Ovarijska rezerva prije i nakon operacije endometrioma

Crnković, Matea

Master's thesis / Diplomski rad

2014

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:452099

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Matea Crnković

Ovarijska rezerva prije i nakon operacije endometrioma

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

Ovaj rad izrađen je na Klinici za ženske bolesti i porode KBC Zagreb pod vodstvom prof. dr.sc. Tomislava Čanića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

Sadržaj

Sažetak

Summary

1.Uvod 1

2. Ovarijska rezerva 2

2.1. Definicija 2

2.2. Dob i broj oocita 2

2.3. Dob i kvaliteta oocita 2

2.4. Značaj ovarijske rezerve 3

2.5. Procjena ovarijske rezerve 4

2.5.1. Pasivna procjena ovarijske rezerve 4

2.5.1.1. Serumska razina FSH 4

2.5.1.2. Serumska razina estradiola 5

2.5.1.3. Anti-Müllerov hormon (AMH) 5

2.5.1.4. Inhibin-B 6

2.5.1.5. Broj antralnih folikula (antral follicle count-AFC) 6

2.5.1.6. Vaskularizacija ovarija 7

2.5.1.7. Volumen ovarija 7

2.5.2. Dinamička procjena ovarijske rezerve 8

2.5.2.1. Provokacijski test klomifen citratom (clomiphene-citrate challenge test-CCCT) 8

2.5.2.2. Egzogeni FSH test ovarijske rezerve 9

2.5.2.3. Stimulacijski test GnRH agonistima 9

2.5.2.4. Prijašnji odgovor na gonadotropine tijekom IVF postupka 10

2.5.3. Biopsija jajnika 10

3. ENDOMETRIOZA 12

3.1. Definicija 12

3.2. Etiologija i patogeneza 12

3.3. Klinička prezentacija 12

3.4. Terapijske mogućnosti 13

3.5. Prognoza bolesti 13

4. ENDOMETRIOM 15
4.1. Definicija 15
4.2. Prevalencija 15
4.3. Etiologija i patogeneza 15
4.4. Dijagnostika 15
4.5. Terapijske mogućnosti 16
4.5.1. Odabir terapijske opcije 16
4.5.1.1. Ovarijska rezerva 16
4.5.1.2. Lateralnost 17
4.5.1.3. Lokalizacija i veličina ciste 17
4.5.1.4. Dob pacijentice 17
4.5.1.5. Prethodni operativni zahvat 18
4.5.2. Ekspektativni pristup 18
4.5.2.1. Rizici ekspektativnog pristupa 19
4.5.3. Laparoskopska cistektomija 20
4.5.4. Aspiracija 20
4.5.5. Laparoskopska ablacija 21
4.5.6. Kombinirane tehnike 21
4.5.6.1. „Three-stage“ tehnika 21
4.5.6.2. Ablacija i cistektomija 22
4.5.6.2. Cistektomija uz vazopresin 22
4.5.6.3. Aspiracija uz skleroterapiju 22
4.6. Učinak ovarijskog endometrioma na plodnost 23
5. Ovarijska rezerva prije i nakon operacije endometrioma 26
6. Zahvale 30
7. Životopis 31
8. Popis literature 32

Sažetak

Ovarijska rezerva prije i nakon operacije endometrioma

Matea Crnković

Ovarijska rezerva je konačan broj jajnih stanica prisutnih u ovariju koje su dostupne za folikulogenezu. Procjena ovarijske rezerve bitna je u evaluaciji i liječenju neplodnosti, te u predviđanju ishoda metoda medicinske oplodnje. Kako nijedan test danas dostupan ne mjeri direktno ukupan broj oocita, procjena se vrši posredno mjerenjem ovarijskih hormona i poznavanjem fiziološke osnove reprodukcije. Testove za mjerenje ovarijske rezerve možemo podijeliti na pasivne i dinamičke. Pasivni uključuju mjerenje serumskih koncentracija FSH, estradiola, AMH, inhibina-B, mjerenje broja antralnih folikula, te određivanje volumena i vaskularizacije ovarija. U dinamičke testove ubrajamo provokacijski test klomifen citratom, egzogeni FSH test te provokacijski test gonadotropinima. Kako niti jedna od ovih metoda nije idealna, najbolji uvid u ovarijsku rezervu dobivamo kombinacijom nekoliko njih.

Endometriom je benigna, o estrogenu ovisna ovarijska cista, koja je usko povezana s neplodnošću i sa smanjenom ovarijskom rezervom. Pretpostavljenih mehanizama te povezanosti ima nekoliko među kojima su najznačajniji oštećenje jajnika samom prisutnošću endometrioma i smanjenje ovarijske rezerve tijekom operacije uslijed uklanjanja zdravog tkiva ovarija koje se nalazi u okolini ciste. Mnogo je dijagnostičkih metoda pomoću kojih možemo utvrditi prisutnost endometrioma s velikom vjerojatno, ali jedina sigurna dijagnoza je patohistološki nalaz. Nema konsenzusa po pitanju načina liječenja endometrioma, iako se danas u pravilu najčešće pristupa laparoskopskoj operaciji.

Mnoge studije su pokazale kako je ovarijska rezerva neupitno smanjena nakon operacije endometrioma iako prema dosadašnjim saznanjima to ne utječe drastično na stopu zanošenja pošto funkcija kontralateralnog jajnika ostaje normalna.

Ključne riječi: ovarijska rezerva, endometriom, AMH, neplodnost

Summary

Ovarian reserve before and after endometrioma surgery

Matea Crnković

Ovarian reserve is defined as the number of oocytes in the ovary that are available for folliculogenesis. Determining ovarian reserve is important in evaluating and treating infertility, as well as in predicting the outcomes of assisting reproduction methods. There is no test available today that could directly measure number of oocytes. Therefore, in order to estimate the ovarian reserve different tests are being used, including measuring levels of hormones and knowing the physiological grounds for reproduction. Test used in determining the ovarian reserve can be divided in two groups, passive and dynamic. Passive tests include measuring serume levels of FSH, oestradiol, AMH, inhibin-B as well as measuring AFC, ovarian volume and ovarian vascularisation. Dynamic tests are clomiphene citrate challenge test, egsogeneous FSH test and gonadotrophins challenge test. As neither one of this methods is considered to be ideal, the best way to determine ovarian reserve is to combine them.

Endometrioma is a benigb, oestrogen dependant cyst, which is strongly related to infertility and to diminished ovarian reserve. There are several suggested mechanisms to explain that correlation, the most significant being damage of the ovary caused by the presence of the endometrioma itself and removal of healthy ovarian tissue during surgery. Many diagnostic methods are being used to determine the presence of endomerioma, but the only confirmation is the pathohistological one. No consensus has been reached regarding endometrioma treatment. However, laparoscopic surgery is the most common way to treat endometiroma.

Many studies have shown that the ovarian reserve is undoubtedly diminished following endometrioma surgery. However, studies have also shown that pregnancy rates in such patients do not seem to be significantly lower which is mostly atributed to the normal fucntion of the contralateral ovary.

Key words: ovarian reserve, endometrioma, AMH, infertility

1.Uvod

Zbog rastućeg trenda odgađanja začeća i rađanja porasla je potreba za daljnim razvojem metoda potpomognute oplodnje, a samim time i procjene ovarijske rezerve kao metode njenog određivanja budući da je poznato kako je upravo ovarijska rezerva najbolja metoda procjene ishoda metoda potpomognute oplodnje.

U kontekstu potpomognute oplodnje, razvijaju se strategije kako bi se nadvladao utjecaj starenja jajnika i smanjene ovarijske rezerva na mogućnost zanošenja. Markeri koji se koriste za njeno određivanje, prevenstveno daju uvid u ovarijsku rezervu, te se koriste kako bi se olakšao odabir prikladne terapijske opcije te pri savjetovanju pacijentica o njihovim daljnjim mogućnostima.

Uz sve stariju dob žena koje se odlučuju za trudnoću, velik izazov kliničarima koji se bave umjetnom oplodnjom predstavlja i endometrioza, bolest od koje, prema dosadašnjim procjenama, boluje 6-10 % ženske populacije od kojih je čak 20-40 % subfertilno. Nekoliko je patogenetskih mehanizama putem kojih se pokušava objasniti povezanost endometrioze i neplodnosti; lokalizacija lezije i lokalno oštećenje tkiva (primjerice kod ovarijskog endometrioma), priraslice te oštećenje nastalo prilikom samog operativnog zahvata.

Cilj ovog rada je utvrditi utječe li endometriom sam po sebi, kao i njegovo uklanjanje putem operativnog zahvata, na smanjenje ovarijske rezerve i ukoliko utječu, u kolikoj je to mjeri.

.

2. Ovarijska rezerva

2.1. Definicija

Ovarijska rezerva termin je koji se koristi za opisivanje sposobnosti jajnika da osigura adekvatan broj kvalitetnih oocita, sposobnih za oplodnju, što će rezultirati uspješnim začećem. Usko je povezana s reproduktivnim potencijalom te ukoliko je smanjena u pravilu dovodi do lošijeg odgovora na stimulaciju gonadotropinima te do općenito smanjenog uspjeha metoda potpomognute oplodnje

2.2. Dob i broj oocita

Ženske gamete, oocite proizvode se za vrijeme embriogeneze nakon čega se njihov broj postupno smanjuje tijekom života. Tijekom ranog embrionalnog razvoje otprilike 2000 primordijalnih zametnih stanica migrira u gonadalne nabore nakon čega slijedi stadij brze mejotičke diobe. Do 20. tjedna gestacije svaki ovarij sadrži oko pet do sedam milijuna folikula nekon čega njihov broj počinje postupno opadati, tako da je pri rođenju u svakom jajniku prisutno od 266000 do 472000 oocita. Tijekom fetalnog razdoblja i djetinjstva, razvoj folikula se prekida u ranom antralnom stadiju. Od puberteta do menopauze dolazi do potpunog sazrijevanja i ovulacije, ali je svega manje od 0,1 %, odnosno oko 400, oocita koje su prisutne pri rođenju predoređeno za potpuno sazrijevanje i ovulaciju tijekom reproduktivnog razdoblja života žene. Preostale oocite će degenerirati procesom atrezije folikula koji počinje već u 15. tjednu gestacije, tako da do menarhe ostane oko 500 000 folikula sveukupno, a taj proces će se nastaviti sve do kraja života. U dobi od otprilike 37,5 godina, kada preostane svega oko 25000 folikula, brzina kojom se odvija atrezija se udvostručuje što rezultira izrazito povećanim gubitkom folikula u preimenopauzalnom razdoblju. U vrijeme menopauze, koja se obično javlja u prvoj polovici šestog desetljeća, preostane svega 1000 folikula što je neke autore navelo na zaključak da je upravo broj od 1000 folikula taj prag koji će dovesi do prestanka menstruacije. Povećani gubitak oocita dovodi do smanjenog uspjeha metoda potpomognute oplodnje pošto je inicijalno smanjen broj dostupnih oocita.

2.3. Dob i kvaliteta oocita

Kvaliteta oocita, kao i njihov broj, nesumnjivo opada s dobi te rezultira u smanjenoj mogućnosti reprodukcije u žena uznapredovale dobi. Tijekom najvećeg dijela života žene, oocite su zaustavljene u profazi prve mejotičke diobe što ih čini naročito osjetljivima na štetne učinke spontanih mutacija, endogenih hormona i izloženosti

toksičnim čimbenicima. Proces starenja ne utječe na samu sposobnost oocita da budu oplođene budući da su mnoge studije pokazale sličnu stopu fertilizacije između oocita mlađih i onih starijih žena, ali su suprotno tome zabilježene veće stope spontanih pobačaja, kao i manje stope implantacije u odnosu na embrije dobivene iz oocita mlađih žena. Smanjena mogućnost starijih oocita da ostvare implantaciju se djelomično pripisuje sklonosti tih oocita da stvaraju aneuploidne embrije. Incidencije aneuploidije je, pak, usko povezana s dobi majke budući da njena incidencija raste za 5% za djecu majki u dobi od 30 do 35 godina u odnosu na majke od 25 do 29 godina, a još dodatnih 5% u dobnoj skupini majki od 36 do 39 godina. Kod metoda potpomognute oplodnje aneuploidija korelira s nižim stopama fertilizacije oocita i implantacije embrija, kao i s lošijim razvojem samog embrija. U životinjskim modelima kada su oocite izložene produljenom djelovanju luteinizacijskog hormona in vitro i in vivo u smislu odgađanja oplodnje vidljive su povećana učestalost aneuploidije te smanjena kvaliteta embrija, kao i općenito lošije stope preživljenja samih embrija. Moguće je da sličan proces nastupa kod ljudi budući da produljeni interval između ovulacije i inseminacije rezultira povećanom incidencijom spontanih pobačaja.

Degeneracija oocita, koja zapravo predstavlja sponatno razdvajanje kromosoma u dvije kromatide, također je povezana s dobi budući da starenje oocita in vitro, iako se razlikuje od prirodnog strenja oocita, također rezultira povećanom učestalošću fragmentacije kromosoma. Citogenetska analiza oocita žena starijih od 35 godina koje tijekom IVF i/ili ICSI postupka nisu mogle biti oplođene pokazala je značajno veću učestalost kromosomske degeneracije u odnosu na oocite žena mlađih od 35 godina.

2.4. Značaj ovarijske rezerve

Brojni su dokazi da je smanjena ovarijska rezerva do koje dolazi zbog starenja jajnika primarni razlog smanjene mogućnosti začeća i lošeg odgovora na ovarijsku stimulaciju tijekom metoda potpomognute oplodnje. Težnja da žene sve kasnije rađaju, koja se u zadnje vrijeme javlja u zapadnim zemljama, povećala je značaj smanjene ovarijske rezerve kao odlučujućeg čimbenika koji će odrediti njihovu mogućnost začeća (Evers 2002).

2.5. Procjena ovarijske rezerve

Metode procjene ovarijske rezerve se grubo mogu podijeliti u dvije skupine; pasivne i dinamičke ili aktivne. Dok se pasivnim metodama mjeri postojeće stanje, primjerice primjenom analize određenih hormona u krvi ili pregledom ultrazvukom, aktivne metode predmnijevaju korištenje egzogene tvari, odnosno lijeka, te mjerenje odgovora jajnika na stimulaciju. Cilj obiju vrsta metoda je pokušaj procjene kvalitete i kvantitete oocita, ali se s obzirom na relativno nisku specifičnost i osjetljivost u pravilu koriste kao screening testovi.

2.5.1. Pasivna procjena ovarijske rezerve

2.5.1.1. Serumska razina FSH

Kako su se razvijale metode potpomognute oplodnje, prepoznata je povezanost FSH rane folikularne faze i reproduktivnog ishoda. Povišene vrijednosti FSH u serumu izravan znak hipofizarne kompenzacije za stariji jajnik slabijeg odgovora budući da smanjen broj oocita, kao i smanjena proizvodnja ovarijskih hormona, u prvom redu estradiola, negativnom povratnom spregom putem hipotalamus/hipofiza sustava uzrokuju povećanu sekreciju FSH. Kvaliteta oocita bi također posredno mogla biti određena pomoću razine FSH pošto su neki autori opisali povezanost između povišene serumske razine FSH i aneuploidije (Nasseri et al. 1999). Kao kod mnogih drugih metoda procjene u reproduktivnoj medicini, i kod procjenjivanja razine FSH ključan je odabir pravog vremenskog trenutka. U pravilu se test radi 2. ili 3. dana menstrualnog ciklusa,a nomogrami koji se koriste za procjenu FSH su temeljeni na vrijednostima dobivenim upravo 3. dana ciklusa, tako da preveliko odstupanje od tog vremenskog okvira može smanjiti vrijednost

samog testa. Ipak, kako su vrijednosti FSH u pravilu stabilne od 2. do 5. dana menstrualnog ciklusa, određivanje u tom vremenskom okviru će u pravilu pružiti adekvatne rezultate. Žene koje su bile podvrgnute IVF postupku, a 3. dana ciklusa im je razina FSH bila niža od 15 mIU/ml su imale dvostruko veću šansu začeti nego žene čija je razina FSH bila između 15 i 24,9 mIU/ml (Scott et al. 1993).

Također treba uzeti u obzir i mjesečne varijacije u razini FSH 3. dana menstrualnog ciklusa, budući da mnoge žene imaju nestabilne serumske razine FSH kada se mjeri 3. dana ciklusa nekoliko mjeseci za redom. Općenito uzevši, kod žena mlađih od 40 godina kod kojih postoji podatak o povišenim bazalnim vrijednostima FSH očekuje se smanjen broj prikupljenih *oocita unatoč eventualnim normalnim vrijednostima FSH u tom konkretnom ciklusu.* Kod žena starijih od 40 godina podatak o prethodno povišenim razinama FSH ima još veći značaj budući da govori u prilog smanjenom ovarijskom odgovoru na stimulaciju, smanjenoj kvaliteti embrija, smanjenoj stopi implantacije te stopama začeća u odnosu na žene s normalnom ovarijskom rezervom (Roberts et al. 2005).

2.5.1.2. Serumska razina estradiola

Dva su glavna fiziološka izvora estradiola. Većim dijelom estradiol se sintetizira u granuloza stanicama ovarija, a manjim dijelom nastaje perifernom pretvorbom iz testosterona u adipocitima. Također se u malim količina estradiol sintetizira i u kori nadbubrežne žlijezde, mozgu i određenim endotelnim stanicama. Povišene razine estradiola tijekom ranog menstrualnog ciklusa upućuju na neprikladan stadij folikularnog razvitka što se najčešće događa starenjem ovarija ili ukoliko zaostane ovarijska folikularna cista iz prethodnog menstrualnog ciklusa. Iako prvobitna istraživanja nisu pokazala značajnu povezanost serumske razine estradiola (Scott et al. 1993) novije studije pokazuju kako je razina estradiola iznad 80pg/ml, mjerena 3. dana ciklusa, povezana s većom učestalošću neuspjeha IVF postupka i smanjenom stopom začeća (Smotrich et al. 1995). Zaključno, bazalna vrijednost estradiola u kombinaciji sa serumskom razinom FSH i kronološkom dobi žene ima korisnu prognostičku vrijednost kod savjetovanja žena uznapredovale reproduktivne dobi koje razmatraju indukciju ovulacije i ostale metode potpomognute oplodnje (Buyalos et al. 1997).

2.5.1.3. Anti-Müllerov hormon (AMH)

AMH je dimerni glikoprotein koji koči razvoj Müllerove cijevi u muških embrija. Može ga se detektirati kod muške djece, dok kod ženske djece u pravilu nije prisutan sve do puberteta kad ga kada ga granuloza stanice preantralnih i malih antralnih folikula počinju proizvoditi u svrhu sprečavanja pretjerane *regrutacije* oocita uzrokovane FSH-om. Iako relativno nov marker u određivanju ovarijske rezerve, za sad se pokazao poprilično obećavajućim. Naime, smatra se da je upravo AMH prvi marker koji se mijenja s dobi te samim time pruža uvid u smanjenje ovarijske rezerve ranije od drugih dostupnih markera. Nadalje, ne treba se mjeriti u točno određeno vrijeme menstrualnog ciklusa, te su utvrđene manje promjene iz mjeseca u mjesec što su mu velike prednosti u odnosu na FSH (La Marca et al. 2007.). Također, njegova uporaba nije ograničena na pacijentice koje prethodno nisu primale GnRH agoniste pošto oni ne djeluju na serumsku razinu AMH. Prema dosadašnjim obečavajućim rezultatima, AMH bolje korelira s brojem oocita prikupljenih tijekom IVF-a nego dob, FSH, LH, estradiol i inhibin-B što ga čini izrazito pogodnim pretkazateljem ovarijske rezerve (Riggs et al. 2008.)

2.5.1.4. Inhibin-B

Inhibin-B je heterodimerični protein koji je strukturno sličan AMH te također pripada superobitelji TGF-β. Proizvode ga granuloza stanice malih antralnih folikula, a funkcija mu je selektivna inhibicija hipofizarnog oslobađanja FSH. Prisutan je kod žena reproduktivne dobi, dok se u normalnim okolnostima ne nalazi u postmenopauzalnih žena. Dominanto se proizvodi tijekom rane i srednje folikularne faze, dok inhibin-A dominira u kasnoj folikularnoj i lutealnoj fazi. Interes za određivanje koncentracije inhibina-B je rastao kako se shvaćala njegova povezanost s FSH. Utvrđeno je da su njegove koncentracije značajno snižene kod žena starijih od 35 godina. Također je ustanovljeno kako koncentracije inbina-B niže od 45 pg/ml izmjerene 3. dana menstrualnog ciklusa koreliraju sa slabijim odgovorom na stimulaciju gonadotropinima, smanjenim brojem prikupljenih oocita i smanjenom stopom začeća u odnosu na pacijentice čija je razina bila iznad 45 pg/ml (Seifer et al. 1997.). Iako su ti rani rezultati bili obečavajući, novija saznanja

upućuju na to da je veliki postotak lažno pozitivnih nalaza vezan uz inhibin-B što može dovesti do neprikladnog isključenja pacijentica iz IVF postupka.

2.5.1.5. Broj antralnih folikula (antral follicle count-AFC)

Određivanje broja antralnih folikula pomoću transvaginalnog ultrazvuka koristi se kao metoda procjene gonadalnog statusa i aktivnosti prije započinjanja i tijkom liječenja neplodnosti. Pokazalo se da broj folikula promjera od 2 do 5 mm prisutan prvog ili drugog dana menstrualnog ciklusa predviđa ovarijski odgovor na stimulaciju gonadotropinima. Primjerice, kod pacijentica kod kojih je AFC bio manji od 3 utvrđen je veći postotak prekida IVF postupaka, smanjena stopa zanošenja i smanjena stopa implantacije. Također je ustanovljeno da neke mlađe žene, koje imaju normalnu bazalnu razinu FSH, a unatoč tome ne mogu začeti, istovremeno imaju i smanjen AFC te su predisponirane za lošiji odgovor na stimulaciju. Negativne strane AFC-a uključuju subjektivnost liječnika koji ga određuje i biološke varijacije, ali je njegova sposobnost predviđanja lošeg ovarijskog odgovora ipak veća u odnosu na FSH, što ga prema mnogima čini testom prvog izbora. Zaključno, AFC u kombinaciji s bazalnim razinama FSH i dobi pacijentice je koristan i povećava senzitivnost metoda procjene ovarijske rezerve (Chang et al. 1998).

2.5.1.6. Vaskularizacija ovarija

Kako je primjenom transvaginalnog ultrazvuka praćenje indukcije ovulacije postalo jednostavnije, neki autori dosjetili su se primijeniti ultrazvuk kao metodu procjene ovarijske rezerve, odnosno prije početka same stimulacije jajnika. Uvođenje transvaginalnog kolor Doppler ultrazvuka u standardnu kliničku praksu omogućilo je neinvazivnu procjenu vaskularizacije jajnika i maternice. Ipak kolor Doppler ima izvjesna ograničenja u kvantitativnoj procjeni vaskularizacije; manje je učinkovit od pulsnog Dopplera u procjeni protoka krvi nižih brzina kakvog nalazimo u mikrovaskulaturi te je ovisan o kutu zbog čega ne može detektirati protok krvi koji je na približno 90º u odnosu na sondu. Suprotno tome, pulsni Doppler omogućuje bolji uvid u mikrovaskularizaciju te je neovisan o kutu što ga čini metodom izbora u procjeni perifolikularnog protoka krvi kako u prirodnim, tako i u stimuliranim ciklusima. Tijekom razvoja folikula, stromalne krvne žile ovarija su te koje primarno

opskrbljuju preantralne folikule krvlju. Nekoliko studija pokazalo je korelaciju između ovarijskog stromalnog krvnog protoka i sposobnosti odgovora jajnika na stimulaciju. Veliki perifolikularni krvni protok tijekom rane faze menstrualnog ciklusa je povezan s većim brojem rastućih folikula, većim brojem prikupljenih oocita te ukupno većom stopom zanošenja. Kada se ova metoda primijenila u vrijeme prikupljanja oocita, ustanovljena je statistički značajno veća stopa zanošenja ukoliko je barem jedan embrio nastao iz folikula kroz koji je povećana vaskularizacija (Robson et al. 2008.). Metaanaliza koja bi odredila važnost prediktivne uloge ovarijske vaskularizacije u procjeni odgovora na stimulaciju nije još provedena pošto su prevelike razlike u opremi i postupcima mjerenja u različitim studijama koje su proučavale ovu tematiku.

2.5.1.7. Volumen ovarija

Volumen ovarija mjeri se transvaginalnim ultrazvukom, a mjere koje se određuju su ukupan volumen ovarija, volumen manjeg ovarija i prosječan volumen ovarija. Tijekom života žene volumen ovarija se mijenja od prosječno 0.7 cm3 sa 10 gdoina na prosječno 5,8 cm3 s 18 godina. Ustanovljeno je da su totalni volumen ovarija i volumen manjeg ovarija dobri prediktori, neovisni o dobi majke, za procjenu broja prikupljenih oocita i embrija (Syrop et al. 1995.). Volumen ovarija, mjeren transvaginalnim ultrazvukom, opisan je u različitim studijama kao metoda procjene ovarijske rezerve te se smatra klinički važnim prediktorom uspjeha metoda potpomognute oplodnje. Također je ustanovljeno da je bolji za procjenu ovarijske rezerve od serumskih koncentracije FSH i estradiola mjerenih 3. dana menstrualnog ciklusa. Ipak, čak i kad se koristi iznimno nizak prag kao abnormalan ovarijski volumen, ako se koristi kao jedini pokazatelj nije točan u procjeni uspjeha IVF postupka. Nadalje, metaanalizom koja je uspoređivala razne metode procjene ovarijske rezerve zaključeno je da se mjerenje volumena jajnika ne bi trebalo koristiti kao rutinski test u određivanju ovarijske rezerve (Broekmans et al. 2006.).

2.5.2. Dinamička procjena ovarijske rezerve

2.5.2.1. Provokacijski test klomifen citratom (clomiphene-citrate challenge test- CCCT)

Provokacijski testovi razvijeni su kako bi se omogućilo određivanje ovarijske rezerve u dimaičkim, klinički reprezentativnijim uvjetima. Jedan od takvih testova je i provokacijski test klomifen citratom koji uključuje mjerenje FSH 3. dana, zatim primjenu 100 mg klomifen citrata od 5. do 9. dana i ponovno određivanje serumske razine FSH 10. dana menstrualnog ciklusa. Kada se daje rano u menstrualnom ciklusu, uzrokuje povišenje razine FSH. Ukoliko razina FSH sljedećeg dana padne na normalne vrijednosti to je znak normalne ovarijske rezerve. Abnormalni rezultat testa je definiran kao abnormalno visoka razina FSH 10. dana te je znak smanjene ovarijske rezerve. Smatra se kako bi CCCT mogao biti bolji pokazatelj osame razine FSH pošto se razine FSH mjere dva puta, a dodatak klomifen citrata može otkriti sniženu ovarijsku rezervu kod žena čija je bazalna razina FSH normalna. Ipak nedavnom metaanalizom ustanovljeno je da oba testa imaju sličnu vrijednost u predviđanju zanošenja kod žena koje koriste postupke potpomognute oplodnje te da normalan rezultat testa ima nisku prediktivnu vrijednost, dok abnormalan rezultat u dobroj mjeri predviđa loš ishod liječenja neplodnosti. Daljnje komparativne studije pokazale su kako u predviđanju ishoda potpomognute oplodnje nije ništa bolji u odnosu na AFC ili FSH. Kako CCCT nema jasnu prednost pred mjerenjem bazalne razine FSH, osim one teoretske, a također je povezan s potencijalnim nuspojavama, u kliničkoj praksi preferira se određivanje FSH (Jain et al. 2004.).

2.5.2.2. Egzogeni FSH test ovarijske rezerve

Egzogeni FSH test nastao je kao screening metoda za procjenu uspjeha IVF postupka. Sastoji se od mjerenja bazalne razine FSH i estradiola nakon čega slijedi primjena standardne intramuskularne doze od 300 IU pročišćenog FSH 3. dana menstrualnog ciklusa. 24 sata kasnije, provjeri se razina estradiola. Primjena egzogenog FSH daje dinamičku komponentu mjerenju FSH te je ustanovljeno kako kako je podložnija manjim promjenama među pojedinim ciklusima. Test oduzima mnogo vremena te se rijetko koristi u klničkoj praksi zbog čega vrijednost

ovog pokazatelja kao neovisnog prediktivnog čimbenika nije još u potpunosti utvrđena (Kwee et al. 2004.).

2.5.2.3. Stimulacijski test GnRH agonistima

GnRH je tropni peptidni hormon koji se sintetizira u hipotalamusu, a u fiziološkim uvjetima potiče adenohipofizu na izlučivanje FSH i LH. Ti procesi regulirani su jačinom i frekvencijom pulsatilnog lučenja GnRH te androgenima i estrogenima mehanizmom povratne sprege. Aktivnost GnRH izrazito je niska tijekom djetinjstva,a povećava se tijekom puberteta i adolescencije. Tijekom reproduktivne dobi, pulsatilna aktivnost GnRH je ključna za reproduktivnu funkciju, a kontrolirana je mehanizmom negativne povratne sprege. Analozi GnRH su peptidni hormoni koji se vežu na receptor za GnRH putem kojeg oponašaju njegov biološki učinak. Fiziološki odgovor na GnRH agoniste se sastoji od prvotnog velikog porasta koncentracije estradiola nakon čega slijedi njegova značajna supresija. Sukladno tome, pretpostavljalo se kako bi latentna smanjenja ovarijske rezerve mogla biti otkrivena određivanjem razlika u koncentracijama endogenih gonadotropina i estradiola nakon primjene GnRH agonista. Suprotno provokacijskom testu klomifen citratom, ovom metodom mogu se istovremeno mjeriti hipofizarni gonadotropni odgovor i odgovor ovarija. Kada se koristi kod žena s redovitim menstrualnim ciklusima, pokazao se kao test izvrsne točnosti u predviđanju lošeg odgovora na metode potpomognute oplodnje (Broekmans et al. 2006.).

2.5.2.4. Prijašnji odgovor na gonadotropine tijekom IVF postupka

Metode pregledavanja podataka iz prethodnog, po mogućnosti nedavnog, IVF postupka pruža izrazito korisne informacija u budućim mogućnostima liječenja neplodnosti. Podaci o stopi oplodnje, kvaliteti embrija, fragmentaciji, danu transfera embrija i slični mogu biti korisni kliničaru u oblikovanju novog protokola stimulacije. Za razliku od ostalih dostupnih testova kao što su mjerenje bazalne razine FSH i estradiola, ultrazvuk ili tradicionalni provokativni testovi, ova metoda nesumnjivo pruža bolji uvid u individualne reproduktivne mogućnosti svake pacijentice. Kada je dostupna, najbolji je dinamički test ovarijske steroidogeneze, statusa embrija i nidacije blastociste. Metaanaliza koja je procijenila trenutno

dostupne testove u procjeni ovarijske rezerve identificirala je prijašnji odgovor na gonadotropine kao najboljeg predstavnika zalihe primordijalnih folikula. Kako većina pacijentica koje pokušavaju zanijeti metodama potpomognute oplodnje nema te podatke, jasno je kako je ova metoda korisna samo od onih koje su već prethodno na taj način poušavale zanijeti. Upravo ta karakteristika čini ju komplementarnom ostalim metodama procjene ovarijske rezerve budući da je njihova glavna svrha procijeniti inicijalni odgovor na stimulaciju prije početka samog postupka. Iako još nije točno kvanitificirana prediktivna sposobnost procjene učinka IVF-a ove metode, pojedini autori zalažu se za ulazak u prvi ciklus IVF postupka bez ikakvog prethodnog određivanja ovarijske rezerve (Broekmans et al.2006.).

2.5.3. Biopsija jajnika

Na anatomskoj razini, reproduktivni potencijal je jednostavno broj primordijalnih folikula u kori jajnika koji su u danom trenutku sposobni proizvesti vijabilnu oocitu. Pojedini autori smatraju kako je direktno određivanje folikularne gustoće iz tkiva jajnika točnije od trenutno dostupnih biokemijskih i ultrazvučnih testova (Lass 2004.). Potencijalni praktični nedostaci su nepravilna raspodjela primordijalnih folikula unutar kore jajnika te ograničena količiina tkiva koja je dostupna zbog čega dobiveni uzorak tkiva ne mora nužno biti reprezentativan. Kako bi se procijenila korist i prikladnost biopsije jajnika u određivanju fertilnog potencijala dizajnirana je studija koja je mikroskopski proučavala operativno uklonjene jajnike žena koje su bile podvrgnute ooforektomiji zbog razloga nevezanog uz patologiju samog jajnika. Rezultati te studije pokazali su izrazito veliku varijaciju raspodjele folikula unutar kore jajnika zbog čega, uz invazivnu prirodu zahvata te rizike koji prate svaki operativni zahvat, biopsija jajnika nije zaživjela u kliničkoj praksi kao metoda procjene ovarijske rezerve (Lambalk et al. 2004.).

3. ENDOMETRIOZA

3.1. Definicija

Endometrioza je bolest koja se definira kao prisutnost o estrogenu ovisnog endometralnog tkiva (žlijezda i strome) izvan maternice. S druge strane adenomioza je prisutnost endometralnog tkiva unutar mišićnog sloja odnosno miometrija maternice, te se nekada smatrala podvrstom endometrioze, a danas je prepoznata kao zaseban klinički entitet. Prema sadašnjim saznanjima otprilike 20-40 % žena koje boluju od endometrioze je subfertilno što tu bolest čini bitnim izazovom u ginekološkoj praksi .

3.2. Etiologija i patogeneza

Nekoliko teorija pokušava objasniti patogenezu i uzrok ove bolesti. Jedna od najpoznatijih je svakako teorija „retrogradne menstruacije“ koja pretpostavlja retrogradni tok menstrualne krvi zajedno s vijabilnim stanicama endometralnog tkiva iz maternice kroz jajovode u trbušnu šupljinu gdje se kasnije te stanice implantiraju. U prilog toj teoriji govore najčešća sijela endometrioze koja su: jajnik, uterosakralni ligamenti, zdjelični peritonej, rektovaginalni prostor itd. Nedostatak te teorije je nemogućnost objašnjenja pojava endometralnog tkiva na udaljenim organima kao što su npr. pluća. Novije teorije uključuju metaplastičku pretvorbu celomskog epitela te limfogenog i hematogenog širenja stanica endometralnog tkiva. Ipak, najvjerojatnije je da se ne radi o jedinstvenom uzroku, nego da se radi o multifaktorskoj bolesti čija patogeneza tek mora biti razjašnjena.

3.3. Klinička prezentacija

S obzirom da se radi o bolesti ovisnoj o estrogenu, to endometralno tkivo koje se nalazi izvan maternice je, kao i normalni endometrij, sadrži receptore za estrogen te je samim time podložno hormonskim promjenama tijekom menstrualnog ciklusa. Zbog toga dolazi do mikroskopskog unutarnjeg krvarenja koje posljedično dovodi do upalnog odgovora, neovaskularizacije i stvaranja fibroznog tkiva. Svi ti čimbenici zajedno su odgovorni za kliničku prezentaciju bolesti. Najčešći simptomi ove bolesti su: dismenoreja, teško ili nepravilno krvarenje, bol u zdjelici, bol u donjem dijelu abdomena, bol u leđima, a otprilike jedna trećina žena koje boluju od

ove bolesti ostaje asimptomatsko. Simptomi se najčešćce javljaju ciklično, a česte su i egzacrbacije bolesti za vrijeme menstruacije

3.4. Terapijske mogućnosti

Nekoliko je terapijskih mogućnosti koje uključuju simptomatsku terapiju, medikamentoznu hormonsku terapiju te kirurško liječenje. U pravilu se odluka o odabiru vrste liječenja temelji na težini simptoma, dobi pacijentice, njenoj želji o kasnijim reproduktivnim mogućnostima, te potencijalnim kontraindikacijama za pojedine vrste terapije. Za empirijsko liječenje boli (bez kirurške potvrde) koriste se primarno analgetici i kombinirani kontraceptivi koji su prije svega prikladni za mlađe pacijentice s blažim oblikom bolesti. S druge strane okosnicu medikamentozne terapije čine kombinirana kontraceptivna pilula, danazol,progestini (medroksiprogesteron acetat) i agonisti GnRH, koji su svi podjednako učinkoviti u pogledu smanjenja simptomatologije, odnosno prvenstveno boli. Kirurško liječenje može u širem smislu biti podijeljeno na tri glavne vrste. Konzervativna operacija je tip operacije kod koje je očuvana mogućnost daljnje reprodukcije. S druge strane, semikonzervativna operacija onemogućuje reprodukciju, ali je funkcija jajnika očuvana. Konačno, kod treće vrste operativnog zahvata, radikalne operacije, uklanjaju se i jajnici i maternica, te ne postoji nikakva mogućnost kako daljnje reprodukcije, tako ni normalnog funkcioniranja jajnika. Odluka o odabiru vrste kirurškog liječenja temelji se na dobi pacijentice, želje za daljnjim reproduktivnim mogućnostima i procjeni o kasnijoj kvaliteti života.

3.5. Prognoza bolesti

Endometrioza se spontano povlači kod otprilike jedne trećine pacijentica koje nisu podvrgnute nikakvoj aktivnoj terapiji. Ipak, u većini slučajeva radi se o progresivnoj bolesti s pratećim morbiditetom. Velik broj pacijentica dobro odgovara na medikametnoznu terapiju, u pogledu smanjenja boli, ali nažalost takva vrsta terapije ne poboljšava reproduktivne mogućnosti. Također, kod polovice njih, 5 godina nakon medikamentozne terapije dolazi do povrata simptoma. Suprotno tome, minimalno invazivna kirurška terapija nudi veće izglede za mogućnost začeća, ali nije toliko učinkovita kod smanjenja boli. Radikalna operacija, totalna

histerektomija s obostranom salpingoooforektomijom, pokazala se kao najbolje rješenje za dugotrajno smanjenje boli, ali je ta opcija rezervirana samo za pacijentice koje su izrazito ograničene bolešću, te za one koje nemaju nikakvu želju za daljnjim potomstvom. S obzirom da nema idealne terapijske opcije koja bi i smanjivala simptome i očuvala u potpunosti reproduktivnu funkciju još uvijek nije postignut konsenzus o liječenju endometrioze te je odluka individualna za svaku pacijenticu i ovisi primarno o njenoj dobi i želji očuvanja reproduktivne funkcije.

4. ENDOMETRIOM

4.1. Definicija

Ovarijski endometriom je benigna, o estrogenu ovisna cista koja se često može naći u žena reproduktivne dobi. Drugi naziv za endometriom je „čokoladna cista“ zbog toga što sadrži gustu staru krv koja izgleda kao tamno smeđa tekućina.

4.2. Prevalencija

Procijenjeno je da otprilike 17-44 % žena koje boluju od endometrioze ima endometriom. Štoviše, prevalencija endometrioma je u skupini subfertilnih žena čak 17% što govori u prilog teoriji da su endometriomi, kao i endometrioza, usko povezani s neplodnošću.

4.3. Etiologija i patogeneza

Točan mehanizam nastanka endometrioma nije poznat, ali postoje tri glavne teorije koje isti pokušavaju objasniti. Prva je Hughesdonova teorija iz 1957.g. koja pretpostavlja da zbog retrogradnog toka menstrualne krvi iz maternice kroz jajovode u trbušnu šupljinu dolazi do implantacije stanica endometralnog tkiva na površinu jajnika koje kasnije krvari, te se invaginira i formira pseudocistu (Hughesdon 1957). Ova teorija je izrazito značajna kod terapije endometrioma jer je prema njoj korteks ovarija zapravo unutarnja stijenka pseudociste, te se kod odstranjenja pseudociste automatski mora odstraniti i dio ovarijskog korteksa. Druga teorija govori da do invaginacije ne dolazi zbog krvarenja endometralnog implantata na površini jajnika, već da se radi o metaplastičnoj promjeni celomskog epitela invaginiranog u ovarijski korteks (Donnez et al. 1996.). Konačno, zadnja teorija je potpuno suprotna prethodnim dvjema, te govori da se zapravo radi o endometrijskog pretvrobi primarno funkcionalne ciste jajnika (Nezhat et al 1992.). Kako postoje argumenti koji govore u prilog svakoj od ovih triju teorija, najvjerojatnije je da ne postoji jedinstveni uzročni čimbenik koji bi bio odgovoran za nastanak endometrioma, već da se radi o multifaktorskoj bolesti.

4.4. Dijagnostika

Endometriomi mogu biti unilateralni ili bilateralni. Bilateralne endometriome nalazimo u otrpilike jedne trećine pacijentica s endometriomom. Na dijagnozu možemo posumnjati već na temelju kliničke slike koja je gotovo istovjetna onoj kod endometrioze te uključuje bol u zdjelici, dismenoreju, dispreuniju i dr. Kako se radi o bolesti ovisnoj o estrogenu, simptomi se javljaju ciklično i česte su egzacerbacije tijekom menstruacije, kad zbog hormonalnih promjena dolazi i do krvarenja u pseudocistu. Pomoć u dijagnostici je i transvaginalni ultrazvuk koji može razlikovati endometriom od ostalih benignih tumora i cista jajnika. Van Holsbeke et al. Navode da je najbolji ultrazvučni marker koji diferencira endometriom od ostalih adneksalnih masa u premenopauzalnih žena ehogenost tekućine unutar ciste s osjetljivošću od 73 % i specifičnošću od 94 % (Van Holsbeke et al. 2010.). Također je ustanovljeno da je pomoću transvaginalnog ultrazvuka moguće ustanoviti prisutnost adneksalnih priraslica što je kasnije značajno u odabiru vrste terapije (Guerriero et al. 2010.). U zadnje vrijeme sve popularniji postaje 3D ultrazvuk pomoću kojeg je pokazano da je MGV (mean grey value) značajno viša kod ovarijskih endometrioma u usporedbi sa svim ostalim ovarijskim cistama, a u kombinaciji s B-mode ultrazvukom ima osjetljivost od 80% i specifičnost od 91% (Alcázar et al. 2010.). Ipak, unatoč svim tim metodama koje omogućavaju dijagnostiku endometrioma, zlatni dijagnostički standard je laparoskopija s patohistološkom potvrdom dijagnoze.

4.5. Terapijske mogućnosti

Terapija ovarijskog endometrioma je još uvijek kontroverzna tema te ovisi o mnogim čimbenicima uključujući ovarijsku rezervu procijenjenu prije odabira terapijske opcije, lokaciji ciste, radi li se o bilateralnom ili o unilateralnom endometriomu, dobi pacijentice i prethodno primjenjenim terapijskim postupcima. Ipak, zbog povezanosti medikamentozne terapije s izostankom ovulacije, a time i neplodnošću postoji generalni konsenzus da endometriome poželjno treba liječiti kirurški (Benaglia 2009).

4.5.1. Odabir terapijske opcije

4.5.1.1. Ovarijska rezerva

Mnoge studije pokazale su da kirurško odstranjenje endometrioma smanjuje ovarijsku rezervu s obzirom da se i tijekom najpoštednije operacije neminovno odstrani dio zdravog tkiva ovarija (ref 3-11, članak metaanaliza Raffi). Nedavna metaanaliza pokazala je smanjenje razine AMH u serumu od 40 posljedično cistektomiji (Raffi et al. 2012). Sukladno tome, kod žena koje su inicijalno imale smanjenu ovarijsku rezervu (razina serumskog AMH<0.5 ng/ml) prikladniji je ekspektativni pristup, a ukoliko je operatvni zahvat neophodan potrebno je prethodno razmotriti tehnike očuvanja fertiliteta (Carnahan 2013).

4.5.1.2. Lateralnost

Kao što je prethodno napomenuto, ovarijska rezerva značajno se smanjuje nakon cistektomije, a ta razlika je još izraženija kod pacijentica s bilateralnim endometriomima (Raffi et al. 2012.). Također, nedavna studija pokazala je da žene koje prije same operacije imaju smanjenu ovarijsku rezervu imaju povećani rizik od insuficijencije jajnika postoperativno (Hwu 2011). Iz tih razloga operacija kod pacijentica s bilateralnim endometriomom trebala bi se izbjegavati kako postoperativno nebi došlo do insuficijencije jajnika s obzirom da se radi o skupini pacijentica s inicijalno smanjenom ovarijskom rezervom.

4.5.1.3. Lokalizacija i veličina ciste

Ne postoji konsenzus o veličini ciste koja bi bila granična vrijednost za operaciju, ali većina autora slaže se da se endometriomi koji otežavaju aspiraciju oocita moraju operativno ukloniti što se ne donosi samo na promjer ciste, već i na njenu lokalizaciju. Prema ESHRE smjernica uputno je operativno ukloniti sve endometriome promjera većeg od 4 centimetra (Kennedy et al. 2005.).

4.5.1.4. Dob pacijentice

U žena mlađih od 35 godina, neplodnost je definirana kao nemogućnost začeća nakon godinu dana održavanja spolnih odnosa bez zaštite. S druge strane, žene starije od 35 godina smatraju se neplodnima ukoliko ne mogu začeti nakon 6

mjeseci nezaštićenih odnosa. Sukladno tome, kod starijih žena koje imaju ovarijski endometriom, vrijeme je svakako faktor koji treba uzeti u obzir kod odabira prikladne terapije. Kod pacijentica s ovarijskim endometriomom, dob i razina AMH, koji služi kao pokazatelj ovarijske rezerve, u obrnuto proporcionalnom su odnosu. Kao što je spomenuto ranije u tekstu, žene koje inicijalno imaju smanjenu ovarijsku rezervu imaju povećani rizik od postoperativne insuficijencije jajnika iz čega proizlazi da starije žene inicijalno imaju povišeni rizik od postooperativne insuficijencije jajnika. S druge strane, kod mlađih pacijentica je utvrđeno da je količina odstranjenih zdravih folikula tijekom cistektomije veća nego kod starijih pacijentica. Općenito su dob pacijentice i količina odstranjenih folikula u obrnuto proporcionalnom odnosu što se može objasniti i fiziološkom involucijom folikula tijekom procesa starenja. Iako prema dosadašnjim saznanjima se kod starijih žena u pravilu ukloni manji broj zdravih folikula tijekom operativnog zahvata, trenutno nema studije koja bi dokazala definitvnu prednost cistektomije u toj skupini pacijentica budući da je smanjeni broj odstranjenih folikula najvjerojatnije rezultat inicijalno smanjene ovarijske rezerve.

4.5.1.5. Prethodni operativni zahvat

Retrospektivna studija (Hayasaka 2011.) ustanovila je da je 45,1 % žena imalo recidivirajući endometriom nakon što su prethodno bile podvrgnute laparoskopskoj eksciziji ciste. U studiji koja je je uspoređivala zanošenje kod neplodnih žena s endometriozom, u skupini pacijentica koje su bile operirane jednom, kumulativna stopa zanošenja bila je 25% nakon 12 mjeseci i 30 % nakon 24 mjeseca. To je značajno više u odnosu na skupinu pacijentica koje si bile podvrgnute drugoj operaciji zbog recidiva endometrioze, a kod kojih je zanošenje bilo 13 % u 12 mjeseci i 22% u 24 mjeseca. Hayasaka et al. su također pratili pacijentice koje su bile podvrgnute drugoj operaciji te su procijenili da je čak 45,5 % njih imalo recidivirajuće endometriome unutar 20,1-21,6 mjeseci (Hayasaka 2011). Kao što je spomenuto ranije u tekstu, tijekom operativnog zahvata može do do oštećenja jajnika, a aditivni učinak koji se pojavljuje tijekom multiplih zahvata može imati izrazito negativno djelovanje na plodnost žene. Zaključno, kod asimptomatskih pacijetica koja su prethodno bile podvrgnute kirurškom zahvatu, IVF je prikladniji terapijski postupak za postizanje trudnoće u odnosu na dodatni kirurški zahvat.

4.5.2. Ekspektativni pristup

Kao što je ranije napomenuto, rizici vezani uz operaciju endometrioma su visoki, a protokol liječenja je još uvijek predmet rasprave, naročito u žena koje žele začeti. Iz etičkih razloga ne postoje dobro dizajnirane randomizirane kontrolne studije koje bi usporedile ekspektativni s kirurškim pristupom (Tsoumpou 2009). Iako ESHRE preporuča laparoskopski operativni zahvat za sve endometriome koje su u promjeru veći od 4 cm (Kennedy 2005), mnogi autori uključujući i Tsoumpou et al. Predlažu promjenu tog protokola budući da operacija ima lošiju stopu zanošenja u odnosu na ekspektativni pristup.

4.5.2.1. Rizici ekspektativnog pristupa

Jedna od komplikacija koja prati ekspektativni pristup je nenamjerna punkcija ciste tijekom prikupljanja oocita što može dovesti do zdjelične upalne bolesti (Benaglia 2008, Suwajankorn 2001,Yaron 1994). Ipak, nije dokazana razlika u kvaliteti oocita i embrija između pacijentica s punktiranom cistom, onih s nepunktiranom i kontrolne skuppine (Suwajankorn 2001). Nadalje, spontana ruptura ciste je također povezana s ekspektativnim pristupom, te kao i punkcija cista, može dovesti do posljedične infekcije, iako nema značajnog utjecaja na budući fertilitet (Huang 2011). Nadalje, kritičai ekspektativnog pristupa smatraju da treba uzeti u obzir rast endometrioma tijekom kontrolirane ovarijske stimulacije. Benaglia et al. su u svojoj studiji pokazali kako nema značajne promjene u veličini endometrioma prije i nakon IVF ciklusa. Ipak, u njihovom uzorku samo 14,3 % cista bilo je promjerom veće od 3 cm te odluka o terapijskom pristupu ostaje individualna za svaku pacijenticu iako je, generalno govoreći, u pacijentica s endometriomom IVF-ICSI postupak siguran. Pojedini autori navode kako je ekspektativnim pristupom moguće propustiti dijagnozu malignoma budući da je jedina definitivna dijagnoza endometrioma patohistološka iako se ultrazvukom može postaviti dijagnoza velike vjerojatnosti. Samo 0,7 % žena razvije maligni tumor iz endometrioma (Stern 2001, Nishida 2000), a prosječni promjer malignog tumora (11,2) je u pravilu veći od prosječnog promjera benignih tumora (7.8) (Tanaka 2010). Iako se CA-125 nije pokazao korisnim u razlikovanju benignih od malignih tumora, smatra se da iskusni ultrasoničar može temeljem ultrazvučnih

karakteristika razlikovati maligni tumor od endometrioma s mogućnošću pogrešne klasifikacije malignog tumora kao endometrioma od svega 0,9 % (Van Holsbeke et al. 2010). Neki autori smatraju da kod žena koje su začele metodama asistirane reprodukcije endometriom povećava rizik opstetričkih komplikacija kao što su prerani porod, antepartalna hemoragija, placentarne komplikacije ili preeklampsija (Stephansson 2009, Fernando 2009). Nedavna multicentrična retrospektivna kohortna studija uspoređivala je ishode trudnoće nakon IVF postupka u skupini žena s endometiromom sa skupinom žena koje nisu imale endometriom te je pokazala kako prisutnost endometrioma ne povećava rizik od opstetričkih komplikacija (Benaglia 2012).

4.5.3. Laparoskopska cistektomija

Laparoskopska cistektomija je konzervativni operativni zahvat koji zbog svoje invazivne prirode ostaje kontroverzna tema. Tijekom tog zahvata odstranjuje se zid ciste, odnosno dio ciste koji sadrži endometrijsko tkivo. Prednosti laparoskopske cistektomije uključuju manji postotak rekurentnih endometrioma, povećani postotak spontanog začeća i značajno smanjenje boli. Nakon jedne operacije postotak rekurencije je od 9,6 do 45 %, a raspon spontanih začeća je od 14 do 54 % (Porpora 2010, Hayasaka 2011). Povećani postotak spontanih začeća može se objasniti smanjenjem upalnih procesa na jajniku nakon operacije (Kitajima 2011). Najznačajniji predmet rasprave ipak ostaje odstranjenje dijela zdrave kore jajnika i zdravih folikula tijekom operacije, što dovodi do postoperativnog smanjenja ovarijske rezerve. Najviše su pogođeni AFC i AMH (Ercan 2010). Uz mogućnost odstranjenja zdrave kore jajnika, postoperativna upalna reakcija može dodatno oštetiti koru jajnika ili smanjiti vaskularizaciju (Somigliana 2008, Saeki 2010). Ožiljkasto tkivo koje nastane može reducirati volumen zdravog jajnika, te također interferirati s aspiracijom oocita (Busacca 2006). U nedavnoj retrospektivnoj studiji slučajeva i kontrola Bongioanni et al. zaključili su da endometriom ne smanjuje značajno mogućnost začeća nakon IVF-a u usporedbi s neplodnosti uzrokovanom tubalnim faktorima, te da kirurška terapija ne poboljšava ishod IVF-a, već da, upravo suprotno, može imati

negativan učinak (Bongioanni 2011). Stoga bi se cistektomija trebala izbjegavati kod žena koje nemaju vremena nakon operacije čekati 6-12 mjeseci kako bi pokušale začeti pomoću IVF-a te kod onih s inicijalno smanjenom ovarijskom rezervom (Carnahan 2013).

4.5.4. Aspiracija

Aspiracija je invazivna terapijska opcija u kojoj je lokacija endometrioma lokalizirana pomoću transvaginalnog ultrazvuka nakon čega se pomoću igle aspirira tekućina iz ciste također transvaginalnim pristupom. Tri su učestala rizika povezana s ovim postupkom: rekurencija, infekcije i adhezije (Muzii 1995, Garvey 1999). Zhu et al. Su u svojoj retrospektivnoj studiji proučavali postotak recidiva nakon aspiracije kod pacijentica s endometriomom. Ustanovili su da je nakon prve aspiracije postotak recidivirajućih endometrioma visok (91,5 %), ali da je nakon ponovljenih zahvata samo 5,4 % pacijentica imalo povratak bolesti (Zhu 2011). Općenito, aspiracija se ne smatra idealnom terapijskom opcijom, ali svakako predstavlja zadovoljavajuću alternativu invazivnom kirurškom postupku, naročito u slučaju recividirajućih endometrioma.

4.5.5. Laparoskopska ablacija

Laparoskopska ablacija je invazivan kirurški postupak tijekom kojeg se cista drenira, a zid ciste se uništi koristeći električnu struju ili energiju lasera. CO2 laser se smatra izvorom energije poštednim za tkivo, te je njegovu penetraciju lakše kontrolirati od električnih izvora energije. Nakon ablacije pomoću CO2 lasera, broj izvađenih oocita kod žena koje su pokušavale začeti pomoću IVF-a bio je isti kao i kod žena kod kojih je neplodnost bila uzrokovana tubarnim čimbenikom iz čega se može zaključiti da CO2 ne utječe negativno na ishod IVF-a, ali ga niti ne poboljšava (Donez 2001). Plazma laser koristi plin argon i sličan je CO2 laseru pošto uništava stijeku ciste bez koagulacijske destrukcije te se smatra boljom terapijskom opcijom budući da je manja redukcija volumena jajnika i AFC-a u odnosu na cistektomiju (Roman 2011). U tijeku je prospektivna klinička studija koja uspoređuje učinke ablacije pomoću plazma lasera i cistektomije na AFC.

4.5.6. Kombinirane tehnike

4.5.6.1. „Three-stage“ tehnika

„Three-stage“ tehniku su razvili Donnez i suradnici 1996. godine, a sastoji se od laparoskopske drenaže ciste nakon koje slijedi terapija GnRH agonistima u trajanju od 3 mjeseca u svrhu smanjivanja promjera ciste. Nakon terapije agonistima GnRH pristupa se drugoj laparoskopskoj operaciji tijekom koje se napravi vaporizacija zida ciste pomoću CO2. Ova kombinirana tehnika potencijalno ima veću u odnosu na klasičnu laparoskopsku cistektomiju budući da se tijekom nje ne uklanja zdravo tkivo ovarija, te samim time manje oštećuje ovarijsku rezervu. Prospektivnom kliničkom studijom uspoređivane su postoperativne razine AMH kod žena koje su operirane klasičnom cistektomijom i onih koje su operirane „three-stage“ tehnikom, te je utvrđeno kako su žene operirane laparoskopskom cistektomijom imale značajno niže razine AMH. Također, utvrđen je značajno viši AFC u žena operiranih „three-stage“ tehnikom što je dodatan dokaz da je „three-stage“ tehnika poštednija operacija u donosu na klasičnu cistektomiju (Tsolakidis et al. 2010.).

4.5.6.2. Ablacija i cistektomija

Donnez i suradnici su 2010. godine razvili kiruršku tehniku koja uključuje ablaciju i cistektomiju. Tijkom ove operacije, kirurg prvo cistektomijom odstrani 80-90 % ciste nakon čega se laerskom ablacijom ukloni ostatak zida ciste. Nakon samog kirurškog postupka slijedi, kao i kod „three-stage“ tehnike, terapija GnRH agonistima u trajanju od tri mjeseca. Prednost ove tehnike je smanjen rizik vezan uz laparoskopsku cistektomiju (naročito postoperativna insuficijencija jajnika), ali također i smanjen postotak recidivirajućih endometrioma koji je značajan kod ablativne tehnike. 6 mjeseci nakon operacije volumen ovarija i AFC u operiranom ovariju nisu bili značajno različiti u odnosu na kontralateralni neoperirani ovarij, a 8 mjeseci nakon operacije je zanošenje bilo 41 % (Donnez et al. 2010.). Spomenuta studija nije uspoređivala ishode IVF, te je potrebno daljnje istraživanje kako bi se procijenila korist kombinirane cistektomije i ablacije kod neplodnih žene koje nakon operacije nisu uspjele sponatno zanijeti. Iako je, kako je već napomenuto,

smanjen rizik vezan uz laparoskopsku cistektomiju, ipak postoji mogućnost odstranjenja zdravog tkiva ovarija, što je potencijalni nedostatak ove tehnike.

4.5.6.2. Cistektomija uz vazopresin

Ova tehnika, predložena od strane Saeki i suradnika, zasniva se na činjenici da vazospresin injiciran u cistu smanjuje količinu bipolarne koagulacije koja je potrebna za hemostazu te da poboljšava preglednost operacijskog polja, odnosno *dijela* između ciste i jajnika. Posljedično, smanjena je količina zdravog ovarijskog tkiva slučajno uklonjenog tijekom operacije, a samim time smanjena je i postoperativna redukcija ovarijske rezerve koja prati klasičnu laparoskopsku cistektomiju (Saeki et al., 2010).

4.5.6.3. Aspiracija uz skleroterapiju

Ovarijska skleroterapija je jednostavan postupak koji može biti učinkovita alternativa operaciji u odabranoj grupi pacijentica koje su asimptomatske i/ili planiraju začeti pomoću IVF-a. Radi se o minimalno invazivnom postupku koji traje svega 20 do 30 minuta tijekom kojeg se pomoću transvaginalnog ultrazvuka prvo utvrdi točna lokalizacija ciste nakon čega se iglom vođenom ultrazvukom injicira sklerozirajuće sredstvo, najčešće 95 %-tni etanol ili metotreksat. Svrha sklerozirajućeg sredstva je spriječiti ponovni rast ciste pošto kemijski uništi sam zid ciste. Skleroterapija će, za razliku od ostalih kirurških tehnika, manje vjerojatno oštetiti zdravo tkivo ovarija, a samim time će i manje reducirati ovarijsku rezervu. Eventualni rizici vezani uz ovaj postupak uključuju infekciju, unutarnje krvarenje te iritaciju uzorkovanu sklerozirajućim sredtsvom. Kako bi se izbjegla ta iritacija, sklerozirajuće sredstvo se uklanja nakon 10 minuta, a pelvično područje se ispire fiziološkom otopinom. U nedavnoj prospektivnoj kontrolnoj kliničkoj studiji pacijentice su podijeljene u dvije grupe; jedna grupa je bila podvrgnuta aspiraciji sa skleroterapijom uz 95 %-tni etanol nakon čega je uslijedio IVF-ICSI postupak, dok je kontrolna grupa samo ušla u IVF-ICSI postupak bez prethodnog operativnog zahvata. Iako nije bilo statistički značajne razlike među grupama, broj prikupljenih oocita, postotak fertilizacije, dostupni embriji, postotak implantacije i zanošenje su u pravilu bili veći u grupi podvrgbutoj aspiraciji u odnosu na kontrolnu grupu što navodi na zaključak da aspiracija uz skleroterapiju može

poboljšati ishod metoda potpomognute oplodnje, ali su dodatne kliničke studije potrebne kako bi se utvrdilo je li taj utjecaj statistički značajan.

4.6. Učinak ovarijskog endometrioma na plodnost

Kao što je ranije napomenuto prevalencija endometrioma u skupini subfertilnih žena je čak 17 % što govori o uskoj povezanosti ovarijskog endometrioma i neplodnosti. Točan mehanizam kojim endometriom uzrokuje neplodnost još uvijek nije poznat. U slučaju teške endometrioze neplodnost se povezuje s razvojem zdjeličnih priraslica, neprohodnošću jajovoda te poremećenim anatomskim odnosima. Prema nekim pretpostavkama, smanjeno zanošenje bi u slučaju endometrioma moglo biti povezano s prisutnošću vodećih simptoma, zdjelične boli i posljedično dispareunije, što rezultira smanjenim brojem spolnih odnosa, a posljedično i smanjenom mogućnošću začeća. S druge strane, kod asimptomatskih pacijentica, neplodnost je potencijalno povezana s smanjenim brojem prikupljenih oocita te smanjenom kvalitetom kako prikupljenih oocita, tako i dobivenih embrija (Milingos et al. 2006). Nedavne metaanalize su pokazale da je kod žena s endometriom broj folikula nakon stimulacije ovarija značajno snižen u odnosu na kontrolnu grupu. Također je u skupini pacijentica s endometriomom u prosjeku prikupljeno manje oocita u odnosu na kontrolnu skupinu (Gupta et al. 2006). Nalaz da je broj aspiriranih oocita smanjen kod pacijentica s endometriozom podržava i histološka studija koja je ustanovila da kod žena mlađih od 35 godina ovarijsko tkivo koje prilježe uz endometriom ima za dvije trećine manje folikula u odnosu na ovarijsko tkivo koje se nalazi uz druge benigne ciste jajnika (Kuroda 2012.). Kako kod svih benignih cista ovarija postoji mehaničko rastezanje ovarijskog korteksa, smatra se da je neki drugi mehanizam odgovaran za smanjen broj folikula upravo kod endometrioma. Predloženi mehanizmi su upalni odgovor u blizini ciste koji je doveo do fibroze okolnog prethodno zdravog tkiva kore jajnika. U prilog toj teoriji govori i činjenica da je razina oksidativnog stresa o okolnom korteksu ovarija viša kod pacijentica s endometriomom u odnosu na ostale benigne ciste (Kitajima et al. 2011; Matsuzaki et al. 2010). Nadalje, ustanovljeno je da in vitro oksidativni stres inducira apoptozu oocita i nekrozu ranih folikula što samo dodatno potkrjepljuje teoriju da je u slučaju endometrioma smanjen broj folikula uzrokovan prvenstveno oksidativnim stresom.

S druge strane, u skupini žena starijih od 35 godina, broj folikula u prileżećem tkivu ovarija nije bio značajno različit u skupini pacijentica s ovarijskim endometriomom u odnosu na skupinu s drugim benignim cistama. Potencijalnih razloga za razliku između žena mlađih od 35 godina i onih starijih ima nekoliko. Prvo, mlađe žene imaju puno veći broj folikula te je moguće de je jednostavno iz toga razloga i jači učinak endometrioma na smanjenje ovarijske rezerve u toj skupini pacijentica. Ipak, činjenica da samo endometriom, u usporedbi s ostalim benignim cistama,značajno smanjuje broj folikula u skupini žena mlađih od 35 godina upućuje na to da je razlog vjerojatno specifičan za endometriom te da dob žene ne igra toliko značajnu ulogu. Smatra se da endometriom potiče protektivan odgovor u okolnom tkivu ovarija ili pak, alternativno, da potiče selekciju onih folikula koji će vjerojatnije dulje opstati. Nadalje, broj zdravih folikula koji je uklonjen tijekom operacije je neusporedivo veći kod endometrioma u odnosu na ostale benigne ciste što se dovodi u vezu s mehanizmom nastanka endometrioma. Naime, smatra se da endometriom nastaje kao rezultat implantacije vijabilnih stanica endometrija koje se tijekom menstruacije retrogradno prenesu kroz jajovod do ovarija. Pretpostavlja se da krvarenje i deskvamacija tih stanica dovodi do adhezivne reakcija između jajnika i zdjeličnog peritoneja što dovodi do invaginacije kore jajnika i posljedičnog nastanka pseudociste. Sukladno tome, zid ciste endometrioma vrlo često sadrži velik broj zdravih folikula (Kuroda et al. 2012).

Učinak endometrioma na kvalitetu oocita je kontroverzan i teško ga je procijeniti. Većina autora slaže se da je kod žena s endometriomom smanjena ne samo kvaliteta oocita, nego i broj zrelih oocita u odnosu na žene koje su bile podvrgnute IVF postupku zbog drugih čimbenika neplodnosti (de Carvalho et al. 2010.; Kumbak et al. 2008).

Kvaliteta embrija je također značajan čimbenik koji određuje konačan ishod IVF postupka. Rezultat dosadašnjih studija pokazuju da je broj dostupnih embrija za transfer, kao i smrznutih embrija značajno snižen kod pacijentica s endometriomom, ali se smatra da je razlog tome inicijalno smanjen broj prikupljenih oocita (Barri et al. 2010).

Zaključno, iako je endometriom nesumnjivo povezan s neplodnošću, točan mehanizam te povezanosti još uvijek nije u potpunosti poznat. Dosadašnja saznanja upućuju na to da bi za neplodnost mogao prvenstveno biti smanjen broj i smanjena kvaliteta oocita.

5. Ovarijska rezerva prije i nakon operacije endometrioma

Smjernice Europskog društva za humanu reprodukciju i embriologiju (European Society for Human Reproduction and Embryology, ESHRE) za dijagnozu i terapiju endometrioze naglašavaju kako nema randomizirane kontrolirane kliničke studije ili metaanalize koje bi utvrdile sa sigurnošću kako kirurška ekscizija kod umjerene do teške endometrioze značajno poboljšava ishod metoda potpomognute oplodnje i općenito stopu zanošenja (Kennedy et al. 2005.) zbog čega nema konsenzusa po pitanju pristupanja operativnom zahvatu prije IVF postupka. Naime, ESHRE smjernice kao i smjernice Kraljevskog koledža opstetričara i ginekologa (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG) preporučaju kirurško uklanjanje endometrioma promjera većeg od 4 cm, dok s druge strane Američko društvo za reproduktivnu medicinu (American Society for Reproductive Medicine, ASRM) ne daje jasnu preporuku, ali naglašava kako je korist takvog postupanja upitna.

Sve je više dokaza koji pokazuju kako je ovarijska rezerva izrazito pogođena kirurškom ekscizijom endometrioma. Dva su glavna patogenetska mehanizma kojima se pokušava objasniti takvo oštećenje. Prvo, samo prisutnost ciste može mehanički oštetiti okolno tkivo jajnika, te samim time smanjiti njegov funkcionalni kapacitet i posljedično ovarijsku rezervu (Kuroda et al. 2012.). Nadalje, odgovor na stimulaciju ovarija zahvaćenih endometriomom je djelomično smanjen (Somigliana et al. 2006.), a smanjena je i stopa spontane ovulacije (Benaglia et al. 2009.). Također postoje snažni dokazi koji potvrđuju kako je ovarijska rezerva izrazito pogođena i samim operativnim zahvatom. Potencijalni štetni mehanizmi operativnog zahvata su uklanjanje znatne količine zdravog tkiva ovarija (Muzzi et al. 2002.) te lokalna upala koja nastaje posljedično operaciji kao i smanjena vaskularizacija zbog elektrokirurške koagulacije (Garcia-Valsco i Somigliana, 2009.). Mnoge studije pokazale su kako je posljedično operativnom zahvatu smanjena stopa spontane ovulacije, snižene su serumske razine AMH te je smanjen i odgvor na hiperstimulaciju (Gupta et al. 2006.).

Iako je poznavanje patogenetskih mehanizama važno, s kliničkog stajališta puno je bitnije shvatiti u kolikoj mjeri operativni zahvat utječe na smanjenje ovarijske

rezerve. Naime, očekuje se da će blago smanjenje ovarijske rezerve biti klinički beznačajno dok veća šteta može kompromitirati folikulogenezu te, konačno, i sposobnost jajnika da proizvede vijabilnu oocitu.

Potrebno je napomenuti kako dio oštećenja najvjerojatnije postoji i prije same operacije. Naime, usporedba uzoraka tkiva kore jajnika koje se nalazi u okolici ciste pokazala je značajno smanjen broj folikula kod endometrioma u odnosu na druge benigne neoplazme jajnika, kao primjerice cistadenom ili teratom što upućuje na inicijalni destruktivni učinak same prisutnosti endometrioma (Maneschi et al.1993.). U prilog toj teoriji govore i dvije neovisne studije koje su utvrdile kako je stopa ovulacije dvostruko veća u zdravom jajniku nego u onom pogođenom endometriomom (Horikawa et al. 2008.; Benaglia et al. 2009.).

Benaglia i suradnici su u retrospektivnoj studiji iz 2011. godine pokušali utvrditi razliku u odgovoru na hiperstimulaciju između pogođenog i kontralateralnog zdravog jajnika, te posredno i samu ovarijsku rezervu, budući da se odgovor na hiperstimulaciju smatra jednim od najboljih pokazatelja ovarijske rezerve. Studija je uključivala žene koje su u sklopu IVF-ICSI ciklusa bile podvrgnute ovarijskoj hiperstimulaciji, a kriteriji uključivanja bili su dob manja od 40 godina, ultrazvučno dijagnosticiran u 2 navrata unutar vremenskog intervala od 2 mjeseca jedan ili više isključivo monolateralnih endometrioma promjera manjeg od 4 centimetra te prisutnost minimalno 3 folikula promjera većeg od 11 mm kako bi se isključile žene čija je ovarijska rezerva smanjena neovisno o prisutnosti endometrioma. Iako njihova studija nije utvrdila značajnu razliku u odgovoru na stimulaciju između zdravog i pogođenog jajnika, postoje nedostaci koji bi mogli objasniti to razilaženje u odnosu na prethodno spomenute rezultate drugih studija koje su se bavile istim pitanjem. Prvo, u većini slučajeva nedostaje histološka potvrda da se radi o endometriomu potšo je samo mali broj pacijentica kasnije bio podvrgnut operativnom zahvatu. Nadalje, pacijentice koje su sudjelovale u istraživanju su već imale indikaciju za IVF postupak te samim time ne predstavljaju reprezentativan uzorak za populaciju svih žena s endometriomom . Konačno, kao što je ranije napomenuto, u studiju su uključeni samo endometriomi promjera manjeg od 4 cm što ne isključuje štetan učinak na ovarijsku rezervu endometrioma većeg promjer

niti drugih oblika endometrioze koji pogađaju jajnik, kao što su priraslice ili implantati na površini jajnika (Benaglia et al. 2011.).

Rezultati brojnih nekontroliranih kliničkih studija koje su se bavile ovim pitanjem vrlo su različiti s rasponom stopa zanošenja od 30 (Mars 1991.) do čak 67 % (Beretta et al. 1998.) sa srednjom vrijednosti od otprilike 50 %. Taj postotak je vjerojatno precijenjen zbog mnogih potencijalnih čimbenika zabune uključujući *bias* pri odabiru uzorka (uključenje žena koje preoperativno nisu niti pokušavale zanijeti pa se samim time ne mogu smatrati neplodnima), rijetko je specificirano radi li se o monolateralnom ili bilateralnom endometriomu te *bias* objavljivanja.

Laparoskopska operacija se trenutno smatra terapijom izbora kod žena s benignim cistama jajnika. Ipak, preostala funkcija jajnika nakon ovarijske ekscizije je značajna i još uvijek neriješena tema u ovom području. Mnoge studije potvrdile su kako je stopa zanošenja nakon laparoskopske ekscizije zadovoljavajuća (Donnez et al. 1996.; Beretta et al. 1998.). Nadalje, rezultati iz IVF ciklusa pokazuju kako, u pravilu, sposobnost zanošenja nije značajno smanjena prethodnom operacijom jajnika (Canis et al. 2001.; Donnez et al. 2001.). Ipak, treba uzeti u obzir kako je u tim studijama većina pacijentica bila operirana zbog monolateralnog endometrioma, ostavivši kontralateralni jajnik netaknutim te upravo nedirnuta ovarijska rezerva zdravog jajnika čini odgovarajuću procjenu štete na zahvaćenom jajniku izrazito teškom. Kod takvih pacijentica se procjena hormonskog statusa te stope zanošenja spontanim začećem ili pomoću metoda potpomognute oplodnje ne mogu smatrati zadovoljavajućim kriterijima u procjeni ostatne funkcije operiranog jajnika.

Kako bi se utvrdila opsežnost oštećenja koju uzrokuje operativni zahvat, 2010. godine provedena je studija koja je pratila folikularni rast serijskim mjerenjem transvaginalnim ultrazvukom kod pacijentica prethodno operiranih od ovarijskog endometrioma. U studiju nisu uključene pacijentice koja nisu imale barem 3 folikula u promjera veća od 3 mm jer bi to upućivalo na smanjenu ovarijsku rezervu neovisno o endometriomu. Prema rezultatima te studije stopa ozbiljnog oštećenja jajnika bila je 13 %. Također je u 2,4 % slučaja utvrđena postoperativna

insuficijencija jajnika kod žena operiranih zbog bilateralnih endometrioma (Benaglia et al. 2010.)

Bolji pokazatelj funkcije zahvaćenog jajnika je usporedba ovarijske rezerve prethodno operiranog jajnika te kontralateralnog zdravog jajnika gdje bi se kontralateralni jajnik koristio kao kontrola. U studiji iz 2003. godine kojom su uspoređivani zdravi i zahvaćeni ovarij kao metoda procjene ovarijske rezerve korišten je broj folikula u promjeru većih od 15 mm. Rezultati su pokazali kako je broj folikula u jajniku zahvaćenom endometriomom u prosjeku 53% manji u odnosu na kontralateralni zdravi jajnik. Također, utvrđeno je kako promjer ciste nije imao odlučujuću ulogu kako je smanjenje broja folikula bilo približno isto kod pacijentica s endometriomom manjim od 3 cm, kao i kod onih kod kojih je endometriom bio veći od 3 cm (Somigliana et al. 2003.).

Kao što je ranije u tekstu napomenuto, nedostaci prethodnih studija su između ostalog i činjenica da su u njih većinom uključivane neplodne žene zbog čega nisu nužno primjenjive na cijelu populaciju žena s endometriomom. Kako bi se izbjegla i ta vrsta pogreške, provedena je presječna studija koja je uključivala pacijentice s endometriomom podvrgnute operacije neovisno o dijagnozi neplodnosti. Također, endometrioza je klasificirana prema strogim kirurškim i histološkim kriterijima. Utvrđeno je kako razina AMH nije bila smanjena kod pacijentica s endometriozom, uključno i onih s monolateralnim ili bilateralnim endometriomom, ukoliko prethodno nisu bile podvrgnute operaciji što govori u prilog činjenici da operacijski zahvat utječe na smanjenje ovarijske rezerve. (Streuli et al. 2012.).

Nedavna metaanaliza koja je uključila sve prospektivne kohortne studije u kojima je mjerena promjena u serumskoj koncentraciji AMH nakon operacije endometrioma provedena je kako bi se utvrdila opsežnost oštećenja odnosno smanjenja ovarijske rezerve nakon operativnog zahvata. Utvrđen je značaj postoperativni pad u koncentraciji od čak 30 % kod pacijentica s unilateralnim endometriomom, te od 44% u skupini pacijentica s bilateralnim endometriomom, što govori u prilog preptostavkama kako operativni zahvat kod bilateralnih endometrioma u većoj mjeri oštećuje ovarijsku rezervu.

7. Zahvale

Zahvaljujem se mentoru, prof. dr. sc. Tomislavu Čaniću na vođenju i pruženoj pomoći kroz ovaj diplomski rad, te roditeljima na njihovoj svekolikoj podršci tijekom studija.

8. Životopis

Matea Crnković
Ulica V. Nazora 4
10432 Bregana
mateacrnkovic2207@gmail.com

Rođena sam 22. srpnja 1989. godine u Zagrebu. Otac, Josip, inženjer je elektrotehnike, a majka, Koraljka, profesorica je povijesti.

Osnovnu i srednju školu pohađala sam u Samoboru. 2008. godine upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija bila sam 3 godine demonstrator na Katedri za anatomiju, te dvije godine na Katedri za patofiziologiju. Također sam 2010. godine bila zaposlena kao stručno vodstvo na izložbi Bodies Revealed koja se održavala uKlovićevim dvorima u Zagrebu.

Na petoj godini studija, 2012./2013., u sklopu programa Erasmus pohađala sam zimski semestar na Medicinskom fakultetu Sveučilišta Joseph Fourrier u Grenobleu gdje sam odslušala i položila pedijatriju, ortopediju, otorinolaringologiju i maksilofacijalnu kirurgiju.

Svakodnevno koristim MS Office paket: Word, Excell, Power Point. Od jezika tečno govorim engleski i francuski, a pasivno se služim njemačkim i talijanskim u čitanju i govoru.

Od grana medicine naročito me zanimaju ginekologija i interna medicina.

9. Popis literature

1. Alcázar JL, León M, Galván R, Guerriero S. Assessment of cyst content using mean gray value for discriminating endometrioma from other unilocular cysts in premenopausal women. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*35(2),228–232 (2010).
2. Barri PN, Coroleu B, Tur R, Barri-Soldevila PN, Rodríguez I. Endometriosis-associated infertility: surgery and IVF, a comprehensive therapeutic approach. *Reprod. Biomed. Online*21(2),179–185 (2010).
3. Benaglia L, Bermejo A, Somigliana E *et al.* Pregnancy outcome in women with endometriomas achieving pregnancy through IVF. *Hum. Reprod.*27(6),1663–1667 (2012).
4. Benaglia L, Somigliana E, Iemmello R, Colpi E, Nicolosi AE, Ragni G. Endometrioma and oocyte retrieval-induced pelvic abscess: a clinical concern or an exceptional complication? *Fertil. Steril.*89(5),1263–1266 (2008).
5. Benaglia L, Somigliana E, Vercellini P, Abbiati A, Ragni G, Fedele L 2009 Endometriotic ovarian cysts negatively affect the rate of spontaneous ovulation
6. Benaglia L, Somigliana E, Vighi V, Nicolosi AE, Iemmello R, Ragni G. Is the dimension of ovarian endometriomas significantly modified by IVF–ICSI cycles? *Reprod. Biomed. Online*18(3),401–406 (2009).
7. Benaglia L., Somigliana E., Vighi V., Ragni G., Vercellini P., Fedele L. Rate of severe ovarian damage following surgery of endometriomas. Hum Reprod 2010;25:678-82
8. Biacchiardi CP, Piane LD, Camanni M *et al.* Laparoscopic stripping of endometriomas negatively affects ovarian follicular reserve even if performed by experienced surgeons. *Reprod. Biomed. Online*23(6),740–746 (2011).

9. Bongioanni F, Revelli A, Gennarelli G, Guidetti D, Delle Piane LD, Holte J. Ovarian endometriomas and IVF: a retrospective case–control study. *Reprod. Biol. Endocrinol.*9,81 (2011).

10. Busacca M, Riparini J, Somigliana E *et al.* Postsurgical ovarian failure after laparoscopic excision of bilateral endometriomas. *Am. J. Obstet. Gynecol.*195(2),421–425 (2006).

11. Buyalos RP1, Daneshmand S, Brzechffa PR. Basal estradiol and follicle-stimulating hormone predict fecundity in women of advanced reproductive age undergoing ovulation induction therapy. Fertil Steril. 1997 Aug;68(2):272-7.

12. Carmona F, Martínez-Zamora MA, Rabanal A, Martínez-Román S, Balasch J. Ovarian cystectomy versus laser vaporization in the treatment of ovarian endometriomas: a randomized clinical trial with a five-year follow-up. *Fertil. Steril.*96(1),251–254 (2011).

13. Chang MY, Chiang CH, Hsieh TT, Soong YK, Hsu KH. Use of the antral follicle count to predict the outcome of assisted reproductive technologies. Fertil Steril 1998;69:505–10

14. de Carvalho BR, Rosa-e-Silva AC, Rosa-e-Silva JC, dos Reis RM, Ferriani RA, Silva-de-Sá MF. Increased basal FSH levels as predictors of low-quality follicles in infertile women with endometriosis. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*110(3),208–212 (2010).

15. Donnez J, Nisolle M, Gillet N, Smets M, Bassil S, Casanas-Roux F. Large ovarian endometriomas. *Hum. Reprod.*11(3),641–646 (1996).

16. Fanchin R, Schona¨uer LM, Righini C, Guibourdenche J, Frydman R, Taieb J. Serum anti-Mu¨llerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. Hum Reprod 2003;18:323–7

17. Fernando S, Breheny S, Jaques AM, Halliday JL, Baker G, Healy D. Preterm birth, ovarian endometriomata, and assisted reproduction technologies. *Fertil. Steril.*91(2),325–330 (2009).

18. Guerriero S, Ajossa S, Garau N, Alcazar JL, Mais V, Melis GB. Diagnosis of pelvic adhesions in patients with endometrioma: the role of transvaginal ultrasonography. *Fertil. Steril.*94(2),742–746 (2010).

19. Gupta S, Agarwal A, Agarwal R, Loret de Mola JR. Impact of ovarian endometrioma on assisted reproduction outcomes. *Reprod. Biomed. Online*13(3),349–360 (2006).

20. Hayasaka S, Ugajin T, Fujii O *et al.* Risk factors for recurrence and re-recurrence of ovarian endometriomas after laparoscopic excision. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*37(6),581–585 (2011).

21. Hayasaka S, Ugajin T, Fujii O *et al.* Risk factors for recurrence and re-recurrence of ovarian endometriomas after laparoscopic excision. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*37(6),581–585 (2011).

22. Huang YH, Liou JD, Hsieh CL, Shiau CS, Lo LM, Chang MY. Long-term follow-up of patients surgically treated for ruptured ovarian endometriotic cysts. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.*50(3),306–311 (2011).

23. Hughesdon PE. The structure of endometrial cysts of the ovary. *J. Obstet. Gynaecol. Br. Emp.*64(4),481–487 (1957).

24. Hwu YM, Wu FS, Li SH, Sun FJ, Lin MH, Lee RK. The impact of endometrioma and laparoscopic cystectomy on serum anti-Müllerian hormone levels. *Reprod. Biol. Endocrinol.*9,80 (2011).

25. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C *et al.*; ESHRE Special Interest group for Endometriosis and Endometrium Guideline Development group. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum. Reprod.*20(10),2698–2704 (2005).

26. Kitajima M, Defrère S, Dolmans MM *et al.* Endometriomas as a possible cause of reduced ovarian reserve in women with endometriosis. *Fertil. Steril.*96(3),685–691 (2011).

27. Kitajima M, Defrère S, Dolmans MM *et al.* Endometriomas as a possible cause of reduced ovarian reserve in women with endometriosis. *Fertil. Steril.*96(3),685–691 (2011)

28. Kumbak B, Kahraman S, Karlikaya G, Lacin S, Guney A. *In vitro* fertilization in normoresponder patients with endometriomas: comparison with basal simple ovarian cysts. *Gynecol. Obstet. Invest.*65(3),212–216 (2008).

29. Kuroda M, Kuroda K, Arakawa A *et al.* Histological assessment of impact of ovarian endometrioma and laparoscopic cystectomy on ovarian reserve. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*38(9),1187–1193 (2012).

30. Kuroda M, Kuroda K, Arakawa A *et al.* Histological assessment of impact of ovarian endometrioma and laparoscopic cystectomy on ovarian reserve. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*38(9),1187–1193 (2012).

31. La Marca A, Giulini S, Tirelli A, et al. Anti-Mu¨llerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology. Hum Reprod 2007;22:766–71

32. Matsuzaki S, Schubert B. Oxidative stress status in normal ovarian cortex surrounding ovarian endometriosis.*Fertil. Steril.*93(7),2431–2432 (2010).

33. Milingos S, Protopapas A, Kallipolitis G *et al.* Laparoscopic evaluation of infertile patients with chronic pelvic pain.*Reprod. Biomed. Online*12(3),347–353 (2006).

34. Nasseri A, Mukherjee T, Grifo JA, Noyes N, Krey L, Copperman AB. Elevated day 3 serum follicle stimulating hormone and/or estradiol may predict fetal aneuploidy. Fertil Steril 1999;71:715–8

35. Nezhat F, Nezhat C, Allan CJ, Metzger DA, Sears DL. Clinical and histologic classification of endometriomas. Implications for a mechanism of pathogenesis. *J. Reprod. Med.*37(9),771–776 (1992)

36. Nishida M, Watanabe K, Sato N, Ichikawa Y. Malignant transformation of ovarian endometriosis. *Gynecol. Obstet. Invest.*50(Suppl. 1),18–25 (2000).

37. Padilla SL. Ovarian abscess following puncture of an endometrioma during ultrasound-guided oocyte retrieval.*Hum. Reprod.*8(8),1282–1283 (1993).

38. Porpora MG, Pallante D, Ferro A, Crisafi B, Bellati F, Benedetti Panici P. Pain and ovarian endometrioma recurrence after laparoscopic treatment of endometriosis: a long-term prospective study. *Fertil. Steril.*93(3),716–721 (2010).

39. 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. Metab.*97(9),3146–3154 (2012).

40. Roberts JE, Spandorfer S, Fasouliotis SJ, Kashyap S, Rosenwaks Z. Taking a basal follicle-stimulating hormone history is essential before initiating in vitro fertilization. Fertil Steril 2005;83:37–41.

41. Saeki A, Matsumoto T, Ikuma K *et al.* The vasopressin injection technique for laparoscopic excision of ovarian endometrioma: a technique to reduce the use of coagulation. *J. Minim. Invasive Gynecol.*17(2),176–179 (2010).

42. Scott RT, Leonardi MR, Hofmann GE, Illions EH, Neal GS, Navot D. A prospective evaluation of clomiphene citrate challenge test screening of the general infertility population. Obstet Gynecol 1993;82(4, Part 1):539–44

43. Seifer DB, Lambert-Messerlian G, Hogan JW, Gardiner AC, Blazar AS, Berck CA. Day 3 serum inhibin-B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. Fertil Steril 1997;67:110–4

44. Smotrich DB1, Widra EA, Gindoff PR, Levy MJ, Hall JL, Stillman RJ. Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome. Fertil Steril. 1995 Dec;64(6):1136-40.

45. Somigliana E, Arnoldi M, Benaglia L, Iemmello R, Nicolosi AE, Ragni G. IVF-ICSI outcome in women operated on for bilateral endometriomas. *Hum. Reprod.*23(7),1526–1530 (2008).

46. Somigliana E., Ragni G., Benedetti F., Borroni R., Vegetti W., Crosignani P.G. Does laparoscopis excision of endometriotis ovarian cysts significantly

affect ovarian reserve? Insights from IVF cycles. Hum Reprod 2003;18:2450-53

47. Stephansson O, Kieler H, Granath F, Falconer H. Endometriosis, assisted reproduction technology, and risk of adverse pregnancy outcome. *Hum. Reprod.*24(9),2341–2347 (2009).

48. Stern RC, Dash R, Bentley RC, Snyder MJ, Haney AF, Robboy SJ. Malignancy in endometriosis: frequency and comparison of ovarian and extraovarian types. *Int. J. Gynecol. Pathol.*20(2),133–139 (2001).

49. Streuli I., de Ziegler D., Gayet V., Santulli P, Bijaoui G, de Mouzon J, Chapron C. In women with endometriosis AMH levels are decreased only in those with previous endometrioma surgery. Hum Reprod 2012;27:3294-303

50. Suwajanakorn S, Pruksananonda K, Sereepapong W *et al.* Effects of contaminated endometriotic contents on quality of oocytes. *J. Med. Assoc. Thai.*84 (Suppl. 1),S371–S376 (2001).

51. Tanaka YO, Okada S, Yagi T *et al.* MRI of endometriotic cysts in association with ovarian carcinoma. *AJR. Am. J. Roentgenol.*194(2),355–361 (2010).

52. Tsoumpou I, Kyrgiou M, Gelbaya TA, Nardo LG. The effect of surgical treatment for endometrioma on *in vitro*fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Fertil. Steril.*92(1),75–87 (2009).

53. Van Holsbeke C, Van Calster B, Guerriero S *et al.* Endometriomas: their ultrasound characteristics. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*35(6),730–740 (2010)

54. 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. *Fertil. Steril.*92(4),1253–1255 (2009).

55. Yaron Y, Peyser MR, Samuel D, Amit A, Lessing JB. Infected endometriotic cysts secondary to oocyte aspiration for in-vitro fertilization. *Hum. Reprod.*9(9),1759–1760 (1994).