

# Liječenje neplodnosti kod pacijentica s endometriozom

---

Žerjav, Lucija

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:800610>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-14**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Lucija Žerjav**

**Liječenje neplodnosti kod pacijentica s  
endometriozom**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2021.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Katedri za ginekologiju i opstetriciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc. dr. sc. Tatjane Pavelić Turudić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

Mentor rada: doc. dr. sc. Tatjana Pavelić Turudić

## SKRAĆENICE KORIŠTENE U RADU

ASRM – američko društvo za reproduktivnu medicinu (*eng. American Society for Reproductive Medicine*)

AFC – broj antralnih folikula (*eng. Antral follicle count*)

AHM – anti-mullerov hormon (*eng anti-muller hormone*)

CA 125 – karcinom antigen 125 (*eng cancer antigen 125*)

COS – kontrolirana stimulacija jajnika (*eng. Controlled Ovarian Stimulation*)

DIE – duboka infiltrirajuća endometrioza

E2 – estradiol (*eng. Estradiol*)

EFI – indeks plodnosti endometrioze (*eng. Endometriosis infertilty indeks*)

FSH – folikulo-stimulirajući hormon (*eng. Follicle – stimulating hormone*)

GnRH – gonadotropni oslobađajući hormon (*eng. Gonadotropin – releasing hormone*)

IL -interleukin (*eng. Interleukin*)

IVF – izvantjelesna oplodnja (*eng. In vitro feritization*)

IUI – intrauterina inseminacija (*eng. Intrauterine insemination*)

KOK – kombinirana oralna kontraceptiva

LH – luteinizirajući hormon (*eng. Luteinizing hormone*)

MSCT – višeslojna kompjutorizirana tomografija (*multi-slice computed tomography*)

MPO – medicinski potpomognuta oplodnja

MR – magnetna rezonancija (*eng. Magnetic resonance*)

OHK -oralna hormonska kontracepcija

PRL – prolaktin oslobađajući hormon (*eng. Prolactin releasing hormone*)

TNF - tumor nekrotizirajući faktor (*eng. Tumor necrosis factor*)

TSH -tiroidni stimulirajući hormon (*eng. Thyroid – stimulating hormone*)

UZV – ultrazvuk (*eng. Ultrasonography*)

VAS – vizualna analogna skala

## Sadržaj

SAŽETAK .....	
SUMMARY .....	
1. UVOD .....	1
2. ETIOLOGIJA I TEORIJE PATOGENEZE.....	2
3. PATOHISTOLOGIJA .....	4
4. EPIDEMIOLOGIJA I RIZIČNI ČIMBENICI .....	5
5. KLINIČKA SLIKA.....	6
6. ENDOMETRIOZA I REPRODUKCIJA .....	7
7. DIJAGNOZA .....	10
8. KLASIFIKACIJA I STUPNJEVANJE BOLESTI .....	13
9. LIJEČENJE .....	14
9.1 Medikamentno liječenje .....	14
9.1.1 Kombinirana oralna kontracepcija .....	15
9.1.2. Gestageni (progestini) .....	15
9.1.3 Agonisti GnRH.....	16
9.2 Kirurško liječenje .....	16
10. LIJEČENJE NEPLODNOSTI U PACIJENTICA S ENDOMETRIOZOM.....	18
10.1 Hormonska terapija .....	18
10.2 Operacijsko liječenje neplodnosti .....	19
10.3 Medicinski potpomognuta oplodnja u žena s endometriozaom .....	20
10.3.1. Intrauterina inseminacija u žena s endometriozaom.....	21
10.3.2 Metode izvantjelesne oplodnje u pacijentica s endometriozaom .....	22
10.3.3 Ovarijska stimulacija za IVF.....	23
10.4 Operacijsko liječenje prije postupaka IVF-a u žena s endometriozaom .....	23
10.4.1 Peritonealna endometrioza .....	24
10.4.2 Ovarijska endometrioza .....	24
10.4.3 Duboka endometrioza .....	25
10. ZAKLJUČAK .....	26
11. ZAHVALE.....	27
12. LITERATURA.....	28
13 ŽIVOTOPIS.....	36

## SAŽETAK

### Liječenje neplodnosti u pacijentica s endometriozom

Lucija Žerjav

Endometriozom je kronična bolest koja najčešće zahvaća žene reproduktivne dobi. Definirana je nazočnošću ektopičnog endometrija koji ima histološke značajke normalnog endometrija. Stvarajući nepogodan okoliš za razvoj jajne stanice i postovulacijska zbivanja, endetriozom se često dijagnosticira u postupku liječenja neplodnosti. Neplodnost definiramo kao izostanak kliničke trudnoće nakon godinu dana redovnih nezaštićenih odnosa. Za definitivnu dijagnozu endetriozom potrebna je laparoscopska vizualizacija i patohistološka analiza, pri kojoj se često odstranjuju identificirane lezije. Doista, mnoga istraživanja ukazuju da kirurško odstranjenje lezija povisuje stopu kliničkih trudnoća u svim stadijima bolesti. Ipak, postoje slučajevi kada je kirurško liječenje kontraindicirano poput bilateralnog endetriozom, prijašnjih operacija na jajniku i niske ovarijske rezerve. U tim slučajevima za postizanje reproduktivnog potencijala pribjegava se metodama potpomognute oplodnje, kao što su intrauterina inseminacija i izvantjelesna oplodnja. Intrauterina inseminacija je zbog svoje jednostavnosti i uspješnosti u većini žena s blagom endetriozom dovoljna za ostvarivanje trudnoće. Izvantjelesnoj oplodnji se pribjegava u težim oblicima bolesti kada se ostale metode liječenja pokažu bezuspješnima. Iako spomenute metode uspješno liječe teškoće smanjene plodnosti u pacijentica s endetriozom, u svijetu ne postoji jedinstveno stajalište u izboru metoda liječenja. Temeljni princip je, poradi toga, individualizirati terapiju.

## SUMMARY

### **Medical treatment of endometriosis – related infertility**

**Lucija Žerjav**

Endometriosis is a chronic disease which mainly affects women of reproductive age. It is defined by the presence and growth of ectopic endometrial tissue which has the histological characteristics of the normal endometrium. Endometriosis is frequently diagnosed in infertility treatment due to creation of hostile environment. Infertility is defined as the absence of clinical pregnancy in over a year of continuous unprotected intercourse. Definite diagnose of endometriosis is made by a laparoscopic examination and patohistological findings. A large number of studies indicate that surgery at any stage of endometriosis enhances the chances of natural conception. However, there are criteria for non-removal of endometriomas such as bilateral cysts, history of past surgery, and altered ovarian reserve. In these cases, assisted reproductive technologies, including intrauterine insemination and in-vitro fertilization, are administrated. Considering its simplicity and success rate, intrauterine insemination itself is enough to achieve pregnancy in most women with minimal to mild endometriosis. In severe cases when all other methods have failed, IVF has proven itself successful. Since there is no consensus on optimal treatment for endometriosis-associated infertility, the key for achieveing desired results is individualisation.

## 1. UVOD

Endometrijoza je kronična upalna bolest karakterizirana prisutnošću tkiva endometrija izvan maternice. Ektopično tkivo je, kao i normalna sluznica maternice, osjetljivo na stimulaciju estrogena koja potiče njegov rast i razvoj te ljuštenje za vrijeme menstruacije (1).

Najčešće su zahvaćene strukture donjeg dijela zdjelice poput jajnika i rektovaginalnog septuma, ali se može nalaziti i na udaljenijim organima poput pluća i mozga. Ovisno o lokalizaciji lezija uzrokuje različite simptome od kojih se najviše izdvajaju kronična bol u zdjelici i neplodnost (2).

Bolest zahvaća i do 10% žena reproduktivne dobi, a u podlozi je 25-40% neplodnih žena (2).

Konačna dijagnoza ove kronične bolesti uključuje vizualni nalaz laparoskopske inspekcije, biopsiju lezija te patohistološku potvrdu (3).

Liječenje endometrijoze zahtjeva multidisciplinarni pristup s ciljem smanjenja progresije bolesti i odgađanja recivida, suzbijanja simptoma boli te poboljšanja reproduktivne sposobnosti. Mogućnosti liječenja boli uključuju medikamentne i kirurške metode, a smanjena plodnost liječi se kirurški i/ili postupcima potpomognute oplodnje (3).

Cilj ovog preglednog rada je sustavno prikazati i analizirati različite metode liječenja neplodnosti u pacijentica s endometriozom.



## 2. ETIOLOGIJA I TEORIJE PATOGENEZE

Endometrioza je bolest nepoznatog uzroka i patogeneze. Ipak, postoje brojne teorije o nastanku ove bolesti, a grubo se mogu podijeliti na teorije o endometrijskom i ne-endometrijskom podrijetlu bolesti.

Daleko najprihvaćenija teorija o patogenezi endometrioze, predložena 1920-ih godina, jest implantacijska teorija (4). Teoriju je postavio ginekolog John A. Sampson i pripisao bolest refleksu menstrualne krvi kroz jajovode u trbušnu šupljinu. Prema toj teoriji, endometralni fragmenti u menstrualnoj krvi su sposobni implantirati se na epitel peritoneuma i postaviti uvjete za neometan rast i razvoj. Endometralni fragmenti invadiraju peritoneum, uspostavljaju krvnu opskrbu angiogenezom i generiraju suboptimalan imunološki odgovor koji nije dostatan za adekvatno uništenje lezija. Sve navedeno rezultira kontinuiranim rastom i preživljavanjem endometralnih lezija (4).

U prilog teoriji govore činjenice da žene sa endometriozom imaju znatniji volumen refleksne menstrualne krvi za razliku od žena bez endometrioze (5). Također, opisane su češće miometralne kontrakcije koje bi mogle biti zaslužne za spomenuti fenomen refleksa (6). Eksperimenti na životinjama primjećuju da se ligacijom cerviksa u babuna može inducirati bolest poput endometrioze (7).

Istraživanja primjećuju kako se u većinu žena pronađe određeni stupanj refleksa menstruacije, a endometrioza se pak razvija u tek nekolicine. Prema ovoj spoznaji, potrebni su dodatni čimbenici koji bi osigurali proliferaciju i formaciju lezija, te najbitnije njihov opstanak. Promijenjen ili oslabljen imunološki nadzor, okolišni okidači ili genetska predispozicija su neki od istraživanih čimbenika koji bi predstavljali nužnu dopunu implantacijskoj teoriji (8).

Kao dodatak već poznatoj Sampsonovoj teoriji endometrijskog podrijetla bolesti, Brosens i Benagiano sugeriraju kako se prvi retrogradni povrat krvi događa puno ranije, za vrijeme rođenja ženskog djeteta. Prema njima, dolazi do implantacije endometrijskih stanica u trbušnu šupljinu koje ostaju u latentnom stanju zbog deprivacije estrogena u djetinjstvu. Početkom produkcije spolnih hormona u vrijeme puberteta, rast lezija biva stimuliran (9).

Sljedeća, metastatska teorija smatra da je ektopično tkivo rezultat limfatičke ili hematogene diseminacije stanica endometrija, što objašnjava distalne endometriotske lezije (10).

Među teorijama koje predlažu ne-endometrijsko podrijetlo bolesti, Mayerova teorija metaplazije celomnog epitela uključuje metaplaziju normalnog peritonealnog tkiva u ektopično endometrijsko tkivo (11). Mehanizmi metaplazije nisu poznati, iako se smatra da bi endokrini disruptori ili okolišni čimbenici mogli imati indukcijsku ulogu. Ova teorija bi primarno bila povezana sa stvaranjem endometrioma (invaginacija površine jajnika obloženog endometralnim tkivom stvarajući cistu s endometralnom sluznicom) ili endometrioze rektovaginalnog septuma (12).

Još jedna teorija ne-endometrijskog podrijetla sugerira da endometriotske stanice nastaju diferencijacijom matičnih stanica koje pak potječu iz koštanog tkiva (13). Ovu teoriju podržavaju kliničke studije u kojima je pronađeno tkivo endometrioze u pacijentica bez sluznice maternice (menstrualnog endometrija), kao u Rokitansky-Kuster-Hauser sindromu (14) ili u muškaraca na estrogenskom liječenju zbog karcinoma prostate (15).

Vjeruje se da imunološki sustav igra važnu ulogu u patogenezi endometrioze, a smanjeni imunološki nadzor u peritonealnoj šupljini mogao bi biti uzrok bolesti. Naime, dokazana je pojačana aktivacija peritonealnih makrofaga s pojačanom produkcijom citokina (IL-6) u žena s endometriozom, ali spomenuti makrofagi posjeduju smanjenu fagocitnu funkciju i time nisu dostatni u borbi protiv ektopičnih lezija (16). Sharpe-Timms i suradnici koristeći elektroforezu, primijetili su protein Endo 1 u epitelu endometralnih lezija koji nedostaje u normalnom, eutopičnom endometriju (17). Protein je bio svojstven ektopičnim lezijama i strukturno je sličio proteinu haptoglobinu. Daljnjim istraživanjem, primijetili su da se Endo 1 protein veže za peritonealne makrofage, pojačava proizvodnje interleukina 6 i smanjuje makrofagni fagocitni kapacitet blokirajući adherenciju (18). Također, pronašli su kako interleukin 6 pojačava proizvodnju Endo 1 u endometralnim lezijama, stvarajući začaran krug (19). Sve spomenuto, sugerira izrazito važnu ulogu smanjenog imunološkog nadzora u patogenezi, a pronađeni haptoglobin potencijalnu metu novijim načinima liječenja. Istraživanje Sharpe i Timms-a je samo jedno u moru istraživanja o imunološkom podrijetlu bolesti, ali je dovoljno da se ukaže na njegovu bitnost u mogućoj etiologiji, a i terapiji bolesti.

### 3. PATOHISTOLOGIJA

Endometrioza se makroskopski dijeli na tri tipa prema anatomskom položaju i obliku lezija : *površinska peritonealna endometrioza, ovarijska endometrioza (endometriom) i duboka infiltrirajuća endometrioza.*

Površinska peritonealna endometrioza sastoji se od površinskih žarišta različita oblika. U početnim stadijima bolesti češće se pronađu nepigmentirane vezikule slabe vaskularizacije. Kako endometrioza napreduje dolazi do porasta vaskularizacije te lezije bivaju različito pigmentirane, od crvenih-hemoragijskih vezikula pa sve do plavih i crnih lezija okruženih fibrozom (20).

Ovarijska endometrioza, poznatija kao endometriom, najčešća je lokalizacija bolesti. Ovarijska endometrioza očituje se u obliku brojnih crvenkastih nodula koji su smješteni na površini jajnika. Ako se progresijom bolesti noduli spoje u cistu koja je ispunjena ustajalom, zgrušanom ili polurazgrađenom menstrualnom krvlju, govorimo o endometriotičnoj cisti ili endometriomu. Ciste variraju u veličini, ali katkad u cijelosti zauzimaju jajnik, zamjenjujući njegovo normalno tkivo (20).

Duboka infiltrirajuća endometrioza zasebna je vrsta endometrioze koja invadira okolne strukture u promjeru većem od 5 mm, stvarajući endometriotične nodule okružene fibromuskularnim tkivom. Duboka infiltrirajuća endometrioza može invadirati organe poput kolona, mokraćnog mjehura i uretera, te čak dovesti do obliteracije Douglasova prostora (20).

Mikroskopski je endometrioza obilježena nakupinama endometralnih žlijezda okruženih endometralnom stromom. Stanice u endometriozu mogu reagirati na ciklične hormonske promjene kao i normalni endometrij te u vrijeme mjesečnice nastaje i krvarenje u samome žarištu. Budući da krv iz takva žarišta ne može izaći, u endometriotičnom žarištu krv zaostaje, a mikroskopske se promjene očituju ovisno o starosti krvarenja. Čest je nalaz hemolizirane krvi i makrofaga koji prodiru u tkivo i fagocitiraju razorene eritrocite, stvarajući glikolipide i hemosiderin. Mogu biti prisutne i različite količine limfocita i ostalih upalnih stanica. U postmenopausalnih žena endometriotično je tkivo najčešće atrofično kao i sam endometrij. U endometriotičnom žarištu može se razviti hiperplazija i maligni tumori, iako su takve novotvorine rijetkost (20).

## 4. EPIDEMIOLOGIJA I RIZIČNI ČIMBENICI

Smatra se da endometrioza pogađa 6-10% žena reproduktivne dobi, a postoje spoznaje o bolesti u predmenstrualno i postmenopauzalno doba. Kako je za definitivnu dijagnozu potrebna laparoscopska vizualizacija, koja nije uvijek indicirana i opravdana, vjeruje se da je realna prevalencija još veća (21).

Iako je točan uzrok nepoznat, ova enigmatska bolest pod utjecajem je velikog broja genetskih, okolišnih i epidemioloških čimbenika.

Rana menarha (<12 godine), polimenoreja (menstrualni ciklusi kraći od 26 dana), menometroragija (obilne i produljene mjesečnice) te nuliparnost koreliraju s povećanim rizikom za razvoj bolesti (22).

Antropometrijska istraživanja asocijala su smanjenu tjelesnu težinu (niski BMI) i endometriozu (23). Od ostalih rizičnih čimbenika spominju se konzumacija alkohola kao i neki fenotipski čimbenici poput madeža i pjegica. Vjeruje se da tjelovježba ima protektivni učinak (24).

Endometrioza pokazuje snažnu genetsku komponentu. Pozitivna obiteljska anamneza povisit će rizik oboljevanja za 7-10 puta (24).

Rizik endometrioze smanjuje se kod trenutnih korisnica oralnih kontraceptiva, dok je rizik kod žena koje su prije konzumirale OHK potencijalno povećan. Međutim, oralni kontraceptivi se koriste za liječenje boli povezane s endometriozom, pa se ne može isključiti mogućnost da je zaštitni učinak OHK na endometriozu rezultat odgode kirurške evaluacije zbog privremenog suzbijanja boli (25).

## 5. KLINIČKA SLIKA

Endometrioza je bolest žena reproduktivne dobi. Rijetka je u stanjima niskog estrogena kao što je premenarhalno i postmenopauzalno doba. Simptomi bolesti ovise o lokalizaciji lezija i ne koreliraju nužno s proširenosti bolesti. Zanimljivo je da akutna i manja žarišta češće stvaraju jaču bol i smetnje, od uznapredovalih, sekundarno promijenjenih endometrioza (21).

Simptomi endometrioze su većinom ciklički, ali nisu prediktivni ni patognomonični što otežava dijagnozu. Prateći menstrualni ciklus žene, simptomi počinju nekoliko dana prije svake menstruacije te se s početkom menstruacije smiruju. Također, endometrioza može biti asimptomatska (21).

Najčešći simptom je kronična zdjelična bol, koja se očituje kao dismenoreja (95%), dispareunija (64%), bolna ovulacija(50%) ili dishezija. Tipično se bol smanjuje i smiruje nakon završetka menstrualnog krvarenja, ali neke pacijentice opisuju kontinuiranu bol u donjem abdomenu koja nije povezana s menstrualnim ciklusom ili seksualnom aktivnošću. Karakter boli može varirati od tupe do oštre boli te boli koja se širi u leđa. Na vizualnoj analognoj skali (VAS) na kojoj se stupanj boli izražava od 0 do 100, prosječan stupanj bolnosti uz endometriozu je 60. Dispareunija, bolnost tijekom spolnog odnosa, rezultat je zahvaćenosti rektovaginalnog prostora i uterosakralnog ligamenta koje dovode do adhezija i fiksacija uterusa. Također, žene s vaginalnom endometriozom imaju veći rizik dispareunije u usporedbi s ostalim lokalizacijama lezija (21).

Smetnje reprodukcije drugi su najčešći simptomi bolesti, pa je tako 20-30% bolesnica neplodno. Neplodnost se pripisuje ometanim fiziološkim principima oplodnje, od razvoja oocite, sakupljanju jajne stanice od strane fimbrija, transportu spermija pa sve do implantacije. Također se može pripisati dispareuniji koja smanjuje učestalost spolnih odnosa.

U pacijentica s endometriozom češće su oligomenoreje te menoragije koje traju dulje od 7 dana. Zbog obilnih i dugih menstruacija, pacijentice često osjećaju izraziti umor i iscrpljenost (21).

Pacijentice s dubokom endometriozom kojom su zahvaćeni crijevni i mokraćni organi mogu zamijetiti češće dijareje ili opstipacije, krv u stolici, bolnost prilikom pražnjenja crijeva, nadutost, učestalo mokrenje te hematurije za vrijeme menstruacije (26).

Ovisno o rjeđim lokacijama, mogu se javiti i drugi simptomi poput cikličke epistakse uslijed nazalnih lezija, hemoptize zbog plućnih nodula ili glavobolje zbog lezija u mozgu (26).

Istraživanja o kvaliteti života pacijentica s endometriozom pokazala su da 70-80% pacijentica izostaje iz škole ili posla 2-10 dana mjesečno. U trećine žena utječe na učinkovitost na poslu, od kojih 40% izgubi ili odustaje od posla. Prema istraživanju provedenom u Njemačkoj žene s endometriozom izostaju s posla 30 dana godišnje (21). Iz toga možemo zaključiti da pacijentice koje boluju od endometrioze osim tjelesnih nailaze i na poslovne, socijalne i psihološke poteškoće.

## 6. ENDOMETRIOZA I REPRODUKCIJA

Povezanost endometrioze i neplodnosti danas je nedvojbeno. Neplodnost je jedan od glavnih problema s kojim se susreće 30-50% pacijentica s endometriozom. Razmjerno tome, endometrioza se dijagnosticira kao uzrok u čak 50% žena s neplodnošću (2)(27).

Smatra se da postoji povezanost između proširenosti bolesti i stupnja plodnosti. Među pacijenticama sa minimalnom do blagom endometriozom, očekuje se da će 50% spontano zatrudnjeti bez medicinske pomoći. Broj slučajeva spontanih trudnoća eksponencijalno pada u umjerenoj (25%) i teškoj endometriozi. Doista, u pacijentica sa stadijem ASRM IV opisano je tek par spontanih trudnoća. Također, rezultati istraživanja ukazuju da je mjesečni fekunditet pacijentica s endometriozom između 2 i 12%, što je dvostruko niže no u populaciji bez endometrioze. Budući da proširena bolest dovodi do značajnijeg pada reproduktivnog potencijala, mjesečni fekunditet u pacijentica sa uznapredovalim stadijem iznosi između 0 i 3% (28) (29).

Patogeni mehanizmi neplodnosti ovisit će o stupnju bolesti. U podlozi blagih endometrioza je imunološki i endokrini disbalans koji na kompleksne i sinergistične načine remeti reprodukciju. Kod težih oblika endometrioze, osim spomenutog dolazi i do stvaranja anatomskih zapreka koje priječe postovulacijska zbivanja.

Uzroci neplodnosti mogu se podijeliti na:

1) **Imunološki disbalans uslijed kronične upale**

Kronična intraperitonealna upala je karakteristično svojstvo endometrioze (30). Vjeruje se da može inducirati neplodnost na različite načine. Prvo, upalom povišene koncentracije citokina, poput IL-1b, IL-6, IL-8, IL-10 i TNF – alfa, u okolini endometrioma dovode do smanjenog ovarijskog odgovora (31). Povišena koncentracija interleukina 6 u peritonealnoj tekućini smanjuje motilitet spermija što otežava oplodnju (32). Nadalje, dokazana je povećana lipidna peroksidacija u peritonealnoj tekućini, koja osim što stimulira rast lezija, dovodi do poremećene interakcije oocite i spermija.

2) **Disfunkcija jajovoda**

Neplodnost se javlja i u pacijentica kojima je laparoskopski ili ultrazvučno potvrđena prohodnost jajovoda. Smatra se kako u takvim slučajevima uzrok neplodnosti leži u poremećenom tubo-ovarijskom motilitetu uzrokovanom priraslicama.

3) **Endokrina disfunkcija**

Disfunkcija hipotalamo-hipofizno-ovarijske osi u znatnijoj mjeri pridonosi neplodnosti u pacijentica s endometrizom. Pacijentice se često prezentiraju prolongiranom folikularnom fazom ciklusa, niskim serumskim estradiolom i smanjenim vrhuncem luteinizirajućeg hormona tijekom ovulacije (33). Iako rezultati istraživanja o učincima endokrine disfunkcije na plodnost nisu sasvim pouzdani, ukazuju da može uzrokovat poremećenu folikulogenezu i smanjenju kvalitetu oocite (34).

4) **Progesteronska rezistencija**

Stimulacija progesterona u lutealnoj fazi ciklusa dovodi do tranzicije proliferativnog endometrija u sekretorni i receptivni koji su odgovorni za proces implantacije. U endometriozu je nađena smanjena ekspresija progesteronskih receptora u endometriju što dovodi do progesteronske rezistencije. Budući da progesteron inducira ekspresiju enzima 17beta-hidroksisteroid-dehidrogenazu tipa 2 koji je glavni metabolizator estradiola, povišena estrogenska bioraspoloživost zbog manjka HSD17B2 enzima potiče upalni odgovor u endometrijskom tkivu, povisujući razinu mjerljivih upalnih citokina (35).

Mnoga istraživanja proučavala su kvalitetu jajnih stanica pacijentica s endometriozom s ciljem otkrivanja uzroka neplodnosti. Najviše novih spoznaja dala su istraživanja o donacijama jajnih stanica. Među njima, potrebno je istaknuti istraživanje I. Diaza, u kojem su oocite zdravih žena bile donirane kako zdravim tako i pacijenticama sa endometriozom stadija III/IV (36). Zanimljivo je kako su rezultati istraživanja pokazali jednaku stopu implantacije u obje praćene skupine. Jednako važno istraživanje proveo je A. Pelicer u kojem je dokazao da jajna stanica pacijentice sa endometriozom, u usporedbi sa zdravom jajnom stanicom, ima manje izgleda za implantaciju kod zdrave primateljice (37). Temeljeno na ovim spoznajama postavljeno je pitanje postoji li morfološka razlika između zdrave i bolesne jajne stanice. Na isto odgovor je dao Reinblatt, dokazavši da su strukturalno i kemijski podjednake (38). Sve navedeno dovodi nas do zaključka da endometriozna ne ometa implantaciju već stvara nepogodne uvjete za razvoj kvalitetne jajne stanice, čime dolazimo korak bliže pronalaženju uzroka neplodnosti u pacijentica s endometriozom.



## 7. DIJAGNOZA

Dijagnoza endometrioze postavlja se kombinacijom nalaza iscrpne anamneze, fizikalnog pregleda te laboratorijskih i vizualnih pretraga.

### 1. Anamneza

Dijagnostički postupak počinje anamnezom gdje simptomi trajne boli, u obliku dismenoreje, periovulatorne boli, dispareunije, dishezije ili disurije trebaju buditi sumnju na endometrioze.

### 2. Ginekološki pregled

Ginekološki pregled uvijek započinje polaganom abdominalnom palpacijom kojom možemo pronaći bolna i na dodir osjetljiva područja. Slijedi bimanualni pregled uterusa, mokraćnog mjehura, Douglasovog prostora i adneksa koji može otkriti mjesta izrazite bolnosti karakteristična za endometrioze. Osjetljivost i bolnost maternice na mobilizaciju još je jedan od tipičnih znakova endometrioze. Čest je i nalaz fiksirane maternice u retroverziji, uzrokovan adhezijama u Douglasovom prostoru ili uterosakralnom ligamentu. Prema tome, ginekološkim pregledom pacijentica s endometrioze mogu se utvrditi osjetljivost i bolnost maternice i/ili adneksa, maternica fiksirana u retroverziji, uvećana i fiksirana adneksa, zadebljani uterosakralni ligament te noduli u rektovaginalnom septumu. Rektalni pregled služi kao nadopuna pri sumnji na duboku endometrioze (21).

### 3. Biomarkeri

Najviše istraživani serumski biomarker je CA 125, biljeg iz endometrijskih i mezotelnih stanica koji se izlučuje u cirkulaciju kao odgovor na upalu, te je značajno povišen u pacijentica s endometrioze. Kako se ovaj biljeg nalazi i u drugim upalnim stanjima, nema dijagnostičku vrijednost kao samostalni marker, ali se određivanje njegove koncentracije koristi u kliničkoj praksi za evaluaciju bolesti i napredak u liječenju endometrioze (39).

May i suradnici proveli su istraživanje na velikom broju serumskih biljega povezanih s endometrioze, samo kako bi zaključili da ne postoji pouzdan biljeg dovoljan za jednostavnu i neinvazivnu dijagnostiku endometrioze (40)

### 4. Genetska analiza

Dokazi o genetskoj predispoziciji potakli su niz istraživanja kojima je cilj pronaći genetske markere koji bi koristili u dijagnostičke svrhe. Rahmioglu i suradnici u svojoj meta-analizi govore o 27 genetskih lokusa povezanih sa endometriozom. Određeni lokusi u studiji ukazali su na snažnu povezanost sa uznapredovalim slučajima bolesti (stadij III/IV), implicirajući važnu ulogu u razvoju težih oblika endometrioze. Iako za sada nema pouzdanog genetskog markera za preciznu dijagnozu, genetska analiza bi u budućnosti mogla postati ključan dijagnostički korak u utvrđivanju potencijala bolesti (41).

## **Vizualne pretrage:**

### **a) Ultrazvučna dijagnostika**

Ultrazvuk je prva linija slikovne dijagnostike u pacijentica sa simptomima endometrioze. Ako je primjereno, transvaginalni ultrazvuk trebao bi imati prednost pred ostalim metodama jer sa sigurnošću može identificirati ili isključiti endometriom (42). Ultrazvučno se prikazuje tipična ovarijska, unilokularna cista s minimalnom vaskularizacijom i ground-glass apperance ili hipoehogenim hemoragijskim sadržajem. U rukama vještih liječnika, sa visokom specifičnošću (98%) i osjetljivošću (91%) ultrazvukom se također mogu dijagnosticirati ili isključiti lezije duboke endometrioze (43). Spomenuto svojstvo korisno je u dijagnostici iz razloga da je endometriom rjeđe jedina manifestacija bolesti te češće nagoviješta postojanje opsežnijih lezija ili duboke infiltrirajuće endometrioze. Provedena je prospektivna studija na 198 žena sa sumnjom na endometriozu koje su nakon transvaginalnog ultrazvuka izložene potvrdnoj dijagnostičkoj laparoskopiji. U većinu žena u kojih je ultrazvučni nalaz bio negativan, dijagnostička laparoskopija nije naišla na endometriom ili duboku endometriozu. Prema tome, najveća značajnost ultrazvuka je u *negativnoj prediktivnoj vrijednosti* za duboku endometriozu i endometriom, čime se smanjuje potreba za invazivnom dijagnostičkom laparoskopijom (42).

Korištenje ultrazvuka za identifikaciju peritonealnih lezija nije pouzdano, ponajviše zbog malih dimenzija lezija. Ipak, imobilnost zdjeličnih organa tijekom transvaginalnog ultrazvuka (tkz. negativni „sliding sign“) može upućivati na bolest, ali je znak nepouzdan i teško dokaziv u liječnika koji nisu svladali specifičnu tehniku (44).

## **Magnetna rezonancija**

MRI je dobra dopuna UZV nalazu, posebice korisna kod duboke zdjelične endometrioze (45).

Katkad se primjenjuju proširene radiološke pretrage – MSCT, urografija i irigografija. Također se koriste cistoskopija i kolonoskopija (21).

### **Laparoskopija**

Laparoskopija je „zlatni standard“ za dijagnozu ili isključenje endometrioze. Laparoskopija uključuje inspekciju trbušne šupljine, vizualizaciju lezija i određivanje proširenosti bolesti. Također, vrijednost laparoskopije je u tome da uz dijagnozu omogućuje i inicijalno liječenje lezija (3).

Treba spomenuti kako je *negativna laparoskopija*, izvedena od strane iskusnog i minucioznog kirurga, visoko osjetljiva metoda i generalno osigurava odsustvo bolesti. Međutim, rezultati dviju studija pokazali su da je u 6% žena sa negativnom laparoskopijom, kojima je uzet uzorak makroskopski normalnog peritoneuma za patohistološku analizu, potvrđena endometrioza (46). Prema tome pozitivna laparoskopija potvrđuje dijagnozu, ali je negativna u cijelosti ne isključuje. Takve, oku nevidljive lezije mogle bi se tijekom operacije vizualizirati upotrebom metilenskog modrila. Iz ovoga zaključujemo da se definitivna dijagnoza endometrioze dobiva vizualizacijom lezija tijekom laparoskopije i njihovom patohistološkom verifikacijom (46).

Iako je endometrioza česta bolest u ženskoj populaciji, zbog širokog spektra simptoma i dijagnostike koja počiva na invazivnim metodama, postoji znatno kašnjenje od 8 do 12 godina od pojave prvih simptoma do dijagnoze i početka liječenja. Zbog spomenutog potrebno je tragati za novijim, manje invazivnim metodama koje bi omogućile raniju dijagnozu endometrioze u budućnosti (47).

## 8. KLASIFIKACIJA I STUPNJEVANJE BOLESTI

Američko društvo za reproduktivnu medicinu (American Society for Reproductive Medicine – ASRM) 1996. godine predložilo je četiri stupnja endometrioze. Klasifikacija se koristi za dokumentaciju zahvaćenosti organa endometriozom i gustoće priraslica za vrijeme operacije. Nažalost, stadiji bolesti prema ASRM klasifikaciji ne koreliraju sa simptomima boli i neplodnosti, nemaju prediktivnu vrijednost za povratak bolesti ni za uspjeh liječenja (48).

Stadij 1 i 2 (minimalna do blaga bolest): Postojanje površinske peritonealne endometrioze. Moguća prisutnost malih dubljih lezija. Bez endometrioma i priraslica.

Stadij 3 i 4 (umjerena do teška bolest): Postojanje površinske endometrioze, duboke infiltrirajuće endometrioze sa umjerenim do opsežnim priraslicama između maternice i crijeva i/ili endometriom sa umjerenim do opsežnim priraslicama na jajniku i jajovodu.

U nastojanjima da se detaljnije klasificiraju uznapredovali oblici endometrioze, stručna je skupina stvorila ENZIAN skalu za duboku zdjeličnu bolest. ENZIAN skala ocjenjuje endometriom, veličinu, lokalizaciju po osi i eventualnu obostranost. Prema lokalizaciji rabe se oznake A,B,C, a prema veličini – manje od 1 cm do 3 cm. Također se ocjenjuje i ekstragenitalne lokacije endometrioze i adenomioza. ENZIAN klasifikacija omogućuje bolju reproducibilnost i usporedivost rezultata liječenja (49).

Nedavno je objavljen Endometriosis fertility indeks (EFI), klasifikacija koja pomaže predvidjeti plodnost pacijentica nakon provedene operacije. EFI indeks boduje dob pacijentice, godine neplodnosti, eventualne prethodne trudnoće, funkciju jajnika, jajovoda i fimbrija te uzima u obzir i zbroj bodova ASMR klasifikacije. Indeks se izražava bodovima od 1 do 10 i kvalitetno procjenjuje mogućnost začeća. Prema njoj, pacijentice sa visokim bodovima (9-10) imaju 75% šansu zatrudnjeti. Suprotno, nizak EFI (<3) ima slabu vjerojatnost za postizanje trudnoće nakon operacije (<10%) i takve se pacijentice ranije upućuju na liječenje izvantjelesnom oplodnjom – IVF (50).

## 9. LIJEČENJE

Endometrijoza je kronična bolest koja se danas ne može izliječiti. Glavni ciljevi liječenja su sprječavanje progresije bolesti, smanjenje boli, očuvanje plodnosti i poboljšanje kvalitete života pacijentice (21).

To se postiže dvjema opcijama:

- 1) *Medikamentno liječenje*
- 2) *Kirurško liječenje*

Danas u svijetu ne postoji jedinstveno stajalište o izboru liječenja, zbog čega je temeljni princip individualizirati terapiju. Prema tome, liječenje će ovisiti o simptomima, znakovima i posljedicama bolesti, te o želji za plodnošću. Također, korisno je svako nastojanje da se spriječi napredovanje bolesti, pa makar simptomi nisu naglašeni (21).

### 9.1 Medikamentno liječenje

Učinkovitost medikamentnog liječenja temelji se na protuupalnom učinku, inhibiciji estrogena i progesteronske rezistencije, te na slabijoj aktivnosti prostaglandina.

Žene koje imaju simptome i sumnju na endometriozu, a nemaju indikaciju za operaciju, ili je ne žele, mogu se liječiti medikamentno. Svakako treba upozoriti da lijekovi nemaju učinaka na poboljšanje plodnosti, niti utječu na endometriome i priraslice.

Medikamentno se liječenje savjetuje u ovim situacijama: prije operacije (za redukciju lezija i veličine ciste), dodatak liječenju nakon operacije, liječenje ozbiljnih simptoma bez operacije, priprema za liječenje neplodnosti (posebice IVF), liječenje adolescentica i žena u premenopauzi te liječenje adenomioze (21).

U nastavku su prikazani najprihvatljiviji izbori lijekova te njihove prednosti, nuspojave i rizike.

U prvoj liniji odabira medikamentnog liječenja jesu:

- 1) *Protuupalni nesteroidni lijekovi ili NSAID (nonsteroidal anti-inflammatory drugs)*
- 2) *Hormonska kontracepcija*

Nesteroidni protuupalni lijekovi inhibiraju sintezu ciklooksigenaze (COX) i prostaglandina, umanjujući time upalu i simptome boli. Neki od lijekova koji moduliraju aktivnost ciklooksigenaze su aspirin, ibuprofen, ketoprofen, indometacin, diclofenac.

Učinkovitost im je oko 70-80%. Svi su NSAID podjednake učinkovitosti. Utvrđeno je da 25% pacijentica ima gastrointestinalne nuspojave, a 5% razvija i ozbiljnije rizike kao što je želučani ulkus. Zbog toga, primjena tih lijekova ne može biti dugotrajna (21).

Hormonsko liječenje danas je najčešći odabir medikamentnog liječenja. Za razliku od NSAID lijekova mogu se koristiti dugotrajno. S podjednakom učinkovitošću od 80% rabe se skupine lijekova:

- 1) Kombinirana oralna kontracepcija (KOK)
- 2) Gestageni (progestini)
- 3) Agonisti gonadotropnog oslobadajućeg hormona (ag GnRH)

### 9.1.1 Kombinirana oralna kontracepcija

Kombinirana oralna kontracepcija smatra se prvom linijom liječenja boli uz endometrioze. Riječ je o pripravcima sa estrogenskom komponentom koju čine niske doze etinilestradiola i progesteronskom komponentom koju čine progestini treće generacije, gestageni. Iako estrogeni potiču rast endometrija, kombinirani preparati utječu na redukciju boli, a možda i lezija. Istraživanja ukazuju da KOK učinkovito smanjuje dismenoreje, dispareunije te zdjelične boli nakon šest mjesecnog liječenja (51). Također, sve se češće savjetuje produženi režim KOK-a, bez „pill free“ perioda jer se izbjegavaju pseudomenstruacije i time retrogradna otjecanja krvi. Istraživanja pokazuju da takav režim ima najbolji učinak na dismenoreju (52). Upotreba kombiniranog kontraceptivnog vaginalnog prstena pokazala se kao uspješna metoda liječenja izrazite boli kod duboke endometrioze(53). Ovisno o načinu i dozi lijeka mogu se javiti nuspojave glavobolje, dobinka na težini, meteorizma te promjene raspoloženja.

### 9.1.2. Gestageni (progestini)

Gestageni se također primjenjuju za liječenje simptomatske endometrioze. Njihova djelotvornost objašnjava se oponirajućim djelovanjem estradiola u eutopičnom endometriju zbog čega dovode do decidualizacije. Snažni gestageni inhibiraju ovulaciju te atrofiraju endometriju sprječavajući time napredovanje endometralnih lezija. Učinkovito inhibiraju prostaglandine i matriks metaloproteinaze, važne čimbenike u patogenezi endometrioze. Danas postoji 5 generacija gestagena različita obilježja i rizika, što omogućava individualizaciju. Najčešće korišteni gestageni su medroksiprogesteron acetat, gestrinon, danazol, dienogest i intrauterini sustav s levonorgestrelom. Podjednako su učinkoviti u liječenju dismenoreja, dispareunija i

kronične zdjelične boli u odnosu na placebo, te bi se odabir lijeka trebao bazirati na profilu nuspojava. Ovisno o dozi i trajanju liječenja mogu se pojaviti probojna krvarenja (30-50%), mučnine, meteorizam, mastodinija, edemi te depresije, naročito uz primjenu oralnog danazola (54).

### 9.1.3 Agonisti GnRH

Agonisti GnRH lijekovi su koji inhibiraju funkciju hipofize i jajnika dovodeći do hipoestrinizma koji djeluje povoljno na simptome dismenoreje i zdjelične boli. Vjeruje se da djeluje povoljno i na veličinu lezija. Preparati koji su u uporabi jesu goserelin, triptorelin, buserelin i leuprolid. Najčešće se rabe kao depo-preparati svakih 1 do 3 mjeseca. Jedno istraživanje uspoređivalo je djelovanje GnRH agonista sa progestinima i placeboom (55). Rezultati su pokazali učinkovitost GnRH agonista u odnosu na placebo, ali smanjeni učinak u odnosu na progestine (intrauterini levonorgestrel i oralni danazol). Također, izvijestili su o češćim nuspojavama uz upotrebu GnRH agonista. Nuspojave se mogu objasniti njegovim učinkom stvaranja jatrogene menopauze koja se očituje valovima vrućine, gubitkom koštanih minerala i osteopenijom. Istraživanja ukazuju na smanjenje nuspojava dodavanjem estrogena i/ili progestina u terapiju GnRH agonista (56)(57). Zbog svega navedenog, GnRH agonisti se primjenjuju najčešće u žena koje ne odgovaraju na liječenje KOK-om ili gestagenima.

## 9.2 Kirurško liječenje

Kirurškim liječenjem endometrioze postiže se dugotrajnije smanjenje proširenosti lezija čime se direktno smanjuju simptomi boli i nelagode. Također, značajno se smanjuje stopa ponovnog javljanja endometrioze, a poboljšavaju se i reproduktivne sposobnosti.

Kirurško liječenje primarni je odabir za pacijentice s endometriomom većim od 3 ili 4 cm, kojima je to prva operacija na istom jajniku. Također, kirurško liječenje definitivna je metoda kod pacijentica sa izrazitim bolovima, rezistentnim na farmakoterapiju. U žena sa uznapredovalom bolesti također je metoda prvog izbora.

Laparotomija i laparoskopija podjednako su učinkovite metode liječenja kronične boli u pacijentica s endometriozaom, ali se zbog manjih ožiljaka i bržeg oporavka odlučuje za posljednju (58). Operativna laparoskopija (ekscizija/ablacija) dokazano je djelotvornija u liječenju boli u svim stadijima bolesti u usporedbi sa dijagnostičkom

laparoskopijom (59). Prema tome, prilikom identificiranja endometrioze tijekom laparoskopije, uputno je kirurški odstraniti vidljive lezije, s ciljem smanjenja boli.

Prilikom odabira metoda kirurškog liječenja peritonealnih lezija moguće je birati između ablacije i ekscizije lezija. Iako postoje studije koje pokazuju jednaku uspješnost objiju metoda, potrebne su detaljnije i bolje dizajnirane studije na ovu temu (60). Ekscizija lezija se preferira zbog moguće patohistološke analize ekscidiranog uzorka te je bolja metoda liječenja kolorektalnog tipa duboke endometrioze(61).

Istraživanja na temu ablacije živaca u endometriozu pokazale su nedjelotvornost tehnike LUNA (laparoscopic uterosacral nerve ablation) u dodatnom smanjenju boli kada se ona koristi kao dopuna konzervativnoj laparoskopskoj operaciji. Za razliku od nje, presakralna neurektomija (PSN) pokazala je učinkovitost, ali zbog potencijalne opasnosti zahtijeva visok stupanj kirurškog umijeća (62).

Problematika kirurškog odstranjenja endometrioma je rizik od recidiva koji zahtijeva ponovnu operaciju na osjetljivim organima. Petogodišnji rizik od recidiva je 30-40%, što znači da gotovo polovina pacijentica zahtijeva drugu operaciju (21). Važno je napomenuti da ustrajne operacije na jajniku odstranjuju zdravo tkivo i umanjuju rezervu folikula. Zbog toga je potrebno primjenjivati poštudne mikrokirurške tehnike maksimalnog čuvanja plodne rezerve jajnika. Rezultati brojnih istraživanja suglasno potvrđuju prednost cistektomije, u odnosu na aspiraciju i koagulaciju, u ovarijskih cista većih od 3 cm. Osim što reducira simptome dismenoreje i disporeunije, stopa recidiva bolesti je znatno manja (63).

Operativni zahvat duboke infiltrirajuće endometrioze zahtijeva multidisciplinarni pristup i visoki stupanj kirurške spretnosti uslijed zahvaćenosti peritoneuma i osjetljivih organa zdjelice. Brojna istraživanja o operativnim zahvatima na kolorektalnoj endometriozu datiraju još od 1980-tih godina. Sistematskim pregledom iz 2011. godine, pokazano je da operativna segmentalna resekcija kolona dovodi do uspješnog oslobađanja boli i poboljšanja kvalitete života u gotovo svim studijama (64). Iako je operacija duboke endometrioze naizgled izvediva i učinkovita, moguće su brojne komplikacije, osobito pri kolorektalnim operacijama. Zabilježene stope intraoperativnih komplikacija su 2.1%, a postoperativnih 13.9% (65). Studije ukazuju i na dvogodišnji rizik od povrata bolesti koji je 5-25% (67).



## 10. LIJEČENJE NEPLODNOSTI U PACIJENTICA S ENDOMETRIOZOM

Neploidnost je prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji bolest reproduktivnog sustava, definirana kao izostanak kliničke trudnoće nakon godinu dana redovnih nezaštićenih odnosa. Prilikom obrade neplodnih pacijentica s endometrioza, potrebno je odrediti hormonski status i testove procjene ovarijske rezerve (AMH, AFC). Hormonski status uključuje određivanje razine FSH, LH, E2, PRL, TSH i progesterona, a daje uvid u stanje plodnosti pacijentice i omogućuje kvalitetniji izbor metode liječenja neplodnosti.

AFC (eng. antral follicle count) je metoda procjene ovarijske rezerve brojenjem antralnih folikula, vizualiziranih putem ultrazvuka. Normalan broj antralnih folikula je između 20-35 i te pacijentice dobro odgovaraju na stimulaciju pred IVF te imaju visok postotak uspješnosti postupka. Što se broj smanjuje, lošiji je rezultat IVF-a, a slučaju da je veći moramo posumnjati na sindrom policističnih jajnika.

Anti-Mullerov hormon (AMH) proizvode granulosa stanice preantralnih i antralnih folikula i njegove su vrijednosti pokazatelj stvarne ovarijske rezerve i plodnosti žene. Primjenjuje se u procjeni ovarijskog odgovora na lijekove koji se koriste u protokolima stimulacije ovulacije u IVF postupcima. Također, mjeri se prije i poslije operacija endometrioze kako bi se bolje planirao sljedeći korak. Kod nejasnih slučajeva vrijednosti AMH-a mogu usmjeriti prema boljem odabiru terapije. Naprimjer, u pacijentica sa endometriomom većim od 4 cm na ultrazvuku, neke smjernice sugeriraju operaciju kao prvu metodu liječenja neplodnosti. Izbor terapije se mijenja ako takva pacijentica pokazuje niske vrijednosti AMH (<10 centile). U tom slučaju, poželjno je uputiti pacijenticu u IVF postupak ili učiniti „embrio freezing“ prije operacije (68).

U nastavku su prikazane metode liječenja neplodnosti, te su opisane njihove prednosti i nedostatci.

### 10.1 Hormonska terapija

Medikamentno hormonsko liječenje, koje se u endometriozi koristi za supresiju lezija i smanjenje boli, ne utječe na poboljšanje plodnosti. Iako ima bitnu ulogu u liječenju boli koja prati endometrioza, blokadom ovulacije onemogućuje začeće prirodnim putem. Raznolike studije primijetile su da hormonski lijekovi, poput GnRH agonista, progestina

i danazola ne povisuju stopu kliničkih trudnoća kod pacijentica, u odnosu na placebo (69). Stoga je preporuka (grade A) da se hormonska terapija ne koristi u žena koje žele postići trudnoću (3).

## 10.2 Operacijsko liječenje neplodnosti

U pacijentica s minimalnom do umjerenom endometriozom (ASRM I/II) bez anatomskih distorzija, operacijom se uništavaju sva ili većina endometralnih lezija. U tih pacijentica, operativna laparoskopija značajno povisuje stopu kliničkih trudnoća i živorođenosti u odnosu na dijagnostičku laparoskopiju (70). Jedna od studija potkrijepila je spomenuto izvijestivši da je stopa mjesečnog začeća 4,7 % kod pacijentica podvrgnutih operacijskom liječenju u usporedbi sa stopom 2,4 % u kontrolnoj skupini. Također je računata i kumulativna vjerojatnost trudnoće nakon 9-12 mjeseci. Ona je iznosila 31% nakon laparoskopske operacije i 18% nakon dijagnostičke laparoskopije (71).

Provedena su istraživanja o učinkovitosti raznih kirurških metoda u pacijentica s ASRM I/II endometriozom, tražeći onu najbolju. Autori su uspješnost kirurške metode mjerili kumulativnom stopom trudnoće nakon 36 mjeseci od operacijskog zahvata. Uklanjanje endometralnih lezija CO2 laser vaporizacijom pokazala se kao najuspješnija metoda (87%), dok je po rezultatima druga najbolja monopolarna koagulacija (71%) (72).

Istraživanja o neplodnosti pacijentica sa stadijem ASRM III pokazala su da je mogućnost spontanog začeća tek 30%, dok ta mogućnost u stadiju ASRM IV ne postoji (73). Potreba za pronalaženjem metoda kojima se plodnost ovih pacijentica može pospješiti potakla je niz istraživanja. Jedna od studija ukazala je kako operacijsko liječenje u pacijentica sa teškom endometriozom dovodi do povećanja stope trudnoće za 48% (74). Prema rezultatima dviju drugih prospektivnih studija, laparoskopska operacija sa odstranjenjem lezija i adheziolizom u neplodnih pacijentica s umjerenom do teškom endometriozom dovodi do porasta stope trudnoće na 57-69 % (umjerena endometrioza) i 52-68% (kod teške endometrioze). Također, zabilježena je i kumulativna stopa trudnoće unutar 3 godine nakon operacije i iznosila je između 46-77% za umjerenu endometriozu i 44-74% za tešku endometriozu (75,76). Zbog ovih podataka preporuka (grade B) je primijeniti laparoskopsko operacijsko liječenje u pacijentica sa umjerenom do teškom endometriozom, budući da se pokazala kao učinkovita i poželjna metoda liječenja neplodnosti (3).

Zbog svoje kompleksnosti, liječenje endometrioma u neplodnih pacijentica podijelilo je stručni svijet. Neka istraživanja navode i do 50% veću šansu za postoperativnim spontanom začećem nakon provedene laparoskopske resekcije (77). Uslijed navedenog, brojni autori predlažu operaciju kao prvi korak liječenja neplodnosti, pogotovo u mladih simptomatskih pacijentica sa dobrom funkcijom jajnika. Naravno, postoje i stanja u kojima bi operacija na jajniku dovela do veće štete nego koristi te je u tim slučajevima ona kontraindicirana. To su u pravilu pacijentice sa bilateralnim endometriomima u kojih bi kirurško odstranjenje dovelo do redukcije velikog volumena jajnika. Relativne kontraindikacije su pacijentice starije životne dobi koje imaju fiziološki smanjenu rezervu folikula ili pacijentice sa prethodno kirurški tretiranim jajnicima. Takve pacijentice se često upućuju u postupke potpomognute oplodnje (78).

Zbog potencijalne štetnosti kirurških zahvata na jajniku, provedeno je istraživanje s ciljem pronalaska najbolje kirurške metode. Cistektomija endometrioma pokazala se kao superiorna metoda u odnosu na aspiraciju i elektrokoagulaciju. Cistektomija u najvećoj mjeri povisuje stopu spontanom začeća te dovodi do manjeg broja recidiva bolesti (79).

Duboka infiltrirajuća endometrioza kirurški se liječi prvenstveno zbog izraženih simptomima boli, zbog čega su spoznaje o postoperativnim reproduktivnim ishodima oskudne. Uslijed malog broja studija, duboka infiltrirajuća endometrioza ostaje dobar model za daljnja istraživanja u liječenju neplodnosti (3).

### 10.3 Medicinski potpomognuta oplodnja u žena s endometriozom

Medicinski potpomognuta oplodnja (MPO) je skup medicinskih postupaka kojim se liječe dokazane neplodnosti jednog ili obiju partnera. Najvažnije metode su *intrauterina inseminacija* i *izvantjelesna oplodnja*.

Intrauterina inseminacija (IUI) najjednostavniji je postupak medicinski potpomognute oplodnje, učinkovit u pacijentica s minimalnom do blagom endometriozom.

Velika većina pacijentica sa umjerenom do teškom endometriozom će zbog svoje bolesti zahtijevati izvantjelesnu oplodnju. Učinak bolesti na ishod IVF-a te posebni predtretmani u pacijentica s endometriozom bitna su tema rasprave.

U drugom dijelu poglavlja, odgovorit će se na pitanje povisuje li operacijsko liječenje, prije postupaka izvantjelesne oplodnje, stopu kliničkih trudnoća i živorođenost.

### 10.3.1. Intrauterina inseminacija u žena s endometriozaom

Temeljni princip inseminacije je u vrijeme ovulacije, koncentrirane pokretne spermije kateterom unijeti direktno u maternicu. Ovulacija se može postići prirodnim putem ili biti stimulirana lijekovima. Danas se ova jeftina metoda koristi kod uzroka neplodnosti kao što su idiopatska, cervikalna neplodnost, blaga do srednja muška neplodnost i blaga endometrioza. Apsolutni preduvjet za inseminaciju je prohodnost barem jednog jajovoda kako bi oplodnja bila moguća. Zbog ovog razloga, intrauterina inseminacija nije indicirana u težim slučajevima endometrioze u kojoj nalazimo disfunkciju i neprohodnost jajovoda. U takvim slučajevima direktno se pristupa IVF postupcima (21).

U velikoj multicentričnoj kohortnoj studiji iz Nizozemske, koja je uključivala 3371 para i 14968 ciklusa tretmana, postojanje endometrioza rezultiralo je lošijim ishodom IUI postupaka (80). Druge studije uspoređivale su rezultate inseminacije uz stimulaciju ovulacije kako u pacijentica s minimalnom do umjerenom endometriozaom tako i u pacijentica sa idiopatskom neplodnosti. Rezultati su pokazali niži postotak uspjeha u pacijentica s endometriozaom. Iz ovog zaključujemo da aktivna endometrioza ima štetan učinak na uspjeh IUI postupaka, u odnosu na druge uzroke neplodnosti (81).

Istraživanja su pokazala djelotvornost kirurškog odstranjenja lezija u pacijentica s minimalnog do blagom endometriozaom, prije intrauterine inseminacije. Naime, stopa kliničkih trudnoća i stopa živorođenosti porasle su i bile podjednake s kontrolnom skupinom idiopatskih neplodnih pacijentica (82).

Neovisno o navedenom, pacijentice sa umjerenom do blagom endometriozaom prilikom postupka intrauterine inseminacije sa stimulacijom jajnika mogu zatrudnjeti. Prema podacima iz randomizirane studije predvođene Ian S. Tummon-om, dokazano je da intrauterina inseminacija sa kontroliranom stimulacijom ovarija dovodi do 5,6 puta veće stope živorođenosti u pacijentica s minimalnom do umjerenom endometriozaom, u usporedbi sa prirodnim začećem kod pacijentica s istom dijagnozom. U četiri uzastopna ciklusa, kumulativna stopa živorođenosti u pacijentica u kojih je učinjen postupak inseminacije uz stimulaciju ovulacije bila je 40%, za razliku od 10% stope živorođenosti u pacijentica u kontrolnoj skupini (83). Druga, longitudinalna studija uspoređivala je intrauterinu inseminaciju sa i bez ovarijske stimulacije te je pokazala 5,1 puta veću stopu kliničkih trudnoća u pacijentica koje su prethodno stimulirane

gonadotropinima (84). Uslijed toga, smjernice savjetuju da neplodne pacijentice s minimalnom do blagom endometriozom, umjesto spontanim začećem, započnu liječenje intrauterinom inseminacijom uz stimulaciju ovarija pošto ona dokazano povisuje stopu živorođenosti (3).

### 10.3.2 Metode izvantjelesne oplodnje u pacijentica s endometriozom

Izvantjelesna oplodnja je postupak kojim se jajne stanice oplođuju spermijima izvan maternice, odnosno *in vitro*. Ovom postupku liječenja neplodnosti pribjegava se kada su ostale metode potpomognute oplodnje bezuspješne. Postupak uključuje stimulaciju ovulacije i *in vitro* oplodnju. Embrij se tada transferira u maternicu pacijentice s namjerom da se postigne trudnoća. Za uspješan IVF postupak, nužno je imati zdrave jajne stanice i spermije koji su sposobni za oplodnju te maternicu koja može održati trudnoću. Kako se IVF-om zaobilaze jajovodi, metoda je idealna za pacijentice s nedovoljnom funkcijom jajovoda i anatomskom distorzijom, kakvu susrećemo u stadijima ASRM III/IV endometrioze. Također se koristi kod kombinirane, muške neplodnosti kada postoji problem s kvalitetom sperme. Karakteristike poput starije dobi pacijentica i prethodnih operacija jajnika, oboje s naglaskom na smanjenu ovarijsku rezervu, omogućuju direktan pristup *in vitro* oplodnji.

Proučavanje povezanosti endometrioze i uspjeha *in vitro* fertilizacije započelo je prije 20-tak godina Barnhartovom meta-analizom (1). Pronađena je niža *stopa kliničkih trudnoća* u pacijentica s endometriozom, u odnosu na tubarnu neplodnost, pogotovo u uznapredovalim stadijima ASRM III/IV bolesti. Kasnija istraživanja ukazala su da endometrioza nema negativan utjecaj na rezultate IVF-a. Kohortna studija iz Ujedinjenog Kraljevstva provedena u periodu od 1991-1994 godine izvijestila je da nema značajne razlike u *stopi živorođenosti* u pacijentica sa različitim uzrocima neplodnosti. Kako je stopa živorođenosti važniji pokazatelj IVF uspjeha od stope kliničke trudnoće, rezultati kasnije studije smatraju se relevantnijima (85).

Finska studija istraživala je rezultate *in vitro* fertilizacije u različitim stadijima endometrioze. Logično, pacijentice sa stadijem I/II endometrioze postigle su veću *stopu živorođenosti* u usporedbi sa stadijem III/IV endometrioze unutar jednog ciklusa. Međutim, nakon jednog do četiri ciklusa postignuta je trudnoća u čak 56% pacijentica sa stadijem III/IV, a živo dijete rodilo je njih 40%. Podudarni postoci za stadij I/II bili su viši, 68%/55% (86).

### 10.3.3 Ovarijska stimulacija za IVF

Protokol stimulacije ovulacije ključan je dio postupka umjetne oplodnje, a njegova primjena znatno je povisila uspješnost liječenja neplodnosti metodom IVF-a. Za stimulaciju ovulacije koriste se peroralni preparati klomifen citrata ili inhibitori aromataze te parenteralni preparati gonaotropina. Lijekovi za prevenciju prijevremenog porasta endogenog LH su agonisti GnRH i antagonisti GnRH. Urinarni ili rekombinantni HCG i agonist GnRH primjenjuju se za završno sazrijevanje oocita i određivanje vremena njihove aspiracije.

Pacijentice s endometriozom spadaju u posebnu skupinu za primjenu protokola stimulacije ovulacije. Naime, Sallam i suradnici su u prospektivnoj randomiziranoj studiji uočili djelotvornost prolongirane upotrebe GnRH agonista u žena s endometriozom. Studija je bazirana na tri manje studije i uključivala je 165 žena sa laparoskopski dijagnosticiranom endometriozom različitih stupnjeva (1-4). Pokazano je da žene s endometriozom koje su uključene u prolongirani protokol agonista GnRH u trajanju između 3 i 6 mjeseci imaju *4 puta veću* šansu u postizanju kliničke trudnoće za razliku od kontrolne skupine. Autori vjeruju da je poboljšanje u stopi trudnoće odraz bolje kvalitete oocita (i time embrija) ili boljoj receptivnosti endometrija maternice. Negativni učinci poput višeploidnosti, pobačaja, ektopične trudnoće te fetalne abnormalnosti nisu izvještene u svim studijama, pa su neželjeni učinci na majku i fetus još nepoznati. Nažalost, broj živorođene djece, kao glavni pokazatelj uspješnosti IVF-a također nije prikazan u ijednoj studiji. Iako su rezultati obećavajući, autori naglašavaju nisku kvalitetu trenutnih studija i potrebu za daljnjim istraživanjima (87). U međuvremenu preporuka (grade B) je primijeniti prolongirani protokol GnRH agonista prije IVF/ICSI kako bi se pospješila stopa kliničkih trudnoća (3).

### 10.4 Operacijsko liječenje prije postupaka IVF-a u žena s endometriozom

Treba li se endometrioza operacijski liječiti prije postupaka IVF-a i dalje ostaje kontroverzno pitanje. Već je spomenuto kako operacijsko liječenje endometrioze pospješuje postoperativnu stopu trudnoća u pacijentica. Prema tome, razumljivo je kako bi to moglo navesti na mišljenje da će operacijsko liječenje endometrioze prije postupaka IVF-a pospješiti ishode ovog postupka.

### 10.4.1 Peritonealna endometrioza

Povoljan učinak kirurškog odstranjenja peritonealnih lezija na plodnost žena potaknuo je na pitanje treba li se peritonealna endometrioza kirurški liječiti prije postupaka izvantjelesne oplodnje. Jedno od istraživanja provelo se 2011. godine, a uspoređivao se rezultat IVF-a između eksperimentalne grupe koje su činile žene s prethodno odstranjenim lezijama peritonealne endometrioze (ASRM I/II) i kontrolne grupe koje su činile žene podvrgnute samo dijagnostičkoj laparoskopiji. Pronađena je veća stopa implantacije, kliničkih trudnoća i živorođenosti u postupcima IVF-a u eksperimentalnoj skupini. Također, uočen je kraći interval vremena do prve trudnoće te je kumulativna stopa trudnoća bila veća (88). Prema tome, čini se kako uklanjanje peritonealnih lezija pospješuje tijek i rezultate izvantjelesne oplodnje. Rezultati istraživanja ne sugeriraju da je nužno provesti laparoskopiju prije postupka izvantjelesne oplodnje u svih asimptomatskih pacijentica s jedinim ciljem ojačanja rezultata IVF-a. Preporuka je (Grade C) da se u neplodnih pacijentica sa stadijem I/II endometrioze koje se kirurški liječe prije postupaka izvantjelesne oplodnje razmisli o odstranjenju svih vidljivih peritonealnih lezija, kako bi kasnije rezultati IVF bili optimalni (3).

### 10.4.2 Ovarijska endometrioza

Uklanjanje ovarijske endometrioze prije postupaka izvantjelesne oplodnje, u usporedbi s peritonelanom, nije pokazalo željene rezultate (89). Naime, četiri paralela istraživanja dovela su do zaključka kako odstranjenje endometrioma ne dovodi do porasta stope kliničkih trudnoća u ciklusu IVF-a, u usporedbi sa prisutnim endometriomom. Kako druga istraživanja naglašavaju štetan utjecaj operativnih zahvata na jajniku, opsolentno je uklanjati asimptomatske endometriome prije postupka izvantjelesne oplodnje (90)(91). Uslijed toga nastalo je pravilo „*no surgery before IVF*“. Naravno, postoje iznimke pravila kada je neizbježno pristupiti operacijskom uklanjanju endometrioma prije postupka IVF-a. To su slučajevi izrazito velikih endometrioma (većih od 4 cm) koji svojim volumen onemogućuju aspiraciju jajnih stanica. Sljedeći je hidrosalpinks, proširenje jajovoda nepuruletnim tekućim sadržajem nastalo uslijed kronične upale, koje dokazano smanjuje rezultate ciklusa izvantjelesne oplodnje. Nakon ultrazvučne dijagnoze, pribjegava se salpingektomiji ili clippingu jajovoda, kako bi se pospješili rezultati IVF-a. Ovisno o karakteristikama pacijentice, simultano se odstranjuje i endometriotična žarišta, osim ako ovarijska rezerva nije kompromitirana (92).

### 10.4.3 Duboka endometrioza

Operacijsko liječenje duboke infiltrirajuće endometrioze se predominantno provodi zbog uklanjanja izražene boli radije nego neplodnosti. Jedno istraživanje iz 2009. godine, u kojem su žene bile u mogućnosti birati između operacijskog liječenja prije IVF-a i direktnog IVF postupka, pokazalo je višu stopu kliničkih trudnoća u ciklusu IVF-a nakon operacije (93). Međutim, ukupan broj živorođene djece koji je i najvažniji pokazatelj uspjeha, bio je podjednak. Drugo istraživanje iz 2011. godine, pronašlo je neznatan utjecaj operacijskog liječenja duboke endometrioze na rezultate IVF-a (94). Prema tome, da bi se stvorila preporuka glede operacijskog liječenja duboke endometrioze prije IVF-a, potreban su daljnja istraživanja.



## 10. ZAKLJUČAK

Endometrioza je kronična ginekološka bolest karakterizirana nazočnošću ektopičnog tkiva endometrija, a prati ju visok postotak neplodnosti (21). Nakon dijagnoze neplodnosti pacijentice podliježu raznim metodama liječenja s ciljem poboljšanja reproduktivnog potencijala. Medikamentno liječenje za endometriozu je kontraceptivno i suglasno se ne koristi u terapiji neplodnosti (3). Istraživanja naglašavaju korist operacijskog odstranjenja endometriotičnih lezija pri prvoj laparoskopiji, kako povisuje šanse za spontanom začećem (71). Bilateralni endometriomi, prijašnje operacije na jajniku i smanjena ovarijska rezerva ne zadovoljavaju kriterije za operacijsko liječenje te se predlažu postupci potpomognute oplodnje (78). Najviše korišteni postupci potpomognute oplodnje jesu intrauterina inseminacija te izvantjelesna oplodnja. Uslijed jednostavnosti i lakoće postupka, intrauterina inseminacija poželjna je metoda prvog izbora liječenja neplodnosti u većine pacijentica (3). Izvantjelesnog oplodnji pribjegava se kada su ostale metode liječenja bezuspješne. U određenim oblicima endometrioze, kao što je peritonealna, pokazalo se korisnim odstraniti lezije kako bi rezultati IVF ciklusa bili uspješniji (88). Suprotno tome, postoji pravilo „no surgery before IVF“ kada je riječ o ovarijskoj endometriozi (90). Istraživanja su dokazala kako odstranjenje ciste ne pridonosi rezultatima IVF-a, a može imati izrazito štetan učinak na ovarijsku rezervu (91). Endometrioza je bolest koja predstavlja dijagnostički i terapijski izazov za doktore, pogotovo kada se očituje smanjenom reproduktivnom sposobnosti. U svijetu ne postoji jedinstveno stajalište o izboru metoda liječenja neplodnosti, zbog čega je temeljni princip individualizirati terapiju.

## 11. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Tatjani Pavelić Turudić na pomoći i razumijevanju prilikom izrade ovog diplomskog rada.

## 12. LITERATURA

- 1 Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in-vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002;77:1148-55
- 2 Houston DE. Evidence for the risk of pelvic endometriosis by age, race, and socioeconomic status. *Epidemiol Rev* 1984; 6: 167–91.
- 3 Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, Heikinheimo O, Horne AW, Kiesel L, Nap A, Prentice A, Saridogan E, Soriano D, Nelen W. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014 Mar;29(3):400-12. doi: 10.1093/humrep/det457.
- 4 Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obst Gynecol* 1927; 14: 442–69.
- 5 Halme JA, Hammond MG, Hulka JF, Raj S, Talbert LM. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 333–337.
- 6 Salamanca A, Beltran E. Subendometrial contractility in menstrual phase visualized by transvaginal sonography in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1995; 64: 193–95.
- 7 De Hooghe TM. Clinical relevance of the baboon as a model for the study of endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 68: 613–25.
- 8 Taylor RN, Lebovic DI. Endometriosis. In Strauss JF, Barbieri RL (editors). *Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology*. 7. Edition. Philadelphia PA: Elsevier Saunders, 2014. pp. 565-85
- 9 Brosens I, Benagiano G: Is neonatal uterine bleeding involved in the pathogenesis of endometriosis as a source of stem cells? *Fertil Steril.* 2013;100(3):622–3. 10.1016/j.fertnstert.2013.04.046
- 10 Mechsner, S. et al. Estrogen and progesterone receptor positive endometriotic lesions and disseminated cells in pelvic sentinel lymph nodes of patients with deep infiltrating rectovaginal endometriosis: a pilot study. *Hum. Reprod.* 23, 2202–2209 (2008).
- 11 Burney RO, Giudice LC: Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril.* 2012;98(3):511–9. 10.1016/j.fertnstert.2012.06.029
- 12 Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril* 1997; 68: 585–95.

- 13 Sasson IE, Taylor HS. Stem cells and the pathogenesis of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1127:106–15.
- 14 Rosenfeld DL, Lecher BD. Endometriosis in a patient with Rokitansky- Kuster-Hauser syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1981;139:105.
- 15 Schrodtt GR, Alcorn MO, Ibanez J. Endometriosis of the male urinary system: a case report. *J Urol* 1980;124:722–3.
- 16 Leibovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 75: 1–10.
- 17 Sharpe-Timms KL, Piva M, Ricke EA, Surewicz K, Zhang YL, Zimmer RL. Endometriosis synthesizes and secretes a haptoglobin-like protein. *Biol Reprod* 1998; 58: 988–94.
- 18 Piva M, Horowitz GM, Sharpe-Timms KL. Interleukin-6 differentially stimulates haptoglobin production by peritoneal and endometriotic cells in vitro: a model for endometrium-peritoneum interaction in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2553–61.
- 19 Sharpe-Timms KL, Zimmer RL, Ricke EA, Piva M, Horowitz GM. Endometriotic haptoglobin binds to peritoneal macrophages and alters their function in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 78: 810–19.
- 20 Ivan Damjanović, Sven Seiwert, Stanko Jukić, Marin Nola (2017) *Patologija*, Zagreb, Medicinska naklada
- 21 Velimir Šimunić i suradnici (2012) *Reprodukcijaska endokrinologija i neplodnost - Medicinski pomognuta oplodnja, IVF*, Zagreb, Školska knjiga
- 22 Nnoaham, K. E., Webster, P., Kumbang, J., Kennedy, S. H. & Zondervan, K. T. Is early age at menarche a risk factor for endometriosis? A systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Fertil. Steril.* 98, 702–712.e6 (2012).
- 23 Shah, D. K., Correia, K. F., Vitonis, A. F. & Missmer, S. A. Body size and endometriosis: results from 20 years of follow-up within the Nurses' Health Study II prospective cohort. *Hum. Reprod.* 28, 1783–1792 (2013).
24. Falcone, T., & Flyckt, R. (2018). Clinical Management of Endometriosis. *Obstetrics & Gynecology*, 131(3), 557–571.
- 25 Vercellini P, Eskenazi B, Consonni D, Somigliana E, Parazzini F, Abbiati A, et al. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2011;17(2):159–70.

- 26 Magowan BA, Owen P, Thomson A. Endometriosis. In: Clinical Obstetrics and Gynaecology. Third. Saunders Elsevier; 2014. p. 105–9.
- 27 Mahmood TA, Templeton A. Prevalence and genesis of endometriosis. *Hum Reprod.* 1991;6:544-9
- 28 Olive DL, Stohs GF, Metzger DA, Franklin RR. Expectant management and hydrotubations in the treatment of endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril.* 1985;44:35-41.
- 29 Bérubé S, Marcoux S, Langevin M, Maheux R. Fecundity of infertile women with minimal or mild endometriosis and women with unexplained infertility. The Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *Fertil Steril.* 1998;69:1034-41.
- 30 Lousse JC, Van Langendonck A, Defrere S, Ramos RG, Colette S, Donnez J. Peritoneal endometriosis is an inflammatory disease. *Front Biosci (Elite Ed).* 2012;4:23-40.
- 31 Opøien HK, Fedorcsak P, Polec A, Stensen MH, Åbyholm T, Tanbo T. Do endometriomas induce an inflammatory reaction in nearby follicles? *Hum Reprod.* 2013;28:1837-45.
- 32 Yoshida S, Harada T, Iwabe T. A combination of interleukin-6 and its soluble receptor impairs sperm motility: implications in infertility associated with endometriosis. *Hum Reprod* 2004;19:1821-5.
- 33 Cahill DJ, Hull MG. Pituitary-ovarian dysfunction and endometriosis. *HumReprod Update.* 2000;6:56-66.
- 34 Opøien HK, Fedorcsak P, Omland AK, Abyholm T, Bjercke S, Ertzeid G et al. In vitro fertilization is a successful treatment in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril.* 2012;97:912-8.
- 35 Bulun SE, Cheng YH, Yin P, Imir G, Utsunomiya H, Attar E et al. Progesterone resistance in endometriosis: link to failure to metabolize estradiol. *Mol Cell Endocrinol.* 2006;248:94-103.
- 36 Díaz I, Navarro J, Blasco L, Simón C, Pellicer A, Remohí J. Impact of stage III-IV endometriosis on recipients of sibling oocytes: matched case-control study. *Fertil Steril* 2000;74(1):31–34
- 37 Pellicer A, Oliveira N, Gutierrez A, et al. Implantation in endometriosis: Lessons learned from IVF and oocyte donation. In: Spinola P, Coutinho EM, eds. *Progress in Endometriosis.* Casterton-Hill, United Kingdom: Parthenon Publishing Group; 1994 177–183

- 38 Reinblatt SL, Ishai L, Shehata F, Son WY, Tulandi T, Almog B. Effects of ovarian endometrioma on embryo quality. *Fertil Steril* 2011;95:2700–2702.
- 39 Hirsch M, Duffy JMN, Deguara CS, Davis CJ, Khan KS *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017 Mar; 210():102-107.
- 40 May KE, Conduit-Hulbert SA, Villar J, et al. Peripheral biomarkers of endometriosis: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2010; 16:651–74
- 41 Rahmioglu N, Banasik K, Christofidou P, et al. Large-scale genomewide association meta-analysis of endometriosis reveals 13 novel loci and genetically-associated comorbidity with other pain conditions. *BioRxiv* 2018;
- 42 Moore J, Copley S, Morris J, Lindsell D, Golding S, Kennedy S *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002 Dec; 20(6):630-4.
- 43 Ros C, Martínez-Serrano MJ, Rius M, Abrao MS, Munrós J, Martínez-Zamora MÁ, Gracia M, Carmona FJ *Minim Invasive Gynecol.* 2017 Nov - Dec; 24(7):1145-1151.
- 44 Guerriero S, Condous G, van den Bosch T, Valentin L, Leone FP, Van Schoubroeck D, Exacoustos C, Installé AJ, Martins WP, Abrao MS, Hudelist G, Bazot M, Alcazar JL, Gonçalves MO, Pascual MA, Ajossa S, Savelli L, Dunham R, Reid S, Menakaya U, Bourne T, Ferrero S, Leon M, Bignardi T, Holland T, Jurkovic D, Benacerraf B, Osuga Y, Somigliana E, Timmerman D *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Sep; 48(3):318-32.
- 45 Kinkel K, Chapron C, Balleyguier C, Fritel X, Dubuisson JB, Moreau JF *Hum Reprod.* 1999 Apr; 14(4):1080-6.
- 46 Hopton EN, Redwine DB. Eyes wide shut: the illusory tale of 'occult' microscopic endometriosis. *Hum Reprod* 2014;29:384–7
- 47 L. Kiesel & M. Sourouni (2019): Diagnosis of endometriosis in the 21st century, *Climacteric*
- 48 Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril.* 1997;67:817–21
- 49 . The revised Enzian classification. [Consensus meeting, 7th Conference of the Stiftung Endometriose Forschung (Foundation for Endometriosis Research), Hotel Enzian, Weissensee, Austria, February 25–27, 2011.] Weissensee, Austria: Stiftung Endometriose Forschung (SEF), 2011.
- 50 Rock JA. The revised American Fertility Society classification of endometriosis: reproducibility scoring. ZOLADEX Endometriosis Study Group. *Fertil Steril* 1995;63:1108–10.

- 51 Vercellini P, Trespidi L, Colombo A, Vendola N, Marchini M and Crosignani PG. A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril* 1993; 60:75–79.
- 52 Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Pietropaolo G, Pasin R and Crosignani PG. Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen. *Fertil Steril* 2003; 80:560–563.
- 53 Vercellini P, Barbara G, Somigliana E, Bianchi S, Abbiati A and Fedele L. Comparison of contraceptive ring and patch for the treatment of symptomatic endometriosis. *Fertil Steril* 2010; 93:2150–2161.
- 54 Farquhar C, Prentice A, Singla AA, Selak V. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: CD000068.
- 55 Brown J, Pan A and Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD008475.
- 56 Mäkäräinen L, Rönnerberg L and Kauppila A. Medroxyprogesterone acetate supplementation diminishes the hypoestrogenic side effects of gonadotropin-releasing hormone agonist without changing its efficacy in endometriosis. *Fertil Steril* 1996; 65:29–34.
- 57 Bergqvist A, Jacobson J and Harris S. A double-blind randomized study of the treatment of endometriosis with nafarelin or nafarelin plus norethisterone. *Gynecol Endocrinol* 1997; 11:187–194.
- 58 Crosignani PG, Vercellini P, Biffignandi F, Costantini W, Cortesi I and Imperato E. Laparoscopy versus laparotomy in conservative surgical treatment for severe endometriosis. *Fertil Steril* 1996; 66:706–711.
- 59 Crosignani PG, Vercellini P, Biffignandi F, Costantini W, Cortesi I and Imperato E. Laparoscopy versus laparotomy in conservative surgical treatment for severe endometriosis. *Fertil Steril* 1996; 66:706–711.
- 60 Healey M, Ang WC and Cheng C. Surgical treatment of endometriosis: a prospective randomized double-blinded trial comparing excision and ablation. *Fertil Steril* 2010; 94:2536–2540.
- 61 Wright J, Lotfallah H, Jones K and Lovell D. A randomized trial of excision versus ablation for mild endometriosis. *Fertil Steril* 2005; 83:1830–1836.

- 62 Proctor M, Latthe P, Farquhar C, Khan K and Johnson N. Surgical interruption of pelvic nerve pathways for primary and secondary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD001896. [Edited (no change to conclusions), published in Issue 11, 2010.]
- 63 Hart RJ, Hickey M, Maouris P and Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD004992. [Edited (no change to conclusions), published in Issue 5, 2011.]
- 64 De Cicco C, Corona R, Schonman R, Mailova K, Ussia A and Koninckx P. Bowel resection for deep endometriosis: a systematic review. *BJOG* 2011; 118:285–291.
- 65 Kondo W, Bourdel N, Tamburro S, Cavoli D, Jardon K, Rabischong B, Botchorishvili R, Pouly J, Mage G and Canis M. Complications after surgery for deeply infiltrating pelvic endometriosis. *BJOG* 2011; 118:292–298.
- 67 Meuleman C, Tomassetti C, D'Hoore A, Van Cleynenbreugel B, Penninckx F, Vergote I and D'Hooghe T. Surgical treatment of deeply infiltrating endometriosis with colorectal involvement. *Hum Reprod Update* 2011b; 17:311–326.
- 68 Romanski, P. A., Brady, P. C., Farland, L. V., Thomas, A. M., & Hornstein, M. D. (2019). The effect of endometriosis on the antimüllerian hormone level in the infertile population. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*
- 69 Hughes E, Brown J, Collins JJ, Farquhar C, Fedorkow DM and Vandekerckhove P. Ovulation suppression for endometriosis for women with subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD000155. [Stable (no update expected), published in Issue 1, 2010.]
- 70 Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, Farquhar C, Koninckx PR and Olive D. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD001398.
- 71 Marcoux S, Maheux R, Bérubé S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. *Canadian Collaborative Group on Endometriosis. N Engl J Med.* 1997;337:217-22.
- 72 Chang FH, Chou HH, Soong YK, Chang MY, Lee CL and Lai YM. Efficacy of isotopic 13CO<sub>2</sub> laser laparoscopic evaporation in the treatment of infertile patients with minimal and mild endometriosis: a life table cumulative pregnancy rates study. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1997; 4:219–223.
- 73 Olive DL, Stohs GF, Metzger DA and Franklin RR. Expectant management and hydrotubations in the treatment of endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 1985; 44:35–41.



- 74 Acosta AA, Buttram VC, Jr., Besch PK, Malinak LR, Franklin RR and Vanderheyden JD. A proposed classification of pelvic endometriosis. *Obstet Gynecol* 1973; 42:19–25.
- 75 Nezhat C, Crowgey S and Nezhat F. Videolaseroscopy for the treatment of endometriosis associated with infertility. *Fertil Steril* 1989; 51:237–240.
- 76 Candiani GB, Vercellini P, Fedele L, Bianchi S, Vendola N and Candiani M. Conservative surgical treatment for severe endometriosis in infertile women: are we making progress? *Obstet Gynecol Surv* 1991; 46:490–498.
- 77 Vercellini, P, E. Somigliana, P.Vigano, et al. 2009. Surgery for endometriosis-associated infertility: a pragmatic approach. *Hum. Reprod.* 24: 254–269.
- 78 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: 1526–30.
- 79 Hart RJ, Hickey M, Maouris P and Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD004992 [Edited (no change to conclusions), published in Issue 5, 2011.]
- 80 Steures P, van der Steeg JW, Mol BW, Eijkemans MJ, van der Veen F, Habbema JD et al. Prediction of an ongoing pregnancy after intrauterine insemination. *Fertil Steril.* 2004;82:45-51.
- 81 Nuojuua-Huttunen S, Tomas C, Bloigu R, Tuomivaara L, Martikainen H. Intrauterine insemination treatment in subfertility: an analysis of factors affecting outcome. *Hum Reprod.* 1999;14:698-703.
- 82 Werbrouck E, Spiessens C, Meuleman C, D'Hooghe T. No difference in cycle pregnancy rate and in cumulative live-birth rate between women with surgically treated minimal to mild endometriosis and women with unexplained infertility after controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination. *Fertil Steril.* 2006;86:566-71.
- 83 Tummon IS, Asher LJ, Martin JS and Tulandi T. Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 68:8–12.
- 84 Nulsen JC, Walsh S, Dumez S and Metzger DA. A randomized and longitudinal study of human menopausal gonadotropin with intrauterine insemination in the treatment of infertility. *Obstet Gynecol* 1993; 82:780–786.

- 1 Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in-vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002;77:1148-55
- 85 Templeton, A., J.K. Morris & W. Parslow. 1996. Factors that affect outcome of in vitro fertilisation treatment. *Lancet* 348:1402–1406.
- 86 Kuivasaari, P., M. Hippeläinen, M. Anttila, et al. 2005. Effect of endometriosis on IVF/ICSI outcome: stage III/IV endometriosis worsens cumulative pregnancy and live-born rates. *Hum. Reprod.* 20: 3130–3135.
- 87 Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S and Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD004635. [Edited (no change to conclusions), published in Issue 1, 2010.]
- 88 Opøien HK, Fedorcsak P, Byholm T and Tanbo T. Complete surgical removal of minimal and mild endometriosis improves outcome of subsequent IVF/ICSI treatment. *Reprod Biomed Online* 2011; 23:389–395.
- 89 Benschop L, Farquhar C, van der Poel N and Heineman MJ. Interventions for women with endometrioma prior to assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD008571.
- 90 Hart RJ, Hickey M, Maouris P and Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD004992. [Edited (no change to conclusions), published in Issue 5, 2011.]
- 91 Raffi F, Metwally M, Amer S. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metabol* 2012;97:3146–3154.
- 92 Noventa, M., et al., Salpingectomy before assisted reproductive technologies: a systematic literature review. *J Ovarian Res*, 2016. 9(1): p. 74.
- 93 Bianchi PH, Pereira RM, Zanatta A, Alegretti JR, Motta EL and Serafini PC. Extensive excision of deep infiltrative endometriosis before in vitro fertilization significantly improves pregnancy rates. *J Minim Invasive Gynecol* 2009; 16:174–180.
- 94 Papaleo E, Ottolina J, Viganò P, Brigante C, Marsiglio E, De Michele F and Candiani M. Deep pelvic endometriosis negatively affects ovarian reserve and the number of oocytes retrieved for in vitro fertilization. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011; 90:878–884.

## 13 ŽIVOTOPIS

Rođena sam 15.5.1996 godine u Varaždinu. Osnovnu školu završila sam 2011. godine u Varaždinu. Paralelno pohađam Glazbenu školu u Varaždinu, svirajući klavir. Upisujem Prvu gimnaziju u Varaždinu gdje niz godina osvajam prva mjesta na županijskim natjecanjima iz biologije. Brigu za ranjive skupine građana u Varaždinu, iskazala sam volontirajući u zajedničkom programu Prve gimnazije Varaždin i udruge „Novi put“. Maturu polažem 2015. godine te iste upisujem Medicinski fakultet sveučilišta u Zagrebu. Tijekom fakulteta prisustvujem u ClimbOver projektu u Litvi, s temom reintegracije mladih zatvorenika u društvo.