

Endometrioza i neplodnost

Markanović Mišan, Mirela; Smiljan Severinski, Neda

Source / Izvornik: **Medicina Fluminensis : Medicina Fluminensis, 2013, 49, 157 - 166**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:983928>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-12**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



Endometrioza i neplodnost

Endometriosis and infertility

Mirela Markanović Mišan¹, Neda Smiljan Severinski^{2*}

Sažetak. Endometrioza je kompleksna bolest sa širokim rasponom dobne pojavnosti, vrstom i težinom simptoma te varijabilnim makroskopskim izgledom, anatomskim smještajem i odgovorom na liječenje. Radi ujednačavanja dijagnostičkih kriterija i proširenosti bolesti predloženi su brojni klasifikacijski sustavi, no nijedan od njih nije jednostrano prihvaćen jer nijedan od njih ne korelira s vjerojatnošću koncepcije nakon liječenja. Još uvijek postoji neslaganje oko tvrdnje da endometrioza može uzrokovati neplodnost. Naime, najveći problem proizlazi iz toga što je neplodnost problem parova kod kojih najčešće postoje brojni udruženi faktori koji smanjuju fekunditet. U bolesnica s minimalnom i blagom endometriozom vjerojatnost spontanog začeća tek je nešto niža u usporedbi s parovima kod kojih postoji idiopatska neplodnost. Stoga se takvim bolesnicama preporučuje ekspektativni pristup do 2 godine, ako ne postoje neki drugi pridruženi faktori neplodnosti. Medikamentozno liječenje pokazalo se učinkovitim u slučajevima zdjeliceg bola uzrokovanog endometriozom i u regulaciji menstrualnog ciklusa, u smislu poboljšanja kvalitete života. Suprotno tome, ne postoje dokazi da medikamentozno liječenje bola utječe na fertilitet. Budući da u literaturi postoje nesuglasice oko kirurškog tretmana endometrioze neplodnih bolesnica, stručna društva ESHRE (engl. *European Society of Human Reproduction and Embryology*), ASRM (engl. *American Society for Reproductive Medicine*) i RCOG (engl. *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*) dala su izraditi smjernice za kirurški tretman endometrioze u neplodnih bolesnica. *In vitro* fertilizacija nedvojbeno je najdjelotvornija terapija u liječenju neplodnosti povezane s endometriozom. Još uvijek ostaje nepoznato utječe li endometrioza na uspješnost IVF-a. Nedvojbeno je da IVF maksimalizira mjesečni fekunditet, osobito u bolesnica s umjerenom i teškom endometriozom kod kojih postoji strukturalno izmijenjen odnos u zdjelici.

Ključne riječi: endometrioza, liječenje, neplodnost

Abstract. Endometriosis is complex disease with wide range of prevalence in relation to age, with various type and severity of symptoms, anatomic dissemination, and responses to treatment. There are many classification systems of the disease, to unify diagnostic criteria and disease dissemination. No one is generally accepted because there is no correlation with a chance of conceiving after treatment. There are discrepancies about fact that endometriosis is connected with infertility. The major problem is that more associated problems exist in the same time in couple, connected with lower fecundity rate. In the patients with minimal and mild endometriosis the chance for spontaneous conceiving is similar to those with idiopathic infertility or little worse. The approach to this group of patients is expectative during two years if there is no additional fertility problems. Medicamentous treatment is effective in the cases of pelvic pain and when menstrual cycle regulation is necessary, and significantly influence quality of life. There are no evidences that medicamentous treatment of pelvic pain influences the fertility. In the literature there are different opinions about surgical treatment of endometriosis in infertile patients, and professional societies as ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology), ASRM (American Society for Reproductive Medicine) and RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) are given guidelines for surgical treatment of endometriosis in infertility. *In vitro* fertilisation is undoubtedly most effective therapy for infertility connected with endometriosis. Still is unknown if endometriosis influence success of the IVF treatment. The IVF procedure optimise fecundity, especially in patients with medium and severe endometriosis with anatomical distortion of pelvic organs.

Key words: endometriosis, infertility, treatment

¹Djelatnost za ginekologiju,
Opća bolnica Pula, Pula

²Klinika za ginekologiju i porodništvo,
KBC Rijeka, Rijeka

Primljeno: 9. 10. 2012.

Prihvaćeno: 25. 2. 2013.

Adresa za dopisivanje:

***Prof. dr. sc. Neda Smiljan Severinski,
dr. med.**

Klinika za ginekologiju i porodništvo,
KBC Rijeka

Cambierijeva 17/5, 51 000 Rijeka

e-mail: nedass@medri.uniri.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Endometriozna je zagonetna kronična upalna bolest karakterizirana razvojem lezija i čvorova koje histološki odgovaraju endometrijskom tkivu, sa smještajem izvan maternice. Radi se o kompleksnoj bolesti sa širokim rasponom dobne pojavnosti, vrstom i težinom simptoma te varijabilnim makroskopskim izgledom, anatomskim smještajem i odgovorom na liječenje. Prevalencija u ženskoj populaciji reproduktivne dobi iznosi 5 – 10 %, dok je u

Endometriozna se primarno javlja u bolesnica reproduktivne dobi s vršnom incidencijom u četrdesetim godinama i nije vezana uz pojedine etničke ili socijalne skupine. U literaturi se navodi 10 – 20 puta veća učestalost endometriozne u neplodnih žena u usporedbi s onima koje su plodne. Predloženi su brojni klasifikacijski sustavi endometriozne, no nijedan od njih nije jednostrano prihvaćen, jer nijedan od njih ne korelira s vjerojatnošću koncepcije nakon provedene terapije.

35 – 50 % bolesnica koje se žale na bol, neplodnost ili oboje, prisutna i endometriozna. U barem 25 – 50 % neplodnih bolesnica pri laparoskopskom zahvatu naći ćemo endometriozu.

Postoji nekoliko teorija koje predlažu objašnjenje za nastanak endometriozne. Najbolje prihvaćena, Sampsonova implantacijska teorija tumači nastanak endometriozne retrogradnim refluksom endometrijskog tkiva tijekom menstruacije, no nedovoljno objašnjava proces nastajanja bolesti. Naime, iako kod velikog broja žena postoji retrogradno krvarenje, manji postotak takvih žena oboljet će od endometriozne¹. Direktna transplantacijska teorija najbolje objašnjava nastanak endometriozne u epiziotomiji, carskom rezu i drugim postoperacijskim ožiljcima. Lokalizacija endometriozne izvan zdjelice tumači se diseminacijom endometrijskog tkiva limfnim i krvnim žilama. I naposljetku, najranija teorija celomne metaplazije tumači nastanak endometriozne metaplazijom iz ne/dediferenciranih stanica zdjelice mezotela. Retrogradna menstruacija, narušen imunitet i multifaktorijalno nasljeđivanje zasigurno su dio etiogeneze endometriozne. Naposljetku, količina endometrijskog tkiva koje dopijeva u trbušnu

šupljinu, potencijal imunskog sustava koji će eliminirati to ektopično tkivo, odnosno predispozicija da takvo tkivo adherira, čine važan segment istraživanja ove bolesti.

Postoje tri primarna tipa endometriozne i to: ovarijski endometriomi, superficijalne peritonealne lezije i duboka infiltrirajuća endometriozna. Najčešće lokalizacije u kojima će se ona razviti su: ovarijski, uterosakralni ligamenti, pelvični peritoneum, rektovaginalni septum i donji genitalni trakt. Endometriozna (čokoladna) cista ovarija najčešći je dijagnostički nalaz i razlog operacijskog zahvata. Nastaje invaginacijom kore jajnika s prethodno implantiranom endometriozom. Na taj način dolazi do stvaranja pseudociste koja sadrži gusti, smeđi sadržaj. Osim nje, karakteristična je pojava superficijalnih endometrioznih lezija koje možemo naći po parijetalnom i visceralnom peritoneumu, koje izgledom variraju od crnoplavog čvora i nakupina sitnozrnatih tamnih čvorića, pa sve do atipičnih lezija žute, smeđe i bijele obojenosti te crvenkastih mjehurića. Njihov izgled ovisit će o dobi žene, lokalizaciji endometriozne, lokalnoj prokrvljenosti i jačini krvarenja iz same lezije. Duboka infiltrirajuća endometriozna oblik je koji uzrokuje najveće smetnje tipa dismenoreje, dispareunije i bolne defekacije, a radi se o čvorovima koji su sastavljeni od fibromuskularnog tkiva.

Endometriozna se primarno javlja u bolesnica reproduktivne dobi, s vršnom incidencijom u četrdesetim godinama i nije vezana uz pojedine etničke ili socijalne skupine². Iako može biti asimptomatska, kod većine žena postoje tegobe poput dismenoreje, kroničnog bola u zdjelici, dishezije, dispareunije i infertiliteta. Takve tegobe, ovisno o težini bolesti, mogu dovesti i do psihičkih smetnji i time utjecati na kvalitetu života pojedinca i zajednice³.

Iako nas anamneza i fizikalni nalazi bolnih adneksalnih masa, čvora u Douglasovu području i unutar suspenzornih struktura zdjelice te nalaz smanjene mobilnosti genitalnih organa upućuju na endometriozu, konačna dijagnoza postavlja se vizualizacijom tvorbe tijekom operacijskog zahvata.

METODE DIJAGNOSTIKE I SUSTAVI KLASIFIKACIJE

Klinička slika kroničnog bola u zdjelici, dismenoreje i dispareunije navest će svakog ginekologa da

posumnja na prisutnost endometrijoze. Nalaz lokalizirane zdjelice osjetljivosti bez/s palpabilnim čvorom pojačat će tu sumnju. Transvaginalni ultrazvuk, koji je limitiran svojom niskom specifičnošću, vrlo je koristan u detektiranju endometrioma i praćenju njihovog rasta. Slikovne metode, kompjutorska tomografija i magnetska rezonancija zdjelice ne spadaju u rutinske pretrage u otkrivanju endometrijoze. Njihova najveća korist je u otkrivanju dubokih endometriotičnih infiltrata i isključenju proširenosti bolesti na gastrointestinalni i mokraćni sustav. Kod duboke endometrijoze treba uzeti u obzir i dijagnostičke metode poput ultrazvuka urotakta, intravenske urografije, kolonoskopije i irigografije, radi prikaza struktura u zdjelici koje endometrijoza može dislocirati. Po sadašnjim smjernicama jedino kirurška metoda poput laparoskopije omogućava definitivno postavljanje dijagnoze endometrijoze. Ako inspekcijom tijekom zahvata postoji nesigurnost u prisutnost endometrijoze, takvu promjenu potrebno je histološki analizirati. Jedan od laboratorijskih parametara koji se također koristi u procjeni prisutnosti endometrijoze je povišena serumska vrijednost tumorskog markera CA 125. Slaba strana tog parametra je osjetljivost od samo 30 % (specifičnost iznosi 90 %). U usporedbi s laparoskopijom, CA 125 nema tolikog značaja kao dijagnostičko sredstvo.

U želji da se u kliničkom radu međusobno usporede težina i proširenost endometrijoze i konačno procjeni njezin utjecaj na plodnost žene, javila se potreba za standardizacijom te bolesti. Predloženi su brojni klasifikacijski sustavi, no nijedan od njih nije jednostrano prihvaćen. Razlog tome je što nijedan od njih ne korelira s vjerojatnošću koncepcije nakon provedene terapije. Revidirani klasifikacijski sustav Američkog društva za reproduktivnu medicinu (engl. *American Society for Reproductive Medicine*, ASRM) najšire je prihvaćen sustav. Kod tog sustava težina endometrijoze ocjenjuje se ovisno o dubini i veličini implantata i konzistenciji prisutnih priraslica. On na temelju bodova klasificira endometriozu u 4 stadija: minimalni, blagi, umjereni i teški oblik. Kao nedostaci tog sustava spominju se: proizvoljna podjela širokog raspona bodova u pojedine stadije, mogućnost pogreške promatrača zbog velike varijabilno-

sti morfološkog izgleda endometriotičnih žarišta, slaba povezanost težine bolesti i simptoma zdjelice i već spomenuta slaba korelacija s neplodnošću. U tu svrhu, da bi korist bodovnog sustava ASRM bila veća, predloženo je dodavanje opisa morfoloških subtipova endometrijoze i bioloških markera. Nadalje, jedna od najčešće navedenih zamjerki ove klasifikacije je što ne uzima u obzir i zahvaćenost retroperitonealnih struktura dubokim endometriotičnim infiltratima⁴. U tu svrhu nastao je bodovni sustav ENZIAN koji je revidiran 2011. i koristi se kao dodatak ASRM-u^{5,6}. Nedavno je proglašen važećim i sustav nazvan EFI (engl. *Endometriosis Fertility Index*) koji nakon postavljene laparoskopske dijagnoze i liječenja, a uzimajući u obzir anamnestičke podatke, jedini predviđa uspješnost zanošenja u neplodnih bolesnica⁷. U razvoju je i sustav AAGL (engl. *American Association of Gynecologic Laparoscopists*) za koji se, uz bodovni sustav ENZIAN, pretpostavlja da će biti klinički korisniji od dosadašnjih sustava, posebice u opisu, prognozi te smjernicama liječenja dubokih žarišta endometrijoze i time uklanjanja zdjelice i već spomenuta slaba korelacija s neplodnošću. U tu svrhu, da bi korist bodovnog sustava ASRM bila veća, predloženo je dodavanje opisa morfoloških subtipova endometrijoze i bioloških markera. Nadalje, jedna od najčešće navedenih zamjerki ove klasifikacije je što ne uzima u obzir i zahvaćenost retroperitonealnih struktura dubokim endometriotičnim infiltratima⁴. U tu svrhu nastao je bodovni sustav ENZIAN koji je revidiran 2011. i koristi se kao dodatak ASRM-u^{5,6}. Nedavno je proglašen važećim i sustav nazvan EFI (engl. *Endometriosis Fertility Index*) koji nakon postavljene laparoskopske dijagnoze i liječenja, a uzimajući u obzir anamnestičke podatke, jedini predviđa uspješnost zanošenja u neplodnih bolesnica⁷. U razvoju je i sustav AAGL (engl. *American Association of Gynecologic Laparoscopists*) za koji se, uz bodovni sustav ENZIAN, pretpostavlja da će biti klinički korisniji od dosadašnjih sustava, posebice u opisu, prognozi te smjernicama liječenja dubokih žarišta endometrijoze i time uklanjanja zdjelice i već spomenuta slaba korelacija s neplodnošću. Očekuje se da istraživanja u području slikovne dijagnostike, biomarkera i histologije pridonesu kreiranju klasifikacijskog sustava koji bi imao veći klinički značaj od dosadašnjeg.

POSTOJI LI POVEZANOST ENDOMETRIOZE I NEPLODNOSTI?

Iako postoji dokazana povezanost endometrijoze i neplodnosti, pravi uzrok te povezanosti ostaje i dalje nepoznat. Neke žene s endometriozom zanijet će odmah, dok će u nekih bolesnica koncepcija biti odgođena i na duže vrijeme. Kod normalnog para mjesečni fekunditet (sposobnost iznošenja trudnoće) iznosi 0,15 – 0,20. Suprotno tome, u većine kontroliranih istraživanja u bolesnica s dokazanom endometriozom koje nisu primale nikakve terapiju fekunditet se kreće 0,02 – 0,1⁸.

Nedavna istraživanja na bolesnicama koje su bile podvrgnute laparoskopiji uvelike su pridonijela shvaćanjima epidemiološke povezanosti endometrijoze i neplodnosti. Primjerice, prospektivna studija, uspoređujući neplodne žene i one čiji je razlog laparoskopiji bio sterilizacija, dokazala je endometriozu u 48 % neplodnih žena u uspored-

bi s 5 % plodnih žena podvrgnutih sterilizaciji⁹. U literaturi se navodi 10 – 20 puta veća učestalost endometriozne u neplodnih žena u usporedbi s onima koje su plodne¹⁰. Najuvjerljiviji podatak o povezanosti endometriozne i neplodnosti dolazi iz jedne prospektivne studije u kojoj se koristila donatorska inseminacija radi ženske neplodnosti. Mjesečni fekunditet u žena s dokazanom minimalnom endometriozom iznosio je 0,036, a u žena bez endometriozne 0,12¹¹. Kod bolesnica s dokazanom endometriozom koje se liječe *in vitro*

Nijedna randomizirana kontrolirana studija nije dala definitivni odgovor na pitanje dolazi li nakon kirurškog tretmana do povećanja stope zanošenja. Budući da u literaturi postoje nesuglasice u tretmanu endometriozne u neplodnih bolesnica, stručna društva ESHRE³⁰, ASRM¹⁷ i RCOG³¹ dala su izraditi smjernice za kirurški tretman endometriozne.

fertilizacijom (IVF) također postoji manja šansa začeća. Metaanaliza koja je analizirala 22 studije pokazala je gotovo upola smanjen uspjeh zanošenja takvih žena u usporedbi s onima kod kojih je razlog neplodnosti bio tubarni faktor¹². S druge strane, ako endometriozna stvarno uzrokuje neplodnost, tada bi uklanjanje te bolesti trebalo povisiti fekunditet, što nije pravilo. Primjerice, u supresiji endometriozne medikamentna terapija nije se pokazala učinkovitom. Što se tiče kirurške metode liječenja endometriozne koja bi nakon uništenja lezije trebala povisiti fekunditet, još uvijek postoje nesuglasice. Smatra se da kirurška metoda može biti učinkovita samo kada se radi o težem obliku endometriozne, i to razrješavanjem zdjeličnih priraslica što sekundarno povisuje postotak zanošenja. Istraživanja s osvrtnom na kirurško odstranjivanje ovarijskih endometrioma prije metoda asistiranu reprodukciju daju kontradiktorne rezultate^{13,14}.

Unatoč mnoštvu istraživanja, još uvijek postoji neslaganje oko tvrdnje da endometriozna može uzrokovati neplodnost. Naime, najveći problem proizlazi iz toga što je neplodnost problem parova kod kojih najčešće postoje brojni faktori koji smanjuju fekunditet. U toj kompleksnosti teško je izdvojiti jedan faktor kao uzrok neplodnosti. Zbog

mnoštva pitanja koja ostaju neodgovorena u području neplodnosti, nastaju i brojna rješenja u liječenju. Da bi ostvario konačni cilj, trudnoću, liječnik koji se bavi neplodnošću treba biti vrlo vješt u odabiru terapije za neplodan par.

POTENCIJALNI BIOLOŠKI MEHANIZMI POVEZANOSTI ENDOMETRIOZE I NEPLODNOSTI

Postoje brojni predloženi mehanizmi u definiranju povezanosti endometriozne i neplodnosti, poput hormonskih, biokemijskih i imunoloških, no niti jedan od njih ne može se okarakterizirati kao zaseban uzrok smanjenog fekunditeta u žene. Slijedi pregled najčešćih mehanizama koji se opisuju u literaturi.

Narušena anatomija zdjelišta

Tkivo endometriozne uzrokuje upalnu reakciju u zdjelici, nastanak priraslica među organima u zdjelištu, što dovodi do poremećaja tuboovarijskog odnosa. Time se narušava proces ovulacije, prihvat i transport oocite¹⁵. Upalna sredina, osim navedenog posrednog djelovanja na implantaciju oplođene jajne stanice, uzrokuje daljnju ektopičnu proliferaciju i rast endometrijskog tkiva. Dosađa su mnogobrojne studije iznijele dokaze, ne samo o nalazu povećanog volumena slobodne peritonealne tekućine, kao jednom od dokaza prisutnosti upale, već i o povišenim koncentracijama prostaglandina, proteaza, citokina u toj tekućini¹⁶. Neki od citokina koji se povezuju s upalnim zbivanjima su: IL-1, IL-6, IL-10 (interleukini) i TNF-alfa (čimbenik tumorske nekroze). Oni predstavljaju produkte aktiviranih leukocita, makrofaga i NK stanica (engl. *natural killer*) i imaju ulogu u pojačavanju upalnog i imunskog odgovora. Na taj način oštećuju kvalitetu oocite, spermija, embrija i funkcionalnost jajovoda¹⁷. Spominju se i povišena produkcija VEGF-a (čimbenik rasta endotela krvnih žila), koji kao proangiogeni faktor pojačava adhezivnost slobodnog endometrijskog tkiva, te povišena koncentracija PAPP-A (engl. *pregnancy associated plasma protein A*)¹⁸. Podrijetlo VEGF-a za sada ostaje nepoznato, dok je za protein PAPP-A potvrđeno da nastaje u endometriju i ovariju i ima ulogu u poticanju pretvorbe estradiola (E2) iz androstendiona, što vodi do po-

ticanja proliferacije endometrija. Njegove koncentracije pokazuju korelaciju s težinom bolesti¹⁹.

Izmijenjena imunosna i biokemijska aktivnost endometrija

Pojačana imunosna aktivnost i biokemijski izmijenjena sredina mogu smanjiti endometrijsku receptivnost i implantaciju embrija u materištu. U bolesnica s endometriozom dokazano je da postoji poliklonalna autoimuna aktivacija B stanica. Endometriji kod takvih bolesnica stvara povećane koncentracije IgA i IgG, depozite raznih kompleksa i izražava pojačanu limfocitnu aktivnost. U njih su nađena i autoantitijela na antigene endometrija, čija se prisutnost objašnjava kao fiziološka reakcija endometrija na ektopično tkivo²⁰. Također, snižena ekspresija $\alpha\beta 3$ integrina u vrijeme implantacije (adhezijska molekula) i snižena sinteza endometrijskog liganda za L-selektin (protein koji omata trofoblast na površini blastociste) neka su od objašnjenja za smanjeni fekunditet u žene s endometriozom⁵. U narušavanju adhezije i penetracije embrija u endometriji opisuju se i funkcionalni poremećaji koji nastaju zbog upalne reakcije na ektopični endometriji. Jedan od takvih poremećaja pripisan je i abnormalnoj kontraktilnosti maternice u žene s endometriozom²¹.

Endokrini i ovulacijski poremećaji

Postoje dokazi da poremećena folikulogeneza može pridonijeti disfunkciji ovulacije i implantacije, lošoj kvaliteti oocite i embrija i time smanjenom fekunditetu. U poremećaje folikulogeneze ubrajaju se: sindrom nerupturiranog folikula (LUF), disfunkcija luteinske faze, abnormalni rast folikula i prerani skokovi i suboptimalne vrijednosti luteinizirajućeg hormona (LH). Iako postoje studije koje povezuju endometriozu s produženom folikularnom fazom zbog potencijalnih nižih vrijednosti estradiola, nijedna od njih nije dokazala povezanost takvih endokrinoloških poremećaja sa sniženim fekunditetom^{21,22}. Neke studije ukazuju na činjenicu da promjene u kinetici granulosa stanica pridonose usporenom rastu folikula i sazrijevanju oocite. Druge pak dokazuju da endometrioza utječe na ubranu apoptozu tih stanica, što može negativno utjecati na kvalitetu oocite²³. U bolesnica liječenih *in vitro* fertilizaci-

jom dokazan je veći postotak apoptoze granulosa stanica u žena s endometriozom uspoređujući ih sa ženama s tubarnim faktorom neplodnosti. Autori su taj rezultat naveli kao razlog smanjenog zanošenja u žena s endometriozom²⁴. Endometrioza se povezuje i s prisutnošću upalnih promjena u folikularnoj tekućini (FT). Tako su u FT-u nađeni povišeni postotak B limfocita, NK stanica, makrofaga te citokina IL-6, IL-1, IL-10 i TNF-alfa te snižene vrijednosti VEGF-a²⁵. Takvi imunosni poremećaji mogu utjecati na već spomenutu mitogenu aktivnost granulosa stanica, ali i na putove ovarijske steroidogeneze. Primjerice, citokini mogu direktno utjecati na aktivnosti pojedinih enzima. U skupini citokina, dokazano povišena aktivnost IL-6 snižava aktivnost aromataze, što uzrokuje sniženje vrijednosti E2 u FT-u. Tako snižene vrijednosti E2 mogu sniziti i sposobnost fertilizacije oocite²⁶. U žena s endometriozom u FT-u su nađene i snižene vrijednosti progesterona, no utjecaj tog hormona na neplodnost još treba istražiti.

LIJEČENJE ENDOMETRIOZE I NEPLODNOSTI

U procjeni najboljeg odabira liječenja endometrioze uz koju postoji prisutna neplodnost postoje i problemi koji proizlaze iz činjenice da je uopće teško uspoređivati ekspektativni pristup s bilo kojom drugom odabranom opcijom liječenja. Primjerice, parametar fekunditeta značajniji je u procjeni neplodnosti nego postotak zanošenja. Pa ipak, postoji malo studija koje ga utvrđuju. Nadalje, malobrojna su istraživanja koja istražuju liječenje endometrioze i neplodnosti kontroliranoga tipa. Također varira i sama vještina operatera u prepoznavanju „atipične” lezije te odabir tehnike pojedinog operatera i sposobnost da minimalno invazivno ukloni endometriozu i razriješi priraslice.

Ekspektativni postupak

U bolesnica s minimalnom i blagom endometriozom očekuje se uredan tuboovarijalni anatomski odnos. Kod takvih bolesnica vjerojatnost spontanog začeca tek je nešto niža u usporedbi s parovima kod kojih postoji neutvrđeni razlog neplodnosti. Stoga se takvim bolesnicama preporučuje ekspektativni pristup do 2 godine, ako ne postoje neki drugi pridruženi faktori neplodnosti (primjerice dob iznad 35 godina).

Kod bolesnica koje boluju od umjerene i teške endometriozie očekuju se i zdjelične abnormalnosti koje kompromitiraju prohodnost i mobilnost jajovoda. Vjerojatnost spontanog začeća u takvih je parova značajno niža u usporedbi s onima kod kojih postoji neutvrđeni razlog neplodnosti, te se u njih preporučuje neki oblik liječenja endometriozie.

Medikamentozno liječenje

Medikamentozno liječenje pokazalo se učinkovitim u slučajevima zdjeličnog bola uzrokovanog endometriozom i u regulaciji menstrualnog ciklusa, u smislu poboljšanja kvalitete života. Suprotno tome, ne postoje dokazi da medikamentozno liječenje bola utječe na fertilitet. Neke od skupina lijekova koji se koriste u liječenju endometriozie su: progestini, kombinirana estrogeno-progesteronska terapija, agonisti i antagonisti gonadotropin otpuštajućeg hormona (GnRH), danazol i, odnedavno, inhibitori aromataze. Većinom se radi o lijekovima koji snižavaju serumске vrijednosti estrogena i progesterona, suzbijajući ciklične hormonske promjene, pa i menstruaciju. Zadaća većine njih je inhibicija ovulacije, tj. kontracepcijski učinak, što u biti smanjuje fekunditet za vrijeme njihove primjene. Kroz brojne studije nije se uspjelo dokazati da supresija ovulacije može potencijalno utjecati na porast broja trudnoća nakon prekida terapije²⁷. Također, raznolikost lijekova i dugi tijek liječenja umanjuju njihovu korist. Zbog izgubljene mogućnosti da u vrijeme primjene dođe do začeća i izraženijih nuspojava (porast BMI, nagli valovi vrućine, pad koštane gustoće) medikamentozna terapija ne preporučuje se u liječenju neplodnih bolesnica s endometriozom.

Kirurško liječenje

Dok se kirurška terapija u liječenju endometriozie praćene simptomima smatra neupitnom, ona i dalje ostaje predmet rasprave u korisnosti liječenja asimptomatskih bolesnica kod kojih postoji faktor neplodnosti. Nijedna randomizirana kontrolirana studija nije dala definitivni odgovor na pitanje dolazi li nakon kirurškog tretmana do povećanja stope zanošenja. U bolesnica koje se žale na dismenoreju, dispareuniju, disheziju i kronični zdjelični bol kirurško uklanjanje endometriozie

standardna je terapija. Navedeni simptomi nakon zahvata nestaju nakon destrukcije endometriotičnih žarišta i razrješavanja priraslica. U izboru kirurških metoda *zlatnim standardom* smatra se laparoskopija, zbog svoje minimalne invazivnosti i bolje vizualizacije endometriotičnih žarišta. Njezin cilj je da uklanjanjem endometriotičnih lezija i adheziozom obnovi anatomiju zdjelice uz maksimalno moguće očuvanje cjelovitosti ovarija i jajovoda. Postoje različiti izvori energije koji se pritom koriste (monopolarna, bipolarna struja; Co2 laser, UZV nož itd.) od kojih se nijedan nije pokazao boljim od ostalih.

Laparoskopska ablacija minimalne i blage endometriozie pokazala je mali, ali značajan porast u postotku živorođene djece. Do prije par godina smatralo se da iza zahvata dolazi do porasta trudnoće i za 38 %. Taj porast je u biti manji i po sadašnjim rezultatima istraživanja realno iznosi 10 – 25 %²⁸. Tako je jedna metaanaliza usporedila kanadsku i talijansku skupinu istraživača koji su proveli randomizirano kontrolirano istraživanje da bi procijenili korisnost laparoskopije u I. i II. stadiju endometriozie s ciljem povećanja šanse začeća. Nakon usporedbe rezultata pokazalo se da nakon zahvata dolazi do blagog porasta broja začetih trudnoća²⁹. Apsolutni porast iznosi 8,6 %, što bi značilo da u svake dvanaeste bolesnice koja ima dijagnosticiranu i eradiciranu endometriozu I. i II. stadija dolazi do nastanka jedne dodatne trudnoće. To se, dakle, odnosi samo na bolesnice kod kojih je utvrđena endometriozia. Kada uzmemo u obzir da postoji 30 %, a ne 100 % asimptomatskih, neplodnih bolesnica kod kojih postoji endometriozia, broj potrebnih laparoskopija penje se na 40, da bi se začela jedna dodatna trudnoća. Kako u literaturi postoje nesuglasice u tretmanu endometriozie neplodnih bolesnica, društva ESHRE³⁰ (engl. *European Society of Human Reproduction and Embryology*), ASRM⁵ (engl. *American Society for Reproductive Medicine*) i RCOG³¹ (engl. *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*) dala su izraditi smjernice za kirurški tretman endometriozie u neplodnih bolesnica. Među tim društvima postoji usuglašenost u većini točaka (tablica 1).

Kirurškim tretmanom umjerene i teške endometriozie također je dokazano povećanje postotka

trudnoća. Razlog tome su najvjerojatnije ekscizija i ablacija žarišta endometrioze i adheziozisa koji dovode zdjeljenu anatomiju u bolje stanje. Ti stadiji obuhvaćaju i endometriome jajnika koje se može uklanjati ekscizijom ili ablacijom. Dok ablacija nosi veći rizik rekurentnosti, ekscizija može smanjiti ovarijsku rezervu. U usporedbi navedenih dviju tehnika postupak ekscizije je superiorniji jer vodi većem udjelu trudnoća iza zahvata³². U bolesnica kod kojih postoji veći endometriom ili kod kojih on otežava pristup aspiraciji u postupku IVF-a, postoji dokazana korist cistektomije. U suprotnom, rutinsko uklanjanje endometrioma ne preporučuje se, jer to može dovesti do trajnog smanjenja ovarijske rezerve. Ekscizija peritonealnih žarišta smatra se nedovoljno korisnom i neisplativom. Rektovaginalna endometriozia koja infiltrira stražnju vaginalnu i prednju rektalnu stijenku uzrok je najtežim navedenim oblicima bola u zdjelici. Postoji nekoliko preporučenih kirurških tehnika u njezinom odstranjenju u kojima je najvažnije kojim radikalitetom pristupiti. Naime, nepotpunom resekcijom lezije neće se u potpunosti ukloniti smetnje, a radikalnom intervencijom će se povećati broj komplikacija, npr. otvaranje rodnice, ureteralne i rektalne ozljede i široke deperitonizacije. U neplodnih bolesnica koje boluju od rektovaginalne endometrioze radikalni kirurški pristup smanjit će bolove, no najvjerojatnije neće značajno poboljšati reproduktivnu prognozu³³.

Ako dođe do recidiva endometrioze, nakon izvođenja prvog operacijskog zahvata u svrhu povećanja fertiliteta, ponovljeni zahvati ne preporučuju

se. Osim što su tehnički zahtjevniji, oni nose i potencijalno veći rizik komplikacija. Takvim bolesnicama predlaže se nastavak liječenja neplodnosti metodama potpomognute oplodnje³⁴.

U zaključku, laparoskopija ima samo određenu korist u liječenju endometrioze kod neplodnih bolesnica, ponajviše kod kojih postoje određeni simptomi. Kada se koristi u svrhu dijagnostike te bolesti, njezina korist je vrlo mala u asimptomatskih bolesnica.

Kombinacija medikamentoznog i kirurškog liječenja

U kombinaciji s kirurškim liječenjem, medikamentozna terapija može se koristiti preoperacijski ili postoperacijski.

Preoperacijski cilj korištenja lijekova je smanjenje upale i veličine endometriotičnih žarišta. Takvim pristupom očekuje se i skraćanje vremena operacije i smanjenje traumatskog djelovanja na zdravo tkivo i konačno manji nastanak postoperacijskih priraslica koji će povećati postotak zanošenja. Nažalost, takav pristup nije dokazao porast zanošenja, pa korištenje preoperacijskog medikamentoznog liječenja ostaje kontroveržno²⁷.

Postoperacijska medikamentozna terapija također nije dala rezultate, iako je ideja bila da djeluje na resorpciju preostalih depozita koje ili nije bilo moguće kirurški odstraniti ili vidjeti zbog atipična izgleda ili male veličine. Smjernice ESHRE su nakon obrade studija o postoperacijskom liječenju danazolom i GnRH-om zaključile kako njihova učinkovitost nije veća od ekspektativnog pristupa u povećanju plodnosti kod bolesnica s endome-

Tablica 1. Međunarodne smjernice kirurškog liječenja endometrioze u asimptomatske, neplodne bolesnice
Table 1 International guidelines of surgical treatment in infertile women with asymptomatic endometriosis

Kliničko stanje	ESHRE 2005	ASRM 2012	RCOG 2006
Minimalna i blaga endometriozia (stupanj I-II)	Ograničena korist: preporučuje se kirurški tretman	Mala korist: preporučuje se kirurški tretman	Dokazana korist: preporučuje se kirurški tretman
Umjerena i teška endometriozia (stupanj III-IV)	Moguća ali nedokazana korist: preporučuje se kirurški tretman	Moguća korist: preporučuje se kirurški tretman	Moguća korist: preporuke su dvojbene
Postoperacijska adjuvantna terapija	Nije dokazana korist: ne preporučuje se	Nije dokazana korist: ne preporučuje se	Nije dokazana korist: ne preporučuje se
Kirurški zahvat prije IVF-a	Preporučuje se ako je endometriom ≥ 4 cm	Dvojbena korist: ne preporučuje se	Preporučuje se ako je endometriom ≥ 4 cm
Rekurentna endometriozia	Nema preporuka	Ne preporučuje se kirurški tretman	Nema preporuka

triozom³⁰, stoga se postoperacijska medikamentozna terapija također ne preporučuje u liječenju endometriozne kod neplodnih žena.

Metode medicinski potpomognute oplodnje

In vitro fertilizacija nedvojbeno je najdjelotvornija terapija u liječenju neplodnosti povezane s endometriozom. Još uvijek ostaje nepoznato utječe li endometriozna na uspješnost IVF-a. Metaanalizom, uspoređujući rezultate 22 studija, utvrđeno

Ako dođe do recidiva endometriozne nakon izvođenja prvog operacijskog zahvata, u svrhu povećanja fertiliteti ponovljeni zahvati se ne preporučuju. Osim što su tehnički zahtjevniji, oni nose i potencijalno veći rizik komplikacija. Takvim bolesnicama predlaže se nastavak liječenja neplodnosti metodama potpomognute oplodnje.

je nakon prilagođavanja rezultata da bolesnice koje boluju od endometriozne imaju za 35 % smanjenu šansu uspjeha u postupku IVF-a. Razlog tome su: manji broj dobivenih oocita kao posljedica slabijeg odgovora na stimulaciju ovarija, što bi rezultiralo manjom šansom za oplodnju oocite i na kraju rjeđe vijabilnom trudnoćom, potencijalno smanjena kvaliteta oocita i disfunkcijski endometriji³⁵. Suprotne rezultate objavilo je Američko društvo za asistiranu reproduktivnu tehnologiju (engl. *Society for Assisted Reproductive Technologies*; SART)⁵. I dok ostaje nerazjašnjeno ima li razlike, nedvojbeno je da IVF maksimalizira mjesečni fekunditet, osobito u bolesnica s umjerenom i teškom endometriozom, kod kojih postoji strukturalno izmijenjen odnos u zdjelici³⁶.

Što se tiče ovarijskih endometrioma, još uvijek postoje nesuglasice oko njihovog kirurškog odstranjivanja prije ulaska u postupak IVF-a. Za sada nema dokaza da operacijski zahvat u asimptomatskih bolesnica povećava uspješnost IVF-a⁵. Zbog nedostatka smjernica, svaku bi odluku trebalo donijeti zasebno nakon odmjeravanja rizika i koristi liječenja individualno. Potencijalne prednosti kirurškog liječenja u odnosu na IVF bile bi: prevencija rupturiranja endometrioma, olakšan pristup oociti u vrijeme aspiracije, detekcija okul-

tnog maligniteta, izbjegavanje mogućnosti kontaminacije folikularne tekućine endometriotičnim sadržajem pri aspiraciji, prevencija rasta endometrioma. Postoje i izvještaji o razvoju ovarijskih apscesa nakon aspiracije u postupku IVF-a. Potencijalni nedostaci kirurškog liječenja bili bi: kirurška trauma tkiva, kirurške komplikacije, smanjenje ovarijske rezerve nakon ljuštenja ciste, nedostatak dokaza u povećanju uspješnosti IVF-a iza zahvata i veći ekonomski izdaci. Jedan od razumnih pristupa bio bi odlučiti se za operacijski pristup u većih endometrioma, u onih koji ometaju aspiraciju i kod kojih postoji dvojbena UZV nalaz.

U postupku IVF-a kod bolesnica s endometriozom nema razlike u šansi zanošenja pri korištenju GnRH antagonista i GnRH agonista. Iako su protokoli uz oba navedena analoga jednako efektivni, neki daju prednosti GnRH agonistima zbog većeg broja dobivenih zrelih oocita (MII) i embrija u postupku IVF-a³⁷. Primjena ultradugog protokola liječenja (3 – 6 mj.) prije planiranog postupka IVF-a, kod bolesnica s umjerenom i teškom endometriozom utječe na veću šansu zanošenja³⁸. U nastojanju da uspješnost IVF postupka bude i veća, odabir specifičnog protokola i hranjive podloge za embrio mogli bi tome dati doprinos.

KLINIČKI PRISTUP NEPLODNOJ BOLESNICI KOJA BOLUJE OD ENDOMETRIOZE

Liječenje neplodnog para kod kojeg postoji vjerojatnost prisutnosti endometriozne u žene, velik je izazov. Jedna od otežavajućih okolnosti je i činjenica da ne postoje jednoznačne smjernice u rješavanju tog problema, i to zahvaljujući nedostatku prospektivnih istraživanja ili pak njihovim kontradiktornim rezultatima.

Kod neplodne bolesnice kod koje postoji sumnja na minimalnu i blagu endmetriozu, treba donijeti odluku o laparoskopiji prije započinjanja liječenja klomifenom, gonadotropinima i IVF postupkom, radi dijagnostike i potvrde bolesti. Na tu odluku utjecat će brojni faktori: dob bolesnice, trajanje neplodnosti i prisutnost kroničnog zdjeličnog bola. U blažim stadijima endometriozne, u kojima se očekuje visok postotak asimptomatskih bolesnica, postoji vrlo mala korist laparoskopije. Ako se ipak odluči za laparoskopiju, potrebno je ukloniti sve vidljive lezije. Ekspektativni postupak je

razumna opcija općenito u odabiru liječenja neplodnosti nižih stadija endometriozе, ali i nakon učinjene laparoskopije, kod mlađih bolesnica. O prednostima i rizicima operacijskog postupka treba otvoreno razgovarati s bolesnicom uz očekivanje da i ona sudjeluje u odluci. Dob bolesnice jedan je od većih faktora koji utječu na plan liječenja neplodnosti. Kako nakon 35. godine naglo opada fekunditet i raste broj spontanih pobačaja, potrebno je pristupiti intenzivnijim načinom liječenja. Takve bolesnice s endometriozom općenito treba informirati o nešto nižem postotku uspjeha postupka IVF-a uspoređujući ih s bolesnicama kod kojih postoji tubarni faktor neplodnosti.

Kod bolesnica koje boluju od umjerene i teške endometriozе preporučuje se učiniti laparoskopiju i/ili laparotomiju⁵. Iako ne postoje prospektivne studije, retrospektivne su pokazale porast fekunditeta nakon operacijskog uklanjanja vidljivih lezija. Ekspektativni postupak ne preporučuje se. Kada se radi o neplodnim bolesnicama s endometriomima, postoji nedovoljno dokaza koji ukazuju na to da njihovo operativno uklanjanje povisuje uspjeh IVF-a. Ipak, postoji dogovor da se veliki endometriom (> 4 cm) odstrani i radi patohistološke potvrde i radi olakšanog pristupa folikulima pri apiraciji. Prije definitivne odluke o laparoskopskoj cistektomiji bolesnica treba biti upoznata s rizikom smanjenja odgovora nakon stimulacije ovarija u postupku IVF-a koji slijedi iza operacije. Neplodnim bolesnicama s umjerenom i teškom endometriozom, koje su već jednom bile podvrgnute zahvatu zbog liječenja neplodnosti, metode potpomognute oplodnje preporučuju se kao daljnji postupak liječenja neplodnosti, a ne ponovna operacija.

ZAKLJUČAK

Dosadašnja istraživanja govore u prilog multifaktorijskom mehanizmu nastanka endometriozе, odnosno o brojnim genetskim, hormonskim, biokemijskim i imunološkim faktorima koji pridonose njezinu razvoju. I dalje ostaje nedovoljno razjašnjen uzrok neplodnosti u prisutnosti endometriozе. Patogenetski mehanizam nastanka bolesti ostaje još uvijek nedovoljno razjašnjen, što onemogućava stvaranje idealnog pristupa u lije-

čenju neplodnosti bolesnica koje boluju od endometriozе.

LITERATURA

1. Sampson JA. Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation. *Am J Pathol* 1927;3:93-110.
2. Vessey MP, Villard-Mackintosh L, Painter R. Epidemiology of endometriosis in women attending family planning clinics. *BMJ* 1993;306:182-4.
3. NICE Clinical Guidelines Fertility Assessment and Treatment to people with fertility problems. 2004;33.
4. Adamson GD. Endometriosis classification: an update. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2011;23:213-20.
5. Practice Committee of the American society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility. *Fertil Steril* 2012;98:591-8.
6. Haas D, Shebl O, Shamiyeh A, Oppelt P. The rASRM score and the Enzian classification for endometriosis: their strengths and weaknesses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92:3-7.
7. Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril* 2010;94:1609-15.
8. Hughes EG, Fedorkow DM, Collins JA. A quantitative overview of controlled trials in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 1993;59:963-70.
9. Strathy JH, Molgaard CA, Coulam CB, Melton LJ 3rd. Endometriosis and infertility: A laparoscopic study of endometriosis among fertile and infertile women. *Fertil Steril* 1982;38:667.
10. Hasson HM. Incidence of endometriosis in diagnostic laparoscopy. *J Reprod Med* 1981;16:135.
11. Jansen RP. Minimal endometriosis and reduced fecundability: prospective evidence from an artificial insemination by donor programme. *Fertil Steril* 1986;46:141-3.
12. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002;77:1148-55.
13. Garcia-Velasco JA, Arici A. Surgery for the removal of endometriomas before in vitro fertilization does not increase implantation and pregnancy rates. *Fertil Steril* 2004;81:1206.
14. Suzuki T, Izumi S, Matsubayashi H, Awaji H, Yoshikata K, Makino T. Impact of ovarian endometrioma on oocytes and pregnancy outcome in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2005;83:908-13.
15. Schenken RS, Asch RH, Williams RF, Hodgen GD. Etiology of infertility in monkeys with endometriosis: luteinized unruptured follicles, luteal phase defects, pelvic adhesions, and spontaneous abortions. *Fertil Steril* 1984;41:122-30.
16. Bedaiwy MA, Falcone T, Sharma RK, Goldberg JM, Attaran M, Nelson DR et al. Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers: a prospective controlled trial. *Hum Reprod* 2002;17:426-31.
17. Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2001;75:1-10.
18. Donnez J, Smoes P, Gillerot S, Casanas-Roux F, Nisolle M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis. *Hum Reprod* 1998;13:1686-90.

19. Arici A, Matalliotakis I, Goumenou A, Koumantakis G, Fragouli Y, Mahutte NG. Increased pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) concentrations in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2003;49:70-4.
20. Mathur S, Peress MR, Williamson HO, Youmans CD, Maney SA, Garvin AJ et al. Autoimmunity to endometrium and ovary in endometriosis. *Clin Exp Immunol* 1982;50:259-66.
21. Buletti C, Coccia ME, Battistoni S, Borini A. Endometriosis and infertility. *J Assist Reprod Genet* 2010;27:441-7.
22. Cahill DJ, Wardle PG, Maile LA, Harlow CR, Hull MG. Ovarian dysfunction in endometriosis-associated and unexplained infertility. *J Assist Reprod Genet* 1997;14: 554-7.
23. Saito H, Seino T, Kaneko T, Nakahara K, Toya M, Kurachi H. Endometriosis and oocyte quality. *Gynecol Obstet Invest* 2002;53(Suppl 1):46-51.
24. Sifer C, Benifla JL, Bringuier AF, Porcher R, Blanc-Layrac G, Madelenat P et al. Could induced apoptosis of human granulosa cells predict in vitro fertilization-embryo transfer outcome? A preliminary study of 25 women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;103:150-3.
25. Garrido N, Navarro J, Remohi J, Simon C, Pellicer A. Follicular hormonal environment and embryo quality in women with endometriosis. *Hum Reprod Update* 2000;6:67-74.
26. Yoshida S, Harada T, Iwabe T, Taniguchi F, Mitsunari M, Yamauchi N et al. A combination of interleukin-6 and its soluble receptor impairs sperm motility: implications in infertility associated with endometriosis. *Hum Reprod* 2004;19:1821-5.
27. Hughes E, Brown J, Collins J, Farquhar C, Fedorkow DM, Vandekerckhove P. Ovulation suppression for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3:CD000155.
28. Vercellini P, Somigliana E, Vignano P, Abbiati A, Giussi B, Crosignani PG. Surgery for endometriosis-associated infertility: pragmatic approach. *Hum Reprod* 2009;29: 254-69.
29. Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, Farquhar C, Koninckx PR, Olive D. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;1:CD001398.
30. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20:2698-704.
31. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The investigation and management of endometriosis. Guideline No. 24. London: RCOG press, 2006.
32. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2:CD004992.
33. Vercellini P, Pietropaolo G, De Giorgi O, Dagauti R, Pasin R, Crosignani PG. Reproductive performance in infertile women with rectovaginal endometriosis: is surgery worthwhile? *Am J Obstet Gynecol* 2006b;195: 1303-10.
34. Pagidas K, Falcone T, Hemmings R, Miron P. Comparison of reoperation for moderate (stage III) and severe (stage IV) endometriosis-related infertility with in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 1996;65: 791-5.
35. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002;77:1148-55.
36. Soliman S, Daya S, Collins J, Jarrell J. A randomized trial of in vitro fertilization versus conventional treatment for infertility. *Fertil Steril* 1993;59:1239-44.
37. Pabuccu R, Onalan G, Kava C. GnRH agonist and antagonist protocols for stage I-II endometriosis and endometrioma in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril* 2007;88:832-9.
38. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1:CD004635.