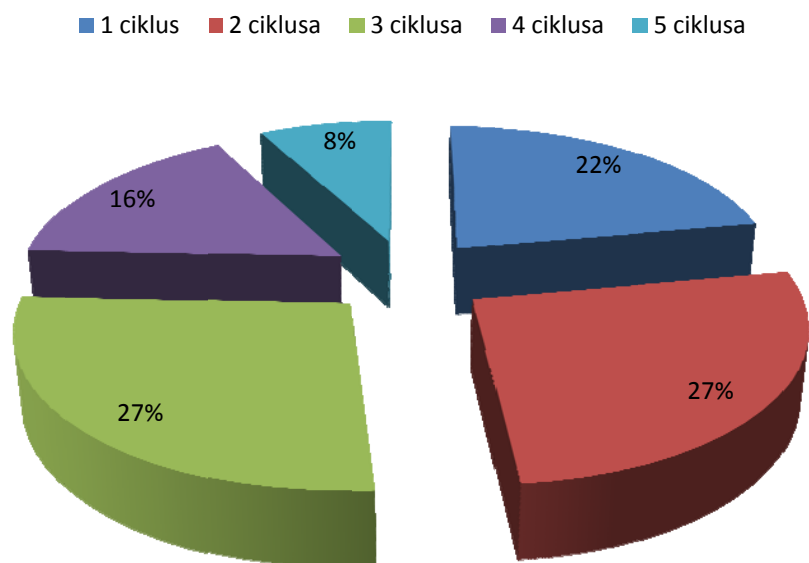
	Endometriozna	Tubarni infertilitet	OR(95%CI)	P vrednost
Implantacija (%)	22,04	23,4	0,93(0,59-1,46)	>0,05
Stopa trudnoća po ET(%)	44,6	46,9	0,91(0,49-1,7)	>0,05
Stopa BH trudnoća po ET(%)	3,62	4,7	0,98(0,19-4,4)	0,641
Stopa kliničkih trudnoća po ET(%)	39,8	40,5	0,91(0,48-1,72)	>0,05
Vanmaterične trudnoće(%)	1,2	1,7	0,93(0,59-1,47)	>0,05
Pobačaji(%)	23,5	19,8	2,67(0,79-9,08)	>0,05
Multifetalne trudnoće (%)	34,5	40	0,79(0,29-2,13)	>0,05
Stopa porođaja po ET(%)	26,15	27,52	0,93(0,46-1,89)	>0,05

Određen broj pacijentkinja sa endometriozom i tubarnim infertilitetom do postizanja trudnoće prošao je kroz dva ili više ciklusa (u našoj grupi pacijentkinja maksimum 5 ciklusa). Na grafikonu 1 i 2 prikazana je procentualna zastupljenost pacijentkinja po pojedinačnim ciklusima.



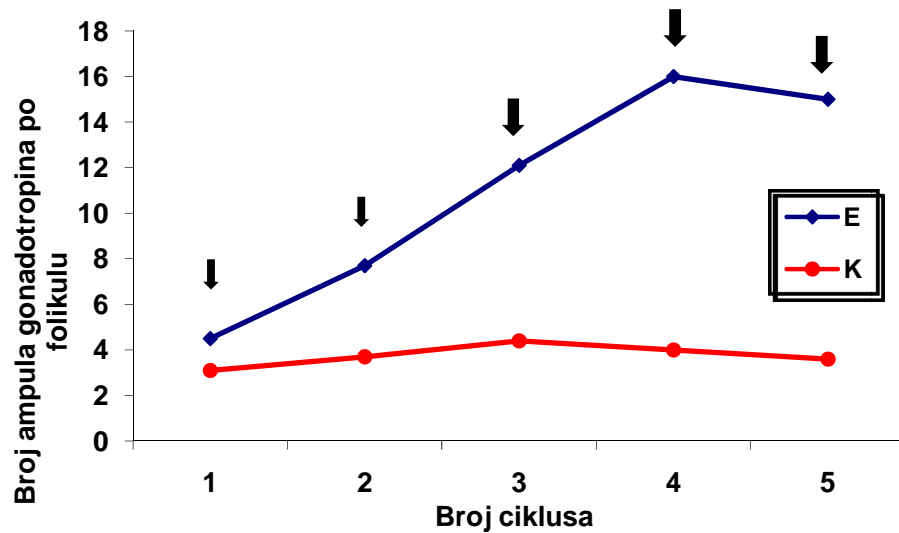
Grafikon 1: Pacijentkinje sa endometriozom prikazane na osnovu broja ciklusa VTO koje su prošle do trudnoće

U vreme prvog VTO ciklusa nije bilo signifikantne razlike u godinama pacijentkinja ($33 \pm 3,3$ pacijentkinje sa endometriozom prema $33,2 \pm 3,2$ godina pacijentkinje sa tubarnim infertilitetom). Prosečan broj ciklusa koje su pacijentkinje prošle do trudnoće bio je $3,9 \pm 0,9$ u grupi pacijentkinja sa endometriozom tj $3,5 \pm 0,7$ u grupi pacijentkinja sa tubarnim infertilitetom. Prosečan broj meseci između ciklusa bio je: ciklus 1-2 (endometrioza-8,5; kontrolna-10,8), ciklus 2-3 (endometrioza-13; kontrolna-11,2), ciklus 3-4 (endometrioza-11,5; kontrolna-8,7), ciklus 4-5 (endometrioza 9,4; kontrolna-10,9)

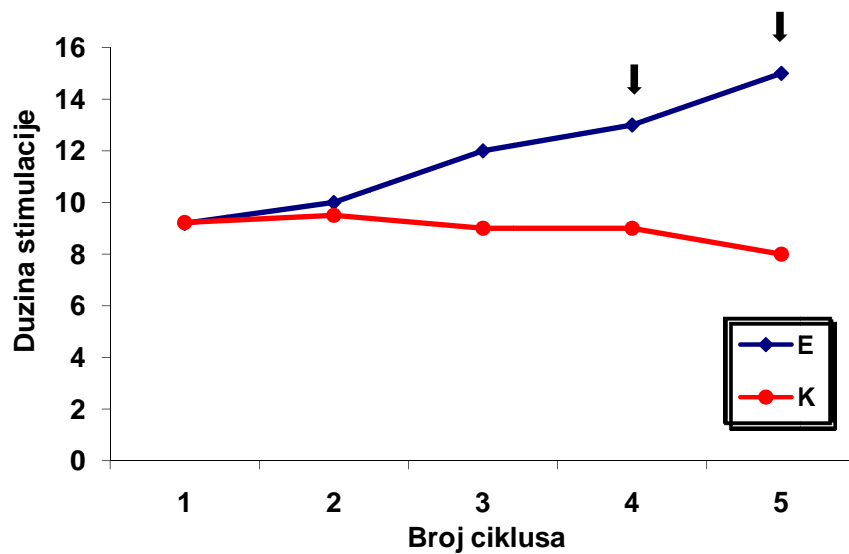


Grafikon 2: Pacijentkinje sa tubarnim infertilitetom prikazane na osnovu broja ciklusa VTO koji su prošle do trudnoće

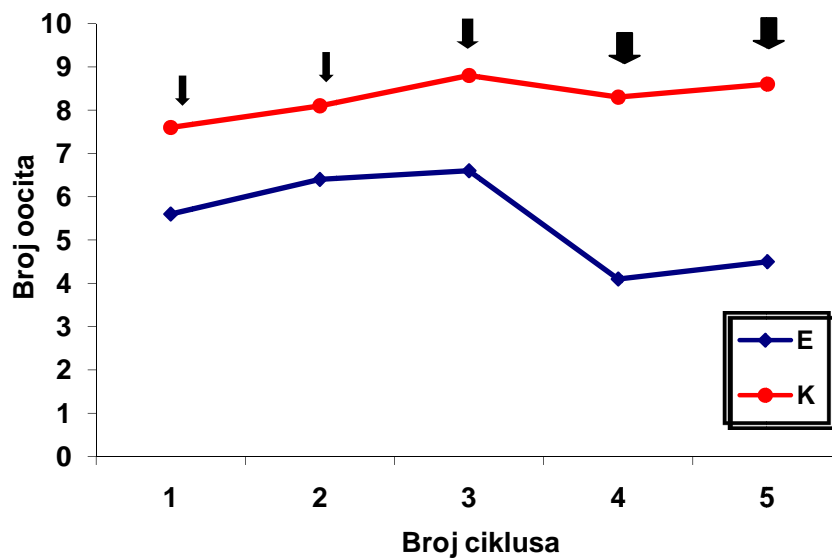
Podaci vezani za odgovor ovarijuma u postupku stimulacije prikazani su na grafikonima 3-7. U kontrolnoj grupi ovarijalni odgovor u postupku stimulacije relativno je nepromenjen kroz 5 ciklusa. Sa druge strane ovarijalni odgovor pacijentkinja sa endometriozom bio je gori u odnosu na pacijentkinje u kontrolnoj grupi i signifikantno je opadao u svakom od narednih ciklusa (porast ampula gonadotropina u stimulaciji, produženje stimulacije i opadanje broja oocita dobijenih punkcijom ovarijuma)



Grafikon 3: Broj ampula gonadotropina po folikulu kod pacijentkinja sa endometriozom (plavo) i pacijentkinja sa tubarnim infertilitetom (kontrolna grupa-crveno). Strelice označavaju rznike između grupa. ↓ $P < 0,05$, ↓ $P < 0,01$

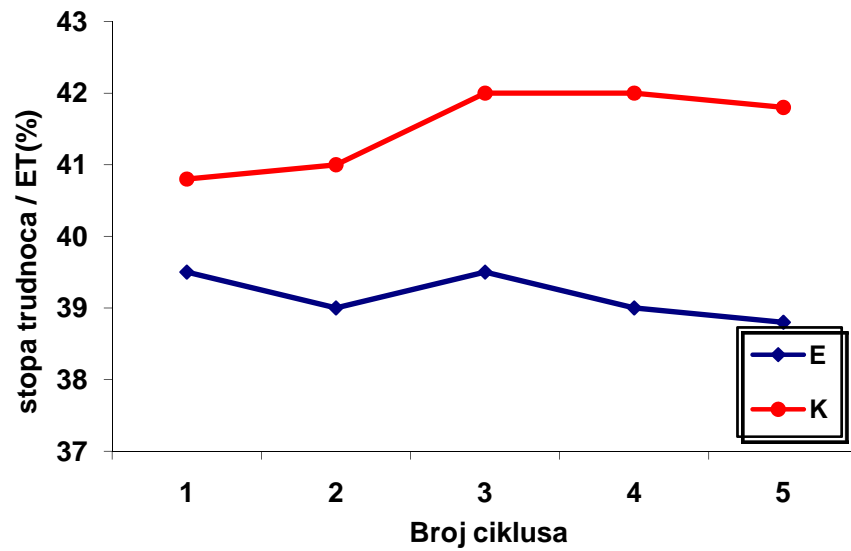


Grafikon 4: Dužina stimulacije u danima kod pacijentkinja sa endometriozom i onih sa tubarnim infertilitetom (kontrolna grupa) Strelice označavaju rznike između grupa ↓ $P < 0,05$

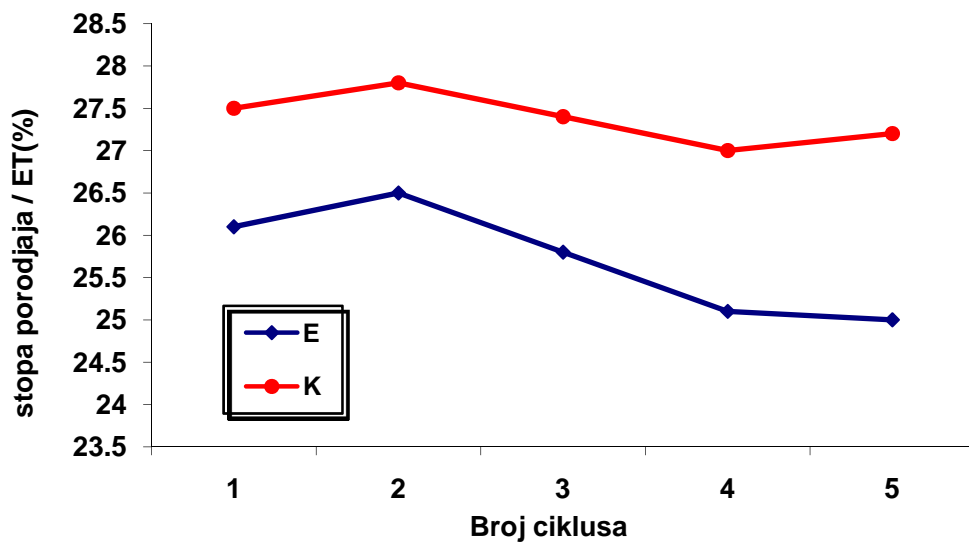


Grafikon 5: Broj oocita dobijenih punkcijom kod pacijentkinja sa endometriozom i onih sa tubarnim infertilitetom. Strelice označavaju razlike između grupa. ↓ P<0,05, P< 0,01, ↓ P<0,001 ↓

Kumulativna stopa trudnoća i porođaja nije pokazala signifikantne razlike između ispitivane i kontrolne grupe. (grafikon 4-5)



Grafikon 6: Kumulativna stopa trudnoća po embriotransferu (ET) u ispitivanoj i kontrolnoj grupi



Grafikon 7: Kumulativna stopa porođaja po embriotransferu u ispitivanoj i kontrolnoj grupi

Od 78 pacijentkinja sa endometriozaom 40 pacijentkinja je imalo blaži oblik bolesti (I i II stadijum) a 38 teži oblik bolesti (III i IV stadijum). Na tabeli 7 prikazane su karakteristike endometrioze u vreme operacije.

Tabela 7: Karakteristike endometrioze u vreme operacije

Karakteristike endometrioze	% pacijenata ili broj (gde je odgovarajuće)
AFS klasifikacija	
I i II stadijum	51,3%
III i IV stadijum	48,7%
Ovarijalna endometrioza	
Desni ovarijum	
Levi ovarijum	37,8%
Bilateralna endometrioza	49,2%
	13%
1 endometriom	62,5%
≥2 endometrioma	37,5%
Veličina endometrioma (mm)	41±18mm
Površna peritonealna endometrioza	72,1%
Duboka pelvična endometrioza	27,9%
Obliteracija Douglasovog špaga	
Parcijalna	32%
Kompletna	18,9%
Adhezije	72,8%

Na tabeli 8 prikazane su karakteristike pacijentkinja i kontrolisane ovarijalne hiperstimulacije kod pacijentkinja sa različitim stadijumima endometrioze, poređene međusobno i u odnosu na karakteristike pacijentkinja sa tubarnim infertiliteta. Testiranje svih obeležja pokazalo je statistički značajnu razliku kod većine ispitivanih parametara. Pacijentkinje sa III i IV stadijumom endometrioze imale su više bazalne vrednosti FSH i zahtevale dužu stimulaciju u odnosu na kontrolnu grupu, dok su sve pacijentkinje sa endometriozom (nevezano za stadijum) u stimulaciji zahtevale veći broj ampula gonadotropina u odnosu na kontrolnu grupu, a pri tome imale niže vrednosti pika estradiola i manji broj folikula $\geq 16\text{mm}$ na dan aplikacije hCG-a. Dodatno pacijentkinje sa III i IV stadijumom endometrioze imale su signifikantno manji broj folikula i u odnosu na pacijentkinje sa I i II stadijumom endometrioze. Takođe one su bile mlađe i sa kraćim trajanjem infertiliteta u odnosu na ostale dve grupe pacijentkinja (A i C), a i u ovoj grupi bio je najveći procenat pacijentkinja sa primarnim infertilitetom.

Kada su u pitanju VTO laboratorijski parametri i ishod VTO (tabela 9), pacijentkinje iz grupe B imale su ubedljivo najveću stopu otkazanih ciklusa, u odnosu na ostale dve grupe pacijentkinja. One su imale i manji broj oocita, embriona i stopu implantacije a veću stopu fertlizacije (bez statističke signifikantnosti) u odnosu na druge dve grupe pacijentkinja. Između pacijentkinja grupe A i C nije postojala signifikantna razlika u stopi trudnoća, multifetalnih trudnoća i porođaja po embriotransferu, dok su pacijentkinje grupe B bile sa signifikantno nižom stopom ovih parametara u odnosu na druge dve grupe pacijentkinja.

Body mass index i stopa pobačaja pokazuju razlike čije su varijacije u opsegu koji nije statistički značajan.

Tabela 8: Karakteristike pacijentkinja sa različitim stadijumom endometrioze i tubarnim infertilitetom i parametri kontrolisane ovarijalne hiperstimulacije

	Endometrioza I/II (A)	Endometrioza III/IV (B)	Tubarni infertilitet (C)	A vs C	B vs C	A vs B
Broj pacijentkinja	40	38	157			
Starost (godine)	34,7±4,3	30,8±4,8	33,2±3,2	NS	<0,01	<0,01
BMI(kg/m2)	25,4±5,2	24,7±4,7	25,7±6,1	NS	NS	NS
Dužina infertiliteta (god.)	8,1±3,7	5,8±2,4	7,7±4,3	NS	<0,05	<0,05
Primarni infertilitet (%)	79,8	81,2	60,1	<0,005	<0,005	NS
FSH d3(IU/ml)	7±2,9	6,1±2,8	7,6±2,9	NS	<0,05	NS
Broj ampula gonadotropin	33,7±11,2	37,5±16,2	27,2±9,5	<0,05	<0,01	NS
Dužina stimulacije(br dana)	8,9±2,1	10,5±3,2	9,22±1,8	NS	<0,05	NS
E2 7 dan (pg/ml)	722±566	698±423	822±678	<0,05	<0,05	NS
Broj folikula >16mm	6,9±5,2	4,79±4,5	7,9±6,4	<0,01	<0,005	<0,05

Tabela 9 ; VTO laboratorijski parametri i ishod VTO kod pacijentkinja sa različitim stadijumima endometrioze i tubarnim infertilitetom, NS-nije signifikantno.

	Endometrioz I/II (A)	Endometrioz III/IV (B)	Tubarni infertilitet (C)	A vs C	B vs C	A vs B
Otkazani ciklusi (%)	12,7	20,8	5,7	<0,01	<0,005	<0,05
Broj oocita	5,9	3,6±3,4	7,6±6,1	<0,01	<0,001	<0,05
Fertilizacija (%)	49,5	59,8	54,2	NS	NS	NS
Broj embriona	3±1,9	1,9±1,6	4±2,8	<0,05	<0,001	<0,01
Implantacija (%)	25,7	17,6	23,11	NS	<0,05	<0,05
Stopa trudnoća po ET (%)	43,2	31,03	46,9	NS	<0,001	<0,05
Stopa pobačaja (%)	23,5	23,8	19,8	NS	NS	NS
Multifetalne trudnoće (%)	41,5	27,5	40	NS	<0,01	<0,01
Stopa porođaja po ET (%)	28,8	20,7	27,5	NS	<0,05	<0,05

Sve pacijentkinje sa endometriozom su operisane pre ulaska u postupak VTO. 66 pacijentkinja imalo je jednu a 12 pacijentkinja više od jedne operacije. 43 pacijentkinje su nakon jedne operacije bez znakova za endometriozu uključeno u postupak a 23 pacijentkinje sa recidivom endometrioze (nakon jedne operacije). Karakteristike operacije prikazane su na tabeli 10.

Tabela 10 : Karakteristike operacije endometrioze. * -kod pacijetkinja sa više od jedne operacije računate su godine u vreme prve operacije, ** - laparotomija se odnosi na prvu operaciju kod pacijentkinja sa više od jedne operacije *** - procenti se odnose na ukupan broj endometrioma

Karakteristike operacije	% ili broj (\pm SD) gde je odgovarajuće
Starost pacijentkinje u vreme operacije (godine)*	30,2 \pm 4,8
Broj intervencija	
1	66 (84,6%)
2	9 (11,5%)
3	3 (3,8%)
Hirurški pristup**	
Laparoskopija	90(97,1%)
Laparotomija	3 (2,9%)
Komplikacije	14 (11,1%)
Operacija endometrioma***	
Stripping tehnika	81%
Drenaža i ablacija ležišta	19%

Prosečno vreme između operacije i uključivanja u postupak VTO bilo je od 6 meseci do godinu dana, dok je kod pacijentkinja sa dve ili više operacija ovaj vremenski interval u odnosu na prvu operaciju bio od 3 do 5 godina.

Komplikacije operacije bile su: povreda epigastričnih krvnih sudova prilikom uvođenja troakara, naknadno krvarenje iz ovarijuma i lezija creva (2 slučaja).

Na tabeli 11 prikazane su karakteristike pacijentkinja i kontrolisane ovarijalne hiperstimulacije kod pacijentkinja jednom operisanih od endometriozе koje su bez recidiva endometriozе (grupa A) ili sa recidivom iste (grupa B) u momentu ulaska u postupak VTO, zatim pacijentkinja dva ili više puta operisanih od endometriozе (grupa C) kao i pacijentkinja sa tubarnim infertilitetom (kontrolna grupa). Komparacija je vršena između pacijentkinja iz grupe A, B i C međusobno kao i svake pojedinačno sa kontrolnom grupom. Kao poslednja kolona u tabeli prikazana je komparacija između grupe C u odnosu na A i B grupu. Nije istaknuta komparacija između grupe A i B jer vrednosti nijednog od ispitivanih parametara nisu bile u opsegu koji je statistički značajan, a iz istih razloga nije prikazana ni pojedinačna komparacija između grupe C i A i B grupe. Zbog prostornog rešenja tabele pojedinačne komparacije u odnosu na kontrolnu grupu prikazane su zvezdicama a objašnjenje je dato ispod tabele.

Pacijentkinje iz grupe C bile su starije i sa dužim trajanjem infertiliteta u odnosu na grupu A i B i u odnosu na kontrolnu grupu. Bazalne vrednosti FSH takođe su bile najviše u odnosu na sve ostale grupe pacijentkinja. Broj ampula gonadotropina bio je viši a pik estradiola i broj folikula $\geq 16\text{mm}$ niži kod pacijentkinja iz sve tri grupe sa endometriozom u odnosu na kontrolnu grupu. Dodatno, vrednosti ova tri parametra kod pacijentkinja iz grupe C bile su signifikantno različite u odnosu na grupu A i B, a takođe i dužina stimulacije kod ovih pacijentkinja bila je veća u odnosu na sve ostale grupe pacijentkinja.

Tabela 11 ; Karakteristike pacijentkinja i kontrolisane ovarijalne hiperstimulacije. A – pacijentkinje jednom operisane od endometrioze bez znakova iste u momentu ulaska u VTO, B –pacijentkinje jednom operisane od endometrioze sa recidivom iste u momentu ulaska u VTO, C – pacijentkinje dva ili više puta operisane od endometrioze. * P<0,05, **P<0,01, ***P<0,005, ****P<0,001; sve se odnosi na kontrolnu grupu (tubarni infertilitet)

	A	B	C	Tubarni infertilitet	C vs A,B
Broj pacijentkinja	43	23	12	157	
Starost (godine)	32,8±3,2	33,7±2,7	35,7±3,9*	33,2±3,2	P<0,05
BMI(kg/m2)	26,2±7,2	24,3±5,8	26,8±5,9	25,7±6,1	NS
Dužina infertiliteta (god.)	7,4±4,5	7,09±3,1	9,8±5,8*	7,7±4,3	P<0,05
Primarni infertilitet (%)	79,8***	81,2***	80,9***	60,1	NS
FSH d3(IU/ml)	7,8±2,8	7,5±2,6	9,6±3,5*****	6,9±2,5	P<0,001
Broj ampula gonadotropina	34,6±11,2**	36,4±12,5**	42,6±24,4*****	27,2±9,5	P<0001
Dužina stimulacije(br dana)	9,56±1,9	8,83±1,2	11,8±2,4*	9,22±1,8	P<0,05
E2 7 dan (pg/ml)	712±522*	670±494*	439±319**	822±678	P<0,005
Broj folikula >16mm	6,3±3,4*	6,03±2,9*	3,32±3,1***	7,9±6,4	P<0,01

Na tabeli 12 prikazani su VTO laboratorijski parametri i ishod VTO kod prethodno opisanih grupa pacijentkinja.

Stopa otkazanih ciklusa veća je kod pacijentkinja iz sve tri grupe sa endometriozom u odnosu na kontrolnu grupu a dodatno signifikantno veća kod pacijentkinja iz grupe C u odnosu na prve dve grupe pacijentkinja. Isto važi i za broj oocita dobijenih punkcijom i za broj dobijenih embriona.

Stopa implantacije, kliničkih trudnoća, multifetalnih trudnoća i porođaja po embriotransferu signifikantno je manja kod pacijentkinja iz grupe C u odnosu na sve ostale grupe pacijentkinja. Između pacijentkinja grupe A i B nije bilo signifikante razlike ni u jednom od ispitivanih parametara, osim stope pobačaja koja je bila veća kod pacijentkinja iz grupe B u odnosu na sve ostale grupe ispitivanih žena.

Sve trudnoće (78 pacijentkinja ispitivane i 157 pacijentkinja kontrolne grupe) dovršene su carskim rezom. U ispitivanoj grupi kod 20 pacijentkinja (24%) a u kontrolnoj grupi kod 35 pacijentkinja (22,5%) porođaj je dovršen pre 37 nedelje gestacije. Komplikacije u smisli preeklampsije i ablacije bile su prisutne kod 6 pacijentkinja (7,8%) u ispitivanoj i kod 9 (5,7%) pacijentkinja u kontrolnoj grupi.

Tabela 12 : VTO laboratorijski parametri i ishod VTO. A – pacijentkinje jednom operisane od endometrioze bez znakova iste u momentu ulaska u VTO, B –pacijentkinje jednom operisane od endometrioze sa recidivom iste u momentu ulaska u VTO, C – pacijentkinje dva ili više puta operisane od endometrioze. * P<0,05, **P<0,01, ***P<0,005, ****P<0,001; sve se odnosi na kontrolnu grupu (tubarni infertilitet)

	A	B	C	Tubarni infertilitet	B vs A	C vs A,B
Otkazani ciklusi (%)	13,7**	14,2**	27,2****	5,7	NS	P<0,05
Broj oocita	5,9±3,1*	5,6±2,9*	3,9±2,25***	7,6±6,1	NS	P<0,01
Fertilizacija (%)	53,7	53,6	47,2	54,2	NS	NS
Broj embriona	3±2,5*	2,9±2,2*	1,8±1,2****	4±2,8	NS	P<0,01
Implantacija (%)	22,37	24,8	13,8**	23,11	NS	P<0,01
Stopa trudnoća po ET (%)	47,9	46,4	25,1**	46,9	NS	P<0,01
Stopa pobačaja (%)	22,2	31,2*	24,2	19,8	P<0,05	P<0,05 (B vs C)
Multifetalne trudnoće (%)	39,4	35,4	21,2**	40	NS	P<0,05
Stopa porođaja po ET (%)	28,1	27,1	18,1*	27,5	NS	P<0,05

5. DISKUSIJA

Blizu 15% pacijentkinja koje su u postupku vantelesne oplodnje (VTO) ima problem endometrioze. Endometriozom je treći najčešći razlog za uključivanje parova u postupak VTO nakon tubarnog i muškog infertiliteta. (110) Uvodjenjem postupka VTO pružila se mogućnost ispitivanja uticaja endometrioze na pojedinačne faze reprodukcije ali takođe je dobijeno i moćno sredstvo za prevazilaženje negativnih uticaja endometrioze na reprodukciju. Faktori koji doprinose smanjenju fertiliteta u prirodnom ciklusu pacijentkinja sa ovim problemom mogu se zaobići nakon supresije ovarijalne funkcije, kontrolisane ovarijalne hiperstimulacije, punkcije oocita, fertilizacije i embriotransfera. (111) Pregledom studija koje su ispitivale ishod VTO kod pacijentkinja sa endometriozom od devedesetih godina prošlog veka pa do danas nailazimo na kontradiktorne rezultate.(112,113) Takvi podaci ukazuju na činjenicu da ukoliko endometriozom ima uticaj na ishod VTO, onda njen uticaj nije apsolutan i pod određenim optimalnim uslovima može se prevazići. Pitanje koje se nameće jeste koji su koraci u postupku VTO najviše poremećeni pod uticajem endometrioze pa samim tim i najkritičniji za pozitivan ishod. Jasno je da odgovorom na ovo pitanje dolazimo i do načina za optimalan tretman endometrioze i do jednakih ili boljih rezultata u postupku VTO u odnosu na druge razloge infertiliteta.

Veliki broj retrospektivnih studija koje su ispitivale ishod VTO kod pacijentkinja sa endometriozom pokazale su smanjen ovarijalni odgovor na stimulaciju gonadotropinima, smanjen broj oocita dobijenih punkcijom kao i smanjen procenat trudnoća po embriotransferu (ET) ili ciklusu. Takođe opisana je i smanjena stopa fertilizacije i implantacije kod ovih pacijentkinja. U najvećem broju slučajeva kontrolnu grupu činile su pacijentkinje sa tubarnim infertilitetom kao najčešćim i čisto mehaničkim uzrokom infertiliteta. Barnhart i saradnici su 2002 godine uradili meta-analizu 22 studije (studije publikovane između 1983. I 1998. godine) čiji je cilj bio ispitivanje efekata endometrioze na ishod VTO.(114) Koristeći bivarijantnu analizu i metodu multivarijantne logističke regresije prezentovali su efekat endometrioze na broj oocita dobijenih punkcijom, procenat

fertilizacije, implantacije i trudnoće. U svim studijama ispitivanu grupu činile su pacijentkinje prethodno operisane od endometrioze (ukupno 2377 ciklusa) bilo kog stadijuma a kontrolnu grupu pacijentkinje sa tubarnim infertilitetom (ukupno 4383 ciklusa). Na tabeli 13 prikazani su rezultati komparacije procenta trudnoće, implantacije, fertilizacije, broja oocita dobijenih punkcijom i pika estradiola (E2) između ove dve grupe pri čemu su konačni rezultati dobijeni kalkulacijom pojedinačnih rezultata svih studija.

Tabela 13: Rezultati bivarijantne analize i multiple logističke regresije; Ispitivana grupa- pacijentkinje sa endometriozom; Kontrolna grupa-pacijentkinje sa tubarnim infertilitetom; OD- odds ratio, CI-confidence interval

Parametri	Ispitivana grupa	Kontrolna grupa	OD (95% CI)
Broj ciklusa	2377	4383	
Stopa trudnoće	25,38	27,71	0,56 (0,44-0,70)
Stopa fertiliteta	59,50	66,09	0,81(0,79-0,83)
Stopa implantacije	12,72	18,08	0,86 (0,85-0,88)
Broj oocita	7,79	7,9	0,82 (0,75-0,9)
Pik estradiola	3545,04	4399,93	0,72 (0,70-0,79)

Analiza je pokazala 19 % manje šansi za trudnoću kod pacijentkinja sa endometriozom koje se uključuju u postupak VTO u odnosu na pacijentkinje sa tubarnim infertilitetom. I ostali parametri (stopa fertilizacije, implantacije, broj oocita, pik estradiola) bili su takođe signifikantno niži kod pacijentkinja sa endometriozom. Ova meta-analiza pokazala je da endometrioza utiče negativno na sve faze VTO, uključujući broj oocita dobijenih punkcijom, pik E2 kao i stopu fertilizacije, implantacije i trudnoće. Rezultati dakle

sugerišu da prisustvo endometrioze utiče na sve aspekte reproduktivnog ciklusa, uključujući kvalitet oocita, embriogenezu i receptivnost endometrijuma. Posebno negativno utiče i na ovarijalni odgovor u stimulaciji što se pokazalo smanjenim brojem oocita i nižim pikom estradiola. Studija potvrđuje da se efekat endometrioze ne svodi na čisto mehaničko oštećenje normalne anatomije male karlice već da ima višestruki negativan efekat na folikulogenezu i embriogenezu, kao i da endometrioza može imati negativan uticaj na oocitu i pre nego što ona dospe u kontakt sa citokinima iz peritonealne tečnosti. Ipak, zaključak studije bio je da i pored negativnog uticaja endometrioze na sve aspekte, VTO predstavlja najuspešniji tretman koji se može ponuditi infertilnom paru sa ovim problemom, sa blizu 25% verovatnoće za potomstvo.

Rezultati naše studije pokazali su da sve pacijentkinje sa endometriozom u postupku stimulacije daju slabiji ovarijalni odgovor. Kod njih postoji veći procenat otkazivanja ciklusa zbog lošeg odgovora jajnika, zahtevaju veći broj ampula gonadotropina u stimulaciji a pri tome imaju niže vrednosti estradiola i manji broj folikula većih od 15mm na dan aplikacije HCG-a. Veći broj studija starijeg i novijeg datuma prezentovalo je slične rezultate i većina je smanjenje ovarijalne rezerve i smanjen odgovor ovarijuma na stimulaciju obrazlagalo prethodnom hirurškom intervencijom.(115,116,117) O vezi operacije i ovarijalnog odgovora u postupku stimulacije biće reči nešto kasnije. Upoređujući parametre VTO nakon stimulacije, kod pacijentkinja sa endometriozom punkcijom ovarijuma dobijen je manji broj oocita, manji je bio i broj maturnih oocita dok se stopa fertilizacije nije signifikantno razlikovala od one kod pacijentkinja sa tubarnim infertilitetom. Samim tim dobijen je i manji broj embriona ali je broj transferiranih embriona bio isti između dve grupe s obzirom da je protokol takav da se, osim u izuzetnim situacijama, ne transferira više od tri embriona. Procenat otkazanih ciklusa zbog nedobijanja jajne ćelije ili embriona bio je veći u ispitivanoj, a zbog hiperstimulacije jajnika veći u kontrolnoj grupi. Takođe posmatrajući iste pacijentkinje kroz tri ili više ciklusa ustanovljeno je da pacijentkinje sa endometriozom vremenom imaju progresivan pad ovarijalne rezerve kao i da u svakom sledećem ciklusu, koristeći veći broj ampula gonadotropina imaju slabiji odgovor ovarijuma. Sa druge strane pacijentkinje sa tubarnim infertilitetom imaju istu ovarijalnu rezervu i ovarijalni odgovor na stimulaciju kroz tri ili više ciklusa. Naši rezultati još jednom potvrđuju rezultate Barnhatove meta-analize kao i velikog broja studija nakon toga, a to je da u postupku VTO, žene sa endometriozom za stimulaciju zahtevaju veći broj ampula gonadotropina, kao i dužu stimulaciju, pa su samim tim i troškovi VTO veći. Međutim, rezultati naše studije nisu

ukazali na negativan uticaj endometriozе na ishod VTO. Stopa implantacije kao i ukupna stopa kliničkih trudnoća i porođaja nije pokazala signifikantne razlike između pacijentkinja sa endometriozom i onih sa tubarnim infertilitetom. Dodatno, nije bilo signifikantne razlike između stope pobačaja i stope multiplih trudnoća između ove dve grupe. Takođe, nije pronađena razlika u stopi trudnoća kod pacijentkinja sa endometriozom kroz tri i više ciklusa u odnosu na pacijentkinje sa tubarnim infertilitetom. Pregledom literature nailazimo na veći broj studija koje su takođe došle do sličnih rezultata (tabela 14) (118-127)

Tabela 14: Pregled studija koje su ispitivale ishod VTO kod pacijentkinja sa endometriozom: ispitivana grupa - pacijentkinje operisane od endometriozе, kontrolna grupa - pacijentkinje sa tubarnim infertilitetom, NS-nije signifikantno

Autor (godina)	Ispitivana grupa	Stopa trudnoća	Kontrolna grupa	Stopa trudnoća	P vrednost
Canis (2001)	39	35,9%	187	31%	NS
Marconi (2002)	39	38,4%	39	33,3%	NS
Garcia-Valasco(2004)	147	25,4%	63	22,7%	NS
Loo(2005)	127	31,8%	95	29,6%	NS
Yazbeck (2006)	63	15%	50	25,7%	NS
Esinler (2006)	57	45%	99	44%	NS
Donnez (2001)	85	37,4%	289	34,6%	NS
Suzuki (2005)	248	22,3%	283	23,9%	NS
Hickman (2002)	27	54,8%	104	55,1%	NS
Bongioanni (2011)	112	36,6%	142	35%	NS
Matalliotakis (2007)	68	34,6%	106	37%	NS

Za razliku od Barnhartove analize gde je stopa trudnoća oko 25%, prosek stope trudnoća ovih studija prelazi 34%. Generalno, ova razlika može se pripisati pre svega poboljšanju rezultata VTO u vremenskom rasponu od 10 i više godina. Međutim, ono što se javlja kao bitna karakteristika naše i uopšteno studija novijeg datuma, jeste da i pored smanjene ovarijalne rezerve, broja oocita dobijenih punkcijom i niže stope fertilizacije dobijenih oocita (što su pokazale neke od prethodnih studija), izgleda da nakon uspešne fertilizacije, embrion kod žena sa endometriozom ima normalne šanse za implantaciju, što dovodi i do istih stopa trudnoće kod ovih pacijentkinja u odnosu na one sa drugim problemom infertilieta u postupku VTO. Povećanje stope kliničkih trudnoća u postupku VTO kod žena sa endometriozom može se pripisati poboljšanju kvaliteta oocite pa samim tim i embriona ili poboljšanju receptivnosti endometrijuma što dovodi do poboljšanja implantacije i smanjuje stopu ranih gubitaka trudnoća. Simon i saradnici su retrospektivno analizirali rezultate programa donacije oocita pacijentkinjama sa i bez endometrioze, pri čemu je oocita poticala od pacijentkinja bez endometrioze.(128) Nije bilo razlike u stopi trudnoća po ciklusu ili ET, kao ni u stopi gubitaka trudnoća u prvom trimestru između ove dve grupe. Ista grupa autora takođe je analizirala ishod u programu donacije oocita prema poretku oocite. Komparacija stope implantacije vršena je između embriona dobijenih donacijom oocita pacijentkinja sa endometriozom i onih bez endometrioze. Stopa implantacije bila je niža kod pacijentkinja koje su primile oocite od pacijentkinja sa endometriozom. U cilju izbegavanja predrasuda vezanih za retrospektivan model, Pellicer i saradnici su ispitivali ishod trudnoća u programu donacije oocita podelivši pacijentkinje u tri grupe.(129) Prvu grupu sačinjavali su donori i recipijenti bez znakova endometrioze, Drugu grupu sačinjavali su donori sa endometriozom recipijentima bez znakova iste i treću grupu činili su donori bez znakova endometrioze recipijentima sa ovim problemom. I pored istog broja transferiranih embriona značajno niža stopa trudnoća bila je prisutna u drugoj grupi. Sung i saradnici su takođe velikom prospektivnom studijom pokazali da prisustvo endometrioze u programu donacije oocita nije faktor koji negativno utiče na stopu implantacije i trudnoće.(130) Teorijski, u prirodnom ciklusu, endometriozom može negativno uticati na receptivnost endometrijuma promenom imunog odgovora ili lokalno na nivou endometrijuma promenom biohemijske sredine. Nekoliko studija je pokazalo da peritonealna tečnost i serum žena sa endometriozom sadrže abnormalno uvećane vrednosti određenih faktora kao što su: TIMP-1 (TIMP inhibitor metaloproteinaze, inhibitor peptidaza uključenih u degradaciju ekstracelularnog matriksa),

interleukina-1 i mnogih drugih citokina i faktora rasta.(131,132,133) Kod ovih pacijentkinja opisana je i poomećena funkcija corpus luteuma a pronađene su i abnormalne vrednosti progesterona u lutealnoj (134) i folikularnoj fazi ciklusa.(135) Dodatno, veća incidenca alteracija u celularnom i humoralnom imunom odgovoru opisana je kod pacijentkinja sa endometriozom u odnosu na pacijentkinje sa drugim razlozima infertiliteta.(133) S obzirom da rezultati programa donacije oocita pokazuju da je zapravo kvalitet oocita a ne receptivnost endometrijuma ta koja utiče na ishod VTO, postoje samo dve moguće interpretacije ovih rezultata.

- Nijedan od prethodno opisanih faktora nije zapravo relevantan za receptivnost endometrijuma
- Protokol pripreme endometrijuma GnRH analogima, estrogenom i progesteronom u programu donacije oocita stvara adekvatnu sredinu u kavumu uterusa koja doprinosi boljoj implantaciji

Veliki broj studija ispitivao je ulogu GnRH analoga u pretretmanu pacijentkinja sa endometriozom, upoređujući ishod VTO kod pacijentkinja koje su tretirane i onih koje nisu tretirane GnRH analogima. Pri tome se tretman ne odnosi na dugi protokol, gde se sa GnRH analogima startuje od 21-og dana prethodnog ciklusa već se misli na prolongiranu pituitarnu supresiju GnRH analogima u trajanju od tri do šest meseci. U našoj studiji sve pacijentkinje su nakon operacije endometrioze a pre ulaska u postupak VTO tretirane GnRH analogima minimum tri a maksimum šest meseci. Dicker i saradnici (136) su prospektivnom analizom došli do rezultata da je primena GnRH analoga u trajanju od 6 ciklusa pre stimulacije gonadotropinima (35 pacijentkinja, 48 ciklusa) udružena sa znatno većom stopom trudnoća u odnosu na pacijentkinje gde nije bilo prolongirane primene istih (25% prema 3,9%). Prospektivnom analizom 84 pacijentkinja operisanih od endometrioze III ili IV stadijuma, Marcus i Edwards pokazali su signifikantno veću stopu trudnoća kod pacijentkinja koje su nakon operacije primile 3 ciklusa GnRH analoga u odnosu na one koje su odmah kretale sa stimulacijom.(137) Slično, Surrey i saradnici su pratili ishod VTO kod dve grupe pacijentkinja operisanih od endometrioze. Prva grupa (25 pacijentkinja) primila je 3 ciklusa GnRH analoga pre početka stimulacije, dok je druga grupa (26 pacijentkija) bila na dugom protokolu stimulacije.(138) Značajno veća stopa trudnoća bila je prisutna u prvoj u odnosu na drugu grupu pacijentkinja (80% prema 53,85%). Sallam i saradnici su 2010 godine uradili meta analizu 3 velike randomizirane retrospektivne studije sa ukupno 165 pacijentkinja

operisanih od endometrioze.(139) Pacijentkinje koje su primale GnRH analoge u trajanju tri do šest meseci pre početka stimulacije imale su čak četiri puta veću stopu trudnoća od onih koje nisu tretirane analogima. Sa druge strane retrospektivna studija Chedid-a i saradnika kao i prospektivna studija Remorgida i saradnika nisu pokazale signifikantne razlike u stopi trudnoća pacijentkinja sa endometriozom koje su primale GnRH analoge u trajanju od tri do šest meseci u odnosu na one koje su ih primale u trajanju od tri nedelje u sklopu dugog protokola stimulacije.(140,141) Podaci iz ovih studija, iako kontradiktorni i dobijeni na osnovu malog broja pacijenata, ipak idu u prilog prolongirane primene GnRH analoga pre ulaska u program VTO. Potrebne su velike prospektivne, randomizirane studije koje će potvrditi ovu vezu kao i ispitati kvalitet oocite i receptivnost endometrijuma pre i posle terapije. Takođe postoji i potreba za ispitivanjem tačnog mehanizma kojim GnRH analozi poboljšavaju receptivnost endometrijuma. Do sada su data bar tri objašnjenja kojim bi se mogla objasniti ova veza.

Još 1980 Weed i Arquembourg izneli su sledeću hipotezu. Naime oni su smatrali da kod žena sa endometriozom postoje auto-antitela na endometrijalne antigene, te da zapravo ova antitela onemogućavaju normalnu implantaciju embriona interreagujući sa endometrijumom.(142) Prolongirana primena buserelina može inaktivirati ovu autoimunu interreakciju smanjujući produkciju antigena (ne direktnim dejstvom na imuni sistem već atrofijom endometrijuma). Nakamura je sa saradnicima 1992.godine izneo sličnu hipotezu, dodavši da je nakon dugotrajne primene buserelina smanjena stopa ranih pobačaja, te da je moguće da primena GnRH analoga poboljšava receptivnost endometrijuma ili sam kvalitet embriona. (143)

Garcia-Velasco je sa saradnicima 2001. godine elektronskim mikroskopom skenirao bioptate endometrijuma, ispitujući ekspresiju pinopoda kod pacijentkinja sa endometriozom u programu donacije oocita (gde je endometrijum prethodno pripremljen GnRH analogima). Rezultati su pokazali da kod pacijentkinja sa endometriozom u programu donacije oocita gde je endometrijum pripremljen GnRH analogima, ekspresija pinopoda nije izmenjena, sugerišući nepromenjenu receptivnost endometrijuma kod ovih pacijentkinja.(144)

Imai i Takagi su 2000.godine izneli podatke kojima bi se bar delimično mogao objasniti benefit primene GnRH analoga nakon operacije endometrioma a kao pretretman pacijentkinja koje se uključuju u postupak VTO.(145) Izlaganje GnRH analogima rezultira

promenom senzitivnosti endometrijalnih ćelija ka spontanoj apoptozi što za posledicu ima oslobađanje endometrijalnih ćelija rezistencije na apoptozu i rezultira smanjenim preživljavanjem i rastom. Ispitivanje je vršeno inkubacijom uzoraka eutopičnog i ektopičnog endometrijalnog tkiva (pacijentkinja sa endometrioza) sa GnRH analogima u medijumu koji se koristi za in vitro kultivaciju. Inkubacijom je došlo do povećanja stope apoptoze pri čemu je efekat GnRH analoga dodatno pokazao i doznu zavisnost. Slične podatke izneli su Bilotas i saradnici 2007 godine. Oni su ispitivali ekspresiju proapoptotičnih proteina Bax i FasL i antiapoptotičnog antigena Bcl-2 pre i nakon inkubacije endometrijalnog bioptata (pacijentkinja sa endometrioza) sa GnRH analogom.(146) Rezultat je bilo povećanje ekspresije proapoptotičnih i smanjenje ekspresije antiapoptotičnih proteina nakon inkubacije sa GnRH analogom. Ista grupa autora je tri godine kasnije evaluirala koncentraciju VEGF i IL-1 beta u ćelijama endometrijalnog bioptata (pacijentkinja sa endometrioza) pre i nakon inkubacije sa GnRH analogom pri čemu je pokazano da nakon inkubacije sa istim dolazi do smanjenog oslobađanja promotogenih citokina (VEGF i IL-1beta) sugerišući mehanizam koji bi GnRH analozi mogli da poboljšaju receptivnost endometrijuma.(147)

Što se tiče komplikacija u trudnoći (preeklampsija, antepartalna hemoragija, ablacija), rizika za prevremeni porođaj i načina dovršavanja porođaja, rezultati naše studije nisu konkluzivni. Stav klinike je da se sve trudnoće iz VTO dovršavaju carskim rezom, tako da komparacija nije bila moguća. Veći broj studija izneo je čak i do dvostruki rizik za prevremeni porođaj kod pacijentkinja sa endometrioza što se povezuje sa abnormalnostima endometrijuma i narušenom placentacijom.(148) Nekoliko studija pokazalo je da se endometrijum kod žena sa endometrioza razlikuje u smislu aberantne ekspresije integrina i HOX gena što za posledicu ima abnormalnu endometrijalnu receptivnost i sledstveno abnormalnu pacentaciju.(149,150) U našoj studiji u ispitivanoj grupi nije bilo više prevremenih porođaja, ali ističemo da ispitivanje ove povezanosti i nije bio primarni cilj naše studije, te da se moraju uzeti u obzir i ostali faktori rizika za prevremeni porođaj (pušenje, bolesti majke pre trudnoće, godine, sam postupak VTO, multifetalne trudnoće). U našoj studiji primećen je, sa druge strane, veći broj trudnoća u ispitivanoj grupi koje su se komplikovale preeklampsijom i ablacijom, pri čemu opet ističemo da drugi faktori rizika za ove komplikacije nisu uzeti u obzir. Što se tiče povezanosti endometrioze i preeklampsije, podaci iz literature su kontroverzni. Brosens i saradnici pronašli su značajno smanjenu stopu preeklampsije kod pacijentkinja sa endometrioza.(151) Sa druge strane velika studija

Stephansson-a i saradnika pokazala je značajno veću učestalost preeklampsije kod pacijentkinja sa endometriozom. (152)

Naša studija pokazala je negativan uticaj III i IV stadijuma endometrioze na ishod VTO, odnosno da sa porastom stadijuma bolesti dolazi do redukcije stopa trudnoća i porođaja u postupku VTO. Teži oblici endometrioze imaju negativan uticaj na sve aspekte u postupku VTO, počev od ovarijalne rezerve i odgovora jajnika na postupak stimulacije, do implantacije i trudnoće. Jedini izuzetak predstavlja stopa fertilizacije.

Analizom karakteristika subjekata studije uočavamo da su se pacijentkinje sa III i IV stadijumom endometrioze mlađe uključivale u postupak VTO u odnosu na one sa I i II stadijumom endometrioze i u odnosu na pacijentkinje sa tubarnim infertilitetom. I pored kraćeg trajanja primarnog infertiliteta one su ranije ulazile u postupak VTO. Ovo se jednostavno može objasniti činjenicom da kod pacijentkinja sa ozbiljnom endometriozom postoje i drugi simptomi pored primarnog infertiliteta. U najvećem broju slučajeva one se obraćaju ginekologu zbog dismenoreje, dispareunije i intermitentnog bola u maloj karlici. Njima se odmah predlaže laparoskopija a nakon operacije i tretmana GnRH analogima vrlo brzo se uključuju u postupak VTO, čak i pacijentkinje mlađe populacije.

Pacijentkinje sa III i IV stadijumom endometrioze pokazale su jako visoku stopu otkazivanja ciklusa zbog lošeg odgovora jajnika na stimulaciju. Takođe, one su imale i slabiji odgovor jajnika u postupku stimulacije tj. zahtevale su znatno veći broj ampula gonadotropina i dužu stimulaciju, a da su i pored toga punkcijom davale manji broj oocita u odnosu na pacijentkinje I i II stadijuma endometrioze i one sa tubarnim infertilitetom. Aboulghar i saradnici pokazali su da je ishod VTO kod pacijentkinja sa IV stadijumom endometrioze nakon prethodne operacije bio znatno niži, sa stopom otkazivanja ciklusa od 29,7% u odnosu na 1,1% u kontrolnoj grupi koju su činile pacijentkinje sa tubarnim infertilitetom.(153) Hock i saradnici su u svojoj studiji poredili 75 žena kod kojih je laparoskopski stadirana endometrioza sa istim brojem žena koje su ulazile u program VTO zbog tubarnog infertiliteta (kontrolna grupa). Kod pacijentkinja sa III i IV stadijumom endometrioze bazalni nivo FSH bio je signifikantno veći u odnosu na kontrolnu grupu, dok su bazalne vrednosti FSH između pacijentkinja sa I i II stadijumom endometrioze i kontrolne grupe bile slične.(154) Autori su zaključili da sa progresijom stadijuma endometrioze dolazi do progresivnog pada ovarijalne rezerve, nezavisno od starosne dobi pacijentkinje. Hock, kao i najveći broj autora, pad ovarijalne rezerve pripisao je samoj operaciji. Međutim, Maneschi

je prikazao u svojoj studiji smanjen broj antralnih folikula i vaskularne aktivnosti ovarijuma kod pacijentkinja sa III i IV stadijumom endometrioze pre bio kakve hirurške intervencije, sugerišući time da teški oblici endometrioze znatno narušavaju zdravo ovarijalno tkivo.(155) U našoj studiji pacijentkinje sa III i IV stadijumom endometrioze imale su nižu ovarijalnu rezervu (signifikantno niže vrednosti FSH) u odnosu na pacijentkinje sa I i II stadijumom endometrioze kao i u odnosu na one sa tubarnim infertilitetom.

Stopa fertilizacije kod pacijentkinja sa III i IV stadijumom endometrioze bila je viša u odnosu na stopu kod pacijentkinja sa I i II stadijumom, a slična onoj kod pacijentkinja sa tubarnim infertilitetom. Jedno od mogućih objašnjenja bilo bi da kod teške endometrioze često nema aktivnih žarišta endometrioze i endometrijalnih žlezdi, već postoje stara žarišta koja su udružena sa pelvičnim adhezijama. Ovo ide u prilog teoriji da su zapravo sekretorne komponente aktivne lezije te koje utiču na kvalitet oocite i sledstveno na fertilizaciju i odgovara rezultatima brojnih studija koje su pokazale povećanje hemotoksične aktivnosti u peritonealnoj tečnosti kod pacijentkinja sa aktivnim žarištima endometrioze.(156,157,158) U nedavnoj studiji, Ding je sa saradnicima prikazao da je fertilizaciona sposobnost oocite, kao i potencijal za razvoj embriona značajno redukovan kada su oocite i embrioni bili u medijumu koji je sadržao peritonealnu tečnost dobijenu od infertilnih pacijentkinja sa blagom endometriozom. Njihov zaključak bio je da peritonealna tečnost kod pacijentkinja sa aktivnim žarištima endometrioze može atenuirati razvoj oocite i embriona, narušavajući transdukciju signala između faktora rasta (IGF-insulin growth factor, EGF-embryonic epidermal growth factor: oba bitna za razvoj embriona) i njihovih receptora.(159)

Pacijentkinje sa III i IV stadijumom endometrioze imale su nižu stopu trudnoća i porođaja u odnosu na one sa I i II stadijumom i u odnosu na pacijentkinje sa tubarnim infertilitetom. Chlick i saradnici su u svojoj studiji došli do rezultata od 60% stope trudnoća po embriotransferu kod pacijentkinja sa I i II stadijumom, a svega 7% kod onih sa III i IV stadijumom endometrioze.(160) Azem i saradnici, kao i još neke studije, takođe su prezentovale signifikantno nižu stopu trudnoća i porođaja kod pacijentkinja sa III i IV stadijumom endometrioze (161-165) (tabela 15).

Tabela 15: Pregled studija koje su upoređivale procenat trudnoća (po embriotransferu) između različitih stadijuma endometrioze i kontrolne grupe koju su činile pacijentkinje sa tubarnim infertilitetom. U zagradi je broj ciklusa za određenu grupu.

Studija	Endometrioza I/II		Endometrioza III/IV		Kontrolna grupa % trudnoća
	% trudnoća	P vrednost	% trudnoća	P vrednost	
Arici (1996)	17,9(43)	0,057	11,9(46)	0,279	25(147)
Huang (1997)	27(29)	0,639	22(48)	0,248	32(60)
Kuivasaari (2005)	40(58)	0,641	22,6(150)	0,006	36,6(184)
Coccia (2011)	25(55)	0,927	9,7(109)	0,015	26,1 (80)

S obzirom da je u grupi pacijentkinja sa III i IV stadijumom endometrioze bila niska stopa trudnoća po embriotransferu, kao i niža stopa multiplih trudnoća, a stopa fertilizacije nije smanjena moguće je izvući zaključak da je kod njih narušena receptivnost endometrijuma. Međutim, na osnovu rezultata Diaz-a i saradnika ovakav zaključak je diskutabilan.(166) Naime, oni su u svojoj studiji pokazali da je stopa trudnoća kod pacijentkinja sa III/IV stadijumom endometrioze slična onoj kod pacijentkinja sa tubarnim infertilitetom u programu donacije oocita (oocita je pacijentkinje bez endometrioze). Da li je ovo posledica pripreme endometrijuma u programu donacije oocita ili je receptivnost zaista nije narušena, ostaje za dalja istraživanja. Naša studija nije se bavila istraživanjem uticaja GnRH analoga na ishod VTO kod pacijentkinja sa različitim stadijumima endometrioze, s obzirom da su GnRH analoge sve pacijentkinje primale nakon operacije. Međutim, Rickes je sa saradnicima u svojoj randomiziranoj prospektivnoj studiji došao do zanimljivih rezultata. (167) On ne samo da je pokazao da žene sa endometriozom imaju benefit od korišćenja GnRH analoga, o čemu smo već govorili, već da taj benefit raste sa porastom stadijuma endometrioze. Naime kod pacijentkinja sa I i II stadijum endometrioze stopa trudnoće iz VTO nakon operacije bila je 50% a nakon operacije i 3-6 ciklusa GnRH analoga 56%. Međutim koda pacijentkinja sa III i IV sadijum endometrioze, razlika je bila signifikantna,

nakon oprecije 40% a operacije i 4-6 ciklusa GnRH analoga čak 70%.

Važno je primetiti ipak, posmatrajući rezultate studije, da i pored slabijeg ishoda VTO kod pacijentkinja sa III i IV stadijumom endometrioze, stopa porođaja od blizu 21 % predstavlja i dalje dobar procenat i verovatno najbolju šansu za postizanje trudnoća kod ovih pacijentkinja s obzirom na znatno niže procenat spontanog začeća kod teških oblika endometrioze.

Prezentovani rezultati imaju nekoliko kliničkih implikacija. Pre svega sugerišu da različiti stadijumi endometrioze utiču na ishod VTO kroz različite mehanizme. III i IV stadijum endometrioze smanjuju odgovor jajnika na stimulaciju gonadotropinima, povećavaju stopu otkazivanja ciklusa i smanjuju stopu implantacije. I i II stadijum endometrioze smanjuju stopu fertilizacije. AFS klasifikacija korisna je u predikciji ishoda tretmana infertiliteta i može se koristiti u njegovom planiranju kao i u cilju savetovanja parova u postupku VTO. Rezultati sugerišu i na potrebu za kliničkim istraživanjima sa homogenom grupom pacijenata koja će stratifikovati rezultate prema AFS stadijumima..

Sve pacijentkinje sa endometriozom u našoj studiji operisane su pre ulaska u program VTO. I pored nedostatka randomiziranih studija, držali smo se generalnog konsenzusa da laparoskopija predstavlja prvi vid tretmana kod subfertilnih pacijentkinja sa endometriozom.(168) Pored već poznatih faktora koji idu u prilog operaciji, kao što su progresija bolesti, rizik od ruptуре endometrioma i nastanka pelvičnog apscesa kao i rizika za okultni malignitet, ono čime smo se najviše vodili u pristupu ovim pacijentkinjama, jeste povećana mogućnost za spontano začeće nakon operacije. Zavisno od autora i vrste primenjene tehnike pri operaciji procenat spontanog začeća nakon operacije kreće se između 23 i 67%.(169-171) Nekoliko faktora može objasniti ovako veliki raspon u procentima: broj i karakteristike pacijentkinja, dužina praćenja, kriterijumi selekcije, stadijum bolesti i tehnika operacije. Studija Littman-ove i saradnika pokazala je da kod pacijentkinja sa endometriozom čak i nakon nekoliko neuspešnih pokušaja VTO laparoskopija ima smisla, s obzirom da je u njihovoj studiji blizu 50 % pacijentkinja spontano ostalo trudno nakon operacije.(172) Jacobson je 2002 god uradio meta analizu dve kontrolisane randomizirane studije na 444 pacijentkinja sa endometriozom. Fenestracija endometrioma sa koagulacijom ležišta ciste ili resekcija endometrioma sa adheziolizom dala je značajno povećanje stope soantanih trudnoća u odnosu na dijagnostičku laparoskopiju (173). Coccia je sa saradnicima 2008 godine ukazao na opadanje stope trudnoća produžavanjem vremenskog intervala

nakon operacije. Naime u prvih šest meseci nakon laparoscopske resekcije endometrioma stopa trudnoća iznosila je 27% da bi godinu dana nakon operacije ovaj procenat pao na 4, a preko 60 meseci nakon operacije nije bilo zabeleženih trudnoća. (174)

Što se tiče tehnike operacije endometrioma, u literaturi i dalje ne postoji jedinstven stav. U našoj studiji većina endometrioma operisana je „stripping“ tehnikom. Inače je i praksa Klinike da se endometriomi, kada god situacija dozvoljava, operišu ovom tehnikom, zbog iskustva sa povećanom rekurencom endometrioze nakon fenestracije endometrioma, drenaže i koagulacije ležišta. Svega nekoliko studija u literaturi kompariralo je rezultate različitih modaliteta konzervativne laparoscopske hirurgije endometrioma. (175-178) Rezultati su kontradiktorni kada je u pitanju stopa trudnoća nakon primenjene tehnike, dok sa druge strane kada govorimo o smanjenju rizika rekurencije, većina studija sugerše eksciziju kapsule endometrioma kada god je to moguće. (177,178,179) Studija Alborzi-a i saradnika iz 2004 godine ukazala je na blizu 4 puta veći procenat ponovne operacije endometrioze nakon fenestracije i koagulacije ležišta endometrioma u odnosu na eksciziju (22,9% prema 5,%) i više od 4 puta veću rekurenciju hroničnog pelvičnog bola i dismenoreje u prvoj godini praćenja nakon prve tehnike (56,7% prema 15,8%).(180) Uklanjanje kapsule endometrioma ima dodatnu prednost mogućnosti histopatološke verifikacije endometrioze što je osnova, gledano sa strane rizika za neoplaziju kod pacijentkinja nakon 40. godine života.

Centralno pitanje koje se nameće u tretmanu infertilnih pacijentkinja sa endometriozom jeste da li operisati endometriozu pre ulaska u program VTO i koliki je zapravo benefit od operacije kod ovih pacijentkinja. Idealni model za ovakvo ispitivanje bila bi komparacija rezultata VTO između pacijentkinja operisanih od endometrioze i pacijentkinja kojima je dijagnostičkom laparoskopijom potvrđena endometrioza ali su neoperisane uključene u program. Ovakva studija i dalje ne postoji, i u praksi je teško izvodljiva s obzirom da bi bilo neetički da nakon potvrde bolesti i svim rizicima koje njena progresija nosi sa sobom ostanemo na dijagnostičkoj laparoskopiji i pustimo da pacijentkinja sa endometriozom udje u program. Naša studija pokušala je da da odgovor na ovo pitanje komparacijom pacijentkinja jednom operisanih od endometrioze koje su bez znakova bolesti u trenutku ulaska u postupak VTO, pacijentkinja operisanih od endometrioze sa nalazom endometrioma u momentu ulaska u program, kao i onih koje su dva ili više puta operisane od endometrioze. Pri tome moramo imati na umu da je ispravna

dijagnoza endometriozе isključivo laparoscopska te da ultrazvučni nalaz endometrioma nosi mogućnost pogrešne dijagnoze (specifičnost transvaginalne sonografije u detekciji endometriome je 98% a senzitivnost 83%).

Kada govorimo o ovarijalnom odgovoru u postupku kontrolisane hiperstimulacije jajnika u našoj studiji sve pacijentkinje sa endometriozom (prve tri grupe) imale su smanjen ovarijalni odgovor u odnosu na kontrolnu grupu (veći broj utrošenih ampula gonadotropina, manji broj folikula, manji broj oocita). Ipak nije postojala signifikantna razlika između prve dve grupe pacijentkinja, dok je ovarijalni odgovor kod pacijentkinja iz treće grupe bio znatno niži i u odnosu na prve dve grupe pacijentkinja i u odnosu na kontrolnu grupu. Generalno, možemo izvući zaključak da pacijentkinje operisane od endometriozе imaju smanjen ovarijalni odgovor u postupku stimulacije. Pitanje koje se nameće naravno jeste da li je ovo smanjenje posledica same operacije ili pak postoji i pre nje i posledica je same bolesti. Razrešenje ove dileme jako utiče na odluku da li operisati ili ne pacijentkinje sa endometriozom pre uvođenja u postupak VTO. Za sada postoje dokazi u prilog obe teorije o razlogu smanjenja ovarijalnog odgovora.

Negativan efekat operacije endometrioma na ovarijalnu rezervu i ovarijalni odgovor u postupku kontrolisane hiperstimulacije opisan je u brojnim studijama koje su kod postojanja endometrioma na jednom ovarijumu komparirale ovarijalni odgovor operisanog i kontralateralnog zdravog ovarijuma. (181-184) Rezultati svih studija ukazuju na značajnu redukciju folikula u postupku stimulacije kao i na smanjeni broj dobijenih oocita iz operisanog jajnika. Nedavna studija Romana i saradnika ukazala je na direktno proporcionalnu vezu između veličine endometrioma i zdravog ovarijalnog tkiva koje biva uklonjeno tokom operacije i da sa svakim centimetrom uklonjenog tkiva endometrioma biva uklonjeno 200 mikrometara zdravog tkiva. (185) Jedan od potencijalnih mehanizama uticaja operacije na ovarijalnu rezervu jeste dakle uklanjanje određene količine ovarijalnog tkiva prilikom skidanja kapsule endometrioma. Laparoscopsko uklanjanje cisti sa dobro definisanom kapsulom (neendometriotične ciste) retko je povezano sa uklanjanjem zdravog ovarijalnog tkiva, što nije slučaj kod endometrioma. (186) Muzii i saradnici pokazali su da prilikom uklanjanja kapsule neendometriotičnih cisti (teratomi i benigni cistadenomi) u svega 6% slučajeva uz kapsulu ciste histopatološki se verifikuje ovarijalno tkivo dok kod endometrioma ono biva prisutno u čak 54% slučajeva, u debljini od 1 do 2 mm.(187) U njihovoj studiji međutim samo jedan uzorak pokazao je ovarijalno tkivo sa primordijalnim

folikulima, dok u svim ostalim nije bilo tkiva sa primordijalnim, primarnim ili sekundarnim folikulima koji se vide kod normalnih ovarijuma. Tkivo koje je uklonjeno zajedno sa kapsulom je dakle morfološki izmenjeno i verovatno nefunkcionalno. Ovo ide u prilog velikog broja studija koje su koristeći histopatološki pregled ovarijalnog korteksa koji okružuje benigne neoplazme pokazale redukovan broj folikula oko endometrioma u odnosu na teratome i cistadenome, sugerišući time da sama endometrioza i pre operacije narušava zdravo ovarijalno tkivo i smanjuje ovarijalnu rezervu.(155,188) Podaci koji se tiču ovarijalnog odgovora na stimulaciju kod neoperisanih žena su međutim oskudni, s obzirom da se većina studija fokusirala na uticaj endometrioze na VTO kod prethodno operisanih žena. Koliko znamo, do sada su se svega dve studije posebno bavile ovom problematikom. Somigliana je sa saradnicima komparirao odgovor ovarijuma sa endometriomom (neoperisan) i kontralateralnog zdravog ovarijuma na kontrolisanu hiperstimulaciju u postupku VTO, u smislu razvoja folikula većih od 15mm i pokazao da ovarijum sa endometriomom daje slabiji odgovor na stimulaciju (redukcija od 25%) u odnosu na zdravi ovarijum.(189) Dodatno njihova studija je pokazala da je smanjenje odgovora srazmerno veličini i broju endometrioma. Nedavna studija Barri-a i saradnika pokazala je smanjenu ovarijalnu rezervu kod neoperisanih pacijentkinja sa endometriozaom u smislu povećanih bazalnih vrednosti FSH i broja antralnih folikula.(190)

Kada analiziramo rezultate ishoda VTO u našoj studiji, uočićemo sledeće: između pacijentkinja jednom operisanih od endometrioze bez endometrioma u trenutku ulaska u postupak i onih sa endometriomom u postupku VTO ne postoji signifikantna razlika u stopi trudnoća po embriotransferu, niti postoji signifikantna razlika u odnosu na pacijentkinje sa tubarnim infertilitetom. Pacijentkinje sa endometriomom u momentu ulaska u postupak VTO imale su veći broj pobačaja. Pacijentkinje dva ili više puta operisane od endometrioze imale su signifikantno nižu stopu trudnoća i u odnosu na jednom operisane, sa ili bez endometrioma u trenutku ulaska u postupak VTO, kao i u odnosu na pacijentkinje sa tubarnim infertilitetom. Ovu diskrepancu između smanjenog ovarijalnog odgovora u postupku stimulacije i sa druge strane visoke stope trudnoća kod pacijentkinja jednom operisanih od endometrioze u postupku VTO možemo objasniti na sledeći način.

Pre svega izgleda da je smanjenje ovarijalnog odgovora izazvano operacijom pre kvantitativne nego kvalitativne prirode. Drugim rečima, za razliku od žena kod kojih starenjem dolazi do pada ovarijalne rezerve, kod pacijentkinja nakon operacije

endometriozе dobijen je manji broj oocita ali nepromenjenog kvaliteta. U ovom delu studije stopa fertilizacije nije rađena, već je kvalitet oocita procenjen od strane biologa čije je zaključak bio da osim kod žena starijih od 38 godina, generalno nije bilo smanjenja u kvalitetu oocita kod operisanih pacijentkinja. Ragni i saradnici su komparirali odgovor jajnika nakon laparoscopske ekscizije endometrioma sa kontralateralnim zdravim jajnikom u postupku VTO i pokazali smanjen broj oocita dobijenih punkcijom operisanog jajnika ali istu stopu fertilizacije oocita dobijenih punkcijom operisanog i neoperisanog jajnika.(191)

Drugo, endometriomi su u u našoj studiji kod većine pacijentkinja bili monolateralni dok su u svega 13 % slučajeva bili bilateralni. Stoga kontralateralni zdravi ovarijum uvek kompenzuje redukovanu funkciju operisanog jajnika. Podaci iz literature ukazuju takođe da su endometriomi češće monolateralni a da su oba ovarijuma zahvaćena endometriozom u svega 19-28% slučajeva. (179,192,193) Samo dve studije fokusirale su se posebno na bilateralne endometriome u postupku VTO i došle do konkluzivnih rezultata. Somigliana je sa saradnicima pokazao trostruko smanjenje stope trudnoća i četverostruko smanjenje stope porođaja kod pacijentkinja nakon operacije bilateralne ovarijalne endometriozе.(194) Busacca je u svojoj studiji pokazao da pacijentkinje nakon operacije bilateralnih endometrioma imaju mali (2,4%) ali definitivni rizik od prevremenog popuštanja ovarijalne funkcije koje se javlja odmah nakon operacije.(195) Zaključak je, međutim, bio da benefit od operacije prevazilazi rizik od prevremenog popuštanja ovarijalne funkcije s obzirom na stopu trudnoća od 60% nakon operacije (spontanih i nakon VTO).

Tsompou i saradnici su pokušavši da daju odgovor na pitanje da li operisati endometriozu ili ne analizirali sve studije između 1985 i 2007 godine koje su se bavile ovom problematikom.(196) Uradili su meta-analizu svega pet studija koje su zapravo komparirale rezultate kod pacijentkinja operisanih od endometriozе i onih koje sa endometriomom ulazile u postupak VTO (neoperisani endometriom ultrazvučno verifikovan). Iako je broj dobijenih oocita išao u prilog neoperisanih pacijentkinja, stopa kliničkih trudnoća išla je u prilog operacije. (116,184,197,198,199). U našoj studiji broj oocita dobijenih punkcijom kao i stopa trudnoća po embriotransferu bila je slična između pacijentkinja koje bez endometriozе i onih koje sa endometriomom ulaze u postupak VTO. Stoga, ukoliko samo prisustvo endometrioma predstavlja loš prognostički faktor i utiče na redukciju stope trudnoća po embriotransferu, izgleda da mehanizam ne leži u smanjenom ovarijalnom odgovoru i smanjenom broju oocita dobijenih punkcijom već je verovatnije da

dejstvo endometrioma treba povezati sa apoptozom granuloza ćelija i poremećenim razvojem oocite nakon fertilizacije.(13,14)

Stopa pobačaja bila je veća kod pacijentkinja sa endometriomom u odnosu na one bez endometrioma u momentu ulaska u postupak VTO kao i u odnosu na pacijentkinje sa tubarnim infertilitetom. Jedino objašnjenje koje možemo dati jeste da sam endometriom produkuje toksične supstance koje negativno utiču na maturaciju oocite a zatim i njenu podelu nakon fertilizacije sa redukovanom sposobnošću tako nastalog embriona da se implantira.

U našoj studiji pacijentkinje dva ili više puta operisane od endometrioze imale su znatno gori ovarijalni odgovor na kontrolisanu hiperstimulaciju i gore rezultate ishoda VTO u odnosu na sve ostale grupe pacijentkinja. Dodatno, pacijentkinje više puta operisane od endometrioze imale su signifikantno veće vrednosti FSH u odnosu na pacijentkinje jednom operisane od endometrioze kao i u odnosu na one sa tubarnim infertilitetom. Izgleda da ponovna operacija na terenu već kvantitativno redukovano ovarijalnog odgovora prethodnom operacijom i naknadnom bolešću koja „per se“ narušava zdravo ovarijalno tkivo, znatno narušava ovarijalnu rezervu što se definitivno, u ovom slučaju, reperkutuje na loš ishod u postupku VTO.

Određen broj pacijentkinja koje su operisane od endometrioze suočiće se nakon izvesnog vremena sa rekurentnom endometriozom, a infertilne pacijentkinje koje žele trudnoću dodatno i sa dilemom da li se podvrgnuti ponovnoj operaciji ili ne. Veliki broj studija ispitivao je efekat ponovne operacije na smanjenje hroničnog pelvičnog bola i dismenoreje dok sa druge strane postoji mali broj informacija o benefitu ponovne operacije na reproduktivni ishod. (200-203) Vercellini je u svojoj studiji pokazao znatno veću stopu spontanih trudnoća nakon prve operacije endometrioze (40%) u odnosu na stopu nakon ponovne operacije (22%). (204) Fedele je ispitivao ovarijalnu rezervu nakon prve i ponovne operacije i došao do znatno većeg broja pacijentkinja sa bazalnim vrednostima FSH većim od 14 IU/l među pacijentkinjama koje su više od jednog puta operisane od endometrioze.(205) Takođe njegova studija je i jedina koja je poredila ishod VTO nakon prve i ponovne operacije (50% prema 32,2%). Veći broj prospektivnih randomiziranih studija je potrebno kada je reč o rekurentnoj endometriozu s obzirom da je rutinska primena laparoskopije kod endometrioze u kombinaciji sa tendencijom bolesti ka relapsu promenila klinički scenario u referentnim ustanovama gde pacijentkinje sa rekurentnim

endometriotičnim lezijama predstavljaju pravi izazov u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Poznato je da je ponovna operacija endometrioze tehnički zahtevnija i potencijalno riskantnija od prve operacije. U cilju adekvatnog savetovanja pacijenata ovi rizici moraju se razmatrati zajedno sa postoperativnim rezultatima.

6. ZAKLJUČAK

Prisustvo endometrioze u postupku VTO ne utiče na kvalitet embriona kao ni na stopu fertilizacije, implantacije, kliničkih trudnoća i porođaja. Međutim, očito je da prisustvo endometrioze utiče na broj oocita, te ove pacijentkinje u postupku stimulacije zahtevaju veći broj ampula gonadotropina pa su samim tim i troškovi lečenja do postizanja trudnoće veći. Benefit postupka VTO kod pacijentkinja sa endometriozom delimično leži u kontrolisanoj ovarijalnoj hiperstimulaciji i dobijanju većeg broja oocita, što omogućava izbor kvalitetnijih oocita i samim tim bolju fertilizaciju. Takođe izbor dovoljnog broja kvalitetnih embriona za transfer kompenzuje narušenu implantaciju. Naši rezultati sugerišu dodatno na benefit primene GnRH analoga nakon operacije a pre ulaska u postupak VTO. Neophodna su dalja istraživanja u pravcu tačnog mehanizma dejstva GnRH analoga. Smatramo da bi idealan model za ovo istraživanje bio postupak VTO sa donacijom oocite, pri čemu bi se ispitivao kvalitet oocite i receptivnost endometrijuma pre i nakon terapije GnRH analogima.

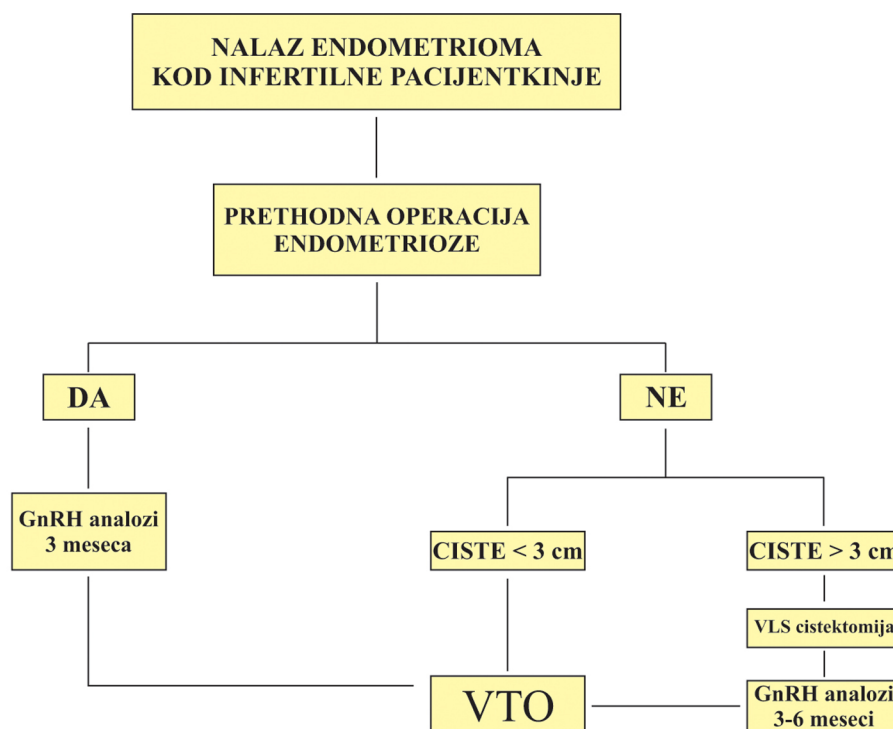
Pacijentkinje sa III i IV stadijumom endometrioze imaju smanjenu ovarijalnu rezervu, lošiji odgovor ovarijuma u postupku stimulacije, veliki procenat otkazanih ciklusa i nižu stopu kliničkih trudnoća i porođaja u odnosu na pacijentkinje sa I i II stadijumom endometrioze. I pored goreg ishoda VTO u poređenju sa pacijentkinjama sa minimalnom i blagom endometriozom kao i u odnosu na one sa tubarnim infertilitetom, ipak smatramo da 31% kliničkih trudnoća i blizu 21% porođaja kod ovih pacijentkinja i dalje predstavlja odličnu stopu, te da VTO predstavlja i dalje najefikasniji vid tretmana koji treba predložiti infertilnim pacijentkinjama sa ovim problemom s obzirom na jako nisku stopu spontanih trudnoća kod istih.

Hirurški tretman kod pacijentkinja sa endometriozom pre ulaska u postupak VTO i dalje ostaje kontraverzan. Naša studija ukazuje na to da je laparoscopska ekscizija endometrioma udružena sa permanentnim kvantitativnim oštećenjem ovarijalne rezerve. Ovo oštećenje, međutim, je bar delom prisutno i pre operacije i uzrokovano samom bolešću. Takođe, za

razliku od pacijentkinja sa smanjenom ovarijalnom rezervom zbog godina života ili prevremenog popuštanja ovarijalne funkcije, kod pacijentkinja sa endometriozom i prethodnom operacijom nije narušen kvalitete embriona, stopa fertilizacije ili implantacije. One čak imaju istu stopu kliničkih trudnoća i porođaja kao i pacijentkinje sa tubarnim infertilitetom. Povezanost operacije i smanjenog ovarijalnog odgovora u postupku stimulacije gonadotropinima uvek moramo imati na umu kod pacijenkinja sa endometriozom koje se uključuju u postupak VTO. Ekspertiza hirurga, ekstenzija bolesti (naročito kada su u pitanju bilateralni endometriomi), prethodne intervencije na ovarijumima jesu faktori koji određuju kakav će efekat operacija imati na ovarijalnu rezervu.

Kada je u pitanju rekurentna endometrioza, ponovna operacija pogoršava ishod VTO i treba je izbegavati. Osim u slučajevima neizdrživog bola koda pacijentkinje kao i nalaza suspektnih ovarijalnih masa, pacijentkinju sa rekurentnom endometriozom treba odmah uključiti u postupak VTO, bez ponovne operacije.

Dakle, pacijentkinju sa problemom infertiliteta i suspektnom endometriozom treba odmah uputiti na dijagnostičko-terapijsku laparoskopiju. Ukoliko nakon operacije endometrioza bude i patohistološki verifikovana pacijentkinju treba uključiti u terapiju GnRH analozima i ponuditi joj VTO kao optimalan tretman. Pacijentkinjama sa problemom infertiliteta, prethodnom operacijom zbog endometrioze i ponovnom endometriozom treba odmah ponuditi VTO uz eventualni pretretman GnRH analozima u trajanju od tri meseca.



Predlog tretmana infertilne pacijentkinje sa endometriozom

7. LITERATURA

1. Knapp VJ. How old is endometriosis? Late 17th- and 18th-century European descriptions of the disease. *Fertility Sterility* 1999;72:10–14.
2. Rokitansky C. Über Uterusdrüsen-Neubildung in Uterus- und Ovarial-Sarcomen. *Zeitschr Gesellschaft der Aerzte in Wien* 1860;16:577–581.
3. Brosens I, Steeno O. A compass for understanding endometriosis. *Fertil Steril* 2000;73:179–180.
4. Benagiano G, Brosens I. The history of endometriosis: identifying the disease. *Hum Reprod* 1991;6:963–968
5. Batt RE. Emergence of endometriosis in North America: a study in the history of ideas. Dissertation submitted to the Faculty of the Graduate School of the University of Buffalo, State University of New York, 2008, pp.109–113
6. Rizner TL. Estrogen metabolism and action in endometriosis. *Mol Cell Endocrinology* 2009; 307(1-2):8-18
7. Ulukus M, Cakmak H, Arici A. The role of estrogen in endometriosis. *Journal Soc Gynecol Investigation* 2006; 13(7):467-476
8. Buck LG, Peterson CM. Incidence of endometriosis by study population and diagnostic method: the ENDO study. *Fertility Sterility* 2011; 96(2):360-365
9. Buyalos RP, Agarwal SK. Endometriosis-associated infertility .*Current Opinion in Obstetrics & Gynecology* 2000; 12 (5): 377–81.
10. Vinatier D, Orazi G, Cosson M, Dufou P. Theories of endometriosis. *European Journal of obstetrics and gynecology* 2001; 96(1):21-34
11. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol*, 1927; 14(1): 422–469

12. Kruitwagen RFPM, Poels LG, Willemsen WNP, et al. Endometrial epithelial cells in peritoneal fluid during the early follicular phase. *Fertil Steril* 1991;55:297–303.
13. Laschke MW, Giebels C, Menger MD. Vasculogenesis: a new piece of the endometriosis puzzle. *Hum. Reprod. Update* 2011; 17 (5): 628–36
14. Signorile PG, Baldi F, Bussani R, D'Armiento M, De Falco M, Baldi A. Ectopic endometrium in human fetuses is a common event and sustains the theory of müllerianosis in the pathogenesis of endometriosis, a disease that predisposes to cancer". *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* 2009;28 (5):49-52
15. Yaseen S. Coelomic metaplasia theory of endometriosis: evidence from in vivo studies and an in vitro experimental model. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 47 (1):18–22
16. Mahgoud S, Yasee S. A positive proof for the theory of coelomic metaplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137: 137–140
17. Fauser BC, Diedrich K, Bouchard P, et al. Contemporary genetic technologies and female reproduction. *Hum. Reprod. Update* 2011; 17 (6): 829–47.
18. Treloar SA, Wicks J, Nyholt DR, et al. Genomewide linkage study in 1,176 affected sister pair families identifies a significant susceptibility locus for endometriosis on chromosome 10q26. *American Journal of Human Genetics* 2005; 77 (3): 365–76
19. Painter JN et al. Genome-wide association study identifies a locus at 7p15.2 associated with endometriosis". *Nature Genetics* 2010; 43 (1): 51–54
20. Tran LV, Tokushiga N, Berbic M, Markham R. Macrophages in peritoneal endometriosis. *Human reproduction* 2008; 24(4):835-841
21. Montagna P, Capellino S, Villaggio B, Remorgida V, Ragni N, Cutolo M, Ferrero S. Peritoneal fluid macrophages in endometriosis: correlation between the expression of estrogen receptors and inflammation. *Fertil Steril*. 2008;90(1):156-64
22. Sikora J, Mielczarek-Palacz A, Kondera-Anasz Z. Role of natural killer cell activity in the pathogenesis of endometriosis. *Curr Med Chem*. 2011;18(2):200-8.
23. Berbic M, Fraser IS. Regulatory T cells and other leukocytes in the pathogenesis of endometriosis. *J Reprod Immunol*. 2011;88(2):149-55
24. Osuga Y, Koga K, Hirota Y, Hirata T, Yoshino O, Taketani Y. Lymphocytes in endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 2011; 65(1):1-10
25. Ayaz, Lokman. Functional association of interleukin-18 gene –607 C/A promoter polymorphisms with endometriosis. *Fertility and Sterility* 2011;95(1):25-29

26. Braun DP, Ding J, and Dmowski WP. Peritoneal fluid-mediated enhancement of eutopic and ectopic endometrial cell proliferation is dependent on tumor necrosis factor-alpha in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2002;78:727-732.
27. Bergqvist A, Nejaty H, Froysa B, Bruse C, Carlberg M, Sjoblom P, and Soder O Production of interleukins 1beta, 6 and 8 and tumor necrosis factor alpha in separated and cultured endometrial and endometriotic stromal and epithelial cells. *Gynecol Obstet Invest* 2000;50: 1-6.
28. Women with Endometriosis Have Higher Rates of Some Diseases; NIH News Release; 26 September 2002
29. Ninet S, Cleary M. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Human reproduction* 2002;17(10):2715-2724
30. Kitawaki J, Kado N, Ishihara H, Koshiba H, Kitaoka Y, Honjo H Endometriosis: the pathophysiology as an estrogen-dependent disease. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2002; 83(1-5):149-55.
31. Smuc T, Hevir N, Ribic-Pucelj M, Husen B, Thole H, Rizner TL. Disturbed estrogen and progesterone action in ovarian endometriosis. *Mol Cell Endocrinol.* 2009; 301(1-2):59-64.
32. Rizner TL: Estrogen metabolism and action in endometriosis. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;307(1-2):8-18
33. Shi YL, Luo XZ, Zhu XY, Li DJ. Combination of 17beta-estradiol with the environmental pollutant TCDD is involved in pathogenesis of endometriosis via up-regulating the chemokine I-309-CCR8. *Fertil Steril.* 2007 88(2):317-25.
34. Yu J, Wang Y, Zhou WH, Wang L, He YY, Li DJ Combination of estrogen and dioxin is involved in the pathogenesis of endometriosis by promoting chemokine secretion and invasion of endometrial stromal cells. *Hum Reprod.* 2008; 23(7):1614-26.
35. Dessy LA, Buccheri EM, Chiummariello S, Gagliardi DN, Onesti MG. Umbilical endometriosis, our experience. *In Vivo.* 2008;22:811-5.
36. Buttram VC Jr. An expanded classification of endometriosis. *Fertil Steril* 1978;30:240-2.
37. American Fertility Society. Classification of endometriosis. *Fertil Steril* 1979;32:633-4.

38. Canis M, Bouquet De Jolinieres J, Wattiez A, Pouly JL, Mage G, Manhes H, et al. Classification of endometriosis. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1993;7:759–74.
39. Guzick DS, Bross DS, Rock JA. Assessing the efficacy of the American Fertility Society's classification of endometriosis: application of a dose–response methodology. *Fertil Steril* 1982;38:171–6
40. Hornstein MD, Gleason RE, Orav J, Haas ST, Friedman AJ, Rein MS, et al. The reproducibility of the revised American Fertility Society classification of endometriosis. *Fertil Steril* 1993;59:1015–21.
41. Jones G, Kennedy S, Barnard A, et al. Development of an endometriosis quality-of-life instrument: The Endometriosis Health Profile-30. *Obstet Gynecol.* 2001;98:258-264.
42. Lorencatto C, Petta CA, Navarro MJ, et al. Depression in women with endometriosis with and without chronic pelvic pain. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85:88-92.
43. Poleshuck EL, Dworkin RH, Howard FM, et al. Contributions of physical and sexual abuse to women's experiences with chronic pelvic pain. *J Reprod Med.* 2005;50:91-100.
44. Lifford KL. Diagnosis and management of chronic pelvic pain. *Urol Clin North Am* 2002; 29: 637–47.
45. Ballard K, Lane H, Hudelist G, Banerjee S, Wright J. "Can specific pain symptoms help in the diagnosis of endometriosis? A cohort study of women with chronic pelvic pain". *Fertil. Steril.* 2010; 94 (1): 20–7.
46. Wilson ML, Farquhar CM, Sinclair OJ, Johnson NP. Surgical interruption of pelvic nerve pathways for primary and secondary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (2): CD001896.
47. Cramer AH, Advicula AP. Adolescent chronic pelvic pain. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2005;18:371-377.
48. Fedele J, Zolnoun D, Meltzer-Brody S, et al. Identification of diagnostic subtypes of chronic pelvic pain and how subtypes differ in health status and trauma history. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195:554-561.
49. Tomassetti C, Meuleman C, Pexsters A, Mihalyi A. Endometriosis, recurrent miscarriage and implantation failure: is there an immunological link? *Reproductive BioMedicine Online* 2006; 13(1): 58-64

50. Bulent Urman, Kayhan Yakin, Basak Balaban Recurrent implantation failure in assisted reproduction: how to counsel and manage. A. General considerations and treatment options that may benefit the couple .Reproductive BioMedicine Online 2005;11(3):371-381
51. Roseau G, Dumontier I, Palazzo L, et al. Rectosigmoid endometriosis: endoscopic ultrasound features and clinical implications. Endoscopy 2000;32 : 525–530
52. Griffiths AN, Koutsouridou RN, Penketh RJ. Rectovaginal endometriosis: a frequently missed diagnosis. J Obstet Gynaecol 2007; 27:605 –607
53. Bulletti C, Coccia ME, Battistoni S, Borini A."Endometriosis and infertility". J.Assist.Reprod.Genet. 2010;27 (8):441–7
54. Speroff L, Glass RH, Kase NG (1999). Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility (6th ed.). Lippincott Willimas Wilkins. p. 1057. ISBN 0-683-30379-1.
55. Wingfield, M. Minimal/mild endometriosis and infertility. The Obstetrician & Gynaecologist 2000; 2: 21–24.
56. Berube S. Fecundity of infertile women with minimal or mild endometriosis and women with unexplained infertility. Fertil. Steril.1998; 69: 1034–1041
57. Akande VA. Differences in time to natural conception between women with unexplained infertility and infertile women with minor endometriosis. Hum. Reprod 2004;19: 96–103
58. D’Hooghe A. Endometriosis and subfertility: is the relationship resolved? Semin. Reprod. Med 2003; 21:243–254.
59. Halis G. & Arici A Endometriosis and inflammation in infertility. Ann. N.Y. Acad. Sci.2004; 1034: 300–315.
60. Mahutte A.& Arici A. New advances in the understanding of endometriosis related infertility. J. Reprod. Immunol. 2002; 55: 73–83.
61. THE PRACTICE COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE. 2004. Endometriosis and infertility. Fertil. Steril. 81: 1441–1446
62. Pritts EA & Taylor RA.An evidence-based evaluation of endometriosis-associated infertility. Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.2003; 32: 653–667.
63. Buyalos RP. & Agarwal SK. Endometriosisassociated infertility. Curr. Opin. Obstet. Gynecol.2000; 12:377–381.

64. Garcia Velasco JA. Is the endometrium or oocyte/embryo affected in endometriosis? *Human Reproduction* 1999; 14(2): 77-89
65. Barbieri RB. Endometriosis. In: Rakel RE, Bope ET, editors. *Conn's current therapy*, 2002. 54th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2002.
66. Donaghy M, Lessey BA Uterine receptivity: alterations associated with benign gynecological disease. *Semin Reprod Med.* 2007; 25(6):461-75.
67. Garrido N, Navarro J, García-Velasco J, Remoh J, Pellice A, Simón C. The endometrium versus embryonic quality in endometriosis-related infertility. *Hum Reprod Update.* 2002; 8(1):95-103.
68. Wellbery C. Diagnosis and treatment of endometriosis. *Am Fam Physician* 1999; 60: 1753–68.
69. Mohamed A. Bedaiwy, Tommaso Falcone. Laboratory testing for endometriosis *Clinica Chimica Acta* 2004;340: 41 – 56
70. Moore, J., Copley, S., Morris, J., Lindsell, D., Golding, S. and Kennedy, S. A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 630–634
71. Bazot, M., Thomassin, I., Hourani, R., Cortez, A. and Darai, E. Diagnostic accuracy of transvaginal sonography for deep pelvic endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24: 180–185.
72. Cosmi E. Sonovaginography versus nuclear magnetic resonance imaging in the assessment of rectovaginal endometriosis. *Ultrasound in obstetrics and gynecology* 2007;30(4): 367-455
73. El Bishry G, Tselos V, Pathi A. Correlation between laparoscopic and histological diagnosis in patients with endometriosis. *J Obstet Gynaecol.* 2008; 28(5):511-5.
74. Poncelet C, Ducarme G.J Endometriosis: good practice rules for diagnostic laparoscopy. *Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2007; 36(2):135-40.
75. Stratton P. Diagnostic accuracy of laparoscopy, magnetic resonance imaging, and histopathologic examination for the detection of endometriosis *Fertility Sterility* 2003; 79(5):1078-1082

76. Walter AJ, Hentz JG, Magtibay PM, et al. Endometriosis: correlation between histologic and visual findings at laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:1407-1411
77. Leng JH, Lang JH, Zhao XY, Li HJ, Guo LN, Cui QC. Visual and histologic analysis of laparoscopic diagnosis of endometriosis. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2006 ; 41(2):111-3.
78. Surrey ES, Schoolcraft, WB. Management of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2003;30:182-208.
79. Stratton P, Berkley KJ. Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications. *Hum. Reprod. Update* 2011;17 (3): 327–46
80. Sutton CJ, Pooley AS, Ewen SP, Haines P. Follow-up report on a randomized controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal to moderate endometriosis. *Fertil Steril.* 1997 Dec; 68(6):1070-4.
81. Nardo LG, Moustafa M, Gareth Beynon DW Laparoscopic treatment of pelvic pain associated with minimal and mild endometriosis with use of the Helica Thermal Coagulator. *Fertil Steril.* 2005 Mar; 83(3):735-8.
82. Allen C, Hopewell S, Prentice A, Allen C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD004753
83. Wieser F, Cohen M, Gaeddert A, Yu J, Burks-Wicks C. Evolution of medical treatment for endometriosis: back to the roots? *Human Reproduction Update* 2007;13(5):487-499
84. Meresman GF, Augé L, Barañao RI, Lombardi E, Tesone M and Sueldo C. Oral contraceptives suppress cell proliferation and enhance apoptosis of eutopic endometrial tissue from patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 77,1141–1147.
85. Scholes D, LaCroix AZ, Ichikawa LE, Barlow WE and Ott SM .The association between depot medroxyprogesterone acetate contraception and bone mineral density in adolescent women. *Contraception* 2004; 69,99–104.
86. Schweppe K-W . Current place of progestins in the treatment of endometriosis-related complaints. *Gynecol Endocrinol* 2001; 15,22–28.
87. Lockhat FB, Emembolu JO and Konje JC. The evaluation of the effectiveness of an intrauterine-administered progestogen (levonorgestrel) in the symptomatic treatment of endometriosis and in the staging of the disease. *Hum Reprod* 2004; 19,179–184.

88. Olive DL. Role of progesterone antagonists and new selective progesterone receptor modulators in reproductive health. *Obstet Gynecol Surv* 2002;57,S55–S63.
89. Rotondi M, Labriola D, Rotondi M, Ammaturo FP, Amato G, Carella C, Izzo A and Panariello S. Depot leuprorelin acetate versus danazol in the treatment of infertile women with symptomatic endometriosis. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002;23,523–526.
90. Selak V, Farquhar C, Prentice A, Singla A. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;17; (4)
91. David L. Olive, M.D. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists for Endometriosis. *N Engl J Med* 2008; 359:1136-1142
92. K pke W. Use of GnRH antagonists in the treatment of endometriosis. *Reproductive BioMedicine Online* 2002;5(1):12-16
93. Stavroulis AI, Saridogan E, Creighton SM, Cutner AS. Laparoscopic treatment of endometriosis in teenagers. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006; 125:248-250.
94. El Mowafi DM. Laparoscopic management of endometriosis. Geneva Foundation for Medical Education and Research. 16 Nov. 2006.
95. Soysal ME, Soysal S, Gurses E, Ozer S: Laparoscopic presacral neurolysis for endometriosis-related pelvic pain. *Human Reproduction* 2003; 18(3): 588-92.
96. Macklon N, Pieters M. Indications for IVF treatment: from diagnosis to prognosis. In: Gardner D. *Textbook of assisted reproductive techniques* 2001; Mertin Dunitz, London UK: 23-31
97. Coomarasamy A, Afran M, Cheema D. Urinary hMG versus rFSH for controlled ovarian hyperstimulation following an agonist long down-regulation protocol in IVF or ICSI treatment: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction* 2008;23:2346-51
98. Albuquerque LE, Saconato H, Maciel MC. Depot versus daily administration of gonadotropin releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(3):CD0028
99. Griesinger G, Felberbaum R, Diedrich K. GnRH antagonists in ovarian stimulation: a treatment regimen of clinicians second choice? Data from the German national IVF registry. *Human Reproduction* 2005;20:2373-5

100. Sykes D, Out H, Palmer S, van Loon J. The cost effectiveness of IVF in UK: a comparison of three gonadotropin treatments. *Human Reproduction* 2001;16:2557-2562
101. Khalaf T, Taylor A, Braude P. Low serum estradiol concentrations after five days of controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization are associated with poor outcome. *Fertility Sterility* 2000;74:63-66
102. Hildebrandt NB, Høst E, Mikkelsen AL. Pain experience during transvaginal aspiration of immature oocytes. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001 Nov; 80(11):1043-5.
103. Ginaroli L, Plachot M, van Kooij R. ESHRE guidelines for good practice in IVF laboratories. *Human Reproduction* 2000;15:2241-2246
104. Hwang J, Lin Y, Tsai Y. In vitro fertilization and maturation of immature oocytes: A comparative study of fertilization techniques. *J Assist. Reprod. Genet.* 2000;17:39-43
105. Thurin A, Hausken J. Elective single embryo transfer in in vitro fertilization. *N England J Med* 2004;351:2392-402
106. De Neubourg D, Mangelshots K, Van Royen E. Impact of patient's choice for single embryo transfer of a top quality embryo versus double transfer in the first IVF/ ICSI cycle. *Human Reproduction* 2002;17:2621-2625
107. Tavaniotou A, Smitz J, Bourgain C, Devroey P. Comparison between different routes of progesterone administration as luteal phase support in infertility treatments. *Hum Reprod Update* 2000;6:139-148.
108. Strehler E, Abt M, El Danasouri I. Impact of rFSH and HMG on in vitro fertilization outcome. *Fertility Sterility* 2001;75:332-336
109. Akande L, Fleming C, Hunt L. Biological versus chronological ageing of oocytes, distinguishable by raised FSH levels in relation to the success of IVF treatment. *Human Reproduction* 2002;17:2003-2008
110. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Division of Reproductive Health. 2001 Assisted reproductive technology success rates: national summary and fertility clinic reports. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention

111. Mahutte NG and Arici A. Endometriosis and assisted reproductive technologies: are outcomes affected? *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2001;13:275-279
112. Dlugi AM, Loy RA, Dieterle S. The effect of endometriomas on in vitro fertilization outcomes. *Journal of In Vitro Fertilization and Embryo Transfer* 1989;6:338-341
113. Gupta S. Impact of ovarian endometrioma on assisted reproduction outcomes. *Reproductive BioMedicine Online* 2006;13(3):349-360
114. Barnhart K, Dunsmoor-Su R. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertility and Sterility* 2002;77(6): 1148-1154
115. Bergendal A, Naffan S, Nagy C, Bergqvist a. Outcome of IVF in patients with endometriosis in comparison with tubal factor infertility. *Journal of assisted reproduction and genetics* 1998;15(9):530-534
116. Garcia-Velasco J, Mahutte NG, Corona J, Zuniga V. Removal of endometriomas before in vitro fertilization does not improve fertility outcomes: a matched, case-control study. *Fertility and Sterility* 2004;81(5):1194-1198
117. Ho HY, Lee RKK, Hwu YM, Lin MH, Su JT, Tsai YC. Poor response of ovaries with endometrioma previously treated with cystectomy to controlled ovarian hyperstimulation. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2002;19(11).507-511
118. Canis M, Pouly JL, Tamburro S, Mage G, Wattiez A, Bruhat MA. Ovarian response during IVF-embryo transfer cycles after laparoscopic ovarian cystectomy for endometriotic cysts of >3 cm in diameter. *Hum Reprod* 2001;16:2583–6.
119. Marconi G, Vilela M, Quintana R, Sueldo C. Laparoscopic ovarian cystectomy of endometriomas does not affect the ovarian response to gonadotropin stimulation. *Fertil Steril* 2002;78:876–8.
120. Loo TC, Lin MY, Chen SH, Chung MT, Tang HH, Lin LY, Tsai YC. Endometrioma undergoing laparoscopic ovarian cystectomy: its influence on the outcome of in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET). *J Assist Reprod Genet* 2005;22:329–33.
121. Yazbeck C, Madelenat P, Sifer C, Hazout A, Poncelet C. Ovarian endometriomas: effect of laparoscopic cystectomy on ovarian response in IVF–ET cycles. *Gynecol Obstet Fertil* 2006;34:808–12.

122. Esinler I, Bozdogan G, Aybar F, Bayar U, Yarali H. Outcome of in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection after laparoscopic cystectomy for endometriomas. *Fertil Steril* 2006;85:1730–5.
123. Donnez J, Wyns C, Nisolle M. Does ovarian surgery for endometriomas impair the ovarian response to gonadotropin? *Fertility and Sterility* 2001;76(4):662-665
124. Suzuki T, Izumi S, Matsubayashi H, et al: Impact of ovarian endometrioma on oocytes and pregnancy outcome in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2005;83:908,
125. Hickman T.N. Impact of endometriosis on implantation. *J Reprod Med* 2002; 47: 801-808.
126. Bongioanni F, Revelli A, Gennarelli G, Guidetti D, Delle Piane L. Ovarian endometriomas and IVF: a retrospective case control study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2011; 9: 81.
127. Matalliotakis IM, Cakmak H, Mahutte N, Fragouli Y, Arici A, Sakkas D. Women with advanced-stage endometriosis and previous surgery respond less well to gonadotropin stimulation, but have similar IVF implantation and delivery rates compared with women with tubal factor infertility. *Fertil Steril* 2007; 88: 1568-1572
128. Simon C, Gutierrez a, Vidal A, de los Santos MJ, Tarin JJ, Remohi J et al. Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction: results from in vitro fertilization and oocyte donation. *Human Reproduction* 1994;9(4):725-729
129. Pellicer A, Navarro J, Bosch E, Garido N, Garcia-Velasco JA, Remohi J: Endometrial quality in infertile women with endometriosis. *Annals of New York Academy of Science* 2001;943:122-130
130. Sung L, Mukherjee T, Takeshige T, Bustillo M, Copperman AB. Endometriosis is not detrimental to embryo implantation in oocyte recipients. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 1997; 14(3):152-156
131. Sharpe-Timms K, Keisler LW, McIntush EW, Keisler DH. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 concentrations are attenuated in peritoneal fluid and serum of women with endometriosis and restored in serum by gonadotropin-releasing hormone agonist therapy. *Fertil Steril* 1998;69:1128–34.

132. Taketani Y, Kuo TM, Mizuno M. Comparison of cytokine levels and embryo toxicity in peritoneal fluid in infertile women with untreated or treated endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:265–70.
133. Ulukus M, Arici A. Immunology of endometriosis. *Minerva Ginecol* 2005;57:237–48.
134. Cunha-Filho JS, Gross JL, Bastos de Souza CA, Lemos NA, Giuliano C, Freitas F, et al. Physiopathological aspects of corpus luteum defect in infertile patients with mild/minimal endometriosis. *J Assist Reprod Genet* 2003;20:117–21.
135. Ayers JW, Birenbaum DL, Menon KM. Luteal phase dysfunction in endometriosis: elevated progesterone levels in peripheral and ovarian veins during the follicular phase. *Fertil Steril* 1987;47:925–9.
136. Dicker D, Goldman GA, Askenazi J, Feldberg D, Violiowitz I, Goldman JA. The value of pretreatment with GnRH analogue in IVF-ET therapy in severe endometriosis. *Human Reproduction* 1990;5(4):418-420
137. Marcus SF, Edwards RG. High rates of pregnancy after long-term down-regulation of women with severe endometriosis. *American Journal of obstetrics and Gynecology* 1994; 171(3):812-81
138. Surrey ES and Hornstein, MD. Prolonged GnRH agonist and add-back therapy for symptomatic endometriosis: long-term follow-up. *Obstet Gynecol* 2002 ;99:709-19.
139. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A, Abou-Setta AM. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD004635
140. Chedid S, Camus, M, Smitz, J, Van Steirteghem, AC and Devroey, P. Comparison among different ovarian stimulation regimens for assisted procreation procedures in patients with endometriosis. *Hum Reprod* 1995 ;10:2406-11.
141. Remorgida V, Anserini, P, Croce, S, Costa, M, Ferraiolo, A and Capitanio, GL. Comparison of different ovarian stimulation protocols for gamete intrafallopian transfer in patients with minimal and mild endometriosis. *Fertil Steril* 1990 ;53:1060 3.
142. Weed JC, Arquembourg PC. Endometriosis: Can it produce an autoimmune response resulting in infertility? *Clin Obstet Gynecol* 1980; 23: 885

143. Nakamura K, Oosawa M, Kondou I, Inagaki S, Shibata, H. Menotropin stimulation after prolonged gonadotropin releasing hormone agonist pretreatment for in vitro fertilization in patients with endometriosis. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 1992;9(2):113-117
144. Garcia-Velasco JA, Nikas G, Remohi J, Pellicer A. Endometrial receptivity in terms of pinopode expression is not impaired in women with endometriosis in artificially prepared cycles. *Fertility Sterility* 2001;75:1231-3
145. Imai A, Takagi A. Gonadotropin-releasing hormone analog repairs reduced cell apoptosis in endometriosis in vitro. *Am Journal Obstet Gynecology* 2000;182:1142-1146
146. Bilotas M, Baranao RI et al. Effect of GnRH analogues on apoptosis and expression of Bcl-2, Bax, Fas and FasL proteins in endometrial epithelial cell cultures from patients with endometriosis and controls. *Hum Reprod* 2007 Mar; 22(3):644-53.
147. Bilotas M, Meresman G, Buquet R et al. Effect of vascular endothelial growth factor and interleukin-1 beta on apoptosis in endometrial cell cultures from patients with endometriosis and controls. *J Reprod Immunol* 2010;84(2):193-8
148. Fernando S, Breheny S, Jaques AM, Halliday JL, Baker G, Healy D. Preterm birth, ovarian endometriomata and assisted reproduction technologies. *Fertility Sterility* 2009;91:325-330
149. Damsky CH, Librach C, Lim KH, Fitzgerald ML, McMaster MT, Janatpour M, Zhou Y et al. Integrin switching regulates normal trophoblast invasion. *Development* 1994;120:3657-3666
150. Taylor HS, Bagot C, Kardana A, Olive D, Arici A. HOX gene expression is altered in the endometrium of women with endometriosis. *Human Reproduction* 1999;14:1328-1331
151. Brosens IA, De Sutter P, Hamerlynck T, Imeraj L. Endometriosis is associated with decreased risk of pre-eclampsia. *Human Reproduction* 2007;22:1725-1729
152. Stephansson O, Kieler H, Granath F, Falconer H. Endometriosis, assisted reproduction technology, and risk of adverse pregnancy outcome. *Human Reproduction* 2009; 24(9):2341-2347

153. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Al-Inany HG, Aboulghar MM The outcome of in vitro fertilization in advanced endometriosis with previous surgery: a case-controlled study. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(2):371-5.
154. Hock DL, Sharafi K, Dagostino L, Kemmann E, Seifer DB. Contribution of diminished ovarian reserve to hypofertility associated with endometriosis. *J Reprod Med.* 2001;46(1):7-10.
155. Maneschi F, Marasa L, Zupi E et al. Ovarian cortex surrounding benign neoplasms: a hystologic study. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:388-393
156. Morcos, R.N., Gibbons, W.E., Findley, W.E. Effect of peritoneal fluid on in vitro cleavage of 2-cell mouse embryos: Possible role in infertility associated with endometriosis. *Fertility Sterility* 1985;44(5):678-683
157. Lessey BA, Castelbaum AJ, Sawin SW, Buck CA, Schinnar R, Bilker W etal. Abberant integrin expression in the endometrioum of women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:643-649
158. Lessey BA. Medical management of endometriosis and infertility. *Fertility Sterility* 2000;73:1089-1096
159. Ding GL, Chen XJ, Luo Q, Dong, MY, Wang, Huang HF. Attenuated oocyte fertilization and embryo development associated with altered growth factor/signal transduction induced by endometriotic peritoneal fluid . *Fertility Sterility* 2010;15(8):2538-2544
161. Arici A, Oral E, Bukulmez O, Duleba A, Olive DL and Jones EE. The effect of endometriosis on implantation: results from the Yale University in vitro fertilization and embryo transfer program. *Fertil Steril* 1996; 65, 603–607.
162. Azem F, Lessing JB, Geva E, Shahar A, Lerner-Geva L, Yovel I and Amit A. Patients with stages III and IV endometriosis have a poorer outcome of in vitro fertilization–embryo transfer than patients with tubal infertility..*Fertil Steril* 1999;72, 1107–1109.
163. Huang HY, Lee CL, Lai YM, Chang MY, Chang SY and Soong YK. The outcome of in vitro fertilization and embryo transfer therapy in women with endometriosis failing to

conceive after laparoscopic conservative surgery. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1997; 4, 299–303.

164. Kuivasaari P, Hippelainen M, Antilla M, Heinonen S. Effect of endometriosis on IVF/ICSI outcome: stage III/IV endometriosis worsens cumulative pregnancy and live-born rates. *Human Reproduction* 2005; 20(11):3130-3135

165. Coccia ME, Rizello F, Mariani G, Bulletti C. Impact of endometriosis on in vitro fertilization and embryo transfer cycles in young women: a stage-dependent interference. *Acta Obstet et Gynecol Scandinavica* 2011;90:1232-1236

166. Diaz I, Navarro J, Blasco L, Simon C, Pellicer A, Remohi J. Impact of stage III–IV endometriosis on recipients of sibling oocytes: matched case-control study. *Fertility and Sterility* 2000;74(1):31-34

167. Rickes D, Nickel I, Kropf S, Kleinstein J. Increased pregnancy rates after ultralong postoperative therapy with gonadotropin-releasing hormone analogs in patients with endometriosis. *Fertil Steril*. 2002 Oct;78(4):757-62.

168. Chapron C, Vercellini P, Barakat H, Vieira M and Dubuisson J. Management of ovarian endometriomas. *Human Reproduction Update* 2002b; 8:591-597

169. Jones KD and Sutton, CJ. Pregnancy rates following ablative laparoscopic surgery for endometriomas. *Hum Reprod* 2002; 17:782-5.

170. Elsheikh A, Milingos, S, Loutradis, D, Kallipolitis, G and Michalas, S. Endometriosis and reproductive disorders. *Ann N Y Acad Sci* 2003 ;997:247-54.

171. Alborzi S, Momtahan, M, Parsanezhad, ME, Dehbashi, S, Zolghadri, J and Alborzi, S. A prospective, randomized study comparing laparoscopic ovarian cystectomy versus fenestration and coagulation in patients with endometriomas. *Fertil Steril* 2004 ;82:1633-7.

172. Littman E, Giudice L, Lathi R, Berker B, Milki A, Nezhat C. Role of laparoscopic treatment of endometriosis in patients with failed in vitro fertilization cycles. *Fertility and Sterility* 2005; 84(6): 1574-1578

173. Jacobson TZ, Barlow DH, Koninckx PR, Olive D, Farquar C. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. Cochrane Database Systematic Review 2002;CD001398
174. Coccia ME, Rizzello F, Cammilli F, Bracco GL, Scarselli G. Endometriosis and infertility Surgery and ART: An integrated approach for successful management. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2008;138(1):54-9.
175. Beretta, P., Franchi, M., Ghezzi, F., Busacca, M., Zupi, E. and Bolis, P. Randomized clinical trial of two laparoscopic treatments of endometriomas: cystectomy versus drainage and coagulation. Fertil.Steril 1998; 70:1176-1180.
176. Fayez, J.A. and Vogel, M.F. Comparison of different treatment methods of endometriomas by laparoscopy. Obstet. Gynecol 1991; 78: 661-665.
177. Hemmings, R., Bissonnette, F. and Bouzayen, R. Results of laparoscopic treatments of ovarian endometriomas: laparoscopic ovarian fenestration and coagulation. Fertil. Steril. 1998;70: 527-529.
178. Saleh, A. and Tulandi, T. Reoperation after laparoscopic treatment of ovarian endometriomas by excision and fenestration. Fertil. Steril. 1999;72,322-324.
179. Vercellini P, Chapron C, De Giorgi O, Consonni D, Frontino G and Crosignani PG. Coagulation or excision of ovarian endometrioma? American Journal Obstet Gynecol 2003;188:606-610
180. Alborzi S, Momtahan M, Parsanezhad ME, Denbashi S, Zolghadri J. A prospective randomized study comparing laparoscopic ovarian cystectomy versus fenestration and coagulation in patients with endometriomas. Fertility Sterility 2004;82:1633-1637
181. Ho HY, Lee RK, Hwu YM, Lin MH, Su JT, Tsai YC. Poor response of ovaries with endometrioma previously treated with cystectomy to controlled ovarian hyperstimulation. J Assist Reprod Genet. 2002;19(11):507-11.
182. Alborzi S, Ravanbakhsh R, Parsanezhad ME, Alborzi M, Alborzi S, Dehbashi S. A comparison of follicular response of ovaries to ovulation induction after laparoscopic ovarian

cystectomy or fenestration and coagulation versus normal ovaries in patients with endometrioma. *Fertil Steril.* 2007; 88(2):507-9.

183. Somigliana E, Ragni G, Benedetti F, Borroni R, Vegetti W, Crosignani PG. Does laparoscopic excision of endometriotic ovarian cysts significantly affect ovarian reserve? Insights from IVF cycles. *Hum Reprod.* 2003;18(11):2450-3.

184. Wong BC, Gillman NC, Oehninger S, Gibbons WE. Results of in vitro fertilization in patients with endometriomas: Is surgical removal beneficial? *American Journal of obstetrics and Gynecology* 2004;191:597-606

185. Roman H, Tarta O, Pura I, Opris I, Bourdel N, Marpeau L, Sabourin JC. Direct proportional relationship between endometrioma size and ovarian parenchyma inadvertently removed during cystectomy, and its implication on the management of enlarged endometriomas. *Hum Reprod.* 2010;25(6):1428-32.

186. Hachisuga T, Kawarabavashi T. Histopathological analysis of laparoscopically treated ovarian endometriotic cysts with special reference to loss of follicles. *Human Reproduction* 2002;17(2):432-435

187. Muzii L, Bianchi A, Crocè C, Mancini N, Panici PB. Laparoscopic excision of ovarian cysts: is the stripping technique a tissue-sparing procedure? *Fertil Steril.* 2002;77(3):609-14

188. Retto, G., Santoro, G., Sturlese, E., De Dominicis, R., Villari, D., Retto, A. and Palmara, V. Efficacy of laparoscopic stripping for ovarian cysts: Histological and clinical findings. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2011;37: 547–552

189. Somigliana E, Infantino M, Benedetti F, Arnoldi M, Calanna G, Ragni G The presence of ovarian endometriomas is associated with a reduced responsiveness to gonadotropins. *Fertil Steril.* 2006;86(1):192-6.

190. Barri PN, Coroleu B, Tur R, Barri-Soldevila PN, Rodríguez I. Endometriosis-associated infertility: surgery and IVF, a comprehensive therapeutic approach. *Reprod Biomed Online.* 2010;21(2):179-85

191. Ragni G, Somigliana E, Benedetti F, Paffoni A, Vegetti W, Restelli L, Crosignani P.G. Damage to ovarian reserve associated with laparoscopic excision of endometriomas: A quantitative rather than a qualitative injury. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2005;193 (6):1908-1914.

192. Prefumo F, Todeschini F, Fulcheri E, Venturini PL. Epithelial abnormalities in cystic ovarian endometriosis. *Gynecol Oncol.* 2002;84(2):280-4.
193. Al-Fozan H, Tulandi T. Left lateral predisposition of endometriosis and endometrioma. *Obstet Gynecol.* 2003;101(1):164-6.
194. Somigliana E, Arnoldi M, Benaglia L, Iemmello R, Nicolosi AE, Ragni G. IVF-ICSI outcome in women operated on for bilateral endometriomas. *Hum Reprod.* 2008;23(7):1526-30
195. Busacca M., Riparini J., Somigliana E., Oggioni G., Izzo S., Vignali M., Candiani M. Postsurgical ovarian failure after laparoscopic excision of bilateral endometriomas. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004; 195 (2), 421-425
196. Tsoumpou I., Kyrgiou M., Gelbaya T.A., Nardo L.G. The effect of surgical treatment for endometrioma on in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*, 2009; 92 (1): 75-87.
197. Sukanuma N, Wakahara Y, Ishida D, Asano M, Kitagawa T, Katsumata Y, et al. Pretreatment for ovarian endometrial cyst before in vitro fertilization. *Gynecol Obstet Invest* 2002;54(Suppl. 1):36–42.
198. Pabuccu R, Onalan G, Goktolga U, Kucuk T, Orhon E, Ceyhan T. Aspiration of ovarian endometriomas before intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2004;82:705–11.
199. Tinkanen H, Kujansuu E. In vitro fertilization in patients with ovarian endometriomas. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:119–22.
200. Candiani M, Fedele L, Vercellini P, Bianchi S, Di Nola G. Repetitive conservative surgery for recurrence of endometriosis. *Obstet Gynecol* 1991;77:421–4.
201. Redwine DB. Conservative laparoscopic excision of endometriosis by sharp dissection: life table analysis of reoperation and persistent or recurrent disease. *Fertil Steril* 1991;56:628–34
202. Pagidas K, Falcone T, Hemmings R, Miron P. Comparison of reoperation for moderate (stage III) and severe (stage IV) endometriosis-related infertility with in vitro fertilization–embryo transfer. *Fertil Steril* 1996;65:791–5

203. Copperman AB, DeCherney AH. Turn, turn, turn. *Fertil Steril* 2006;85:12–3.
204. Vercellini P., Somigliana E., Daguati R., Barbara G., Abbiati A., Fedele L. The second time around: reproductive performance after repetitive versus primary surgery for endometriosis. *Fertility and Sterility* 2009; 92 (4): 1253-1255
205. Fedele L., Bianchi S., Zanconato G., Berlanda N., Raffaelli R., Fontana E. Laparoscopic excision of recurrent endometriomas: Long-term outcome and comparison with primary surgery. *Fertility and Sterility*, 2006;85 (3): 694-699

BIOGRAFIJA KANDIDATA

Sonja Pop-Trajković-Dinić rođena je 02.07.1978. godine u Nišu, gde je završila osnovnu školu i gimnaziju sa odličnim uspehom. Na Medicinskom fakultetu u Nišu diplomirala je 19.02.2004. godine sa prosečnom ocenom 10,00. Tokom studija učestvovala je sa radovima na kongresima studenata medicine, kao i na ESO (European School of Oncology) kursevima onkologije za studente medicine 2003.godine u Holandiji i 2004.godine u Grčkoj. Korisnik je stipendije Fondacije za razvoj naučnog i umetničkog podmladka Ministarstva Republike Srbije od 1999. do 2003. godine kao i jednokratne stipendije „ Za generaciju koja obećava“ Kraljevske norveške ambasade u Beogradu 2000. godine.

Obavila je obavezni lekarski staž i položila stručni ispit. Od 20.05.2005. godine zaposlena je na Ginekološko-akušerskoj klinici, KC Niš. Specijalizacija iz ginekologije i akušerstva odobrena joj je aprila 2007.godine. Specijalistički ispit položila je jula 2010.godine. Magistarsku tezu pod nazivom “ Mogućnosti prenatalne dijagnostike u otkrivanju kongenitalnih anomalija urinarnog sistema fetusa” odbranila je 19.06.2008. Tema za izradu doktorske disertacije pod naslovom „ Uticaj endometrioze na ishod vantelesne oplodnje odobrena joj je 11.01.2010.godine.

U sklopu edukacije provela je dva meseca (januar-mart 2007) na Institutu za ginekologiju i akušerstvo KC Srbije i na Univerzitetској dečјој klinici (Konzilijum za fetalne anomalije), a u periodu od februara do maja 2009 bila na tromesečnoј edukaciji u Zavodu za humanu reprodukciju Klinike za ginekologiju i akušerstvo u Novom Sadu, KC Vojvodina.

Autor je i koautor više naučno istraživačkih radova štampanih u vodećim nacionalnim i svetskim časopisima. Autor je poglavlja “Invasive prenatal diagnosis” za knjigu pod nazivom “Prenatal diagnosis- Morphology scan and invasive methods”, Edited by [Richard Kwong Wai Choy and Tak Yeung Leung](#), ISBN 978-953-51-0614-2, Hard cover, 210 pages, Publisher: INTECH